N° ORDRE

50376
1975
81

THESE

PRÉSENTÉE

À L'UNIVERSITÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

POUR OBTENIR LE TITRE DE DOCTEUR INGÉNIEUR

PAR

BENOIT RIGO

INGÉNIEUR ITR

.=.=.=.=.=.=

SYNTHESE D'ACIDES PYRROLIDINONE 2 CARBOXYLIQUES 5 SUBSTITUES A L'AZOTE, ET REACTION DE CYCLISATION EN DERIVES DE LA PYRROCOLINE.

BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE
Section de SCIENCES
LILLE

=.=.=.=.=.=

SOUTENUE LE DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

MM. CH. GLACET, PRÉSIDENT
P. SLIWA , EXAMINATEUR
P. PIGACHE, RAPPORTEUR

DOYENS HONORAIRES de l'Ancienne Faculté des Sciences

MM. H. LEFEBVRE, R. DEFRETIN

PROFESSEURS HONORAIRES des Anciennes Facultés de Droit et Sciences Economiques, des Sciences et des Lettres

M. ARNOULT, Mme BEAUJEU, MM. BROCHARD, CAU, CHAPPELON, CHAUDRON, CORDONNIER, DEHEUVELS, DEHORNE, DEHORS, FAUVEL, FLEURY, P. GERMAIN, HEIM de BALZAC, HOCQUETTE, KAMPE de FERIET, KOURGANOFF, LAMOTTE, LELONG, Mme LELONG, LIEBART, MARTINOT-LAGARDE, MAZET, MICHEL, NORMANT, PEREZ, ROIG, ROSEAU, ROUBINE, ROUELLE, WIEMAN, ZAMANSKI.

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

M. PARREAU	Professeur

PROFESSEURS TITULAIRES

M. BACCHUS Pierre	Astronomie
M. BEAUFILS Jean-Pierre	Chimie Générale
M. BECART Maurice	Physique
M. BIAYS Pierre	Géographie
M. BONNEMAN Pierre	Chimie et Physico-Chimie Industrielle
M. BONTE Antoine	Géologie Appliquée
M. BOUGHON Pierre	Mathématiques
M. BOURIQUET Robert	Biologie Végétale
M. CELET Paul	Géologie
M. CONSTANT Eugène	Physique Industrielle-Electronique
M. CORSIN Pierre	Paléobotanique
M. DECUYPER Marcel	Mathématiques Générales
M. DELATTRE Charles	Géologie Générale
M. DURCHON Maurice	Zoologie Générale et Appliquée
M. FAURE Robert	Mécanique
M. FOURET René	Physique
M. CABILLARD Robert	Radio-Electricité-Electronique
M. GLACET Charles	Chimie Organique

M. GONTIER Gérard	Mécanique
M. GRUSON Laurent	Mathématiques
M. GUILLAUME Jean	Biologie Végétale
M. HEUBEL Joseph	Chimie Minérale
M. LANSRAUX Guy	Physique
Mme LENOBLE Jacqueline	Physique Expérimentale
M. LOMBARD Jacques	Sociologie
M. MAILLET Pierre	Sciences Economiques & Sociales
M. MONTARIOL Frédéric	Chimie Appliquée
M. MONTREUIL Jean	Chimie Biologique
M. POUZET Pierre	Informatique (Lille)
M. PROUVOST Jean	Géologie Minéralogie
Mme SCHWARTZ Marie-Hélène	Analyse Supérieure
M. TILLIEU Jacques	Physique Théorique
M. TRIDOT Gabriel	Chimie
M. VAILLANT Jean	Mathématiques
M. VIDAL Pierre	Automatique
M. VIVIER Emile	Biologie Animale
M. WERTHEIMER Raymond	Physique
M. ZEYTOUNIAN Radyadour	Mathématiques

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

M. BOUISSET Simon	Physiologie Animale
M. DELHAYE Michel	Chimie
M. DERCOURT Jean-Michel	Sciences de la Terre
M. LEBRUN André	Electronique (Lille)
M. LEHMANN Daniel	Mathématiques
M. LINDER Robert	Botanique
M. LUCQUIN Michel	Chimie Physique
M. PARREAU Michel	Mathématiques Appliquées
M. SCHILTZ	Physique

PROFESSEUR SANS CHAIRE

M. BELLET Jean	Physique
M. BILLARD Jean	Physique
M. BODARD Marcel	Botanique
M. BOILLET Pierre	Physique
M. BONNOT Ernest	Biologie
M. BRIDOUX Michel	I.U.T. Béthune
M. CAPURON Alfred	Chimie Minérale

M. DEPREZ Gilbert	I.U.T. Lille
M. DEVRAINNE Pierre	Chimie Minérale
M. COUDMAND Pierre	Chimie Physique
M. GUILBAULT Pierre	Biologie
M. LABLACHE-COMBIER Alain	Chimie
M. LACOSTE Louis	Biologie
Mme LEHMANN Josiane	Mathématiques
M. LOUCHEUX Claude	Chimie
M. MAES Serge	Physique
Mlle MARQUET Simone	Mathématiques
M. MIGEON Michel	Chimie
M. MONTEL Marc	Physique
M. PANET Marius	I.E.E.A.
M. RACZY Ladislas	Physique
M. ROUSSEAU Jean Paul	Physiologie Animale
M. SALMER Georges	I.E.E.A.
M. SEGUIER Guy	I.U.T. Béthune

MAITRES DE CONFERENCES (et chargés de fonctions)

M. ADAM Michel	Economie Politique
M. ANDRE Charles	Sciences Economiques
M. ANGRAND Jean-Pierre	Géographie
M. ANTOINE Philippe	Mathématiques
M. BART André	Biologie
M. BEGUIN Paul	Mécanique des Fluides
M. BKOUCHE Rudolphe	Mathématiques
M. BOILLY Bénoni	Biologie
M. BONNEMAIN Jean-Louis	Biologie Végétale
M. BOSCQ Denis	Mathématiques
M. BREZINSKI Claude	I.E.E.A.
M. BRUYELLE Pierre	Géographie et Aménagement Spatial
M. CARREZ Christian	I.E.E.A.
M. CORDONNIER Vincent	Informatique
M. CORTOIS Jean	Physique
M.COQUERY Jean-Louis	Biologie
M. COULON Jean	I.E.E.A.
M. CROSNIER Yves	E.U.D.I.L.
M. COUTURIER Daniel	Chimie
Mlle DACCHARI Monique	Géographie et aménagement Spatial
M. DEBOURSE Jean-Pierre	Sciences Economiques et Sociales
M. DEBRABANT Pierre	Sciences Appliquées

M. DHAINAUT André	Biologie
M. DELAUNAY Jean-Claude	Sciences Economiques et Sociales
M. DERIEUX Jean-Claude	Biologie (I.U.T.)
M. DOUKNAN Jean-Claude	Physique
M. DRIEUX Baudouin	I.E.E.A.
M. DUEE Gérard	Sciences de la Terre
M. DYMENT Arthur	Mathématiques
M. ESCAIG Bertrand	Physique
Mme EVRARD Micheline	Chimie (I.U.T.)
M. FONTAINE Jacques-Marie	I.U.T. Lille
M. FOURNET Bernard	I.U.T. Lille
M. FROELICH Daniel	Sciences Appliquées
M. CAMBLIN André	Géographie
M. GOBLOT Rémi	Mathématiques
M. GOSSELIN Gabriel	Sociologie
M. GRANELLE Jean-Jacques	Sciences Economiques
M. GUILLAUME Henri	Sciences Economiques et Sociales
M. HECTOR Joseph	S.E.N. Calais
M. HERMAN Maurice	Physique
M. HUARD DE LA MARRE Pierre	I.E.E.A.
M. JOURNEL Gérard	Sciences Appliquées
Mlle KOSMANN Yvette	Mathématiques
M. KREMBEL Jean	Chimie
M. LAURENT François	Automatique
Mlle LEGRAND Solange	Mathématiques
M. LENTACKER Firmin	Géographie et Aménagement Spatial
M. LEROY Jean-Marie	E.N.S.C.L.
M. LEROY Yves	Electronique (Lille)
M. LHENAFF René	Géographie
M. LOCQUENEUX Robert	Physique
M. LOUAGE Francis	Sciences Appliquées
M. LOUCHET Pierre	I.U.T. Lille
M. MAHIEU Jean-Marie	Physique (I.U.T. Lille)
Mme n'GUYEN VAN CHI Régine	Géographie et Aménagement Spatial
M. MAIZIERES Christian	I.E.E.A.
M. MALAUSSENA Jean-Louis	Sciences Economiques et Sociales
M. MESSELYN Jean	Physique
M. MOTZKIN Joseph	Mathématiques
M. MONTUELLE Bernard	I.U.T. Lille
M. NOCOLE Jacques	Chimie (E.N.S.C.L.)

M. PAQUET Jacques	Sciences Appliquées
M. PARSY Fernand	Mathématiques
M. PECQUE Marcel	Chimie (Béthune)
M. PERROT Pierre	Chimie
M. PERTUZON Emile	Biologie
M. PONSOLLE Louis	Chimie (Valenciennes)
M. POVY Jean-Claude	Sciences Appliquées
M. ROGALSKI Marc	Mathématiques
M. ROY Jean-Claude	Biologie
M. SIMON Michel	Psychologie
M. SLIWA Henri	Chimie
M. SOMME Jean	Géographie
Mle SPIK Geneviève	Chimie Biologique
M. THERY Pierre	Calais
M. TOULOTTE Jean-Marc	Sciences Appliquées
M. TREANTON Jean-René	Sciences Economiques et Sociales
M. VANDORPE Bernard	Chimie Physique
M. VILETTE Michel	Génie Mécanique (Béthune)
M. WERNER Georges	Informatique (I.U.T. Lille)
M. WATERLOT Michel	Géologie
Mme ZINN JUSTIN Nicole	Mathématiques

A MES PARENTS

A CHANTAL, MA FEMME

A MES AMIS

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

Il m'a fait l'honneur de bien vouloir accepter la présidence du Jury.
Qu'il trouve en cet ouvrage un témoignage de reconnaissance et de profonde gratitude.

A MONSIEUR le Professeur P. PIGACHE
Professeur de Chimie Organique à
l'Ecole des Hautes Etudes Industrielles de Lille.

Après m'avoir donné le goût de la Chimie Organique, il m'a accueilli dans son laboratoire et a suivi le développement de mon travail avec le plus grand intérêt.
Je le prie de bien vouloir trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

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

Il m'a fait l'honneur de venir juger ce travail ;
qu'il soit assuré de mes sincères remerciements.

Je remercie :

MONSIEUR M. DEBACKER
PH-D. Michigan State U.
Professeur à l'Ecole des Hautes
Etudes Industrielles.

Son aide dans le domaine de la RMN, ses encouragements et sa sympathie m'ont été précieux pour l'accomplissement de ce travail ; qu'il trouve ici l'expression de toute ma gratitude.

MONSIEUR N. KOLOCOURIS
Docteur ès Sciences.

Ses conseils et son expérience ont contribué au bon départ de cette étude ;
qu'il soit assuré de ma profonde reconnaissance.

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

Son aide dans le domaine de la Chimie Analytique m'a été très utile.
Je l'en remercie vivement.

Ce travail de recherche a été effectué dans le laboratoire de Chimie Organique de l'Ecole des Hautes Etudes Industrielles de Lille.

Je remercie, pour l'aide qu'ils m'ont apportée :

MONSIEUR B. FREMAUX
Directeur des Etudes du Département Chimie de l'Ecole des Hautes Etudes Industrielles.

Les MEMBRES du laboratoire de Chimie Physique.

Les MEMBRES du laboratoire de Chimie Analytique.

Les MEMBRES du laboratoire de Chimie Minérale, en particulier:
MESSIEURS M. WAELES, Ch VANSTAEN et B. PAYELLEVILLE.

L'impression de cette thèse a été réalisée à l'Ecole des Hautes Etudes Industrielles de Lille,

J'en remercie MESSIEURS STOVEN et VIVIEN
et MADEMOISELLE Isabelle GROS.

S O M M A I R E

	Page
INTRODUCTION.....	1
I - SYNTHESE D'ACIDES N (ARYL METHYL) PYROGLUTAMIQUES.....	3
I-1 - Réaction d'aromatiques halo-méthylés avec le dérivé sodé du pyroglutamate de méthyle.....	3
I-2 - Synthèse de quelques halogénures de méthyl-aryle.....	4
- bromuration.....	5
- chlorométhylation.....	5
- estérification.....	6
I-3 - Réaction du chlorure de para nitro benzyle.....	7
I-4 - Synthèse d'esters N (4 diméthyl amino benzyl) pyroglutamiques.....	8
- étude de la réaction de Mannich appliquée aux aryl amines	8
- application de la réaction de Mannich au diéthyl glutamate.....	9
- étude des différents chemins réactionnels.....	11
- conclusion.....	13
I-5 - Propriétés des esters N (Aryl méthyl) pyroglutamiques.....	14
I-6 - Saponification en acides N (Aryl méthyl) pyroglutamiques.....	14
I-7 - Propriétés des acides N (Aryl méthyl) pyroglutamiques.....	15
I-8 - Identification de produits par spectroscopie IR et RMN.....	15
- NN diméthyl glutamate.....	15
- spectre RMN du NN diméthyl glutamate...	16
- esters et acides N (4 diméthyl amino benzyl) et N (4 méthoxy benzyl) pyroglutamiques.....	17

Page

- spectre RMN de l'acide N (4 diméthyl amino benzyl) pyroglutamique..... 18

I-9 - Partie expérimentale..... 19

- tableau I : esters N (aryl méthyl) pyroglutamiques : propriétés physiques et rendement..... 36
- tableau II : acides N (aryl méthyl) pyroglutamiques : point de fusion et rendement..... 37

II - ACYLATION DE FRIEDEL-CRAFTS A PARTIR DES CHLORURES D'ACIDES N(ARYL METHYL) PYROGLUTAMIQUES..... 38

II-1 - Influence des solvants et du catalyseur sur la cyclisation de Friedel-Crafts..... 38

II-2 - Chlorure des acides N (aryl méthyl) pyroglutamiques..... 40

II-3 - Produits obtenus dans la réaction de Friedel-Crafts..... 40

II-4 - Spectres IR, RMN et propriétés physiques des N benzyl benzoyl 5 pyrrolidinone 2..... 46

- infra rouge..... 46
- spectre IR des N (méthoxy benzyl) et N (para bromo benzyl) benzoyl 5 pyrrolidinone 2 47
- résonance magnétique nucléaire..... 48
- spectre RMN des N (méthoxy benzyl) et N (chlorobenzyl) benzoyl 5 pyrrolidinone 2.. 49
- propriétés physiques..... 49

II-5 - Spectres IR, RMN et propriétés physiques des dioxo 3-10 benzo (f) hexahydro(1, 1a 2, 3, 5, 10) pyrrocolines..... 50

-infra rouge..... 50
- résonance magnétique nucléaire..... 50
- spectre RMN des méthyl et méthoxy dioxo 3,10 benzo (f) hexahydro (1, 1a, 2, 3, 5, 10) pyrrocolines..... 51
- propriétés physiques..... 52

Page

II-6 - Structure des dihydro 3,4 Oxo 2 pyranno (3-2-C) isoquinoléines : arguments spectroscopiques..... 54

-infra rouge..... 54
-spectre infra rouge du méthoxy dihydro 3,4 oxo 2 pyranno (3-2-C) isoquinoléine.... 55
-résonance magnétique nucléaire..... 54
-spectre RMN des méthoxy et chloro dihydro 3,4 oxo 2 pyranno (3-2-C) isoquinoléines... 56
-spectroscopie de masse..... 54

II-7 - Partie expérimentale..... 59

III - REDUCTION DU DIOXO 3-10 BENZO (F) HEXAHYDRO (1, 1a, 2, 3, 5, 10) PYRROCOLINE..... 70

III-1 - Réduction en amide-alcool et déshydratation de l'alcool..... 70

III-2 - Réduction en amino-alcool..... 72

III-3 - Réduction en amino-cétone..... 74

III-4 - Réduction en amide et en amine..... 75

III-5 - Propriétés physiques des dérivés du dioxo 3-10 benzo (f) hexahydro (1, 1a, 2, 3, 5, 10) pyrrocoline..... 77

III-6 - Partie expérimentale..... 78

IV - SUBSTITUTION EN POSITION 1a, ET FORMATION DE TETRA HYDRO (1, 2, 3, 4) ISOQUINOLEINES..... 86

IV-1 - Substitution en position 1a du dioxo 3-10 benzo (f) hexahydro (1, 1a, 2, 3, 5, 10) pyrrocoline..... 86

IV-2 - Formation de tétrahydro (1, 2, 3, 4) isoquinoléines..... 89

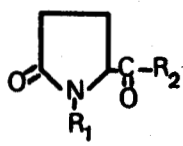
IV-3 - Partie expérimentale..... 90

CONCLUSION..... 95

BIBLIOGRAPHIE..... 96

INTRODUCTION

De nombreux dérivés N alkylés de l'acide pyroglutamique ont déjà été synthétisés, en particulier les produits suivants :

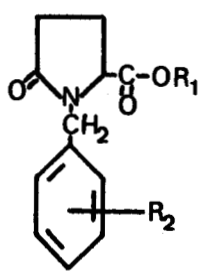


$R_1 = -CH_2-CH_2-CN$ $R_2 = -OR$ (8)

$R_1 = -CH_3$ $R_2 = -R, -OR$ (9)

Il semble par contre qu'aucun dérivé où R_1 soit de nature aromatique n'ait été décrit.

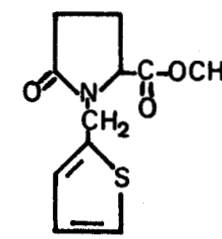
Nous avons préparé les esters A, B et C, et nous les avons utilisés pour accéder à de nouveaux produits, dérivés de la dioxo 3-10 benzo (f) hexahydro (1, 1a, 2, 3, 5, 10) pyrrocoline (D) et du N benzyl benzoyl 5 pyrrolidinone 2 (E) :



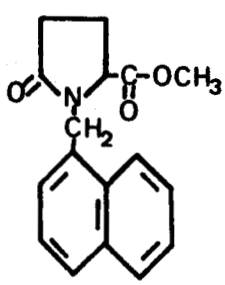
$R_1 = CH_3$ $R_2 = H, CH_3, Br, Cl, OCH_3, N(CH_3)_2$

$R_1 = C_2H_5$ $R_2 = N(CH_3)_2$

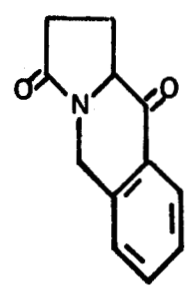
A



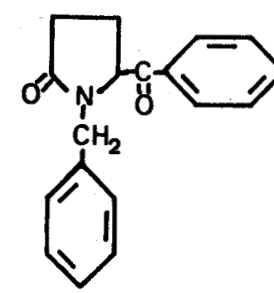
B



C



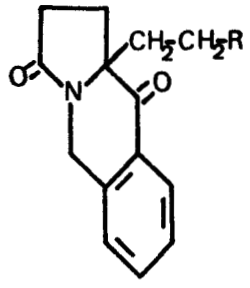
D



E

L'hétérocycle D possède une fonction cétone et une fonction lactame. La réduction sélective de l'une ou l'autre fonction nous a permis d'accéder à tous les produits de réduction de D : amines, amides, cétones, alcools et dérivés éthyléniques.

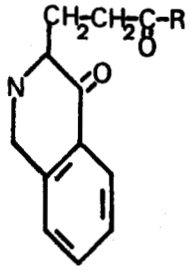
L'hétérocycle D s'oxyde à l'air. L'introduction d'un groupement en position α de la fonction cétone fournit des produits stables à l'air : F.



F

$R = -\underset{O}{\underset{\|}{C}}-CH_3$, $-CN$

L'ouverture du cycle lactame de D conduit à des nouveaux dérivés du tetrahydro (1, 2, 3, 4) isoquinoléine G :



G

$R = -OH$, $-OC_2H_5$

Nous apportons des arguments spectroscopiques, IR et RMN, qui confirment la structure des différents produits synthétisés.

* *

*

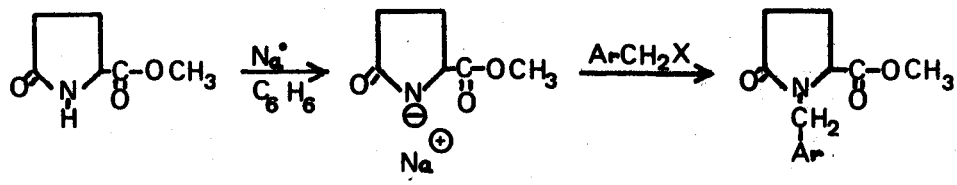
C H A P I T R E I

S Y N T H E S E D'A C I D E S N (A R Y L M E T H Y L) P Y R O G L U T A M I Q U E S

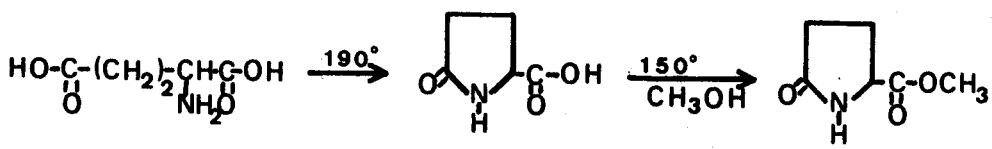
I-1 REACTION D'AROMATIQUES HALO-METHYLES AVEC LE DERIVE SODE DU PYROGLUTAMATE DE METHYLE

Pour obtenir le N benzyl pyroglutamate de méthyle il n'est pas possible d'appliquer la réaction d'Hofmann entre le diméthyl glutamate et le chlorure de benzyle, car, ainsi que KANAO l'a montré, on obtient dans ce cas le dérivé NN dibenzylé. (1)

De toutes les méthodes connues d'alkoylation à l'azote des esters pyroglutamiques (2) (3) (4) (5) (6), nous avons préféré la métallation du pyroglutamate de méthyle par le sodium suivie de la réaction avec un halogénure de méthyl aryle.



On prépare le (d, l) pyroglutamate de méthyle à partir de l'acide l-glutamique selon (7) et (8) :



Ce type de méthode a permis à E. HARDEGGER (5) d'obtenir le N méthyl pyroglutamate de méthyle racémique avec un rendement de 44 % et à N. KOLOCOURIS (9) d'obtenir le même produit avec un rendement de 73 à 80 %.

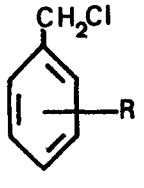
Le pyroglutamate de méthyle sodé, comme le dérivé sodé des esters maloniques ou de l'acétyl acétate d'éthyle (10) (11) forme des associations de poids moléculaire élevé ; ces associations ne sont pas attaquées par l'halogénure à température ambiante. KOLOCOURIS (9) a augmenté fortement la vitesse de méthylation en ajoutant de petites quantités de solvant polaire, tel que la diméthyl formamide,qui solvate spécifiquement les cations.

Dans la réaction entre le chlorure de benzyle et le pyroglutamate de méthyle sodé, l'emploi d'une petite quantité de diméthyl formamide conduit à un rendement de 43 %, que nous avons porté à 84 % en utilisant une grande quantité de N-méthyl pyrrolidinone (NMP).

Les rendements obtenus dans la formation de différents N (Aryl méthyl) pyroglutamates de méthyle, sont rassemblés dans le tableau I page 36.

I-2 SYNTHESE DE QUELQUES HALOGENURES DE METHYL ARYLE

Les chlorures de benzyle suivants sont des produits commerciaux * que nous avons utilisés sans autre purification :



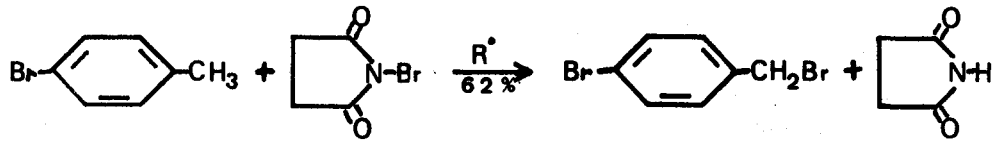
R = H	ortho Cl
ortho CH_3	para Cl
para CH_3	para NO_2

* "Eastman Organic Chemicals" ou"Aldrich-Europe".

D'autres halogénures intéressants n'étant pas accessibles commercialement, nous les avons synthétisés en utilisant des réactions courantes ou des méthodes décrites dans la littérature :

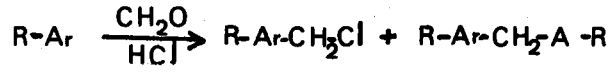
- Bromuration :

La réaction entre le para bromo toluène et la N bromo succinimide (NBS) nous a donné le bromure de para bromo benzyle :



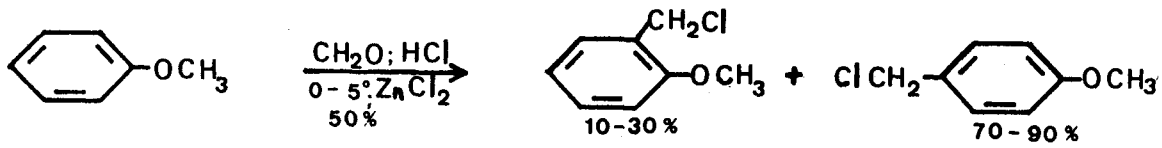
- Chlorométhylation :

La chlorométhylation de Blanc conduit souvent, à côté de l'aromatique chlorométhylé cherché, à une quantité assez importante de dérivé du diphényl méthane. Ces produits proviennent de la condensation du produit chlorométhylé sur l'aromatique de départ ; cette réaction est favorisée par le catalyseur utilisé (souvent Z nCl_2) :



Dans le cas du naphtalène et du thiophène, nous obtenons facilement l'α chlorométhyl naphtalène, et l'α chlorométhyl thiophène. (12)(13).

QUELET décrit plusieurs techniques de chlorométhylation de l'anisole (14) (15). Cette réaction peut se réaliser à 0-5°, avec un diluant (éther de pétrole) et un catalyseur (Z nCl_2) (15). On obtient alors le rendement indiqué (50 %) en chlorométhyl anisole, mais le produit brut contient, suivant les opérations, de 10 à 30 % d'ortho chlorométhyl anisole (proportions estimées d'après la surface des pics en chromatographie phase gazeuse).



Nous avons essayé, sans succès, de séparer les deux isomères par distillation sous pression réduite.

On peut remarquer que des auteurs russes ont utilisé cette méthode d'obtention du para chlorométhyl anisole dans une synthèse de la tyrosine, sans s'apercevoir, apparemment, de la présence des deux isomères. (16)

Nous avons condensé le mélange des deux chlorométhyl anisole avec le dérivé sodé du pyroglutamate de méthyle, sans pouvoir séparer le mélange des deux esters obtenus par distillation sous vide ou par cristallisation fractionnée ; en effet le produit obtenu se présente comme une huile cristallisant difficilement et d'une manière incomplète. La filtration de cette pâte fournit, avec un rendement de 40 % un solide contenant encore 3 % de dérivé ortho.

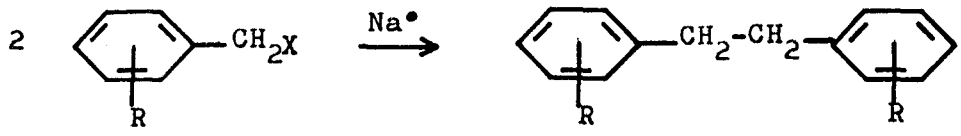
- Estérification :

Devant cet insuccès relatif nous avons préparé le chlorure de para méthoxy benzyle par estérification de l'alcool anisique avec l'acide chlorhydrique concentré (17).

Le rendement de la condensation avec le pyroglutamate de méthyle est de 69 % si on utilise le chlorure brut, et monte à 81 % si l'on emploie un produit distillé. Le N (para méthoxy benzyl) pyroglutamate de méthyle est un produit pateux à température ambiante.

I-3 REACTION DU CHLORURE DE PARA NITRO BENZYLE

Lors de la réaction entre un halogénure de benzyle et le pyroglutamate de méthyle sodé, nous n'avons jamais mis en évidence la formation de bibenzyle provenant d'une réaction de WURTZ entre l'halogénure et du sodium n'ayant pas réagi avec le pyroglutamate de méthyle.

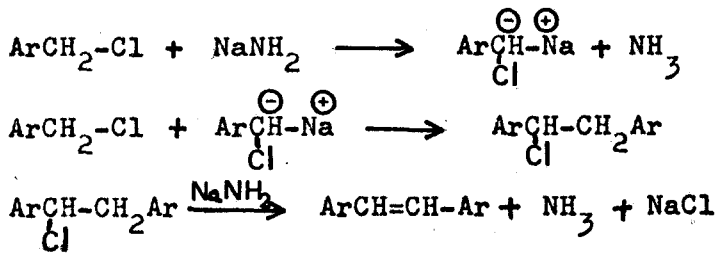


Dans le seul cas du para nitro chlorure de benzyle, à la place du produit attendu, nous avons obtenu des quantités importantes de 4-4' dinitro trans stilbène ; on obtient ce produit aussi bien en présence de N méthyl pyrrolidinone et de benzène (milieu aprotique) qu'en présence d'éthanol (milieu protique).

Quelques auteurs ont étudié la réaction des halogénures de benzyle avec différentes bases, pour former des trans stilbènes :

ainsi P. CAUBERE (18) (19) forme le dinitro 4-4' trans stilbène par réaction du para nitrochlorure de benzyle avec l'hydrure de sodium dans l'hexaméthyl phosphore triamide (HMPT), ou l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide ou le HMPT.

Le mécanisme de la réaction serait alors le suivant :



S. B. HANNA (20) au cours d'une étude cinétique de la réaction des chlorures de benzyle avec la soude, trouve que le 4-4' dinitro trans stilbène, est formé 35 à 60 fois plus vite que le trans stilbène, et propose le mécanisme suivant :

$$Ar\text{-}CH_2Cl + OH^{\ominus} \underset{}{\overset{rapide}{\rightleftharpoons}} Ar\text{-}\overset{\ominus}{C}HCl + H_2O$$

$$Ar\text{-}\overset{\ominus}{C}HCl \xrightarrow{lent} Ar\text{-}CH: + Cl^{\ominus}$$

$$2\ Ar\text{-}CH: \xrightarrow{rapide} Ar\text{-}CH{=}CH\text{-}Ar$$

Dans les deux mécanismes, la mobilité des hydrogènes méthyléniques du chlorure est nécessaire ; il est donc normal que cette réaction ne se passe qu'avec le chlorure de para nitro benzyle, car c'est, parmi les halogénures que nous avons utilisés, le seul qui satisfasse à cette condition.

