

50376
1972
N° d'ordre 250
1

50376
1972
1

THESE

présentée

à l'Université des Sciences et Techniques de Lille

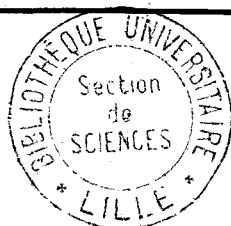
pour obtenir le grade de Docteur ès Sciences Physiques

par

ANDRE VENOT

Maître-Assistant à l'Université

SYNTHESES DE N-(ω -HYDROXYAMYL) CARBOXAMIDES.
ETUDE DES TRANSFORMATIONS
DE N-(ω -HYDROXAMYL) CARBOXAMIDES
ET D'AMINO-5 PENTANOLS-1 SUR NICKEL DE RANEY.



Soutenue le 22 Janvier 1972 devant la Commission d'Examen

MM. GLACET,	Président.
LABLACHE-COMBIER,	Examineur.
SLIWA,	Examineur.
MAITTE,	Membre invité.

UNIVERSITE DES SCIENCES

ET TECHNIQUES DE LILLE

DOYENS HONORAIRES

MM. H. LEFEBVRE, PARREAU.

PROFESSEURS HONORAIRES

M. ARNOULT, Mme BEAUJEU, MM. BEGHIN, BROCHARD, CAU, CHAPPELON, CHAUDRON, CORDONNIER, DEHEUVELS, DEHORNE, DEHORS, FAUVEL, FLEURY, P. GERMAIN, HEIM DE BALSAC, HOCQUETTE, KAMPE DE FERIET, KOURGANOFF, LAMOTTE, LELONG, Mme LELONG, LIEBAERT, MARTINOT-LAGARDE, MAZET, MICHEL, NORMANT, PARISELLE, PASCAL, PAUTHENIER, PEREZ, ROIG, ROSEAU, ROUBINE, ROUELLE, WIEMAN, ZAMANSKY.

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE
DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

M. DEFRETIN René

Professeur de Biologie Marine

PROFESSEURS TITULAIRES

M. BACCHUS Pierre	Astronomie et Calcul Numérique
M. BEAUFILS Jean-Pierre	Chimie Générale
M. BECART Maurice	Physique
M. BLOCH Vincent	Psychophysiologie
M. BLAYS Pierre	Géographie et Aménagement Spatial
M. BONNEMAN Pierre	Chimie Industrielle
M. BONTE Antoine	Géologie Appliquée
M. BOUGHON Pierre	Mathématiques
M. BOURIQUET Robert	Botanique
M. CAPET Marcel-Francis	Institut de Préparation aux Affaires
M. CELET Paul	Géologie Générale
M. CONSTANT Eugène	Physique Industrielle
M. CORSIN Pierre	Paléobotanique
M. DECUYPER Marcel	Mathématiques
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
Mlle	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
Mme	EVARD 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.	GUILBAULT Pierre	Physiologie Animale
M.	HERMAN Maurice	Physique
M.	HUARD DE LA MARRE Pierre	Mathématiques Appliquées
M.	JOLY Robert	Biologie (Amiens)
M.	JOURNEL Gérard	Physique Appliquée
Mle	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
Mle	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.	LITNAFF 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 Ladislav	Physique Industrielle et Radioélectricité
Mme	RENVERSEZ Françoise	Sciences Economiques
M.	ROUSSEAU Jean-Paul	Physiologie Animale
M.	ROYNETTE Bernard	Mathématiques
M.	SALMER Georges	Radio-Electricité et Electronique
M.	SEGUIER Guy	Electronique
M.	SIMON Michel	Psychologie
M.	SMET Pierre	Physique

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

Géographie
Chimie Biologique
Chimie Minérale Appliquée
Informatique
Psychologie
Chimie Minérale
Génie Mécanique
Géologie
Mathématiques

A MON MAITRE,

LE PROFESSEUR CHARLES GLACET.

HOMMAGE DE MA PROFONDE GRATITUDE.

Ces recherches ont été effectuées dans le laboratoire de Chimie Organique 1 de l'Université des Sciences et Techniques de Lille.

Je rends hommage à Monsieur le Professeur Glacet dont la grande expérience et les conseils m'ont permis de mener à bien ce travail.

Monsieur le Professeur Maitte a accepté de venir juger mon travail ; je lui en suis très reconnaissant.

Je remercie également Messieurs les Professeurs Lablache-Combier et Sliwa qui ont bien voulu faire partie de mon Jury.

S O M M A I R E

-:-:-:-:-:-:-:-

PARTIE I.

Synthèse et propriétés des N-(ω -hydroxyamyl) amides 1

PARTIE II.

Etude de l'hydrogénation catalytique de N-(ω -hydroxyamyl) amides 11

PARTIE III.

Cyclisation de monoalkylamino-5 alcanols-1 25

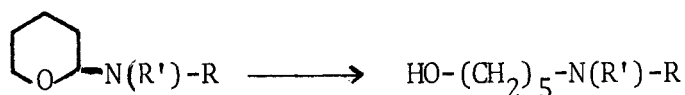
PARTIE IV.

Etude de la transformation de l'amino-5 pentanol-1 51

INTRODUCTION

-:-:-:-:-:-:-

L'hydrogénation catalytique des α -aminotétrahydropyranes est bien connue ; elle conduit facilement aux amino-5 pentanols-1 (R et R' = alkyl ou H) :



A partir d' α -amidotétrahydropyranes, nous avons ainsi préparé des N-(ω -hydroxyamyl) amides (R = alkyl ou H, R' = acyle) ; (Partie I).

Ces alcoylolamides et aminoalcools sont totalement transformés par chauffage en présence de nickel de Raney, dans diverses conditions. La présence d'une fonction alcool primaire en δ de l'azote de la molécule de ces composés permet un rapprochement certain dans l'interprétation des résultats obtenus.

La dégradation des N-(ω -hydroxyamyl) amides porte à la fois sur les fonctions alcool et amide. L'obtention de N-alkylpipéridines, parmi les produits de réaction, laisse supposer la formation intermédiaire d'amino-5 pentanols-1 (Partie II).

La cyclisation des monoalkylamino-5 pentanols-1 (R=alkyl, R'=H) s'effectue, aisément en présence de nickel de Raney ; étendue aux monoalkylamino-5 alcanols-1, elle conduit aux pipéridines α substituées (Partie III).

La formation de pipéridine à partir de l'amino-5 pentanol-1 (R=R'=H) s'accompagne de réactions secondaires. L'étude de l'évolution des produits intermédiaires permet de préciser le schéma réactionnel (Partie IV).

PREMIERE PARTIE

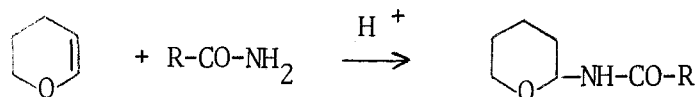
PREPARATION ET PROPRIETES DE N-(ω -HYDROXYAMYL) CARBOXAMIDES.

PARTIE THEORIQUE

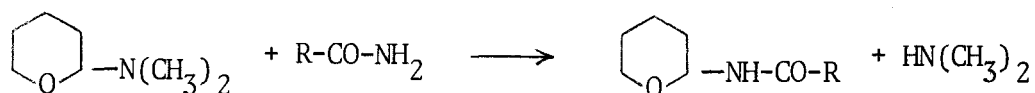
Les N-alcoylolamides ont été obtenus par hydrogénation ménagée des N-(α -tétrahydropyrannyl) carboxamides et par acylation d'amino-5 pentanols-1.

Les tétrahydropyrannylamides qui ont été utilisés sont aisément accessibles par l'une des méthodes suivantes :

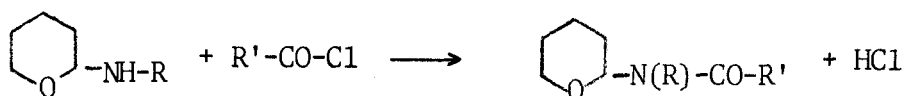
a) Addition d'amides non substitués à l'azote au Δ -2 dihydropyranne ; cette réaction est catalysée par un acide (1,2) :



b) Amidolyse de 1' α -diméthylaminotétrahydropyranne (2) :



c) Amidation d'un α -aminotétrahydropyranne à fonction amine secondaire par action d'un chlorure ou d'un anhydride d'acide (3) :

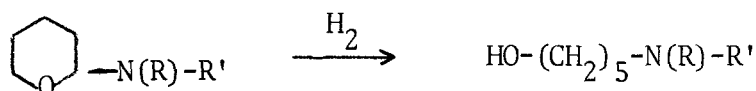


Une base, soude ou triéthylamine salifie l'acide formé.

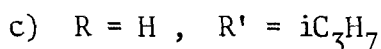
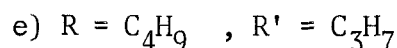
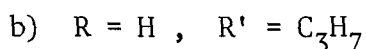
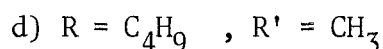
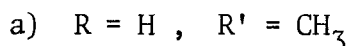
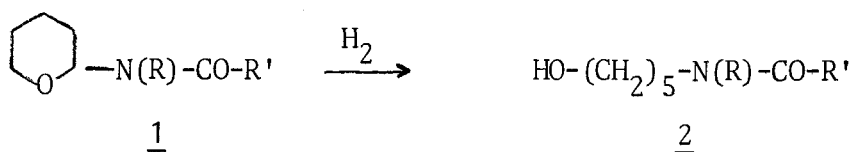
La structure du composé à obtenir détermine la méthode de synthèse à employer. L'étude des propriétés de ces composés entreprise par GLACET et coll. (1,2,3) a été complétée par l'examen de leur hydrogénation.

I. - HYDROGENATION DES N-(α -TETRAHYDROPYRANNYL) CARBOXAMIDES.

L'hydrogénation catalytique des α -aminotétrahydropyrannes effectuée à pression atmosphérique et température ambiante constitue une synthèse facile des amino-5 pentanols-1 (4,5) :



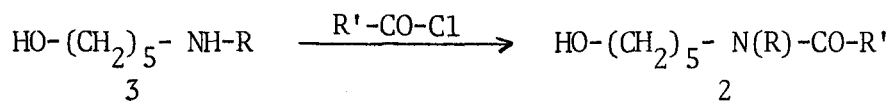
Il est de même possible d'hydrogénolyser le pont époxydique des tétrahydropyrannylamides. La réaction, lente à 100°, nécessite l'emploi de pressions de 80 à 100 atm d'hydrogène ; un chauffage de 5 à 8 h au voisinage de 140° fournit de bons résultats (6).



Dans la plupart des cas la transformation du produit n'est pas totale, et la prolongation de l'hydrogénation ne semble pas améliorer le résultat. On note la formation d'une faible quantité d'amines volatiles. Après séparation d'un produit de tête, la première distillation fractionnée permet d'obtenir les N-alcoylolamides 2 purs avec des rendements

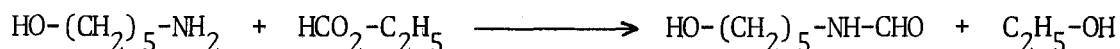
voisins de 90 %. Les résultats obtenus indiquent que l'ouverture du cycle des tétrahydropyrannylamides par hydrogénation catalytique est possible à 140°, sans modification importante de la fonction amide ni de la fonction alcool de produit final.

Ces composés sont également obtenus à partir d'amino-5 pentanols-1 3 par action d'un chlorure ou d'un anhydride d'acide en présence de lessive de soude ou de triéthylamine. Dans ce dernier cas il est nécessaire de libérer la fonction alcool par saponification à la température ambiante.



Le N-(α-tétrahydropyrannyl) formamide 1f (R = R' = H) est un cas particulier. L'hydrogénation de ce composé en solution alcoolique ou dans le dioxanne dans les conditions usuelles conduit à un mélange de produits accompagné d'une quantité importante de résidus non distillables. L'analyse par CCM et CPV des fractions recueillies ne fait apparaître qu'une faible quantité d'alcoylolamide impur.

Le N-(ω-hydroxyamyl) formamide est cependant facilement préparé par action du formiate d'éthyle sur l'amino-5 pentanol-1 :



Porté en autoclave en présence de nickel de Raney, pendant 12 h à 140°, sous pression d'hydrogène, il subit une décomposition partielle et on ne récupère que 77 % de la quantité initiale de produit. L'analyse des autres fractions n'a pas donné de résultats précis.

La décomposition des formamides du type R-NH-CHO sur nickel divisé à 400° (7), ou en présence de nickel de Raney à 200° (8) a été signalée ; les résultats diffèrent suivant la température et la nature du substituant porté par l'azote.

Puisque le N-(ω-hydroxyamyl) formamide est assez stable dans les conditions de l'hydrogénation, la décomposition du N-(α-tétrahydropyrannyl) formamide, totale dès 140°, doit être due à la présence du substituant hétérocyclique.

II.- PROPRIETES ET IDENTIFICATION DES N-(ω -HYDROXYAMYL) CARBOXAMIDES.

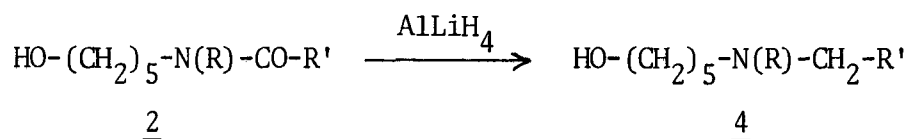
En l'absence de nickel de Raney ces produits ont une bonne stabilité thermique ; ils sont généralement obtenus purs dès la première distillation ce qui est vérifié par le dosage d'hydrogène mobile effectué selon la méthode de DELABY et SABETAY.

Chromatographiés sur couche mince de silicagel, ils ne présentent qu'une seule tache ; on a observé la présence d'une impureté basique lors de certaines préparations du N-(ω -hydroxyamyl) acétamide. Ce produit est rapidement purifié par agitation en solution alcoolique avec des résines échangeuses d'ions forme acide.

La présence de deux groupements hydrophyles rend ces composés très solubles dans l'eau.

Les spectres IR présentent les fréquences caractéristiques des absorptions dues aux fonctions amides et alcools.

La réduction de la fonction amide par AlLiH_4 selon (9) a fourni les amino-alcools 4 avec des rendements de l'ordre de 95 % en opérant dans le tétrahydrofuranne :



PARTIE EXPERIMENTALE

Les chromatogrammes en couche mince ont été effectués sur gel de silice. Le chloroforme utilisé dans les mélanges de solvants est agité avant usage avec 20 % de son volume d'une solution d'ammoniaque à 20 %, puis décanté. La visualisation est effectuée à la vapeur d'iode.

a) N-(ω -hydroxyamyl) acétamide 2a

35,7 g de tétrahydropyranylacétamide, 10 g de nickel de Raney et 60 cm³ d'éthanol absolu sont agités pendant 8 h à 145° en autoclave. La pression initiale est voisine de 90 atm d'hydrogène ; sa variation indique approximativement la fin de l'opération. Après refroidissement, le catalyseur est décanté puis lavé à l'éthanol ; l'alcool et le produit sont distillés sous vide partiel. On note la formation d'une faible quantité de bases volatiles entraînée lors de l'élimination du solvant.

La distillation fractionnée permet de séparer facilement un produit de tête et le tétrahydropyranylacétamide (transformé 94 %) de l'alcoylolamide. Celui-ci est obtenu avec un rendement de 91 %.

L'hydrogénation en phase aqueuse s'effectue avec un rendement de 82 % (taux de transformation : 88 %).

N-(ω -hydroxyamyl) acétamide :

$E_{b_{0,3}} = 143^\circ$; $n_D^{24} = 1,4727$, $d_4^{24} = 1,020$; $F = 12,5 - 13,2^\circ$ (capillaire).

RM : calc. : 39,66, tr. : 39,92.

Analyse $C_7H_{15}NO_2$: calc. % : C 57,90 H 10,49 N 9,65
tr. % : 57,87 10,41 9,55

IR : 3300 (F), 1650 (F), 1545 (F), 1050 cm⁻¹.

La préparation de ce composé par amidation de l'amino-5 pentanol-1 a été brièvement signalée (10).

Hydrolyse : 14,5 g d'alcoylolamide et un excès de soude à 15 % sont portés à ébullition pendant 2 h 30. Des extractions à l'alcool isoamylique permettent de récupérer par distillation 91 % de la théorie d'amino-5 pentanol-1 $Eb_{10} = 113^{\circ}$, $F = 36^{\circ}$ identique à un échantillon de synthèse (11).

Réduction : On ajoute 21,75 g d'alcoylolamide dans 70 cm³ de tétrahydrofurane à 11,4 g de $AlLiH_4$ en présence de 300 cm³ du même solvant. La solution est maintenue à 30-35° pendant la durée de l'addition, portée 5 h à 45-50° puis 7 h à reflux. Après hydrolyse et extractions à l'éther, on récupère par distillation 16,3 g (Rdt = 83 %) d'éthylamino-5 pentanol-1 $Eb_{12} = 117^{\circ}$, $n_D^{23} = 1,4551$, $F = 14^{\circ}$ identique à un échantillon de synthèse (12).

b) N-(ω-hydroxyamyl) butyramide 2b

33,2 g de N-(α-tétrahydropyranyl) butyramide hydrogénés dans les conditions précédentes ont fourni 29,6 g (Rdt = 96 %, transformé = 90 %) d'alcoylolamide.

N-(ω-hydroxyamyl) butyramide $C_9H_{19}NO_2$:

$Eb_{0,3} = 151^{\circ}$; $n_D^{25,7} = 1,4691$, $d_4^{25,7} = 0,9815$.

RM : calc. : 48,9 ; tr. : 49,16.

Hydrogène mobile : calc. : 1,00 ; tr. : 0,995.

IR : 3300 (F), 1645 (F), 1545 (F), 1050 cm⁻¹.

Préparation par amidation de l'amino-5 pentanol-1. : On ajoute 42,87 g d'anhydride butyrique dans 43 cm³ d'éther à une solution de 14 g d'aminoalcool, 0,54 mole de soude à 35 % et 30 cm³ d'éther. L'addition est effectuée à -5°, on porte ensuite 30 mn à 0° puis 2 h à 20°; l'éther est évaporé et la phase aqueuse laissée une nuit à 20°. On ajuste ensuite le pH à 7,5-8 par addition d'acide chlorhydrique puis relargue par du carbonate de potassium et extrait au chloroforme. On distille 20,3 g (Rdt = 87 %) d'alcoylolamide 2b identique au produit ci-dessus.

Réduction : 17,32 g de N-(ω-hydroxyamyl) butyramide ont été traités par 7,62 g de AlLiH_4 selon le procédé déjà décrit. On isole par distillation 14,95 g (Rdt = 94 %) de butylamino-5 pentanol-1 $\text{Eb}_{11} = 135^\circ$, $F = 31,5-32,5^\circ$ identique à un échantillon de synthèse préparé selon (5).

c) N-(ω-hydroxyamyl) isobutyramide 2c.

41,4 g de N-(α-tétrahydropyranyl) isobutyramide hydrogénés dans les conditions habituelles ont fourni 30,25 g (Rdt = 89 %, transformé = 82,5 %) d'alcoylolamide.

N-(ω-hydroxyamyl) isobutyramide $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_2$:

$\text{Eb}_{0,3} = 144-145^\circ$; $n_D^{24} = 1,4667$, $d_4^{24} = 0,9781$.

RM : calc. : 48,90 ; tr. : 49,13.

Hydrogène mobile : calc. : 1,00 ; tr. : 0,997.

IR : 3300 (F), 1645 (F), 1545 (F), 1050 cm^{-1} .

Préparation par amidation de l'amino-5 pentanol-1 : On ajoute 31,95 g de chlorure de l'acide isobutyrique dans 32 cm^3 d'éther à une solution de 15,47 g d'aminoalcool, 0,6 mole de soude à 35 %, et 30 cm^3 d'éther selon le procédé déjà décrit. La saponification de la fonction ester est favorisée par l'addition d'un peu d'alcool ce qui permet d'obtenir un milieu homogène. On isole par distillation 26 g (Rdt = 95 %) d'alcoylolamide 2c identique au produit ci-dessus.

Réduction : 27,85 g de N-(ω-hydroxyamyl) isobutyramide sont traités par 11,8 g de AlLiH_4 selon le procédé déjà décrit. On a distillé 25,20 g (Rdt = 98 %) d'isobutylamino-5 pentanol-1 purifié ultérieurement par salification afin d'éliminer des impuretés non basiques. L'échantillon obtenu est identique au produit de l'hydrogénation selon (4) de l' α - isobutylaminotétrahydropyranne.

Isobutylamino-5 pentanol-1 $\text{C}_9\text{H}_{21}\text{NO}$:

$\text{Eb}_{12} = 128-129^\circ$; $n_D^{23} = 1,4518$, $d_4^{23} = 0,883$.

RM : calc. : 48,99 ; tr. : 48,64.

Analyse : calc. % N : 8,79 ; tr. : 8,75.

d) N-(ω-hydroxyamyl) N-butylacétamide 2d

39,86 g de N-(α-tétrahydropyrannyl) N-butylacétamide hydrogénés dans les conditions habituelles ont fourni 33,26 g (Rdt = 90 %, transformé = 93 %) d'alcoylolamide.

N-(ω-hydroxyamyl) N-butylacétamide $C_{11}H_{23}NO_2$:

$Eb_{0,5} = 142-142,5^\circ$; $n_D^{20} = 1,4702$, $d_4^{20} = 0,965$.

RM : calc. : 58,47 ; tr. : 58,18.

Hydrogène mobile : calc. : 1,00 ; tr. : 1,00.

IR : 3450 (F), 1620 (F), 1050 cm^{-1} .

Préparation par amidation du butylamino-5 pentanol-1 : à 23,89 g d'aminoalcool, 3,03 g de triéthylamine et 30 cm^3 de benzène sec on ajoute à 10° une solution de 30,6 g d'anhydride acétique, 33,3 g de triéthylamine et 23 cm^3 de benzène sec. On laisse ensuite 2 h à 20°. Le benzène est distillé sous vide partiel, on ajoute 90 cm^3 d'éthanol et amène à pH 8 par addition de soude pour hydrolyser l'excès d'anhydride, puis laisse 12 h à 20°.

Le pH est amené à 6 par addition d'acide chlorhydrique et l'alcool est évaporé sous vide partiel ; des extractions à l'éther fournissent 32,8 g d'un produit impur. Après saponification de la fonction ester par une solution de soude 2,5 N à température ambiante, suivie d'extractions à l'éther, on isole par distillation 25,15 g (Rdt = 83 %) d'alcoylolamide 2d identique au produit ci-dessus.

e) N-(ω-hydroxyamyl) N-(butylbutyramide 2e.

39,78 g de N-(α-tétrahydropyrannyl) N-butylbutyramide hydrogénés dans les conditions habituelles ont fourni 37,8 g (Rdt = 94 %) d'alcoylolamide.

N-(ω-hydroxyamyl) N-butylbutyramide $C_{13}H_{27}NO_2$:

$Eb_{O,4} = 146^\circ$; $n_D^{21,2} = 1,4681$, $d_4^{21,2} = 0,9456$.

