

50376
1984
62-1

50376.
4984.
62-1

N° d'Ordre :

617

THESE

PRESENTEE A

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

PAR

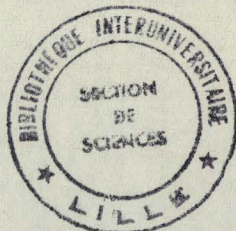
Benoit RIGO

INGENIEUR ITR

DOCTEUR - INGENIEUR

COMPOSES ISSUS DE L'ACIDE PYROGLUTAMIQUE :

- PREPARATION PAR REACTION AU NIVEAU DES POSITIONS 1,2,3 et 5
- PROPRIETES BIOLOGIQUES DE QUELQUES DERIVES



Soutenu le 28 Mai 1984 devant la Commission d'Examen

Président	D. COUTURIER
Rapporteurs	R.A. OLOFSON C. LESPAGNOL
Examineurs	G. LEPOUTRE G. PAULY F. PETIT F. WALLART



Messieurs les Professeurs *Glacet* et *Pigache* m'ont donné le goût de la chimie organique. Mon ami, le Professeur *Kolocouris*, m'a initié, dès 1971, aux charmes particuliers de l'acide pyroglutamique. Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de ma gratitude.

Pendant une partie de cette étude, j'ai travaillé en étroite collaboration avec Messieurs les Professeurs *Couturier* et *Lespagnol*. Les conseils qu'ils m'ont apportés ont été déterminants pour la réalisation de ce travail. Je tiens à leur exprimer ma reconnaissance pour cette aide amicale et efficace.

Monsieur le Professeur *Olofson* me fait l'honneur de me juger; je le remercie de m'avoir accueilli plusieurs mois dans son laboratoire, et d'avoir consacré du temps à des discussions qui furent pour moi très enrichissantes et fructueuses.

Monsieur le Professeur *Lepoutre* m'a poussé à présenter cette thèse et m'a encouragé dans les moments difficiles. Son intérêt pour un sujet bien éloigné de l'ammoniac liquide est attesté par sa présence dans ce jury.

Messieurs les Professeurs *PETIT* et *WALLART* ont bien voulu examiner ce travail. Je leur en suis vivement reconnaissant.

Je remercie sincèrement les *Laboratoires Serobiologiques* d'avoir autorisé l'utilisation des résultats obtenus lors d'un travail effectué en collaboration avec cette société, et Monsieur *Pauly* de sa présence dans ce jury.

Ma famille a supporté mon indisponibilité constante;

Ngũyễn Thị Loan, *Ruth Reed* et *Tom Fisher* ont rendu possible un séjour de travail de trois mois aux Etats Unis. Leur gentillesse et leur disponibilité m'ont permis de profiter au maximum de ce voyage;

Mes collègues, *Marc Debacker* et l'équipe de *Chimie Physique*, les étudiants que j'ai accueillis dans mon laboratoire, et le personnel scientifique et technique du *Polytechnicum de Lille* m'ont beaucoup aidé et soutenu par leur compétence et leur amitié;

Que tous soient ici remerciés.

Je ne saurais oublier la Direction de l'*Ecole des Hautes Etudes Industrielles*. La compréhension dont elle a fait preuve durant ces années, l'aide constante, en temps et en matériel, qui m'a été accordée, ont permis de terminer rapidement cette étude.

Je désire aussi exprimer mes remerciements aux personnes qui ont contribué à l'élaboration de ce document, et notamment Mademoiselle *David* de la *Forpem* et Mademoiselle *Vermeulen* de la société *Infolog*.

AVERTISSEMENT

Nous avons inséré dans le texte, sous forme de photocopies, des articles que nous avons publiés dans diverses revues. Nous attirons l'attention sur le fait que les formules citées dans ces articles possèdent leur numérotation propre, et que leur bibliographie n'est pas reprise dans la bibliographie générale placée en fin d'ouvrage; celle-ci est suivie d'une liste de tableaux regroupant les propriétés physiques des composés étudiés et leur activité dans les domaines pharmaceutiques, ainsi que d'une liste des principaux modes opératoires. Les formules des dérivés pyroglutamiques cités et leur emplacement dans le texte, sont rassemblés dans un fascicule séparable.

PRINCIPALES ABREVIATIONS UTILISEES.

Ac	CH ₃ -CO
Ar	Cycle aromatique
DMF	Diméthyl formamide
E	Point d'ébullition
F	Point de fusion
Het	Hétérocycle insaturé
ir	Infra-rouge
NBS	N-bromo-succinimide
NMP	N-méthyl pyrrolidone
Nu	Nucléophile (RO ⁻ , RNH ₂ , etc)
PPA	Acide polyphosphorique
Py	Pyridine
R	Chaîne aliphatique
rfx	Reflux
rmn	Résonance magnétique nucléaire
RT	Température ambiante
uv	Ultra-violet
X	Hétéroatome (Cl, Br, O, S etc)
Z	COOR, SO ₂ R
δ	Déplacement chimique (ppm)
Δ	Chauffage
∅	Groupe phényle
v	Nombre d'onde (cm ⁻¹)

Le sens des abréviations utilisées est indiqué dans les tableaux et figures lorsqu'il est différent de celui défini ci-dessus.

AVANT PROPOS

Nous avons rassemblé dans ce mémoire plusieurs séries de travaux que nous avons réalisés entre 1971 et 1983; l'unité du texte est conférée par le sujet commun de ces études : "la synthèse, la réactivité et quelques propriétés pharmaceutiques ou phytosanitaires de la structure pyroglutamique".

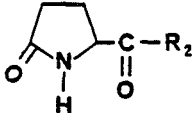
Les principaux résultats que nous avons obtenus concernent en particulier :

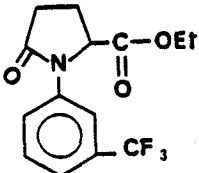
- Les composés N-alkyl, N-aryl, N-arylméthyl et N-acyl pyroglutamiques, et les produits obtenus par cyclisation de certains de ces dérivés.
- Les pyrrolidinone-2 yl-5 azoles
- Une nouvelle méthode générale de synthèse de nitriles

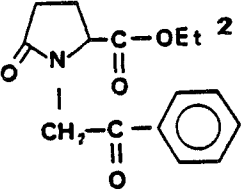
Le plan que nous avons adopté pour décrire notre travail est détaillé dans les pages suivantes.

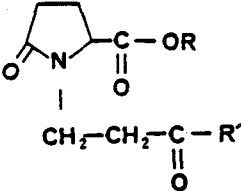
La bibliographie générale est placée en fin d'ouvrage.

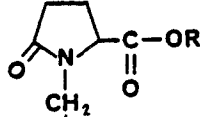
TABLE DES MATIERES

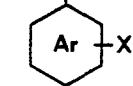
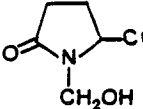
INTRODUCTION	p. 1
A) Revue bibliographique sommaire de la chimie des dérivés pyroglutamiques.....	p. 2
B) Orientations et motivations de nos recherches personnelles.....	p. 7
 CHAPITRE 1 :	
Matières premières : esters et amides pyroglu- tamiques; glutamate de diéthyle.....	p. 8
 Partie expérimentale.....	p. 11
 	
 CHAPITRE 2 :	
Dérivés de substitution en position 1 de la structure pyroglutamique.....	p. 17
2 A :	
Comparaisons avec les lactames de la littérature et résultats des tests d'activité biologique...	p. 18
2 A1 : Substituant aryle ou arylméthyle en position 1.....	p. 18
 2 A2 : Substituant $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C-R}$ en position 1.	p. 21
 2 A3 : Substituant $\text{CH}_2\text{-O-R}$ et $\text{CH}_2\text{-NR}_2$ en position 1.....	p. 23
 2 A4 : Esters N-acyl pyroglutamiques.....	p. 25
 2 B :	
Substitution en position 1 sur le pyroglutamate de méthyle sodé.....	p. 27
 2 B1 : Synthèse de dérivés N-arylméthyl pyroglutamiques.....	p. 27
 2 B1 Exp. Partie expérimentale.....	p. 33
 2 B2 : Autres réactions du pyroglutamate de méthyle sodé.....	p. 37
 2 B2a : Réactions avec des hétérocycles halogénés.....	p. 37
 2 B2a Exp. Partie expérimentale.....	p. 38
 2 B2b : Comportement des composés halogénés aromatiques.....	p. 39
 2 B2c : Comportement de divers autres réactifs.....	p. 40
 2 B3 : Conclusion: structure et réactivité de l'anion pyroglutamate de méthyle.....	p. 41

	2 C : Synthèse totale du cycle pyroglutamique, à l'aide de bromo-2 malomate d'éthyle.....	p. 43
	2 C Exp. Partie expérimentale.....	p. 44

	2 D : Synthèse de dérivés pyroglutamiques N-substitués, à partir du glutamate de diéthyle.....	p. 45
	2 D1: Introduction du groupe phénacyle.....	p. 45
	2 D1 Exp. Partie expérimentale.....	p. 46

	2 D2: Addition des éthyléniques polarisés..	p. 47
	2 D2 Exp. Partie expérimentale.....	p. 49
	2 D3: Réaction de Mannich du glutamate de diéthyle.....	p. 51


	2 D3 Exp. Partie expérimentale.....	p. 57
---	--	-------

	2 E : Dérivés du N-hydroxyméthyl pyroglutamate de méthyle.....	p. 60
	2 E Exp. Partie expérimentale.....	p. 67

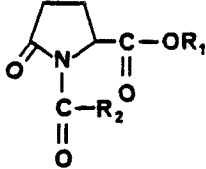
2 F : Esters N-triméthylsilyl et N-acyl pyroglutamiques.....	p. 73
---	-------

2 F1: Réaction de l'acide formique avec le pyroglutamate de méthyle.....	p. 73
---	-------

2 F2: Réaction de l'anhydride acétique avec le pyroglutamate de méthyle.....	p. 74
---	-------

	2 F3: Réaction des chlorures d'acides avec le pyroglutamate de méthyle, en présence d'une base organique.....	p. 74
---	--	-------

2 F4: Réaction du chlorure de benzoyle avec le pyroglutamate de méthyle, en présence d'une base minérale.....	p. 75
--	-------

	2 F5: Réaction du pyroglutamate de méthyle sodé avec le chlorure de phénylacétyle.	p. 76
---	---	-------

2 F6: Réaction de l'iminoéther pyroglutamique avec les chlorures d'acides.....	p. 76
---	-------

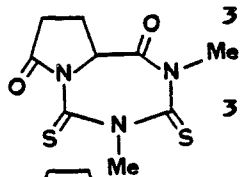
2 F7: Réactions du N-triméthylsilyl pyroglutamate de méthyle avec les chlorures d'acides.....	p. 77
--	-------

2 F8: Réactivité des esters N-acyl pyroglutamiques.....	p. 82
--	-------

2 F Exp.	Partie expérimentale.....	p. 83
-----------------	---------------------------	-------

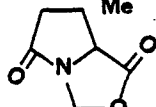
CHAPITRE 3 :

	Cycles supplémentaires entre l'azote 1 et le carbone 5.....	p. 89
--	---	-------

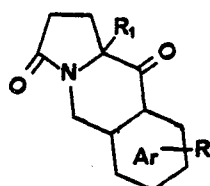


3 A :	Diméthyl-(6,8) dioxo-(3,9) dithio-(5,7) pyrrolidino-(1,2-e) triazépine-(1,3,5).....	p. 90
--------------	---	-------

3 A Exp.	Partie expérimentale.....	p. 94
-----------------	---------------------------	-------

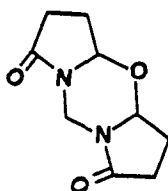


3 B :	Dioxo-(1,5) pyrrolidino-(2,1-C) oxazolidine....	p. 95
--------------	---	-------



3 C :	Cyclisation des acides N-arylméthyl pyroglutamiques.....	p. 96
--------------	--	-------

3 C Exp.	Partie expérimentale.....	p. 101
-----------------	---------------------------	--------



3 D :	Cyclisation de la méthylène bis N-(hydroxy-5 pyrrolidinone-2).....	p. 104
--------------	--	--------

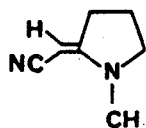
3 D Exp.	Partie expérimentale.....	p. 110
-----------------	---------------------------	--------

CHAPITRE 4 :

	Modification de la position 2 de l'acide pyroglutamique.....	p. 113
--	--	--------

4 A :	Pyrrolidinone modifiée en position 2.....	p. 119
--------------	---	--------

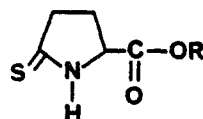
4 A1:	N-méthyl (α-cyano α-éthoxycarbonyl méthylène)-2 pyrrolidine.....	p. 119
--------------	--	--------



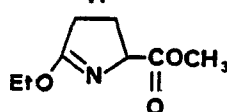
4 A2:	Spectre rmn de la N-méthyl (α-cyano α-éthoxycarbonyl méthylène)-2 pyrrolidine.....	p. 119
--------------	--	--------

4 A3:	Réactivité de la N-méthyl (α-cyano α-éthoxycarbonyl méthylène)-2 pyrrolidine.....	p. 116
--------------	---	--------

4 B :	Esters pyroglutamiques modifiés en position 2..	p. 119
--------------	---	--------

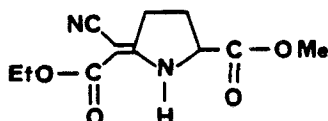


4 B1:	Activation de la position 2 du pyroglutamate de méthyle.....	p. 119
--------------	--	--------



4 B1a:	Synthèse du thioxo-2 prolinatate de méthyle.....	p. 119
---------------	--	--------

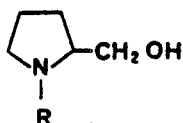
4 B1b:	Synthèse des iminoéthers pyroglutamiques.....	p. 120
---------------	---	--------



4 B2:	Réactions des iminoéthers pyroglutamiques.....	p. 121
--------------	--	--------

4 Exp.	Partie expérimentale.....	p. 122
---------------	---------------------------	--------

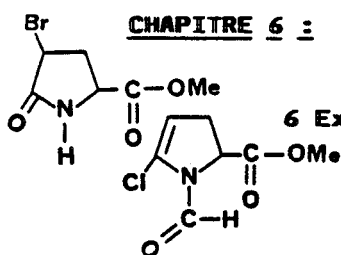
CHAPITRE 5 :



5 Exp.	Partie expérimentale.....	p. 130
---------------	---------------------------	--------

Réduction du carbonyle en position 2 et du groupe alkoxy-carbonyle en position 5 des esters pyroglutamiques.....	p. 126
--	--------

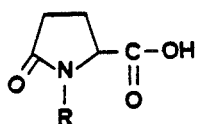
CHAPITRE 6 :



6 Exp.	Partie expérimentale.....	p. 136
---------------	---------------------------	--------

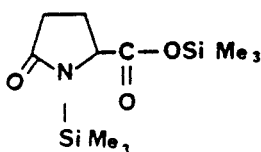
Essais d'introduction d'un groupe réactif en position 3 des dérivés pyroglutamiques.....	p. 131
--	--------

CHAPITRE 7 :



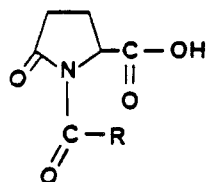
7 A :	Acides pyroglutamiques N-substitués.....	p. 139
--------------	--	--------

7 A1:	Acides N-alkyl et N-aryl pyroglutamiques.....	p. 139
--------------	---	--------



7 A2:	Acides N-acyl pyroglutamiques.....	p. 141
--------------	------------------------------------	--------

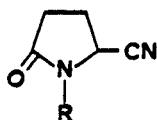
7 A2a:	Silylation de l'acide pyroglutamique.....	p. 141
---------------	---	--------



7 A2b:	Acylation des acides pyroglutamiques silylés.....	p. 142
---------------	---	--------

7 A Exp.	Partie expérimentale.....	p. 146
-----------------	---------------------------	--------

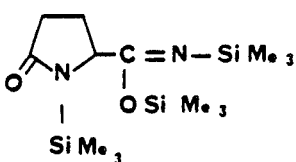
7 B :	Nitriles pyroglutamiques.....	p. 151
--------------	-------------------------------	--------



7 B1:	Intérêt des nitriles pyroglutamiques.	p. 151
--------------	---------------------------------------	--------

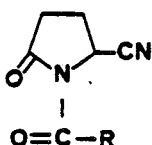
7 B2:	Synthèse des nitriles pyroglutamiques.	p. 152
--------------	--	--------

7 B2a:	Synthèse de nitriles à partir de dérivés silylés.....	p. 153
---------------	---	--------



7 B2b:	Synthèse des nitriles pyroglutamiques à partir de dérivés silylés.....	p. 154
---------------	--	--------

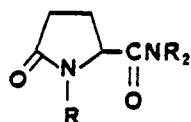
7 B3:	Réactivité du nitrile N-triméthylsilyl pyroglutamique.....	p. 155
--------------	--	--------



7 B4:	Propriétés phytosanitaires des nitriles pyroglutamiques.....	p. 155
--------------	--	--------

7 B Exp. Partie expérimentale..... p. 156

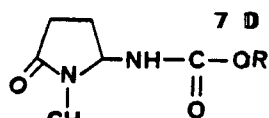
7 C : Amides pyroglutamiques..... p. 159



7 C1: Réactions des esters pyroglutamiques avec les amines..... p. 159

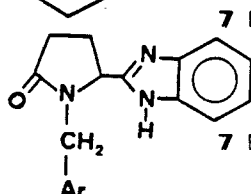
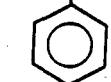
7 C2: Réactions des hydrazides pyroglutamiques..... p. 160

7 C Exp. Partie expérimentale..... p. 162



7 D : N-(benzyl-1 pyrrolidinone-2 yl-5) carbamate de méthyle..... p. 166

7 D Exp. Partie expérimentale..... p. 168

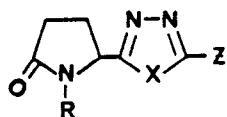


7 E : (N-arylméthyl pyrrolidinone -2 yl-5) benzimidazole-2..... p. 169

7 E Exp. Partie expérimentale..... p. 171

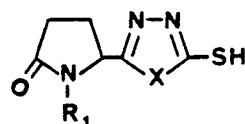
7 F : Pyrrolidinone-2 yl-5 azoles..... p. 173

7 F1: Propriétés pharmaceutiques et phytosanitaires des azoles..... p. 173



7 F2: (N-benzyl pyrrolidinone-2 yl-5)-2 méthyl-5 oxadiazole-1,3,4..... p. 177

7 F2 Exp. Partie expérimentale..... p. 181

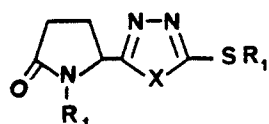


7 F3: Azoles thiones substitués par un groupe lactame..... p. 182

7 F3a: Synthèse d'azoles thiones à partir de sulfure de carbone.. p. 182

7 F3b: Synthèse d'azoles à partir d'acyl thiosemicarbazides..... p. 183

7 F3 Exp. Partie expérimentale..... p. 186



7 F4: Réactions des (pyrrolidinones-2 yl-5) azoles thiones..... p. 191

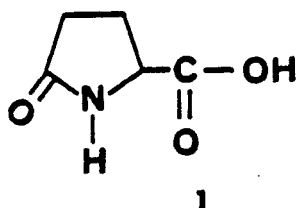
7 F4a: Thioéthers..... p. 191

7 F4b: Sulfones..... p. 193

7 F4 Exp. Partie expérimentale..... p. 194

7 F5:	Réactions des oxadiazoles avec les amines.....	p. 199
7 F5 Exp.	Partie expérimentale.....	p. 202
<u>CHAPITRE 8 :</u>	Caractéristiques spectrales des dérivés pyroglutamiques.....	p. 204
8 A :	Composés comportant le groupe N-CH ₂ -X.....	p. 205
8 B :	Déplacement chimique de l'hydrogène angulaire H ₅	p. 206
8 C :	Composés particuliers.....	p. 207
8 C1:	Dérivés de l'acide N-acétoacétyl pyroglutamique.....	p. 207
8 C2:	Dérivés pyroglutamiques N-silylés....	p. 208
8 C3:	Dérivés N-acyl pyroglutamiques; diastéréoisomérisation.....	p. 209
8 D :	Spectres ultra-violet de quelques composés.....	p. 214
	Conclusion.....	p. 217
	Bibliographie et notes.....	p. 218
	Liste des principaux modes opératoires.	
	Tableaux des rendements et propriétés physiques.	
	Tableaux des propriétés pharmaceutiques et phytosanitaires.	
	Emplacement dans le texte des dérivés pyroglutamiques cités: fait l'objet d'un fascicule séparé.	

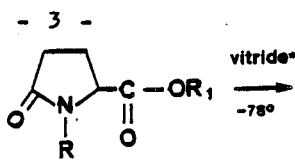
INTRODUCTION



Parmi les composés naturels, l'acide pyroglutamique (1) présente de l'intérêt à plusieurs titres: on le trouve en quantités souvent importantes dans de très nombreuses végétaux [1 à 4], c'est un régulateur de croissance de certaines plantes [5]. Il participe également à la biologie des mammifères, donc de l'homme [6,7]. Enfin, sa présence dans des peptides hypotenseurs du venin de certains serpents a suscité depuis quelques années un intérêt considérable pour ses dérivés [8 à 10].

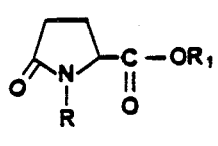
Un des plus importants fabricants de l'acide pyroglutamique est la firme **UCIB**, (Usines Chimiques d'Ivry la Bataille), qui tient à jour une documentation bibliographique contenant actuellement plus de 600 références [11].

[39]

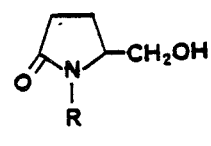


vitride*
-78°

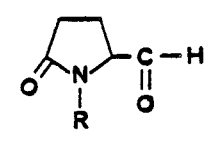
[40.41]



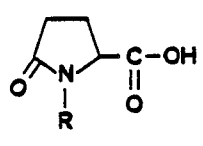
NaBH₄



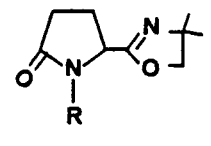
oxydant



[42.43]



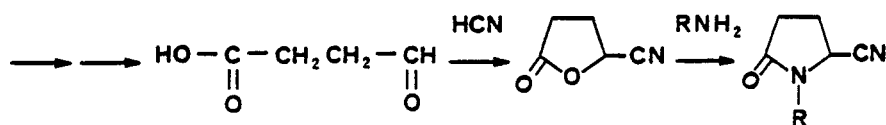
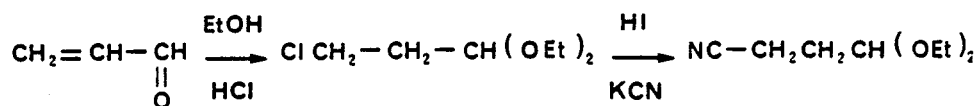
→



1) NaBH₄
2) H⁺

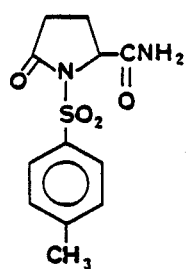
* Vitride: (CH₃O-CH₂-CH₂-O)₂AlH₂Na

- Les nitriles pyroglutamiques (11) sont obtenus par une synthèse totale, dont deux étapes nécessitent l'acide cyanhydrique [44 à 46]; la déshydratation de l'amide N-tosyl pyroglutamique (12) fournit le nitrile correspondant (13), [47].

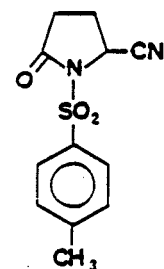


RNH₂ = NH₃, CH₂NH₂ etc

11

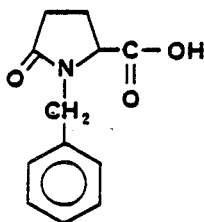


+ POCl₃ + Py →

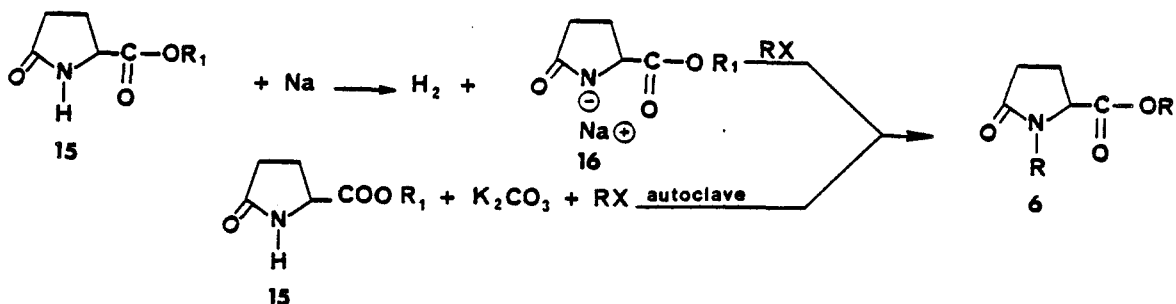


- De nombreux dérivés N-substitués ont été préparés:

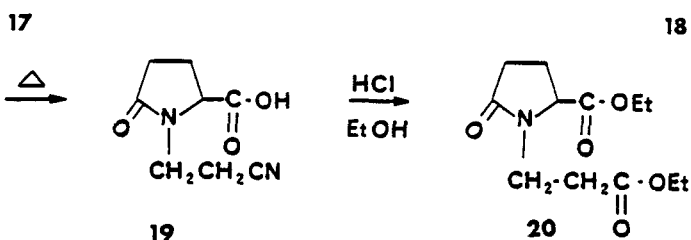
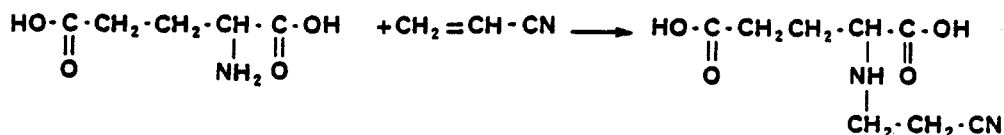
. L'acide N-benzyl pyroglutamique (14) a été utilisé, mais sa synthèse n'est pas décrite [48].



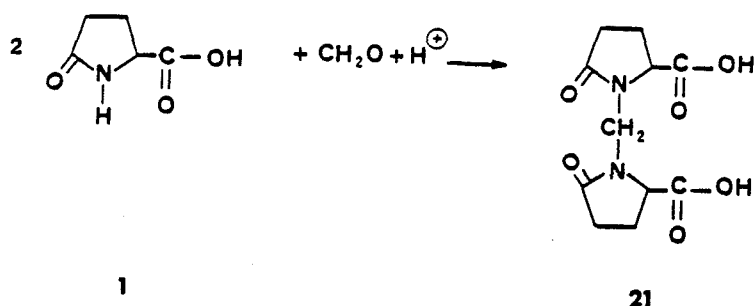
. Les composés N-substitués **6** sont principalement obtenus par l'action de réactifs halogènes sur le dérivé sodé des esters pyroglutamiques (**16**), [49 à 57], ou encore en travaillant sous pression, en présence de carbonate de potassium [55,56]:



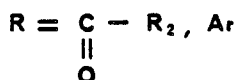
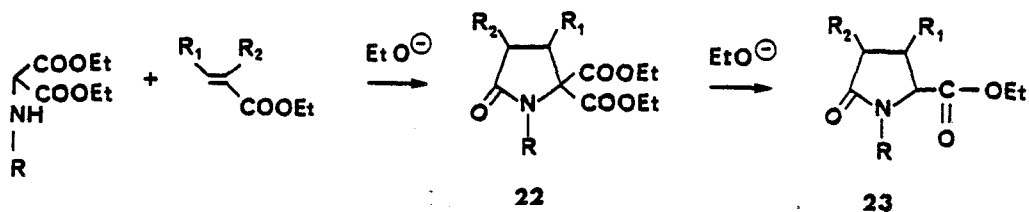
. L'addition de l'acrylonitrile sur l'acide glutamique (**17**) suivie de cyclisation, conduit à l'acide N-(cyano-2 éthyl) pyroglutamique (**19**), qui peut être transformé en diester (**20**), [22,57 à 60]:



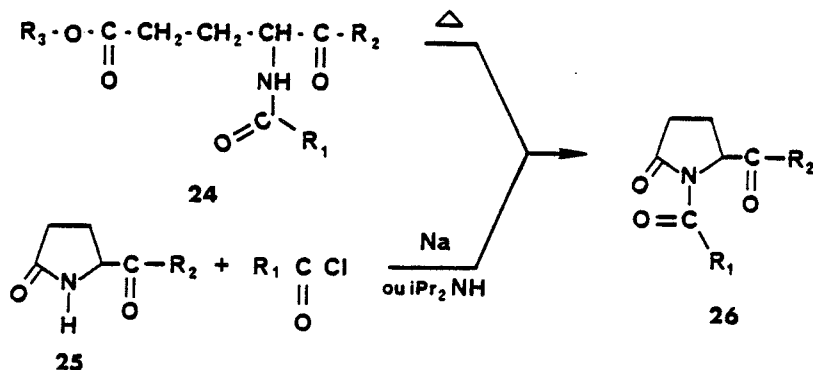
. La condensation de l'acide pyroglutamique (**1**) avec le formol en milieu acide fournit de l'acide N,N'méthylène bis pyroglutamique (**21**), [61 à 69]:



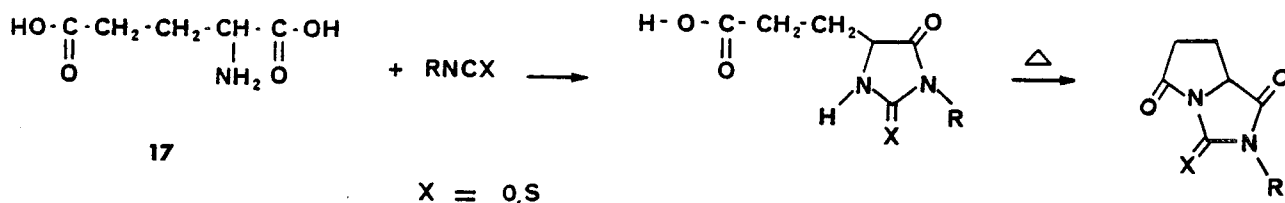
. Les dérivés N-substitués sont aussi accessibles par synthèse totale, en faisant réagir des amino malonates avec des éthyléniques polarisés [70 à 72]; cette méthode est la seule décrite permettant d'obtenir des esters pyroglutamiques substitués en position 3,4 ou 5 (**23**), [73 à 80]:



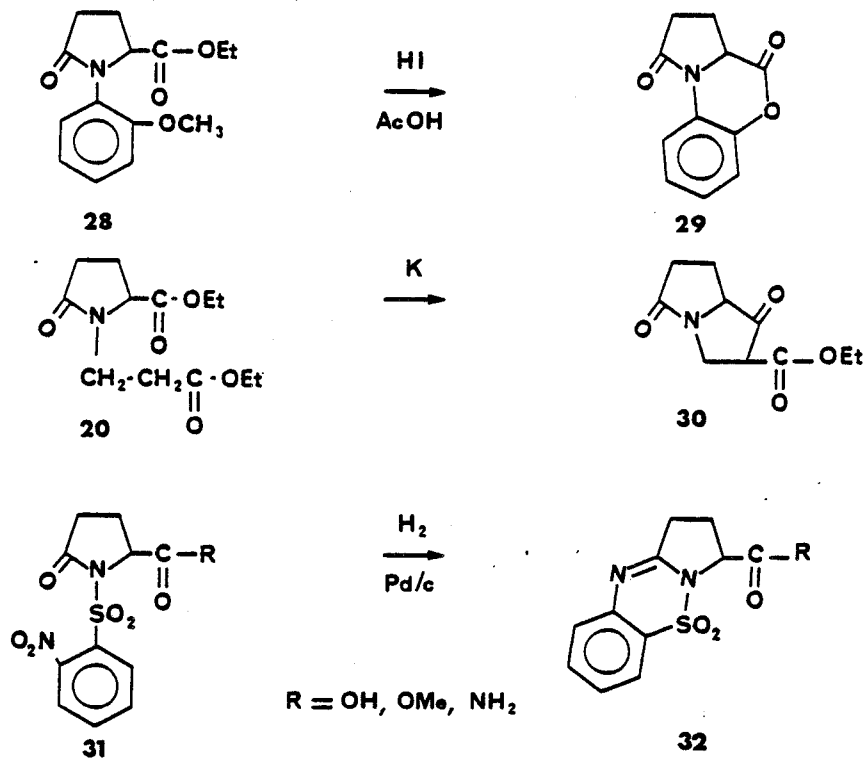
- Les produits N-acylés (26) sont obtenus soit par cyclisation des acides N-acyl glutamiques (24), soit par condensation des chlorures d'acides avec les dérivés pyrrolutamiques (25), en présence de sodium ou de diisopropyl amine [25,81 à 83]:



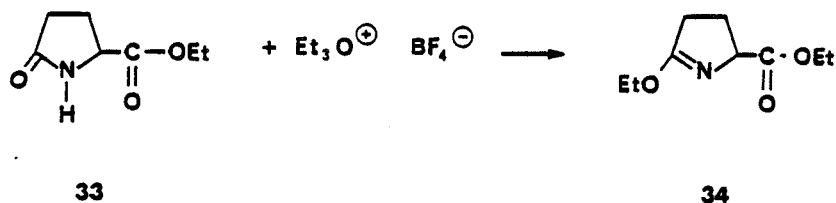
- La réaction des isocyanates ou isothiocyanates avec l'acide glutamique (17) conduit, en deux étapes, aux hydantoïnes bicycliques (27) [84 à 88]:



- Certains dérivés N-substitués peuvent être cyclisés soit par réaction avec la fonction acide [53,72,89 à 93], soit en utilisant le groupe carbonyle lactame [94], par exemple 29,30,32:



- La fonction lactame des esters pyroglutamiques peut être transformée en imino éther **34** [89,95 à 98]:



Nous venons de montrer que l'acide pyroglutamique et ses dérivés avaient été relativement peu étudiés d'un point de vue chimique; sur le plan pharmaceutique, en revanche, de nombreuses études ont été conduites, et plusieurs produits pharmacologiquement actifs ont été obtenus; les propriétés de ces composés dépendent en particulier de la nature de la chaîne latérale du dérivé pyroglutamique (acide, ester, amide); quelques unes des applications trouvées pour ces molécules sont rassemblées dans le tableau 1:

TABLEAU 1

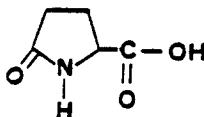
PROPRIETES PHARMACEUTIQUES DES DERIVES PYROGLUTAMIQUES

Fonction Chimique	Application Pharmaceutique Possible	Référence
ESTER	Vasodilatateur	99
	Cosmétologie	100
	Analgésiques	56
	Anticancéreux	48
ACIDE	Anti-inflammatoire	101
AMIDE	Sédatifs-antidépresseurs	102 - 103
	Antiparkinsoniens	104 - 105
	Anticonvulsants	23
	Antiglycémiant	24 - 106
	Stimulant central et analgésique	30
	Inhibiteur de la monoamine oxydase,	26
	dépourvu d'effet stimulant central	
AMIDES N ₁ BENZOYLES	Traitement des ulcères	97
AMIDES (amidines sur le cycle lactame)	Antimicrobiens, Antiviraux	96
(composé N° 79)		107 à 110

B) ORIENTATIONS ET MOTIVATIONS DE NOS RECHERCHES PERSONNELLES

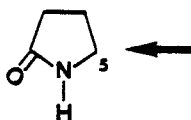
Notre étude a pour but principal l'obtention de produits à usages pharmaceutiques ou phytosanitaires à partir de l'acide pyroglutamique, et, comme but secondaire, l'étude des propriétés chimiques des dérivés de cet acide. Nous avons été guidés par les considérations suivantes:

- La structure de base pyroglutamique est "biologiquement compatible", on peut donc l'utiliser pour véhiculer des groupes actifs à l'intérieur de l'organisme.



1

- De nombreux lactames présentent des propriétés pharmaceutiques. On peut espérer moduler cette activité en les substituant en position 5 par différents groupements.

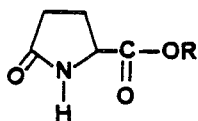


35

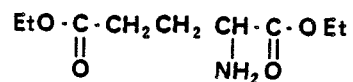
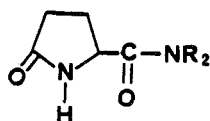
Pour la présentation de nos résultats, les différentes fonctions étudiées seront regroupées selon leur position sur le cycle pyroglutamique.

CHAPITRE I

MATIERES PREMIERES.



15



39

Les méthodes de synthèse des quelques dérivés glutamiques et pyroglutamiques nécessaires à notre étude sont généralement décrites dans la littérature; nous les résumons dans les pages suivantes:

- Les esters pyroglutamiques **15** sont obtenus selon les procédés de Breda [12]: injection de méthanol dans l'acide pyroglutamique **1** à 160° pour le pyroglutamate de méthyle (**36**), et estérification avec élimination azéotropique de l'eau formée pour les autres esters pyroglutamiques; la purification du pyroglutamate de benzyle (**37**), [20] est difficile, car il se décompose partiellement lors de la distillation, et cristallise seulement en partie. On peut cependant l'utiliser non cristallisé après avoir vérifié sa pureté par rmn.

Bien que son utilisation soit plusieurs fois décrite, nous n'avons connaissance que de deux méthodes de synthèse du pyroglutamate de tertio-butyle (**38**):

. L'une est la cyclisation du glutamate de tertio-butyle [21],

. l'autre consiste en une transestérification entre l'acide pyroglutamique et l'acétate de tertio-butyle en présence d'acide perchlorique [17].

Nous l'avons obtenu par réaction entre l'acide pyroglutamique et l'isobutène, avec 25% de rendement, et par condensation entre le pyroglutamate de triéthyl ammonium et le chlorure de tertio-butyle, avec 35% de rendement.

- Le glutamate de diéthyle (**39**) est obtenu par réaction entre l'acide glutamique, l'éthanol et le chlorure de thionyle, en modifiant légèrement la méthode de Hamphlett [111].

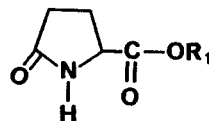
- Le pyroglutamide (**40**) est obtenu à partir de pyroglutamate de méthyle (**36**) et d'ammoniac, ce qui donne un meilleur rendement (97,5%) que l'action de l'ammoniaque concentré (75%), [31].

- Nous avons synthétisé le pyroglutamyl hydrazide (**41**) par action de l'hydrate d'hydrazine sur le pyroglutamate de méthyle (**36**), [31 à 38]. Le point de fusion que nous avons observé (147°) est nettement différent de celui de la littérature (107 à 115°) [31, 112]. Il est possible que nous ayons obtenu une meilleure pureté après deux recristallisations, car la plupart des fractions de précipitation du produit brut ont un point de fusion de 117°; il se peut aussi que l'hydrate à 2,5 H₂O dont nous avons mis l'existence en évidence, ait été obtenu par les auteurs précédents. De plus l'étude par chromatographie liquide en phase inverse montre que tous ces produits, même soigneusement purifiés contiennent une faible quantité d'une impureté qui est probablement le dihydrazide glutamique [31, 38]. Tous ces produits ont des spectres ir identiques. Il est probable que l'existence de plusieurs isomères optiques du pyroglutamyl hydrazide (**41**) explique aussi ces différences entre les points de fusion. L'analyse élémentaire de cet hydrazide est correcte et il se comporte normalement en synthèse.

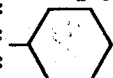

Les principales caractéristiques des esters précédents sont réunies dans le tableau suivant :

TABLEAU 2

PROPRIETES PHYSIQUES DES ESTERS PYROGLUTAMIQUES



15

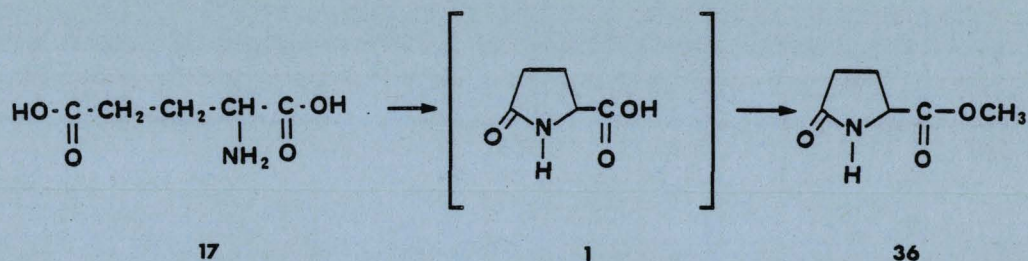
N°	R ₁	Rendement %	Méthode : voir partie expérimentale	E °C (mm Hg)	F °C	ir (cm ⁻¹)		rmn (ppm) H ₅
						N-H	C = O	
36	-CH ₃	78	A	135 (0,3)	21-23	3350 - 3250	1735 - 1690	4,32
33	-CH ₂ -CH ₃	89	B	143 (0,2)	52-54	3190 - 3080	1730 - 1700	4,20
	-CH(CH ₃) ₂	75	B	112 (0,1)	60-62	3350 - 3250	1720 - 1690	4,27
	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	85	B	145 (0,4)		3350 - 3240 - 3100	1735 - 1700	4,30
	-CH ₂ -CH=CH ₂	46	B		96	3230 - 3130	1735 - 1695 - 1660	4,28
	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	90	B	160 (0,2)	29	3340 - 3200 - 3080	1740 - 1695	4,41
38	-C(CH ₃) ₃	25	C		109-110	3240 - 3110	1730 - 1700 - 1675	4,20
	idem	35	D					
	-(CH ₂) ₄ -CH ₃	92	B	151 (0,2)		3350 - 3250	1740 - 1700	4,30
	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	82	B	162 (0,3)		3350 - 3240	1735 - 1700	4,28
		58	B	190 (0,2)	54 - 58	3210 - 3100	1735 - 1700 - 1660	4,22
37	-CH ₂ - 	35	A	185 (0,1)	50 - 52	3400 - 3170 - 3080	1735 - 1670	4,32
	idem	59	D					

PARTIE EXPERIMENTALE

INDICATIONS GENERALES

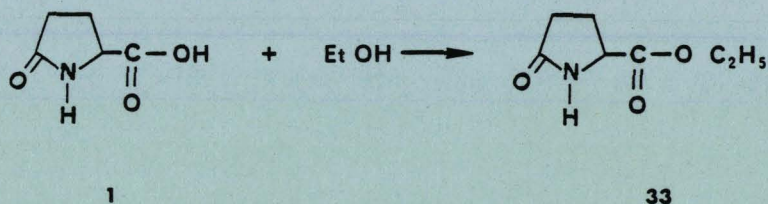
Les spectres ir ont été enregistrés sur un appareil "Perkin Elmer 398", les spectres uv l'ont été sur un "Beckman uv 5240" et ceux de rmn sur un "Hitachi Perkin Elmer R-600" ou sur "Jeol 60", à 60 MHz, avec le tétraméthylsilane comme référence interne. Les points de fusion ont été mesurés sur bloc Maquenne. Les micro-analyses ont été réalisées par le service central de micro-analyse du C.N.R.S.

Pyroglutamate de méthyle (36): méthode A



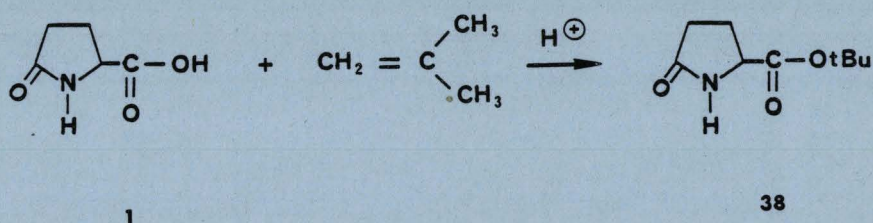
On déshydrate 7600 g (51,7 moles) d'acide glutamique (17) à 150-160°. Lorsque la distillation d'eau est à peu près terminée, on chauffe à 190° pendant 30 mn pour racémiser l'acide pyroglutamique formé (1), laisse redescendre la température à 160°, ajoute 10 g d'acide paratoluène sulfonique hydraté et injecte dans le mélange fondu, en conservant la température à 160° et en distillant le méthanol en excès et l'eau formée, 8.000 ml (198 moles) de méthanol. On obtient 78% de pyroglutamate de méthyle (36), $E_{0,3} = 145^\circ$, $F = 21-23^\circ$; ir (film) $\nu \text{ cm}^{-1}$: 3350-3250 (N-H), 1735 (C=O ester), 1690 (C=O lactame), 1220 (C-O); rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 2,1 à 2,8 (multiplet, 4H), 3,76 (singulet, 3H), 4,10 à 4,45 (multiplet, 1H), 7,64 (singulet, 1H).