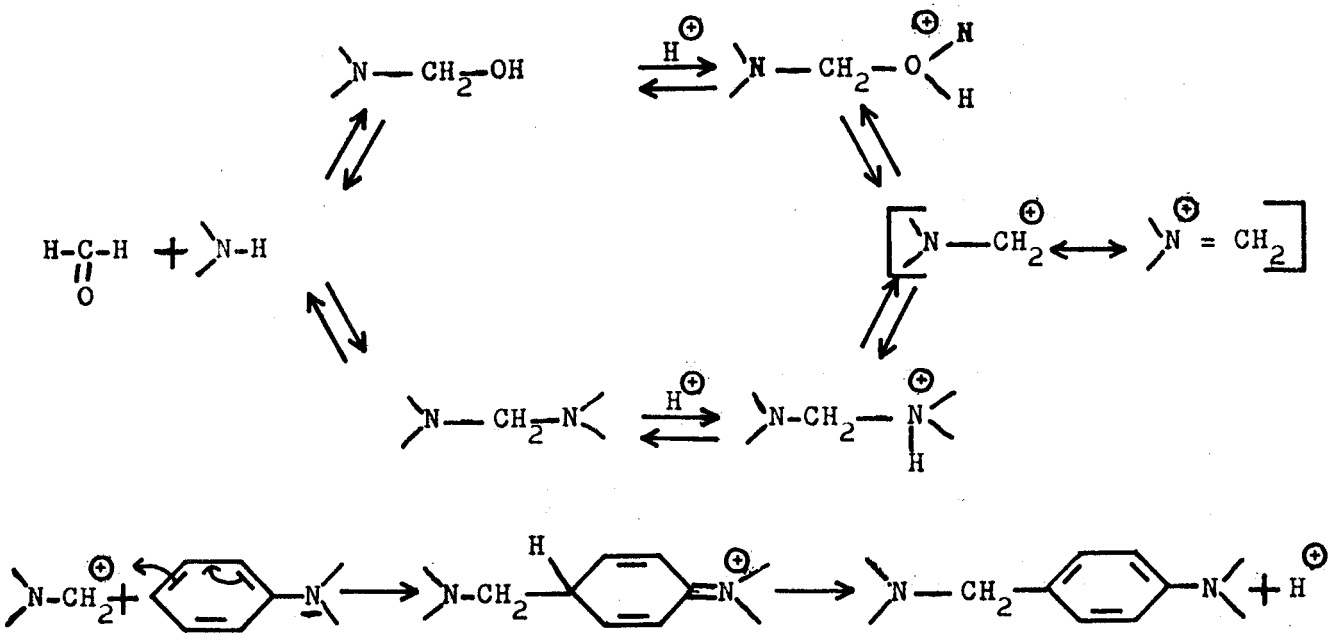
I-4 SYNTHESE D'ESTERS N(4 DIMETHYLAMINO) PYROGLUTAMIQUES

Nous avions essayé de fabriquer le N(para nitro benzyl) pyroglutamate de méthyle dans le but de transformer ensuite le groupe NO_2 en fonction amine. N'ayant pas réussi à obtenir ce produit, nous avons pensé à utiliser la réaction de Mannich pour obtenir un ester N benzyl glutamique, possédant une fonction amine sur le noyau.

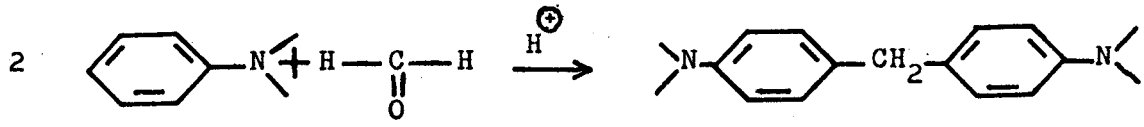
- Etude de la réaction de Mannich appliquée aux aryl amines :

M. MIOCQUE (21) a étudié les conditions expérimentales de la réaction de Mannich entre une amine ; le formol et une aryl amine, et a montré l'importance du pH et du temps de réaction : celui ci est de l'ordre de 24 heures, et l'acidité est fournie par de l'acide acétique.

Le mécanisme est le suivant :



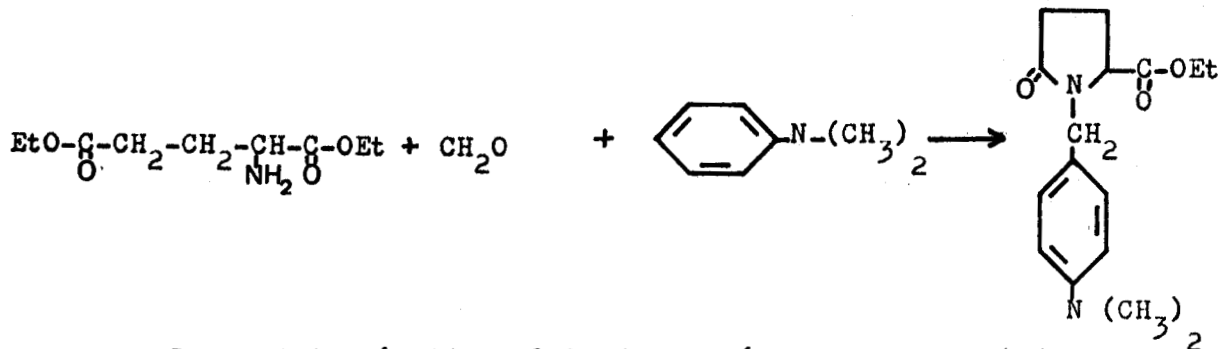
La réaction est concurrencée par la réaction secondaire suivante, qui devient prépondérante si le p H est trop acide :



M. MIOCQUE souligne la grande difficulté de la séparation du diphényl méthane lors de la purification du mélange réactionnel.

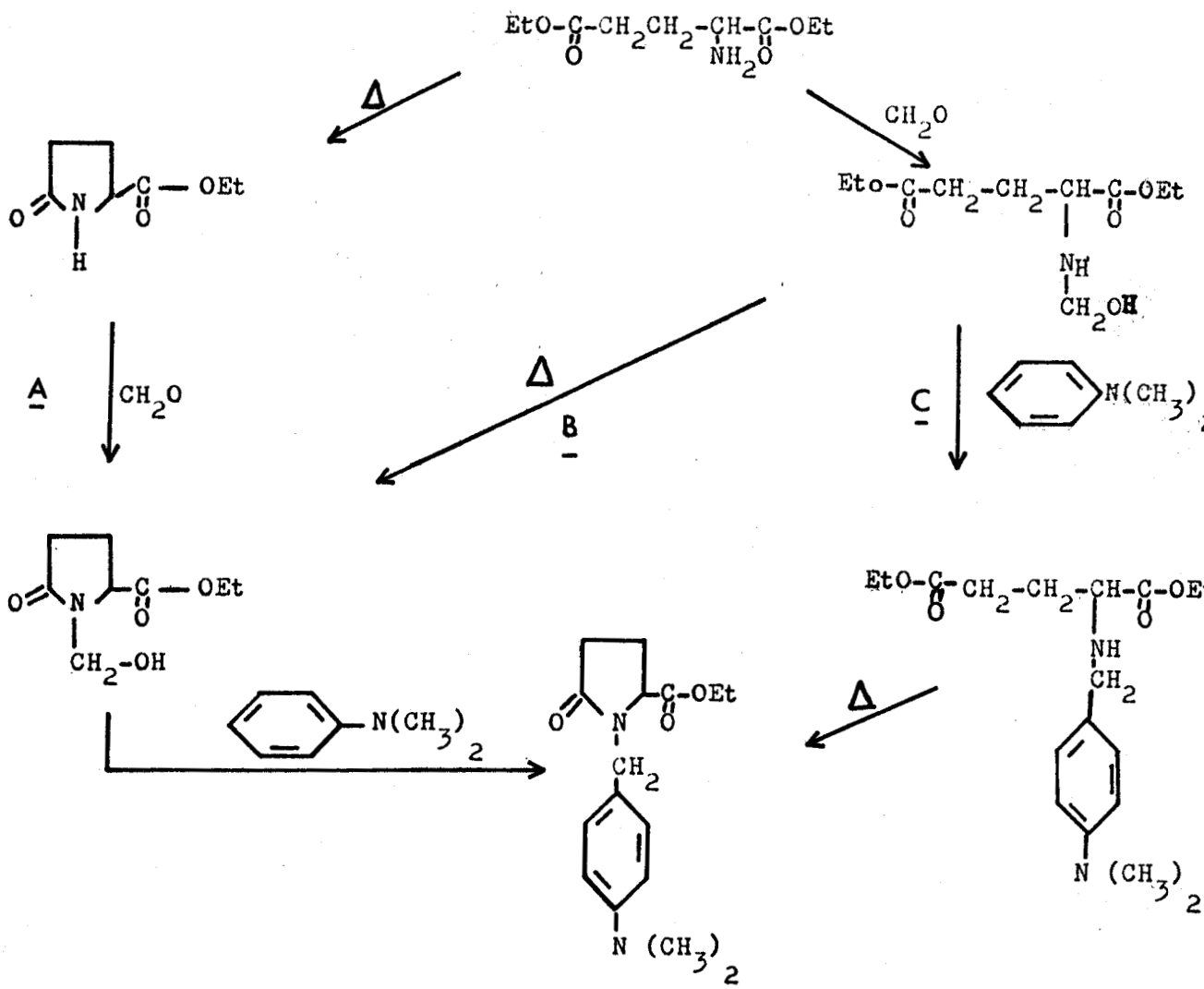
- Application de la réaction de Mannich au diéthyl glutamate :

Nous avons fait réagir le diéthyl glutamate avec le formol et la NN diméthyl aniline, dans les conditions définies par MIOCQUE. Nous obtenons un rendement de 55 % en N (4 diméthylamino benzyl) pyroglutamate d'éthyle :



Le produit réactionnel brut ne présente pas, en infra rouge, de bandes dans la région des 3200 cm^{-1} . A la fin de la réaction, il n'y a donc plus de diéthyl glutamate, et la cyclisation du cycle lactame n'a pas lieu lors de l'isolement des produits, mais dans le courant même de la réaction.

Cette réaction peut procéder suivant plusieurs chemins différents (A, B, ou C):

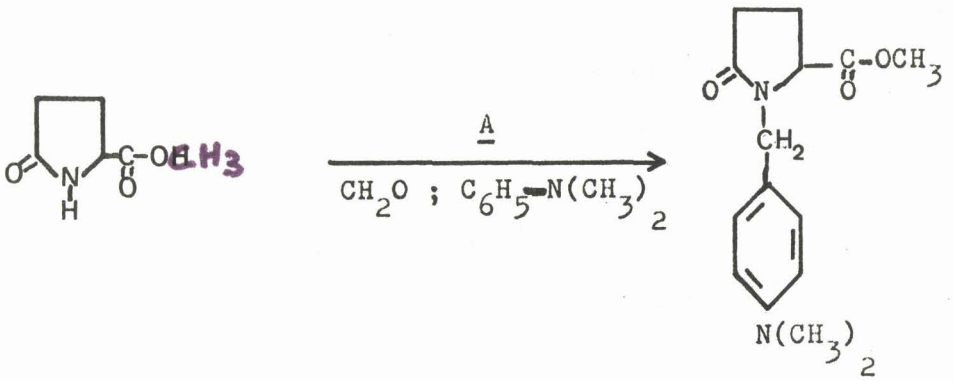


- Etude des différents chemins réactionnels :

Nous avons voulu connaitre de façon plus précise la marche de la réaction ; pour cela nous avons effectué plusieurs réactions apparentées :

a) réaction de Mannich appliquée au pyroglutamate de méthyle

Le chemin A consiste essentiellement à faire réagir le formol et la diméthyl aniline avec un ester pyroglutamique. Lorsque ce dernier est le pyroglutamate de méthyle, on obtient un rendement de 7 % en N (4 diméthyl amino benzyl) pyroglutamate de méthyle :



Le faible rendement obtenu montre que le chemin A n'est pas très favorisé.

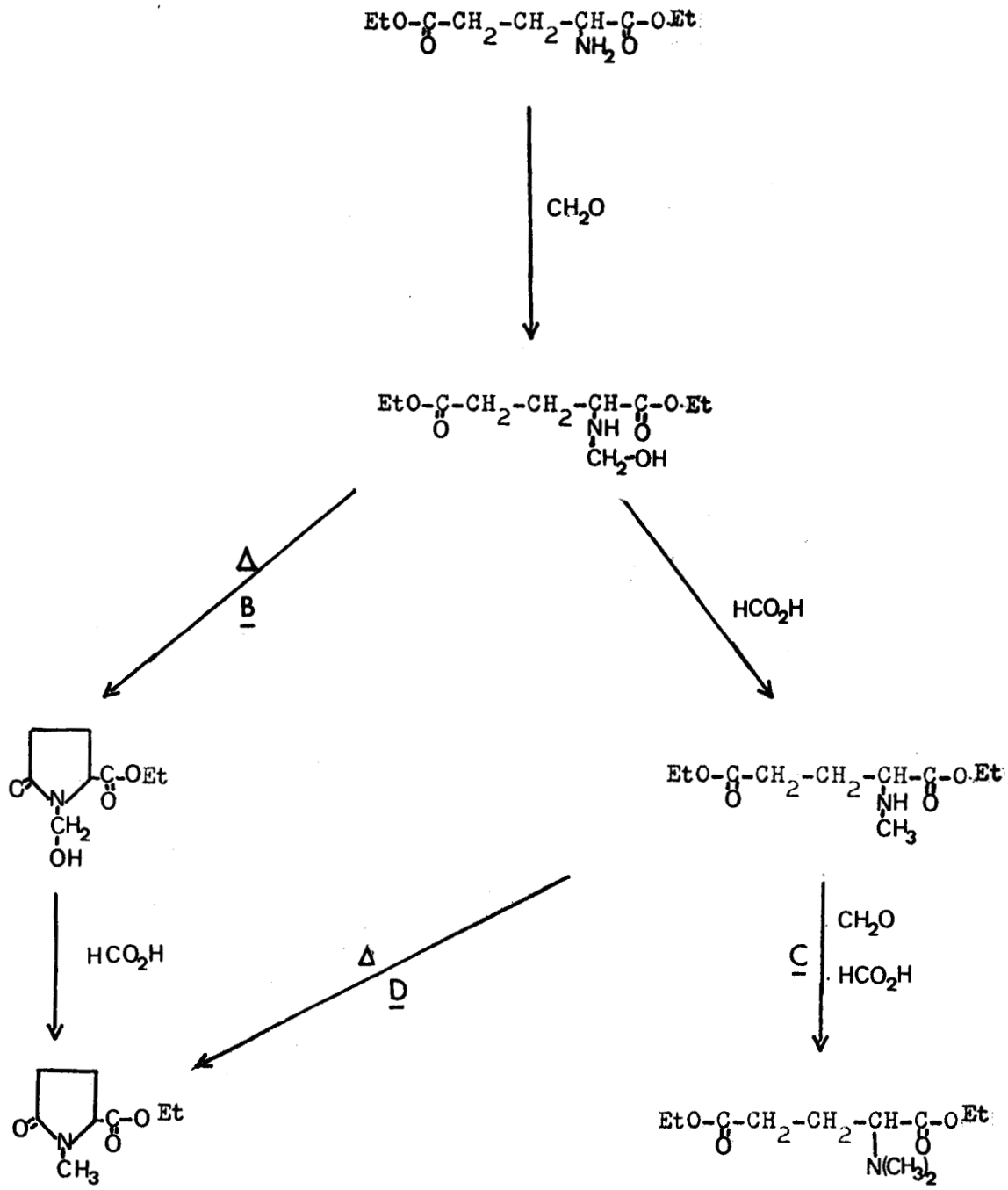
b) méthylation de CLARKE-ESCHWEILER

La méthylation de Clarke-Eschweiler consiste à faire réagir le formol et l'adide formique avec une amine. Cette réaction a déjà été utilisée avec l'acide glutamique mais jamais avec le diéthyl glutamate (22) (23) (24) (25) :

$$R\text{-}NH_2 + CH_2O \longrightarrow R\text{-}NH\text{-}CH_2OH$$

$$\xrightarrow{HCO_2H} R\text{-}NHCH_3 + H_2O + CO_2 \xrightarrow[HCO_2H]{CH_2O} R\text{-}N(CH_3)_2$$

Appliquée au diéthyl glutamate, cette réaction peut suivre les chemins B, et C qui sont, formellement, les mêmes que pour la réaction de Mannich :



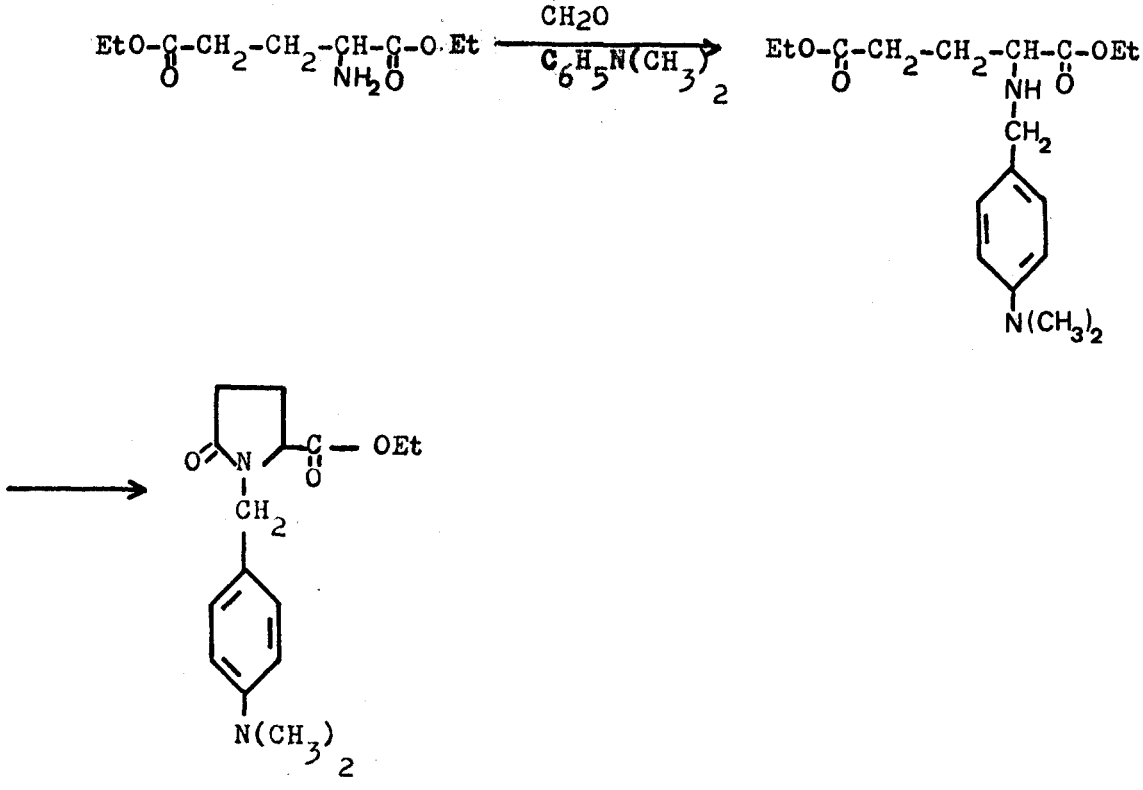
En pratique, le seul produit que nous identifions dans cette réaction est le NN diméthyl diéthyl glutamate, obtenu avec un rendement de 48 % (réaction C). On isole aussi une faible quantité de produits neutres, que nous n'avons pas identifiés. Comme une partie du N méthyl diéthyl glutamate intermédiaire peut se cycliser en N méthyl pyroglutamate d'éthyle (réaction D), on peut penser que le chemin C est nettement le plus favorisé.

BUS LILLE

c) conclusion

La réaction de Mannich entre le diéthyl glutamate, le formol et la diméthyl aniline permet d'obtenir le N (4 diméthyl amino benzyl) pyroglutamate d'éthyle avec un rendement satisfaisant.

L'isolement de ce produit est compliqué par la présence du 4, 4' diméthyl amino diphényl méthane qui se forme comme sous produit. Le déroulement de la réaction est, en grande partie, le suivant :



.../...

I-5 PROPRIETE DES ESTERS N(ARYL METHYL) PYROGLUTAMIQUES

La solubilité des esters N (aryl méthyl) pyroglutamiques rappelle celle des esters pyroglutamiques (7).

Ce sont des produits très peu solubles, en général, dans l'éther et les hydrocarbures saturés, et solubles dans les hydrocarbures aromatiques. Les points de fusion sont assez bas et s'élèvent lorsque l'on passe des dérivés ortho disubstitués aux dérivés para disubstitués.

Le tableau I (page 36) regroupe les points de fusion et les températures d'ébulition des esters N (Aryl méthyl) pyroglutamiques.

I-6 SAPONIFICATION EN ACIDES N(ARYL METHYL) PYROGLUTAMIQUES

Ces acides sont obtenus très facilement par saponification des esters correspondants, en présence de soude normale à 90° C, en milieu uniquement aqueux ; en fin de réaction les acides précipitent par addition de HCl au milieu réactionnel.

Lorsqu'on saponifie de petites quantités de N benzyl pyroglutamate de méthyle seloncette technique, l'acide ne précipite pas toujours, et se présente comme une huile. Il est alors nécessaire de faire passer le sel de sodium de l'acide sur une résine fortement acide, pour récupérer le produit pur.

Appliquée au N (4 diméthyl amino benzyl) pyroglutamate d'éthyle, cette procédure échoue à cause de la très forte solubilité de l'acide dans l'eau.

En travaillant à 55° et en employant comme base la baryte, on peut séparer l'ion baryum sous forme de sulfate. Après filtration sur Millipore (0,45 µ), l'évaporation fournit l'acide attendu avec un rendement de 64 %.

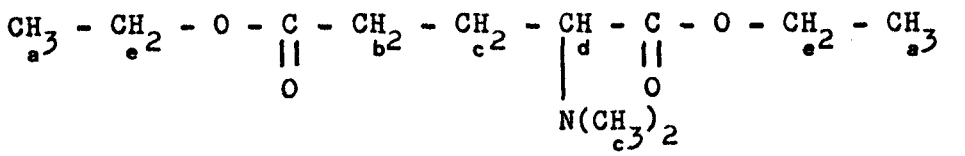
I-7 PROPRIETES DES ACIDES N(ARYL METHYL) PYROGLUTAMIQUES

Les acides N (aryl méthyl) pyroglutamiques sont des solides bien cristallisés ; ils sont généralement insolubles dans l'eau, l'éther de pétrole et l'éther, et solubles dans les solvants polaires. On peut les recristalliser dans l'acétone ou les alcools.

Les points de fusion sont regroupés dans le tableau II (page 37)

I-8 IDENTIFICATION DE PRODUITS PAR SPECTROSCOPIE IR ET RMN

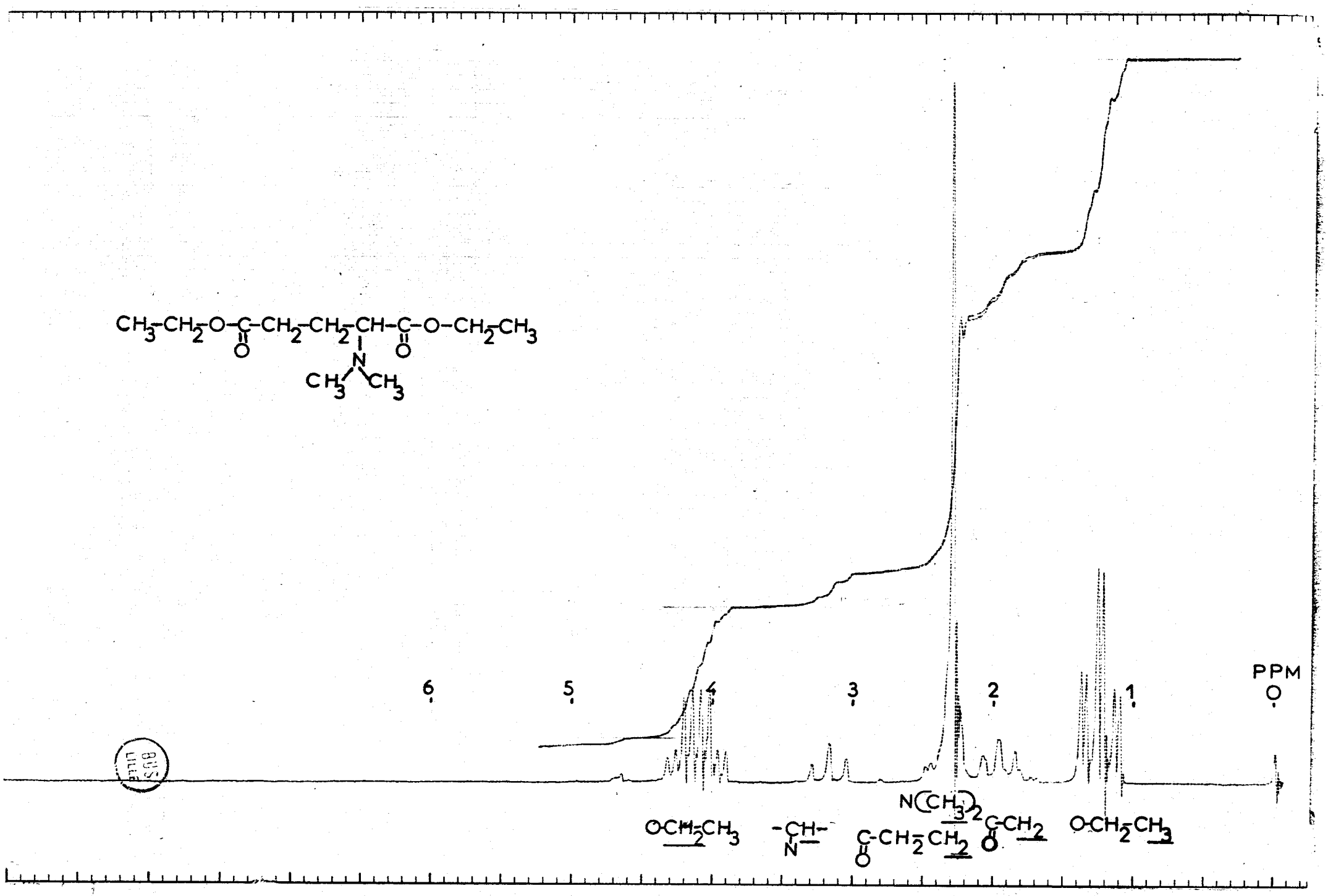
- NN diméthyl diéthyl glutamate :



Sur le spectre infra rouge, on identifie une bande carbonyle ester à 1730 cm^{-1}, et la bande caractéristique des diméthyl amines aliphatiques à 2810 cm^{-1}.

Le spectre RMN est le suivant :

Ha : deux triplets nettement séparés, de 1,10 à 1,37 ppm (6H)
Hb : un triplet de 1,8 à 2,1 ppm (2H)
Hc : un pic à 2,3 ppm (8H)
Hd : un triplet de 3,05 à 3,30 ppm (1H)
He : deux quadruplets de 3,90 à 4,32 ppm (4H)

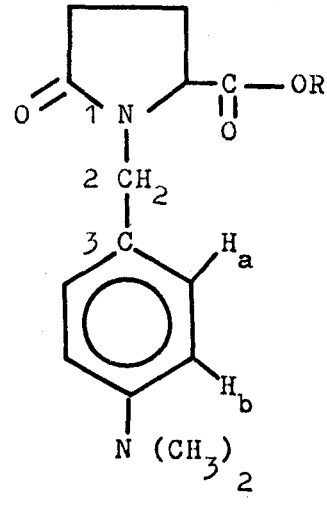

CH3-CH2-O-C-CH2-CH2-CH-C-O-CH2-CH3
O
N
CH3 CH3
6
5
4
3
2
1
PPM
0
O-CH2-CH3
-CH-
N
C-CH2-CH2
O
N(CH3)2
C-CH2
O
O-CH2-CH3

BUS LILLE

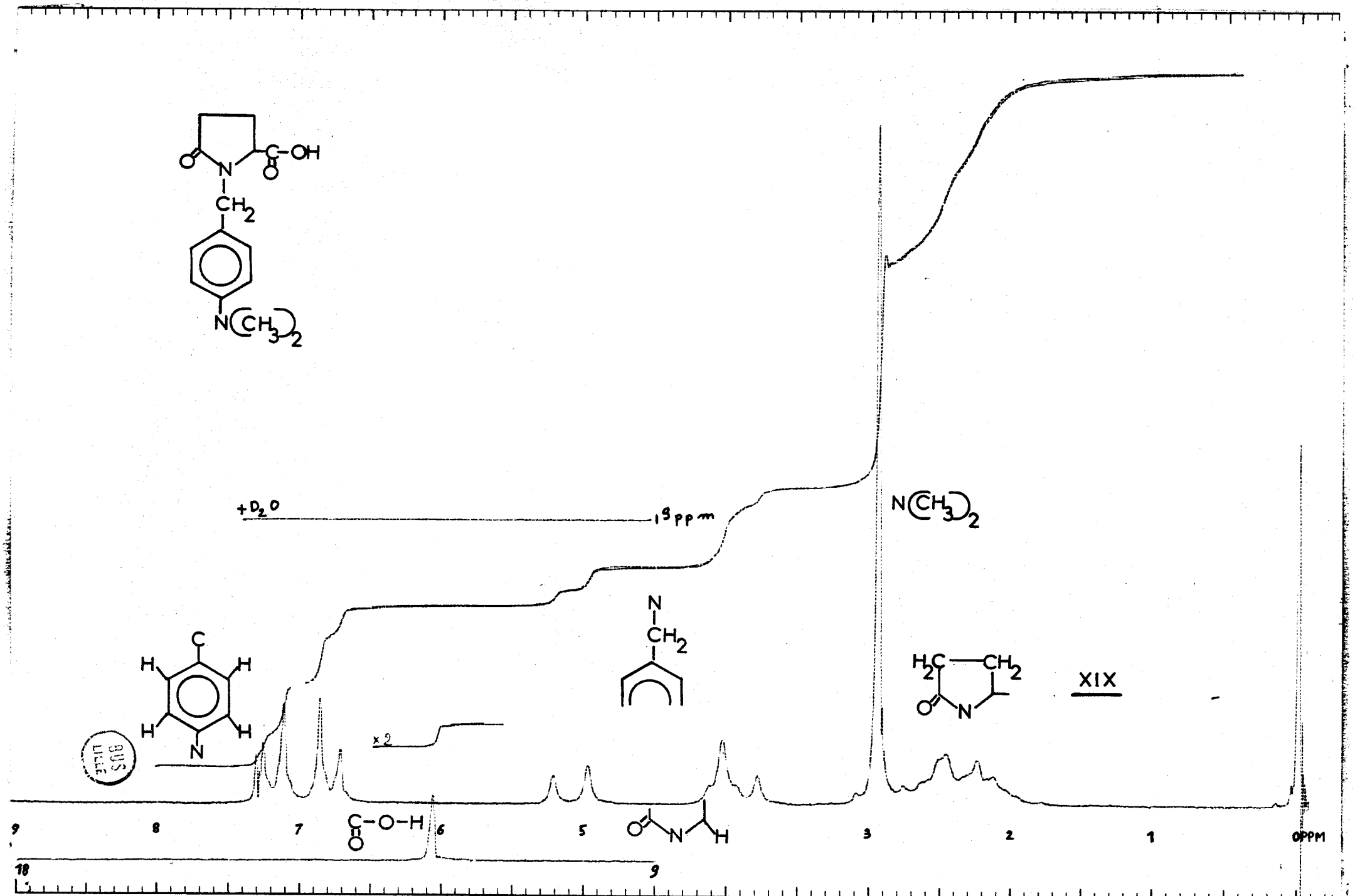
- Esters et acides N (4 diméthylamino benzyl) et N (4 méthoxy benzyl) pyroglutamiques :

Les spectres IR (dans le nujol) des N (4 diméthylamino benzyl) pyroglutamates de méthyle et d'éthyle sont pratiquement identiques, et sont très proches de celui du N (4 méthoxy benzyl) pyroglutamate de méthyle, et de ceux des autres esters de la série. Il en est de même pour les spectres IR des acides.

