



HAL
open science

Étude des Réactions de Cycloaddition Dipolaire-1,3 d'Ylures d'Azométhine formés in situ à partir des Acides Aminés et de leurs dérivés

Jacques Mortier

► **To cite this version:**

Jacques Mortier. Étude des Réactions de Cycloaddition Dipolaire-1,3 d'Ylures d'Azométhine formés in situ à partir des Acides Aminés et de leurs dérivés. Chimie organique. Université Rennes-I, 1987. Français. NNT: . tel-01176400

HAL Id: tel-01176400

<https://theses.hal.science/tel-01176400>

Submitted on 8 Aug 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

SERIE : B
N° d'Ordre : 225
N° de Série : 149

T H E S E

Présentée

DEVANT L'UNIVERSITE DE RENNES I

U.E.R. Structure et Propriétés de la Matière

pour obtenir

le titre de Docteur-Ingénieur
Spécialité : Chimie

par

Jacques MORTIER

Sujet de la Thèse : Etude des Réactions de Cycloaddition Dipolaire-1,3
d'Ylures d'Azométhine formés in situ à partir des
Acides Aminés et de leurs dérivés.

Soutenue le 19 juin 1987 devant la Commission d'Examen

M. R. CARRIÉ	Professeur à l'Université de Rennes I	Président
Mme J. GENILLOUD	Directeur de Recherches Société Orsan-Lafarge-Coppée	} Examineurs
MM. R. BEUGELMANS	Directeur de Recherches CNRS, Gif-sur-Yvette	
J.P. FLEURY	Professeur à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Mulhouse	
V. JÄGER	Professeur à l'Université de Würzburg, RFA	
J. HAMELIN	Professeur à l'Université de Rennes I	
M. JOUCLA	Maître de Conférences à l'Université de Rennes I	

A mes Parents

AVANT-PROPOS

Ce travail a été effectué au sein du Groupe de Recherche de Physicochimie Structurale, dans le Laboratoire et sous la direction de Monsieur le Professeur J. HAMELIN. Qu'il veuille bien trouver dans ce mémoire le témoignage de ma vive reconnaissance pour le soutien et la sollicitude dont il a toujours fait preuve à mon égard.

Je suis particulièrement reconnaissant à Monsieur le Professeur R. CARRIÉ d'avoir accepté de présider la commission d'examen. Je le remercie de l'aimable accueil qu'il m'a toujours réservé dans son laboratoire.

Je remercie vivement Madame J. GENILLOUD, Directeur de Recherches de la Société ORSAN-LAFARGE-COPPEE, Monsieur R. BEUGELMANS, Directeur de Recherches au CNRS, à Gif-sur-Yvette, Monsieur le Professeur J.P. FLEURY, Professeur à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Mulhouse et Monsieur le Professeur JÄGER, Professeur à l'Université de Würzburg, de me faire l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail.

Je suis particulièrement reconnaissant à Monsieur M. JOUCLA, Maître de Conférences à l'Université de Rennes I, qui a dirigé ce travail, pour l'aide constante, les conseils et l'enseignement dont j'ai pu bénéficier.

Que MM. GUENOT et SINBANDHIT du Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest soient remerciés pour l'accueil et la disponibilité qu'ils m'ont toujours réservé.

J'adresse une pensée amicale à tous mes camarades du Groupe, à Monsieur L. COLOMBEL et Madame J. TEXIER, ainsi qu'à Madame J. DROUET, qui a assumé avec beaucoup d'efficacité la dactylographie de ce travail.

Je tiens à remercier la Société LAFARGE-COPPEE et le CNRS pour l'aide financière qu'ils m'ont apportée.

UNIVERSITE de RENNES I

U.E.R. Sciences et Philosophie

DOYENS HONORAIRES

M. MILON Y.
M. LE MOAL H.
M. MARTIN Y.
M. BOCLE J.

PROFESSEURS HONORAIRES

M. FREYMANN R.	M. LE MOAL H.
M. ROHMER R.	M. PELTIER D.
M. MILON Y.	Mlle DURAND S.
M. SALMON-LEGAGNEUR F.	M. LE BOT J.
M. VALLET P.	M. MARTIN Y.
M. PHILIPPOT A.	M. RAZET P.
M. VENE J.	M. MAILLET P.
Mlle CHARPENTIER M.	M. ALLEGRET P.
M. VACHER M.	Mlle GOAS M.
M. VILLERET S.	Mlle GOAS G.
M. VIGNERON L.	

MAITRES de CONFERENCES HONORAIRES

Mlle HAMON M. R.

MATHEMATIQUES et INFORMATIQUEProfesseurs

Mme ANDRE Fr.
 M. BERTHELOT P.
 M. CAMUS J.
 M. CONZE J. P.
 M. COSTE M.
 M. CROUZEIX M.
 M. FERRAND D.
 M. GERVAIS M.
 M. GIORGIUTTI I.
 M. GUERINDON J.
 M. GUIVARC'H Y.
 M. HOUDEBINE J.
 M. KOTT L.

M. LEGOUPIL J.
 M. LENFANT J.
 M. LERMAN I.
 M. MARIE R.
 M. METIVIER G.
 M. MIGNOT A.
 M. RAYNAL M.
 M. SEGUIN J. (IUT L.)
 M. TOUGERON J. C.
 M. TOURNEMINE G.
 M. TRILLING L.
 M. VERJUS J. P.
 M. WOLF J. (IUT L.)

Docteurs d'Etat

Mme ALLAIN M.F.
 M. CIAVALDINI J. F.
 Mme COSTE-ROY M. F.
 M. DIVAY M. (IUT L.)
 M. GRAS R.
 M. HENNIION H.
 M. LE PAGE E.
 M. MAHE L.
 M. MEMIN J.
 M. MERRIEN J.
 M. NOURRIGAT J. F.
 M. PERRIN Gérard
 Mme TOUGERON M.

PHYSIQUEProfesseurs

M. ARQUES P.Y.
 M. BARON A. (IUT R.)
 M. BENIERE F.
 M. BERTEL L. (IUT L.)
 M. BOULET Ch.
 M. BRUN P.
 M. COLIN Y. (IUT R.)
 M. CORAZZA M. (IUT L.)
 M. DANIEL J.P.
 M. DECAMPS E.A.
 M. DUBOST G.
 M. FOUCHE F. (IUT R.)
 M. FUCHS J.J.
 M. GROSVALD (IUT R.)
 M. GUIDINI J.
 M. HAEUSLER Cl.
 M. DURAND A.

M. LE FLOCH A.
 M. LE MEN J.F. (IUT L.)
 M. LEROUX E.
 M. LE TRAON A.
 M. LEVASSEUR M. (IUT R.)
 M. MALHERBE J.C. (IUT L.)
 M. MEINNEL J.
 M. MEVEL J.Y.
 M. NUSIMOVICI M.
 M. RIAUX E. (IUT R.)
 M. ROBIN S.
 Mme ROBIN S.
 née SALOMOND
 M. STEPHAN G.
 M. TERRET Cl.
 M. THOMAS G.
 M. VEZZOSI G.

Docteurs d'Etat

M. ANDRIAMIRADO C. —
 M. BALCOU Y.
 M. BAUDOUR J.
 M. BERNARD D.
 M. BERTAULT M.
 M. BESNIER G.
 M. BIDEAU D.
 M. BOULIOU A.
 M. CAILLEAU H.
 M. CHAGNEAU (IUT R.)
 M. CHARBONNEAU
 M. CHASSAY G.
 M. COATRIEUX J.L.
 M. DAUDE A.
 M. DEFRANCE A.
 M. ECOLIVET Cl.
 M. GIRARD A.
 M. GOMET J.Cl.
 M. GOULPEAU L.
 M. HAGENE B.
 Mlle HAGENE M.
 M. HOUDEAU J.P.
 M. JEZEQUEL G.
 M. JOUBERT P (IUT L.)

M. LAMBERT B. (IUT L.)
 M. LANGOUET L.
 M. LARVOR M.
 M. LECLEAC'H (IUT L.)
 M. LE COMTE A.
 M. LE DOUCEN R.
 M. LENORMAND J.M.
 M. MESSENGER J.C.
 M. PILET J.C.
 M. POEY P.
 M. PRIOL M.
 M. QUEFFELEC J.L.
 M. RABACHE P. (IUT L.)
 M. REBOURS B. (IUT L.)
 M. RILLET Y. (IUT L.)
 M. SAILLARD J.
 M. SEIGNAC A.
 M. TANGUY P.
 M. T'KINT de ROODENBEKE A.
 (IUT R.)
 Mme T'KINT de ROODENBEKE M.
 (IUT R.)
 M. TROADEC J.P. (IUT R.)
 M. TONNARD F (IUT R.)

/...

CHIMIEProfesseurs

M. BARIOU B (IUT R.) M. LE CORRE M.
 M. BRAULT A. (IUT R.) M. LE GUYADER M. (IUT R)
 M. CARRIE R. M. LEVAS E.
 M. DABARD R. M. LISSILOUR R.
 M. DIXNEUF P. M. LUCAS J.
 M. FOUCAUD A. M. MARTIN G. (ENSCR)
 M. GRANDJEAN D. M. MAUNAYE M. (ENSCR)
 M. GUERILLOT Cl. M. PATIN H. (ENSCR)
 M. HAMELIN Jack M. SOYER N. (IUT R.)
 M. LANG J. M. TALLEC A.
 M. LAURENT Y.

Docteurs d'Etat

M. AUFFREDIC J.P M. LAPLANCHE A. (ENSCR)
 Mme BARS O. M. LEBORGNE G.
 née BEAULIEU M. LE COQ A.
 M. BOTREL A. M. LE FLOCH Y. (ENSCR)
 Mme DANION R. Mme UTJES M. née LE GALL
 née BOUGOT Mme RIVET P.
 Mme LE ROUZIC A. née LE GUELLEC
 née BELLEVRE Mlle LEPLOUZENNEC M.
 (ENSCR) M. MARTELLI J.
 Mme TEXIER Fr. M. MEYER A.
 née BOULLET M. MOINET Cl.
 M. BROCHU R. M. MORVAN J. (ENSCR)
 M. CAILLET P. M. PERSON H.
 M. CAREL Cl. Mme de COURVILLE
 M. CARO B. (IUT L.) née PICHEVIN A.
 Mme POMMERET M.F. M. PICOUAYS B.
 née CHASLE (IUT R) M. PLUSQUELLEC D. (ENSCR)
 M. CORRE F. M. POCHAT F.
 M. DANION D. M. POULAIN M.
 M. DARCHEN A. M. PRIGENT Y. (IUT R.)
 M. DORANGE G (ENSCR) M. RAOUL E.
 M. FAYAT Ch. M. RAPHALEN D. (ENSCR)
 M. GADREAU Cl. M. RAULET Cl.
 M. GAUDE J. M. ROBERT A.
 Mme LOUER M. Mme CARLIER J.
 née GAUDIN née ROLLAND (IUT R.)
 M. GUERIN R. M. SAILLARD J.Y.
 M. GUILLEVIC J. M. SARRAZIN J.
 M. HAZARD R. Mme TEXIER Fr.
 Mme PAPILLON née M. VENIEN F. (ENSCR)
 JEGOU D (IUT R.) M. VERDIER P.
 M. JOUCLA M.
 M. JUBAULT M.

GEOLOGIEProfesseurs

M. BONHOMMET N. M. HAMEURT J.M.
 M. CHAUVEL J.J. M. JAHN B.M.
 M. CHOUKROUNE P. M. LARDEUX H.
 M. COGNE J. M. WILLAIME Ch.

Docteurs d'Etat

M. AUVRAY B. M. LE CORRE Cl.
 Mme ESTEOULE M. LEFORT J.P.
 née CHOUX J. M. MORZADEC P.
 M. HENRY J.L. Mme OLLIVIER M.F.
 Mme MORZADEC née PIERRE
 née KERFOURN M.T. M. MARTIN H.

/...

ProfesseursDocteurs d'EtatBIOLOGIE CELLULAIRE et GENETIQUE

M. FOLLIOU R.
M. GOURANTON J.
M. JEGO P.
M. JOLY J.M.

M. LE PENNEC J.P.
M. PHILIPPE M.
M. WROBLEWSKI H.

M. BERNARD J.
M. BOISSEAU Cl.
M. COILLOT J.P.
M. GOURRET J.P.
M. GUILLET J.Cl.
M. HAMON Cl.

BIOLOGIE des ORGANISMESProfesseursDocteurs d'Etat

M. CITHAREL J.
M. CLAUSTRES G.
M. DAGUZAN J.
M. GAUTIER J.Y.
M. HUON A.
M. LARHER Fr.
Mme LEMOINE C.
M. LE RUDOLIER D.
M. NENON J.P.
M. TOUFFET J.
M. TREHEN P.

M. BARBIER R.
M. BERNARD Th.
M. BERTRU G.
M. BRIENS M.
M. CANARD A.
M. CHAUVIN G.
M. DENIS Ch.
M. GLOAGUEN J.Cl.
M. GUYOMAR'CH J.Ch.
Mme HUBERT M.
 née GUERGADY
M. LE GARFF B.
M. MICHEL R.
M. SAVOURE B.

BIOCHIMIE

M. DAVID J. Cl.
M. DUVAL J.
M. VALOTAIRE

PHILOSOPHIEProfesseursDocteurs d'Etat

M. JACQUES Fr.
M. ORTIGUES E.
M. VETO M.

M. CLAIR A.

/...

PERSONNEL C.N.R.S.

Directeurs de Recherche

Maîtres de Recherche

Chargés de recherche

MATHEMATIQUES

M. CREPEL P.
M. HARDY J.

INFORMATIQUE

M. DARONDEAU

CHIMIE

M. SERGENT M.
M. SIMONET J.

M. CHEVREL R.
M. COEURET (ENSCR)
M. DENIS J.M.
M. GREE R.

M. BATAIL P.
M. DEMERSEMAN B.
Mme BAUDY M.
 née FLOC'H
M. FONTENEAU G.
M. GUYADER J.
M. HAMON J.R.
M. LAPINTE Cl.
M. LE BOZEC H.
M. LOUER D.
M. MARCHAND R.

M. MARTIGNY P.
M. MATECKI M.
M. MOREL G.
M. NOEL H.
M. PADIOU J.
M. PENA
M. PERRIN A.
M. POTEL M.
M. SIMONNEAUX G.
M. VAULTIER M.

PHYSIQUE

M. DANG TRAN Q.
M. SANQUER M.

GEOLOGIE

M. CAPDEVILLA R.
M. COBBOLD P.

M. BERNARD-GRIFFS J.
M. PARIS Fl.
M. PEUCAT J.J.
M. ROBARDET M.

BIOLOGIE CELLULAIRE et GENETIQUE

Mlle GARNIER D.

BIOLOGIE des ORGANISMES

Mme GAUTIER A.
M. GAUTIER J.P.

Mme CLOAREC A.
M. DELEPORTE P.
Mme DELEPORTE S.
M. DELETTRE Y.
M. DEPUTTE B.
Mlle RIVAULT C.
Mlle EYBERT M. C.
M. VANCASSEL M.
M. VIDAL J.M.

ANTHROPOLOGIE

M. GIOT P.R.

M. BRIARD J.

M. MONNIER J. L.

TABLE DES MATIERES

<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>PARTIE I.</u> <i>Ylures d'azométhine peu ou non stabilisés. Bibliographie.</i>	7
I.1. Réactions de désilylation de sels d'iminium	7
I.2. Réactions d'élimination sur les dérivés d'amines tertiaires	10
I.2.1. Réactions de désilylation	11
I.2.2. Réactions de déprotonation	13
I.3. Réactions des N-oxydes d'amines avec les bases fortes	13
I.4. Réactions des α -amino acides et de leurs dérivés avec les composés carbonylés.	14
I.4.1. α -amino esters	14
I.4.2. α -amino acides	15
<u>PARTIE II.</u> <i>Réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 d'ylures d'azométhine formés in situ par condensation d'α-amino esters secondaires avec des composés carbonylés</i>	19
<u>Chapitre 1.</u> <i>Réactions intramoléculaires</i>	20
<u>Chapitre 2.</u> <i>Réactions intermoléculaires</i>	25
I. Réactions intermoléculaires avec le benzaldéhyde	25
1. N-benzyl glycinate de méthyle <u>7a</u>	25
2. Pipécolinate d'éthyle <u>7c</u>	26
3. Prolinate de méthyle <u>7d</u>	28
II. Discussion sur le mode d'approche des réactifs lors de la réaction de cycloaddition.	31
III. Extension de la réaction à d'autres composés carbonylés et aux α -amino nitriles N-substitués	34
<u>Chapitre 3.</u> <i>Etude spectroscopique des pyrrolidines</i>	40
I. RMN ¹ H	40
1. Pyrrolidines <u>5</u> , <u>9a</u> et <u>9b</u>	40
2. Pyrrolidines <u>11-18</u> et <u>26-29</u>	44
a) Pyrrolidines <u>11-13</u>	44
b) Indolizidines <u>14-18</u>	44
c) Pyrrolizidines <u>26-29</u>	48

3. Pyrrolidines <u>21-23</u>	48
4. Pyrrolidines <u>31, 32, 35</u> et <u>39</u>	49
II. RMN ¹³ C	51
1. Pyrrolidines <u>5, 6, 9a-d</u>	51
2. Pyrrolidines <u>11-15, 17, 18, 21-23, 26-29</u> et oxazolidines <u>19, 20</u>	51
3. Pyrrolidines <u>31, 32, 35, 39</u> et <u>40</u>	55
<u>Partie Expérimentale</u>	57
Produits de départ	57
I. Réactions intramoléculaires : pyrrolidines polycycliques <u>5, 6, 9a, 9b, 9c, 9c'</u> et <u>9d, 9d'</u>	61
II. Réactions intermoléculaires	64
1. Réactions intermoléculaires avec le benzaldéhyde	64
a) N-benzyl glycinate de méthyle <u>7a</u> . Pyrrolidines <u>11, 11', 12, 12', 13, 13'</u>	64
b) Pipécolinate d'éthyle <u>7c</u>	66
- Indolizidines <u>14-18</u>	66
- Oxazolidines <u>19</u> et <u>20</u>	69
c) Prolinate de méthyle <u>7d</u>	70
- Pyrrolizidines <u>21</u> et <u>22</u>	70
- Pyrrolizidine <u>23</u>	71
- Pyrrolizidines <u>26, 27</u> et <u>26', 27'</u>	72
- Pyrrolizidines <u>28</u> et <u>29</u>	73
2. Réactions intermoléculaires avec le formaldéhyde et d'autres composés carbonylés.	74
a) Pyrrolidines <u>31-37</u>	74
b) Oxazolidine <u>38</u>	77
c) Bis oxazolidine <u>43</u>	78
d) Pyrrolidines <u>39</u> et <u>40</u>	78
e) Indolizidines <u>44</u>	79
3. Etude cristallographique des composés <u>11, 14</u> et <u>27</u>	80
a) Pyrrolidine <u>11</u>	80
b) Indolizidine <u>14</u>	87
c) Pyrrolizidine <u>27</u>	94

PARTIE III. Réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 d'ylures d'azomé-
thine formés in situ par condensation d' α -amino acides avec
le formaldéhyde et d'autres composés carbonylés 100

Chapitre 1. Préparation de pyrrolidines à partir des α -amino
acides. 101

I. Réactions avec le formaldéhyde 101

1. Cycloaddition d'ylures d'azométhine symétriques 101

a) Acrylates de méthyle, d'éthyle et de n-butyle. Pyrrolidines <u>47</u>	101
b) Maléate et fumarate de méthyle. Pyrrolidines <u>48</u> et <u>49</u>	103
c) Cinnamate et benzylidène malonate de méthyle. Pyrrolidines <u>50</u> et <u>51</u>	103
d) N-méthyl maléimide. Pyrrolidines <u>52</u>	104
e) Méthacrylate de méthyle, phényl vinyl sulfone β-nitrostyrène. Pyrrolidines <u>53-55</u>	104
f) Acétylène dicarboxylate de méthyle. Pyrroline <u>56</u> et pyrrolidine <u>57</u>	104
2. Cycloaddition d'ylures d'azométhine non symétriques Régio et stéréosélectivité de la réaction.	106
II. Mécanisme de formation des ylures d'azométhine : mise en évidence d'un intermédiaire oxazolidinone-5	109
III. Autres composés carbonylés et réactions intramoléculaires	116
1. Dérivés carbonylés énolisables	116
2. Réactions intramoléculaires	117
Chapitre 2. <i>Etude spectroscopique des pyrrolidines</i>	119
I. RMN ¹ H	119
II. RMN ¹³ C	127
1. N-méthyl pyrrolidines	127
2. N-phényl pyrrolidines	130
3. N-benzyl pyrrolidines	130
4. N-H pyrrolidines	130
III. Spectrométrie de masse	134
<u>Partie Expérimentale</u>	135
Produits de départ	135
I. Réactions avec le formaldéhyde. Mode opératoire général . .	135
1. Pyrrolidines <u>47-55</u>	136
2. Pyrrolidines <u>59-66</u>	150
3. Oxazolidines <u>58a-c</u>	151
4. Oxazolidinones <u>71a-c, e</u>	153
5. Thermolyse de <u>71b</u>	155
II. Autres composés carbonylés et réactions intramolécu- laires.	156
1. Pyrrolidines <u>74</u> et <u>75</u>	156
2. Pyrrolidines <u>76-78</u>	157

<u>PARTIE IV. Cycloréversion d'oxazolidines</u>	159
<u>Chapitre 1. Cycloréversion d'oxazolidines dérivées d'α-amino esters allyliques. Piégeage intramoléculaire de l'ylure d'azométhine</u>	162
<u>Chapitre 2. Cycloréversion d'oxazolidines. Cyclisation de l'ylure d'azométhine en aziridine</u>	167
Conclusion et Perspectives	173
<u>Partie Expérimentale.</u>	175
I. Thermolyse éclair des oxazolidines	175
1. Mise au point des conditions opératoires	175
2. Essais préparatifs	176
II. Cycloadditions intramoléculaires	177
1. α -amino esters allyliques <u>79</u> , <u>86</u> et <u>91</u>	177
2. Oxazolidines <u>85</u> , <u>87</u> et <u>92</u>	178
3. Pyrrolidines <u>81</u> , <u>88</u> et <u>93</u>	180
III. Cyclisations en aziridines	183
1. Oxazolidines <u>38</u> , <u>111-115</u> et <u>58c</u>	183
a) Oxazolidines <u>38</u> , <u>111</u> , <u>112</u>	183
b) Oxazolidine <u>113</u>	184
c) Oxazolidine <u>114</u>	185
d) Oxazolidine <u>115</u>	185
e) Oxazolidine <u>58c</u>	186
2. Aziridines <u>116-121</u>	186
 <u>CONCLUSION</u>	 190
<u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	191
<u>ANNEXE</u>	196

APPAREILLAGE

Au cours de ce travail, l'appareillage suivant a été utilisé :

RMN Proton :

- BRUCKER WM 500 (500 MHz), Centre de Spectroscopie, Université Pierre et Marie Curie, Laboratoire du Professeur BASSELIER, Paris.
- BRUCKER AM 300 WB (300 MHz), Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest (CRMPO).
- BRUCKER WP 80 CW (80 MHz).

RMN Carbone 13 :

- Appareils à transformée de Fourier AM 300 WB (75 MHz), WP 80 DS (20 MHz), CRMPO, Rennes et JEOL FX 100 (25 MHz), CRMPO, Brest.

Les déplacements chimiques δ sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport au triméthylsilane (TMS) utilisé comme référence interne. Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz (Hz).

Les notations suivantes sont utilisées :

s : singulet ; d : doublet ; t : triplet ; q : quadruplet ; m : multiplet ou massif non analysable.

IR :

- Spectrophotomètre PERKIN-ELMER 157 G.

Les échantillons sont examinés en film liquide ou en suspension dans le Nujol ou en solution dans le chloroforme. Les nombres d'onde sont exprimés avec une incertitude absolue de 5 cm^{-1} .

MASSE :

- Appareil VARIAN MAT 311 (CRMPO, Rennes).

L'énergie du faisceau électronique est 70 eV, l'intensité du courant d'émission 300 μA et la tension d'accélération des ions, environ 3000 V.

CHROMATOGRAPHIE

- Les chromatographies sur colonne ont été effectuées avec du gel de silice MERCK 60 (230-400 MESH ASTM) de granulométrie moyenne 50 μm .

Les points de fusion sont déterminés au banc chauffant KOFLER et ne sont pas corrigés.

Les points d'ébullition concernant les distillations au four tubulaire BUCHI GKR 50 sont approximatifs (5 à 10 degrés près).

Les analyses élémentaires sont effectuées au Laboratoire Central de Microanalyse du CNRS (Lyon).

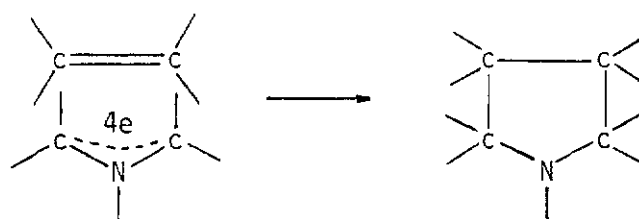
INTRODUCTION

Les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 constituent une méthode de choix pour la synthèse d'hétérocycles.

Ces réactions résultent de l'addition d'un dipôle-1,3 (système à 4 électrons π délocalisés sur 3 centres) à une liaison multiple (système à 2 électrons π) et conduisent à des hétérocycles à cinq chaînons par formation de deux nouvelles liaisons σ .

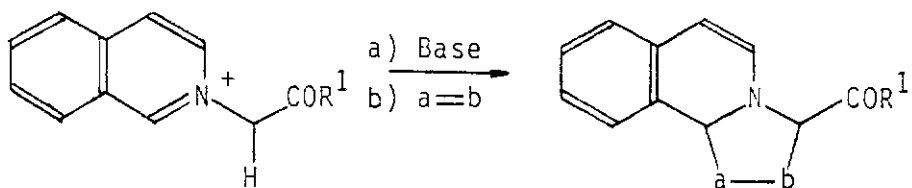


Les ylures d'azométhine sont des dipôles-1,3 pour lesquels c et e sont des atomes de carbone et d un atome d'azote et leurs réactions avec des alcènes conduisent à des pyrrolidines diversement substituées.

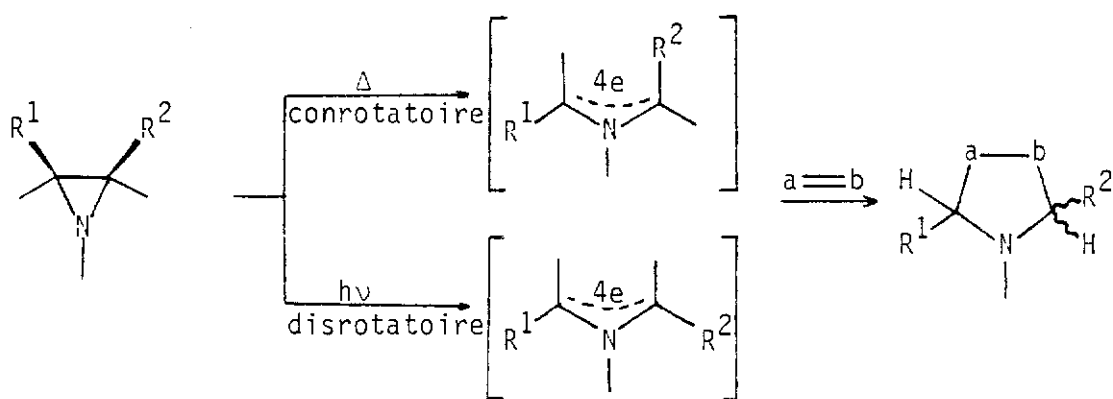


Les ylures d'azométhine réagissent également avec les alcynes, les hétéroalcènes et les hétérocumulènes pour donner les hétérocycles correspondants. Jusqu'à une période récente, les principales voies d'accès aux ylures d'azométhine étaient les suivantes :

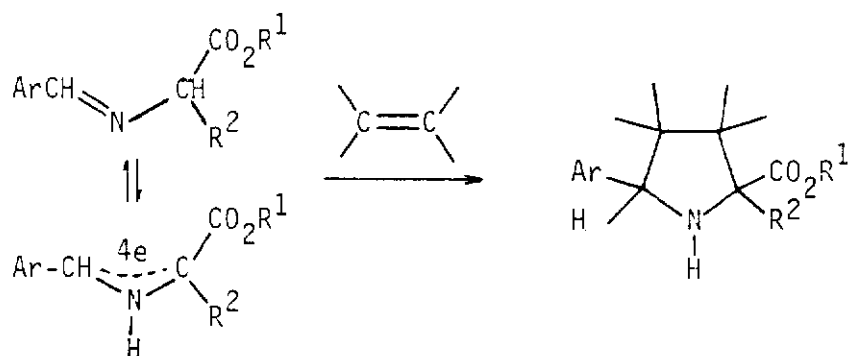
1) La déprotonation de sels d'iminium aromatiques (1), par exemple :



2) L'ouverture thermique et/ou photochimique des aziridines (1) portant des groupements électroattracteurs, stabilisant l'intermédiaire ylure d'azométhine :



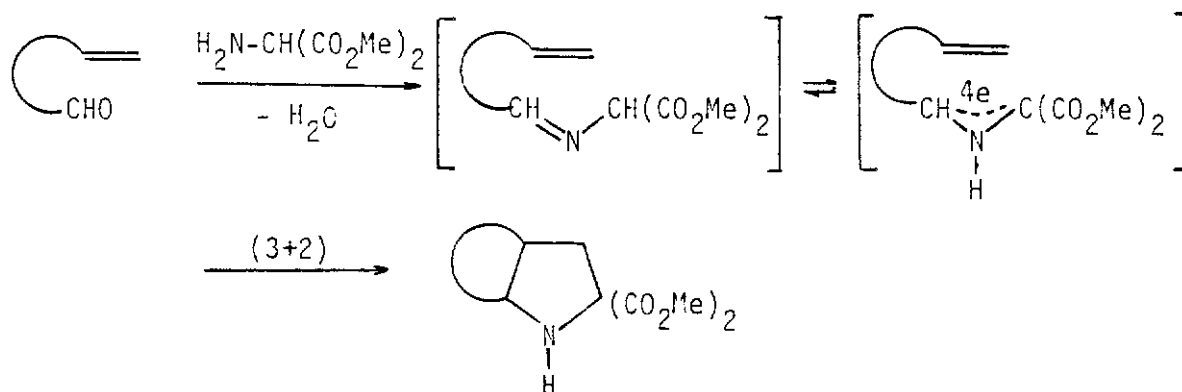
3) La tautomérie thermique des imines : il a été montré au laboratoire, simultanément avec Grigg (2a,b) que les imines dérivées d' α -amino esters sont en équilibre thermique avec la forme ylure d'azométhine qui, par réaction avec des alcènes, conduit à des pyrrolidines non substituées sur l'atome d'azote.



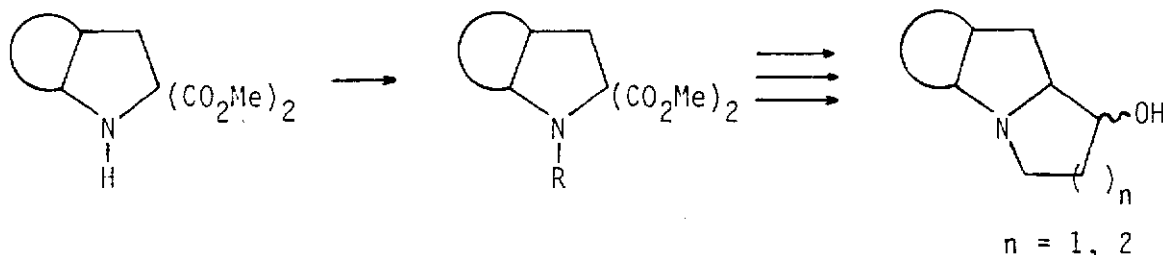
Ces méthodes conduisent à des ylures d'azométhine stabilisés par des groupes électroattracteurs et aromatiques. Les travaux réalisés avec de tels dipôles-1,3 ont surtout été consacrés à l'étude des facteurs gouvernant ces réactions et du mode d'approche des réactifs en fonction des hétérocycles obtenus.

Les méthodes actuellement développées pour générer des ylures d'azométhine s'orientent plus vers l'utilisation synthétique de ces intermédiaires dans des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3, comme moyens d'accès à des structures définies. Dans la première partie, nous faisons un rappel bibliographique des nouvelles voies d'accès aux ylures d'azométhine non stabilisés.

Il a été montré (2a,3) que les imines portant la double activation malonique, préparées in situ par réaction d'un aldéhyde éthylénique avec l'acide aminé malonique, sont en équilibre thermique avec la forme ylure d'azométhine qui conduit par réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 intramoléculaire, à des pyrrolidines polycycliques.

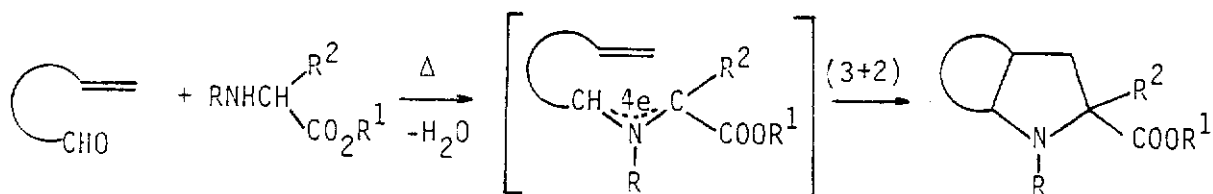


Un des objectifs de notre travail était de fonctionnaliser l'atome d'azote dans le but d'accéder, par une suite de réactions ultérieures, à des homologues d'alcaloïdes naturels de type pyrrolizidine ($n = 1$) et indolizidine ($n = 2$).

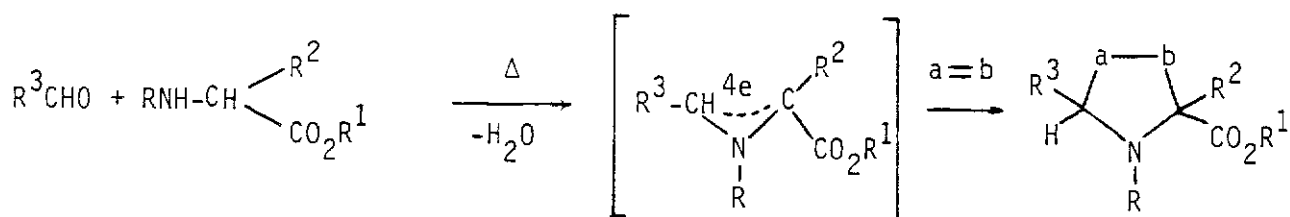


Cette fonctionnalisation de l'atome d'azote n'a pu être réalisée. Nous avons donc envisagé une voie de synthèse différente où le groupement R est déjà présent sur l'atome d'azote, avant la réaction de cycloaddition.

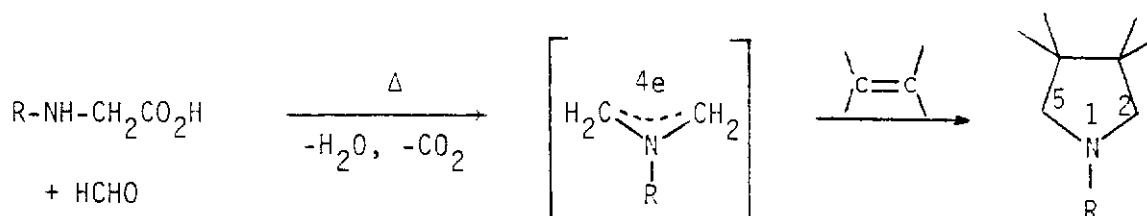
Ainsi, les α -amino esters substitués sur l'atome d'azote par un groupement R, réagissent avec les aldéhydes insaturés pour conduire à des pyrrolidines polycycliques. L'obtention de ces hétérocycles peut être interprétée par une réaction de cycloaddition intramoléculaire de l'ylure d'azométhane intermédiaire.



Au cours de la réalisation de ce travail, la parution d'une publication relative à cette réaction, nous a conduit à étudier plus en détail l'aspect intermoléculaire de la réaction des α -amino esters avec les dérivés carbonylés, présenté dans la partie II de notre mémoire.



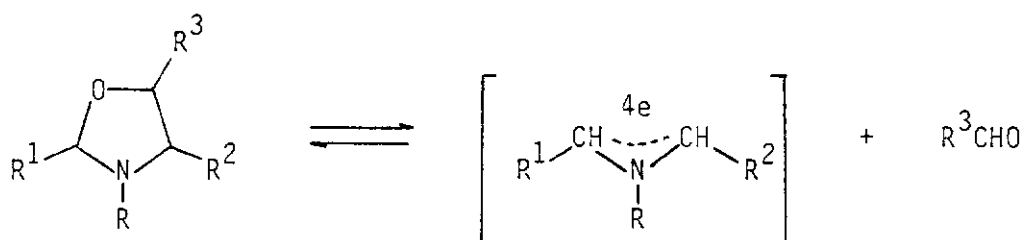
De la même façon, les α -amino acides primaires et secondaires conduisent à la formation d'ylures d'azométhine non stabilisés, en particulier avec le formaldéhyde. Dans cette réaction, l'ylure d'azométhine résulte de la condensation décarboxylante des réactifs selon le schéma général :



Des pyrrolidines non substituées sur les positions 1,2,5 et 2,5 ont été ainsi préparées.

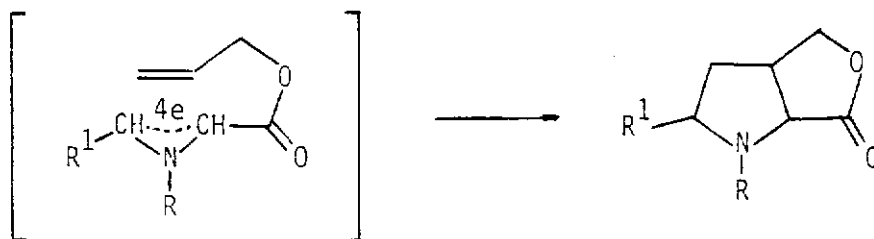
Des exemples avec des dérivés carbonylés autres que le paraformaldéhyde, ainsi que quelques réactions intramoléculaires, seront présentés. Les détails du mécanisme qui permettent en particulier d'expliquer la formation de l'ylure d'azométhine non stabilisé seront discutés dans la partie III.

Dans la dernière partie de ce mémoire, seront présentés les premiers résultats relatifs à une nouvelle méthode de formation d'ylures d'azométhine : nous montrerons que certaines oxazolidines convenablement substituées sont en équilibre thermique avec la forme ylure d'azométhine et le dérivé carbonylé correspondant :

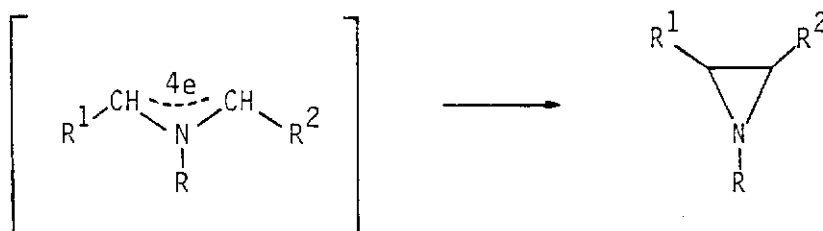


Dans les conditions de thermolyse éclair, en fonction de la nature de R^2 , la réaction peut évoluer de deux façons différentes :

- Lorsque $R^2 = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, l'ylure d'azométhine est piégé par réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 intramoléculaire et conduit à la pyrrolidine correspondante.



- Lorsque le dipôle-1,3 ne porte pas de liaison multiple, la cyclisation en aziridine est observée :



Le plan de ce mémoire est le suivant :

PARTIE I : Ylures d'azométhine peu et non stabilisés.

Bibliographie.

PARTIE II : Réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 d'ylures d'azométhine formés in situ par condensation d' α -amino esters secondaires avec des composés carbonylés.

PARTIE III : Réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 d'ylures d'azométhine formés in situ par condensation d' α -amino acides avec le formaldéhyde et d'autres composés carbonylés.

PARTIE IV : Cycloréversion d'oxazolidines.

PARTIE I

Ylures d'azométhine peu et non stabilisés.

*Bibliographie**.

* La numérotation des composés utilisée dans cette partie bibliographique ne correspond pas à la numérotation des parties suivantes.

Huisgen (4) a été le premier à formuler le concept général des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 qui ont, depuis, fait l'objet de nombreuses études synthétiques et théoriques (1).

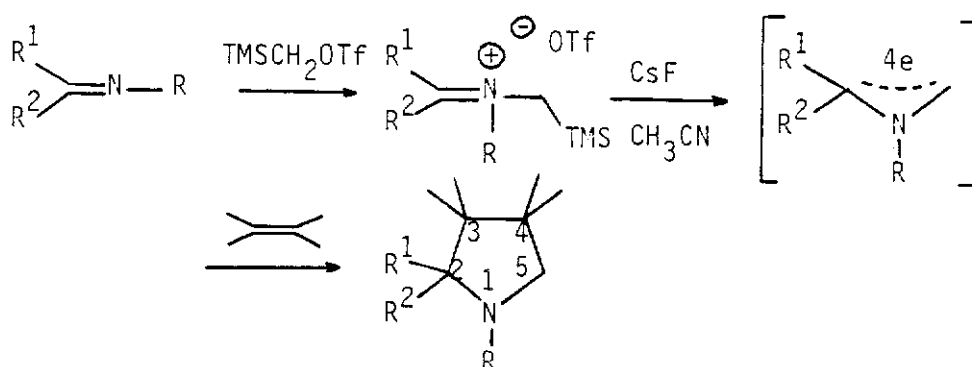
Des nouvelles méthodes de préparation d'ylures d'azométhine sont apparues dans la littérature récente et les recherches actuelles sont essentiellement orientées vers la préparation d'ylures d'azométhine peu ou non stabilisés.

Nous centrerons cette étude bibliographique sur cette nouvelle classe en présentant les quatre principales voies d'accès à ces synthons (5) :

- les réactions de désilylation de sels d'iminium (I.1).
- les réactions d'élimination sur les dérivés d'amines tertiaires (I.2).
- les réactions des N-oxydes d'amines avec les bases fortes (I.3).
- les réactions des α -amino acides et de leurs dérivés avec les composés carbonylés (I.4).

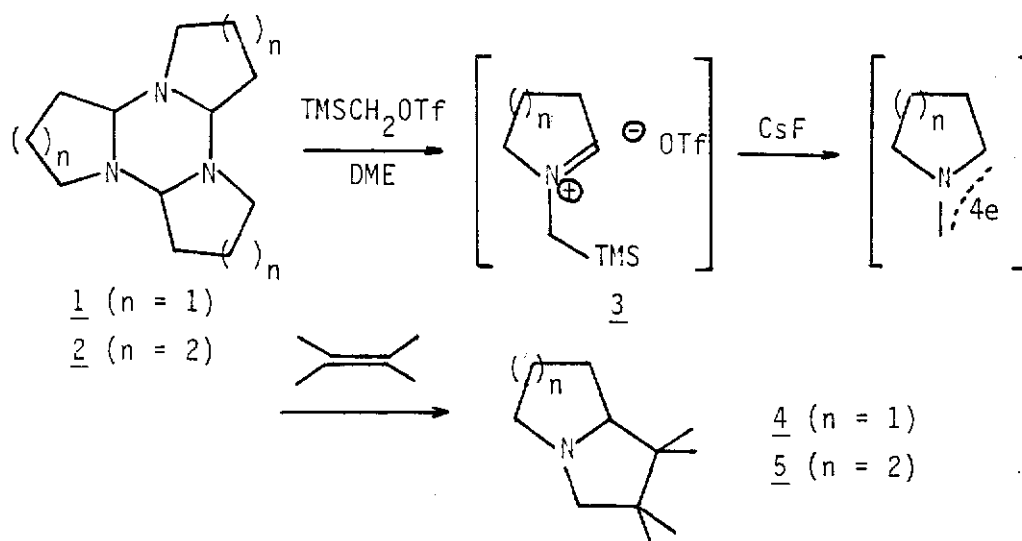
I.1. Réactions de désilylation de sels d'iminium

Vedejs et coll. ont montré (6) que les imines, quaternarisées par le triflate de (triméthylsilyl)méthane (TMSCH_2OTf) sont désilylées par le fluorure de césium et donnent l'ylure d'azométhine intermédiaire. Des pyrrolidines non substituées en 5. peuvent être ainsi préparées par réaction avec des alcènes activés.

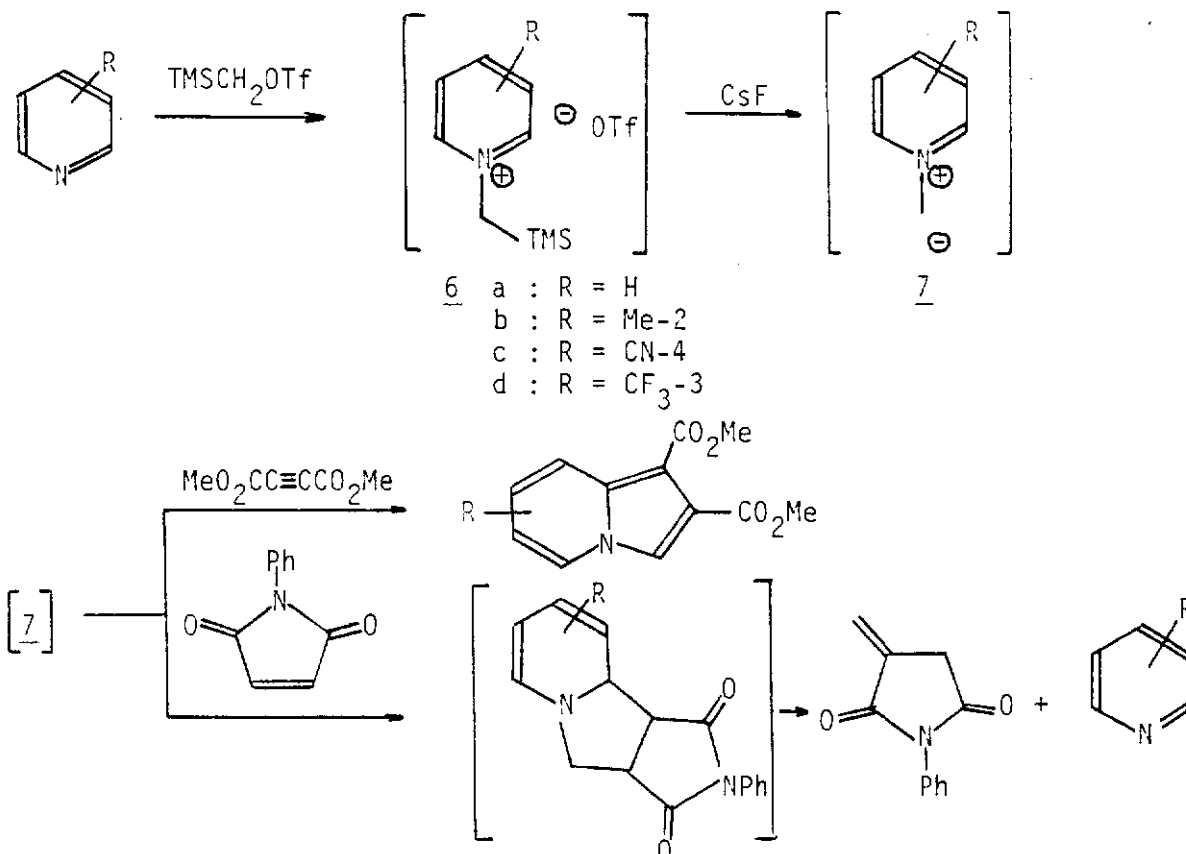


Cette réaction a été utilisée comme étape-clé pour la synthèse d'alcaloïdes (7-9).

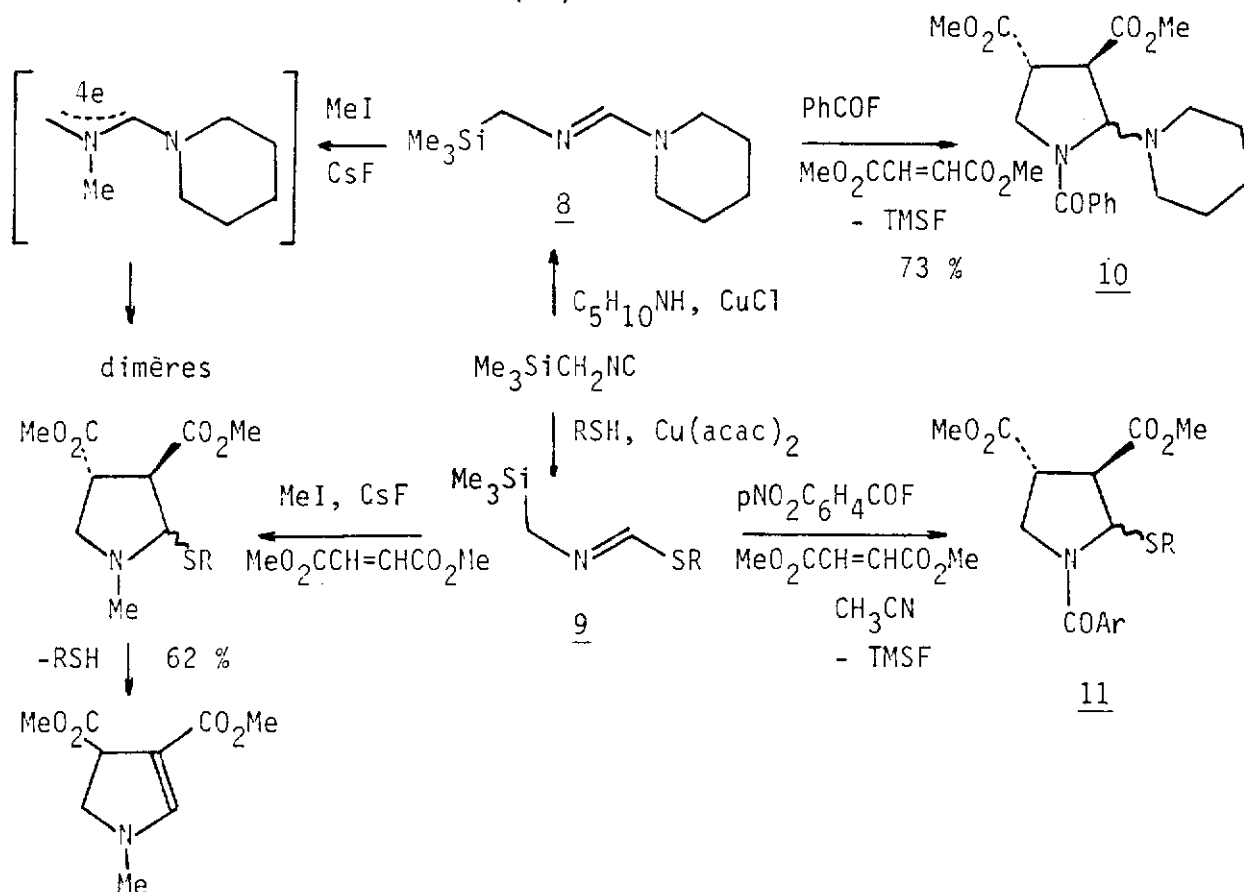
Les s-triazines 1 ($n = 1$) et 2 ($n = 2$) réagissent avec $TMSCH_2OTf$ pour donner l'intermédiaire triflate d'iminium 3. Le traitement par le fluorure de césium en présence d'alcènes activés conduit aux pyrrolidines 4 et 5. Ainsi la (\pm) trachelanthamide, la (\pm) supinidine et le (\pm) isorétronécanol ont été obtenus par cette méthode (10).



Le triflate de (triméthylsilyl)méthane réagit également avec les dérivés de la pyridine(11) pour donner les triflates de pyridinium 6 qui, par réaction de désilylation avec le fluorure de césium, conduisent aux ylures de pyridinium 7. Suivant la nature du dipolarophile, 7 réagit comme dipôle-1,3 (avec l'acétylène dicarboxylate de méthyle) ou comme agent de méthylation (avec la N-phényl maléimide).

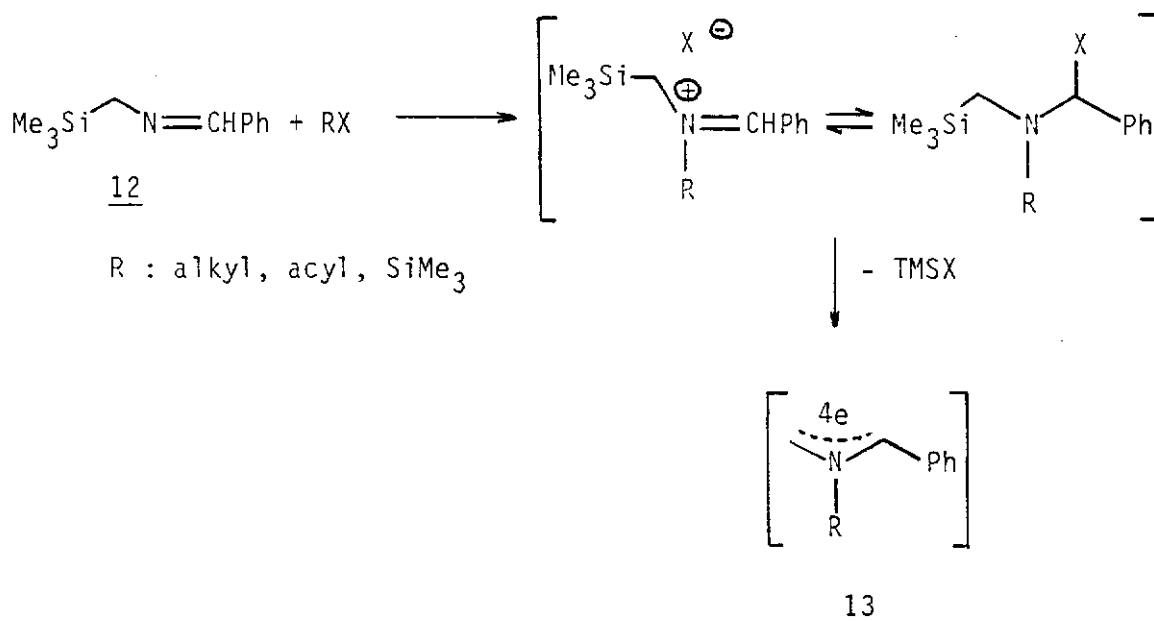


La formamidine 8 et le thioamidate 9 sont également des précurseurs d'ylures d'azométhine non stabilisés qui donnent des réactions de cycloaddition inter et intramoléculaire (12).



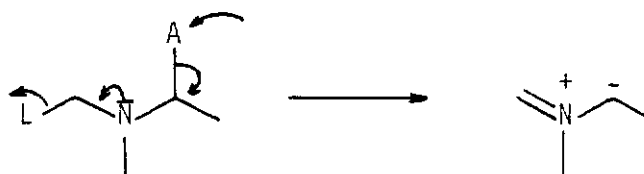
Les N-benzoylpyrrolidines 10 et 11 sont issues de la réaction du fumarate de méthyle avec les ylures d'azométhine préparés in situ à partir de 8 et 9, par quaternarisation de l'atome d'azote avec le fluorure de benzoyle, suivie de l'élimination thermique de fluorotriméthylsilane (TMSF).

L'élimination d'halogénotriméthylsilane a également été observée lors de la réaction de l'imine 12 avec les chlorures d'acides (13,14), les halogénures d'alkyle et les tosylates (15), conduisant aux ylures d'azométhine réactifs 13.



I.2. Réactions d'élimination sur les dérivés d'amines tertiaires

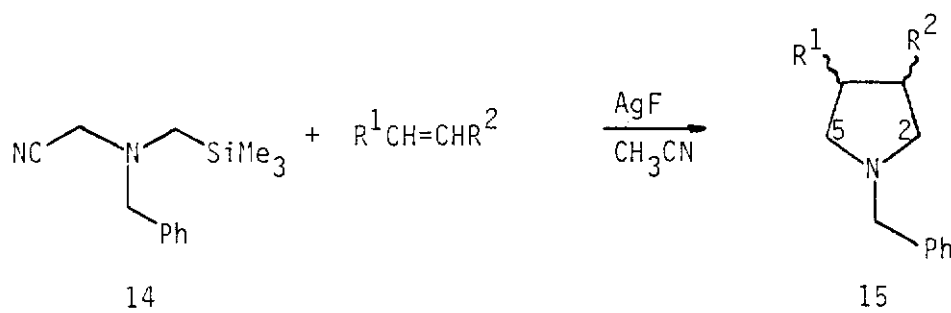
Une autre voie pour accéder aux ylures d'azométhine non stabilisés est illustrée par l'équation suivante :



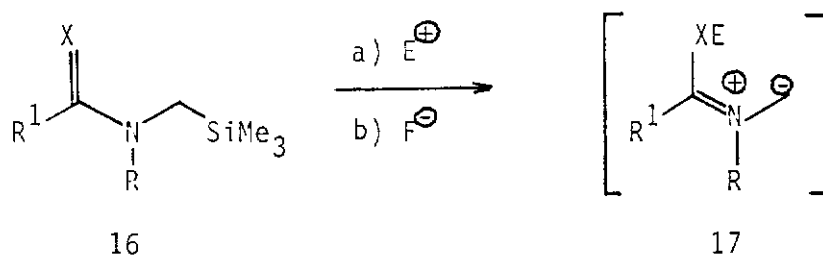
Les amines tertiaires possédant à la fois un centre électrophile A (SiMe_3 , H) et un groupe partant L peuvent donner des ylures d'azométhine par une réaction induite par une base.

I.2.1. Réactions de désilylation

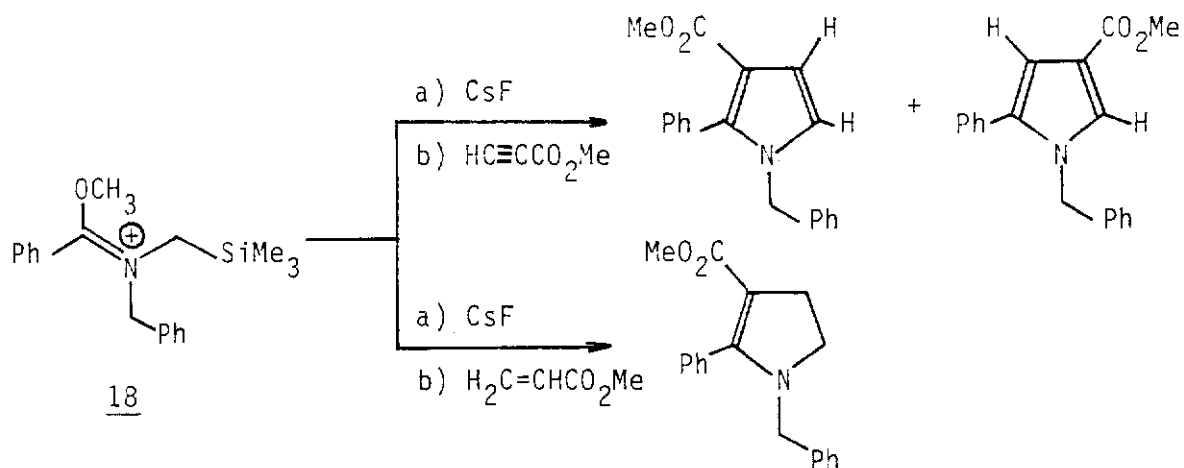
L'amine 14 réagit avec divers dipolarophiles en présence de fluorure d'argent pour conduire aux pyrrolidines 15 non substituées en position 2 et 5 (16,17).



Ces réactions de désilylation sont observées également avec les dérivés N-acylés 16, conduisant à l'ylure d'azométhine 17 (18).

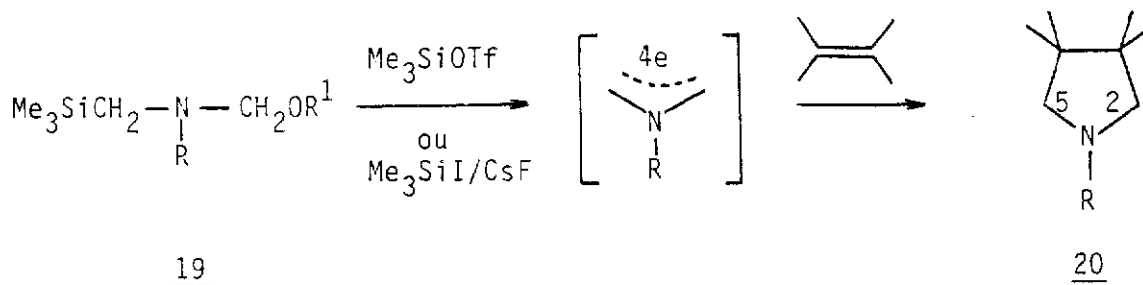


Par une telle réaction les pyrroles et les dihydro-2,3 pyrroles suivants ont été préparés.

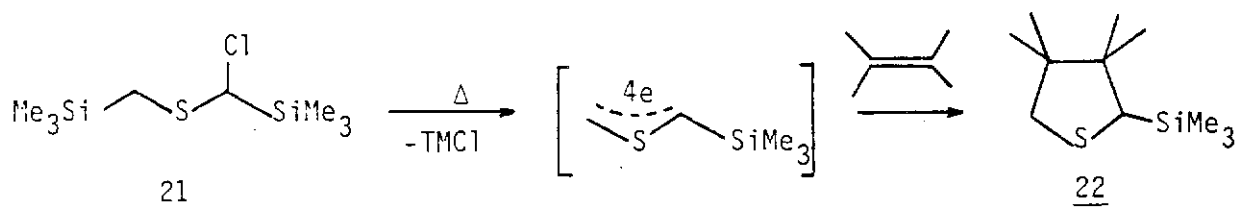


L'imidate d'iminium 18 réagit avec les alcynes et donne les 2 sens d'addition alors qu'avec les alcènes, la réaction est régiospécifique.

Une réaction analogue est observée lorsque l'amine tertiaire 19 est mise en présence d'iodotriméthylsilane ou de triflate de triméthylsilane. L'ylure d'azométhine est formé après traitement par le CsF et conduit aux pyrrolidines 20 non substituées en 2 et 5 (19).

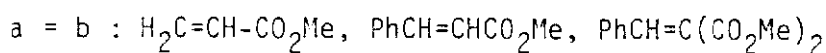
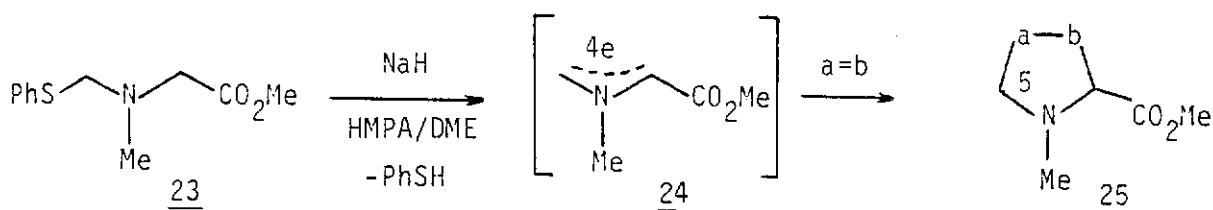


Il est intéressant de noter que l'élimination thermique de TMSCl à partir de 21 donne un ylure de thiocarbonyle qui conduit aux tétrahydrothiophènes 22 par réaction avec des alcènes (20).

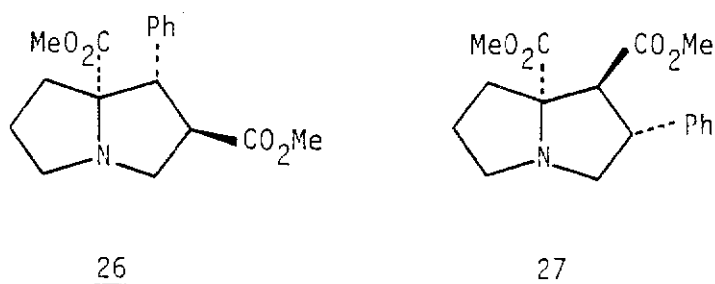


I.2.2. Réactions de déprotonation

Sekiya et coll. (21) ont montré que l'amine 23 élimine une molécule de thiophénol dans des conditions basiques pour donner l'intermédiaire ylure d'azométhine 24. La réaction de 24 avec divers dipolarophiles conduit à des pyrrolidines régio et stéréoisomères 25, non substituées en 5.

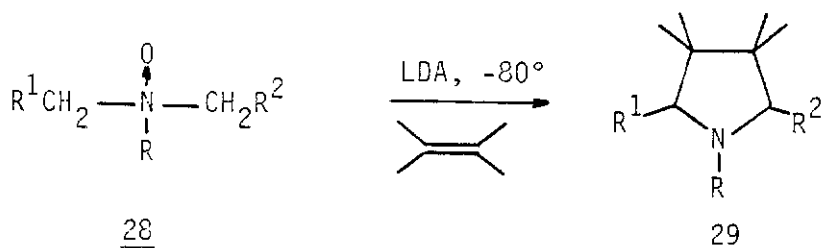


Avec l'amine cyclique dérivée du prolinat de méthyle, la réaction avec le cinnamate de méthyle conduit à un mélange de régioisomères 26 et 27 (26/27 = 1/1).



I.3. Réactions des N-oxydes d'amines avec les bases fortes

Des résultats intéressants ont été obtenus avec les N-oxydes d'amines. Par traitement au LDA à basse température, 28 réagit avec divers alcènes pour conduire aux pyrrolidines 29 (22-25).