Pyroglutamate d'éthyle (33): méthode B



Un soxhlet de 300 ml, garni de couches alternées de laine de verre et de carbure de calcium, est monté sur un ballon contenant 221 g (1,71 moles) d'acide pyroglutamique (1), 500 ml d'éthanol, 5 g d'acide paratoluène sulfonique et 100 ml de toluène. On chauffe à reflux pendant 3 jours (jusqu'à la fin du dégagement d'acétylène), filtre le précipité éventuel, évapore et distille. On obtient 89% de pyroglutamate d'éthyle (33), $E_{0,2} = 141-143^\circ$; ir (nujol) $\nu \text{ cm}^{-1}$: 3190-3080 (NH), 1730 (C=O ester), 1700 (C=O lactame), 1240 (C-O); rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 1,3 (triplet, $j = 7,5 \text{ Hz}$, 3H), 1,95 à 2,7 (multiplet, 4H), 4,18 (quadruplet, $j = 7,5 \text{ Hz}$, 2H), 4 à 4,5 (multiplet, 1H), 7,3 (singulet, 1H).

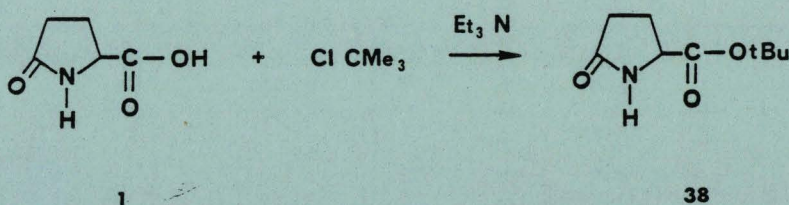
Pyroglutamate de tertiobutyle (38): méthode C



On suspend 200 g (1,55 moles) d'acide pyroglutamique (1) dans 560 ml de dioxane sec, additionne lentement, sous agitation magnétique, 75 ml d'acide sulfurique concentré; l'acide pyroglutamique se dissout. On fait barboter dans le mélange chaud, pendant 1 heure, de l'isobutylène, à refus. Après une nuit d'agitation à température ambiante, on recommence l'addition de gaz pendant une heure, et laisse 5 jours sous agitation. On introduit alors, très lentement, 250 ml d'eau glacée saturée de carbonate de potassium, filtre le précipité et extrait 10 fois avec 200 ml de chlorure de méthylène, sèche la solution et évapore; le résidu est rincé à l'éther. On obtient 25% de pyroglutamate de tertiobutyle (38), F= 109-110°; ir (nujol) ν cm⁻¹: 3240-3110 (N-H), 1730 (C=O ester), 1700-1675 (C=O lactame); rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 1,45 (singulet, 9H), 2,2 à 2,5 (multiplet, 4H), 4 à 4,3 (multiplet, 1H), 6,9 à 7,4 (singulet, 1H, disparaît par addition d'oxyde de deutérium).

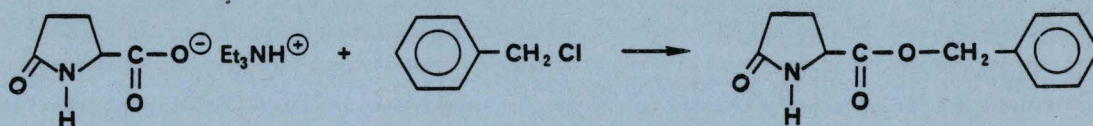
Le rendement est nul si on catalyse la réaction par 5 g d'acide sulfurique ou de résines H⁺IR 120.

Pyroglutamate de tertiobutyle (38): méthode D



On dissout 258 g (2 moles) d'acide pyroglutamique I dans 400 ml de tétrahydrofurane et 253 g (2,5 mole) de triéthylamine. On chauffe au bain d'huile à 70° et additionne 231 g (2,5 moles) de chlorure de tertiobutyle, et laisse une semaine à reflux. On additionne 100 ml d'eau, évapore les solvants et extrait au chlorure de méthylène. On obtient 35% de pyroglutamate de tertiobutyle (38) identique à celui obtenu avec la méthode C.

Pyroglutamate de benzyle (37): méthode D



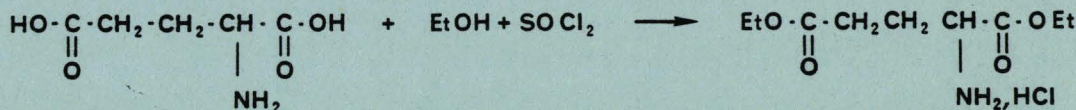
37

On procède de la même manière que pour le pyroglutamate de tertibutyle (38) (méthode D) avec un équivalent de chlorure de benzyle, dans l'acétone. Le produit est distillé avec une très courte colonne chauffée. Rendement: 59%, $E_{D,1} = 185^\circ$, $F = 50-52^\circ$ (éther); ir (nujol) ν cm^{-1} : 3400-3170-3080 (N-H), 1735 (C=O ester), 1670 (C=O lactame), 1600 et 1500 (C=C), 1185 (C-O); rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 2,1 à 2,7 (multiplet, 4H), 4 à 4,5 (multiplet, 1H), 5,14 (singulet, 2H), 6,79 (singulet, 1H), 7,31 (singulet, 1H).

Il faut très soigneusement sécher la solution organique contenant le produit, car il a tendance à former de hydrates qui se décomposent en partie lors de la distillation.

Anal. Calculé pour $C_{12}H_{13}NO_3 \cdot H_2O$: C, 60,75; H, 6,37; N, 5,91; O, 26,96.
 Trouvé: C, 61,15; H, 6,24; N, 6,05; O, 26,34.

Glutamate de diéthyle (39):



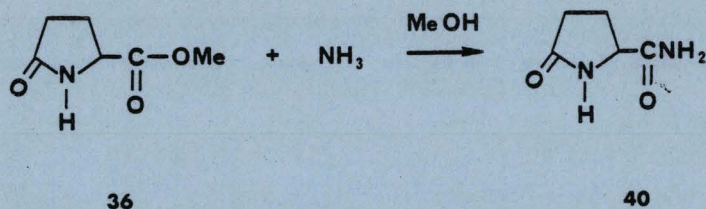
17

39

On additionne lentement, et en refroidissant à l'aide d'un bain d'eau froide, 200 ml (2,78 moles) de chlorure de thionyle à une suspension agitée de 147 g (1 mole) d'acide glutamique (17) dans 800 ml d'éthanol. Après une nuit d'agitation à température ambiante, les solvants sont évaporés presque à sec, le résidu additionné de toluène et le mélange gardé à 0° pendant une nuit. Le produit obtenu est lavé au toluène. Les filtrats sont de nouveau évaporés et additionnés de toluène. On obtient au total un rendement de l'ordre de 85% en chlorhydrate de glutamate de diéthyle (39), $F = 115-117^\circ$.

On additionne de la triéthylamine à une suspension du chlorhydrate précédent dans l'éther anhydre, filtre le chlorhydrate de triéthylamine et le lave à l'éther. On obtient, après évaporation des solvants, un rendement presque quantitatif de glutamate de diéthyle (39).

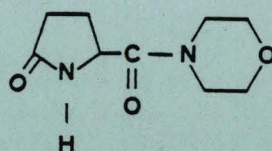
Pyroglutamide (40):



Un ballon de 4000 ml est chargé successivement avec 450 g (3,66 moles) de pyroglutamate de méthyle (36), 1300 ml de méthanol et 5 g de dl pyroglutamide (40). On le munit d'une forte agitation magnétique et le garde à température ambiante avec un bain marie d'eau. On fait barboter de l'ammoniac jusqu'à saturation (1h 30); après une demi heure, la pyroglutamide commence à précipiter d'une manière non exothermique (en l'absence des 5 g de pyroglutamide initiale, la précipitation se produit en fin de réaction, d'une manière exothermique). On obtient, après filtration, 298 g de dl pyroglutamide (40), que l'on rince avec de l'éther contenant 5% de méthanol. Le rendement est de 74,6% en dl pyroglutamide (40), F = 222°-224°.

Après évaporation des solvants organiques, on obtient 91 g (22,8%) de l pyroglutamide (40), F = 160°-172°. Le rendement total en amide est de 97,4%; ir (nujol) ν cm⁻¹: 3340-3220 (N-H), 1690 (C=O); rmn (oxyde de deutérium) δ ppm: 1,8 à 2,8 (multiplet, 4H) 4,15 à 4,40 (multiplet, 1H).

Pyroglutamoyl morpholine (131):

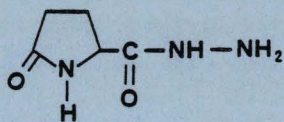


131

On chauffe à reflux pendant 48 h un mélange de 125 g (0,874 mole) de pyroglutamate de méthyle (36), 150 g (1,750 mole) de morpholine et 5 ml d'acide chlorhydrique. Après évaporation de l'excès de morpholine on ajoute un peu d'alcool; les cristaux obtenus sont lavés à l'éther et le produit recristallisé dans l'alcool; on obtient 83% d'amide 131, F = 165-166°; ir (nujol) ν cm⁻¹: 3280 (N-H), 1685 (C=O lactame), 1635 (C=O amide); rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 1,7 à 2,7 (multiplet, 4H), 3,3 à 3,8 (multiplet, 8H), 4,3 à 4,7 (multiplet, 1H), 7,28 (singlet, 1H).

Anal. Calculé pour C₉H₁₄N₂O₃: C, 54,53; H, 7,12; N, 14,14; O, 24,22.
 Trouvé: C, 54,18; H, 7,06; N, 14,06; O, 24,09.

Pyroglutamyl hydrazide (41):



41

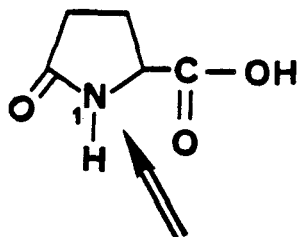
On additionne 175 ml (3,54 moles) d'hydrate d'hydrazine à 98% à un mélange de 492 g (3,44 moles) de pyroglutamate de méthyle (36) dans 1000 ml d'éthanol absolu, et porte à reflux pendant 5 heures sous agitation. On laisse reposer jusqu'à cristallisation, filtre et recristallise dans l'éthanol absolu. Le rendement de réaction est de 89%; celui de recristallisation est de 83%; F= 147°; ir (nujol) ν cm^{-1} : 3240 (N-H), 1685 (C=O); rmn (oxyde de deutérium) δ ppm: 1,8 à 2,7 (multiplet, 4H), 4 à 4,5 (multiplet, 1H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$: C, 41,95; H, 6,34; N, 29,36; O, 22,36.
Trouvé: C, 42,12; H, 6,40; N, 28,96; O, 22,80.

Ce produit forme facilement un hydrate (F= 117°):

Anal. Calculé pour $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2,5 \text{H}_2\text{O}$: C, 31,91; H, 7,50; N, 22,33; O, 38,26.
Trouvé : C, 32,03; H, 7,45; N, 22,16; O, 37,55.

CHAPITRE 2



DERIVES DE SUBSTITUTION EN POSITION 1 DE LA STRUCTURE PYROGLUTAMIQUE.

L'acide pyroglutamique (1) est un lactame non substitué en position 1. A partir de cette structure, nous avons préparé plusieurs dérivés N-substitués, dont nous allons tout d'abord justifier le choix en comparant leur formule à celle de différents lactames de structure proche, pharmaceutiquement actifs, et nous résumerons les résultats des tests pharmaceutiques ou phytosanitaires que nous avons fait réaliser sur certains de ces produits [121,122,139]; nous décrivons ensuite les différentes méthodes de synthèse que nous avons adoptées pour ces composés, ainsi que les limites de ces méthodes.

2 A : COMPARAISONS AVEC LES LACTAMES DE LA LITTERATURE, ET RESULTATS DES TESTS D'ACTIVITE BIOLOGIQUE.

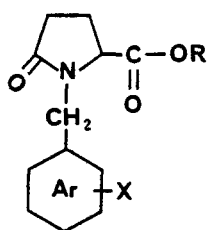
2A 1 : SUBSTITUANT ARYL OU ARYLMETHYLE EN POSITION 1.

Lors du choix des produits de ce groupe, nous avons fait l'hypothèse que le remplacement de la liaison N-Ar par un groupe méthylène (N-CH₂-Ar) (produit **42**) conserverait l'activité herbicide et fongicide des composés de comparaison (tableau 3), et que le groupe acide en position 5 permettrait une pharmacomodulation.

La première partie de cette hypothèse n'a pas encore été vérifiée car seul un produit (**43**) possédant l'enchaînement N-CH₂-Ar a subi les tests fongicides (résultats négatifs); la deuxième partie de l'hypothèse a reçu un début de vérification, car le produit **44**, possédant une fonction ester en position 5, présente des propriétés fongicides.

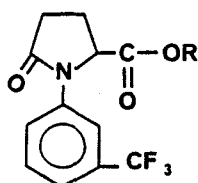
L'examen du tableau 3 montre aussi que les propriétés anti-inflammatoires sont à rechercher pour les différents acides synthétisés. Cette hypothèse n'a pas été vérifiée pour les deux acides qui ont subi ce test.

Composés synthétisés

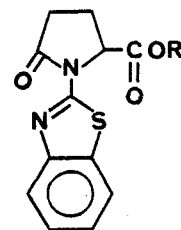


42 R = H, Me, Et

X = H, Me, Cl, Br, CF₃, OMe



44 R = Et



45 R = H

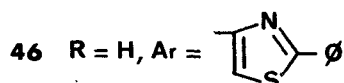
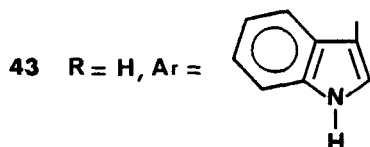
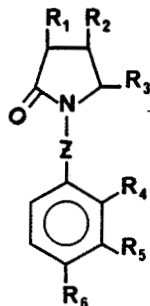


TABLEAU 3

PROPRIETES PHARMACEUTIQUES ET PHYTOSANITAIRES DE N-ARYL ET N-ARYLMETHYL LACTAMES



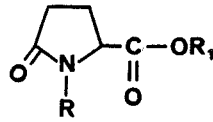
Substituant R*	Z	Propriétés	Référence
R ₂ = COOH	simple liaison	herbicides	113
Ar: 124 substitutions différentes			
R ₄ , R ₅ , R ₆ = H, Me, Cl, Br	simple liaison	fongicides	114
R ₁ , R ₂ , R ₃ = H, Me	CH ₂ , CHR CH-φ	herbicides	115
R ₄ = OMe			
R ₄ = C-φ O	simple liaison	anti-convulsant	116
R ₆ = Cl			
R ₆ = SO ₂ NH ₂	simple liaison	anti-épileptique	117
R ₅ } R ₆ }	simple liaison	anti-inflammatoire	118
R ₄ } R ₅ }	simple liaison	anti-inflammatoire	119
	CH-COOH	anti-inflammatoire	120
R ₃ = COOH	CH-COOH	anti-inflammatoire	101

* Quand Rx n'est pas indiqué dans le tableau, il faut le remplacer par H.

Parmi nos produits, ceux qui ont été testés présentent les propriétés suivantes:

TABLEAU A

PROPRIETES PHARMACEUTIQUES D'ESTERS ET D'ACIDES N-ARYL ET N-ARYLMETHYL PYROGLUTAMIQUES



6

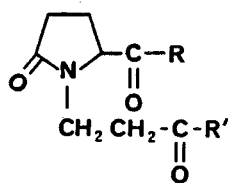
		PROPRIETES	
N°	R	R ₁	
			Fongicide: autres propriétés (référence 121) (référence 122)
			tests in-vitro:
44		Et	Phytophora infestans 41% (0,25 g/l) 88% (1 g/l) Botrytis cinerea 47% (0,25 g/l) Collectotrichum 31% (0,25 g/l) lindemuthianum Rhizoctonia solani 25% (0,25 g/l) Sclérotinia sclérotiorum 23% (0,25 g/l) Tests in-vivo: inactif sur l'oïdium du blé (1 g/l)
45		H	Inactif à 0,25 g/l dans les tests in-vitro:
43		H	Inactif à 0,25 g/l dans les tests in-vitro: faible action anti-oedémateuse non anti inflammatoire
46			non anti inflammatoire

Résultats obtenus par d'autres chercheurs:

Alors que nous avons terminé notre étude sur le sujet (1975) [123,124], un brevet de la firme Ferlux (1976) [125] est paru, décrivant les mêmes acides et esters N-arylméthyl pyroglutamiques 42 que nous. Ces produits possèdent de remarquables propriétés normolipémiantes, psychosédatives, analgésiques et cardiovasculaires.

2A 2 : SUBSTITUANT $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}$ EN POSITION 1.

Composés synthétisés



R = OH, OEt, NH₂

R' = OH, CH₃

Composés de comparaison

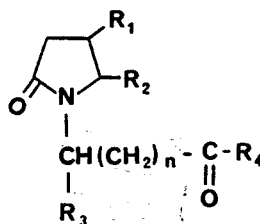


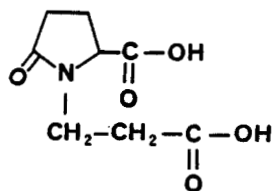
TABLEAU 4

PROPRIETES PHARMACEUTIQUES DE LACTAMES N-SUBSTITUES PAR UNE CHAÎNE $(\text{CH}_2)_n-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}$

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	Propriétés	Référence
H	H	∅	OH	0	anti inflammatoire	120
H	COOH	∅	OH	0	anti inflammatoire	101
∅	H	H	OMe	0	augmente la mémoire	126
H	H	CH ₂ CH ₂ OH	NH ₂	0	anti agressif augmente la mémoire	127
OH	H	H	NH ₂	0	augmente la mémoire	128
OH OMe OAc	H	H	NH ₂ NH-Et	0,1,2	augmente la mémoire	129-130
H	H	H	NH ₂	0	stimulant du système nerveux	131-132
H	H	H	NEt ₂	0	anti émétique	133
H	H	H	-NH] ₂	0	stimulant du système nerveux psychotrope	134-135
H, OH, R, X	H	H	NH-CH ₂] ₂	0	psychotrope	136
H, OH	H	H, Me	NH-Ar	0	vasodilatateur protecteur du cerveau	137-138

La comparaison entre les formules de nos produits et celles des composés représentés dans le tableau précédent, fait ressortir que:

- Le diacide **47** devrait subir des tests sur une action anti-inflammatoire possible.



47

- L'action des lactames sur le système nerveux est compatible avec:

- * l'absence de groupe OH en position 3
- * avec 1 ou 2 carbones entre l'azote et le groupe carbonyle de la chaîne
- * avec une fonction en bout de chaîne différente d'une fonction amide.

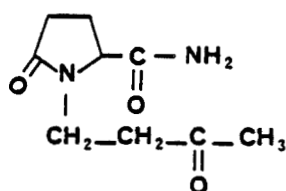
Il serait donc intéressant que les autres dérivés pyroglutamiques de ce groupe subissent des tests sur une action éventuelle sur le système nerveux.

Dans la pratique, seul l'amide **48** a été testé [139]:

. inactif dans les quatre tests hormonaux suivants:

- Corticoïde
- Androgène
- Oestrogène
- Progestatif

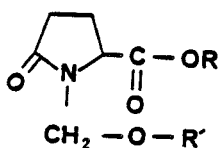
. faible action sédatrice.



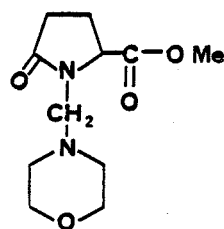
48

2A 3 : SUBSTITUANTS -CH₂-O-R et CH₂-NR₂ EN POSITION 1.

Composés synthétisés



49

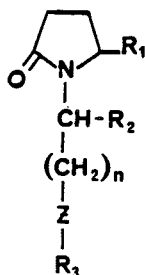


50

TABLEAU 5

PROPRIETES PHARMACEUTIQUES ET PHYTOSANITAIRES DE LACTAMES N-SUBSTITUES

PAR UNE CHAÎNE (CH₂)_n-Z-R



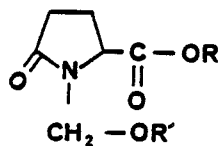
n	R ₁	R ₂	Z	R ₃	Propriétés	Référence
0	H	H	-NH]₂CO		Augmente la mémoire	140
			molécule doublée			
0	H, Me Et, Pr	H	N-C(=O)-CH₂Cl	Ar	Herbicides sélectifs	141
0	H	H	N-C(=O)-R' :R'=acide gras	Ar	Insecticides	142
1	Bu	H	O	SO₂ϕNHAc	Bactéricides	143
0	H	CH₃	O	R	Herbicides	144
0	H	H	O	SO₂ϕ	Intermédiaire pour agent biologique	145
0	H	H	O	CONHAr	Herbicides	146
0	COOEt	H	S	R -P(=S)-OEt	Insecticides et acaricides (faibles)	147

La comparaison entre les formules de nos produits et celles des composés représentés dans le tableau précédent fait ressortir que les propriétés à rechercher pour les dérivés pyroglutamiques indiqués, sont principalement du domaine phytosanitaire.

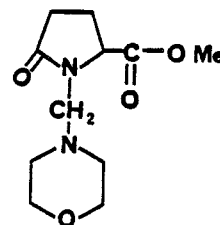
Les résultats des tests phytosanitaires effectués sur nos produits sont rassemblés dans le tableau suivant:

TABLEAU 6

PROPRIETES ANTIFONGIQUES DE DERIVES PYROGLUTAMIQUES N-SUBSTITUES PAR UNE CHAINE CH₂-Z-R



49



50

- 51 : R = H , R' = H
- 52 : R = Me , R' = H
- 53 : R = Me , R' = Me
- 54 : R = Me , R' = Ac

	:: Pourcentage d'inhibition / (concentration g/l)					
	51	52	53	54	50	
: Tests fongicide in-vitro [121]	51	52	53	54	50	
: Phytophthora infestans	35% (1g/l)	-	-	25% (2g/l)	-	
: Rhizoctania solani	30% (1g/l)	X	X	20% (1g/l)	X	
: Sclerotinia sclerotiorum	X	X	X	X	X	
: Botrytis cinerea	X	X	X	X	X	
: Fusarium roseum	62% (1g/l)	X	X	25% (1g/l)	X	
: Collectotrichum lindemuthianum	X	X	X	X	X	
: Test fongicide in-vivo [121]:						légère action
: Oidium du blé, à 1 g/l	X	X	-	X		à 1 g/l;
						peut être
						phytotoxique

X : inactif

- : non testé

L'activité fongicide des produits précédents, bien que faible dans les cas où elle est manifeste, est très sensible aux variations de structure. Il semble y avoir là une possibilité évidente de pharmacomodulation.

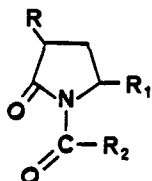
Il serait intéressant de vérifier la phytotoxicité du produit 50: les traces de nécrose remarquées sur les feuilles de blé lors du test contre l'oidium semblent indiquer une telle activité qui s'accorderait bien avec les propriétés des composés de comparaison.

2A 4 : ESTERS N-ACYL PYROGLUTAMIQUES.

Les N-acyl lactames sont des produits relativement peu connus. Le tableau 7 regroupe quelques propriétés présentes chez ces composés:

TABLEAU 7

PROPRIETES PHARMACEUTIQUES DE N-ACYL LACTAMES



R	R ₁	R ₂	Propriétés	Références
H	CNR ₂ O		Antiulcérien	83-148-149
H	H		Traitement de l'anorexie et de l'alcoolisme. -(ibid. avec une double liaison à l'intérieur du cycle lactame	150
OH	H		Augmentation de l'activité mentale	151
H	H		Facilite l'apprentissage de la mémoire	152-153
H	H	C ₁₂ H ₁₉ O	(Variotine) antibiotique	154
CH ₂ NR ₂	C ₅ H ₁₁	CH ₃	Antimicrobiens	155
H	C ₆ H ₁₃	CH ₃	Antimicrobien (gram positif et gram négatif)	156

La structure des deux derniers composés du tableau précédent ne pouvait manquer d'attirer notre attention lors d'une étude que nous avons entreprise en vue de rechercher des dérivés pyroglutamiques présentant des propriétés antimicrobiennes [157].

Ces deux composés sont en effet des N-acyl lactames possédant une chaîne lipophile en position 5. Les esters pyroglutamiques correspondants sont intéressants à étudier car il est possible de les rendre plus ou moins lipophiles et ainsi d'obtenir le maximum d'efficacité pour les produits.

D'autre part, certains dérivés des N-acyl amino esters sont décrits comme antifongiques (tableau 8).

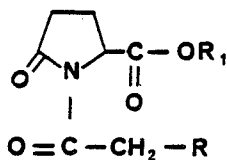
TABLEAU 8

EXEMPLES DE N-ACYL AMINO ESTERS ANTIFONGIQUES

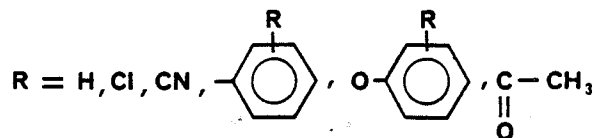
Composés	Références
$ \begin{array}{c} \text{Me} \\ \\ \text{CH}-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{Ar}-\text{N} \\ \\ \text{C}-\text{CH}_2\text{Cl} \\ \\ \text{O} \end{array} $	158
$ \begin{array}{c} \text{Me} \\ \\ \text{CH}-\text{C}-\text{OCH}_3 \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{Ar}-\text{N} \\ \\ \text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array} $	159
$ \begin{array}{c} \text{O} \\ // \\ \text{C} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{Ar} \\ \\ \text{C}-\text{CH}_2\text{Cl} \\ \\ \text{O} \end{array} $	159

Dans ce tableau, Ar représente le groupe (diméthyl-2,6) phényle.

Nous nous sommes inspirés des types de structures représentées dans les tableaux 7 et 8, et avons synthétisés une série d'esters pyroglutamiques, N-acylés par des groupements connus pour apporter des propriétés antimicrobiennes ou antifongiques (produits 55).



55



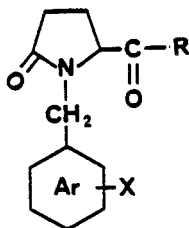
$\text{R}_1 = \text{Me, Et, Pr, is Pr, n Bu, tBu,}$

$\text{n Pen., n Hex., cyclo Hex., benzyl}$

Les résultats des tests antifongiques et antibactériens effectués montrent que la plupart des produits 55 présente une activité dans les domaines considérés; cette activité, qui dépend de la nature de la chaîne N-acyl, est aussi fortement liée à la lipophilité de la fonction ester. Un brevet a été déposé, revendiquant les propriétés antibiotiques de ces esters N-acyl pyroglutamiques [160].

2 B : SUBSTITUTION EN POSITION 1 SUR LE PYROGLUTAMATE DE METHYLE SODE.

2B1 : SYNTHESE DE DERIVES N-ARYL METHYL PYROGLUTAMIQUES.



42 R = OH, OMe, NHR'

La synthèse des produits **42** est décrite dans la publication suivante; les points importants qui en ressortent sont:

- Les composés possédant un halogène benzylique réagissent généralement bien avec le dérivé sodé du pyroglutamate de méthyle.

- Cette méthode de synthèse utilise des quantités importantes de sodium fondu ou d'hydrure de sodium; elle est peu pratique lorsqu'on travaille avec de grands volumes de produit; dans ce cas, on peut utiliser le méthylate de sodium comme base, mais le rendement est plus faible.

- L'utilisation d'autres bases, comme le carbonate de potassium, même en présence d'éther couronne, conduit à des rendements inacceptables.

Chimika Chronika, New Series, 11, 309-317 (1982)

ETUDE DANS LA SERIE DES PYRROLIDINONES. SYNTHÈSE DES ACIDES N-(ARYL METHYL) OXO-5 PYRROLIDINE CARBOXYLIQUES-2.

NICOLAS M. KOLOCOURIS et BENOIT RIGO

Laboratoire de Pharmacie Chimique, Université d'Athènes, 104 rue Solonos, Athènes (144) Grèce et Laboratoire de Chimie Organique, Ecole H.E.I. 13 rue de Toul 59046 LILLE CEDEX FRANCE

(Received March 26, 1982)

Sommaire

L'intérêt du présent mémoire se porte sur la synthèse des esters N-(aryl méthyl)oxo-5 pyrrolidine carboxyliques-2 et certains de leurs dérivés, matières premières à la préparation de nouvelles séries hétérocycliques. La méthode qui utilise une petite quantité de méthanol et un solvant polaire aprotique semble donner les meilleurs résultats.

Key words : N-(aryl méthyl) 5-oxo pyrrolidine carboxyliques acids and esters.

Introduction

L'utilisation des acides N-(arylméthyl) oxo-5 pyrrolidine carboxyliques-2 4 (acides N-arylméthyl pyroglutamiques) et de leurs dérivés comme matières de base pour obtenir de nouvelles séries du type 5¹, 6¹, 7²¹, et 8¹ nous a incité de mettre au point une méthode de préparation qui nous fournirait ces acides d'une part avec un rendement satisfaisant et d'autre part nous permettrait de travailler avec des quantités importantes de matières premières.

Cette synthèse a été décrite par nous même en 1973³, puis Campaigne⁴ en 1975 et Ferlux⁵ en 1976 selon un principe identique: formation du dérivé sodé du pyroglutamate de méthyle 2 avec du sodium finement dispersé dans le toluène^{3,5} ou de l'hydrure de sodium dans le benzène⁴, suivie de condensation avec un halogénure de benzyle en présence d'un solvant polaire aprotique, puis saponification de l'ester formé. Ce type de réaction présente l'inconvénient de ne pouvoir s'utiliser qu'avec des quantités restreintes de matières premières; la réaction elle-même et aussi la formation des associations de haut poids moléculaire du 2 dans les solvants aromatiques sont fortement exothermiques avec toutes les conséquences lorsqu'on travaille avec des quantités importantes de matières premières. Nous avons donc cherché d'autres méthodes de synthèse.

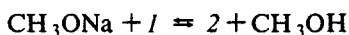
Discussion et résultats

La méthode qui utilise le carbonate de potassium et le bromure de méthyle pour métyler le 1⁶ appliquée au chlorure de benzyle ne nous a donné que 10% de rendement en 3 (R = H). En travaillant en milieu fondu et en présence de carbonate de potassium et d'un agent de transfert de phase⁷, le dibenzo-crown-6, dans diverses conditions de durée et de température, nous ne sommes pas arrivés à dépasser les 40% de rendement en 3 (R = H).

On sait que les imino-éthers dérivés des lactames peuvent être alkylés sur l'azote^{8,9}.

En faisant réagir l'éthoxy-2 Δ-1 pyrroline carboxylate de méthyle-5 14 obtenu par¹⁰ avec le chlorure de benzyle nous ne sommes pas parvenus à obtenir un rendement supérieur à 37% en 3 (R = H).

On peut enfin songer à une réaction d'échange entre le 1 et un alcoolate de sodium pour former le 2.



La réaction du 1 avec le méthylate de sodium, formé in situ, puis avec le chlorure de benzyle ne nous a donné que 14,3% d'ester 3 (R = H) accompagné d'une quantité importante de méthyl benzyl éther. Le choix d'un autre alcool comme l'éthanol ou l'isopropanol n'améliore guère le rendement qui est probablement dû à l'équilibre ci-dessus. On peut déplacer cet équilibre en diluant avec le benzène. L'addition d'une quantité importante de N-méthyl pyrrolidinone -2 est aussi nécessaire¹⁰ car ce solvant détruit les associations du 2 formées qui ne sont pas attaquées par le chlorure de benzyle.

Nous avons ainsi pu obtenir un rendement de 63% en 3 (R = H). Les caractéristiques des esters que nous avons synthétisés sont rassemblées dans le tableau I; Les rendements indiqués sont ceux obtenus par dispersion du sodium dans le toluène.

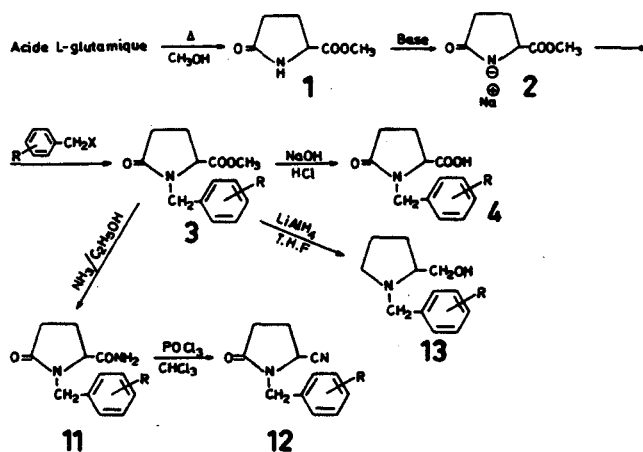
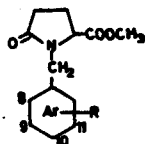





TABLE I : N- (aryl méthyl) pyroglutamates de méthyle



Ar	R	F ^o C	E ^o C;mmHg	Rdt %	FORMULE (f)
H(a)	-	43	104;0,6	73-80	
C ₆ H ₅ (b)	H	63	142;0,2	84	C ₁₃ H ₁₅ NO ₃
C ₆ H ₄	8 - CH ₃	17-21	149;0,3	85	C ₁₄ H ₁₇ NO ₃
C ₆ H ₄	10 - CH ₃	98	157;0,3	88	C ₁₄ H ₁₇ NO ₃
C ₆ H ₄	8 - Cl	39-40	168;0,2	75	C ₁₃ H ₁₄ NO ₃ Cl
C ₆ H ₄ (c)	10 - Cl	114	-	79	C ₁₃ H ₁₄ NO ₃ Cl
C ₆ H ₄	10 - Br	112	-	74	C ₁₃ H ₁₄ NO ₃ Br
C ₆ H ₄	10- 0 -CH ₃	21-22	166;0,1	81	C ₁₄ H ₁₇ NO ₄
C ₆ H ₄	9 - CF ₃	58,5	129;0,01	81	C ₁₄ H ₁₄ NO ₃ F ₃
C ₆ H ₂ (d)	9,10,11-(OCH ₃) ₃			56	
	-	29	156;0,1	72	C ₁₁ H ₁₃ NO ₃ S
	-	-	205;0,3	73	C ₁₇ H ₁₇ NO ₃
	-	73	-	>62	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₃ S

(a): litt. (10); (b): litt. (5):F=61^o; litt. (4):F=63,5-65^o, Rdt=73% ; (c): litt. (5):F=115^o; Rdt=71%.

(d): le produit n'a pas été caractérisé, mais saponifié directement en acide.

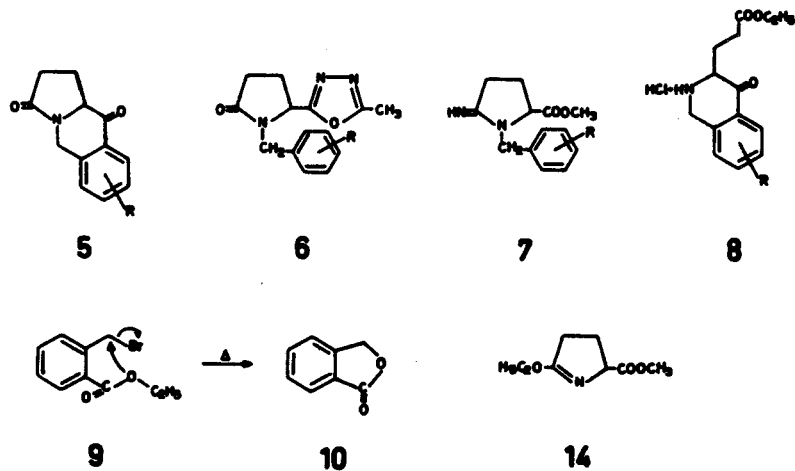
(e): une partie du produit cristallise et est caractérisé; les huiles restantes sont saponifiées en acide et le rendement est calculé sur la somme ester plus acide.

(f): les analyses sont conformes aux valeurs théoriques à ± 0,4%

Différents halogénures de benzyle substitués sur le noyau ne nous ont pas donné les résultats attendus: la cyclisation thermique¹¹ du bromométhyl benzoate d'éthyle 9 est plus rapide que sa condensation avec le 2 et on obtient le phtalide 10 quantitativement. Par ailleurs, le dérivé sodé 2 arrache un proton méthylénique au chlorure de paranitrobenzyle qui se transforme ainsi en dinitro trans stilbène.

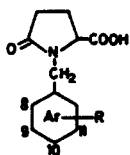
Les acides N-(aryl méthyl) pyroglutamiques sont obtenus quantitativement par saponification des esters précédents. Les caractéristiques des acides sont rassemblées dans le Tableau II.

Les esters 3 réagissent avec les solutions aqueuses de méthylamine ou d'hydrazine pour donner les amides correspondants. L'ammoniaque dans les mêmes



SCHEMA 2

TABLE II : Acides N- (aryl méthyl) pyroglutamiques



Ar	R	F ^o C	Rdt%	FORMULE (f)
H (a)		158	93	
C ₆ H ₅ (b)	H	123	90 - 95	C ₁₂ H ₁₃ NO ₃
C ₆ H ₄	8 - CH ₃	151	100	C ₁₃ H ₁₅ NO ₃
C ₆ H ₄	10 - CH ₃	131	98	C ₁₃ H ₁₅ NO ₃
C ₆ H ₄	8 - Cl	148	95	C ₁₂ H ₁₂ NO ₃ Cl
C ₆ H ₄ (c)	10 - Cl	133 - 134	91	C ₁₂ H ₁₂ NO ₃ Cl
C ₆ H ₄	10 - Br	140	100	C ₁₂ H ₁₂ NO ₃ Br
C ₆ H ₄	10 - OCH ₃	99,5	91	C ₁₃ H ₁₅ NO ₄
C ₆ H ₄ (d)	9 - CF ₃	118	79	C ₁₃ H ₁₂ NO ₃ F ₃
C ₆ H ₂	9,10,11 - (OCH ₃) ₃	182	80	C ₁₅ H ₁₉ NO ₆
		109 - 110	95	C ₁₀ H ₁₀ NO ₃
		179	77	C ₁₆ H ₁₅ NO ₃
		185	>62	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₃ S

(a): réf. (10); (b): litt. (4): F:122-123^o; Rdt 89%; (c): litt. (5): F = 135^o; (d): litt. (5): F=119^o

(f): les analyses sont conformes aux valeurs theoriques à ± 0,4%

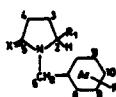
conditions conduit au sel d'ammonium de l'acide. En solution éthanolique cette réaction fournit l'amide 11 quantitativement.

Après avoir essayé plusieurs méthodes nous avons obtenu le nitrile 12 par déshydratation de cet amide dans le chloroforme: ce nitrile a été déjà obtenu à partir de la cyano-5 butyrolactone et de la benzylamine¹². La réduction des esters 3 avec l'hydruire de lithium et d'aluminium fournit les aminoalcools 13 correspondants. Ils sont des composés solubles dans l'eau et présentent des liaisons hydrogènes intramoléculaires qui leur confèrent de faibles températures d'ébullition.

Les hydrogènes du méthylène benzylique des pyrrolidinones et des pyrrolidines synthétisées apparaissent toujours en RMN sous forme d'un quadruplet de type AB, la non équivalence magnétique de ces protons traduisant probablement une diminution de la libre rotation du groupement benzyle provoquée par le groupement en position 5.

Les principales caractéristiques en RMN des produits principaux synthétisés sont rassemblées dans le Tableau III.

TABLE III : Spectre rmn de N- (aryl méthyl) pyrrolidinomes et pyrrolidines*



Ar	R	R ₁	X	Solvant	H - 3, 4	H - 2	H - 6 *** δ expérimental	rapport des intensités calculées (31).	rapport des intensités expérimentales.	Aromatiques
C ₆ H ₄	10	OCH ₃ C O	O	COCl ₂	1,8 à 2,7 (M)	3,95 (T)	3,80 - 4,05 - 4,75 - 5,00 J = 15 Hz Δδ = 0,92	1,71	1,50	6,70 - 6,85 - 7,05 - 7,20 J = 9 Hz
	—	C O	O	COCl ₂	1,9 à 2,8 (M)	4,50 (T)	4,30 - 4,55 - 5,02 - 5,27 J = 15 Hz Δδ = 0,67	2,06	1,89	7,32 à 8,30 (M)
C ₆ H ₄	9	CF ₃ C O	O	COCl ₂	2 à 2,9 (M)	4,15 (T)	4,10 - 4,35 - 4,95 - 5,20 J = 15 Hz Δδ = 0,81	1,83	1,84	7,65 (S)
C ₆ H ₄	10	OCH ₃ C O	O	COCl ₂	1,9 à 2,9 (M)	4,05 (T)	3,80** - 4,05** - 4,96 - 5,20 J = 14,5 Hz Δδ = 1,13	1,54	1,36	6,75 - 6,90 - 7,10 - 7,25 J = 9 Hz
C ₆ H ₂	9,10,11 (O CH ₃) ₃	C - OH O	O	C D ₃ OD	1,9 à 2,7 (M)	4,15 (S)	3,80 - 4,15 - 4,80 - 5,05 J = 15 Hz Δδ = 0,86	1,77	1,67	6,6 (S)
C ₆ H ₅	H	C N(CH ₃) O	O	COCl ₂	1,8 à 2,6 (M)	3,95 (T)	3,65 - 3,90 - 4,85 - 5,10 J=15Hz Δδ=1,17	1,52	1,37	7,25 (S)
C ₆ H ₄	10	Cl CH ₂ OH	H ₂	COCl ₂	1,4 à 2,5 (M)	2,5 à 3,2 (M)	3,22-3,45 - 3,92 - 4,15 J = 14 Hz Δδ = 0,66	1,98	1,95	7,40 (S)
C ₆ H ₄	10	OCH ₃ CH ₂ OH	H ₂	COCl ₂	1,3 à 2,3 (M)	2,3 à 3,1 (M)	3,13-3,34 - 3,79-4,00 J = 12,5 Hz Δδ = 0,63	1,93	1,92	6,72 - 6,87 - 7,13 - 7,28 J = 9 Hz
C ₆ H ₅	H	CH ₂ OH	H ₂	COCl ₂	1,3 à 2,3 (M)	2,3 à 3,1 (M)	3,16-3,38 - 3,88 - 4,16 J = 13 Hz Δδ = 0,69	1,88	1,81	7,30 (S)

* Les valeurs sont données en ppm ; l'étalon interne est le TMS ; M = multiplet ; S = singulet ; T = triplet

** Les pics correspondants sont inclus dans des massifs et les valeurs indiquées sont approximatives.

*** On trouve dans l'ordre la position réelle des bandes, la constante de couplage et la différence des déplacements chimiques calculée au second ordre.

Partie Expérimentale

Les points de fusion ont été déterminés au bloc Maquenne électrique et ils ne sont pas corrigés. Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin Elmer 700. Les spectres de RMN ont été réalisés sur un appareil Jeol à 60 MHz en utilisant la T.M.S. comme référence interne. Les microanalyses ont été réalisées par le service de microanalyse du C.N.R.S de Thiais.

Le phényl-2 chlorométhyl-4 thiazole est obtenu selon ¹³, le triméthoxy-3,4,5 chlorométhyl benzène selon ¹⁴, le chlorométhyl-2 thiophène selon ¹⁵, le para chlorométhyl anisole selon ¹⁶, le chlorométhyl-1 naphtalène selon ¹⁷ et le pyroglutamate de méthyle *1* en injectant un grand excès de méthanol dans l'acide pyroglutamique fondu à 150° obtenu in situ par chauffage de l'acide L-glutamique.

N-(aryl méthyl) pyroglutamate de méthyle. Méthode I. N-(ortho chlorobenzyl) pyroglutamate de méthyle

On disperse finement 4,83 g (0,21 atom-gram) de sodium dans 30 ml de toluène anhydre exempt de thiophène. On ajoute 100 ml de benzène anhydre, puis lentement, 30 g (0,21 mole) de pyroglutamate de méthyle dilué dans du benzène. Après disparition du sodium on ajoute 60 ml de N-méthyl pyrrolidinone-2 anhydre contenant 33,8 g (0,21 mole) de chlorure d'ortho chlorobenzyle. On chauffe pendant 2 heures à reflux et laisse reposer une nuit. On ajoute, en refroidissant s'il est nécessaire, 100 ml d'eau, extrait au chlorure de méthylène, lave plusieurs fois les phases organiques à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et distille sous pression réduite. L'ester solide est finement broyé et lavé avec un mélange éther-éther du pétrole 1/10.