Les spectres RMN (dans $CDCl_3$) des deux esters et des deux acides montrent que, lors de la réaction de Mannich entre le diéthyl glutamate et la diméthyl aniline, on a, d'une part cyclisation en lactame et que, d'autre part, on a bien formation du dérivé para substitué. En effet les hydrogènes aromatiques apparaissent dans tous les cas sous la forme du quadruplet caractéristique d'un système AB. (constante de couplage J_{ab}= 9 Hz)



Il est remarquable aussi de voir que les hydrogènes du pont méthylène (H_2) ne sont pas équivalents et apparaissent donc sous la forme d'un système AB. (constante de couplage $J_{2,2}$ = 14,4 H_z). Cela traduit à la fois l'encombrement de la molécule et la difficulté de la libre rotation autour des axes N_1C_2 et C_2C_3.


+D2O
1.9 ppm
N(CH3)2
XIX
x2
9
8
7
6
5
3
2
1
0PPM
18
9

I-9 PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres RMN ont été enregistrés sur un JEOL 60, 60MHz , avec le tétra méthyl silane comme référence interne.*

Les spectres IR ont été faits sur un Perkin Elmer 700, et les bandes comparées à celles données par (26) et (27).

Les points de fusion sont pris sur bloc Maquenne.

- N benzyl pyroglutamate de méthyle I

Dans un ballon tricol, muni d'un agitateur mécanique, d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant protégé par un tube à $CaCl_2$, on disperse finement 8,8 g (0,382 atome) de sodium dans 50 ml de toluène. On ajoute alors 250 ml de benzène puis, lentement au goutte à goutte, 52g (0,362 M) de pyroglutamate de méthyle dilué dans le benzène. Après complète formation du dérivé sodé, on ajoute 120 ml de NMP puis 80g (0,632 M) de chlorure de benzyle. On chauffe 12 h au bain marie à 70° ; on filtre le NaCl et évapore les solvants ; le résidus est distillé sous vide. L'ester est cristallisé dans l'éther.

Rendement 84 % F = 63° $E_{0,2}$ = 142°

Fine poudre blanche insoluble dans l'eau froide, légèrement soluble dans l'éther et l'eau chaude, soluble dans l'acétone et CH_2Cl_2

-infra rouge (nujol)

C=O ester : 1740 cm^{-1}

C=O lactame : 1680 cm^{-1}

C-H aromatique : 700 cm^{-1} - 750 cm^{-1}

-analyse

calculé%	C :66,95	H:6,49	N:6,00
trouvé %	66,77	6,49	6,18

*Nous remercions le service de physique de l'UER de pharmacie de Lille, qui a enregistré les spectres RMN.

- N (ortho méthyl benzyl) pyroglutamate

La réaction a lieu avec les quantités suivantes de produits :

- Na : 0,725 atome (16,7g) - toluène : 90 ml benzène : 250 ml - pyroglutamate de méthyle : 0,725 M (103,7g) - NMP : 175 ml - αchloro o. xylène : 0,711 M (100g).

On porte à reflux pendant 2h et on laisse reposer une nuit. On ajoute avec précaution 300 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite avec CH_2Cl_2 et les phases organiques réunies sont séchées sur Na_2SO_4 puis évaporées et distillées.

L'ester cristallise après plusieurs jours à 0°, dans 100 ml d'éther de pétrole et 5 ml d'éther.

Rendement 85 % F= 17-21°5' $E_{0,3}$ = 149°

Cristaux blanc, légèrement solubles dans l'eau, l'éther de pétrole, l'éther, solubles dans l'acétone, CH_2Cl_2.

-infra rouge (film liquide)

C=O ester : 1760 cm^{-1}

C=O lactame : 1700 cm^{-1}

Aromatique C = C : 1510 cm^{-1} (épaulement)
C - H : 760 cm^{-1}

-analyse

calculé %	C :	68,02	O: 19,43	N: 5,66
trouvé %		68,15	19,70	5,82

- N (para méthyl benzyl) pyroglutamate

La réaction a lieu avec la même quantité de produits et le même mode opératoire que pour II. L'ester cristallise spontanément à la distillation, et est recristallisé dans l'acétone.

Rendement 88 % $E_{0,3}$ 157° F=98° (acétone)

Fines paillettes blanches légèrement solubles dans l'eau et l'éther de pétrole, solubles dans l'acétone, CH_2Cl_2.

-infra rouge (nujol)

C=O ester : 1760 cm^{-1}

C=O lactame : 1700 cm^{-1}

aromatique C - H : 810 cm^{-1}

-analyse

calculé%	C:68,02	O:19,43	N:5,66
trouvé %	67,78	19,30	5,95

- N (ortho chloro benzyl) pyroglutamate de méthyle IV

La réaction a lieu de la même manière que pourII, avec les quantités suivantes de produits:

Sodium : 48,3g (2,1 atomes) - toluène: 320 ml - benzène : 1l - pyroglutamate de méthyle : 300 g (2,1 M) - NMP : 600 ml - chlorure de ortho chloro benzyle : 322 g (2M).

L'ester cristallise au bout de quelques jours à température ambiante. On le broie finement et le lave plusieurs fois avec un mélange 90/10 éther de pétrole-éther.

$E_{0,2}$ = 168° F = 39 - 40° Rendement 75,5%

Poudre blanc ivoire, soluble dans l'acétone, $POCl_3$, peu soluble dans l'eau, l'éther de pétrole.

-infra rouge (nujol)

C=O ester : 1740 cm^{-1}

C=O lactame : 1690 cm^{-1}

aromatique C - H : 770 cm^{-1}

-analyse

calculé %	C : 58,32	O: 17,95	N:5,23	CL:13,27
trouvé %	58,49	17,88	5,28	13,18

- N (para chloro benzyl) pyroglutamate de méthyle V

La réaction a lieu avec la même quantité de produits que pour IV. (reflux 4h au lieu de 2h).

A la fin de la réaction, on ajoute l'eau sous bonne agitation. De l'ester précipite, que l'on essore et lave avec un mélange 10/1 éther de pétrole-éther.

La phase organique précédente, plus les eaux de lavage, est concentrée aux 3/4.

On ajoute de l'eau, et de l'ester précipite de nouveau, que l'on lave de la même manière.

L'ester brut se présente sous forme de fines paillettes blanches. Après solubilisation dans le méthanol et précipitation par l'éther, on obtient des aiguilles feutrées blanches.

Rendement 79 % F : 114 ° (méthanol / éther)

Insoluble dans l'eau, l'éther, l'éther de pétrole. Soluble dans l'acétone, le méthanol, CH_2Cl_2.

-infra rouge (nujol)

C=O	ester	: 1740 cm^{-1}
C=O	lactame	: 1660 cm^{-1}
aromatique	C = C	: 1500 cm^{-1} (épaulement)
	C - H	: 810 cm^{-1}

-analyse

calculé %	C : 58,32	O : 17,95	N : 5,23	Cl : 13,27
trouvé %	58,30	17,68	5,28	13,05

- Para bromo bromure de benzyle

Dans 100 g (0,584 M) de para bromo toluène et 400 ml de CCl_4, portés au reflux, on ajoute par petites portions en 1h30, un mélange intime de 111 g (0,58 M) de N bromo succinimide et de 0,5 g de peroxyde de benzoyle. On continue le reflux Ih30 après la fin de l'addition, filtre à chaud le précipité de succinimide, le lave plusieurs fois à l'alcool froid.

On obtient alors 91 g de para bromo bromure de benzyle, soit un rendement de 62 % par rapport au NBS.

- N (para bromo benzyl) pyroglutamate de méthyle VI

La réaction a lieu de la même manière que pour II avec les quantités suivantes de produits :

Na : 7,5g (0,325 atome) - toluène : 50 ml - benzène : 150 ml - pyroglutamate de méthyle : 45,8 g (0,32 M) - Bromure de para bromo benzyle (dans 80 ml de NMP) : 80 g . On chauffe à reflux pendant 5 h à la place de 2h.

Après évaporation de la couche organique, le précipité est lavé 5 fois à l'éther pour éliminer le bromure n'ayant pas réagi.

Les eaux de lavage sont concentrées et le précipité lavé à l'éther.

rendement : 74,3 % F :112°

Fine poudre blanche, soluble dans l'acétone, CH_2Cl_2, peu soluble dans l'eau et l'éther froid.

-infra rouge (nujol)

C=O ester : 1740 cm^{-1}

C=O lactame : 1680 cm^{-1}

aromatique C - H : 810 cm^{-1}

-analyse

calculé %	C :50,00	O:15,38	N:4,49
trouvé %	49,72	15,10	4,43

- N (1 thiényl méthyl) pyroglutamate de méthyle VII

La réaction a lieu de la même manière que pour II, avec les quantités suivantes de produits:

Na : 25,3 g (1,1 atome) - toluène : 150 ml - benzène : 400 ml - pyroglutamate de méthyle : 158 g (1,1M) - NMP : 300 ml - 1 chloro-méthyl thiophène : 140 g (1,05M) - reflux 3h30 à la place de 2h.

L'ester distillé est dissous dans CH_2Cl_2 et lavé à l'eau pour éliminer le pyroglutamate de méthyle n'ayant pas réagi. La couche organique est séchée sur Na_2SO_4, puis évaporée.

Le solide obtenu est pressé sur du papier filtre pour éliminer les dernières traces de produit non cristallisé.

rendement : 71,8 % $E_{0,1}$ = 156° légèrement pateux à température ambiante; entièrement fondu à 29 °.

Cristaux crèmes, peu solubles dans l'eau, insolubles dans l'éther de pétrole, solubles dans l'acétone, CH_2Cl_2.

-infra rouge (film liquide)

C=O ester : 1760 cm^{-1}

C=O lactame : 1700 cm^{-1}

bande importante à 740 cm^{-1} ; bandes plus faibles à 770 et 810 cm^{-1}.

-analyse

calculé %	C:55,23	H:5,44	O:20,08	N:5,86
trouvé %	55,27	5,43	20,28	5,77

- N (1 naphtyl méthyl) pyroglutamate de méthyle VIII

La réaction a lieu de la même manière que pour II, avec les quantités suivantes de produits :

Na : 13,8 g (0,6 atome) - toluène : 50 ml - benzène : 200 ml - pyroglutamate de méthyle : 81 g (0,566 M) - NMP :120 ml - 1 chloro-méthyl naphtalène : 100 g (0,566 M).

rendement : 73,1 % $E_{0,3}$ = 205°

Huile visqueuse ne cristallisant pas.

-infra rouge (film liquide)

C ester : 1760 cm^{-1}
‖
O

C lactame : 1700 cm^{-1}
‖
O

aromatique C = C : épaulements à 1610 et 1520 cm^{-1}
C - H : (α mono substitué) 800 cm^{-1}

-analyse

calculé %	C :72,08	H:6,00	O:16,96	N:4,95
trouvé %	72,31	6,05	16,53	5,21

- N (para méthoxy benzyl) pyroglutamate de méthyle IX

La réaction a lieu de la même manière que pour II avec les quantités suivantes de produits :

Na : 17,2 g (0,745 M) - toluène : 100 ml - benzène : 300 ml - pyroglutamate de méthyle : 106,5 g (0,745M) - NMP : 170 ml - chlorure d'anisyle : 0,724 M. (reflux 4h).

L'ester distillé cristallise après plusieurs jours à 0° .

$E_{0,1}$: 166° F : 21-22 ° rendement 81 %.

Grossiers cristaux blancs, peu solubles dans l'eau, l'éther, solubles dans l'acétone, CH_2Cl_2.

-infra rouge (film liquide)

C ester : 1750 cm^{-1}
‖
O

C lactame : 1700 cm^{-1}
‖
O

aromatique C = C: 1620 - 1520 cm^{-1}
C - H: 830 cm^{-1}

-analyse

calculé %	C :63,88	H:6,46	N:5,32
trouvé %	63,25	6,07	5,38

- N (4 diméthyl amino benzyl) pyroglutamate d'éthyle XI

0,35 M de chlorhydrate de diéthyl glutamate sont dissous dans le minimum d'eau glacée, et neutralisés avec 22 ml d'ammoniaque concentré. On extrait à l'éther, sèche sur Na_2SO_4, et évapore l'éther.

On ajoute 35 ml de formol à 30 % puis, à 0° , 48,4 g (0,4M) de diméthyl aniline, 11,7 g d'acide acétique pur et 80 ml d'alcool absolu.

On chauffe dans un bain d'huile à 100° , avec une agitation magnétique, pendant 24 h, puis on laisse à 0° 48 h. On filtre le précipité de bis (para diméthyl amino phényl) méthane, on évapore l'alcool, on rend alcalin avec de la soude diluée, et extrait à l'éther. On lave à l'eau et sépare la couche organique, puis on évapore les solvants. Il reste encore du diphényl méthane, que l'on élimine de la manière suivante :

On dissout l'ester dans l'éthanol, ajoute de l'eau jusqu'à trouble léger puis on laisse 0° plusieurs jours et on filtre le précipité. On recommence cette procédure jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de précipité. On évapore alors à 30 ° la plus grande partie de l'alcool, extrait au chlorure de méthylène, sèche sur Na_2SO_4, filtre et évapore le solvant.

L'ester cristallise lentement à température ambiante. L'analyse montre qu'il contient encore du diphényl méthane, qui ne gène pas lors de la saponification ultérieure.

Le produit brut, après neutralisation à la soude et séchage sur Na_2SO_4, ne présente pas en IR les deux bandes très fortes à 710 et 770 cm^{-1} de la diméthyl aniline ni les très fortes bandes dues aux liaisons hydrogène du pyroglutamate d'éthyle, vers 3200 cm^{-1}.

Son spectre infra rouge demeure inchangé après chauffage à 140 ° sous le vide d'une trompe à eau, dans une atmosphère d'azote pendant 1h30 suivi de distillation sous vide. Celle ci n'élimine pas entièrement le diphényl méthane.

$E_{0,1}$: 181° F : 22 - 23° rendement 55 %

Cristaux grossiers orangés, solubles dans l'éther, l'acétone, le chlorure de méthylène.

-infra rouge (film liquide)

C=O ester : 1750 cm^{-1}

C=O lactame : 1700 cm^{-1}

aromatique C = C: 1620 - 1530 cm^{-1}
C - H: 830 cm^{-1}

- analyse

calculé %	C : 66,21	H: 7,59	O:16,55	N:9,66
trouvé %	65,54	7,67	15,54	9,26

- N (4_diméthylamino_benzyl)_pyroglutamate_de méthyle X

La même procédure et les mêmes quantités de produits que pour XI conduisent à 65 % de bis (paradiméthyl amino phényl) méthane et à 7,7 % d'ester X, qui se présente comme une huile jaune clair, dont la purification est beaucoup plus difficile que pour XI; le produit n'est pas pur, bien que les spectres RMN et infra rouge ne montrent pas la présence d'impuretés.

-infra rouge (film liquide)

C=O ester : 1750 cm^{-1}

C=O lactame : 1700 cm^{-1}

aromatique C=C: 1620 - 1530 cm^{-1}
C-H: 820 cm^{-1}

-analyse

calculé %	C :65,22	H:7,25	N:10,14
trouvé %	70,64	7,84	10,66

- N N diméthyl_diéthyl_glutamate

Une solution de 0,1M de chlorhydrate de diéthyl glutamate dans l'eau glacée, est traitée par 9 ml de NH_4OH concentré. On extrait à l'éther, sèche sur Na_2SO_4, et évapore l'éther. On ajoute 25,5 g (0,5M) d'acide formique à 90 % puis 44 g (0,44 M) de formol à 30 %. On porte à 100° avec une agitation magnétique, à l'aide d'un bain d'huile pendant 6h, évapore au maximum ; on reprend avec 50 ml d'HCl N, extrait à CH_2Cl_2, lave avec HCl N puis à l'eau jusque neutralité, évapore.

On obtient ainsi 2,6 g d'un mélange de produits neutres que l'on n'a pu séparer.

La phase aqueuse est neutralisée avec NH_4OH dilué, extraite avec CH_2Cl_2 ; la phase organique séchée sur Na_2SO_4 et évaporée fournit 10,5 g de NN diméthyl diéthyl glutamate.

rendement 48 %

-infra rouge (film liquide)

C=O ester : 1730 cm^{-1}

-analyse

calculé %	C : 57,14	O : 27,70
trouvé %	: 56,74	: 27,13

- 4-4' dinitro trans stilbène

-milieu benzène - NMP

On forme le dérivé sodé de 77,2 g (0,54 M) de pyroglutamate de méthyle, avec 12,4 g (0,54 atome) de sodium dans 60 ml de toluène et 230 ml de benzène. On ajoute 92,3 g (0,538 M) de chlorure de paranitro benzyle dissous dans 150 ml de NMP, le ballon étant refroidi par un bain d'eau à 15 °. On agite pendant 1 h après l'addition, verse avec précaution dans deux litres d'eau ; un précipité noir se forme, que l'onfiltre (A).

On sépare la couche organique du filtrat, extrait la phase aqueuse au benzène, lave plusieurs fois à l'eau, décante soigneusement, évapore, puis distille l'huile noire.

On recueille 9,8 g de chlorure de départ ($E_{0,05}$= 108°). Lors de la distillation, une grande partie du contenu du ballon carbonise.

Le précipité A est lavé au méthanol bouillant puis trois fois à l'éther. Le produit se présente sous forme d'une fine poudre jaune.

-milieu éthanol

1,6 g (0,0695 atome) de sodium est traité par 200 ml d'éthanol anhydre. On ajoute alors 10,7 g (0,0748 M) de pyroglutamate de méthyle dans 40 ml d'éthanol et porte à reflux pendant 10 mn. On laisse revenir à 20° et ajoute 12,6 g (0,0734 M) de chlorure de paranitro benzyle dans 250 ml de toluène. Le milieu rougit rapidement et un produit jaune précipite.

Après 1 h on évapore aux 2/3,filtre, lave le précipité à l'eau puis à l'éther, et on obtient 4,1g d'une fine poudre jaune (A).

Le filtrat est évaporé à sec. On ajoute de l'eau puis de l'éther, filtre quelques résines, décante, sèche puis évapore ; on récupère 5,6 g du chlorure de départ impur.

Dans les deux cas, le chlorure de paranitro benzyle récupéré présente en IR une bande carbonyle que l'on peut attribuer à l'ester cherché, car il n'y a pas la bande N-H du pyroglutamate de méthyle. On n'arrive pas cependant à isoler de N (para nitro benzyl) pyroglutamate de méthyle.

La poudre jaune obtenue, après recristallisation dans la pyridine, se présente sous la forme de fines paillettes brillantes jaunes.

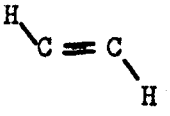
F = 276-280° (litt. 282°)

Il y a production de couleur rouge par dissolution dans l'acide sulfurique concentré (28).

-infra rouge

-C=C : 1600 - 1510 cm^{-1}

$-NO_2$ (sym) : 1350 cm^{-1}


: 1760 cm^{-1}

C-N : 860 cm^{-1}

-analyse

calculé %	C : 62,22	H : 3,70	N : 10,37
trouvé %	61,71	3,76	10,46

- Acide N benzyl pyroglutamique XII

51,4 g (0,220M) d'ester I sont ajouté à 220 ml d'eau contenant 9g (0,225M) de soude. On porte à 90° pendant 30 mm, laisse refroidir puis acidifie sous bonne agitation avec 22,5 ml d'HCl concentré. L'acide précipite, est solubilisé dans l'acétone puis reprécipité par l'éther.

rendement 90-95 % F : 117°

Fine poudre blanche, soluble dans l'acétone, le chlorure de thionyle, le chloroforme. Insoluble dans l'eau, l'éther.

-infra rouge (nujol)

C‖O acide : 1730 cm^{-1}

C‖O lactame : 1640 cm^{-1}

aromatique C = C : 1500 cm^{-1} (épaulement)
C - H : 700-770 cm^{-1}

-analyse

calculé %	C:65,75	N:6,39
trouvé %	65,73	6,52

- Acide N (ortho méthyl benzyl) pyroglutamate

La saponification a lieu de la même manière que pour XII.

F: 151° rendement quantitatif.

Poudre blanche, peu soluble dans l'alcool froid, soluble dans l'alcool chaud, l'acétone, insoluble dans l'eau, l'éther de pétrole.

-infra rouge (nujol)

C‖O acide : 1760 cm^{-1}

C‖O lactame : 1660 cm^{-1}

aromatique : C-H:780 cm^{-1}

-analyse

calculé	%	C :66,95	O:20,60	N:6,01
trouvé	%	67,18	20,54	6,26

- Acide N (para méthyl benzyl) pyroglutamate

La saponification a lieu de la même manière que pour XII.

F: 131° (acétone) rendement 98 %

Fine poudre blanche peu soluble dans l'eau et le benzène froid, soluble dans l'acétone, l'éthanol, $SOCl_2$.

-infra rouge (nujol)

C=O acide : 1740 cm^{-1}

C=O lactame : 1650 cm^{-1}

aromatique C=C: 1520 cm^{-1}
C-H: 800 cm^{-1}

-analyse

calculé %	C:66,95	H:6,44	O:20,60	N:6,01
trouvé %	67,05	6,34	20,60	6,18

- Acide N (ortho chloro benzyl) pyroglutamique XV

On traite à 90° pendant 30 mn 1,1M (294,2g) d'ester par 1,125 M (45 g) de soude dans 1125 ml d'eau. On laisse refroidir une nuit à 0°, décante une huile insoluble, introduit sous bonne agitation dans 112,5 ml d'HCl concentré et 200 ml d'eau.

On filtre, lave à l'eau puis au mélange éther de pétrole/éther 1/1, et on sèche à l'étuve jusqu'à poids constant.

rendement : 95 % F: 148 ° (acétone)

Fine poudre blanche, soluble dans l'acétone, insoluble dans l'eau, le benzène, $SOCl_2$ froid.

-infra rouge (nujol)

C=O acide : bande double 1720-1760 cm^{-1}

C lactame : 1640 cm^{-1}
||
O

aromatique C - H : 760 cm^{-1}

-analyse

calculé %	C:56,80	H:4,73	O:18,93	N:5,52
trouvé %	56,50	4,87	18,97	5,68

- Acide N (parachloro benzyl) pyroglutamique XVI

La saponification a lieu de la même manière que pour XII. Avant d'acidifier, on filtre quelques insolubles.

rendement 91 % F:133-134° (méthanol / eau).

Fine poudre blanche, soluble dans l'acétone, le méthanol, peu soluble dans l'eau.

-infra rouge (nujol)

C acide : 1760 cm^{-1}
||
O

C lactame : 1660 cm^{-1}
||
O

aromatique C=C: 1500 cm^{-1}
C-H: 820 cm^{-1}

-analyse

calculé %	C:56,80	H:4,73	N:5,52
trouvé %	56,48	4,82	5,79

- Acide N (para bromo benzyl) pyroglutamique XVII

La saponification a lieu de la même manière que pour XII.

F = 140° rendement quantitatif.

Fine poudre blanche, soluble dans l'acétone, CH_2Cl_2, insoluble dans l'eau, l'éther.

-infra rouge (nujol)

C=O acide : 1740 cm^{-1}

C=O lactame : 1660 cm^{-1}

aromatique C = C : 1500 cm^{-1}
C-H : 820 cm^{-1}

-analyse

calculé %	C : 48,32	O : 16,11	N : 4,70
trouvé %	48,05	16,06	4,40

- Acide N (para méthoxy benzyl) pyroglutamique XVIII

La saponification a lieu de la même manière que pour XII. Après acidification et filtration, les eaux mères sont portées à 0° pendant 2jours, puis filtrées. Rendement presque quantitatif.

L'acide est solubilisé dans le minimum d'alcool à 95 %, à 40° puis précipité en ajoutant de l'eau et en portant à 0° pendant 2 jours.

rendement 91 % en produit recristallisé F :99,5 ° (éthanol/eau)

Poudre blanche, peu soluble dans l'eau, insoluble dans l'éther soluble dans l'acétone, l'éthanol, CH_2Cl_2.

-infra-rouge (nujol)

C=O acide : 1720 cm^{-1}

C=O lactame : 1690 cm^{-1}

aromatiqueC =C: 1520 cm^{-1}
C-H : 820 cm^{-1}

-analyse

calculé %	C : 62,65	H:6,02	O:25,70	N:5,63
trouvé %	: 62,66	6,09	25,61	5,47

- Acide N (para diméthyl amino benzyl) pyroglutamique XIX

25,2 g (0,0868M) de N (para diméthyl amino benzyl) pyroglutamate d'éthyle sont ajoutés à 13,7 g (0,0434M) de $Ba(OH)_2, 8H_2O$ dans 300 ml d'eau à 55°, sous agitation magnétique. Après 30 mn, on extrait des insaponifiables au benzène, puis neutralise avec 86,8 ml d'H_2SO_4 N.

On filtre $BaSO_4$ sur filtre Millipore*, puis évapore l'eau à 30° sous pression réduite. Le résidus est dissous dans l'acétone, séché sur Na_2SO_4, filtré, évaporé à sec. Le précipité est lavé avec de l'éther à 5 % d'acétone.

rendement 63,7 % F : 142° (peu net)

La masse moléculaire, déterminée par pH métrie avec NaOH N/10 est de 265 (masse théorique 262).

La fonction amine n'est pas dosable par pH métrie avec $H_2SO_4 \frac{N}{10}$

-infra rouge (nujol)

C=O acide : 1740 cm^{-1}

C=O lactame : 1640 cm^{-1}

aromatique C=C : 1540 cm^{-1}
C-H : 820 cm^{-1}

-analyse

calculé %	C : 64,12	H : 6,87	O : 18,32
trouvé %	64,05	6,86	18,35

* Filtres Millipore : référence 04700 - taille 0,45 µ.

- Acide N (1 thiényl méthyl) pyroglutamique XX

La saponification a lieu de la même manière que pour XII. Après acidification, les eaux mères sont réunies et évaporées au 1/4 puis filtrées.

L'acide est traité par le charbon actif dans l'acétone, puis est solubilisé à chaud dans le minimum de méthanol à 5 % d'eau. On ajoute deux volumes d'eau et porte à 0°.

F = 109-110° (méthanol/eau) rendement : 95 %

Fines paillettes blanches, solubles dans le méthanol, l'acétone, $SOCl_2$, la diméthyl formamide ; insoluble dans l'eau, le benzène.

-infra rouge (nujol)

C=O acide : 1740 cm^{-1}

C=O lactame : 1640 cm^{-1}

aromatique C-H : 820 cm^{-1}

-analyse

calculé %	C : 53,33	H:4,89	O:21,33	N:6,22
trouvé %	53,55	4,99	21,03	6,17

- Acide N (1 naphtyl méthyl) pyroglutamique XXI

La saponification a lieu de la manière habituelle. Avant d'acidifier, on décante quelques insolubles.

L'acide est recristallisé dans le méthanol et lavé à l'éther.

F : 179° (méthanol) rendement 76,5 %

Fine poudre blanche, insoluble dans l'eau, le benzène froid, l'éther froid, soluble dans le méthanol, l'acétone, le chlorure de méthylène.