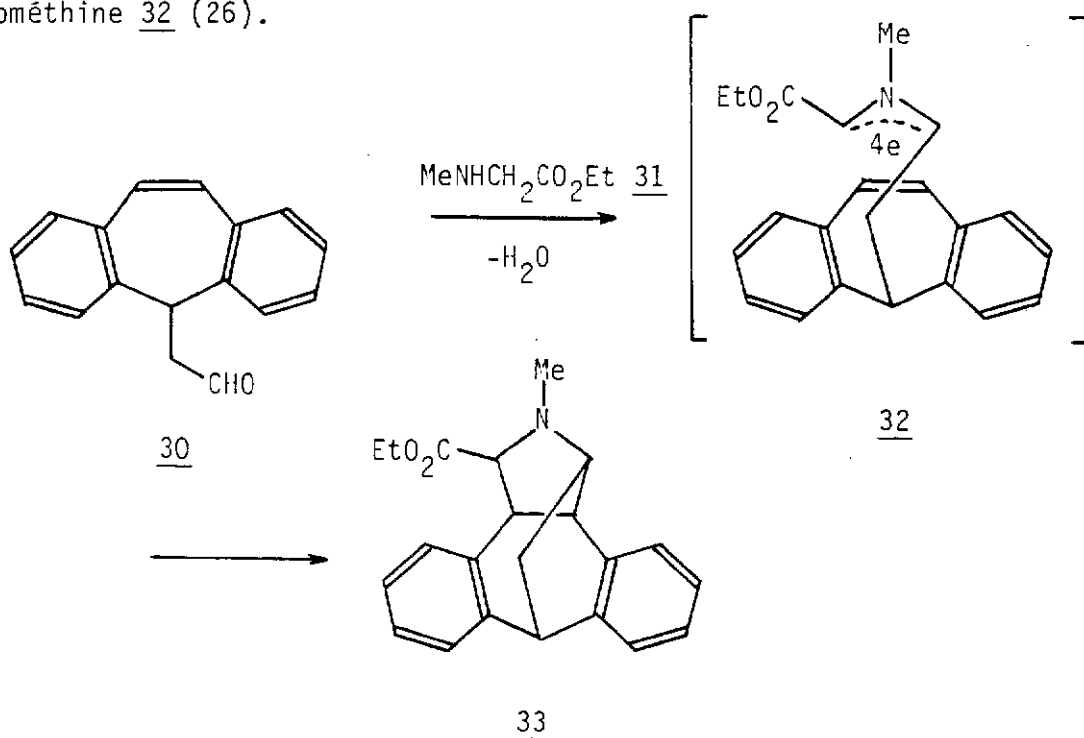


L'intermédiaire formé est très réactif et peut être piégé par des alcènes non activés (hexène-1, cyclopentène) alors que les dipôles-1,3 similaires obtenus par les réactions de désilylation ou par les réactions thermiques ne réagissent qu'avec des dipolarophiles pauvres en électrons.

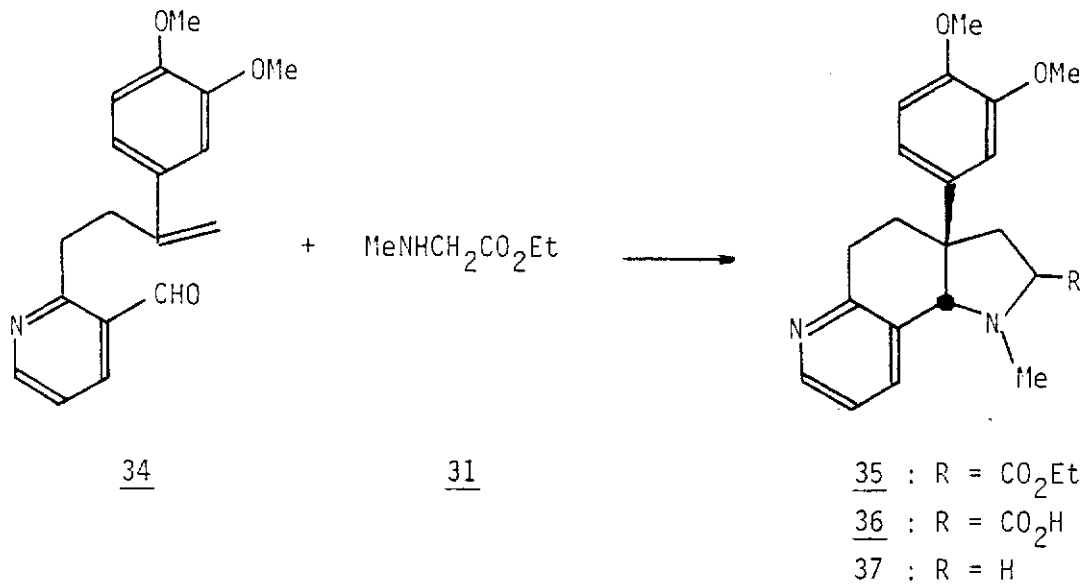
I.4. Réactions des α -amino acides et de leurs dérivés avec les composés carbonylés.

I.4.1. α -amino esters

Peu de travaux sur ce sujet ont été publiés dans la littérature. La réaction de 30 avec le sarcosinate d'éthyle 31 conduit à la pyrrolidine polycyclique 33, par cycloaddition dipolaire-1,3 intramoléculaire de l'ylure d'azométhine 32 (26).



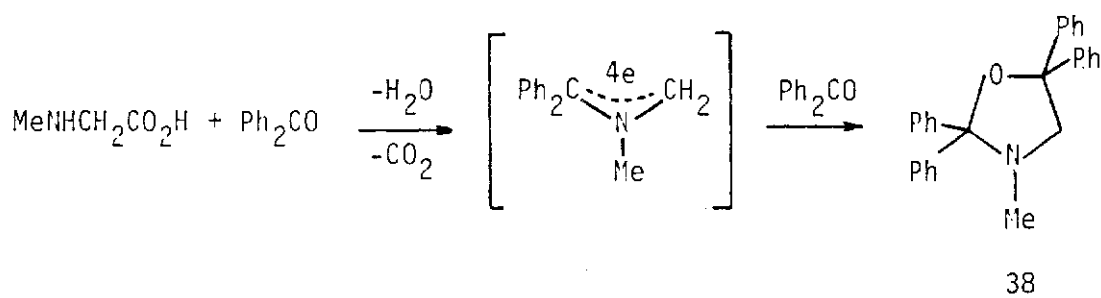
Cette réaction a été utilisée comme étape-clé pour la synthèse d'un Alcaloïde, le Sceletium A₄ 37 (27).



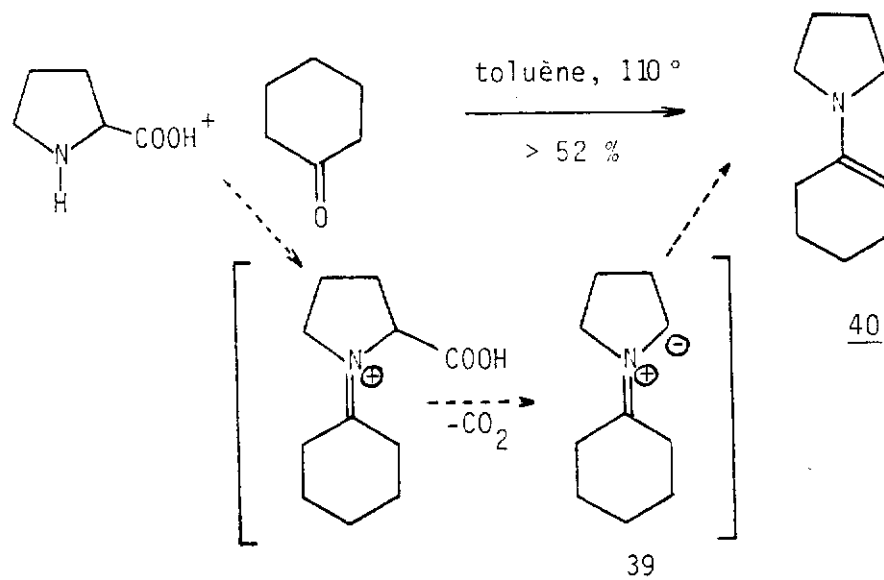
Partant de l'aldéhyde insaturé 34, la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 avec 31 conduit à l'adduit 35 (40 %) par chauffage en tube scellé à 180°. La décarboxylation de l'acide aminé 36 donne l'Alcaloïde Sceletium A₄ 37 avec 87 % de rendement.

I.4.2. α -amino acides

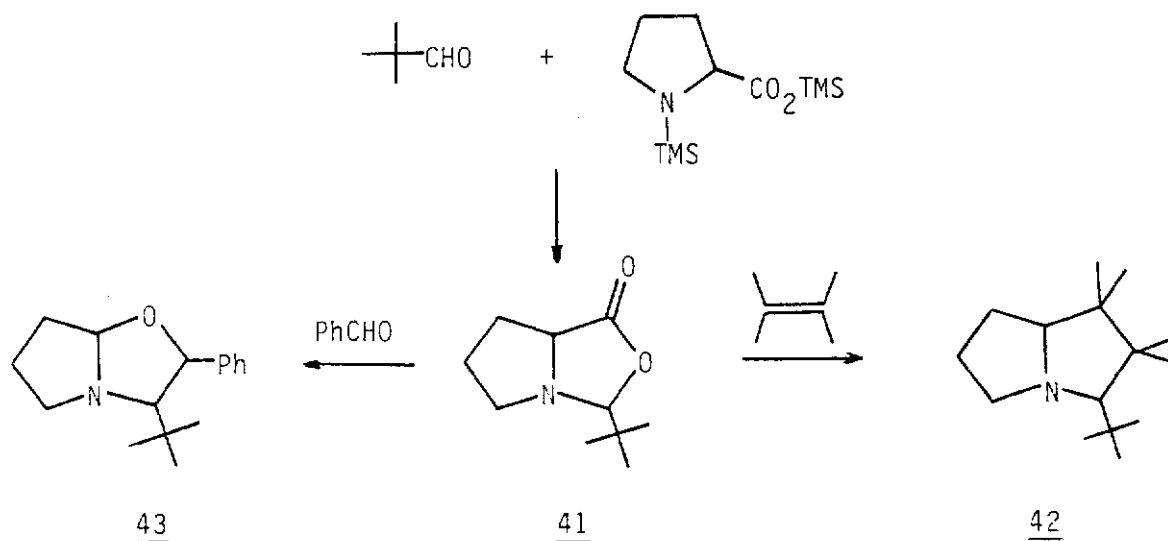
La décarboxylation des α -amino acides catalysée par les dérivés carbonylés a fait l'objet de nombreux travaux (28-30). Cependant, l'utilisation de ces composés comme précurseurs d'ylures d'azométhine dans les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 est récente. Rizzi le premier (31) a proposé l'intermédiaire ylure d'azométhine pour rendre compte de la formation de l'oxazolidine 38 obtenue par chauffage à 170° de la sarcosine dans un excès de benzophénone.



Plus récemment, Eschenmoser (32) rapporte la formation de l'énamine 40, par réaction de la proline avec la cyclohexanone et propose également l'ylure d'azométhine 39 comme intermédiaire de cette réaction.

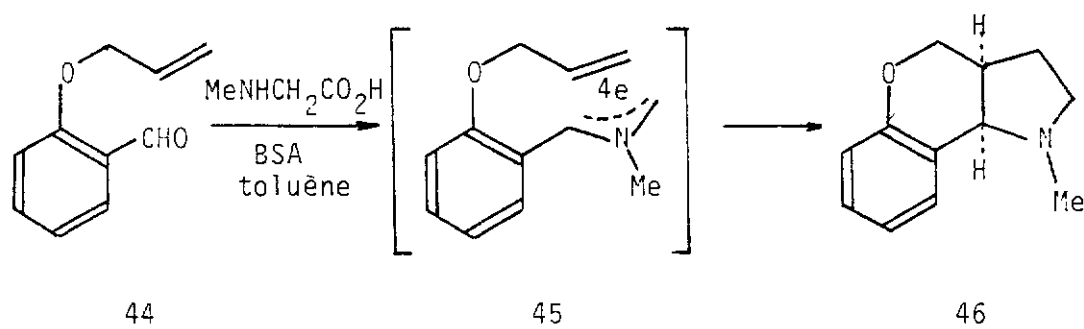


D'autres résultats intéressants ont été obtenus dans ce domaine (33). L'oxazolidinone-5 41, préparée à partir de la proline disilylée et du pivalaldéhyde, conduit, après perte de CO₂, aux pyrrolizidines 42 et à l'oxazolidine 43 par réaction avec divers alcènes et avec le benzaldéhyde.

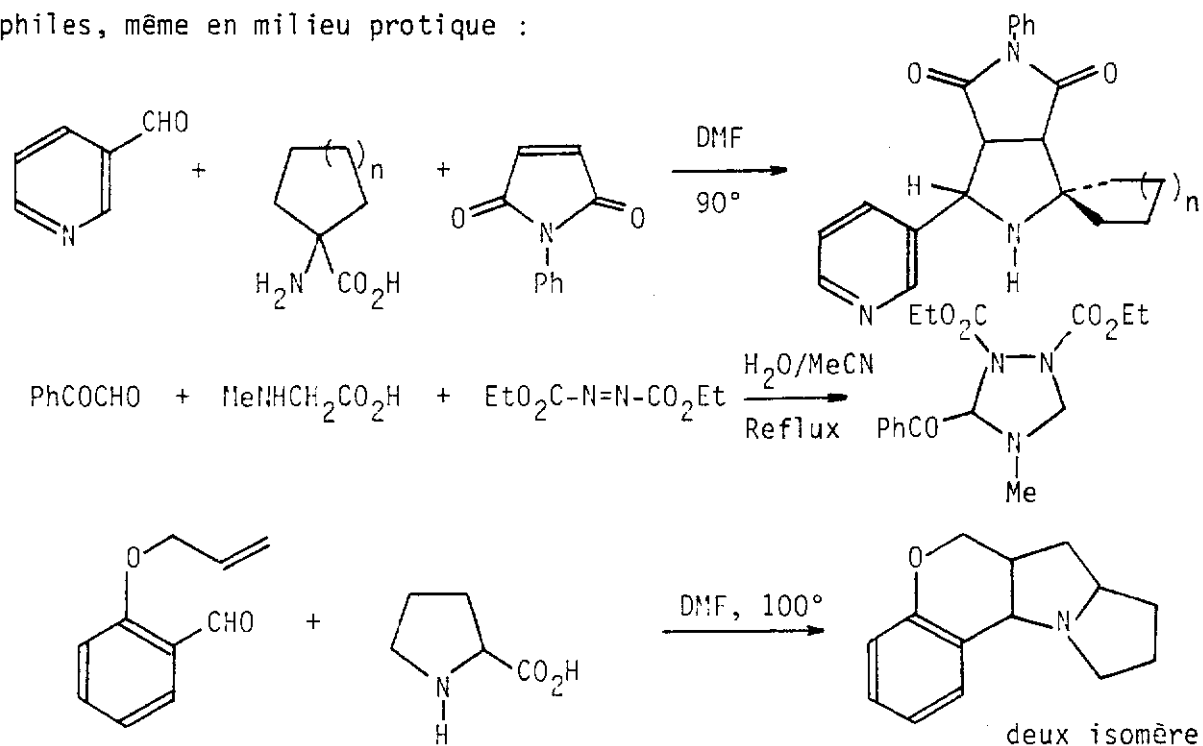


Pendant 8 ans, aucun autre exemple relatif à ce type de réaction n'est apparu dans la littérature.

Récemment, Wang et coll. ont montré (34) que la sarcosine prétraitée par la bis(triméthylsilyl)acétamide (BSA) ou l'hexaméthylidisilazane réagit avec l'aldéhyde O-allyl salicylique 44 pour donner, au reflux du toluène, la pyrrolidine décarboxylée 46, par cycloaddition intramoléculaire (3+2) de 45.



Grigg et coll. ont repris le travail effectué par Rizzi en l'appliquant à la synthèse de pyrrolidines polycycliques (35-37). Ils ont montré que les α -amino acides primaires et secondaires conduisent à la formation d'ylures d'azométhine qui peuvent être piégés par divers dipolarophiles, même en milieu protique :



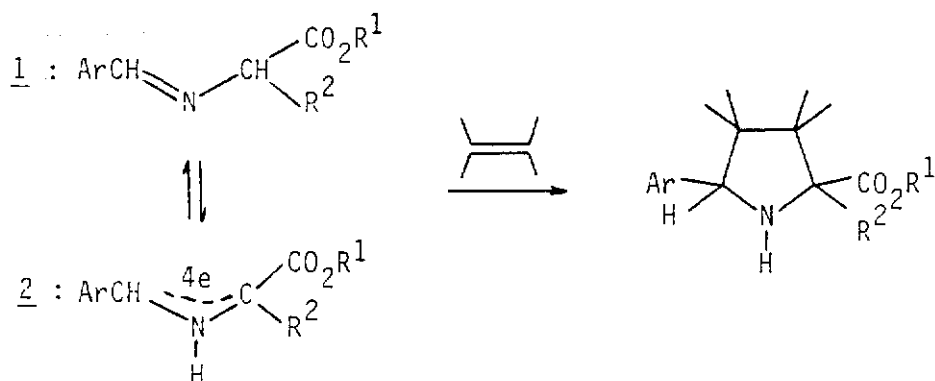
Pour ce dernier exemple, Wang et coll. indiquent (34, ref. 6) qu'en opérant suivant les conditions décrites par Grigg, il ne leur a pas été possible de reproduire ce résultat et c'est la raison pour laquelle ils préconisent l'utilisation d'un α -amino acide disilylé.

Dans la partie suivante, nous présentons les résultats relatifs à la formation d'ylures d'azométhine par condensation d' α -amino esters avec des composés carbonylés.

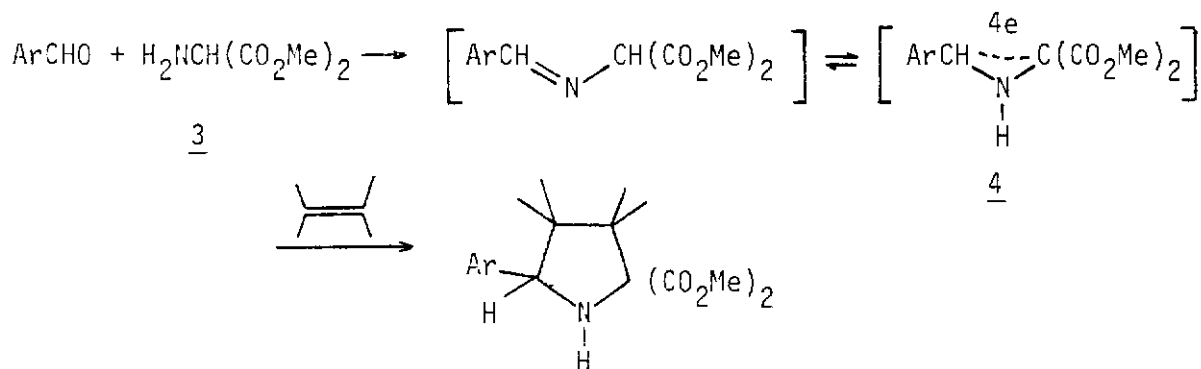
PARTIE II

*Réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 d'ylures d'azométhine
formés in situ par condensation d' α -amino esters secondaires
avec des composés carbonylés.*

Une des voies d'accès maintenant classique aux pyrrolidines N-H utilise les imines 1 dérivées d' α -amino esters dont la forme tautomère ylure d'azométhine 2 donne thermiquement des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 avec les alcènes activés (2).



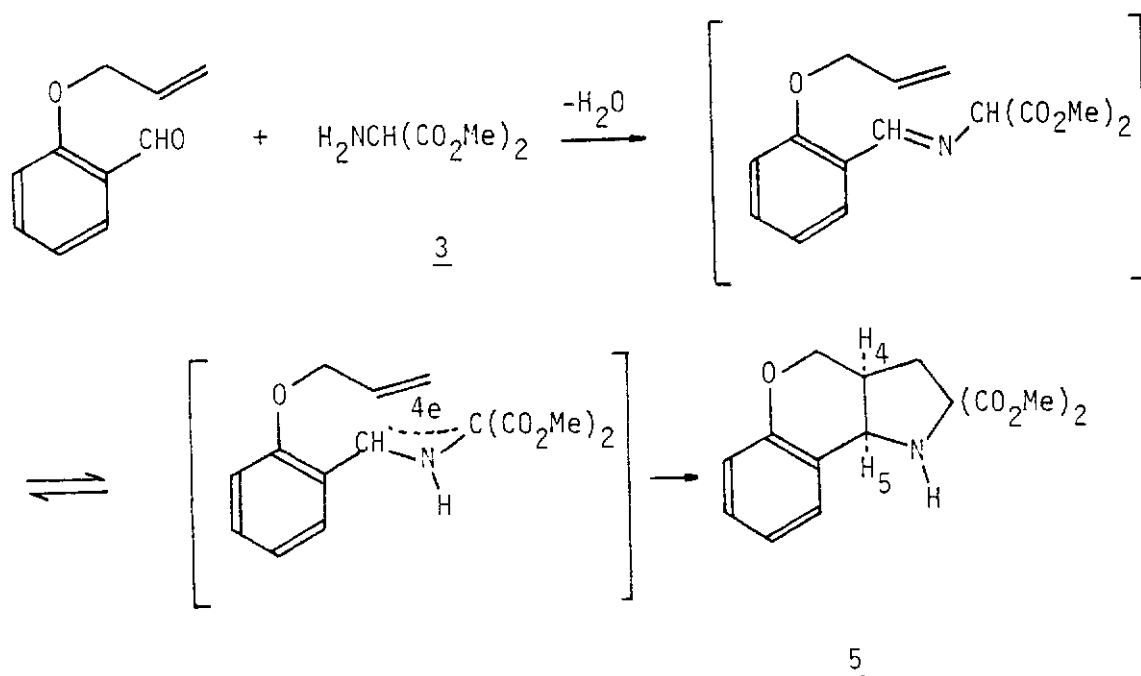
Lorsque l'imine porte une double activation ($\text{R}^2 = \text{CO}_2\text{Me}$), celle-ci est trop réactive pour être isolée, même à température ambiante et elle réagit sur elle-même. Il a été montré (2a,3) qu'il est possible de préparer in situ ces imines en mélangeant l'aldéhyde aromatique avec l'amino malonate de méthyle 3 et la réaction avec des alcènes conduit aux pyrrolidines attendues via l'intermédiaire ylure d'azométhine 4.



Chapitre 1. Réactions intramoléculaires.

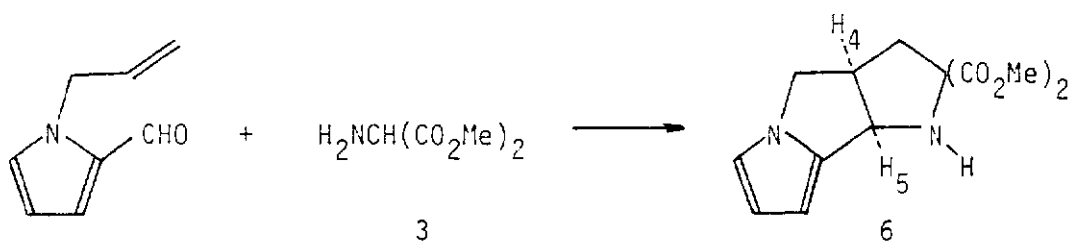
Au début de ce travail, nous avons entrepris l'étude des réactions de cycloaddition intramoléculaire des ylures d'azométhine formés in situ par réaction de l'amino malonate de méthyle 3 avec des aldéhydes insaturés.

Un seul résultat avait déjà été obtenu au laboratoire par B. Fouchet (3c). Le chauffage au reflux du toluène de l'aldéhyde O-allyl salicylique avec 3 permettait de récupérer, après chromatographie, la pyrrolidine 5 avec un rendement de 30 %.



Nous avons, dans un premier temps, cherché à améliorer le rendement de cette réaction. Dans les mêmes conditions, en équipant le ballon de réaction d'un séparateur de Dean et Stark surmonté d'un réfrigérant à reflux, la réaction est totale après 12 heures.

De même, le N-allyl formyl-2 pyrrole conduit à la pyrrolidine 6 par réaction avec l'amino malonate de méthyle 3.

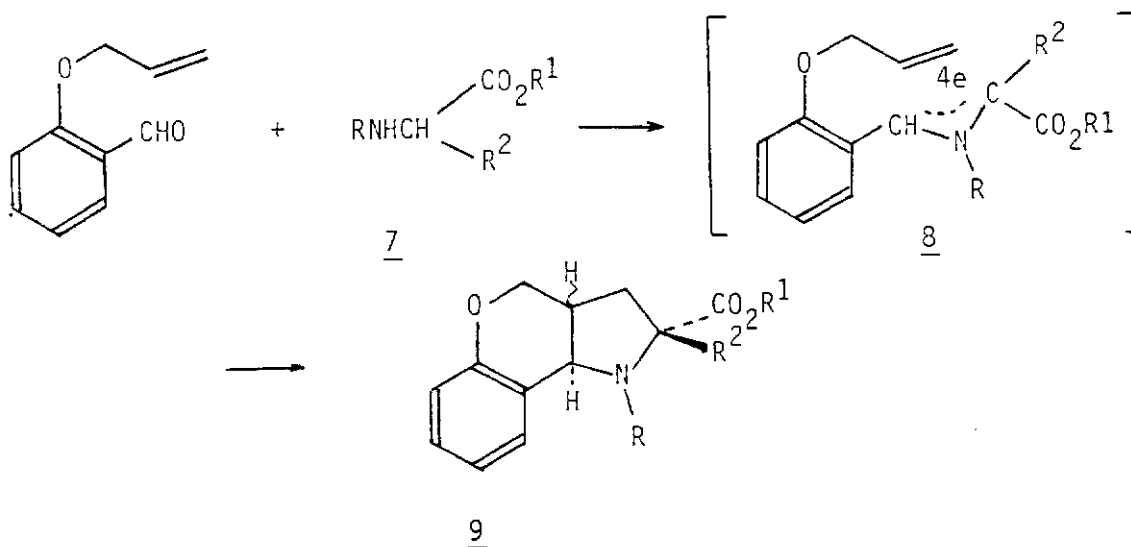


Les valeurs des constantes de couplage J_{45} pour 5 et 6 étant respectivement de 5,9 et 7,6 Hz, la stéréochimie *cis* peut être attribuée aux 2 protons des jonctions de cycles H_4 et H_5 , en accord avec les données de la littérature (38).

Pour la fonctionnalisation de l'atome d'azote de pyrrolidines-NH, la littérature rapporte des réactions d'addition de type Michaël (39,40) entre des dérivés de la proline et des dérivés acryliques ou des réactions de substitution nucléophile avec des dérivés halogénés (39). Au laboratoire, quelques alkylations de NH ont été réalisées dans le cadre d'études particulières (3c, 41).

Les divers essais de fonctionnalisation de la pyrrolidine-NH 5 prise comme modèle, se sont avérés non concluants, tant au niveau des additions que des substitutions. L'introduction d'un groupe fonctionnel sur l'azote de ces pyrrolidines a pu être réalisée en faisant réagir des α -amino esters secondaires porteurs de ce groupe.

Au reflux du toluène dans un ballon équipé d'un séparateur de Dean et Stark, l'aldéhyde *O*-allyl salicylique réagit avec les α -amino esters secondaires 7, une élimination-1,3 d'eau se produit et les ylures d'azométhine résultants 8 donnent les pyrrolidines polycycliques N-substituées 9 par cycloaddition (3+2) intramoléculaire.



Les meilleurs résultats ont été obtenus pour des concentrations d'environ 0,25 M des deux réactifs. L'utilisation d'un séparateur pour éliminer l'eau du milieu n'est pas indispensable mais améliore cependant les rendements de 5 à 10 %. Il est important de noter que la présence d'une quantité même catalytique d'acide paratoluène sulfonique bloque la réaction, les produits de départ sont, dans ce cas, récupérés inchangés.

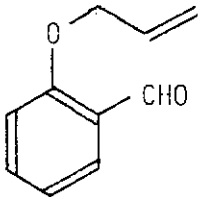
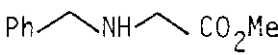
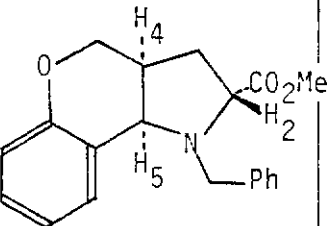
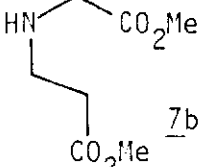
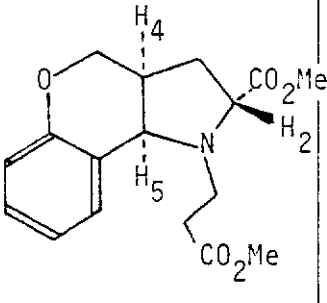
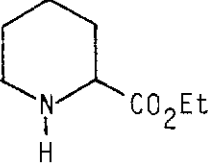
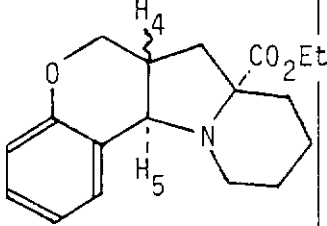
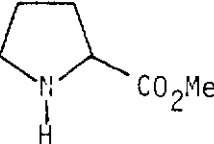
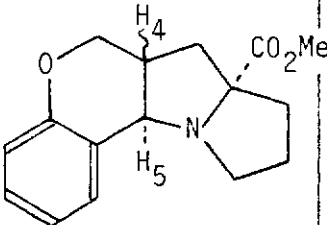
L'avancement de ces travaux était en bonne voie lorsque sont parues deux publications de Confalone et coll. (26,27), couvrant l'étude intramoléculaire de cette nouvelle réaction de cycloaddition.

Nous présenterons cependant les résultats obtenus avant que l'étude ne soit arrêtée. Les réactions intermoléculaires n'ayant pas été abordées par Confalone, nous avons décidé d'en privilégier l'étude. Le premier objectif fixé concernant la cyclisation des pyrrolidines 9 dans le but d'accéder à des homologues d'alcaloïdes de la famille des pyrrolizidines et des indolizidines a été abandonné dans ce travail.

Dans le tableau 1 sont rassemblés les résultats relatifs aux réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 intramoléculaire des α -amino esters 7a-d avec l'aldéhyde O-allyl salicylique.

Ainsi, le N-benzyl glycinate de méthyle 7a et l' α -amino ester 7b conduisent aux pyrrolidines 9a,b comme seuls produits. Le proton benzylique H_5 donne un doublet dont la valeur de la constante de couplage J_{45} est de 6,2 Hz pour 9a et 5,8 Hz pour 9b, valeurs caractéristiques d'une jonction

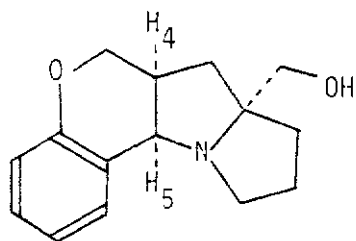
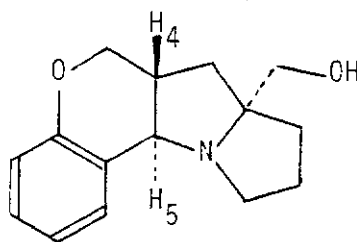
Tableau 1.

	α -amino esters	Cycloadduits	Rdt (%) purifié
	 <u>7a</u>	 <u>9a</u>	90
	 <u>7b</u>	 <u>9b</u>	90
	 <u>7c</u>	 <u>9c, c'</u>	92
	 <u>7d</u>	 <u>9d, d'</u>	92

de cycles cis (38). La stéréochimie trans du groupe ester en 2 avec le groupe aryle en 5 a pu être établie uniquement à partir des données RMN ^1H (voir ch. III. Etude spectroscopique) et est en accord avec les études cristallographiques RX effectuées sur d'autres pyrrolidines.

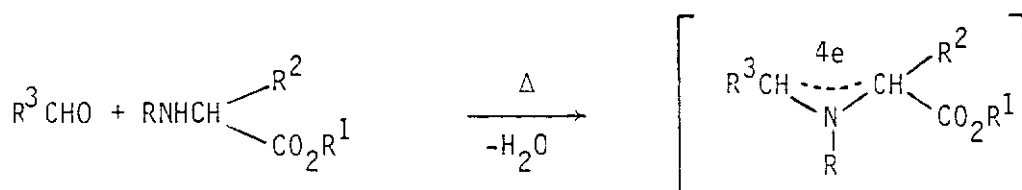
A la précision de la RMN, nous n'avons pas observé les adduits possédant la jonction trans alors que Confalone indique qu'avec le sarcosinate d'éthyle, les deux isomères cis et trans sont obtenus dans le rapport 10/1.

Les pyrrolidines 9c et 9c' (cis/trans = 11,5/1) ont été séparées par chromatographie et caractérisées par RMN ^1H alors que 9d et 9d' sont inséparables. Cependant, après réduction, les alcools 10d et 10d' (cis/trans = 2,5/1) ont pu être séparés par cristallisation fractionnée et leurs stéréochimies attribuées (27).

10d10d'

Chapitre 2. Réactions intermoléculaires

Nous présentons ici nos résultats relatifs aux réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 intermoléculaire d'ylures d'azométhine formés in situ par condensation d' α -amino esters secondaires avec le benzaldéhyde, le formaldéhyde et d'autres dérivés carbonylés. Le schéma général de ces réactions est le suivant :

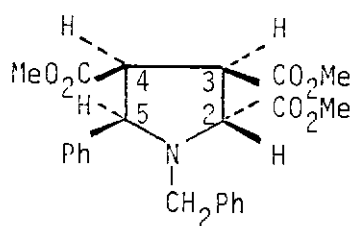


La stéréochimie des pyrrolidines obtenues par réaction avec divers dipolarophiles est attribuée en fonction des données RMN et RX qui sont rassemblées dans le chapitre suivant (RMN) et en fin de partie expérimentale (RX).

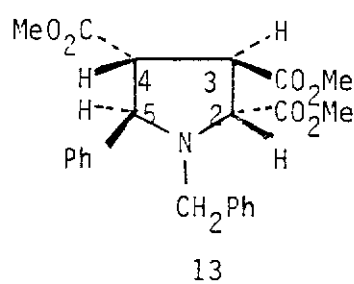
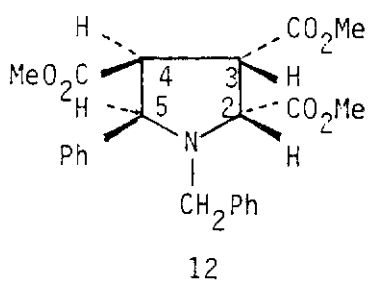
I. REACTIONS INTERMOLECULAIRES AVEC LE BENZALDEHYDE

1. N-benzyl glycinate de méthyle 7a

Le mélange, en proportion stoechiométrique, de 7a, de benzaldéhyde et de maléate de méthyle, conduit par chauffage, au reflux du toluène, à la pyrrolidine 11 (F = 106°, 75 %). La stéréochimie de 11 est établie par analyse cristallographique RX et les résultats suivants sont à souligner : la stéréochimie cis de l'alcène de départ est conservée, les groupes ester en 2 et phényle en 5 sont en trans et les groupes phényle en 5 et ester en 4 sont en cis, ce qui est également confirmé par le déplacement chimique résonant à champ fort du signal méthyle de l'ester en RMN ^1H ($\delta = 3,25$ ppm) (42).

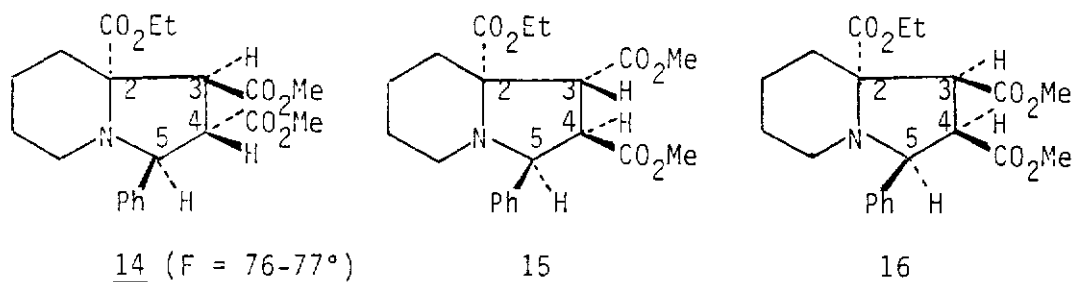


Avec le fumarate de méthyle, dans les mêmes conditions, les pyrrolidines diastéréoisomères 12 et 13 sont obtenues dans le rapport 1/1. En RMN ^1H la présence pour 12 d'un signal méthyle d'ester résonant à champ fort ($\delta = 3,07$ ppm) permet d'attribuer la configuration relative des substituants au niveau des carbones 4 et 5. Dans l'hypothèse où la configuration relative au niveau des carbones 2 et 5 est trans, la stéréochimie de 12 peut être ainsi établie et celle de 13 en est déduite.



2. Pipécolinate d'éthyle 7c

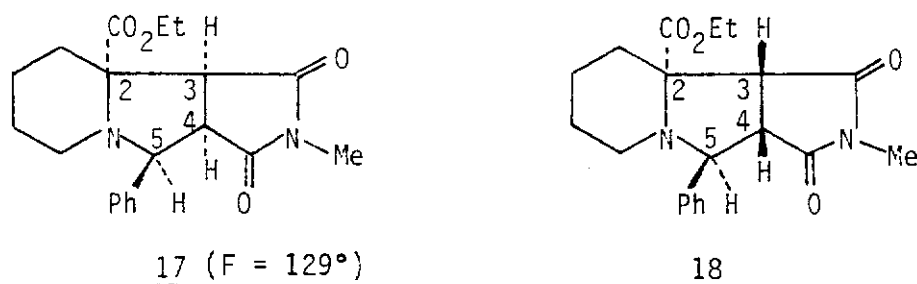
La réaction de 7c avec le benzaldéhyde et le fumarate de méthyle conduit au mélange des indolizidines 14 et 15 (1/1) avec 95 % de rendement. L'attribution de la stéréochimie à ces diastéréoisomères est déduite de l'analyse cristallographique RX du composé 14. Dans ce cas également, les groupes phényle en 5 et ester en 2 sont en trans. Dans le spectre RMN de 14, les signaux correspondant aux méthyles d'esters sont à des déplacements chimiques classiques. Par contre, pour 15, un des signaux méthyle résonne à champ fort, la stéréochimie des substituants de C_4 et C_5 est donc cis.



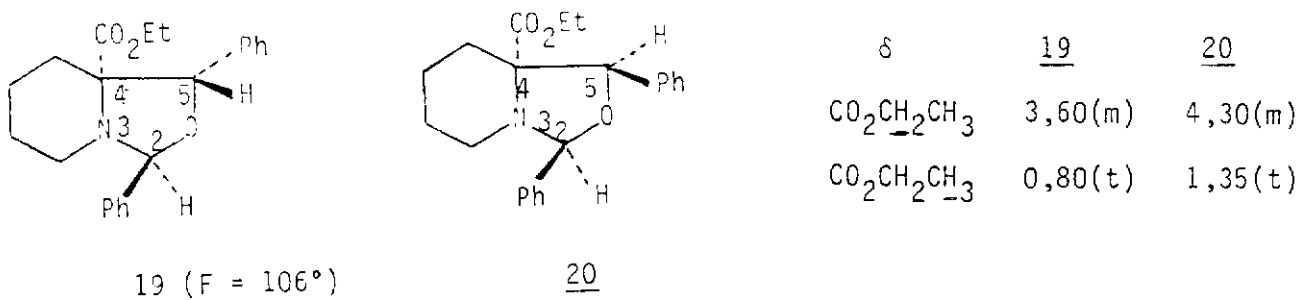
Dans les mêmes conditions, le maléate de méthyle conduit au mélange 14, 15 et 16 dans le rapport 4,5/4,5/1 respectivement. L'obtention de 14 et 15 résulte de l'isomérisation de l'alcène de départ : après 4 heures au reflux du toluène, le maléate de méthyle, en présence de pipécolinate d'éthyle seul, est totalement isomérisé en fumarate de méthyle.

La stéréochimie de 16 est déduite des considérations précédentes : conservation de la stéréochimie trans au niveau de C₂ et C₅ et cis pour C₃ et C₄. La configuration relative C₄/C₅ est déduite du déplacement chimique du méthyle de l'ester ($\delta = 3,15$ ppm).

Avec la N-méthyl maléimide, dipolarophile de configuration Z bloquée, on obtient les 2 adduits 17 et 18 (3/1). Les valeurs des constantes de couplage J₄₅, 9,1 Hz pour 17 et 5,4 Hz pour 18, bien que non déterminantes, sont en faveur des stéréochimies proposées.



Avec le benzaldéhyde comme dipolarophile, on obtient les deux oxazolidines 19 et 20 (2,3/1).



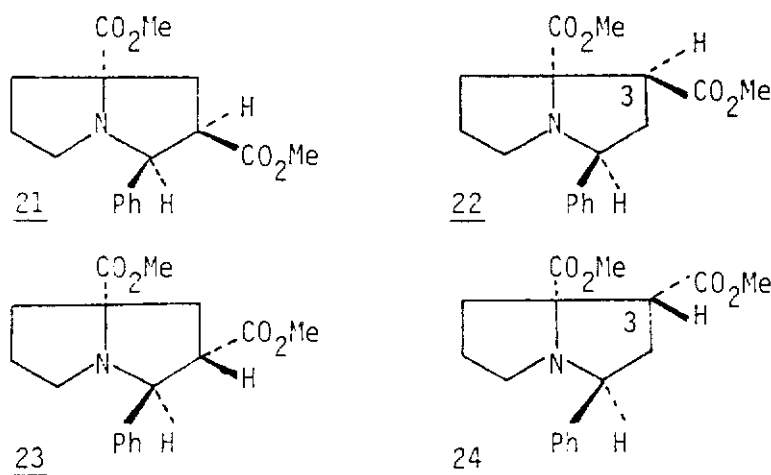
Dans ce cas, l'isomère majoritaire possède les groupes phényle en 5 et ester en 4 en cis. La configuration trans des substituants des carbones 2 et 4 est déduite de celle de 14.

3. Prolinate de méthyle 7d

La bonne réactivité de cet α -amino ester dans les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 nous a conduit à effectuer une étude plus systématique avec des dipolarophiles diversement substitués.

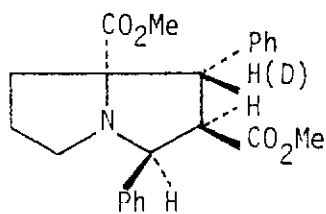
Pour l'attribution de la stéréochimie des pyrrolizidines obtenues, nous admettons les hypothèses suivantes : la stéréochimie du dipolarophile est conservée au niveau du cycloadduit et la position relative des groupes phényle et ester sur les carbones 2 et 5 est trans (comme le confirment les analyses cristallographiques dans certains cas).

Avec l'acrylate de méthyle, la réaction de 7d et du benzaldéhyde conduit à la formation de deux pyrrolizidines 21 et 22 (2,3/1). L'ensemble des données RMN ¹H et des expériences d'épimérisation est en faveur des structures proposées. Il est connu que l'acrylate de méthyle donne souvent les adduits correspondant aux deux sens d'addition (43).

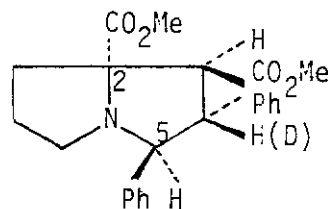


La présence, en RMN ^1H , pour le composé majoritaire, d'un signal méthyle d'ester résonant à champ fort ($\delta = 3,22$ ppm) permet de lui attribuer la structure 21. Traité par le méthylate de sodium en solution méthanolique, 21 est transformé en 23. Par contre, le composé minoritaire reste inchangé après ce même traitement ; il paraît donc raisonnable de lui attribuer la structure 22 plutôt que 24 pour laquelle on attendrait une inversion de configuration au niveau du carbone 3 après le traitement basique.

Avec le cinnamate de méthyle 25, deux pyrrolizidines sont obtenues dans le rapport 1/1. La présence de 2 signaux méthyle d'ester à champ fort permet d'attribuer la structure 26 à l'un de ces composés. Le second produit peut correspondre à l'autre stéréoisomère ou à l'un des deux régioisomères. La structure 27 de ce composé a été attribuée de deux façons : la réaction faite avec le cinnamate de méthyle β -deutérié 25' conduit au mélange 26' et 27' (1/1). Dans ce cas, la RMN ^1H permet de conclure que ces deux composés sont des régioisomères. La stéréochimie de 27 est déduite de l'analyse cristallographique qui confirme en outre la position relative trans des groupes ester en 2 et phényle en 5.

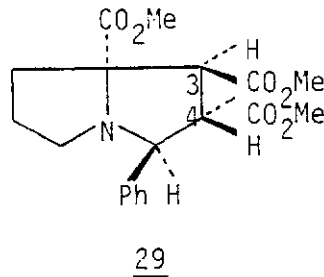
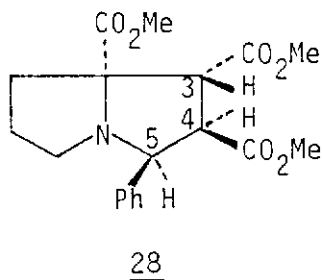


26 (26')



27 (27')

Le maléate et le fumarate de méthyle conduisent dans les mêmes proportions (6,7/1) aux mêmes pyrrolidines 28 et 29. Compte tenu de l'isomérisation du maléate en fumarate dans le milieu réactionnel (totale après 4 heures au reflux du toluène), les pyrrolidines obtenues résultent de la cycloaddition de l'ylure d'azométhine au fumarate de méthyle.



La structure 28 pour le composé majoritaire est déduite de la RMN ^1H de ce composé (ester et phényle en 4 et 5, cis). La structure 29 peut donc être attribuée à l'autre isomère.

Placés dans les conditions de réaction (110° , toluène), 28 et 29 purs ne s'interconvertissent pas, ce qui implique que la retrocycloaddition n'a pas lieu.

Le mélange 28, 29 (6,7/1) traité par le méthylate de sodium dans le méthanol reste inchangé. L'expérience réalisée dans le méthanol deutérié ne donne d'incorporation de deutérium ni en 3, ni en 4 pour 28 et 29. Le même mélange, traité par le LDA dans le THF à -80° , conduit au mélange 28, 29 dans les proportions (1/3,5). Dans ces conditions, l'isomérisation partielle 28 \rightleftharpoons 29 est en faveur des structures proposées.

Dans la mesure où les pyrrolidines formées ne s'interconvertissent pas dans les conditions de réaction, l'établissement de la stéréochimie de ces hétérocycles permet de discuter celle de l'approche des réactifs.

II. DISCUSSION SUR LE MODE D'APPROCHE DES REACTIFS LORS DE LA REACTION DE CYCLOADDITION

Bien que les réactions de cycloaddition d'ylures d'azométhine aient fait l'objet de nombreux travaux (1), la corrélation entre la stéréochimie des adduits et la conformation du dipôle-1,3 d'une part et le mode d'approche des réactifs d'autre part ne peut être connue avec certitude (à notre connaissance, dans un seul cas la structure d'un ylure d'azométhine tetrasubstitué a pu être établie de façon certaine par analyse cristallographique RX (44)).

En effet, les réactifs peuvent approcher selon deux modes endo et exo et les ylures d'azométhine peuvent adopter quatre conformations : E,E ; E,Z ; Z,Z et Z,E lors de chaque approche. Les huit combinaisons résultantes conduisent à quatre hétérocycles de stéréochimies différentes : un même hétérocycle peut résulter de deux conformations du dipôle selon deux approches. Par exemple pour un alcène de configuration Z (Schéma 1), on a :

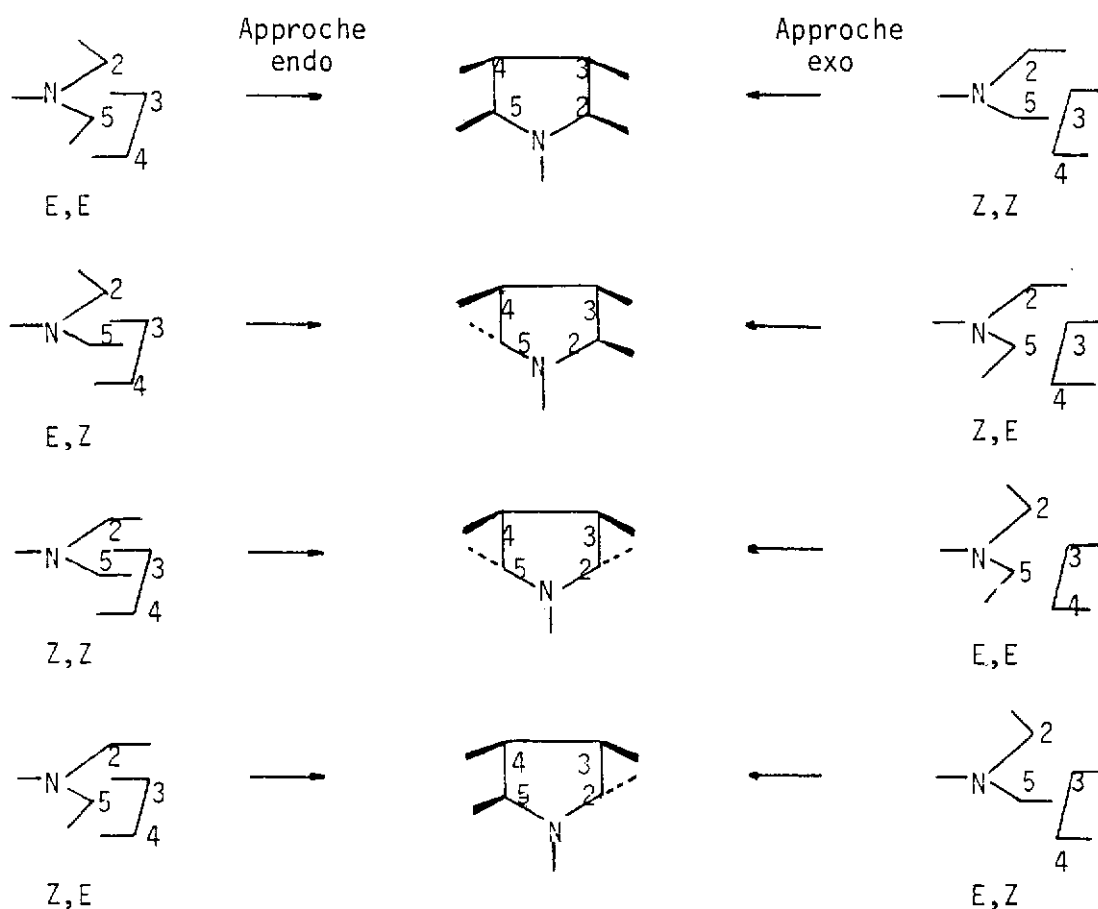


Schéma 1

La configuration relative trans au niveau des substituants des carbones 2 et 5 des pyrrolidines a été prouvée dans de nombreux cas, elle peut raisonnablement être proposée pour l'ensemble de ces composés. Il en résulte que seules les conformations E,Z et Z,E du dipôle sont impliquées dans l'approche des réactifs. (La conformation E,Z est définie par rapport au carbone de l'ylure portant le groupe phényle).

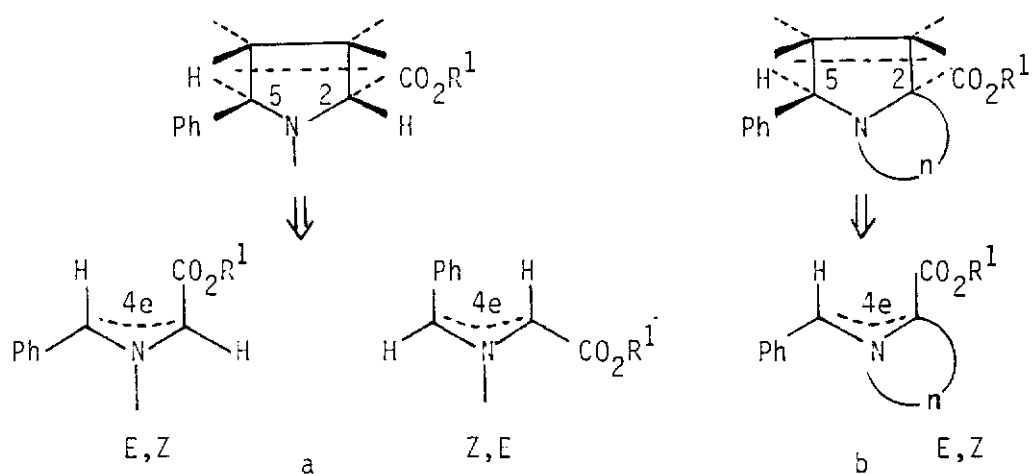
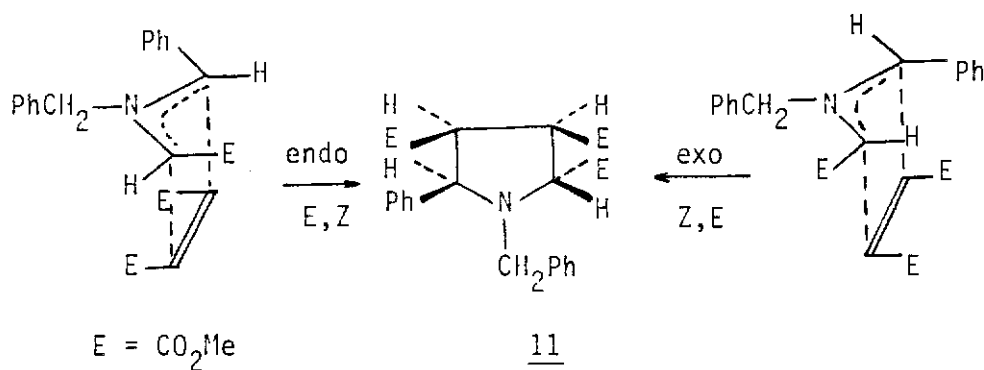


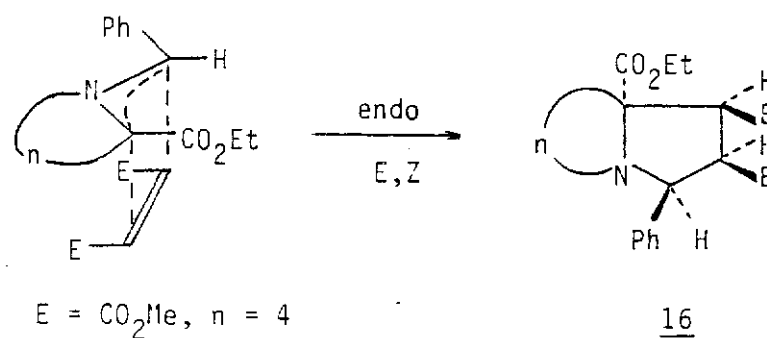
Schéma 2

Dans le cas du N-benzyl glycinate de méthyle 7a (Schéma 2a), chaque pyrrolidine obtenue peut résulter d'une approche endo de la conformation E,Z ou d'une approche exo de la conformation Z,E du dipôle-1,3. C'est le cas, par exemple, pour 11.

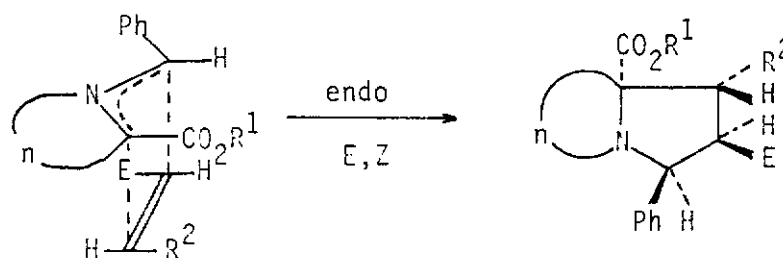


Par contre, dans le cas du pipécolinate d'éthyle 7c et du prolinatate de méthyle 7d, l'existence d'un cycle implique que la stéréochimie trans des substituants ester en 2 et phényle en 5 ne peut provenir que de la seule conformation E,Z de l'ylure d'azométhine (Schéma 2b).

Ainsi, 16 résulte d'une approche endo de l'ylure E,Z avec le maléate de méthyle.



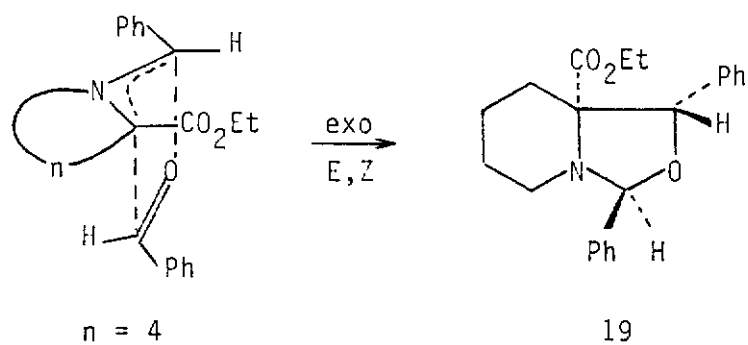
Dans le cas des alcènes de stéréochimie E, si on fixe l'approche endo par rapport au groupe ester porté par le carbone du dipolarophile qui se lie au carbone de l'ylure d'azométhine E,Z portant le groupe phényle, on peut constater que l'approche endo n'est jamais minoritaire, bien qu'elle conduise à la pyrrolidine stériquement la plus encombrée.



- 15 (n = 4, R¹ = Et, R² = CO₂Me) ; 14/15 = 1/1
28 (n = 3, R¹ = Me, R² = CO₂Me) ; 28/29 = 6,7/1
26 (n = 3, R¹ = Me, R² = Ph) ; 26/27 = 1/1

L'existence d'une interaction secondaire au niveau des orbitales frontières (45) entre le phényle de l'ylure et le groupe ester se plaçant en cis lors de l'approche endo peut rendre compte de l'obtention des pyrrolidines stériquement défavorisées.

De même, pour 26 comme pour 19, cette interaction secondaire pourrait exister entre le groupe phényle du dipolarophile et le groupe ester du dipôle-1,3 rendant compte de la stéréochimie de ces composés.



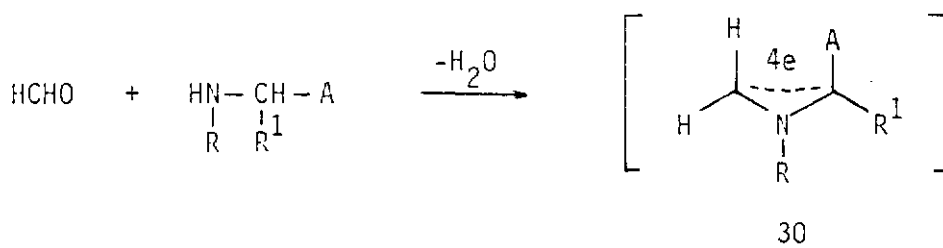
Dans le cas des réactions intramoléculaires, l'approche des réactifs, dans les mêmes conditions, devrait conduire aux cycloadduits polycycliques possédant la configuration relative trans pour les groupes aryle et ester au niveau des carbones 2 et 5. Nous proposons cette stéréochimie pour les composés 9c,c' et 9d,d' pour lesquels l'analyse des spectres de RMN ^1H ne nous permet pas de conclure.

Les ylures d'azométhine obtenus par condensation d' α -amino esters cycliques avec le benzaldéhyde conduisent à la formation de pyrrolidines dont la structure permet de préciser à la fois le mode d'approche des réactifs et la conformation de l'ylure qui réagit.

III. EXTENSION DE LA REACTION A D'AUTRES COMPOSES CARBONYLES ET AUX α -AMINO NITRILES N-SUBSTITUES

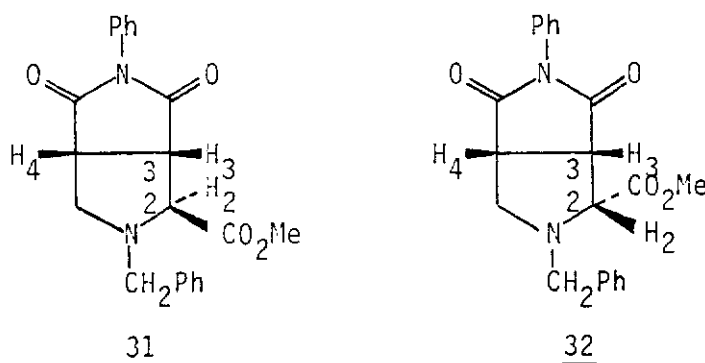
Nous présentons ici les premiers résultats d'une étude relative aux réactions des α -amino esters et nitriles N-substitués avec le formaldéhyde.

La condensation de ces réactifs permet de former in situ des ylures d'azométhine 30 substitués seulement sur un des atomes de carbone :



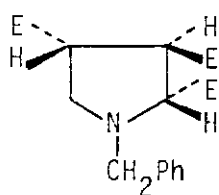
- 7a : R = CH₂Ph, R¹ = H, A = CO₂Me
 e : R = Me, R¹ = H, A = CN
 f : R = H, R¹ = H, A = CO₂Me
 g : R = H, R¹ = CH₂OH, A = CO₂Me

Dans le toluène, après 2 heures de reflux et sous agitation, le N-benzyl glycinate de méthyle 7a réagit avec le paraformaldéhyde (polymère linéaire du formaldéhyde, HO(CH₂O)_nH avec n < 100) mis en excès. En présence d'un équivalent de N-phényl maléimide, un mélange de deux pyrrolidines diastéréoisomères est obtenu dans le rapport 4/1 (90 %).

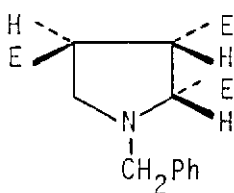


Les constantes de couplage $J_{23} = 1,2$ Hz pour l'isomère majoritaire et 9,7 Hz pour l'isomère minoritaire, permettent de leur attribuer respectivement les structures 31 et 32. Les données RMN de ces composés sont rassemblées dans le chapitre suivant.

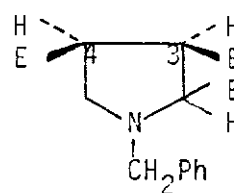
Les deux pyrrolidines 33 et 34 (1/1) sont obtenues par réaction de 30a avec le fumarate de méthyle (75 %).



33 E = CO₂Me



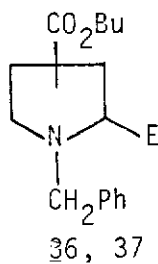
34



35

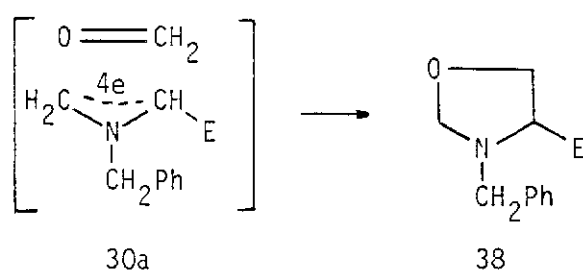
La même réaction effectuée avec le maléate de méthyle conduit à la formation d'une seule pyrrolidine 35 (70 %). Les valeurs des constantes de couplage en RMN ¹H ne sont pas suffisamment caractéristiques pour permettre de proposer une stéréochimie à ce composé. Cependant, les signaux ¹³C de 35 sont distincts de ceux de 33 et 34, la stéréochimie Z du maléate doit donc être conservée au niveau des carbones 3 et 4 (nous avons pu vérifier également que le maléate de méthyle est seulement isomérisé à 30 % en fumarate de méthyle après 4 heures au reflux du toluène en présence de 7a seul).

L'acrylate de butyle donne un mélange de deux isomères 36 et 37 qu'il n'a pas été possible de séparer par chromatographie. Leurs structures ne sont pas actuellement déterminées avec certitude.

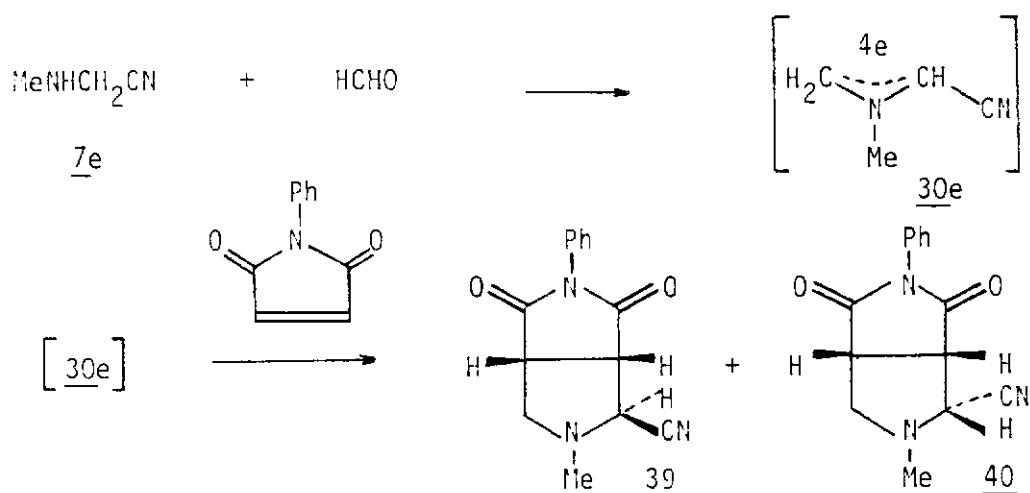


36, 37

L'oxazolidine 38 formée minoritairement dans chacune des quatre expériences précédentes, résulte de la cycloaddition de 30a avec le formaldéhyde également bon dipolarophile. En l'absence d'alcène, 38 est obtenu avec un rendement de 95 %.