Rendement : 75,5%.

N-(aryl méthyl) pyroglutamate de méthyle. Méthode II. N-benzyl pyroglutamate de méthyle

On fait réagir 48,3 g de sodium (2,1 atom-gram) avec 200 ml de méthanol anhydre. On additionne sous forte agitation mécanique 300 g (2,1 moles) de pyroglutamate de méthyle en solution dans 1000 ml de benzène anhydre, puis 265,6 g (2,1 moles) de chlorure de benzyle dans 600 ml de N-méthyl pyrrolidinone-2 anhydre. Après réaction pendant 2 heures à reflux, on filtre le chlorure de sodium, évapore les solvants et distille de résidu. Le distillat cristallise dans l'éther.

Rendement : 63%.

Ethoxy-2 Δ-1 pyrroline carboxylate de méthyle-5 13

Dans une solution de 3,6 g (0,018 mole) de pyroglutamate de méthyle dans 10 ml de chlorure de méthylène anhydre, on ajoute 3,7 g (0,0195 mole) de triéthyl oxonium fluoborate ^{18,19}. On agite pendant deux heures à la température ambiante puis refroidit à -20° et traite avec une solution saturée de carbonate de potassium. La couche aqueuse est extraite encore une fois au chlorure de méthylène. On sèche sur sulfate de sodium, évapore le solvant et distille sous courant d'azote. On obtient l'imino éther avec un rendement de 66%.

$E_{0,3} = 80^\circ$ $n_D^{20} = 1,4552$
 IR (film) ν cm^{-1} : 1745 C=O, 1645 C=N.

Acide N-paraméthoxy benzyl pyroglutamique 4 (R = CH₃O)

On ajoute 110,3 g (0,457 mole) de N-paraméthoxy benzyl pyroglutamate de méthyle dans une solution de 18,7 g (0,467 mole) de soude dans 450 ml d'eau. On porte à 90° et maintient cette température 1/2 heure. On laisse refroidir et acidifie avec 46,8 ml d'acide chlorhydrique concentré. On filtre l'acide et le recristallise dans un mélange eau-éthanol.

Rendement 93%.

N-benzyl pyroglutamide 10 (R = H)

Dans une suspension de 300 g (1,29 mole) de 3 (R = H) dans 300 ml de méthanol anhydre, on fait barboter sous agitation magnétique de l'ammoniac jusqu'à saturation (environ 4 heures). On laisse reposer une nuit et sature de nouveau. On répète une troisième fois cette opération, puis porté à 0° pendant 48 heures. Par filtrations, concentrations successives on recupère un rendement quantitatif en amide brut.

F (alcool-éther) 171°; IR (nujol) ν cm^{-1} 1680 et 1710 (C=O) 3150-3325 (NH)

RMN (deutérométhanol) δ_{ppm} 1,8 à 2,7 (multiplet) (4H) 3,70-3,95-4,95-5,20 (quadruplet J = 15Hz) (2H), 4,05 (multiplet) (1H), 7,35 (singulet) (5H).

Analyse pour C₁₂H₁₄N₂O₂

Calculé	Trouvé
C 66,04	65,70
H 6,47	6,54
N 12,84	12,78

N-benzyl pyrrolidinone-2 carbonitrile-5 11 (R = H)

On additionne au goutte à goutte et sous agitation magnétique 9 ml d'oxy-chlorure de phosphore à un mélange de 10 g (0,046 mole) d'amide 10 et de 30 ml de chloroforme exempt d'éthanol placé dans un bain froid. On porte à léger reflux pendant 2.30 heures, laisse revenir à la température ambiante et hydrolyse avec 100 ml d'eau sous agitation pendant une heure.

On extrait au chlorure de méthylène, lave avec une solution de bicarbonate de sodium, puis à l'eau et sèche sur sulfate de sodium. Le produit est distillé sous vide et le distillat cristallise dans un mélange éther-éther de pétrole.

Rendement : 81% F = 21,5-23°

$E_{0,3} = 170^\circ$ IR (film) ν cm^{-1} : 2275 (C≡N), 1700 à 1720 (C=O), 1675,1600,1505, 1450 aromatiques.

Analyse pour C₁₂H₁₂N₂O

Calculé	Trouvé
C 71,98	71,68
H 6,04	6,09
N 13,99	14,12

Para chloro benzyl-1 hydroxyméthyl-2 pyrrolidine 12 (R = para chloro)

Dans une suspension de 0,19 mole d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 120 ml de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute au goutte à goutte et sous refroidissement une solution concentrée de 0,0748 mole d'ester 3 (R = para chloro) dans le même solvant. On porte pendant 5 heures à reflux, détruit l'excès d'hydrure par addition de 7 ml d'eau, 7 ml de soude à 15% et 21 ml d'eau (méthode Steinhardt²⁰). On filtre le précipité, le lave au chloroforme, sèche, évapore et distille sous pression réduite.

Rendement : 80% $E_{0,1} = 125^\circ$

IR (film) ν cm⁻¹ : 3400 (OH) 1600 et 1500 (aromatiques).

RMN (deutériochloroforme) δ ppm 1,4 à 2,5 massif (6H du cycle), 2,5 à 3,2 (multiplet) (1H:H5), 3,22-3,45-3,92-4,14 (quadruplet $J = 14$ Hz), 3,55 (singulet) (N-CH₂), 3,60 (1H disparaît par addition d'eau deutérée), 3,65 (doublet $J = 3$ Hz) (2H: CH₂O), 7,4 (singulet) (4H).

Analyse pour C₁₂H₁₆NOCl

Calculé	Trouvé
C 63,86	63,80
H 7,10	7,11
N 6,21	6,22

En travaillant d'une manière semblable on obtient les aminoalcools suivants :

Ortho chlorobenzyl-1 hydroxy méthyl-2 pyrrolidine 12 (R = ortho chloro)

Rendement 74% $E_{0,1} = 106 - 108^\circ$.

Para méthyl benzyl-1 hydroxy méthyl-2 pyrrolidine 12 (R : para méthyle)

Rendement : 65% $E_{0,01} = 83^\circ$

Benzyl-1 hydroxy méthyl-2 pyrrolidine 12 (R = H)

Rendement 80% $E_{0,1} = 90^\circ$.

Summary*Synthesis of N-(aryl methyl) 5-oxo pyrrolidine 2-carboxyiques acids*

The synthesis of N-(aryl methyl) 5-oxo pyrrolidine 2-carboxyiques esters was achieved using 5-oxo pyrrolidine 2-carboxyiques esters, aryl methyl halides and sodium methoxide prepared in situ in presence of N-methyl pyrrolidine diluting with benzene.

Σύνθεσις των Ν-άρυλο μέθυλο 5-οξο πυρολιδίνη 2-φαρβοξυλικών οξέων

Η παρασκευή των Ν-άρυλο μέθυλο 5-οξο πυρολιδίνη 2-καρβοξυλικών εστέρων δεν είχε καταστή δυνατή μέχρις πρό τινος εν αντιθέσει προς τους ανάλογους Ν-άλκυλο εστέρας που είναι από μακρόν γνωστοί.

Η χρησιμοποίησις των εστέρων αυτών και των παραγώγων των σαν πρώτες ύλες για την σύνθεσιν νέων ετεροκυκλικών σειρών του τύπου 5 6 7 και 8 ώθησε τους συγγραφείς να βελτιώσουν την υπ' αυτών εφαρμοσθείσα για πρώτη φορά μέθοδο με σκοπό να μπορεί να χρησιμοποιηθή και με μεγάλες ποσότητες πρώτων υλών. Η αντικατάστασις του νατρίου εν διασπορά με μεθανολικό νάτριο παρασκευαζομένου *in situ*, η αραίωσις με βενζόλιο και η παρουσία σημαντικών ποσοτήτων Ν-μεθυλοπυρολιδόνης δίνει αυτήν την δυνατότητα.

Bibliographie

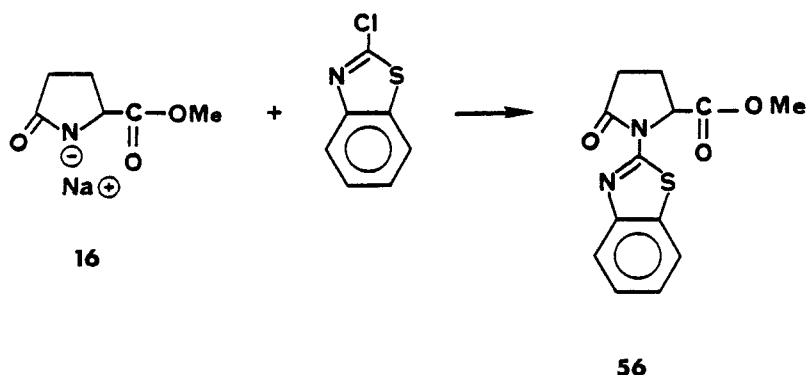
1. B. Rigo et N. Kolocouris: *J. Heterocyclic Chem.* publications à paraître.
2. Seizo Kanao: *J. Pharm. Soc. Japan*, **66**, 4-7 (1946).
3. B. Rigo: (1973) D.E.A. Université des Sciences et Techniques de Lille (1975) Doctorat Ingenieur No 166.
4. E. Campaigne et D.P. Matthews: *J. Heterocyclic Chem.* **12** (2), 391-2 (1975).
5. Ferlux, Fr. demandé 2.273.533, 2 Janvier (1976).
6. *Société d'Etudes et de Recherches Cliniques et Pharmacologiques Fr.* 1.298.571 8 Juillet (1961).
7. M. Fedorynski, K. Wojciechowski, Z. Matacz et M. Makosza: *J. Org. Chem.* **43** (24) 4682-4 (1978).
8. R.E. Benson et T.L. Cairns: *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 2115-8 (1948).
9. T. Fujii, S. Yoshifuji et K. Yamada: *Chem. Pharm. Bull.* **26** (7), 2071-80 (1978) et *Chem. Ind. (London)* **4** 177-8 (1975).
10. N. Kolocouris, Thèse d'Etat des Sciences et Techniques de Lille No ordre 247 (1971), et *Bull. Soc. Chim. Fr.* **3**, 1053-60 (1973).
11. Davis et Perkin: *J. Chem. Soc.* **121**, 2204 (1922).
12. Toa Gosei: *Chemical Industry Co. Ltd. Japan* 7322.698 7 Juillet 1973.
13. F.E. Hooper et T.B. Johnson: *J. Am. Chem. Soc.* **56**, 470-1 (1934) *ibid* **56**, 484-5 (1934).
14. Abdel-Rahman, Mohamed O.: *J. Chem. U.A.R.*, **11** (3) 401-4 (1968); *Chem. Abst.* **71** 30602 f (1969).
15. K.B. Wiberg et H.F. McShane: *Org. Synth. Col. Vol.* **3**, 197.
16. R. Quelet: *C.R. Acad. Sci. Paris* **198**, 102 (1934).
17. O. Grummit et A. Buck: *Org. Synth. Col. Vol.* **3**, 195.
18. Fieser et Fieser: *Reagents for Organic Synthesis Vol 1* p. 1210.
19. H. Meerwein, E. Battenberg, H. Gold, E. Pfeil et G. Willfang: *J. Pract. Chem.* **154** (2), 83 (1940).
20. Référence 18 p. 584.
21. N. Kolocouris, E. Costakis, Ch. Romond, L. Bubreuil, J. Devos, M. Cazin, C. Brunet et J.C. Cazin: *Annales Pharmaceutiques Francaises* **39** No 3 p. 201-213 (1981).

2B2 : AUTRES REACTIONS DU PYROGLUTAMATE DE METHYLE SODE.

Nous avons montré, dans le paragraphe précédent (§ 2B1), que le dérivé sodé du pyroglutamate de méthyle (16) réagissait bien avec certains halogénures benzyliques; il était intéressant de connaître les limites de cette réactivité, en utilisant d'autres composés à halogènes mobiles et d'autres conditions réactionnelles.

2B2 a: Réactions avec des hétérocycles halogénés.

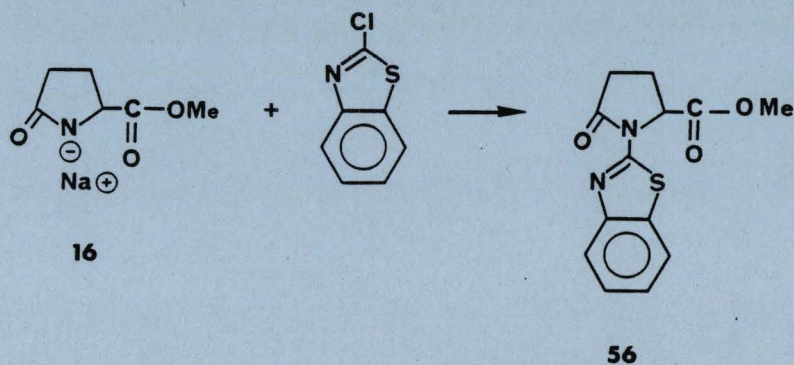
De nombreux hétérocycles halogénés subissent facilement des réactions de substitution nucléophile. Nous avons choisi, comme composé modèle, le chloro-2 benzothiazole, et l'avons fait réagir dans les mêmes conditions que le chlorure de benzyle. Le N-(benzothiazolyl-2) pyroglutamate de méthyle (56) est alors obtenu avec un rendement moyen:



A notre connaissance, ce type de réaction n'a jamais été décrit pour des lactames.

2B2 a Exp. : Partie expérimentale.

N-(benzothiazolyl-2) pyroglutamate de méthyle (56).



On additionne 22,2 g (0,30 mole) de pyroglutamate de méthyle (36) en solution dans 50 ml de toluène, à une suspension fine de 6,8g (0,30 mole) de sodium dans 100 ml de toluène. Après réaction, on ajoute 50 ml de N-méthyl pyrrolidone puis 50,8g (0,3 mole) de chloro-2 benzothiazole et porte à reflux pendant 6 heures. Après refroidissement, on ajoute de l'eau, extrait la phase aqueuse avec du chlorure de méthylène, rassemble les phases organiques et les lave plusieurs fois à l'eau, puis on les sèche et évapore, et recristallise le résidu dans l'acétone. On obtient 42% d'ester 56, F= 153°; ir (nujol) ν cm^{-1} : 1760 (C=O acide), 1735 (C=O lactame); rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 2,15 à 3,25 (multiplet, 4H), 3,90 (singulet, 3H), 5,25 à 5,65 (multiplet, 1H), 7,35 à 7,85 (multiplet, 2H), 7,95 à 8,35 (multiplet, 2H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 56,50; H, 4,38; N, 10,14; O, 17,37; S, 11,61.

Trouvé: C, 55,47; H, 4,28; N, 10,04; O, 17,37; S, 11,97.

2B2 b: Comportement des composés halogénés aromatiques.

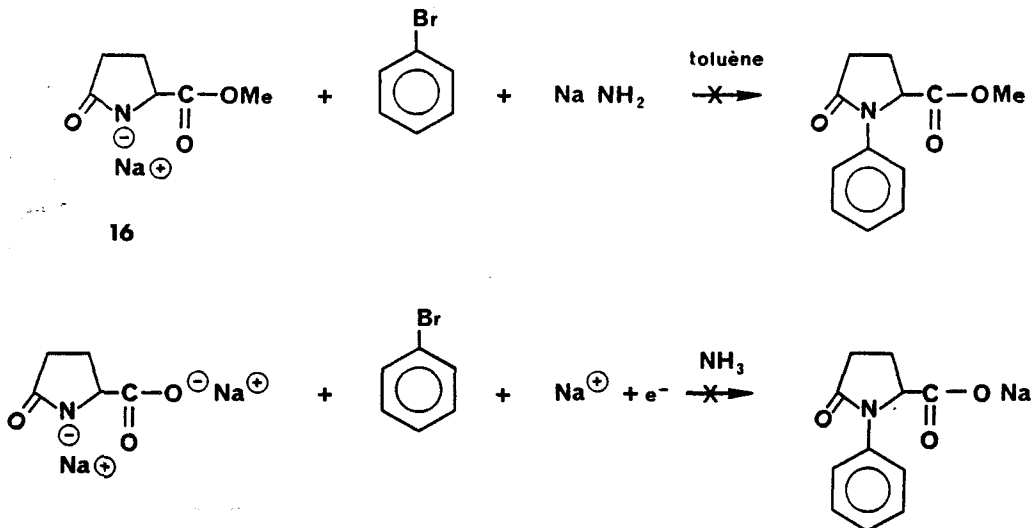
On peut faire réagir des nucléophiles avec les halogénures aromatiques de plusieurs manières:

- par substitution arynique.
- par substitution radicalaire nucléophile (SrN_1).
- par substitution SN_2 , favorisée par la présence de groupes attracteurs sur le noyau.

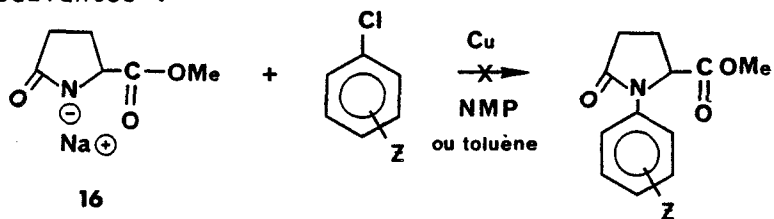
Bien que le premier type de réaction soit probable dans deux substitutions réalisées entre la pyrrolidone et des iodo-benzènes [161-162], le deuxième type n'a jamais été utilisé avec des lactames. Son mécanisme est le suivant [163 à 165]:



Nous avons tenté sans succès de faire réagir l'anion pyroglutamique selon ces deux types de réaction:



Plusieurs réactions de substitution nucléophile ont déjà été décrites entre des lactames et des halogénures aromatiques activés [166-167]. Pour notre part, nous avons essayé sans succès de réaliser les réactions suivantes :



Z = 4 NO₂

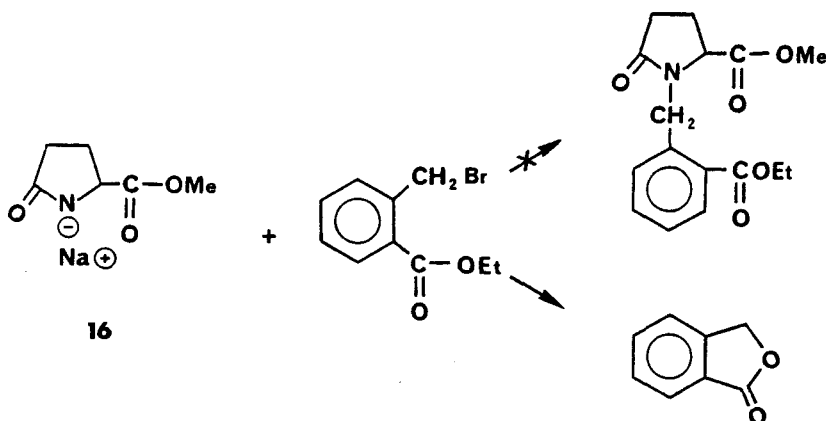
2 COOEt

Les halogénures utilisés étaient relativement peu activés; ce type de réaction serait peut-être possible avec des dérivés halogénés plus activés, mais dans ce cas les réactions ne pourraient pas être généralisées. Nous n'avons donc pas tenté d'autres expériences avec ce genre de composés.

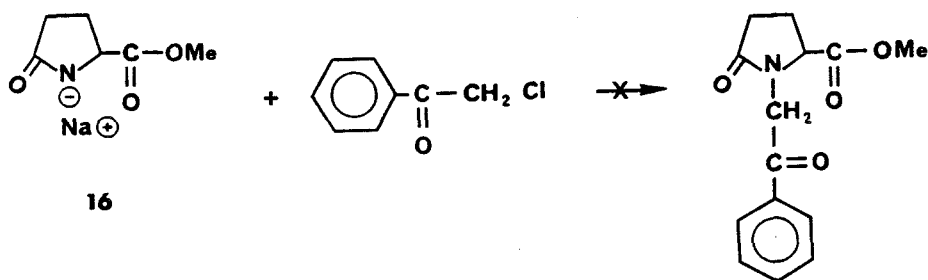
2B2 c: Comportement de divers autres réactifs.

Le résultat négatif de certaines autres réactions du pyroglutamate de méthyle sodé (**16**) permet d'interpréter la structure et la réactivité de l'anion correspondant:

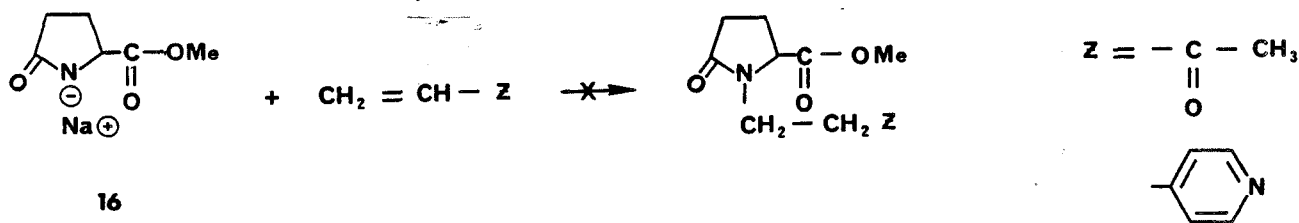
- L'ortho bromométhyl benzoate d'éthyle réagit facilement à température ambiante avec le dérivé sodé de certains lactames [168]; il ne réagit pas dans ces conditions avec le pyroglutamate de méthyle sodé (**16**); à reflux du toluène la cyclisation thermique en phthalide [169] devient prépondérante:



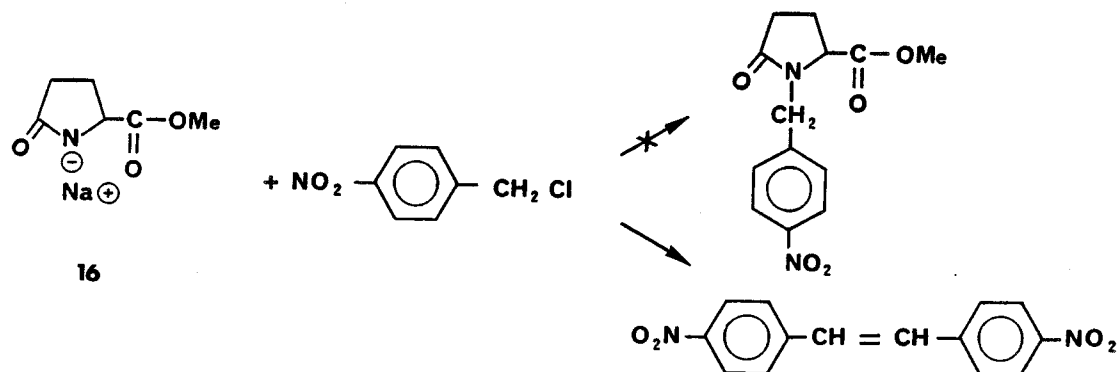
- La condensation du pyroglutamate de méthyle sodé (**16**) avec le chlorure de phénacyle ne fournit que des résines; Fujii et col. [170] expliquent, dans le cas d'autres lactames, que l'anion, agissant comme une base, attaque les hydrogènes très mobiles du groupe phénacyle:



- Le rendement de l'addition du pyroglutamate de méthyle sodé sur les éthyléniques polarisés est très faible (méthyl vinyl cétone) ou nul (vinyl-4 pyridine), alors que l'anion de la pyrrolidone réagit facilement avec l'acrylo nitrile ou l'acrylate d'éthyle [171 à 173]:

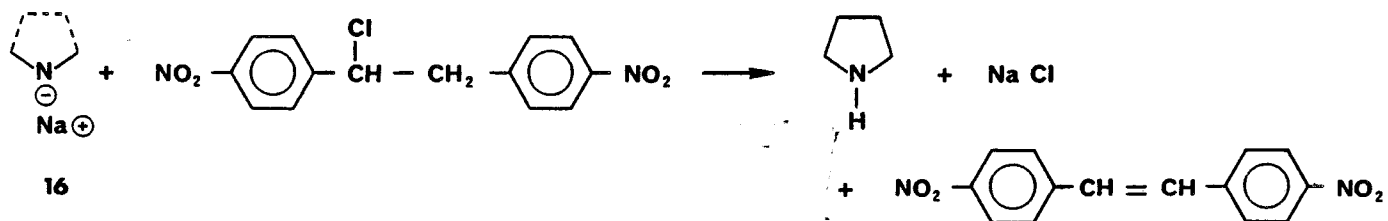
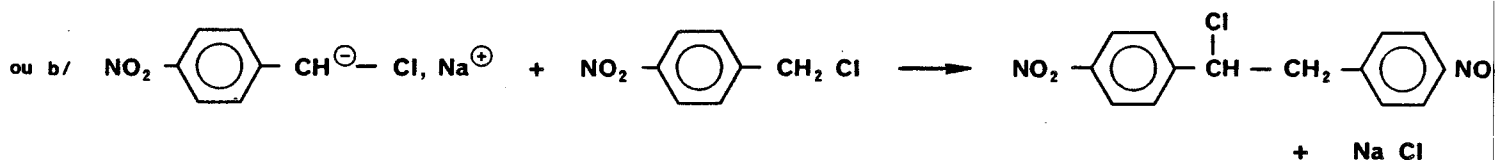
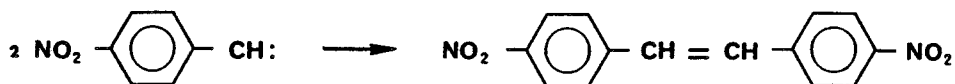
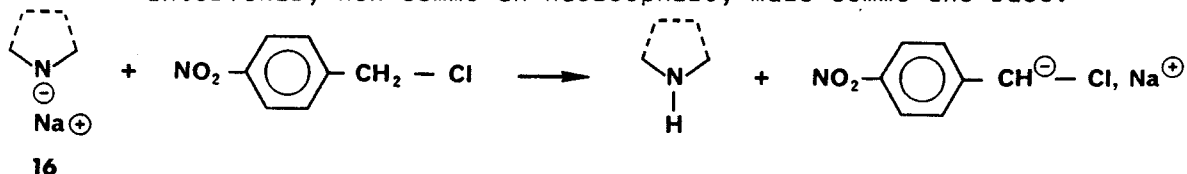


- Les halogénures de paranitrobenzyle se condensent facilement avec les composés hétérocycliques sodés [174], mais avec le pyroglutamate de méthyle sodé, ils fournissent uniquement le dinitro trans stilbène avec un très bon rendement. Cette réaction est identique à celle qui se produit avec l'hydrure de sodium [175], l'amidure de sodium [176] ou la soude [177].

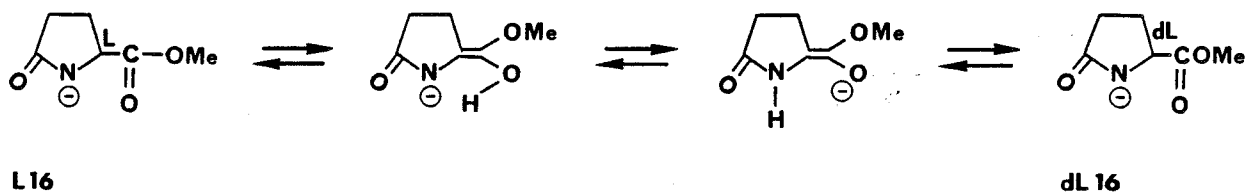


2B 3 : CONCLUSION: STRUCTURE ET REACTIVITE DE L'ANION PYROGLUTAMATE DE METHYLE.

Les deux mécanismes possibles de la réaction du dérivé sodé (16) avec le para nitro bromure de benzyle [175 à 177], le font intervenir, non comme un nucléophile, mais comme une base:



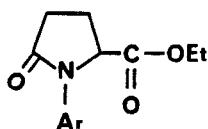
D'autre part, il est connu que le pyroglutamate de méthyle, optiquement actif, se racémise lors de la formation de son dérivé sodé [50]. On peut rendre compte de cette racémisation par l'équilibre suivant:



Un tel partage de la charge négative entre plusieurs atomes explique [178] la diminution de la nucléophilité de l'anion pyroglutamique par rapport à celle des autres lactames.

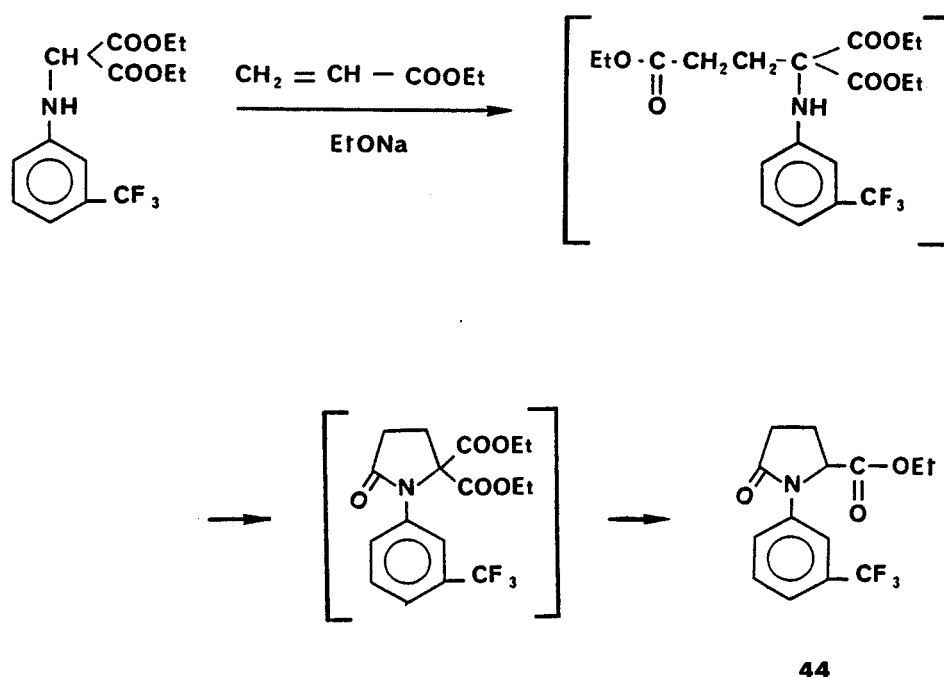
Pratiquement, le dérivé sodé du pyroglutamate de méthyle se montre relativement peu réactif; il ne pourra pas être utilisé pour des substitutions nucléophiles lorsque le composé avec lequel il doit réagir comportera des hydrogènes susceptibles d'être arrachés sous l'action d'une base.

2 C : SYNTHÈSE TOTALE DU CYCLE PYROGLUTAMIQUE A L'AIDE DU BROMO-2 MALONATE D'ETHYLE.

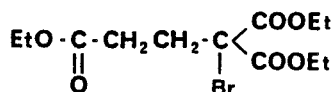


Nous avons vu que les composés N-aryl pyroglutamiques ne peuvent pas être obtenus à partir du pyroglutamate de méthyle sodé. Ils sont cependant accessibles par synthèse totale [70 à 72].

De façon à faire subir des tests de propriétés fongicides à un représentant de cette série, nous avons réalisé selon cette méthode la synthèse du N-méta trifluorométhyl pyroglutamate d'éthyle; il est intéressant de remarquer que, après l'étape de cyclisation, en présence d'un équivalent molaire d'éthylate de sodium, du carbonate d'éthyle est éliminé, et l'on passe d'un dérivé malonique à un ester pyroglutamique:



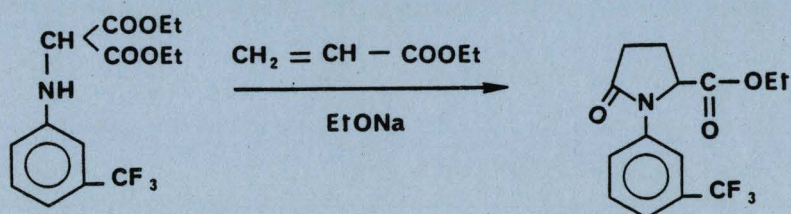
Nous avons vérifié que le chloro-2 malonate d'éthyle se montre beaucoup moins réactif que son analogue bromé, et que le carbéthoxy-2 bromo-2 glutarate d'éthyle (A), plus encombré stériquement, ne réagit pas avec la méta trifluorométhyl aniline.



A

2C EXP. PARTIE EXPERIMENTALE.

N-(trifluorométhyl-3 phényl) pyroglutamate d'éthyle (44).



44

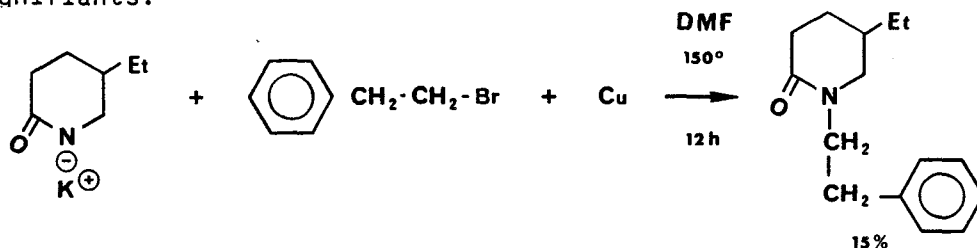
On additionne lentement 26 g (0,26 mole) d'acrylate d'éthyle à une solution de 80 g (0,25 mole) de (trifluorométhyl-3 anilino)-2 malonate de diéthyle dans 100 ml d'éthanol contenant 6 g (0,26 mole) de sodium, et on chauffe la solution à reflux pendant 12 heures. Après refroidissement à 0°, on acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré, filtre, évapore les solvants et distille. On obtient 68% de N-(trifluorométhyl-3 phényl) pyroglutamate d'éthyle (44), $E_{D}^{20} = 127^\circ$; ν (film) cm^{-1} : 1740 (C=O ester), 1705 (C=O lactame), 1610, 1590, 1495 et 1455 (C=C), 1125 (C-O); τ (deutériochloroforme) δ ppm: 1,19 (triplet, $j=7\text{Hz}$, 3H), 2 à 3 (multiplet, 4H), 4,22 (quadruplet, $j=7\text{Hz}$, 2H), 4,5 à 4,9 (multiplet, 1H), 7,2 à 7,9 (multiplet, 4H).

Anal. Calculé pour $C_{14}H_{14}NO_4F_3$: C, 55,81; H, 4,68; N, 4,65; F, 18,92.
 Trouvé: C, 55,86; H, 4,89; N, 4,76; F, 18,90.

2D : SYNTHÈSE DE DERIVES PYROGLUTAMIQUES N-SUBSTITUES, A PARTIR DU GLUTAMATE DE DIETHYLE.

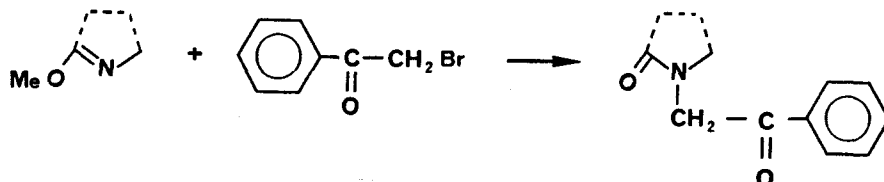
2D 1 : INTRODUCTION DU GROUPE PHENACYLE.

L'intérêt des lactames N-substitués par un groupe phénacyle vient de ce que ces composés sont les seuls, à l'heure actuelle, permettant d'accéder aux N-phénéthyl lactames, qui sont indispensables à la synthèse de très nombreux alcaloïdes. En effet les réactions analogues à la suivante [179], ne donnent que des rendements insignifiants:

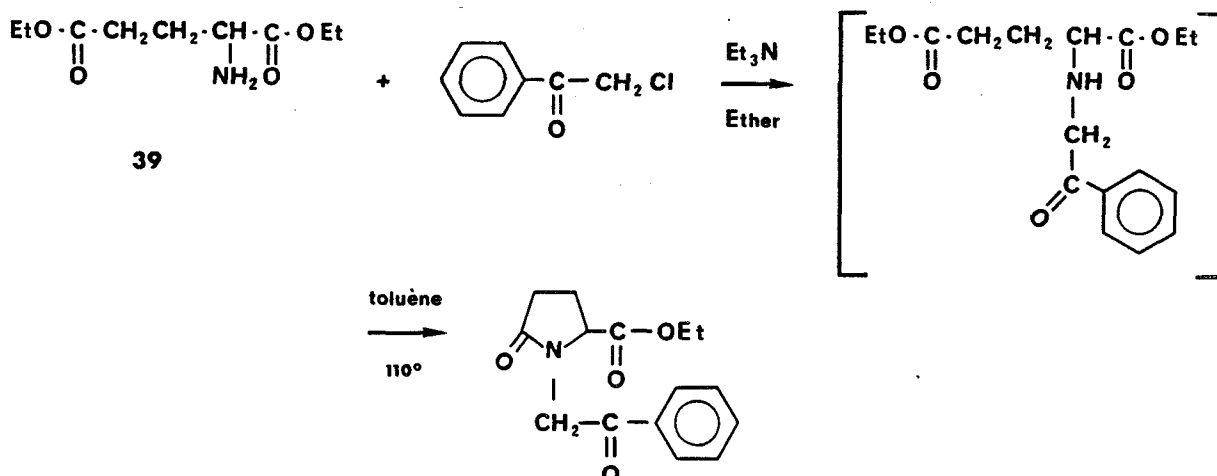


Devant l'échec de ce type de réaction, Fujii et col. ont développé une stratégie basée sur l'introduction, puis la réduction, du groupe phénacyle.

Comme le bromure de phénacyle ne conduit pas au produit voulu ([170] et § B2C), et que son acétal, trop encombré stériquement, se montre non réactif [170], Fujii et col. font réagir, avec de très bons rendements, le bromure de phénacyle avec les imino-éthers de lactame [180 à 183].

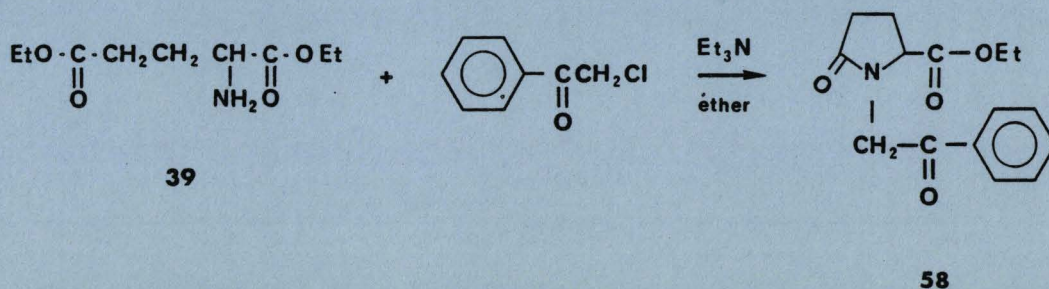


Nous avons voulu vérifier qu'une autre approche de ce type de composés était possible pour les esters pyroglutamiques, et nous avons appliqué au glutamate de méthyle (39) la condensation déjà décrite entre le bromure de phénacyle et les esters d'autres amino acides [184]. Le N-phénacyl pyroglutamate d'éthyle (58) est obtenu sans isolement du diester intermédiaire.



2D 1 EXP. PARTIE EXPERIMENTALE.

N-phénacyl pyroglutamate d'éthyle (58).

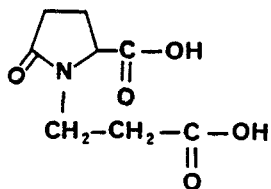


On porte à reflux pendant 21 heures un mélange de 85,4 g (0,421 mole) de glutamate de diéthyle (**39**), 64,9 g (0,420 mole) d' α -chloroacétophénone, 45 g (0,421 mole) de triéthyl amine et 100 ml d'éther. Le chlorhydrate de triéthyl amine est filtré et rincé à l'éther, puis l'éther est évaporé. On additionne 250 ml de toluène au résidu et porte la solution à reflux pendant 7 heures, puis on lave plusieurs fois à l'eau et sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation à sec, le résidu additionné d'éther est laissé 3 jours à -30° . Le précipité obtenu est recristallisé dans l'éther puis dans l'acétone. On obtient ainsi 47% d'ester **58**, F= 67° ; ir (nujol) ν cm^{-1} : 1760 (C=O ester), 1720 (C=O cétone), 1700 (C=O lactame), 1600 et 1620 (C=C aromatique); rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 1,28 (triplet, j= 7,2Hz, 3H), 2 à 2,9 (multiplet, 4H), 4,32 (quadruplet, j= 7,2Hz, 2H), 4,59 (doublet, j= 19,2Hz, 1H), 4,48 à 4,8 (multiplet, 1H), 5,51 (doublet, j= 19,2Hz, 1H), 7,5 à 8 (multiplet, 3H), 8,1 à 8,4 (multiplet, 2H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: C, 65,45; H, 6,18; N, 5,09; O, 23,27.
 Trouvé : C, 65,53; H, 6,21; N, 4,98; O, 23,52.

2D 2 : ADDITION DES ETHYLENIQUES POLARISES

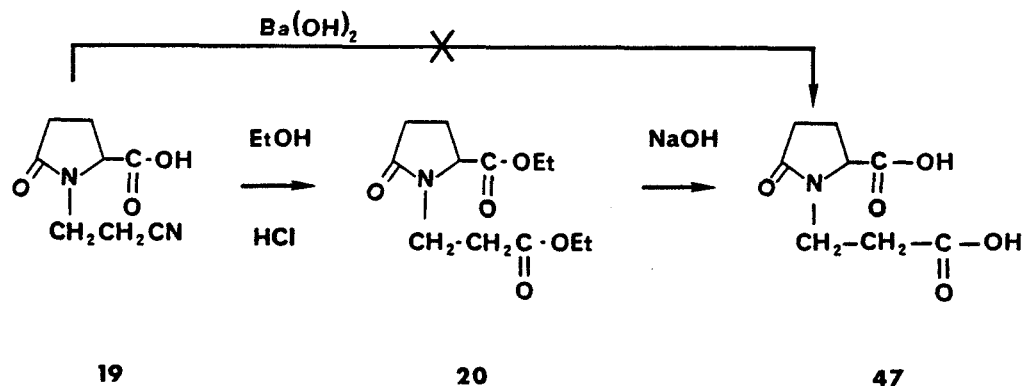
McKinney et col. ont décrit en 1950 l'addition de l'acrylo nitrile sur les amino-acides; en particulier l'acide N-(cyano-2 éthyl) pyroglutamique (**19**), [57,58]. Ils ont ensuite transformé tous ces nitriles en diacides, sans cependant mentionner le cas du composé **47** [59].



47

En dehors des considérations pharmacologiques, il était intéressant de connaître les raisons d'une telle omission, et nous avons essayé, sans succès, d'hydrolyser le produit **19** en diacide **47**, aussi bien avec la méthode de McKinney (solution aqueuse d'hydroxyde de baryum [59], que selon la technique de Ford (baryte fondue [185]).

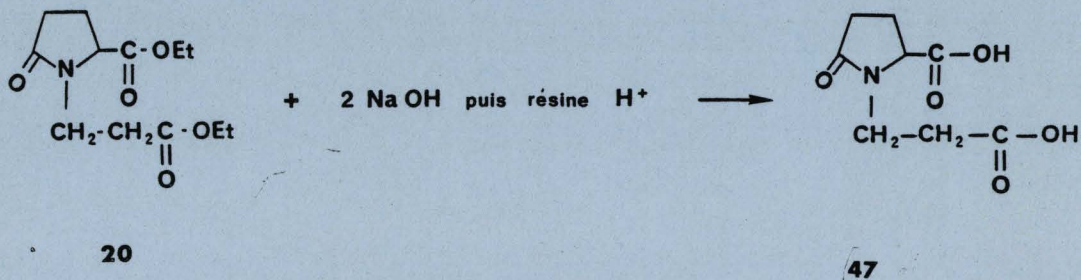
Nous sommes alors passés par une voie détournée, en saponifiant le diester **20** [60,89]. La moindre trace de produits minéraux empêche la précipitation du diacide **47**. L'ion sodium doit donc être éliminé à l'aide d'une résine échangeuse d'ions.



Nous avons alors voulu connaître les limites de l'addition des éthyléniques polarisés sur l'acide glutamique (**17**); nous ne sommes parvenus à additionner ni la méthyl vinyl cétone, qui est pourtant connue pour s'additionner sur les amino acides [186], ni la vinyl-4 pyridine [187].

2D 2 EXP. PARTIE EXPERIMENTALE.