- infra rouge (nujol)

C=O acide : 1750 cm^{-1}

C=O lactame: 1670 cm^{-1}

aromatique C=C : 1530 cm^{-1}

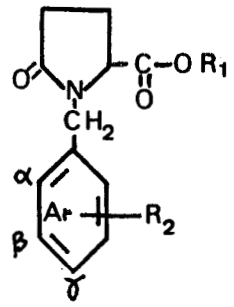
C-H : (α mono substitué) 800 cm^{-1}

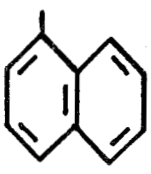
-analyse

calculé %	C:71,37	H:5,58	O:17,84	N:5,20
trouvé %	71,58	5,69	17,70	5,11

TABLEAU I

ESTERS N(ARYL METHYL) PYROGLUTAMIQUES : PROPRIETES PHYSIQUES ET RENDEMENT



N°	Ar	R_1	R_2	E° (mm Hg)	F°	rendement %
	H*	CH_3	-	104 (0,6)	43	73-80
I	C_6H_5	CH_3	H	142 (0,2)	63	84
II	C_6H_4	CH_3	α CH_3	149 (0,3)	17-21	85
III	C_6H_4	CH_3	γ CH_3	157 (0,3)	98	88
IV	C_6H_4	CH_3	α Cl	168 (0,2)	39-40	75
V	C_6H_4	CH_3	γ Cl	-	114	79
VI	C_6H_4	CH_3	γ Br	-	112	74
IX	C_6H_4	CH_3	γ OCH_3	166 (0,1)	21-22	81
X	C_6H_4**	CH_3	γ $N(CH_3)_2$	175 (0,1)	-	7
XI	C_6H_4***	C_2H_5	γ $N(CH_3)_2$	181 (0,1)	22-23	55
VII		CH_3	H	156 (0,1)	29	72
VIII		CH_3	H	205 (0,3)	-	73

* Référence (9)

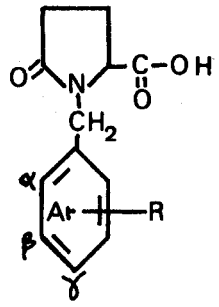
** Réaction de Mannich entre le pyroglutamate de méthyle et la diméthyl aniline

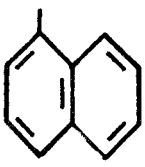
*** Réaction de Mannich entre le diéthyl glutamate et la diméthyl aniline

BUS LILLE

TABLEAU II

ACIDES N(ARYL METHYL) PYROGLUTAMIQUES : POINT DE FUSION ET RENDEMENT



N°	Ar	R	F°	Rendement %
	H*	-	158	93
XII	C_6H_5	H	117	90-95
XIII	C_6H_4	α CH_3	151	100
XIV	C_6H_4	γ CH_3	131	98
XV	C_6H_4	α Cl	148	95
XVI	C_6H_4	γ Cl	133-134	91
XVII	C_6H_4	γ Br	140	100
XVIII	C_6H_4	γ OCH_3	99,5	91
XIX	C_6H_4**	γ $N(CH_3)_2$	142	64
XX		H	109-110	95
XXI		H	179	77

* Référence 9

** Saponification avec Ba (OH_2)

BUS LILLE

* *

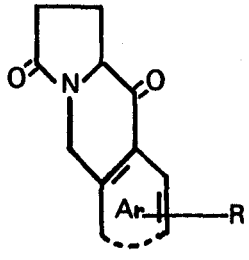
*

C H A P I T R E II

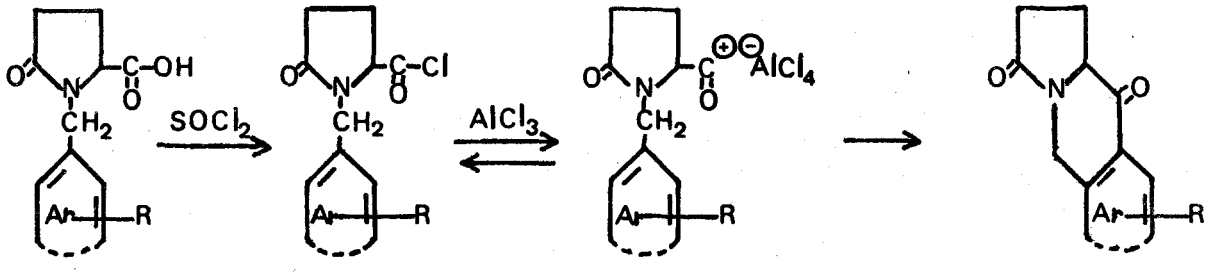
A C Y L A T I O N D E F R I E D E L-C R A F T S A P A R T I R D E S C H L O R U R E S D'A C I D E S N (A R Y L M E T H Y L) P Y R O G L U T A M I Q U E S

II-1 INFLUENCE DES SOLVANTS ET DU CATALYSEUR SUR LA CYCLISATION DE FRIEDEL - CRAFTS

Nous désirions cycliser les acides N benzyl pyroglutamiques, de façon à obtenir les produits suivants, possédant une fonction cétone :



La réaction la plus simple est alors uneacylation intramoléculaire de Friedel-Crafts, des chlorures d'acides, catalysée par un acide de Lewis.



Les premiers essais de cyclisation du chlorure de l'acide N benzyl pyroglutamique, ont donné un produit très impur, contenant une grande quantité de résines. Aussi nous avons fait varier systématiquement la température, le solvant, la durée de réaction, et les proportions relatives de chlorure et de catalyseur, de façon à obtenir le meilleur rendement en produit pur.

Les solvants halogénés sont recommandés par différents auteurs (29) (30) (31), et permettent quelquefois de diminuer la formation de résines, car ils solubilisent le catalyseur et permettent d'opérer en phase homogène.

La formation de certaines cétones cycliques est parfois facilitée par l'emploi de $SnCl_4$, qui est un catalyseur moins énergique que $AlCl_3$ (30).

Avec $AlCl_3$, au reflux du chlorure de méthylène, on obtient 78 % d'un produit très impur ; ce rendement après purification du produit, tombe à moins de 50 %.

L'emploi du 1,2 dichloro éthane, de l'heptane ou du nitrobenzène, avec $AlCl_3$ ou $SnCl_4$, à température ambiante ou à reflux, pendant 2 h à 8 h, ne conduit qu'à des résines. Nous pensons que cela est dû à une durée réactionnelle trop longue, ainsi qu'à la réaction du solvant sur le chlorure d'acide, catalysée par le chlorure métallique.

Nous avons essayé aussi de cycliser l'acide directement par l'action de l'acide polyphosphorique, selon Gilmore (32) et Gardner (33). Nous avons recueilli une huile, qui est probablement le produit de décarboxylation de l'acide, car le mélange réactionnel mousse fortement. Nous n'avons pas cherché à identifier cette huile car la cétone désirée est un solide bien cristallisé.

Cependant l'emploi du benzène comme solvant et du chlorure d'aluminium comme catalyseur nous a permis d'obtenir le dioxo 3-10 benzo (f) hexahydro (1, 1a, 2, 3, 5, 10) pyrrocoline (XXII) pur, avec un rendement de l'ordre de 73 %, à condition de limiter la durée de réaction et la température (30 mn et 55°).

Ceci est en accord avec les observations de W. S. JOHNSON (30)p.130 qui précise que les conditions réactionnelles doivent être les plus douces possibles, et le temps de chauffage réduit au minimum.

Aussi, pour obtenir les autres cétones, nous avons conservé le même solvant et le même catalyseur en modifiant légèrement la durée de réaction, la température, ou l'ordre d'introduction des réactifs.

Dans le cas du chlorure de l'acide N (1 thiényl méthyl)pyroglutamique, le chlorure d'aluminium conduit à une forte résinification, qui est légèrement réduite lorsqu'on le remplace par le tétrachlorure d'étain.

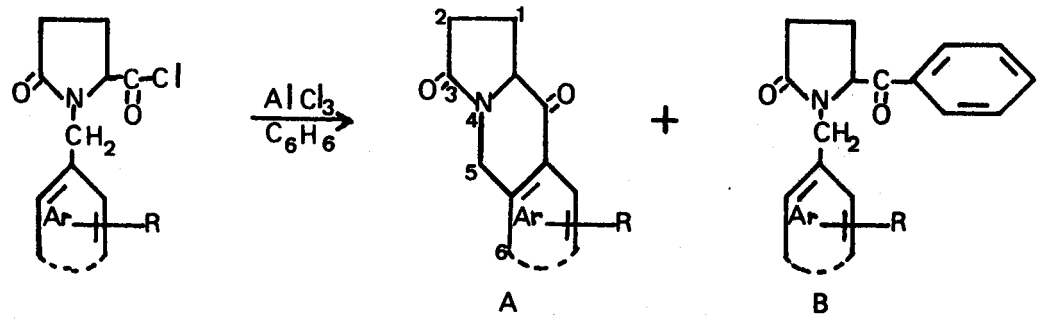
II-2 CHLORURE DES ACIDES N(ARYL METHYL) PYROGLUTAMIQUES

Comme pour l'acide N méthyl pyroglutamique, et contrairement à l'acide pyroglutamique lui-même (7) (9), les chlorures des acides N (aryl méthyl) pyroglutamiques se forment très facilement par action du chlorure de thionyle vers 65°, avec quelques gouttes de pyridine comme catalyseur.

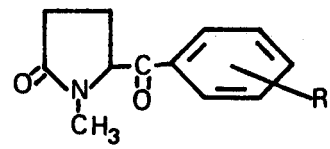
De la bonne qualité du chlorure d'acide dépend pour une bonne part la qualité de la cétone produite. Pour diminuer la violence de la réaction, nous employons le benzène comme diluant. En fin de réaction, la solution de chlorure d'acide doit être jaune clair.

II-3 PRODUITS OBTENUS DANS LA REACTION DE FRIEDEL-CRAFTS

La réaction de Friedel-Crafts ayant lieu dans le benzène, nous pouvions penser obtenir à côté de l'hétérocycle attendu, le produit de condensation du chlorure d'acide sur le solvant :

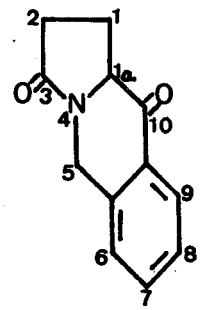


Des cétones où le groupe N benzyl est remplacé par un N méthyle ont d'ailleurs été synthétisées avec un bon rendement par KOLOCOURIS (9), par réaction du chlorure de l'acide N méthyl pyroglutamique sur le benzène et le toluène :

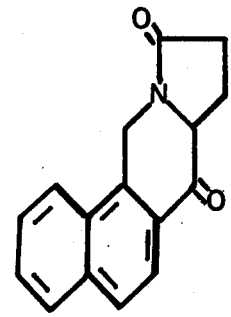


Les rendements en produits A et B sont variables, et dépendent en particulier de la stabilité des produits initiaux et finals, de l'activation du cycle aromatique qui favorise A, et de l'encombrement stérique qui favorise B. Les modèles moléculaires compacts montrent en effet qu'un substituant en position 6 est proche du pont méthylène, et diminue fortement la facilité de fermeture du cycle cétonique.

Quand le groupement aromatique est le benzène (XXII) ou le naphtalène (XXX), il n'y a ni désactivation du cycle, ni encombrement stérique particulier, et les rendements en produit cyclisé sont bons :

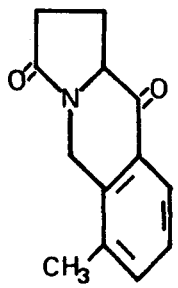


XXII (73%)

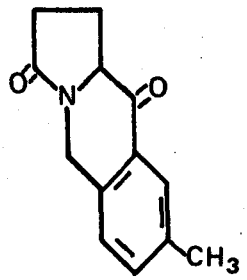


XXX (84%)

Si l'ensemble du cycle est activé par un CH_3 (XXII) et (XXIV), l'encombrement stérique n'est pas primordial, et on obtient encore un bon rendement en produit cyclisé :

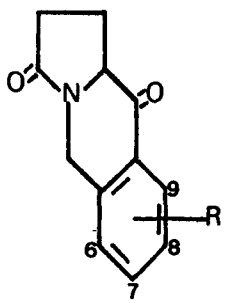


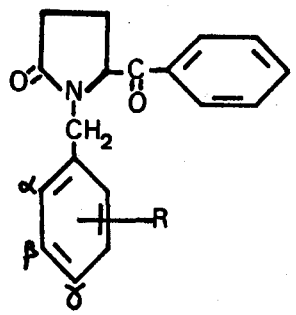
XXIII (71%)



XXIV (64%)

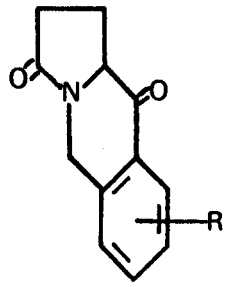
Lorsque l'ensemble du cycle est désactivé par un halogène, le rendement en cétone cyclique diminue fortement, et la réaction principale est la condensation avec le solvant:

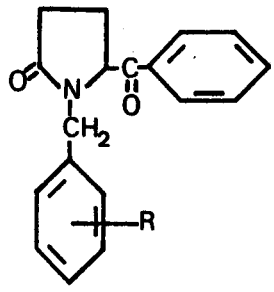


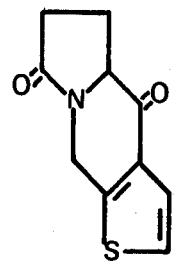


XXXV	R = 6 -Cl	(5 %)	XXXI	R = α -Cl	(31 %)
XXXVI	R = 8 -Cl	(18 %)	XXXII	R = γ -Cl	(25%)
XXVII	R = 8 -Br	(30 %)	XXXII	R = γ -Br	(31%)

Un autre facteur intervenant encore est l'instabilité du réactif initial ou du produit formé dans les conditions de la réaction de Friedel-Crafts. C'est ainsi que nous n'avons pu isoler le produit où R=N $(CH_3)_2$, et que les rendements lorsque R= OCH_3 ou lorsque le cycle aromatique est le thiophène, sont très faibles en cétone cyclisée.





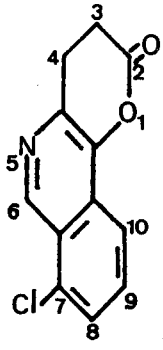


XXVIII R=7ou9 $-OCH_3$ (1%) XXXVI R = β ou γ $-OCH_3$ (39 %) XXIX (13%)

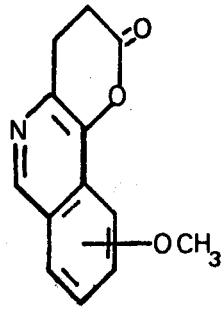
R= 8 $-N(CH_3)_2$ (0) XXXVII R = $-OCH_3$ (1,2 %)

Lorsque R = OCH_3, un autre effet se manifeste, qui est la migration du groupe $O-CH_3$ sous l'influence du chlorure d'aluminium. Le spectre RMN du produit cyclisé obtenu montre que l'on n'obtient pas l'isomère attendu (cf II-5), et suivant les conditions opératoires, on obtient deux produits différents de condensation sur le solvant (XXXVI) et (XXXVII) (cf II-4).

Dans deux cas nous avons aussi isolé, avec un faible rendement des produits tout à fait innattendus, dérivés du dihydro 3,4 oxo 2 pyranno (3-2-C) isoquinoléine.



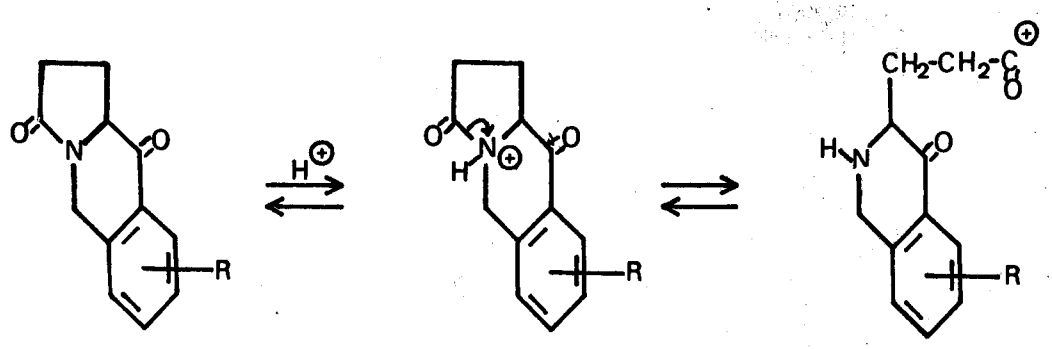
XXXIV ((2 %)



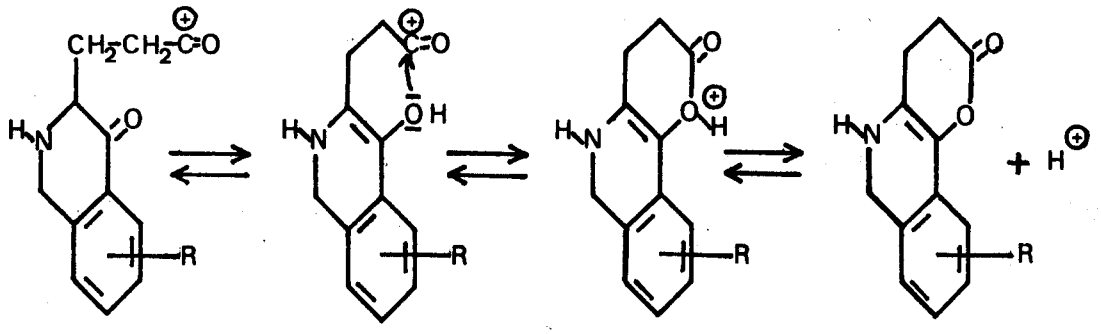
XXXV (16 %)

Ces deux produits proviennent de la décomposition thermique des hétérocycles initialement formés, lors de leur distillation :

Un proton provenant soit d'un reste d'acidité du produit distillé, soit de la décomposition de l'hétérocycle, se lie à l'azote de la cétone cyclique formée dans la réaction de Friedel-Crafts ; Le cycle lactame s'ouvre, formant un carbo-cation :

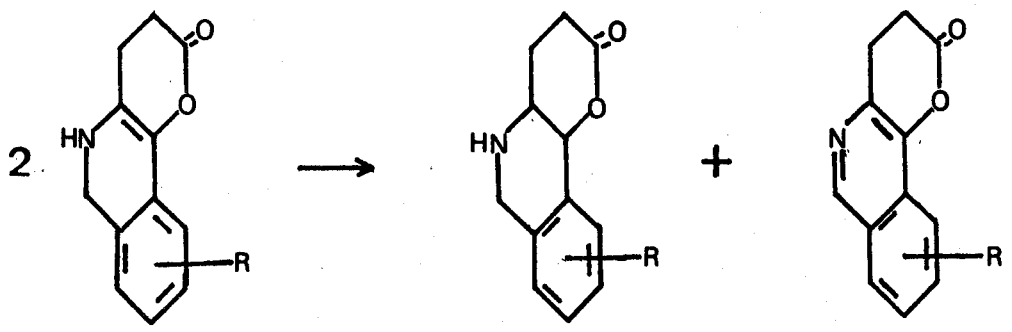


Le carbo-cation formé réagit avec la forme énol de la fonction cétone :

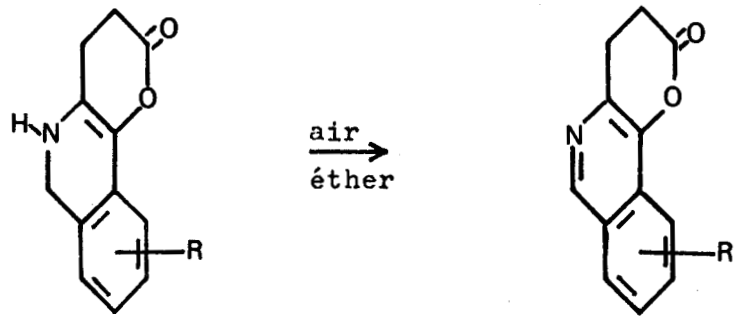


L'étape suivante est une aromatisation. Celle ci peut procéder de deux manières différentes :

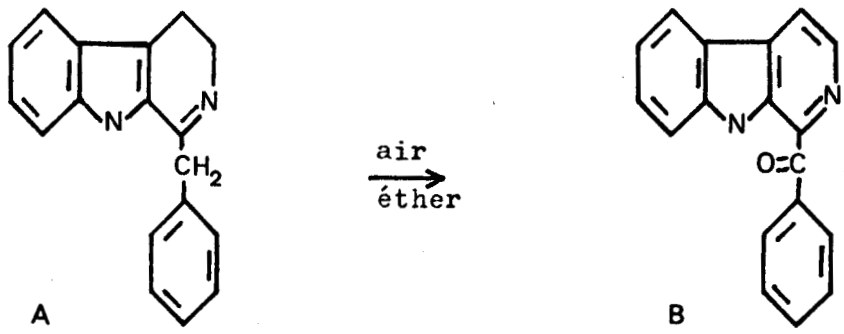
- soit une réaction de disproportionnement ; ce genre de réaction se rencontre lors de la distillation des 3-4 dihydro isoquinoléines (43) :



- Soit une oxydation due à l'oxygène de l'air, pendant les traitements de séparation, après la distillation :



Des oxydations aromatisantes de ce type ont déjà été décrites : l'évaporation lente de la solution éthérée du produit A conduit au produit B (44) :

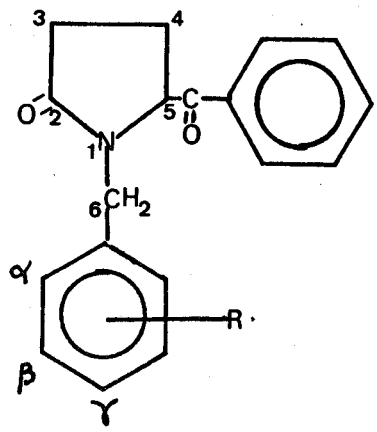


Nous montrons (chapitre IV) que le dioxo 3-10 benzo (f) hexahydro (1, 1a, 2, 3, 5, 10) pyrrocoline est soluble dans l'acide chlorhydrique concentré, ce qui prouve la possibilité de protonation.

Les preuves de la structure des lactones XXXIV et XXXV sont décrites au paragraphe II-6.

II-4 SPECTRES IR, RMN ET PROPRIETES PHYSIQUES DES N BENZYL BENZOYL 5 PYRROLIDINONE 2

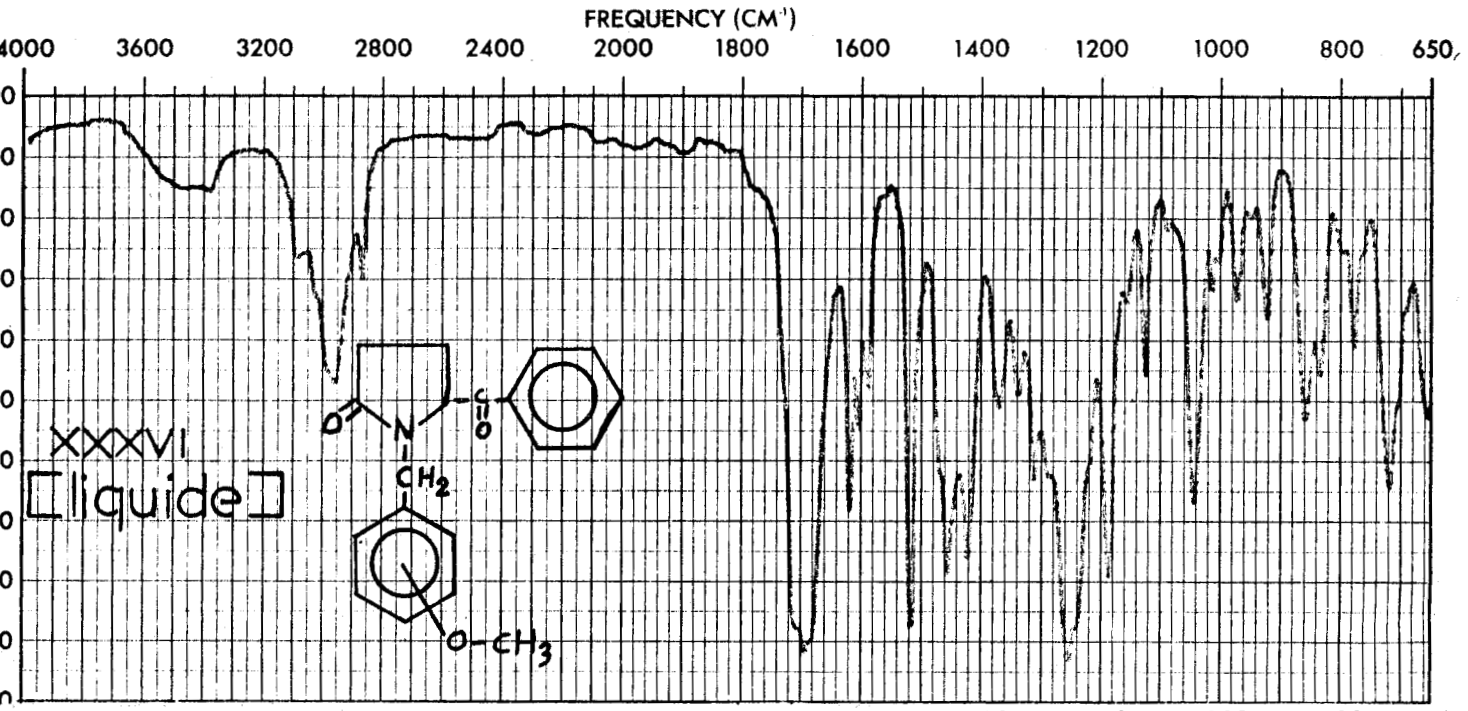
La structure des N benzyl benzoyl 5 pyrrolidinone 2 est prouvée sans ambiguité par leur spectre RMN. L'un des N (méthoxy benzyl) benzoyl5 pyrrolidinone 2 obtenu (XXXVI) est une huile dont nous avons pu prendre le spectre RMN. Son isomère (XXXVII) est un solide peu soluble dans les solvants usuels et dont nous n'avons pas pu obtenir de spectre RMN. La comparaison de son spectre IR avec celui des autres représentants de la série permet de prouver sa structure.

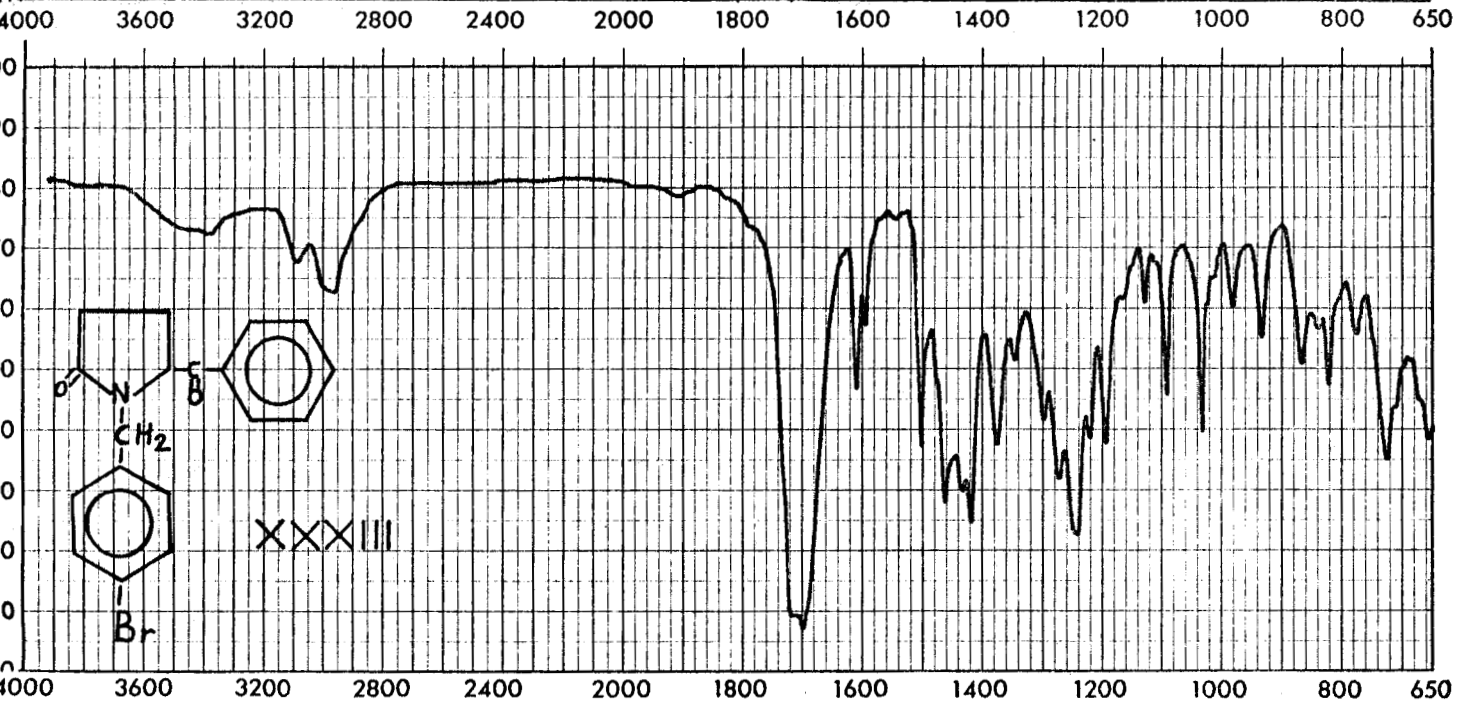


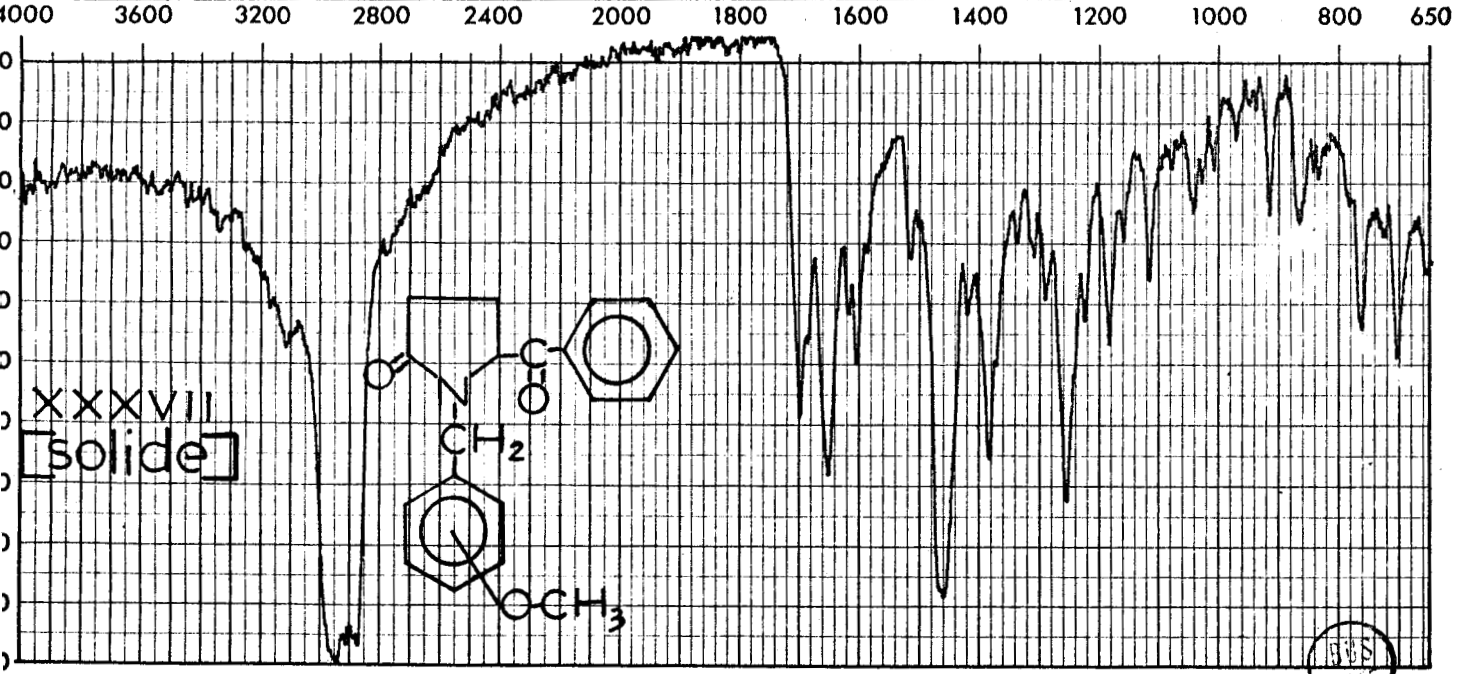
- infra rouge :

La présence d'un noyau aromatique dans une molécule introduit souvent dans son spectre IR des bandes dues aux liaisons C = C, aux environs de 1600 - 1500 et 1450 cm^{-1}. C'est ainsi que les esters et acides N benzyl pyroglutamiques présentent une bande ou un épaulement à ces longueurs d'ondes.