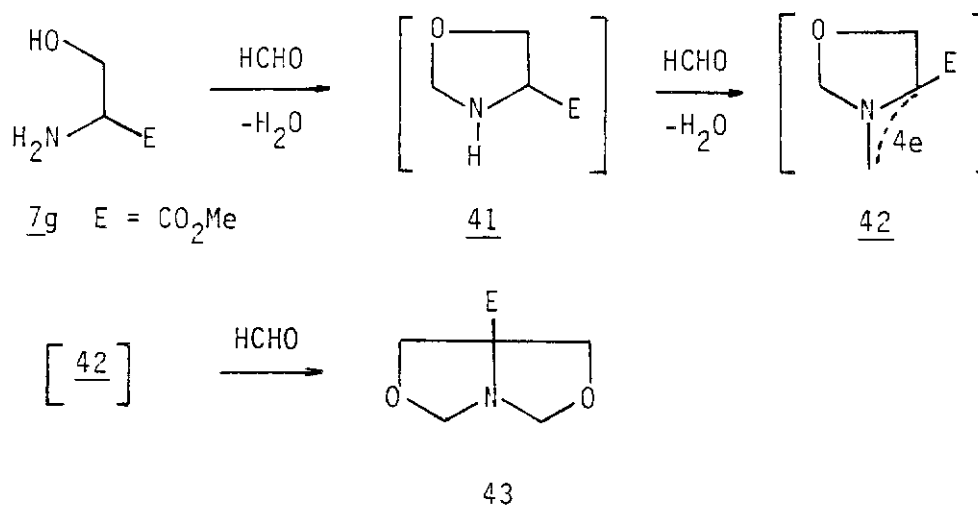
La réaction du N-méthyl α -amino nitrile 7e avec le paraformaldéhyde et la N-Phényl maléimide conduit aux pyrrolidines 39 et 40 dans le rapport 9/1, par l'intermédiaire de l'ylure d'azométhine 30e.



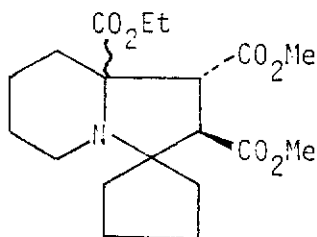
Ce premier exemple semble indiquer que les α -amino nitriles N-substitués présentent également une bonne réactivité avec le formaldéhyde.

Tous les essais réalisés dans le but de former in situ des ylures d'azométhine N-H par condensation d' α -amino esters primaires avec le formaldéhyde ont été négatifs. Ainsi, le glycinate de méthyle 7f et le paraformaldéhyde chauffés au reflux du toluène, seuls ou en présence de maléate de méthyle, donnent des mélanges de produits dont les structures n'ont pas été déterminées, mais qui ne correspondent pas aux cycloadduits attendus.

Signalons cependant la formation de 43 par réaction du sérinate de méthyle 7g avec le paraformaldéhyde (Rdt = 80 %). Dans ce cas, le mécanisme le plus vraisemblable pour expliquer la formation de 43 est le suivant : le premier intermédiaire formé est l'oxazolidine 41 qui se condense avec une deuxième molécule de formaldéhyde et donne l'ylure d'azométhine 42. Celui-ci, à son tour, réagit avec une troisième molécule de formaldéhyde et conduit à la bis oxazolidine 43.



L'exemple suivant indique que la réaction peut également être étendue aux cétones énolisables. Ainsi, le pipécolinate d'éthyle, la cyclopentanone et le fumarate de méthyle conduisent à la formation de deux indolizidines spiranniques de stéréochimies non déterminées actuellement, dont le spectre de masse et l'analyse centésimale sont en accord avec la formule brute proposée pour ces composés.



44

Une étude plus systématique de la réaction des α -amino esters et de leurs homologues nitriles avec le formaldéhyde n'a pas été réalisée dans le cadre de ce travail ; des résultats ponctuels ont donc été présentés, mais ceux-ci permettent d'envisager un développement de ces recherches. Nous nous sommes attachés à l'étude détaillée des spectres RMN de ces composés dont l'analyse est présentée dans le chapitre suivant.

Chapitre 3. Etude spectroscopique des pyrrolidines.

Dans ce chapitre sont rassemblées les principales caractéristiques spectroscopiques des pyrrolidines étudiées. Nous avons limité l'étude RMN ^1H et ^{13}C à l'attribution des différents signaux aux protons et aux carbones des cycles pyrrolidines. En RMN ^1H , les valeurs des constantes de couplage ne permettent pas, sauf dans quelques cas, de préciser la stéréochimie de ces hétérocycles.

I. RMN ^1H

Les spectres enregistrés à 80 MHz de la plupart des pyrrolidines étudiées ne sont pas analysables au 1er ordre.

A haut champ, il est possible d'attribuer à chacun des protons du cycle pyrrolidine un déplacement chimique (δ) et l'ensemble des constantes de couplage (J).

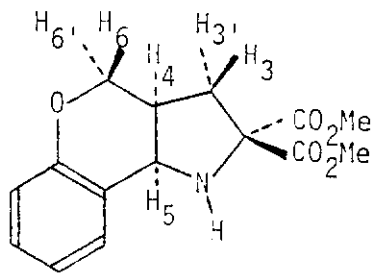
Les signaux des protons des cycles proline et pipécoline (issus de l' α -amino ester) n'ont pas été analysés.

1. Pyrrolidines 5, 9a et 9b

Pour ces trois hétérocycles, les constantes de couplage $^3J_{\text{HH}}$ (trans) ont des valeurs très caractéristiques ($\approx 3,5$ Hz) et il est possible de proposer pour chaque proton du cycle pyrrolidine, un déplacement chimique, l'ensemble des valeurs des constantes de couplage rendant compte de la multiplicité des signaux et de la stéréochimie proposée.

Pour 5 (CDCl_3 , 500 MHz, n° 1)^a, les différentes valeurs de δ et J ont été attribuées de la façon suivante :

^a Lorsque les conditions de RMN sont suivies d'un numéro, le spectre du composé figure en annexe à la fin du mémoire.

5

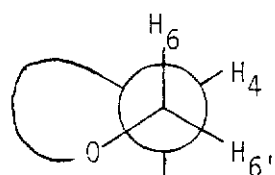
δH_3 = 2,32 (dd)	$J_{33'}$ = 14,2 Hz
$\delta H_{3'}$ = 2,68 (dd)	J_{34} = 3,5 Hz
δH_4 = 2,54 (m)	$J_{3'4}$ = 8,2 Hz
δH_5 = 4,24 (d)	J_{45} = 5,9 Hz
δH_6 = 3,78 (dd)	J_{46} = 11 Hz
$\delta H_{6'}$ = 4,07 (dd)	$J_{46'}$ = 4,6 Hz
$\delta N-H$ = 3,25 (large)	$J_{66'}$ = 11 Hz
δCO_2Me = 3,68 (3H, s)	
3,80 (3H, s)	
δAr = 6,88 (1H, m) ;	
6,92 (1H, m) ;	
7,17 (1H, m) ;	
7,30 (1H, m)	

Le signal doublet à 4,24 ppm est attribué à H_5 ; la valeur $J_{45} = 5,9$ Hz correspond à un couplage de jonction cis (38) entre les protons H_4 et H_5 . Les protons H_6 et $H_{6'}$, déblindés par l'atome d'oxygène résonnent respectivement à 3,78 et 4,07 ppm sous la forme d'un double doublet. Au signal à 4,07 ppm, correspondent les valeurs $J = 4,6$ Hz et $J = 11$ Hz. Comme la valeur $J = 11$ Hz est retrouvée également dans le signal résonnant à 3,78 ppm, celle-ci est attribuée au couplage geminé $J_{66'}$ (de plus, l'irradiation sélective du signal multiplet à 2,54 ppm attribuable à H_4 transforme les signaux à 4,07 et 3,78 ppm en doublets dont la valeur de la constante est dans les deux cas égale à 11 Hz).

La valeur élevée de la deuxième constante de couplage du double doublet à 3,78 ppm ($J = 11$ Hz) est en faveur d'un couplage de type axial-axial ; la valeur $J = 4,6$ Hz pour le signal à 4,07 ppm peut correspondre à un couplage de type équatorial-axial (46).

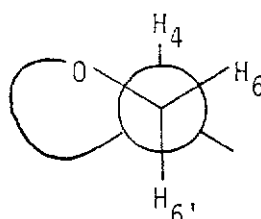
L'examen du modèle moléculaire (Dreiding) de 5 indique pour ce composé deux conformations privilégiées du cycle à 6 chaînons. La projection de Newman selon C_6-C_4 pour l'un des conformères (5A) fait apparaître que C_4H_4 bissecte l'angle $H_6C_6H_{6'}$, ce qui doit conduire à des couplages de type J_{ee} et J_{ea} de l'ordre de 3 à 5 Hz. Pour l'autre conformère (5B),

on retrouve H_4 et H_6 , en position axiale-axiale avec une constante de couplage J_{aa} de l'ordre de 9 à 12 Hz, et H_4 et H_6 en position axiale-équatoriale donc avec J_{ae} de l'ordre de 3-5 Hz ; c'est bien ce dernier cas qui correspond aux valeurs expérimentales.



5A

$$J_{46} \approx J_{46'}$$

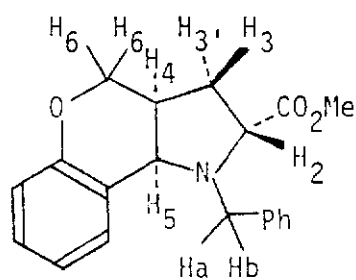


5B

$$J_{46'} > J_{46}$$

Dans le cycle pyrrolidine, les protons H_3 et H_3' sont respectivement en position trans et cis par rapport à H_4 ($J_{34} = 3,5$ Hz ; $J_{3',4} = 8,2$ Hz).

Pour 9a ($CDCl_3$, 300 MHz, n° 2), les irradiations sélectives permettent d'attribuer les doublets résonant à 4,27 et 4,02 ppm à H_5 (1H) et H_6 (2H) avec des constantes de couplage $J_{45} = 6,2$ Hz (jonction des cycles cis) et $J_{46} = 7,6$ Hz. Dans ce cas, les deux atomes d'hydrogène en 6 sont formellement équivalents.



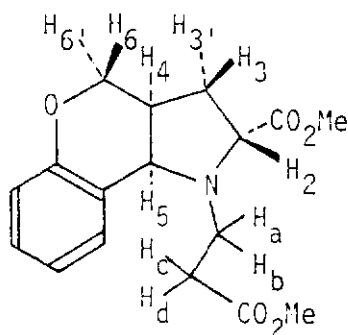
9a

δH_2 = 3,56 (dd)	J_{23} = 9 Hz
δH_3 = 1,89 (ddd)	$J_{23'}$ = 3,5 Hz
$\delta H_3'$ = 2,12 (ddd)	$J_{33'}$ = 13,5 Hz
δH_4 = 2,59 (m)	J_{34} = 3,5 Hz
δH_5 = 4,27 (d)	$J_{3,4}$ = 8,4 Hz
δH_6 = 4,02 (2H, d)	J_{45} = 6,2 Hz
δH_a = 3,76 (d)	J_{46} = 7,6 Hz
δH_b = 4,24 (d)	J_{ab} = 13,1 Hz
δCO_2Me = 3,66 (3H, s)	
δAr = 6,85-7,20 (9H, m)	

Les valeurs $J_{34} = 3,5$ Hz et $J_{3',4} = 8,4$ Hz sont en faveur de la stéréochimie proposée pour H_3 , $H_{3'}$ et H_4 ($\delta H_3 = 1,89$ ppm, $\delta H_{3'} = 2,12$ ppm). Les valeurs $J_{23} = 9$ Hz et $J_{23'} = 3,5$ Hz permettent également de préciser les configurations relatives des carbones C_2 et C_3 (H_3 en cis et $H_{3'}$ en trans de H_2).

Les corrélations H_2 , H_3 cis ; H_3 , H_4 trans et H_4 , H_5 cis impliquent une stéréochimie trans au niveau des groupes ester en 2 et aryle en 5.

La même analyse peut être faite pour 9b ($CDCl_3$, 500 MHz, n° 3).



9b

$\delta H_2 = 3,91$ (dd)	$J_{23} = 9$ Hz
$\delta H_3 = 1,90$ (ddd)	$J_{23'} = 3,5$ Hz
$\delta H_{3'} = 2,16$ (ddd)	$J_{33'} = 13,5$ Hz
$\delta H_4 = 2,52$ (m)	$J_{34} = 3,5$ Hz
$\delta H_5 = 4,09$ (d)	$J_{3',4} = 8,4$ Hz
$\delta H_6 = 3,84$ (dd)	$J_{45} = 5,8$ Hz
$\delta H_{6'} = 3,95$ (dd)	$J_{46} = 10,5$ Hz
$\delta H_a = 2,92$ (ddd)	$J_{46'} = 4,8$ Hz
$\delta H_b = 3,29$ (ddd)	$J_{66'} = 10,5$ Hz
$\delta H_c = 2,32$ (ddd)	$J_{ab} = 13$ Hz
$\delta H_d = 2,37$ (ddd)	$J_{ac} = 8$ Hz
$\delta CO_2Me = 3,49$ (3H, s)	$J_{ad} = 5,5$ Hz
3,73 (3H, s)	$J_{bc} = 8$ Hz
$\delta Ar = 6,84-6,94$ (2H, m)	$J_{bd} = 8$ Hz
7,17-7,22 (2H, m)	$J_{cd} = 15,2$ Hz

L'étude détaillée des spectres RMN 1H de 9a et 9b permet donc de confirmer, dans le cas des réactions de cycloaddition intramoléculaire, la stéréochimie relative trans des groupes ester en C_2 et aryle en C_5 .

On peut conclure que les ylures d'azométhine formés in situ par condensation d'un α -amino ester secondaire avec un aldéhyde aromatique réagissent probablement d'une façon générale dans la conformation E,Z ou Z,E.

Dans le cas de 9c, 9c' et 10d, 10d', il n'est pas possible de déterminer la configuration relative des carbones C₂ et C₅ par RMN ¹H, le carbone C₂ étant tétrasubstitué. Cependant, l'étude cristallographique RX de ces composés devrait permettre de confirmer les observations précédentes.

2. Pyrrolidines 11-18 et 26-29

Dans le tableau 2 sont rassemblées les données RMN ¹H concernant les protons appartenant au cycle pyrrolidine.

a) Pyrrolidines 11-13

Le signal correspondant à H₅ a été déterminé par marquage isotopique en faisant réagir le benzaldéhyde deutérié avec les mêmes réactifs. L'absence de signal à 4,74 ppm pour 11', 4,69 ppm pour 12' et 4,52 ppm pour 13' permet d'attribuer sans ambiguïté le déplacement chimique de H₅ et en conséquence ceux des autres protons.

L'examen des constantes de couplage confirme dans tous les cas qu'une valeur de J comprise entre 6 et 10 Hz ne peut servir de critère d'attribution de stéréochimie relative pour deux protons appartenant à un cycle à 5 chaînons (42).

b) Indolizidines 14-18

Le déplacement chimique du signal le plus déblindé ($\delta > 4$ ppm) a été attribué à H₅ ; la multiplicité des signaux permet de différencier H₃(d) et H₄(dd). Les valeurs des constantes de couplage J₃₄ et J₄₅ en sont déduites. On peut noter la valeur J₃₄ = 11 Hz (trans) pour 15, résultat qui renforce la remarque précédemment faite dans le cas des pyrrolidines 11-13.

Tableau 2. RMN ¹H

RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS)	MHZ	δ ppm (m)				J _{HZ}		
		H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	J ₂₃	J ₃₄	J ₄₅
<u>11</u> 	500	4,57 (d)	3,56 (dd)	3,63 (dd)	4,74 (d)	6,1 (t)	7,8 (c)	6,4 (c)
<u>11'</u> 	300	4,57 (d)	3,56 (dd)	3,63 (d)	-	6,1 (t)	7,8 (c)	-
<u>12</u> 	300	4,10 (d)	3,99 (dd)	4,06 (dd)	4,69 (d)	6,7 (c)	9,9 (t)	9,9 (c)
<u>12'</u> 	300	4,10 (d)	3,99 (dd)	4,06 (d)	-	6,7 (c)	9,9 (t)	-
<u>13</u> 	300	4,12 (d)	3,62 (dd)	3,59 (dd)	4,52 (d)	1,4 (t)	4,1 (t)	6,6 (t)
<u>13'</u> 	300	4,12 (d)	3,62 (dd)	3,59 (d)	-	1,4 (t)	4,1 (t)	-

14		500	-	3,64 (d)	3,41 (dd)	4,45 (d)	-	3,7 (t)	6,9 (t)
15		300	-	3,50 (d)	3,80 (dd)	4,69 (d)	-	11,0 (t)	11,0 (c)
16		300	-	3,32 (d)	3,65 (dd)	4,64 (d)	-	8,2 (c)	11,0 (c)
17		500	-	3,35 (d)	3,38 (dd)	4,73 (d)	-	7,7 (c)	9,1 (c)
18		500	-	3,27 (d)	3,13 (dd)	4,64 (d)	-	9,5 (c)	5,4 (t)
25		300	-	4,05 (d)	4,67 (dd)	5,29 (d)	-	12,7 (t)	9,6 (c)
26'		80	-	-	4,67 (d)	5,29 (d)	-	-	9,6 (c)

27		500	-	3,93 (d)	3,99 (dd)	4,83 (d)	-	11,2 (t)	11,6 (t)
27'		80	-	3,90 (s)	-	4,80 (s)	-	-	-
28		300	-	3,58 (d)	4,32 (dd)	4,77 (d)	-	11,8 (t)	9,3 (c)
29		300	-	4,24 (d)	3,73 (dd)	4,68 (d)	-	11,4 (t)	11,4 (t)

(m) : multiplicité ; (t) : trans ; (c) : cis.

c) Pyrrolizidines 26-29

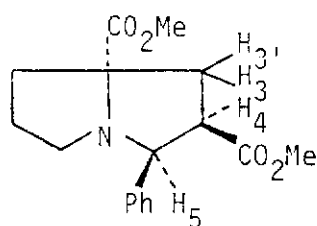
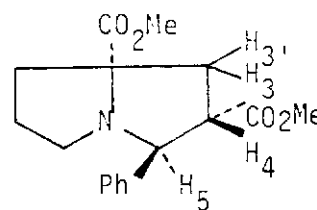
De la même façon, le déplacement chimique du signal résonant au champ le plus faible est attribué à H₅. Les δ et J de H₃ et H₄ en sont déduits.

Les attributions proposées dans le tableau 2 sont confirmées dans le cas de 26 et 27 par la RMN ¹H de 26' et 27'. Pour chacun des exemples étudiés, J_{trans} est supérieur à J_{cis} avec une valeur J₃₄ = 12,7 Hz (trans) pour 26.

Seule la connaissance de la conformation de ces bicycles en solution devrait permettre d'expliquer les valeurs "anormales" souvent rencontrées pour les J_{trans} dans les cycles à cinq chaînons (42).

3. Pyrrolizidines 21, 23

Les déplacements chimiques et les valeurs des constantes de couplage des protons des composés 21 et 23 (CDCl₃, 300 MHz) sont présentés ci-après (l'attribution détaillée pour 22 n'a pu être réalisée ; ses caractéristiques RMN ¹H à 80 MHz sont données dans la partie expérimentale).

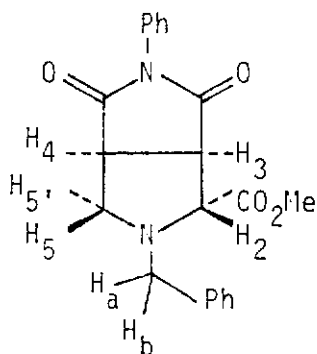
2123

$\delta H_3 = 2,58$ (dd)	$J_{33'} = 12,7$ Hz	$\delta H_3 = 2,67$ (dd)	$J_{33'} = 12,9$ Hz
$\delta H_{3'} = 2,42$ (dd)	$J_{34} = 7,2$ Hz	$\delta H_{3'} = 2,28$ (dd)	$J_{34} = 10,6$ Hz
$\delta H_4 = 3,87$ (ddd)	$J_{3'4} = 12,7$ Hz	$\delta H_4 = 3,35$ (ddd)	$J_{3'4} = 8$ Hz
$\delta H_5 = 4,73$ (d)	$J_{45} = 8,7$ Hz	$\delta H_5 = 4,68$ (d)	$J_{45} = 11$ Hz

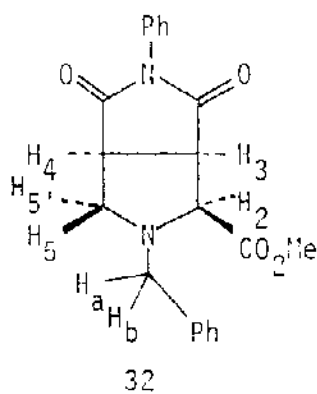
Le signal le plus déblindé est attribué à H_5 (4,73 ppm pour 21 et 4,68 ppm pour 23). Dans ces deux cas, les valeurs J_{trans} ne sont pas suffisamment caractéristiques pour préciser la stéréochimie relative des protons H_3 , $H_{3'}$ et H_4 .

4. Pyrrolidines 31, 32, 35 et 39

Les caractéristiques RMN 1H des pyrrolidines 31 et 32 sont les suivantes ($CDCl_3$, 300 MHz, 31 : n° 4 ; 32 : n° 5).

31

$\delta H_2 = 4,16$ (d)	$J_{23} = 1,2$ Hz
$\delta H_3 = 3,56$ (dd)	$J_{34} = 7,5$ Hz
$\delta H_4 = 3,48$ (ddd)	$J_{45} = 1,8$ Hz
$\delta H_5 = 3,32$ (dd)	$J_{45'} = 7,5$ Hz
$\delta H_{5'} = 3,26$ (dd)	$J_{55'} = 9,7$ Hz
$\delta H_a = 3,72$ (d)	$J_{ab} = 13,5$ Hz
$\delta H_b = 3,92$ (d)	
$\delta Ar = 7,17-7,54$ (10 H, m)	
$\delta CO_2Me = 3,77$ (3H, s)	

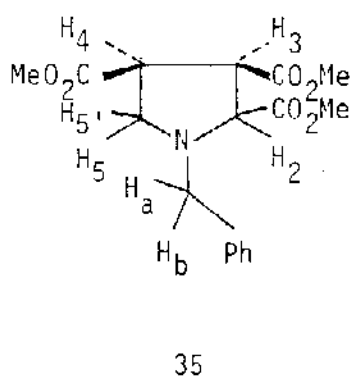


$\delta H_2 = 3,41$ (dd)	$J_{23} = 9,7$ Hz
$\delta H_3 = 2,56$ (dd)	${}^4 J_{24} = 1,3$ Hz
$\delta H_4 = 3,30$ (ddd)	$J_{34} = 7,7$ Hz
$\delta H_5 = 3,52$ (d)	$J_{45} = 0$ Hz
$\delta H_{5'} = 3,57$ (dd)	$J_{45'} = 7,7$ Hz
$\delta H_a = 3,38$ (d)	$J_{55'} = 7,7$ Hz
$\delta H_b = 4,01$ (d)	$J_{ab} = 13,2$ Hz
$\delta Ar = 7,22-7,53$ (10 H, m)	
$\delta CO_2Me = 3,78$ (3H, s)	

Comme nous l'avons déjà indiqué précédemment, les constantes de couplage J_{23} (1,2 Hz pour 31 et 9,7 Hz pour 32) permettent de préciser pour ces 2 isomères la position relative des protons H_2 et H_3 .

La stéréochimie relative de H_5 , $H_{5'}$, et H_4 peut être établie ($J_{45} = 1,8$ Hz et $J_{45'} = 7,7$ Hz pour 31, $J_{45} = 0$ Hz et $J_{45'} = 7,7$ Hz pour 32).

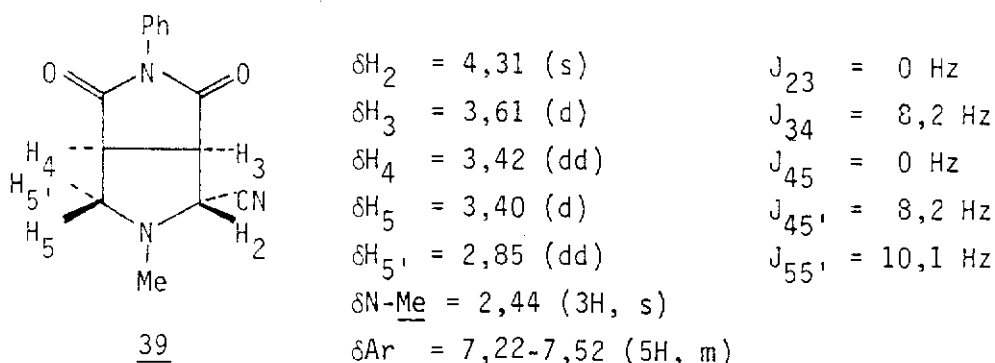
La pyrrolidine 35 présente les caractéristiques RMN suivantes (CDCl₃, 300 MHz, n° 6)



$\delta H_2 = 3,76$ (d)	$J_{23} = 6$ Hz
$\delta H_3 = 3,53$ (dd)	$J_{34} = 9$ Hz
$\delta H_4 = 3,39$ (ddd)	$J_{45} = 9$ Hz
$\delta H_5 = 2,89$ (dd)	$J_{45'} = 7,4$ Hz
$\delta H_{5'} = 3,27$ (dd)	$J_{55'} = 9$ Hz
$\delta H_a = 3,65$ (d)	$J_{ab} = 13$ Hz
$\delta H_b = 4,01$ (d)	
$\delta Ar = 7,22-7,36$ (5H, m)	
$\delta CO_2Me = 3,69$ (3H, s)	
3,68 (3H, s)	
3,65 (3H, s)	

Les valeurs $J_{45} = 9$ Hz et $J_{45'} = 7,4$ Hz ne permettent pas d'établir la stéréochimie des protons H_5 , $H_{5'}$, et H_4 . De même, la valeur $J_{23} = 6$ Hz ne permet pas de préciser la configuration relative des carbonnes 2 et 3.

Le spectre RMN de 39 (CDCl_3 , 300 MHz, n° 7) est simple en raison de deux constantes de couplage nulles :



La RMN ^1H nous a permis de proposer une stéréochimie à la plupart des pyrrolidines étudiées.

Les deux critères utilisés pour déterminer la configuration des différents carbones de ces composés ont été les suivants :

- l'effet de blindage provoqué par un groupe phényle en cis d'un groupe ester

- les constantes de couplage inférieures à 5 Hz, caractéristiques d'une stéréochimie relative trans pour deux protons.

Plusieurs analyses cristallographiques RX ont permis de préciser la configuration relative de certains carbones, en particulier C_2 et C_5 , dans les cas où la RMN ^1H ne permet pas de conclure.

II. RMN ^{13}C

1. Pyrrolidines 5, 6, 9a-d

Ces systèmes ne présentant pas de difficultés d'attribution, leurs caractéristiques ^{13}C sont rassemblées dans la partie expérimentale.

2. Pyrrolidines 11-15, 17, 18, 21-23, 26-29 et oxazolidines 19, 20

Les données ^{13}C concernant ces composés sont présentées dans les tableaux 3 (11-13), 4 (14, 15, 17-20) et 5 (21-23, 26-29).

Tableau 3. RMN ^{13}C

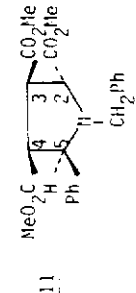
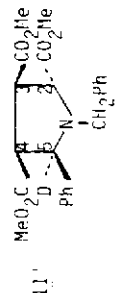
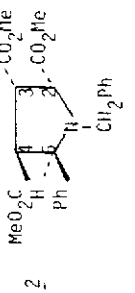
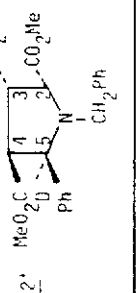
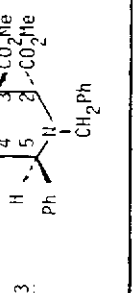
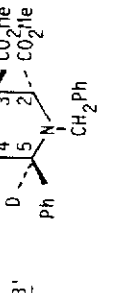
δ ppm (m, $^1\text{J}_{\text{CH}}$) (CDCl ₃ /TMS)	MHz	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	N-Bn	C=O	OMe
11 	20	62,4 (d, 156 Hz)	49,3 (d, 129 Hz)	52,7 (d, 146 Hz)	69,8 (d, 143 Hz)	51,4 (t, 134 Hz)	171,1 (s) 174,1 (s)	51,4 (q, 147 Hz) 51,5 (q, 147 Hz) 52,2 (q, 147 Hz)
11' 	75	62,4 (d, 156 Hz)	49,3 (d, 129 Hz)	52,7 (d, 146 Hz)	69,3 (t, 35 Hz)	51,4 (t, 134 Hz)	171,1 (s) 174,1 (s)	51,4 (q, 147 Hz) 51,5 (q, 147 Hz) 52,2 (q, 147 Hz)
12 	75	63,2 (d, 153 Hz)	47,6 (d, 136 Hz)	50,5 (d, 139 Hz)	67,8 (d, 143 Hz)	52,5 (t, 130 Hz)	171,1 (s) 171,6 (s) 171,9 (s)	51,3 (q, 147 Hz) 51,4 (q, 147 Hz) 52,2 (q, 147 Hz)
12' 	75	63,2 (d, 153 Hz)	47,6 (d, 136 Hz)	50,5 (d, 139 Hz)	67,4 (t, 29 Hz)	52,5 (t, 130 Hz)	171,1 (s) 171,6 (s) 171,9 (s)	51,3 (q, 147 Hz) 51,4 (q, 147 Hz) 52,2 (q, 147 Hz)
13 	75	63,6 (d, 151 Hz)	48,7 (d, 136 Hz)	54,3 (d, 134 Hz)	68,9 (d, 142 Hz)	51,1 (t, 134 Hz)	172,1 (s) 172,6 (s) 172,8 (s)	51,5 (q, 147 Hz) 52,3 (q, 147 Hz) 52,6 (q, 147 Hz)
13' 	75	63,6 (d, 151 Hz)	48,7 (d, 136 Hz)	54,3 (d, 134 Hz)	68,4 (t, 20 Hz)	51,1 (t, 134 Hz)	172,1 (s) 172,6 (s) 172,8 (s)	51,5 (q, 147 Hz) 52,3 (q, 147 Hz) 52,6 (q, 147 Hz)

Tableau 4. RMN [13C]

ν_{max} (cm ⁻¹)	ν_{400} (cm ⁻¹)	IR (cm ⁻¹)	1H	13C	C ₁ et C ₄	C ₅	C ₆	C ₇ et C ₈	C ₉	CO	OMe	N-Me	O-CH ₂ -CH ₃	000 ₂ CH ₁	
14				53,2 (d, 137 Hz) 53,3 (d, 139 Hz)	68,8 (d, 138 Hz)	43,3 (t, 132 Hz)	21,7 (t, 124 Hz) 24,8 (t, 126 Hz)	32,4 (t, 131 Hz)	172,6 (s) 173,4 (s) 173,9 (s)	52,0 (2q, 147 Hz)			60,7 (t, 147 Hz)	14,3 (q, 127 Hz)	
15				49,6 (d, 136 Hz) 49,8 (d, 136 Hz)	66,4 (d, 143 Hz)	43,8 (t, 131 Hz)	21,7 (t, 126 Hz) 25,2 (t, 129 Hz)	34,7 (t, 126 Hz)	170,9 (s) 171,9 (s) 172,3 (s)	52,0 (q, 147 Hz) 51,2 (q, 147 Hz)				60,6 (t, 148 Hz)	14,3 (q, 127 Hz)
17				51,6 (d, 140 Hz) 49,7 (d, 145 Hz)	67,1 (d, 141 Hz)	43,9 (t, 134 Hz)	21,6 (t, 126 Hz) 24,8 (t, 125 Hz)	30,9 (t, 131 Hz)	173,3 (s) 175,2 (s) 175,4 (s)			24,6 (q, 141 Hz)		60,9 (t, 147 Hz)	14,3 (q, 127 Hz)
18				53,6 (d, 141 Hz) 55,0 (d, 145 Hz)	67,0 (d, 144 Hz)	44,0 (t, 136 Hz)	21,7 (t, 127 Hz) 25,0 (t, 127 Hz)	35,4 (t, 133 Hz)	172,5 (s) 176,1 (s) 177,3 (s)			25,6 (q, 141 Hz)		61,0 (t, 147 Hz)	14,3 (q, 127 Hz)
19				86,9 (d, 149 Hz)	94,2 (d, 150 Hz)	41,5 (t, 121 Hz)	21,6 (t, 131 Hz) 24,8 (t, 129 Hz)	31,4 (t, 131 Hz)	171,1 (s)					60,6 (t, 147 Hz)	14,3 (q, 127 Hz)
20				84,6 (d, 150 Hz)	94,0 (d, 157 Hz)	41,3 (t, 135 Hz)	21,6 (t, 128 Hz) 24,3 (t, 128 Hz)	31,3 (t, 130 Hz)	174,5 (s)					60,6 (t, 146 Hz)	14,3 (q, 127 Hz)

Tableau 5. RMN ¹³C

δ ppm (m, ¹³ C _H)(CDCl ₃ /TMS)	MHz	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	C ₈	CO	OMe
21 	75	76,7 (s)	36,1 (t, 133 Hz) 36,6 (t, 134 Hz)	52,3 (d, 132 Hz)	67,1 (d, 148 Hz)	46,9 (t, 141 Hz)	28,2 (t, 132 Hz)	36,1 (t, 133 Hz) 36,6 (t, 134 Hz)	172,1 (s)	51,2 (q, 147 Hz) 52,5 (q, 147 Hz)
22 	75	77,1 (s)	50,8 (d, 135 Hz)	29,1 (t, 133 Hz) 37,8 (t, 130 Hz)	64,7 (d, 140 Hz)	50,6 (t, 142 Hz)	25,6 (t, 132 Hz)	29,1 (t, 133 Hz) 37,8 (t, 130 Hz)	172,9 (s)	51,9 (q, 147 Hz) 52,8 (q, 147 Hz)
23 	75	75,0 (s)	41,6 (t, 136 Hz)	44,4 (d, 133 Hz)	69,8 (d, 143 Hz)	50,4 (t, 139 Hz)	25,3 (t, 132 Hz)	37,8 (t, 136 Hz)	173,5 (s)	51,9 (q, 147 Hz) 52,5 (q, 147 Hz)
26 	75	82,2 (s)	54,0 (d, 134 Hz)	55,1 (d, 133 Hz)	66,3 (d, 149 Hz)	47,4 (t, 141 Hz)	27,4 (t, 134 Hz)	34,4 (t, 136 Hz)	169,8 (s)	51,2 (q, 147 Hz) 52,0 (q, 147 Hz)
27 	20	75,5 (s)	60,1 (d, 134 Hz)	47,0 (d, 127 Hz)	70,7 (d, 142 Hz)	50,9 (t, 145 Hz)	25,4 (t, 139 Hz)	32,8 (t, 131 Hz)	172,4 (s)	51,9 (q, 147 Hz) 52,9 (q, 147 Hz)
27' 	75	75,4 (s)	60,0 (d, 134 Hz)	46,6 (t, 20 Hz)	70,7 (d, 140 Hz)	50,9 (t, 146 Hz)	25,4 (t, 134 Hz)	32,7 (t, 134 Hz)	172,1 (s)	51,9 (q, 147 Hz) 52,9 (q, 147 Hz)
28 	75	78,3 (s)	53,1 (d, 132 Hz) 55,1 (d, 136 Hz)		65,2 (d, 148 Hz)	45,9 (t, 137 Hz)	27,8 (t, 131 Hz)	34,9 (t, 136 Hz)	171,0 (s) 171,4 (s) 174,1 (s)	51,6 (q, 147 Hz) 52,2 (q, 147 Hz) 52,1 (q, 147 Hz)
29 	75	76,4 (s)	46,4 (d, 133 Hz) 55,8 (d, 133 Hz)		68,7 (d, 143 Hz)	50,9 (t, 136 Hz)	27,3 (t, 131 Hz)	33,3 (t, 139 Hz)	171,7 (s) 172,1 (s) 176,8 (s)	52,1 (q, 147 Hz) 52,2 (q, 147 Hz) 52,9 (q, 147 Hz)

Pour les N-benzyl pyrrolidines (tableau 3), la deutériation en position 5 permet de différencier les carbones C_2 et C_5 . Le spectre de corrélation $^{13}C-^1H$ des pyrrolidines 11'-13' permet d'attribuer les carbones C_3 et C_4 .

Les attributions ^{13}C des indolizidines 14, 15, 17, 18 et des oxazolidines 19 et 20 sont présentées dans le tableau 4.

La faible différence existant dans les déplacements chimiques des carbones C_3 et C_4 ne permet pas en général leur attribution, de même pour les carbones C_7 et C_8 du cycle pipécoline.

Concernant les pyrrolizidines 21-23 et 26-29 (tableau 5), il faut noter entre les deux diastéréoisomères 21 et 23 une grande différence dans les déplacements chimiques des carbones C_3 (36,1 ou 36,6 et 41,6 ppm), C_4 (52,3 et 44,4 ppm) et C_6 (46,9 et 50,4 ppm). Cet écart observé ne peut être expliqué actuellement.

L'attribution proposée pour 26 est confirmée par son spectre de corrélation $^{13}C-^1H$. La faible différence de déplacement chimique des carbones C_3 et C_4 est à noter.

Le spectre ^{13}C de 27' confirme les attributions de 27.

3. Pyrrolidines 31, 32, 35, 39 et 40 (tableau 6)

Le doublet le plus déblindé est attribuable au carbone C_2 . Pour les N-benzyl pyrrolidines, le carbone C_5 et le carbone benzylique sont différenciables par les valeurs de $^1J_{CH}$ (la constante de couplage $^1J_{CH}$ du carbone C_5 endocyclique est supérieure de 6 à 8 Hz en moyenne à celle du carbone N- CH_2 -Ph).

Le carbone C_3 subit les effets β de deux groupes électroattracteurs : c'est la raison pour laquelle le déplacement chimique de C_3 est supérieur de 4 ppm en moyenne à celui de C_4 .

Tableau 6.

δ ppm (m, $^1J_{CH}$) (CDCl ₃ /TMS)	MHz	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	NBn ou NMe	CO(CN)	OMe
<p><u>31</u></p>	75	65,8 (d, 150 Hz)	48,7 (d, 146 Hz)	44,2 (d, 144 Hz)	53,3 (t, 142 Hz)	53,9 (t, 134 Hz)	178,0 (s) 176,5 (s) 170,7 (s)	51,8 (q, 147 Hz)
<p><u>32</u></p>	75	67,6 (d, 142 Hz)	47,4 (d, 145 Hz)	43,6 (d, 141 Hz)	54,2 (t, 141 Hz)	56,4 (t, 134 Hz)	177,2 (s) 175,3 (s) 169,7 (s)	52,2 (q, 147 Hz)
<p><u>35</u></p>	25	67,6 (d, 145 Hz)	49,3 (d, 135 Hz)	44,7 (d, 136 Hz)	54,8 (t, 142 Hz)	58,6 (t, 134 Hz)	172,3 (s) 171,9 (s) 171,8 (s)	52,2 (q, 147 Hz) 52,2 (q, 147 Hz) 52,0 (q, 117 Hz)
<p><u>39</u></p>	75	58,4 (d, 162 Hz)	49,7 (d, 146 Hz)	43,5 (d, 147 Hz)	56,0 (t, 143 Hz)	37,3 (q, 135 Hz)	176,7 (s) 174,5 (s) 114,5 (s)	-
<p><u>40</u></p>	75	58,1 (d, 162 Hz)	47,1 (d, 148 Hz)	44,0 (d, 143 Hz)	56,9 (t, 143 Hz)	39,0 (q, 135 Hz)	176,1 (s) 173,1 (s) 114,6 (s)	-

Partie Expérimentale

Produits de départ

Le chlorhydrate de l'acide aminé malonique de méthyle 3, le pipécolinate d'éthyle 7c et les chlorhydrates du glycinate de méthyle 7f et du sérinate de méthyle 7g sont des produits commerciaux. Le N-benzyl glycinate de méthyle 7a (47), l' α -amino ester 7b (48) et le prolinat de méthyle 7d (49) sont préparés selon des méthodes décrites dans la littérature. Le N-méthyl α -amino nitrile 7e est préparé par réaction de Strecker (50).

L'aldéhyde O-allyl salicylique et le N-allyl formyl-2 pyrrole sont préparés selon une méthode déjà décrite (51). Le benzaldéhyde est distillé et conservé sous atmosphère inerte. Le benzaldéhyde deutérié a été préparé selon Burgsthaler (52a). Le cinnamate de méthyle deutérié 25' est obtenu par réaction de Wittig. Les autres alcènes utilisés sont commerciaux.

Déblocage des chlorhydrates (52b).

25 mmoles de chlorhydrate dans 25 ml de CHCl_3 sont agités à 0°. On fait passer dans cette suspension un léger courant d'ammoniac. La fin de la réaction est contrôlée à l'aide d'un papier pH. Le chlorure d'ammonium est filtré sur célite et le chloroforme est évaporé. Les α -amino esters, relativement instables, sont débloqués juste avant chaque utilisation et ne sont pas purifiés.

N-benzyl glycinate de méthyle 7a (47)

A 33,70 g de benzylamine (0,31 mole) dans 300 ml d'éther anhydre, sont ajoutés, sous agitation et à 5°, 22,95 g (0,15 mole) de bromoacétate de méthyle. Le mélange est laissé une heure sous agitation à température ambiante. Le bromure de benzyl ammonium est ensuite filtré et l'éther est évaporé. Le résidu est repris dans 200 ml de CCl_4 . Après filtration, évapora-

tion du solvant et distillation (E_{bg} mbars=143-144°), le N-benzyl glycinate de méthyle est obtenu avec un rendement de 82 %.

RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz) δ 1,85 (1H, s) ; 3,37 (2H, s) ; 3,65 (3H, s) ; 3,75 (2H, s) ; 7,25-7,40 (5H, m).

7b (48) :

Dans un ballon de 250 ml sont introduits 3,76 g (0,03 mole) de chlorhydrate du glycinate de méthyle, 3,03 g (0,03 mole) de triéthylamine, 4,30 g (0,05 mole) d'acrylate de méthyle et 100 ml d'alcool à 95°. Le mélange est agité 12 heures à température ambiante. L'alcool est ensuite évaporé et 100 ml de CCl₄ sont ajoutés. Le chlorure de triéthylammonium est filtré et le tétrachlorure de carbone est éliminé. 7b est utilisé sans purification (Rdt = 95 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz) δ 1,91 (1H, s) ; 2,57 (2H, t) ; 2,97 (2H, t) ; 3,48 (2H, s) ; 3,76 (3H, s) ; 3,80 (3H, s).

Prolinate de méthyle 7d (49)

A une suspension refroidie à -5° de 17,4 g (0,15 mole) de proline dans 150 ml de méthanol (distillé sur sodium et conservé sur tamis moléculaire), on ajoute goutte à goutte, sous atmosphère inerte et sous agitation, en maintenant la température du milieu réactionnel en dessous de 0°, 19,5 ml de chlorure de thionyle fraîchement distillé. Le mélange est agité 2 heures à 20° puis 90 minutes à ébullition. On laisse refroidir et le méthanol est évaporé. Le résidu est repris dans 60 ml de méthanol et évaporé à sec deux fois. Les traces d'alcool sont éliminées sous vide jusqu'à prise en masse du résidu. On triture dans l'éther sec et on agite pendant 2 heures. Le chlorhydrate est filtré et séché (Rdt ≈ 100 %).

Deux techniques de déblocage du chlorhydrate ont été utilisées :

1) ajouter 4,13 g (25 mmoles) de chlorhydrate du prolinate de méthyle à 10 ml d'une solution aqueuse de carbonate de potassium à 50 % refroidie à 0°. Agiter un quart d'heure. Après dissolution très rapide, l'α-amino ester libre se sépare sous la forme d'une huile épaisse. Extraire 3 fois avec 50 ml d'éther, sécher sur MgSO₄, filtrer et évaporer l'éther à l'évaporateur

rotatif sans chauffer le bain-marie. 2,42 g (75 %) de prolinat de méthyle sont obtenus sous la forme d'une huile incolore qu'on utilise immédiatement pour la réaction suivante. Si l'évaporation de l'éther se fait à température plus élevée ou si l'on essaie de sécher le résidu huileux avec un vide plus poussé jusqu'à poids constant, les pertes en prolinat de méthyle deviennent trop importantes, le produit étant assez volatile.

2) déblocage par NH_3 à 0° dans CHCl_3 (Rdt = 96 %)(52b).

RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz) δ 1,65-2,38 (4H, m) ; 3,17 (1H, s) ; 2,85-3,26 (2H, m) ; 3,79 (3H, s) ; 4,85 (1H, m).

N-méthyl α -amino nitrile 7e

Préparé selon (50).

Aldéhyde O-allyl salicylique (51)

Préparé selon le mode opératoire suivant :

5,45 g (0,044 mole) d'aldéhyde salicylique, 5,45 g (0,045 mole) de bromure d'allyle, 6,8 g de carbonate de potassium anhydre et 50 ml de diméthoxy éthane (DME) sont introduits dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant à reflux. Le mélange réactionnel est agité 2 heures à température ambiante, puis est porté à reflux une heure. Après refroidissement, filtration, évaporation du solvant et distillation du résidu ($\text{Eb}_{0,7}$ mbar = $97-98^\circ$), l'aldéhyde O-allyl salicylique est obtenu avec un rendement de 90 %.

RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz) δ 4,61 (2H, m) ; 5,35 (2H, m) ; 6,06 (1H, m) ; 6,97 (2H, m) ; 7,48 (1H, m) ; 7,81 (1H, m) ; 10,7 (1H, s).

N-allyl formyl-2 pyrrole

Selon le même mode opératoire que précédemment, à partir de 4,18 g (0,044 mole) de formyl-2 pyrrole commercial; le N-allyl formyl-2 pyrrole est obtenu avec 80 % de rendement après distillation du résidu au four tubulaire Büchi ($\text{Eb}_{0,03}$ mbar = 75°).

RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz) δ 4,87 (2H, m) ; 5,10 (2H, m) ; 5,90 (1H, m) ; 6,22 (1H, m) ; 6,95 (2H, m) ; 9,45 (1H, s).

Benzaldéhyde deutérié PhCDC (52 a)

A une solution de 10,5 g de benzile dans 25 cm³ de dioxanne préalablement distillé et 10 ml de D₂O, on ajoute successivement à 2 minutes d'intervalle, quatre fois 1 g de KCN anhydre, sous azote et sous agitation magnétique. L'agitation est poursuivie 10 minutes et 100 ml d'eau sont ajoutés au mélange réactionnel. On extrait à l'éther. La phase organique est lavée avec 50 ml d'une solution 1N de K₂CO₃, 100 ml d'eau, puis 50 ml d'une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO₄ anhydre et élimination de l'éther, le benzaldéhyde deutérié est purifié par distillation. Eb_{16 mbars} = 65°. Rdt = 49 %, littérature (52a): 60 %. Pureté isotopique supérieure à 95 %.

Cinnamate de méthyle β -deutérié 25'

Dans un ballon de 50 ml, sont introduits 2 g (0,019 mole) de benzaldéhyde deutérié, 6,5 g (0,019 mole) du phosphorane Ph₃PCHCO₂Me et 25 ml de toluène anhydre. Le mélange est chauffé 1 heure à 110° sous agitation. Après refroidissement et évaporation du solvant, le résidu est repris dans 50 ml de pentane. L'oxyde de triphényl phosphine est filtré et le solvant évaporé. Le cinnamate β -deutérié 25' est distillé sous pression réduite.

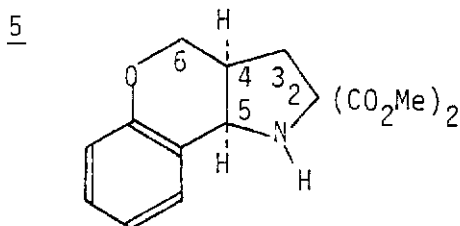
Eb_{0,03 mbar} = 75°, Rdt = 72 %.

I. REACTIONS INTRAMOLECULAIRES : PYRROLIDINES POLYCYCLIQUES 5 , 6 , 9a,
9b, 9c, 9c' et 9d, 9d'

Dans un ballon à fond rond de 50 ml équipé d'un séparateur de Dean et Stark surmonté d'un réfrigérant à reflux muni d'un piège à chlorure de calcium, on introduit 6,2 mmoles d'aldéhyde O-allyl salicylique, 6,2 mmoles d' α -amino ester (3, 7a-d) et 25 ml de toluène. Sous agitation magnétique, le mélange est chauffé au reflux pendant 12 heures. Après évaporation du solvant, le brut de réaction est distillé au four tubulaire (sauf indications contraires).

5 et 6 :

L'amino malonate de méthyle est libéré de son chlorhydrate selon la méthode décrite p.57 (85 %).



Après évaporation du toluène, le résidu se prend en masse et est recristallisé dans le méthanol.

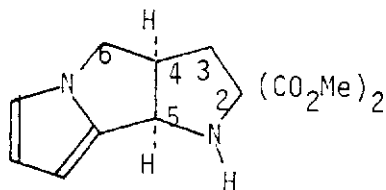
F = 102°, Rdt = 90 %.

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz), p 41.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 20 MHz) δ 34,6 (C_3 , t, J = 136 Hz) ; 35,7 (C_4 , d, J = 136 Hz) ; 53,1 (CO_2Me , q, J = 147 Hz) ; 53,0 (CO_2Me , q, J = 147 Hz) ; 55,5 (C_5 , d, J = 144 Hz) ; 65,6 (C_6 , t, J = 138 Hz) ; 71,0 (C_2 , s) ; 171,0 (COOMe , s) ; 172,6 (COOMe , s).

SM, (M) $^+$, $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_5$, masse calculée : 291,1107 ; masse mesurée : 291,1106.

Analyse calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_5$, C : 61,84 ; H : 5,88 ; N : 4,81. Trouvée, C : 61,65 ; H : 5,84 ; N : 4,85.

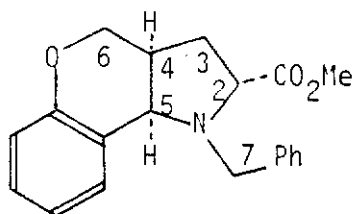
6

Obtenu de la même façon à partir de 0,84 g (6,2 mmoles) de N-allyl formyl-2 pyrrole. Après évaporation du toluène, 6 est purifié par chromatographie sur colonne (SiO_2 , éther/pentane = 80/20, $R_f = 0,18$), Rdt = 42 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz) δ 2,44 (2H, m) ; 2,87 (1H, s) ; 3,55 (3H, s) ; 3,70 (3H, s) ; 3,70-4,17 (3H, m) ; 4,78 (H_5 , d, $J_{45} = 7,6$ Hz) ; 5,82 (1H, m) ; 6,15 (1H, m) ; 6,45 (1H, m).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 20 MHz) 39,3 (C_3 , t, $J = 136$ Hz) ; 46,0 (C_4 , d, $J = 135$ Hz) ; 51,5 (C_6 , t, $J = 145$ Hz) ; 52,9 (CO_2Me , q, $J = 147$ Hz) ; 53,1 (CO_2Me , q, $J = 147$ Hz) ; 60,5 (C_5 , d, $J = 134$ Hz) ; 74,3 (C_2 , s) ; 100,3 (d, $J = 171$ Hz) ; 113,4 (d, $J = 169$ Hz) ; 113,8 (d, $J = 185$ Hz) ; 137,7 (s) ; 170,6 (COOMe , s) ; 171,5 (COOMe , s).

SM, ($\text{M})^+$, $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$, masse calculée : 264,1110 ; masse mesurée : 264,1104.

9a

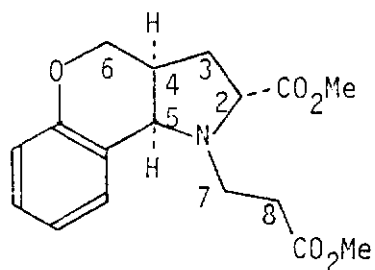
F = 137° (MeOH),

Rdt = 90 %.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), p. 42

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 20 MHz) δ 30,2 (C_3 , t, $J = 134$ Hz) ; 34,8 (C_4 , d, $J = 135$ Hz) ; 51,1 (C_7 , t, $J = 134$ Hz) ; 51,1 (CO_2Me , q, $J = 147$ Hz) ; 57,9 (C_2 , d, $J = 143$ Hz) ; 59,3 (C_5 , d, $J = 150$ Hz) ; 67,8 (C_6 , t, $J = 148$ Hz) ; 174,8 (COOMe , s).

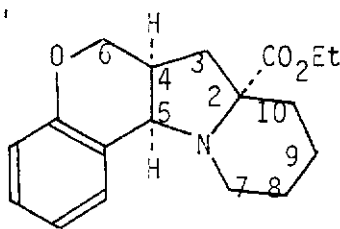
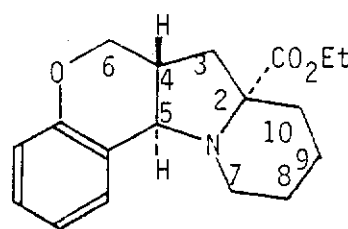
SM, ($\text{M})^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$, masse calculée : 323,1521 ; masse mesurée : 323,1514.

9bEb_{0,04 mbar} = 170°, 90 %RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz), p 43

RMN ¹³C (CDCl₃, 20 MHz) δ 30,1 (C₃, t, J = 135 Hz) ; 34,2 (C₈, t, J = 130 Hz) ; 34,6 (C₄, d, J = 135 Hz) ; 42,8 (C₇, t, J = 132 Hz) ; 51,4 (CO₂Me, 2q, J = 147 Hz) ; 57,8 (C₂, d, J = 143 Hz) ; 60,1 (C₅, d, J = 147 Hz) ; 67,6 (C₆, t, J = 149 Hz) ; 172,7 (CO₂Me, s) ; 174,7 (CO₂Me, s).

SM, (M)⁺, C₁₇H₂₁NO₅, masse calculée : 319,1420 ; masse mesurée : 319,1422.

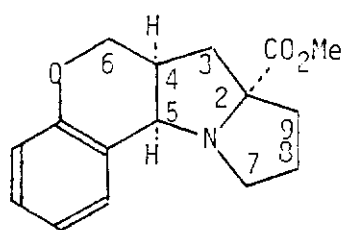
Analyse calculée pour C₁₇H₂₁NO₅, C : 63,94 ; H : 6,63 ; N : 4,39. Trouvée, C : 64,23 ; H : 6,68 ; N : 4,36.

9c et 9c'9c9c'RMN ¹H de 9c et 9c' : voir référence (27)SM, (M)⁺, C₁₈H₂₃NO₃, masse calculée : 301,1678 ; masse mesurée : 301,1666.Eb_{0,04mbar} = 165°, 92 %.Chromatographie (27) 9c/9c' = 11,5/1.9c

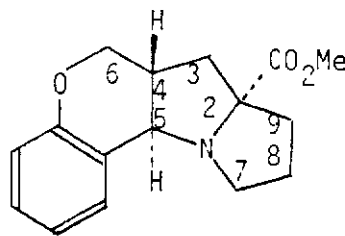
RMN ¹³C (CDCl₃, 20 MHz) δ 14,7 (CO₂CH₂CH₃, q, J = 127 Hz) ; 22,2 (C₈ ou C₉, t, J = 127 Hz) ; 25,2 (C₈ ou C₉, t, J = 129 Hz) ; 34,0 (C₄, d, J = 133 Hz) ; 36,0 (C₃ ou C₁₀, t, J = 130 Hz) ; 38,8 (C₃ ou C₁₀, t, J = 132 Hz) ; 42,5 (C₇,

t, J = 138 Hz) ; 57,2 (C₅, d, J = 140 Hz) ; 60,0 (CO₂CH₂CH₃, t, J = 143 Hz) ; 67,1 (C₂, s) ; 68,6 (C₆, t, J = 146 Hz) ; 175,5 (COOMe, s).

9d et 9d'



9d



9d'

Eb_{0,04} mbar = 170°. 92 %

RMN ¹H des alcools 10d et 10d', voir ref. (27). 10d/10d'(cis/trans) = 2,5/1.

9d

RMN ¹³C (CDCl₃, 20 MHz) δ 26,0 (C₈, t, J = 133 Hz) ; 37,1 (C₃ ou C₉, t, J = 128 Hz) ; 39,0 (C₃ ou C₉, t, J = 130 Hz) ; 40,0 (C₄, d, J = 130 Hz) ; 51,4 (C₇, t, J = 133 Hz) ; 52,3 (CO₂CH₃, q, J = 147 Hz) ; 58,5 (C₅, d, J = 143 Hz) ; 67,9 (C₆, t, J = 143 Hz) ; 75,7 (C₂, s) ; 176,9 (COOMe, s).

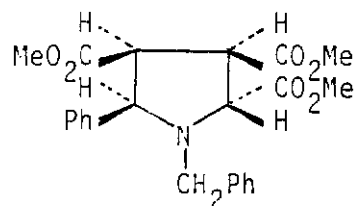
SM, (M)⁺, C₁₆H₁₉NO₃, masse calculée : 273,1365 ; masse trouvée : 273,1352.

II. REACTIONS INTERMOLECULAIRES

1. Réactions intermoléculaires avec le benzaldéhyde

a) N-benzyl glycinate de méthyle 7a. Pyrrolidines 11, 11', 12, 12', 13, 13'

Dans un ballon à fond rond de 50 ml muni d'un séparateur de Dean et Stark surmonté d'un réfrigérant à reflux équipé d'un piège à chlorure de calcium, on introduit 1 g (5,6 mmoles) de N-benzyl glycinate de méthyle 7a, 0,59 g (5,6 mmoles) de benzaldéhyde et 0,80 g (5,6 mmoles) de maléate ou de fumarate de méthyle avec 25 ml de toluène anhydre. Sous agitation magnétique, le mélange est chauffé au reflux pendant 12 heures. Après évaporation du solvant, le brut de réaction est distillé au four tubulaire.

11

Eb_{0,03 mbar} = 160°, 75 %
F = 106°

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 3,25 (3H, s) ; 3,45 (1H, d, J = 14,8 Hz) ; 3,52 (3H, s) ; 3,56 (1H, dd, J = 6,1 ; 7,8 Hz) ; 3,63 (1H, dd, J = 6,4 ; 7,8 Hz) ; 3,64 (3H, s) ; 3,89 (1H, d, J = 14,8 Hz) ; 4,57 (1H, d, J = 6,1 Hz) ; 4,74 (1H, d, J = 6,4 Hz) ; 7,10-7,20 (10 H, m).

RMN ¹³C (CDCl₃, 20 MHz) p 52

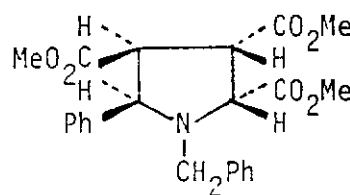
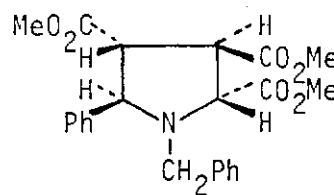
SM, (M)⁺, C₂₃H₂₅NO₆, masse calculée : 411,1682 ; masse mesurée : 411,1669.
Analyse calculée pour C₂₃H₂₅NO₆, C : 67,14 ; H : 6,12 ; N : 3,40. Trouvée, C : 67,41 ; H : 6,11 ; N : 3,40.

11'

Même réaction avec 0,6 g (5,6 mmoles) de benzaldéhyde deutérié.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz), p 45

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz), p 52

12, 131213

Eb_{0,03 mbar} = 160-170°. 95 %.

Chromatographie sur colonne (SiO₂, CH₂Cl₂, 12 : Rf = 0,36 ; 13 : Rf = 0,42).

12/13 = 1/1.

SM, (M)⁺, C₂₃H₂₅NO₆, masse calculée : 411,1682 ; masse mesurée : 411,1669.
Analyse calculée pour C₂₃H₂₅NO₆, C : 67,14 ; H : 6,12 ; N : 3,40. Trouvée,
C : 67,17 ; H : 6,12 ; N : 3,37.

12

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,07 (3H, s) ; 3,37 (1H, d, J = 13,6 Hz) ; 3,62 (3H, s) ; 3,69 (1H, d, J = 13,6 Hz) ; 3,72 (3H, s) ; 3,99 (1H, dd, J = 6,7 ; 9,9 Hz) ; 4,06 (1H, dd, J = 9,9 Hz) ; 4,10 (1H, d, J = 6,7 Hz) ; 4,69 (1H, d, J = 9,9 Hz) ; 7,10-7,55 (10 H, m).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz), p 52

13

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,52 (1H, d, J = 14 Hz) ; 3,59 (1H, dd, J = 4,1 ; 6,6 Hz) ; 3,62 (1H, dd, J = 1,4 ; 4,1 Hz) ; 3,64 (1H, d, J = 14 Hz) ; 3,69 (3H, s) ; 3,71 (3H, s) ; 3,75 (3H, s) ; 4,12 (1H, d, J = 1,4 Hz) ; 4,52 (1H, d, J = 6,6 Hz) ; 7,15-7,60 (10 H, m).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz), p 52

12', 13'

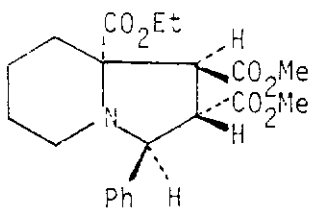
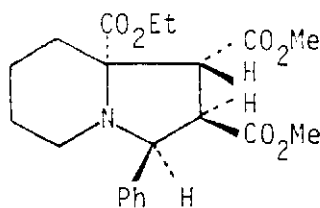
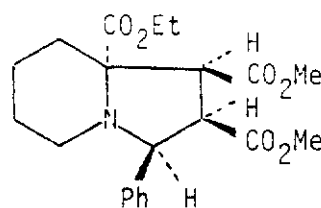
Même réaction avec 0,6 g (5,6 mmoles) de benzaldéhyde deutérié.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz), p 45

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz), p 52

b. Pipécolinate d'éthyle 7c- Indolizidines 14-18

Mode opératoire identique à celui décrit pour la synthèse des pyrrolidines 11, 11', 12, 12', 13, 13' avec 1 g (6,4 mmoles) de pipécolinate d'éthyle, 0,67 g (6,4 mmoles) de benzaldéhyde et 6,4 mmoles d'alcènes.

14, 15, 1614 F = 76-77° (MeOH)151614/15 = 1/1 (fumarate de méthyle)14/15/16 = 4,5/4,5/1 (maléate de méthyle)

$E_b_{0,03 \text{ mbar}} = 140-150^\circ$, 95 %. Chromatographie (SiO_2 , CH_2Cl_2 , 14 : Rf = 0,31 ; 15 : Rf = 0,24 ; 16 : Rf = 0,24). La RMN ^1H de 16 a été attribuée à partir du mélange 15 + 16 par différence avec celle de 15 isolé pur lors de la réaction avec le fumarate de méthyle.

SM, $(\text{M} \cdot \text{CO}_2\text{Et})^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_4$, masse calculée : 316,1549 ; masse mesurée : 316,1544.

Analyse calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_6$, C : 64,76 ; H : 6,99 ; N : 3,60. Trouvée, C, 64,63 ; H : 7,01 ; N : 3,61.

14

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1,22 (2H, m) ; 1,33 (3H, t) ; 1,36 (1H, m) ; 1,48 (1H, m) ; 1,71 (1H, m) ; 2,39 (1H, m) ; 2,44 (1H, m) ; 2,73 (1H, m) ; 3,41 (1H, dd, J = 3,7 ; 6,9 Hz) ; 3,63 (3H, s) ; 3,64 (1H, d, J = 3,7 Hz) ; 3,77 (3H, s) ; 4,24 (2H, m) ; 4,45 (1H, d, J = 6,9 Hz) ; 7,26 (1H, m) ; 7,34 (2H, m) ; 7,53 (2H, m).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 20 MHz), p 53

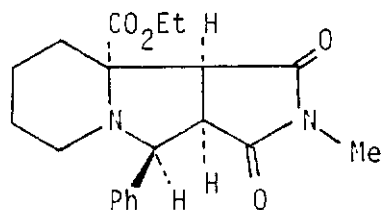
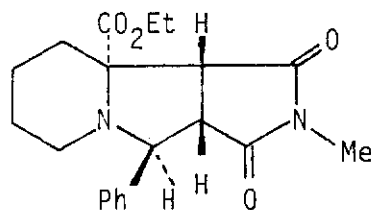
15

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,32 (3H, t) ; 1,18-1,58 (3H, m) ; 1,65 (1H, m) ; 1,77 (1H, m) ; 2,50 (1H, m) ; 2,63 (1H, m) ; 2,71 (1H, m) ; 3,03 (3H, s) ; 3,50 (1H, d, J = 11,0 Hz) ; 3,69 (3H, s) ; 3,80 (1H, dd, J = 11,0 ; 11,0 Hz) ; 4,18 (2H, m) ; 4,69 (1H, d, J = 11,0 Hz) ; 7,18-7,50 (5H, m).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), p 53

16

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3,15 (3H, s) ; 3,32 (1H, d, $J = 8,2$ Hz) ; 3,65 (1H, dd, $J = 8,2$; 11,0 Hz) ; 3,73 (3H, s) ; 4,20 (2H, m) ; 4,64 (1H, d, $J = 11,0$ Hz). Les systèmes aromatique et pipécoline ne sont pas analysables. La RMN ^{13}C de 16 n'a pas été attribuée.

17, 1817 $F = 129^\circ$ (MeOH)18

17 cristallise dans le mélange brut. 18 est isolé par chromatographie (SiO_2 , CH_2Cl_2 , $R_f = 0,36$). 17/18 = 3/1. 95 %.

SM, $(\text{M} \cdot \text{CO}_2\text{Et})^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$, masse calculée : 283,1446 ; masse mesurée : 283,1432.

Analyse calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$, C : 67,40 ; H : 6,79 ; N : 7,86. Trouvée, C : 67,21 ; H : 6,81 ; N : 7,98.