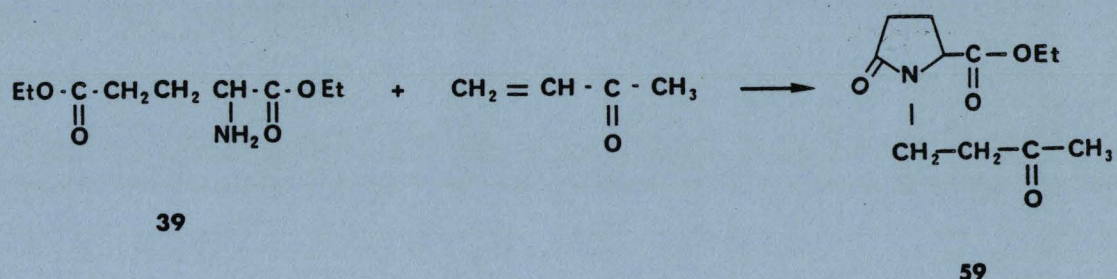
Acide N-(carboxyéthyl) pyrrolidinique (47).



Un mélange de 85,7 g (0,33 mole) de diester **20** et de 27 g (0,67 mole) de soude dans 250 ml d'eau est porté à reflux pendant une heure. Après refroidissement, la solution est passée sur une résine acide (IR 120). On évapore l'eau, dissout le diacide dans du tétrahydrofurane, sèche la solution sur sulfate de sodium et évapore. Le précipité obtenu est recristallisé dans l'acétone. Le rendement en diacide **47** est de 59%, $F = 117^\circ$; ir (nujol) ν cm^{-1} : 3250 (OH), 1740 et 1700 (C=O acide), 1640 (C=O amide); rmn (deutérochloroforme contenant 5% de dmso d₆) δ ppm: 1,9 à 2,5 (multiplet, 4H), 2,55 (triplet, $j = 7\text{Hz}$, 2H), 2,9 à 4,1 (multiplet, 2H), 4,1 à 4,5 (multiplet, 1H), 10,34 (singulet, 2H, disparaît par addition d'oxyde de deutérium).

Anal. Calculé pour $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3$: C, 47,76; H, 5,51; N, 6,96; O, 39,77.
Trouvé : C, 47,62; H, 5,51; N, 7,25; O, 39,85.

N-(oxo-3 butyl) pyroglutamate d'éthyle (59).



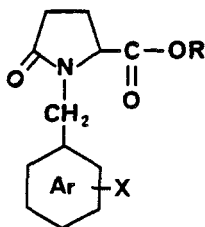
On ajoute lentement 105 g (1,5 moles) de méthyl vinyl cétone à une solution de 296 g (1,46 moles) de glutamate de diéthyle (39) dans 650 ml d'éther; quand la réaction exothermique est terminée, on porte à reflux pendant une semaine. Après évaporation à sec, on ajoute du benzène et cyclise le produit par reflux durant 5 heures. On évapore et procède à une distillation fractionnée sous vide. La distillation doit être rapide car le produit se dégrade thermiquement par réaction de rétro-Michael. Les différentes fractions obtenues sont analysées par chromatographie en phase gaz (colonne SE 30, 175°). On obtient ainsi 84% de produit 59 contenant de 15 à 20% de pyroglutamate d'éthyle (33).

Une chromatographie du produit sur une colonne d'alumine neutre activée, avec un mélange cyclohexane/éther 50/50 comme éluant, permet d'abaisser la teneur en pyroglutamate d'éthyle, à 3% environ.

Les constantes physiques de l'ester 59 sont les suivantes: $E_{0,05}^{105} = 145^\circ$; ir (film) $\nu \text{ cm}^{-1}$: 1760 (C=O ester), 1730 (C=O cétone), 1710 (C=O lactame); rmn (deutériorchloroforme) δ ppm: 1,28 (triplet, $j = 6,7\text{Hz}$, 3H), 2,12 (singulet, 3H), 2,1 à 2,4 (multiplet, 4H), 2,75 (triplet, $j = 7\text{Hz}$, 2H), 3 à 3,9 (multiplet, 2H), 4,18 (quadruplet, $j = 6,7 \text{ Hz}$, 2H), 4,2 à 4,4 (multiplet, 1H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}$: C, 58,13; H, 7,54; N, 6,16; O, 28,16.
 Trouvé : C, 56,59; H, 7,67; N, 6,04; O, 29,74.

2D 3 : REACTION DE MANNICH DU GLUTAMATE DE DIETHYLE.



42

Nous avons vu précédemment que la synthèse des composés N-arylméthyl pyroglutamiques **42**, par addition de réactifs chlorométhylés sur le pyroglutamate de méthyle sodé (**16**), est limitée par la stabilité du produit halogéné envers les bases; une autre limitation de cette réaction est l'existence même du composé halogéné.

De façon à couvrir la plus grande gamme possible de dérivés N-arylméthyl pyroglutamiques **42** pour les tests pharmaceutiques, nous nous sommes tournés vers la réaction de Mannich appliquée au glutamate de diéthyle (**39**).

Dans l'article suivant, accepté pour publication dans le "Journal of Heterocyclic Chemistry", nous étudions les conditions permettant de synthétiser les composés N-arylméthyl pyroglutamiques **42** par réaction de Mannich.

Etude dans la série des pyrrolidinones: réaction de Mannich
du glutamate de diéthyle.

B. Rigo*, E. Fossaert, J. de Quillacq,

Laboratoire de Synthèses Organiques, Ecole des HAUTES ETUDES
INDUSTRIELLES,
13, rue du Toul, 59046 Lille Cédex, France

N. Kolocouris.

Laboratoire de Chimie Pharmaceutique, Université d'Athènes,
104, rue Solonos, Athènes, Grèce.

*Epreuves à B. RIGO.

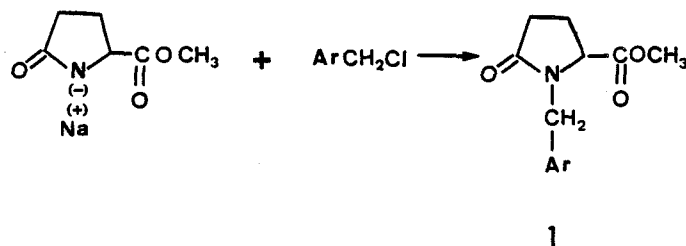
RESUME

Les esters N-aryméthyl pyroglutamiques et leurs dérivés possèdent des propriétés pharmaceutiques intéressantes; leur formation par réaction de Mannich a été étudiée. Le réactif de départ de ces réactions doit être le glutamate de diéthyle car des dérivés cyclisés comme le pyroglutamate de méthyle ou le N-méthylol pyroglutamate de méthyle ne semblent pas réagir.

ENGLISH SUMMARY

The N-arymethyl pyroglutamic esters and their derivatives display interesting pharmaceutical properties. Their synthesis through Mannich type reactions has been studied. The starting reactant for these reactions must be diethyl glutamate, because its cyclic derivatives (e.g. ethyl pyroglutamate or N-methylol ethyl pyroglutamate) do not seem to react.

Les dérivés du N-arylméthyl pyroglutamate de méthyle **1** possèdent de remarquables propriétés normolipémiantes; certains d'entre eux présentent également des propriétés psychosédatives, analgésiques et cardiovasculaires [1a]. Ces composés peuvent être obtenus par réaction entre le pyroglutamate de méthyle sodé et différents produits aromatiques chlorométhylés [1b].

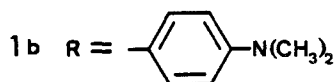
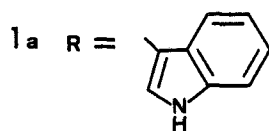
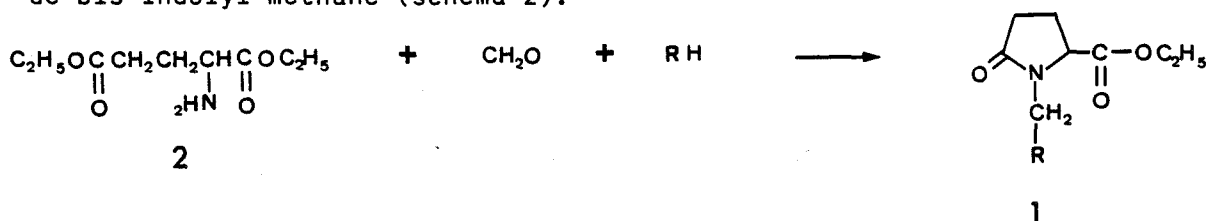


SCHEMA 1

Les dérivés chlorométhylés correspondants n'existent pas toujours, aussi les produits du type **1** ne peuvent pas être tous obtenus de cette manière; nous décrivons ici l'utilisation de la réaction de Mannich comme voie d'accès à certains de ces composés.

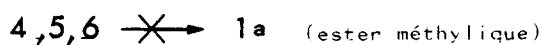
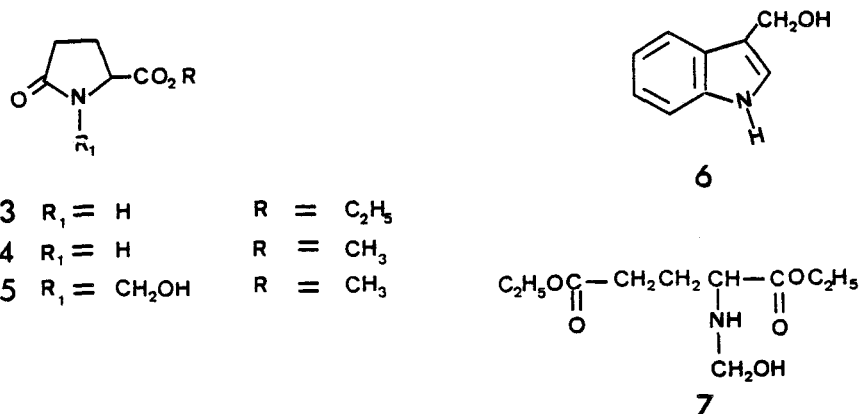
Les réactions entre les dérivés de l'acide glutamique et le formol ont été relativement peu étudiées: une publication récente [2a] cite la condensation entre l'acide glutamique, le formol et un phénol, conduisant à un acide N-(arylméthyl) glutamique, qui n'est pas cyclisé en acide pyroglutamique; en présence d'anhydride acétique ou d'acide p.toluène sulfonique, le formol et les acides N-acyl glutamiques conduisent à des N-acylazlactones saturées, possédant encore un groupe acide libre [2b]. Enfin la réaction entre l'acide glutamique et le formol en milieu basique fournit l'acide N-méthylol glutamique [2c].

Nous avons pris l'indole comme modèle de composé à hydrogène mobile et l'avons fait réagir avec le glutamate de diéthyle (**2**) [3] et le formol, dans les conditions de la réactions de Mannich retenues par M. Miocque [4]; le produit **1a** est obtenu directement sous forme cyclisée en ester pyroglutamique, accompagné d'une quantité importante de bis indolyl méthane (schéma 2).



SCHEMA 2

Le rendement en N-(indolyl méthyl-3) pyroglutamate d'éthyle (**1a**) est assez faible (31%); dans l'espoir de pouvoir l'augmenter, nous avons cherché quels étaient les intermédiaires réels de cette réaction et nous avons fait réagir entre eux les divers intermédiaires possibles, ou des esters méthyliques équivalents: pyroglutamate de méthyle (**4**) [5], N-méthylol pyroglutamate de méthyle (**5**) [6], indolyl-3 carbinol (**6**) [7] et N-méthylol glutamate de diéthyle (**7**) (schéma 3).

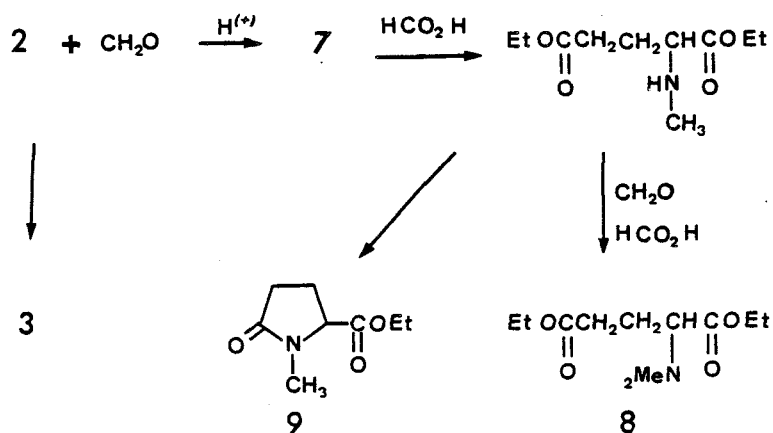


SCHEMA 3

Nous avons constaté que les réactions entre **4**, l'indole et le formol, entre **5** et l'indole et entre **6** et **2** ou **4** ne conduisent qu'à de grandes quantités de bis indolyl méthane. Cela montre que le formol réagit plus facilement avec l'indole qu'avec le lactame **4** et que le méthylol **5** n'est pas stable et perd du formol dans ces conditions. Les produits **4**, **5** et **6** ne sont donc pas les intermédiaires privilégiés de la réaction.

Le produit **7** semble donc être le produit primaire de la réaction entre le glutamate de diéthyle, le formol et l'indole. Pour confirmer sa formation possible, nous l'avons fait réagir dans les conditions de Clarke- Eschweiler, avec l'acide formique. Cette réaction a déjà été utilisée avec l'acide glutamique, mais jamais avec le glutamate de diéthyle [8] [9] (schéma 4).

Nous avons isolé le N-N diméthyl glutamate de diéthyle (**8**) avec un rendement de 48%, ainsi qu'une faible quantité de produits neutres, contenant, en particulier, du pyroglutamate d'éthyle (**3**) et du N-méthyl pyroglutamate d'éthyl (**9**) visibles en chromatographie en phase gazeuse. Nous avons vérifié, sur le N-méthylol pyroglutamate de méthyle (**5**) que l'acide formique ne réduit pas ce type de composé en dérivés N-méthylés.



SCHEMA 4

Nous avons ainsi montré tout à la fois que le mauvais rendement en composé **1a** est provoqué par une cyclisation prématurée du glutamate de diéthyle en pyroglutamate d'éthyle, mais aussi que le glutamate de diéthyle est le réactif à utiliser pour obtenir les produits **1** par réaction de Mannich, et que le produit primaire de cette réaction est le méthylol **7**. Celui-ci réagit ensuite avec le composé à hydrogène mobile, puis se cyclise en dérivé pyroglutamique.

Nous avons généralisé cette réaction en obtenant 55% de N-(diméthylamino-4 benzyl) pyroglutamate d'éthyle (**1b**) à partir de diméthyl aniline. Le rendement très faible (7%) de la réaction entre le pyroglutamate de méthyle, le formol et la même amine confirme que les dérivés cyclisés du glutamate de diéthyle réagissent peu dans ces conditions.

Les nouveaux produits ont été identifiés par analyse élémentaires, ir et rmn. Comme pour d'autres N-aryméthyl lactames [10], les protons du méthylène benzylique des produits **1a** et **1b** sont des protons géminés diastéréotopiques [11]; ils donnent un spectre de type AB dont la constante de couplage, environ 15 Hz, est proche de celle des N-benzyl pipéridones décrites par T. Fujii et col. [12].

PARTIE EXPERIMENTALE

Indications générales

Les spectres ir ont été enregistrés sur un appareil Perkin Elmer 398, ceux de rmn sur un appareil Hitachi Perkin Elmer R600, à 60 MHz, avec le tétraméthylsilane comme référence interne. Les points de fusion ont été mesurés sur bloc Maquenne. Les micro-analyses ont été réalisées par le service de micro-analyse du C.N.R.S. de Vernaison.

N-(indolyl-3 méthyl) pyroglutamate d'éthyle (1a).

On laisse reposer un mois sous azote, un mélange de 59,8 g (0,3 mole) de glutamate de diéthyle, 30 ml de formol à 30% (0,3 mole), 34,8 g (0,3 mole) d'indole, 500 ml d'éthanol absolu et 1,8 g (0,03 mole) d'acide acétique. On évapore, reprend dans le dichlorométhane, neutralise avec une solution de bicarbonate de sodium, lave à l'eau, sèche et évapore les solvants. L'huile obtenue est extraite à l'eau bouillante. Au refroidissement, le produit cristallise de la phase aqueuse et est recristallisé dans l'eau. Il faut environ 1000 ml d'eau pour 4 g de produit. Le rendement est de 31%, $F = 121-122^\circ$; ir (nujol) ν cm^{-1} : 1750 (C=O ester), 1665 (C=O lactame), 3170 (N-H); rmn (deutéριοchloroforme) δ ppm: 1,16 (t, $j = 7,2\text{Hz}$, 3H), 1,7 à 2,9 (m, 4H), 3,8 à 4,3 (m, 3H), 4,36 (d, $j = 14,2\text{Hz}$, 1H), 5,24 (d, $j = 14,2\text{Hz}$, 1H), 7 à 7,9 (m, 5H), 9,5 (s, 1H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 67,12; H, 6,34; N, 9,78; O, 16,76.
Trouvé: C, 67,27; H, 5,98; N, 9,77; O, 16,84.

N,N-Diméthyl glutamate de diéthyle (8)

Un mélange de 20,3 g (0,1 mole) de glutamate de diéthyle, 25,5 g (0,5 mole) d'acide formique à 90% et 44 g (0,44 mole) de formol à 30% est porté à 100° sous agitation durant 6 heures. Après évaporation, on dissout dans 50 ml d'acide chlorhydrique normal, extrait au dichlorométhane, neutralise avec une solution d'ammoniaque dilué, extrait au dichlorométhane, sèche et évapore le solvant et distille. On obtient ainsi 10,5 g d'ester soit un rendement de 48%, $E_D = 94^\circ$; infra-rouge (film) ν cm^{-1} : 1730 (C=O ester); rmn (deutéριοchloroforme) δ ppm: 1,21 (t, $j = 6,7\text{Hz}$, 3H), 1,98 (t, $j = 6,9\text{Hz}$, 2H), 2,29 (s, 8H), 3,16 (t, $j = 6,9\text{Hz}$, 1H), 4,12 (q, $j = 6,7\text{Hz}$, 2H), 4,16 (q, $j = 6,7\text{Hz}$, 2H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: C, 57,12; H, 9,15; N, 6,06; O, 27,67.
Trouvé: C, 57,04; H, 9,45; N, 6,03; O, 27,51.

N-(Diméthyl amino-4 benzyl) pyroglutamate d'éthyle (1b).

On dissout 84 g (0,35 mole) de chlorhydrate de glutamate de diéthyle dans le minimum d'eau glacée, neutralise avec 22 ml d'ammoniaque concentré, extrait plusieurs fois à l'éther, sèche sur sulfate de sodium et évapore.

On ajoute au produit précédent 35 ml de formol à 30%, puis, à 0°, 48,4 g (0,40 mole) de diméthyl aniline, 11,7 g d'acide acétique cristallisable et 80 ml d'alcool absolu. On porte alors 24 heures à reflux et laisse 2 jours à 0°. On filtre le précipité de bis(para diméthyl amino phényl) méthane, évapore l'alcool, neutralise avec de la soude diluée, extrait à l'éther, lave à l'eau et évapore.

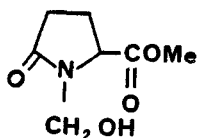
On dissout le produit dans l'éthanol, ajoute de l'eau jusqu'à trouble léger, laisse à 0° plusieurs jours et essore le précipité de bis(para diméthyl amino phényl) méthane. Cette procédure est répétée jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de précipité. On extrait alors au dichlorométhane, sèche, évapore, distille et recristallise dans un mélange pentane-éther, $F = 42^\circ$; $E_{0,1} = 181^\circ$; ir (nujol) $\nu \text{ cm}^{-1}$: 1750-1700 (C=O), 1620-1530 (aromatique); r_mn (deutériochloroforme) δ ppm: 1,25 (t, j= 7,5Hz, 3H), 1,7 à 2,7 (m, 4H), 2,87 (s, 6H), 3,6 à 4,3 (m, 4H), 4,87 (d, j= 14,4Hz, 1H), 6,85 (q, j= 9Hz, 4H).

Anal. Calculé pour C₁₆H₂₂N₂O₃: C, 66,18; H, 7,64; N, 9,65; O, 16,53.
Trouvé : C, 66,14; H, 7,60; N, 9,70; O, 16,82.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] a) Ferlux S.A., Brevet français 2.273.533 (1976)
b) B. Rigo, Thèse, Université des Sciences et Technique de Lille, n° ordre: 166 (1975).
- [2] a) J. H Short et C. Ours, J. Heterocyclic Chem., **12**, 869 (1975).
b) Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Japan Kokai 72 20. 227 (1972); Chem. Abst., **77**, 101 567 k (1972).
Tanabe Seigaku Co., Ltd., Japan Kokai 74 00. 242 (1974); Chem. Abst., **80**, 121.324 u (1974)
c) Hamol A. - G., Brit. 781.212 (1957); Chem. Abst., **52**, 2059 k (1958).
- [3] W. H. Humphlett et C. V. Wilson, J. Org. Chem., **26**, 2507 (1961).
- [4] M. Miocque et J. M. Vierfond, Bull. Soc. Chim. France, **5**, 1986 (1970).
- [5] a) N. Kolocouris, Thèse, Faculté des Sciences de l'Université de Lille, n° ordre: 78 (1969).
b) A. Breda, Thèse, Faculté des Sciences de l'Université de Lille, n° ordre: 77 (1967).
- [6] La synthèse du produit **6** est décrite dans la publication suivante.
- [7] C. Runti, Gazz. Chim. Ital., **81**, 613 (1951); Chem. Abst., **49**, 1700 (1955).
- [8] H. T. Clarke, H. B. Gillespie et S. Z. Weisshaus, J. Am. Chem. Soc., **55**, 4571 (1933).
- [9] R. E. Bowman et H. H. S. Troud, J. Chem. Soc., 1342 (1950).
S. Kanao, J. Pharm. Soc. Japan, **66**, 4 (1944); Chem. Abst., **45** 7956 d (1951).
- [10] E. Campaigne et D. P. Matthews, J. Heterocyclic Chem., **12**, 391 (1975).
A. H. Lewin, J. Lipowitz et T. Cohen, Tetrahedron Lett., **18**, 1241 (1965).
P. L. Southwich, J. A. Fitzgerald et G. E. Milliman, Tetrahedron Lett., **18**, 1247 (1965).
- [11] K. Mislow, M. A. W. Glass, H. B. Hopps, E. Simon et G. W. Wahl, J. Am. Chem. Soc., **86**, 1710 (1964).
- [12] T. Fujii, S. Yoshifuji et A. Tamai, Chem. Pharm. Bull., **19**, 369 (1971).

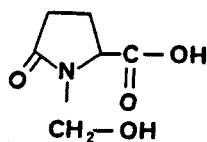
2 E : DERIVES DU N-HYDROXYMETHYL PYROGLUTAMATE DE METHYLE.



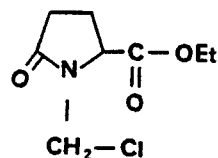
52

Le N-hydroxyméthyl pyroglutamate de méthyle (52) était un produit nécessaire à l'étude du mécanisme de la réaction de Mannich du glutamate de diéthyle (39) présenté au paragraphe précédent (§ 2D3); sa synthèse et ses propriétés chimiques sont décrites dans l'article suivant, accepté pour publication dans le "Journal of Heterocyclic Chemistry", dans lequel nous avons adopté le nom : N-méthylol pyroglutamate de méthyle.

Nous avons récemment eu connaissance (cf. réf [11]) de deux articles concernant la synthèse et l'utilisation en chimie textile de l'acide N-hydroxyméthyl pyroglutamique (51) [189, 190]; de plus l'utilisation du N-chlorométhyl pyroglutamate d'éthyle (60), pour la synthèse d'insecticides et d'acaricides, vient d'être décrite [147].



51



60

Etude dans la série des pyrrolidinones: dérivés de l'acide N-méthylol pyroglutamique; synthèse d'un nouveau système bicyclique, la dioxo-(1,5) pyrrolidino-(2,1-C) oxazolidine.

B. Rigo*, J. de Quillacq, E. Fossaert.

Laboratoire de Synthèses Organiques, Ecole des Hautes Etudes Industrielles, 13 rue de Toul, 59046 Lille Cedex, France

N. Kolocouris.

Laboratoire de Chimie Pharmaceutique, Université d'Athènes, 104 rue Solonos, Athènes, Grèce.

*Epreuves à B. Rigo

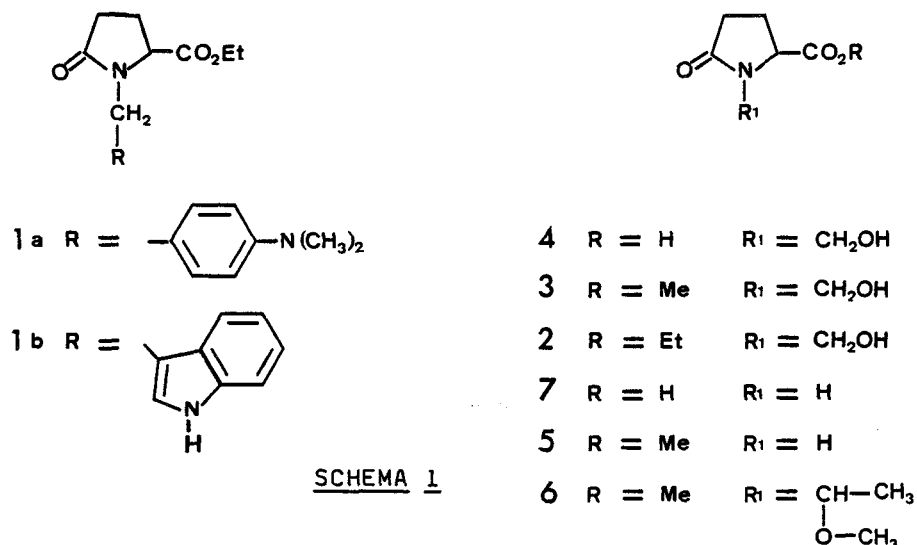
Résumé

L'acide N-méthylol pyroglutamique et son ester méthylique ont été synthétisés, et la réactivité de leur groupe $N-CH_2-O-H$ a été étudiée: suivant les réactifs, ils réagissent par coupure des liaisons N-C, C-O ou O-H. Un nouveau système bicyclique simple, une azlactone accolée à un cycle lactame, la dioxo-(1,5) pyrrolidino-(2,1-C) oxazolidine, a été obtenu. Certains des nouveaux composés présentent des propriétés antifongiques.

English summary

N-méthylol pyroglutamic acid and its methyl ester have been synthesized and the reactivity of their $N-CH_2-O-H$ group have been studied: depending upon the reactant, they react by breaking their N-C or C-O or O-H bond. A new simple bicyclic system, an azlactone fused to a lactam cycle, (2,1-C) pyrrolidino oxazolidin-(1,5)-dione, has been obtained. Some of these new molecules display antifungic properties.

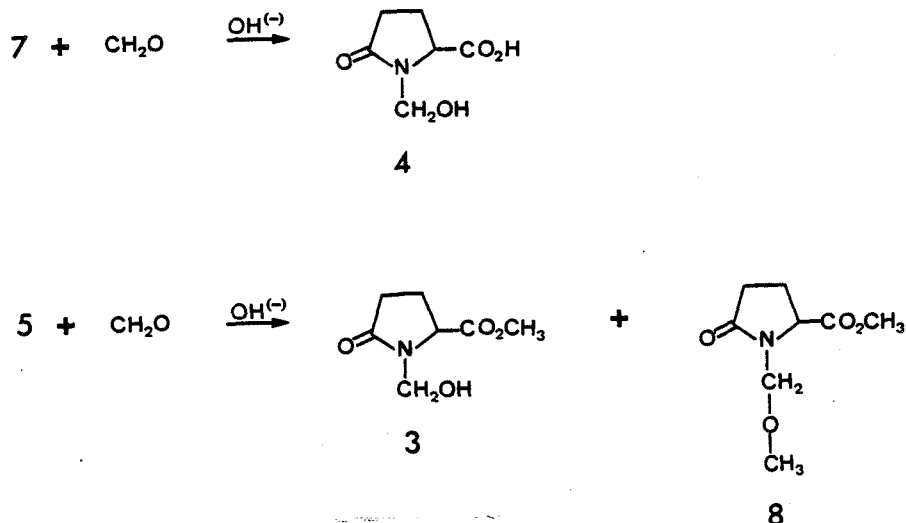
La réaction de Mannich entre le glutamate de diéthyle, le formol et des composés à hydrogène mobile conduit en une seule étape aux esters pyroglutamiques correspondants 1 [1]. Pour déterminer si le produit 2 est un intermédiaire de cette réaction, nous avons été amenés à utiliser l'ester 3 [1]. Dans cette note, nous présentons la synthèse de l'acide N-méthylol pyroglutamique (4) et de son ester méthylique 3, quelques réactions des produits 1, 3 et 4 ainsi que la cyclisation de l'acide 4 en une nouvelle azlactone.

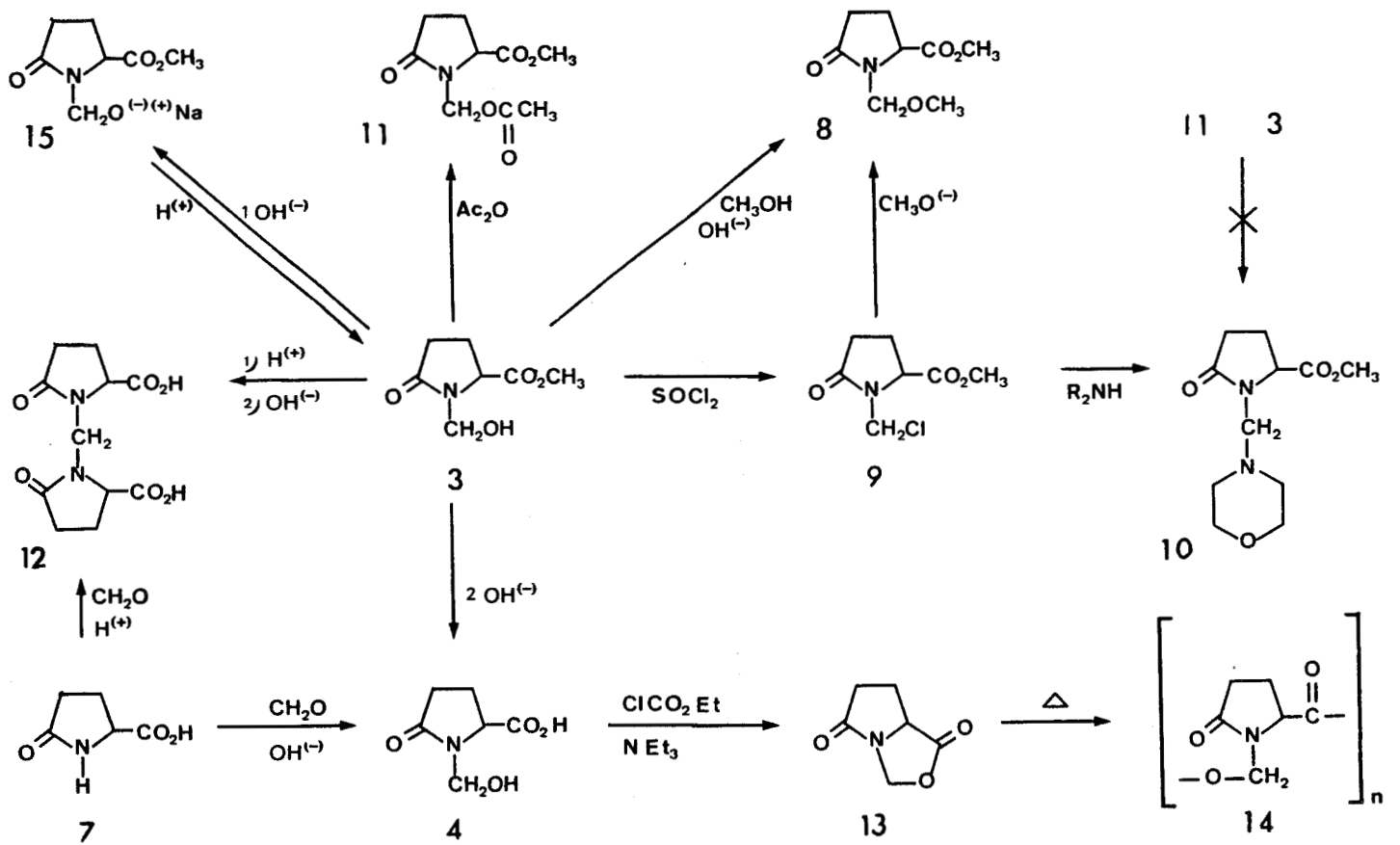


Bien que de très nombreuses amines, amides et lactames aient été utilisés dans la réaction de Mannich [2], les acides aminés ne l'ont été que récemment [3] et seuls quelques exemples, impliquant l'acide pyroglutamique (7) ou ses esters, sont connus: la réaction de l'acétaldéhyde avec le pyroglutamate de méthyle (5) dans le méthanol conduit au N-(méthoxy-1 éthyle) pyroglutamate de méthyle (6) [4], et celle entre l'acide pyroglutamique (7) et le formol en milieu acide, produit de l'acide méthylène bis pyroglutamique (12) [5].

Synthèse de l'acide 3 et de l'ester 4.

La condensation, en milieu basique, entre le formol et l'acide pyroglutamique (7) [6], conduit à l'acide N-méthylol pyroglutamique (4): dans le cas du pyroglutamate de méthyle (5) [7], le produit formé 3 est accompagné d'une faible quantité de l'éther méthylique correspondant 8, provenant d'une réaction parasite entre le méthylol 3 et l'alcool méthylique contenu dans le formol.





SCHEMA 3

Propriétés de l'ester **3** et de l'acide **4**: réactivité du groupement N-CH₂-O-H (schéma 3)

Coupure de la liaison N-C.

En milieu acide, le N-méthylol pyroglutamate de méthyle (**3**) se décompose avec perte de formol; c'est ainsi qu'en présence d'indole il y a formation de bis indolyl méthane [1], et que, par réactions successives de l'ester **3** avec de l'acide chlorhydrique puis de la soude, on obtient des traces d'acide N-méthylène bis pyroglutamique (**12**) identique à celui obtenu par action du formol sur l'acide pyroglutamique en présence d'acide paratoluène sulfonique [5]. Ceci explique pourquoi les amines du type **10** ne peuvent être obtenues à partir de méthylol **3** en milieu acide.

Coupure de la liaison O-H.

L'ester **3** réagit avec l'anhydride acétique avec formation du diester **11**. Dans ce composé, le groupe acétoxy n'est pas assez mobile pour permettre la formation des amines **10**. En présence de carbonate de potassium, l'ester **3** conduit à l'éther **8**. Cette réaction se fait aussi par coupure de la liaison O-H du méthylol **3**: en effet le produit **3** est nettement plus acide que le méthanol (**3**: pKa= 7,1 [11]; méthanol: pKa= 15,5 [12]). L'ester **3** neutralise réversiblement un équivalent de soude avec formation du sel **15**; il faut donc utiliser deux équivalents de base pour pouvoir le saponifier en acide **4**. De même qu'en milieu acide, les amines **10** ne sont pas obtenus par réaction de l'ester **3** avec des amines en milieu basique.

Coupure de la liaison CH₂-OH.

Le N-méthylol pyroglutamate de méthyle (**3**) fournit, avec le chlorure de thionyle, le dérivé chlorométhylé **9**. Ce dernier possède un chlore très mobile et permet d'obtenir très facilement les amines **10**; il réagit avec le méthanol en donnant l'éther **8** déjà obtenu comme sous-produit lors de la synthèse du N-méthylol pyroglutamate de méthyle (**3**).

Cyclisation en azlactone.

Nous avons tenté de nombreuses réactions pour obtenir la lactone **13** au départ de l'ester **3** ou de l'acide **4**. Toutes les méthodes ont échoué parce que la lactone **13** se polymérise en polyester **14** au-dessus de 95°. On peut cependant l'obtenir avec un bon rendement par la méthode des anhydrides mixtes, à condition de ne pas distiller le mélange réactionnel.

Des azlactones dérivées de l'acide glutamique ont déjà été obtenues [8] [9], mais c'est la première fois, à notre connaissance, qu'une azlactone accolée à un cycle lactame est décrite.

PARTIE EXPERIMENTALE

Indications générales

Les spectres ir ont été enregistrés sur un appareil Perkin Elmer 398, ceux de rmn sur un appareil Hitachi Perkin Elmer R600, à 60 MHz, avec le tétraméthylsilane comme référence interne. Les points de fusion ont été mesurés sur bloc Maquenne. Les micro-analyses ont été réalisées par le service de micro-analyse du C.N.R.S. de Vernaison.

N-méthylol pyroglutamate de méthyle (3).

On porte à reflux dans 20 ml d'acétone anhydre un mélange de 43 g (0,3 mole) de pyroglutamate de méthyle (5), 9 g (0,3 mole) de trioxyméthylène et 0,75 g (0,0054 mole) de carbonate de potassium. Après 2 heures, on rajoute 4,5 g (0,15 mole) de trioxyméthylène, poursuit le reflux durant 20 heures et laisse précipiter le produit à température ambiante durant 3 jours. Les cristaux obtenus sont rincés avec un mélange 1/1 acétone-éther. On obtient 40 g de produit, soit un rendement de 78%. On recristallise dans l'acétone avec un rendement de 75%, F = 87,5°; ir (nujol) ν cm^{-1} : 1735 (C=O ester), 1665 (C=O lactame); rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 2,35 (M, 4H), 3,68 (s, 3H), 4,34 (m, 1H), 4,46 (d, j = 11Hz, 1H), 4,65 (s, disparaît par addition d'oxyde de deutérium, 1H), 4,93 (d, j = 11Hz, 1H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_4$: C, 48,55; H, 6,40; N, 8,09; O, 36,96.
Trouvé: C, 48,77; H, 6,54; N, 8,10; O, 36,84.

La distillation fractionnée des eaux de lavage et de recristallisation permet d'obtenir un très faible rendement (moins de 0,5%) de l'éther 8, identique en tous points à celui décrit plus loin.

Acide N-méthylol pyroglutamique (4).

Par synthèse directe: un mélange de 10 g (0,077 mole) d'acide pyroglutamique (7), 8 g (0,079 mole) de triéthylamine et de 4 ml d'acétone est chauffé à reflux jusqu'à obtention d'une solution. On ajoute alors 2,33 g (0,078 mole) de trioxyméthylène et 0,15 g (0,0011 mole) de carbonate de potassium et chauffe à reflux pendant 24 heures. Après évaporation de l'acétone, on dissout dans l'eau, élimine la triéthylamine avec une résine échangeuse d'ions acide et acidifie à pH2 avec de l'acide chlorhydrique. Le précipité, essoré, est rincé à l'acétone, rendement 81%, F = 129-131°; ir (nujol) ν cm^{-1} : 1730 (C=O acide), 1670 (C=O lactame); rmn (oxyde de deutérium) δ ppm: 2,52 (m, 4H), 4,69 (d, j = 11Hz, 1H), 4,29 (m, 1H), 5,01 (d, j = 11Hz, 1H).

Anal. Calculé pour $C_8H_{13}NO_4$: C, 45,28; H, 5,66; N, 8,81.
Trouvé: C, 45,11; H, 5,48; N, 8,89.

Par saponification de l'ester **3**: On ajoute 10 g (0,057 mole) d'ester **3** à un mélange de 4,60 g (0,114 mole) de soude et 115 ml d'eau; après 30 mn de reflux, on neutralise avec une résine échangeuse d'ions acide et ajoute de l'acide chlorhydrique jusqu'à un pH de 2. L'acide **4**, qui précipite lentement, est essoré puis lavé à l'acétone. Le rendement est de 85% en produit en tous points identique à celui obtenu par condensation du formol sur l'acide pyroglutamique.

N-méthoxy méthyl pyroglutamate de méthyle (8).

On ajoute lentement 10 g (0,064 mole) de chlorure **9** à une solution de 3,5 g (0,064 mole) de méthylate de sodium dans 50 ml de méthanol. Le précipité de chlorure de sodium est essoré, la solution concentrée et le produit distillé sous vide. On obtient 5,8 g d'éther **8**, soit un rendement de 60%, $E_D^{20} = 94^\circ$; ir (film) ν cm^{-1} : 1740 (C=O ester), 1710 (C=O lactame); rmn^{0,3} (deutériochloroforme) δ ppm: 2,44 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,27 (m, 1H), 4,53 (d, j= 10,8 Hz, 1H), 4,82 (d, j= 10,8 Hz, 1H).

Anal. Calculé pour $C_8H_{13}NO_4$: C, 51,33; H, 7,00; N, 7,48; O, 34,19.
Trouvé : C, 51,48; H, 7,22; N, 7,44; O, 34,34.

L'éther **8** ainsi obtenu est identique en tous points au produit provenant de l'action du méthanol sur l'ester **3** en milieu basique, et à celui obtenu par distillation fractionnée des eaux de cristallisation de l'ester **3**.

N-chlorométhyl pyroglutamate de méthyle (9).

On dissout au maximum 10 g (0,058 mole) d'ester **3** dans 10 ml de chlorure de méthylène puis additionne lentement 4,7 ml (0,060 mole) de chlorure de thionyle. On laisse la réaction se poursuivre une heure, évapore le chlorure de méthylène, additionne du toluène et évapore de nouveau. Le produit est une huile, non distillable, qui n'a pas été analysée mais est utilisée directement, ou conservée à -20° . Le rendement est pratiquement quantitatif; ir (film) ν cm^{-1} : 1710 - 1740 (C=O); rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 2,46 (m, 4H), 3,8 (s, 3H), 4,46 (m, 1H), 4,93 (d, j= 10,3Hz, 1H), 5,68 (d, j= 10,3Hz, 1H).

N-(4-morpholino méthyl) pyroglutamate de méthyle (10).

On dissout 3,8 g (0,026 mole) de triéthyl amine et 2,3 g (0,026 mole) de morpholine dans 5 ml de tétrahydrofurane et on porte le mélange à -10° . On ajoute lentement 5 g (0,026 mole) de N-(chlorométhyl) pyroglutamate de méthyle 9. Après 2 heures, on essore le précipité, lave avec du tétrahydrofurane, et évapore le solvant. Le produit obtenu est lavé avec du pentane bouillant puis distillé sous vide; le rendement est de 80% en produit, $F = 49^{\circ}$, $E_{0,1} = 154^{\circ}$; ir (nujol) ν cm^{-1} : 1730 (C=O ester), 1680 (C=O lactame), rmn (deutériorchloroforme) δ ppm: 1,94 à 2,81 (m, 8H), 3,47 à 4,03 (m, 6H), 3,76 (s, 3H), 4,27 (m, 1H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$, $1/2 \text{H}_2\text{O}$: C, 52,57; H, 7,62; N, 11,15; O, 28,65.
Trouvé : C, 52,50; H, 7,47; N, 11,20; O, 29,01.

N-(acétoxyméthyl) pyroglutamate de méthyle (11).

Un mélange de 10 g (0,058 mole) d'ester 3 et de 16,3 ml (0,17 mole) d'anhydride acétique est agité pendant 12 heures. Après addition de 150 ml de mélange éther-méthanol 3/1, on le laisse cristalliser à -20° . Il est ensuite essoré et lavé avec un mélange hexane-éther 1/1. Le rendement est de 80%, $F = 74^{\circ}$; ir (nujol) ν cm^{-1} : 1740 (C=O ester), 1700 (C=O lactame); rmn (deutériorchloroforme) δ ppm: 2,05 (s, 3H), 2,44 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 4,41 (m, 1H), 5,23 (d, $j = 11\text{Hz}$, 1H), 5,48 (d, $j = 11\text{Hz}$, 1H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_5$: C, 50,23; H, 6,05; N, 6,51.
Trouvé: C, 50,32; H, 6,14; N, 6,48

Dioxo-(1,5) pyrrolidino-(2,1-C) oxazolidine (13).

On dissout par chauffage 10 g (0,063 mole) d'acide 4 dans 15 ml de dioxanne, 5 ml de tétrahydrofurane et 6,8 g (0,067 mole) de triéthylamine. La solution obtenue est refroidie à -10° et on lui additionne lentement 7,2 g (0,066 mole) de chloroformiate d'éthyle. On laisse revenir à la température ambiante pendant deux heures, essore le précipité de chlorhydrate de triéthylamine et laisse la lactone précipiter d'abord à température ambiante puis à 4° . On obtient 5,6 g de lactone, soit un rendement de 63%, $F = 89^{\circ}$ (tétrahydrofurane); ir (nujol) ν cm^{-1} : 1785 (C=O lactone), 1710 (C=O lactame); rmn (deutériorchloroforme) δ ppm: 2,51 (m, 4H), 4,32 (m, 1H), 5,05 (d, $j = 6,5\text{Hz}$, 1H), 5,78 (d, $j = 6,5\text{Hz}$, 1H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}_3$: C, 51,06; H, 5,00; N, 9,93.
Trouvé : C, 50,83; H, 5,22; N, 9,96.