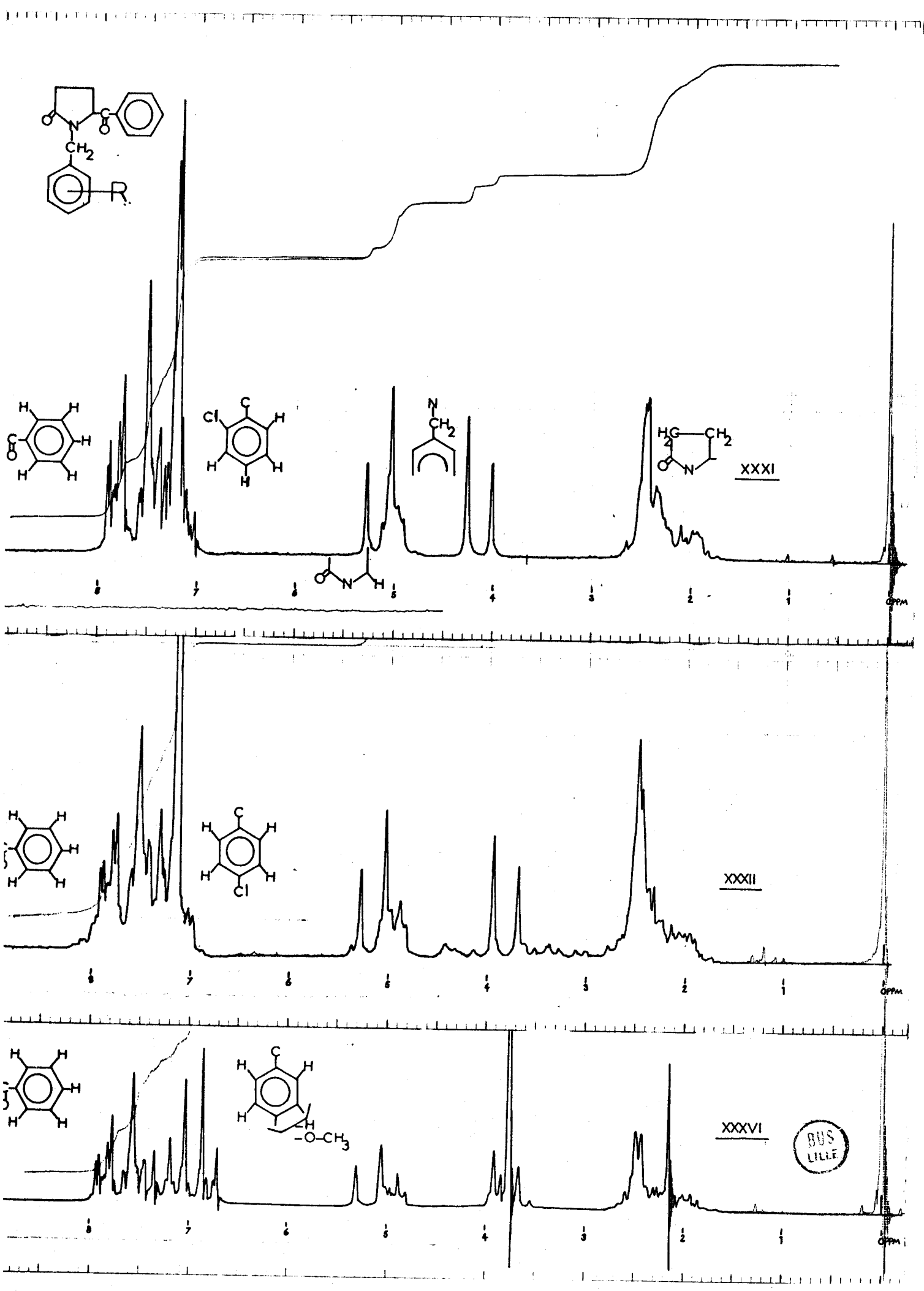
Les N benzyl benzoyl 5 pyrrolidinone 2 possèdent deux noyaux aromatiques, et si l'on retrouve une seule bande aux environs de 1500 cm^{-1}, celle de 1600 cm^{-1}, est toujours doublée. Les deux N (méthoxy benzyl) benzoyl 5 pyrrolidinone 2 XXXVI et XXXVII présentent ce doublement.


FREQUENCY (CM⁻¹)
4000 3600 3200 2800 2400 2000 1800 1600 1400 1200 1000 800 650
XXXVI
[liquide]
CH2
O-CH3


4000 3600 3200 2800 2400 2000 1800 1600 1400 1200 1000 800 650
CH2
XXXIII
Br


4000 3600 3200 2800 2400 2000 1800 1600 1400 1200 1000 800 650
XXXVII
[solide]
CH2
CH3

BUS LILLE


XXXI
XXXII
XXXVI
BUS LILLE

- Résonance magnétique nucléaire :

Comme pour les esters et acides N benzyl pyroglutamiques, les hydrogènes du pont méthylène (H_6) sont magnétiquement différents.

La géométrie de la molécule est pratiquement inchangée et la constante de couplage $J_{6,6}$ varie peu (15 Hz au lieu de 14,4 Hz).

La présence d'un groupement en position β ou γ ne perturbe pas l'environnement du méthylène C_6, et les doublets correspondants à ces hydrogènes apparaissent respectivement à une valeur inférieure à 4 ppm et à une valeur supérieure à 5 ppm . Un groupement en position α modifie l'environnement du méthylène, et lorsque l'on a un chlore en position α , le premier doublet est déplacé et apparait à une valeur supérieure à 4 ppm.

Le N (méthoxy benzyl) benzoyl 5 pyrrolidinone 2(XXXVI)ne présente pas cet effet, et on peut en conclure que le groupement méthoxyle ne se trouve pas en position α.

- Propriétés physiques :

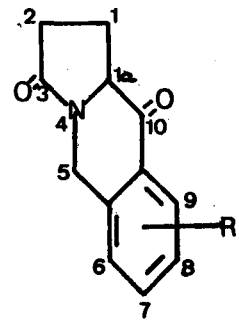
La cétone XXXVII est un solide peu soluble dans l'acétone et dans CH_2Cl_2, et insoluble dans l'éther et les solvants usuels. Les autres N benzyl benzoyl 5 pyrrolidinone 2 sont des huiles très visqueuses, de couleur jaune à orange, miscible à l'acétone et à l'éther .
Portées à -60°, avec ou sans solvants, ces huiles ne cristallisent pas mais se vitrifient.

N°	R	E° (mmHg)	J6,6 (Hz)
XXXI	α - Cl	218 (0,1)	15
XXXII	γ - Cl	215 (0,1)	15
XXXIII	γ - Br	230 (0,1)	15
XXXVI	β ou γ - O - CH_3	220 (0,3)	15
XXXVII	O - CH_3	230 (0,4)	-
		(F = 193°)	

II-5 SPECTRES IR, RMN ET PROPRIETES PHYSIQUES DES DIOXO 3-10 BENZO (F) HEXAHYDRO (1, 1a, 2, 3, 5, 10) PYRROCOLINES

- Infra rouge :

Les spectres infra rouge des cétones XXII à XXX ne comportent qu'une seule bande carbonyle, à 1690 cm^{-1} ; l'éxamen de la région 700-900 cm^{-1} permet de confirmer la structure de ces produits, mais ne donne aucune certitude sur la position du groupement méthoxyle dans le composé XXVIII.



XXII à XXX R= H, CH_3, Cl, Br

XXVIII R= OCH_3

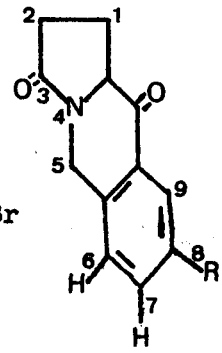
- Résonance magnétique nucléaire :

Ces molécules sont rigides, et, comme dans les produits non cyclisés, les deux hydrogènes du méthylène H_5 sont magnétiquement différents, et apparaissent sous forme d'un quadruplet ($J_{5,5} \simeq 17$ Hz).

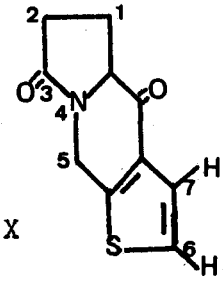
Comme on peut le prévoir d'après la littérature ((27) p. 88), l'hydrogène porté par le carbone 9 se trouve dans le cône de déblindage du carbonyle cétone, et possède un déplacement chimique plus important que les autres hydrogènes aromatiques.

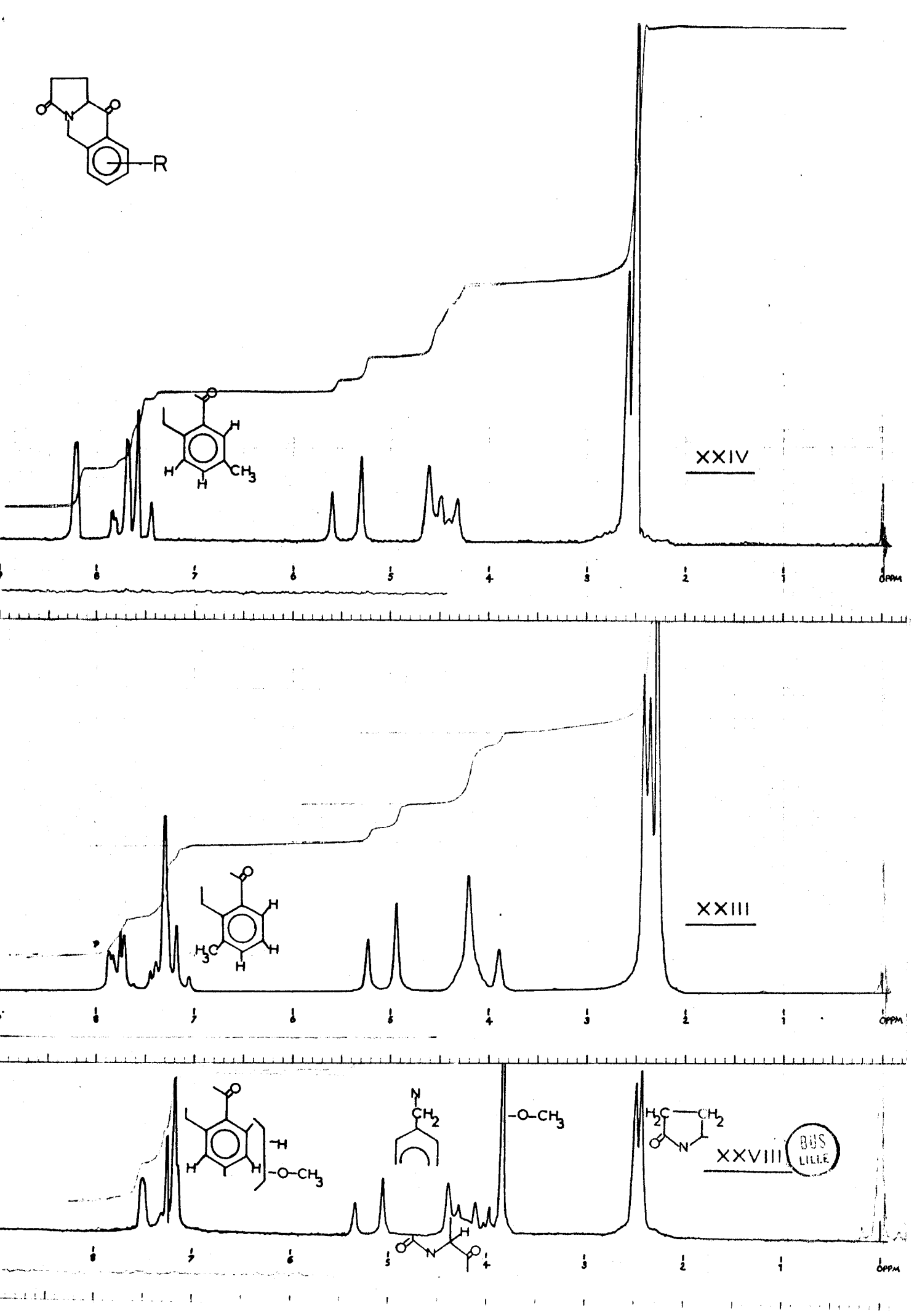
Lorsqu'un groupement est porté par le carbone 8, la partie aromatique comporte un quadruplet nettement reconnaissable, caractéristique du système AB formé par les hydrogènes 6 et 7 ; il en est de même pour le composé XXIX.

R= CH_3, Cl, Br



XXIX





BUS LILLE

Lorsqu'un groupement est porté par le carbone 6, le spectre de la partie aromatique devient plus complexe, mais on trouve toujours deux doublets, d'une valeur de 1 proton, correspondant à H_9, à une fréquence plus élevée que le reste du massif aromatique.

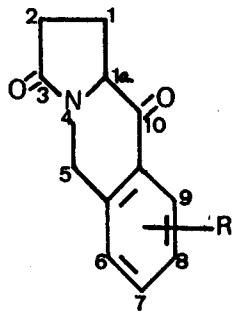
Le composé XXVIII ($R=O-CH_3$) ne comporte dans la partie aromatique ni le quadruplet des produits substitués en 8 ni les deux doublets des composés substitués en 6. Le groupe méthoxyle est donc porté par l'un des carbones 7 ou 9.

- Propriétés physiques :

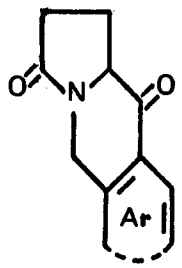
Les dioxo 3-10 benzo (f) hexahydro (1, 1a, 2, 3, 5, 10) pyrrocolines sont des solides amorphes (sauf R=8-Br qui forme de gros cristaux translucides), solubles dans les solvants polaires (CH_2Cl_2, acétone) et dans l'acide chlorhydrique concentré, peu solubles dans les solvants aromatiques, insolubles dans l'éther, l'éther de pétrole, l'eau.

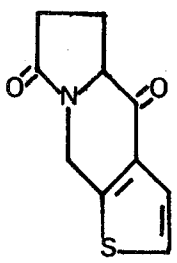
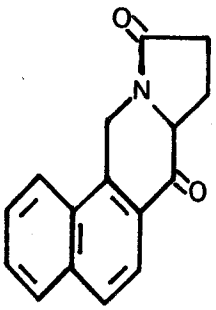
.../...

PROPRIETES PHYSIQUES DES DERIVES DU DIOXO 3-10 BENZO (F) HEXAHYDRO (1, 1a, 2, 3, 5, 10) PYRROCOLINE



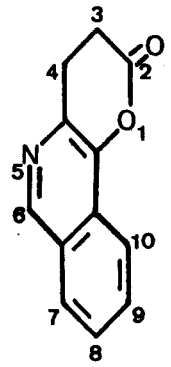
et



N°	R	E° (mmHg)	F°	J5,5 (Hz)	J6,7 Hz
XXII	H	155 (0,1)	107-108	16,8	-
XXIII	6-CH_3	-	129-130	18	-
XXIV	8-CH_3	173 (0,05)	92-93	18	8,1
XXV	6-Cl	195 (0, 2)	126-127	18	-
XXVI	8-Cl	-	125-126	17,4	7,8
XXVII	8-Br	-	147-148	17,4	9
XXVIII	7ou9-O-CH_3	205 (0,2)	97-98	16,8	-
XXIX		-	136	17,4	5,4
XXX		-	135	18	-

BUS LILLE

II-6 STRUCTURE DES DIHYDRO 3,4 OXO 2 PYRANNO (3-2-C) ISOQUINOLEINES : ARGUMENTS SPECTROSCOPIQUES



XXXIV R = 7 -Cl

XXXV R = $-OCH_3$

- Infra rouge

En spectroscopie infra rouge, les lactones XXXIV et XXXV se distinguent des cétones précédentes par un pic important aux environs de 1760-1780 cm^{-1}, caractéristique d'une fonction lactone. Pour XXXV, cette fréquence qui est de 1760 cm^{-1} lorsque le produit est dispersé dans le nujol, passe à 1780 cm^{-1} dans CS_2 et à 1790 cm^{-1} dans CCl_4.

On ne trouve pas de pic important entre 1630 et 1760 cm^{-1}, ce qui permet d'affirmer la disparition des fonctions cétone et lactame.

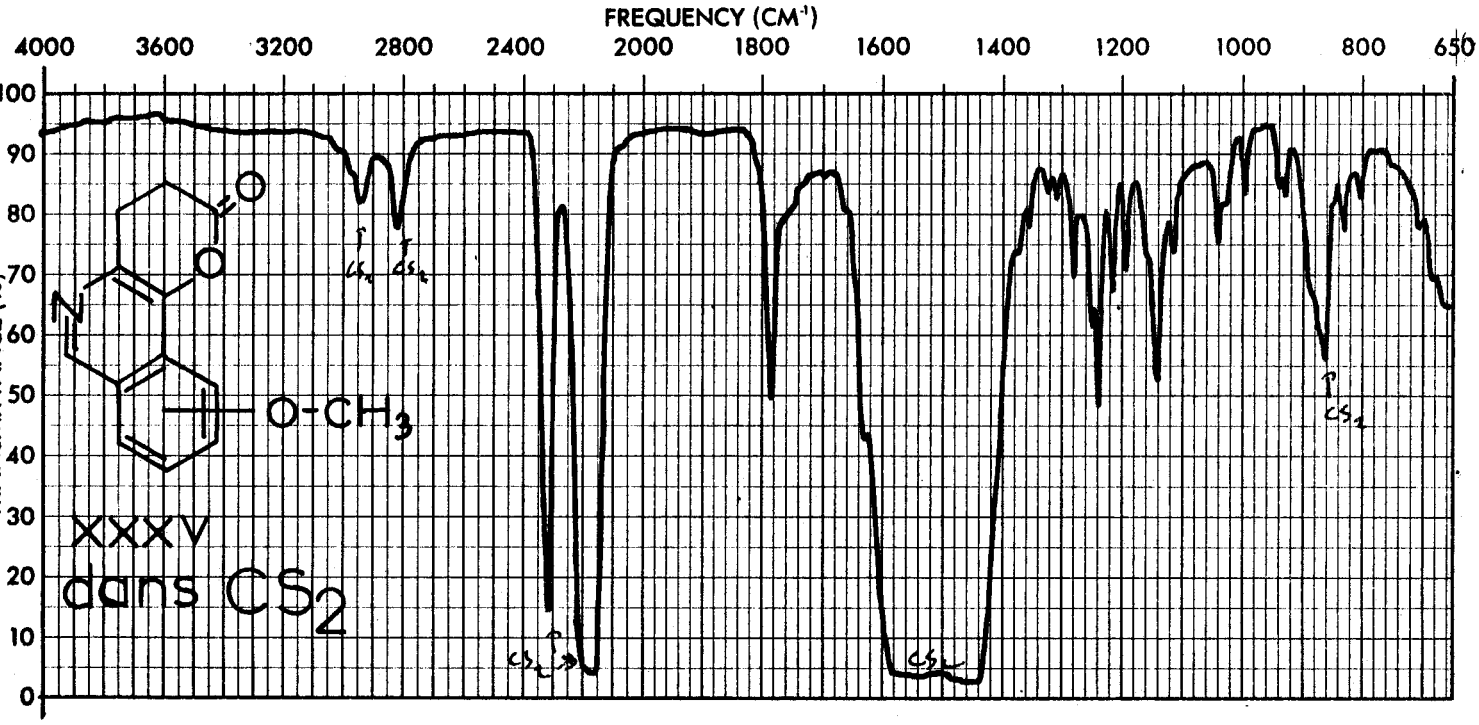
- Résonance magnétique nucléaire

L'intégration des spectres RMN des deux lactones permet de savoir que, en plus du groupe méthoxyle pour XXXV, ces molécules possèdent 4 hydrogènes aromatiques et 4 hydrogènes aliphatiques ;l'absorption des hydrogènes aliphatiques se situe à une fréquence compatible avec la structure proposée, et les raies obtenues possèdent la symétrie caractéristique d'un système A_2B_2.

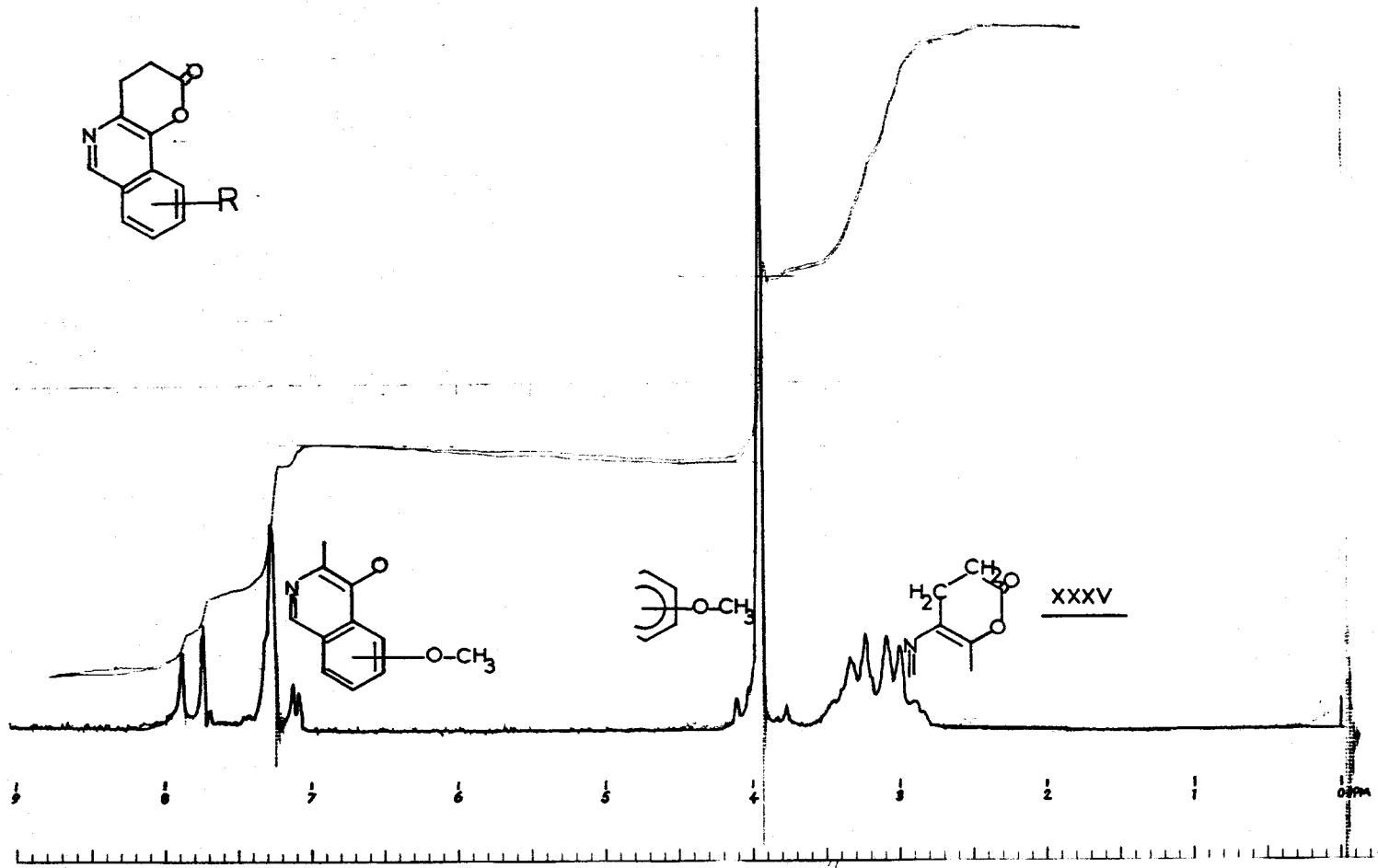
- Spectroscopie de Masse *

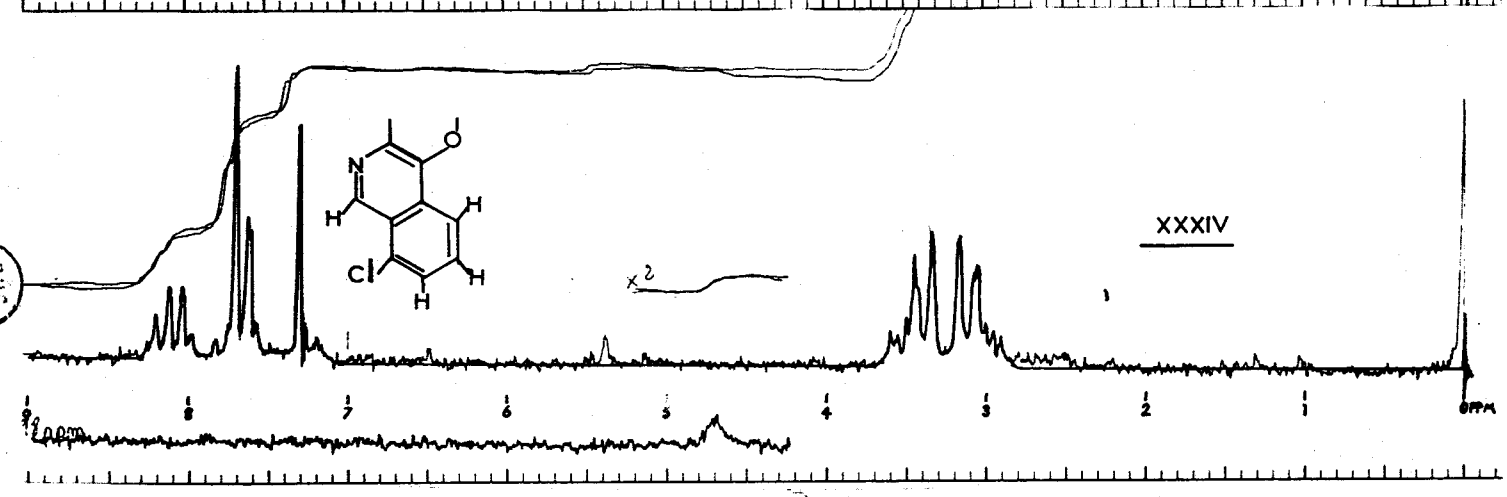
La spectroscopie de masse apporte une preuve supplémentaire de la structure proposée:

* Nous remercions Mr Dizabo, professeur à l'Université de PARIS VI, qui a enregistré les spectres de masse, et les a interprétés.