17

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1,25 (1H, m) ; 1,33 (3H, t) ; 1,43 (1H, m) ; 1,55 (1H, m) ; 1,88 (1H, m) ; 1,94 (1H, m) ; 2,56 (2H, m) ; 2,78 (1H, m) ; 2,81 (3H, s) ; 3,35 (1H, d, $J = 7,7$ Hz) ; 3,38 (1H, dd, $J = 7,7$; 9,1 Hz) ; 4,25 (2H, m) ; 4,73 (1H, d, $J = 9,1$ Hz) ; 7,18-7,23 (5H, m).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 20 MHz), p 53

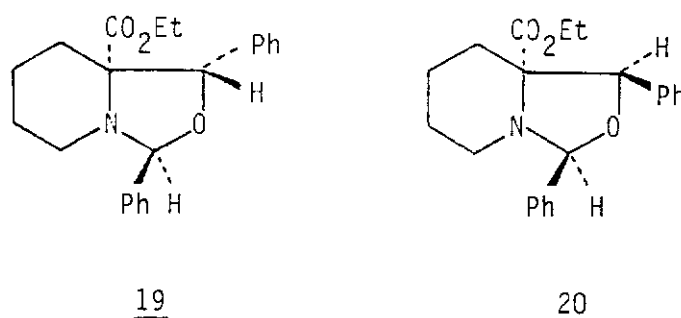
18

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1,24 (3H, t) ; 1,40-1,70 (3H, m) ; 1,76 (1H, m) ; 2,34 (1H, m) ; 2,56 (2H, m) ; 2,74 (1H, m) ; 2,90 (3H, s) ; 3,13 (1H, dd, $J = 5,4$; 9,5 Hz) ; 3,27 (1H, d, $J = 9,5$ Hz) ; 4,12 (2H, m) ; 4,64 (1H, d, $J = 5,4$ Hz) ; 7,25-7,52 (5H, m).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 20 MHz), p 53

- Oxazolidines 19 et 20

Obtenues par chauffage à 110° sous agitation dans 25 ml de toluène anhydre de 1 g (6,4 mmoles) de pipécolinate d'éthyle et de 2,70 g (12,8 mmoles) de benzaldéhyde pendant 12 heures. 19/20 (2,3/1). $E_{b,0,03 \text{ mbar}} = 150^\circ$, 68 %. Après refroidissement et évaporation du solvant, le résidu cristallise. Par addition d'éther, 19 précipite ($F = 106^\circ$). 20 est enrichi dans les eaux-mères (19/20 = 1/2,3).



SM, $(M \cdot CO_2Et)^+$, $C_{19}H_{20}NO$, masse calculée : 278,1545 ; masse mesurée : 278,1550.

Analyse calculée pour $C_{22}H_{25}NO_3$, C : 75,19 ; H : 7,17 ; N : 3,98. Trouvée, C : 75,26 ; H : 7,13 ; N : 4,12.

19

RMN 1H ($CDCl_3$, 80 MHz) δ 0,80 (3H, t) ; 1,07-1,97(5H,m) ; 2,32-2,87(3H,m) ; 3,35-3,95 (2H, m) ; 5,06 (1H, s) ; 5,92 (1H, s) ; 7,15-7,67 (10 H, m)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 20 MHz), p 53

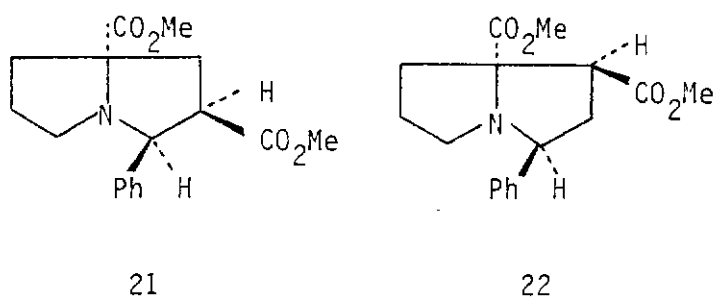
20

RMN 1H ($CDCl_3$, 80 MHz) δ 1,35 (3H, t) ; 1,20-2,15 (5H, m) ; 2,55-3,30 (3H, m) ; 4,30 (2H, m) ; 5,26 (1H, s) ; 5,74 (1H, s) ; 6,92-7,70 (10 H, m).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz), p 53

c. Prolinate de méthyle 7d- Pyrrolizidines 21 et 22

Après 12 heures de chauffage à 80° dans 25 ml de benzène, 1 g (7,75 mmoles) de prolinate de méthyle, 0,82 g (7,75 mmoles) de benzaldéhyde et 2 g (23,2 mmoles) d'acrylate de méthyle conduisent au mélange de 21 et 22. Le résidu est distillé au four tubulaire Büchi. Eb_{0,03 mbar} = 130-140°, 90 %.



21 et 22 sont séparés par chromatographie (SiO₂, CH₃CN, 21 : Rf = 0,70 ; 22 : Rf = 0,65). 21/22 = 2,3/1.

SM, (M·CO₂Me)⁺, C₁₅H₁₈NO₂, masse calculée : 244,1337 ; masse mesurée : 244,1333.

Analyse calculée pour C₁₇H₂₁NO₄, C : 67,31 ; H : 6,98 ; N : 4,62. Trouvée, C : 67,30 ; H : 7,04 ; N : 4,50.

21

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,65-2,04 (3H, m) ; 2,42 (1H, dd, J = 12,7 ; 12,7 Hz) ; 2,24-2,52 (1H, m) ; 2,58 (1H, dd, J = 7,2 ; 12,7 Hz) ; 2,63 - 2,79 (2H, m) ; 3,22 (3H, s) ; 3,76 (3H, s) ; 3,87 (1H, ddd, J = 7,2 ; 8,7 ; 12,7 Hz) ; 4,73 (1H, d, J = 8,7 Hz) ; 7,13-7,40 (5H, m).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz), p 54

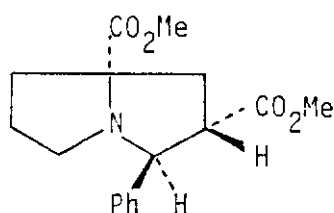
22

RMN ^1H (C_6D_6 , 80 MHz) δ 1,18-2,75 (8H, m) ; 3,35 (3H, s) ; 3,42 (3H, s) ; 3,90 (1H, dd, $J = 6,8 ; 12,0$ Hz) ; 4,51 (1H, dd, $J = 4,3 ; 12,7$ Hz) ; 7,01-7,47 (5H, m).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), p 54

- Pyrrolizidine 23

Dans un ballon de 25 ml, introduire sous courant d'azote 10 ml de méthanol (distillé sur sodium et conservé sur tamis moléculaire 5 Å) et 0,05 g de sodium. Lorsque le dégagement d'hydrogène cesse, une solution de 1,52 g (5 mmol) de 21 dans 5 ml de méthanol est ajoutée. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, le méthanol est évaporé et le résidu repris dans 25 ml de CCl_4 . Après filtration, évaporation du solvant et distillation au four tubulaire, 23 est obtenu pur. Dans les mêmes conditions, 22 est récupéré inchangé.



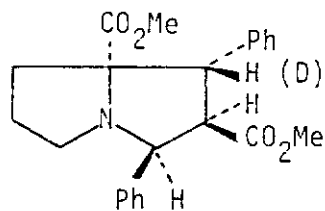
$Eb_{0,03 \text{ mbar}} = 140^\circ, 92 \%$

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,40-1,77 (3H, m) ; 2,28 (1H, dd, $J = 8,0 ; 12,9$ Hz) ; 2,31 (1H, m) ; 2,48 (1H, m) ; 2,59 (1H, m) ; 2,67 (1H, dd, $J = 10,6 ; 12,9$ Hz) ; 3,35 (1H, ddd, $J = 8,0 ; 10,6 ; 11,0$ Hz) ; 3,61 (3H, s) ; 3,78 (3H, s) ; 4,68 (1H, d, $J = 11,0$ Hz) ; 7,22-7,47 (5H, m).

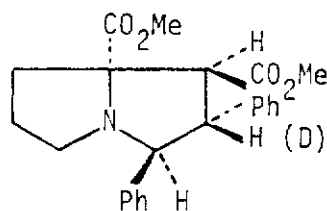
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), p 54

- Pyrrolizidines 26, 27 et 26', 27'

Dans les conditions expérimentales précédentes, 7,75 mmoles d'alcènes 25 et 25' conduisent, après 12 heures de reflux dans 25 ml de toluène, respectivement aux mélanges de pyrrolizidines 26, 27 d'une part et 26', 27' d'autre part, dans le rapport 1/1.



26 (26')



27 (27') F = 149° (MeOH)

Eb_{0,03 mbar} = 180-190°, 90 %. Chromatographie (SiO₂, CH₂Cl₂, 26 (26'): Rf = 0,31 ; 27 (27'): Rf = 0,20).

SM, (M)⁺, C₂₃H₂₅NO₄, masse calculée : 379,1784 ; masse mesurée : 379,1787.

Analyse calculée pour C₂₃H₂₅NO₄, C : 72,80 ; H : 6,64 ; N : 3,69. Trouvée, C : 72,78 ; H : 6,66 ; N : 3,78.

26

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,90-2,15 (3H, m) ; 2,69-2,84 (3H, m) ; 3,14 (3H, s) ; 3,44 (3H, s) ; 4,05 (1H, d, J = 12,7 Hz) ; 4,67 (1H, dd, J = 9,6 ; 12,7 Hz) ; 5,29 (1H, d, J = 9,6 Hz) ; 7,10-7,50 (10 H, m).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz), p 54

26'

RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz) δ 1,85-2,15 (3H, m) ; 2,70-2,80 (3H, m) ; 3,14 (3H, s) ; 3,40 (3H, s) ; 4,67 (1H, d, J = 9,6 Hz) ; 5,29 (1H, d, J = 9,6 Hz) ; 7,10-7,50 (10 H, m).

27

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1,61 (1H, m) ; 1,77 (2H, m) ; 2,47 (3H, m) ; 3,61 (3H, s) ; 3,88 (3H, s) ; 3,93 (1H, d, J = 11,2 Hz) ; 3,99 (1H, dd, J = 11,2 ; 11,6 Hz) ; 4,83 (1H, d, J = 11,6 Hz) ; 7,11-7,24 (6H, m) ; 7,37-7,39 (4H, m).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 20 MHz), p 54

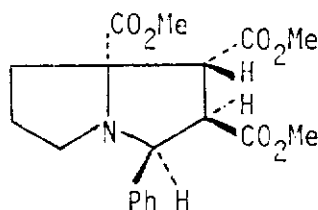
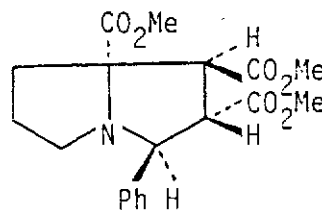
27'

RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz) δ 1,52-2,02 (3H, m) ; 2,32-2,80 (3H, m) ; 3,59 (3H, s) ; 3,86 (3H, s) ; 3,90 (1H, s) ; 4,80 (1H, s) ; 7,10-7,40 (10 H, m).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), p 54

- Pyrrolizidines 28 et 29

Selon le même mode opératoire, les deux pyrrolizidines 28 et 29 sont obtenues dans le même rapport (6,7/1) avec le maléate et le fumarate de méthyle.

2829

$E_b_{0,03 \text{ mbar}} = 150-160^\circ$, 87 %. Chromatographie (SiO_2 , CH_2Cl_2 , 28 : Rf = 0,24 ; 29 : Rf = 0,14).

SM, $(\text{M} - \text{CO}_2\text{Me})^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_4$, masse calculée : 302,1392 ; masse mesurée : 302,1393.

Analyse calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_6$, C : 63,15 ; H : 6,41 ; N : 3,88. Trouvée, C : 63,18 ; H : 6,45 ; N : 3,84.

28

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,84-2,09 (3H, m) ; 2,52-2,75 (3H, m) ; 3,17 (3H, s) ; 3,58 (1H, d, J = 11,8 Hz) ; 3,69 (3H, s) ; 3,71 (3H, s) ; 4,32 (1H, dd, J = 9,3 ; 11,8 Hz) ; 4,77 (1H, d, J = 9,3 Hz) ; 7,12-7,15 (5H, m).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), p 54

29

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,62-1,81 (3H, m) ; 2,31-2,42 (2H, m) ; 2,48 (1H, m) ; 3,63 (3H, s) ; 3,72 (3H, s) ; 3,73 (1H, dd, J = 11,4 ; 11,4 Hz) ; 3,85 (3H, s) ; 4,24 (1H, d, J = 11,4 Hz) ; 4,68 (1H, d, J = 11,4 Hz) ; 7,13-7,50 (5H, m).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), p 54

Isomérisation partielle 28 \rightarrow 29

A une solution de 6,26 mmol de LDA dans le THF anhydre, on ajoute à -80° , 1,88 g (5,22 mmol) du mélange 28 + 29 (6,7/1) dans 10 ml de THF anhydre. Le mélange réactionnel est abandonné 30 mn, la température atteint -50° . A cette température, on ajoute goutte à goutte 2 ml de méthanol et on laisse 24 heures à température ambiante. Après addition d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl , on extrait à l'éther. Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées. Le spectre RMN du produit distillé indique la présence de 28 et 29 dans le rapport (1/3,5). 73 %.

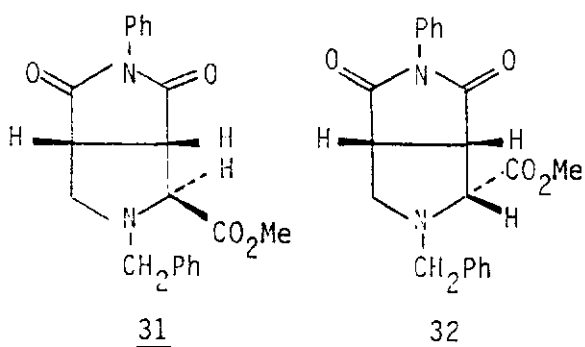
2. Réactions intermoléculaires avec le formaldéhyde et d'autres composés carbonylés.

a) Pyrrolidines 31-37

Dans un ballon de 500 ml équipé d'un séparateur de Dean et Stark surmonté d'un réfrigérant, on introduit 1,5 g (8,4 mmol) de N-benzyl glycinate de méthyle 7a, 2 g de paraformaldéhyde (8 eq, 67 mmol) et 8,4 mmol

d'alcène, avec 250 cm³ de toluène. Sous agitation magnétique, le mélange est chauffé au reflux 2 heures. Après refroidissement, filtration et évaporation du solvant, le résidu est distillé au four tubulaire et/ou chromatographié.

31, 32



31/32 = 4/1

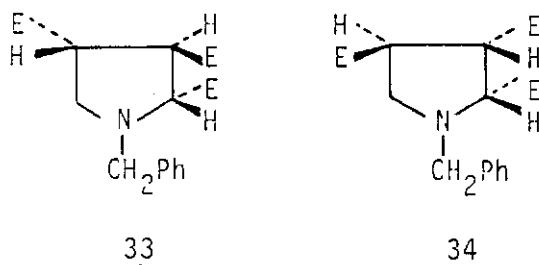
L'oxazolidine 38 (8%), produit secondaire de la réaction, est séparée par distillation. Chromatographie sur colonne de 31 et 32 (SiO₂, CH₂Cl₂, 31 : R_f = 0,28 ; 32 : R_f = 0,22), 90 %.

SM, (M·CO₂Me)⁺, C₁₉H₁₇N₂O₂, masse calculée : 305,1290 ; masse mesurée : 305,1288.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz), p 49 et 50

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz), p 56

33, 34



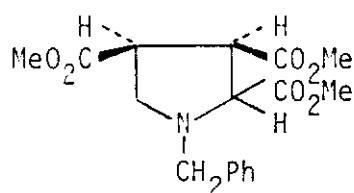
E = CO₂Me

33/34 = 1/1

Ces 2 isomères n'ont pas pu être séparés par chromatographie sur colonne de silice. $Eb_{0,03 \text{ mbar}} = 130^\circ$, 75 %. L'oxazolidine 38 (10 %) est séparée par distillation ($Eb_1 \text{ mbar} = 100-110^\circ$).

SM, (M)⁺, $C_{17}H_{21}NO_6$, masse calculée : 335,1369 ; masse mesurée : 335,1370.
Analyse calculée pour $C_{17}H_{21}NO_6$, C : 60,89 ; H : 6,31 ; N : 4,18. Trouvée, C : 60,85 ; H : 6,56 ; N : 4,11.

35



$Eb_{0,03 \text{ mbar}} = 130^\circ$, 70 %. 38 (10 %) est séparé par distillation.

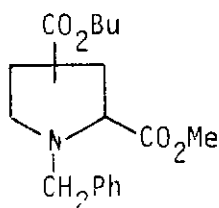
SM, (M)⁺, $C_{17}H_{21}NO_6$, masse calculée : 335,1369 ; masse mesurée : 335,1370.

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz), p 50

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 25 MHz), p 56

Analyse calculée pour $C_{17}H_{21}NO_6$, C : 60,89 ; H : 6,31 ; N : 4,18. Trouvée, C : 60,97 ; H : 6,46 ; N : 4,17.

36, 37



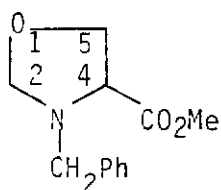
$Eb_{0,05 \text{ mbar}} = 120-130^\circ$, 75 %. 33 (15 %) est séparé par distillation.

SM, (M)⁺, $C_{18}H_{25}NO_4$, masse calculée : 319,1784 ; masse mesurée : 319,1792.

Analyse calculée pour $C_{18}H_{25}NO_4$, C : 67,68 ; H : 7,88 ; N : 4,38. Trouvée, C : 66,98 ; H : 8,10 ; N : 4,35.

b) Oxazolidine 38

Dans un ballon de 250 ml équipé d'un séparateur de Dean et Stark surmonté d'un réfrigérant à reflux, on introduit 3 g (0,017 mole) de N-benzyl glycinate de méthyle 7a et 2,5 g (5 eq, 0,083 mole) de paraformaldéhyde avec 100 ml de toluène. Sous agitation magnétique, le mélange est chauffé 1 heure puis on ajoute 2,5 g de paraformaldéhyde. Le chauffage est poursuivi 1 heure et demie. Après refroidissement, filtration et évaporation du solvant, l'oxazolidine 38 est purifiée par distillation au four tubulaire.



$Eb_1 \text{ mbar} = 100^\circ$. 95 %

SM, (M)⁺, $C_{12}H_{15}NO_3$, masse calculée : 221,1052 ; masse mesurée : 221,1054.

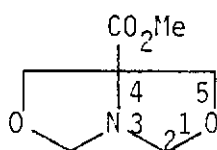
RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3,68 (1H, dd, J = 5,0 ; 8,0 Hz) ; 3,69 (3H, s) ; 3,86 (2H, s) ; 3,87 (1H, dd, J = 5,0 ; 8,0 Hz) ; 4,15 (1H, dd, J = 8,0 ; 8,0 Hz) ; 4,43 (2H, s) ; 7,45-7,84 (5H, m).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 52,1 (CO_2Me , q, J = 147 Hz) ; 58,7 ($N-CH_2Ph$, t, J = 134 Hz) ; 64,3 (C_4 , d, J = 139 Hz) ; 67,2 (C_5 , t, J = 150 Hz) ; 86,9 (C_2 , t, J = 157 Hz) ; 172,3 ($COOMe$, s).

Analyse calculée pour $C_{12}H_{15}NO_3$, C : 65,14 ; H : 6,83 ; N : 6,33. Trouvée, C : 64,84 ; H : 6,92 ; N : 6,44.

c) bis oxazolidine 43

Le sérinate de méthyle est libéré de son chlorhydrate par NH_3 selon la méthode décrite p 57 (96 %). 43 est obtenu par chauffage à 80° sous agitation pendant 3 heures dans 100 ml de benzène de 2 g (0,017 mole) de sérinate de méthyle avec 4 g (8 eq, 0,136 mole) de paraformaldéhyde. Après refroidissement, filtration et évaporation du solvant, 43 est purifié par distillation.

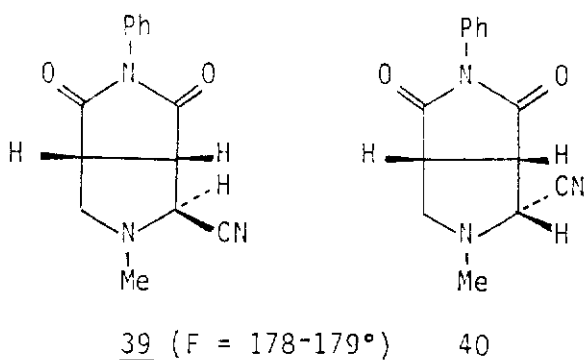


$\text{Eb}_{1\text{mbar}} = 80-90^\circ$. 80 %

SM, (M)⁺, $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_4$, masse calculée : 173,0688 ; masse mesurée : 173,0692.
 RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz) δ 3,76 (3H, s) ; 3,85 (2H, d, $J = 9$ Hz) ; 4,03 (2H, d, $J = 9$ Hz) ; 4,50 (4H, s).
 RMN ^{13}C (CDCl_3 , 20 MHz) δ 52,8 (CO_2Me , q, $J = 147$ Hz) ; 74,1 (C_5 , t, $J = 151$ Hz) ; 74,9 (C_4 , s) ; 89,2 (C_2 , t, $J = 161$ Hz) ; 172,9 (COOMe , s).

d) Pyrrolidines 39 et 40

Obtenues par chauffage à 110° dans 250 ml de toluène et pendant 2 heures de 0,59 g (8,4 mmoles) de N-méthyl α -amino nitrile avec 2 g (8 eq, 67 mmoles) de paraformaldéhyde et 1,45 g (8,4 mmoles) de N-phényl maléimide. Après refroidissement, filtration et évaporation du toluène, le résidu se prend en masse. Après deux recristallisations dans le méthanol, 39 peut être isolé pur. 40 a seulement été caractérisé par RMN ^{13}C .



$$\underline{39/40} = 9/1, 88 \%$$

SM, (M)⁺, C₁₄H₁₃N₃O₂, masse calculée : 255,1008 ; masse mesurée : 255,1004.
 Analyse calculée pour C₁₄H₁₃N₃O₂, C : 65,87 ; H : 5,13 ; N : 16,46. Trouvée, C : 65,50 ; H : 5,19 ; N : 16,24.

39

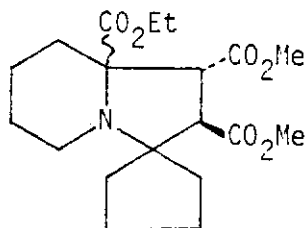
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz), p 51
 RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz), p 56

40

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz), p 56

e) Indolizidines 44

Selon le mode opératoire utilisé pour la préparation des indolizidines 14-16 avec 0,54 g (6,4 mmol) de cyclopentanone.



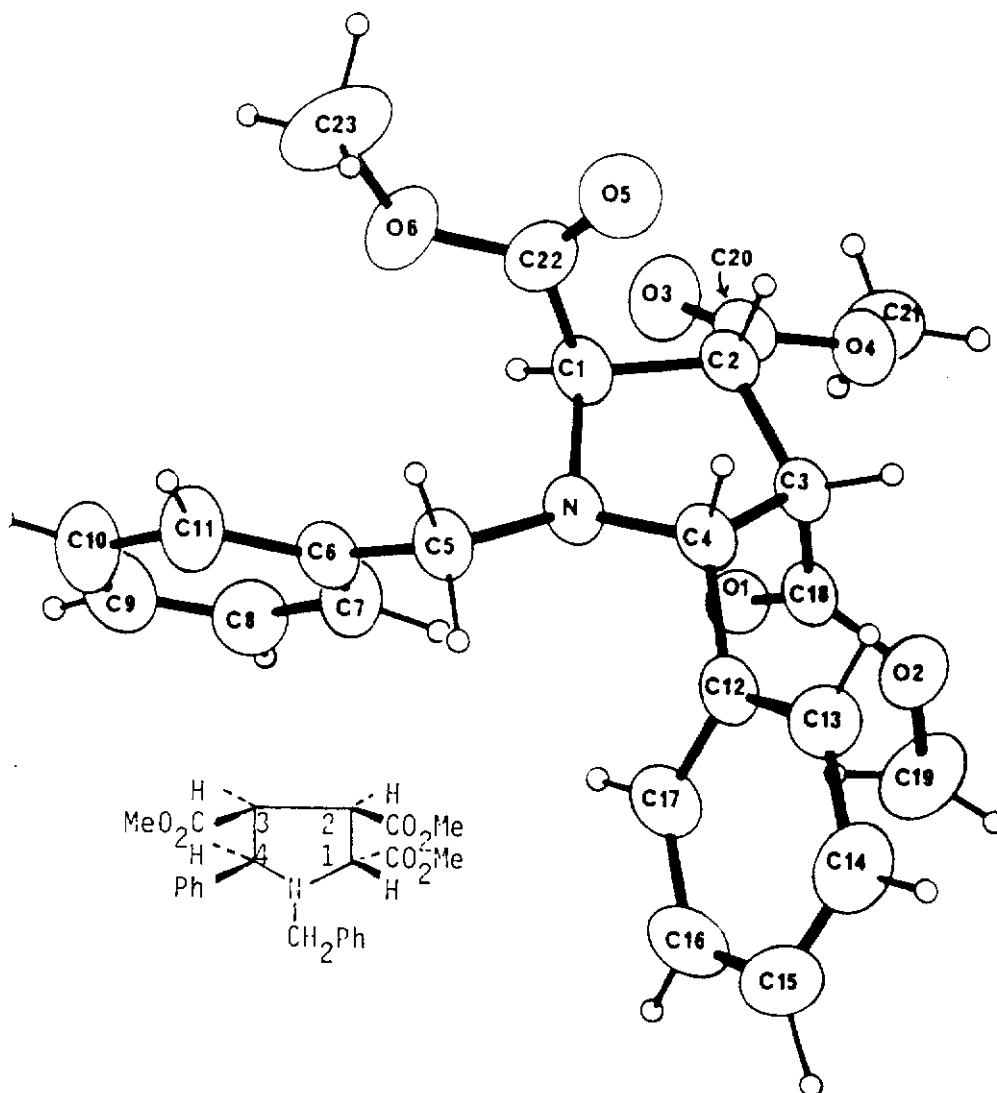
Eb_{0,03 mbar} = 140-150°
50 %.

SM, (M)⁺, C₁₉H₂₉NO₆, masse calculée : 367,1995 ; masse mesurée : 367,1987.
 Analyse calculée pour C₁₉H₂₉NO₆, C : 62,10 ; H : 7,95 ; N, 3,81. Trouvée, C : 61,98 ; H : 7,98 ; N : 3,99.

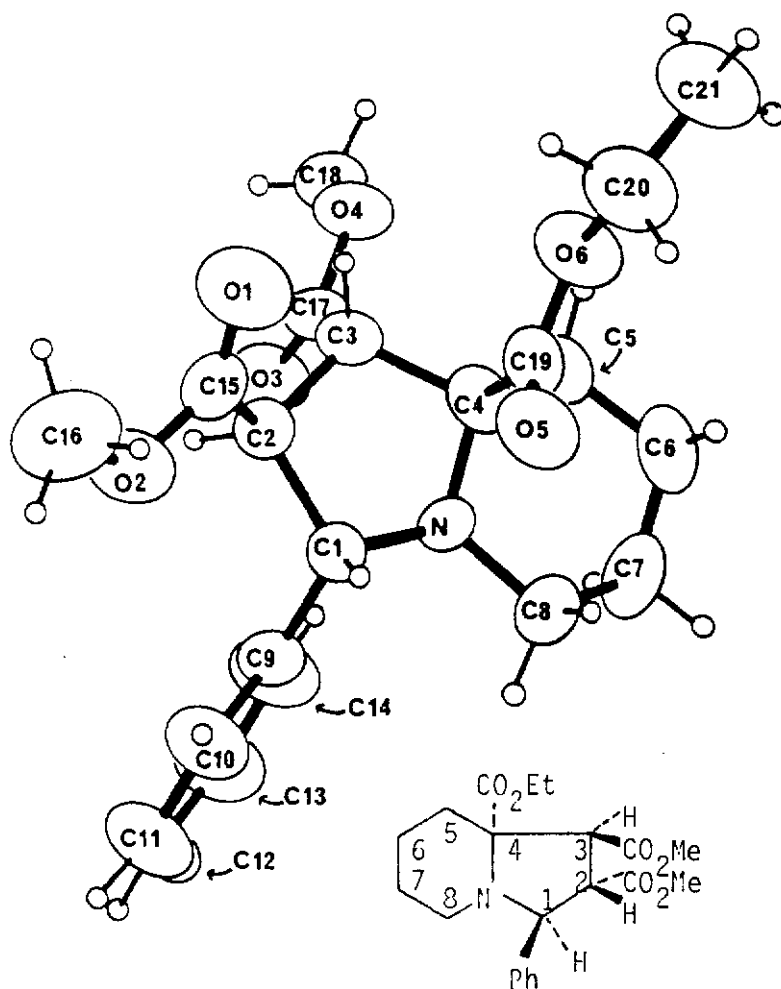
3. Etude cristallographique des composés 11, 14 et 27

Les cristaux sont étudiés sur diffractomètre ENRAF-NONIUS CAD-4 (monochromateur graphique, $\lambda(\text{MoK}\alpha) = 0,71073 \text{ \AA}$, $2\theta \text{ max} = 52^\circ$, balayage $\omega/2\theta = 1$).

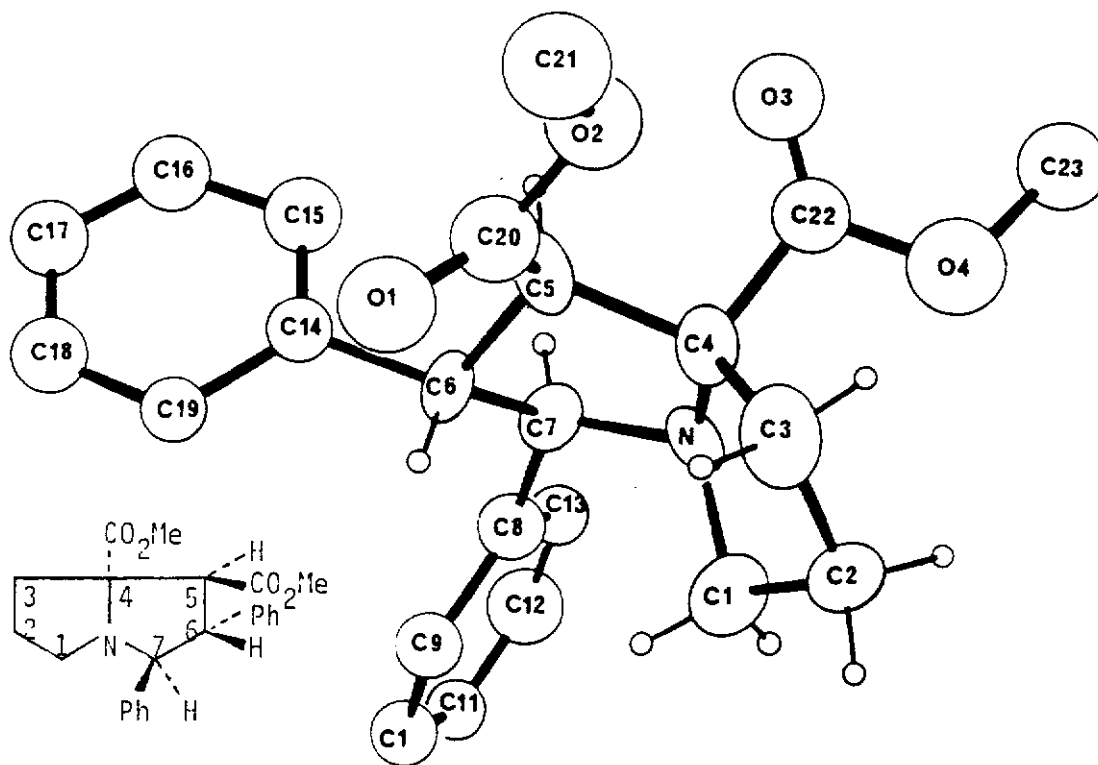
a. Pyrrolidine 11 : $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_6$, monoclinique, $P2_1/n$, $a = 10,732(6)$, $b = 19,446(8)$, $c = 11,341(4) \text{ \AA}$, $\beta = 115,45(7)^\circ$, $Z = 4$. La collecte de données a fourni 4093 réflexions parmi lesquelles 1979 uniques ($R_{\text{int}} = 0,025$) avec $I > 2\sigma(I)$. Après résolution de la structure par les méthodes directes, le motif a été affiné en mode isotrope ($R = 0,105$) puis anisotrope ($R = 0,081$). Les atomes d'hydrogène sont localisés entre 0,61 et $0,22 \text{ e}^{-3}$ et affinés. Le meilleur affinement par matrice complète donne $R = 0,048$.



b. Indolizidine 14 : $C_{21}H_{27}NO_6$, monoclinique, $P2_1/n$, $a = 10,523(4)$, $b = 14,798(8)$, $c = 13,401(4)$ Å, $\beta = 91,18(3)^\circ$, $Z = 4$. La collecte des données a fourni 4930 réflexions dont 2286 uniques ($R_{int} = 0,012$) avec $I > 3\sigma(I)$. Après résolution par les méthodes directes, la structure est affinée en mode isotrope ($R = 0,110$) et anisotrope ($R = 0,091$). Les atomes d'hydrogène sont localisés entre $0,53$ et $0,24$ eÅ⁻³ et affinés. Le meilleur affinement par matrice complète donne $R = 0,044$.



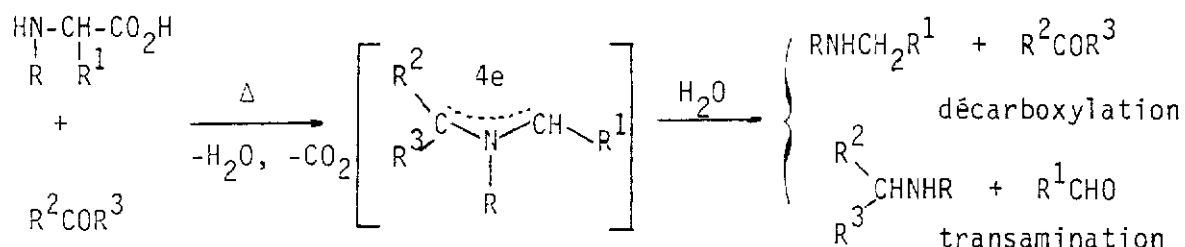
c. Pyrrolizidine 27 : $C_{23}H_{25}NO_4$, monoclinique, $P2_1/n$,
 $a = 13,664(5)$, $b = 10,878(4)$, $c = 13,745(6)$ Å, $\beta = 95,26(3)^\circ$, $Z = 4$.
 La collecte des données a fourni 3952 réflexions dont 911 uniques
 ($R_{int} = 0,023$) avec $I > \sigma(I)$. Après résolution par les méthodes di-
 rectes, la structure est affinée en mode isotrope ($R = 0,125$). Dans la
 suite des calculs, en raison du nombre nettement insuffisant de données
 exploitables, seuls les atomes du motif bicyclique ont été considérés
 anisotropes. Il a été néanmoins possible de localiser par une différence
 de Fourier la plupart des atomes d'hydrogène du motif bicyclique, les au-
 tres étant positionnés par le calcul. Le meilleur affinement global (a-
 tomes d'hydrogène fixés) donne $R = 0,078$.



PARTIE III

*Réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 d'ylures d'azométhine
formés in situ par condensation d' α -amino acides
avec le formaldéhyde et d'autres composés carbonylés.*

La condensation décarboxylante des α -amino acides avec les dérivés carbonylés a fait l'objet de nombreux travaux dans le passé. Ceux de Hammick (28) servent de référence à cette réaction pour laquelle divers mécanismes ont été proposés. Rizzi (31) a montré que l'intermédiaire ylure d'azométhine pouvait, dans tous les cas, rendre compte des différents produits de la réaction résultants soit d'une "décarboxylation" soit d'une "transamination" :



Jusqu'à une période très récente (35-37), cette méthode de formation d'ylures d'azométhine n'avait pas été mise à profit dans les réactions de cycloaddition dipolaire -1,3. Or, comme nous le montrons dans la suite, elle permet de préparer des ylures d'azométhine non stabilisés et même le composé parent à partir du formaldéhyde et de la glycine.

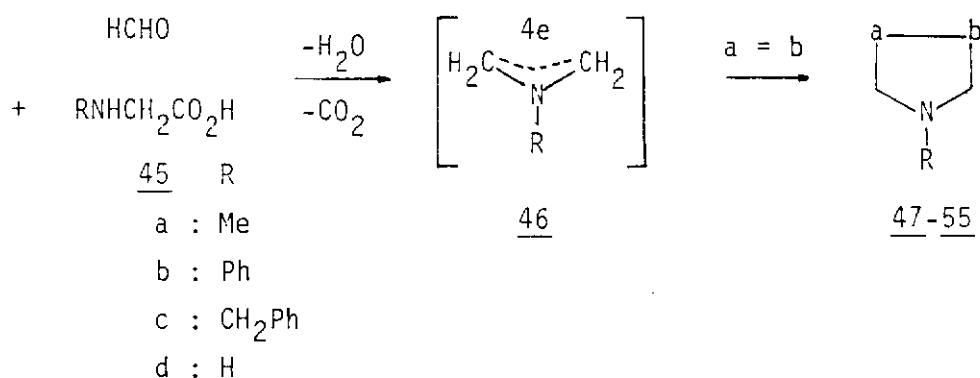
Nous avons plus particulièrement étudié la réaction des α -amino acides secondaires et du formaldéhyde vis à vis de différents dipolarophiles. L'obtention d'oxazolidinones-5 nous a permis de préciser le mode de formation des ylures d'azométhine à partir des produits de départ.

Chapitre 1. Préparation de pyrrolidines à partir des α -amino acides.

I. REACTIONS AVEC LE FORMALDEHYDE

1. Cycloaddition d'ylures d'azométhine symétriques

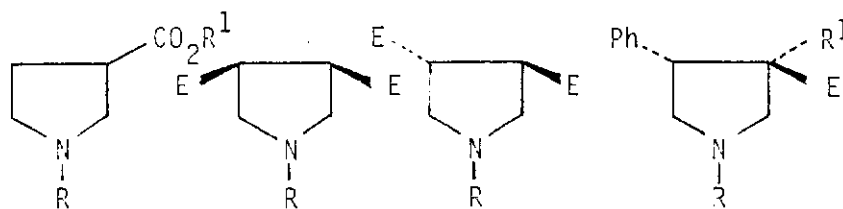
Les réactions sont conduites dans un ballon muni d'un séparateur de Dean et Stark. Le solvant utilisé est, soit le benzène, soit le toluène porté au reflux. Les α -amino acides 45 ont été utilisés ; les pyrrolidines 47-55 sont obtenues avec divers dipolarophiles. Dans le mélange réactionnel hétérogène, un excès d' α -amino acide et de paraformaldéhyde donne de meilleurs résultats. Les rendements sont donc calculés à partir de la quantité d'alcène introduite.



a) Acrylates de méthyle, d'éthyle et de n-butyle.
Pyrrolidines 47

En fonction du point d'ébullition du solvant, différents acrylates ont été utilisés, donnant des rendements variables suivant leur volatilité. Les pyrrolidines 47 ont été obtenues avec de bons rendements (tableau I).

Tableau 1.



	<u>47</u>	<u>48</u>	<u>49</u>	<u>50</u>	<u>51</u>		
	R	%	R ¹	(R ¹ = H)	(R ¹ = CO ₂ Me)		
a	Me	88	Me	92	75	68	90
b	Ph	43 ^a	Me	77	75	71	71
c	CH ₂ Ph	71	Et	66	63	66	56 ^b
d	H	98	nBu	85	85	-	-

Rendements après purification

^a 47b est préparé à partir de l'oxazolidinone-5 71b, tube scellé dans le toluène à 110°.

^b 51c est obtenu à partir de 71c dans le benzène au reflux.

E = CO₂Me

b) Maléate et fumarate de méthyle. Pyrrolidines 48 et 49

Dans chaque cas les pyrrolidines sont obtenues avec conservation de la stéréochimie de l'alcène de départ. L'isomérisation importante du maléate en fumarate observée lors de la condensation des α -amino esters avec les dérivés carbonylés est dans ce cas faible ou nulle : seules des traces des pyrrolidines 49 sont présentes avec les isomères majoritaires 48.

Les rendements obtenus dépendent des conditions de réaction : le maléate de méthyle (1,44 g, 0,01 mole), la sarcosine 45a (2 g, 0,022 mole) et le paraformaldéhyde (2 g, 0,06 mole) donnent la pyrrolidine 48a avec 64 et 92 % de rendement quand la réaction est effectuée dans 250 ml de benzène au reflux et sous agitation pendant 1 heure et 3 heures respectivement. Seulement 40 % de 48a sont obtenus quand la réaction est effectuée avec 25 ml de benzène après 2 heures.

Bien que le milieu réactionnel soit hétérogène (les α -amino acides et le paraformaldéhyde sont très peu solubles dans le benzène), le dernier résultat indique qu'il est préférable de réaliser ces réactions dans de plus grands volumes de solvant.

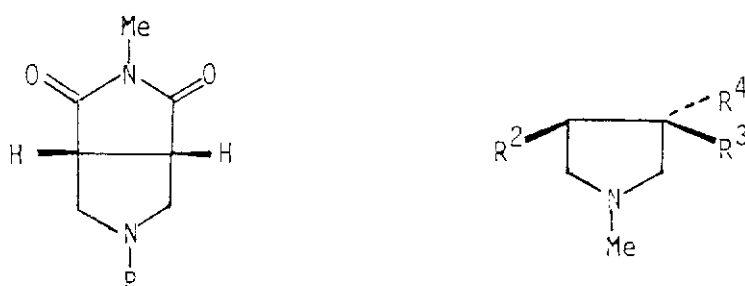
Lorsque la réaction est effectuée au reflux du toluène (250 ml), le rendement obtenu n'est plus que de 60 %. Après une heure à cette température, la réaction n'évolue plus, tout le paraformaldéhyde étant sublimé. De plus, une partie de l' α -amino acide se décompose laissant un résidu résineux au fond du ballon à réaction.

c) Cinnamate et benzylidène malonate de méthyle. Pyrrolidines 50 et 51

Le cinnamate de méthyle et le benzylidène malonate de méthyle réagissent avec la sarcosine 45a et la N-phényl glycine 45b et conduisent aux pyrrolidines 50a, 51a et 50b, 51b respectivement. La N-benzyl glycine 45c donne le composé 50c avec le cinnamate de méthyle mais le benzylidène malonate ne réagit pas. Dans nos conditions de réaction, la glycine 45d ne réagit ni avec le cinnamate de méthyle, ni avec le benzylidène malonate de méthyle.

d) N-méthyl maléimide. Pyrrolidines 52

La N-méthyl maléimide, le paraformaldéhyde et les α -amino acides 45a,b,d donnent les pyrrolidines attendues 52.



<u>52</u>	R	%	<u>53</u>	R ²	R ³	R ⁴	%
a	Me	63	<u>53</u>	H	Me	CO ₂ Me	72
b	Ph	85	<u>54</u>	H	H	SO ₂ Ph	75
d	H	78	<u>55</u>	Ph	H	NO ₂	86

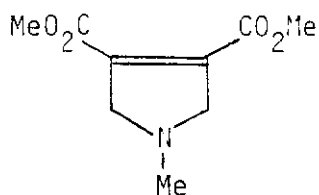
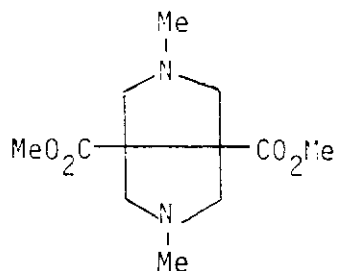
Schéma 1

e) Méthacrylate de méthyle, phényl vinyl sulfone, β -nitrostyrène. Pyrrolidines 53-55

La réaction de ces alcènes avec la sarcosine 45a conduit, dans chaque cas, aux pyrrolidines avec de bons rendements (Schéma 1).

f) Acétylène dicarboxylate de méthyle. Pyrroline 56 et Pyrrolidine 57

La sarcosine 45a, le paraformaldéhyde et l'acétylène dicarboxylate de méthyle donnent, au reflux du toluène, le mélange des produits de mono et de bis addition 56 et 57 (6/1). Dans le benzène au reflux et par addition d'un excès d' α -amino acide et de paraformaldéhyde, 57 est obtenu majoritairement (56/57 = 1/6,7).

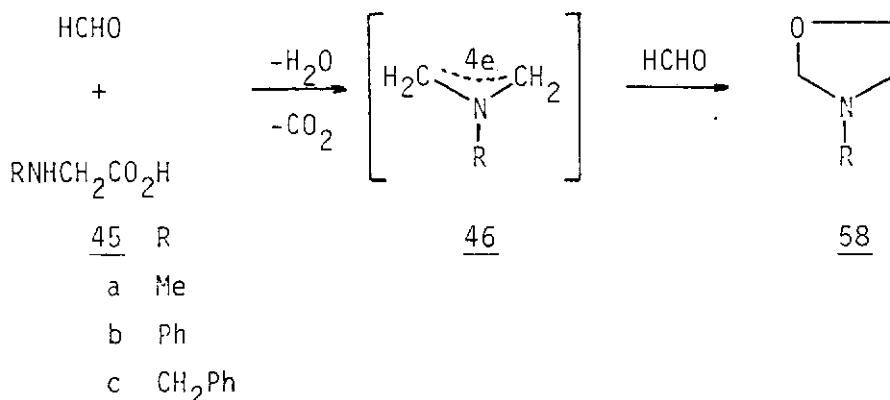
5657

Au reflux du toluène, le paraformaldéhyde est rapidement sublimé ; ceci pourrait expliquer l'obtention majoritaire de la pyrroline-3 56. A plus basse température (reflux du benzène), le paraformaldéhyde reste plus longtemps au contact des réactifs et la proportion du bis adduit 57 augmente.

Toutefois, quelles que soient les conditions opératoires et les excès de réactifs ajoutés, nous n'avons pas pu obtenir 57 comme produit unique (53).

Tous les essais tentés pour faire réagir les ylures d'azométhine 46a, 46c et 46d avec des alcènes riches en électrons (cyclopentène, vinyl éthyl éther et vinylène carbonate) ont été négatifs (22-25,54).

Les oxazolidines 58 ont, dans certains cas, été isolées ou caractérisées (à l'exception de 58d) ; elles résultent de la cycloaddition des dipôles-1,3 46 avec le formaldéhyde.



Ce résultat peut rendre compte de la non-réactivité des alcènes riches en électrons moins bons dipolarophiles que le formaldéhyde présent dans le milieu réactionnel. Toutefois, Padwa et coll. (16) rapportent que l'ylure d'azométhine non stabilisé 46c (formé selon la méthode décrite

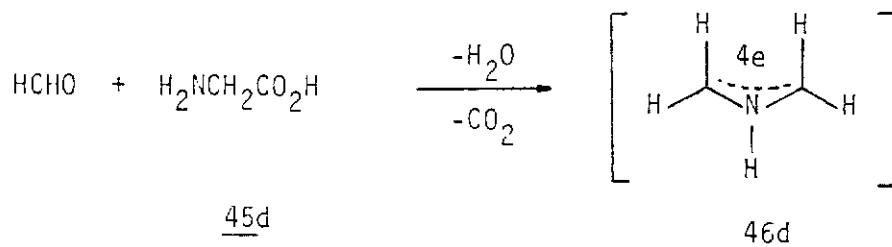
p11) ne réagit pas non plus avec les alcènes riches en électrons. Dans ce cas, en effet, la compétition entre deux dipolarophiles ne peut être invoquée. Les auteurs suggèrent que la présence de sels dans le milieu réactionnel peut être responsable de ce manque de réactivité.

Ces différents résultats expérimentaux ne confirment pas les prévisions théoriques effectuées pour l'ylure parent 46d (55) qui indiquent que les alcènes riches et pauvres en électrons doivent pouvoir réagir avec les ylures d'azométhine non stabilisés.

Les deux seules méthodes de formation d'ylures d'azométhine qui rapportent leur réaction avec des alcènes riches en électrons ont été publiées par Roussi (22-25) et DeShong (54).

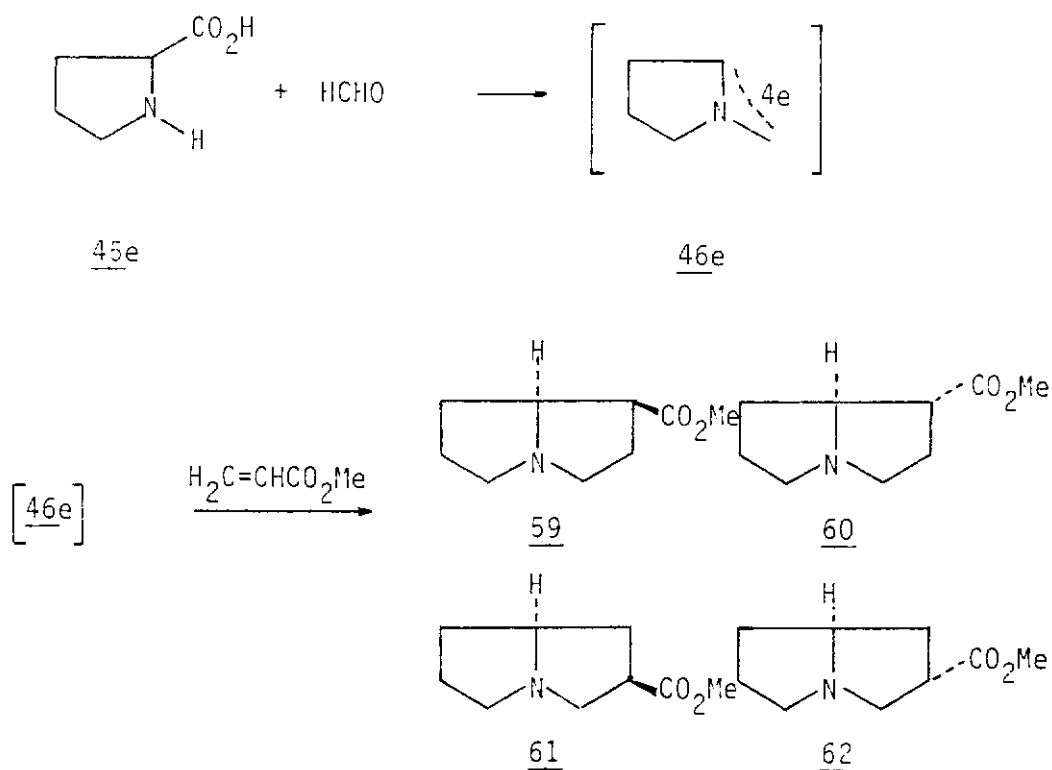
La non-homogénéité de l'ensemble de ces résultats pose le problème de la nature exacte des entités réactives intervenant dans ces réactions.

Soulignons que la réaction de la glycine 45d et du paraformaldéhyde conduit à l'ylure d'azométhine parent 46d dont la formation n'avait pas été signalée antérieurement dans la littérature.



2. Cycloaddition d'ylures d'azométhine non symétriques. Régio et stéréosélectivité de la réaction

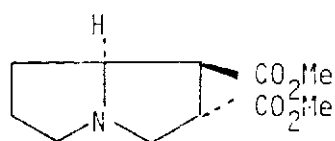
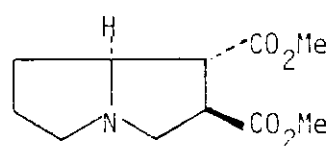
L'ylure d'azométhine 46e, obtenu à partir de la proline 45e et du paraformaldéhyde, conduit par réaction avec l'acrylate de méthyle, aux quatre isomères 59-62 correspondant aux deux sens d'addition et aux deux approches endo et exo, dans les proportions 1/1/1/1.



Ce résultat, décevant du point de vue synthétique, semble logique dans la mesure où les coefficients des orbitales atomiques des deux extrémités du dipôle-1,3 doivent avoir des valeurs du même ordre de grandeur, justifiant la non régiosélectivité ; l'absence d'interactions favorisant une approche pourrait rendre compte de la non stéréosélectivité rencontrée.

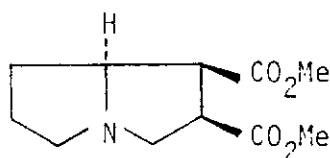
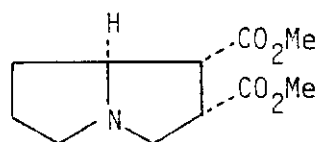
Les quatre isomères 59-62 n'ont pas été séparés.

Avec le fumarate de méthyle, les deux pyrrolizidines 63 et 64 (1/1) sont obtenues avec 77 % de rendement.

6364

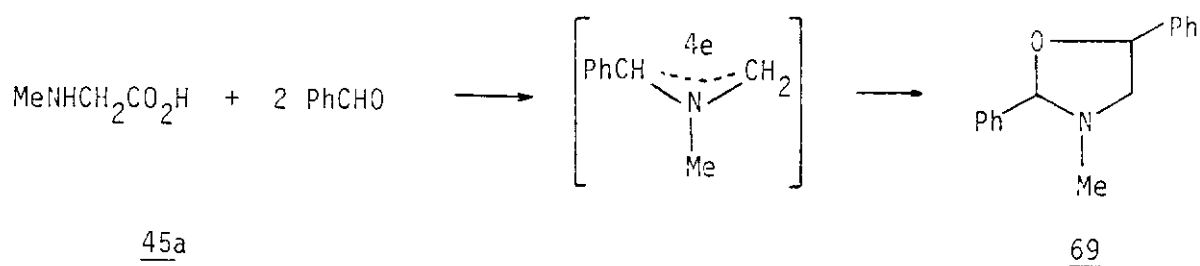
Avec le maléate de méthyle, les pyrrolizidines 65 et 66 (1/1) sont formées (72 %).

Les spectres de RMN ^1H ne permettent pas de différencier nettement 63, 64 et 65, 66. Cependant, les spectres RMN ^{13}C de ces mélanges sont différents. Comme nous avons vérifié que dans ces milieux réactionnels, le maléate ne s'isomérisé pas en fumarate de méthyle, il est raisonnable de proposer que les pyrrolizidines 65 et 66 résultent de la cycloaddition dipolaire-1,3 de l'ylure d'azométhine 46e avec le maléate de méthyle.

6566

Ces trois exemples montrent clairement que les réactions de cycloaddition de l'ylure d'azométhine non symétrique 46e ne sont ni régio, ni stéréocontrôlées.

Ce manque de sélectivité constitue une limitation sévère à l'utilisation de cette réaction pour la synthèse d'alcaloïdes naturels contenant le motif pyrrolizidine.

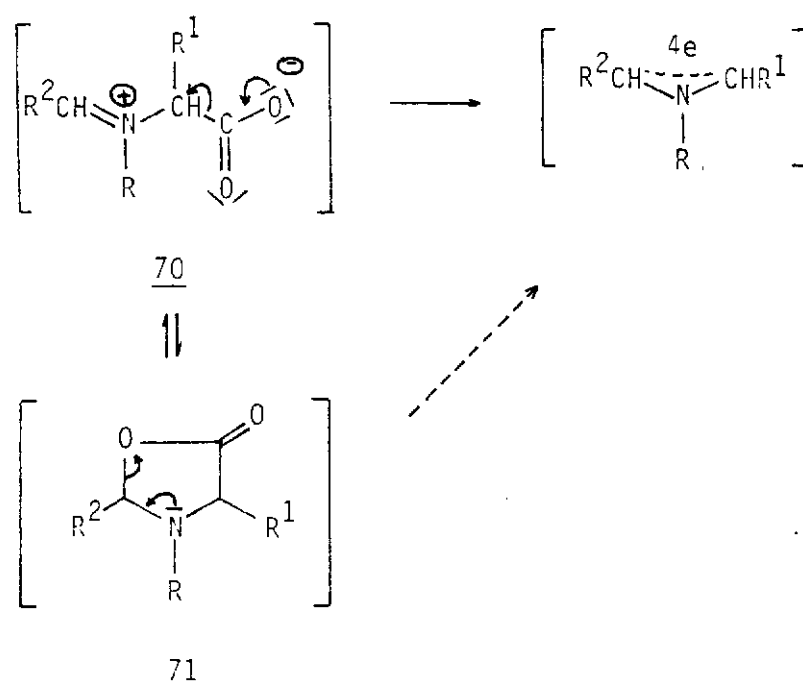


De même, il a montré qu'il est possible d'expliquer la formation des produits de décarboxylation-transamination en terme d'hydrolyse de l'ylure d'azométhine (31a).

Plus récemment, Grigg a montré (35-37) que les α -amino acides primaires donnent également des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 avec les alcènes pauvres en électrons.

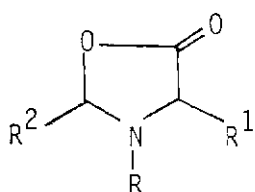
Jusqu'à présent, aucune preuve expérimentale n'a été apportée pour expliquer le mécanisme de formation du dipôle-1,3 à partir des composés de départ.

Rizzi (31a) et Grigg (35-37) ont privilégié l'intermédiaire zwitterionique 70, sans pour autant apporter de preuves expérimentales.



Il faut noter que l'intermédiaire zwitterionique 70 est la forme ouverte résultant de la tautomérie chaîne-cycle de l'oxazolidinone-5 71. Dans un article récent (56), le passage par la forme cyclique 71 a été proposé. Cependant, aucune preuve expérimentale n'est apportée à l'appui de cette hypothèse.

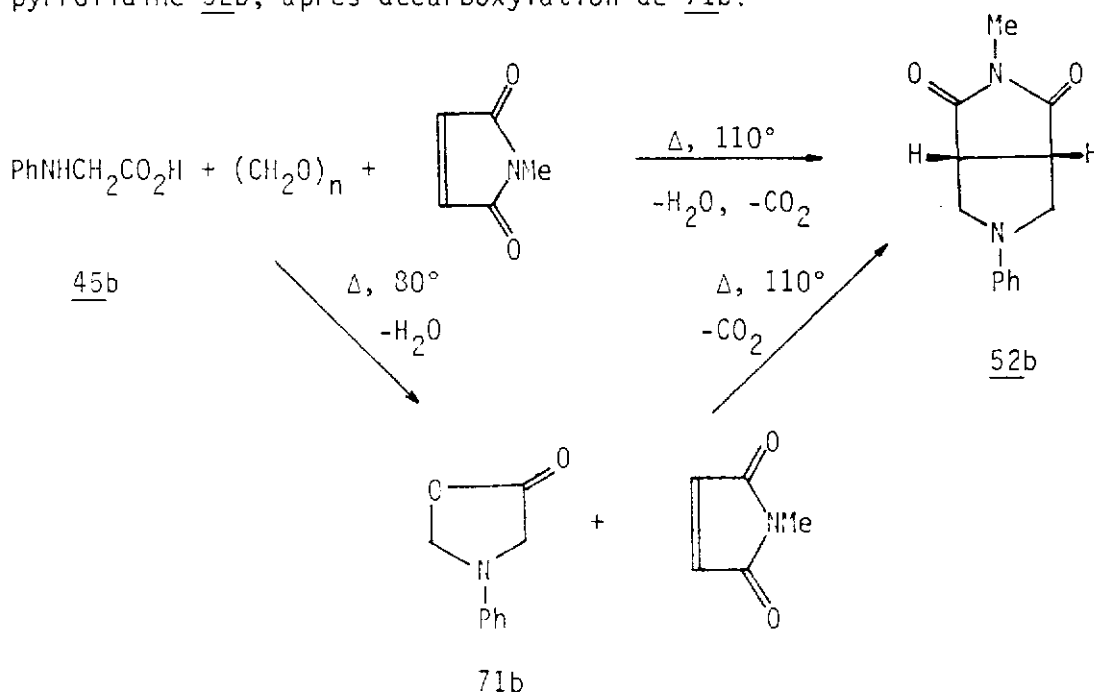
Nous montrons ici, à partir de quelques exemples, qu'il est possible d'isoler et de caractériser par spectroscopie les oxazolidinones-5 71, dérivées des α -amino acides 45a-c,e et du formaldéhyde (57, 58).

71

- a : R = Me, R¹ = H, R² = H
 b : R = Ph, R¹ = H, R² = H
 c : R = CH₂Ph, R¹ = H, R² = H
 e : R, R¹ = -(CH₂)₃-, R² = H

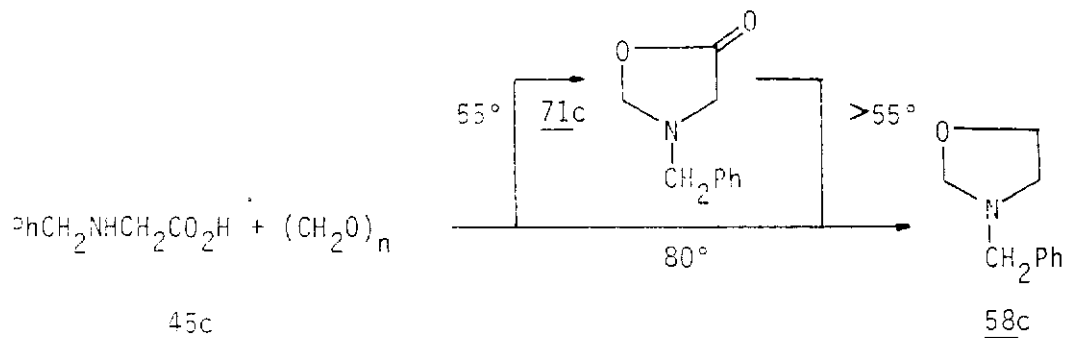
Les résultats suivants ont été obtenus :

Au reflux du toluène, la N-phényl glycine 45b, le paraformaldéhyde et la N-méthyl maléimide conduisent à la pyrrolidine attendue 52b (Schéma 2). A 80°, l'oxazolidinone-5 71b est formée quantitativement et la N-méthyl maléimide est récupérée inchangée. Ce mélange, chauffé à 110°, conduit à la pyrrolidine 52b, après décarboxylation de 71b.

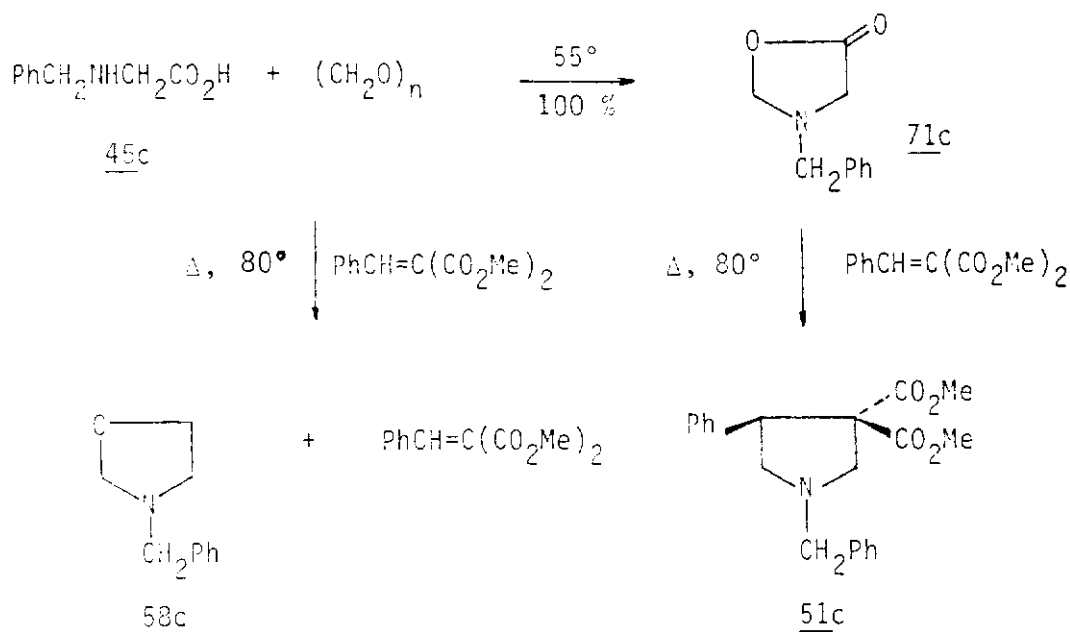


Les résultats complémentaires suivants ont été obtenus :

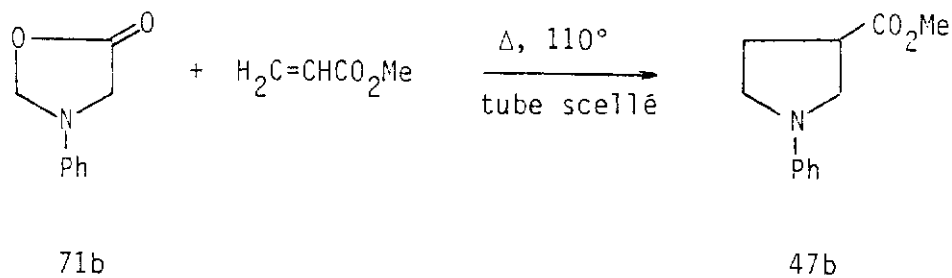
- à 55°, la N-benzyl glycine 45c et le paraformaldéhyde donnent l'oxazolidinone-5 71c (100 %). A 60°, il y a décarboxylation partielle et un mélange de 71c et de l'oxazolidine 58c, issue de la cycloaddition dipolaire-1,3 de l'ylure d'azométhine avec le formaldéhyde en excès dans le milieu réactionnel, est obtenu. A 80°, il y a formation exclusive de 58c.



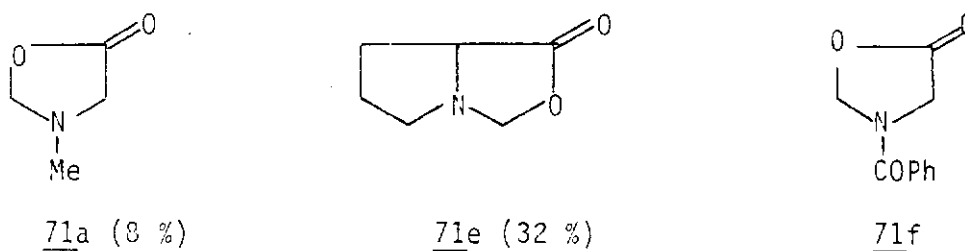
La réaction de la N-benzyl glycine 45c, du paraformaldéhyde et du benzylidène malonate de méthyle ne conduit pas à la formation de la pyrrolidine 51c. Le formaldéhyde agit comme meilleur dipolarophile que l'alcène et l'oxazolidine 58c est obtenue avec 90 % de rendement (par rapport à 45c). 51c peut être préparé à partir de l'oxazolidinone-5 71c par chauffage au reflux du benzène avec un équivalent de benzylidène malonate de méthyle (56 %). Nous avons vérifié également que la rétrocycloaddition de 51c n'a pas lieu à 80° ; chauffé en présence de paraformaldéhyde, il ne conduit pas à l'oxazolidine 45c et est récupéré inchangé.