Polyester 14.

On chauffe la lactone **13** à reflux, sous un vide de 0,01 mm de mercure. La polymérisation est terminée en quelques minutes à une température de 120°. Le rendement est de l'ordre de 50%, F= 92°; ir (nujol) ν cm^{-1} : 1640 - 1760 (C=O).

Anal. Calculé pour $\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}_3$: C, 51,06; H, 5,00; N, 9,93; O, 34,01.
Trouvé : C, 50,57; H, 5,54; N, 9,70; O, 34,83.

Acide N-(para diméthyl amino benzyl) pyroglutamique (16a).

On porte à 55° pendant 30 mn un mélange de 25,2 g (0,087 mole) d'ester **1a**, de 13,7 g (0,043 mole) de baryte hydratée et 300 ml d'eau. On extrait les insaponifiables au benzène et neutralise avec 86,8 ml d'acide sulfurique normal. On essore le sulfate de baryum, évapore l'eau à 30°, dissout le résidu dans l'acétone sèche, filtre et évapore le solvant. Le résidu obtenu est lavé avec de l'éther contenant 5% d'acétone. Le rendement est de 64% en produit **11**; le produit est recristallisé dans l'acétone pour l'analyse; F= 142°; ir (nujol) ν cm^{-1} : 1740 (C=O acide), 1640 (C=O lactame); rmn (deutérochloroforme) δ ppm: 1,9 à 2,7 (m, 4H), 2,98 (s, 6H), 4,05 (m, 1H), 3,91 (d, j= 14,4 Hz, 1H), 5,09 (d, j= 14,4Hz, 1H), 6,95 (q, j= 9Hz, 4H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 64,11; H, 6,91; N, 10,68; O, 18,30.
Trouvé: C, 63,84; H, 6,92; N, 10,57; O, 18,62.

Acide N-(indolyl-3 méthyl) pyroglutamique (16b).

On porte à 90° pendant 45 mn un mélange de 6,0 g (0,021 mole) d'ester **1b**, de 0,8 g (0,020 mole) de soude et de 25 ml d'eau. Après refroidissement, on extrait les insaponifiables au chlorure de méthylène, et acidifie sous agitation très vigoureuse avec 2 ml d'acide chlorhydrique concentré. Le rendement en acide **16b** est de 98%; il est recristallisé dans un mélange acétonitrile-eau 40-60, F= 201°; ir (nujol) ν cm^{-1} : 1720 (C=O); rmn (deutérochloroforme + 10% dms0) δ ppm: 1,7 à 2,7 (m, 4H), 3,85 (t, j= 6,3Hz, 1H), 4,09 (d, j= 14,3Hz, 1H), 5,25 (d, j= 14,3Hz, 1H), 6,7 à 7,7 (m, 6H), 10,45 (1H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 65,11; H, 5,46; N, 10,85; O, 18,58.
Trouvé: C, 64,87; H, 5,37; N, 10,88; O, 18,54.

N-méthyl (indolyl-3 méthyl)-1 pyroglutamide (17).

On porte à reflux pendant 1 heure une solution de 5 g (0,014 mole) de l'ester **1b** et de 5 ml de solution aqueuse à 40% de méthyl amine. Les cristaux obtenus au refroidissement sont recristallisés dans un mélange acétonitrile-diméthyl formamide. Le rendement est de 82% en produit de point de fusion 252°; ir (nujol) ν cm^{-1} : 3160-3260 (NH), 1670 (C=O); rmn (deutérochloroforme à 30% dms_o d) δ ppm: 1,6 à 2,9 (m, 4H), 2,68 (d, j= 4Hz, 3H), 3,4 (s, 1H), disparaît par addition de D₂O), 3,8 (m, 1H), 3,91 (d, j= 15,4Hz, 1H), 5,12 (d, j= 15,4Hz, 1H), 6,8 à 8,1 (m, 5H), 10,75 (s, 1H), disparaît par addition de D₂O).

Anal. Calculé pour C₁₅H₁₇N₃O₂: C, 66,40; H, 6,32; N, 15,49; O, 11,80.
Trouvé: C, 66,30; H, 6,32; N, 15,62; O, 11,99.

N-(indolyl-3 méthyl) prolinol (18).

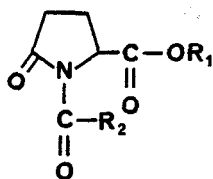
On ajoute lentement 15 g (0,041 mole) d'ester **1b** dissous dans 90 ml de tétrahydrofurane à une suspension de 2,9 g (0,076 mole) d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 150 ml du même solvant et porte à reflux une nuit. On ajoute ensuite successivement 3 ml d'eau, 9 ml de soude à 15% et 9 ml d'eau, essore le précipité, évapore le tétrahydrofurane, reprend dans le chloroforme, lave à l'eau et sèche. Après évaporation du solvant, le produit précipite à l'éther et est recristallisé dans le méthanol. On obtient ainsi un rendement de 47% en amino alcool, de point de fusion 113-115°; ir (nujol) ν cm^{-1} : 3400 (N-H, O-H), rmn (deutérométhanol) δ ppm: 1,4 à 2,5 (m, 6H), 2,5 à 3,2 (m, 1H), 3,5 à 4,8 (m, 4H), 4,20 (d, j= 14,5Hz, 1H), 7 à 7,9 (m, 5H), 10,4 (s, 1H).

Anal. Calculé pour C₁₄H₁₈N₂O: C, 73,01; H, 7,88; N, 12,16.
Trouvé : C, 72,73; H, 7,89; N, 11,96.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] B. Rigo, E. Fossaert, J. de Quillacq et N. Kolocouris, J. Heterocyclic Chem, communication précédente.
- [2] H. E. Zaugg, W. B. Martin, α -Amidoalkylation at carbon, Org. Réactions, **14**, 52 (1965).
H. E. Zaugg, Recent synthetic methods involving intermolecular α -amidoalkylation at carbon, Synthesis, 49 (1970).
M. Tramontini, Advances in the chemistry of Mannich bases, ibid, 703 (1973).
- [3] J. H. Short et C. W. Ours, J. Heterocyclic Chem., **12**, 869 (1975).
- [4] Ajinomoto Co, Inc., Japan Kokai 74 01.558 (1974); Chem. Abst., **81**, 13 377 a (1974).
- [5] C. Miquel, P. Pigache, B. Rigo et N. Kolocouris, J. Heterocyclic Chem., **17**, 1447 (1980).
- [6] Produits Organiques du Santerre-Orsan, Brevet Français 2.227.824 (1976); Chem. Abst., **85**, 177 979 g (1976).
- [7] N. Kolocouris, Thèse, Faculté des Sciences de l'Université de Lille, n° ordre: 78 (1969).
A. Breda, Thèse, ibid., n° ordre: 77 (1967).
- [8] Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Japan Kokai 72 20 227 (1972); Chem. Abst., **77**, 101 567 k (1972).
- [9] Hamol A. - G., Brit. 781.212 (1957); Chem. Abst., **42**, 2059 k (1958).
- [10] K. Mislow, M. A. W. Glass, H. B. Hopps, E. Simon et G. W. Wahl, J. Am. Chem. Soc., **86**, 1710 (1964).
- [11] Le pKa du produit **3** a été mesuré par pH-métrie sur une solution aqueuse dégazée à l'azote (agent titrant NaOH N/2). Ce dosage confirme la masse molaire du composé **3**.
- [12] P. Ballinger et F. A. Long, J. Am. Chem. Soc., **82**, 795 (1960).
- [13] Les tests fongicides ont été réalisés dans les laboratoires de l'Institut Supérieur d'Agriculture de Lille.

2 F : ESTERS N-TRIMETHYLSILYL ET N-ACYL PYROGLUTAMIQUES.

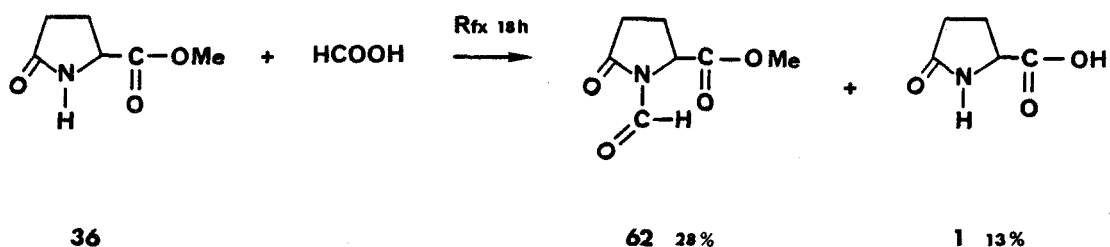


61

Les esters pyroglutamiques N-acylés **61** sont des produits peu connus. Nous avons cherché une méthode générale de synthèse de ces composés en faisant réagir le pyroglutamate de méthyle (**36**), ou ses dérivés activés, avec différents agents d'acylation. Nous avons obtenu les résultats suivants:

2F 1 : REACTION DE L'ACIDE FORMIQUE AVEC LE PYROGLUTAMATE DE METHYLE.

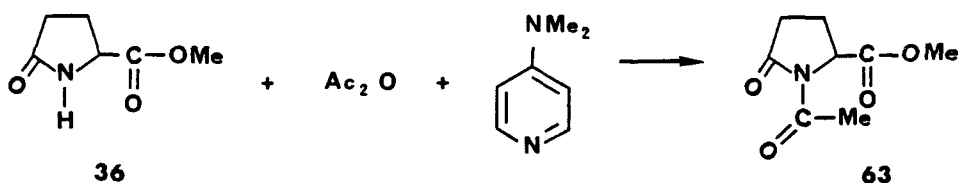
Nous avons choisi l'acide formique comme l'un des représentants les plus réactifs des acides organiques; c'est un agent d'acylation quelquefois assez efficace [191]. Lors de sa réaction avec le pyroglutamate de méthyle (**36**), il réagit aussi comme un réactif de déprotection des fonctions ester [192] et l'on obtient un mélange d'acide pyroglutamique (**1**) et de N-formyl pyroglutamate de méthyle (**62**), que l'on peut séparer par distillation.



Le N-formyl pyroglutamate de méthyle (**62**) peut aussi être obtenu par une autre méthode non générale, qui est l'action du complexe POCl_3/DMF sur le pyroglutamate de méthyle (**36**) (§ 6).

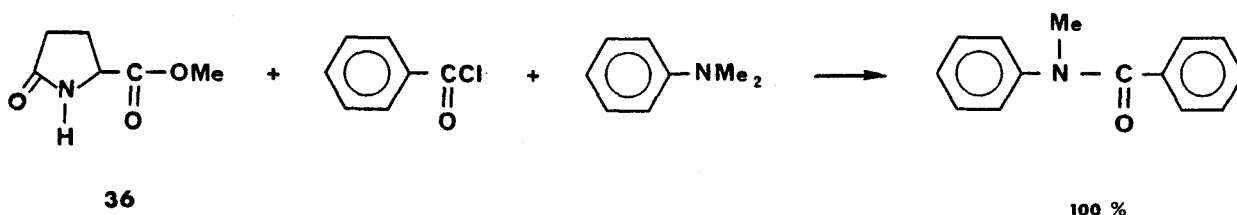
2F 2 : REACTION DE L'ANHYDRIDE ACETIQUE AVEC LE PYROGLUTAMATE DE METHYLE.

L'anhydride acétique a déjà été utilisé pour acyler des lactames; le rendement obtenu dépend fortement de la structure du lactame: le rendement, qui est excellent avec le pipéridone (95%), est médiocre avec la pyrrolidone (50%) [193]. Dans le cas du pyroglutamate de méthyle (36), le rendement est de 60%; l'utilisation d'un catalyseur d'acylation (diméthylamino pyridine [194, 195], n'accroît que légèrement la quantité de produit obtenu 63 (63%).



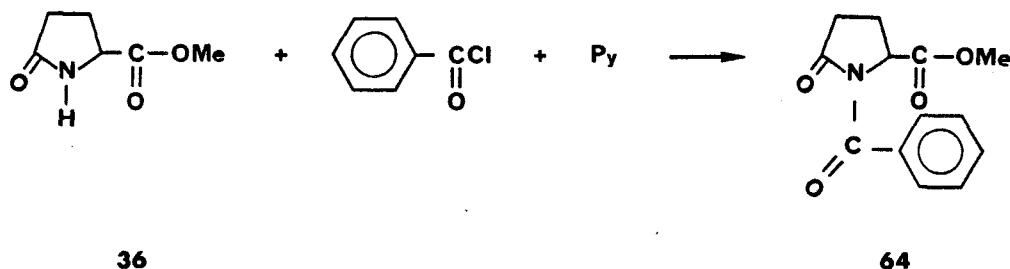
2F 3 : REACTION DES CHLORURES D'ACIDES AVEC LE PYROGLUTAMATE DE METHYLE, EN PRESENCE D'UNE BASE ORGANIQUE.

Différentes bases organiques ont été utilisées dans la réaction d'un lactame avec un chlorure d'acide; la N,N-diméthylaniline en particulier est recommandée dans le cas du chlorure de benzoyle [196]. Cependant, lors de son utilisation pour la benzylation du pyroglutamate de méthyle (36), le seul produit que nous ayons isolé, avec un rendement quantitatif, est la N-benzoyl aniline:

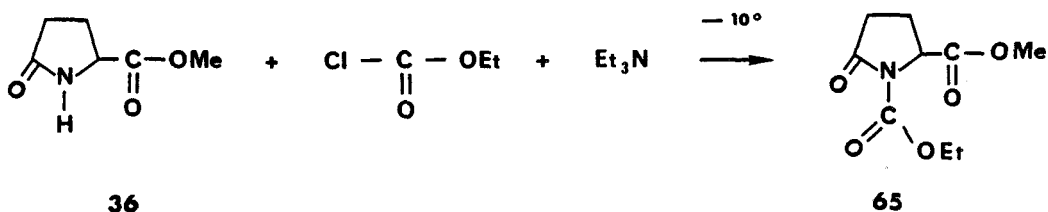


Ce type de réaction entre les chlorures d'acides et les amines tertiaires est connu depuis longtemps [197].

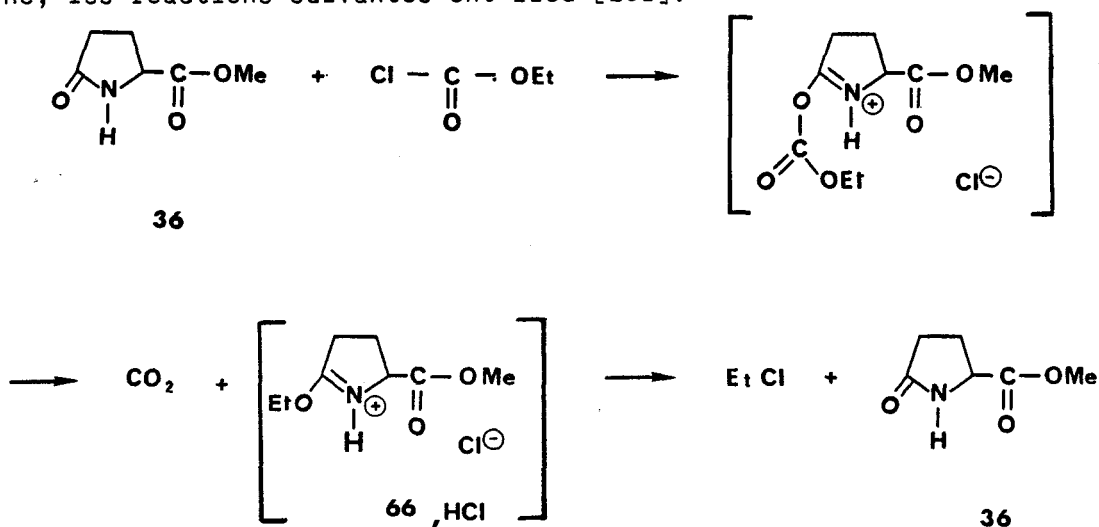
La pyridine est une autre base recommandée pour les réactions d'acylation des lactames [198, 199]; son utilisation nous a permis d'obtenir 32% de rendement en N-benzoyl pyroglutamate de méthyle (64):



La triéthylamine a été utilisée dans le cas particulier de la phtalimide et du chloroformiate d'éthyle [200]. Avec le pyroglutamate de méthyle (36), le produit voulu, 65, est obtenu avec un rendement acceptable si l'on travaille à basse température pour éviter la réaction parasite du chloroformiate d'éthyle avec la triéthylamine:



Il est intéressant de rappeler que, en l'absence de triéthylamine, les réactions suivantes ont lieu [201]:



Cette réaction d'acylation, en présence de triéthylamine, ne donne pas toujours de bons résultats: en effet, le chlorure de chloracétyle ne fournit que 35% de N-chloracétyl pyroglutamate de méthyle (67') dans ces conditions.

2F 4 : REACTION DU CHLORURE DE BENZOYLE AVEC LE PYROGLUTAMATE DE

METHYLE EN PRESENCE D'UNE BASE MINERALE.

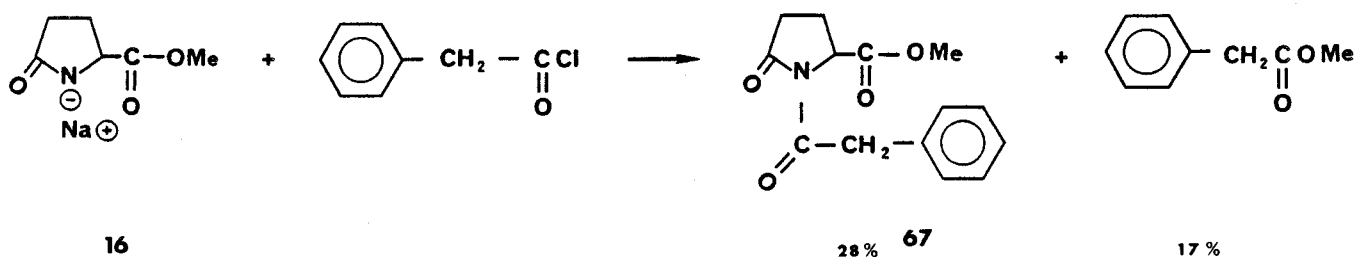
Nous avons décrit plus haut (§ 2B1) comment le chlorure de benzyle peut réagir, bien qu'avec de faibles rendements, avec le pyroglutamate de méthyle (36), en présence de carbonate de potassium et d'un agent de transfert de phase. Les mêmes conditions, utilisées avec le chlorure de benzoyle, conduisent au N-benzoyl pyroglutamate de méthyle 64 avec un rendement à peine supérieur à celui obtenu avec la pyridine comme base (35% et 32%).

2F 5 : REACTIONS DU PYROGLUTAMATE DE METHYLE SODE AVEC LE CHLORURE DE

PHENYL ACETYLE.

Bien que son utilisation ne soit pas décrite pour des réactions d'acylation, le dérivé sodé du pyroglutamate de méthyle (**16**) permet souvent d'obtenir de très bons rendements dans les réactions d'alkylation (§ 2B1); un réactif proche, le dérivé sodé des dialkyl pyroglutamides, réagit facilement avec le chlorure de benzoyle [83, 148, 149].

Nous avons effectué la réaction suivante:



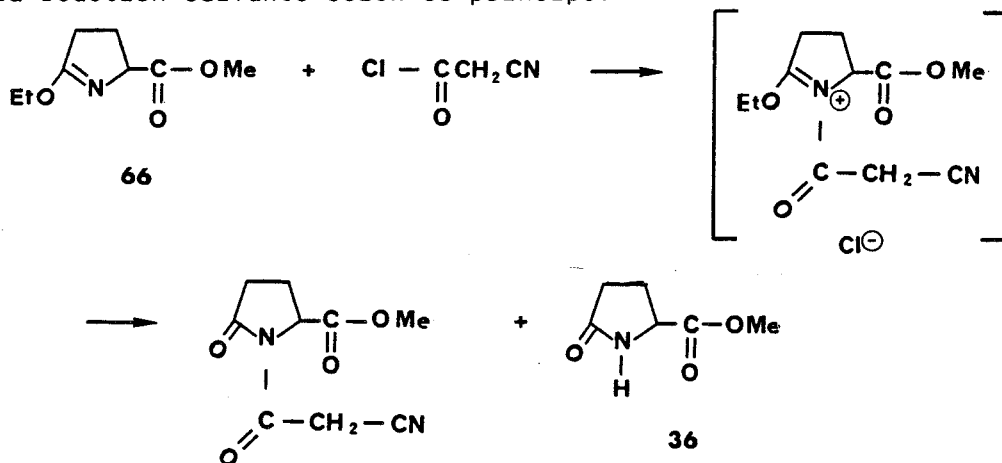
La présence de phényl acétate de méthyle est intéressante, car elle n'est explicable que par une réaction secondaire, de cyclisation, du N-phényl acétyl pyroglutamate de méthyle (**67**).

Cette réaction secondaire exclut la généralisation de la méthode.

2F 6 : REACTION DE L'IMINOETHER PYROGLUTAMIQUE AVEC LES CHLORURES

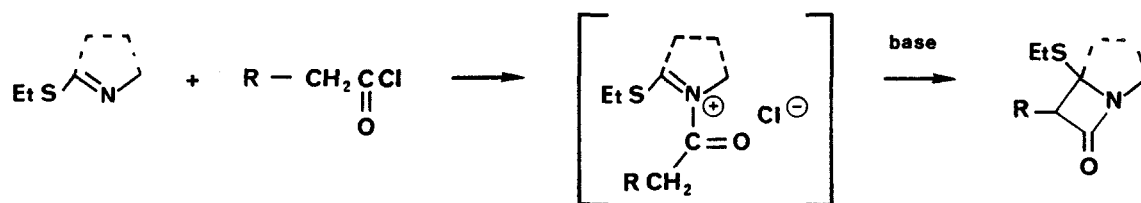
D'ACIDES.

La réaction des chlorures d'acides avec les iminoéthers est connue pour conduire aux N-acyl lactames [202 à 206]. Nous avons réalisé la réaction suivante selon ce principe:



Les 22% de rendement sont à rapprocher de celui obtenu lors de la réaction entre l'iminoéther pyroglutamique **66** et le chlorure de benzyle (37%) (§ 2B1). Nous expliquons ces faibles rendements par une décomposition de l'iminoéther par les traces d'acide chlorhydrique présentes dans les réactifs, qui provoqueraient une décomposition du chlorhydrate d'iminoéther analogue à celle évoquée en haut (§ 2F3).

On pouvait penser empêcher cette décomposition en introduisant une base dans le milieu; cependant, les conditions sont alors proches de celles de la synthèse des β lactames décrites par Bose [207 à 209]:



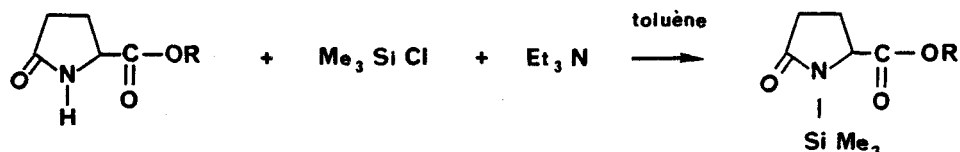
En effet, lorsque la réaction entre l'iminoéther pyroglutamique **66** et le chlorure de cyanoacétyle est conduite en présence d'une base (triéthylamine ou diisopropyléthyl amine), le milieu réactionnel devient très complexe; nous ne sommes parvenus à isoler aucun des cinq produits principaux visibles par chromatographie en couche mince.

2F 7 : REACTION DU N-TRIMETHYLSILYL PYROGLUTAMATE DE METHYLE AVEC

LES CHLORURES D'ACIDES.

Aucune des réactions précédentes n'était susceptible d'être généralisée à un acide quelconque. Aussi nous nous sommes tournés vers la réaction entre les chlorures d'acides et les lactames N-silylés, qui est décrite par différents auteurs [210 à 212].

Nous avons triméthylsilylés les esters pyroglutamiques **15** en utilisant une légère variation des conditions décrites dans la littérature pour d'autres lactames (remplacement du benzène par le toluène, moins toxique, comme solvant) [213, 214]; les esters pyroglutamiques N-silylés (**69**) sont obtenus avec des rendements qui sont généralement excellents; leurs propriétés sont décrites dans le tableau 9.

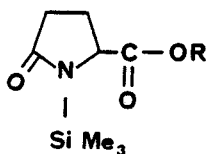


15

69

TABLEAU 9

PROPRIETES PHYSIQUES DES ESTERS N-TRIMETHYLSILYL PYROGLUTAMIQUES



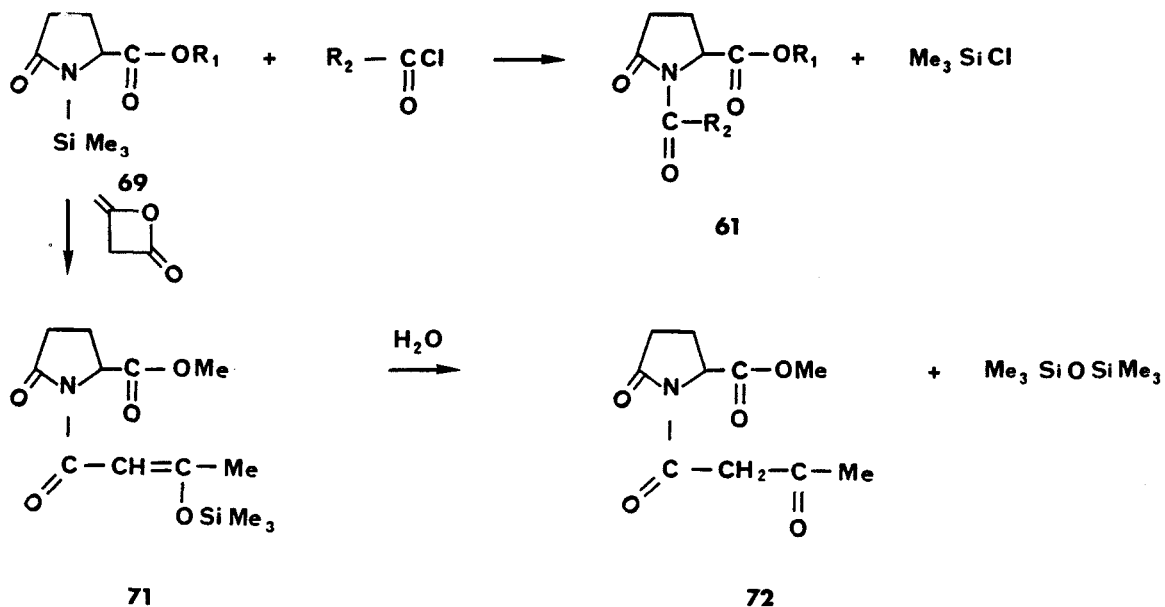
69

N°	R	Rdt %	E° C (mm Hg)	rmn (δ ppm)	
				H ₅	SiMe ₃
106	H	a) 95	non distillable	4,3	0,27
107	SiMe ₃	b) 98	105 (0,1)	4,2	0,23-0,27
		c) 80			
70	CH ₃	85	88 (0,1)	4,2	0,25
	C ₂ H ₅	66	90 (0,1)	4,2	0,23
	nC ₃ H ₇	81	94 (0,15)	4,2	0,25
73	iC ₃ H ₇	97	85 (0,1)	4,2	0,23
	allyl	76	107 (0,15)	4,2	0,23
	nC ₄ H ₉	77	115 (0,2)	4,1	0,23
111	tC ₄ H ₉	80+		4,1	0,25
	nC ₅ H ₁₁	92	151 (0,2)	4,1	0,23
	nC ₆ H ₁₃	88	138 (0,1)	4,1	0,23
	cyclo C ₆ H ₁₁	57	172 (0,2)	4,2	0,25
	benzyl	85	137 (0,1)	4,3	0,23

- a) Ce composé est destiné à servir de comparaison avec les esters pyroglutamiques N-silylés. Sa synthèse est donnée § 7A2.
 b) A partir d'acide pyroglutamique N-silylé (106).
 c) A partir d'acide pyroglutamique.

La réaction entre les chlorures d'acides et les esters pyroglutamiques N-silylés conduit aux esters N-acylés **61** avec des rendements généralement supérieurs à 85%; le chlorure d'acétoacétyle ($\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Cl}$) est instable à des températures supérieures

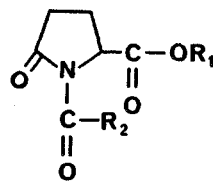
à -60° [215]. Il peut être remplacé par le dicétène dans les réactions d'acylation des amides et des lactames silylés [216, 217]; son utilisation avec le N-triméthylsilyl pyroglutamate de méthyle (**70**) conduit, après hydrolyse du dérivé silylé intermédiaire **71**, au N-acétoacétyl pyroglutamate de méthyle (**72**).




Un brevet récent [218] paru après la fin de notre travail, décrit l'acylation du N-triméthylsilyl pyroglutamate de tertio-butyle (**111**) par le chlorure de méthyl-2 benzoylmercapto-3 propionyle.

Les propriétés physiques des composés obtenus sont décrites dans le tableau 10.

TABLEAU 10
PROPRIETES PHYSIQUES DES ESTERS N-ACYL PYROGLUTAMIQUES



61

N°	R ₁	R ₂	méthode: (cf partie: expéri- mentale):	Rdt %	E° C (mm Hg)	F° C	ir (ν cm ⁻¹) C=O	nmn (δ ppm) H ₅	microanalyses							
									calculé				trouvé			
									C	H	N	O	C	H	N	O
62	-CH ₃	-H	A	28	112 (0,1)	48	1760-1750-1740-1690	4,7	49,12	5,30	8,19	37,39	48,96	4,93	8,32	37,75
		idem	B	17												
65	-CH ₃	-OEt	C	72	131 (0,1)	51	1760-1740-1700	4,7	50,23	6,09	6,51	37,17	50,53	6,05	6,52	37,25
64	-CH ₃	∅	D	32	170 (0,2)	141-143	1750-1735-1660	4,9	63,15	5,30	5,67	25,89	63,43	5,24	5,87	26,14
		idem	C	0												
63	-CH ₃	-CH ₃	E	63		41	1750-1735-1690	4,8	51,88	5,99	7,57	34,56	51,54	5,73	7,78	34,82
67	-CH ₃	-CH ₂ Cl	F	95	142 (0,15)	66	1755-1695	4,8	43,80	4,59	6,38	29,17	43,77	4,50	6,41	28,88
		idem	C	35												
68	-CH ₃	-CH ₂ -CN	G	22	170 (0,1)		1745-1705	4,7	51,43	4,80	13,33	30,45	51,72	4,51	13,54	30,16
72	-CH ₃	-CH ₂ -C(=O)-CH ₃	H	42	145 (0,1)	85	1740-1730-1710-1685	4,8	52,86	5,77	6,17	35,21	52,97	5,65	5,80	35,09
	-CH ₃	-CH ₂ - 	F	42		96	1740-1685	4,7	53,92	4,90	5,24	23,94	53,68	4,89	5,25	24,29
67	-CH ₃	-CH ₂ -∅	F	76	185 (0,1)	45	1745-1695	4,6	64,35	5,79	5,36	24,50	64,16	6,03	5,20	24,65
		idem	I	28												
	-CH ₃	-CH ₂ -∅-NO ₂	F	87		107	1740-1690	4,7	54,89	4,61	9,15	31,34	54,84	4,67	9,43	31,65
	-CH ₃	-CH ₂ -∅-OCH ₃	F	81	185 (0,1)	80	1740-1690	4,7	61,84	5,88	4,81	27,46	61,60	6,04	4,84	27,65

100

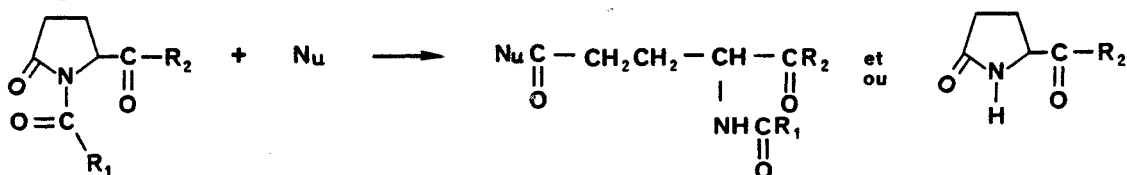
:	:	-CH ₃	:	-CH ₂ -φ-Cl	::	F	:	60	:	93	:	1745-1735-1690	:	4,7	::	56,86	:	4,77	:	4,74	:	21,64	::	57,16	:	4,58	:	4,43	:	21,55	:
:	:	-CH ₃	:	-CH ₂ -O-φ	::	F	:	60	:	112	:	1740-1720	:	4,7	::	60,64	:	5,45	:	5,05	:	28,85	::	60,42	:	5,48	:	5,29	:	28,62	:
:	:	-C ₂ H ₅	:	-CH ₂ Cl	::	F	:	73	:	138 (0,1)	:	1735-1705	:	4,8	::	46,26	:	5,18	:	5,99	:	27,39	::	46,30	:	5,25	:	6,17	:	27,21	:
:	:	-nC ₃ H ₇	:	idem	::	F	:	72	:	128 (0,05)	:	1745-1715	:	4,8	::	48,49	:	5,70	:	5,66	:	25,84	::	48,65	:	5,85	:	5,82	:	26,08	:
:	170	-nC ₃ H ₇	:	-CHCl-Me	::	F	:	96	:	126 (0,08)	:	1740-1700	:	4,7	::	50,48	:	6,16	:	5,35	:	24,45	::	50,38	:	6,28	:	5,51	:	24,49	:
:	171	-nC ₃ H ₇	:	-CHCl-φ	::	F	:	84	:	191 (0,05)	:	1740-1705	:	4,8	::	59,35	:	5,60	:	4,33	:	19,77	::	59,37	:	5,58	:	4,49	:	20,12	:
:	174	-nC ₃ H ₇	:	-CHCl ₂	::	F	:	97	:	148 (0,05)	:	1750-1715	:	4,8	::	42,57	:	4,64	:	4,97	:	22,69	::	42,30	:	4,68	:	4,99	:	22,92	:
:	172	-nC ₃ H ₇	:	-CH(CH ₃)-O-φ	::	F	:	85	:	165 (0,1)	:	1740-1705	:	4,8	::	63,93	:	6,63	:	4,39	:	25,05	::	63,96	:	6,73	:	4,62	:	25,39	:
:	:	-nC ₃ H ₇	:	-CH ₂ -O-φ-Cl	::	F	:	82	:	175 (0,1)	:	1740-1710	:	4,8	::	56,56	:	5,34	:	4,12	:	23,55	::	56,38	:	5,39	:	4,09	:	23,50	:
:	:	-nC ₃ H ₇	:	-CH ₂ -O-φ-Cl ₃ (2,4,5)	::	F	:	71	:	102	:	1745-1725-1695	:	4,8	::	47,02	:	3,95	:	3,43	:	19,58	::	47,37	:	3,97	:	3,34	:	19,66	:
:	:	-iC ₃ H ₇	:	-CH ₂ Cl	::	F	:	96	:	135 (0,15)	:	1740-1730-1705	:	4,8	::	48,49	:	5,70	:	5,66	:	25,84	::	48,64	:	5,83	:	5,84	:	25,82	:
:	173	-iC ₃ H ₇	:	-CH(OAc)-φ	::	F	:	60	:	133	:	1750-1735-1700	:	4,6	::	62,24	:	6,09	:	4,03	:	27,64	::	62,05	:	6,02	:	4,32	:	28,01	:
:	:	-allyl	:	-CH ₂ Cl	::	F	:	98	:	137 (0,05)	:	1745-1710	:	4,9	::	48,89	:	4,93	:	5,70	:	26,05	::	49,27	:	5,15	:	6,05	:	26,31	:
:	:	-nC ₄ H ₉	:	idem	::	F	:	91	:	147 (0,2)	:	1745-1715	:	4,8	::	50,48	:	6,16	:	5,35	:	24,45	::	50,80	:	6,38	:	5,56	:	24,64	:
:	:	-tC ₄ H ₉	:	idem	::	F	:	80	:	132 (0,05)	:	1735-1710	:	4,7	::	50,48	:	6,16	:	5,35	:	24,45	::	50,31	:	6,42	:	5,13	:	24,76	:
:	:	-nC ₅ H ₁₁	:	idem	::	F	:	93	:	145 (0,1)	:	1745-1710	:	4,8	::	52,27	:	6,58	:	5,08	:	23,21	::	52,53	:	6,62	:	5,02	:	23,37	:
:	:	-nC ₆ H ₁₃	:	idem	::	F	:	93	:	146 (0,1)	:	1745-1715	:	4,8	::	53,88	:	6,96	:	4,84	:	22,09	::	54,16	:	7,14	:	5,07	:	22,25	:
:	:	-cyclo	:	idem	::	F	:	88	:	162 (0,1)	:	1740-1710	:	4,8	::	54,26	:	6,30	:	4,87	:	22,24	::	54,41	:	6,49	:	5,12	:	22,62	:
:	169	-cyclo	:	-CHCl-φ	::	F	:	85	:	175 (0,1)	:	1735-1705	:	4,8	::	62,72	:	6,10	:	3,85	:	17,59	::	62,73	:	6,46	:	4,17	:	17,70	:
:	:	C ₆ H ₁₁	:		::		:		:		:		:		::		:		:		:		::		:		:		:		

A : REACTION DE L'ESTER PYROGLUTAMIQUE AVEC L'ACIDE FORMIQUE
 C : REACTION DE L'ESTER PYROGLUTAMIQUE EN PRESENCE DE TRIETHYLAMINE
 E : REACTION DE L'ESTER PYROGLUTAMIQUE AVEC L'ANHYDRIDE ACETIQUE
 G : REACTION DE L'IMINOETHER PYROGLUTAMIQUE
 I : REACTION DE L'ESTER PYROGLUTAMIQUE SODE

B : REACTION DE L'ESTER PYROGLUTAMIQUE AVEC LE COMPLEXE POCl₃/DMF (§ 6)
 D : REACTION DE L'ESTER PYROGLUTAMIQUE EN PRESENCE DE PYRIDINE
 F : REACTION DE L'ESTER PYROGLUTAMIQUE SILYLE
 H : REACTION DE L'ESTER PYROGLUTAMIQUE SILYLE, SUIVIE D'HYDROLYSE

2F 8 : REACTIVITE DES ESTERS N-ACYL PYROGLUTAMIQUES.

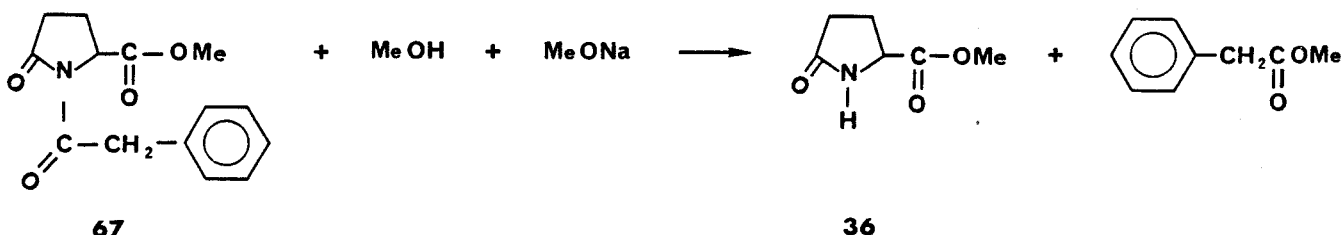
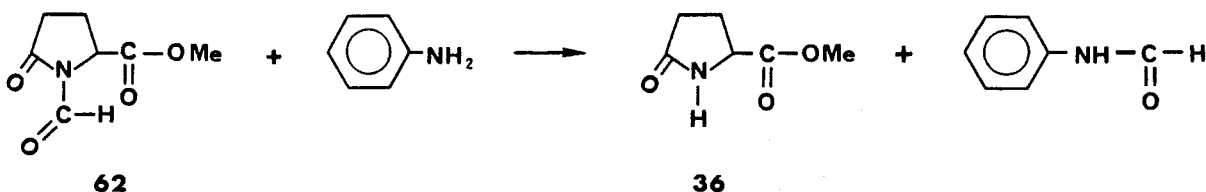
Il est connu [25, 219, 220] que les acides pyroglutamiques N-acylés réagissent avec les nucléophiles, soit par ouverture du cycle pyroglutamique, soit par perte du groupe acyle; les amides N-acyl pyroglutamiques manifestent essentiellement le premier comportement [221].



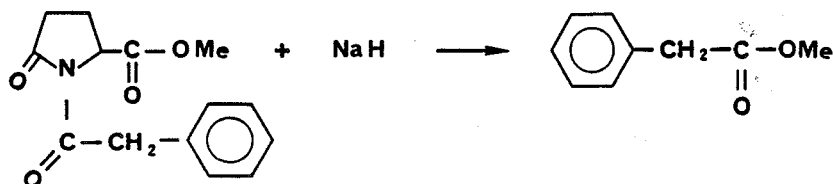
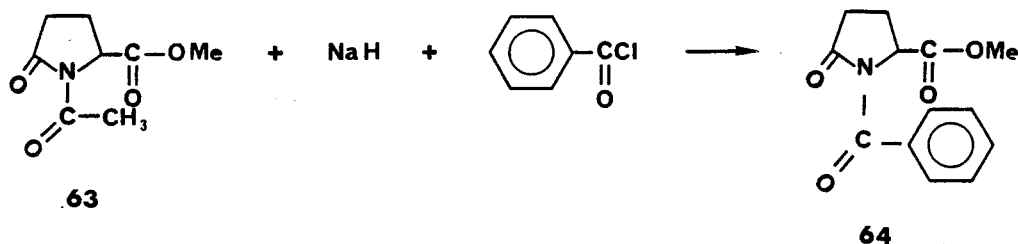
$\text{R}_2 = \text{NR}'_2$ ou OH

Les réactions des esters pyroglutamiques N-acylés (61) sont intéressantes à décrire, car elles se passent parfois différemment:

- En effet, les nucléophiles clivent le groupe acyle d'une manière analogue à ce qui se passe avec d'autres lactames N-acylés [222], et dans certains cas avec les acides pyroglutamiques N-acylés:

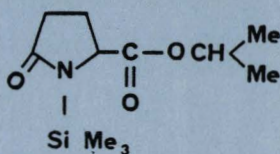


- Le comportement des esters N-acylés 61 avec l'hydrure de sodium n'est explicable, comme les réactions décrites au § 2F5, que par des réactions de cyclisation, libérant des ions MeO^- , qui, à leur tour clivent le groupe N-acyl d'autres molécules:



2 F EXP. PARTIE EXPERIMENTALE.

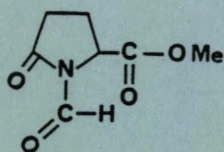
N-triméthylsilyl pyroglutamate d'isopropyle (73).



73

On chauffe à léger reflux une solution de 171 g (1 mole) de pyroglutamate d'isopropyle dans 300 ml de toluène contenant 122 g (1,2 moles) de triéthylamine, et on additionne en 1 heure 130,4 g (1,2 moles) de chlorotriméthylsilane dans 150 ml de toluène. Le reflux est poursuivi 4 heures après la fin de l'addition et on laisse refroidir. On filtre sous azote le précipité de chlorhydrate de triéthylamine, le lave avec du toluène, évapore le solvant et distille le produit. On obtient 97% de rendement en ester N-silylé 73, $E_{D,1} = 85^\circ$; rmn (deutériorchloroforme) δ ppm: 0,23 (singulet, 9H), 1,17 (singulet, 3H), 1,29 (singulet, 3H), 2 à 2,5 (multiplet, 4H), 4 à 4,3 (multiplet, 1H), 5,03 (multiplet symétrique, 1H).

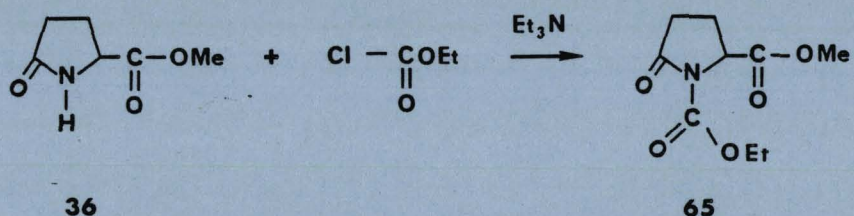
N-formyl pyroglutamate de méthyle (62) (méthode A).



62

On chauffe à reflux pendant 18 heures une solution de 50 g (0,35 mole) de pyroglutamate de méthyle 36 dans 200 ml d'acide formique à 98%. Après évaporation de l'excès d'acide, le résidu est dissous dans de l'éther et la solution est placée à -20° pendant 48 h. Le précipité, isolé par filtration, est formé d'acide pyroglutamique (1) (13%). Après évaporation de l'éther, le résidu est dissout dans du chlorure de méthylène puis lavé à l'eau. La phase organique est séchée, puis évaporée, et le produit est distillé sous vide. On obtient 28% de rendement en N-formyl pyroglutamate de méthyle (62), identique à celui obtenu par la méthode B (chapitre 6).