RM : calc. : 67,71 ; tr. : 67,42.

Hydrogène mobile : calc. : 1,00 ; tr. : 0,995.

Préparation par amidation du butylamino-5 pentanol-1 : 39,54 g d'anhydride butyrique dans 40 cm³ d'éther sont ajoutés à une solution de 19,90 g d'aminoalcool, 0,5 mole de soude à 35 % et 40 cm³ d'éther selon le procédé déjà décrit. On récupère par distillation 25,4 g (Rdt = 88 %) d'acoylolumide 2e identique au produit ci-dessus.

Réduction : 30,52 g de N-(ω-hydroxyamyl) N-butylbutyramide ont été traités par 9,15 g de $AlLiH_4$ selon la méthode habituelle. On distille 27,30 g (Rdt = 95 %) de dibutylamino-5 pentanol-1 $Eb_g = 145^\circ$, $n_D^{23} = 1,4533$, identique à un échantillon de synthèse obtenu par hydrogénation d'une solution alcoolique d' α-dibutylaminotétrahydropyranne (13) en présence de nickel de Raney.

f) N-(ω-hydroxyamyl) formamide 2f.

Hydrogénation du N-(α-tétrahydropyrannyl)formamide : deux essais effectués dans les conditions usuelles dans l'éthanol et le dioxanne ont fourni des résultats voisins :

Amidoépoxyde	Solvant (cm ³)	NiR (g)	T° (°C)	Durée (h)	Distillat (g)	Résines (g)
39,6 g	Ethanol	10,5	140	5	15,4	14,5
22 g	65 Dioxanne	8	140	11	10,76	8,55
	60					

La distillation du produit brut semble s'effectuer avec décomposition et fournit des fractions d'indices de réfraction différents.

CCM : (CH-Cl₃, CH₃-OH : 80/15) le chromatogramme des fractions de la distillation présente de nombreuses taches dont une a le même Rf que l'acoylolumide de synthèse.

DEUXIEME PARTIE

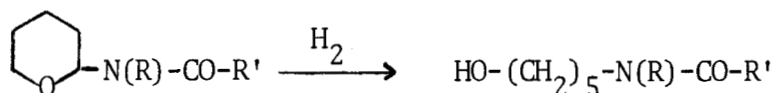
-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

HYDROGENATION CATALYTIQUE DE N-(ω -HYDROXYAMYL) CARBOXAMIDES.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

PARTIE THEORIQUE

L'hydrogénation catalytique des N-(α -tétrahydropyrannyl) amides à 140°, sous pression, est une bonne méthode de préparation des N-(ω -hydroxyamyl) amides :



Effectuée à température plus élevée, la même opération fournit des résultats complexes. Dans les essais d'hydrogénation à 185°, en présence de nickel de Raney et sous pression, on constate que la formation des produits recueillis fait intervenir des réactions portant à la fois sur les fonctions amide et alcool des N-(ω -hydroxyamyl) amides.

En absence d'hydrogène et de catalyseur, la bonne stabilité thermique de ces alcoylolamides permet de les chauffer sans décomposition pendant plusieurs heures à 180°-200°. Par contre, en présence de nickel de Raney, le chauffage sous vide partiel fournit des produits qui résultent uniquement de la dégradation de la fonction alcool.

L'hydrogénation catalytique d'hydroxyamides a été tentée auparavant par OEDA (14) puis par D'IANNI et ADKINS qui ont examiné des composés ayant la structure $R-CHOH-(CH_2)_n-CO-N(R)_2$ (15). Les nombreuses propriétés du nickel de Raney ont souvent été détaillées, en particulier par PAUL (16).

I. - TRANSFORMATION DU N-(ω -HYDROXYAMYL) ACETAMIDE EN PRESENCE DE NICKEL DE RANEY.

Une fraction volatile est recueillie par chauffage du produit en présence de nickel de Raney sous vide partiel (tableau II). Le procédé utilisé permet d'éviter l'hydrogénation de la fonction amide. Le distillat est composé de N-butylacétamide et de N-acétyl Δ -2 pipéridéine dont la formation est résumée dans la figure 1 :

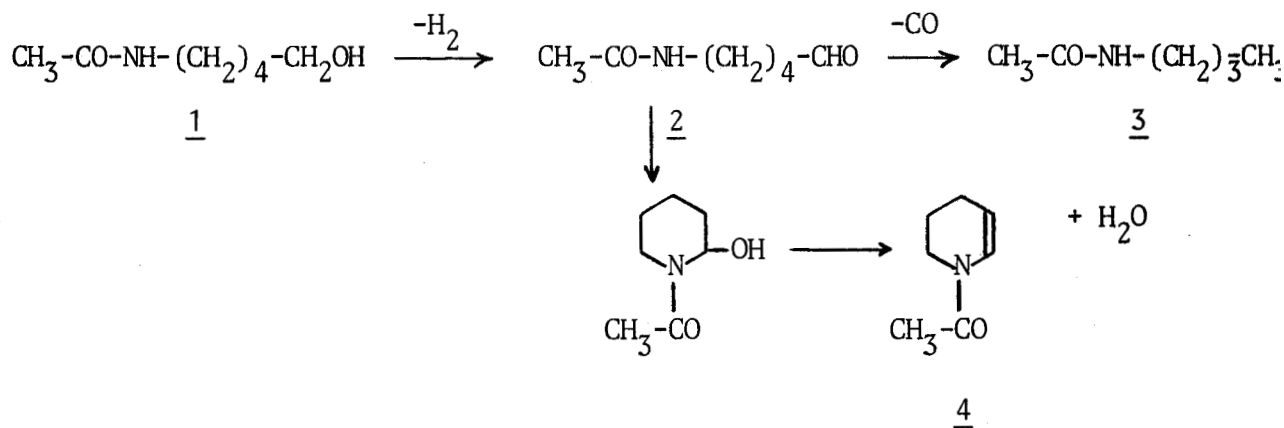
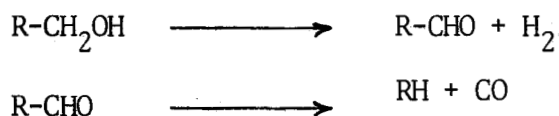


Fig. 1.

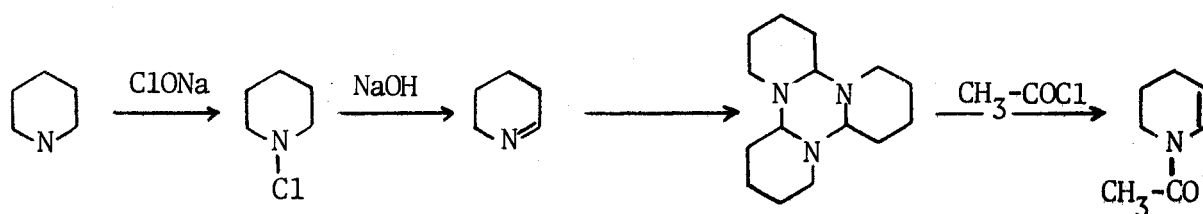
Les réactions de dégradation des alcools en présence de divers catalyseurs sont connues depuis les travaux de SABATIER et SENDERENS (17). Ces transformations s'effectuent aussi en présence de nickel de Raney (18), mais la déshydrogénation d'alcools primaires est souvent incomplète, de plus cette réaction est suivie de la décarbonylation de l'aldéhyde (17, 18) :



Dans les conditions utilisées pour la dégradation du N-(ω -hydroxyamyl) acétamide, il n'a pas été possible de caractériser l'aldéhyde intermédiaire 2 mais uniquement ses produits de transformation. La décarbonylation fournissant le N-butylacétamide 3 est en concurrence avec la réaction de cyclisation intramoléculaire qui conduit à la N-acétyl Δ -2 pipéridéine 4 après élimination d'eau. La condensation d'amide et d'aldéhyde constitue une préparation bien connue des N-acylénamines (19).

Un mélange de ces deux produits a été obtenu dans divers essais effectués par chauffage de l'alcoylolamide avec des quantités variables de nickel de Raney. Une proportion élevée de catalyseur, ainsi qu'une augmentation de température diminuent la durée de l'opération. Il est difficile d'effectuer des analyses quantitatives précises des fractions recueillies ; on constate cependant que le N-butylacétamide constitue toujours le composé le plus abondant du mélange. D'autre part, la reproductibilité exacte de ces opérations n'est pas réalisable, ceci peut être du à la masse importante de catalyseur qui empêche une distillation complète des produits, ainsi qu'au maintien de la température.

La N-acétyl Δ -2 pipéridéine a été séparée du N-butylacétamide par CPV préparative. Ses constantes, spectres IR et de RMN sont en accord avec un échantillon synthétisé selon SCHOPF (20) par acylation de la tripipéridéine obtenue suivant DELEPINE (21).



La formation prépondérante du produit de décarbonylation 3 dans la dégradation de l'alcoylolamide indique que la présence du substituant acétyle sur l'atome d'azote défavorise la réaction de cyclisation intramoléculaire conduisant à N-acétyl Δ -2 pipéridéine.

II. - HYDROGENATION DE N-(ω -HYDROXYAMYL) AMIDES.

Les alcoylolamides ont été hydrogénés à 185° en présence de

nickel de Raney ; les conditions sont décrites dans la partie expérimentale. Des résultats voisins sont obtenus en opérant sans solvant ou en solution dans le dioxanne, utilisable en se plaçant à température inférieure à 200° afin d'éviter sa décomposition (15). L'hydrogénation directe du N-(α-tétrahydropyranyl) acétamide, à 185°, ou de l'alcoylolamide qui en dérive, ne fait apparaître que quelques différences dans la composition de la fraction de produits transformés (tableau I).

R-CO-NH-(CH ₂) ₅ -OH	Transformé (%)	Composition de la fraction transformée (% en poids)					
		3	5	6	9	7	Résidus
R = CH ₃	60	33,5	traces	traces	16	36,1	14,6
R = C ₃ H ₇	75	33	1	"	38	18	10
 -NH-CO-CH ₃	100	45,8	5,5	"	22	20,5	4,6

L'hydrogénation des N-(α-tétrahydropyranyl) amides s'effectue, comme on l'a vu, dès 140°, avec d'excellents rendements. Les transformations ultérieures de l'alcoylolamide se produisent soit par déshydrogénation de la fonction alcool (voie A), soit par hydrogénation de la fonction amide (voie B). Les principales réactions sont schématisées dans la figure 2.

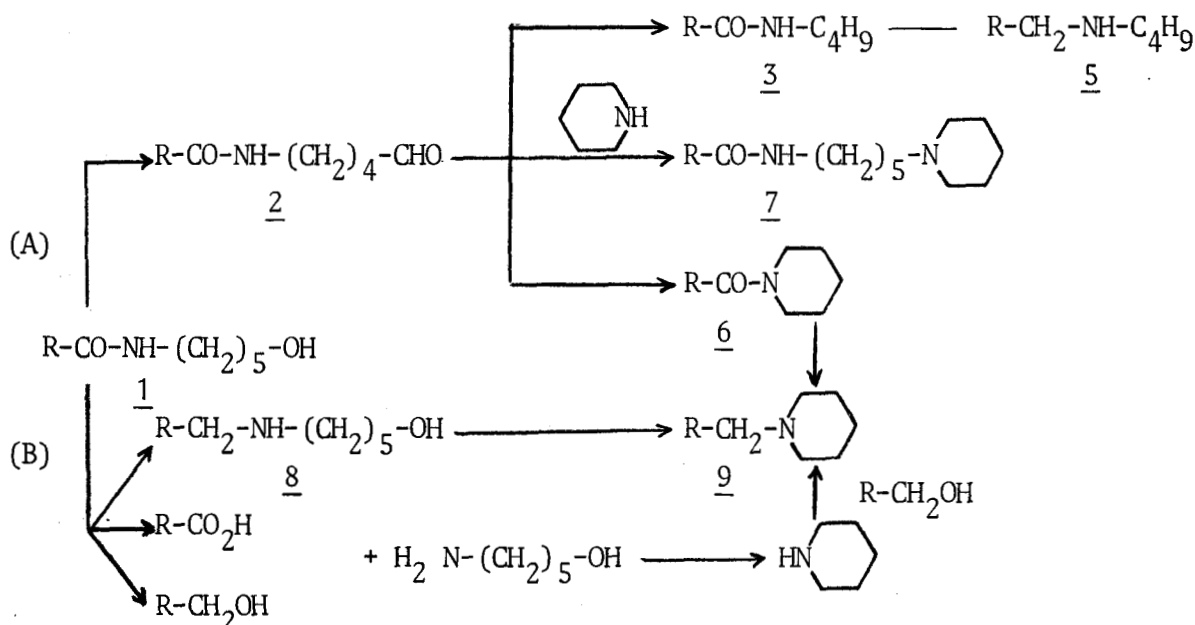
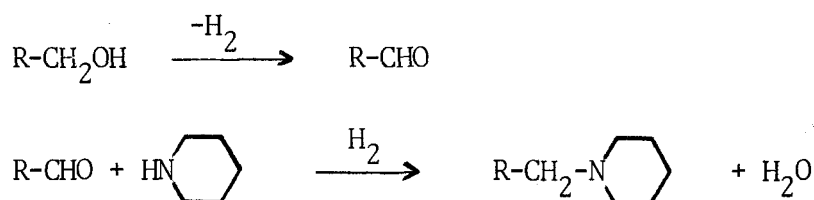


Fig. 2.

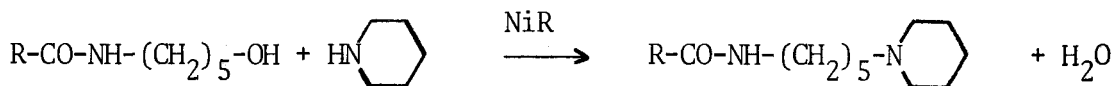
a) Déshydrogénation de la fonction alcool (voie A).

Comme nous l'avons indiqué dans le paragraphe précédent, la déshydrogénation de la fonction alcool de 1 conduit à l'intermédiaire 2 puis au N-butylamide 3. La N-acétylpipéridine 6, qui n'est obtenue qu'à l'état de traces, résulte de l'hydrogénation de la N-acétyl Δ-2 pipéridéine.

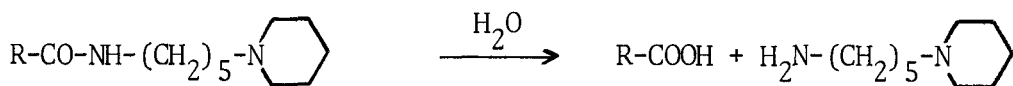
Le composé intermédiaire 2 peut encore alkyler la pipéridine présente dans le milieu. L'alkylation des amines non tertiaires par les alcools primaires en présence de catalyseurs d'hydrogénation est une réaction bien connue (22). On obtient d'excellents rendements à partir de la pipéridine dans des conditions voisines de celles que nous avons utilisées (23) :



Nous avons vérifié que le N-(ω-pipéridinoamyl) amide 7 pouvait être obtenu avec de bons rendements à partir de l'alcoylolamide 1 :



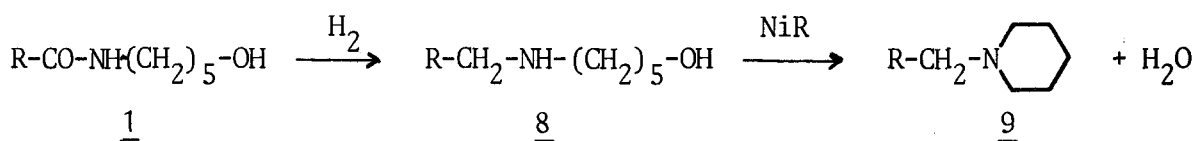
Des exemples analogues d'alkylation de la pipéridine ont été récemment signalés (24). Les N-(ω-pipéridinoamyl) amides peu connus ont été caractérisés par leur produit d'hydrolyse en milieu acide :



b) Transformation de la fonction amide (voie B).

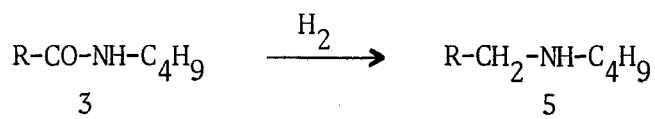
L'hydrogénation de la fonction amide du N-(ω-hydroxyamyl) amide 1 fournit un ω-alkylaminopentanol 8 qui n'a jamais pu être caractérisé. Les transformations de ces composés en présence de nickel de Raney

ont été étudiées dans la troisième partie de ce travail. Nous avons pu vérifier que la cyclisation en N-alkylpipéridine 9 s'effectuait avec d'excellents rendements (25). L'alkylation de l'azote par la fonction alcool est dans ce cas une réaction intramoléculaire :



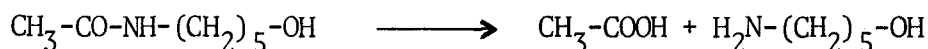
Cette pipéridine peut aussi se former par hydrogénation de 6.

La N-alkylbutylamine 5 se forme à partir de l'amide 3.



Dans les conditions utilisées, cette réaction est loin d'être totale. Par exemple, après avoir hydrogéné le N-butylacétamide 11 h à 180° en présence de nickel de Raney sous pression d'hydrogène, on récupère 87 % du produit de départ inchangé. D'IANNI et ADKINS ont constaté un résultat semblable (15). L'utilisation de températures supérieures à 200° est indiquée pour effectuer la réduction d'amides en présence de nickel de Raney (26).

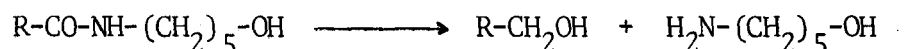
Une réaction secondaire inévitable est due à la présence d'eau formée dans le milieu. Dans les conditions utilisées, elle conduit à une hydrolyse partielle des amides (27) ; nous l'avons vérifiée dans le cas du N-(ω-hydroxyamyl) acétamide :



L'acide acétique est facilement mis en évidence par formation d'acétanilide ; si l'opération est menée en milieu aqueux, la quantité d'acide formé devient importante, on obtient de plus les produits de transformation de l'ω-aminopentanol. La présence d'acide perturbe l'isolement des composants de mélange. L'utilisation d'un solvant comme le dioxanne ne permet pas d'éliminer totalement cette réaction accessoire.

L' amino-5 pentanol-1 n'est pas isolable dans ces opérations. L'étude de sa transformation en présence de nickel de Raney est détaillée dans le quatrième chapitre de ce mémoire. Il fournit en grande partie de la pipéridine.

L'hydrogénolyse de la liaison azote-carbonyl peut aussi avoir lieu (27,28), ce qui constitue un autre mode de formation de l' amino-5 pentanol-1:



L'alcool primaire et l' ω -aminopentanol sont des intermédiaires qui ne peuvent être caractérisés. Il est possible que les N-alkylpipéridines recueillies soient, en partie, le produit d'alkylation de la pipéridine par l'alcool $\text{R-CH}_2\text{OH}$.

Les réactions décrites précédemment peuvent aussi avoir lieu à partir du N-butylamide 3 et du N-(ω -pipéridinoamyl) amide 7. Cependant, nous n'avons pas constaté la présence d'autres composés en quantité suffisamment importante pour pouvoir être caractérisés.

Le schéma réactionnel que nous proposons pour l'hydrogénation catalytique des N-(ω -hydroxyamyl) amides est complété par l'étude de la cyclisation des monoalkylamino-5 pentanols-1, et, de la transformation de l' amino-5 pentanol-1, en présence de nickel de Raney.

PARTIE EXPERIMENTALE

La pureté des N-(ω -hydroxyamyl) amides préparés est vérifiée par CCM. Dans le cas du N-(ω -hydroxyamyl) acétamide, les impuretés parfois observées sont éliminées par agitation du produit en solution alcoolique en présence d'un peu de résines échangeuses d'ions forme acide.

Le nickel de Raney utilisé est du type W2 préparé selon (29) ; un lavage incomplet à l'eau laisse un catalyseur basique employé dans la synthèse de deux produits signalés ci-dessous.

Les chromatogrammes en phase vapeur ont été effectués à l'aide d'un appareil Perkin Elmer type F 20. Pour l'analyse des amides on a utilisé une colonne de longueur 2m, diamètre 1/8 de pouce remplie de chromosorb P 60-80 mesh à 15 % de Carbowax 20 M et 2 % de Versamid 900. Les amines ont été analysées à l'aide d'une colonne identique remplie de chromosorb P 60-80 mesh à 15 % de Carbowax 20 M et 5 % de potasse.

Les séparations par chromatographie préparative ont été effectuées sur un appareil Autoprep 705 Aerograph.

Les chromatogrammes en couche mince ont été faits sur gel de silice. Le chloroforme utilisé dans les mélanges de solvants indiqués est agité avant usage avec 20 % de son volume d'une solution d'ammoniaque à 20 %, puis décanté.

La visualisation est faite à la vapeur d'iode.

Les spectres IR ont été obtenus à l'aide d'un appareil Perkin Elmer modèle 21.

Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil Varian A 60, la référence interne est le tétraméthylsilane.

I. - TRANSFORMATION DU N-(ω -HYDROXYAMYL) ACÉTAMIDE PAR CHAUFFAGE EN PRESENCE DE NICKEL DE RANEY.

Le catalyseur, pesé sous alcool, est décanté puis lavé

plusieurs fois à l'éther. Il est introduit dans un petit ballon à colonne Crismer avec l'alcoylolamide ; un léger chauffage sous vide élimine le reste du solvant. On amène à la température et pression indiquées dans le tableau II et distille lentement.

Tableau II. - Transformation du N-(ω -hydroxamyl) acétamide par chauffage en présence de nickel de Raney.

Essai	Produit (g)	NiR (g)	T (°C)	P (mm)	Distillat (g)	Transformé (%)
1	10	2	190-200	1-0,5	8,44	50
2	10	5	"	"	7,40	82
3	5	0,5	200-220	10-15	3,61	100
4	5	1	"	"	3,60	100
5	5	3	"	"	3,73	100

Dans l'essai n° 3 la distillation, très lente, doit être terminée dans le vide d'une pompe à huile. L'alcoylolamide non transformé est séparé du mélange d'amides par distillation. Par CPV (conditions indiquées auparavant, température : 220°), on constate que les essais 3 et 4 fournissent la proportion la plus élevée en N-acétyl Δ -2 pipéridéine, voisine de 50 %.

La N-acétyl Δ -2 pipéridéine a été isolée pure par CPV préparative à l'aide d'une colonne de 6 m de longueur remplie de chromosorb P 60-80 mesh à 30 % de silicone SE 30 (température : 220°). Le produit recueilli est identique à un échantillon de synthèse préparé selon SCHOPF (20) qui n'indique que le point d'ébullition.

N-acétyl Δ -2 pipéridéine $C_7H_{11}NO$:

$Eb_{10} = 99-100^\circ$; $n_D^{23} = 1,5165$, $d_4^{23} = 1,038$.

IR : $\nu_{C=O} = 1660\text{ cm}^{-1}$ (F). Litt. (30) : 1642, 1673 cm^{-1} (CCl_4).
(Même en solution dans CCl_4 , nous n'avons pas pu différencier les absorptions dues à la fonction amide et à la liaison éthylénique).