Le chauffage en tube scellé à 110° de l'oxazolidinone-5 71b avec l'acrylate de méthyle conduit de la même façon à la pyrrolidine 47b.

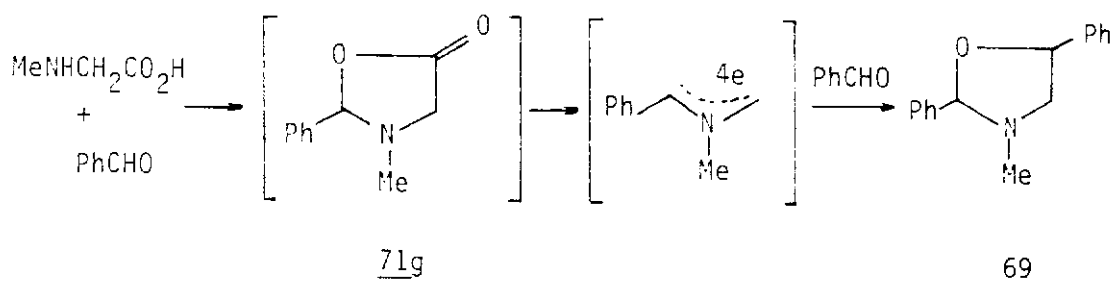


Selon des conditions opératoires analogues, il a été possible d'isoler et de caractériser par spectroscopie, les oxazolidinones-5 71a et 71e. Ces produits, qui sont très sensibles à l'hydrolyse, n'avaient, à notre connaissance, jamais été décrits dans la littérature.



La stabilité des oxazolidinones-5 71, vis à vis de la décarboxylation, semble être très dépendante de la nature des substituants du cycle. Rizzi (31) décrit la préparation de l'oxazolidine 69 par réaction dans le benzène à 80° de la sarcosine, avec deux équivalents de benzaldéhyde. Tous les essais tentés dans le but d'isoler 71g ($R = \text{Me}$, $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Ph}$) à des températures inférieures à 80° ont été négatifs.

Il est probable qu'à la température nécessaire à sa formation, l'oxazolidinone-5 71g se décarboxyle et toutes les tentatives de caractérisation ont ainsi échoué.



71f ($R = \text{COPh}$, $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{H}$) (59) est, par contre, très stable thermiquement, puisque chauffé en présence de maléate de méthyle, il est récupéré inchangé même après 12 heures de chauffage à 170° en tube scellé.

Chauffée en présence d'eau, dans le toluène en tube scellé, l'oxazolidinone-5 71b conduit à la N-méthyl aniline 73 et à l'oxazolidine 58b :

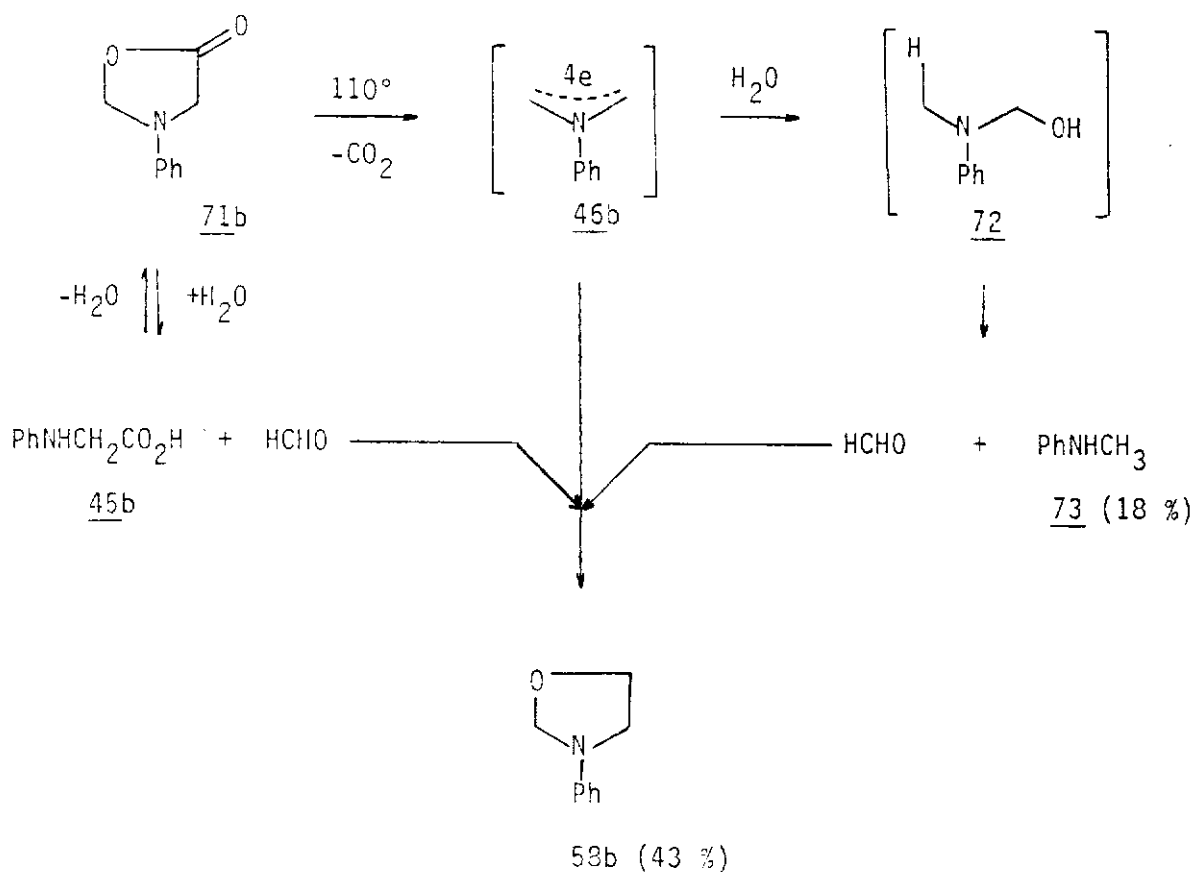
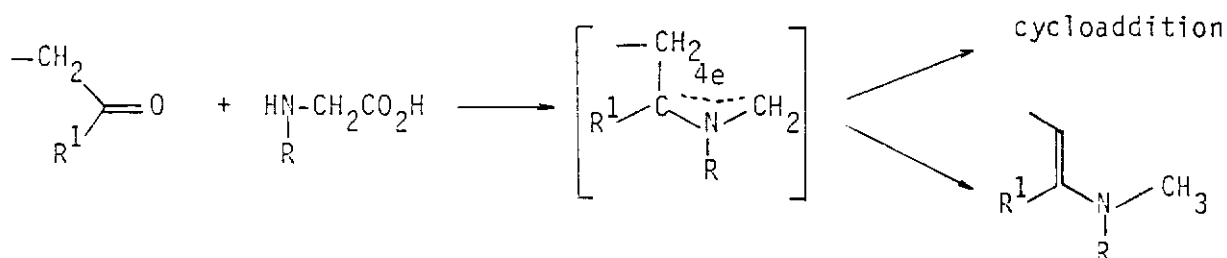


Schéma 3

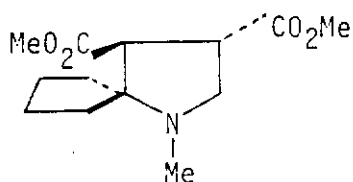
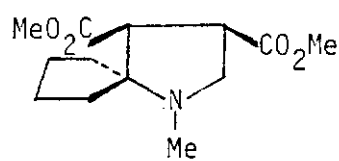
III. AUTRES COMPOSES CARBONYLES ET REACTIONS INTRAMOLECULAIRES

1. Dérivés carbonyles énolisables

La condensation décarboxylante des α -amino acides avec le benzaldéhyde et le formaldéhyde permet de réaliser des réactions de cycloaddition dipolaire -1,3 via la formation intermédiaire d'ylures d'azométhine. Il était intéressant de savoir si ce type de réaction pouvait être étendu aux dérivés carbonyles énolisables. En effet, dans ce cas, l'intermédiaire ylure d'azométhine peut également conduire par prototropie à la formation d'une énamine comme Eschenmoser l'a montré dans un cas (32) :



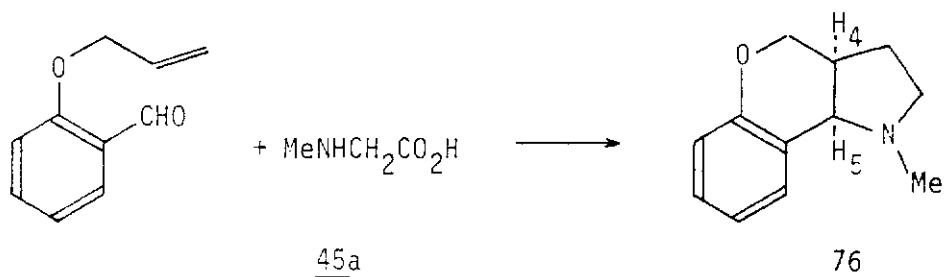
La cyclopentanone réagit avec la sarcosine 45a en présence du fumarate de méthyle pour donner la pyrrolidine spirannique 74 avec un rendement de 74 %. De même, avec le maléate de méthyle, la pyrrolidine 75 est obtenue majoritairement avec 15 % de pyrrolidine 74, résultant de l'isomérisation partielle du dipolarophile de départ.

7475

Les ylures d'azométhine résultant de la condensation de la sarcosine avec les dérivés carbonyles énolisables donnent donc, préférentiellement, la réaction de cycloaddition plutôt que la prototropie conduisant à la forme énamine.

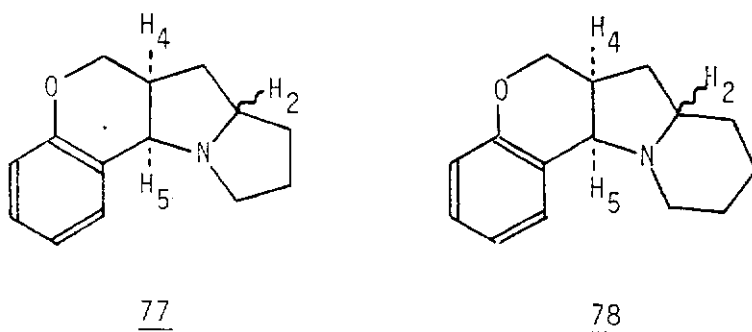
2. Réactions intramoléculaires

Wang et coll. ont montré récemment (34) que la pyrrolidine polycyclique 76 peut être obtenue par réaction de l'aldéhyde *O*-allyl salicylique avec la sarcosine disilylée. Le composé 76 peut être préparé avec un bon rendement (72 %) par réaction directe avec la sarcosine 45a.



La valeur de la constante de couplage $J_{45} = 5,5$ Hz permet d'attribuer la stéréochimie *cis* aux deux protons de jonction des cycles (38).

La proline 45e et la pipécoline 45h conduisent à 77 (50 %) et 78 (50 %) respectivement. Dans ces deux exemples, la RMN ¹³C permet de mettre en évidence la présence de deux stéréoisomères qui diffèrent probablement au niveau de la stéréochimie de l'atome d'hydrogène H₂.



La condensation décarboxylante des α -amino acides avec les composés carbonylés semble être un processus général. Elle conduit, dans tous les cas, à la formation d'ylures d'azométhine qui réagissent avec des dipolarophiles dans des réactions de cycloaddition inter et intramoléculaires. Les limites exactes de cette réaction restent à déterminer.

*Chapitre 2. Etude spectroscopique des pyrrolidines.*I. RMN ^1H

Nous présentons ici les résultats de l'étude RMN ^1H des N-méthyl pyrrolidines.

Les données concernant les N-phényl, N-benzyl et N-H pyrrolidines qui n'ont pas été étudiés en RMN haut champ sont rassemblées dans la partie expérimentale.

Les spectres des N-méthyl pyrrolidines sont souvent complexes, même à haut champ (300 et 500 MHz). Cependant, par des expériences de découplage sélectif, il est possible, pour chacun des exemples étudiés, de déterminer les déplacements chimiques des protons du cycle pyrrolidine.

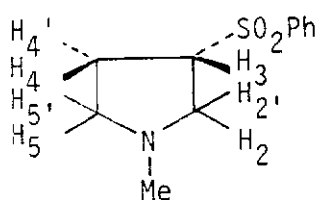
L'attribution de la stéréochimie relative de ces protons est souvent délicate car les valeurs des constantes de couplage $^3J_{\text{HH}}$ (cis) et $^3J_{\text{HH}}$ (trans) ne sont pas toujours caractéristiques.

Chacune des pyrrolidines étudiées semble constituer un cas particulier et il paraît difficile, même qualitativement, de rendre compte de l'effet des substituants sur les valeurs des déplacements chimiques et des constantes de couplage observées.

Ainsi, pour le composé 54 (CDCl_3 , 300 MHz, spectre n° 8)^a, l'irradiation sélective du signal à 3,75 ppm attribuable à H_3 laisse inchangés les signaux à 2,59 et 2,68 ppm attribués à H_5 et $\text{H}_{5'}$. Les doublets à 2,81 et 2,85 ppm sont transformés en doublets ($J = 10,4$ Hz) correspondant à H_2 et $\text{H}_{2'}$. De même, les signaux à 2,09 et 2,31 ppm, perturbés par cette irradiation sélective, correspondent à H_4 et $\text{H}_{4'}$.

^a voir spectre en annexe dans les dernières pages du mémoire.

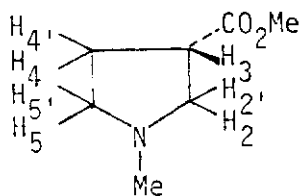
Les valeurs des constantes de couplage J_{23} et $J_{2'3}$ (8 et 7,5 Hz respectivement) ne permettent pas de préciser la stéréochimie des protons H_2 , $H_{2'}$ et H_3 . Par contre, les valeurs 5 et 10,2 Hz sont en faveur de J_{34} trans et J_{34} cis, ce qui permet de fixer $\delta H_4 = 2,09$ ppm et $\delta H_{4'} = 2,31$ ppm. La stéréochimie relative des protons H_5 et $H_{5'}$, ne peut pas être attribuée non plus en raison des valeurs des J non caractéristiques.



54

$\delta H_2 = 2,81$ (dd)	$J_{22'} = 10,4$ Hz
$\delta H_{2'} = 2,85$ (dd)	$J_{23} = 8$ Hz
$\delta H_3 = 3,75$ (dddd)	$J_{2'3} = 7,5$ Hz
$\delta H_4 = 2,09$ (dddd)	$J_{34} = 10,2$ Hz
$\delta H_{4'} = 2,31$ (dddd)	$J_{34'} = 5$ Hz
$\delta H_5 = 2,59$ (m)	$J_{44'} = 13,5$ Hz
$\delta H_{5'} = 2,68$ (ddd)	$J_{45} = 7,5$ Hz
$\delta N-Me = 2,34$ (3H, s)	$J_{45'} = 7,5$ Hz
$\delta Ar = 7,53-7,62$ (2H, m)	$J_{4'5} = 7,5$ Hz
$7,65-7,71$ (1H, m)	$J_{4'5'} = 5$ Hz
$7,88-7,97$ (2H, m)	$J_{55'} = 9$ Hz
	$J_{\neq} = 0$ Hz

Les mêmes critères d'attribution ont été utilisés pour la pyrrolidine 47a ($CDCl_3$, 300 MHz, spectre n° 9).



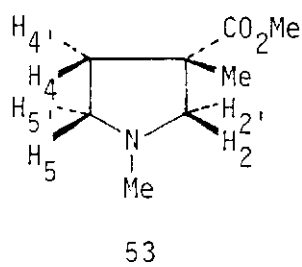
47a

$\delta H_2 = 2,67$ (dd)	$J_{22'} = 9,4$ Hz
$\delta H_{2'} = 2,80$ (dd)	$J_{23} = 7$ Hz
$\delta H_3 = 3,05$ (dddd)	$J_{2'3} = 8,2$ Hz
$\delta H_4 = 2,09$ (ddd)	$J_{34} = 7$ Hz
$\delta H_{4'} = 2,11$ (ddd)	$J_{34'} = 7$ Hz
$\delta H_5 = 2,56$ (ddd)	$J_{44'}$ non mesurable
$\delta H_{5'} = 2,60$ (ddd)	$J_{45} = 7(9)$ Hz
$\delta N-Me = 2,36$ (3H, s)	$J_{45'} = 9(7)$ Hz
$\delta CO_2Me = 3,70$ (3H, s)	$J_{4'5} = 7(9)$ Hz
	$J_{4'5'} = 9(7)$ Hz
	$J_{55'} = 9$ Hz
	$J_{\neq} = 0$ Hz

Les valeurs $^3J_{\text{HH}}$ comprises entre 7 et 9 Hz ne permettent pas de déterminer la stéréochimie des protons du cycle.

L'attribution des déplacements chimiques aux protons de 53 (CDCl_3 , 300 MHz, spectre n° 10) est déduite de la multiplicité des signaux. Comparativement à 47a, les protons de 53 résonant d'une part à 1,66 et 2,43 ppm (H_4 et $\text{H}_{4'}$) et d'autre part à 2,33 et 2,98 ppm (H_2 et $\text{H}_{2'}$) sont nettement différenciés ; ceci est dû probablement à la présence du groupe méthyle en α de l'ester. Les protons H_2 ($\delta = 2,33$ ppm) et H_4 ($\delta = 1,66$ ppm) résonant à champ fort peuvent être placés en cis du groupe méthyle et les déplacements chimiques des protons $\text{H}_{2'}$ (2,98 ppm) et $\text{H}_{4'}$ (2,43 ppm) peuvent en être déduits.

Enfin, la constante de couplage $J_{4,5} = 4,7$ Hz permet de placer H_5 ($\delta = 2,56$ ppm) en trans de H_4 , et l'ensemble des valeurs de δ et de J peut être ainsi attribué aux différents protons de la pyrrolidine 53. Les valeurs des constantes de couplage proposées ci-dessous ont été affinées à partir d'un programme de simulation de spectres* (spectre n° 11).



δH_2	= 2,33 (d)	$J_{22'}$	= 9,5 Hz
$\delta\text{H}_{2'}$	= 2,98 (d)	$J_{44'}$	= 13 Hz
δH_4	= 1,66 (ddd)	J_{45}	= 7,6 Hz
$\delta\text{H}_{4'}$	= 2,43 (ddd)	$J_{45'}$	= 6,3 Hz
δH_5	= 2,56 (ddd)	$J_{4'5}$	= 4,7 Hz
$\delta\text{H}_{5'}$	= 2,61 (ddd)	$J_{4'5'}$	= 8,7 Hz
δNMe	= 2,33 (3H, s)	$J_{55'}$	= 8,9 Hz
δMe	= 1,35 (3H, s)	J_{\neq}	= 0 Hz
$\delta\text{CO}_2\text{Me}$	= 3,40 (3H, s)		

Les spectres RMN ^1H des pyrrolidines symétriques 48a (CDCl_3 , 500 MHz, n° 12), 49a (CDCl_3 , 500 MHz, n° 16) et 52a (C_6D_6 , 300 MHz, n° 18) ne sont pas analysables au 1er ordre, chaque proton donnant un signal dégénéré.

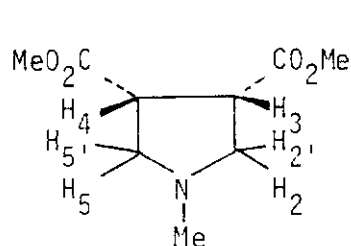
Pour 48a et 49a, les différentes irradiations effectuées permettent de lever la dégénérescence et les valeurs des constantes de couplage peuvent être mesurées. Les spectres simulés à partir de ces valeurs ne sont superposables aux spectres expérimentaux que pour une valeur bien déterminée de la constante de couplage J_{34} (8 et 7 Hz pour 48a et 49a respective-

* Programme ITRCAL, sur BNC 28 (BRUKER).

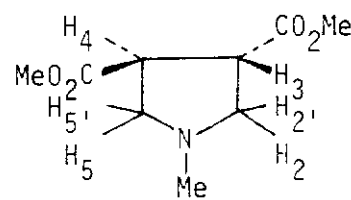
ment), pour une résolution de 1,2 Hz (spectres calculés n° 13 pour 48a et n° 17 pour 49a).

Dans le cas de 48a, pour $J_{34} = 1$ Hz et en conservant les mêmes valeurs pour les autres constantes de couplage, chaque proton donne un double doublet (spectre n° 14).

Même à 1000 MHz, le spectre simulé de 48a reste dégénéré (spectre n° 15).

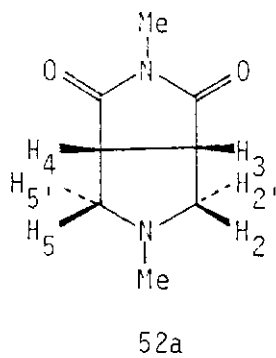
48a

$\delta H_2(H_5) = 3,15$ (m)	$J_{22'} = 9,2$ Hz	$J_{2'5'} = 0$ Hz
$\delta H_{2'}(H_{5'}) = 2,79$ (m)	$J_{23} = 7,6$ Hz	$J_{34} = 8$ Hz
$\delta H_3(H_4) = 3,37$ (m)	$J_{24} = 0$ Hz	$J_{35} = 0$ Hz
$\delta N\text{-Me} = 2,44$ (3H, s)	$J_{25} = 0$ Hz	$J_{35'} = 0$ Hz
$\delta CO_2Me = 3,67$ (3H, s)	$J_{25'} = 0$ Hz	$J_{45} = 7,6$ Hz
	$J_{2'3} = 7,6$ Hz	$J_{45'} = 7,6$ Hz
	$J_{2'4} = 0$ Hz	$J_{55'} = 9,2$ Hz
	$J_{2'5} = 0$ Hz	

49a

$\delta H_2(H_5) = 2,78$ (m)	$J_{22'} = 9,1$ Hz	$J_{2'5'} = 0$ Hz
$\delta H_{2'}(H_{5'}) = 2,89$ (m)	$J_{23} = 5,9$ Hz	$J_{34} = 7$ Hz
$\delta H_3(H_4) = 3,47$ (m)	$J_{24} = 0$ Hz	$J_{35} = 0$ Hz
$\delta NMe = 2,36$ (3H, s)	$J_{25} = 0$ Hz	$J_{35'} = 0$ Hz
$\delta CO_2Me = 3,74$ (3H, s)	$J_{25'} = 0$ Hz	$J_{45} = 8$ Hz
	$J_{2'3} = 8$ Hz	$J_{45'} = 5,9$ Hz
	$J_{2'4} = 0$ Hz	$J_{55'} = 9,1$ Hz
	$J_{2'5} = 0$ Hz	

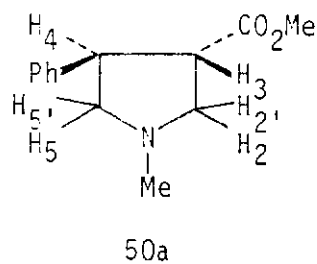
Les valeurs des constantes de couplage proposées ci-dessous pour 52a sont approchées. En effet, les différentes expériences de découplage sélectif effectuées ne permettent pas de lever complètement la dégénérescence et donc de déterminer l'ensemble des valeurs des constantes de couplage. Cependant, le spectre n° 19 calculé à partir de ces valeurs est similaire au spectre expérimental (n° 18). Compte tenu de la résolution (1 Hz), les valeurs des constantes de couplage longue distance ne sont pas significatives.



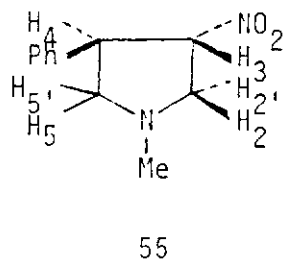
$\delta H_2 (H_5) = 1,66$ (m)	$J_{22'} = 9,7$ Hz	$J_{2'5'} = 1$ Hz
$\delta H_{2'} (H_{5'}) = 3,06$ (m)	$J_{23} = 7,5$ Hz	$J_{34} = 7$ Hz
$\delta H_3 (H_4) = 2,37$ (m)	$J_{24} = 1$ Hz	$J_{35} = 1$ Hz
$\delta NMe = 2,63$ (3H, s)	$J_{25} = 1$ Hz	$J_{35'} = 0$ Hz
$\delta CONMeCO = 1,82$ (3H, s)	$J_{25'} = 0$ Hz	$J_{45} = 7,5$ Hz
	$J_{2'3} = 0$ Hz	$J_{45'} = 0$ Hz
	$J_{2'4} = 0$ Hz	$J_{55'} = 9,7$ Hz
	$J_{2'5} = 0$ Hz	

Les valeurs des constantes de couplage $J_{23} = 7,5$ Hz et $J_{2'3} = 0$ Hz permettent de placer H_2 ($\delta = 1,66$ ppm) en cis et $H_{2'}$ ($\delta = 3,06$ ppm) en trans de H_3 .

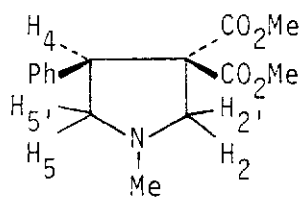
Les spectres expérimentaux des pyrrolidines 50a (CDCl₃, 500 MHz, n° 20), 55 (CDCl₃, 300 MHz, n° 21) et 51a (CDCl₃, 80 MHz, n° 22) sont facilement analysables au 1er ordre et les attributions suivantes ont été faites :



$\delta H_2 = 2,99$ (dd)	$J_{22'} = 9,6$ Hz
$\delta H_{2'} = 3,01$ (dd)	$J_{23} = 7,5$ Hz
$\delta H_3 = 3,14$ (ddd)	$J_{2'3} = 7,5$ Hz
$\delta H_4 = 3,71$ (ddd)	$J_{34} = 7,5$ Hz
$\delta H_5 = 2,74$ (dd)	$J_{45} = 7,5$ Hz
$\delta H_{5'} = 3,09$ (dd)	$J_{45'} = 7,5$ Hz
$\delta N-Me = 2,44$ (3H, s)	$J_{55'} = 9,5$ Hz
$\delta CO_2Me = 3,66$ (3H, s)	$J_{\neq} = 0$ Hz
$\delta Ar = 7,24-7,34$ (5H, m)	



$\delta H_2 = 2,98$ (dd)	$J_{22'} = 11$ Hz
$\delta H_{2'} = 3,43$ (dd)	$J_{23} = 7,6$ Hz
$\delta H_3 = 4,93$ (ddd)	$J_{2'3} = 3,6$ Hz
$\delta H_4 = 4,02$ (ddd)	$J_{34} = 5,2$ Hz
$\delta H_5 = 2,57$ (dd)	$J_{45} = 9,4$ Hz
$\delta H_{5'} = 3,30$ (dd)	$J_{45'} = 8$ Hz
$\delta N-Me = 2,42$ (3H, s)	$J_{55'} = 8$ Hz
$\delta Ar = 7,20-7,41$ (5H, m)	$J_{\neq} = 0$ Hz

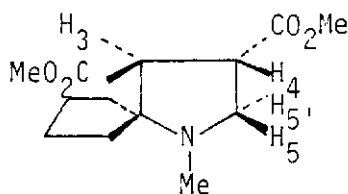


51a

δH_2 = 3,15 (d)	$J_{22'}$ = 10 Hz
$\delta H_{2'}$ = 3,45 (d)	J_{45} = 7,5 Hz
δH_4 = 4,40 (dd)	$J_{45'}$ = 7,5 Hz
δH_5 = 2,85 (dd)	$J_{55'}$ = 9,1 Hz
$\delta H_{5'}$ = 3,20 (dd)	J_{\neq} = 0 Hz
δNMe = 2,42 (3H, s)	
δCO_2Me = 3,05 (3H, s) et 3,65 (3H, s)	
δAr = 6,50-7,10 (5H, m)	

Pour 50a, les déplacements chimiques des protons H_2 et $H_{2'}$ sont peu différenciés par les groupes ester en β et phényle en γ . Toutes les constantes de couplage 3J de 50a et 51a sont égales à 7,5 Hz et il n'est pas possible dans ce cas non plus de proposer une stéréochimie relative aux différents protons. Pour 55, la valeur 3,6 Hz, compatible avec une constante de couplage trans, permet de préciser la position relative des protons H_2 , $H_{2'}$ et H_3 .

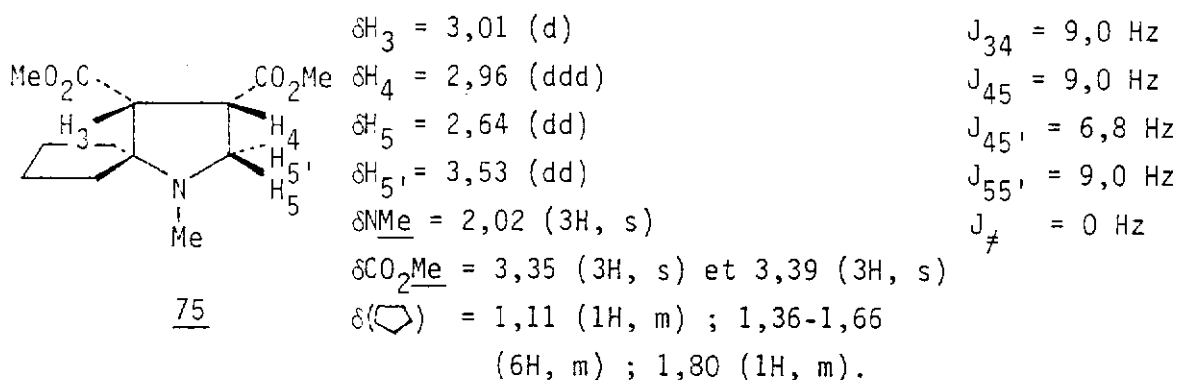
L'analyse du spectre du composé spirannique 74 ($CDCl_3$, 300 MHz, n° 23) permet une attribution complète des protons du cycle pyrrolidine :



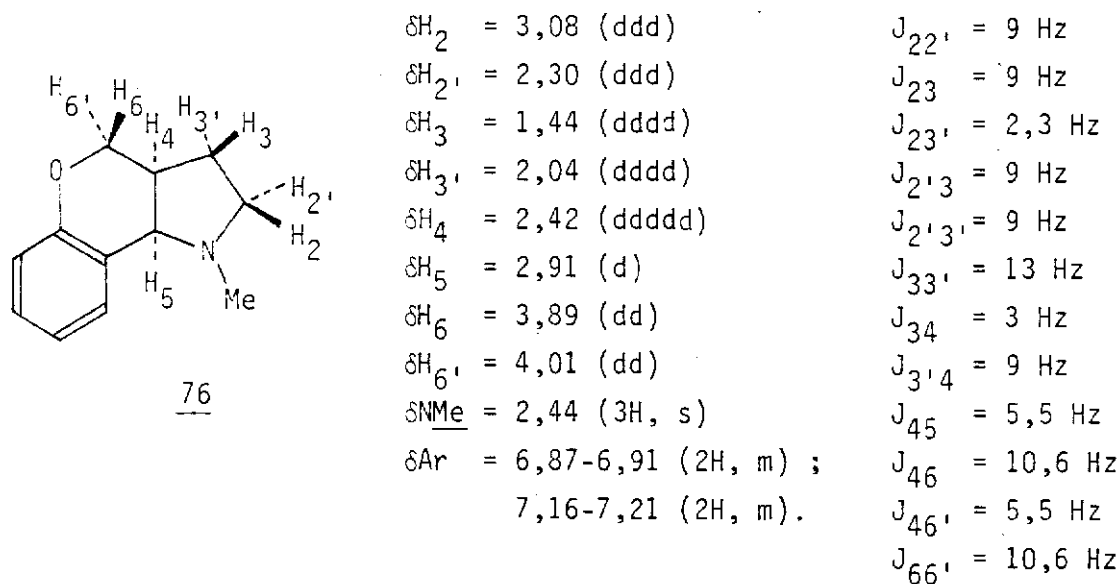
74

δH_3 = 3,23 (d)	J_{34} = 8,7 Hz
δH_4 = 3,45 (ddd)	J_{45} = 10 Hz
δH_5 = 2,82 (dd)	$J_{45'}$ = 5 Hz
$\delta H_{5'}$ = 3,08 (dd)	$J_{55'}$ = 10 Hz
$\delta N-Me$ = 2,22 (3H, s)	J_{\neq} = 0 Hz
δCO_2Me = 3,69 (3H, s) et 3,72 (3H, s)	
$\delta(\text{Cyclo})$ = 1,30 (1H, m) ; 1,42 (1H, m) ; 1,52-1,66 (4H, m) ; 1,82 (1H, m) ; 1,99 (1H, m).	

Dans le cas de la pyrrolidine 75 (C_6D_6 , 300 MHz, n° 24), les valeurs des constantes de couplage J_{45} et $J_{45'}$, ne permettent pas de donner la stéréochimie relative aux protons H_5 , $H_{5'}$ et H_4 . Cependant, par analogie avec les valeurs obtenues pour 52a, le signal le plus déblindé ($\delta = 3,53$ ppm) pourrait être attribué au proton $H_{5'}$, en cis des deux groupes esters.



Enfin, la pyrrolidine polycyclique 76 présente un spectre RMN 1H complexe ($CDCl_3$, 300 MHz, n° 25) analysable au 1er ordre, pour lequel les irradiations sélectives permettent d'attribuer l'ensemble des déplacements chimiques. Les constantes de couplage trans inférieures à 5 Hz permettent de proposer l'attribution suivante :



Les observations suivantes peuvent être faites à partir de la discussion précédente :

- il n'est pas possible de tirer des corrélations simples permettant en particulier de préciser l'influence des différents substituants sur les valeurs des déplacements chimiques et des constantes de couplage des protons appartenant au cycle pyrrolidine.

- les valeurs des déplacements chimiques et des constantes de couplage permettent rarement de connaître la stéréochimie relative des protons. Seuls les composés polycycliques 52a et 76 et les pyrrolidines 53 et 74 possédant un carbone quaternaire présentent des valeurs J_{trans} caractéristiques, vraisemblablement à cause de leurs conformations relativement "rigides". Les autres pyrrolidines doivent avoir des conformations plus "souples", même dans le cas de 51a, possédant un carbone quaternaire, ce qui pourrait expliquer le fait que les constantes de couplage cis et trans prennent des valeurs voisines de 7 Hz et que les déplacements chimiques des protons geminés soient relativement proches.

Ces différents points soulevés nécessiteraient une étude plus approfondie.

II. RMN ^{13}C 1. N-méthyl pyrrolidines

Les caractéristiques ^{13}C des N-méthyl pyrrolidines sont présentées dans le tableau 2.

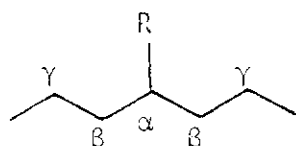
L'analyse des différents spectres permet de proposer une attribution complète aux carbones pour chacun des composés étudiés.

Les valeurs des constantes de couplage $^1J_{\text{CH}}$ ne présentent pas de particularité et ne sont pas discutées.

Les carbones des pyrrolidines symétriques 48a, 49a, 52a, 56 et 57 ont des multiplicités différentes et sont attribués facilement.

Pour le composé 47a, le triplet à champ fort ($\delta = 28,2$ ppm) correspond à C_4 et le seul doublet présent à C_3 . Les carbones C_2 ($\delta = 58,5$ ppm) et C_5 ($\delta = 55,7$ ppm) sont facilement différenciés par comparaison avec les valeurs obtenues pour 48a, 49a et 52a.

Les carbones C_3 et C_4 de la pyrrolidine 50a sont attribués à partir des données de la littérature (60). Pour une molécule linéaire, les effets α , β et γ des groupes phényle et ester ont les valeurs suivantes :

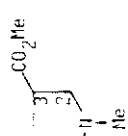
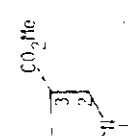
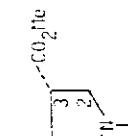
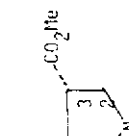
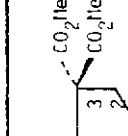
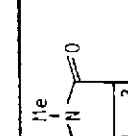


R	α	β	γ
CO_2R	17	3	-2
Ph	17	7	-2

Les effets α et γ de ces deux groupes ayant le même ordre de grandeur et l'effet β d'un ester étant inférieur d'environ 4 ppm à celui d'un phényle, le doublet le plus déblindé est attribué à C_3 ($\delta = 51,9$ ppm), le plus blindé à C_4 ($\delta = 47,5$ ppm).

Pour 51a, le singulet à 65,7 ppm correspond au carbone quaternaire C_3 , le seul doublet du spectre à C_4 .

Tableau 2. RMN ^{13}C

δ ppm (m, $^1J_{\text{CH}}$)	CDCl_3/TMS	MHZ	C_2	C_3	C_4	C_5	N-Me	CO	OMe
47a		25	58,5 (t, 142 Hz)	42,3 (d, 137 Hz)	28,2 (t, 136 Hz)	55,7 (t, 140 Hz)	41,7 (q, 136 Hz)	174,9 (s)	51,9 (q, 147 Hz)
48a		25	58,0 (t, 140 Hz)	45,7 (d, 138 Hz)	45,7 (d, 138 Hz)	58,0 (t, 140 Hz)	41,8 (q, 134 Hz)	172,7 (s)	51,9 (q, 147 Hz)
49a		25	58,7 (t, 140 Hz)	45,7 (d, 138 Hz)	45,7 (d, 138 Hz)	58,7 (t, 140 Hz)	41,5 (q, 134 Hz)	173,5 (s)	52,3 (q, 147 Hz)
50a		25	59,5 (t, 140 Hz)	51,9 (d, 133 Hz)	47,5 (d, 133 Hz)	64,0 (t, 138 Hz)	41,8 (q, 134 Hz)	174,3 (s)	51,9 (q, 147 Hz)
51a		25	61,9 (t, 140 Hz)	65,7 (s)	49,8 (d, 132 Hz)	62,8 (t, 139 Hz)	41,7 (q, 136 Hz)	171,4 (s) 169,3 (s)	53,0 (q, 147 Hz) 51,9 (q, 147 Hz)
52a		20	58,7 (t, 139 Hz)	45,2 (d, 142 Hz)	45,2 (d, 142 Hz)	58,7 (t, 139 Hz)	40,7 (q, 133 Hz)	179,3 (s)	25,0 (q, 141 Hz) -CO-NMe-CO

53		20	66,8 (t, 138 Hz)	49,0 (s)	37,0 (t, 134 Hz)	56,2 (t, 131 Hz)	42,1 (q, 133 Hz)	178,0 (s)	52,0 (q, 147 Hz) 25,5 (q, 128 Hz) C-Me
54		20	55,9 (t, 139 Hz) 55,7 (t, 139 Hz)	63,0 (d, 141 Hz)	26,4 (t, 136 Hz)	55,9 (t, 139 Hz) 55,7 (t, 139 Hz)	41,6 (q, 133 Hz)	-	-
55		20	60,7 (t, 141 Hz)	91,6 (d, 150 Hz)	50,0 (d, 134 Hz)	63,1 (t, 145 Hz)	41,5 (q, 134 Hz)	-	-
56		20	62,9 (t, 141 Hz)	137,4 (s)	137,4 (s)	62,9 (t, 141 Hz)	42,4 (q, 134 Hz)	164,0 (s)	52,1 (q, 147 Hz)
57		20	65,7 (t, 140 Hz)	63,9 (s)	63,9 (s)	65,7 (t, 140 Hz)	41,7 (q, 134 Hz)	173,9 (s)	52,3 (q, 147 Hz)

Dans le cas de la pyrrolidine 53, le carbone C_5 ($\delta = 56,2$ ppm) est attribué par analogie avec celui de 47a.

Les déplacements chimiques des carbones C_2 (en β du groupe SO_2Ph) et C_5 sont très peu différents pour la pyrrolidine 54. Si l'on compare aux valeurs obtenues pour la pyrrolidine 47a, on peut noter que l'effet β du groupe sulfone est faible comparativement à celui d'un groupe ester, alors que l'effet α est nettement plus important.

Pour la pyrrolidine 55, le carbone C_3 portant le groupe nitro est très fortement déblindé. Les carbones C_2 et C_5 sont attribués par analogie à ceux de 50a.

2. N-phényl pyrrolidines

Les caractéristiques ^{13}C de ces pyrrolidines sont présentées dans le tableau 3.

Comparativement aux N-méthyl pyrrolidines, on peut observer un blindage de l'ensemble des carbones du cycle.

3. N-benzyl pyrrolidines : tableau 4

Les déplacements chimiques des carbones et les constantes de couplage $^1J_{CH}$ sont comparables aux valeurs obtenues dans le cas des N-méthyl pyrrolidines.

4. N-H pyrrolidines : tableau 5

Les carbones C_2 et C_5 sont blindés de 2 à 3 ppm comparativement aux N-méthyl pyrrolidines alors que les déplacements chimiques des carbones C_3 et C_4 ont le même ordre de grandeur.

Tableau 3. RMN ^{13}C

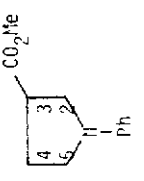
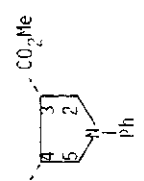
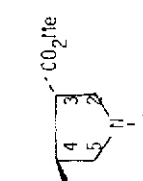
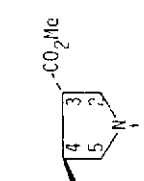
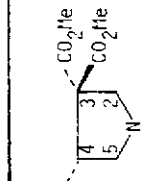
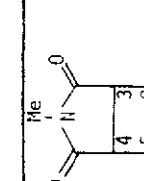
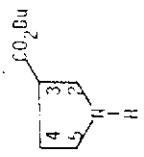
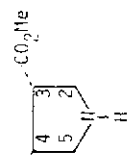
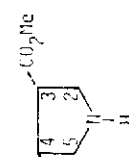
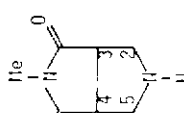
δ ppm (m, $^1J_{\text{CH}}$) CDCl_3/TMS	MHz	C_2	C_3	C_4	C_5	C_O	OMe
47b 	20	50,2 (t, 145 Hz)	43,1 (d, 133 Hz)	28,5 (t, 132 Hz)	47,3 (t, 138 Hz)	174,2 (s)	52,0 (q, 147 Hz)
43b 	75	49,6 (t, 143 Hz)	45,1 (d, 135 Hz)	45,1 (d, 135 Hz)	49,6 (t, 143 Hz)	172,1 (s)	52,1 (q, 147 Hz)
49b 	20	50,3 (t, 144 Hz)	45,6 (d, 132 Hz)	45,6 (d, 132 Hz)	50,3 (t, 144 Hz)	172,8 (s)	52,4 (q, 147 Hz)
50b 	20	50,9 (t, 138 Hz)	50,4 (d, 138 Hz)	47,4 (d, 138 Hz)	54,8 (t, 144 Hz)	173,2 (s)	51,9 (q, 147 Hz)
51b 	20	52,8 (t, 145 Hz)	64,6 (s)	48,7 (d, 139 Hz)	53,9 (t, 143 Hz)	171,0 (s) 168,3 (s)	53,2 (q, 147 Hz) 52,2 (q, 147 Hz)
52b 	20	51,3 (t, 144 Hz)	44,3 (d, 143 Hz)	44,3 (d, 143 Hz)	51,3 (t, 144 Hz)	178,8 (s)	25,2 (q, 142 Hz) -CO-NMe-CO

Tableau 4. RMN ^{13}C

δ ppm (m, $^1\text{J}_{\text{CH}}$) CDCl_3/TMS	MHz	C_2	C_3	C_4	C_5	N- CH_2Ph	C=O	OR
47c 	20	60,1 (t, 132 Hz)	42,2 (d, 128 Hz)	27,7 (t, 124 Hz)	53,7 (t, 132 Hz)	56,8 (t, 141 Hz)	175,1 (s)	60,5 (t, 147 Hz) 14,2 (q, 127 Hz)
48c 	20	59,5 (t, 132 Hz)	45,3 (d, 138 Hz)	45,3 (d, 138 Hz)	59,5 (t, 132 Hz)	56,1 (t, 138 Hz)	173,0 (s)	51,9 (q, 147 Hz)
49c 	20	59,4 (t, 133 Hz)	45,4 (d, 137 Hz)	45,4 (d, 137 Hz)	59,4 (t, 133 Hz)	56,6 (t, 140 Hz)	174,0 (s)	52,1 (q, 147 Hz)
50c 	20	60,0 (t, 133 Hz)	51,6 (d, 140 Hz)	47,0 (d, 135 Hz)	61,8 (t, 137 Hz)	57,5 (t, 140 Hz)	176,6 (s)	51,8 (q, 147 Hz)
51c 	20	60,7 (t, 143 Hz) 60,0 (t, 142 Hz) 59,6 (t, 142 Hz)	65,6 (s)	49,6 (d, 138 Hz)	60,7 (t, 143 Hz) 60,0 (t, 142 Hz) 59,6 (t, 142 Hz)	60,7 (t, 143 Hz) 60,0 (t, 142 Hz) 59,6 (t, 142 Hz)	172,0 (s) 169,7 (s)	52,9 (q, 147 Hz) 51,9 (q, 147 Hz)

Tableau 5. RMN ^{13}C

δ ppm (m, $^1J_{\text{CH}}$) CDCl_3/TMS	MHz	C_2	C_3	C_4	C_5	CO	-OR
47d 	75	55,4 (t, 141 Hz)	42,3 (d, 134 Hz)	27,7 (t, 133 Hz)	52,2 (t, 137 Hz)	175,1 (s)	64,5 (t, 146 Hz) 30,8 (t, 122 Hz) 19,2 (t, 124 Hz) 13,7 (q, 125 Hz)
48d 	20	54,4 (t, 141 Hz)	45,2 (d, 137 Hz)	45,2 (d, 137 Hz)	54,4 (t, 141 Hz)	173,0 (s)	51,9 (q, 147 Hz)
49d MeO2C 	20	55,1 (t, 141 Hz)	45,3 (d, 137 Hz)	45,3 (d, 137 Hz)	55,1 (t, 141 Hz)	174,0 (s)	52,2 (q, 147 Hz)
52d 	20	54,9 (t, 141 Hz)	44,3 (d, 144 Hz)	44,3 (d, 144 Hz)	54,9 (t, 141 Hz)	179,3 (s)	55,1 (q, 141 Hz) -CO-OMe-CO

III. SPECTROMETRIE DE MASSE

Les spectres de masse des différentes pyrrolidines n'ont pas été étudiés de façon approfondie. Dans la partie expérimentale sont indiqués les principaux ions fragments et leurs intensités relatives.

La fragmentation conduisant à l'ion $(\text{H}_2\text{C}-\overset{\text{R}}{\text{N}}-\text{CH}_2)^+$ est observée dans chacun des cas étudiés :

- $(\text{H}_2\text{C}-\overset{\text{Me}}{\text{N}}-\text{CH}_2)^+$ constitue le pic de base pour pratiquement toutes les N-méthyl pyrrolidines ($m/z = 57$).

- dans le cas des N-phényl pyrrolidines, le pic de base est soit l'ion moléculaire $(M)^+$, soit $(\text{C}_6\text{H}_5\text{N})^+$. Le pic à $m/z = 119$ correspondant à $(\text{H}_2\text{C}-\overset{\text{Ph}}{\text{N}}-\text{CH}_2)^+$ a généralement une intensité importante.

- l'ion $(\text{C}_7\text{H}_7)^+$ constitue le pic de base de pratiquement toutes les N-benzyl pyrrolidines.

*Partie Expérimentale*Produits de départ

La sarcosine 45a, la N-phényl glycine 45b, la glycine 45d, la proline 45e et la pipécoline 45h sont des produits commerciaux. La N-benzyl glycine 45c est obtenue selon (47).

L'aldéhyde O-allyl salicylique est préparé selon la méthode décrite p. 59. Le paraformaldéhyde, la cyclopentanone et les divers alcènes utilisés sont commerciaux. Le benzylidène malonate de méthyle est préparé selon une méthode décrite dans la littérature (61). Le benzène et le toluène sont distillés avant utilisation et conservés sur sodium.

I. REACTIONS AVEC LE FORMALDEHYDE. MODE OPERATOIRE GENERAL

Les meilleurs résultats ont été obtenus pour des concentrations en alcène de $0,04 \text{ mole litre}^{-1}$. Les rendements n'ont pas été optimisés. Des conditions standardisées ont été prises pour éviter tout contact prolongé avec le benzène et le toluène. Toutes les réactions ont été effectuées sous hotte.

Dans un ballon de 500 ml (équipé d'une bonne agitation magnétique), muni d'un séparateur de Dean et Stark surmonté d'un réfrigérant à reflux, sont introduits 0,01 mole d'alcène et 2 g (0,067 mole) de paraformaldéhyde. Suivant la nature de l' α -amino acide, quatre méthodes ont été utilisées :

A - sarcosine 45a, 2 g (0,022 mole) dans 250 ml de benzène, chauffage au reflux pendant 3 heures.

B - N-phényl glycine 45b, 2 g (0,013 mole) dans 250 ml de toluène à 110° pendant 1 heure.

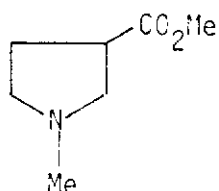
C - N-benzyl glycine 45c, 2,5 g (0,012 mole) dans 250 ml de benzène à 80° pendant 3 heures.

D - Glycine 45d : 0,02 mole d'alcène dans 250 ml de toluène; 3 g (0,04 mole) de glycine et 2,4 g (0,08 mole) de paraformaldéhyde sont ajoutés par fraction régulière (en trois fois après dissolution) pendant 2 heures. Les spectres de RMN et de masse ont été enregistrés sur le produit brut de réaction. Nous n'avons pas actuellement de méthode satisfaisante à proposer pour purifier les pyrrolidines N-H.

Le mélange est ensuite refroidi, le paraformaldéhyde résiduel est filtré, le solvant est évaporé et le résidu est distillé ou recristallisé.

1. Pyrrolidines 47-55

47a : A, sans séparateur de Dean et Stark



$Eb_{18 \text{ mbars}} = 90^\circ. 88 \%$

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz), p 120

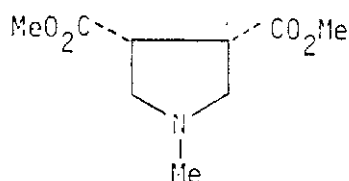
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 25 MHz), p.128

SM, $(M)^+$, $C_7H_{13}NO_2$, masse calculée : 143,0946 ; masse mesurée : 143,0938.

m/z (intensité relative) : 143(52) $(M)^+$, 128(38), 112(40), 57(100) $(H_2\overset{+}{C}-\underset{Me}{\overset{-}{N}}-CH_2)^+$.

Analyse calculée pour $C_7H_{13}NO_2$, C : 58,72 ; H : 9,15 ; N : 9,78. Trouvée, C : 58,50 ; H : 9,22 ; N : 9,48.

48a : A



$Eb_{18 \text{ mbars}} = 110^\circ. 92 \%$

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz), p 122

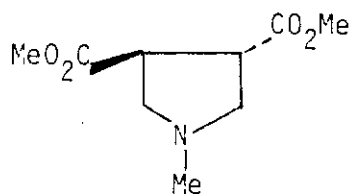
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 25 MHz), p 128

SM, $(\text{M})^+$, $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_4$, masse calculée : 201,1001 ; masse mesurée : 201,1015.

m/z (intensité relative) : 201(77)($\text{M})^+$, 186(10), 170(66), 142(41), 82(100),
57(40)($\text{H}_2\text{C}^--\text{N}^+-\text{CH}_2$)⁺.

Analyse calculée pour $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_4$, C : 53,72 ; H : 7,51 ; N : 6,96. Trouvée,
C : 53,88 ; H : 7,77 ; N : 6,88.

49a : A



$\text{Eb}_{0,05 \text{ mbar}} = 60-70^\circ$.
75 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz), p 122

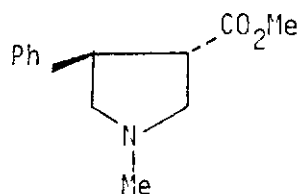
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 25 MHz), p 128

SM, $(\text{M})^+$, $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_4$, masse calculée : 201,1001 ; masse mesurée : 201,0996.

m/z (intensité relative) : 201(54)($\text{M})^+$, 186(9), 170(48), 142(39), 82(59),
57(100).

Analyse calculée pour $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_4$, C : 53,72 ; H : 7,51 ; N : 6,96. Trouvée,
C : 53,85 ; H : 7,49 ; N : 7,04.

50a : A



$\text{Eb}_{0,03 \text{ mbar}} = 60^\circ$. 68 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz), p 123

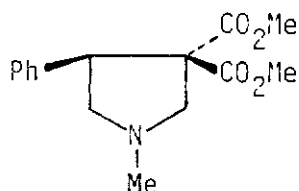
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 25 MHz), p 128

SM, $(\text{M})^+$, $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$, masse calculée : 219,1259 ; masse mesurée : 219,1258.

m/z (intensité relative) : 219(22)($\text{M})^+$, 204(2), 188(5), 158(6), 57(100).

Analyse calculée pour $C_{13}H_{17}NO_2$, C : 71,21 ; H : 7,81 ; N : 6,39. Trouvée, C : 70,95 ; H : 8,11 ; N : 6,39.

51a : A



$Eb_{0,03 \text{ mbar}} = 80^\circ$. 90 %

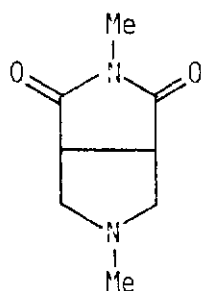
RMN 1H ($CDCl_3$, 80 MHz), p 124

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 25 MHz), p 128

SM, $(M)^+$, $C_{15}H_{19}NO_4$, masse calculée : 277,1314 ; masse mesurée : 277,1330.
m/z (intensité relative) : 277(12) $(M)^+$, 246(11), 245(10), 218(7), 57(100).

Analyse calculée pour $C_{15}H_{19}NO_4$, C : 64,97 ; H : 6,91 ; N : 5,05. Trouvée, C : 64,64 ; H : 6,89 ; N : 5,17.

52a : A



$Eb_{0,04 \text{ mbar}} = 70-80^\circ$.
F = 71-72°. 63 %

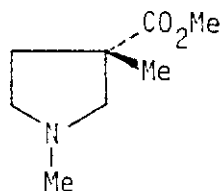
RMN 1H (C_6D_6 , 300 MHz), p 123

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 20 MHz), p 128

SM, $(M)^+$, $C_8H_{12}N_2O_2$, masse calculée : 168,0899 ; masse mesurée : 168,0895.
m/z (intensité relative) : 168(51) $(M)^+$, 167(47), 82(32), 57(100).

Analyse calculée pour $C_8H_{12}N_2O_2$, C : 57,13 ; H : 7,19 ; N : 16,65. Trouvée, C : 57,09 ; H : 7,24 ; N : 16,57.

53 : A, sans séparateur de Dean et Stark.



Eb_{18} mbars = 90-100°. 72 %

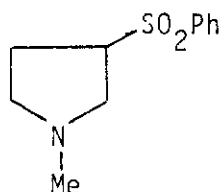
RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz), p 121

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 20 MHz), p 129

SM, $(M)^+$, $C_8H_{15}NO_2$ masse calculée : 157,1103 ; masse mesurée : 157,1106.

m/z (intensité relative) : 157(21) $(M)^+$, 142(11), 126(6), 98(19), 82(7), 57(100).

54 : A



$Eb_{0,03}$ mbar = 120-125°. 75 %

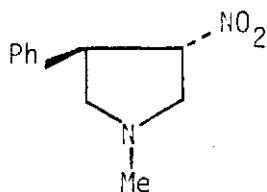

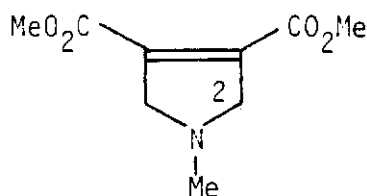
RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz), p 120

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 20 MHz), p 129

SM, $(M)^+$, $C_{11}H_{15}NO_2S$, masse calculée : 225,0823 ; masse mesurée : 225,0817.

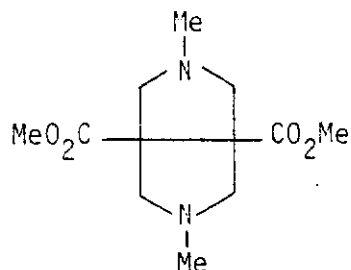
m/z (intensité relative) : 225(<1) $(M)^+$, 83(100) $(\frac{N}{Me})^+$, 57(8), 42(38).

Analyse calculée pour $C_{11}H_{15}NO_2S$, C : 58,53 ; H : 6,71 ; N : 6,22. Trouvée, C : 58,53 ; H : 6,98 ; N : 6,11.

55 : AEb_{0,03} mbar = 95-100°. 86 %RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz), p 123RMN ¹³C (CDCl₃, 20 MHz), p 129SM, (M)⁺, C₁₁H₁₄N₂O₂, masse calculée : 206,1055 ; masse mesurée : 206,1041.m/z (intensité relative) : 206(1)(M)⁺, 160(37)(M·NO₂)⁺, 129(3)(M·C₆H₅)⁺, 117(100)(Ph-)⁺, 57(7).56 : A, avec 250 ml de toluène à 110°, pendant une heure.56/57 = 6/1Chromatographie (SiO₂,CH₃CN, R_f = 0,65).Eb_{0,04} mbar = 75°. 75 %RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz) δ 2,45 (N-Me, 3H, s) ; 3,77 (CO₂Me, H₂, 10 H, 2s).RMN ¹³C (CDCl₃, 20 MHz), p 129SM, (M)⁺, C₉H₁₃NO₄, masse calculée : 199,0844 ; masse mesurée : 199,0840.m/z (intensité relative) : 199(25)(M)⁺, 197(12)(M-H₂)⁺, 167(79)(M-MeOH)⁺, 140(56)(M·CO₂Me)⁺, 136(27), 108(92)((M·CO₂Me)-MeOH)⁺, 81(100)(M-2·CO₂Me)⁺.Analyse calculée pour C₉H₁₃NO₄, C : 54,26 ; H : 6,58 ; N : 7,03. Trouvée, C : 54,00 ; H : 6,84 ; N : 7,16.

57 : A

Avec addition régulière pendant 3 heures de 2 g (0,022 mole) de sarcosine et 2 g (0,067 mole) de paraformaldéhyde, 57 est décomposé lors de la chromatographie sur colonne de silice. Les données spectroscopiques ont été obtenues sur le mélange distillé. Rdt = 87 %. $\frac{56}{57} = 1/6,7$.

Eb_{0,04 mbar} = 75-80°.

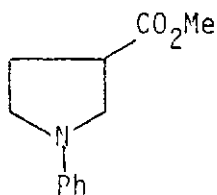
RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz) δ 2,35 (2NMe, 6H, s) ; 2,75 (4H, d, J = 9,4 Hz) ; 3,05 (4H, d, J = 9,4 Hz) ; 3,67 (2CO₂Me, 6H, s).

RMN ¹³C (CDCl₃, 20 MHz), p 129

SM, (M)⁺, C₁₂H₂₀N₂O₄, masse calculée : 256,1423 ; masse mesurée : 256,1420.
m/z (intensité relative) : 256(13)(M)⁺, 225(5), 167(85), 140(56), 109(68), 108(100), 81(87), 58(68).


47b

1 g (6,13 mmoles) de N-phényl oxazolidinone-5 71b et 1,05 g (12,26 mmoles) d'acrylate de méthyle dans 3 ml de toluène anhydre sont chauffés à 110° en tube scellé pendant 2 heures. Après refroidissement, le solvant et l'excès d'acrylate sont évaporés.

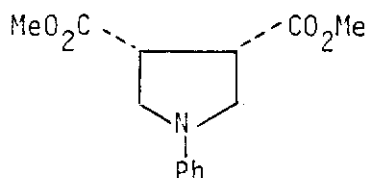
Eb_{0,05 mbar} = 110-120°. 43 %

RMN ^1H (C_6D_6 , 80 MHz) δ 1,55-2,23 (2H, m) ; 2,50-3,57 (5H, m) ; 3,33 (3H, s) ; 6,42 (2H, m) ; 6,70 (1H, m) ; 7,23 (2H, m).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 20 MHz), p 131

SM, $(\text{M})^+$, $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$, masse calculée : 205,1103 ; masse mesurée : 205,1098.
 m/z (intensité relative) : 205(100)($\text{M})^+$, 190(44)($\text{M}-\text{CH}_3$) $^+$, 174(17)($\text{M}-\text{OMe}$) $^+$,
 146(16)($\text{M}-\text{CO}_2\text{Me}$) $^+$, 144(17)( $)^+$, 119(38)($\text{H}_2\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2$) $^+$, 106(48)(PhNCH_3) $^+$,
 91(69)($\text{C}_6\text{H}_5\text{N}$) $^+$.

48b : B



F = 75° (MeOH). 77 %

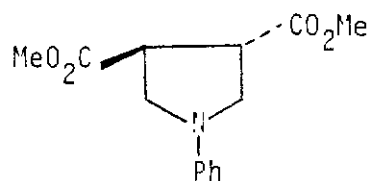
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3,43 (2H, m) ; 3,62 (2H, m) ; 3,70 (6H, s) ; 3,71 (2H, m) ; 6,55 (2H, m) ; 6,74 (1H, m) ; 7,23 (2H, m).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), p 131

SM, $(\text{M})^+$, $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4$, masse calculée : 263,1157 ; masse mesurée : 263,1150.
 m/z (intensité relative) : 263(100)($\text{M})^+$, 248(3), 232(10), 204(15), 144(55),
 119(12), 91(50).

Analyse calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4$, C : 63,86 ; H : 6,51 ; N : 5,32. Trouvée,
 C : 63,84 ; H : 6,57 ; N : 5,54.

49b : B



F = 102° (MeOH). 75 %.

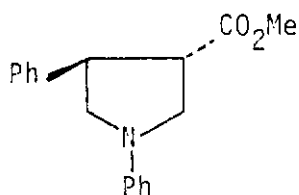
RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz) δ 3,41-3,75 (6H, m) ; 3,76 (6H, s) ; 6,45-6,88 (3H, m) ; 7,23 (2H, m).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 20 MHz), p 131

SM, $(\text{M})^+$, $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4$, masse calculée : 263,1157 ; masse mesurée : 263,1156. m/z (intensité relative) : 263(100) $(\text{M})^+$, 248(3), 230(5), 202(22), 144(49), 119(24), 91(50).

Analyse calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4$, C : 63,86 ; H : 6,51 ; N : 5,32. Trouvée, C : 63,66 ; H : 6,42 ; N : 5,48.

50b : B



F = 61-62° (MeOH). 71 %

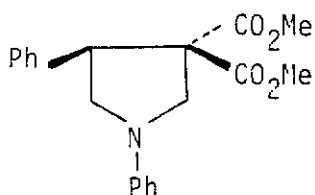
RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz) δ 3,60 (3H, s) ; 3,05-3,90 (6H, m) ; 6,40-7,35 (10 H, m).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 20 MHz), p 131

SM, $(\text{M})^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$, masse calculée : 281,1416 ; masse mesurée : 281,1435. m/z (intensité relative) : 281(61) $(\text{M})^+$, 266(3), 250(4), 195(26), 144(3), 119(71), 91(100).

Analyse calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$, C : 76,86 ; H : 6,81 ; N : 4,98. Trouvée, C : 76,55 ; H : 6,87 ; N : 5,09.

51b : B



F = 100° (MeOH). 71 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz) δ 3,37 (3H, s) ; 3,62 (1H, dd, $J = 3,3 ; 9,5$ Hz) ; 3,75 (3H, s) ; 3,88 (1H, d, $J = 10,5$ Hz) ; 3,99 (1H, dd, $J = 6,8 ; 9,5$ Hz) ; 4,22 (1H, d, $J = 10,5$ Hz) ; 4,27 (1H, dd, $J = 3,3 ; 6,8$ Hz) ; 6,52-6,91 (3H, m) ; 7,07-7,45 (7H, m).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 20 MHz), p 131

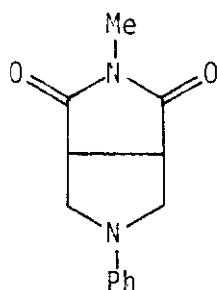
SM, $(\text{M})^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4$, masse calculée : 339,1470 ; masse mesurée : 339,1469.
m/z (intensité relative) : 339(75) $(\text{M})^+$, 308(5), 280(6), 220(12), 203(40), 144(7), 119(65), 91(100).

Analyse calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4$, C : 70,79 ; H : 6,24 ; N : 4,13. Trouvée, C : 70,97 ; H : 6,24 ; N : 4,32.

52b


a) B. F = 159° (MeOH). 85 % .

b) 1 g (6,13 mmoles) de N-phényl oxazolidinone-5 71b, 0,68 g (6,13 mmoles) de N-méthyl maleimide sont chauffés dans 100 ml de toluène anhydre à 110° pendant 2 heures. Après évaporation du toluène et recristallisation dans le méthanol, 52b est obtenu avec 80 % de rendement.

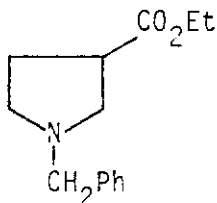


RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz) δ 2,95 (3H, s) ; 2,90-3,48 (4H, m) ; 3,95 (2H, m) ; 6,60-7,37 (5H, m).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 20 MHz), p 131

SM, $(\text{M})^+$, $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$, masse calculée : 230,1055 ; masse mesurée : 230,1055.
m/z (intensité relative) : 230(100) $(\text{M})^+$, 144(19) ( $)^+$, 119(26), 91(67).

Analyse calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$, C : 67,81 ; H : 6,13 ; N : 12,17. Trouvée, C : 67,61 ; H : 6,15 ; N : 12,16.