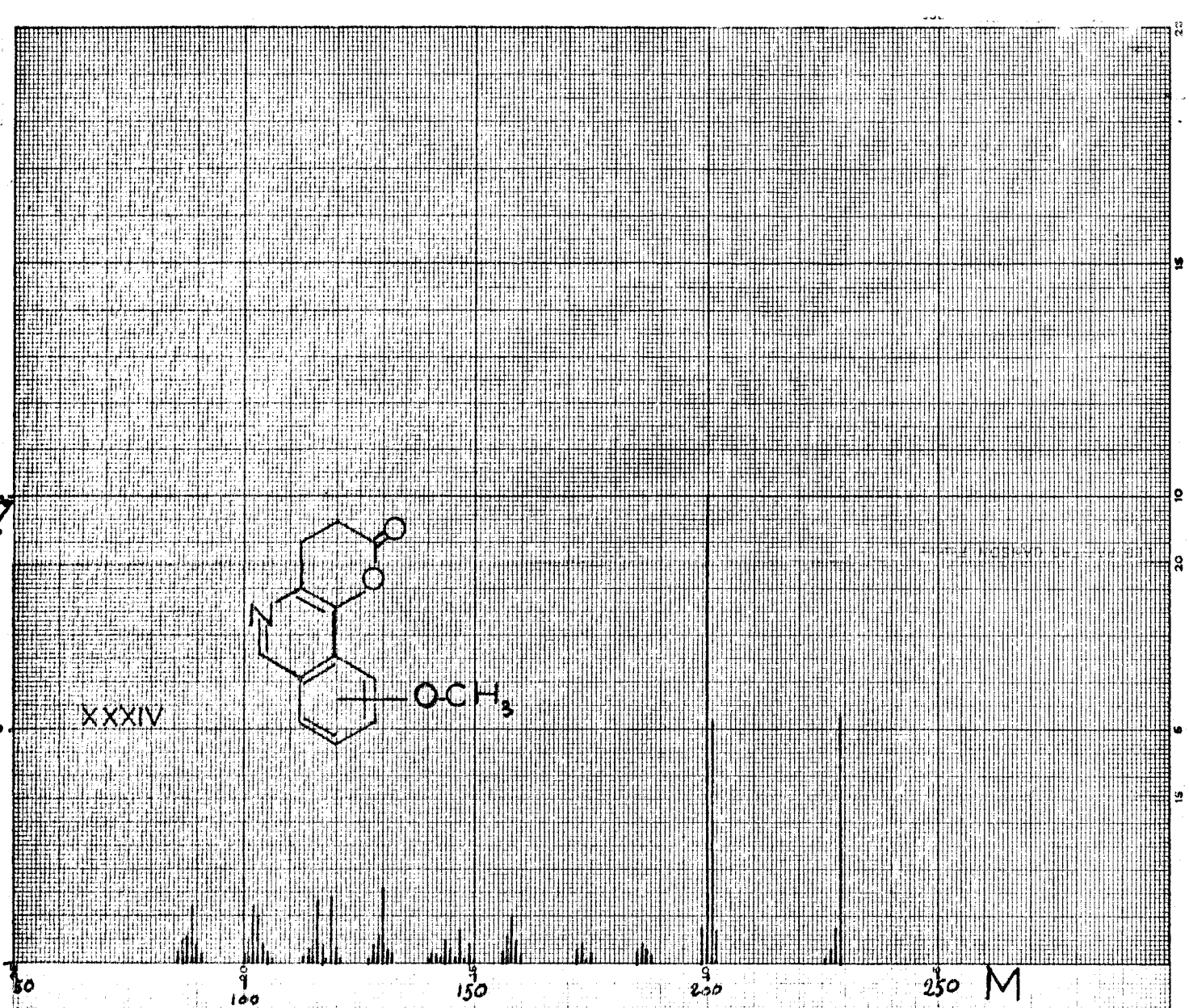

FREQUENCY (CM⁻¹)
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
650
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
O
O
O-CH3
XXXV
dans CS2
CS2
CS2
CS2
CS2
CS2

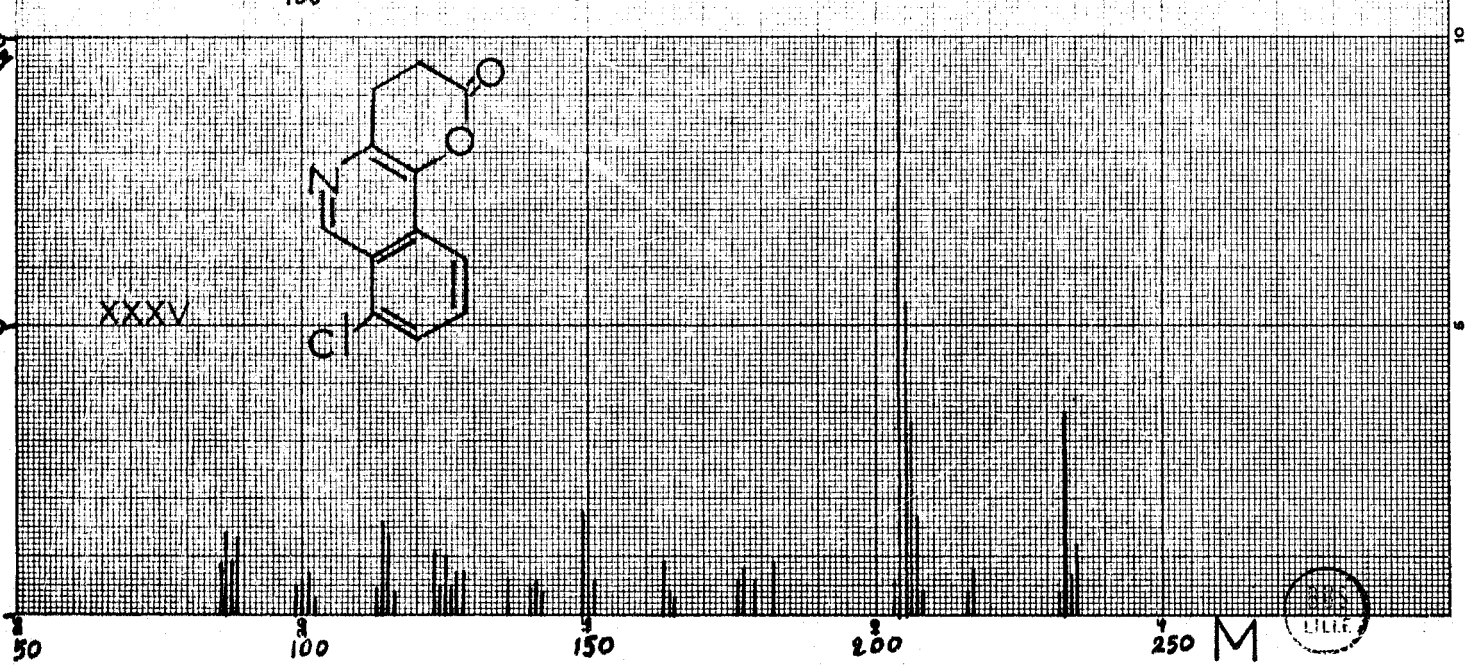
BUS LILLE


R
O-CH3
O-CH3
XXXV
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0PPM


Cl
H
H
H
H
XXXIV
x2
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0PPM

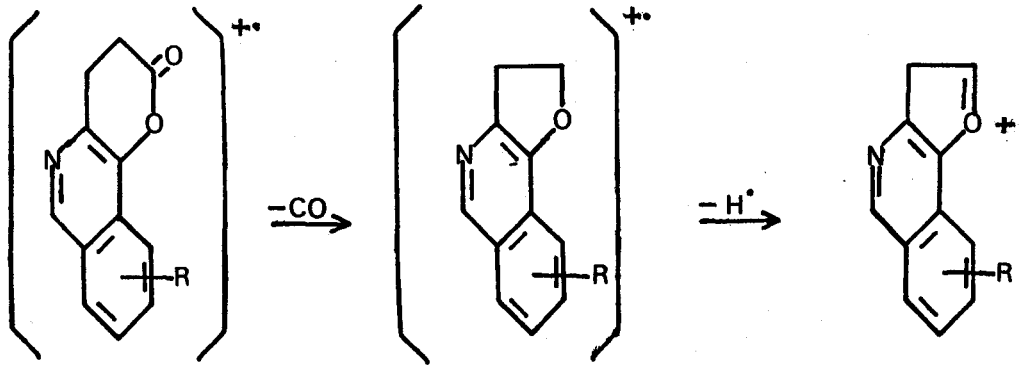
BUS LILLE



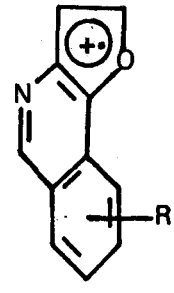


LILLE

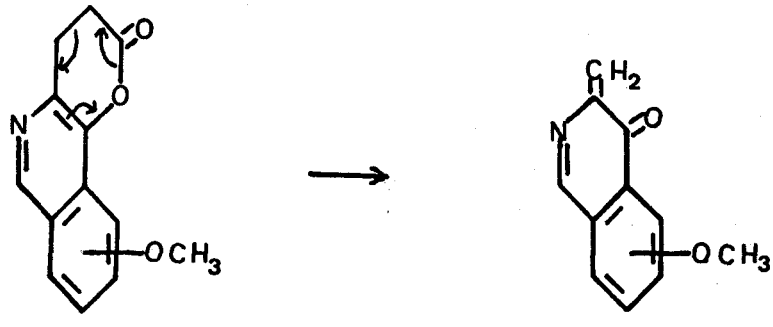
Le pic moléculaire confirme la perte de deux protons par rapport aux produits n'ayant pas subi le réarrangement. On constate la perte de 28 u e m qui correspond à la perte d'une petite molécule (oxyde de carbone). L'ion formant le pic de base se trouve à M -29 ; il s'agit d'une dégradation en une ou deux étapes conduisant à l'ion M -HCO. Les mécanismes proposés peuvent être les suivants :



Cet ion peut encore s'aromatiser en perdant un autre hydrogène, et conduire à l'ion suivant, dont la structure électronique est très délocalisée :



La perte de cétène, dans le cas du dérivé méthoxylé, par rétro-dégradation de Diels-Alder, prouve encore cette structure :



Cette dégradation est très faible dans le cas du dérivé chloré (1 % par rapport au pic de base.)*

* Appareil ITACHI RMU 6 D ; introduction directe à 70 eV.

II-7 PARTIE EXPERIMENTALE

- Dioxo 3,10 benzo (F) hexahydro (1, 1a, 2, 3, 5, 10) pyrrocoline XXII

-chlorure d'acide

Le méthode suivante est utilisée avec tous les acides N (méthyl aryl) pyroglutamiques :

Dans un ballon de 500 ml, muni d'un réfrigérant, protégé par un tube à $CaCl_2$, et équipé d'un agitateur magnétique, on introduit 81,6 g (0,372M) d'acide XII, 80 ml de benzène anhydre, 80 ml de chlorure de thionyle et 3 gouttes de pyridine. On porte à 65-70° à l'aide d'un bain marie jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement gazeux (environ vingt minutes) ; la solution jaune clair est évaporée à l'aide d'un évaporateur rotatif, puis à la pompe à vide.

-cétone XII

Dans un ballon tricol de 2l muni d'un agitateur mécanique avec un joint de téflon, d'un réfrigérant protégé par un tube à $CaCl_2$ et d'une ampoule à brome, on introduit 163,2 g de $AlCl_3$ et 400 ml de benzène. On ajoute en 30 mn, à température ambiante, le chlorure d'acide précédent dissous dans 160 ml de benzène. On porte à 55° jusqu'à la fin du dégagement gazeux (environ 30 mn), puis 5 mn à 65°. On refroidit puis on hydrolyse avec le minimum d'eau et de glace ; on extrait la couche aqueuse avec CH_2Cl_2, la phase organique est lavée à l'eau, puis à la soude à 5 %, et à l'eau jusqu'à neutralité; on sèche sur Na_2SO_4, puis filtre et évapore les solvants.

Le précipité est lavé à l'éther puis recristallisé deux fois dans l'acétone.

rendement 73 % $E_{0,1}$ = 155° F = 107-108° (acétone)

Poudre blanc-rosé, soluble dans HCl concentré, le dioxane, la M E K, l'acétone, le chloroforme, les alcools. Insoluble dans l'éther de pétrole, l'éther, l'eau.

-analyse

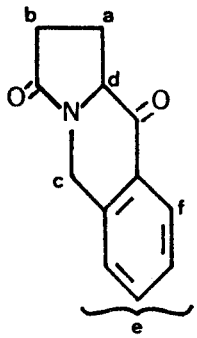
calculé %	C:71,64	H:5,47	N:6,96
trouvé %	71,52	5,51	7,02

-infra rouge (nujol)

$\overset{C}{\overset{\|}{O}}$: 1690 cm^{-1}

aromatique C=C : 1600 cm^{-1}
C-H : 760 cm^{-1}

- R M N ($CDCl_3$)



Ha,Hb :(D) 2,42-2,48 ppm (4H)

Hc :(Q) 4,17-4,45-5,09-5,38 ppm
J_{cc} = 16,8 Hz (2H)

Hd :(T) 4,32 ppm (1H)

He :(M) 7,17 à 7,8 ppm
Hf :2 doublets à 7,95 et 8,12 ppm } (4H)

- Méthyl 6 dioxo 3,10 benzo (f) hexahydro (1, 1a, 2, 3, 5, 10) pyrrocoline XXIII

On disperse le chlorure provenant de 10,5 g (0,045 M) d'acide XIII dans 100 ml de benzène, puis ajoute par portions avec agitation magnétique 18 g (0,135 M) de $AlCl_3$, en conservant la température ambiante à l'aide d'un bain d'eau. Quand la vive réaction initiale est terminée, on porte 20 mn à 60°, refroidit, hydrolyse sur glace. On extrait au benzène, sèche, évapore.

Le précipité est recristallisé dans l'acétone.

rendement 71,3 % F : 129-130° (acétone)

Poudre blanche ; soluble dans l'acétone, l'alcool, CH_2Cl_2 insoluble dans le benzène, l'éther de pétrole, l'éther.

-analyse

calculé %	C:72,56	H:6,05	N:6,51
trouvé %	72,47	6,03	6,64

-infra rouge (nujol)

C=O : 1690 cm^{-1}

aromatique C=C : 1600 cm^{-1}
C-H : 780 cm^{-1}

-R M N ($CDCl_3$)

voir le paragraphe II-5 ; J_{5-5}= 18Hz

- Méthyl 8 dioxo 3,10 benzo (f) hexahydre (1, 1a, 2, 3, 5, 10) pyrrocoline XXIV

On utilise la même méthode que pour la cétone XXII, avec le chlorure provenant de 35,9g (0,154M) de l'acide XIV, 51,4 g (0,385M) d'$AlCl_3$ et 200 ml de benzène. Durée de chauffage 30 mn à 55° C.

La cétone, assez impure, qui précipite, est purifiée par distillation sous vide, puis par recristallisation dans l'acétone puis dans le méthanol.

Rendement 64 % F : 92-93° $E_{0,05}$: 173°

Poudre jaune très clair, très soluble dans le méthanol, soluble dans l'acétone, insoluble dans l'éther de pétrole, l'éther.

-analyse

calculé %	C:72,56	H:6,05	N:6,51
trouvé %	72,31	5,86	6,41

-infra rouge (nujol)

C=O : 1690 cm^{-1}

aromatique C=C : 1600 cm^{-1}
C-H : 830-880 cm^{-1}

-RMN ($CDCl_3$)

voir le paragraphe II-5 ; J_{5-5} = 18 Hz J_{6-7} = 8,1 Hz

- Cétones XXV et XXXI ; lactone XXXIV (réaction de l'acide N (ortho chloro benzyl)pyroglutamique)

Au chlorure provenant de 30 g (0,118 m° de l'acide XV dans 150 ml de benzène, on ajoute 14,9 g (0,118 M) de $AlCl_3$ à température ambiante. Quand la réaction s'arrête, on ajoute la même quantité de $AlCl_3$; on ajoute une troisième fois 14,9 g de $AlCl_3$, porte 30 mn au reflux, puis on agite 2h30 à température ambiante.

Après hydrolyse, extraction et évaporation des solvants, le résidu est distillé rapidement sous vide.

Les 24,7 g d'huile obtenus subissent une distillation fractionnée, fournissant 4 fractions :

-1ère fraction : $E_{0,2}$ = 170-175° Produits légers, passant très rapidement en chromatographie en phase gazeuse (CPG).(0,3g)

-2ème fraction : $E_{0,2}$ = 179° : huile cristallisant dans l'éther ; après recristallisation dans l'acétone, on obtient 0,6 g de lactone XXXIV.

rendement 2 % F : 132-134° (acétone)

cristaux jaune très pâle, insolubles dans le benzène, solubles dans l'acétone.

-analyse de la lactone XXXIV

calculé %	C:61,67	H:3,43	N:5,99	O;13,70	Cl:15,20
trouvé %	61,43	3,64	5,75	13,16	15,11

-infra rouge (nujol)

$\overset{C}{\underset{O}{\|}}$: 1770 cm^{-1}

aromatique C=C : 1620-1590 cm^{-1}

bandes fines à 740-780-820 cm^{-1}

-3ème fraction : $E_{0,2}$ = 195° : huile cristallisant dans l'éther ; on solubilise les cristaux dans CH_2Cl_2 et on précipite par l'éther. On obtient 1,35 g de cétone XXV.

rendement : 5% F :126-127°

fine poudre crême, soluble dans l'acétone, le chlorure de méthylène, insoluble dans l'éther, l'éther de pétrole.

-analyse de la cétone XXV

calculé %	C:61,15	N:5,95	O:13,59	Cl:15,07
trouvé %	61,41	5,98	13,80	15,04

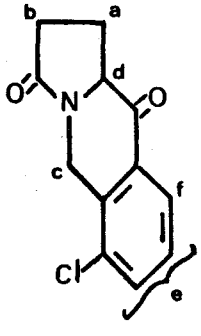
-infra rouge (nujol)

$\overset{C}{\underset{O}{\|}}$: 1690 cm^{-1}

aromatique C=C : 1600 cm^{-1}

C-H : 705 et 760 cm^{-1}

-RMN ($CDCl_3$)



Ha,Hb :(D) 2,40 et 2,45 ppm (4H)

Hc :(Q) 3,92-4,22-5,07-5,37 ppm ; J_{cc}= 18Hz (2H)

Hd :(M) 4,22 ppm (1H)

He :(M) 7,04 à 7,50 ppm

Hf : deux doublets à 7,68 et 7,82 ppm } 3H

-4ème fraction : $E_{0,1}$ =218°. 11,5 g de cétone XXXI. Huile jaune clair, non cristallisable, pure en CPG.

rendement 31 %

-analyse de la cétone XXXI

calculé %	C:68,90	H:5,10	N:4,47	O:10,20	Cl:11,32
trouvé %	68,79	4,98	4,64	10,50	11,56

-infra rouge (film liquide)

C=O : 1700 cm^{-1}

aromatique C=C :1600-1610 cm^{-1}

C-H : 710-730-770 cm^{-1}

- Cétones XXVI et XXXII (réaction de l'acide N (para chloro benzyl) pyroglutamique)

On procède de la même manière que pour la cétone XXV. Après évaporation des solvants, l'huile résiduelle est traitée par le charbon actif dans le méthanol. On filtre, ajoute de l'éther, et on obtient après plusieurs jours la cétone XXVI cristallisée.

F = 125-126° (méthanol) rendement 17,9 %

Poudre jaune clair, soluble dans l'acétone, CH_2Cl_2, insoluble dans l'eau, l'éther de pétrole.

-analyse de la cétone XXVI

calculé %	C:61,15	H:4,25	N:5,95	O:13,59
trouvé %	60,85	4,49	5,96	13,68

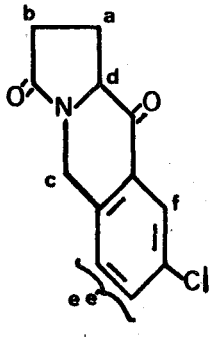
-infra rouge (nujol)

C=O : 1690 cm^{-1}

aromatique C=C :1600 cm^{-1}

C-H : 830-870 cm^{-1}

-R M N ($CDCl_3$)



Ha,Hb :(D) 2,43-2,48 ppm (4H)

Hc :(Q) 4,14-4,43-5,08-5,37 ; J_{cc}= 17,4 Hz (2H)

HD :(M) 4,32 ppm (1H)

He :(Q) 7,19-7,32-7,47-7,60 ppm ; $J_{ee'}$= 7,8 Hz } 3H

Hf :(D) 7,97 ppm

L'huile obtenue après filtration de la cétone XXV est évaporée à sec, puis distillée deux fois sous vide.

rendement 24,9 % en cétone XXXII.

L'analyse élémentaire est incorrecte, bien que les spectres IR et RMN ne montrent pas la présence d'impuretés.

-analyse de la cétone XXXII

calculé %	C:68,90	H:5,10	N:4,47	O:10,20
trouvé %	67,32	5,05	4,68	10,66

-infra rouge (film liquide)

$\underset{O}{\overset{C}{\|}}$: 1690 cm^{-1}

aromatique C=C : 1600-1615 cm^{-1}
C-H : 710-770-826 cm^{-1}

- Cétones XXVII et XXXIII (réaction de l'acide N (para bromo benzyl) pyroglutamique)

Le chlorure provenant de 22,4 g (0,0751M) d'acide XVII est repris par 100 ml de benzène.

La température étant maintenue à 30° à l'aide d'un bain d'eau, on ajoute, sous agitation 30 g (0,2253M) de $AlCl_3$, en trois portions à intervalle de 30 mn. 15 mn après la dernière addition, on porte à 50° pendant 20 mn, puis on refroidit, on hydrolyse et on extrait et sèche.

La couche benzénique est traitée au charbon actif puis évaporée. L'huile résiduelle est reprise dans 80 ml d'acétone, on laisse 2 h à 0° puis 12 h à -60°.

On filtre rapidement et obtient 7 g de gros cristaux translucides orangés de cétone XXVII.

rendement 30 % F: 147-148° (acétone)

Cette cétone est peu soluble à froid, soluble à chaud dans l'acétone, soluble dans CH_2Cl_2.

-analyse de la cétone XXVII

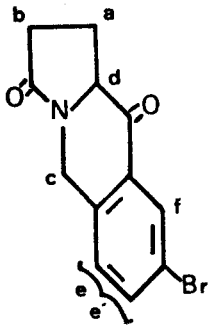
calculé %	C:51,43	H:3,57	N:5,00	O:11,43
trouvé %	51,49	3,60	4,70	11,60

-infra rouge (nujol)

$\underset{O}{\overset{C}{\|}}$: 1690 cm^{-1}

aromatique C=C :1600 cm^{-1}
C-H : 830 cm^{-1}

-R M N ($CDCl_3$)



Ha,Hb : (D) 2,40-2,45 ppm (4H)
Hc : (Q) 4,08-4,37-5,02-5,31 ppm. J_{cc}=17,4Hz (2H)
HD : (M) 4,25 ppm (1H)
He : (Q) 7,11-7,26-7,55-7,70 ppm. $J_{ee'}$= 9Hz } 3H
Hf : (D) 8,08 ppm

L'huile obtenue après filtration de la cétone XXVII est distillée sous vide. On ajoute de l'éther au distillat pour précipiter quelques milligrammes de cétone XXVII. Après filtration et évaporation, on obtient 8 g de cétone XXXIII.

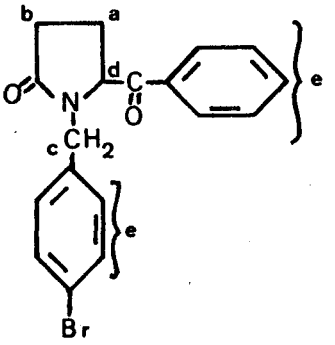
rendement 31 % $E_{0,1}$: 230°

Huile jaune clair miscible à l'éther.

-analyse de la cétone XXXIII

calculé %	C:60,34	H:4,47	N:3,91	O:8,94
trouvé %	60,09	4,55	4,05	8,99

-R M N ($CDCL_3$)



Ha,Hb : (M) 1,7 à 2,9 ppm (4H)
Hc : (Q) 3,71-3,96-5,11-5,36 ppm ; J_{cc}= 15Hz (2H)
Hd : (M) 4,90 ppm (1H)
He : (M) 7,03 à 8,10 ppm (9H)

- Cétone XXXVII et lactone XXXV (réaction de l'acide N(para méthoxy benzyl) pyroglutamique)

Le chlorure provenant de 39,7 g (0,159M) de l'acide XVIII, dissous dans 100 ml de benzène, est additionné lentement, à température ambiante et sous agitation, à 80 g de $AlCl_3$ dispersé dans 250 ml de benzène. Après 30 mn on hydrolyse, extrait la couche organique, la lave 2 fois à l'eau,àla soude N/5, puis à l'eau jusque neutralité. De la couche aqueuse acidifiée, on peut retirer par extraction du benzène 5,2 g (13 %) de l'acide de départ.

La couche organique est séchée, évaporée puis distillée sous vide. On recueille deux fractions.

-1ère fraction : $E_{0,1}$ = 190 °. 11,2 g d'une huile jaune, qui reprise à l'éther laisse précipiter un mélange de lactone XXXV et de cétone XXVIII. Après plusieurs recristallisations dans l'acétone, on obtient 6,1 g de lactone XXXV.

rendement 16 % F:160,5° (acétone)

fins cristaux légèrement jaunes solubles dans l'acétone, CH_2Cl_2, insolubles dans l'eau, l'éther.

-analyse

calculé %	C:68,12	H:4,80	N:6,11	O:20,96
trouvé %	67,95	4,91	6,09	20,86

-2ème fraction : $E_{0,4}$ = 230 ° : 7,8 g d'une huile qui, solubilisée dans de l'éther à 5 % d'acétone, laisse déposer à-60° 0,6 g de cristaux jaunes de cétone XXXVII, que l'on recristallise dans l'acétone.

F :193 ° (acétone) rendement 1,2 %

fines paillettes blanc brillant, peu solubles dans l'acétone, $CHCl_3$, insolubles dans l'éther.

-analyse

calculé %	C:73,79	N:4,53	O:15,53
trouvé %	73,49	4,64	15,80

- Cétones XXVIII et XXXVI (réaction de l'acide N (para méthoxy benzyl) pyroglutamique)

Le chlorure provenant de 35 g (0,140M) de l'acide XVIII est dissous dans 120 ml de benzène. En maintenant la solution entre 0 et 5° à l'aide d'un bain de glace, on y ajoute sous bonne agitation 56,2 g (0,421M) de $AlCl_3$, en trois portions à intervalle de 45mm. Le dégagement de HCl ne devient important qu'après la troisième fraction. 45 mm après la dernière portion de $AlCl_3$, on enlève le bain froid, et 45 mm plus tard, on refroidit dans la glace et hydrolyse.

Après extraction au benzène, lavage à NaOH dilué puis à l'eau jusqu'à neutralité ; la couche organique est séchée sur Na_2SO_4, filtrée, traitée au charbon actif, évaporée et distillée sous vide. On sépare trois fractions :

-1ère fraction : $E_{0,2} < 190°$: 0,5 g de produits légers, que l'on n'a pas cherché à identifier.

-2ème fraction : $E_{0,2} = 205°$: 5,3 g d'une huile jaune clair, devenant opaque au refroidissement laissant précipiter 2,1 g de produit. Le spectre RMN des 0,4 g de cristaux obtenus après recristallisation dans l'acétone montre qu'il s'agit d'un mélange de 46,8 % de lactone XXXV et de 53,2 % de cétone XXVIII;

F = 113-114°

le filtrat est concentré à sec, repris à l'éther ; le précipité est filtré, puis lavé plusieurs fois à l'éther. On obtient 0,7 g de cristaux de point de fusion 96°. Après deux recristallisations dans l'acétone, on obtient 0,2 g de cétone XXVIII, souillée par un peu d'une impureté, que l'on aperçoit en CPG, mais pas en RMN.

F : 97-98°

-analyse

calculé %	C:67,53	H:5,63	N:6,06
trouvé %	65,34	5,72	5,95

-infra rouge (nujol)

$\overset{C}{\underset{O}{\|}}$: 1690 cm^{-1}

aromatique C=C :1620-1510 cm^{-1}

720 cm^{-1}(f) -740cm^{-1}(f) -760cm^{-1}(f) -840cm^{-1}(m) 900cm^{-1}(f)

-3ème fraction : $E_{0,3} = 220°$ 17 g de cétone XXXVI. La CPG montre la présence d'une petite quantité de cétone XXVIII que l'on n'arrive à éliminer ni par cristallisation ni par une redistillation.

rendement 39 % . Huile jaune limpide.

-analyse

calculé %	C:73,79	H:6,15	N:4,53	O:15,53
trouvé %	72,59	6,29	4,70	15,89

- Cétone XXIX (réaction de l'acide N (1 thiényl méthyl) pyroglutamique)

Le chlorure provenant de 10 g (0,04 M) de l'acide XX est dissous dans 90 ml de benzène, refroidi à 0° ; on ajoute en 10 mn 11 g (0,042M) de $SnCl_4$, laisse 1 h entre 0 et 5°, porte 10 mn à 45°, refroidit, hydrolyse, extrait avec CH_2Cl_2, lave à l'eau, à la soude diluée et à l'eau jusque neutralité.

Le lavage basique extrait de nombreuses résines ; on ne récupère pas d'acide de départ.

On sèche la phase organique sur Na_2SO_4, évapore les solvants, reprend dans l'acétone, traite au charbon actif, évapore et obtient, après lavage avec un peu d'acétone froide, 1,1g de cétone XXIX sous forme d'une poudre jaune clair que l'on recristallise dans l'acétone.

Rendement 13,3 % F :136°

Poudre blanche, soluble dans l'acétone, le chlorure de méthylène, insoluble dans l'eau, l'éther.

-analyse

calculé %	C:57,97	H:4,35	O:15,46	N:6,76
trouvé %	58,10	4,35	15,19	6,77

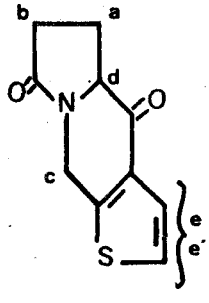
-infra rouge (nujol)

$\overset{C}{\underset{O}{\|}}$: 1680 cm^{-1}

aromatique C=C : 1530 cm^{-1}

740 cm-1(f) -760cm^{-1}(m) - 800cm^{-1}(f) -820cm^{-1}(f) -850cm^{-1}(f) 870cm^{-1}(f)

-R M N ($CDCl_3$)



Ha,Hb :(D) 2,45 et 2,50 ppm (4H)

Hc :(Q) 4,21-4,50-5,32-5,61 ppm. J_{cc}=17,4Hz (2H)

Hd :(M) 4,3ppm (1H)

He :(Q) 7,17-7,26-7,37-7,46 ppm. $J_{ee'}$=5,4Hz (2H)

- Cétone XXX (réaction de l'acide N (1 naphtyl méthyl) pyroglutamique)

Le chlorure provenant de 13,5 g (0,05M) de l'acide XXI est dispersé dans 100 ml de benzène, sous agitation magnétique, etle milieu est conservé à 0-10°, à l'aide d'un bain d'eau et de glace. En deux portions on ajoute 20,0 g (0,15M) de $AlCl_3$. On laisse la température monter à 30°, et la réaction se termine en 15 mn.

Après hydrolyse, extraction au benzène, lavage à l'eau, à NaOH dilué et à l'eau, séchage sur Na_2SO_4, la phase benzénique est traitée au charbon actif, puis évaporée. L'huile obtenue cristallise dans l'éther et fournit 10,6 g de cétone XXX, légèrement jaune, recristallisable dans l'acétone.

rendement 84,1 % F: 135° (acétone)

-analyse

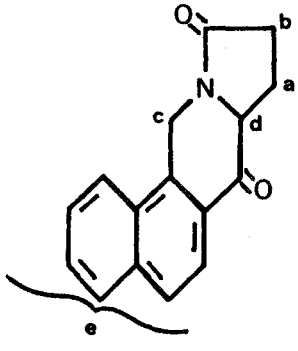
calculé %	C:76,49	H:5,18	N:5,38	O:12,75
trouvé %	75,93	5,13	5,61	12,96

-infra rouge (nujol)

C=O : 1690 cm^{-1}

aromatique C=C : 1610 cm^{-1} (épaulement)
C-H : 740 cm^{-1} - 800 cm^{-1}

- R M N ($CDCl_3$)



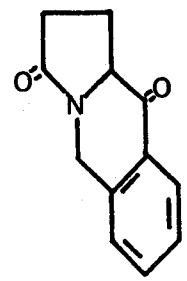
Ha,Hb :(D) 2,38-2,44 ppm (4H)
Hc :(Q) 4,22-4,52-5,44-5,74 ppm. J_{cc}=18Hz (2H)
Hd :(M) 4,22 ppm (1H)
He :(M) 7,20 à 8,10 ppm (6H)

* *
*

C H A P I T R E III

R E D U C T I O N D U D I O X O 3-10 B E N Z O (F) H E X A H Y D R O (1, 1a, 2, 3, 5, 10) P Y R R O C O L I N E

Les produits de réduction de l'hétérocycle XXII étaient jusqu'ici pratiquement inconnus.



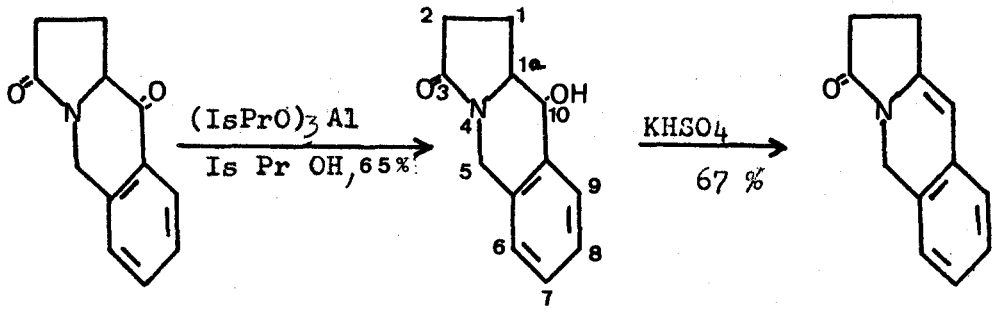
XXII

L'existence d'une fonction cétone et d'une fonction lactame permet de réduire sélectivement l'une ou l'autre fonction, et d'accéder ainsi à plusieurs hétérocycles difficiles à synthétiser autrement.

III-1 REDUCTION EN AMIDE ALCOOL ET DESHYDRATATION DE L'ALCOOL

La fonction cétone de l'hétérocycle XXII est facilement réduite en fonction alcool secondaire par la méthode de Meerwein - Verley - Ponndorf L'alcool XXXVIII est un produit cristallisé stable, que l'on peut déshydrater par action du sulfate acide de potassium. La déhydratation commence aux environs de 150°, et nous la réalisons à 180 °.

L'éthylénique XXXIX est difficile à obtenir pur, et il se dégrade assez rapidement à température ambiante.