RMN (CCl_4) : 6,6 et 7,05 ppm 2 doublets (un H en 2) ; 4,85 ppm multiplet (un H en 3) ; 3,55 ppm multiplet (CH_2 en 6) ; 1,95 ppm massif dont un singulet à 2,03 ppm (7 H).

L'hydrogénation d'une solution alcoolique de ce composé , effectuée à pression atmosphérique et à température ambiante en présence de nickel de Raney, fournit après élimination du solvant un produit identique à un échantillon de N-acétylpipéridine de synthèse.

La N-acétylpipéridine a été identifiée par ses constantes et par comparaison avec un échantillon de synthèse des spectres IR et de RMN.

II. - HYDROGENATION DE N-(ω -HYDROXYAMYL) AMIDES.

Mode opératoire.

Le nickel de Raney est pesé dans l'éthanol, décanté, lavé à l'éther éthylique puis à l'éther de pétrole ou au dioxanne si celui-ci est employé comme solvant ; il est versé dans l'autoclave et décanté à nouveau. On ajoute le produit, puis introduit l'hydrogène sous une pression initiale d'environ 90 atm ; l'autoclave est ensuite porté à 185° et agité pendant 13 h.

Après refroidissement, on vérifie que les gaz évacués ne contiennent pas d'amines volatiles. Le catalyseur est décanté puis lavé au méthanol ou à l'aide du dioxanne. Les acides sont séparés soit par chromatographie sur une colonne de résines échangeuses d'ions forme basique, soit plus simplement par une courte agitation avec de la potasse en pastilles. Les amines sont salifiées par addition d'acide chlorhydrique 10 N jusqu'à pH 7 ; le solvant est évaporé sous pression réduite à température peu élevée. La récupération des produits peut s'effectuer suivant deux procédés.

- Les composés non basiques sont séparés de la solution aqueuse de sels d'amines par extraction continue, soit à l'éther (en raison de la faible solubilité des produits, la percolation dure plus de 100 h, essai 1), soit au chloroforme (un peu de chlorhydrate d'amine vient souiller les

produits extraits, essai 3). Après élimination du solvant, on distille les amides 3a et 6a puis l'alcoylolamide 1a non transformé. Les composés basiques 5a, 7a et 9a sont récupérés de la phase aqueuse par addition d'un excès de potasse à froid, suivie d'extractions à l'ether et au chloroforme. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium puis distillées sous vide partiel.

- Dans l'essai 2, la solution aqueuse récupérée après évaporation du dioxanne est additionnée d'un excès de potasse à froid, puis extraite plusieurs fois à l'éther et au chloroforme. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium, et distillées sous pression réduite. On isole ainsi les amines légères 5b et 9b des amides 3b et 6b et d'une dernière fraction contenant le N-(ω -hydroxyamyl) butyramide 1b non transformé et le N-(ω -pipéridinoamyl) butyramide 7b.

On salifie ce dernier mélange par de l'acide chlorhydrique 10N et extrait l'alcoylolamide 1b au chloroforme. De la solution aqueuse, on récupère le composé basique 7b par addition de potasse à froid et extractions au chloroforme. (Les deux derniers produits récupérés contiennent quelques impuretés décelées en CCM).

On a reporté dans le tableau III la composition en grammes des différentes fractions isolées dans les trois essais.

Tableau III. Hydrogénation catalytique des alcoylolamides $R-CO-NH-(CH_2)_5-OH$ et du N-tétrahydropyranyll acétamide à 185°.

Essai	Produit (g)	NiR (g)	Solvant (cm ³)	Fractions isolées (en g)				
				<u>5+9</u>	<u>3+6</u>	<u>7</u>	<u>1</u>	Résidus
1	<u>1a</u> R=CH ₃	80: 24	sans	5	10,60	11,44	32,5	4,66
2	<u>1b</u> R=C ₃ H ₇	50: 20	dioxanne 100	10,59	8,67	4,72	12,32	2,70
3	 -NH-CO-CH ₃	64: 24	dioxanne 120	12,51	19,80	8,88	traces	2,0

Analyse et identification des composés.

a) Les fractions d'amines 5 et 9 ont été analysées par CPV dans les conditions indiquées précédemment (température : 140°).

Dans les essais 1 et 2, les N-alkylbutylamines 5 n'ont pu être caractérisées que par CPV. Dans l'essai 3, on a mis en évidence la N-butylpipéridine (1 %, par CPV) ; on note des traces d'impuretés non identifiées.

N-éthylpipéridine 9a : Elle est identifiée par CPV, spectre IR et par le point de fusion de son picrate $F_{\text{inst.}} = 167,5^{\circ}$, inchangé en mélange avec un échantillon authentique (31).

N-butylpipéridine 9b : identifiée par CPV, spectre IR et par son picrate, $F_{\text{inst.}} = 131,5^{\circ}$, inchangé en mélange avec un échantillon authentique (32).

N-éthylbutylamine 5a : identifiée dans l'essai 3 par comparaison avec un échantillon synthétisé selon (33).

b) Les mélanges d'amides 3 et 6 ont été analysées par CPV (température : 220°) ; les N-acylpipéridines 6a et 6b, qui représentent moins de 2 % des fractions obtenues dans les essais 1 et 2, n'ont pu être caractérisées que par CPV.

N-butylacétamide 3a : caractérisé par ses constantes : $Eb_9 = 118-119^{\circ}$, $n_D^{23} = 1,4393$ et par ses spectres IR et de RMN identiques à ceux d'un échantillon de synthèse.

N-butylbutyramide 3b : ses constantes $Eb_{11} = 134^{\circ}$, $n_D^{23} = 1,4417$ et ses spectres IR et de RMN sont identiques à ceux d'un échantillon de synthèse.

c) N-(ω -pipéridinoamyl) acétamide 7a.

A partir des essais 1 et 3, on isole par distillation plusieurs fractions de ce produit dont les constantes et le spectre IR sont identiques à ceux du composé ci dessous. Par CCM (chloroforme, méthanol :80/15), on note la présence d'impuretés en faible quantité.

Synthèse du N-(ω -pipéridinoamyl) acétamide 7a.

5 g de N-(ω -hydroxyamyl) acétamide 1a, 13,5 g de pipéridine, 50 cm³ de dioxanne et 4 g de nickel de Raney type W2 "basique" sont portés 6 h 30 à reflux. La disparition de l'alcoylolamide est suivie par CCM.

En fin d'opération on décante et lave le catalyseur avec du dioxanne ; après élimination du solvant on distille 6,98 g (Rdt = 96 %) de produit.

N-(ω -pipéridinoamyl) acétamide $C_{12}H_{24}N_2O$:

$Eb_{O,25} = 136-137^\circ$; $n_D^{23} = 1,4837$, $d_4^{23} = 0,9586$; litt. (34) : $Eb_2 = 171$; $n_D^{36} = 1,4749$.

Analyse : calc. % N basique : 6,59 ; tr. : 6,54.

IR : $\nu_{N-H} = 3300$ (F), $\nu_{C=O} = 1640$ (F), 1540 (F) cm^{-1} .

Hydrolyse : 1,5 g de produit et 4 cm^3 d'acide chlorhydrique 10 N sont portés en ampoule scellée pendant 6 h à 130° . On ajoute ensuite un excès de potasse, extrait à l'éther, sèche sur potasse. On distille : 0,90 g (Rdt = 82 %) d'amino-5 pipéridino-1 pentane : $Eb_{10} = 112^\circ$; $n_D^{23} = 1,4737$, litt. (35) : $Eb_3 = 72-73^\circ$; $n_D^{20} = 1,4750$.

CCM : (chloroforme, méthanol : 70/30) un spot homogène de même Rf qu'un échantillon de synthèse d'origine différente.

IR : $\nu_{NH_2} = 3280$, 1600 cm^{-1}

d) *N*-(ω -pipéridinoamyl) butyramide 7b.

Ce produit est isolé par distillation à partir de l'essai 2. Le spectre IR et les constantes sont identiques à ceux du composé ci dessous ; par CCM (chloroforme, méthanol : 80/7) on vérifie la présence de quelques impuretés, en particulier, un peu d'alcoylolamide 1b.

Synthèse du *N*-(ω -pipéridinoamyl) butyramide 7b.

On porte à reflux pendant 7 h, 5 g de *N*-(ω -hydroxyamyl) butyramide 1b, 13,5 g de pipéridine en solution dans 50 cm^3 de dioxanne et 5 g de nickel de Raney type W2 "basique". En fin d'opération le catalyseur est décanté puis lavé au dioxanne. On élimine le solvant et distille 6,76 g (Rdt = 96 %) de produit contenant des traces d'alcoylolamide 1b (par CCM). La purification par salification et extraction du composé non basique 1b permet d'obtenir un produit sensiblement pur.

N-(ω -pipéridinoamyl) butyramide $C_{14}H_{28}N_2O$:

$Eb_{O,35} = 150^\circ$; $n_D^{23} = 1,4795$.

TROISIEME PARTIE

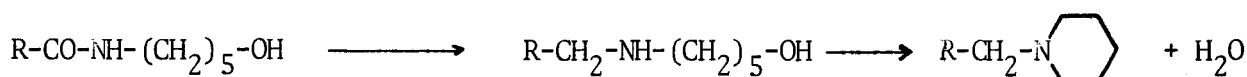
-:-:-:-:-

CYCLISATION DE MONOALKYLAMINO-5 ALCANOLS-1 EN PRESENCE DE NICKEL DE RANEY

-:-:-:-:-

PARTIE THEORIQUE

L'étude de l'hydrogénation catalytique de N-(ω-hydroxyamyl) amides nous avait amené à envisager la cyclisation en pipéridines des monoalkylamino-5 pentanols-1 (*) qui n'avaient pu être caractérisés dans les produits de la réaction :

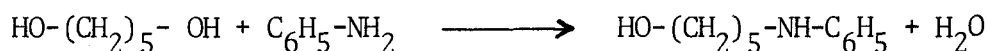


La cyclisation d'α-aminoalcools en pipérazines sous l'action de catalyseurs d'hydrogénation est bien connue (36,37,38) ; on ne signale cependant que très peu d'exemples d'application de cette méthode à la transformation d'amino-5 alcanols-1 en pipéridines. ADKINS et coll. (28, 39) obtiennent ces amines à partir d'alcanediols-1,5 sans signaler d'intermédiaire :

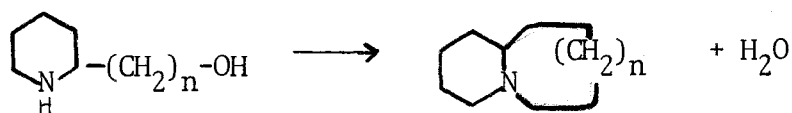


(*) Nous utiliserons par la suite les noms d'amino-5 pentanols-1 et d'amino-5 alcanols-1, étant entendu que les aminoalcools étudiés ont un azote secondaire.

Par une réaction analogue BRINGI et DESMUKH (40) préparent l'anilino-5 pentanol-1 avec un rendement de 15 % :



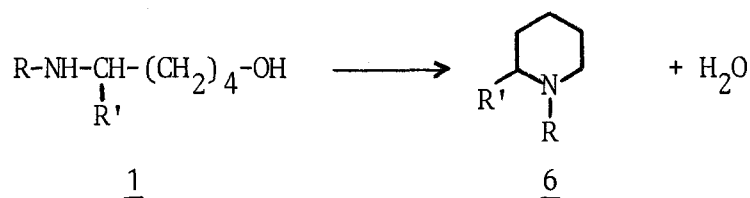
On signale enfin la formation d'aza-1bicycloalcanes à partir d' α -(ω -hydroxy-alkyl) pipéridines (41) :



Nous avons examiné l'influence des conditions expérimentales sur la réaction de cyclisation des amino-5 alcanols-1 en présence de nickel de Raney. La formation de pipéridine est obtenue à l'autoclave, ou plus commodément, à reflux d'un solvant à la pression atmosphérique. Cette seconde méthode permet d'apporter des précisions sur le schéma réactionnel que nous proposons.

I. - REACTION DE CYCLISATION PAR CHAUFFAGE EN AUTOCLAVE.

Les amino-5 pentanols-1 1 ($\text{R}' = \text{H}$) sont transformés en N-alkyl-pipéridines avec de bons rendements après quelques heures de chauffage à 195° en présence de nickel de Raney sous pression d'hydrogène (tableau I).



Seul le méthylamino-5 pentanol-1 1a ($\text{R}=\text{CH}_3$, $\text{R}'=\text{H}$) fournit des résultats un peu différents qui seront étudiés séparément. Des pipéridines α -substituées peuvent aussi être obtenues. L'influence des conditions opératoires sur le résultat a été examinée.

Influence de la température (tableau II).

La transformation de l'éthylamino-5 pentanol-1 1b est complète

dès 168° pour une durée de réaction de 12 h ; il est préférable d'opérer à une température supérieure de 20° afin de diminuer la formation de produits de point d'ébullition élevé ou indistillables.

Durée du chauffage (tableau III).

Des essais effectués sur le propylamino-5 pentanol-1 1c montrent que la transformation est à peu près totale après un chauffage de 6 h à 195°.

Influence du solvant (tableau IV).

Un solvant, qui doit être inerte dans les conditions utilisées, n'est pas nécessaire. On constate que le rendement en pipéridine n'est que très peu amélioré en présence de dioxanne, et même d'eau, qui semble également convenir.

Nature de l'échantillon de catalyseur (tableau V).

Le nickel de Raney utilisé a été préparé selon (29). Un autre échantillon provenant d'une préparation semblable, mais incomplètement lavé à l'eau, a un peu amélioré les rendements de la cyclisation de l'éthylamino-5 pentanol-1 1b et du propylamino-5 pentanol-1 1c. Ce résultat a été aussi observé dans les opérations menées à la pression atmosphérique et à reflux d'un solvant.

La cyclisation des amino-5 pentanols-1 en pipéridines a donc été vérifiée dans des conditions expérimentales voisines de celles qui avaient été utilisées pour effectuer l'hydrogénation des N-(ω -hydroxy-*amyl*) amides.

II. - REACTION DE CYCLISATION DANS UN SOLVANT A REFLUX.

Les aminoalcools et le nickel de Raney sont chauffés dans un solvant à reflux : benzène, toluène, éthylbenzène. L'eau est éliminée sous forme d'azéotrope. La fin de la réaction est indiquée par la disparition de la bande d'absorption -O-H des spectres IR effectués au cours de l'opération. Elle est obtenue en moins de 15 mn dans l'éthylbenzène,

30 à 45 mm dans le toluène. Dans le benzène à reflux la transformation n'est pas toujours totale après 2 h de chauffage. Les résultats sont reportés dans les tableaux VI et VII de la partie expérimentale.

Des rendements en pipéridines voisins de 90 % sont obtenus lorsque les cyclisations sont faites dans l'éthylbenzène en présence de nickel de Raney W2 alcalin (lavé incomplètement à l'eau). La quantité de catalyseur est égale à 40 % de la masse de l'aminoalcool à cycliser. Les essais effectués avec des proportions plus faibles indiquent un ralentissement de la réaction ; de plus, les rendements en pipéridines sont inférieurs par suite de la formation de produits non distillables (tableau VIII). Un trop faible pourcentage de catalyseur donne une transformation incomplète.

Pureté des pipéridines obtenues.

Une faible quantité d'impureté (environ 2 %) est observée par CPV et par l'abaissement de l'indice de réfraction de la fraction brute distillée. Cependant, le dosage d'azote ainsi que le point de fusion du dérivé cristallisé ne sont pas modifiés.

Cette impureté est une amine secondaire dont le mode de formation est indiqué dans la figure 1. On a caractérisé la dibutylamine 3e ($R = C_4H_9$, $R' = H$) dans le produit de cyclisation du butylamino-5 pentanol-1 1e, et le butylamino-4 heptane 3l ($R = C_4H_9$, $R' = C_3H_7$) à partir du butylamino-5 octanol-1 1 l. L'action d'un peu de chlorure d'acétyle sur la solution étherée du produit brut permet d'obtenir des pipéridines pures sans difficultés.

La cyclisation du cyclohexylamino-5 pentanol-1 1h et du phénylamino-5 pentanol-1 1i fournit des produits dont l'impureté est d'origine différente. Dans les conditions où s'effectue la réaction, on constate l'hydrogénation partielle de la N-phénylpipéridine, résultat signalé par ailleurs (42) ; par contre la N-cyclohexylpipéridine contient un peu de N-phénylpipéridine.

La comparaison des résultats précédents avec ceux de la partie I indique que la cyclisation de ces aminoalcools s'effectue avec de bons rendements suivant un procédé simple et rapide qui évite l'utilisation d'un autoclave. Bien que le résultat d'une opération ne soit pas rigoureusement reproductible, nous n'avons pu constater d'influence

a) Déshydrogénation de la fonction alcool.

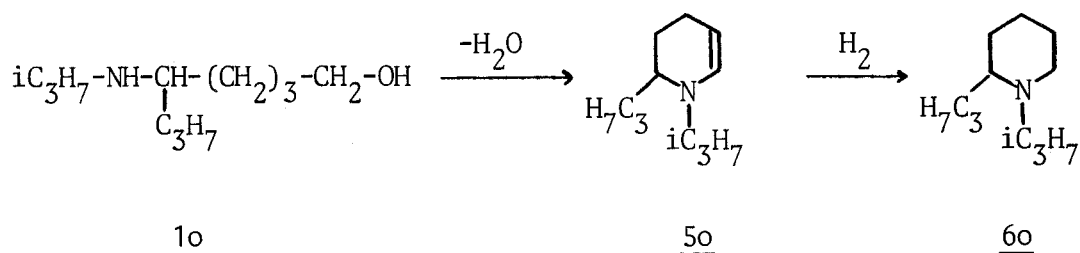
La déshydrogénation des alcools primaires et la dégradation des aldéhydes en présence de nickel de Raney sont bien connues (18). L'aminaldéhyde 2 formé dans la première étape fournit par décarbonylation l'amine 3 ou par cyclisation l'hydroxyamine 4. La très faible proportion d'amine secondaire 3 que nous avons caractérisée confirme la facilité de la réaction de cyclisation intramoléculaire.

b) Cyclisation.

L'aminaldéhyde 2 n'a jamais pu être caractérisé; il semble que les alkylamino-5 valéraldéhydes ne soient isolables que sous forme d'amidoaldéhydes, d'aminoacétals (46) ou de chlorhydrate d'aminaldéhyde (47). La cyclisation de 2 conduit à l'hydroxyamine 4 qui peut être hydrogénée directement (23), ou vraisemblablement, déshydratée en tétrahydropyridine 5, la réaction se faisant dans les conditions de préparation des énamines (48).

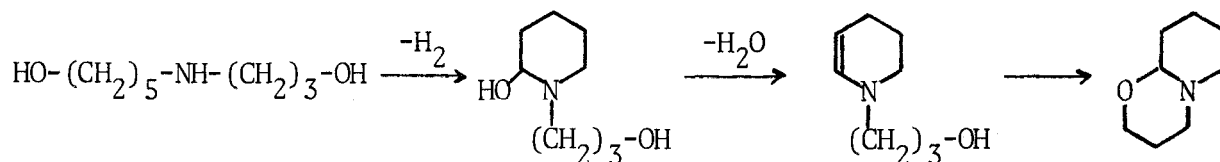
c) Caractérisation de la tétrahydropyridine 5.

Nous avons étudié la cyclisation de l'isopropylamino-5 octanol-1 1o :



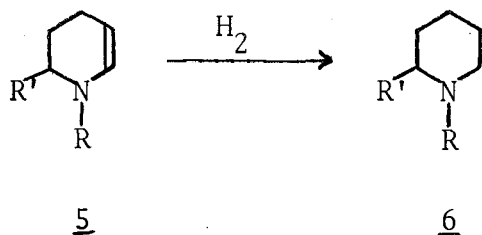
Il n'a pas été possible d'arrêter sélectivement la réaction à l'étape de la tétrahydropyridine 5o. Après divers essais, nous avons observé que la distillation de l'aminalcool en présence de nickel de Raney, sous vide partiel, fournissait un mélange suffisamment enrichi en 5o pour que ce composé soit identifiable. Le catalyseur utilisé est du type W2 dégazé par chauffage sous vide partiel. La présence de l'énamine a été vérifiée par CPV, spectres IR et de RMN, ainsi que par hydrogénation catalytique.

On peut signaler que la cyclisation du N-(hydroxy-3 propyl) amino-5 pentanol-1, en présence de nickel de Raney, permet d'identifier l'oxa-1 aza-5 bicyclo (4.4.0) décane obtenu avec un faible rendement dans les produits de transformation:



Ce résultat peut être rapproché de la préparation de tétrahydro-oxazines-1,3 par action d'amino-3 propanols-1 sur les dérivés carbonylés (49). (*)

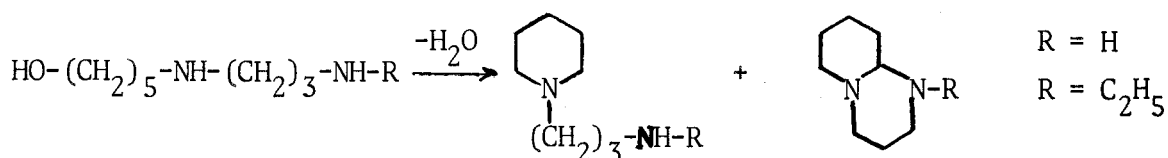
d) Hydrogénation de la tétrahydropyridine 5



Nous avons constaté la formation assez rapide de produits résineux dans le mélange contenant le composé 5, même conservé à -10° . Les N-alkyl Δ -2 pipéridéines à liaison éthylénique non substituée semblent par ailleurs peu connues; la N-méthyl tétrahydro-1,2,3,4 pyridine ($\text{R}'=\text{H}$, $\text{R}=\text{CH}_3$) ne paraît pas isolable, mais on peut en obtenir certains dérivés ou son dimère (50). Il est probable que si l'énamine 5 n'est pas hydrogénée assez rapidement, elle fournisse des produits de condensation.

La formation de résidus indistillables lorsque la cyclisation est effectuée en présence de trop faibles quantités de catalyseur (tableau VIII), et le fait que l'utilisation d'un échantillon de nickel de Raney désactivé ait permis de limiter l'hydrogénation de l'intermédiaire 5 indiquent l'importance du rôle de l'hydrogène adsorbé.

(*) Dans les mêmes conditions, la cyclisation de N-(alkylamino-3 propyl) amino-5 pentanols-1 fournit un mélange de deux produits (G. RICART):



Des quantités suffisantes de nickel de Raney permettent d'effectuer des réductions de composés insaturés en absence d'hydrogène (51); on vérifie aisément qu'il en est de même pour les énamines.

L'amélioration des rendements en pipéridines, constatée en utilisant du nickel de Raney type W2 " alcalin ", est peut être due à l'influence de traces de base non éliminée, et, probablement, à sa plus grande activité (la durée du traitement à l'eau étant plus courte que l'échantillon ordinaire).