47c : CEb_{0,03 mbar} = 80°. 71 %

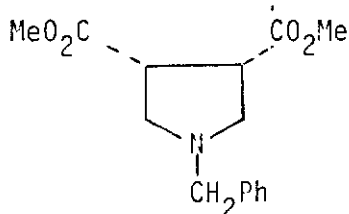
L'oxazolidine 58c, formée à 5 % par rapport à 45c est séparée par distillation.

RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz) δ 1,17 (3H, t) ; 1,70-2,25 (2H, m) ; 2,30-3,15 (5H, m) ; 3,57 (2H, s) ; 4,08 (2H, q) ; 7,12-7,47 (5H, m).

RMN ¹³C (CDCl₃, 20 MHz), p 132

SM, (M)⁺, C₁₄H₁₉NO₂, masse calculée : 233,1415 ; masse mesurée : 233,1401.
m/z (intensité relative) : 233(6)(M)⁺, 232(6)(M-H)⁺, 204(10), 188(19), 142(62), 133(10)(H₂C-N-CH₂)⁺, 91(100)(C₇H₇)⁺

Analyse calculée pour C₁₄H₁₉NO₂, C : 72,07 ; H : 8,21 ; N : 6,00. Trouvée, C : 72,07 ; H : 8,11 ; N : 5,93.

48c : CEb_{0,05 mbar} = 105-110°. 66 %

L'oxazolidine 58c, formée à 5 % par rapport à 45c, est séparée par distillation.

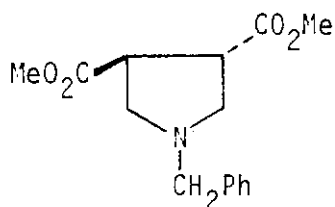
RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz) δ 2,62-2,95 (2H, m) ; 3,02-3,50 (4H, m) ; 3,65 (8H, 2s) ; 7,18-7,37 (5H, m).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 20 MHz), p 132

SM, $(\text{M})^+$, $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$, masse calculée : 277,1314 ; masse mesurée : 277,1303.
m/z (intensité relative) : 277(6)($\text{M})^+$, 246(20), 186(45), 154(21), 132(16), 126(9), 91(100).

Analyse calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$, C : 64,97 ; H : 6,91 ; N : 5,05. Trouvée, C : 65,09 ; H : 6,94 ; N : 5,15.

49c : C



$\text{Eb}_{0,03 \text{ mbar}} = 100-105^\circ$
63 %

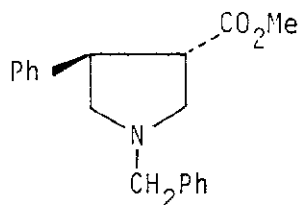
L'oxazolidine 58c, formée à 5 % par rapport à 45c est séparée par distillation.

RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz) δ 2,62-3,05 (4H, m) ; 3,45 (2H, m) ; 3,60 (2H, s) ; 3,68 (6H, s) ; 7,19-7,37 (5H, m).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 20 MHz), p 132

SM, $(\text{M})^+$, $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$, masse calculée : 277,1314 ; masse mesurée : 277,1303.
m/z (intensité relative) : 277(5)($\text{M})^+$, 246(18), 186(18), 154(55), 132(9), 91(100).

Analyse calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$, C : 64,97 ; H : 6,91 ; N : 5,05. Trouvée, C : 64,68 ; H : 6,98 ; N : 4,95.

50c : C

Eb_{0,03 mbar} = 115-120°.
66 %

L'oxazolidine 58c, formée à 20 % par rapport à 45c, est séparée par distillation.

RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz) δ 2,59-3,22 (6H, m) ; 3,60 (3H, s) ; 3,62 (2H, s) ; 7,10-7,50 (10 H, m).

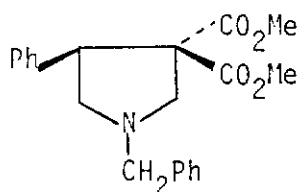
RMN ¹³C (CDCl₃, 20 MHz), p 132

SM, (M)⁺, C₁₉H₂₁NO₂, masse calculée : 295,1572 ; masse mesurée : 295,1557.
m/z (intensité relative) : 295(11)(M)⁺, 264(7)(M-OMe)⁺, 204(71)(M-CH₂Ph)⁺, 133(42), 132(31), 91(100).

Analyse calculée pour C₁₉H₂₁NO₂, C : 77,26 ; H : 7,17 ; N : 4,74. Trouvée, C : 77,39 ; H : 7,17 ; N : 4,78.

51c

0,2 g (1,13 mmole) de N-benzyl oxazolidinone-5 71c et 0,25 g (1,13 mmole) de benzylidène malonate de méthyle sont chauffés au reflux dans 50 ml de benzène pendant 2 heures. Le solvant est évaporé et le résidu est distillé au four tubulaire Büchi.



Eb_{0,03 mbar} = 140-150°.
56 %

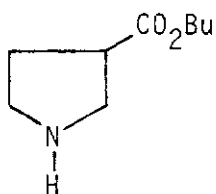
RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz) δ 2,69 (1H, dd, $J = 7,2 ; 9,2$ Hz) ; 3,01 (3H, s) ; 3,05 (1H, d, $J = 10,3$ Hz) ; 3,09 (1H, dd, $J = 7,2 ; 9,2$ Hz) ; 3,52 (1H, d, $J = 10,3$ Hz) ; 3,69 (2H, s) ; 3,71 (3H, s) ; 4,35 (1H, dd, $J = 7,2 ; 7,2$ Hz) ; 7,00-7,50 (10 H, m).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 20 MHz), p 132

SM, $(\text{M})^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_4$, masse calculée : 353,1627 ; masse mesurée : 353,1640.
m/z (intensité relative) : 353(18)($\text{M})^+$, 294(3), 262(100), 202(11), 133(28), 91(87).

Analyse calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_4$, C : 71,37 ; H : 6,56 ; N : 3,96. Trouvée, C : 71,52 ; H : 6,51 ; N : 3,93.

47d : D



Rdt = 98 % (RMN).

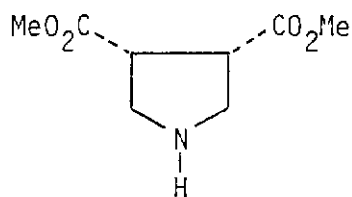
RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz) δ 0,92 (3H, t) ; 1,20-1,90 (4H, m) ; 1,90-2,35 (2H, m) ; 2,45-3,17 (4H, m) ; 3,25 (1H, s) ; 3,43 (1H, m) ; 4,10 (2H, t).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), p 133

SM, $(\text{M})^+$, $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2$, masse calculée : 171,1259 ; masse mesurée : 171,1265.
m/z (intensité relative) : 171(9)($\text{M})^+$, 129(100), 114(48), 112(41), 43(78)
 $(\text{H}_2\text{C}-\overset{\text{H}}{\text{N}}-\text{CH}_2)^+$.

IR (film) : 3460, 1740 cm^{-1} .

48d : D



Rdt = 85 % (RMN)

Obtenu avec 49d dans le rapport $\frac{48d}{49d} = 2,7/1$; nous avons pu vérifier que le maléate de méthyle est isomérisé à 20 % en fumarate après 4 heures de reflux en présence de 49d seul.

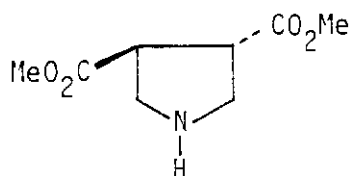
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2,84 (2H, m) ; 3,17 (2H, m) ; 3,28 (2H, m) ; 3,35 (1H, s) ; 3,66 (6H, s).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 20 MHz), p 133

SM, $(\text{M})^+$, $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_4$, masse calculée : 187,0844 ; masse mesurée : 187,0844.
m/z (intensité relative) : 187(17)($\text{M})^+$, 156(29), 142(69), 43(100).

IR (film) : 3445, 1730 cm^{-1} .

49d : D



Rdt = 85 % (RMN).

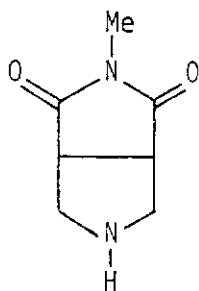
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2,85 (2H, m) ; 3,00 (2H, m) ; 3,20 (1H, m) ; 3,44 (2H, m) ; 3,76 (6H, s).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 20 MHz), p 133

SM, $(\text{M})^+$, $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_4$, masse calculée : 187,0844 ; masse mesurée : 187,0844.
m/z (intensité relative) : 187(7)($\text{M})^+$, 156(29), 142(39), 43(100).

IR (film) : 3445, 1730 cm^{-1} .

52d : la méthode D est utilisée avec modification des quantités de glycine (4,5 g) et de paraformaldéhyde (3,6 g) à ajouter.



Rdt = 78 % (RMN).

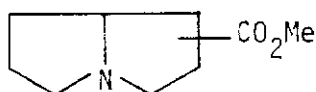
RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz) δ 2,05-2,47 (3H, m) ; 3,00 (3H, s) ; 2,79-3,58 (4H, m).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 20 MHz), p 133

SM, $(\text{M})^+$, $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$, masse calculée : 154,0742 ; masse mesurée : 154,0730.

2. Pyrrolizidines 59-66

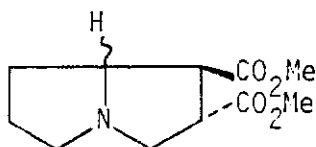
59-62 : méthode A avec 2 g (0,017 mole) de proline, sans séparateur de Dean et Stark



$\text{Eb}_{18\text{ mbars}} = 100-110^\circ$. 70 %
59/60/61/62 = 1/1/1/1

SM, $(\text{M})^+$, $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2$, masse calculée : 169,1103 ; masse mesurée : 169,1105.
 Analyse calculée pour $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2$, C : 63,88 ; H : 8,93 ; N : 8,28. Trouvée, C : 63,55 ; H : 8,95 ; N : 8,17.

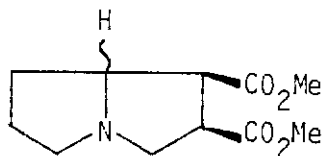
63-64 : A avec 2 g (0,017 mole) de proline



$\text{Eb}_{0,04\text{ mbar}} = 90^\circ$.
 77 %
63/64 = 1/1

SM, $(\text{M})^+$, $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_4$, masse calculée : 227,1157 ; masse mesurée : 227,1156.
 Analyse calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_4$, C : 58,13 ; H : 7,54 ; N : 6,16. Trouvée, C : 58,49 ; H : 7,71 ; N : 6,37.

65-66 : A avec 2 g (0,017 mole) de proline.



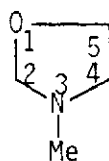
$Eb_{0,04 \text{ mbar}} = 80^\circ$. 72 %
65/66 = 1/1

SM, (M)⁺, C₁₁H₁₇NO₄, masse calculée : 227,1157 ; masse mesurée : 227,1156.
 Analyse calculée pour C₁₁H₁₇NO₄, C : 58,13 ; H : 7,54 ; N : 6,16. Trouvée,
 C : 57,98 ; H : 7,67 ; N : 6,38.

3. Oxazolidines 58a-c

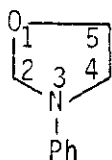
58a

Le chauffage à 80° sous agitation de 2 g (0,022 mole) de sarcosine et de 2 g (0,067 mole) de paraformaldéhyde dans 250 ml de benzène ne permet pas d'isoler l'oxazolidine 58a dont le point d'ébullition ($Eb = 100^\circ$)(62) est trop proche de celui du solvant. Dans les mêmes conditions, dans 15 ml de C₆D₆, la RMN ¹H de 58a a pu être obtenue.



RMN ¹H (C₆D₆, 80 MHz) δ 2,09 (3H, s) ; 2,46 (2H₄, t) ; 3,53 (2H₅, t) ; 4,08 (2H₂, s).

58b : suivant la méthode B (sans alcène), 58b est récupéré avec un faible rendement.



Eb_2 mbars = 94° .
 $F = 26-27^\circ$. 10 %

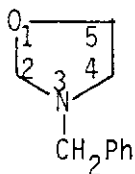
RMN 1H ($CDCl_3$, 80 MHz) δ 3,40 ($2H_4$, t) ; 4,15 ($2H_5$, t) ; 4,82 ($2H_2$, s) ; 6,37-7,40 (5H, m).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 20 MHz) δ 46,2 (C_4 , t, $J = 142$ Hz) ; 67,3 (C_5 , t, $J = 149$ Hz) ; 81,2 (C_2 , t, $J = 157$ Hz).

SM, $(M)^+$, $C_9H_{11}NO$, masse calculée : 149,0840 ; masse mesurée : 149,0838.

m/z (intensité relative) : 149(100) $(M)^+$, 148(92), 120(34), 106(42), 104(20), 91(89), 77(62).

58c : suivant la méthode C (sans alcène)



$Eb_{0,6}$ mbar = $90-100^\circ$.
 90 %

RMN 1H ($CDCl_3$, 80 MHz) δ 2,98 ($2H_4$, t) ; 3,67 (2H, s) ; 3,78 ($2H_5$, t) ; 4,29 ($2H_2$, s) ; 7,15-7,47 (5H, m).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 20 MHz) δ 52,0 (C_4 , t, $J = 141$ Hz) ; 58,1 ($\underline{CH_2}Ph$, t, $J = 134$ Hz) ; 63,4 (C_5 , t, $J = 151$ Hz) ; 86,6 (C_2 , t, $J = 157$ Hz).

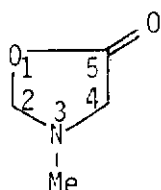
SM, $(M)^+$, $C_{10}H_{13}NO$, masse calculée : 163,0997 ; masse mesurée : 163,0993.

m/z (intensité relative) : 163(5) $(M)^+$, 162(17), 134(6), 105(4), 91(100), 86(6), 77(4), 72(54).

Analyse calculée pour $C_{10}H_{13}NO$, C : 73,59 ; H : 8,03 ; N : 8,58. Trouvée, C : 73,87 ; H : 8,17 ; N : 8,60.

4. Oxazolidinones-5 71a-c, e

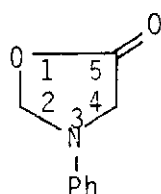
71a : suivant la méthode A (sans alcène), à 55° (température du bain) pendant 2 heures, sous atmosphère d'azote. La solution est refroidie et le paraformaldéhyde est filtré sur verre fritté par surpression d'azote. Le solvant est ensuite éliminé à l'évaporateur rotatif. Une fois le benzène éliminé, le retour à pression atmosphérique est obtenu par un courant d'azote. 71a se présente sous la forme d'une huile claire qui s'hydrolyse très rapidement au contact de l'humidité de l'air.



8 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz) δ 2,50 (NMe, s) ; 3,30 (2H_4 , s) ; 4,82 (2H_2 , s).
IR (CHCl_3) : 1789 cm^{-1} .

71b : suivant la méthode B (sans alcène) dans 250 ml de benzène, 1 heure à 80°. Après filtration et évaporation du solvant, 71b est obtenu analytiquement pur. Ce composé est également sensible à l'humidité de l'air ; il peut être conservé cependant plusieurs mois sous atmosphère inerte à 0°.



F = 89-90°. 96 %.

RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz) δ 3,89 (2H₄, s) ; 5,32 (2H₂, s) ; 6,49-7,29 (5H, m).

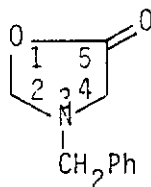
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 20 MHz) δ 46,4 (C₄, t, J = 146 Hz) ; 81,6 (C₂, t, J = 163 Hz) ; 171,0 (C₅, s).

SM, (M)⁺, C₉H₉NO₂, masse calculée : 163,0633 ; masse mesurée : 163,0631.
m/z (intensité relative) : 163(61)(M)⁺, 119(39)(M-CO₂)⁺, 105(55), 91(100) (C₆H₅N)⁺, 77(65), 44(29).

Analyse calculée pour C₉H₉NO₂, C : 66,25 ; H : 5,56 ; N : 8,58. Trouvée, C : 66,46 ; H : 5,83 ; N : 8,88.

IR (CHCl_3) : 1810 cm^{-1} .

71c : suivant la méthode C (sans alcène), pendant 2 heures, à 55° sous atmosphère inerte. Après filtration et évaporation du solvant, 71c est obtenu quantitativement sous la forme d'huile incolore qui est conservée sous atmosphère inerte.



100 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz) δ 3,27 (2H₄, s) ; 3,74 (CH₂Ph, s) ; 4,75 (2H₂, s) ; 7,02-7,50 (5H, m).

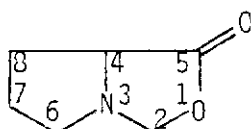
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 20 MHz) δ 52,5 (C₄, t, J = 143 Hz) ; 58,6 (CH₂Ph, t, J = 139 Hz) ; 87,2 (C₂, t, J = 163 Hz) ; 174,0 (C₅, s).

SM, (M)⁺, C₁₀H₁₁NO₂, masse calculée : 177,0790 ; masse mesurée : 177,0789.
m/z (intensité relative) : 177(5)(M)⁺, 133(9)(M-CO₂)⁺, 91(100)(C₇H₇)⁺, 44(17).

IR (CHCl_3) : 1788 cm^{-1} .

71e

Obtenu par chauffage à 55° sous atmosphère inerte, pendant 2 heures et sous agitation, de 2 g (0,017 mole) de proline avec 2 g (0,067 mole) de paraformaldéhyde dans 250 ml de benzène anhydre.



32 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 0°C) δ 1,87 (2H, dddd, $J = 5,0 ; 7,5 ; 7,5 ; 8,5$ Hz) ; 2,12 (1H, dddd, $J = 3,3 ; 7,5 ; 7,5 ; 13$ Hz) ; 2,24 (1H, dddd, $J = 7,5 ; 7,5 ; 8,9 ; 13$ Hz) ; 2,73 (1H, ddd, $J = 8,5 ; 8,5 ; 9,5$ Hz) ; 3,26 (1H, ddd, $J = 5,0 ; 5,0 ; 9,5$ Hz) ; 3,82 (1H, dd, $J = 3,3 ; 8,9$ Hz) ; 5,03 (1H, d, $J = 7,2$ Hz) ; 5,14 (1H, d, 7,2 Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 0°C) δ 25,4 (C_7 ou C_8 , t, $J = 131$ Hz) ; 27,6 (C_7 ou C_8 , t, $J = 131$ Hz) ; 54,3 (C_6 , t, $J = 140$ Hz) ; 62,2 (C_4 , d, $J = 148$ Hz) ; 87,4 (C_2 , t, $J = 165$ Hz) ; 178,7 (C_5 , s).

SM, $(\text{M})^+$, $\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_2$, masse calculée : 127,0633 ; masse mesurée : 127,0620.
 m/z (intensité relative) : 127(10) $(\text{M})^+$, 98(18), 83(96) $(\text{M}-\text{CO}_2)^+$, 82 (100).
 IR (CHCl_3) : 1780 cm^{-1} .

N-benzoyl-oxazolidinone-5 71f : préparée selon la littérature (59).

5. Thermolyse de 71b

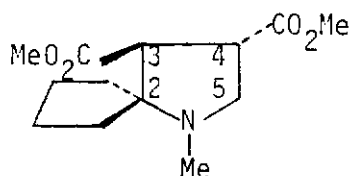
0,3 g (1,83 mmole) de 71b et 0,05 g (1,5 eq, 2,77 mmoles) d'eau dans 3 ml de toluène sont chauffés à 110° pendant 3 heures en tube scellé. Après refroidissement, séchage sur MgSO_4 et évaporation du solvant, la N-méthylaniline 73 (18 %) et 58b (43 %) sont obtenus et ont été identifiés par comparaison des spectres RMN ^1H et IR avec ceux d'échantillons authentiques.

II. AUTRES COMPOSES CARBONYLES ET REACTIONS INTRAMOLECULAIRES

1. Pyrrolidines 74 et 75

2 g (0,022 mole) de sarcosine, 0,84 g (0,01 mole) de cyclopentanoné et 1,44 g (0,01 mole) de fumarate ou de maléate de méthyle, sont chauffés pendant 3 heures sous agitation dans 250 ml de toluène. Après refroidissement et filtration, le solvant est évaporé et le résidu distillé au four tubulaire.

74



$Eb_{0,03 \text{ mbar}} = 80-90^\circ$.
74 %.

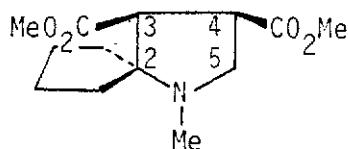
RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz), p 124

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 25,2 (t, $J = 132$ Hz) ; 25,3 (t, $J = 129$ Hz) ; 25,9 (t, $J = 132$ Hz) ; 33,9 (t, $J = 127$ Hz) ; 34,2 (N-Me, q, $J = 133$ Hz) ; 43,2 (C_4 , d, $J = 129$ Hz) ; 51,7 (CO₂Me, q, $J = 147$ Hz) ; 52,1 (CO₂Me, q, $J = 147$ Hz) ; 55,2 (C_5 , t, $J = 137$ Hz) ; 57,0 (C_3 , d, $J = 134$ Hz) ; 75,0 (C_2 , s) ; 173,0 (COOMe, s) ; 174,3 (COOMe, s).

SM, $(M)^+$, $C_{13}H_{21}NO_4$, masse calculée : 255,1471 ; masse mesurée : 255,1475.

m/z (intensité relative) : 255(17)(M) $^+$, 226(38), 224(16)($M \cdot OCH_3$) $^+$, 213(10), 196(100)($M \cdot CO_2Me$) $^+$, 168(27), 108(21).

Analyse calculée pour $C_{13}H_{21}NO_4$, C : 61,16 ; H : 8,29 ; N : 5,49. Trouvée, C : 60,94 ; H : 8,39 ; N : 5,49.

75

Eb_{0,03} mbar = 90°.
78 %.

74/75 = 1/5,7

RMN ¹H (C₆D₆, 300 MHz), p 125

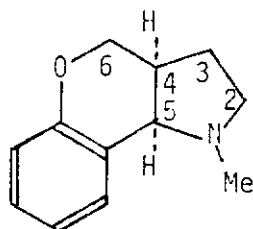
RMN ¹³C (CDCl₃, 20 MHz) δ 24,9 (t, J = 126 Hz) ; 25,0 (t, J = 126 Hz) ; 29,4 (t, J = 129 Hz) ; 32,2 (t, J = 129 Hz) ; 34,5 (NMe, q, J = 133 Hz) ; 43,2 (C₄, d, J = 132 Hz) ; 51,4 (CO₂Me, q, J = 147 Hz) ; 51,8 (CO₂Me, q, J = 147 Hz) ; 54,9 (C₅, t, J = 143 Hz) ; 56,2 (C₃, d, J = 136 Hz) ; 75,2 (C₂, s) ; 172,4 (COOMe, s) ; 173,1 (COOMe, s).

SM, (M)⁺, C₁₃H₂₁NO₄, masse calculée : 255,1471 ; masse trouvée : 255,1483.
m/z (intensité relative) : 255(15)(M)⁺, 226(75), 196(100)(M-CO₂Me)⁺, 168(27), 164(18), 108(27), 94(18).

Analyse calculée pour C₁₃H₂₁NO₄, C : 61,16 ; H : 8,29 ; N : 5,49. Trouvée, C : 61,08 ; H : 8,42 ; N : 5,43.

2. Pyrrolidines 76-78

Obtenues par chauffage à 110° sous agitation pendant 6 heures de 1,62 g (0,01 mole) d'aldéhyde O-allyl salicylique avec 0,02 mole d'α-amino acide dans 250 ml de toluène. Après refroidissement, filtration et évaporation, le résidu est distillé sous pression réduite.

76

Eb_{0,04} mbar = 65° . 72 %.

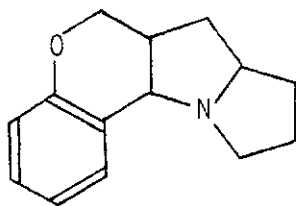
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), p 125

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 20 MHz) δ 24,8 (C_3 , t, $J = 127$ Hz) ; 34,9 (C_4 , d, $J = 139$ Hz) ; 40,0 (N-Me, q, $J = 133$ Hz) ; 54,9 (C_2 , t, $J = 138$ Hz) ; 62,6 (C_5 , d, $J = 140$ Hz) ; 67,7 (C_6 , t, $J = 120$ Hz) ; 117,1 (d, $J = 160$ Hz) ; 119,9 (d, $J = 161$ Hz) ; 121,6 (s) ; 128,8 (d, $J = 160$ Hz) ; 131,5 (d, $J = 156$ Hz) ; 155,4 (s).

SM, $(\text{M})^+$, $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$, masse calculée : 189,1154 ; masse mesurée : 189,1157.
 m/z (intensité relative) : 189(60)(M^+), 188(57)($\text{M}-\text{H}^+$), 131(54), 92(21), 91(41), 44(100), 42(18).

Analyse calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$, C : 76,16 ; H : 7,99 ; N : 7,40. Trouvée, C : 76,41 ; H : 8,01 ; N : 7,42.

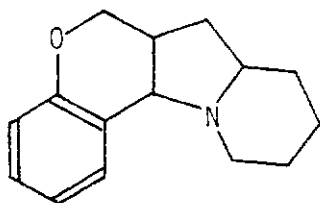
77



$\text{Eb}_{0,03 \text{ mbar}} = 80^\circ$. 50 %.

SM, $(\text{M})^+$, $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}$, masse calculée : 215,1310 ; masse mesurée : 215,1326.
 Analyse calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}$, H : 7,96 ; N : 6,51. Trouvée, H : 8,04 ; N : 6,37.

78



$\text{Eb}_{0,03 \text{ mbar}} = 100-110^\circ$.
 50 %

SM, $(\text{M})^+$, $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}$, masse calculée : 229,1467 ; masse mesurée : 229,1474.
 Analyse calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}$, C : 78,56 ; H : 8,35 ; N : 6,11. Trouvée, C : 78,38 ; H : 8,10 ; N : 6,04.

PARTIE IV

Cycloréversion d'oxazolidines.

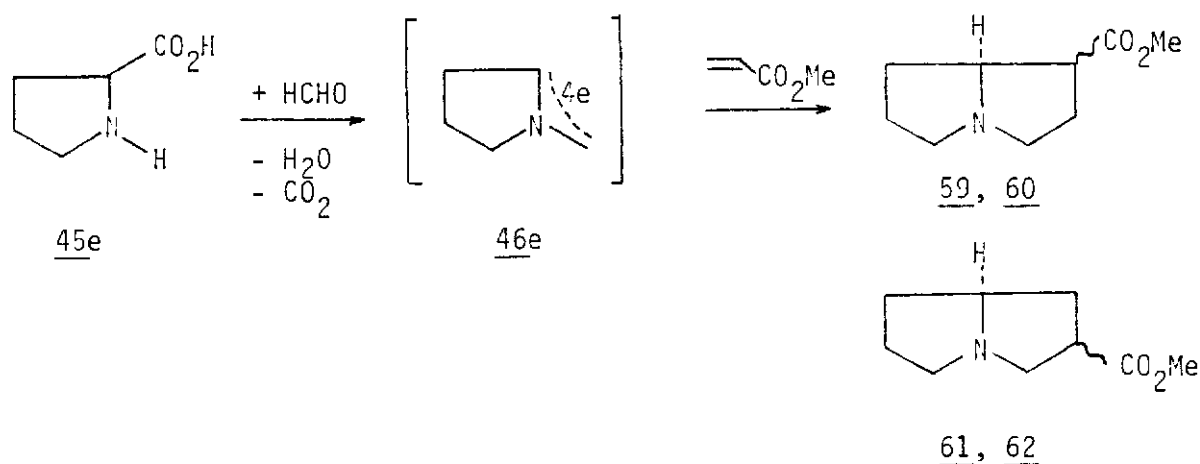
Les ylures d'azométhine non stabilisés sont des synthons intéressants pour la synthèse de pyrrolidines et de pyrrolizidines naturelles diversement substituées.

Cependant, comme nous l'avons signalé précédemment, leurs réactions intermoléculaires présentent les limitations suivantes :

- les ylures d'azométhine ont en général une réactivité faible vis à vis des dipolarophiles non activés du type éther de vinyle ou alcool allylique.

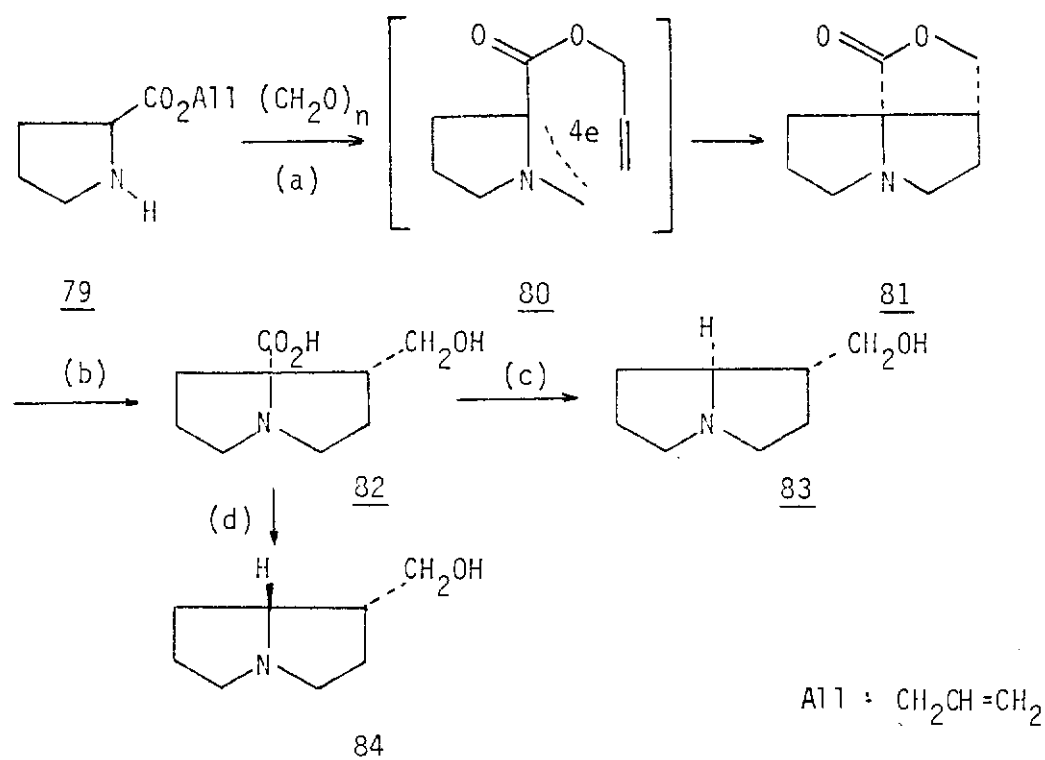
- le régio et le stéréocontrôle de la réaction de cycloaddition ne sont pas satisfaisants.

Par exemple, l'ylure d'azométhine 46e formé in situ à partir de la proline 45e et du formaldéhyde donne, par réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 avec l'acrylate de méthyle, les quatre pyrrolidines 59-62 résultant des deux sens d'addition et des deux approches endo et exo.

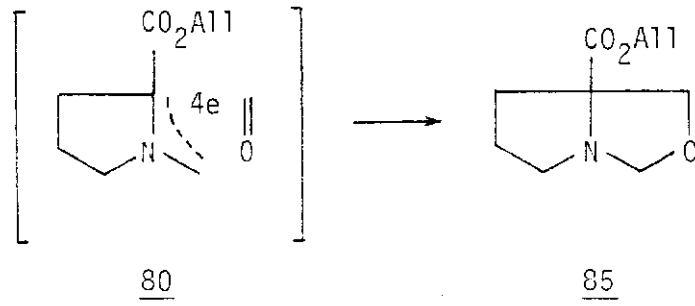


Pour les réactions intramoléculaires, en fonction de la longueur de la chaîne reliant l'ylure d'azométhine à l'insaturation, il est possible de contrôler le sens d'addition et la stéréochimie des produits formés. C'est la voie que nous avons tenté de développer.

Nous nous sommes fixé pour objectif de synthétiser deux alcaloïdes de la famille des pyrrolizidines, la (\pm) Trachelanthamidine 83 et le (\pm) Isoretronécanol 84, avec pour étape-clé, la cycloaddition intramoléculaire de l'ylure d'azométhine 80, selon le schéma suivant :



La réaction (a) du prolinatate d'allyle avec le paraformaldéhyde ne conduit pas à la pyrrolizidine 81. L'ylure d'azométhine intermédiaire 80 réagit préférentiellement avec une deuxième molécule de formaldéhyde et donne l'oxazolidine 85 (60 %).

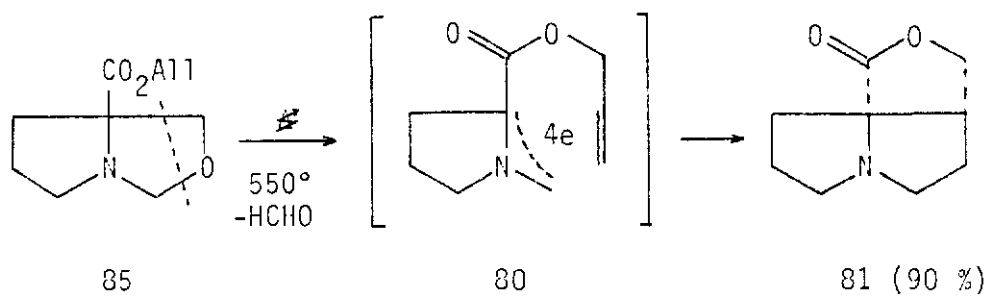


Dans la partie qui suit, nous montrons que les oxazolidines sont des précurseurs d'ylures d'azométhine.

Chapitre 1. Cycloréversion d'oxazolidines dérivées
d' α -amino esters allyliques.

Piégeage intramoléculaire de l'ylure d'azométhine.

Le passage de l'oxazolidine 85 à la pyrrolizidine 81 a pu être effectué par réaction de thermolyse éclair à 550° :



La première étape de cette réaction est vraisemblablement la cycloréversion de 85 qui élimine une molécule de formaldéhyde. En phase gazeuse, les recombinaisons intermoléculaires sont défavorisées et l'ylure d'azométhine 80, par une réaction de cycloaddition intramoléculaire avec la double liaison portée par le groupe ester, donne l'adduit 81.

La thermolyse éclair est maintenant une technique bien connue et assez largement utilisée. Elle consiste à faire passer sous vide poussé ($P \approx 5 \cdot 10^{-3}$ torr) un flux gazeux au travers d'un four chauffé à haute température (Schéma 1). Le piège d'air liquide placé juste à la sortie du four remplit deux fonctions : piéger les espèces formées et assurer un vide cryogénique (pour une revue sur ce sujet, voir (63)).

Le montage utilisé, schématisé ci-dessous, a été conçu par J.M. DENIS et J.L. RIPOLL. La technique opératoire est décrite dans la partie expérimentale.

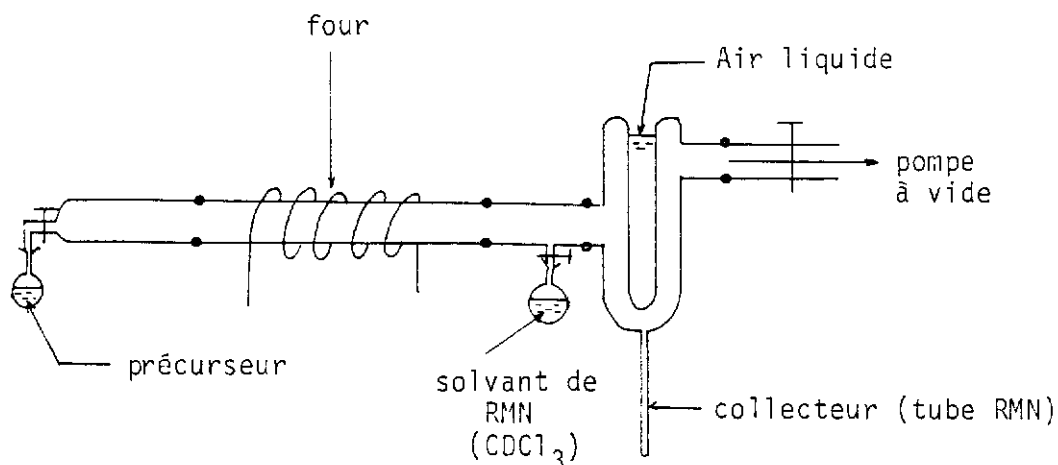
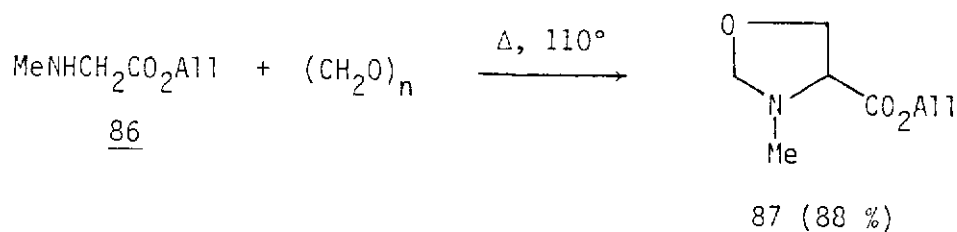


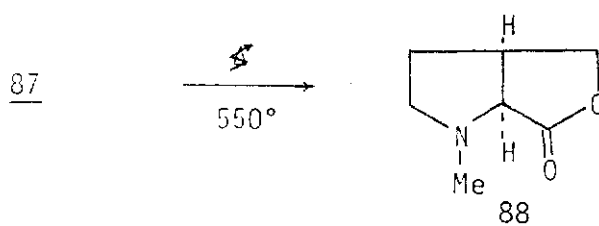
Schéma 1. Appareil de thermolyse éclair

Deux autres exemples ont été étudiés :

Le sarcosinate d'allyle 86, chauffé dans le toluène en présence d'un excès de paraformaldéhyde, conduit à l'oxazolidine 87.

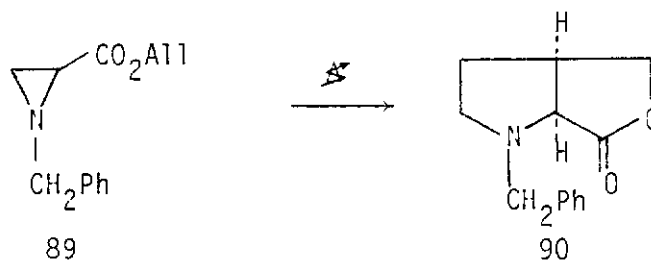


La thermolyse éclair de 87 effectuée à 550° donne la pyrrolidine 88 avec également un très bon rendement en produit purifié (85 %).

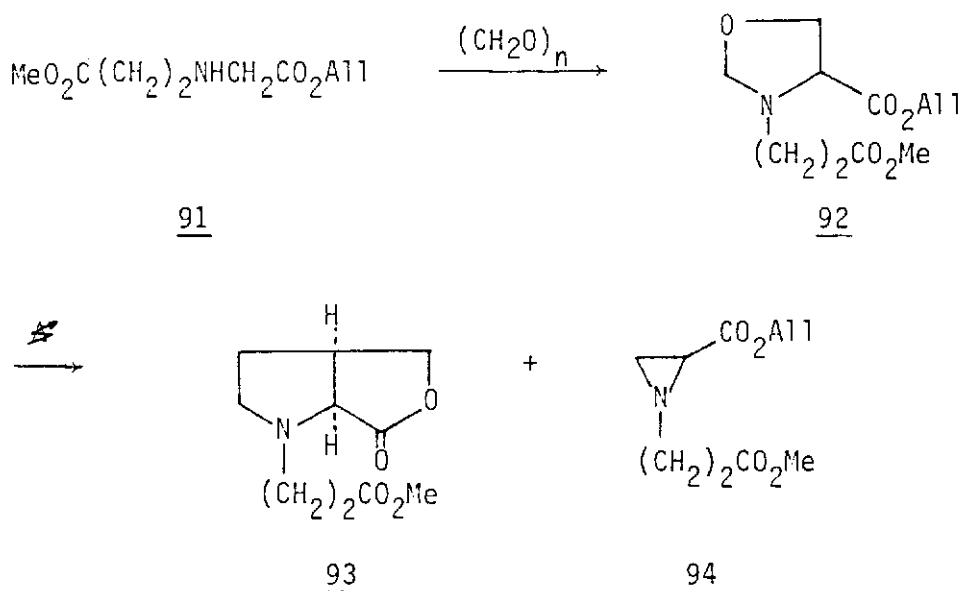


Les conditions de thermolyse éclair semblent nécessaires pour que la réaction ait lieu. En effet, 87 en solution dans le toluène, est récupéré inchangé, accompagné de produits de décomposition même après 12 heures de chauffage à 200° en tube scellé.

Ces résultats sont à rapprocher des travaux récemment publiés par DeShong qui indique (54,64,65) que la pyrrolidine 90 peut être obtenue à partir de l'aziridine 89 seulement dans les conditions de thermolyse éclair. Tous les essais effectués en tube scellé sont négatifs, l'aziridine 89 étant retrouvée avec de nombreux produits de décomposition.



De la même façon, l'oxazolidine 92 obtenue à partir de l' α -amino ester 91, conduit, par réaction de thermolyse éclair à 550°, à la pyrrolidine 93 (82 %). A 500°, l'aziridine 94, formée par cyclisation de l'ylure d'azométhine intermédiaire, est obtenue minoritairement.



500° : 95

5

550° : 100

0

A notre connaissance, un seul exemple de cycloréversion d'oxazolidine est décrit dans la littérature (66).

Un intermédiaire dipôle-1,5 a été proposé (67,68) pour expliquer la formation de l'oxazoline-4 98 et de l'imidazolidine 99 obtenues par réaction de l'oxyde de tétracyanoéthylène 95 avec la benzylidène aniline. Le mécanisme proposé par les auteurs est le suivant : thermiquement, 95 et la benzylidène aniline conduisent intermédiairement au dipôle-1,5 96 (Schéma 2). En l'absence d'autres dipolarophiles, deux produits sont formés :

- l'oxazoline-4 98, après cyclisation de 96 et élimination d'une molécule de HCN
- l'imidazolidine 99, par réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 de l'ylure d'azométhine 97 avec la benzylidène aniline. En présence de N-phényl maléimide, meilleur dipolarophile que la benzylidène aniline, la pyrrolidine 100 est formée.

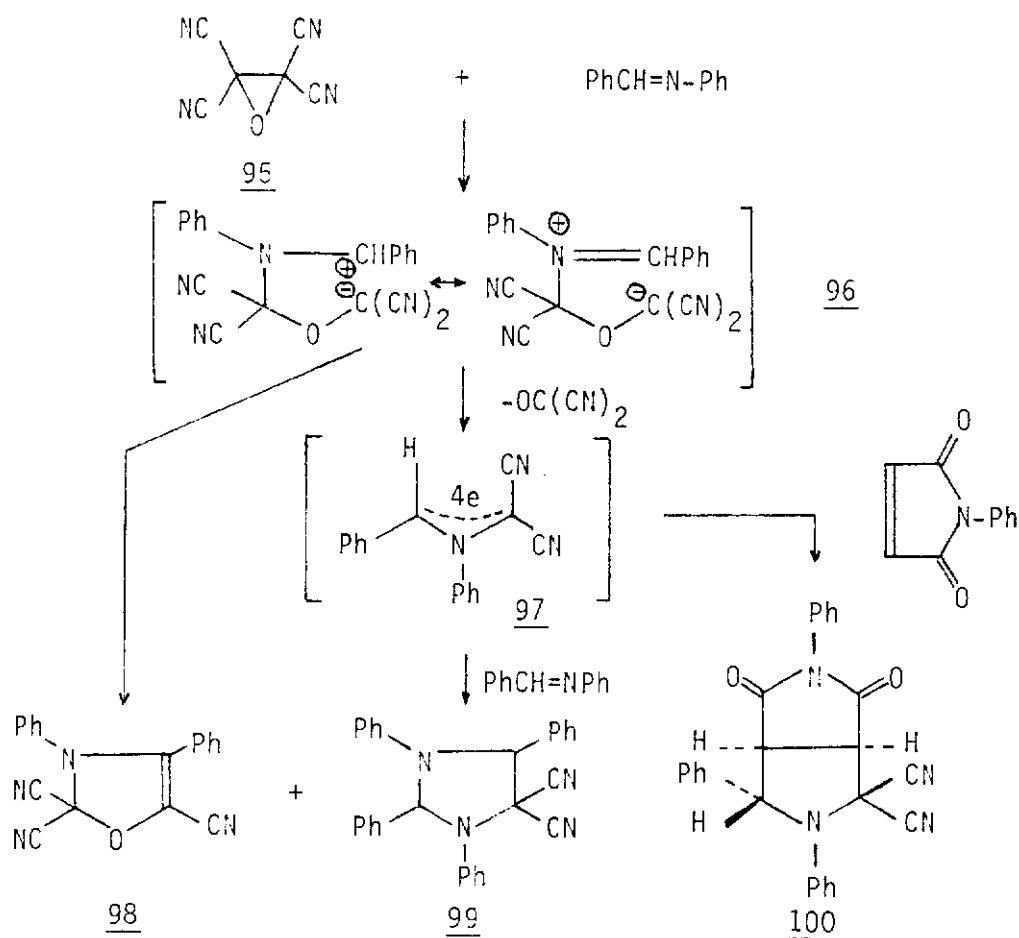
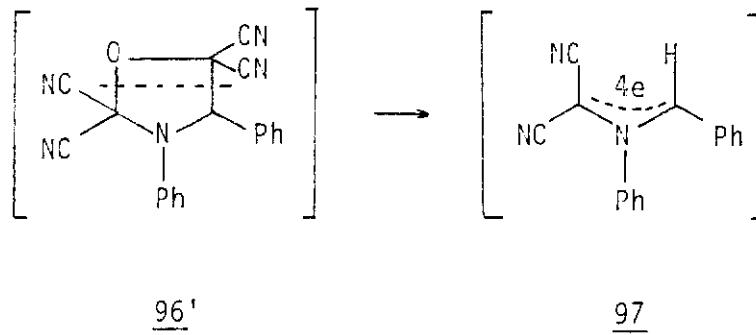


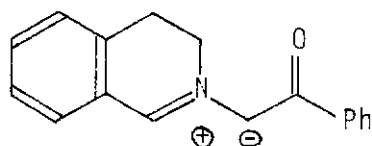
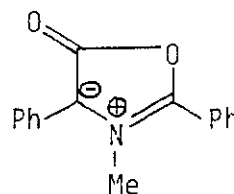
Schéma 2

D'après les résultats que nous avons obtenus, la cycloréversion de l'oxazolidine 96' pourrait rendre compte également de la formation des composés 98, 99 et 100.

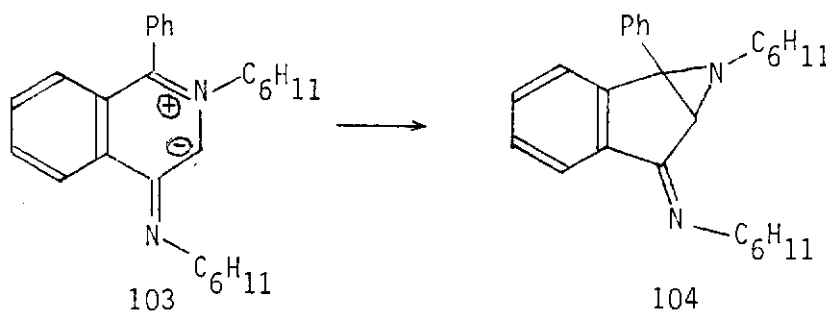


*Chapitre 2. Cycloréversion d'oxazolidines.
Cyclisation de l'ylure d'azométhine en aziridine.*

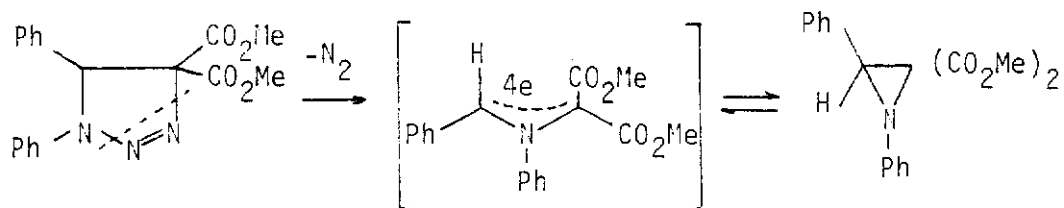
Peu d'exemples de préparations d'aziridines formées par cyclisation d'ylures d'azométhine sont décrits dans la littérature (69). Quelques ylures d'azométhine comme 101 (70) et 102 (71) ne donnent pas de fermeture apparente, à cause de leurs stabilités ou de l'instabilité des aziridines correspondantes.

101102

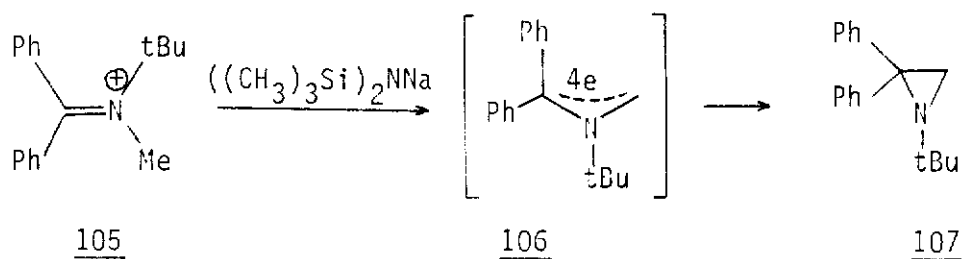
La cyclisation de 103 en 104 a été rapportée comme pouvant être effectuée dans des conditions thermiques et photochimiques (72).

103104

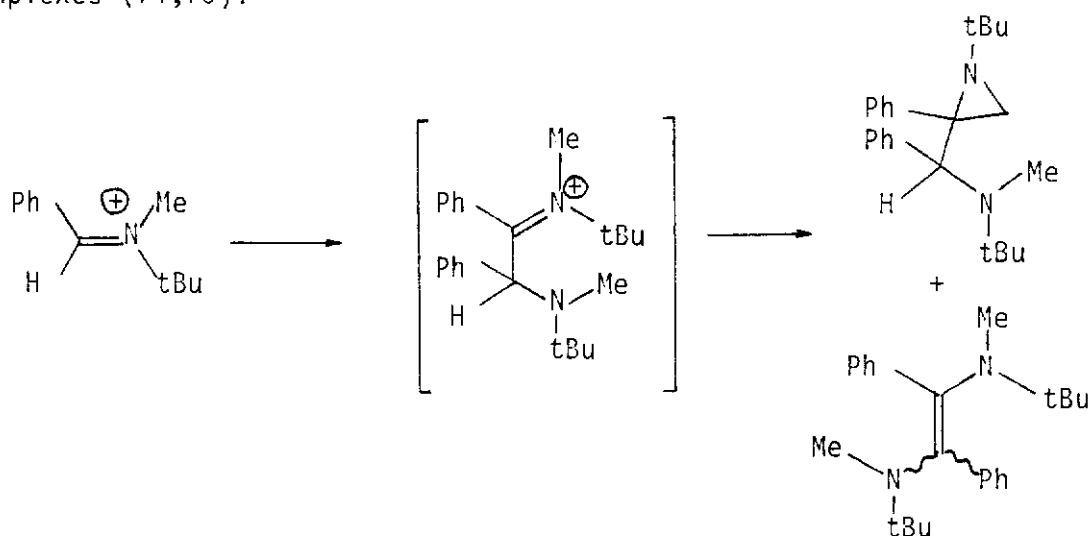
Carrié et Texier ont montré que certaines Δ^2 -triazolines convenablement substituées perdent thermiquement une molécule d'azote et donnent des ylures d'azométhine en équilibre avec la forme aziridine (73).



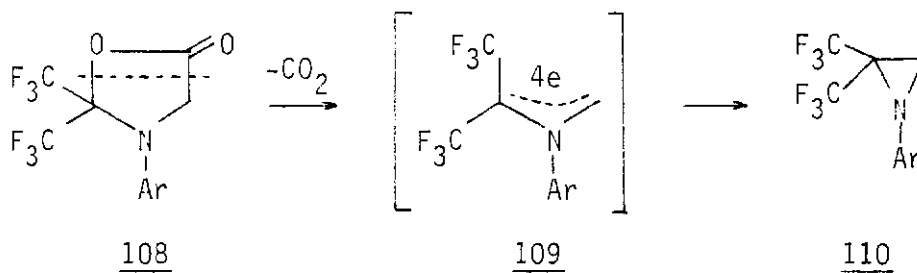
La réaction du sel de cétiminium 105 avec le bis(triméthylsilyl) amidure de sodium conduit à l'aziridine 107, via l'yliure d'azométhine 106 (74).



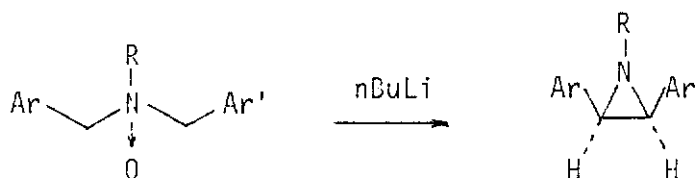
Par contre, les sels d'aldiminium donnent des réactions plus complexes (74,75).



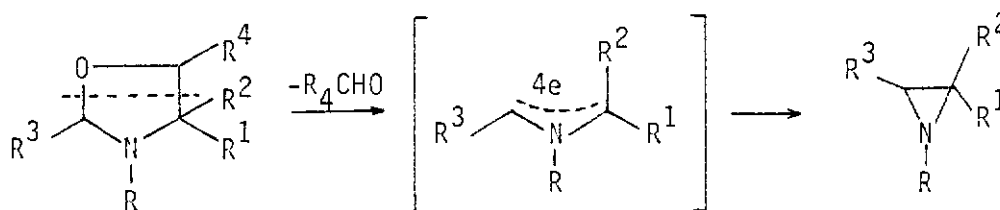
L'exemple suivant montre que l'oxazolidinone-5 108 conduit, après perte de CO_2 , à l'aziridine 110, par cyclisation de l'yliure d'azométhine 109 (76).



Enfin, la réaction des N-oxydes de dibenzylamines N-substituées (R = benzyl, n-butyl ou cyclohexyl) avec le n-butyllithium, donne des aziridines diphenyl-2,3 cis avec des rendements moyens (23,77).

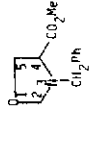
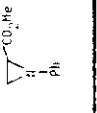
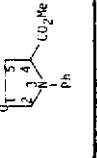
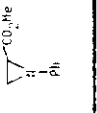
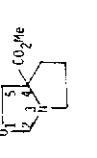
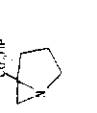
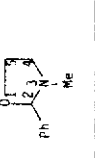
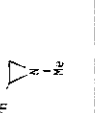
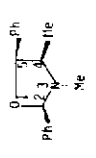
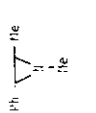
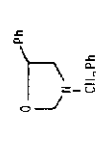
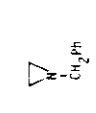
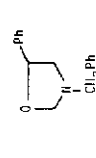
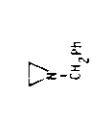
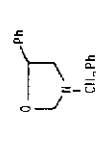
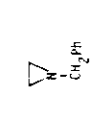
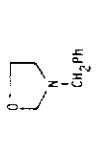
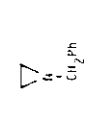






Dans les conditions de thermolyse éclair, lorsque l'oxazolidine ne porte pas d'insaturation, nous avons observé la cyclisation de l'ylure d'azométhine formé intermédiairement en aziridine :



Les premiers essais réalisés concernant cette réaction sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1. Cyclisation d'ylures d'azométhine en aziridines.

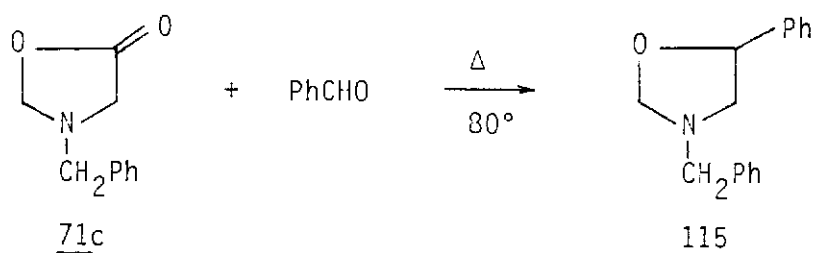
Oxazololidines	Méthode	Rdt %	litt.	Aziridines	Essai	Température de thermolyse	Taux de transformation	Rdt %	Autres produits	litt.
	A	95	-		An	500	90	-	P	(80)
	A	55	-		Pr	550	100	53	-	(80)
	A	45	-		An	600	80	-	Dec	(81)
	B	92	(78)		Pr	550	100	77	-	-
	B	98	(79)		An	500	60	41	Dec	(82)
	C	81	(16b)		An	700	0	-	Dec	(83)
	C	81	(16b)		An	300	0	-	P	(84)
	C	81	(16b)		An	400	0	-	P	(84)
	D	90	-		Pr	500	70	50	P	(84)
	D	90	-		An	500	0	-	P	(84)
	D	90	-		An	700	0	-	Dec	(84)

Les oxazolidines ont été préparées suivant 4 méthodes :

A - réaction de l' α -amino ester avec le paraformaldéhyde dans le toluène au reflux (38, 111 et 112)

B - réaction du β -amino alcool avec le benzaldéhyde (113 et 114)

C - réaction de la N-benzyl oxazolidinone-5 71c avec le benzaldéhyde, selon l'équation suivante :



D - réaction de la N-benzyl glycine avec le paraformaldéhyde (58c)

Les essais de thermolyse éclair sont de deux types :

An : Analytique, avec environ 100 mg de l'oxazolidine précurseur. Le taux de transformation est déterminé à partir du spectre de RMN ^1H .

Pr : Préparatif, à la température qui a donné le meilleur taux de transformation, avec environ 2 g d'oxazolidine. Le rendement est donné après distillation.

Dans l'avant-dernière colonne est indiquée, s'il y a lieu, la nature des produits accompagnant l'aziridine formée.

P : oxazolidine n'ayant pas réagi

Dec : produits de craquage.

A partir des quelques essais effectués, les observations suivantes peuvent être faites :

- la présence d'au moins un groupe phényle ou ester sur le cycle oxazolidine semble nécessaire pour que la réaction puisse avoir lieu. Dans le cas de l'oxazolidine 58c, le craquage thermique est observé avant la réaction de retrocycloaddition.

- quelle que soit la position du groupe activant sur le cycle (38, 111, 112 : ester en C₄ ; 113 : phényle en C₂ ; 115 : phényle en C₅), la transformation est observée. Lorsque le groupe ester occupe la position 4, la transformation est totale vers 500°. L'oxazolidine 113 possédant un groupe phényle en 2 donne les moins bons taux de transformation (le craquage est important vers 600°). Ce résultat semble logique dans la mesure où la cycloréversion provoque la rupture de deux liaisons électro-niquement très inéquivalentes.

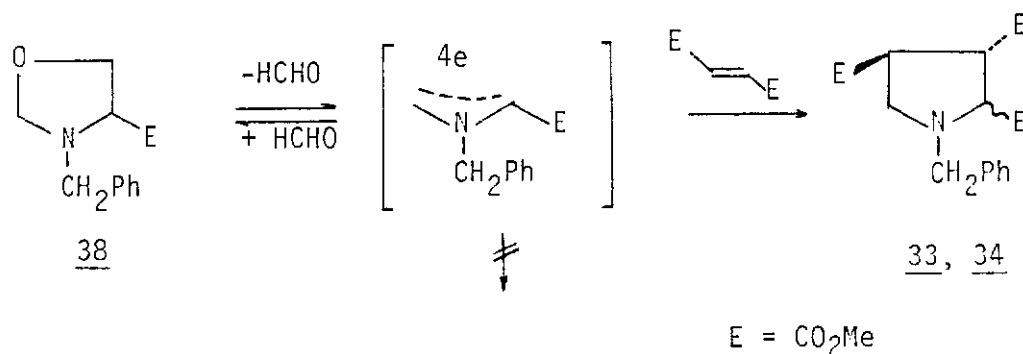
- lorsque le nombre de groupements stabilisants augmente, les taux de transformation sont meilleurs (comparaison de 113, 115 avec 114).

- la thermolyse éclair de 114 conduit au mélange d'aziridines cis et trans 120 (1/1).

- cette méthode permet d'accéder facilement à l'aziridine bicyclique 118 qui, à notre connaissance, n'a jamais été décrite dans la littérature. Il est intéressant de noter que la plupart des aziridines formées résultent de la cyclisation d'ylures d'azométhine non stabilisés, en particulier dans le cas de 121.

Dans ce type de réaction, le taux de transformation doit dépendre, à la fois, de la nature des substituants, de leur position sur le cycle et de la température de thermolyse. Dans l'état actuel de nos travaux, il n'est pas possible d'établir les corrélations entre ces différents paramètres. Cette étude est actuellement poursuivie au laboratoire.

Les expériences suivantes montrent que la réaction de cycloréversion des oxazolidines peut également avoir lieu en solution : l'oxazolidine 38 et le fumarate de méthyle chauffés dans le toluène à 180° en tube scellé conduisent aux deux pyrrolidines 33 et 34 dans le rapport 1/1. Dans les mêmes conditions, 38 chauffé seul est retrouvé inchangé.



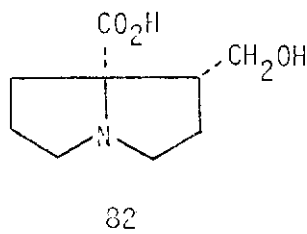
Dans la phase liquide, l'oxazolidine 38 est en équilibre thermique avec la forme ylure d'azométhine qui réagit avec le meilleur dipolarophile présent dans le milieu (le fumarate de méthyle) pour donner les pyrrolidines 33 et 34.

Lorsque l'oxazolidine 38 est chauffée seule, l'ylure d'azométhine peut, soit se cycliser en aziridine, soit se réadditionner au formaldéhyde. C'est cette dernière voie qui est observée.

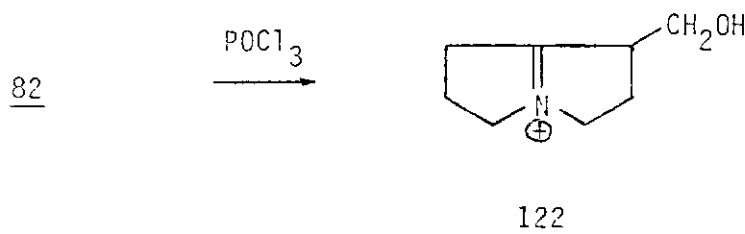
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Cette nouvelle réaction de cycloréversion qui permet de générer des ylures d'azométhine stabilisés ou non, semble être assez générale. Une étude plus approfondie devrait permettre d'en déterminer les limites exactes.

Concernant la synthèse des deux pyrrolizidines 83 et 84, la réaction d'hydrolyse de 81 a permis de préparer 82 avec un bon rendement (90 %).

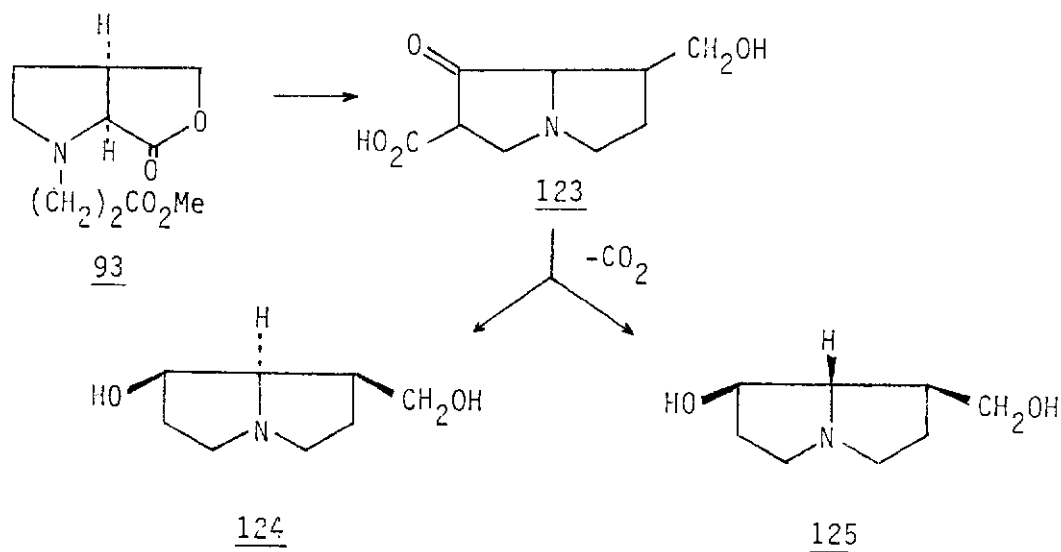


L'iminium 122 a été obtenu selon la méthode de Rapoport (85), par réaction de 82 avec l'oxychlorure de phosphore.



La réduction de l'iminium 122 par le borohydrure de sodium donne un composé dont le spectre de masse correspond au produit de réduction. Cette étape reste cependant à mettre au point afin d'améliorer le rendement. La stéréochimie du produit obtenu n'est pas actuellement connue.

La réaction de Dieckmann appliquée à 93 devrait permettre de conduire au composé 123 précurseur, entre autres, de la (\pm) Platynecine 124 et de la (\pm) Hastanecine 125.