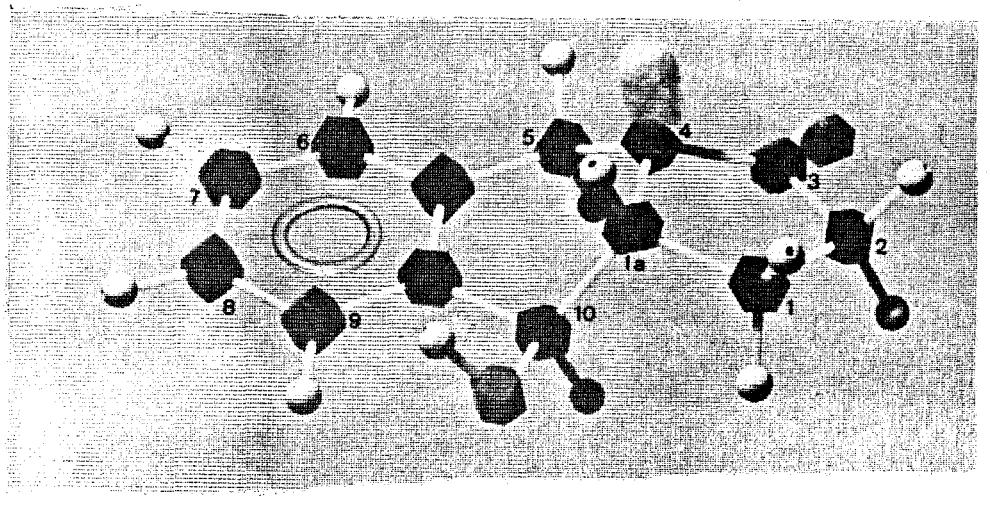


XXII XXXVIII XXXIX

Comme pour la cétone XXII, le cycle central de l'alcool XXXVIII n'est pas plan, et les deux hydrogènes H_5 du pont méthylène sont magnétiquement différents. On observe donc en RMN un quadruplet ($J_{5,5}$ = 17,5 Hz).

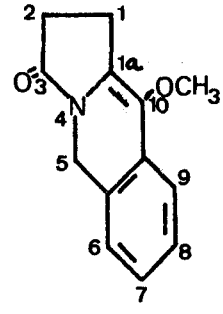
L'hydrogène H_{10}, influencé par H_{1a}, apparait sous forme d'un doublet : $J_{1a,10}$ = 9 Hz .

La valeur élevée de cette constante de couplage nous indique que les deux hydrogènes H_{1a} et H_{10} sont tous les deux en position axiale ((27) page 109) ; les modèles moléculaires nous montrent que comme dans la cétone de départ le doublet de l'azote et H_{1a} doivent être en position cis, et que le cycle central est sous forme bateau. On peut donc en déduire que la géométrie de l'alcool XXXVIII est représentée sur la photo suivante :



Modèle moléculaire éclaté de l'oxo 3 hydroxy 10 benzo (f) hexahydro (1,1a,2,3,5,10) pyrrocoline XXXVIII. Le doublet de l'azote est représenté par un nuage blanc.

Au contraire, dans l'éthylénique XXXIX, l'existence de deux double liaisons dans le cycle central rend celui ci pratiquement plan, et les hydrogènes H_5, devenus équivalents, ne présentent plus qu'un seul pic. Les hydrogènes H_1 et H_2 qui, dans XXII et XXXVIII donnèrent lieu à la formation de deux pics assez fins, ont maintenant tous les deux un carbone sp_2 comme voisin. Ils sont de plus couplés et font apparaitre un massif symétrique, caractéristique d'un système A_2B_2. On retrouve un spectre très voisin dans le produit XLIII étudié au chapitre 4 :

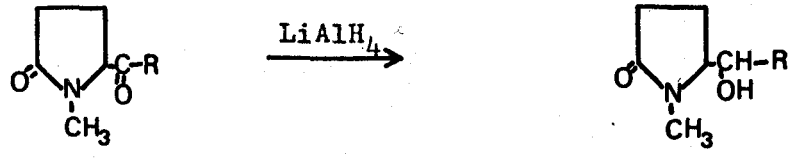


XLIII

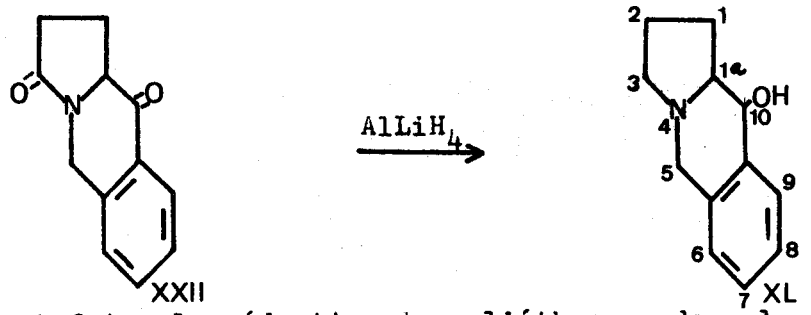
Dans l'alcool comme dans l'éthylénique, la disparition du carbonyle cétone se traduit par l'absence du pic correspondant à H_9 que l'on trouvait à une fréquence plus élevée que celle des autres protons aromatiques, dans la cétone XXII.

III-2 REDUCTION EN AMINO-ALCOOL

L'hydrure de lithium et d'aluminium ($LiAlH_4$) est un réducteur sélectif, capable de réduire une fonction cétone sans toucher une fonction lactame présente dans la molécule. Ainsi KOLOCOURIS (9) a réalisé la réduction suivante :



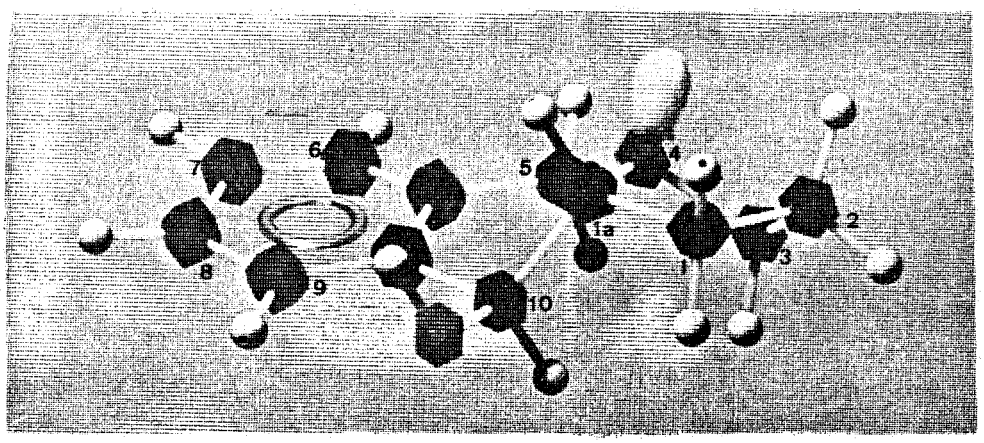
L'utilisation d'un excès important de réactif nous a permis de réduire les deux fonctions de l'hétérocycle XXII et d'obtenir l'amino alcool XL:



On peut faire la réduction dans l'éther ou dans le tétrahydrofurane (T H F) ; le rendement légèrement plus important dans l'éther (80 % au lieu de 75 %) traduit peut être la plus grande facilité d'extraction de l'amino alcool lorsque l'on utilise ce dernier solvant.

Malgrè la présence de trois centres d'asymétrie dans la molécule (les carbones 1a, 10 et l'atome d'azote), nous n'obtenons qu'un seul isomère, quel que soit le solvant utilisé dans la réduction.

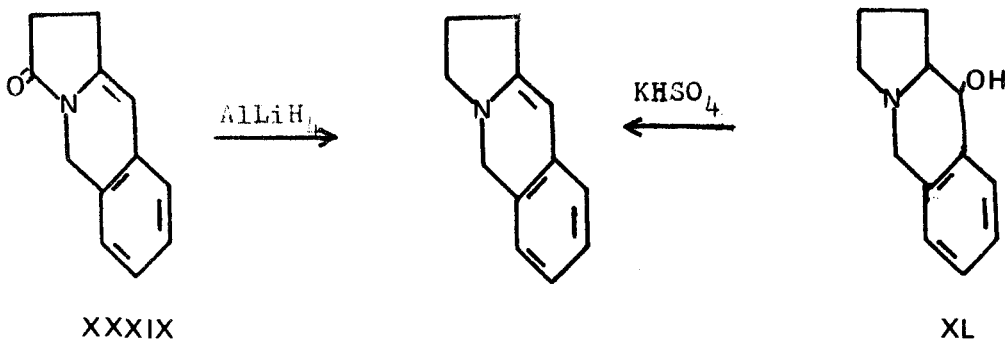
Comme pour l'alcool XXXVIII, H_{10} se présente en RMN sous forme d'un doublet. La réduction du carbonyle lactame change peu l'environnement de cet hydrogène, et la constante de couplage J_{1a-10} passe de 9 Hz à 7,2 Hz. Comme précédemment le doublet de l'azote et H_{1a} doivent être cis, et la valeur de la constante de couplage J_{1a-10} montre que H_{1a} et H_{10} sont tous les deux en position axiale. La géométrie de la molécule est représentée sur la photo suivante :



Modèle moléculaire éclaté de l'hydroxy 10 benzo (f) hexahydro (1,1a,2,3,5,10) pyrrocoline XL. Le doublet de l'azote est représenté par un nuage blanc.

La disparition du cône de déblindage du carbonyle lactame se traduit par un glissement d'à peu près 1 ppm vers les basses fréquences, des pics d'absorption des hydrogènes H_5 par rapport à leurs positions pour l'alcool XXXVIII ; ce glissement est encore plus important si on prend comme comparaison la cétone XXII.

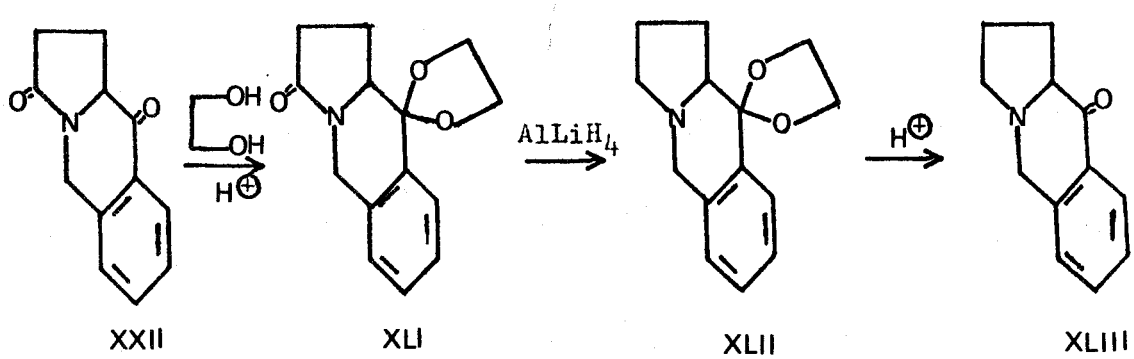
Nous avons essayé d'obtenir le benzo (f) tétrahydro (1,2, 3, 5) pyrrocoline par réduction de l'oxo 3 benzo (f) tétrahydro (1, 2, 3, 5) pyrrocoline XXXIX avec $AlLiH_4$, et par déshydratation de l'amino alcool XL sur $KHSO_4$:



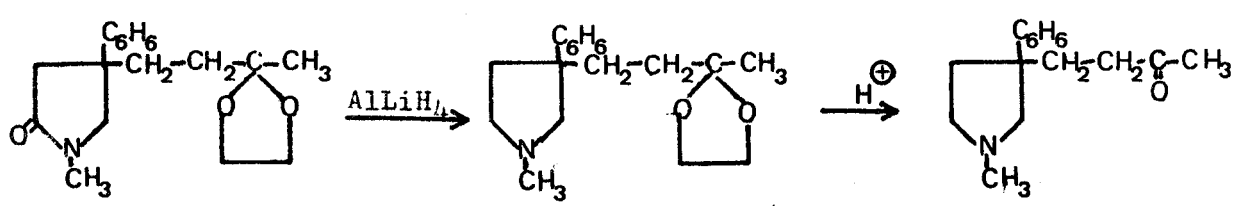
L'ène amine, que l'on isole par distillation sous vide ($E_{0,2}$ = 135°) est un liquide jaune clair, qui polymérise en quelques minutes sans que l'on puisse la caractériser par RMN et IR.

III-3 REDUCTION EN AMINO CETONE

Pour obtenir l'amino cétone XLIII, à défaut d'un réducteur sélectif des fonction amides, la manière la plus simple est de protéger la fonction cétone sous forme de dioxolane XLI et de revenir à la forme cétone après réduction, selon la séquence réactionnelle suivante :



Cet ensemble de réactions a d'ailleurs déjà été utilisé, avec un bon rendement, dans la série des N méthyl pyrrolidinones (34) :



Le dioxolane XLI est formé avec un rendement de 83 % en éliminant l'eau formée dans la réaction par distillation azéotropique avec le benzène. On peut revenir à la forme cétone avec un rendement de 90 % en traitant le dioxolane XLI avec de l'acide chlorhydrique dilué.

La réduction du dioxolane par l'hydrure de lithium et d'aluminium conduit à XLII avec un rendement de 79 %. La fonction dioxolane de cette amine est peu sensible à l'hydrolyse, car si on la traite, en solution dans l'éther, par HCl concentré, on obtient un précipité de chlorhydrate du dioxolane XLII.

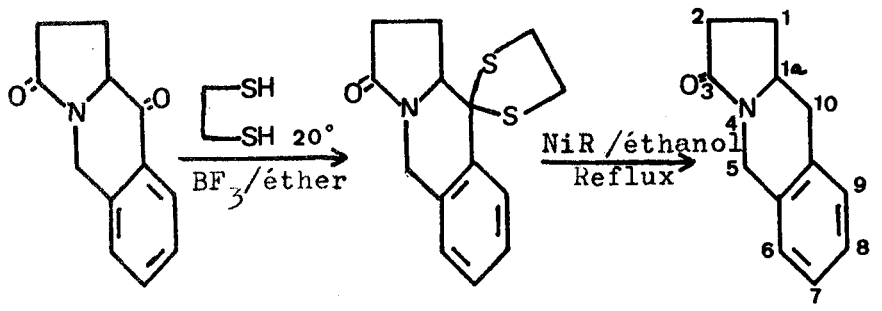
L'obtention de l'amino cétone XLIII se fait avec un rendement quantitatif en traitant XLII avec de l'acide chlorhydrique 1/1 à 50° ; cette cétone est une huile non cristallisable. On obtient son chlorhydrate cristallisé en la dissolvant dans le méthanol et en ajoutant de l'acide chlorhydrique concentré.

La disparition du cône de déblindage du carbonyle lactame dans le dioxolane XLII se traduit, comme dans le cas des alcools XXXVIII et XL, par un glissement d'à peu près 1 ppm vers les basses fréquences, du quadruplet correspondant au méthylène C_5, par rapport à sa position pour le dioxolane XLI.

III-4 REDUCTION EN AMIDE ET EN AMINE

Pour réduire en CH_2 la fonction cétone de l'hétérocycle XXII, nous pouvions employer la réduction de Wolff Kishner. Nous ne l'avons pas utilisée car la cétone XXII, qui est un produit assez peu stable, possède une fonction amide assez sensible à l'hydrolyse, et n'aurait pas résisté aux conditions dures de la réaction (action de KOH à 180-200° sur l'hydrazone de la cétone).

C'est pourquoi nous avons préféré utiliser la séquence de réaction suivante, dont toutes les étapes ont lieu dans des conditions assez douces :



Dans la première étape, nous utilisons la technique de Fieser (35) qui met à profit le remarquable pouvoir solvant de l'éthane dithiol, et se sert de ce produit comme solvant et comme réactif (rendement 77 %).

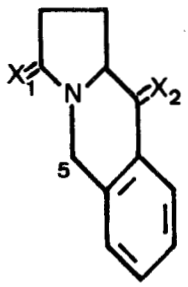
Le Nickel de Raney est un réactif connu pour couper les liaisons carbone-soufre (36). Son utilisation en suspension dans l'éthanol au reflux permet d'obtenir l'amide XLV avec un rendement de 69 %.

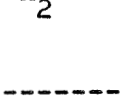
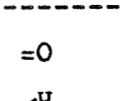
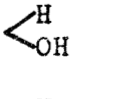
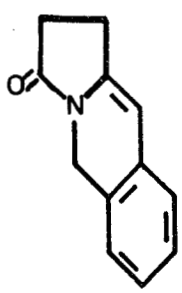
Dans l'amide XLV les hydrogènes Hz continuent à apparaitre en RMN comme un quadruplet. Leur position et leur constante de couplage varient peu ; par contre l'hydrogène H_9 qui, dans l'hétérocycle XXII se trouvait dans le cône de déblindage du carbonyle cétone, et apparaissait donc à une fréquence assez élevée (8,10 ppm), ne se distingue plus maintenant des autres hydrogènes aromatiques, qui résonnent tous à 7,11 ppm.

Le benzo (f) hexahydro (1, 1a, 2, 3, 5, 10) pyrrocoline XLVI est un produit dont le picrate est connu(37). Nous le synthétisons avec un rendement de 83 % par réduction de la lactame XLV avec l'hydrure de lithium et d'aluminium.

Le spectre RMN de l'amine XLVI présente les mêmes particularités que ceux des produits précédents : la disparition des cônes de déblindage des carbonyles cétone et lactame se traduit par un glissement important vers les basses fréquences, du quadruplet C_5 ; d'autre part, la partie aromatique est particulièrement simple (singulet), et on ne distingue pas l'hydrogène H_9 des autres hydrogènes aromatiques.

III-5 PROPRIETES PHYSIQUES DES DERIVES DU DIOXO 3-10 BENZO(F) HEXAHYDRO (1, 1a, 2, 3, 5, 10) PYRROCOLINE



N°	X_1	X_2	E° (mm Hg)	F°	$J_{5,5}$ (Hz)	C=O cm^{-1}	C=C cm^{-1}	C-H cm^{-1} (aromatique)
XXII	=O	=O	155(0,1)	107-108	16,8	1690	1600	760
XXXVIII	=O		——	146	17,5	1660	1590 1500	750
XL	$=H_2$		——	135-136	14,4	——	——	750
XLI	=O		——	104	17,4	1690	——	775
XLII	$=H_2$		115(0,05)	——	15	——	1700 1610	765
XLIII	$=H_2$	=O	——	173(HCl)	——	1700	1610	760
XLIV	=O		——	113-114	——	1715	1620	785
XLV	=O	$=H_2$	——	60-61	17,5	1680	1590 1500	765
XLVI	$=H_2$	$=H_2$	——	27-28 120-123 (HCl)	14,4 ——	——	——	780
XXXIX			150(0,3)	128	0	1718	1660	760

BUS LILLE

III-6 PARTIE EXPERIMENTALE

- Amide alcool XXXVIII

3,9 g (0,019M) de cétone XXII sont chauffés à 90° avec 6 g (0,03M) d'isopropylate d'aluminium et 30 ml d'isopropanol anhydre. On élimine l'acétone qui se forme durant la réaction jusqu'à ce que le test à la 2-4 dinitro phényl hydrazine soit négatif.

On évapore l'isopropanol et décompose le résidu avec de l'acide chlorhydrique dilué, en refroidissant dans la glace. On extrait au chloroforme puis on neutralise avec $NaHCO_3$, lave à l'eau et sèche sur Na_2SO_4 ; le chloroforme est évaporé et l'huile obtenue est précipitée par l'éther ; le précipité est recristallisé dans le benzène puis dans l'acétone.

rendement 65 % F = 146°

Produit soluble dans le benzène chaud, l'acétone, le chloroforme, insoluble dans l'éther, l'éther de pétrole, le cyclohexane.

-analyse

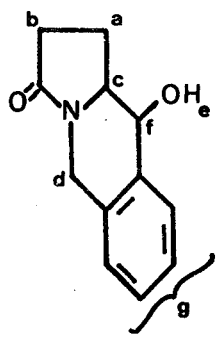
calculé %	C:70,93	H:6,40	O:15,76
trouvé %	71,25	6,53	15,88

-infra rouge (nujol)

O-H : 3340 cm^{-1}
C=O : 1660 cm^{-1}
C-O : 1060 cm^{-1}

aromatique C=C : 1590-1500 cm^{-1}
C-H : 760 cm^{-1}

-RMN ($CDCl_3$)



Ha,Hb :(M) 1,8 à 2,7 ppm (4H)
Hc :(M) 3,3 à 3,7 ppm (1H)
Hd :(Q) 3,99-4,28-4,71-4,90 ppm. J_{dd}=17,5Hz (2H)
He :(S) 4,04 ppm (1H) disparait par addition de D_2O
Hf :(D) 4,28-4,43 ppm (1H) J_{fc} = 9 Hz
Hg :(M) 6,9 à 7,8 ppm (4H)

- Amide éthylénique XXXIX

2,6 g (0,0128M) d'alcool XXXVIII sont mélangés intimement à 1,8 g de $KHSO_4$. On chauffe à 180° au bain marie, puis distille sous vide. L'éthylénique distille au fur et à mesure de sa formation, et cristallise aussitôt en une fine poudre jaune citron. On le recristallise dans le benzène, puis dans l'acétone, et obtient 1,6 g de produit.

rendement 67 % $E_{0,3}$ = 150° F= 128°

Produit soluble dans le benzène chaud, l'acétone, le chloroforme, insoluble dans l'éther de pétrole, l'éther froid.

-analyse

calculé %	C:77,84	H:5,94	N:7,57	O:8,65
trouvé %	77,04	5,83	7,56	8,96

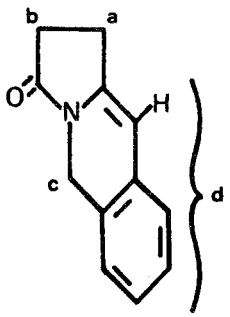
-infra rouge (nujol)

C=O : 1718 cm^{-1}

C=C : 1660 cm^{-1}

aromatique C-H : 760 cm^{-1}

-RMN ($CDCl_3$)



Ha, Hb : Multiplet symétrique ; 2,3 à 3,1ppm (4H)

Hc :(S) 4,77 ppm (2H)

Hd :(M) 6,7 à 7,4 ppm (5H)

impureté à 5,45 ppm (2/3 de 1H)

- Amino alcool XL

A l'aide d'un agitateur magnétique, on disperse 2 g (0,054M) de $AlLiH_4$ dans 100 ml de THF anhydre. On ajoute en 10 mm 5 g (0,025M) de cétone XXII dissoute dans 150 ml de THF, on porte à reflux pendant 16 h, puis refroidit, détruit l'hydrure restant à l'aide d'acétate d'éthyle et hydrolyse l'éthylate avec 50 ml d'eau.

On extrait trois fois par 100 ml de chloroforme, sèche la phase organique avec Na_2SO_4 et place une nuit à 0° pour laisser précipiter les minéraux ; on filtre, évapore les solvants, et recueille des cristaux jaunes.

On recristallise dans l'acétone et obtient un total de 3,5 g de cristaux feutrés blanc.

rendement 75 % F: 135-136° (commence à se sublimer vers 120°)

Produit soluble dans le THF, CH_2Cl_2, l'acétone, le benzène, insoluble dans l'eau.

-analyse

calculé %	C:76,18	H:7,83	N:7,40	O:8,46
trouvé %	75,95	8,14	7,62	8,70

-infra rouge (nujol)

-O-H : 3150 cm^{-1}
C-O : 1060 cm^{-1}

aromatique C-H : 750 cm^{-1}

- Amide dioxolane XLI

On porte à reflux pendant 40 h 400 ml de benzène contenant 5 g (0,025M) de cétone XXII, 0,3 g (0,0015M) d'acide paratoluène sulfonique monohydraté et 64 ml (1,13M) d'éthylène glycol anhydre, dans un ballon surmonté d'un extracteur soxhlet rempli de 50 g de Na_2SO_4. On refroidit puis lave avec une solution de carbonate de sodium ; on extrait avec 2 fois 100 ml de $CHCl_3$; la couche organique est lavée à l'eau, séchée sur Na_2SO_4, et les solvants sont évaporés.

Le précipité, recristallisé dans l'acétone, fournit 5,1g de cristaux blanc.

Rendement 83 % F = 104°

Cristaux blanc, solubles dans le benzène, l'acétate d'éthyle, l'eau chaude, insolubles dans l'éther, l'éther de pétrole.

-retour à la forme cétone :

0,5 g de dioxolane sont dissous dans 100 ml d'eau à 60°. onajoute 15 ml d'une solution de 5 ml d'HCl à 37 % et de 40 ml d'eau. On porte à 70° pendant 15 mn, extrait à $CHCl_3$; la couche organique est lavée avec une solution de $NaHCO_3$, séchée sur Na_2SO_4, et évaporée. L'huile obtenue est précipitée par l'éther.

Les cristaux, recristallisés dans l'acétone, ont un point de fusion et un spectre infra-rouge analogues à ceux de la cétone de départ.

rendement 90 %

-analyse

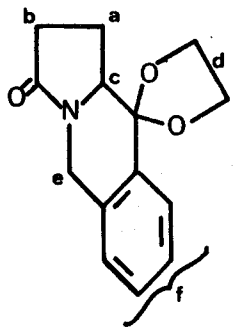
calculé %	C:68,61	H:6,12	N:5,71	O:19,56
trouvé %	68,14	6,28	5,97	19,57

-infra-rouge (nujol)

C=O : 1690 cm^{-1}

Aromatique C-H : 775 cm^{-1}

-RMN ($CDCl_3$)



Ha,Hb :(M) 1,90 à 2,70 ppm (4H)

Hc,Hd :(M) 3,80 à 4,60 ppm (5H)

He :(Q) 4,10-4,39-4,89-5,28 ppm J_{ee}=17,4 Hz (2H)

Hf :(M) 7,05 à 7,60 ppm (4H)

- Amino-dioxolane XLII

On porte à reflux pendant 24 h, dans un ballon muni d'une agitation magnétique, 400 ml d'éther contenant 14,5 g (0,059M) de dioxolane XLI et 4,7 g (0,128M) de $AlLiH_4$, on détruit l'hydrure restant à l'aide d'acétate d'éthyle, ajoute de l'eau, filtre, sépare la couche organique, extrait la couche aqueuse au chloroforme, lave la couche organique avec de l'eau, sèche sur Na_2SO_4, et laisse reposer une nuit pour précipiter les minéraux ; puis on filtre et concentre. Quelques milligrammes d'une impureté rouge précipitent. On les filtre, rajoute de l'éther puis 5 ml d'HCl à 37%. On obtient ainsi un précipité de chlorhydrate de l'amino dioxolane XLII, que l'on sépare de la cétone de départ n'ayant pas réagi. Le précipité, dissous dans l'eau, est neutralisé à la soude diluée ; on extrait à l'éther, sèche, concentre et distille. On obtient 10,8 g de XLII.

rendement 79 % $E_{0,05}$ = 115°

Huile jaune clair, soluble dans l'alcool et dans l'éther.

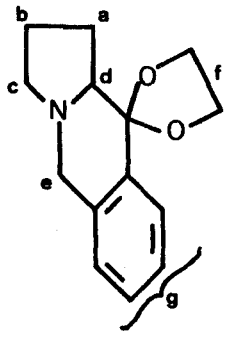
-analyse

calculé	%	C:72,72	H:7,36	O:13,85
trouvé	%	72,80	7,56	13,95

-infra rouge (film liquide)

aromatique C=C : 1700-1610 cm^{-1}
C-H : 765 cm^{-1}

-RMN ($CDCl_3$)



Ha,Hb :(M) 1,7 à 2,1 ppm (4H)

Hc :(M) 2,1 à 2,8 ppm (2H)

Hd :(M) 3,1 à 3,45 ppm (1H)

He :(Q) 3,27-3,52-4,03-4,28 ppm
J_{ee}= 15 Hz (2H)

Hf :(M) 3,95 à 4,5 ppm (4H)

Hg :(M) 6,9 à 7,6ppm (4H)

- Amino cétone XLIII

On traite 7,8 g d'amino dioxolane XLII dans 50 ml d'éther par 50 ml d'HCl à 37 % dilué avec 30 ml d'eau. On décante l'éther pour éliminer l'éthylène glycol, porte à 50° pendant 15 mn, refroidit, ajoute 100 ml d'éther, et neutralise lentement avec une solution diluée de potasse ; on extrait la phase aqueuse avec CH_2Cl_2, la sèche et évapore les solvants. On obtient 6,3 g d'amino cétone XLIII, sous forme d'une huile jaune clair.

Rendement quantitatif.

-infra rouge (film liquide)

C=O : 1700 cm^{-1}

aromatique C=C :1610 cm^{-1}
C-H : 760 cm^{-1}

-Formation du chlorhydrate de XLIII

5,1g d'amino cétone sont dissous dans 30 ml de méthanol anhydre. On y ajoute 3 ml d'HCl à 37 % et obtient un rendement presque quantitatif de chlorhydrate, sous forme de fin cristaux blanc.

F = 173°

-analyse du chlorhydrate

calculé %	C:64,43	H:6,26	N:6,26	O:7,16
trouvé %	64,15	6,26	6,17	7,29

- Amide XLV

A 10 g (0,05M) de cétone XXII et 10 ml d'éthane dithiol, on ajoute à température ambiante, 10 ml de BF_3 dans l'éther. On mélange pendant 10 mn avec une spatule, ajouté 30 ml de méthanol et laisse 12 h à 0° puis 48h à -60°.

On recueille 10,7 g (77,5 %) de produit brut F = 112-113°. On solubilise les cristaux dans l'acétone et filtre sur alumine neutre activée, ce qui élimine la couleur. On évapore à froid l'acétone, et recristallise dans le méthanol ; les cristaux sont lavés à l'éther.

F = 113-114°

-infra rouge (nujol)

$\overset{\overset{O}{\|}}{C}$: 1715 cm^{-1}

aromatique C=C : 1620 cm^{-1}
C-H : 785 cm^{-1}

A 50 ml d'une suspension dans l'éthanol absolu de Nikel de Raney W_2, fabriqué selon (38), on ajoute 150 ml d'éthanol absolu contenant 4 g (0,014M) de dithiolane.

On chauffe à léger reflux pendant 2 h, laisse revenir à température ambiante, filtre et évapore à l'évaporateur rotatif, puis sous 10^{-2} mm de mercure.

L'huile obtenue cristallise après plusieurs jours à 0°. On recristallise dans l'éther et obtient 1,8 g de produit.

rendement 69 % F : 60-61°

Cristaux blanc, peu solubles dans l'éther, solubles dans l'acétone et l'alcool.