Nous avons vérifié que l'addition de base à une cyclisation d'aminoalcool, effectuée dans le benzène à reflux à l'aide de nickel de Raney W2 ordinaire, ne modifiait pas la formation de la pipéridine suivie par analyse chromatographique.

Il semble donc qu'un schéma analogue à celui décrit par PRATT et FRAZZA (52), qui font intervenir le benzylate de potassium dans l'alkylation de l'aniline par l'alcool benzylique en présence de nickel de Raney, ne puisse pas s'appliquer dans le cas présent.

Les propriétés oxydo-réductrices du nickel de Raney ont été mises à profit , dans certains cas, pour oxyder un alcool secondaire en présence d'un excès de composé accepteur d'hydrogène (53). Bien que des exemples récents signalent l'oxydation d'un alcool primaire (54), les essais que nous avons effectués , avec une énamine comme composé insaturé, n'ont pas fourni de résultats positifs dans les conditions utilisées.

e) Influence de l'encombrement stérique.

Dans les conditions où les cyclisations ont été effectuées (tableaux VI et VII), les résultats obtenus , très voisins, semblent apparemment sans relation avec la structure du composé initial. Nous avons tenté d'examiner l'influence de l'encombrement stérique de la molécule d'aminoalcool sur la facilité de formation de la pipéridine.

Pour éviter diverses erreurs de reproductibilité, nous avons étudié la transformation d'un mélange de deux aminoalcools, dans des opérations suffisamment lentes pour permettre d'être suivie par analyse de prélèvements en IR, par CPV et CCM. Les composés choisis se cyclisent en fournissant peu de produits de condensation; les pics obtenus sur les

chromatogrammes des mélanges de pipéridines sont nets et n'interfèrent pas.

Les résultats sont indiqués figures 2 et 3, sous forme de graphiques qui représentent la variation du rapport des masses M_2/M_1 des deux pipéridines présentes dans le milieu réactionnel en fonction du temps. Ils confirment des faits prévisibles, c'est à dire :

- La N-propyl et la N-butylpipéridine se forment plus rapidement que la N-amylpipéridine (courbes B et C, fig. 2).
- La présence du substituant isopropyle sur l'atome d'azote ralentit plus la formation de la pipéridine correspondante qu'un groupement non branché (courbe A fig. 2 et A fig. 3).
- La formation d'une pipéridine α substituée est nettement ralentie par rapport à celle de l'homologue non substitué dans cette position (courbe B fig. 3).
- L'influence de la nature du substituant porté par le carbone en α de l'azote pipéridinique peut encore être observée (courbe C fig. 3).

Les observations précédentes portent sur le résultat final d'une réaction qui comporte plusieurs étapes. On a vérifié que seules la déshydrogénation de la fonction alcool et l'hydrogénation de la tétrahydropyridine semblaient sensibles aux variations des conditions expérimentales. Le fait qu'il n'ait jamais été possible de caractériser l'aminaldéhyde intermédiaire 2 suggère que la réaction de cyclisation intramoléculaire est une étape rapide de la réaction. Il est donc probable que l'effet de l'encombrement stérique, que nous avons constaté dans certaines conditions, intervienne au moment de l'hydrogénation de la tétrahydropyridine.

Ceci semble confirmé par le résultat de la distillation d'aminoalcools sous vide partiel en présence de nickel de Raney ; l'isolement d'une tétrahydropyrazine par PLANTE et Coll. (38) dans une réaction décrite auparavant, et , l'obtention de l' α -propyl N-isopropyltétrahydro-1,2,3,4 pyridine peuvent être dus à la présence de substituants encombrants.

IV. - CYCLISATION DU METHYLAMINO-5 PENTANOL-1.

Cet aminoalcool a été chauffé en présence de nickel de Raney

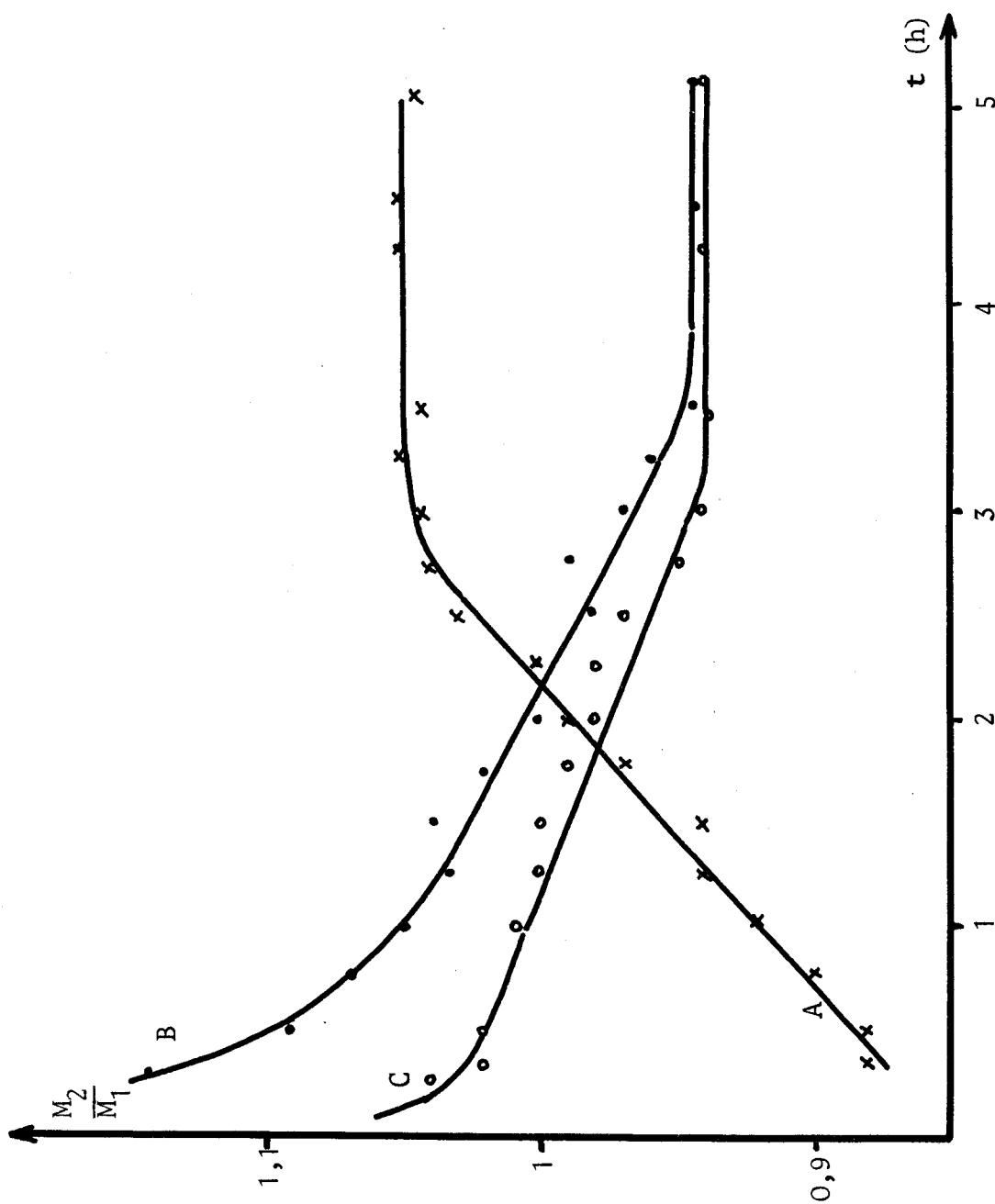
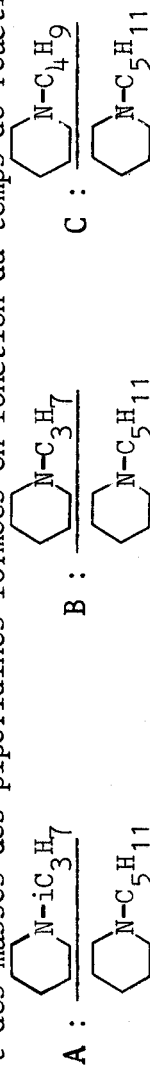


Fig. 2. - Cyclisation d'un mélange de 2 amino-5 pentanols-1.

Rapport des masses des pipéridines formées en fonction du temps de réaction.



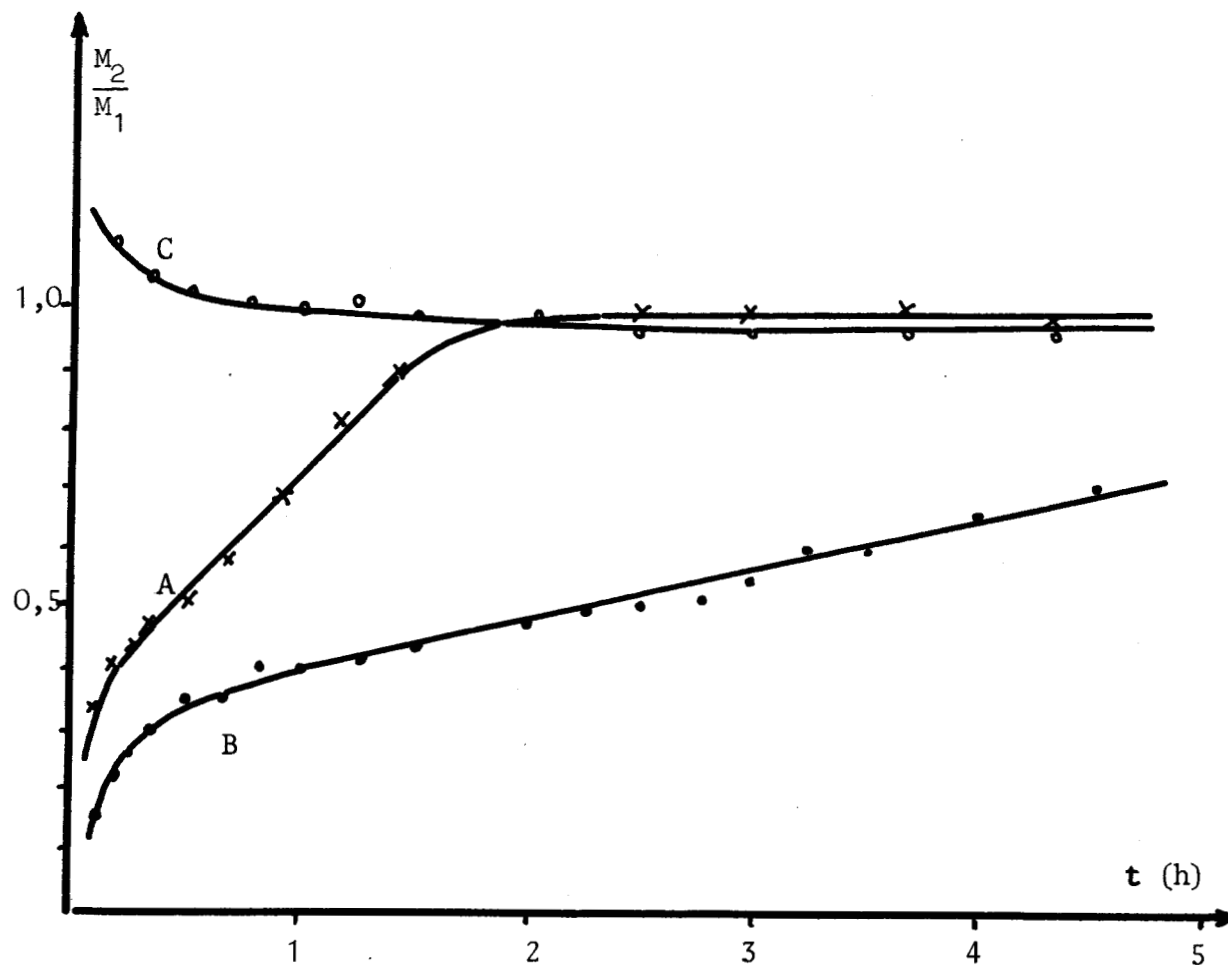
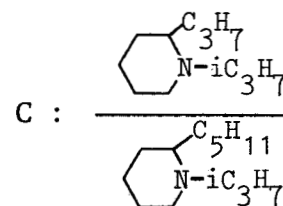
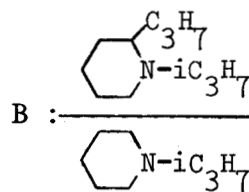
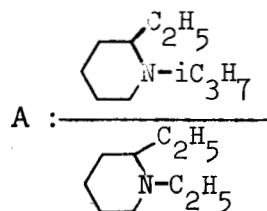
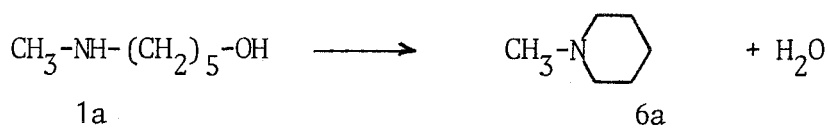


Fig. 3. - Cyclisation d'un mélange de 2 amino-5 alcanols-1.

Rapport des masses des pipéridines formées en fonction du temps de réaction.

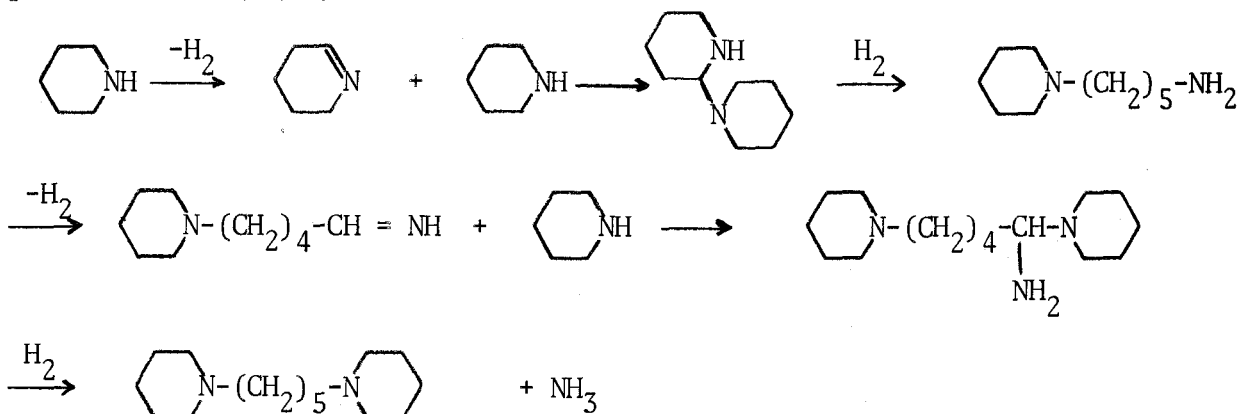


en autoclave sous pression d'hydrogène. La transformation est totale dès 135° mais fournit une quantité importante de produits non identifiés de point d'ébullition élevé ou indistillables.



A 195°, on obtient un mélange qui contient, en outre, de la pipéridine 7, de la N-butylpipéridine 6e et du dipipéridino-1,5 pentane 8 qui proviennent de la dégradation partielle de la N-méthylpipéridine (tableau X). En effet, à 205° la décomposition de cette amine en présence de nickel de Raney est totale ; elle fournit de la pipéridine, de la N-butylpipéridine du dipipéridino-1,5 pentane et un peu de N-amylpipéridine.

Certains exemples de dégradation de la N-méthylpipéridine, en particulier lors de sa déshydrogénation catalytique, ont été signalés (55) ; de plus le dipipéridino-1,5 pentane a été obtenu dans les produits de transformation de la pipéridine en présence de certains catalyseurs (56). Nous avons vérifié que le nickel de Raney donnait la même réaction. La formation de la diamine peut s'interpréter selon le schéma proposé par VON BRAUN (57) qui s'écrit ici :



Les essais de cyclisation du méthylamino-5 pentanol-1 en présence de nickel de Raney dans un solvant à reflux fournissent la N-méthylpipéridine avec des rendements voisins de 50 % et une importante quantité de produits lourds non identifiés (tableau XI).

V. - CONCLUSION.

La cyclisation des δ -aminoalcools en pipéridines avait été obtenue par chauffage sur alumine (11) ou par l'intermédiaire de l'amine δ -halogénée(58) ; nous avons vérifié qu'elle s'effectuait facilement en présence de nickel de Raney selon un procédé simple. Ce mode de formation du cycle pipéridinique, à partir d'aminoalcools aisément accessibles, présente cependant l'inconvénient de nécessiter des quantités assez importantes de catalyseur.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les monoalkylamino-5 pentanols-1 sont préparés par hydrogénation catalytique d' α -aminotétrahydropyranes obtenus selon (4) et (59) ; l'action d'organolithiens sur ces aminoépoxydes fournit les amino-5 alcools-1 (60), les caractéristiques de certains de ces composés ont été de plus indiqués par (25).

Le nickel de Raney W2 est préparé selon (29) ; il est lavé abondamment en erlenmeyer à l'eau distillée jusqu'à disparition de traces basiques. L'échantillon b est lavé 10 fois avec 200 cm³ d'eau et décanté. Le catalyseur est conservé dans l'alcool absolu ; des prélèvements provenant d'une préparation sont utilisés pour la même série de mesures.

Les solvants utilisés ont été portés à reflux sur nickel de Raney plusieurs heures avant usage.

Les pipéridines ont été chromatographiées à l'aide d'un appareil Perkin Elmer F 20 muni d'une colonne de 2m de longueur, 1/8 de pouce de diamètre remplie de chromosorb P 60-80 mesh à 15 % de Carbowax 20 M et 5 % de potasse.

Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin Elmer modèle 21, et les spectres de RMN sur un appareil Varian A-60 le tétraméthylsilane étant pris comme référence interne.

Les chromatogrammes en couche mince ont été faits sur gel de silice. Le chloroforme utilisé dans les mélanges de solvants est, sauf indication contraire, agité avec 20 % de son volume d'une solution d'ammoniacale à 20 % puis décanté.

Les points de fusion instantanés sont pris au bloc de cuivre.

Les dosages d'azote basique sont effectués par l'acide perchlorique en milieu acétique.

Les échantillons de synthèse des N-alkylpipéridines sont préparés selon (23) par chauffage d'un mélange de pipéridine et d'alcool en présence de nickel de Raney.

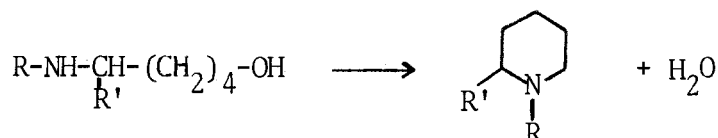
I. - CYCLISATION EN AUTOCLAVE.

Mode opératoire :

Le nickel de Raney est décanté puis lavé plusieurs fois soit à l'éther éthylique et éther de pétrole, soit à l'aide du solvant utilisé. Il est introduit dans l'autoclave dans la proportion de 40 % de la masse de l'aminoalcool et décanté à nouveau. On ajoute le produit et établit une pression d'environ 80 atm d'hydrogène. La température, amenée à la valeur indiquée, est maintenue aussi constante que possible pendant la durée de l'opération. Il n'a pas été tenu compte du temps de mise en température et de refroidissement de l'appareil.

En fin d'opération, on vérifie que les bases volatiles entraînées par les gaz évacués à travers un piège à acide chlorhydrique sont en quantité négligeable. Le catalyseur est décanté, puis lavé plusieurs fois à l'alcool ; les amines sont salifiées par de l'acide chlorhydrique 10 N et les solvants évaporés sous vide partiel. On libère les amines par un excès de potasse, extrait plusieurs fois à l'éther et sèche sur potasse avant de distiller.

Tableau I. - *Cyclisation effectuée en autoclave.*



	R	R'	masse	NiR	Solvant	T	Durée	Rdt	Picrate	Ref.
			(g)			(°C)	(h)	(%)	F _{inst} (°C)	
1b	C ₂ H ₅	H	30	W2	sans	195	12	76	167	(61)
1c	C ₃ H ₇	H	"	"	"	"	"	86	109	(61)
1d	iC ₃ H ₇	H	"	"	"	"	"	67	151,6	(23)
1e	C ₄ H ₉	H	40	"	"	"	"	82	131	(32)
1f	iC ₄ H ₉	H	"	"	"	"	"	86	144	(62)
1g	C ₅ H ₁₁	H	"	"	"	"	"	86	105,5	(63)
1l	C ₄ H ₉	C ₃ H ₇	33	"	dioxanne	190	6	83		

Influence de la température : On a étudié la cyclisation de 30 g d'éthylamino-5 pentanol-1 1b sans solvant, en présence de nickel de Raney W2 ordinaire (tableau II).

Tableau II.- Influence de la température.

T (°C)	Aminoalcool transformé (%)	Rdt (%)
130	57	30
148	88	50
168	100	63
188	"	73
198	"	76

Durée du chauffage : On a reporté dans le tableau II le résultat de la cyclisation de 25 g de propylamino-5 pentanol-1 1c en présence de nickel de Raney ordinaire à 190° (tableau III).

Tableau III. - Influence de la durée du chauffage.

Durée (h)	3	6	9	12
Rdt (%)	73	81,5	83	86

Influence du solvant : Les aminoalcools 1b et 1c (R'=H) sont chauffés à 188° en présence de nickel de Raney W2 ordinaire dans les conditions indiquées (Tableau IV).

Tableau IV.- Influence du solvant.

	R	masse (g)	Solvant (cm ³)	Durée (h)	Rdt (%)
<u>1b</u>	C ₂ H ₅	30	sans	12	73
	"	"	eau, 50	"	77
	"	20	cyclohexane, 40	"	76
<u>1c</u>	C ₃ H ₇	"	sans	6	75
	"	"	eau, 50	"	80
	"	"	cyclohexane, 40	"	77

Influence de l'échantillon de catalyseur : Les cyclisations sont effectuées dans les conditions indiquées sur 20 g des aminoalcools 1b, 1c, 1e ($R' = H$) en présence de nickel de Raney W2 ordinaire ou " alcalin " (échantillon b) (tableau V).

Tableau V. *Influence de l'échantillon de catalyseur.*

	R	Solvant (cm ³)	Durée (h)	NiR	Rdt (%)
<u>1b</u>	C ₂ H ₅	sans	12	W2	76
	"	"	"	W2b	78
<u>1c</u>	C ₃ H ₇	cyclohexane, 40	6	W2	77
	"	"	"	W2b	82
<u>1e</u>	C ₄ H ₉	"	"	W2	84,5
	"	"	"	W2b	84,5

Les chromatogrammes des pipéridines brutes obtenues dans les essais précédents indiquent parfois la présence d'une faible quantité d'impureté facilement éliminée par distillation fractionnée.

La pureté des produits obtenus a été vérifiée par dosage d'azote basique et par CPV.

Les points de fusion instantanés des picrates sont inchangés en mélange avec des échantillons authentiques.

II. - CYCLISATION EFFECTUEE DANS UN SOLVANT A REFLUX.

a) Mode opératoire et résultats.