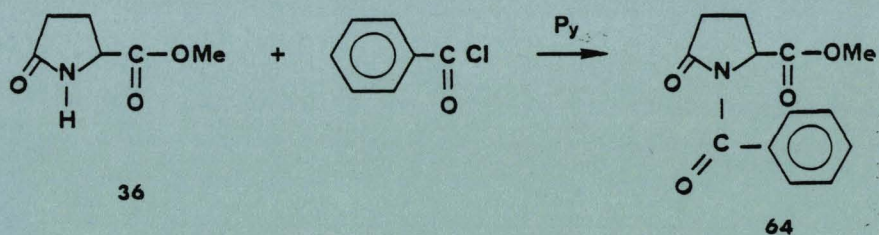
N-(éthoxycarbonyl) pyroglutamate de méthyle (65) (méthode C).



On refroidit entre -10° et -5° une solution de 150 g (1,05 moles) de pyroglutamate de méthyle (36), 295 ml (2,12 moles) de triéthylamine et de 150 ml de diméthyl formamide dans 450 ml d'éther éthylique. On additionne très lentement 202 ml (2,11 moles) de chloroformiate d'éthyle, en conservant la même température (on ne doit pas avoir de dégagement de dioxyde de carbone). On laisse la température monter à 0° en 8 heures, reste 12 heures à 0° , et passe en 8 heures à 10° . On filtre le chlorhydrate de triéthylamine, dissout le résidu dans le chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche, évapore et distille. On obtient 72% de diester 65, $E_{D,1} = 131^{\circ}$, $F = 51^{\circ}$ (éter); ir (nujol) ν cm^{-1} : 1740 (C=O ester), 1700 (C=O lactame), 1170 (C-O); rmn (deutériorchloroforme) δ ppm: 1,42 (triplet, $j = 7,5$ Hz, 3H), 2 à 2,9 (multiplet, 4H), 3,78 (singulet, 3H), 3,81 (quadruplet, $j = 7,5$ Hz, 2H), 4,70 (multiplet, 1H).

Anal. Calculé pour $C_9H_{13}NO_5$: C, 50,23; H, 6,09; N, 6,51; O, 37,17.
 Trouvé : C, 50,53; H, 6,05; N, 6,52; O, 37,25.

N-benzoyl pyroglutamate de méthyle (64) (méthode D).

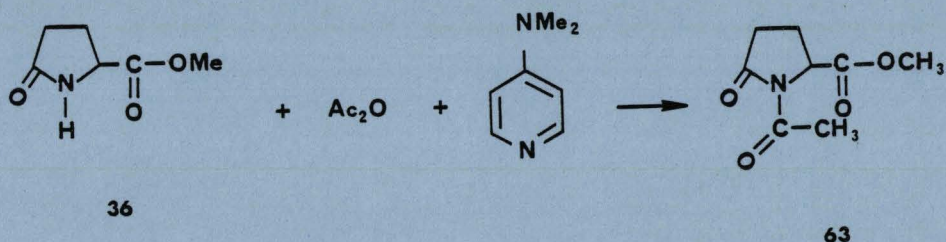


On chauffe à reflux pendant 3 heures une solution de 62,9 g (0,44 mole) de pyroglutamate de méthyle (36), 61,6 g (0,44 mole) de chlorure de benzoyle et 34,7 g (0,44 mole) de pyridine. Après refroidissement, on ajoute du chlorure de méthylène, lave à l'eau, à l'acide chlorhydrique dilué, au carbonate de potassium dilué et à l'eau jusqu'à neutralité; on évapore et recristallise dans le méthanol; on obtient 32% de N-benzoyl pyroglutamate de méthyle (64), $F = 141-143^{\circ}$; ir (nujol) ν cm^{-1} : 1750-1735-1640 (C=O), 1600-1575-1490 (C=C), 1185 (C-O); rmn (deutériorchloroforme) δ ppm: 2 à 3 (multiplet, 4H), 3,80 (singulet, 3H), 4,8 à 5,15 (multiplet, 1H), 7,2 à 7,9 (multiplet, 5H).

Anal. Calculé pour $C_{13}H_{13}NO_4$: C, 63,15; H, 5,30; N, 5,67; O, 25,89.
 Trouvé : C, 63,43; H, 5,24; N, 5,87; O, 26,14.

En utilisant le toluène comme solvant, K_2CO_3 comme base et du dibenzo crown-6 comme agent de transfert de phase, 18 h à reflux, le rendement est de 35% en ester 64.

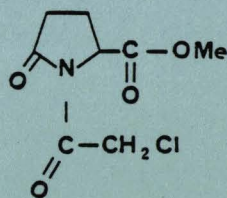
N-acétyl pyroglutamate de méthyle (63) (méthode E).



On chauffe 3 heures à reflux une solution de 350 g (2,45 moles) de pyroglutamate de méthyle (36) dans 272 g (2,67 moles) d'anhydride acétique contenant 0,5 g (0,004 mole) de diméthylamino pyridine. On évapore au bain d'huile sous pression réduite, dissout le résidu dans 150 ml d'éther éthylique, ajoute un cristal de N-acétyl pyroglutamate de méthyle (63) et laisse à 0° pendant une nuit. On obtient 62,5% de N-acétyl pyroglutamate de méthyle (63), F = 41° (éther de pétrole/éther), ν (nujol) cm^{-1} : 1735 (C=O ester), 1690 (C=O lactame), 1220 (C-O); rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 1,9 à 2,9 (multiplet, 4H), 2,55 (singulet, 3H), 3,79 (singulet, 3H), 4,6 à 4,9 (multiplet, 1H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_4$: C, 51,88; H, 5,99; N, 7,57; O, 34,56.
 Trouvé: C, 51,54; H, 5,73; N, 7,78; O, 34,82.

N-chloracétyl pyroglutamate de méthyle (67*) (méthode F).



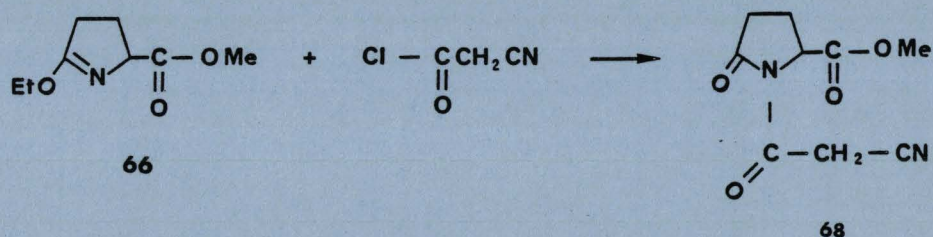
67*

On additionne en une heure 11,3 g (0,1 mole) de chlorure de chloracétyle à une solution de 21,5 g (0,1 mole) de N-triméthylsilyl pyroglutamate de méthyle (70) dans 80 ml de tétrahydrofuranne. Après une nuit de reflux, le solvant est évaporé et le produit distillé; on obtient 95% de rendement en N-chloracétyl pyroglutamate de méthyle (67*), $E_{\text{D}}^{15} = 142^\circ$, F = 66° (éther); ν (nujol) cm^{-1} : 1755-1695 (C=O), 1205 (C-O); rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 2 à 3 (multiplet, 4H), 3,77 (singulet, 3H), 4,72 (singulet, 2H), 4,7 à 5 (multiplet, 1H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}_4\text{Cl}$: C, 43,80; H, 4,59; N, 6,38; O, 29,17.
 Trouvé: C, 43,77; H, 4,50; N, 6,41; O, 28,88.

Ce produit, comme d'autres esters N-chloracétyl pyroglutamiques, se montre légèrement vésicant.

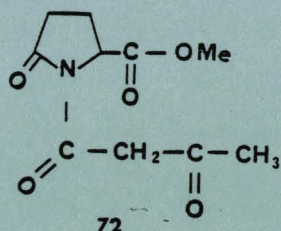
N-(cyano-2 acétyl) pyroglutamate de méthyle (68) (méthode G).



On additionne en 30 minutes une solution de 10,3 g (0,1 mole) de chlorure de cyano-2 acétyle) dans 15 ml de tétrahydrofuranne à une solution de 17,1 g (0,1 mole) d'iminoéther **66** dans 25 ml de tétrahydrofuranne. Après une nuit à température ambiante, on évapore, dissout le résidu dans l'eau, extrait la solution aqueuse à l'éther; la phase aqueuse est extraite deux fois au chlorure de méthylène et le chlorure de méthylène lavé trois fois à l'eau. On sèche la solution avec du sulfate de sodium, évapore le chlorure de méthylène et distille. On obtient 22% de nitrile **68**, $E_{0,1} = 170^\circ$; ir (nujol) ν cm^{-1} : 2260 (C≡N), 1745-1705 (C=O), 1220 (C-O); rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 2 à 3 (multiplet, 4H), 3,76 (singulet, 3H), 4,13 (singulet, 2H), 4,7 à 5 (multiplet, 1H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 51,43; H, 4,80; N, 13,33; O, 30,45.
 Trouvé: C, 51,72; H, 4,51; N, 13,54; O, 30,16.

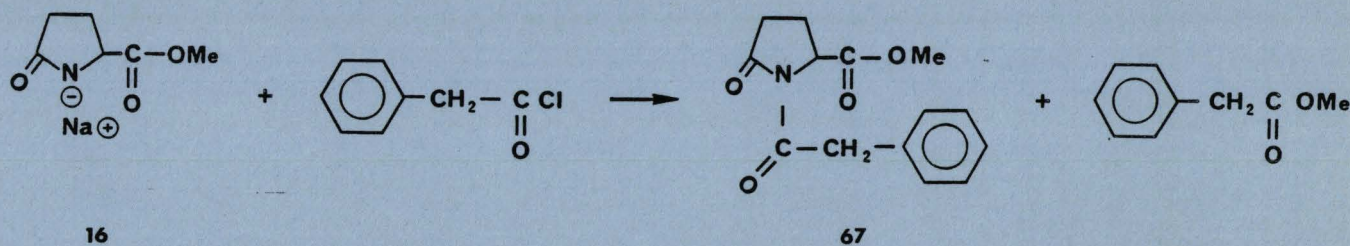
N-(dioxo-1,3 butyl) pyroglutamate de méthyle (72) (méthode H).



On additionne rapidement 8,5 g (0,1 mole) de dicétène à une solution de 25,5 g (0,1 mole) de N-triméthylsilyl pyroglutamate de méthyle (**70**) et de 1 ml de triéthylamine dans 60 ml de tétrahydrofuranne. Après 7 heures de reflux, on additionne 2 ml d'eau, conserve le reflux 15 mn, évapore le solvant et distille sous vide. La première fraction, $E_{0,1} < 110^\circ$ contient de l'acide deshydroacétique, la seconde, $E_{0,1} < 140^\circ$ contient des impuretés, et la troisième, $E_{0,1} = 145-150^\circ$ contient le produit désiré **72**. Cette fraction cristallise au repos. Le rendement est de 42%, $F = 85^\circ$ (éther-chlorure de méthylène); ir (nujol) ν cm^{-1} : 1740-1730-1710-1685 (C=O), 1185 (C-O); rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 1,9 à 2,9 (multiplet, 4H), 2,28 (singulet, 3H), 3,79 (singulet, 3H), 3,78 (doublet, $j = 16,5$ Hz, 1H), 4,26 (doublet, $j = 16,5$ Hz, 1H), 4,7 à 5 (multiplet, 1H). Une trace de forme énol est visible dans le spectre rmn, par la présence d'un singulet de valeur 0,1H à 13,36 ppm, qui disparaît par addition d'oxyde de deutérium.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_5$: C, 52,86; H, 5,77; N, 6,17; O, 35,21.
 Trouvé: C, 52,97; H, 5,65; N, 5,80; O, 35,09.

N-phénylacétyl pyroglutamate de méthyle (67) (méthode I).

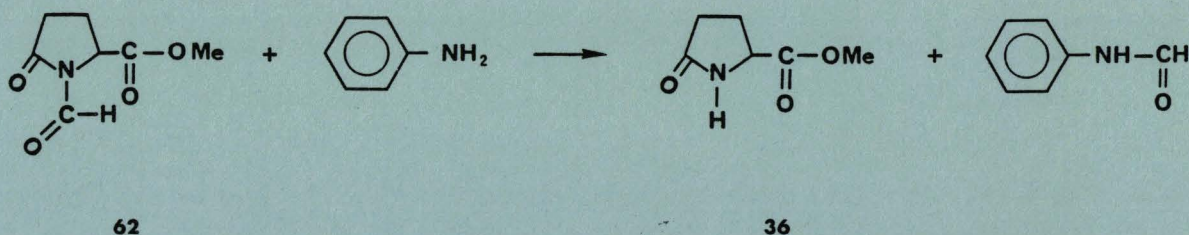


On additionne lentement 266 g (1,86 mole) de pyroglutamate de méthyle (36) dissout dans 350 ml de toluène, à une suspension de 53,6 g (1,86 moles) d'hydrure de sodium contenant 20% d'huile de paraffine, dans 200 ml de toluène. Après complète formation du dérivé sodé, on refroidit à 0° et on ajoute en 2 heures 287,6 g (1,86 moles) de chlorure de phénylacétyle, puis laisse le mélange une nuit à température ambiante. On additionne ensuite, avec précautions, 700 ml d'eau, sépare la couche organique, la lave avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis à l'eau. On sèche, évapore les solvants et distille. La fraction $E_{0,1} = 90^\circ$ fournit 17% de phényl acétate de méthyle.

La fraction passant entre 170 et 190° sous 0,1 mm de mercure est lavée avec de l'éther de pétrole pour éliminer l'huile de paraffine, puis est redistillée. On obtient 28% de N-phénylacétyl pyroglutamate de méthyle (67), $E_{0,1} = 184^\circ$; le produit cristallise après plusieurs mois, $F = 45^\circ$; ir (film) $\nu \text{ cm}^{-1}$: 1745-1695 (C=O), 1210 (C-O); rmn (deutério-chloroforme) δ ppm: 1,7 à 2,9 (multiplet, 4H), 3,64 (singulet, 3H), 4,22 (singulet, 2H), 4,5 à 4,9 (multiplet, 1H), 7,22 (singulet, 5H).

Anal. Calculé pour $C_{14}H_{15}NO_4$: C, 64,35; H, 5,79; N, 5,36; O, 24,50.
 Trouvé: C, 64,16; H, 6,05; N, 5,20; O, 24,65.

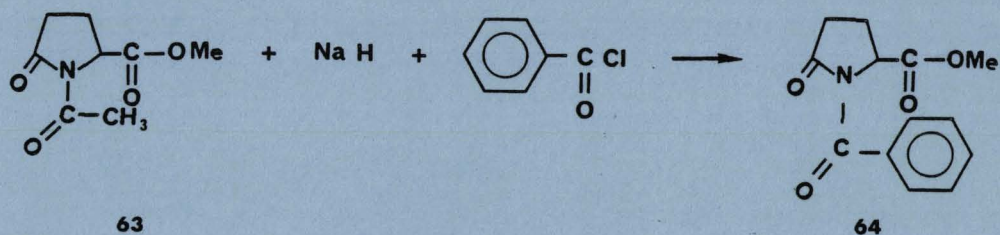
Réaction du N-formyl pyroglutamate de méthyle (62) avec l'aniline.



On porte à reflux pendant 4 heures un mélange de 21,6 g (0,126 mole) de N-formyl pyroglutamate de méthyle (62), 9,3 g (0,1 mole) d'aniline, 10,1 g (0,1 mole) de triéthylamine et 5 ml de toluène. Après une nuit de repos, on ajoute un volume d'éther puis deux volumes d'eau; La phase organique est lavée trois fois à l'eau puis distillée sous vide. On obtient un rendement quantitatif de formanilide, $F = 46^\circ$ (littérature [223]: $F = 50^\circ$), de spectre rmn identique à celui décrit dans la littérature [224].

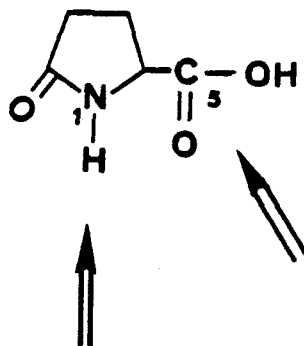
L'extraction au chloroforme des phases aqueuses permet d'obtenir 40% de rendement en pyroglutamate de méthyle (36).

Réaction du N-acétyl pyroglutamate de méthyle (63) avec l'hydrure de sodium et le chlorure de benzoyle.



On additionne 37 g (0,2 mole) de N-acétyl pyroglutamate de méthyle (63) à une suspension de 5,8 g (0,2 mole) d'hydrure de sodium contenant 20% d'huile de paraffine, dans 200 ml de tétrahydrofuranne. On chauffe à 90° pendant 4 heures, refroidit dans la glace, filtre le précipité, le lave avec du tétrahydrofuranne, le disperse dans 200 ml de tétrahydrofuranne et lui additionne 28,1 g (0,2 mole) de chlorure de phénylacétyle dissous dans 50 ml de tétrahydrofuranne, en refroidissant avec un bain d'eau glacée. Après une nuit de repos à température ambiante, le solvant est évaporé et le résidu est distillé. La fraction E_{170} = 170° fournit environ 40% de N-benzoyl pyroglutamate de méthyle (64), identique à celui obtenu par la méthode D.

CHAPITRE 3



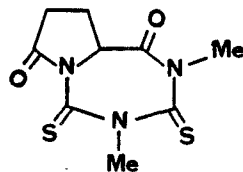
CYCLES SUPPLEMENTAIRES ENTRE L'AZOTE 1 ET LE CARBONE 5.

Dans ce chapitre, nous décrivons quatre exemples de création de cycles s'appuyant sur les positions 1 et 5 de l'acide pyroglutamique, et conduisant à des cycles de 5, 6 et 7 atomes.

Nous avons, pour ces synthèses, utilisé plusieurs types de réactions différentes:

- Addition cyclisante d'un isocyanate.
- Lactonisation d'un acide alcool.
- Alkylation intramolécule de Friedel-Crafts.
- Substitution électrophile d' α -hydroxy-lactame.

3 A : DIMETHYL-(6,8) DIOXO-(3,9) DITHIOXO-(5,7) PYRROLIDINO-(1,2-e) PERHYDRO TRIAZEPINE-1,3,5.

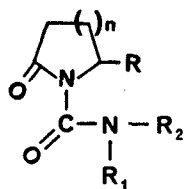


74

Les N-carbamoyl lactames sont des produits bien connus; quelques propriétés de ces composés sont rassemblées dans le tableau II.

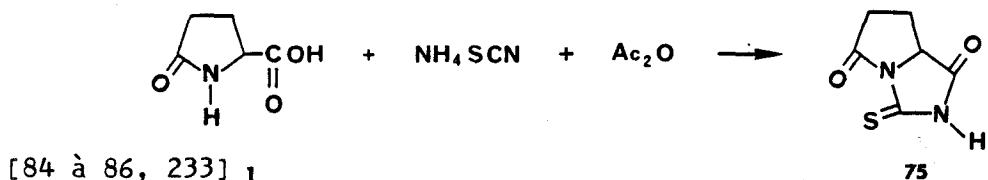
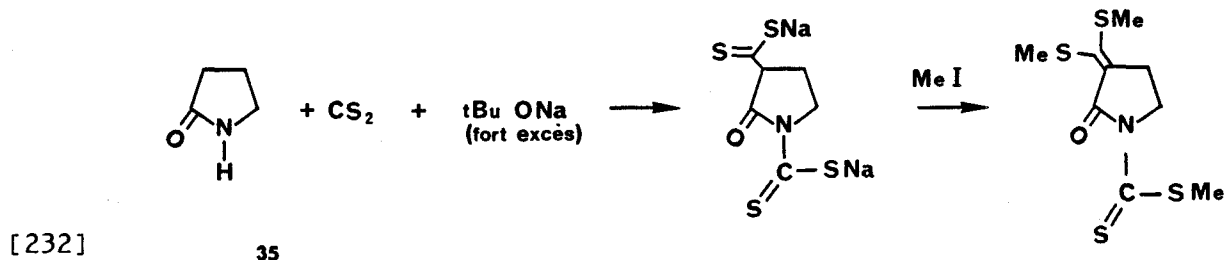
TABLEAU II

PROPRIETES PHARMACEUTIQUES ET PHYTOSANITAIRES DE N-CARBAMOYL LACTAMES



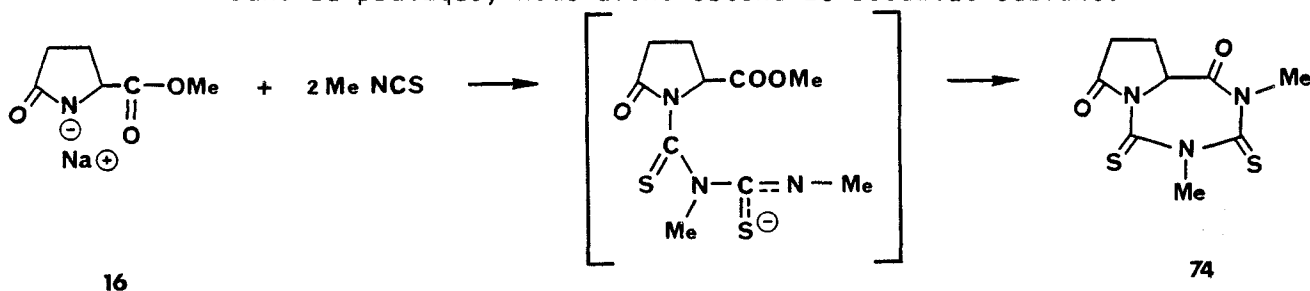
n	R	R ₁	R ₂	Propriétés	Référence
1	H	H	-CH ₂ -CH=CH ₂	Traitement de l'hypertonie et des maladies du mouvement	225
1	COOH	H	∅	Augmente la qualité des agrumes	226
1				Fongicide	227
1	H	H	Ar	Herbicide	228-229
1	C=O	H	Ar	Herbicide	229
1	Pr, Bu	H	Bu, ∅	Bactéricide	230
2	H	H	SO ₂ -∅CH ₃	Antiglycémique	231

Les N-carbamoyl lactames sont généralement obtenus par la réaction à haute température des isocyanates sur les lactames; à notre connaissance, ce type de réaction n'a jamais été décrit avec des isothiocyanates organiques, et seules les condensations suivantes entre des composés thio carbonylés et des lactames ont été rapportées



La réaction entre le pyroglutamate de méthyle et un isothiocyanate organique était intéressante à réaliser: nous espérons ainsi obtenir un analogue soufré des N-carbamoyl lactames décrits dans le tableau précédent, susceptible de posséder des propriétés dans les domaines fongicide ou bactéricide, et dont la fonction ester permettrait une pharmacomodulation.

Dans la pratique, nous avons obtenu le résultat suivant:



Il n'y a pas de réaction à 40° si on n'ajoute pas de base au milieu réactionnel, et elle est très lente lorsque celle-ci est du carbonate de potassium, même en présence d'éther couronne.

Le produit résulte de l'addition successive de deux molécules d'isothiocyanate de méthyle, suivie de cyclisation par perte d'ion méthoxyde.

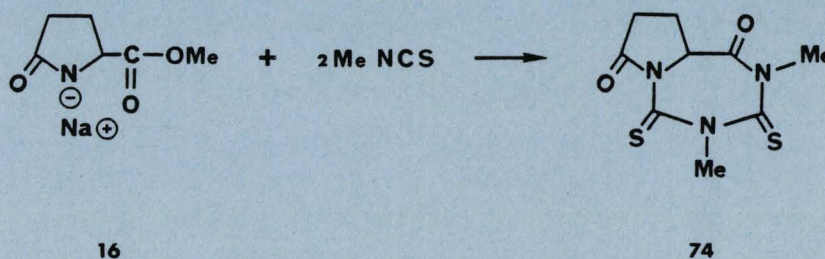
C'est un composé qui forme des solvates stables: nous avons isolé un hydrate à 1 H₂O et un solvate moins bien défini, contenant environ 1/2 H₂O, 1/2 EtOH. Ces solvates sont stables à la température; leur structure ne peut être déduite uniquement de l'analyse élémentaire: en effet le solvate à 1/2 H₂O, 1/2 EtOH possède la même composition centésimale que l'ester méthylique qui résulterait de l'addition de 2 molécules d'isothiocyanate, sans cyclisation. Leur spectre rmn montre la présence des molécules de solvation, ainsi que celle de deux groupes méthyles liés à un azote (et non à un oxygène). La valeur du pic moléculaire, ainsi que les différents ions-fragments obtenus en spectrométrie de masse confirment la structure indiquée.

Nous proposons dans le schéma suivant, différentes fragmentations possibles permettant d'expliquer tous les fragments dont l'abondance relative est supérieure à 8% de celle du pic de base.

Nous n'avons pas encore recherché si d'autres conditions expérimentales, ou l'utilisation d'autres fonctions latérales qu'un groupe ester, permettrait de n'ajouter qu'une seule molécule d'isothiocyanate, ou d'éviter une cyclisation.

3 A EXP. PARTIE EXPERIMENTALE.

Diméthyl-(6,7) dioxo-(3,9) dithioxo-(5,7) pyrrolidino-(1,2,e) perhydro triazépine-1,3,5 (74).



On disperse finement 5 g (0,217 mole) de sodium dans 50 ml de toluène et ajoute 31 g (0,217 mole) de pyroglutamate de méthyle (36) dans 50 ml de toluène. Après la fin du dégagement d'hydrogène, on additionne 15,9 g (0,217 mole) d'isothiocyanate de méthyle dans 10 ml de toluène et porte à reflux deux heures. On ajoute de l'eau, sépare la phase organique et acidifie la phase aqueuse. Le précipité obtenu est lavé avec du chlorure de méthylène.

Par recristallisation dans l'éthanol, on obtient un solvate, (1/2 EtOH + 1/2 H₂O), F= 138-140°.

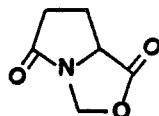
Par recristallation dans le méthanol, on obtient en hydrate, (1 H₂O), F= 190-192°.

Les spectres ir ne diffèrent que entre 1300 et 1000 cm⁻¹; ir (nujol) ν cm-1: 3330-3260 (N-H, OH), 1720 (C=O); rmn (deutérométhanol) δ ppm: 2,2 à 2,5 (multiplet, 4H), 3,07 (singulet, 3H), 3,15 (singulet, 3H), 3,2 à 3,4 (multiplet, 1H); l'eau d'hydratation donne un pic entre 4,5 et 4,7 ppm; l'éthanol de solvatation donne des pics à 1,19 et 4,05 ppm.

Anal. Calculé pour C₉H₁₁N₃O₂S₂, H₂O: C, 39,25; H, 4,76; N, 15,26; O, 17,43; S, 23,29.
 Trouvé: C, 39,18; H, 4,66; N, 14,93; O, 18,01; S, 23,00.

Anal. Calculé pour C₉H₁₁N₃O₂S₂, 1/2 EtOH, 1/2 H₂O: C, 41,50; H, 5,23; N, 14,52; O, 16,59; S, 22,16.
 Trouvé: C, 40,64; H, 5,24; N, 15,19; O, 16,64; S, 21,62.

3 B : DIOXO-(1,5) PYRROLIDINO-(2,1-C) OXAZOLIDINE.

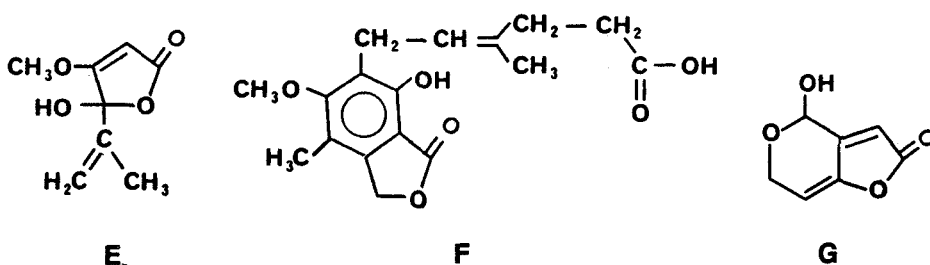


76

La synthèse du composé **76** par lactonisation de l'acide N-méthylol pyroglutamique est décrite dans le paragraphe 2E.

Cette structure est intéressante pour plusieurs raisons:

- C'est la première fois, à notre connaissance, qu'une azlactone accolée à un cycle lactame a été synthétisée; nous n'avons pas encore étudié la réactivité de ce composé, mais il y a lieu de croire qu'il est très réactif*, et permettra d'accéder facilement à ses analogues soufrés et azotés.
- "Une activité biologique est fréquemment inhérente à des motifs structuraux tels que ceux des lactones" [234]; en particulier l'acide Pénicillique (E) et l'acide Mycophénolique (F) comptent parmi les premiers antibiotiques à avoir été découverts [235]; un autre exemple de lactone antimicrobienne est la Patuline (G).

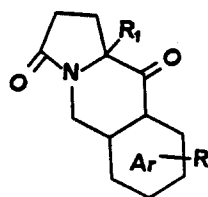


Notre produit n'a pas subi de tests de propriétés antibiotiques, mais il serait intéressant de rechercher s'il ne possède pas ce genre de propriétés.

* En effet, le simple chauffage de ce produit dans le méthanol ouvre le cycle lactone et conduit à l'acide N-méthoxyméthyl pyroglutamique (**112**) (cf. § 7A, partie expérimentale).

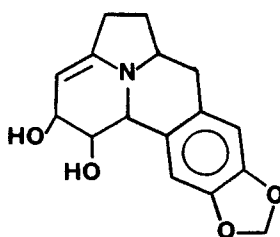
3 C : CYCLISATION DES ACIDES N-ARYLMETHYL PYROGLUTAMIQUES.

Nous décrivons dans la publication suivante la cyclisation des acides N-arylméthyl pyroglutamiques en dérivés du benzo (f) indolizine (**77**), et quelques réactions chimiques de ces produits:



77

Il était intéressant de mener une telle étude, car cette série chimique n'a pratiquement jamais été examinée; les composés biologiques les plus proches de cette structure sont les dérivés d'un alcaloïde, la Lycorine (**H**) [236 à 239].

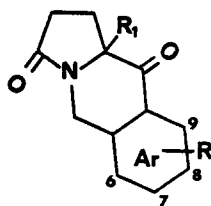


H

Les propriétés pharmaceutiques d'un certain nombre de ces cétones ont été testées; les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant:

TABLEAU 12

PROPRIETES PHARMACEUTIQUES DE DERIVES DU DIOXO-(3,10) BENZO(f) INDOLIZINE



77

Ar	R	R ₁	Propriétés [122]
∅	H	H	Faiblement diurétique
∅	6-CH ₃	H	Faiblement antioedémateux Non diurétique
∅	8-CH ₃	H	Non diurétique
∅	8-Cl	H	Faiblement antioedémateux Non diurétique
∅	8-Br	H	Non diurétique
		H	Légèrement analgésique (Nombreux effets secondaires)
		H	Pas d'activité particulière
∅	H	CH ₂ -CH ₂ -C(=O)-CH ₃	Faiblement antioedémateux Inactif in vitro [121] contre: - Rhizoctania solani - Sclerotinia sclerotiorum - Botrytis cinerea - Fusarium roseum - Collectotrichum lindemuthianum

Aucun de ces produits ne présente d'activité antiinflammatoire ou anti-émique.

July-Aug 1983

Studies on Pyrrolidinones.
Derivatives of 1,2,3,5,10,10a-Hexahydrobenz[f]indolizine-3,10-dione

893

Benoît Rigo*

Laboratoire de Synthèses Organiques, Ecole des Hautes Etudes Industrielles, 13 rue de Toul,
59046 Lille Cedex, France

Nicolas Kolocouris

Laboratoire de Chimie Pharmaceutique, Université d'Athènes, 104 rue Solonos,
Athènes, Grèce

Received November 3, 1982

The Friedel-Crafts reaction of *N*-(arylmethyl)-5-pyrrolidinone-2-carboxylic acids gives either a cyclization or a reaction with benzene (used as a solvent). Reactions such as reduction, keto substitution and lactam ring opening of 1,2,3,5,10,10a-hexahydrobenz[f]indolizine-3,10-diones obtained by the method above have been studied.

J. Heterocyclic Chem., 20, 893 (1983).

Within the scope of a general research on cyclized derivatives of 5-pyrrolidinone-2-carboxylic acid (pyroglutamic acid) (**1**) [1] we have studied the cyclization of the *N*-(arylmethyl)-5-pyrrolidinone-2-carboxylic acids into new derivatives, 1,2,3,5,10,10a-hexahydrobenz[f]indolizine-3,10-diones (**13**) [7] and some reactions of those ketones.

factory yields using benzene as a solvent and aluminium trichloride as a catalyst; the ketone **21** formed by Campaigne and Matthews [6] in the reaction of the acid **6** with phenyl magnesium bromide could not be detected. Benzene and aluminium trichloride were then used for the cyclization of acids **5**, **7** and **8** and gave ketones **14**, **15** and **19** in good yields. The presence of a halogen on the aromatic ring (acids **9**, **10** and **11**) decreased the yields of the cyclized product with parallel formation of solvent acylation products **22**, **23** and **24**. When the benzene ring was substituted with a CF₃ group (**12**), and with *N*-(2-thenyl)pyroglutamic acid (**3**), the cyclization could not be realized. The ketone **20** could only be obtained in poor yields, when the acid chloride of **4** was used with tin tetrachloride as a catalyst.

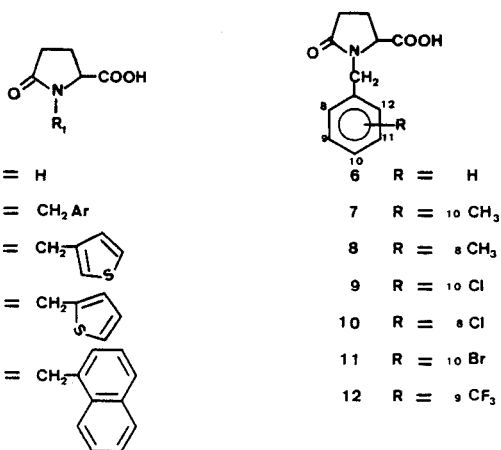
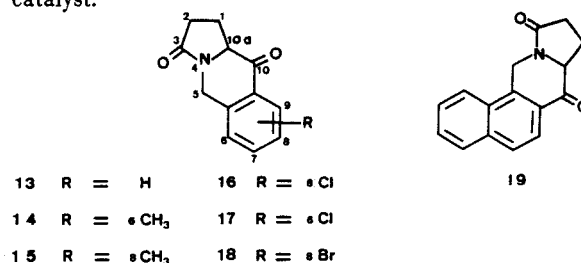


FIGURE I



Cyclization of *N*-(Arylmethyl)pyroglutamic Acids (**2**).

First tests were performed with *N*-benzylpyroglutamic acid (**6**). The expected ketone was not obtained from the reaction with polyphosphoric acid [2] [3] or sulfuric acid [4]. The best method is the Friedel-Crafts intramolecular cyclization which was studied with a systematic variation of solvent, temperature, duration of reaction and ratio of catalyst to *N*-benzylpyroglutamic acid chloride. The choice of a solvent was found important for the yields of the reaction: nitrobenzene, methylene dichloride, 1,2-dichloro ethane or heptane [4] [5] used with aluminium trichloride or tin tetrachloride at ambient temperature or with reflux gave poor results. 1,2,3,5,10,10a-Hexahydrobenz[f]indolizine-3,10-diones (**13**) were obtained in satis-

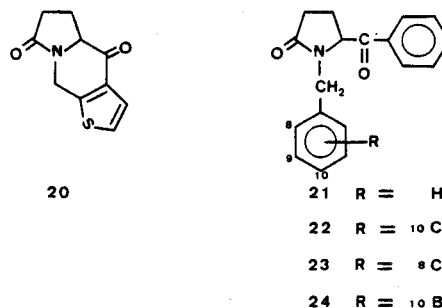
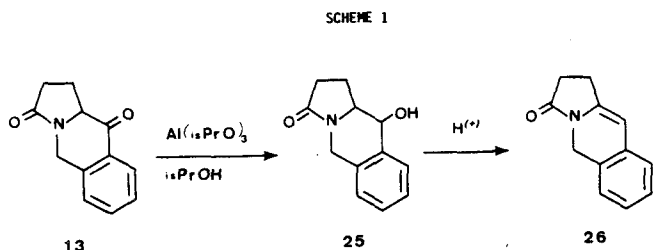


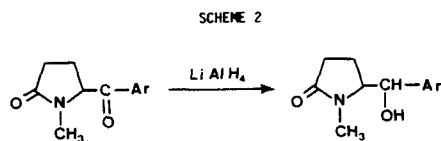
FIGURE II

Reduction of 1,2,3,5,10,10a-Hexahydrobenz[*f*]indolizine-3,10-diones (**13**).

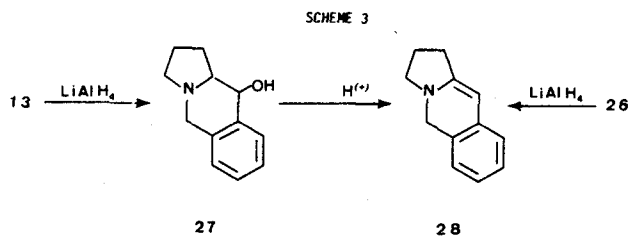
The ketone or the lactam group of heterocycle **13** can be selectively reduced: The Merwein-Verley-Pondorf reaction applied to the ketone **13** gave the alcohol **25** obtained as a single isomer which can be dehydrated as an ethylene derivative **26**. The product is fairly unstable and quickly decomposes at ambient temperature.



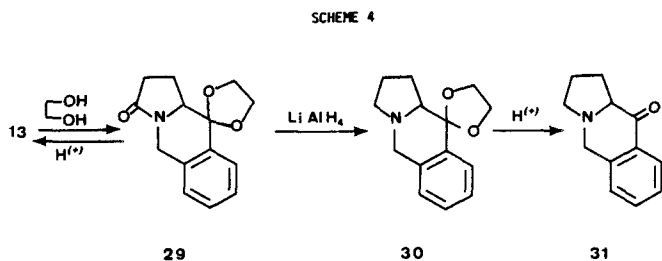
Kolocouris used lithium aluminium hydride to reduce the keto group in the presence of a lactam group [8] (Scheme 2). In the present case, both carbonyl groups were reduced using an excess of the reagent (Scheme 3).



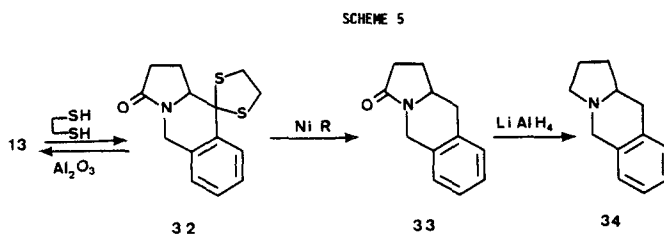
The reduction of the lactam **26** or the dehydration of the amino alcohol **27** gave a liquid (assumed to be the enamine **28**) which decomposes within a few minutes and therefore cannot be identified.



The selective reduction of the lactam group was obtained when the keto group was protected as a dioxolane. The product **30** thus formed proved to be less sensitive to acidic hydrolysis than dioxolane **29** but nevertheless yielded quantitatively the amino ketone **31**.

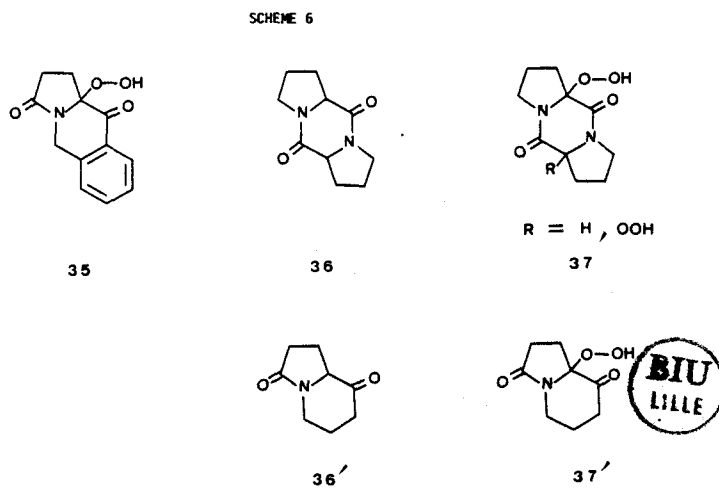


The selective reduction of the keto group was obtained when dithiolane **32** was reacted with Raney nickel (**9**). Lactam **33** was obtained and subsequently converted into the amine **34** which was already known [7].



Substitution of 1,2,3,5,10,10a-Hexahydrobenz[*f*]indolizine-3,10-dione in the 10a Position.

Indolizine **13** proved to be a fairly unstable white solid product. The pure product became yellow within a few days and its melting point significantly decreased within a few weeks. This degradation slowed down at 0° and was almost negligible at -60° or, in the absence of air, at ambient temperature. We assumed a radical reaction of oxygen with the 10a hydrogen giving a hydroperoxide **35**. It is worth pointing out that the products **36** and **36'** which have a fairly similar chain structure gave hydroperoxides **37** and **37'** upon reaction with oxygen [10].



Attempted methylation of ketone **13** by Conia's method [11] gave a mixture of products, one of which could be isolated and identified with the enol ether **44**. Introduction of various chains in position 1a (products **38**, **39** and **40**) was realized using the Michael reaction. However, this last method failed when steric hindrance became too important (with mesityl oxide for instance). These compounds (**38**, **39** and **40**) are stable; this fact justifies the above assumption as to the possible reasons for the degradation of compound **13**.

SCHEME 7

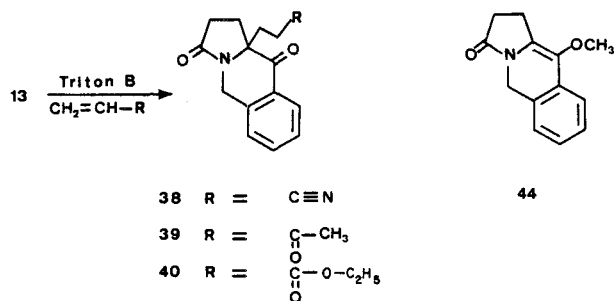


Table I

Yields and Physical Data of Indolizinediones 13-20

Compound No.	Yield %	Mp °C Bp °C (mm Hg)	IR: ν cm ⁻¹ (nujol)	NMR: δ ppm (deuteriochloroform)
13	73	107-108 —	1690, 1600, 760	2.44 (s), 2.48 (s) (4H), 4.17-4.45 - 5.09-5.38 (2H) (J = 16.8 Hz), 4.32 (1H) (t), 7.17-7.8 (m), 7.95-8.12 (d) (4H)
14	71	129-130 —	1690, 1600, 780	2.28 (3H), 2.35 (s), 2.42 (s) (4H), 3.90-4.20 - 4.93-5.23 (2H) (J = 18 Hz), 4.20 (1H) (t), 7.05-7.5 (m) (2H), 7.72-7.85 (d) (1H)
15	64	92-93 173 (0.05)	1690, 1600, 880, 830	2.48 (s), 2.56 (s) (4H), 4.32-4.62 - 5.30-5.60 (2H) (J = 18 Hz), 4.40 (1H) (t), 7.45-7.58 - 7.70-7.83 (2H) (J = 8.1 Hz), 8.22 (1H)
16	18	125-126 —	1690, 1600 870, 830	2.43 (s), 2.48 (s) (4H), 4.14-4.43 - 5.08-5.37 (2H) (J = 17.4 Hz), 4.32 (1H) (m), 7.19-7.32 - 7.47-7.60 (J = 7.8 Hz), 7.97 (d) (3H)
17	5	126-127 195 (0.2)	1690, 1600, 760, 705	2.40 (s), 2.45 (s) (4H), 3.92-4.22 - 5.07-5.37 (2H) (J = 18 Hz), 4.22 (1H) (m), 7.04-7.50 (m), 7.68-7.82 (d) (3H)
18	30	147-148 —	1690, 1600, 830	2.40 (s), 2.45 (s) (4H), 4.08-4.37 - 5.02-5.31 (2H), (J = 17.4 Hz), 4.25 (1H) (m), 7.11-7.26 - 7.55-7.70 (J = 9 Hz), 8.08 (d) (3H)
19	84	135 —	1690, 1610, 800, 740	2.38 (s), 2.44 (s) (4H), 4.22-4.52 - 5.44-5.74 (2H) (J = 18 Hz), 4.22 (1H) (m), 7.20-8.10 (6H) (m)

20	13	136	1680, 1530, 870, 850, 820, 800, 760, 740	2.45 (s), 2.50 (s) (4H), 4.21-4.50 - 5.32-5.61 (2H) (J = 17.5 Hz), 4.3 (1H) (m), 7.17-7.26 - 7.37-7.46 (J = 5.5 Hz) (2H)
----	----	-----	---	--

Table II

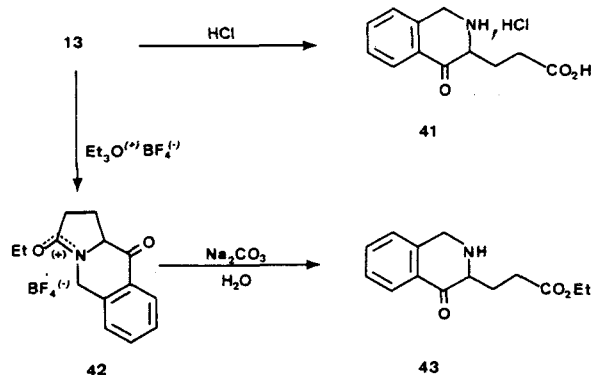
Yields and Physical Data of 1-Benzyl-5-benzoyl-2-pyrrolidinones

Compound No.	Yield %	Bp °C (mm Hg)	IR: ν cm ⁻¹ (neat)	NMR: δ ppm (deuteriochloroform)
22	25	215 (0.1)	1690, 1615, 1600, 820, 770, 710	1.7-2.8 (4H), 3.7-3.95 - 5.03-5.28 (2H) (J = 15 Hz), 4.88 (1H) (t), 7-8.2 (9H) (m)
23	31	218 (0.1)	1700, 1610, 1600, 770, 730, 710	1.7-2.7 (4H), 4.01-4.26 - 5.03-5.28 (2H) (J = 15 Hz), 5.02 (1H) (t), 7-7.95 (9H) (m)
24	31	230 (0.1)		1.7-2.9 (4H), 3.71-3.96 - 5.11-5.36 (2H) (J = 15 Hz), 4.90 (1H) (m), 7.03-8.10 (9H) (m)

Lactam Ring Opening. 1,2,3,4-Tetrahydro-4-isoquinolones.