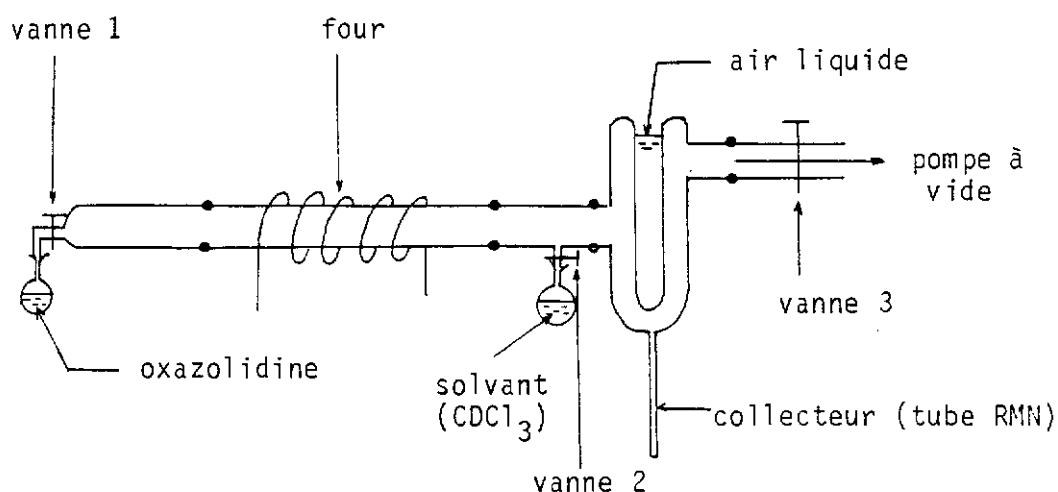


Cette étude sera poursuivie au laboratoire.

*Partie Expérimentale*I. THERMOLYSE ECLAIR DES OXAZOLIDINES

L'appareillage utilisé pour la recherche des conditions opératoires diffère de celui utilisé pour les expériences préparatives.

1. Mise au point des conditions opératoires : le montage est schématisé ci-dessous.



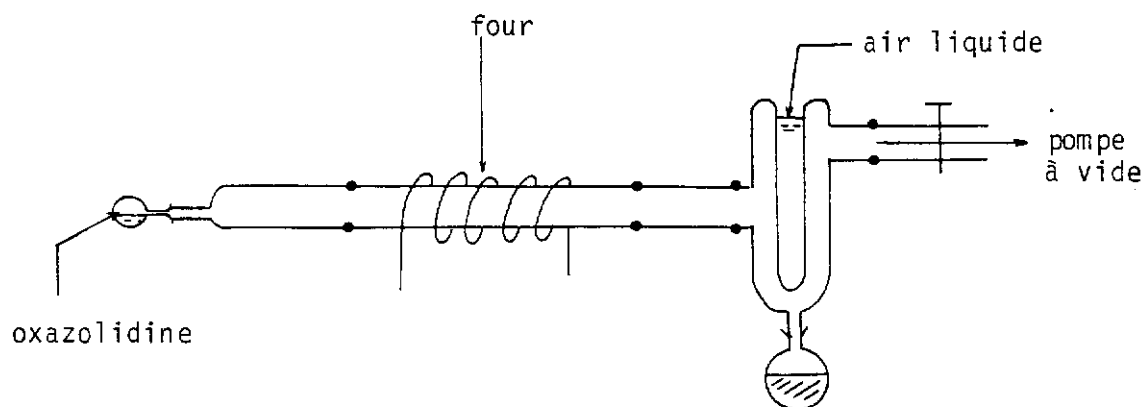
L'oxazolidine (≈ 100 mg) est introduite dans un ballon de 10 ml séparé du reste du montage par la vanne 1.

Le système est mis sous vide ($\approx 5 \cdot 10^{-3}$ torr) et le four est monté en température à l'aide d'une régulation. La vanne 2 est alors ouverte et le solvant deutérié (CDCl₃) s'évapore et se condense rapidement sur la paroi du vase Dewar en Pyrex rempli d'air liquide. La vanne 1 est alors ouverte et l'oxazolidine distillée très lentement. La distillation terminée, la vanne 3 est fermée et le montage est ramené à pression atmosphérique avec de l'azote sec.

L'air liquide est chassé du vase Dewar et le produit de réaction dissous dans CDCl_3 est transféré dans un tube RMN puis analysé.

De meilleurs résultats sont obtenus lorsque l'on augmente la longueur du four, ce qui permet de diminuer la température de thermolyse, donc de récupérer moins de produits de craquage et d'améliorer les taux de transformation.

2. Essais préparatifs : l'appareillage utilisé est représenté ci-dessous.

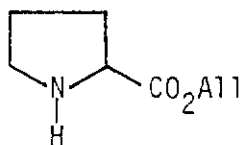


Le four est porté à la température qui a donné les meilleurs résultats lors de la mise au point. La partie interne du Dewar est recouverte d'une couche de dichlorométhane congelé à la température de l'air liquide.

L'oxazolidine (10^{-3} - 10^{-1} mole) congelée lors de la mise sous vide est alors distillée lentement. Les opérations suivantes sont identiques à celles décrites précédemment. On peut noter, en fin de manipulation, une fois le transfert effectué, qu'un dépôt de formaldéhyde polymérisé recouvre la paroi intérieure du vase Dewar en Pyrex. Le dichlorométhane est évaporé et le résidu est distillé sous pression réduite au four tubulaire.

II. CYCLOADDITIONS INTRAMOLECULAIRES1. α -Amino esters allyliques 79, 86 et 91

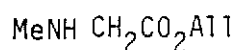
Les proline, sarcosinate et glycinate d'allyle sont préparés par estérification des α -amino acides correspondants dans l'alcool allylique, selon la méthode de Guttman (49). Le mode opératoire utilisé est identique à celui décrit p 53. Les rendements indiqués sont ceux obtenus après déblocage par l'ammoniac (52b). Les α -amino esters sont immédiatement utilisés dans la réaction suivante, sans purification.

79

92 %

A11 : $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

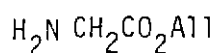
RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz) δ 1,55-2,40 (4H, m) ; 2,45 (1H, s) ; 2,78-3,32 (2H, m) ; 3,82 (1H, m) ; 4,66 (2H, m) ; 5,32 (2H, m) ; 5,95 (1H, m).

86

96 %

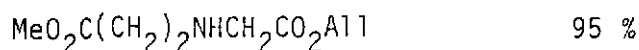
RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz) δ 2,27 (1H, s) ; 2,48 (3H, s) ; 3,43 (2H, s) ; 4,66 (2H, m) ; 5,32 (2H, m) ; 5,96 (1H, m).

91, préparé selon le mode opératoire décrit p. 53 avec 4,55 g (0,03 mole) de chlorhydrate du glycinate d'allyle.



95 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz) δ 1,59 (2H, s) ; 3,41 (2H, s) ; 4,60 (2H, m) ; 5,29 (2H, m) ; 5,90 (1H, m).

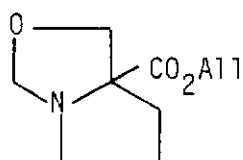


RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz) δ 2,20 (1H, s) ; 2,58 (2H, m) ; 2,97 (2H, m) ; 3,50 (2H, s) ; 3,74 (3H, s) ; 4,66 (2H, m) ; 5,33 (2H, m) ; 5,92 (1H, m).

2. Oxazolidines 85, 87 et 92

Obtenues par chauffage à 110° de 0,02 mole d' α -amino ester allylique avec 4 g (0,13 mole) de paraformaldéhyde dans 100 ml de toluène, pendant 2 heures sous agitation, dans un ballon de 250 ml équipé d'un séparateur de Dean et Stark surmonté d'un réfrigérant à reflux. Après refroidissement, filtration et évaporation du solvant, le résidu est distillé au four tubulaire Büchi.

85




$\text{Eb}_{0,1 \text{ mbar}} = 80-85^\circ$. 60 %

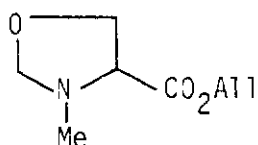
RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz) δ 1,60-2,15 (3H, m) ; 2,35 (1H, m) ; 2,75 (1H, m) ; 3,30 (1H, m) ; 3,75 (1H, d, $J = 8,6 \text{ Hz}$) ; 3,92 (1H, d, $J = 8,6 \text{ Hz}$) ; 4,27 (1H, d, $J = 6,6 \text{ Hz}$) ; 4,51 (1H, d, $J = 6,6 \text{ Hz}$) ; 4,61 (2H, m) ; 5,28 (2H, m) ; 5,88 (1H, m).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 26,1 (t, $J = 132 \text{ Hz}$) ; 36,6 (t, $J = 133 \text{ Hz}$) ; 56,1 (t, $J = 136 \text{ Hz}$) ; 65,8 (t, $J = 148 \text{ Hz}$) ; 74,2 (t, $J = 152 \text{ Hz}$) ; 76,0 (s) ; 88,8 (t, $J = 159 \text{ Hz}$) ; 118,6 (t, $J = 157 \text{ Hz}$) ; 131,9 (d, $J = 157 \text{ Hz}$) ; 174,2 (s).

SM,

m/z (intensité relative) : 197 (< 1)(M)⁺, 126(14), 112(100) (⁺), 96(8), 84(22).


Analyse calculée pour C₁₀H₁₅NO₃, C : 60,90 ; H : 7,67 ; N : 7,10. Trouvée, C : 60,63 ; H : 7,75 ; N : 6,88.

87

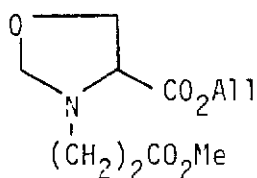
Eb₂ mbars = 90°. 88 %

RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz) δ 2,50 (3H, s) ; 3,52 (1H, dd, J = 5,5 ; 8 Hz) ; 3,81 (1H, dd, J = 5,5 ; 8 Hz) ; 4,15 (1H, dd, J = 8;8 Hz) ; 4,22 (1H, d, J = 4,6 Hz) ; 4,45 (1H, d, J = 4,6 Hz) ; 4,65 (2H, m) ; 5,30 (2H, m) ; 5,87 (1H, m).

RMN ¹³C (CDCl₃, 20 MHz) δ 41,5 (q, J = 135 Hz) ; 65,8 (t, J = 148 Hz) ; 66,6 (d, J = 143 Hz) ; 67,5 (t, J = 153 Hz) ; 88,9 (t, J = 159 Hz) ; 118,9 (t, J = 162 Hz) ; 132,0 (d, J = 162 Hz) ; 171,4 (s).

SM, (M)⁺, C₈H₁₃NO₃, masse calculée : 171,0895 ; masse mesurée : 171,0893.
m/z (intensité relative) : 171(1)(M)⁺, 130(1), 100(10), 86(100) (⁺), 58(10), 42(8).

Analyse calculée pour C₈H₁₃NO₃, C : 56,12 ; H : 7,65 ; N : 8,16. Trouvée, C : 55,86 ; H : 7,83 ; N : 7,86.

92

Eb_{0,04} mbar = 80-90°. 82 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz) δ 2,51 (2H, m) ; 3,00 (2H, m) ; 3,62 (1H, dd, $J = 5,2 ; 8$ Hz) ; 3,65 (3H, s) ; 3,85 (1H, dd, $J = 5,2 ; 8$ Hz) ; 4,12 (1H, dd, $J = 8 ; 8$ Hz) ; 4,40 (1H, d, $J = 5,4$ Hz) ; 4,41 (1H, d, $J = 5,4$ Hz) ; 4,61 (2H, m) ; 5,30 (2H, m) ; 5,87 (1H, m).

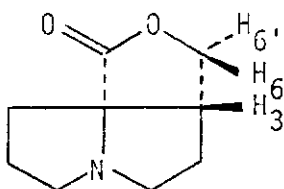
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 20 MHz) δ 34,5 (t, $J = 130$ Hz) ; 50,8 (t, $J = 139$ Hz) ; 51,7 (q, $J = 146$ Hz) ; 65,1 (d, $J = 142$ Hz) ; 65,8 (t, $J = 141$ Hz) ; 67,4 (t, $J = 156$ Hz) ; 87,4 (t, $J = 158$ Hz) ; 118,8 (t, $J = 156$ Hz) ; 132,0 (d, $J = 156$ Hz) ; 171,7 (s) ; 172,4 (s).

SM, $(\text{M}^+\cdot\text{H})^+$, $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_5$, masse calculée : 242,1028 ; masse mesurée : 242,1068. m/z (intensité relative) : 242 (<1) $(\text{M}^+\cdot\text{H})^+$, 170(22), 158(100), 130(30), 87(18).

Analyse calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_5$, C : 54,31 ; H : 7,04 ; N : 5,76. Trouvée, C : 54,14 ; H : 7,11 ; N : 5,62.

3. Pyrrolidines 81, 88 et 93

81 : F.V.T. de 16 g ($8,11 \cdot 10^{-2}$ mole) de l'oxazolidine 85 à 550°.



$\text{Eb}_{0,03 \text{ mbar}} = 70-80^\circ$. 90 %
Taux de transformation : 100
 $F < 50^\circ$

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,73-1,96 (3H, m) ; 2,00-2,26 (3H, m) ; 2,63-2,77 (3H, m) ; 3,16-3,26 (2H, m) ; 4,08 ($\text{H}_{6'}$, dd, $J_{36'} = 3,2$ Hz, $J_{66'} = 9,5$ Hz) ; 4,39 (H_6 , dd, $J_{36} = 7,3$ Hz, $J_{66} = 9,5$ Hz).

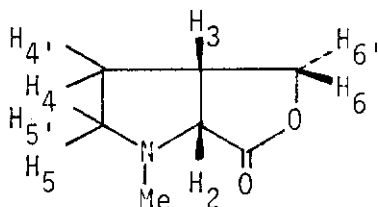
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 20 MHz) δ 26,2 (t, $J = 134$ Hz) ; 32,0 (t, $J = 130$ Hz) ; 34,5 (t, $J = 133$ Hz) ; 45,4 (d, $J = 132$ Hz) ; 55,1 (t, $J = 132$ Hz) ; 55,7 (t, $J = 132$ Hz) ; 69,7 (t, $J = 152$ Hz) ; 76,4 (s) ; 181,3 (s).

SM, (M)⁺, C₉H₁₃NO₂, masse calculée : 167,0946 ; masse mesurée : 167,0940.
m/z (intensité relative) : 167(24)(M)⁺, 123(71)(M-CO₂)⁺, 122 (94), 109(87),
108(100), 95(10), 80(14).

Analyse calculée pour C₉H₁₃NO₂, C : 64,65 ; H : 7,84 ; N : 8,38. Trouvée,
C : 64,76 ; H : 7,84 ; N : 8,56.

IR (film) : 2970, 2920, 2880, 2820, 1778, 1480, 1450, 1380, 1310, 1250,
1200 cm⁻¹.

88 : F.V.T. de 2 g (1,4.10⁻² mole) de l'oxazolidine 87
à 550°.



Eb_{0,04} mbar = 60°. 85 %
Taux de transformation : 100

F < 50°

RMN ¹H (C₆D₆, 300 MHz) δ 1,13 (H₄, m) ; 1,43 (H₄', m) ; 2,00 (H₅, m) ;
2,20 (H₃, m) ; 2,42 (3H, N-Me, s) ; 2,60 (H₅', m) ; 2,63 (H₂, d, J₂₃ = 8,7
Hz) ; 3,48 (H₆', dd, J_{36'} = 5,5 Hz ; J_{66'} = 8,8 Hz) ; 3,72 (H₆, dd, J₃₆ =
8,8 Hz ; J₆₆ = 8,8 Hz).

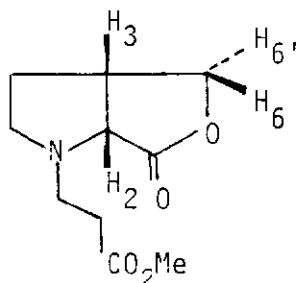
RMN ¹³C (CDCl₃, 20 MHz) δ 31,3 (t, J = 132 Hz) ; 39,5 (d, J = 136 Hz) ; 40,3
(q, J = 134 Hz) ; 57,2 (t, J = 136 Hz) ; 66,5 (d, J = 145 Hz) ; 70,5 (t, J =
154 Hz) ; 178,4 (s).

SM, (M)⁺, C₇H₁₁NO₂, masse calculée : 141,0790, masse mesurée : 141,0790.
m/z (intensité relative) : 141(50)(M)⁺, 97(53), 96(53), 86(48), 83(87),
82(100), 58(40).

Analyse calculée pour C₇H₁₁NO₂, C : 59,56 ; H : 7,85 ; N : 9,92. Trouvée,
C : 59,30 ; H : 7,86 ; N : 9,69.

IR (film) : 2940, 2840, 2770, 1770, 1680, 1480, 1380 cm⁻¹.

92 : F.V.T. de 6 g ($2,5 \cdot 10^{-2}$ mole) de l'oxazolidine
92 à 550°.



$Eb_{0,03 \text{ mbar}} = 100-110^\circ$.
82 %.

Taux de transformation :
100.

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1,77 (1H, m) ; 2,18 (1H, m) ; 2,61 (2H, dd, $J = 7,5 ; 7,5$ Hz) ; 2,66 (1H, m) ; 2,94-3,06 (2H, m) ; 3,11 (1H, m) ; 3,20 (1H, ddd, $J = 7,5 ; 7,5 ; 12,5$ Hz) ; 3,46 (H_2 , d, $J_{23} = 8,7$ Hz) ; 3,68 (3H, s) ; 4,09 ($H_{6'}$, dd, $J_{36'} = 3,9$ Hz ; $J_{66'} = 9,3$ Hz) ; 4,43 (H_6 , dd, $J_{36} = 7,8$ Hz ; $J_{66'} = 9,3$ Hz).

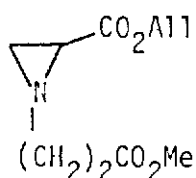
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 20 MHz) δ 31,2 (t, $J = 132$ Hz) ; 34,1 (t, $J = 132$ Hz) ; 38,8 (d, $J = 137$ Hz) ; 49,0 (t, $J = 136$ Hz) ; 51,6 (q, $J = 147$ Hz) ; 53,9 (t, $J = 138$ Hz) ; 64,7 (d, $J = 145$ Hz) ; 72,8 (t, $J = 151$ Hz) ; 172,8 (s) ; 174,4 (s).

SM, $(M)^+$, $C_{10}H_{15}NO_4$, masse calculée : 213,1001 ; masse mesurée : 213,0998.
 m/z (intensité relative) : 213(13)(M) $^+$, 169(17), 158(33), 155(23), 140(69), 101(13), 96(100), 86(63), 82(86).

Analyse calculée pour $C_{10}H_{15}NO_4$, C : 56,33 ; H : 7,09 ; N : 6,57. Trouvée, C : 56,52 ; H : 6,92 ; N : 6,40.

IR (film) : 2960, 2820, 1780, 1740, 1440, 1400 cm^{-1} .

94 : formé à 5 % lors de la thermolyse de 92 à 500°



$Eb_{0,04 \text{ mbar}} = 90-100^\circ$

A11 : $CH_2CH=CH_2$

RMN 1H ($CDCl_3$, 80 MHz) δ 1,75 (1H, m) ; 2,22 (2H, m) ; 2,70 (4H, s) ; 3,70 (3H, s) ; 4,66 (2H, m) ; 5,30 (2H, m) ; 5,95 (1H, m).

III. CYCLISATIONS EN AZIRIDINES1. Oxazolidines 38, 111-115, 58ca) Oxazolidines 38, 111 et 112

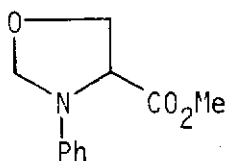
Obtenues par chauffage à 110° de 0,02 mole d' α -amino ester avec 4 g (0,13 mole) de paraformaldéhyde dans 100 ml de toluène, pendant 2 heures sous agitation, dans un ballon de 250 ml équipé d'un séparateur de Dean et Stark surmonté d'un réfrigérant à reflux. Après refroidissement, filtration et évaporation du solvant, le résidu est distillé au four tubulaire.

38 : voir p. 77

111 : Le N-phényl glycinat de méthyle est préparé selon la méthode décrite p. 58, avec 22,7 g (0,15 mole) de N-phényl glycine et 150 ml de méthanol anhydre (100 %).

Le déblocage par l'ammoniac de 5,04 g (25 mmoles) de chlorhydrate (52b) permet de récupérer 3,55 g (86 %) de N-phényl glycinat de méthyle utilisé sans purification pour la réaction suivante.

RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz) δ 3,69 (3H, s) ; 3,82 (2H, s) ; 4,22 (1H, s, large) ; 6,43-6,82 (3H, m) ; 6,97-7,30 (2H, m).

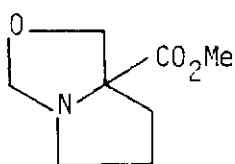


$\text{Eb}_{0,04 \text{ mbar}} = 105^\circ$. 55 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz) δ 3,67 (3H, s) ; 3,95-4,30 (2H, m) ; 4,76-5,15 (3H, m) ; 6,55-6,97 (3H, m) ; 7,02-7,42 (2H, m).

SM, (M)⁺, C₁₁H₁₃NO₃, masse calculée : 207,0895 ; masse mesurée : 207,0894.
 m/z (intensité relative) : 207(6)(M)⁺, 165(19), 148(19), 120(11), 106(70),
 91(10), 77(16), 30(89), 29(100), 28(60).

112 : le prolinatate de méthyle est préparé selon la méthode décrite p. 58



Eb_{0,03 mbar} = 70°. 45 %

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,83-1,94 (3H, m) ; 2,45 (1H, m) ; 2,82 (1H, m) ;
 3,34 (1H, m) ; 3,77 (1H, d, J = 8,8 Hz) ; 3,77 (3H, s) ; 3,89 (1H, d, J =
 8,8 Hz) ; 4,31 (1H, d, J = 6,6 Hz) ; 4,55 (1H, d, J = 6,6 Hz).

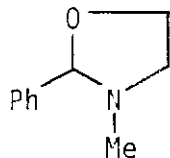
RMN ¹³C (CDCl₃, 20 MHz) δ 26,1 (t, J = 130 Hz) ; 36,6 (t, J = 135 Hz) ;
 52,5 (q, J = 147 Hz) ; 56,1 (t, J = 143 Hz) ; 74,2 (t, J = 130 Hz) ; 76,0
 (s) ; 88,8 (t, J = 158 Hz) ; 175,2 (s).

SM, (M)⁺, C₈H₁₃NO₃, masse calculée : 171,0895 ; masse mesurée : 171,0893.
 m/z (intensité relative) : 171(1)(M)⁺, 141(10)(M-HCHO)⁺, 126(7), 112(100)
 (M-CO₂Me)⁺, 84(16), 82(10).

Analyse calculée pour C₈H₁₃NO₃, C : 56,13 ; H : 7,65 ; N : 8,18. Trouvée,
 C : 56,12 ; H : 7,78 ; N : 7,89.

b) Oxazolidine 113

Préparée selon un mode opératoire adapté de la littérature (78).
 Dans un ballon de 250 ml, sont introduits 10,6 g (0,1 mole) de benzaldé-
 hyde, 7,51 g (0,1 mole) de N-méthylaminoéthanol, 100 ml de dichlorométhane
 et 12 g d'alumine. Après 9 heures d'agitation à température ambiante, l'alu-
 mine est filtrée, le solvant évaporé et le résidu distillé sous pression ré-
 duite.

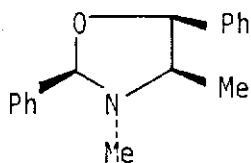


$Eb_{0,035 \text{ mbar}} = 50^\circ$. 92 %

RMN 1H ($CDCl_3$, 80 MHz) δ 2,26 (3H, s) ; 2,65 (1H, m) ; 3,25 (1H, m) ; 3,87-4,20 (2H, m) ; 4,65 (1H, s) ; 7,20-7,60 (5H, m).

c) Oxazolidine 114 (79)

16,5 g (0,1 mole) de (-) éphédrine, 10,6 g (0,1 mole) de benzaldéhyde et 100 ml de benzène sont chauffés au reflux pendant 1 heure dans un ballon de 250 ml équipé d'un séparateur de Dean et Stark. Après évaporation du solvant, le résidu est recristallisé dans l'alcool.

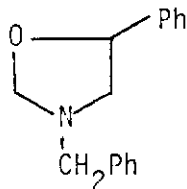


$F = 68^\circ$. 98 %

RMN 1H ($CDCl_3$, 80 MHz) δ 0,80 (3H, d, $J = 6,4$ Hz) ; 2,18 (3H, s) ; 2,95 (1H, dq, $J = 6,4$; 8,2 Hz) ; 4,67 (1H, s) ; 5,16 (1H, d, $J = 8,2$ Hz) ; 7,15-7,75 (10 H, m).

d) Oxazolidine 115

0,4 g (2,26 mmoles) de N-benzyl oxazolidinone-5 71c et 0,24 g (2,26 mmoles) de benzaldéhyde sont chauffés au reflux dans 50 ml de benzène pendant 1 heure. Après refroidissement et évaporation du solvant, le résidu est distillé au four tubulaire.



$Eb_{0,03 \text{ mbar}} = 110-120^\circ$.
81 %

RMN 1H ($CDCl_3$, 80 MHz) δ 2,82 (1H, dd, $J = 8,0 ; 12,0$ Hz) ; 3,45 (1H, dd, $J = 7,0 ; 12,0$ Hz) ; 3,81 (2H, s) ; 4,60 (2H, s) ; 5,15 (1H, dd, $J = 7,0 ; 8,0$ Hz) ; 7,10-7,45 (10 H, m).

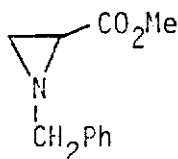
La RMN ^{13}C et la SM sont décrites dans la littérature (16b).

e) Oxazolidine 58c : voir p.152

2. Aziridines 116-121

Chaque essai analytique a été effectué à partir de 100 mg d'oxazolidine, selon la méthode décrite p.175 (voir également tableau p.170).

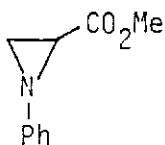
116 : F.V.T. de l'oxazolidine 38. Essai préparatif sur 1,3 g (5,5 mmoles) à 550° .



$Eb_{0,05 \text{ mbar}} = 70-80^\circ$. 53 %
(litt. $Eb_{0,03 \text{ mbar}} = 105-112^\circ$
(80))

RMN 1H ($CDCl_3$, 80 MHz) δ 1,76 (1H, dd, $J = 1,1 ; 6,4$ Hz) ; 2,25 (2H, m) ; 3,50 (2H, s) ; 3,70 (3H, s) ; 7,30 (5H, m).

117 : F.V.T. de l'oxazolidine 111. Essai préparatif sur 2 g (9,6 mmoles) à 500°.

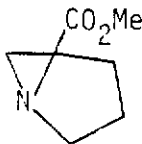


$Eb_{0,05 \text{ mbar}} = 110^\circ$. 80 %

RMN 1H ($CDCl_3$, 80 MHz) δ 2,30 (1H, dd, $J = 1,9 ; 6,2$ Hz) ; 2,55 (1H, dd, $J = 1,9 ; 3,1$ Hz) ; 2,80 (1H, dd, $J = 3,1 ; 6,2$ Hz) ; 3,82 (3H, s) ; 6,82-7,35 (5H, m).

SM, $(M)^+$, $C_{10}H_{11}NO_2$, masse calculée : 177,0790 ; masse mesurée : 177,0789. m/z (intensité relative) : 177(17)(M) $^+$, 118(100), 93(12), 77(58), 51(18).

118 : F.V.T. de l'oxazolidine 112. Essai préparatif sur 5 g (0,035 mole) à 550°.



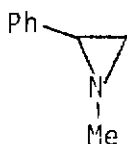
$Eb_{0,03 \text{ mbar}} = 65^\circ$. 77 %

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1,52-1,67 (1H, m) ; 1,73 (1H, s) ; 1,73-1,84 (1H, m) ; 2,21 (1H, s) ; 2,21-2,28 (2H, m) ; 2,93-3,11 (2H, m) ; 3,73 (3H, s).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 20 MHz) δ 21,2 (t, $J = 132$ Hz) ; 25,9 (t, $J = 134$ Hz) ; 33,3 (t, $J = 169$ Hz) ; 48,5 (s) ; 52,2 (q, $J = 147$ Hz) ; 52,8 (t, $J = 141$ Hz) ; 172,6 (s).

SM, $(M)^+$, $C_7H_{11}NO_2$, masse calculée : 141,0790 ; masse mesurée : 141,0783. m/z (intensité relative) : 141(35)(M) $^+$, 126(87)($M-Me$) $^+$, 112(29), 110(19), 98(52), 96(56), 83(84), 82(81), 55(71), 54(100).

119 : F.V.T. de l'oxazolidine 113. Essai préparatif sur 5 g (0,031 mole) à 600°.

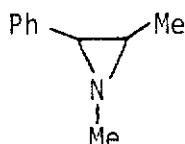


$\text{Eb}_{16} \text{ mbars} = 75^\circ$. 41 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz) δ 1,60 (1H, dd, $J = 0,8 ; 6,5$ Hz) ; 1,90 (1H, dd, $J = 0,8 ; 3,3$ Hz) ; 2,26 (1H, dd, $J = 3,3 ; 6,5$ Hz) ; 2,50 (3H, s) ; 7,12-7,30 (5H, m).

SM, $(\text{M}-\text{H})^+$, $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}$, masse calculée : 132,0813 ; masse mesurée : 132,0806. m/z (intensité relative) : 133(14)(M) $^+$, 132(100)($\text{M}-\text{H}$) $^+$, 118(65)($\text{M}-\text{Me}$) $^+$, 105(35), 91(49), 77(59).

120 : F.V.T. de l'oxazolidine 114. Essai préparatif sur 5 g (0,034 mole) à 500°.



$\text{Eb}_{16} \text{ mbars} = 60-65^\circ$. 75 %

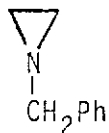
Les 2 aziridines cis et trans sont obtenues dans le rapport 1/1.

L'aziridine cis a été identifiée par comparaison avec les données RMN ^1H de la littérature (83).

RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz) δ 0,85 (3H, d) ; 1,60 (1H, dq) ; 2,35 (1H, d) ; 2,40 (3H, s) ; 7,25 (5H, m).

La RMN ^1H de l'aziridine trans n'est pas décrite dans la littérature à notre connaissance. L'analyse du spectre RMN du mélange indique la présence de 2 doublets à 0,85 et 1,32 ppm, attribuables aux protons $\text{CH}-\underline{\text{CH}_3}$ de l'isomère cis et de l'isomère trans respectivement. Cependant, les deux isomères n'ayant pas été séparés, nous ne donnons pas d'attribution à l'isomère trans.

121 : F.V.T. de l'oxazolidine 115. Essai préparatif sur 2 g (8,4 mmoles) à 500°.



Eb₆ mbars = 70°. 50 %
(litt : Eb_{4,5} mbars =
69-71° (84))

RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz) δ 1,26 (2H, m) ; 1,82 (2H, m) ; 3,40 (2H, s) ;
7,15-7,45 (5H, m).

CONCLUSION

La réaction de condensation des α -amino acides, esters et nitriles avec les dérivés carbonylés constitue une méthode simple et générale d'accès aux ylures d'azométhine stabilisés et non stabilisés. De cette étude, les points suivants peuvent être dégagés :

- les α -amino esters secondaires présentent une bonne réactivité vis à vis des aldéhydes aromatiques insaturés et plusieurs pyrrolidines polycycliques ont ainsi été obtenues. De même, leurs réactions avec le benzaldéhyde, le formaldéhyde et la cyclopentanone, conduisent à la formation d'hétérocycles diversement substitués dont la détermination précise de la stéréochimie permet dans certains cas de connaître celle de l'approche des réactifs.

- l'obtention d'ylures d'azométhine non stabilisés dans le cas des α -amino acides a été démontrée pour de nombreux exemples comme résultant de la décarboxylation d'oxazolidinones-5. Une telle réaction permet de préparer formellement l'ylure parent.

- enfin, les oxazolidines facilement obtenues par diverses voies, sont des précurseurs d'ylures d'azométhine dont la cyclisation en aziridines ou la cycloaddition dipolaire-1,3 intramoléculaire a été mise en évidence.

Les réactions étudiées et mises au point devraient permettre la préparation d'autres molécules clés pour la synthèse de produits naturels.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. LOWN J.W., "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry", PADWA A. Ed., John Wiley and Sons, New-York, 1984, références citées.
2. a) JOUCLA M. et HAMELIN J., Tetrahedron Letters, 1978, 2885-2888.
b) GRIGG R., KEMP J., SHELDRIK G. et TROTTER J., J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1978, 109-110.
3. a) GRIGG R., JORDAN M. et MALONE J., Tetrahedron Letters, 1979, 3877-3878.
b) TSUGE O., UENO K. et OE K., Chem. Lett., 1979, 1407 et 1981, 135.
c) FOUCHET B., Thèse de 3ème Cycle, Rennes, 1982.
4. HUISGEN R., Angew. Chem. Int. Ed., 1963, 2, 565-633.
5. voir également : VEDEJS E. et WEST F.G., Chem. Rev., 1986, 86, 941-955.
6. VEDEJS E. et MARTINEZ G.R., J. Am. Chem. Soc., 1979, 101, 6452-6454.
7. VEDEJS E. et MARTINEZ G.R., J. Am. Chem. Soc., 1980, 102, 7993-7994.
8. VEDEJS E. et WEST F.G., J. Org. Chem., 1983, 48, 4773-4774.
9. VEDEJS E., LARSEN S. et WEST F.G., J. Org. Chem., 1985, 50, 2170-2174.
10. TERAO Y., IMAI N., ACHIWA K. et SEKIYA M., Chem. Pharm. Bull., 1982, 30, 3167-3171.
11. TSUGE O., KANEMASA S., KJRAOKA S. et TAKENAKA S., Chem. Lett., 1984, 281-284.
12. SMITH R. et LIVINGHOUSE T., J. Org. Chem., 1983, 48, 1554-1555.
13. ACHIWA K. et SEKIYA M., Chem. Lett., 1981, 1213-1216.
14. ACHIWA K., MOTOYAMA T. et SEKIYA M., Chem. Pharm. Bull., 1983, 31, 3939-3945.
15. ACHIWA K., IMAI N., INAOKA T. et SEKIYA M., Chem. Pharm. Bull., 1984, 32, 2878-2881.
16. a) PADWA A. et CHEN Y.Y., Tetrahedron Letters, 1983, 24, 3447-3450.
b) PADWA A., CHEN Y.Y., CHIACCHIO U. et DENT W., Tetrahedron, 1985, 41, 3529-3535.
17. PADWA A., CHEN Y.Y., DENT W. et NIMMESGERN H., J. Org. Chem., 1985, 50, 4006-4014.

18. PADWA A., HAFFMANN G. et TOMAS M., J. Org. Chem., 1984, 49, 3314-3322.
19. HOSOMI A., SAKOTA Y. et SAKURAI H., Chem. Lett., 1984, 1117-1120.
20. TERAO Y., TANAKA M., IMAI N. et ACHIWA K., Tetrahedron Letters, 1985, 26, 3011-3014.
21. IMAI N., TERAO Y., ACHIWA K. et SEKIYA M., Tetrahedron Letters, 1984, 25, 1579-1582.
22. BEUGELMANS R., NEGRON G. et ROUSSI G., J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1983, 31-32.
23. BEUGELMANS R., BENADJILA-IGUERTSIRA L., CHASTANET J., NEGRON G. et ROUSSI G., Can. J. Chem., 1985, 63, 725-734.
24. CHASTANET J. et ROUSSI G., J. Org. Chem., 1985, 50, 2910-2914.
25. CHASTANET J. et ROUSSI G., Heterocycles, 1985, 23, 653-659.
26. CONFALONE P.N. et HUIE E.M., J. Org. Chem., 1983, 48, 2994-2997.
27. CONFALONE P.N. et HUIE E.M., J. Am. Chem. Soc., 1984, 106, 7175-7178.
28. HAMMICK D.L., ROE A.M., WESTON F.W. et WHITING K.D.E., J. Chem. Soc., 1953, 3825-3827.
29. BADDAR F.G. et ISKANDER Z., J. Chem. Soc., 1954, 203.
30. CHATELUS G., Bull. Soc. Chim. Fr., 1964, 2523 et références citées.
31. a) RIZZI G.P., J. Org. Chem., 1970, 35, 2069-2072.
b) RIZZI G.P., J. Org. Chem., 1971, 36, 1710-1711.
32. ESCHENMOSER A., Chem. Soc. Rev., 1976, 5, 377-410.
33. ESCHENMOSER A., communication personnelle.
34. WANG C.L.J., RIPKA W.C. et CONFALONE P.N., Tetrahedron Letters, 1984, 25, 4613-4616.
35. GRIGG R. et THIANPATANAGUL S., J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1984, 180-181.
36. GRIGG R., ALY M.F., SRIDHARAN V. et THIANPATANAGUL S., *ibid*, 1984, 182-183.
37. GRIGG R., MALONE J.F., MONGKOLAUSSAVARATANA T. et THIANPATANAGUL S., *ibid*, 1986, 421-422.
38. Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, 2nd Edition, JACKMAN L.M. et STERNHELL S., Pergamon Press, 1969.
39. KUENE M.E. et BAYHA G., Tetrahedron Letters, 1966, 1311.

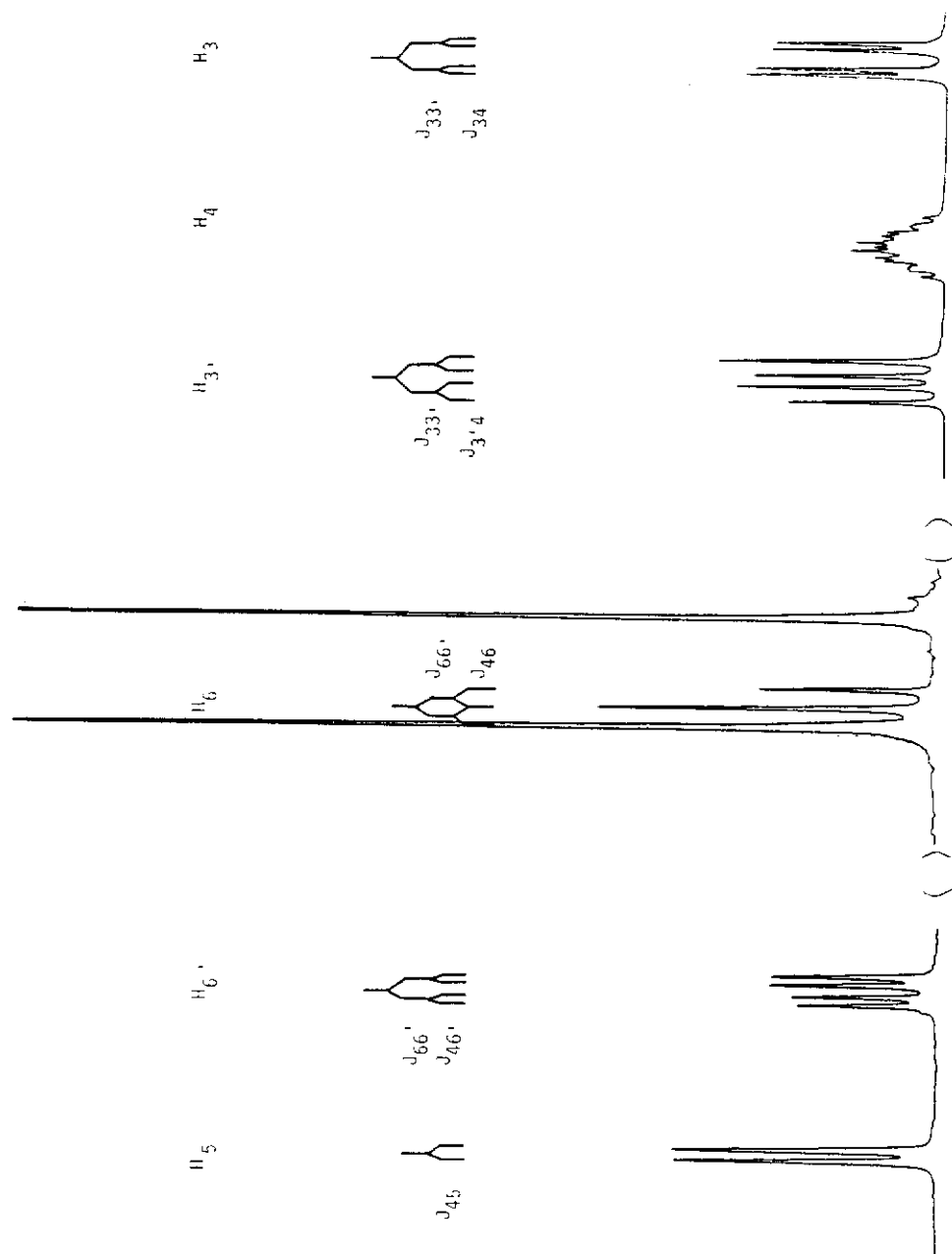
40. BABOR K., Chem. Zvesti, 1960, 14, 679 (CA : 55:17620(1961)).
41. a) SINBANDHIT S., Thèse de 3ème Cycle, Rennes, 1977.
b) LEBRUN J., Thèse de 3ème Cycle, Rennes, 1984.
42. a) TEXIER F. et CARRIÉ R., Bull. Soc. Chim. Fr. II, 1971, 4119-4128.
b) JOUCLA M., HAMELIN J. et CARRIÉ R., Bull. Soc. Chim. Fr. II, 1973, 3116-3118.
43. a) DELPIERRE G.R. et LAMCHEN M., J. Chem. Soc., 1963, 4693.
b) JOUCLA M. et HAMELIN J., J. Chem. Res.(S), 1978, 276.
44. a) FLEURY J.P., SCHOENI J.P. et CLERIN D., Helv. Chimica Acta, 1975, 58, 2018-2026.
b) TOUPET L. et DELUGEARD Y., Acta Cryst., 1979, 635, 1935-1936.
45. JOUCLA M., TONNARD F., GRÉE D. et HAMELIN J., J. Chem. Res.(S), 1978, 240-241.
46. MARTIN M.L. et MARTIN G.J., Manuel de Résonance Magnétique Nucléaire, 1971, AZOULAY Ed.
47. HARDEGGER E., SZABO F., LIECHTI P., ROSTETTER CH. et ZANKOWSKA-JASINSKA W., Helv. Chimica Acta, 1968, 51, 78-85.
48. KOCHETKOV N.K., LIKHOSHESTOV A.M. et LABEDEVA, Zh. Obshch. Khim., 1961, 31, 3461 (CA : 57:3490(1962)).
49. GUTTMAN S., Helv. Chimica Acta, 1961, 44, 721.
50. FREIDELBERG M. et HASBROUCK R.B., J. Am. Chem. Soc., 1960, 82, 696.
51. a) SCHMITT G. et LAUDE G., Tetrahedron Letters, 1978, 3727 et références citées.
b) ALLEN C.F.H. et GATES J.W., Org. Synth. Coll. Vol. III, 418, John Wiley and Sons, Inc., New-York, 1955.
52. a) BURGSTHALER A.W., WALKER Jr D.E., KUEFRICH J.P. et SCHOWER R.L., J. Org. Chem., 1972, 37, 1272-1273.
b) REBSTOCK M.C., MOERSCH G.W., MOORE A.C. et VANDENBELT J.M., J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 3666-3670.
53. Dans une publication récente, TSUGE et coll., reprenant le même travail, indiquent que 57 est le seul composé obtenu dans le toluène. TSUGE O., KANEMASA S., OHE M. et TAKENAKA S., Chem. Lett., 1986, 973-976.
54. DESHONG P., KELL D.A. et SIDLER D.R., J. Org. Chem., 1985, 50, 2309-2315.
55. HOUK K.N., SIMS J., WATTS C.R. et LUSKUS L.J., J. Am. Chem. Soc., 1973, 95, 7301-7315.

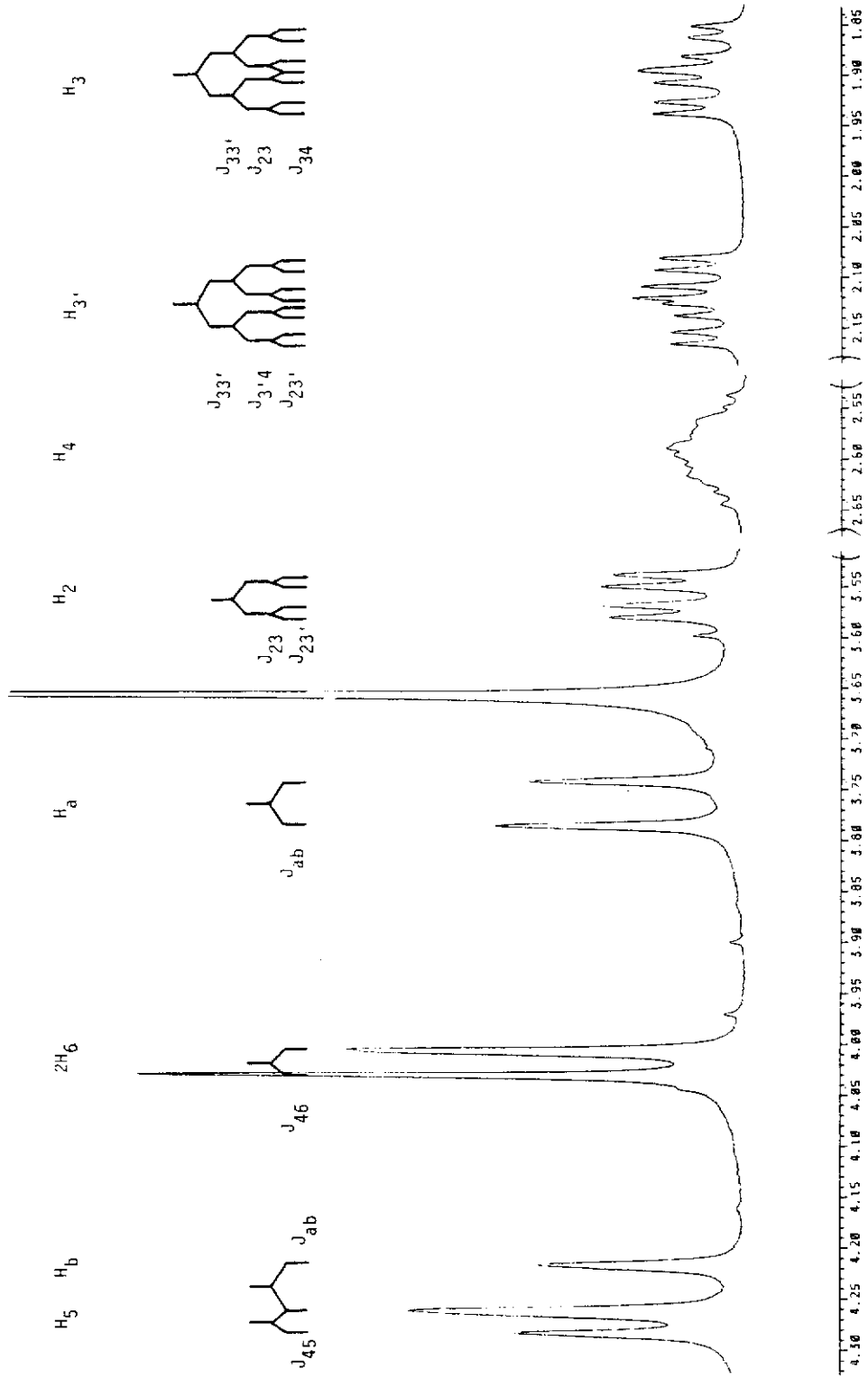
56. GRIGG R., IDLE J., McMEEKIN P. et VIPOND D., J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1987, 49-51.
57. La littérature sur les oxazolidinones-5 N-acylées et 2,2-disubstituées par des groupements perfluorés est abondante, voir références citées dans : LASPERAS M., PASCAL R., TAILLADES J. et COMMEYRAS A., Nouv. J. Chim., 1986, 10, 111-117.
58. Plusieurs méthodes de préparation d'oxazolidinones-5, N et 2 alkylées sont décrites dans la littérature. Voir : SEEBACH D., BOES M. et SCHWEIZER W.B., J. Am. Chem. Soc., 1983, 105, 5390-5398 ; SEEBACH D. et WEBER T., Tetrahedron Letters, 1983, 24, 3315-3318 ; SANDOR S., TOLDY T., SZILAGYI K., SCHAEFER I., SZONDY E., BORVENDERG J. et HERMANN I., Ger. Offen. 291 2835, 1979 (CA : 92:147042y) ; DAVIDOVICH Y.A., PAVLOVA L.A., VOLKONSKIC A.Y. et ROGOZKIN S.V., Khim. Geterosikl. Soedin, 1978, 11, 1472 (CA : 90:87335t) ; SATSUMABAYASHI K., NOMOTO Y., NUMANAMI K. et STSUMABAYASHI S., Nippon Shika Daigaku Kigo, Ippan Kiviku-Kei, 1981, 10, 137 (CA : 95:114630x).
59. BEN-ISHAÏ D., J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 5736-5738.
60. "Interpretation of ^{13}C NMR Spectra", WERHRLI F.W. et WIRTHLIN T., 1976, Heyden.
61. ALLEN C.F.H. et SPRANGLER F.W., Org. Synth., coll. vol. III, 377, John Wiley and Sons, Inc., New-York, 1955.
62. BERGMANN E.D., Chem. Rev., 1953, 53, 309-337.
63. RIPOLL J.L. et LASNE M.C., Synthesis, 1985, 121-143.
64. DESHONG P., SIDLER D.R., KELL D.A. et ARONSON N.N., Tetrahedron Letters, 1985, 26, 3747-3748.
65. DESHONG P. et KELL D.A., Tetrahedron Letters, 1986, 27, 3979-3982.
66. Les réactions de cycloréversion dipolaire-1,3 sont bien connues et ont récemment fait l'objet de deux revues :
- a) BIANCHI G. et GANDOLFI R., "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry", Part II, 451-538, A. PADWA Ed., John Wiley and Sons, New-York, 1984.
- b) BIANCHI G., DE MICHELI C. et GANDOLFI R., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1979, 18, 721-738.
67. LINN W.J. et CIGANEK E., J. Org. Chem., 1969, 34, 2146-2152.
68. LOWN J.W. et MATSUMOTO K., Can. J. Chem., 1972, 50, 534-542.

69. "Small Ring Heterocycles", Part I, 1-215, A. HASSNER Ed., John Wiley and Sons, New-York, 1983.
70. HUISGEN R., GRASHEY R. et STEINGRUBER E., Tetrahedron Letters, 1963, 1441.
71. HUISGEN R., GOTTHARDT H., BAYER H.O. et SCHAEFER F.C., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1964, 3, 136.
72. PADWA A. et VEGA E., J. Org. Chem., 1975, 40, 175-181.
73. TEXIER F. et CARRIÉ R., Bull. Soc. Chim., 1971, 3642-3648 ; 1972, 258-262.
74. DEYRUP J.A. et SZABO W.A., J. Org. Chem., 1975, 40, 2048-2052.
75. DEYRUP C.L., DEYRUP J.A. et HAMILTON M., Tetrahedron Letters, 1977, 3437-3440.
76. BURGER K., MEFFERT A. et BAUER S., J. Fluorine Chem., 1977, 10, 57.
77. TAKAYAMA H. et NOMOTO T., J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1982, 408-409.
78. a) KIPRIANOV A.I. et RASHKOVAN B.A., J. Gen. Chem. (USSR), 1937, 7, 1026 (CA : 31,5356)(1937)).
b) KNORR L. et MATHES H., Ber., 1901, 34, 3487.
c) BERGMANN E., ZIMKIN E. et PINCHAS S., Rec. Trav. Chim., 1952, 71, 237.
79. a) AGAMI C. et RIZK T., Tetrahedron, 1985, 41, 537-540.
b) NEELAKANTAN L., J. Org. Chem., 1971, 36, 2256-2260.
80. STOLBERG M., O'NEILL J. et WAGNER-JAUREGG T., J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 5045.
81. MALLORY F.B. "Organic Synthesis", Wiley, New-York, 1963, collect. vol. 4, Rabjohn N., Ed., pp 74-75.
82. a) BROIS S.J., J. Org. Chem., 1962, 27, 3532.
b) BROIS S.J., Tetrahedron, 1970, 26, 227-232.
c) APPEL R. et HALSTENBERG M., Chem. Ber., 1976, 109, 814-818.
83. OKADA I., ICHIMURA K. et SUDO R., Bull. Chem. Soc. Jpn, 1970, 43, 1185-1189.
84. APPEL R. et KLEINSTUCK R., Chem. Ber., 1974, 107, 5-12.
85. DEAN R.T., PADGETT H.C. et RAPOPORT H.J., J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 7448-7449.

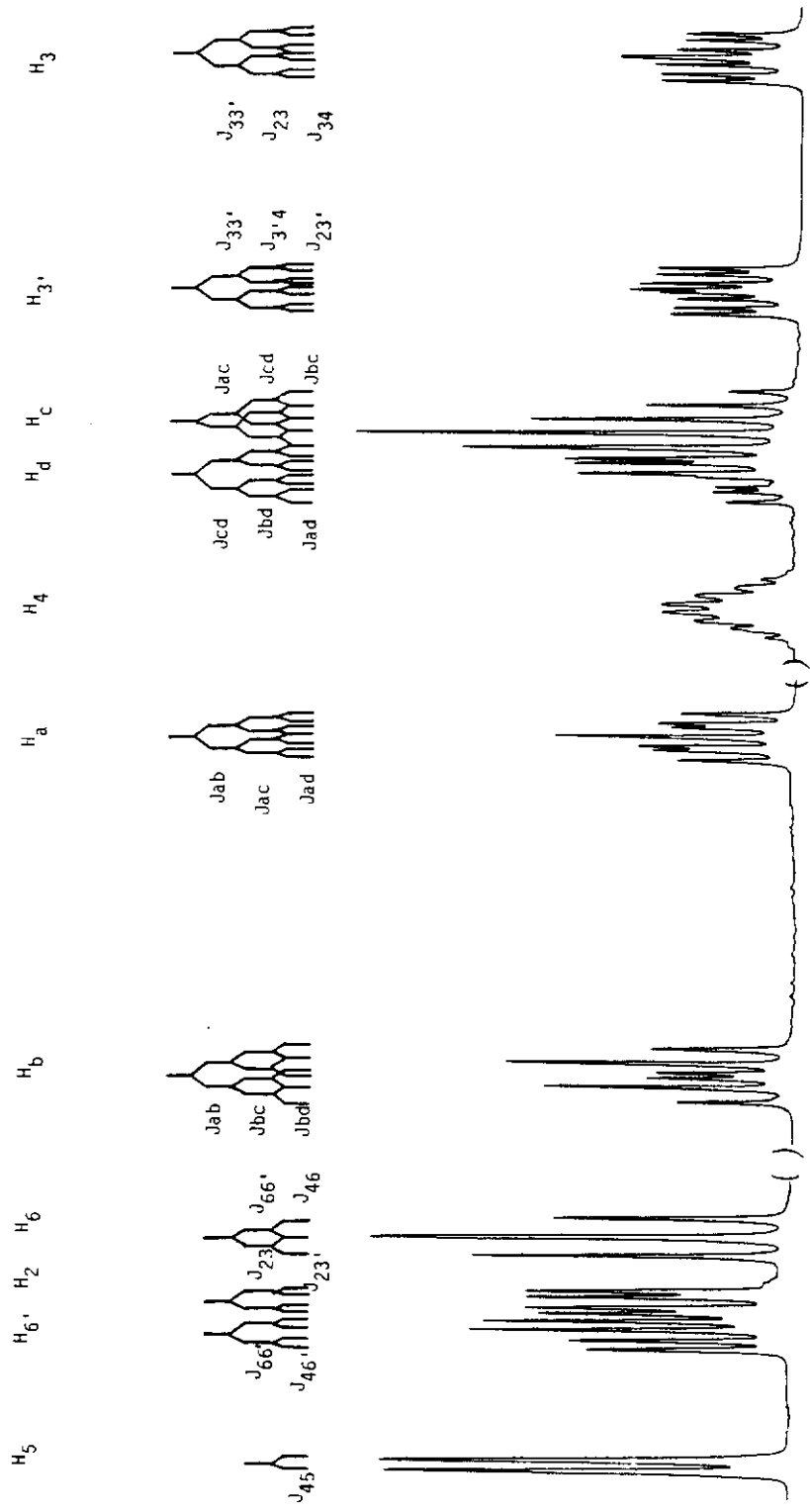
ANNEXE

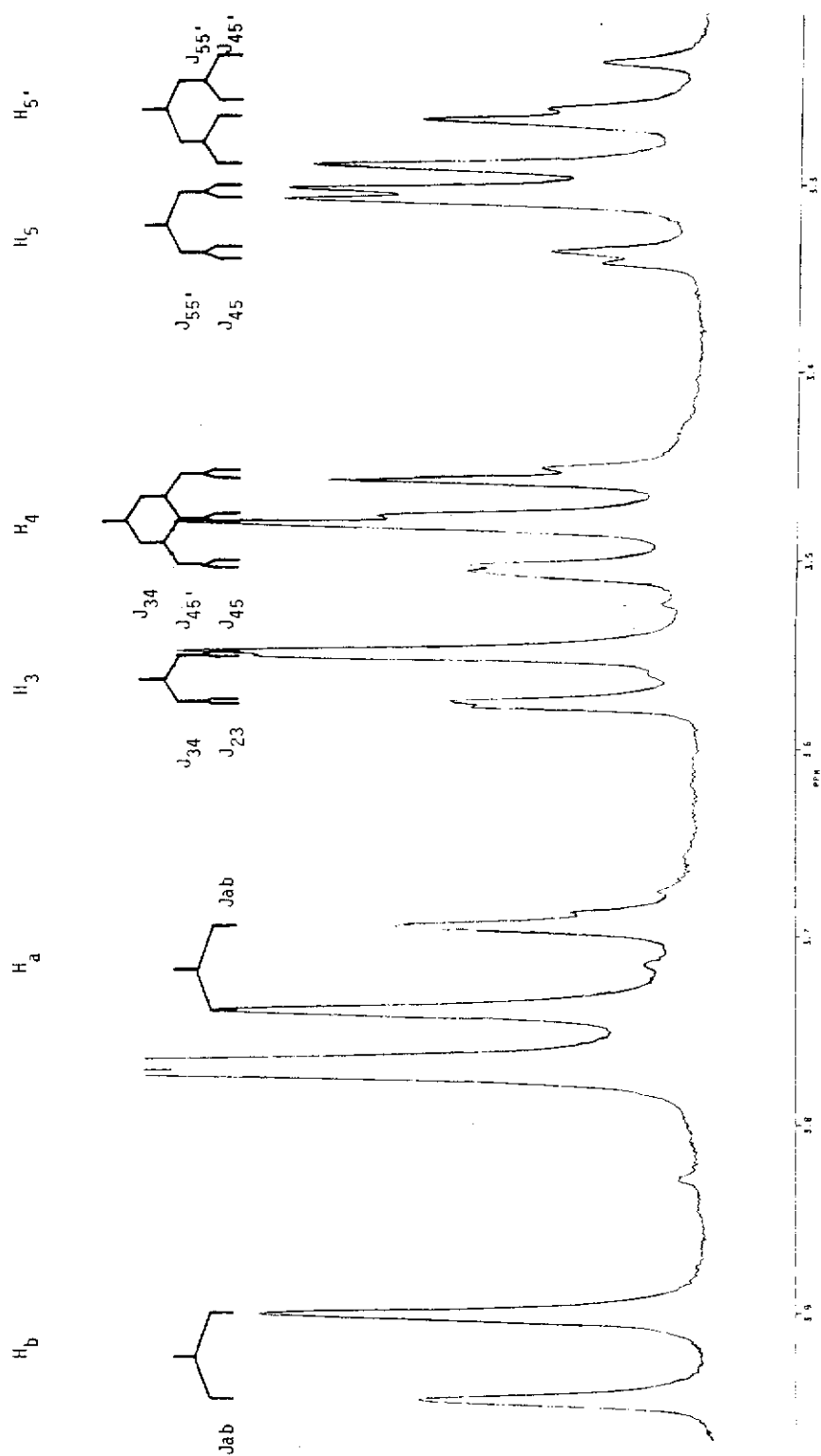


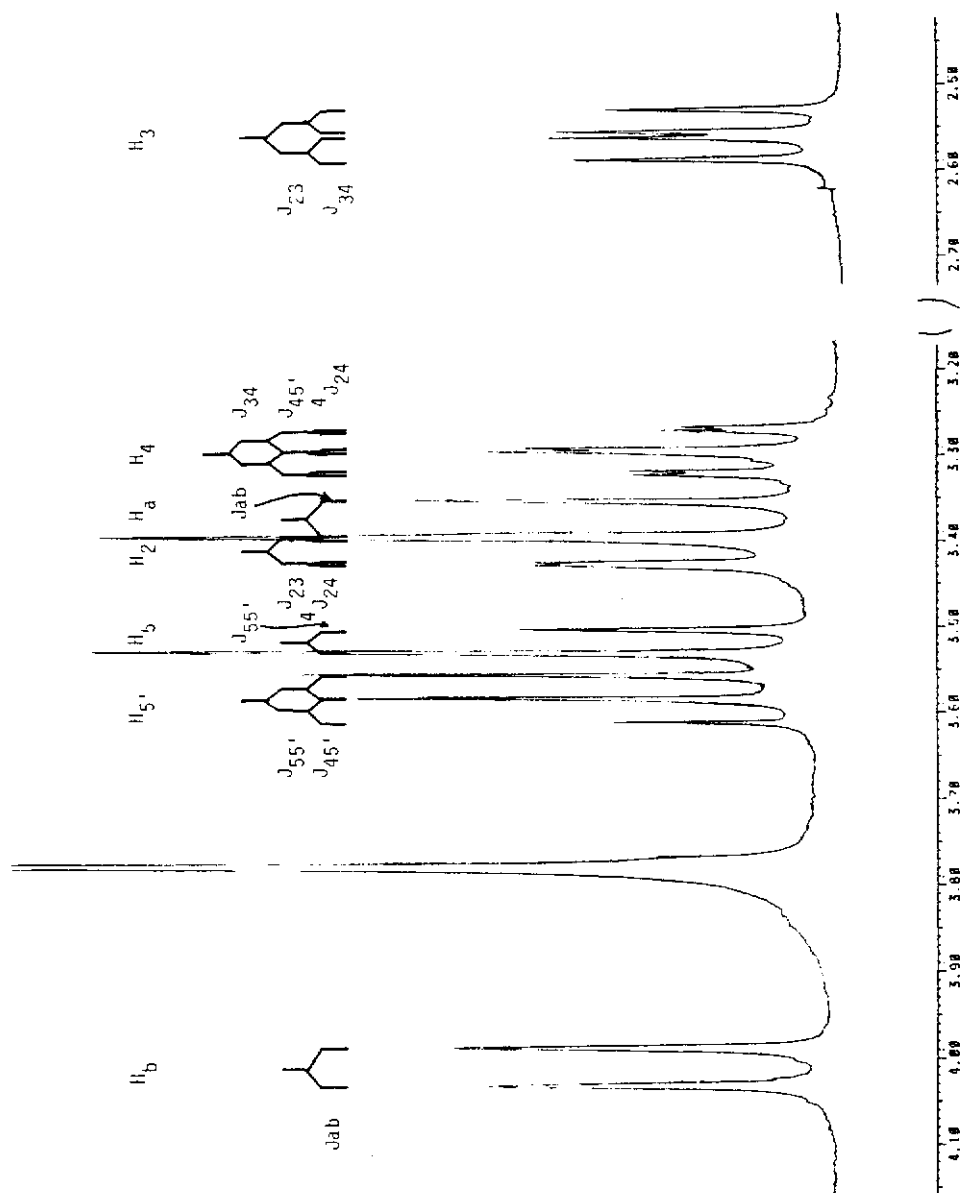
CDCl_3 , 500 MHz

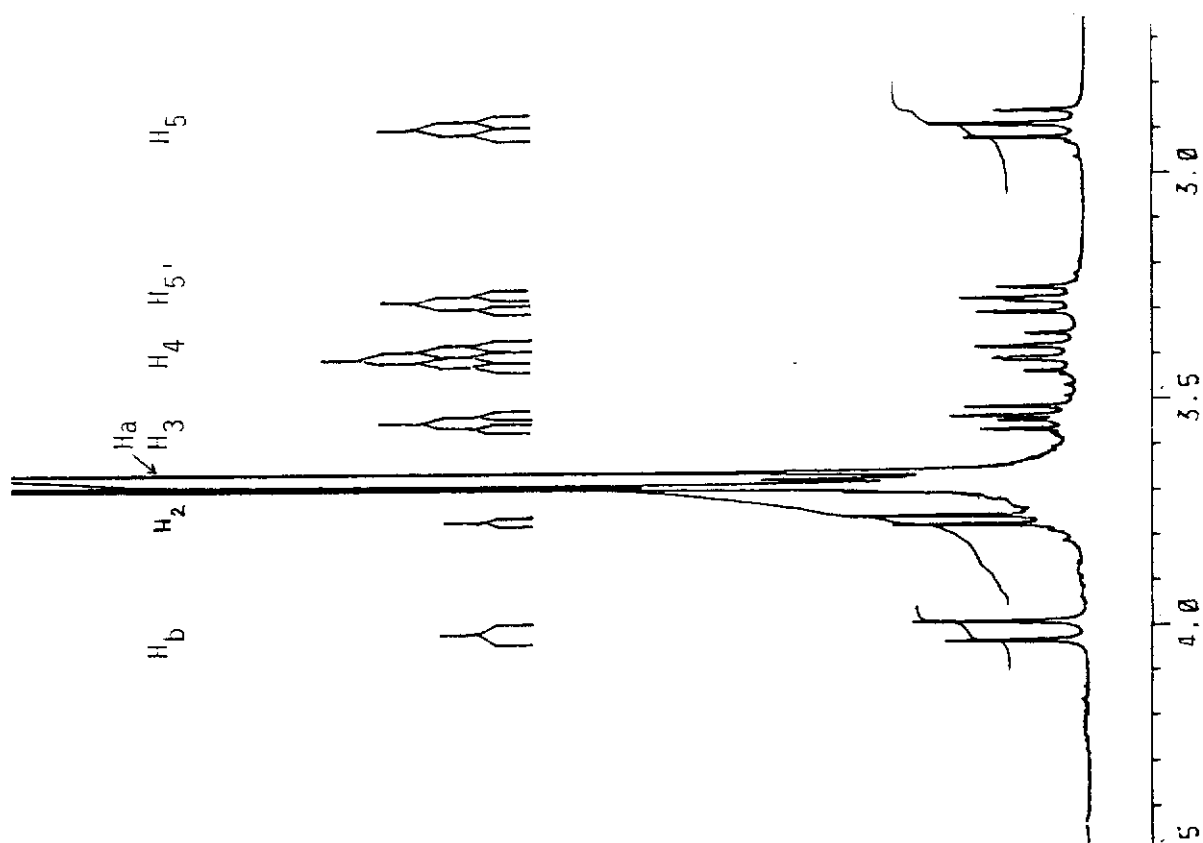
9a (CDCl₃, 300MHz)