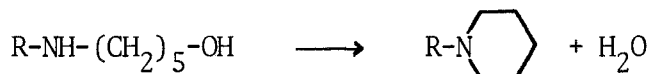
Le catalyseur, décanté, est lavé plusieurs fois à l'aide du solvant utilisé. L'aminoalcool, dilué par 4 ou 5 fois son volume de solvant, est introduit avec 40 % de son poids de nickel de Raney dans un réacteur, puis chauffé à reflux avec agitation. L'eau formée est éliminée par distillation lente de l'azéotrope. Dans tous les cas, on a poursuivi le chauffage pendant au moins 30 mn après avoir constaté la disparition de l'absorption de la fonction alcool des spectres IR effectués sur des prélèvements.

Après refroidissement, le catalyseur est décanté et lavé plusieurs fois ; on salifie les amines, puis élimine le solvant par évaporation sous vide partiel ou par extractions à l'éther (dans le cas de la N-phénylpipéridine 1i on sépare le solvant par distillation sans salification). On ajoute ensuite un excès de potasse à la phase aqueuse, extrait à l'éther et sèche la phase étherée sur potasse. On distille rapidement une fraction de produit "brut" dont l'indice de réfraction à 23° est légèrement inférieur à celui du produit pur ; son chromatogramme indique la présence d'un pic supplémentaire correspondant à une quantité d'impureté de l'ordre de 2 %.

Purification :

On ajoute un peu de chlorure d'acétyle à la solution étherée du produit brut, laisse 1 h à 20°, ajoute un peu de potasse aqueuse et extrait à l'éther. La phase étherée, séchée sur potasse et distillée, fournit un produit pur en CPV que l'on a caractérisé par ses constantes et son dérivé cristallisé habituel.

Tableau VI. - Cyclisation d'amino-5 pentanols-1 dans un solvant à reflux.



R	Ethylbenzène			Toluène			Benzène		
	NiR	W2	(b)	NiR	W2	(b)	NiR	W2	(b)
	Rdt (%)		Rdt (%)	Rdt (%)			Rdt (%)		
<u>1b</u> C ₂ H ₅	72,8		82				82		60 (*)
<u>1c</u> C ₃ H ₇	75,5		85,4	75			85		74 (**)
<u>1d</u> iC ₃ H ₇			89						
<u>1e</u> C ₄ H ₉	89		90						
<u>1f</u> iC ₄ H ₉	85,3		88						
<u>1g</u> C ₅ H ₁₁	90								
<u>1h</u> cyclohexyle			92				93		
<u>1i</u> phényle			93						

(*) Aminoalcool transformé après 3 h : 80 %

(**) Aminoalcool transformé après 3 h : 88 %

Cas du cyclohexylamino-5 pentanol-1 1h et du phénylamino-5 pentanol-1 1i (tableau VI).

La présence de N-phénylpipéridine dans le produit de cyclisation de l'aminoolcool 1h est confirmée par IR, CPV, CCM (solvant CHCl_3 pur) et par l'indice de réfraction. La pureté de la N-cyclohexylpipéridine 6h est de 98 % (par CPV).

La N-phénylpipéridine 6i est pure à 96 % (CPV) ; le produit brut de cyclisation est salifié par de l'acide chlorhydrique dilué, puis l'amine aromatique extraite à l'éther. Après addition de potasse à la phase aqueuse, on extrait à l'éther puis sèche sur potasse. On distille le solvant et identifie l'impureté par CPV, CCM, spectre IR comme étant la N-cyclohexylpipéridine.

Les deux pipéridines peuvent être obtenues sensiblement pures par cyclisation des aminoalcools correspondants en présence de nickel de Raney "alcalin" dans l'éthylbenzène à reflux, le chauffage étant supprimé dès que l'absorption de la fonction alcool disparaît du spectre IR.

N-cyclohexylpipéridine :

$\text{Eb}_{12} = 103-104^\circ$; $n_D^{23} = 1,4840$.

Picrate : $F_{\text{inst.}} = 133-133,5^\circ$ (de l'alcool éthylique) ; litt. (67) $128-129^\circ$.

N-phénylpipéridine :

$\text{Eb}_{12} = 123-124^\circ$; $n_D^{23} = 1,5601$.

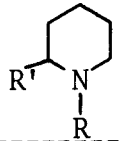
Picrate : $F_{\text{inst}} = 146,5^\circ$ (de l'alcool éthylique) ; litt. (39) : 148° .

Cyclisation d'amino-5 alcanols-1 (tableau VII).

Elle a été effectuée selon le mode opératoire déjà signalé. On utilise l'éthylbenzène à reflux en présence de nickel de Raney type W2 "alcalin".

La distillation des produits récupérés ne fournit pratiquement aucun résidu. Les rendements indiqués sont calculés à partir des fractions brutes distillées ; les constantes sont prises sur le produit purifié par action du chlorure d'acétyle. Certains de ces composés n'étaient pas connus.

Tableau VII. - Cyclisation d' amino-5 alcanols-1.

$\text{R-NH-CH-(CH}_2\text{)}_4\text{-OH}$ R'									Picrate			
R	R'	Formule brute	Rdt %	Eb/mm	n_D^{23}	d_4^{23}	N %	Formule brute	N % basique	F _{inst.}	Ref. Litt.	
<u>1j</u>	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₉ H ₁₉ N	89,6	85/43	1,4525	0,843	Calc. : 9,91 Tr. : 9,85	C ₁₅ H ₂₂ N ₄ O ₆	Calc.: 3,78	131°5 (64)	
<u>1k</u>	nC ₄ H ₉	C ₂ H ₅	C ₁₁ H ₂₃ N	86,7	91/15	1,4541	0,8451	Calc. : 8,27 Tr. : 8,24	C ₁₇ H ₂₆ N ₄ O ₆	Calc.: 3,52	99° (64,65)	
<u>1l</u>	nC ₄ H ₉	nC ₃ H ₇	C ₁₂ H ₂₅ N	91,8	98/10	1,4540	0,8387	Calc. : 7,64 Tr. : 7,64		(*)	(66)	
<u>1m</u>	nC ₅ H ₁₁	nC ₂ H ₅	C ₁₂ H ₂₅ N	91,1	100/10	1,4558	0,8481	Calc. : 7,64 Tr. : 7,54	C ₁₈ H ₂₈ N ₄ O ₆	Calc.: 3,39 Tr. : 3,36	86 (d)	
<u>1n</u>	iC ₃ H ₇	nC ₂ H ₅	C ₁₀ H ₂₁ N	90,5	69/12	1,4546	0,8481	Calc. : 9,03 Tr. : 8,88	C ₁₆ H ₂₄ N ₄ O ₆	Calc.: 3,64 Tr. : 3,36	125°5	
<u>1o</u>	iC ₃ H ₇	nC ₃ H ₇	C ₁₁ H ₂₃ N	92,0	81,5/10	1,4553	0,8446	Calc. : 8,27 Tr. : 8,30	C ₁₇ H ₂₆ N ₄ O ₆	Calc.: 3,52 Tr. : 3,51	103°5	
<u>1p</u>	iC ₃ H ₇	nC ₄ H ₉	C ₁₂ H ₂₅ N	92,6	96/12	1,4566	0,8458	Calc. : 7,64 Tr. : 7,64	C ₁₈ H ₂₈ N ₄ O ₆	Calc.: 3,39 Tr. : 3,40	112°5	
<u>1q</u>	iC ₃ H ₇	nC ₅ H ₁₁	C ₁₂ H ₂₇ N	91,8	111,5/11	1,4577	0,847	Calc. : 7,10 Tr. : 7,08	C ₁₉ H ₃₀ N ₄ O ₆	Calc.: 3,28 Tr. : 3,25	98°5	

(*) Chloroplatinate : F_{inst.} = 180° décomposition (banc Kofler)

b) Influence de la quantité de nickel de Raney (tableau VIII).

On a étudié la cyclisation de 15 g des aminoalcools 1c et 1f ($R' = H$) dans 80 cm³ d'éthylbenzène par chauffage en présence des quantités indiquées de nickel de Raney "alcalin" b. Le temps approximatif au bout duquel a été observé la disparition de l'absorption -O-H des spectres IR est reporté dans le tableau. On note la formation de résidus indistillables importants lorsque la proportion de catalyseur diminue ; la récupération du produit devient parfois pénible par suite de la formation d'émulsions persistantes lors des extractions, et, l'emploi d'un autre solvant n'a pas amélioré le résultat.

Tableau VIII. Influence de la quantité de nickel de Raney.

	R	NiR (g)	aminoalcool transformé(%)	Durée (mn)	Rdt (%)
(<u>1c</u>	C ₃ H ₇	3	95	90	51
(<u>1f</u>	iC ₄ H ₉	6	100	15	79
("	"	4,5	"	30	55
("	"	3	"	45	67
("	"	1,5	90	120	34

c) Caractérisation de l'amine secondaire 3.

Le produit d'une cyclisation du butylamino-5 pentanol-1 1e dans l'éthylbenzène est enrichi en impureté à identifier (3 % par CPV) par distillation fractionnée. La phénylthiourée de la dibutylamine 3e précipite par addition d'isothiocyanate de phényle et d'un excès d'éther de pétrole de la fraction de tête de la distillation. Elle est recristallisée du même solvant.

F = 82° (capillaire) inchangé en mélange avec un échantillon authentique : F = 83° ; litt. (68) = 85,5°.

La phénylthiourée du butylamino-4 heptane 31 est récupérée comme précédemment, à partir du produit brut de cyclisation du butylamino-5 octanol-1 11 (un dosage par CPV indique 3 % d'amine 31 dans la fraction de pipéridine).

F = 92° (capillaire) inchangé en mélange avec un échantillon de

synthèse.

Le butylamino-4 heptane a été préparé par hydrogénation à 100° d'une solution alcoolique de butylamine et de dipropylcétone en présence de nickel de Raney. La pureté de l'amine : $Eb_{12,5} = 89^\circ$, $n_D^{23} = 1,4262$ est vérifiée par CPV et par dosage d'azote.

Phénylthiourée : F = 92,4- 92,7° de l'éther de pétrole (capillaire).

Analyse $C_{18}H_{30}N_2S$: Calc. % : C 70,53 H 9,86 N 9,14 S 10,46
70,40 9,81 9,37 10,64

Formation de l'oxa-1 aza-5 bicyclo (4.4.0) décane.

L' (hydroxy-3 propyl) amino-5 pentanol-1 est obtenu par hydrogénation à pression atmosphérique de 44 g d' α - (hydroxy-3 propyl) aminotétrahydropyranne $Eb_{0,3} = 96^\circ$, $n_D^{23} = 1,4797$ (préparé selon (59)), en solution dans 100 cm³ de soude éthanolique 0,75 N, en présence de 12 g de nickel de Raney à 25°C. Après la fin de l'hydrogénation, on décante le catalyseur, salifie la soude par de l'acide chlorhydrique 10 N, filtre le chlorure de sodium et distille le produit sous pression réduite. On obtient 36,16 g (Rdt = 81 %) de produit pur.

(Hydroxy-3 propyl) amino-5 pentanol-1 :

$Eb_{0,4} = 138^\circ$; $n_D^{23} = 1,4788$, $n_D^{27} = 1,4772$, $d_4^{27} = 0,999$.

Analyse $C_8H_{19}NO_2$: Calc. N % : 8,69 ; tr. : 8,71.

IR : $\nu_{O-H} = 3300-3500$ (F), $\nu_{C-O} = 1000-1100$ (F) cm⁻¹.

La cyclisation de cet aminoalcool très peu soluble dans l'éthylbenzène est caractérisée par un faible taux de transformation et la présence d'une importante quantité de résines. Deux essais ont été effectués en utilisant la proportion habituelle de nickel de Raney "alcalin" b, à reflux du solvant indiqué pendant 2 h (tableau IX).

Tableau IX. - Cyclisation de l' (hydroxy-3 propyl) amino-5 pentanol-1.

Aminoalcool (g)	Solvant (cm ³)	Transformé (%)	Résines (g)
20	$C_6H_5-C_2H_5$ 30,	55	4,1
	dioxanne 100		
15	$C_6H_5-C_2H_5$ 150	58	3,2

Des deux essais on a isolé par distillation 2 g au total d'oxa-1 aza-5 bicyclo (4.4.0) décane dont toutes les caractéristiques sont en accord avec (69).

Oxa-1 aza-5 bicyclo (4.4.0) décane :

$$Eb_{11} = 78, n_D^{23} = 1,4752.$$

Analyse $C_8H_{15}NO$: calc. N % : 9,92 ; tr. : 9,88.

IR : aucune absorption entre 1550 et 2500 cm^{-1} et au dessus de 3000 cm^{-1} .

Picrate : $F_{inst.} = 106^\circ$ (décomposition, au banc Kofler).

Analyse $C_{14}H_{18}N_4O_8$: calc. N basique % : 3,78 ; tr. : 3,83.

d) Caractérisation de la tétrahydropyridine 5o

3 g de nickel de Raney type W2 ordinaire sont dégazés par chauffage à 100° sous vide partiel selon (70) ; 6 g d'isopropylamino-5 octanol-1 1o sont ensuite introduits sans supprimer le vide. En maintenant la température à 100° pendant 1 h 30, on distille 4,64 g d'un produit : $Eb_2 = 55^\circ$, $n_D^{23} = 1,4600$ que l'on conserve à -10° .

CPV : Le chromatogramme indique la présence d'un second pic représentant au moins 30 % du mélange.

La comparaison des spectres IR et de RMN du produit obtenu et de la N-isopropyl α -propylpipéridine 6o pure indique les différences suivantes :

IR : $\nu_{C-H} = 3070$ (f), $\nu_{C=C} = 1645$ (F) cm^{-1} , en accord avec les valeurs habituelles données pour l'absorption de la liaison éthylénique d'énamines (71).

RMN : doublet $\delta = 5,83$ ($j = 8$), multiplet $\delta = 4,25$: 2 protons éthyléniques cis déblindés par la présence de l'azote ; en accord avec (72) qui indique un multiplet à $\delta = 4,25$ pour l'hydrogène vinylique de la méthyl-1 propyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 pyridine.

L'hydrogénation catalytique à pression atmosphérique, à 20° , d'une fraction du mélange fournit, après élimination du solvant, la N-isopropyl α -propylpipéridine 6o pure par CPV et IR.

e) Influence de l'encombrement stérique de la molécule d'aminoalcool.

On porte à reflux un mélange de 7 g de chacun des 2 aminoalcools

choisis, 5,6 g de nickel de Raney "alcalin" dans 180 cm³ de benzène pendant 5 h. Une distillation très lente permet d'éliminer l'eau formée sans entraîner d'autres produits. Une vingtaine de prélèvements sont effectués pendant la durée du chauffage ce qui permet de suivre l'état d'avancement de la réaction par l'évolution de l'absorption -O-H des spectres IR.

CCM : (CHCl₃-CH₃OH, 80/7) la disparition du mélange d'aminoalcools peut être suivie par CCM.

CPV : Les analyses du mélange des deux pipéridines formées sont effectuées aux températures qui conviennent pour avoir la meilleure résolution des pics correspondants. L'étalonnage est obtenu par injection de mélanges de composition connue des deux pipéridines de synthèse. La détermination de la surface des pics a été effectuée par une méthode graphique. Reproductibilité des mesures : On a utilisé des échantillons de nickel de Raney provenant d'une même préparation. Il est vraisemblable que les composés comparés deux à deux subissent la même influence de la part des facteurs qui interviennent sur l'évolution de la réaction, stabilité de la température entre autres. Il est donc préférable de ne pas comparer strictement les résultats provenant de deux opérations différentes dans lesquelles les conditions opératoires ne peuvent être rigoureusement identiques.

III. - CYCLISATION DU METHYLAMINO-5 PENTANOL-1 1a.

a) Cyclisation effectuée en autoclave.

45 g d'aminoalcool et 18 g de nickel de Raney sont portés pendant 12 h aux températures indiquées (tableau X) selon un mode opératoire déjà décrit.

Des amines volatiles, en quantité appréciable dans le troisième essai, sont retenues dans un piège à acide chlorhydrique lors de l'évacuation des gaz de l'autoclave. Le chlorhydrate, non hygroscopique, a un spectre de rayon X identique à celui du chlorure d'ammonium.

La distillation des produits récupérés permet de séparer un mélange de pipéridine 7 de N-méthylpipéridine 6a, et de N-butylpipéridine 6e (analysé par CPV) et des produits de point d'ébullition plus élevé dont le dipipéridino-1,5 pentane 8 ; la formation de résines est importante à 135 et à 165°. Par CCM (CHCl₃-CH₃OH, 80/20), on vérifie la transformation totale de l'aminoalcool dès 135°, ainsi que la présence de nombreuses taches dans les fractions de produits non identifiés.

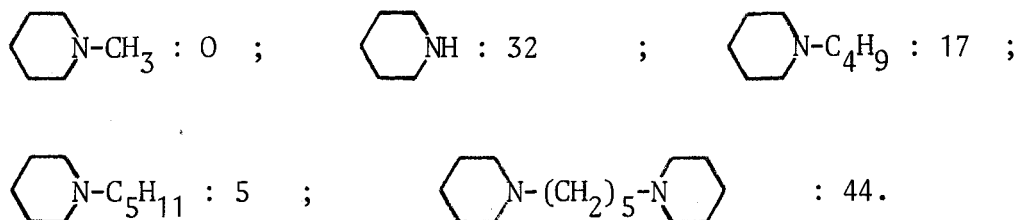
Tableau X. - Cyclisation du méthylamino-5 pentanol-1 1a

T (°C)	Composition du mélange de produits (% en poids)				
	6a	6e	7	8	résidus
135	53	0	0	0	47
165	67	0	0	0	33
195	56	18	6	16	3

Hydrogénolyse de la N-méthylpipéridine.

45 g d'amine et 18 g de nickel de Raney sont portés en autoclave pendant 12 h à 205-210°. La pression initiale était d'environ 80 atm d'hydrogène.

Après refroidissement, les amines volatiles (0,138 moles) sont piégées comme dans le cas précédent ; le spectre rayon X du chlorhydrate est identique à celui du chlorure d'ammonium. On isole, selon le mode opératoire habituel, une fraction de pipéridines (analysée par CPV) et du dipipéridino-1,5 pentane. Le mélange d'amines recueilli a la composition suivante (% en poids) :



Les amines obtenues ont été identifiées par leurs constantes physiques, par CPV, IR et le point de fusion instantané de leur picrate inchangé avec un échantillon authentique.

Synthèse du dipipéridino-1,5 pentane à partir de pipéridine.

45 g de pipéridine et 18 g de nickel de Raney sans solvant sont portés en autoclave pendant 12 h à 205°, sous une pression initiale d'hydrogène d'environ 80 atm. En utilisant le mode opératoire habituel

QUATRIEME PARTIE

-:-:-:-:-:-:-:-

TRANSFORMATION DE L'AMINO-5 PENTANOL-1 EN PRESENCE DE NICKEL DE RANEY.

-:-:-:-:-:-:-:-

PARTIE THEORIQUE

Après avoir étudié l'hydrogénation de N-(ω -hydroxyamyl) amides et la réaction de cyclisation des monoalkylamino-5 alcanols-1, nous avons examiné la transformation de l'amino-5 pentanol-1 par chauffage en présence de nickel de Raney, sous pression d'hydrogène.

On sait que cet aminoalcool peut être cyclisé en pipéridine à l'aide de carbonate de sodium (74), de potasse (75), d'acide bromhydrique (76) ou par chauffage avec de l'alumine (11). Il ne semble pas que l'action d'un catalyseur d'hydrogénation ait déjà été tentée.

En utilisant du nickel de Raney, les résultats obtenus indiquent que la formation de pipéridine s'accompagne de réactions secondaires. Certains rapprochements peuvent être faits avec la synthèse de pipérazine, à partir d'éthanolamine ou de ses dérivés, réaction souvent utilisée (36,37,77). Suivant la température de chauffage, nous avons mis en évidence des produits intermédiaires qui ont été examinée à leur

tour ; en particulier, l'étude de la transformation du pipéridino-5 pentanol-1 nous a conduit à constater que la dégradation des dialkyl-amino-5 pentanols-1 s'effectuait dans des conditions voisines.

I. - TRANSFORMATION DE L'AMINO-5 PENTANOL-1.

L'amino-5 pentanol-1 est chauffé en autoclave sous pression d'hydrogène, avec 40 % de son poids de nickel de Raney pendant 12 h. Des opérations effectuées à des températures comprises entre 130 et 220° permettent de suivre l'évolution des composés intermédiaires. Les produits de transformation de cet aminoalcool ont été séparés par distillation fractionnée. Seul, le mélange de pipéridino-5 pentanol-1 3 et de dipipéridino-1,5 pentane 4 a été analysé par CPV ; le dosage du pourcentage d'azote de cette fraction permet de vérifier le résultat fourni par la méthode précédente. Pour deux mesures, nous avons noté une certaine imprécision due à la présence d'une impureté non séparée, visible en CCM.

La composition du mélange de produits obtenu en fonction de la température utilisée (tableau I) est reportée sur un graphique (fig. 1.) Le schéma réactionnel proposé est indiqué dans la figure 2.

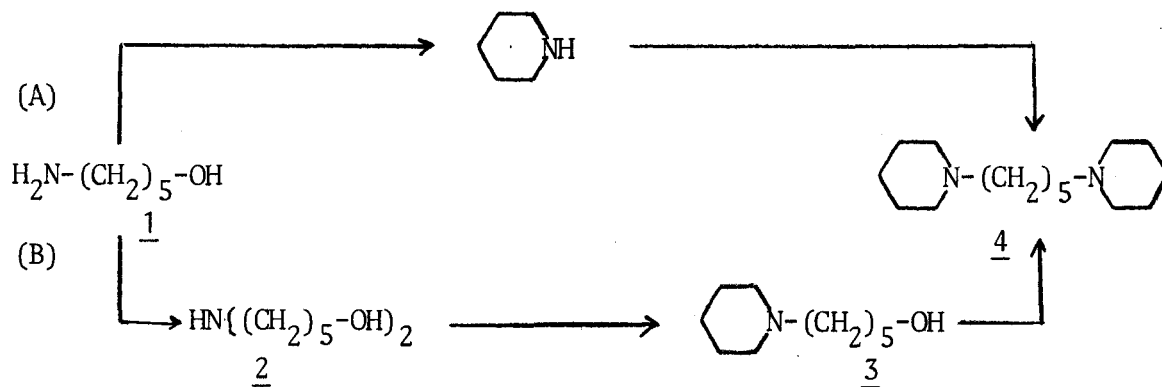


Fig. 2.

L'amino-5 pentanol-1 évolue par déshydrogénation de la fonction alcool conduisant à la pipéridine (voie A) et de la fonction amine fournissant la dialcylolamine 2 (voie B). Après 12 h de chauffage, la transformation n'est complète qu'à partir de 160°.