The acid hydrolysis of indolizine **13** gave the amino acid hydrochloride **41** in an impure state and with poor yields. The basic hydrolysis [12] of the imino ether fluoroborate **42** gave 3-(2-carbomethoxyethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-one **43** as a pure compound. To our knowledge, little has been reported on these types of compounds.

SCHEME 8



EXPERIMENTAL

Melting points are uncorrected. The ir spectra were recorded on a "Perkin Elmer 700" spectrometer, and the nmr spectra on a "Jeol 60" at 60 MHz, using tetramethylsilane as an internal reference. Elemental analyses were performed by the "Central Microanalytical Department"

Table III

Yields and Physical Data of the Derivatives of the Ketone 13

Compound No.	Yield %	Mp °C Bp °C (mm Hg)	IR: ν cm ⁻¹ (nujol)	NMR: δ ppm (deuteriochloroform)
25	65	146 —	3340, 1660, 1060	1.8-2.7 (4H) (m), 3.3-3.7 (1H) (m), 3.99-4.28 - 4.71-4.90 (2H) (J = 17.5 Hz), 4.04 (1H) (s; mix with deuterium oxide), 4.28-4.43 (1H) (J = 9 Hz), 6.9-7.8 (4H) (m)
26	67	128 150 (0.3)	1718, 1660	2.3-3.1 (4H) (sym mult), 4.77 (2H) (s), 6.7-7.4 (5H) (m)
27	80	135-136 —	3150, 1060	1.25-2.4 (6H) (m), 3.09 (2H) (s, 1H mix with deuterium oxide), 3.09-3.33 - 3.72-3.96 (2H) (J = 14.4 Hz), 4.26-4.38 (1H) (J = 7.2 Hz), 6.75-7.55 (4H) (m)
29	83	104 —	1690	1.90-2.70 (4H) (m), 3.80-4.60 (5H) (m), 4.10-4.39 - 4.89-5.28 (2H) (J = 17.4 Hz), 7.05-7.60 (4H) (m)
30	79	— 115 (0.05)	1700, 1610, 765 (neat)	1.7-2.0 (4H) (m), 2.1-2.8 (2H) (m), 3.1-3.45 (1H) (m), 3.27-3.52 - 4.03-4.28 (2H) (J = 15 Hz), 3.95-4.5 (4H) (m), 6.9-7.6 (4H) (m)
31-HCl	100	173 —	1700, 1610, 760 (neat)	Solvent: deuterium oxide 2-2.9 (4H) (m), 3.75 (2H) (t), 7.5-8.3 (4H) (m)
33-HCl	69	60-61 —	1680, 1590, 1500, 765 (neat)	1.9-2.7 (m) (4H), 2.82-2.90 (2H) (d), 3.3-3.95 (1H) (m), 4.05-4.34 - 4.76-5.05 (2H) (J = 17.5 Hz), 7.11 (4H) (s)
34-HCl	83	120-123 (27-28 free base)		Solvent: deuterium oxide 1.20-2.50 (6H) (m), 2.6-2.95 (2H) (m), 3-3.4 (1H) (m), 3.21-3.45 - 3.96-4.20 (2H) (J = 14.4 Hz), 7.07 (4H) (s)
38	57	— 255 (0.2)	2270, 1700, 1610, 1490, 760 (neat)	1.80-2.80 (8H) (m), 4.10-4.40 - 5.10-5.40 (2H) (J = 18 Hz), 7.15-8.15 (4H) (m)
39	83	92-94 —	1700, 1610, 760	1.85-2.80 (8H) (m), 2.10 (3H) (s), 4.13-4.43 - 5.12-5.42 (2H) (J = 18 Hz), 7.20-8.20 (4H) (m)
40	86	118 —	1710, 1610, 780	1.22 (3H) (t) (J = 7 Hz), 1.85-2.8 (8H)

43-HCl	36	164	1730, 1710, 1580, 1600, 765	(m), 2.08 (2H) (q) (J = 7 Hz), 4.15-4.45 - 5.12-5.42 (2H), (J = 18 Hz), 7.2-7.8 (3H) (m), 7.9-8.2 (1H) (m)
44	ϵ	—	1710, 1660, 162 (0.25) 760	Solvent: deuterium oxide 1.20 (3H) (t) (J = 7.2 Hz), 2.05-2.90 (5H) (m), 4.10 (2H) (q) (J = 7.2 Hz), 4.2-4.4 (2H) (m), 7.3-8.15 (4H) (m)
				2.35-3.10 (4H) (sym mult), 3.72 (3H) (s), 4.22 (2H) (s), 6.90-7.40 (4H) (m)

of CNRS in Thiais, France and are listed in Table IV. All yields and physical properties of the products are given in Tables I, II and III.

N-Benzylpyroglutamic Acid Chloride.

A mixture of acid 6 (8.6 g, 0.372 mole), 80 ml of thionyl chloride and 3 drops of pyridine was heated at 65-70° in a water bath during 20 minutes. The pale yellow solution was evaporated using a rotoevaporator and subsequently under vacuum.

This method was used for all *N*-arylmethylpyroglutamic acid chlorides. 1,2,3,5,10,10a-Hexahydrobenz[*f*]indolizine-3,10-dione (13).

The above chloride was dissolved in 160 ml of benzene and added within 30 minutes to a suspension of 163.2 g (1.223 moles) of aluminium trichloride in 400 ml of benzene. The suspension was mixed with a mechanical stirrer and heated at 55° until no more gas was evolved (roughly 30 minutes), and then 5 minutes to 65°. The mixture was then cooled and hydrolyzed with a minimum amount of water and ice. The aqueous phase was extracted with methylene chloride. The organic phases were washed with water, dilute sodium hydroxide and water. After drying with sodium sulfate the solvents were evaporated. The precipitate was washed with ether and recrystallized twice from acetone. The same method was used to obtain the ketones 14, 15 and 19.

6-Chloro-1,2,3,5,10,10a-hexahydrobenz[*f*]indolizine-3,10-dione (17) and 1-(*o*-Chlorobenzyl)-5-benzoylpyrrolidin-2-one (23).

To a suspension of the chloride obtained from 30 g (0.118 mole) of acid 10 in 150 ml of benzene, at ambient temperature, 14.9 g (0.118 mole) of aluminium trichloride was added as a catalyst. A vigorous reaction was observed. This procedure was repeated twice, each time when the reaction of the preceding one was over. The mixture was refluxed during 30 minutes and then stirred during 2.5 hours at ambient temperature. After hydrolysis, extraction and evaporation, the residue was fractionated under vacuum. The ketones 17 and 23 were obtained. The former was recrystallized from acetone; the latter was a viscous liquid.

The same method as described above for 17 and 23 was used to obtain ketones 16 and 22 as well as 18 and 24.

1,2,3,5,9,9a-Hexahydrothieno[2,3-*f*]indolizine-3,9-dione (20).

To a cooled solution (0°) of the acid chloride obtained from 10 g (0.04 mole) of acid 4 and 90 ml of benzene, 11 g (0.042 mole) of tin tetrachloride was added within 10 minutes. The mixture was allowed to stand for one hour at 0-5° and then heated during 10 minutes at 45°. After cooling, hydrolyzing and extracting with methylene chloride, the product was washed with water, dilute sodium hydroxide, and water. Many resins were extracted upon washing with sodium hydroxide. After drying and evaporating the solvents, compound 20 was treated twice in acetone with activated carbon.

10-Hydroxy-1,2,3,5,10,10a-hexahydrobenz[*f*]indolizine-10-one (25).

The ketone 13, 3.9 g (0.019 mole), was added to 6 g (0.03 mole) of

Table IV
Microanalyses of New Compounds

Compound No.	Calcd.				Found			
	C	H	N	O	C	H	N	O
13	71.62	5.51	6.96		71.52	5.51	7.02	
14	72.56	6.05	6.51		72.47	5.03	6.64	
15	72.56	6.05	6.51		72.31	5.86	6.41	
16	61.15	4.25	5.95	13.59	60.85	4.49	5.96	13.68
17	61.15		5.95	13.59	61.41		5.98	13.80
18	51.43	3.57	5.00	11.43	51.49	3.60	4.70	11.60
19	76.49	5.18	5.38	12.75	76.68	5.32	5.70	12.87
20	57.97	4.35	6.76	15.46	58.10	4.35	6.77	15.19
22	68.90	5.10	4.47	10.20	68.76	5.18	4.48	10.47
23	68.90	5.10	4.47	10.20	68.79	4.98	4.64	10.50
24	60.34	4.47	3.91	8.94	60.09	4.55	4.05	8.99
25	70.93	6.40		15.76	71.25	6.53		15.88
26	77.84	5.94	7.57	8.65	77.52	5.95	7.62	8.71
27	76.18	7.83	7.40	8.46	75.95	8.14	7.62	8.70
29	68.61	6.12	5.71	19.56	68.14	6.28	5.97	19.57
30	72.72	7.36		13.85	72.80	7.56		13.95
31-HCl	64.43	6.26	6.27	7.16	64.15	6.26	6.17	7.29
33	77.00	6.95	7.49	8.56	77.01	6.99	7.68	8.35
34	83.24	8.67	8.09		82.94	8.55	8.30	
38	70.87	5.51	11.02	12.59	71.03	5.76	11.05	12.41
39	70.85	6.27	5.17	17.71	70.90	6.41	5.07	18.06
40	67.76	6.35	4.65	21.34	67.63	6.39	4.70	21.14
43-HCl	59.47	6.02	4.95	16.99	59.42	6.31	5.12	16.99

aluminium isopropylate and refluxed in 30 ml of anhydrous isopropyl alcohol; acetone given off was simultaneously removed. The reaction was stopped when a 2,4-dinitrophenylhydrazine test was negative. The isopropyl alcohol was evaporated and the mixture was acidified with cold dilute hydrochloric acid and extracted with chloroform. After washing with dilute sodium bicarbonate then water, the solution was dried and the chloroform was evaporated. The product was crystallized in ether and was then recrystallized from acetone.

1,2,3,5-Tetrahydrobenz[f]indolizin-3-one (26).

A mixture of 2.6 g (0.0128 mole) of alcohol **25** and 1.8 g of potassium hydrogen sulfate was heated under vacuum in an oil bath at 180°. The ethylene compound was distilled off as it was formed, and immediately crystallized into fine yellow powder which was first recrystallized from benzene and then from acetone.

10-Hydroxy-1,2,3,5,10,10a-hexahydrobenz[f]indolizine (27).

The ketone **13**, 5 g (0.025 mole) in 150 ml of tetrahydrofuran was added within 10 minutes to 2 g (0.054 mole) of lithium aluminium hydride in 100 ml of tetrahydrofuran. The mixture was refluxed during 16 hours and then cooled. The hydride excess was destroyed with ethyl acetate and hydrolysis was carried out with 50 ml of water. After extracting with chloroform, the mixture was dried and the solvent was evaporated. The product was recrystallized from acetone.

10-Ethylenedioxy-1,2,3,5,10,10a-hexahydrobenz[f]indolizin-3-one (29).

A solution made up with 5 g (0.025 mole) of ketone **13**, 64 ml (1.13 mole) of ethylene glycol and 0.3 g of monohydrated *p*-toluenesulfonic acid was placed in a round bottomed flask fitted with a Soxhlet extractor filled with sodium sulfate. The mixture was refluxed during 40 hours and neutralized with a solution of sodium carbonate, extracted twice with 100 ml of chloroform, washed with water, dried, and the solvent was evaporated. The precipitate obtained was recrystallized from acetone. Dioxolane **29** (0.5 g) was heated at 70° during 15 minutes with 115 ml of water and 1 ml of concentrated hydrochloric acid. Extraction was carried out with

chloroform and the product was washed with sodium hydrogenocarbonate solution and dried. The solvent was evaporated and the compound was precipitated by ether. The yield was 90% of ketone **13**.

10-Ethylenedioxy-1,2,3,5,10,10a-hexahydrobenz[f]indolizine (30).

The amide **29** was reduced following the same procedure described for **27**. After evaporation of the solvents, a small amount of impurities could be filtered out, ether was added to the filtrate and 5 ml of concentrated hydrochloric acid was added which gave the aminodioxolane hydrochloride **30**. The precipitated product was dissolved in water and was neutralized with dilute sodium hydroxide, extracted with ether and distilled. Dioxolane **30** was obtained as a slightly coloured liquid.

1,2,3,5,10,10a-Hexahydrobenz[f]indolizin-10-one (31).

The aminodioxolane **30** (7.8 g) in 50 ml of concentrated hydrochloric acid and 30 ml of water was heated at 50° during 15 minutes. After cooling, 100 ml of ether was added and the mixture was neutralized with a dilute solution of potassium hydroxide. Extraction was carried out with dichloromethane. After drying and evaporation of the solvents, the aminoketone **31** was obtained as a slightly coloured liquid. The hydrochloride derivative is quantitatively obtained by adding concentrated hydrochloric acid to a methanol solution of **31**.

1,2,3,5,10,10a-Hexahydrobenz[f]indolizin-3-one (33).

To a mixture of 10 g (0.05 mole) of ketone **13** and 10 ml of ethane-1,2-dithiol, 10 ml of boron trifluoride etherate solution was added. After mixing for 10 minutes, 30 ml of methanol was added and the mixture was allowed to stand during 48 hours at -60°; 10.7 g of dithiolane **32** was

obtained. Dithiolane **32**, 4 g (0.014 mole) was dissolved in 150 ml of absolute ethanol and added into 50 ml of Raney nickel W-2 suspension in ethanol prepared according to [13]. The mixture was refluxed during 2 hours, filtered and the solvents were evaporated under vacuum. The product obtained crystallized after several days at 0° and was recrystallized from ether.

1,2,3,5,10,10a-Hexahydrobenz[f]indolizine (34).

The lactam **33**, 1.5 g (0.08 mole) was added in 3 steps to a suspension of 0.4 g (0.01 mole) of lithium aluminium hydride in 60 ml of anhydrous ether. After refluxing during 24 hours, the excess of hydride was destroyed with ethyl acetate and hydrolysis was carried out with water. The solvents were filtered, dried and evaporated. The amine hydrochloride of **34** was obtained by reacting an ether solution of the amine with dry hydrogen chloride. It was recrystallized from a mixture of methanol and ether. The amine was obtained after reaction with an excess of ammonia solution and was extracted with ether. After evaporating the solvent, the indolizine **34** was obtained as a liquid which crystallized after several days at 0°.

10a-Cyanoethyl-1,2,3,5,10,10a-hexahydrobenz[f]indolizine-3,10-dione (38).

A benzyltrimethyl ammonium hydroxide solution (Triton B) (0.5 ml, 40% in methanol) was very slowly added with a good stirring to 5 g (0.024 mole) of the ketone **13** in 50 ml of acrylonitrile. After standing for 2 hours at ambient temperature, the excess reagent was evaporated and the nitrile **38** was distilled under vacuum. The product was a liquid which was stable when exposed to air.

10a-(3-Oxobutyl)-1,2,3,5,10,10a-hexahydrobenz[f]indolizine-3,10-dione (39).

Methyl vinyl ketone (1.9 g, 0.0271 mole) was added very slowly at ambient temperature with good stirring to 5 g (0.0248 mole) of ketone **13** in 50 ml of anhydrous methanol, followed by 0.5 ml of Triton B solution. The mixture was then refluxed for one hour. After evaporating the solvent, the product was dissolved in dichloromethane, washed with water, dried and filtered on neutral activated alumina. The product obtained after evaporation crystallized after a few days; the crystals were washed with ether.

The same method was used to obtain the ester **40**.

3-(2-Carboethoxyethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-one (43).

To 5 g (0.0248 mole) of the ketone **13** in 100 ml of dichloromethane was slowly added an equimolar amount of triethyl oxonium fluoroborate [14]. The solution was mixed for 30 minutes. Hydrolysis was carried out with an excess solution of sodium carbonate, and the aqueous phase was extracted with dichloromethane. The organic phases were washed with water, dried and evaporated, yielding 5.6 g of a liquid. A precipitate of **43** was formed after dissolving in 30 ml of absolute ethanol and acidifying with an ethanol solution of hydrochloric acid. The precipitate **43** was filtered and washed with absolute ethanol; 56% of the initial amount of ketone **13** can be recovered through neutralization of the ethanol solution with sodium hydrogen carbonate.

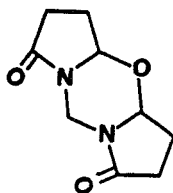
10-Methoxy-1,2,3,5-tetrahydrobenz[*f*]indolizin-3-one (44).

Anhydrous *t*-amyl alcohol, 10.2 g (0.14 mole) was heated at 80° with 450 ml of benzene and 2.3 g (0.058 g-atom) of potassium. After the potassium had disappeared, 10 g (0.049 mole) of the ketone **13** was added and the mixture was refluxed for one hour. Methyl bromide (20 ml) was then added and reflux was carried out for one hour. The solution was washed with water, dried, evaporated and the product distilled. The fraction E_{0,02} = 162-165° was treated with a mixture of 1/1 benzene/cyclohexane and yielded enough ether enol **44** in order to analyze the sample by ir and nmr (insufficient for elemental analysis) (see Table III).

REFERENCES AND NOTES

- [1] C. Miquel, P. Pigache, B. Rigo and N. Kolocouris, *J. Heterocyclic Chem.*, **17**, 1447 (1981).
- [2] R. C. Gilmore, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 5879 (1951); R. C. Gilmore, Jr. and W. J. Horton, *ibid.*, **73**, 1411 (1951).
- [3] P. D. Gardner and W. J. Horton, *ibid.*, **75**, 4976 (1953).
- [4] L. Velluz, "Cahiers de Synthèse Organique", Vol IV, Masson Ed, 1958, p 148.
- [5] "Organic Reactions", Vol III, Wiley Ed, 1947, p 132.
- [6] E. Campaigne and D. P. Matthews, *J. Heterocyclic Chem.*, **12**, 391 (1975).
- [7] N. J. Leonard, S. Swann, G. Fuller, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 3193 (1954).
- [8] N. Kolocouris, *Bull. Soc. Chim. France*, 1053 (1973).
- [9] "Organic Reactions", Vol 12, Wiley Ed, 1962, p 356.
- [10] J. Haeusler, R. John and W. S. Schmidt, *Chem. Ber.*, **111**, 361 (1978); P. Yates and F. M. MacLachland, *J. Indian Chem. Soc.*, **55**, 1116 (1978).
- [11] J. M. Conia, *Bull. Soc. Chim. France*, 537 (1950).
- [12] H. Muxjeldt and W. Rogalski, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 9334 (1965).
- [13] "Organic Syntheses", Col Vol III, Wiley Ed, 1955, p 183.
- [14] *Ibid.*, Vol 46, 1966, p 113.

3 D : CYCLISATION DE LA METHYLENE BIS N-(HYDROXY-5 PYRROLIDINONE-2):



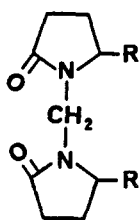
78

La plus grande partie de l'étude décrite dans la publication suivante provient d'un ancien travail du laboratoire [62]. Nous y avons contribué essentiellement par les tentatives de cyclisation de l'acide méthylène bis pyroglutamique (21) et par les tests que nous avons fait effectuer sur certains de ces produits

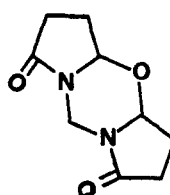
Les résultats des tests sont résumés dans le tableau 13:

TABLEAU 13

ACTIVITE ANTIFONGIQUE DE DERIVES DE L'ACIDE METHYLENE BIS PYROGLUTAMIQUE



I



78

: Pourcentage : d'inhibition : (concentration) :	: I :				: 78 :
	: R=COOH : 21	: R=COOAm	: R=CONHNH ₂	: R=OH	
: Test in-vivo : (oïdium du blé) : à 1 g/l [121]	: légère : action	: X	: X	: légère : action	: X
: Tests in-vitro [121] : Phytophora infestans	: -	: -	: 73% (2g/l)	: -	: -
: Rhizoctania solani	: X	: X	: X	: X	: X
: Sclerotinia : sclerotiorum	: X	: X	: X	: X	: X
: Botrytis cinerea	: X	: X	: X	: X	: X
: Fusarium roseum	: X	: X	: 62% (1g/l)	: X	: X
: Collectotrichum : lindemuthianum	: X	: X	: X	: X	: X
: Autres tests [240]	: -	: -	: -	: -	: pas d'action : anticancéreuse

- : non testé

X : pas d'action à 0,25 g/l

Il nous a été suggéré [241] que le produit **78** pourrait avoir une action complexante des métaux lourds.

Nov. 1980

Etude dans la série des pyrrolidinones. IV. Formation de quelques dérivés de l'acide L méthylène bis *N*-(oxo-5 pyrrolidine carboxylique-2) (1) (4)

1447

Christian Miquel, Pierre Pigache, Benoit Rigo*

Laboratoire de Synthèses Organiques, Ecole des Hautes Etudes Industrielles,
13 rue de Toul, 59046 Lille Cedex, France

Nicolas Kolocouris

Laboratoire de Chimie Pharmaceutique, Université d'Athènes, 104, rue Solonos, Athènes, Grèce

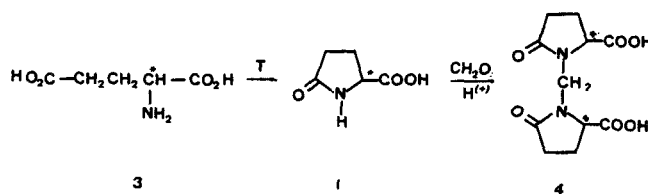
Reçu le 10 Juin 1979

En partant de l'acide oxo-5 pyrrolidine carboxylique-2 facilement accessible, le diacide L méthylène bis *N*-(oxo-5 pyrrolidine carboxylique-2) est préparé, et transformé en diamine puis en deux diols isomères, qui se cyclisent en un seul éther à qui la configuration méso est attribuée. La réduction des deux diols et de l'éther est totale et conduit à la méthylène bis *N*-pyrrolidine.

J. Heterocyclic Chem., 17, 1447 (1980).

En connection avec d'autres études sur l'utilisation de l'acide oxo-5 pyrrolidine carboxylique-2 (acide pyroglutamique) (1) comme matière de base pour l'obtention de produits bi- et tricycliques, nous avons étudié la synthèse de quelques dérivés de l'acide méthylène bis pyroglutamique.

Les dérivés *N*-substitués de l'acide pyroglutamique peuvent être obtenus par réaction entre le dérivé sodé du pyroglutamate de méthyle 2 et un dérivé à halogène mobile (2,3), ou par réaction entre l'acide glutamique 3 et un éthylénique activé (4). Une autre méthode de fonctionnalisation de l'azote de l'acide pyroglutamique est la réaction de Mannich (Schéma I) (16). Dans cette publication, le composé RH est l'acide pyroglutamique lui-même.



Formules A

On transforme les fonctions acides de l'acide L MBPC en fonction amine, en utilisant la réaction de Curtius (7) et la réaction d'Hofmann (8). Il est généralement admis (9) que le produit ne subit pas l'inversion de Walden.

Ainsi, le (+) méthyl-2 phényl-3 propionamide (10) et le (+) méthyl-2 phényl-3 propionazide (11) donnent par la réaction d'Hofmann et celle de Curtius respectivement, le (+) amino-2 phényl-3 propane optiquement pur.

Les différents chemins réactionnels que nous avons utilisés sont résumés dans le schéma II.

Ce schéma demande quelques commentaires: à partir du diester 5 (6), on ne peut pas obtenir le diamide 9, les fonctions esters étant très facilement saponifiables. Par contre, on peut l'obtenir par action de l'ammoniac sur le dichlorure 7.

Le dihydrazide 6 est obtenu à l'état brut avec un rendement de 80%. On le purifie en le précipitant par l'alcool, sous forme de dichlorhydrate tétrahydraté, d'une solution dans l'acide chlorhydrique. Le chlorure 7 (racémique) peut être obtenu par action du chlorure de thionyle (12), mais en série L, il est préférable d'utiliser le pentachlorure de phosphore, si on maîtrise bien les conditions de température, de concentration et de durée de la réaction, qui est assez violente.

Il est préférable de conserver le diazide 8 en solution chloroformique: à l'état pur et sec, il se présente sous forme d'une poudre blanche détonnant très violemment

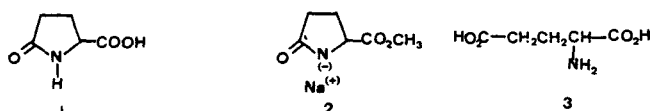


Schéma I

Nous avons utilisé le procédé de synthèse de la Société Ajinomoto (5), repris par Houvenaghel (6), qui avait séparé et caractérisé les acides L, D, DL et méso, et obtenons le diacide L méthylène bis *N*-(oxo-5 pyrrolidine carboxylique-2) (4) (diacide L MBPC).

0022-152X/80/071447-07\$02.25

© HeteroCorporation

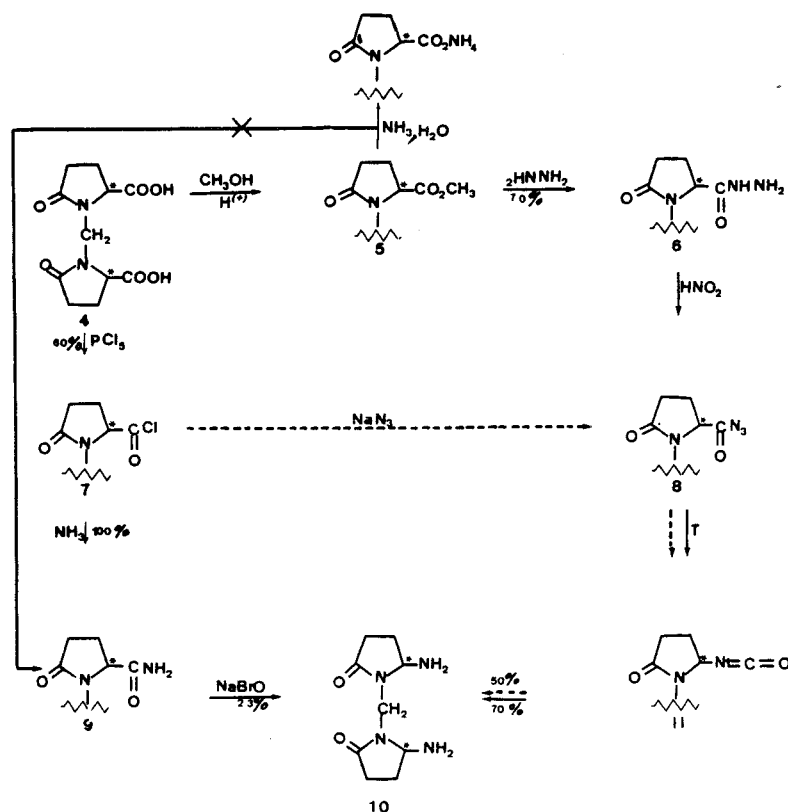
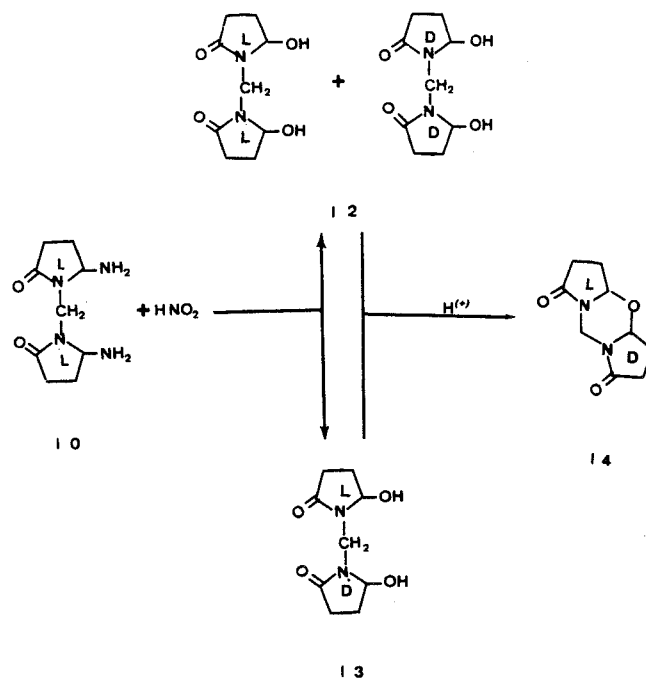


Schéma II

sous le frottement d'une spatule.

Les rendements en diamine 10 par rapport au diacide L MBPC sont de 30% en passant par le chlorure d'acide et l'azide de sodium, de 36% en passant par le diester, et de 14% en passant par le diamide. Le passage par le dichlorure et l'azide de sodium est le plus rapide: une seule journée suffit pour obtenir le dichlorhydrate de 10, alors qu'il faut une centaine d'heures de chauffage pour obtenir le diester, qui doit ensuite être recristallisé. Cette méthode du chlorure d'acide est la plus intéressante au laboratoire, mais elle est difficile à réaliser sur des grosses quantités.

La méthylène bis-N-(amino-5-pyrrolidinone-2) (10) est une diamine primaire. Elle réagit avec l'acide nitreux pour donner un diol, la méthylène bis-N-(hydroxy-5-pyrrolidinone-2). La diamine 10 est optiquement active, de série L, et, lors de la désamination nitreuse, on obtient un mélange 50/50 de diol racémique 12 (point de fusion 130°) et de diol méso 13 (point de fusion 98°) séparables par recristallisation. Ces deux diols se cyclisent en un même éther 14, optiquement inactif, sous l'influence de la chaleur ou d'une trace d'acide, provenant par exemple du chlorure d'acétyle.



Formules B

Pour identifier la méthylène bis *N*-(hydroxy-5 pyrrolidinone-2) racémique, il faut rechercher lequel des deux diols **12** et **13** est dédoublable en énantiomorphes; nous avons utilisé une méthode chromatographique: le composé racémique passe sur un adsorbant qui retient préférentiellement l'un des énantiomorphes (15). A la sortie de la colonne, la présence du produit dans l'éluat est vérifiée en mesurant la transmission uv à 210 nm, et on mesure ensuite la rotation optique sur le cumul des éluats. Dans ces conditions, un composé méso donne tout au long de l'éluat un angle de déviation de la lumière polarisée égal à zéro; par contre, un composé racémique donne une déviation lors du passage du premier énantiomorphe; cette déviation augmente avec l'éluat, puis diminue progressivement jusqu'à s'annuler, lors du passage de l'autre énantiomorphe.

Alors que la chromatographie du diol **13** et de l'éther **14** ne permet d'obtenir aucune déviation de la lumière polarisée, pour le diol **12**, on a les résultats suivants:

Tableau I

Chromatographie du diol 12

Cumul des éluats 1 à X	Transmission UV pour l'éluat x, à 210 nm.	Déviati on optique, en minutes, sur le cumul des éluats, ramené à 15 ml
1 à 12	100 %	0
1 à 13	45 %	0
1 à 18	0	- 20
1 à 20	0	- 24
1 à 22	0	- 30
1 à 24	0	- 20
1 à 26	0	- 10
1 à 28	60 %	0
1 à 30	100 %	0

Dans le cas des diols, ces résultats sont concluants: le diol **12** (F: 130°) est le racémique, et le diol **13** (F: 98°) est le méso. Par contre, on ne peut pas tirer de conclusion définitive de ces résultats pour la configuration de l'éther **14**, mais la rmn apporte une preuve supplémentaire de la configuration méso de cet hétérocycle.

L'hétérocycle **14** peut, à priori, être de configuration cis (méso) ou trans (racémique); les modèles moléculaires compacts montrent qu'il ne peut y avoir qu'une seule conformation, du type bateau, pour le cycle central à six atomes, ce qui est explicable par la nature rigide du composé tricyclique (Figure I).

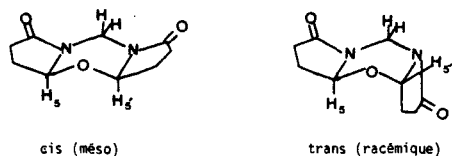


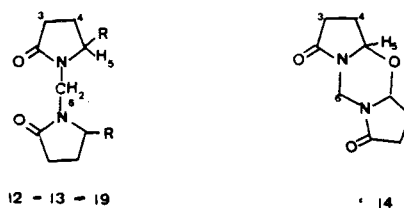
Figure I

Alors que la forme cis est parfaitement symétrique, avec les hydrogènes H-5 et H-5' en position axiale, la forme trans n'est pas symétrique, et H-5 et H-5' n'occupent pas la même position par rapport au cycle central et devraient apparaître en rmn sous forme de deux pics ou de deux groupes de pics nettement séparés.

On constate en rmn que les protons H-5 et H-5' des deux diols **12** et **13**, et ceux de l'éther **14**, apparaissent vers 5,30 ppm, sous forme d'un seul multiplet. On peut en déduire que, dans le produit **14**, les hydrogènes 5 et 5' ont le même environnement magnétique, ce qui est le cas de la configuration cis et non de la configuration trans, bien qu'il soit possible que dans la forme trans H-5 et H-5', n'étant pas équivalents, aient quand même le même environnement magnétique. Cela confirme les résultats de l'analyse par chromatographie sur colonne; l'hétérocycle **14** est donc probablement de configuration cis (méso).

TABLEAU II

Spectre RMN des produits 12, 13, 14 et 19 (1)

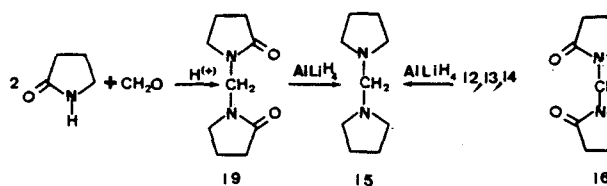


N°	R	H - 3, 4	H - 5	H - 6	O-H
19	H	1,9 - 2,5 (M)	3,41 (T)	4,74 (S)	—
12	OH	1,7 - 2,9 (M)	5,33 (M)	4,74 (S)	5,57 (S)
13	OH	1,7 - 2,9 (M)	5,35 (M)	4,65 (T)	5,05 (S)
14	—	1,8 - 2,5 (M)	5,30 (M)	4,06 - 4,28 5,83 - 6,05 J = 13,2 Hz	—

(1) Les valeurs sont données en ppm; l'étalon interne est le TMS.

M = Multiplet ; S = Singulet ; T = Triplet

La réduction des deux alcools **12** et **13** et de l'hétérocycle **14** par l'hydru re de lithium et d'aluminium conduit à la méthylène bis *N*-pyrrolidine (**15**), dont nous confirmons la structure en la synthétisant par une réaction de Mannich de la pyrrolidone, suivie de réduction.

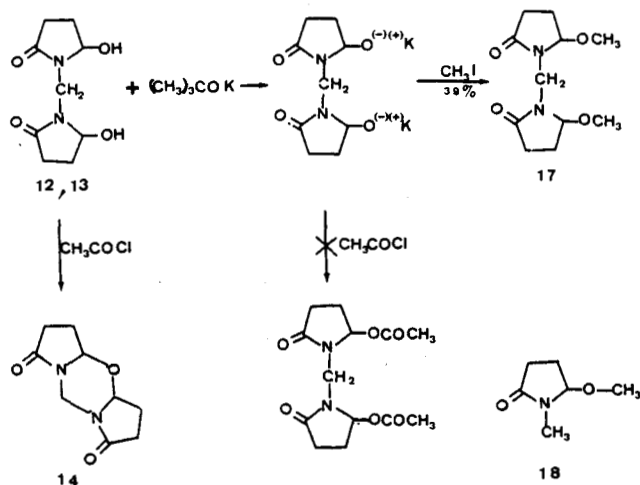


Formules C

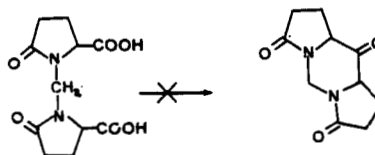
Nous désirions obtenir la méthylène *N*-(Δ -4 pyrrolinone-2) (16). Comme les deux alcools 12 et 13 se déshydratent en 14 thermiquement ou en présence d'un acide, nous voulions passer par la pyrolyse des acétates correspondants. Le traitement des deux alcools par le chlorure d'acétyle ou l'anhydride acétique fournissant l'hétérocycle 14, nous avons conduit la réaction en présence de tertiobutylate de potassium, et obtenu une huile non cristallisable, dont le spectre ir présente bien des bandes esters (1740 et 1240 cm^{-1}), mais dont l'indice de saponification trouvé (135) est très nettement inférieur à l'indice théorique (375). La pyrolyse de cette huile ne nous a permis d'isoler que des quantités plus ou moins importantes de perhydrodicyclopentaoxadiazinedione (14).

Ce mauvais résultat provient de la difficulté de formation du dialcoolate de potassium, due aux faibles solubilités des produits dans le milieu réactionnel (toluène); le diol non transformé en alcoolate se cyclise en présence de chlorure d'acétyle, avec formation d'eau, qui reforme le diol à partir du dialcoolate: une faible quantité de diol non transformé suffit à produire de l'eau dans le milieu réactionnel, et à empêcher la formation du diacétate.

La mauvaise formation du dialcoolate est vérifiée par la synthèse de la méthylène bis *N*-(méthoxy-5 pyrrolidinone-2) (17) par action de l'iode de méthyle sur le dialcoolate. Le rendement en 17 est de 39%, alors que, dans les mêmes conditions, on obtient 89% de *N*-méthyl méthoxy-5 pyrrolidinone-2 (18) à partir de la *N*-méthyl hydroxy-5 pyrrolidinone-2 (13).



Nous avons essayé, sans succès, de cycliser l'acide L MBPC 4 en cétone, par chauffage en présence de chlorure d'acétyle, et par pyrolyse de ses sels métalliques. L'insuccès de cette méthode semble provenir essentiellement de ce que les sels sont infusibles.



Conclusion.

L'insuccès de la cyclisation en cétone de l'acide L MBPC 4 fait, par contraste, ressortir la facilité de cyclisation en éther, et la mobilité des groupes hydroxy, des ω -carbinol lactames, analogues des *N*-méthylol amides, intermédiaires très réactifs des réactions de Mannich et des réactions d'amido alkylation.

PARTIE EXPERIMENTALE

Indications générales.

Les spectres ir ont été enregistrés sur un appareil Perkin Elmer 700, ceux de *rmn* sur un appareil Jeol à 60 MHz, avec le tétraméthylsilane comme référence interne. Ils ont été réalisés au service de physique de l'U.E.R. de Pharmacie de Lille que nous remercions vivement. Les points de fusion ont été mesurés sur bloc Maquenne. Les microanalyses ont été réalisées par le service de microanalyse du C.N.R.S. de Thiais.

Acide L méthylène bis *N*-(oxo-5 pyrrolidine carboxylique-2) (4) (6).

Dans un réacteur de 2000 ml muni d'un agitateur et d'un réfrigérant, on introduit 294 g d'acide L (+) glutamique (2 moles) et 1000 ml de nitrobenzène fraîchement distillé. On porte à $160^\circ \pm 1^\circ$ pendant 4 heures environ, jusqu'à ce qu'il ne distille plus d'azéotrope eau-nitrobenzène. On termine sous léger vide (20 cm Hg) à la même température, puis on refroidit. Lorsque la température est descendue à 100° , on ajoute 2 moles (60 g) de trioxyméthylène, puis 10 g d'acide paratoluène sulfonique. La température est portée à $145^\circ \pm 5^\circ$ pendant 30 mn, et on recueille environ 18 ml d'eau de réaction (azéotrope eau-nitrobenzène).

Lorsque le dégagement se fait plus lent, on place le réacteur sous le vide d'une trompe à eau, en évitant d'entraîner trop de nitrobenzène. Au refroidissement, le produit cristallise, on le lave plusieurs fois à l'éthanol, puis à l'eau.

L'acide L MBPC peut être recristallisé dans l'eau ou dans l'acide acétique, rendement = 85,5% en produit brut et 72,2% en produit recristallisé, $F = 312^\circ$ (instantané); *rmn* (DMSO $_d$): δ ppm 4,73 (singulet, N-CH $_2$ -N), 3,9-4,3 (multiplet, -CH-COO), 1,8-2,7 (multiplet, -CH $_2$ -CH $_2$ -); ir (bromure de potassium): ν cm^{-1} 1735 (C=O acide), 1640 (C=O amide); $[\alpha]_D^{20} = +106^\circ$ (C 1,1%, eau), litt. (6) $[\alpha]_D^{19,5} = +105,7^\circ$ (C 9,77 g/l, eau)

Anal. Calculé pour C $_{11}$ H $_{14}$ N $_2$ O $_6$: C, 48,89; H, 5,19; N, 10,37. Trouvé: C, 48,64; H, 5,25; N, 10,61.

L méthylène bis *N*-(oxo-5 pyrrolidine carboxylate-2 de méthyle) (5) (6).

On porte à reflux pendant 120 heures 0,05 mole (13,5 g) d'acide L MBPC 4, 120 ml d'alcool méthylique et 0,17 g d'acide paratoluène sulfonique. On évapore l'alcool et recristallise dans le xylène, rendement après recristallisation, 78%, $F = 109^\circ$, litt. (6) $F = 113^\circ$; *rmn* (deuteriochloroforme): δ ppm 4,87 (singulet,

N-CH₂-N), 4,3-4,6 (multiplet, -CH-COO), 3,83 (singulet, -CH₃), 1,95-2,5 (multiplet, -CH₂-CH₂-); ir (nujol): ν cm⁻¹ 1685, 1710-1750 (C=O); $[\alpha]_D^{20} = +27^\circ$ (C 1,4%, benzène) litt. (6) $[\alpha]_D^{20} = +27^\circ$ (C 13,85 g/l, benzène).

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₈N₂O₆: C, 52,35; H, 6,04; N, 9,40. Trouvé: C, 52,03; H, 6,15; N, 9,38.

Hydrazide de l'acide L méthylène bis N-(oxo-5 pyrrolidine carboxylique-2) (6).

On porte à reflux 150 g (0,5 mole) du diester 5 et 55 g (1,1 mole) d'hydrate d'hydrazine à 98% dans 200 ml d'éthanol absolu. Lorsque le milieu devient trop visqueux (précipitation de l'hydrazide), on dilue avec de l'alcool. Après une dizaine d'heures, on filtre et obtient 81% de rendement en produit brut, F = 245°; ir (nujol): ν cm⁻¹ 1700 (C=O lactame), 1670 (C=O hydrazide), 3250 (NH); $[\alpha]_D^{20} = +13,65^\circ$ (C 30 g/l, eau).