-analyse

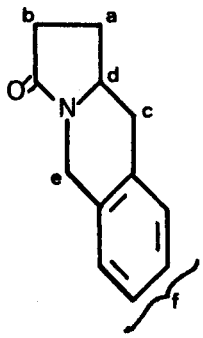
calculé %	C:77,00	H:6,95	N:7,49	O:8,56
trouvé %	77,01	6,99	7,68	8,35

-infra rouge (film liquide)

C=O : 1680 cm^{-1}

aromatique C=C : 1590-1500 cm^{-1}
C-H : 765 cm^{-1}

-RMN ($CDCl_3$)



Ha,Hb :(M) 1,9 à 2,7 ppm (4H)

Hc :(D) 2,82 et 2,90 ppm (2H)

Hd :(M) 3,3 à 3,95 ppm (1H)

He :(Q) 4,05-4,34-4,76-5,05 ppm
J_{ee}= 17,5Hz (2H)

Hf :(S) 7,11 ppm (épaulement à 7,27 ppm (4H)

- Amine XLVI

A 0,4 g (0,01M) de $AlLiH_4$, dispersé dans 60 ml d'éther à l'aide d'un agitateur magnétique, on ajoute en trois portions 1,5g (0,08M) d'amide XLV en poudre. On porte à reflux 24 h, ajoute de l'acétate d'éthyle puis quelques mld'eau. On filtre, puis sèche une nuit sur Na_2SO_4. Le solvant est évaporé, le résidu est repris dans l'éther sous agitation magnétique, et on fait passer HCl gazeux sec au dessus de la solution. Les cristaux sont filtrés ; on les dissout dans le minimum de méthanol anhydre, ajoute 50 ml d'éther, laisse à -60° 48 h et filtre.

On obtient 1,4 g de cristaux blanc, solubles dans l'eau, le méthanol.

rendement 83 % F : 120-123° (Litt. picrate (34) : 186-188°)

Le chlorhydrate d'amine, dissous dans l'eau, est neutralisé par l'ammoniaque, puis extrait à l'éther. Après évaporation de l'éther on recueille l'amine libre pure.

Huile jaune clair, cristallisant après plusieurs jours à 0°, soluble dans CH_2Cl_2, l'acétone, peu soluble dans l'eau.

F : 27-28°

-analyse

calculé %	C:83,24	H:8,67	H:8,09
trouvé %	82,94	8,55	8,30

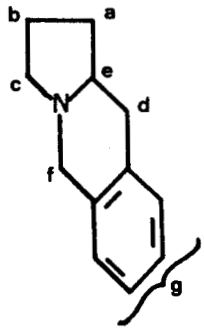
-infra rouge (nujol)

N-H : 2400 à 2800 cm^{-1}

aromatique C-H : 780 cm^{-1}

large bande de 3100 à 3600 cm^{-1}

-RMN ($CDCl_3$)



Ha,Hb,Hc : (M) 1,20 à 2,50 ppm (6H)

Hd : (M) 2,60 à 2,95 ppm (2H)

He : (M) 3 à 3,4 ppm (1H)

Hf : (Q) 3,21-3,45-3,96-4,20

J_{ff}= 14,4 Hz (2H)

Hg : (S) 7,07 ppm (4H)

* *

*

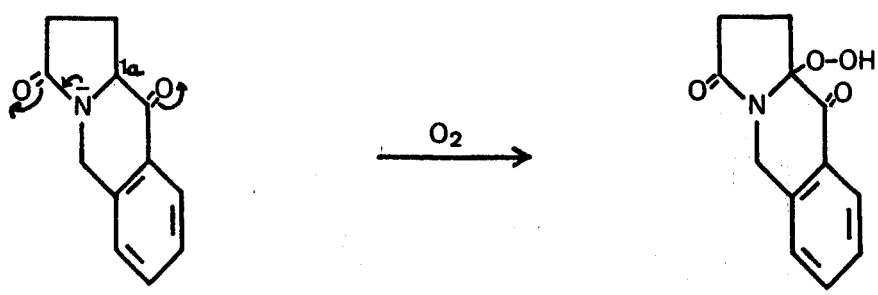
C H A P I T R E IV

S U B S T I T U T I O N E N P O S I T I O N 1a, E T F O R M A T I O N D E T E T R A H Y D R O (1, 2, 3, 4) I S O Q U I N O L E I N E S

IV - 1 SUBSTITUTION EN POSITION 1a DU DIOXO 3-10 BENZO (F) HEXAHYDRO (1, 1a, 2, 3, 5, 10) PYRROCOLINE

La pyrrocoline XXII est un produit cristallisé blanc, assez instable : le produit pur, conservé à température ambiante, en flacon rodé opaque, jaunit en quelques jours. Conservé à 0°, il se dégrade en quelques semaines, et, en trois mois, le point de fusion passe de 107-108° à 70°, tandis que le produit noircit et devient collant et pateux. Le produit purifié, par distillation se dégrade de la même manière. On peut néanmoins le conserver à-60° en flacon rodé, ou à température ambiante en tube scellé sous vide.

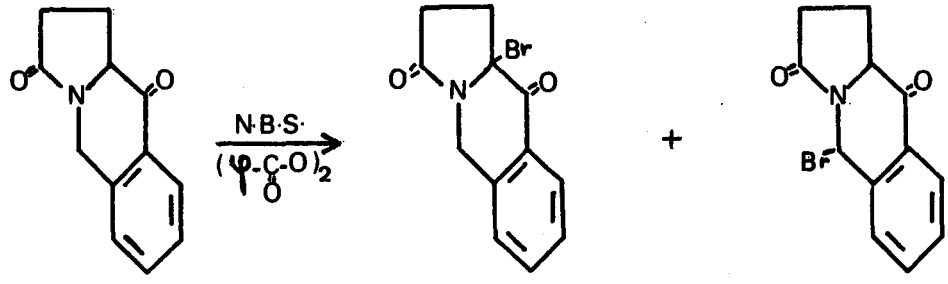
Nous avons pensé à une attaque de l'oxygène de l'air sur l'hydrogène 1a ; il faut pour cela une certaine mobilité de cet hydrogène, que l'on peut expliquer en admettant que le pouvoir attracteur du carbonyle lactame est relayé par le doublet libre de l'azote. L'hydrogène subissant l'oxydation, se trouvant en position α de deux groupements attracteurs, devient alors mobile. On explique ainsi pourquoi la cétone gardée en tube scellé sous vide se conserve.



XXII

Pour vérifier la justesse de cette hypothèse, nous avons voulu substituer cet hydrogène mobile par un groupement.

Nous avons d'abord tenté de bromer cette position à l'aide de N. bromo succinimide (NBS). On pouvait penser obtenir l'un des deux produits suivants :



Nous ne sommes parvenus à isoler aucun produit défini de la résine pateuse qui se dépose sur les parois du ballon, que l'on fasse la réaction, initiée par le peroxyde de benzoyle, dans le benzène ou dans CCl_4.

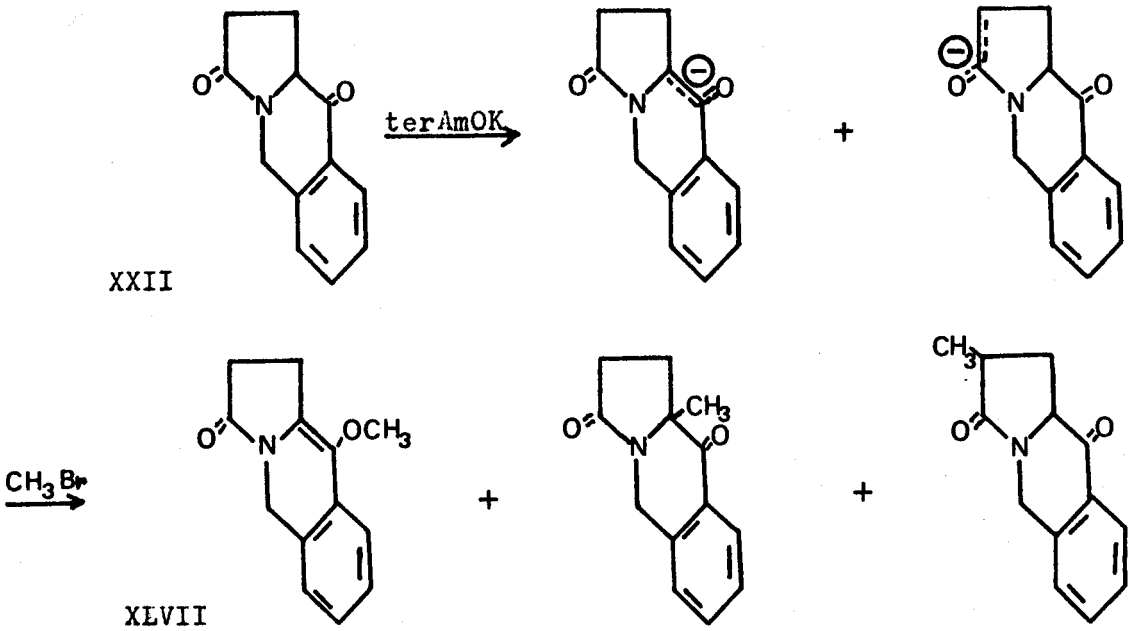
L'échec de cette réaction montre bien la sensibilité de l'hétérocycle XXII aux réactions radicalaires.

Nous avons alors pensé à l'action du bromure de méthyle sur le dérivé potassé de la cétone XXII.

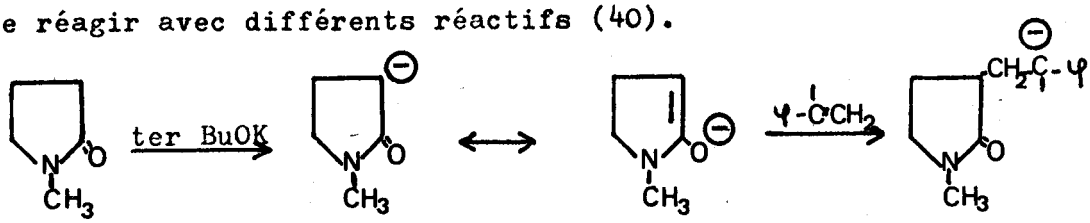
Nous avons utilisé la procédure de CONIA (39) (formation du dérivé potassé à l'aide de tertio amylate de potassium). Une chromatographie en phase gazeuse du produit brut de la réaction montre la présence, à côté de la cétone de départ, de plusieurs produits.

Nous sommes parvenus à isoler l'un de ces produits, sous forme cristallisée, en quantité juste suffisante pour en faire les spectres IR et RMN, et l'identifier à l'éther d'énol XLVII.

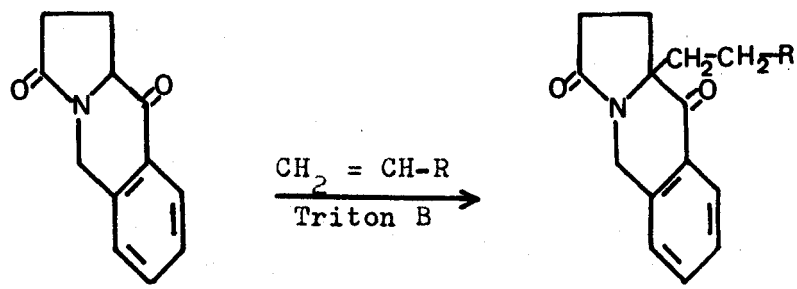
On peut penser qu'à côté des deux produits attendus, l'éther d'énol et le produit méthylé en 1a, nous avons formé le dérivé méthylé en position α du carbonyle lactame.



En effet la structure de base de XXII est la N méthyl pyrrolidinone, qui est susceptible de former un dérivé potassé en α du carbonyle, capable de réagir avec différents réactifs (40).



Une autre manière d'introduire un groupement en position α d'une cétone, est la réaction de Michael. Appliquée à la cétone XXII et à l'acrylo nitrile, elle fournit le dérivé cyano éthylé en position 1a (XLVIII). Ce produit est une huile visqueuse, peu sensible à l'action de l'air. Par contre, nous avons obtenu un produit cristallisé (IL) en appliquant la même réaction à la méthyl vinyl cétone.



XXII

XLVIII R = C≡N (57 %)

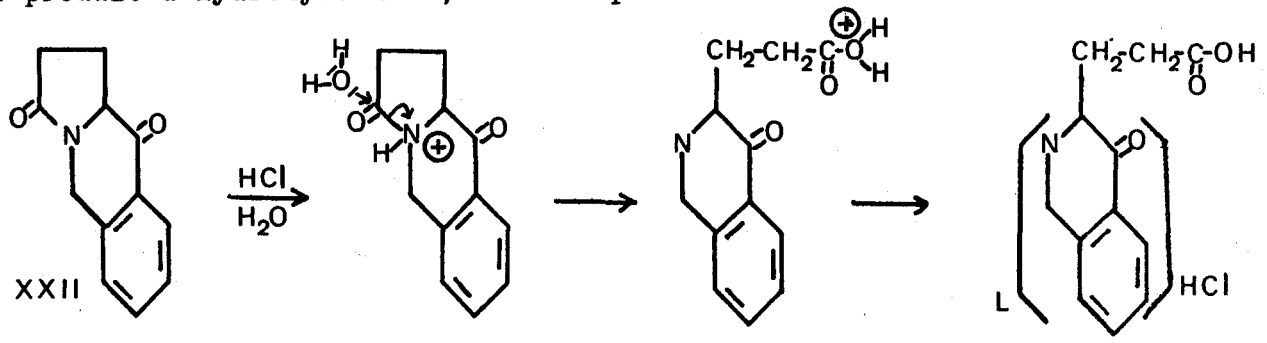
Il R = C(=O)-CH_3 (83 %)

La preuve de la structure du nitrile et de la méthyl cétone obtenus est donnée par les spectres RMN de ces produits, qui ne montrent plus les pics de l'hydrogène 1a.

La cétone IL est un produit stable à l'air, ce qui confirme l'hypothèse de l'oxydation en position 1a du produit XXII en présence d'air.

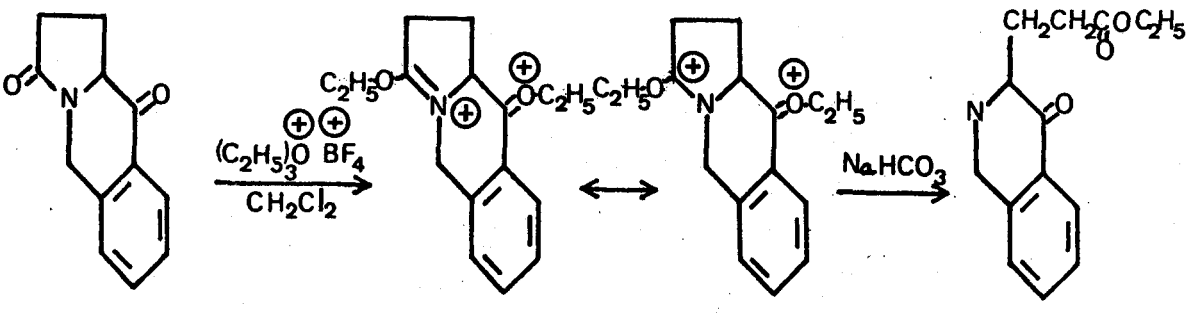
IV-2 FORMATION DE TETRAHYDRO (1, 2, 3, 4) ISOQUINOLEINES

Nous avons également étudié la sensibilité de la cétone XXII aux milieux acides ; pour cela nous l'avons traitée par l'acide chlorhydrique chaud, et avons obtenu à côté de 36 % de produit de départ récupéré, 24,5 % de produit d'hydrolyse L , assez impur.



Les produits ayant la structure de base de L sont des tétrahydro (1, 2, 3, 4) isoquinoléines substituées en 3 et portant une fonction oxygénée en 4 ; ils sont peu connus et nous avons cherché à les obtenir avec un meilleur rendement et une plus grande pureté que par l'ouverture du cycle lactame en milieu acide.

Le réactif de MEERWEIN (triéthyl oxonium fluoborate), est un réactif doux, qui ouvre facilement un cycle lactame (41). Son utilisation fournit, avec un taux de transformation de 31,4 % et un rendement de 71 %, le 3 (carbetoxy 2 éthyle) 4 oxo tétrahydro (1, 2, 3, 4) isoquinoléine LI pur.



LI

IV-3 PARTIE EXPERIMENTALE

- Ether d'énol XLVII

On forme du tertio amylate de potassium à d'aide de 10,2 g (0,14M) d'alcool tertio amylique mélangé à 450 ml de benzène, et de 2,3 g (0,058M) de potassium. On porte à 80°. Quand tout le potassium a disparu, on ajoute 10 g (0,049M) de cétone XXII sous bonne agitation. On garde le reflux 1 h puis ajoute 20 ml de CH_3Br. On continue le reflux 1/2 h puis laisse revenir à température ambiante, lave trois fois avec 100 ml d'eau, extrait au chlorure de méthylène, sèche et distille. La 2ème fraction de distillation (162-165° sous 0,25 mm de mercure) laisse précipiter quelques cristaux de l'éther d'énol XLVII, quand elle est traitée par un mélange 1/1 de benzène-cyclo hexane.

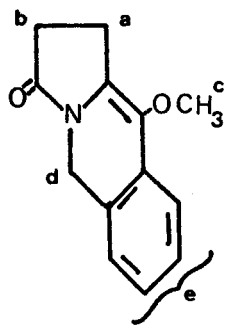
-infra rouge (nujol)

$\underset{\underset{O}{\|}}{C}$: 1710 cm^{-1}

C=C : 1660 cm^{-1} - 1250 cm^{-1}

aromatique C-H : 760 cm^{-1}

-RMN ($CDCl_3$)



Ha,Hb : (M) de 2,35 à 3,10 ppm (4H)
symétrie autour de 2,72 ppm

Hc : (S) 3,72 ppm (3H)

Hd : (S) 4,82 ppm (2H)

He : (M) 6,90 à 7,40 ppm (4H)

- Nitrile XLVIII

5 g (0,0248 M) de cétone XXII, sont solubilisés dans 50 ml d'acrylo-nitrile et mélangés à l'aide d'un agitateur magnétique, dans un ballon protégé par une garde à $CaCl_2$. On ajoute au goutte à goutte 0,5 ml d'une solution d'hydroxyde de benzyl triméthyl ammonium (Triton B) à 40 % dans le méthanol, et agite 2h à température ambiante. On évapore, ajoute du CH_2Cl_2. La couche organique est séchée (Na_2SO_4) et filtrée. On évapore de nouveau puis distille sous vide. On obtient 3,6 g de Nitrile XLVIII.

rendement 56 ,8 % $E_{0,2}$ = 255°

Huile orangée, peu miscible à l'éther, miscible à l'acétone.

-analyse

calculé %	C:70,87	H:5,51	N:11,02	O:12,59
trouvé %	71,03	5,76	11,05	12,41

-infra rouge (film liquide)

C = N : 2270 cm^{-1}

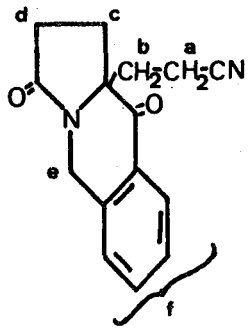
C(=O) : 1700 cm^{-1}

aromatique C=C : 1610-1490 cm^{-1}

C-H : 760 cm^{-1}

-RMN ($CDCl_3$)

Le spectre RMN montre la présence d'une impureté : l'absorption pour les protons aromatiques est trop importante, et il y a un pic non explicable à 1,22 ppm (1H)



Ha,Hb,Hc,Hd : (M) 1,80 à 2,80 ppm (9H au lieu de 8H)

He : (Q) 4,10-4,40-5,10-5,40 ppm (2H) J_{ee} = 18 Hz

Hf : (M) 7,15 à 8,15 ppm (6H au lieu de 4H)

- Méthyl cétone IL

A 5 g (0,0248M) de cétone XXII dissous dans 50 ml de méthanol anhydre, on ajoute à température ambiante et avec une agitation magnétique, 1,9 g (0,0271M) de méthyl vinyl cétone, puis au goutte à goutte 0,5 ml d'une solution de Triton B à 40 % dans le méthanol, dilué avec 10 ml de méthanol. A la fin de l'addition, on porte 1h à reflux et on évapore à sec. Le résidu est repris dans CH_2Cl_2, la solution est lavée plusieurs fois à l'eau, séchée sur Na_2SO_4, filtrée sur alumine neutre activée pour éliminer la couleur, évaporée à sec à l'évaporateur rotatif puis à la pompe à vide.

L'huile obtenue cristallise au bout de plusieursjours. Les cristaux sont broyés puis lavés à l'éther.

rendement 83 % F : 92-94°

Poudre blanche, insoluble dans l'éther, soluble dans l'ácétone, CH_2Cl_2, les alcools.

-analyse

calculé %	C:70,85	H:6,27	N:5,17	O:17,71
trouvé %	70,13	6,21	5,31	17,49

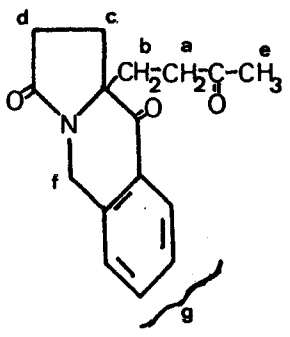
-infra rouge (nujol)

$\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}$: 1700 cm^{-1}

aromatique C=C : 1610 cm^{-1}
C-H : 760 cm^{-1}

$\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-CH_3$: 1180-1390-1470 cm^{-1}

-RMN ($CDCl_3$)



Ha,Hb,Hc,Hd : (M) 1,85 à 2,80 ppm (8H)

He : (S) 2,10 ppm (3H)

Hf : (Q) 4,13-4,43-5,12-5,42 ppm (2H) J_{ff}= 18 Hz

Hg : (M) 7,20 à 8,20 ppm (4H)

- Acide L

2,5 g (0,0125M) de cétone XXII, 15 ml d'acide chlorhydrique à 37 % et 5 ml d'eau sont chauffés 1h à 100°, avec une agitation magnétique. La cétone XXII se dissout très vite. On refroidit et extrait au chlorure de méthylène. L'extrait est lavé à l'eau, séché sur Na_2SO_4, filtré sur alumine neutre activée, évaporé à sec et le résidu est repris dans l'éther.

On récupère ainsi 0,9 g (36 %) de la cétone de départ.

La phase aqueuse est évaporée à sec. Le résidu est repris dans l'éthanol anhydre puis précipité par addition d'éther. On obtient 0,5 g de chlorhydrate de l'acide L.

taux de transformation 15,6 % rendement 24,5 % F:163°

-analyse

calculé %	C:56,36	H:5,48	N:5,48	O:18,79
trouvé %	54,91	5,49	5,18	19,00

Malgrès plusieurs recristallisations, on n'arrive pas à obtenir une meilleure analyse.

-infra rouge (nujol)

$\overset{C}{\underset{O}{H}}$: 1710 cm^{-1}

aromatique C=C : 1610 cm^{-1}
C-H : 780 cm^{-1}

-RMN (D_2O)

Le spectre RMN du chlorhydrate n'est pas interprétable car il est très plat. La partie aromatique a la même forme que celle du chlorhydrate LI.

- Ester LI

Le triéthyl oxonium fluoborate est préparé selon (42).

Dans 5 g (0,025M) de cétone XXII, dissous dans 100 ml de CH_2Cl_2, on introduit avec une agitation magnétique, la quantité équimoléculaire de triéthyl oxonium fluoborate. On protège de l'humidité avec une garde à $CaCl_2$, et on laisse à température ambiante pendant 30 mn. On traite alors par un excès de solution de carbonate de sodium, et extrait trois fois la couche aqueuse ; on lave la couche organique à l'eau puis on la sèche sur Na_2SO_4.

On évapore le solvant et obtient 5,6g d'huile jaune, que l'on dissout dans 50 ml d'éthanol. On ajoute alors 2,2ml d'HCl à 37% et agite 30 mn.

On filtre le précipité, le rince à l'éthanol et le sèche sous vide. On obtient 2,2 g de cristaux de chlorhydrate de l'esterLI.

La solution éthanolique est neutralisée avec $NaHCO_3$ puis séchée sur Na_2SO_4. On laisse une nuit pour précipiter les minéraux puis on filtre et concentre. On obtient 2,8 g de cétone de départ (56 %).

taux de transformation 31,4 % rendement 71 % F:164°

-analyse du chlorhydrate

calculé %	C:59,47	H:6,02	N:4,95	O:16,99
trouvé %	59,42	6,31	5,12	16,99

-infra rouge

- chlorhydrate de l'ester LI (nujol)

C=O ester : 1730 cm^{-1}

C=O cétone : 1710 cm^{-1}

déf NH_2^+ : 1580 cm^{-1}

aromatique : C=C : 1600 cm^{-1}
C-H : 765 cm^{-1}

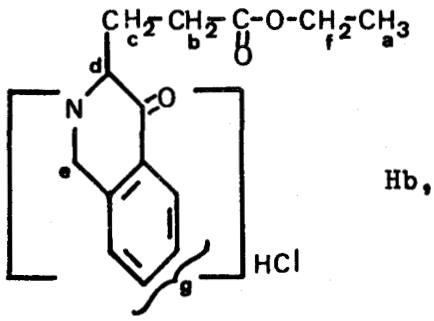
- ester LI (film liquide)

C=O ester : 1730 cm^{-1}

C=O cétone : 1690 cm^{-1}

aromatique C=C : 1610 cm^{-1}
C-H : 750 cm^{-1}

- RMN (D_2O)



Ha :(T) 1,08-1,20-1,32 ppm
J_{af} = 7,2 Hz (3H)

Hb,Hc,Hd :(M) 2,05 à 2,90 ppm (5H)

He,Hf :(M) 3,85 à 4,50 ppm (4H)

Hg :(M) 7,30 à 8,15 ppm (4H)

* *

*

C O N C L U S I O N

La substitution de l'hydrogène lié à l'azote de l'acide pyroglutamique par un groupe aryl méthyle permet de synthétiser, par acylation cyclisante de Friedel-Crafts, des nouveaux hétérocycles ; le groupement aryle peut être un benzène substitué, ou appartenir aux séries du naphtalène ou du thiophène ; nous avons pu préciser l'influence du solvant, de l'encombrement stérique, de l'activation du cycle aromatique et de la stabilité des produits formés, qui sont les principaux facteurs gouvernant cette réaction.

Ces hétérocycles appartiennent à la série peu connue du benzo (f) héxahydro (1, 1a, 2, 3, 5, 10) pyrrocoline, et donduisent facilement à d'autres représentants de cette même série.

Le dioxo 3-10 benzo (f) hexahydro (1, 1a, 2, 3, 5, 10) pyrrocoline est un produit instable à l'air, et nous avons montré qu'un substituant en position 1a augmente sa stabilité.

De nombreux dérivés de la pyrrolidinone possèdent des propriétés pharmaco-dynamiques intéressantes ; parmi nos produits, ceux dérivant du dioxo 3-10 benzo (f) hexahydro (1, 1a, 2, 3, 5, 10) pyrrocoline par substitution sur le noyau aromatique possèdent en partie cette structure, et sont actuellement l'objet d'essais pharmacodynamiques systématiques.

* *

*

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

1) S. KANAO J. Pharm.Soc. Japan 1944 66 6 CA. 1951 45 7957 a
2) J.Org.Che. 1961 26 66-8 CA. 55 18.705 g
3) Brit. 833.820 Apr. 27 1960 CA. 55 1.654 f
4) Brit. 861.377 Febr 22 1961 CA. 55 24.793 b
5) Helv. Chim. Acta 1955 38 312.20 CA. 51 5.775 d
6) Fr. 1.298.571 July 13 1962 CA. 58 1436 a
7) A. BREDA Thèse, Fac des Sciences de l'Université de Lille N° d'ordre 77
8) N. KOLOCOURIS thèse, Fac des Sciences de l'Université de Lille N°78
9) N. KOLOCOURIS thèse, Université des Sciences et Techniques de Lille N°247 et Bul. Soc. Chim 1973 3 1053
10) H.E. ZAUGG et Col. J. Am. Chem. Soc. 1960 82 2895
11) H.E. ZAUGG J. Am. Chem. Soc. 1961 83 837
12) Organic Syntheses Col. Vol. III 195
13) Organic Syntheses Col. Vol. III 197
14) R. QUELET Bul. Soc. Chim. 1936 (5) 3 1794
15) R. QUELET Comp. Rend. 1934 198 102
16) V. V. FEOFILAKTOV CA. 1944 38 1211 (9)
17) Organic Syntheses Col. Vol. IV 576
18) P. CAUBERE et J. MOREAU Bul. Soc. Chim. 1970 5 1986
19) P. CAUBERE et B. LOUBINOUX Bul. Soc. Chim. 1967 7 2483
20) S. B. HANNA, Y. ISKANDER et Y. RIAD J. Chem. Soc. 1961 217
21) M. MIOCQUE et J. M. VIERFOND Bul. Soc. Chim. 1970 5 1896
22) H. T. CLARKE, H. B. GILLESPIE et S. Z. WEISSHAUS J. Am. Chem. Soc. 55 4571
23) R. E. BOWMAN et H. H. St. TROUD J. Chem. Soc. 1950 1342
24) S. KANAO J. Pharm. Soc. Japan 1944 66 4 CA. 45 7956 d
25) Brit. 781.212 Aout 14 1957 CA. 52 2059 h
26) S. C. FLETT "Characteristic Frequencies of Chemical Group in the Infra Red". Elsevier Publishing Company 1963
27) J. R. DYER "Spectroscopie d'absorption appliquée aux composés organiques". Dunod - PARIS 1967
28) MULLIKEN "Identification of Pure Organic Compounds". Vol. II. Compounds of order 2 - John Wiley and Sons.

29) L. VELLUZ Cahiers de synthèse organique Vol IV 150
30) Organic Reactions Vol II 132
31) J. SERVOIN-SIDOINE Bul. Soc. Chim. 1973 4 1460
32) R. C. GILMORE J. Am. Chem. Soc. 73 3879 et 73 1411
33) P. D. GARDNER J. Am. Chem. Soc. 75 4976
34) CA. 76 59.439 X
35) L. FIESER "Reagents for Organic Syntheses" P. 356
John Wiley and Sons New York 1967
36) Organic Reactions Vol. 12 P. 356
37) N. J. LEONARD, S. SWANN, G. FULLER J. Am. Chem. Soc. 76 3196
38) Organic Syntheses col. vol. III 183
39) J. M. CONIA Bul. Soc. Chim. 1950 357
40) H. PINES et col. J. Org. Chem 36 2311
41) J. C. SHEEHAN et M. M. NAFISSI. V. J. Org. Chem. 35 4246
42) Organic Syntheses vol. 46 113
43) BRODERICK et SHORT J. Chem. Soc. 1949 2587
44) JULIAN et Col. J. Am. Chem. Soc. 70 180

* *

*

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE
Section de SCIENCES
LILLE