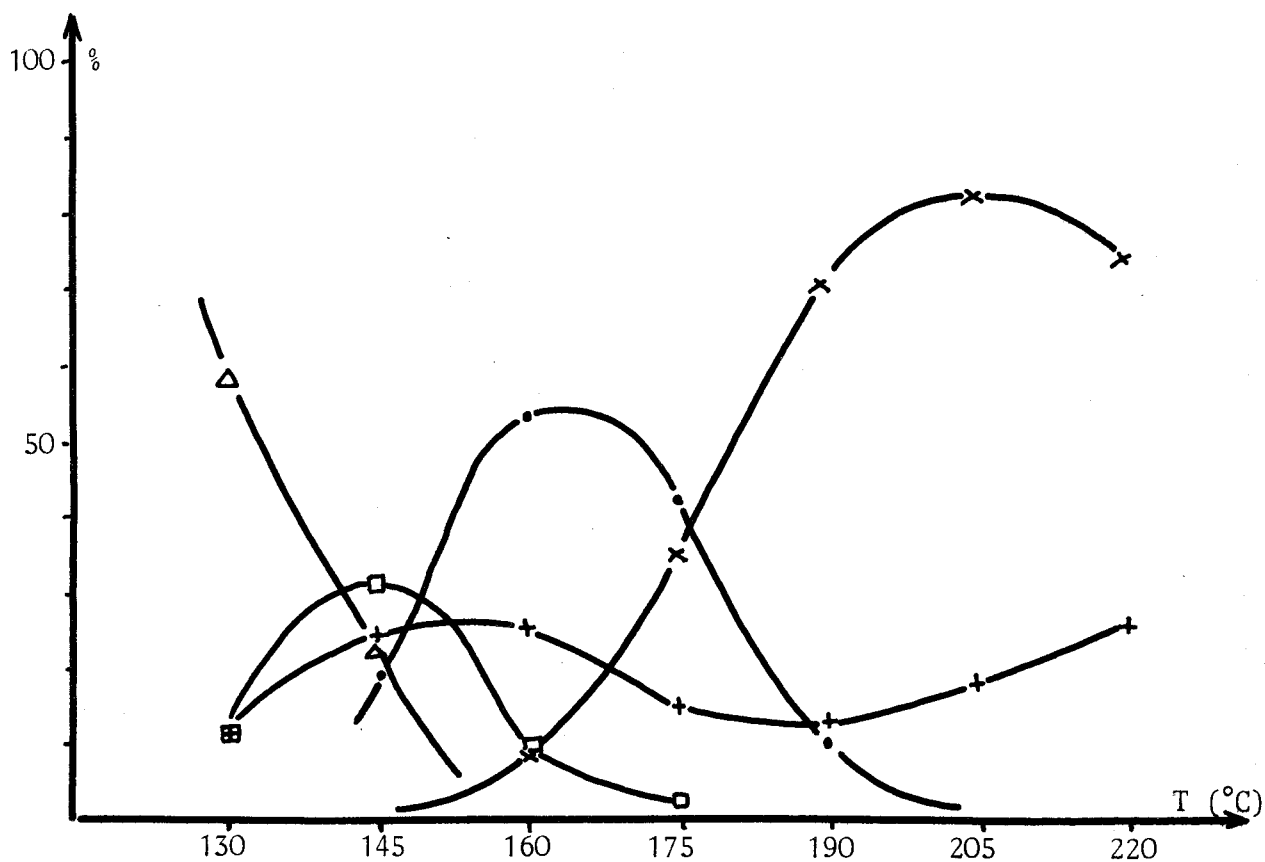
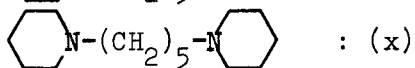
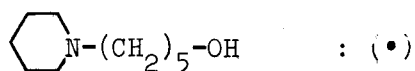
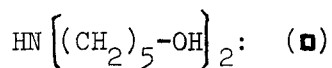
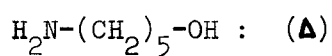


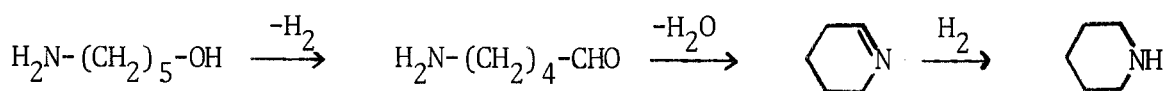
Fig. 1. - Transformation de 1' amino-5
pentanol-1 en présence de nickel de Raney.

Composition du mélange de produits obtenu en fonction de la température de réaction.

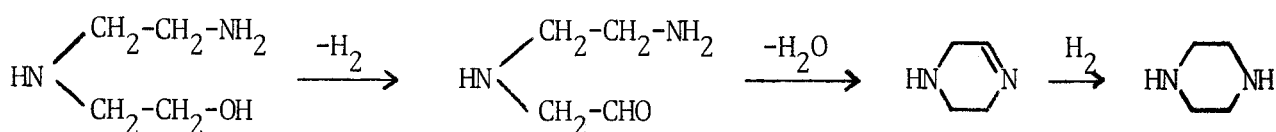


a) Cyclisation en pipéridine.

Il s'agit de la réaction normale des amino-5 pentanols-1

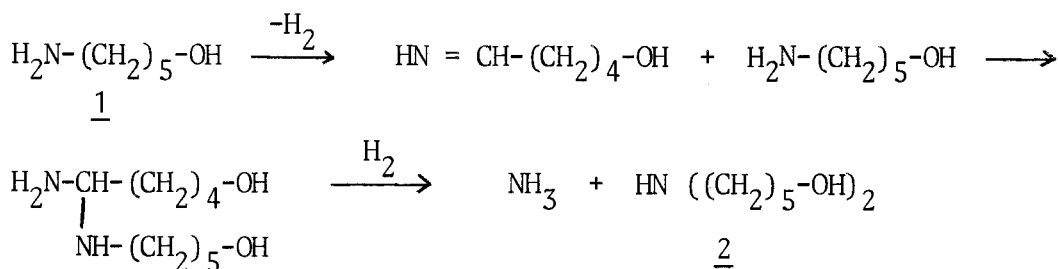


La formation intermédiaire d'une imine cyclique est aussi proposée par (77) dans la réaction de cyclisation de la N-(hydroxy-2 éthyl) éthylène diamine en présence de nickel de Raney:



b) Formation de la di N-(ω-hydroxyamyl) amine 2.

A 130°, les deux seuls produits de transformation identifiés sont la pipéridine et la dialcoylolamine 2 dont la formation selon le mécanisme proposé par VON BRAUN (57) s'écrit :

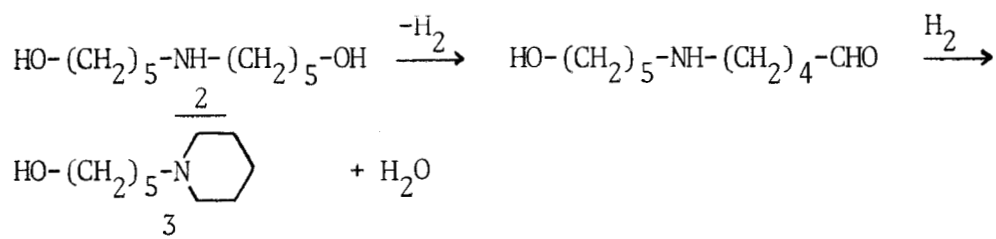


Ce type de réaction est bien connu ; KINDLER et coll. (78), entre autres, ont montré la facilité de la transformation des amines primaires en amines secondaires et tertiaires en présence de nickel de Raney. Dans le cas présent, l'analyse par IR et CCM des fractions de point d'ébullition élevé ou non distillées, ainsi que la comparaison avec un échantillon de synthèse (12), n'ont pas permis de caractériser la tri N-(ω-hydroxyamyl) amine. Ce résultat est en accord avec la transformation de l'amylamine en diamylamine seule, signalée par (23) dans des conditions voisines.

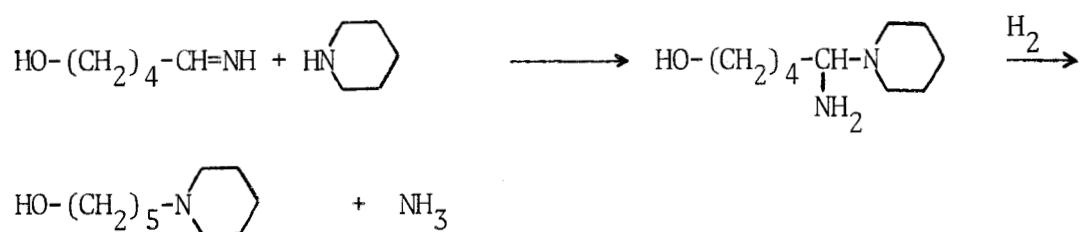
La figure 1 indique que la proportion de di N-(ω-hydroxyamyl) amine 2 dans les produits transformés décroît rapidement à température supérieure à 145°, alors qu'apparaît le pipéridino-5 pentanol-1 3.

c) Formation du pipéridino-5 pentanol-1 3.

Il peut se former à partir de la dialcoylolamine 2 par cyclisation intramoléculaire analogue à celle des amino-5 pentanols-1 :



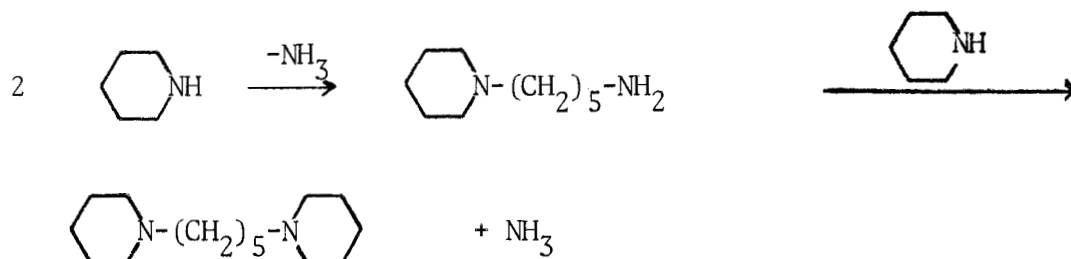
Comme tous les produits restent en contact pendant la durée de la réaction, l'addition de pipéridine sur l'iminoalcool cité dans le paragraphe b) n'est pas à écarter :



Le détail des transformations qui ont lieu à partir de la di N-(ω-hydroxyamyl) amine sera étudié par la suite.

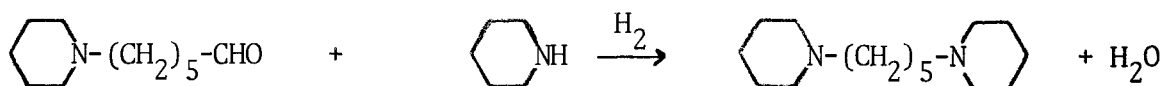
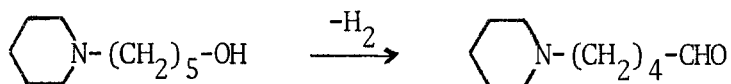
d) Formation du dipipéridino-1,5 pentane 4.

Cette diamine peut s'obtenir par chauffage de la pipéridine en présence de nickel de Raney, avec des rendements qui dépendent de la température, du temps de contact et de la quantité de catalyseur. Nous avons obtenu un taux de transformation de 80 % après un chauffage de 12 h à 205° et indiqué précédemment le détail de cette réaction.



Le dipipéridino-1,5 pentane 4 peut également se former par alkylation de la pipéridine par le pipéridino-5 pentanol-1 3 en présence de nickel de Raney. On sait que, dans ces conditions, les alcools

primaires réagissent facilement avec la pipéridine (23).

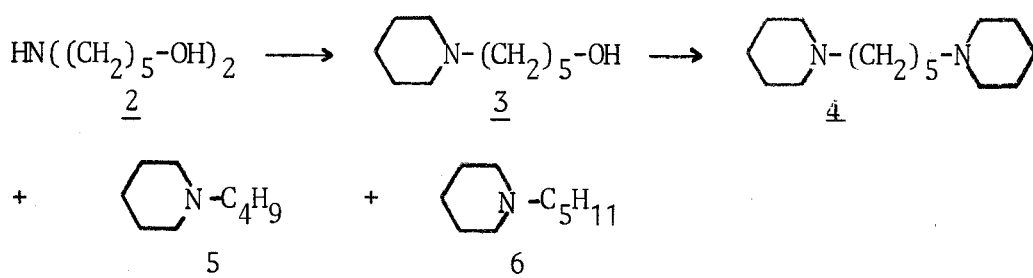


Cette réaction, de même que la synthèse du N-(ω-pipéridinoamyl) acétamide à l'aide de N-(ω-hydroxyamyl) acétamide, s'effectue avec d'excellents rendements. Des réactions analogues ont été récemment signalées à partir de dialkylamino-2 éthanols et d'amines secondaires (24).

Dans le cas étudié, l'aminoalcool 3 se trouve toujours en présence de pipéridine. Il ne peut disparaître que par la réaction précédente : on ne trouve en effet que des traces de N-butylpipéridine provenant de la décarbonylation de l'ω-pipéridinovaléraldéhyde intermédiaire. D'autre part, le pourcentage de la diamine 4 dans les produits transformés atteint sa valeur maximum lorsque l'aminoalcool 3 a disparu (fig. 1). Ces résultats sont complétés par l'étude de la transformation de la di N-(ω-hydroxyamyl) amine 2 d'une part et du pipéridino-5 pentanol-1 3 d'autre part.

II. - TRANSFORMATION DE LA DI N-(ω -HYDROXYAMYL) AMINE ET DU PIPERIDINO-5 PENTANOL-1.

Nous avons reporté sur des graphiques la composition du mélange de produits obtenu après 12 h de chauffage de chacun des deux aminoalcools à des températures comprises entre 130 et 220°, sous pression d'hydrogène (fig. 3 et 4). Il apparaît que la dialcoylolamine 2 se transforme aisément en pipéridino-5 pentanol-1 3 qui peut se dégrader, si la température est suffisamment élevée.



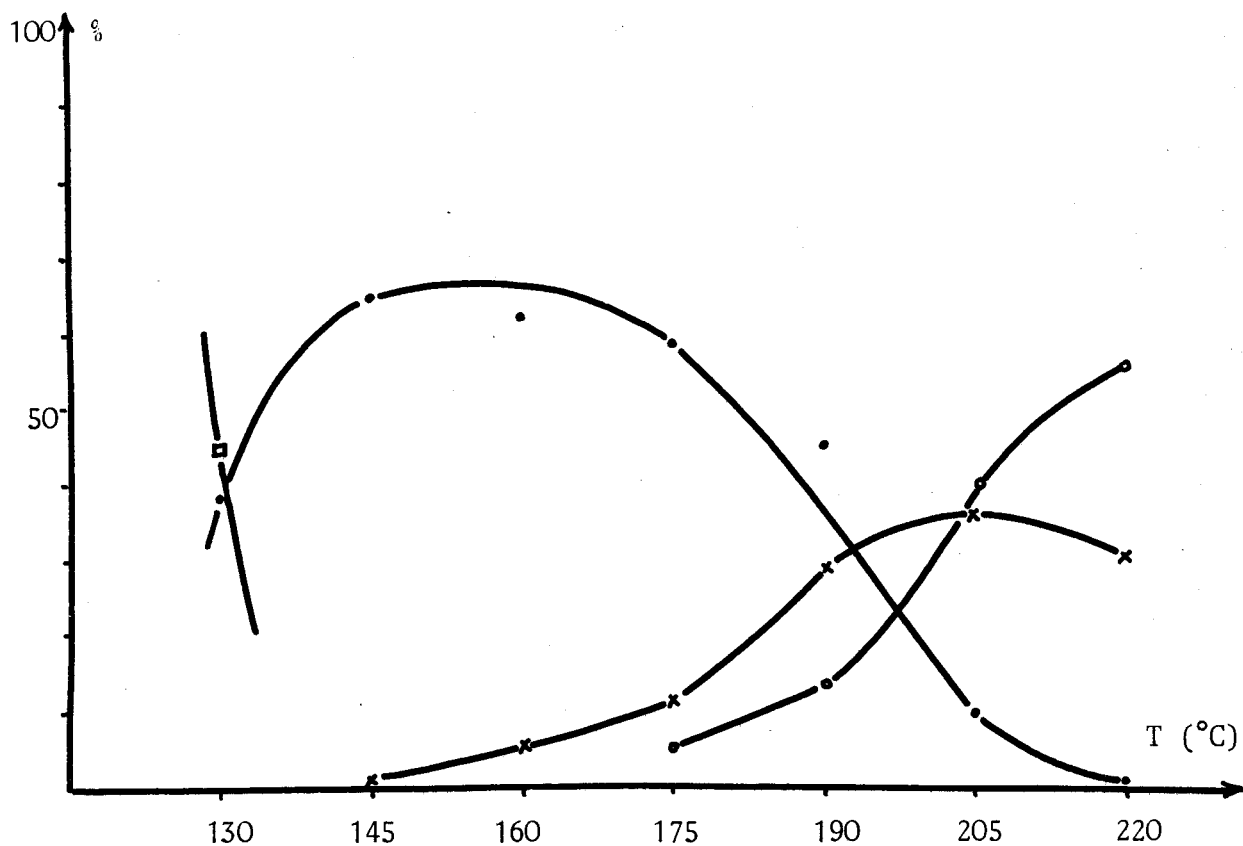
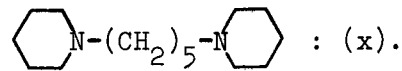
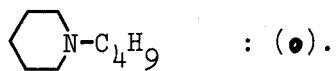
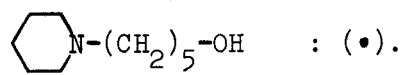
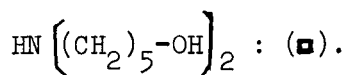


Fig. 3. - Transformation de la di-N(ω -hydroxyamyl)amine en présence de nickel de Raney.

Composition du mélange de produits obtenu en fonction de la température de réaction.



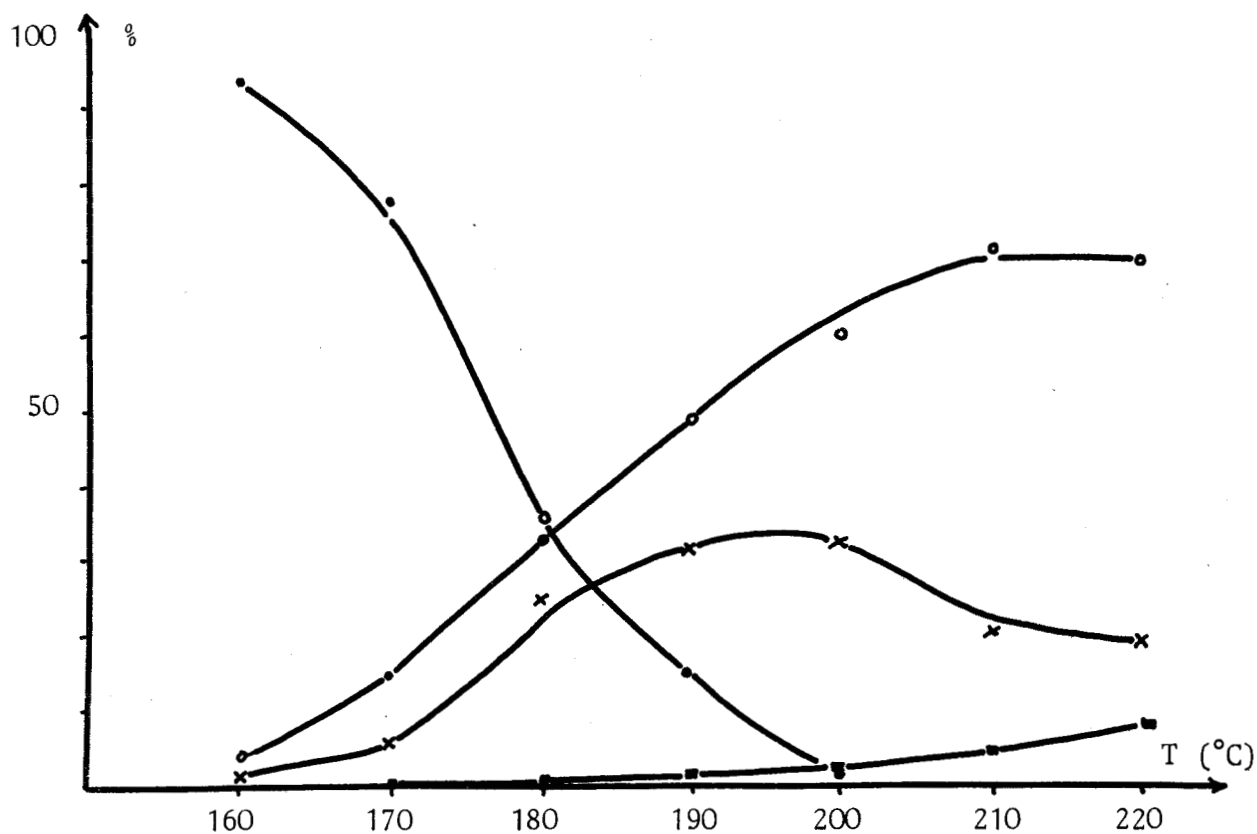
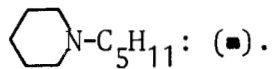
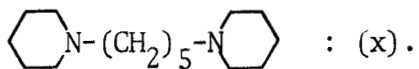
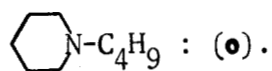
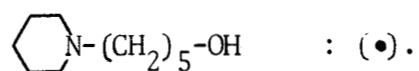


Fig. 4. - Transformation du pipéridino-5
pentanol-1 en présence de nickel de Raney.

Composition du mélange de produits obtenu en fonction de la température de réaction.

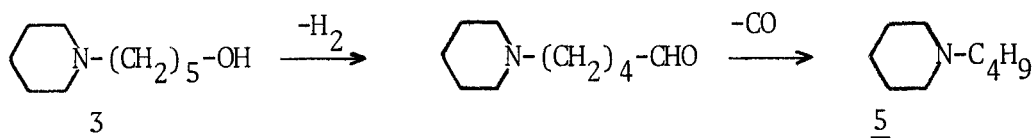


a) Formation du pipéridino-5 pentanol-1 3.

Cet aminoalcool est le seul produit simple obtenu à partir de la dialcoylolamine 2 à 135° (transformé : 66 %). La présence d'une fraction de point d'ébullition élevé non identifiée et de résidus indistillables est moins importante dans les opérations effectuées à des températures supérieures.

b) Formation de la N-butylpipéridine 5.

Au dessus de 160°, le pipéridino-5 pentanol-1 3 se déshydrogène, puis l'aminoaldéhyde intermédiaire se décarbonyle (18) :



Des produits résultant d'une dégradation semblable de la fonction alcool ont déjà été observés à partir des N-(ω-hydroxyamyl) amides, et, en faible proportion, dans la formation de pipéridines par cyclisation des amino-5 alcanols-1.

c) Formation du dipipéridino-1,5 pentane 4

Nous avons vérifié que la transformation du pipéridino-5 pentanol-1 3 dépendait de la proportion de nickel de Raney et de la durée du chauffage (fig. 5 et 6).