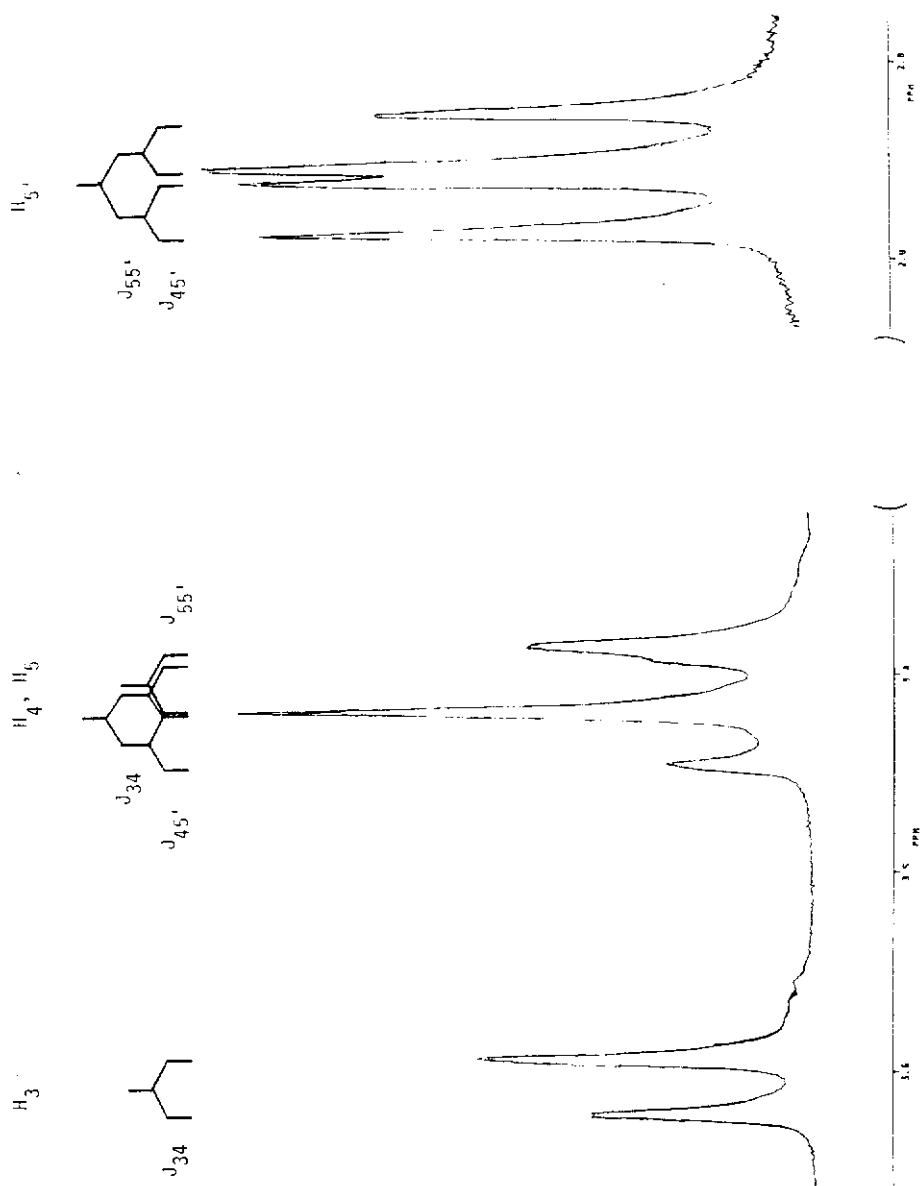
9b(CDC1₃, 500MHz)

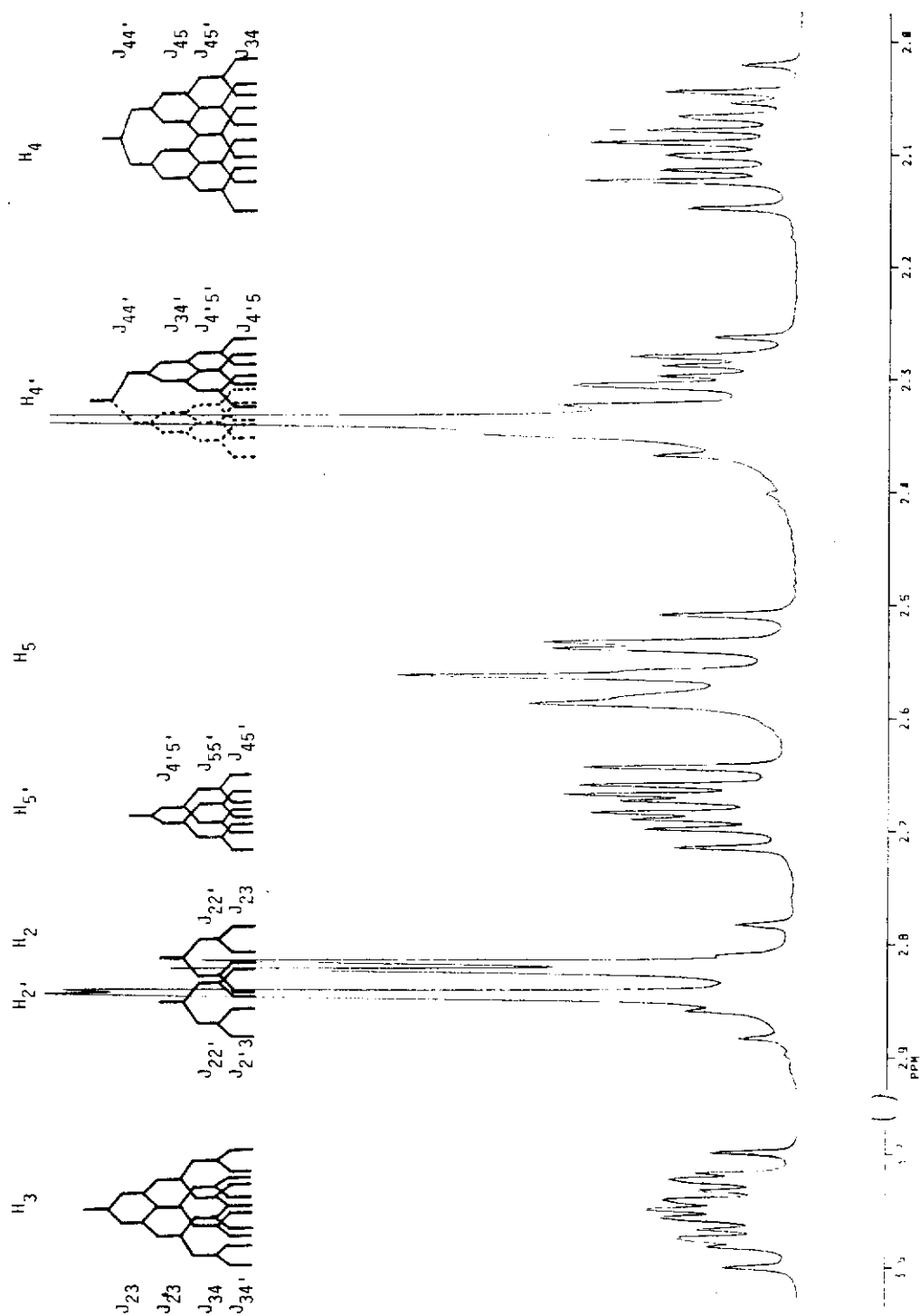


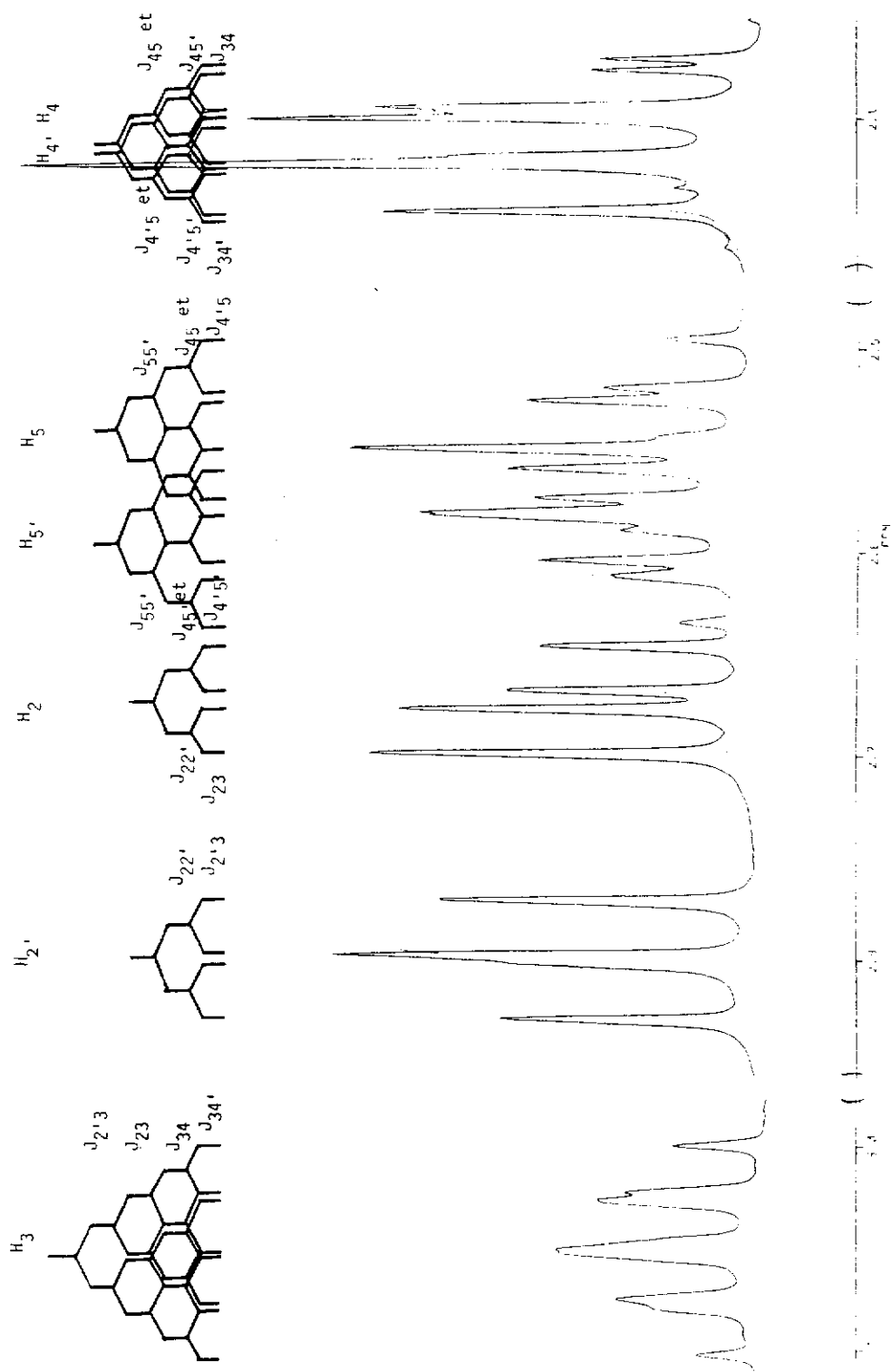
^{31}P (CDCl_3 , 300MHz)

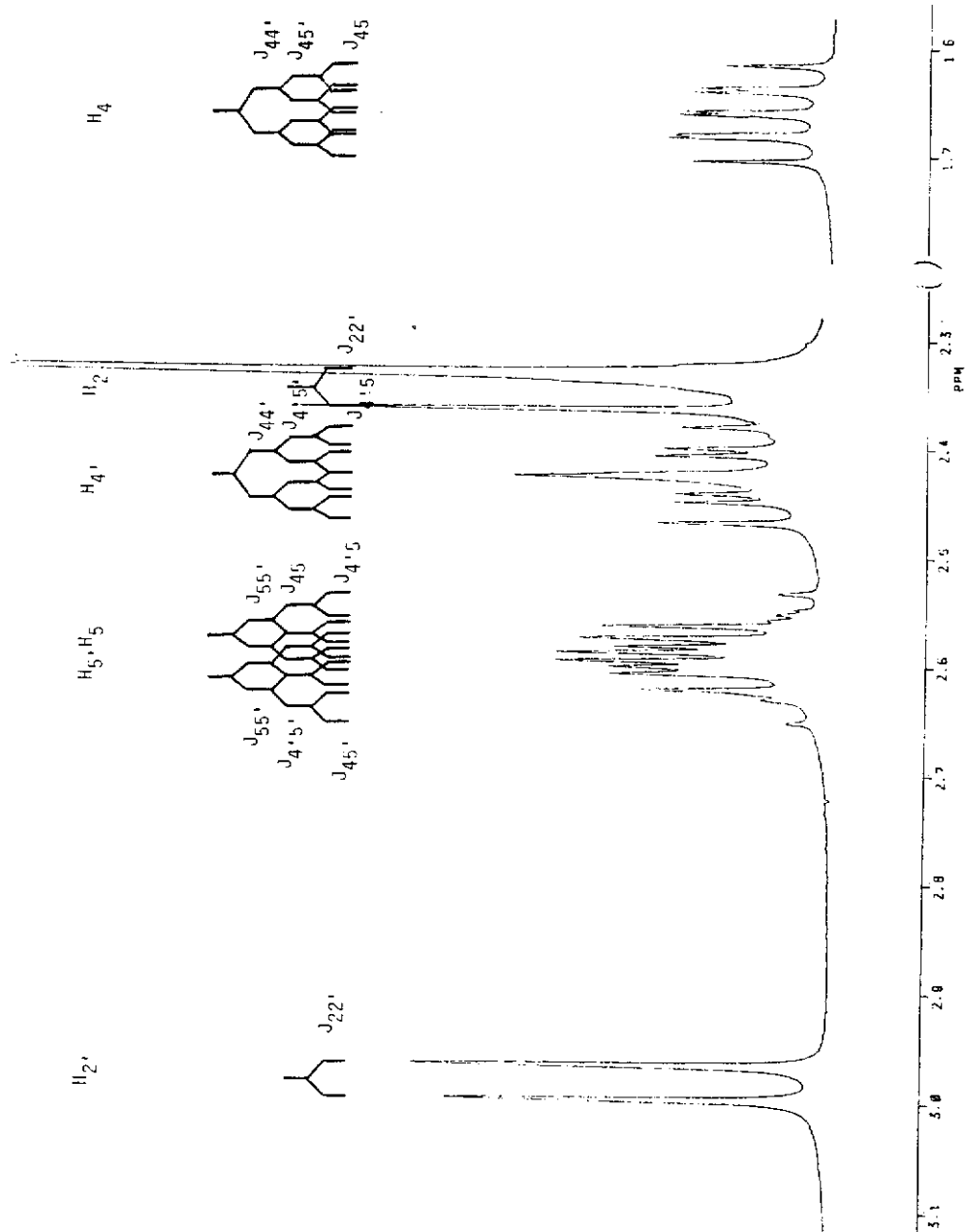
CDCl_3 , 300MHz

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz)

CDCl_3 , 300MHz

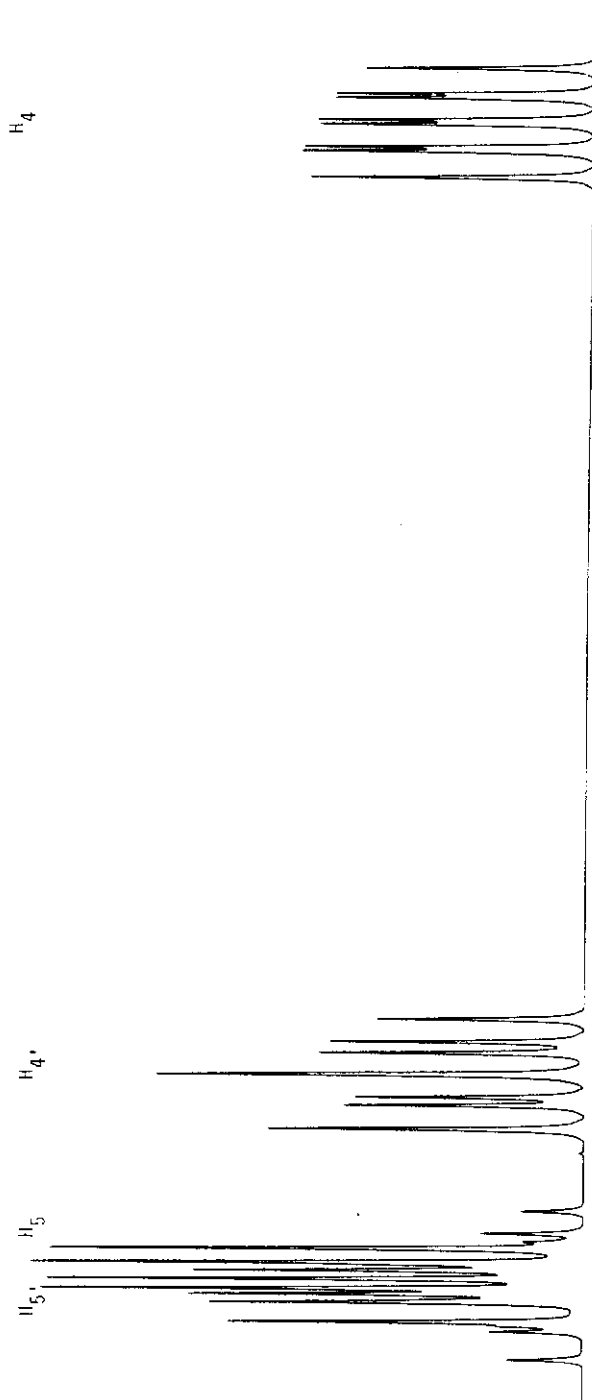
54(CDC1₃, 300MHz)

47a (CDCl₃, 300MHz)

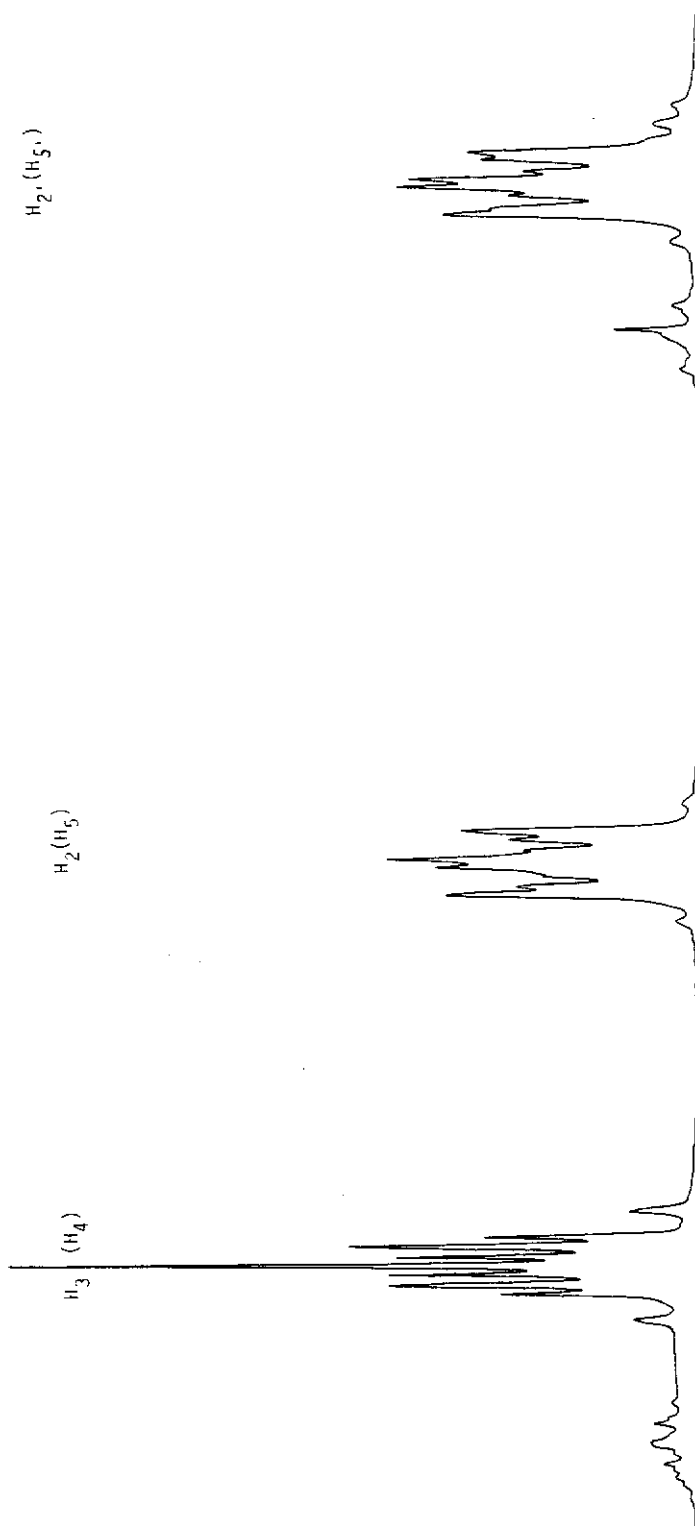
53 (CDCl₃, 300 MHz)

53(spectre simulé)

300 MHz



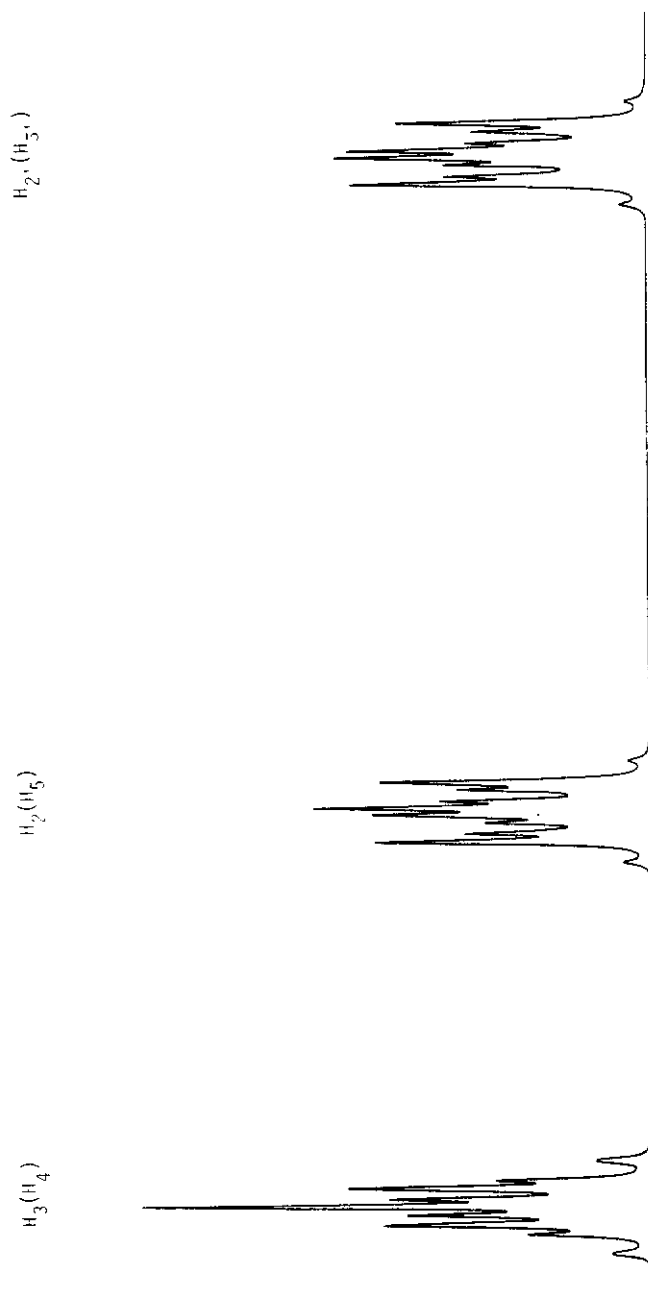
48a(CDCl₃, 500MHz)



42a(Spectre simulé)

500 MHz

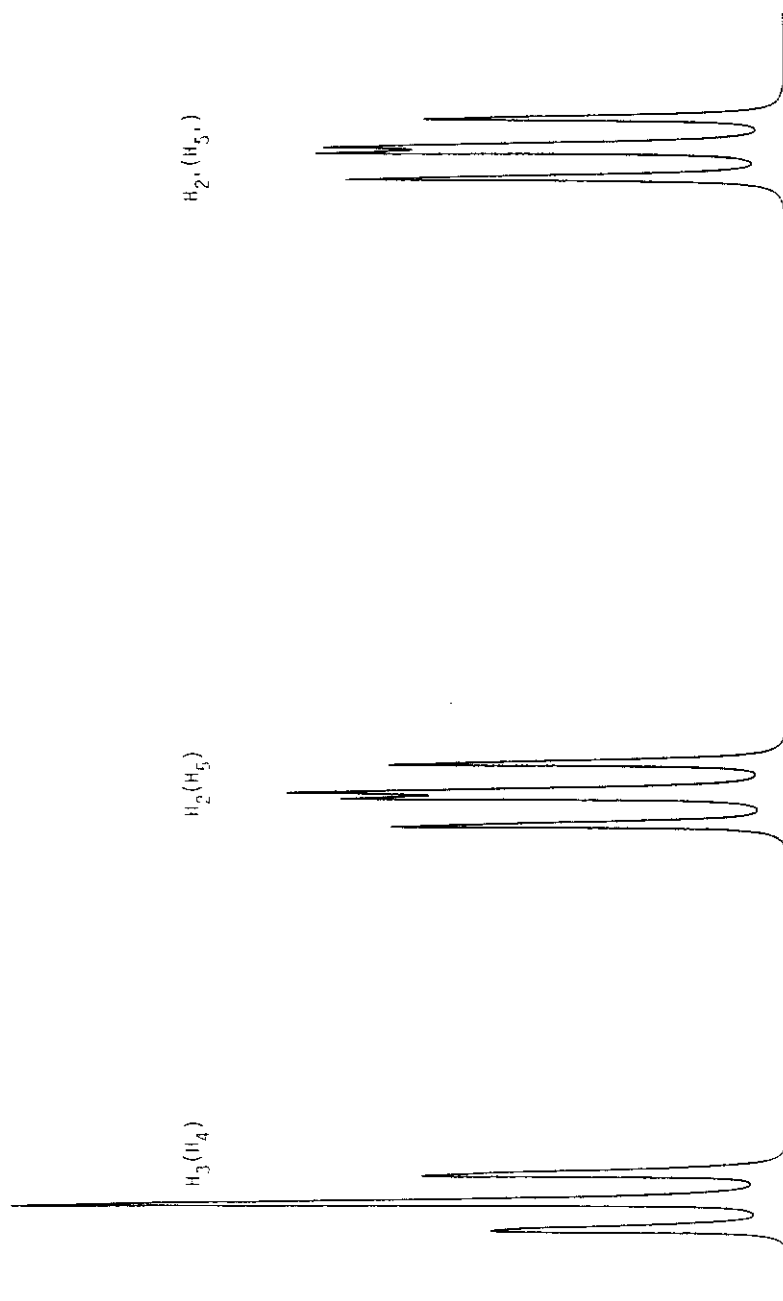
Resol : 1,2Hz



48a (spectre simulé)

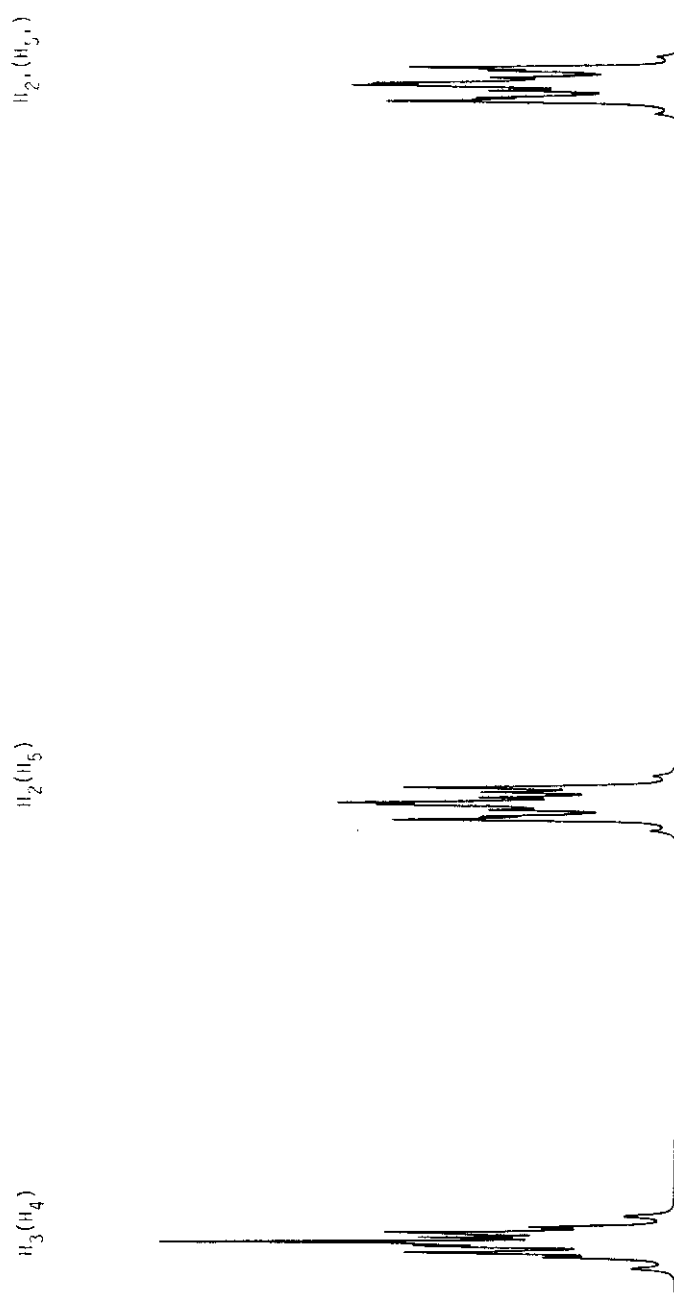
500 MHz

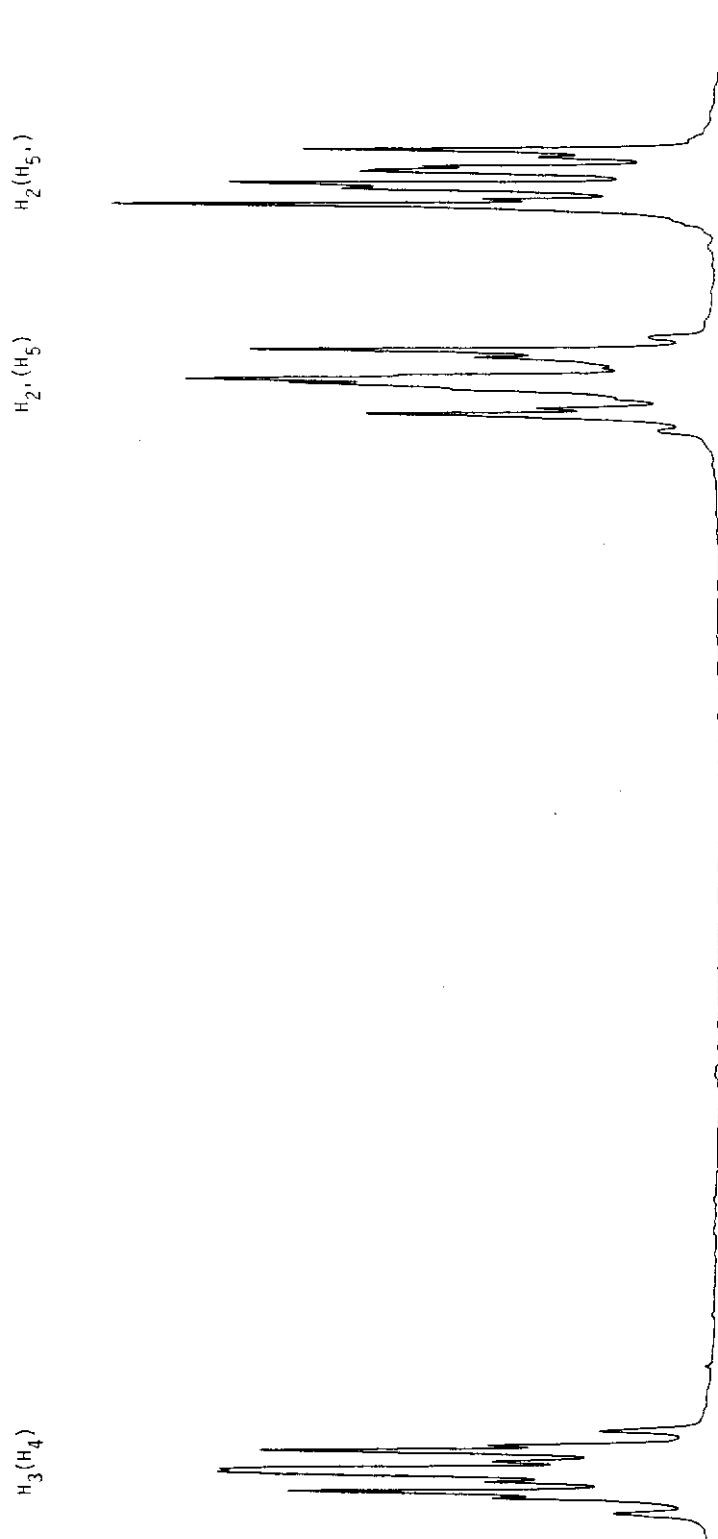
$J_{34} = 1$ Hz



48a (spectre simulé)

1000 MHz

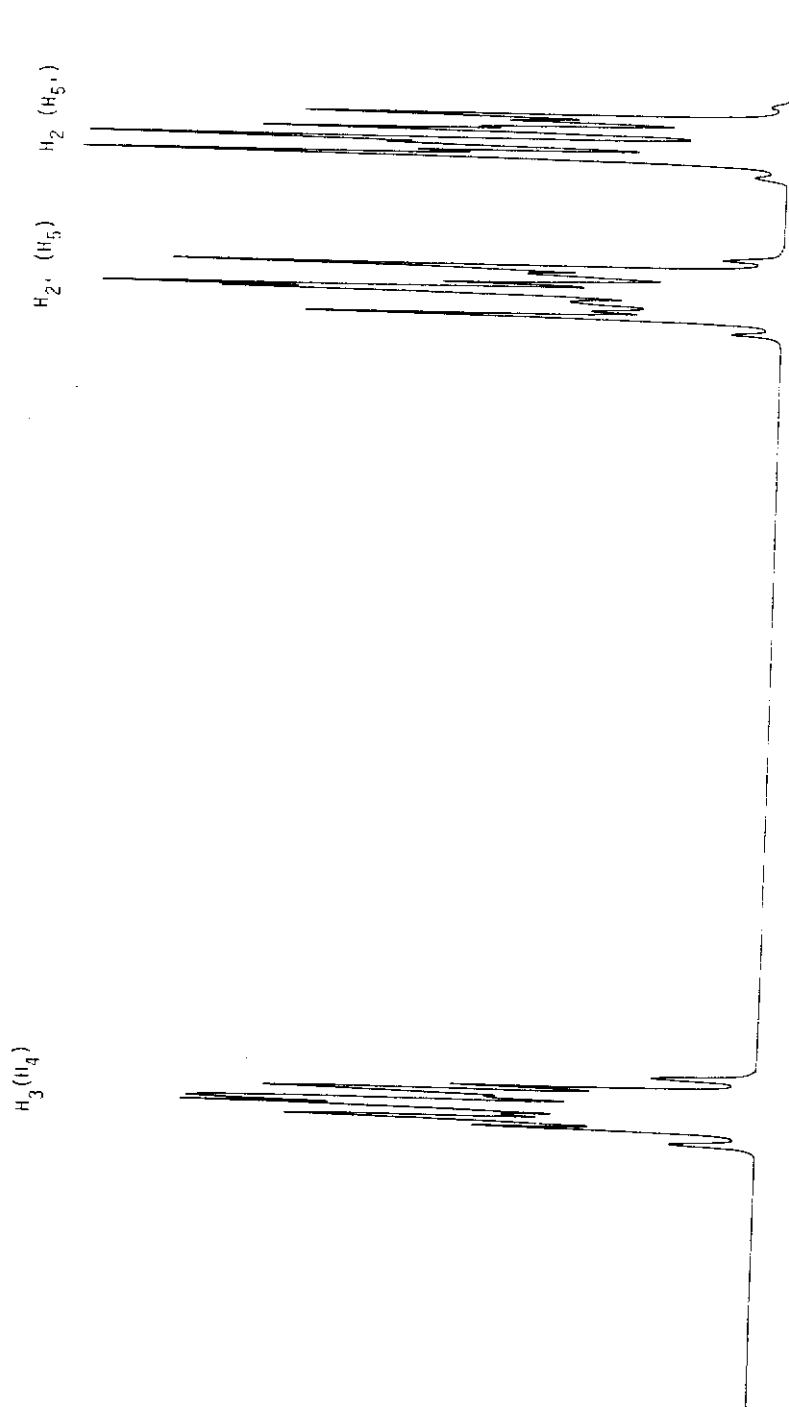


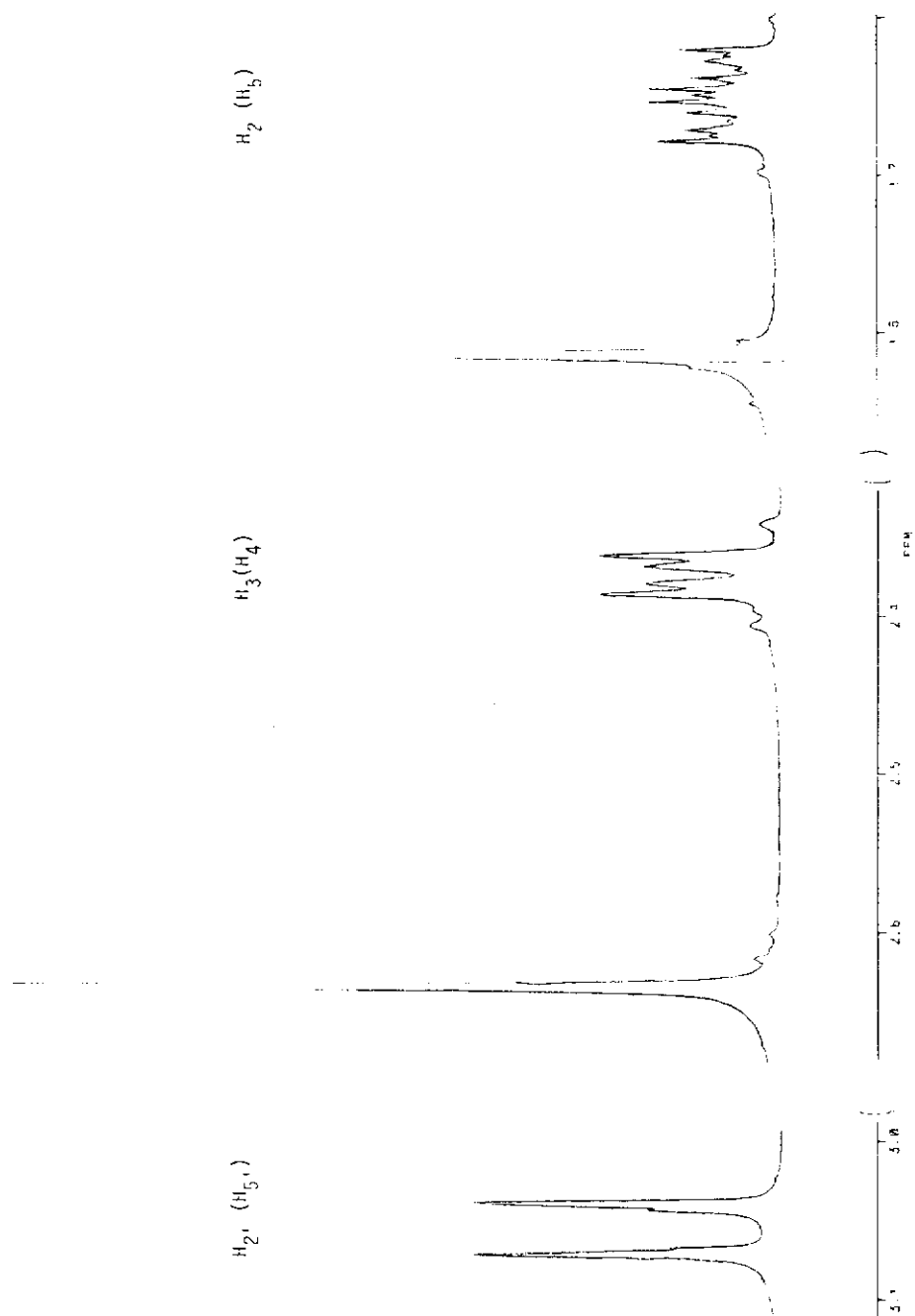
49a (CDCl₃, 500 MHz)

49a (spectre simulé)

500 MHz

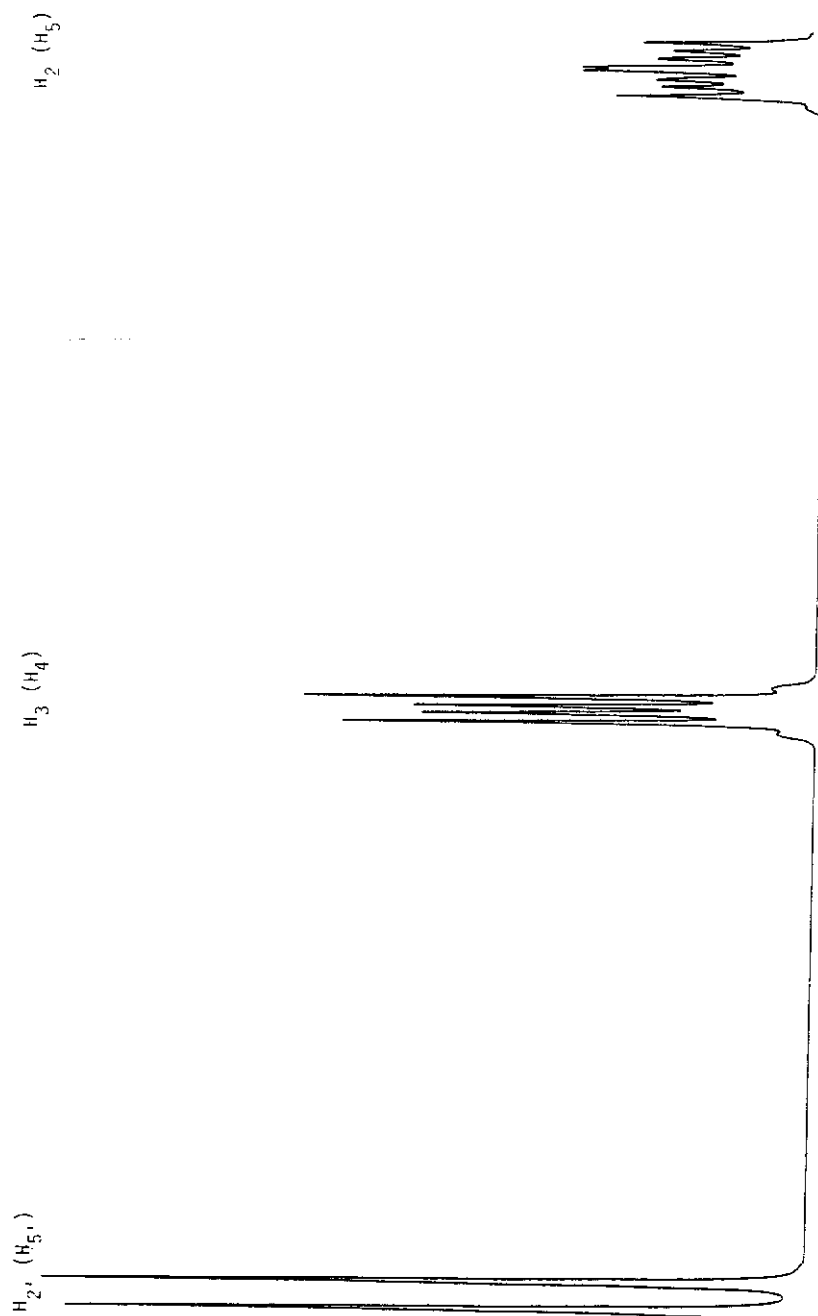
Resol : 1,2 Hz

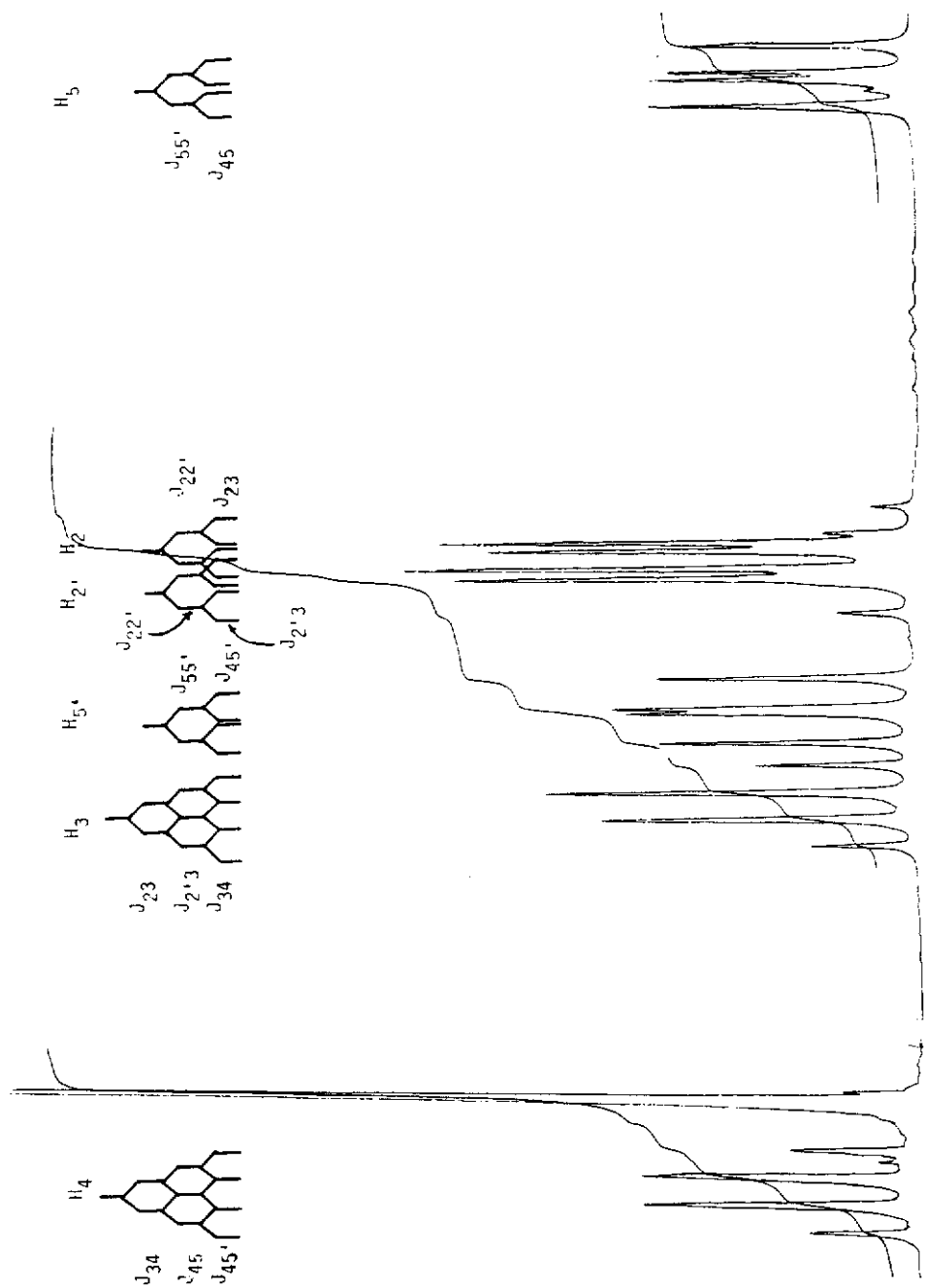


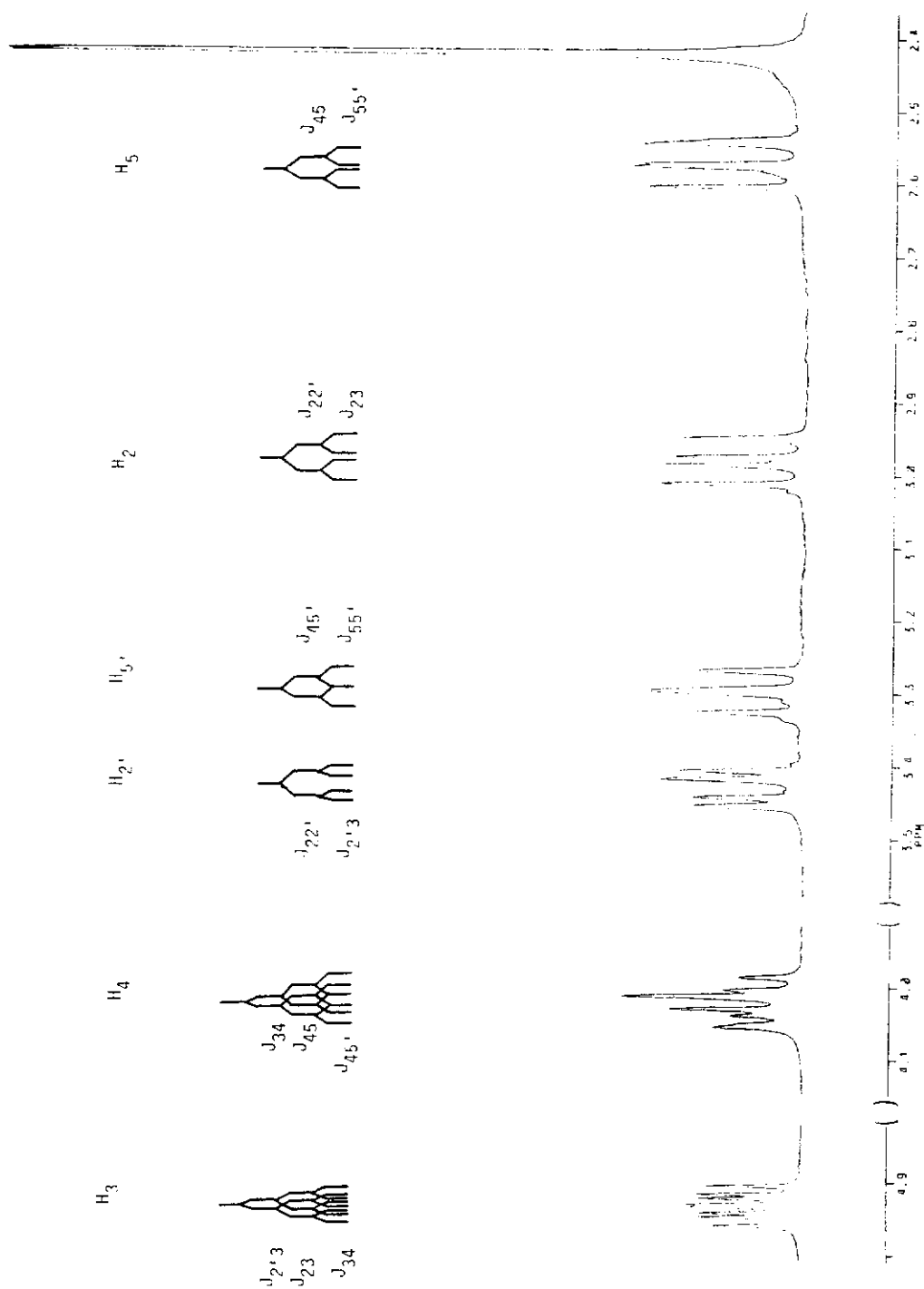
52a (C_6D_6 , 300 MHz)

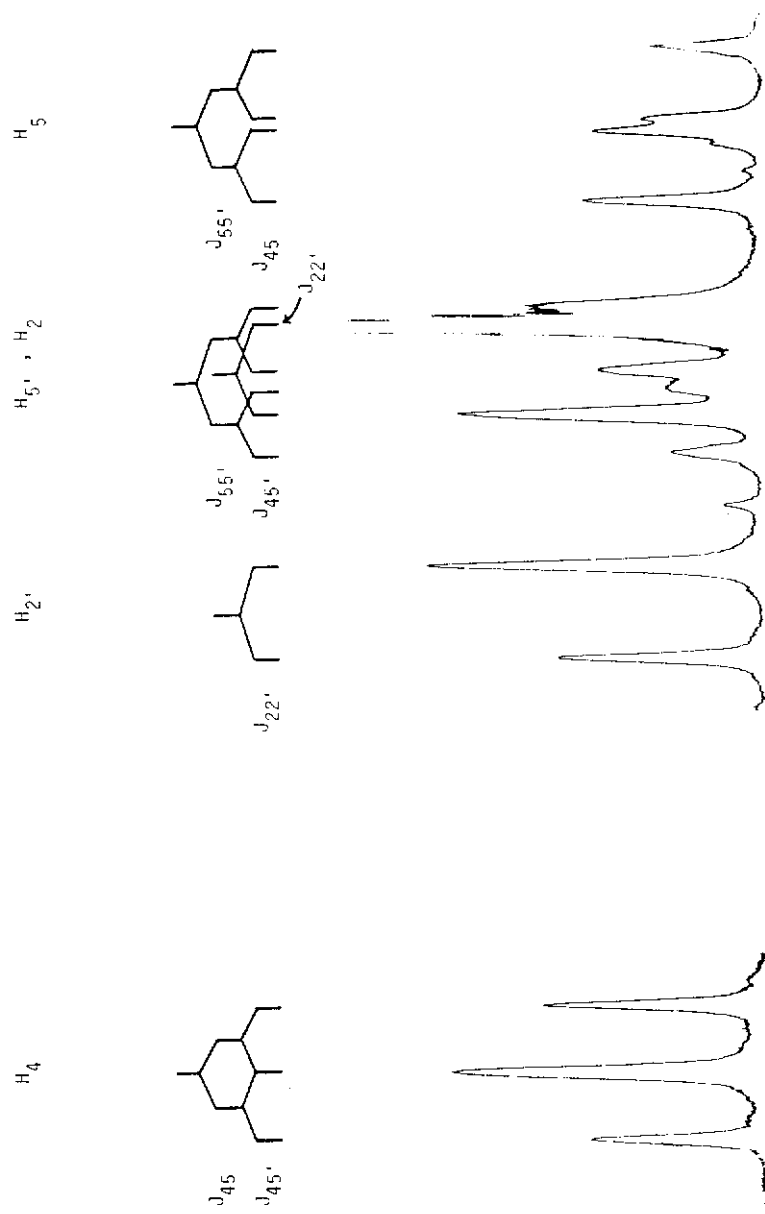
52a (spectre simulé)

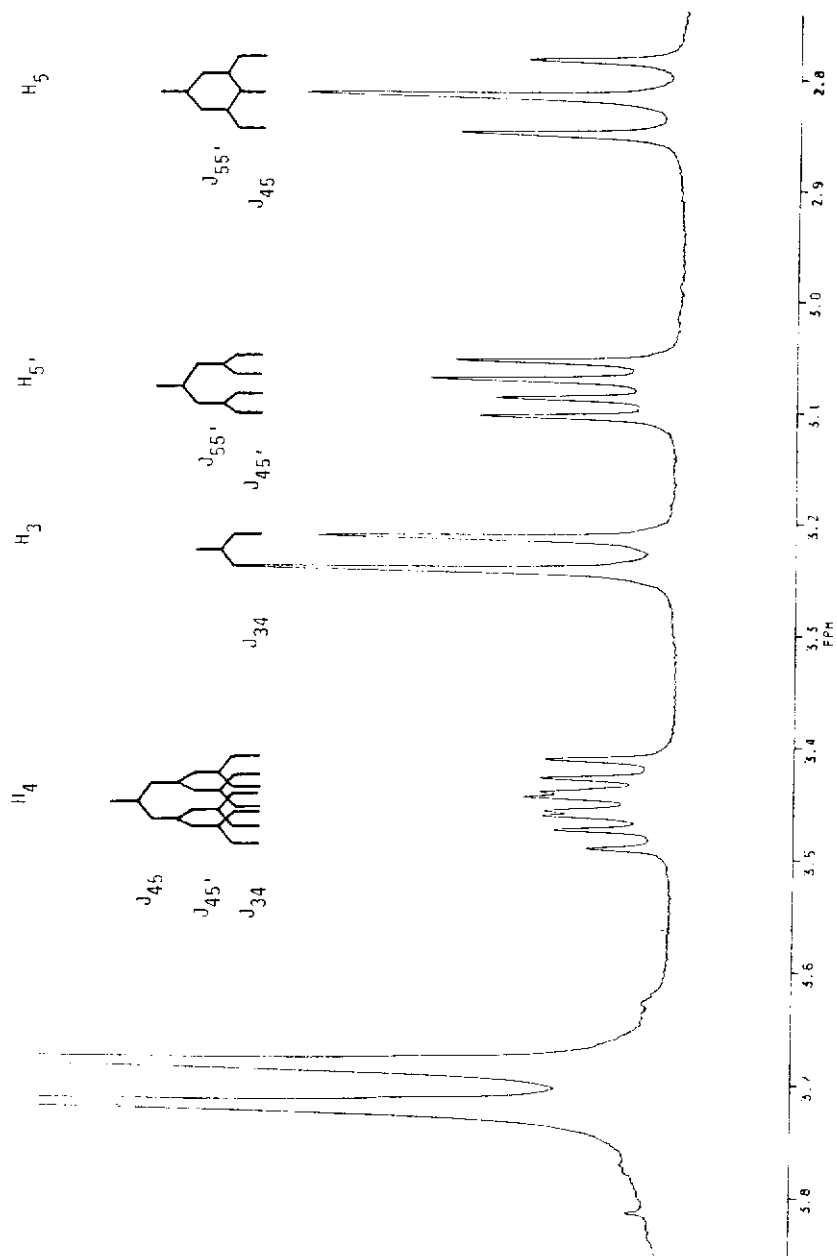
300 MHz

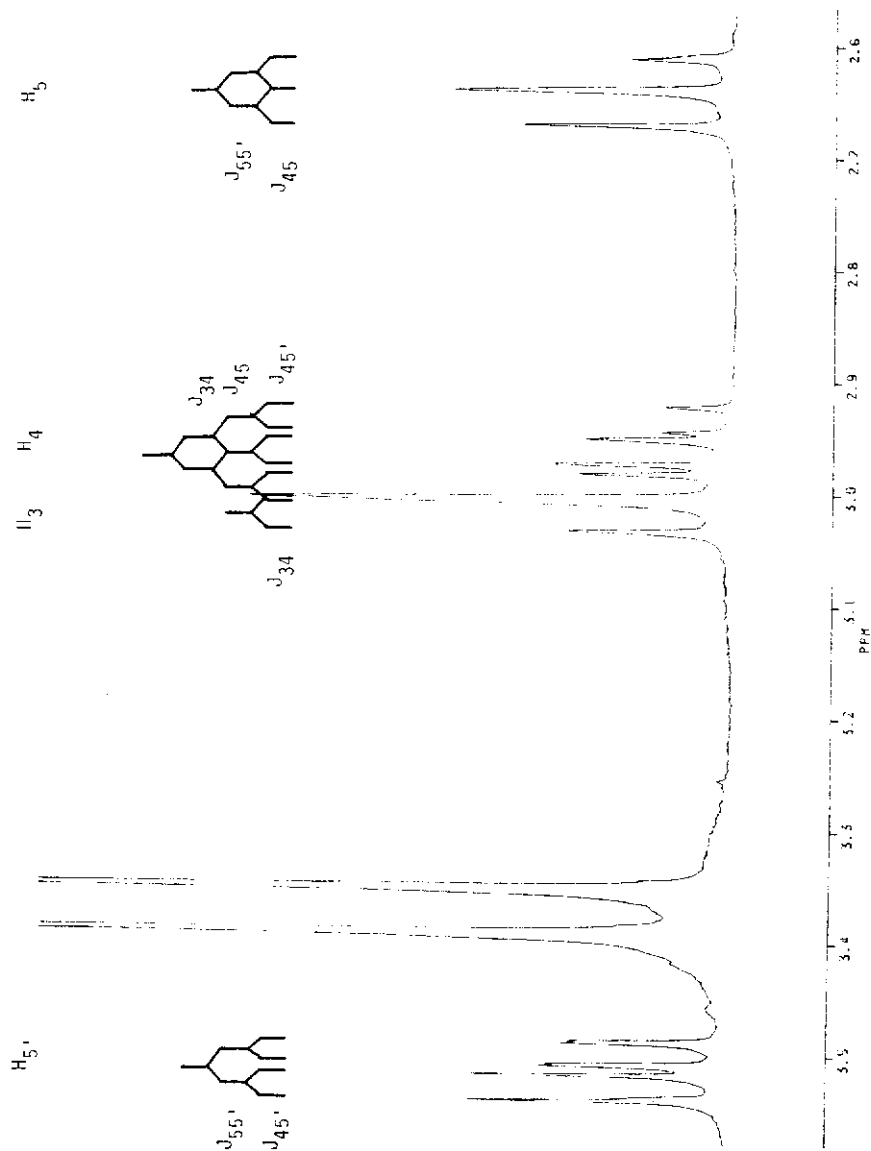


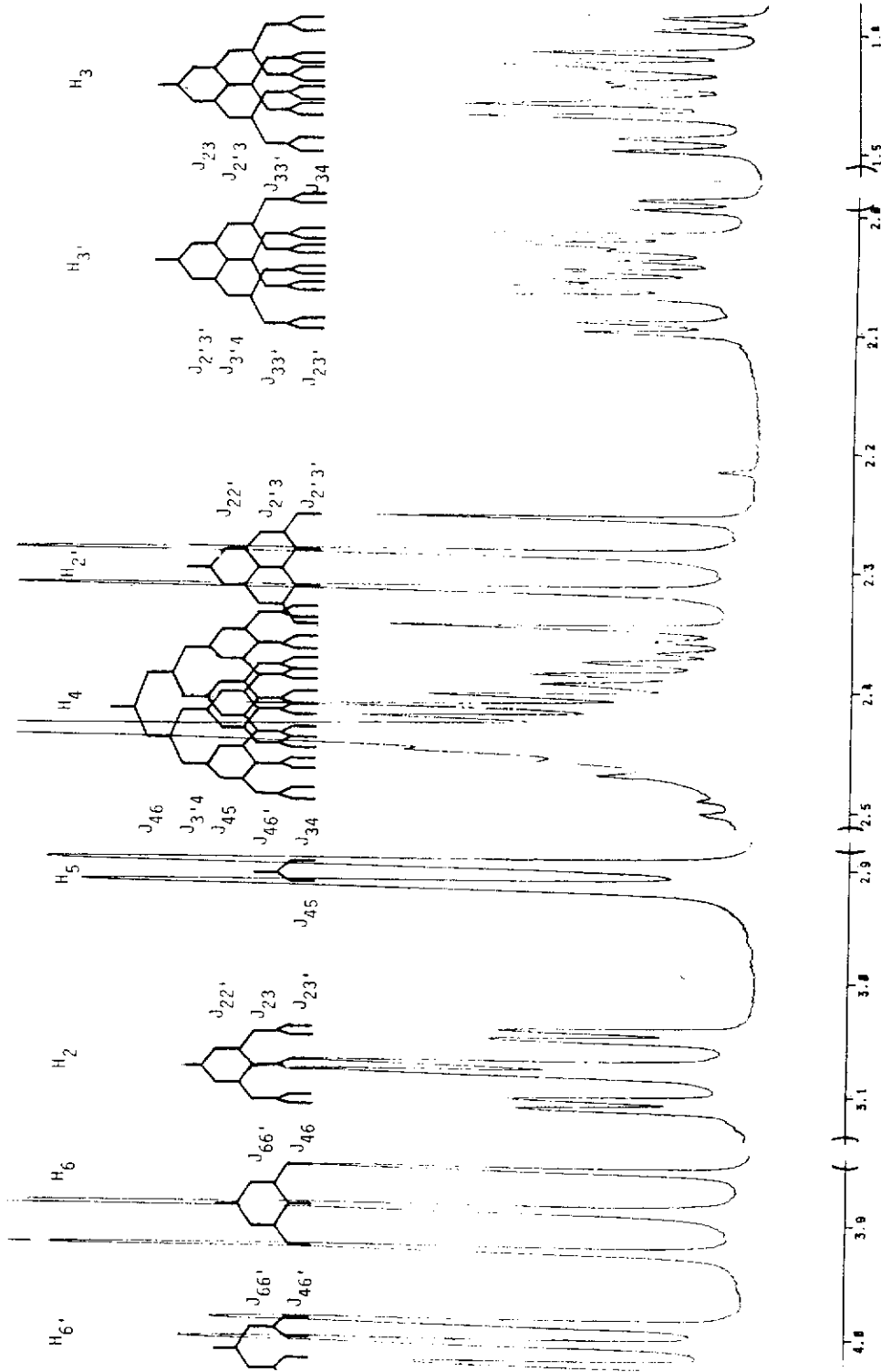
50a (CDCl₃, 500 MHz)

55 (CDCl₃, 300 MHz)

51a (CDCl₃, 80 MHz)

74 (CDCl₃, 300 MHz)

75 (C_6D_6 , 300 MHz)

76 (CDCl₃, 300 MHz)

VU :
Le Président de la Thèse

VU :
Le Directeur de Thèse

VU et APPROUVE
Rennes, le
Le Directeur de l'U.E.R.

VU pour autorisation de soutenance
Rennes, le
Le Président de l'Université de Rennes I

J.P. CURTES