L'aminoalcool a donc été chauffé pendant 12 h en présence d'une quantité de catalyseur égale à 40 % de la masse de produit, sous pression d'environ 80 atm d'hydrogène. Dans ces conditions, la dégradation débute vers 160° mais elle n'est totale que vers 200° (fig. 4) ; la proportion maximum de la diamine 4 est d'environ 30 % en poids du mélange de produits recueilli. Dans toutes ces opérations la formation de résines est négligeable.

Les figures 4, 5 et 6 montrent que le dipipéridino-1,5 pentane se forme dans les conditions où le pipéridino-5 pentanol-1 se dégrade en N-butylpipéridine.

ADKINS et coll. (79) signalent qu'en présence de catalyseurs d'hydrogénation, les alcools primaires peuvent réagir avec les amines tertiaires, à température élevée, sous pression d'hydrogène. Cette réaction

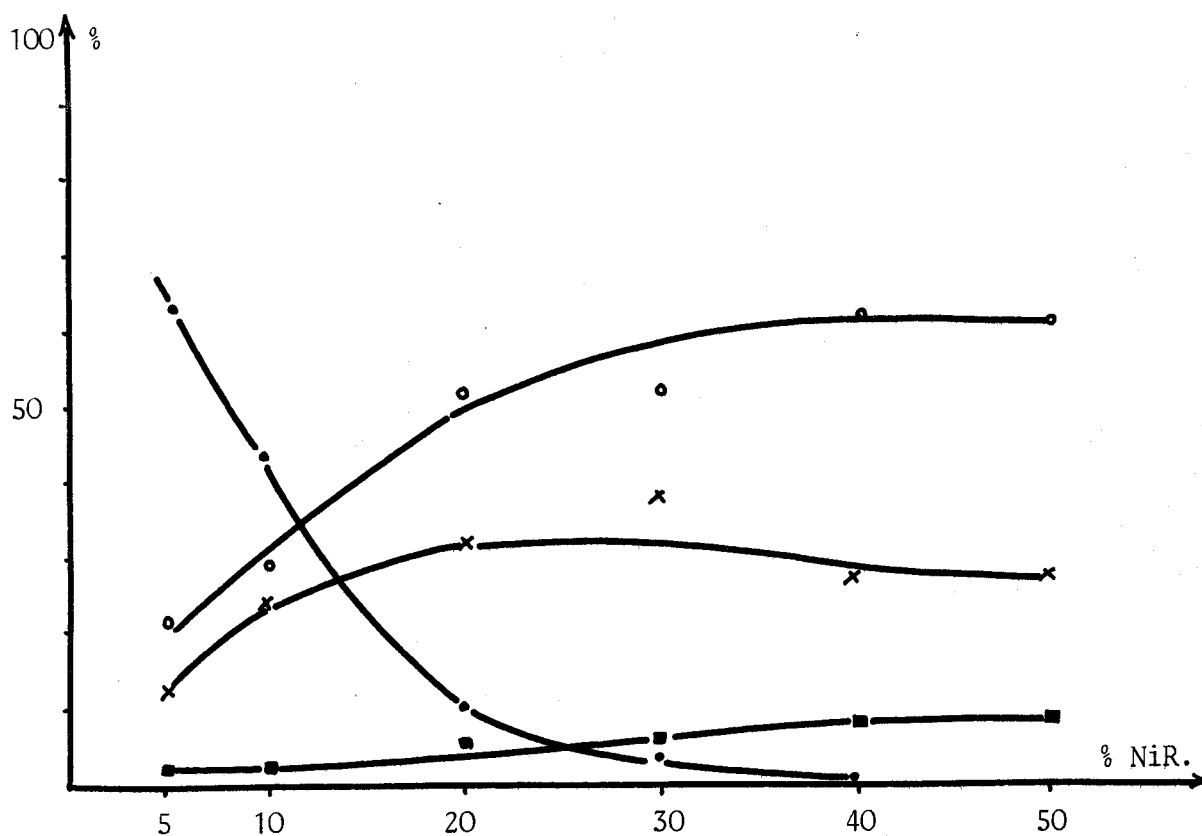
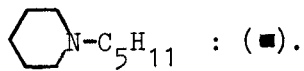
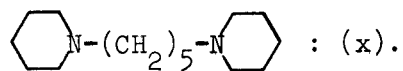
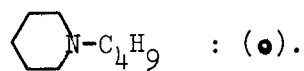
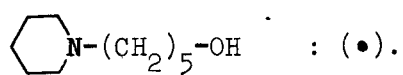


Fig. 5. - Transformation du pipéridino-5
pentanol-1 en présence de nickel de Raney.

Composition du mélange de produits obtenus en fonction de la proportion de
nickel de Raney ($t = 12$ h , $T = 190^\circ$).



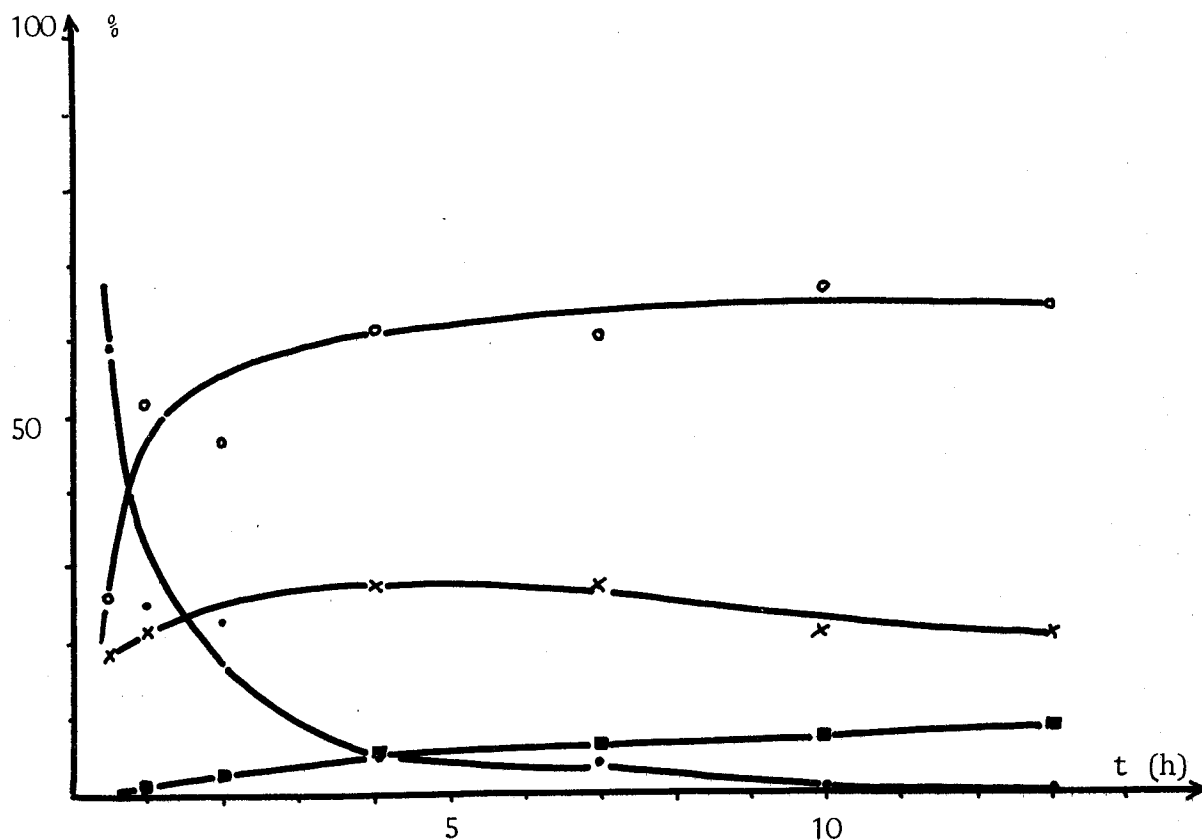
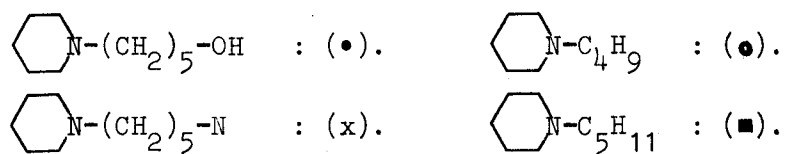
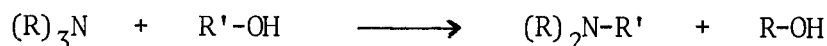


Fig. 6. - Transformation du pipéridino-5
pentanol-1 en présence de nickel de Raney.

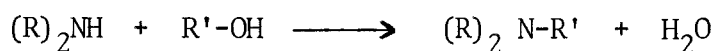
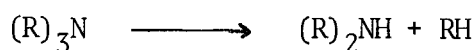
Composition du mélange de produits obtenu en fonction de la durée du
chauffage ($T = 190^{\circ}$).



de remplacement d'un ou de plusieurs substituants portés par l'azote a été examinée par AGAWA et coll. (80) :

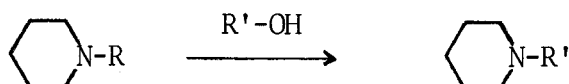


Ces derniers auteurs ont étudié l'influence du catalyseur, de la structure des produits initiaux et mis en évidence l'alcool R-OH formé (81). Ils indiquent, de plus, la participation d'une réaction d'hydrogénolyse de l'amine tertiaire en amine secondaire qui peut être alkylée par l'alcool R'-OH :



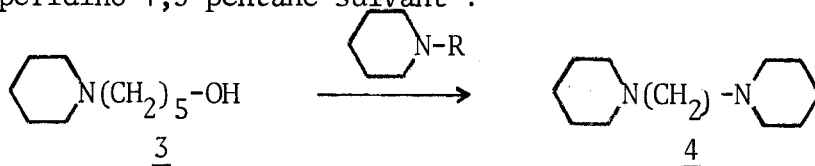
Une réaction d'hydrolyse de l'amine par l'eau formée dans le milieu, constatée dans certains cas (83), semble pouvoir être écartée (79).

Nous avons vérifié que le chauffage vers 190°, sous pression d'hydrogène, d'une N-alkylpipéridine et d'un alcool primaire en présence de nickel de Raney, fournissent un mélange de deux amines; la transformation est incomplète (tableau VI).



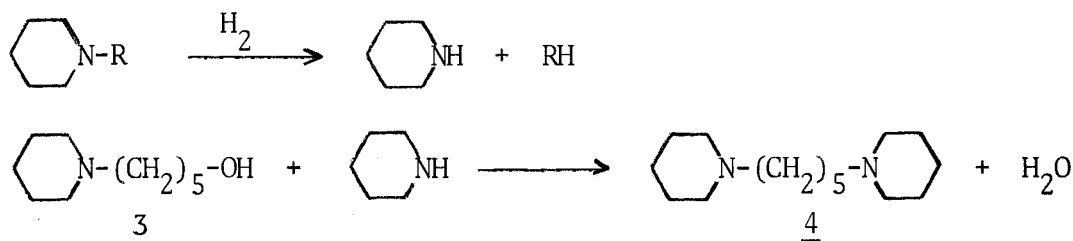
Excepté la N-méthyl pipéridine, on constate que les composés homologues, placés dans les conditions précédentes, ne fournissent qu'une très faible quantité de produits d'hydrogénolyse, en absence d'alcool. Ceci laisserait supposer la participation d'une réaction de "transalkylation" selon (79,80).

Il semblerait donc possible d'envisager la formation du dipipéridino-1,5 pentane suivant :



Le pipéridino-5 pentanol-1 joue le rôle d'alcool primaire dans la réaction d'échange de substituant avec l'une des pipéridines présentes dans le milieu. AGAWA et coll. (82) ont indiqué la transformation partielle de la N-diéthyl éthanamine en N,N'-diéthylpipérazine en présence d'oxyde de cuivre et chrome.

Cependant, dans les conditions que nous avons utilisées (pression initiale de 80 atm d'hydrogène), nous n'écartons pas la possibilité d'hydrogénolyse d'un des composés présents (80,81); la pipéridine ainsi libérée serait alkylée par le pipéridino-5 pentanol-1:

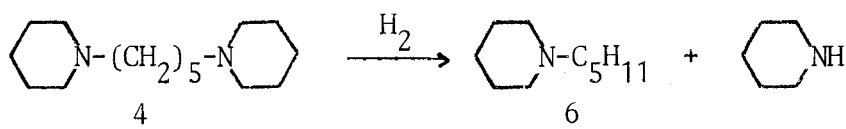


En commençant la réaction en absence d'hydrogène, la formation de la diamine a toujours lieu, quoique les résultats ne soient pas identiques; il faut tenir compte de l'hydrogène retenu par la masse importante de nickel de Raney utilisée, et, de celui qui se forme au cours de la dégradation. AGAWA et coll. ont d'ailleurs indiqué que la réaction de transalkylation pouvait avoir lieu en atmosphère d'azote, mais qu'elle était favorisée sous pression d'hydrogène (80).

La présence de N-amylpipéridine 6 ainsi que la dégradation des dialkylamino-5 pentanols-1, signalée dans le paragraphe III, renforce l'hypothèse de la participation d'une réaction d'hydrogénolyse.

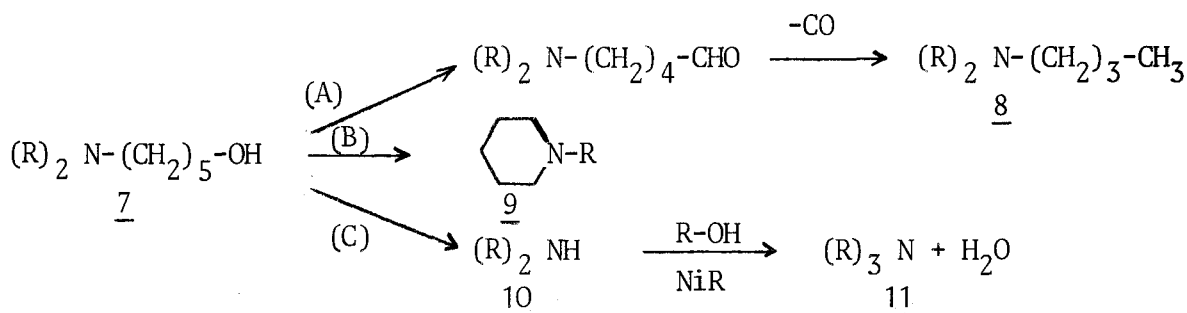
d) Formation de la N-amylpipéridine 6

Cette amine est obtenue en quantité peu importante dans les produits de transformation des aminoalcools 2 et 3 (tableaux II, III). La formation de N-amylpipéridine semble favorisée aux températures élevées, en présence de proportions importantes de nickel de Raney et par l'augmentation de la durée du chauffage (fig. 4,5,6). Dans les trois cas, l'apparition de l'amine semble s'accompagner d'une légère diminution de la quantité de dipipéridino-1,5 pentane 4, ce qui pourrait correspondre à son hydrogénolyse partielle:



III.- DEGRADATION DES DIALKYLAMINO-5 PENTANOLS-1 EN PRESENCE DE NICKEL DE RANEY.

La dégradation des dialkylamino-5 pentanols-1 fournit des résultats plus complexes que dans le cas du pipéridino-5 pentanol -1. La transformation de ces aminoalcools est complète et fournit un mélange d'amines (tableau VIII), après 12 h de chauffage à 190°, en présence de nickel de Raney sous pression d'hydrogène. Un schéma possible indiquant la formation des principaux composés est indiqué dans la figure 7.



- a) R = C₂H₅
- b) R = C₃H₇
- c) R = C₄H₉

Fig. 7.

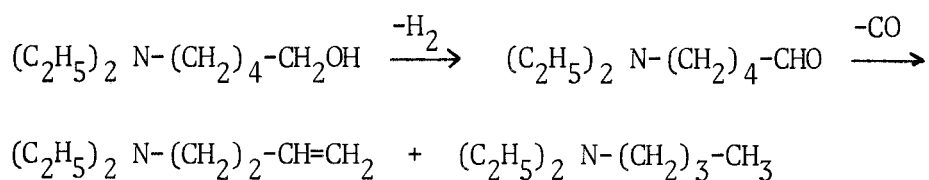
La formation de dialkylbutylamine 8 (voie A) est concurrencée par la cyclisation en N-alkylpipéridine 9 qui résulte d'une réaction de "transalkylation" intramoléculaire (voie B). La réaction d'hydrogénolyse (voie C), qui conduit à l'amine secondaire 10, semble devenir plus importante lorsque les substituants portés par l'azote sont encombrants (R = C₄H₉).

On peut penser que l'amine tertiaire 11 provienne de l'alkylation de l'amine 10 par l'alcool R-OH formé dans la réaction de transalkylation (81). Dans le cas de l'aminoalcool 7b (R = C₃H₇), le propanol, en faible quantité, est caractérisé par CPV et IR dans les produits de la réaction.

Dégradation du diéthylamino-5 pentanol-1 par chauffage sous vide partiel.

La dégradation de l'aminoalcool par chauffage sous vide partiel, en présence de nickel de Raney, reste incomplète. Les seuls produits de

transformation obtenus résultent de la décarbonylation de l'aminoaldéhyde :



La formation de composés insaturés dans la réaction de décarbonylation des aldéhydes, en présence de divers catalyseurs, a été signalée plusieurs fois et étudiée par (84).

Le résultat précédent semble indiquer que l'hydrogénolyse des liaisons carbone-azote intervient lors de la dégradation des dialkyl-amino-5 pentanols-1 en autoclave, dans les conditions que nous avons utilisées. Cependant, l'obtention de certains des composés identifiés reste difficilement explicable, et nécessiterait une étude plus complète.

IV. - CONCLUSION.

Nous avons montré que la formation des produits obtenus par chauffage de l'amino-5 pentanol-1 en présence de nickel de Raney pouvait s'expliquer par la déshydrogénation simultanée des fonctions alcool et amine primaire.

La di N-(ω -hydroxyamyl) amine, premier intermédiaire, se cyclise aisément en pipéridino-5 pentanol-1. Ce dernier fournit la N-butyl-pipéridine selon un schéma bien connu ; la formation non prévue de dipipéridino-1,5 pentane et de N-amylnpipéridine est moins nettement expliquée. Comme pour la dégradation des dialkylamino-5 pentanols-1, il est difficile d'établir l'importance de la réaction d'hydrogénolyse qui intervient dans la "transalkylation" des amines tertiaires par les alcools primaires.

PARTIE EXPERIMENTALE

La préparation de l' amino-5 pentanol-1 selon (11) fournit un mélange de ce produit et de di N-(ω -hydroxyamyl) amine qui peut être aussi préparée suivant (85). La purification de ces produits s'effectue par distillation fractionnée.

Le pipéridino-5 pentanol-1 s'obtient par hydrogénation catalytique de l' aminotétrahydropyranne correspondant (86).

Le nickel de Raney est du type W₂ préparé selon (29).

Des échantillons d'amines pures ont été obtenus par chromatographie préparative sur un appareil Aerograph Autoprep 705 à l'aide d'une colonne de 6 m de longueur, remplie de Chromosorb P 60-80 mesh à 15 % de Carbowax 20 M et 5 % de potasse.

On se reportera à la partie expérimentale du chapitre précédent pour les précisions concernant les techniques d'analyses, et les références des N-alkylpipéridines citées.

I. - TRANSFORMATION DE L'AMINO-5 PENTANOL-1 1.

Le mode opératoire, cité dans le troisième chapitre dans le cas des cyclisations des amino-5 alcanols-1 en autoclave , est repris avec les modifications ci dessous. Le nickel de Raney est utilisé dans la proportion de 40 % de la masse de l' aminoalcool qui est de 40 à 50 g. La durée du chauffage et de l' agitation de l' autoclave est de 12 h. La récupération des produits s'effectue comme il a été indiqué ; on extrait les amines de la solution aqueuse à l' éther puis au chloroforme. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium.

La distillation fractionnée sous vide partiel permet de séparer les principaux composés, sauf le pipéridino-5 pentanol-1 3 et le dipipéridino-1,5 pentane 4, dont le mélange a été analysé par CPV. Après de nombreux essais, on a retenu une colonne de 2 m de longueur, 1/8 de pouce de diamètre remplie de chromosorb P 60-80 mesh à 10 % de Carbowax 20 M et 2 % de Versamid 900 utilisée à la température de 220°.

Analyse par dosage : On établit un graphique représentant la pourcentage d'azote en fonction de la composition du mélange d'aminoolcool et de diamine. Un simple dosage acidimétrique des fractions à analyser permet la vérification du résultat précédent.

La présence d'impureté a été parfois constaté par CCM (CHCl_3 , $\text{CH}_3\text{-OH}$, $\text{NH}_4\text{-OH}$ sol. à 20 % : 85/25/5).

Tableau I. Transformation de l' amino-5 pentanol-1 1.

T (°C)	Composition du mélange de produits recueilli (% en poids)						
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	Pipéridine	Résines
130	57,6 (*)	12,6	0	0	0	11,7	18
145	24 (**)	30	18	traces	"	23	5
160	traces	9	52	8	"	25	6
175	0	3	41	34	"	14	8
190	"	0	9	70	"	12	9
205	"	"	traces	82	traces	17	0
220	"	"	"	74	"	25	0

(*) transformé : 58 %

(**) transformé : 82 %

Identification des produits obtenus.

Tous les produits ont été identifiés par comparaison avec des échantillons de synthèse de leurs constantes physiques, spectre IR, éventuellement de leur chromatogramme et du point de fusion de leur dérivé cristallisé.

Amino-5 pentanol-1 1 : $\text{Eb}_{10} = 113^\circ$, $\text{F} = 35^\circ$ (11).

Di N-(ω -hydroxyamyl) amine 2 : $\text{Eb}_{0,7} = 163^\circ$, $n_D^{23} = 1,4798$;
picrate : $\text{F}_{\text{inst.}} = 83,5^\circ$ en accord avec (85).

Pipéridino-5 pentanol-1 3 : $\text{Eb}_{12} = 140^\circ$, $n_D^{23} = 1,4782$ (86).

Dipipéridino-1,5 pentane 4 : $\text{Eb}_{0,1} = 98^\circ$, $n_D^{23} = 1,4830$; dipicrate :
 $\text{F}_{\text{inst.}} = 195^\circ$

Pipéridine : picrate $\text{F}_{\text{inst.}} = 150^\circ$.

N-butylpipéridine : elle n'a pu être caractérisée que par CPV en raison de sa très faible quantité.

Synthèse du dipipéridino-1,5 pentane 4 à partir du pipéridino-5 pentanol-1 3.

35 g d'aminoalcool, 35 g de pipéridine et 30 g de nickel de Raney, lavé à l'éther éthylique puis éther de pétrole, sont portés pendant 12 h à 180° sous une pression d'environ 80 atm d'hydrogène. En fin d'opération, le catalyseur est décanté puis lavé à l'alcool. On distille le solvant sous vide partiel et 45,9 g (aminoalcool transformé : 100 %) de dipipéridino-1,5 pentane : $E_{b_{0,8}} = 118^\circ$, $n_D^{23} = 1,4830$, pur dès la première distillation. Ce produit est identique à l'échantillon déjà préparé à partir de la pipéridine seule.

II.- TRANSFORMATION DE LA DI N-(ω -HYDROXYAMYL) AMINE 2 ET DU PIPERIDINO-5 PENTANOL-1 3.

a) Di N-(ω -hydroxyamyl) amine 2

On a utilisé 30 g de dialcoylolamine 2 et suivi le mode opératoire précédemment décrit. La durée du chauffage en autoclave a été de 12 h. Parmi les produits isolés, une fraction de point d'ébullition élevé n'a pu être identifiée. Le mélange de N-butyl et de N-ampylpipéridine 5 et 6 a été analysé par CPV ; celui de l'aminoalcool 3 et de la diamine 4 par CPV et dosage d'azote.

Tableau II. - Transformation de la di N-(ω -hydroxyamyl) amine 2.

T (°C)	Composition du mélange de produits recueilli (% en poids)						
	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	non identifié	Résines
130	45 (*)	37	0	0	0	0	1
145	traces	65	2	"	"	20	1
160	0	62	6	"	"	10	22
175	"	59	12	6	"	7	16
190	"	45	30	12	traces	0	13
205	"	10	36	41	"	4	7
220	"	2	30	55	2	5	5

(*) transformé : 66 %.

b) Pipéridino-5 pentanol-1 3

On a effectué trois séries d'opérations en utilisant 30 g d'aminoalcool suivant le mode opératoire habituel. Les amines volatiles sont en quantité négligeable et il n'y a pratiquement pas de fraction de point d'ébullition élevé et des résidus indistillables. L'analyse des produits est effectuée comme auparavant.

- Influence de la température : l'aminoalcool et 12 g de nickel de Raney ont été chauffés en autoclave pendant 12 h, à une température comprise entre 160 et 220° ; la pression initiale était de 80 atm d'hydrogène.

Tableau III.- *Transformation du pipéridino-5 pentanol-1 3 en fonction de la température.*

T (°C)	Composition du mélange (% en poids)			
	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>
160	93	2	4,4	0
170	78	6	15	0,6
180	34	25,5	39	1,5
190	16	32	49	2
200	4	33	60	3
210	0	21	72	6
220	0	20	70	9

- Influence de la quantité de catalyseur : on a porté 30 g d'aminoalcool pendant 12 h à 190° dans les conditions habituelles avec des quantités de nickel de Raney comprises entre 5 et 50 % de la masse de produit utilisé.

Tableau IV. - *Transformation du pipéridino-5 pentanol-1 3 en fonction de la quantité de nickel de Raney.*

NiR (%)	Composition du mélange (% en poids)			
	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>
5	63	13	22	2
10	44	24	29	3
20	10	32	52	6
30	4	38	52	6
40	1,5	27,5	62	9
50	1	28,5	61	9

- Influence du temps de chauffage : l'aminoolcool et 12 g de nickel de Raney sont portés à 190° dans les conditions habituelles ; on a effectué 7 opérations dont les durées de chauffage sont compris entre 30 mn et 13 h

Tableau V. - Transformation du pipéridino-5 pentanol-1 en fonction de la durée du chauffage.

Durée (h)	Composition du mélange (% en poids)			
	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>
0,5	59	19	26,5	0,7
1	25	21	52	2
2	23	27	47	3
4	5	27	62	6
7	5	28	61	6
10	1,4	22	68	8
13	1	22	65	10

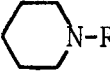
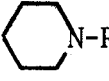
- Dégradation du pipéridino-5 pentanol-1 sous azote : On utilise 30 g d'aminoolcool et 12 g de nickel de Raney suivant le même mode opératoire ; l'autoclave est purgé à l'azote, la pression initiale est voisine de 1 atm. Le chauffage a été poursuivi pendant 12 h à 190°. La composition du mélange de produits obtenu est exprimée en % en poids :

<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	Résines
0	29	58	2	11

Transalkylation des N-alkylpipéridines.

Le nickel de Raney pesé est lavé plusieurs fois à l'aide de l'alcool utilisé. La N-alkylpipéridine, l'alcool et le catalyseur sont chauffés en autoclave et agités pendant 13 h, sous pression d'environ 80 atm d'hydrogène. Après refroidissement, l'isolement des amines s'effectue comme il a déjà été décrit. On obtient un mélange de pipéridines qui est analysé par CPV ; les résultats sont indiqués dans le tableau VI. Les amines sont identifiées par CPV, spectre IR et point de fusion de leur picrate effectué sur un échantillon pur obtenu par CPV préparative.

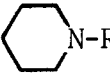
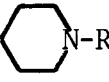
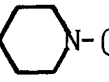
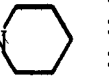
Tableau V.- Transalkylation des N-alkylpipéridine.

 N-R (g)	R'-OH (g)	NiR (g)	Mélange recueilli (% en poids)	
			 N-R	 N-R'
C_3H_7 20	C_5H_{11} 25	7	60,6	39,4
C_4H_9 55	C_5H_{11} 60	15	79	21
C_4H_9 30	C_2H_5 20	12	79,5	20,5
C_5H_{11} 20	C_3H_7 20	8	80,7	19,3

Essai d'hydrogénolyse de N-alkylpipéridines.

Le catalyseur est lavé à l'éther éthylique puis à l'éther de pétrole. 45 g d'amine et 18 g de nickel de Raney sont portés en autoclave pendant 12 h à 205° sous une pression d'environ 80 atm d'hydrogène. La récupération des amines s'effectue selon le mode opératoire habituel.

Tableau VII. - Hydrogénolyse de pipéridines.

 N-R	Composition du mélange recueilli		
	 N-R	 N-(CH ₂) ₅ -N- 	non identifié
R = C_2H_5	96	3	1
R = C_3H_7	98	0	2

Les N-isopropyl, N-butyl, N-isobutylpiperidines et le dipipéridino-1,5 pentane ne subissent apparemment aucune transformation dans les conditions ci-dessus.

III. - DEGRADATION DES DIALKYLAMINO-5 PENTANOLS-1.

45 g d'aminoalcool et 18 g de nickel de Raney, lavé à l'éther éthylique puis éther de pétrole, sont portés pendant 12 h à 190° sous une pression d'environ 80 atm d'hydrogène suivant le mode opératoire déjà utilisé. La distillation fractionnée des amines récupérées ne permet de séparer que certains des composants du mélange. La formation de produits de point d'ébullition élevé ou de résidus indistillables est négligeable. Les fractions d'amines sont analysées par CPV ; leur identification est effectuée sur des échantillons purs obtenus par CPV préparative.

Tous les amines ont été comparées avec des produits de synthèse et caractérisés par leurs constantes physiques, par CPV, spectre IR et par le point de fusion de leur dérivé cristallisé éventuel. Pour certains des composés identifiés très courants, nous n'avons pas indiqué de références.

Tableau VIII. - *Dégradation des dialkylamino-5 pentanols-1.*

		Composition du mélange de produits recueilli (% en poids)					
		<u>10</u>	<u>11</u>	<u>8</u>	(C ₄ H ₉) ₂ N-R	<u>9</u>	 N-C ₄ H ₉
<u>7a</u>	C ₂ H ₅	0	11	10	0	63	15
<u>7b</u>	C ₃ H ₇	3	9	22	3	43	8
<u>7c</u>	C ₄ H ₉	14		59			27

a) Diéthylamino-5 pentanol-1 7a.

Cet aminoalcool est synthétisé selon (5). Sa dégradation fournit un mélange de triéthylamine 11 a, diéthylbutylamine 8a, de N-éthylpipéridine 9a et de butylpipéridine. La distillation fractionnée ne permet de séparer efficacement que ce dernier composé.

Identification des amines :

Triéthylamine : picrate : F_{inst.} = 170,5°.

Diéthylbutylamine : Eb₁₀₀ = 76°, n_D²⁰ = 1,4135 en accord avec (87)

picrate : F_{inst.} = 48° (du méthanol additionné d'un peu d'eau).

Dégradation par chauffage sous vide partiel.

Le nickel de Raney, lavé à l'éther, est introduit avec 10 g de produit dans un petit ballon à colonne Crismer. Un léger chauffage sous vide élimine le solvant. On porte ensuite la température du bain vers 190°, et, sous un vide d'environ 50 mm de mercure, on distille une fraction de têtes retenue dans un piège refroidi par un mélange de carboglace et d'acétone, puis l'aminoalcool non transformé. Les produits recueillis sont séchés en phase étherée sur sulfate de sodium et distillés.

On isole 2,92 g d'une fraction : $Eb_{70} = 67^\circ$, $n_D^{23} = 1,4188$ dont le chromatogramme indique un mélange de deux composés en quantité égale.

Les deux amines sont séparées par CPV préparative (température : 130°) ; on identifie la diéthylbutylamine comme précédemment et le diéthylamino-1 butène-3.

Diéthylamino-1 butène-3 $C_8H_{17}N$:

$n_D^{23} = 1,4250$, $d_4^{23} = 0,760$.

IR : $\nu_{C=H} = 3080$ (f), 1820 (m), 990 (m), 910 (F), $\nu_{C=C} = 1645$ (F) cm^{-1} .

RMN : $\delta = 5$ triplet (2H), $\delta = 5,8$ multiplet (1H).

Picrate : $F_{inst} = 55^\circ$; litt. (88) : 60°.

Analyse $C_{14}H_{20}N_4O_7$: calc. % N basique : 3,93, tr. : 3,91.

b) Dipropylamino-5 pentanol-1 7b.

L'hydrogénation de 1' α -dipropylaminotétrahydropyranne (13) en présence de nickel de Raney, fournit le dipropylamino-5 pentanol-1 :

$Eb_{11} = 129^\circ$, $n_D^{23} = 1,4512$.

Les produits de dégradation de cet aminoalcool sont récupérés par salification des amines par de l'acide chlorhydrique. L'évaporation, sous vide partiel, permet d'éliminer les solvants et de l'eau ; cette solution est additionnée de carbonate de potassium et extraite à l'éther. Par distillation on a isolé un peu de propanol qui a été purifié par CPV préparative et caractérisé par CPV et IR.

Les amines sont isolées à partir du mélange de chlorhydrate selon la méthode usuelle. La distillation fractionnée des produits recueillis permet d'isoler la dipropylamine 10b et la propyldibutylamine. Le mélange de tripropylamine 11b, dipropylbutylamine 8b, N-propylpipéridine 9b et de N-butylpipéridine est analysé par CPV.

Identification des amines :

Tripropylamine : picrate : $F_{\text{inst.}} = 114-115^{\circ}$ en accord avec (89).

Dipropylbutylamine : $Eb_{14} = 65^{\circ}$, $n_D^{23} = 1,4203$; picrate : $F_{\text{inst.}} = 116^{\circ}$ (de l'éthanol) ; la littérature n'indique que son point d'ébullition (90).

Propyldibutylamine : picrate : $F_{\text{inst.}} = 115^{\circ}$ en accord avec (91).

c) Dibutylamino-5 pentanol-1 7c.

L'aminoalcool est préparé selon (6). Sa dégradation fournit un mélange de dibutylamine 10c, N-butylpipéridine 9c, et de tributylamine 11c.

Identification des amines :

Tributylamine : picrate : $F_{\text{inst.}} = 105^{\circ}$ en accord avec (92).



BIBLIOGRAPHIE.

- (1) C. GLACET, G. TROUDE, C.R. Acad. Sci., 1961, 253, 681.
- (2) C. GLACET, G. TROUDE, Bull. Soc. Chim., 1964, p. 292.
- (3) C. GLACET, J. VAN OVERBEKE, C.R. Acad. Sci., 1962, 255, 316.
- (4) C. GLACET, Bull. Soc. Chim., 1953, p. 1056.
- (5) C. GLACET, A. GAUMETON, Bull. Soc. Chim., 1955, p. 224.
- (6) C. GLACET, A. VENOT, C.R. Acad. Sci., 1963, 256, 3131.
- (7) A. MAILHE, C.R. Acad. Sci., 1923, 176, 689 et 1923, 176, 903.
- (8) M. METAYER, P. MASTIGLI, C.R. Acad. Sci., 1947, 225, 457.
- (9) Melle BORY, C. MENTZER, Bull. Soc. Chim., 1953, p. 814.
- (10) FUMIO KOICHI, MINORU IMOTO, J. chem. Soc. Japan., 1952, 55, 648.
- (11) I. SCRIBABINE, Bull. Soc. Chim., 1947, p. 455.
- (12) C. GLACET, J.C. COUTURIER, Bull. Soc. Chim., 1962, p. 2098.
- (13) J. VAN OVERBEKE, C. GLACET, Bull. Soc. Chim., 1962, p. 933.
- (14) H. OEDA, Bull. chem. soc. Jap., 1937, 12, 121.
- (15) J.D. D'IANNI, H. ADKINS, J. amer. chem. Soc., 1939, 61, 1675.
- (16) R. PAUL, Bull. Soc. Chim., 1940, p. 296.
- (17) P. SABATIER, J. B. SENDERENS, C.R. Acad. Sci., 1903, 136, 738, 921, 983.
- (18) R. PAUL, Bull. Soc. Chim., 1941, p. 507.
H. GAULT, L. PALFRAY, PAO-TING HSU, C.R. Acad. Sci., 1939, 209, 999.
- (19) A. REICH, Monatsh. Chem., 1904, 25, 933.
F. EIDEN, B.S. NAGAR, Arch. Pharm., 1963, 296, 445.
- (20) C. SCHOPF, A. KOMZAK, F. BRAUN, E. JACOBI, M.L. BERMUTH, M. BULLNHEIMER, I. HAGEL, Ann. Chem., 1948, 559, 1.
- (21) M. DELEPINE, Bull. Soc. Chim., 1898, p. 613.
- (22) A. GUYOT, M. FOURNIER, Bull. Soc. Chim., 1930, p. 203.
- (23) E.J. SCHWUEGLER, H. ADKINS, J. amer. chem. Soc., 1939, 61, 3499.
- (24) V.I. SHVEDOV, E.S. KRICHEVSKII, L.B. ALTUKOVA, A.N. GRINEV, Zh. org. Khim., 1970, 6, 1830; Chem. Abstr., 1970, 73, 119860 q.
- (25) A. VENOT, C. GLACET, C.R. Acad. Sci., 1971, 273, 718.
- (26) A. GUYER, A. BIELER, G. VERLICZY, Helv. chim. Acta., 1955, 38, 1649.
- (27) B. WOJCIK, H. ADKINS, J. amer. chem. Soc., 1934, 56, 2419.
- (28) J.H. PADEN, H. ADKINS, J. amer. chem. Soc., 1936, 58, 2487.
- (29) R. MOZINGO, Org. Syn. Coll. Vol. III, p. 181.
- (30) F. MOLL, Arch. Pharm., 1968, 301, 272.
- (31) P. EVANS, J. Chem. Soc., 1897, 71, 523.
- (32) J. VON BRAUN, Ber., 1907, 40, 3930.
- (33) H. HENZE, D. HUMPHREYS, J. amer. chem. Soc., 1942, 64, 2879.
- (34) B. PAUL, N. ANAND, J. Sci. ind. Research., 1958, 17B, 219.
- (35) M. FRANKEL, H.S. MOSHER, F.C. WHITMORE, J. amer. chem. Soc., 1950, 72, 81.
- (36) J.P. BAIN, C.B. POLLARD, J. amer. chem. Soc., 1939, 61, 532.
L.J. KITCHEN, C.B. POLLARD, J. amer. chem. Soc., 1947, 69, 854.
- (37) TADASHI SASAKI, Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi, 1959, 17, 17 ; Chem. Abstr., 1959, 53, 7191 d.
- (38) L.T. PLANTE, W.G. LLOYD, C.E. SHILLING, L.B. CLAPP, J. org. Chem., 1956, 21, 82.
- (39) R.M. HILL, H. ADKINS, J. amer. chem. Soc., 1938, 60, 1033.
- (40) N.V. BRINGI, P.V. DESMUKH, Hindustan Antibiotics Bull., 1960, 3, 66.
- (41) E.R. LAVAGNINO, R.R. CHAUVETTE, W.N. CANNON, E.C. KORNFELD, J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 2609 ; M.G. REINECKE, L.R. KRAY, J. org. chem., 1964, 29, 1736.
- (42) G.N.KAO, B.D. TILAK, K. VENKATARAMAN, J. Sci. ind. Research., 1955, 14B, 624.
- (43) A. GUYOT, M. FOURNIER, Bull. Soc. Chim., 1930, p. 203.
- (44) K. KINDLER, Ann. Chem., 1931, 485, 113.
- (45) R.G. RICE, E.J. KOHN, J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 4052.
- (46) L. LUKES, J. KOVAR, Coll. czech. chem. Comm., 1956, 21, 1317.

- (47) W.L. MEYER, R.G. OLSEN, *Canad. J. Chem.*, 1967, 45, 1459.
- (48) M.E. HERR, F.W. HEYL, *J. amer. chem. Soc.*, 1953, 75, 1918.
- (49) E.D. BERGMAN, A. KALUSZYNER, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas*, 1959, 78, 315.
- (50) C. SCHOPF, R. KLUG, R. RAUSCH, H. SEUBERT, D. WAGNER, *Ann. Chem.*, 1958, 616, 151 ;
R. LUKES, J. KOVAR, *Coll. czech. chem. Comm.*, 1954, 19, 1227.
- (51) R. MOZINGO, C. SPENCER, *J. amer. chem. Soc.*, 1944, 66, 1859.
- (52) E.F. PRATT, E.J. FRAZZA, *J. amer. chem. Soc.*, 1954, 76, 6174.
- (53) E.C. KLEIDERER, E.C. KORNFELD, *J. org. Chem.*, 1948, 13, 455.
- (54) KOJISAKAI, TAKEHIKO ITO, KENICHI WATANABE, *Bull. chem. soc. Jap.*, 1966, 39, 2230 ; ISAMU FUJITA, IASUMICHI TAMURA, HISASHI TANI, *Brevet Jap.* 1970, n° 70 04 731 ; *Chem. Abstr.*, 1970, 72, 11081r.
- (55) G.A. SILVERSTONE, *Brevet angl.*, 1965, n° 1 011 322 ; *Chem. Abstr.*, 1966, 64, 5052 b ;
A.P. TERENCEV, S.M. GURVICH, *Sbornik Statei Obschei Khim.*, 1953, 2, 1105 ; *Chem. Abstr.*, 1955, 49, 5469 h.
- (56) MOTOTARO MATSUMOTO, YASUMICHI KISHINOUE, IWAO YAMAZAKI, YOSHIO NAKAMURA, *Coal Tar, Jap.*, 1954, 6, 196 ; *Chem. Abstr.*, 1955, 49, 9639 e ;
A. WEICKMAN, H. SPANIG, *Brevet all.*, 1958, n° 1 034 180 ; *Chem. Abstr.*, 1960, 54, 19731 a ; H. SCHADE, *Brevet all.*, 1959, n° 16279 ; *Chem. Abstr.*, 1961, 55, 574 e.
- (57) J. VON BRAUN, G. BLESSING, F. ZOBEL, *Ber.*, 1923, 56, 1988.
- (58) S. GABRIEL, *Chem. Ber.*, 1891, 24, 3233.
- (59) C. GLACET, D. VERON, *Bull. Soc. Chim.*, 1965, p. 1789.
- (60) J. BROCARD, C. GLACET, *C.R. Acad. Sci.*, 1970, 271, 593.
- (61) P. EVANS, *J. chem. Soc.*, 1897, 71, 523.
- (62) T.J. KING, *J. chem. Soc.*, 1951, 2, 898.
- (63) G.M. ROBINSON, R. ROBINSON, *J. chem. Soc.*, 1923, 123, 542.
- (64) R. PAUL, S. TCHELITCHEFF, *Bull. Soc. Chim.*, 1954, p. 982.
- (65) A. GAUMETON, *Ann. Chim.*, 1963, 8, 457.
- (66) M. SCHOLTZ, *Ber.*, 1905, 38, 599.
- (67) J. BRUNNETT, J. MARKS, *J. amer. chem. Soc.*, 1949, 71, 1587.
- (68) J. W. SUGGITT, G.F. WRIGHT, *J. amer. chem. Soc.*, 1947, 69, 2073.
- (69) N.J. LEONARD, W.K. MUSKERS, *J. amer. chem. Soc.*, 1960, 82, 5148.
- (70) W.H.F. SASSE, *Org. Syn.*, T. 46, p. 5.
- (71) G. OPITZ, A. GRIESINGER, *Ann. Chem.*, 1963, 665, 101.
- (72) H. WEITKAMP ; F. KORTE, *Chem. Ber.*, 1962, 95, 2896.
- (73) J.I. JONES, *J. chem. Soc.*, 1950, 2, 1396.
- (74) S. KEIMATSU, R. TAKAMOTO, *J. pharm. Soc. Japan*, 1927, 544, 76, 506.
- (75) C.B. CREMER, B. KRESS, *J. amer. chem. Soc.*, 1938, 60, 1031.
- (76) G. FORRESTWOODS, H. SANDERS, *J. amer. chem. Soc.*, 1946, 68, 2111.
- (77) R. GNEIM, H.U. REICH, P. GUYER, *Chimia (Suisse)*, 1968, 22, 43.
- (78) K. KINDLER, D. MELAMED, D. MATTHIES, *Ann. Chem.*, 1961, 644, 23.
- (79) H.J. SCHNEIDER, H. ADKINS, S.M. Mc ELVAIN, *J. amer. chem. Soc.*, 1952, 74, 4287.
- (80) T. AGAWA, S. SAEGUSA, H. MATSUI, S. KOMORI, *Yukagaku, Jap.*, 1965, 14, 556.
- (81) K. TAKEHARA, S. OKAJIMA, T. AGAWA, S. KOMORI, *Yukagaku, Jap.*, 1970, 19, 957.
- (82) K. TAKEHARA, S. OKAJIMA, H. HAYAMA, T. AGAWA, S. KOMORI, *Yukagaku, Jap.*, 1970, 19, 403.
- (83) J.P. BAIN, C.B. POLLARD, *J. amer. chem. Soc.*, 1939, 61, 2704.
- (84) J. F. HEMIDY, F.G. GAULT, *Bull. Soc. Chim.*, 1965, 6, 1710.
- (85) C. GLACET, T.M. DERAM, *C.R. Acad. Sci.*, 1954, 239, 889.
- (86) J. BROCARD, *Thèse de 3ème Cycle, Lille*, 1968.
- (87) W.G. YOUNG, I. D. WEBB, N.L. GOERING, *J. amer. chem. Soc.*, 1951, 73, 1076.
- (88) G.M. ROBINSON, R. ROBINSON, *J. chem. Soc.*, 1923, 123, 540.
- (89) P. VALDEN, H. ULLICH, E.J. BIRR, *Z. phys. Chem. (Leipzig)*, 1927, 130, 504.
- (90) P.S. SMITH, S. FRANCK, *J. amer. chem. Soc.*, 1952, 74, 509.
- (91) T.D. PERRINE, *J. amer. chem. Soc.*, 1944, 66, 312.
- (92) SKITA, KEIL, *Monatsh.*, 1929, 53 / 54 p. 759.