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₈N₆O₄: C, 44,29; H, 6,04; N, 28,18. Trouvé: C, 44,31; H, 6,30; N, 28,01.

Chlorhydrate du dihydrazide 6.

On dissout dans 10 ml d'eau et 10 ml d'acide chlorhydrique concentré 10 g de l'hydrazide; on ajoute 100 ml d'alcool à 95°. On recueille 10,5 g (71%) de dichlorhydrate de l'hydrazide cristallisant avec 4 molécules d'eau. On le sèche sous pression réduite, F = 220° environ (décomposition); Cl⁻ % (Charpentier-Vohlard): calculé: 16,02, trouvé: 16,01; H₂O % (Karl-Fisher): calculé: 16,25, trouvé: 15,90.

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₈N₆O₄·2 HCl·4 H₂O: C, 29,79; H, 6,31; N, 18,95; Cl, 16,02. Trouvé: C, 29,77; H, 6,19; N, 18,91; Cl, 16,16.

Chlorure de l'acide L méthylène bis N-(oxo-5 pyrrolidine carboxylique-2) (7).

On mélange dans un erlenmeyer 27 g (0,1 mole) de diacide L MBPC 4 et 45 g (0,21 mole) de pentachlorure de phosphore puis on ajoute, sous agitation magnétique, 30 ml de trichlorure de phosphore et porte à 70°.

La réaction est très brutale et dégage beaucoup d'acide chlorhydrique. On laisse la réaction se poursuivre pendant 10 mn; le milieu doit conserver une teinte jaune clair: le rendement diminue avec le brunissement du milieu.

On refroidit alors dans un bain d'eau glacée et additionne 100 ml de benzène anhydre pour précipiter le chlorure.

Par dissolution dans le chloroforme, on élimine 2 g environ de diacide L MBPC n'ayant pas réagi.

On évapore le chloroforme et additionne du benzène anhydre. On obtient 18,5 g de produit, soit 60% de rendement, F = 158°; ir (chloroforme): ν cm⁻¹ 1710 (C=O lactame), 1800 (C-Cl).

O

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₄: C, 42,99; H, 3,90; N, 9,11. Trouvé: C, 42,90; H, 3,97; N, 9,08.

Diazide de l'acide L méthylène bis N-(oxo-5 pyrrolidine carboxylique-2) (8).

a) A partir de l'hydrazide 6.

On dissout 29,8 g (0,1 mole) de dihydrazide dans 50 ml d'eau, ajoute en refroidissant 17 ml d'acide chlorhydrique concentré, puis 100 ml de chloroforme et on porte à -10°. On ajoute alors le plus rapidement possible 13,8 g (0,2 mole) de nitrite de sodium dissous dans 50 ml d'eau, en gardant la température inférieure à -5°.

On décante la couche chloroformique, extrait plusieurs fois la couche aqueuse au chloroforme.

On conserve le diazide en solution chloroformique séchée sur

sulfate de sodium.

b) A partir du chlorure 7.

A 8,5 g (0,13 mole) d'azide de sodium dissous dans 50 ml d'eau, on ajoute 15 g (0,049 mole) de chlorure 7 dissous dans l'acétone anhydre, en maintenant la température à 0°. On ajoute 100 ml de chloroforme, évapore l'acétone sous pression réduite et à température ambiante. On décante, extrait au chloroforme et sèche sur sulfate de sodium.

Par concentration de la solution chloroformique et addition d'éther, on peut précipiter le diazide, qui se présente sous forme d'une poudre amorphe détonnant violemment au frottement d'une spatule; ir (chloroforme): ν cm⁻¹ 1720 (C=O lactame), 2175 (N₃).

L méthylène bis N-(oxo-5 pyrrolidine-2 isocyanate) (11).

On chauffe à 50° et à l'abri de l'humidité, une solution chloroformique de diazide 8. On conserve l'isocyanate en solution chloroformique, ir (chloroforme): ν cm⁻¹ 1720 (C=O lactame), 2300 (N=C=O).

L méthylène bis N-(oxo-5 pyrrolidine carboxamide-2) (9).

On fait barboter pendant 15 mn de l'ammoniac dans 15 g (0,049 mole) de dichlorure 7 dissous dans 250 ml de chloroforme anhydre, tout en refroidissant dans un bain de glace. En fin de réaction, on dissout le chlorure d'ammonium et la diamide dans l'eau, décante la couche aqueuse et la passe successivement sur une première colonne de 250 g de résine acide Amberlite IR 120, puis sur une deuxième colonne de 500 g de résine basique Amberlite IR 400 et enfin sur une petite colonne d'Amberlite IR 120 pour neutraliser la fuite basique de la colonne basique. On suit l'élution avec le réactif de Nessler qui donne un précipité blanc en sa présence.

On évapore à sec la solution aqueuse et récupère 13,4 g de diamide analytiquement pur, rendement, 100 %, F = 301-302°; ir (nujol): ν cm⁻¹ 1690 (C=O lactame), 1640 (C=O amide), 3200 (N-H); $[\alpha]_D^{20} = +47,8^\circ$ (C 3,1 %, eau).

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₆N₄O₄: C, 49,24; H, 5,96; N, 20,89. Trouvé: C, 49,55; H, 6,16; N, 20,89.

Par recristallisation dans l'alcool à 95% on forme des cristaux blancs qui, séchés à température ambiante sous pression réduite, donnent un hydrate du diamide et d'une molécule d'eau. H₂O % (Karl-Fischer): calculé: 6,29. Trouvé: 6,50.

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₆N₄O₄·H₂O: C, 46,15; H, 5,94; N, 19,55. Trouvé: C, 46,25; H, 6,34; N, 19,55.

Dichlorhydrate de la L méthylène bis N-(amino-5 pyrrolidinone-2) (10).

A la solution chloroformique de diisocyanate obtenue à partir de 29,8 g d'hydrazide 6, on ajoute sous forte agitation 16 ml d'acide chlorhydrique concentré. On évapore presque à sec, ajoute 200 ml d'éthanol absolu. On recueille 20 g de dichlorhydrate, rendement, 70%, rendement à partir du chlorure d'acide, 50%; F: 180° environ (décomposition); Cl⁻ % (Charpentier-Vohlard): calculé: 24,9. Trouvé: 24,8; $[\alpha]_D^{20} = -36^\circ$ (C 0,95% eau).

Anal. Calculé pour C₉H₁₆N₄O₂·2HCl: C, 37,38; H, 6,31; N, 19,60. Trouvé: C, 37,75; H, 6,16; N, 19,61.

L méthylène bis N-(amino-5 pyrrolidinone-2) (10).

a) A partir du dichlorhydrate.

On traite 4 g de dichlorhydrate de 10 par 28 ml de soude normale. On évapore sous pression réduite, reprend dans 50 ml de chloroforme, sèche sur sulfate de sodium et laisse une nuit à 0°. On filtre, évapore, ajoute 20 ml de benzène et quelques ml d'éther

jusqu'à un trouble léger. Le diamide (2,8 g) est séché sous pression réduite à température ordinaire, rendement, 93%.

b) A partir du diamide.

On ajoute 2,68 g (0,01 mole) de diamide à un mélange de 1,2 ml de brome et de 40 ml de soude à 10%, à 0°. Après dissolution et une heure de repos, on porte à 60°, puis refroidit dans l'eau glacée, extrait au chloroforme, sèche sur sulfate de sodium, évapore, reprend par 10 ml de benzène anhydre; on ajoute quelques ml d'éther et obtient 0,5 g de diamine, rendement, 23,5%.

La diamine est un produit très hygroscopique, à conserver en dessiccateur, $F = 112^\circ$; ir (chloroforme): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1690 (C=O lactame), 3350 (N-H); $[\alpha]_D^{20} = +215^\circ 4$ (C 2,26%, chloroforme).

Anal. Calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$: C, 50,93; H, 7,54; N, 26,40. Trouvé: C, 50,96; H, 7,56; N, 26,36.

Méthylène bis *N*-(hydroxy-5 pyrrolidinone-2) (12) et (13).

On dissout 28,5 g (0,1 mole) de dichlorhydrate de diamine 10 et 1 ml d'acide chlorhydrique concentré dans 100 ml d'eau et ajoute très lentement 13,8 g (0,2 mole) de nitrite de sodium dissous dans 50 ml d'eau, de façon à ne pas avoir de dégagement de vapeurs nitreuses, la température étant maintenue à -6°. La couleur, blanche initialement, vire au jaune en fin de réaction.

On évapore sous pression réduite à 40° et reprend dans 300 ml de chloroforme, sèche sur sulfate de sodium, laisse une nuit à 0°, filtre, évapore et reprend dans 250 ml de benzène anhydre.

On recueille en plusieurs fractions de cristallisation, 17 g de diol brut, soit 80% de rendement. Les fractions de point de fusion inférieur à 100° et celles de point de fusion supérieur à 100°, sont recristallisées séparément, par dissolution dans 50 ml de chloroforme et addition de 100 ml de benzène.

Diol 13: 8 g (37,7%), $F = 130^\circ$ (instantané); rmn: voir le tableau II; ir (nujol): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1660 (C=O lactame), 3250, 1240 et 1080 (O-H); $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$.

Anal. Calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 50,46; H, 6,54; N, 13,03. Trouvé: C, 50,74; H, 6,60; N, 13,07.

Diol 12: 7,5 g (35,3%), $F = 98^\circ$ (instantané); rmn: voir le tableau II; ir (nujol): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1640 (C=O lactame), 3225, 1220 et 1070 (O-H); $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$.

Anal. Calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 50,46; H, 6,54; N, 13,03. Trouvé: C, 50,68; H, 6,68; N, 13,03.

Perhydro dicyclopenta oxadiazine dione (14).

Le composé a été obtenu selon deux voies:

a) Par chauffage à sec:

On porte, sous pression réduite, 2,19 g (0,01 mole) de diol 12 à 150° ou de diol 13 à 120°. Lorsque le milieu réactionnel devient solide, on refroidit, reprend dans le chlorure de méthylène, ajoute du benzène et évapore le chlorure de méthylène sous pression réduite. Par cristallisation et concentration, on récupère 1,7 g de l'éther 14, rendement, 93%.

b) Par action du chlorure d'acétyle:

On traite 4,3 g (0,02 mole) de diol 12 ou 13, dissous dans 150 ml de chloroforme, par 1,5 ml de chlorure d'acétyle, en agitant et refroidissant le milieu à 0°. Après 10 mn, le milieu trouble est séché sur sulfate de sodium. On traite ensuite par le benzène comme dans la manipulation précédente, rendement, 95%, $F: 192^\circ$ (sublimation à partir de 185°); rmn: voir le tableau II; ir (nujol): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1740 (C=O lactame), 1260 et 1060 (C-O-C); $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$.

Anal. Calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 55,10; H, 6,12; N, 14,28. Trouvé: C, 54,99; H, 6,08; N, 14,38.

Méthylène bis *N*-pyrrolidinone-2 (19).

On chauffe à ébullition, en éliminant l'azéotrope eau-toluène, 300 ml de toluène, 85 g (1 mole) de pyrrolidinone-2, 40 g (0,45 mole) de trioxyméthylène et 1 g d'acide paratoluène sulfonique. Lorsque le départ d'eau est terminé, on évapore le solvant et distille le résidu.

On obtient 87 g de méthylène bis *N*-pyrrolidinone-2, rendement; 95%, $E_{0,1}: 150^\circ$; $F = 71-72^\circ$; litt. (14) $F = 73-74$; rmn: voir le tableau II; ir (nujol): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1660 (C=O lactame).

Méthylène bis *N*-pyrrolidine (15).

On ajoute a) 0,04 mole (7,4 g) de méthylène bis *N*-pyrrolidinone-2 (19) à une suspension de 0,1 mole (3,8 g) d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 250 ml d'éther.

b) ou 0,02 mole (4,3 g) de diol 12 ou 13 à 0,1 mole (3,8 g) d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 250 ml de tetrahydrofurane.

c) ou 0,02 mole (3,9 g) d'éther 14 à 0,06 mole (2,3 g) d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 250 ml d'éther.

Après 24 heures de reflux, on détruit l'excès d'hydrure par de l'acétate d'éthyle, filtre, lave le précipité avec du chlorure de méthylène, sèche sur sulfate de sodium, évapore, distille, rendement, a) 85%; b) 70%; c) 70%, $E_{0,3} = 43^\circ$; ir (film): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 2800 (CH_2), 1360 et 1220 (C-N).

Anal. Calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2$: C, 70,12; H, 11,68; N, 18,18. Trouvé: C, 70,00; H, 11,70; N, 18,21.

Méthylène bis *N*-(méthoxy-5 pyrrolidinone-2) (17).

On ajoute 5 g (0,023 mole) de diol 12 ou 13 dissous dans 50 ml d'alcool tertio butylique, à une suspension de 0,047 mole de tertibutylate de potassium dans le toluène. On porte à 40° et élimine l'alcool sous pression réduite. Après refroidissement, on ajoute 10 g (0,07 mole) d'iode de méthyle. On filtre, évapore les solvants et reprend dans l'éther; le produit précipite lentement, rendement, 39%, $F = 99^\circ$; ir (nujol): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1700 (C=O lactame), 1080 et 1240 (C-O).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 54,54; H, 7,43; N, 11,56. Trouvé: C, 54,63; H, 7,53; N, 11,70.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) C. Miquel, Thèse de Docteur-Ingénieur, Université des Sciences et Techniques de Lille. N° ordre: 125 (1972).
- (2) N. Kolocouris, *Bull. Soc. Chim. France*, 1053 (1973).
- (3) N. Kolocouris, *ibid.*, 1057 (1973).
- (4) N. Kolocouris et B. Rigo, partie III, à paraître ultérieurement.
- (5) Brevet Japonais, (18.459) (1967); *Chem. Abstr.*, **69**, 10357k (1968).
- (6) B. Houvenaghel, Thèse de Docteur-Ingénieur, Faculté des Sciences de Lille. N° ordre: 117 (1971).
- (7) P. A. S. Smith, *Org. React.*, Vol. III, 337 (1947).
- (8) H. Walf, *ibid.*, Vol. III, 307 (1947).
- (9) E. S. Wallis et J. F. Lane, *ibid.*, Vol. III, 270 (1947).
- (10) E. S. Wallis et S. C. Nagel, *J. Am. Chem. Soc.*, **53**, 2787 (1931).
- (11) L. W. Jones et E. S. Wallis, *ibid.*, **48**, 169 (1926).
- (12) I. Marini, *Lenzinger Ber.*, **40**, 17 (1976).
- (13) N. Kolocouris, Thèse, Université des Sciences et Techniques de Lille. N° ordre: 247 (1971).
- (14) J. W. Breitenbach et E. Wolf, *Monatsch. Chem.*, **87**, 367 (1956); *Chem. Abstr.*, **50**, 12972 (1956).
- (15) Colonne de 130 cm de long, 2 cm de diamètre, remplie de 90 g d'acétate de cellulose spécial pour la résolution des racémiques, de Woelm.

Nov. 1980

Etude dans la série des pyrrolidinones. IV.

1453

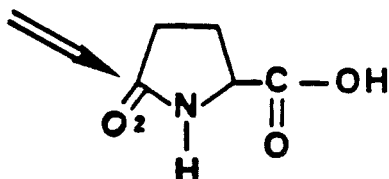
(16) Nous ferons paraître ultérieurement nos résultats de réaction de Mannich à partir du glutamate de diéthyle.

English Summary.

Starting from the readily available 5-oxo-2-carboxypyrrolidine,

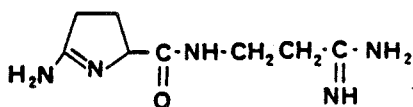
methylene-bis-(*N*-5-oxo-2-carboxypyrrolidine) was prepared and transformed into a diamine, then into two isomeric diols, which cyclised into one ether. The meso configuration has been assigned for this ether. The reduction of both diols and ether was complete and gave rise to methylene-bis-*N*-pyrrolidine.

CHAPITRE 4

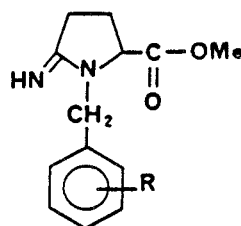


MODIFICATION DE LA POSITION 2 DE L'ACIDE PYROGLUTAMIQUE.

Les seuls représentants connus de l'acide pyroglutamique modifié en position 2 sont les amidines dérivées de la Noformicine **79**, qui sont des composés antimicrobiens et antiviraux, [96, 107 à 110], ou provenant des esters N-arylméthyl pyroglutamiques (**42**) que nous avons décrits au chapitre 2 (§ 2B1) [242], et qui présentent une activité hypotensive et bradycardisante (**80**):

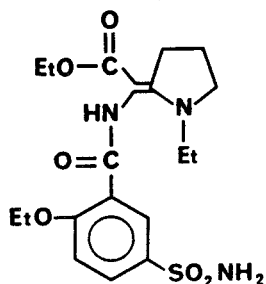


79

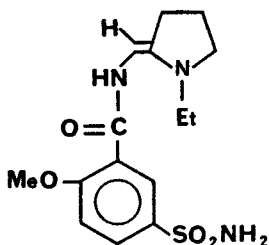


80

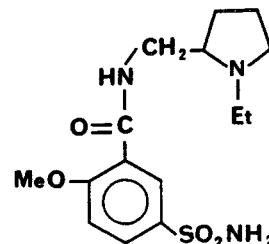
Cependant la modification de la position 2 des lactames a fourni des composés intéressants; en particulier certains analogues (J et K) du Sulpiride L sont pharmacologiquement actifs [243,244]:



J
Sédatif et
psychotrope

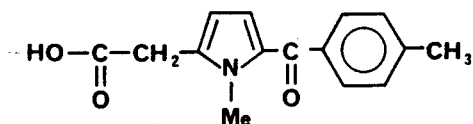


K
Analgésique et
antiulcérien

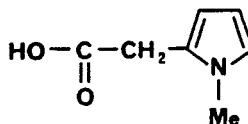


L
Sulpiride:
antiulcérien

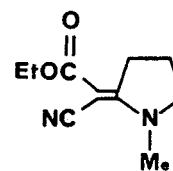
D'autre part le Tolmétin M est un analgésique récent très efficace; le point crucial de sa synthèse est la fabrication de l'acide N-méthyl pyrrole acétique N. Ce dernier peut être obtenu par aromatisation du cyanoester 81 à l'aide de palladium [245,246], mais le procédé est trop coûteux pour être exploité industriellement.



M



N



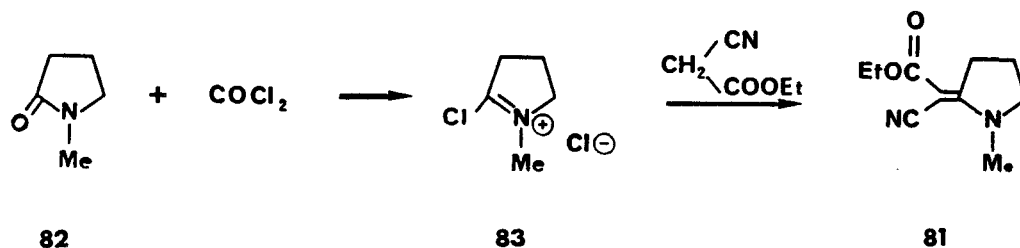
81

Nous avons pensé qu'une étude des analogues pyroglutamiques du produit 81, dans lesquels la fonction lactame est remplacée par un groupe ène amino ester ou ène amino nitrile susceptible de produire des dérivés pyroglutamiques par hydrolyse in-situ, était intéressante à entreprendre, et nous avons successivement étudié les propriétés du cyanoester 81, puis nous avons préparé les analogues pyroglutamiques correspondants.

4 A : PYRROLIDINONE MODIFIEE EN POSITION 2 [247].

4A 1 : N-METHYL (α-CYANO α-ETHOXYCARBONYL METHYLENE)-2 PYRROLIDINE.

Nous avons effectué la réaction suivante:

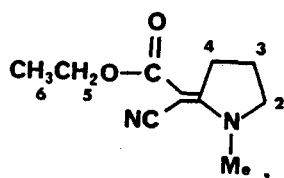


La formation du chlorure d'imminium **83** a déjà été décrite par Eilingsfeld [248] et sa condensation avec le cyanoacétate d'éthyle, par Brederick [250].

Pour éviter la dimérisation du chlorure d'imminium **83**, qui se produit en présence des bases [251], nous utilisons une base stériquement encombrée, la diisopropyléthyl amine, et obtenons ainsi un rendement de 70% en cyanoester **81**, alors que Brederick [250] n'obtient que 41% de rendement en utilisant la triéthylamine.

Le composé **81** fond à 123-124° alors qu'un produit identique, synthétisé par Virmani [252] à partir du diméthyl acétal de la N-méthyl pyrrolidone, a un point de fusion de 110-112°; aussi, pour établir son identité sans ambiguïté, nous avons étudié son spectre rmn.

4A 2 : SPECTRE RMN DE LA N-METHYL (α-CYANO α-ETHOXYCARBONYL METHYLENE)-2 PYRROLIDINE.



81

- 1 : singulet, 3,40 ppm, 3H
- 2 : triplet, j= 8Hz, 3,62 ppm, 2H
- 3 : doublet de triplets, j= 8Hz, 2,05 ppm, 2H
- 4 : triplet, j= 8Hz, 3,50 ppm, 2H
- 5 : quadruplet, j= 7Hz, 4,13 ppm, 2H
- 6 : triplet, j= 7Hz, 1,27 ppm, 3H

Le spectre rmn de ce produit est identique à ceux décrits en [253 et 254]. On sait que dans les composés de ce type, les hydrogènes en position 4 ont une certaine mobilité [255 à 257]; en les remplaçant par du deutérium, par échange isotopique (MeONa, EtOD, 1 heure à température ambiante), nous observons la disparition du triplet à 3,50 ppm; le quadruplet à 2,05 ppm se transforme en triplet ($j = 8\text{Hz}$).

Une étude de la modification des déplacements chimiques à l'aide d'un dérivé de l'Europium ($\text{Eu}(\text{fod})_3$) a montré que, dans l'isomère stable du cyanoester **81**, la fonction nitrile et l'azote aminé sont en position cis [254].

Le spectre rmn du produit **81** montre ainsi, sans ambiguïté, que ce composé est bien le produit cherché.

**4A 3 : REACTIVITE DE LA N-METHYL (α -CYANO α -ETHOXYCARBONYL
METHYLENE)-2 PYRROLIDINE.**

Nous avons tenté l'aromatisation du composé **81** avec un certain nombre de réactifs: il n'y a de réaction visible ni avec le nickel de Raney ni avec le dioxyde de nickel [258], que ce soit dans l'eau, le chloroforme ou le benzène à reflux; un chauffage dans l'oxyde de diphényle à 230° provoque une légère dégradation en un produit aminé **0**.

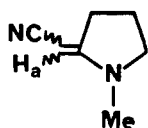
Une saponification dans la soude diluée hydrolyse le composé **81** principalement en N-méthyl pyrrolidone (**82**), et en une très faible quantité de produit **0** identique au précédent.

*Le même produit aminé **0** a été obtenu avec un rendement quantitatif par chauffage du cyanoester **81** à 250° avec de l'alumine acide.*

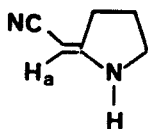
4A 4 : IDENTIFICATION DU PRODUIT 0.

Le spectre ir du composé 0 montre l'absence du groupe carbonyle, et la présence d'une fonction nitrile et d'une double liaison; son spectre rmn du proton à 60 MHz montre la disparition du groupe ester, un déplacement des signaux correspondants aux groupes méthylènes du produit initial et l'apparition d'un singulet correspondant à un proton, à 3,63 ppm.

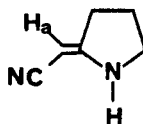
La formule la plus probable pour le produit 0 est celle d'un ène amino nitrile. Le signal correspondant au proton vinylique est fortement déplacé vers les champs forts, d'une manière qui n'est cependant pas anormale si on compare ce signal avec celui de l'hydrogène correspondant des composés 84, 85 [259,260] et 86 [261].



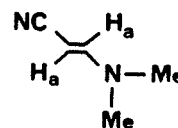
0



84



85



86

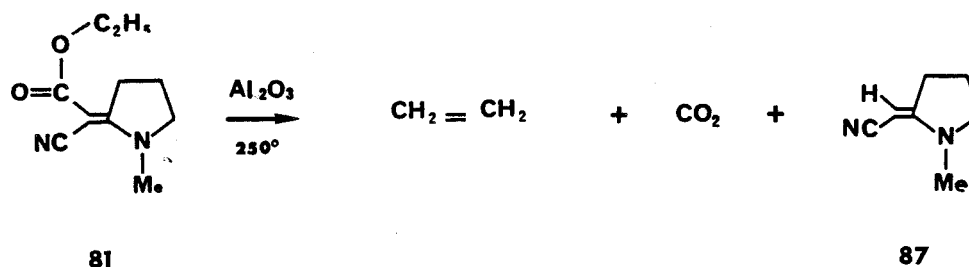
Ha : 3,63 ppm

Ha : 3,97 ppm

Ha : 3,68 ppm

Ha : 3,71 ppm

Nous pensons que le produit 0 est obtenu sous forme de l'isomère 87, cis par rapport au N-CH₃); ceci correspond à une réaction sur l'alumine qui n'a été ni précédée ni suivie par une isomérisation des groupements portés par la double liaison:



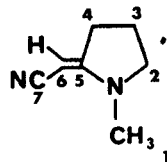
81

87

Les spectres rmn du carbone et du proton à haute résolution confirment la formule du produit 87 (tableau 14).

TABLEAU 14

SPECTRES RMN DE LA N-METHYL CYANOMETYLENE-2 PYRROLIDINE



87

:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	groupe	CH ₃	CH ₂	CH ₂	CH ₂	=C	H-C=	C≡N	:	:	:
:	type	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	de position:	1	2	3	4	5	6	7	:	:	:
:	spectre	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	C ₁₃ découplé	32,9	55,5	20,17	32,5	122,9	52,9	166,2	:	:	:
:	C ₁₃ couplé	quadruplet	triplet	triplet	triplet	singulet	doublet	singulet	:	:	:
:		j= 137 Hz	j= 141 Hz	j= 133 Hz	j= 133 Hz	:	j= 170 Hz	:	:	:	:
:	Proton	2,77	3,45	2,01	2,87	:	3,60	:	:	:	:
:		singulet	triplet	quintuplet	triplet	:	singulet	:	:	:	:
:		:	j= 6 Hz	:	j= 7 Hz	:	:	:	:	:	:
:	Proton irradiation H ₆	singulet	triplet	quintuplet	triplet	:	/	:	:	:	:
:		:	j= 6 Hz	:	j= 7 Hz	:	:	:	:	:	:
:	Proton irradiation H ₂	singulet	/	triplet	triplet	:	singulet	:	:	:	:
:		:	:	j= 7 Hz	j= 7 Hz	:	:	:	:	:	:
:	Proton irradiation H ₃	singulet	singulet	/	singulet	:	singulet	:	:	:	:
:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	Proton irradiation H ₄	singulet	triplet	triplet	/	:	singulet	:	:	:	:
:		:	j= 6 Hz	j= 6 Hz	:	:	:	:	:	:	:

Nous avons décidé d'étudier cette nouvelle réaction de décarboxyéthylation, en faisant, en particulier, varier la taille et les substituants du cycle lactame; cette étude, actuellement en cours au laboratoire, donne une raison supplémentaire à la recherche de composés pyroglutamiques modifiés en position 2; nous décrivons, dans les paragraphes suivants, la synthèse de tels dérivés pyroglutamiques.

4 B : ESTERS PYROGLUTAMIQUES MODIFIES EN POSITION 2.

Pour faire réagir un composé à méthylène activé avec le groupe carbonyle lactame des dérivés pyroglutamiques, il faut "activer" ce carbonyle en le transformant en groupe plus réactif.

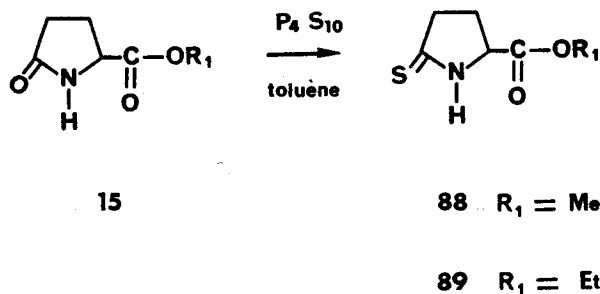
4B 1 : ACTIVATION DE LA POSITION 2 DU PYROGLUTAMATE DE METHYLE.

Nous avons choisi d'activer la position 2 du pyroglutamate de méthyle par l'une des méthodes suivantes:

- a) soit en transformant le carbonyle lactame en thiocarbonyle
- b) soit en remplaçant la fonction lactame par une fonction iminoéther.

4B1 a: Synthèse du Thioxo-2 prolinatate de méthyle.

Pour des raisons de coût, nous avons écarté l'utilisation du réactif de Lawesson [262,263], et nous avons utilisé le décasulfure de carbone. La réaction de ce produit avec les lactames est bien documentée; les rendements obtenus dépendent fortement des conditions expérimentales [264 à 267]; d'autre part une publication récente décrit des rendements uniformément bons par utilisation de ce réactif dans la triéthylamine à température ambiante [268].



En utilisant le toluène comme solvant, à 90°, nous avons obtenu un rendement de 45% en thioxo-2 prolinatate de méthyle (**88**). Ce rendement est assez faible, et, comme la réaction et la recristallisation du produit s'accompagnent de dégagements gazeux extrêmement nauséabonds, nous avons abandonné cette synthèse.

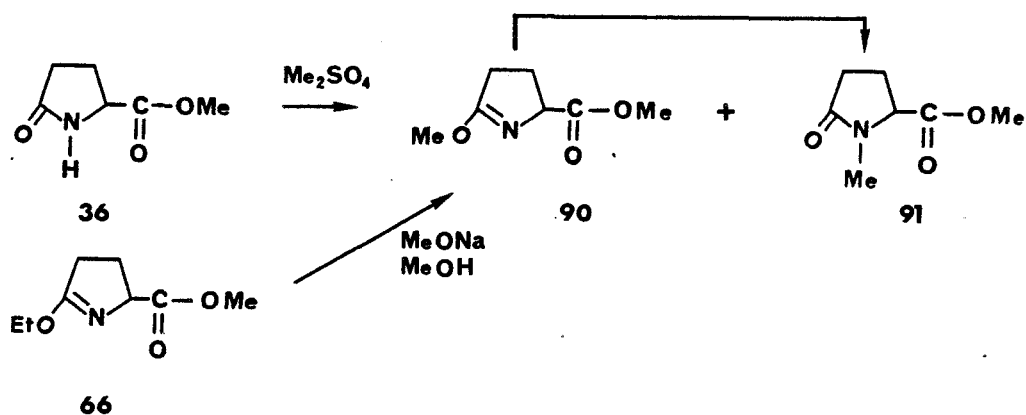
Il faut cependant signaler qu'un brevet récent [269] décrit le produit **88** comme possédant une odeur d'oignons, et son analogue éthylé **89** comme dégageant un parfum de lavande.

Depuis l'arrêt de notre travail dans ce domaine, trois publications ont décrit les produits **88** (48% de rendement) et **89** (80% de rendement) [269 à 271].

4B1 b: Synthèse des iminoéthers pyroglutamiques.

Une autre manière d'activer une fonction lactame est de la transformer en iminoéther. De tels dérivés de l'acide pyroglutamique sont connus depuis plusieurs années [89, 95 à 98]; leurs synthèses utilisent le réactif de Merwein [272, 273]; nous avons cherché à utiliser des réactifs moins coûteux pour les obtenir; malheureusement, l'utilisation du chloroformiate d'éthyle [274 à 277], du chlorure de tosylé [278], du carbonate d'éthyle en présence de méthylate de sodium [279], ou de l'orthoformiate d'éthyle [280], ne permettent pas d'obtenir la formation d'iminoéther.

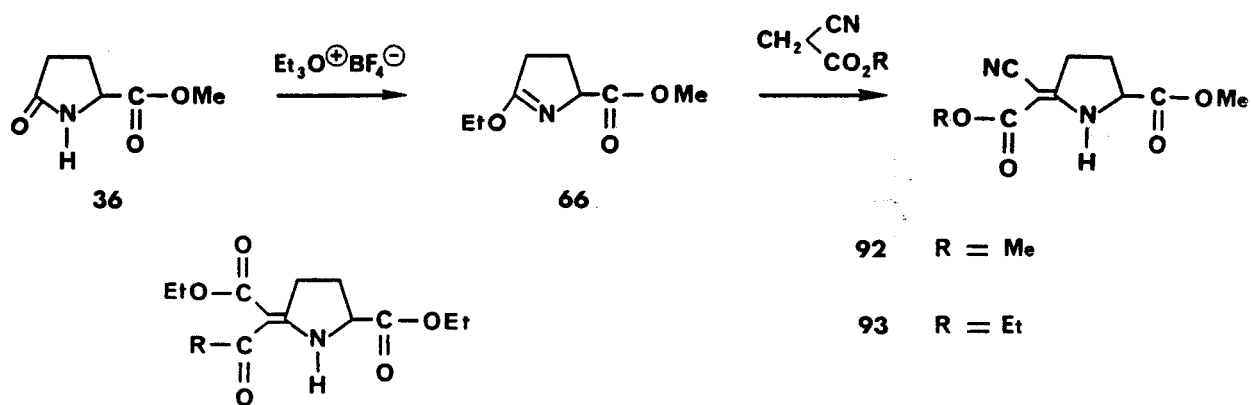
Il est aussi possible d'obtenir des iminoéthers par réaction des lactames avec le sulfate de méthyle [171,183,281]. Dans notre cas, ce réactif conduit seulement à la formation d'une faible quantité d'iminoéther méthylé **90**, accompagné de N-méthyl pyroglutamate de méthyle (**91**). De plus l'iminoéther **90** est instable et se transpose rapidement en lactame **91**. Cette transposition n'est pas due seulement à des traces de sulfate de méthyle [171,282]: en effet le produit **90** obtenu par la réaction, générale pour les lactames [281,283,284], de l'iminoéther **66** avec le méthanol, se montre lui aussi instable.



Nous avons alors utilisé la synthèse de l'iminoéther **66** telle que décrite par Kolocouris [89], en l'aménageant légèrement de façon à pouvoir travailler avec de grandes quantités de produit.

4B 2 : REACTIONS DES IMINOETHERS PYROGLUTAMIQUES.

Le simple chauffage du produit **66** avec le cyanoacétate de méthyle, selon la méthode générale pour les lactames, de Glushkov [260,281,285 à 287], conduit au diester **92** avec un rendement global de 60%. Le diester **93** est synthétisé de la même manière. Très récemment [270], les esters **94** et **95** ont été obtenus avec un rendement global de 43% et 30%, par réaction entre le dérivé sulfuré **89** et les esters maloniques halogénés correspondants, suivie d'une extrusion spontanée du soufre (réaction de Eschenmoser [288 à 290]). Nous n'avons pas étudié l'isomérisie des composés **92** et **93**.



92 R = Me

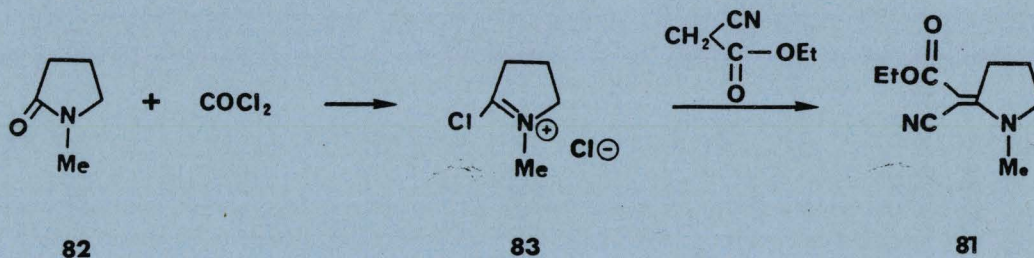
93 R = Et

94 R = CH₃

95 R = OEt

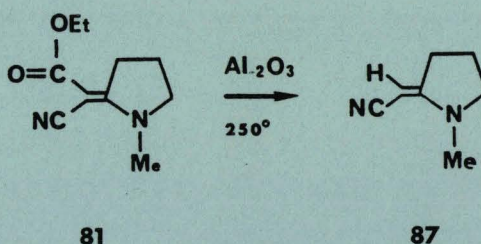
4 Exp. PARTIE EXPERIMENTALE.

N-méthyl (α-cyano α-éthoxycarbonyl méthylène)-2 pyrrolidine (81).



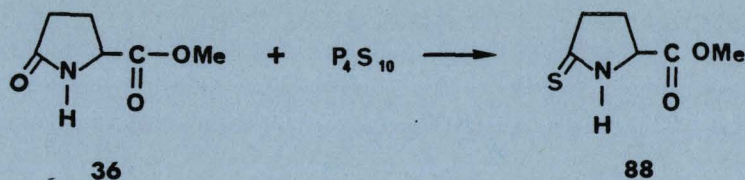
On additionne en 2 heures, à 10°, une solution de 20 g (0,2 mole) de N-méthyl pyrrolidone (82) dans 20 ml de chloroforme pur, à 20 g (0,2 mole) de phosgène dissous dans 40 ml de chloroforme pur. Le précipité blanc formé est dilué dans 20 ml de chloroforme; après un repos d'une heure, on additionne en une fois 21,8 g (0,193 mole) de cyanoacétate d'éthyle, puis en 2 heures, à 0°, 55 g (0,425 mole) de diisopropyléthylamine. Le précipité initial se dissout lentement, et est remplacé par un nouveau précipité très volumineux. Après 18 heures de repos à température ambiante, on chauffe à reflux 15 minutes, introduit dans 200 ml d'eau et extrait au chlorure de méthylène. Le précipité obtenu après évaporation des solvants, est recristallisé dans 1400 ml d'eau. On obtient un hydrate (F= 123-124°). L'hydrate est dissous dans du chlorure de méthylène, on sèche sur sulfate de sodium et précipite par addition d'éther de pétrole. On obtient 26 g d'ester 81, F= 123-124°, soit un rendement de 70%; ir (chlorure de méthylène) ν cm^{-1} : 2240 (C≡N), 1720 (C=O ester), 1595 (C=C), 1150 (C-O); rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 1,27 (triplet, j= 7Hz, 3H), 2,05 (quadruplet, j= 8Hz, 2H), 3,50 (triplet, j= 8Hz, 2H), 3,40 (singulet, 3H), 3,62 (triplet, j= 8Hz, 2H), 4,13 (quadruplet, j= 7Hz, 2H).

N-méthyl cyanométhylène-2 pyrrolidine (87).



Un mélange de 2 g (0,010 mole) de cyanoester 81 et de 4 g d'oxyde d'aluminium (Alumine aniotropic, activité grade 1 de Woelm) est chauffé à 250° pendant une heure, puis distillé dans le ballon réactionnel; le distillat est redistillé. On obtient 98% d'ène amino nitrile (87) pur à 99%; $E_{0,5}$: inférieur à 80°, $E_{1,2}$ = 117°; 2200 (C≡N), 1615 (C=C); rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 1,65 à 2,4 (quintuplet, 2H), 2,79 (singulet, 3H), 2,87 (triplet, j= 7Hz, 2H), 3,5 (triplet, j= 6Hz), 3,63 (singulet, 1H). Les spectres rmn du proton à 180 MHz, et du carbone, sont détaillés dans la partie théorique.

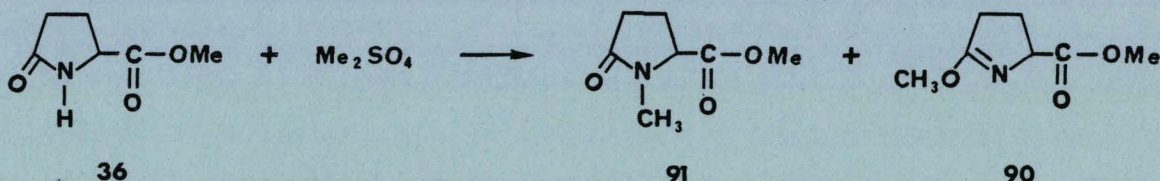
Thioxo-2 prolinatate de méthyle (88).



On chauffe 4 heures à 90° un mélange de 28,6 g (0,2 mole) de pyroglutamate de méthyle **36**, et 9,8 g (0,022 mole, 1,1 équivalent) de pentasulfure de phosphore dans le toluène. Lorsque la température est redescendue à 80°, on ajoute de l'eau. Le précipité obtenu au refroidissement est combiné au produit obtenu par évaporation du toluène, et la thione **88** est recristallisée dans l'eau. On obtient 45% de rendement en ester **88**, $F = 103^\circ$, ir (nujol) ν cm^{-1} : 3190 (N-H), 1750 (C=O ester), 1555 (C=S), 1170 (C-O); rmn (deutérochloroforme) δ ppm: 2,2 à 2,7 (multiplet, 2H), 2,75 à 3,2 (multiplet, 2H), 3,75 (singulet, 3H), 4,54 (triplet, $j = 7,5$ Hz, 1H), 8,7 (singulet, 1H).

Anal. Calculé pour $C_6H_9NO_2S$: C, 45,26; H, 5,70; N, 8,80; O, 20,10; S, 20,14.
 Trouvé: C, 45,44; H, 5,72; N, 8,80; O, 20,19; S, 20,24.

Réaction du pyroglutamate de méthyle avec le sulfate de méthyle (90).



On addition en 2 heures 44 g (0,35 mole) de sulfate de méthyle à 50 g (0,35 mole) de pyroglutamate de méthyle **36** chauffé à 65° à l'aide d'un bain d'huile, et on garde cette température pendant 22 heures; le mélange réactionnel refroidi est versé lentement dans une solution saturée de carbonate de potassium; on extrait au chlorure de méthylène, sèche, évapore et distille. On obtient d'abord 25% d'imino-éther **90**, $E_{0,6}^{0,05} = 47^\circ$ puis 32% de N-méthyl pyroglutamate de méthyle (**91**), $E_{0,6}^{0,05} = 115^\circ$.

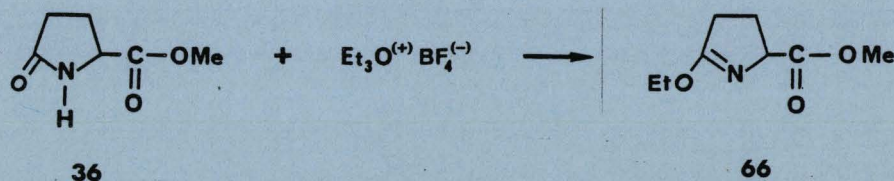
L'imino-éther **90**, instable, n'a pas été analysé; son spectre ir est identique à celui de l'imino-éther éthylique: ir (film) ν cm^{-1} : 1740 (C=O), 1640 (C=N).

N-méthyl pyroglutamate de méthyle (**91**):
 $F = 43^\circ$; ir (nujol) ν cm^{-1} : 1740 (C=O ester), 1640 (C=O lactame), 1220 (C-O); rmn (deutérochloroforme) δ ppm: 1,9 à 2,7 (multiplet, 4H), 2,82 (singulet, 3H), 3,79 (singulet, 3H), 4,1 à 4,4 (multiplet, 1H).

Anal. Calculé pour $C_7H_{11}NO_3$: C, 53,49; H, 7,06; N, 8,91; O, 30,54.
 Trouvé: C, 53,24; H, 6,05; N, 10,16; O, 30,32.

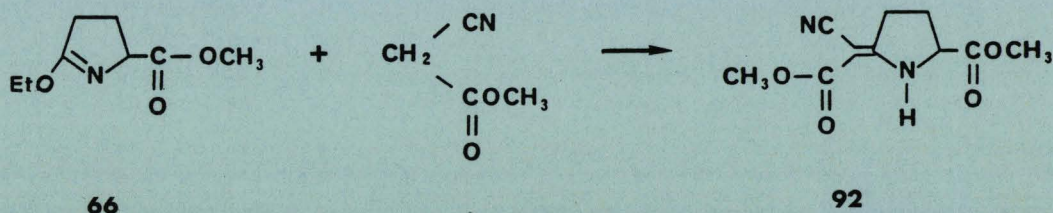
En travaillant dans l'acétone à 25°, on obtient 42% d'iminoéther.

Ethoxy-2 pyrroline-1 carboxylate de méthyle-5 (66)



On introduit goutte à goutte, en conservant le reflux, 595 ml (7,75 moles) d'épichlorhydrine, dans une solution de 1260 ml (10 moles) d'éthérate de trifluorure de bore dans 2500 ml d'éther; le reflux est conservé deux heures après la fin de l'addition. On aspire à la trompe à eau la couche surnageante et lave le précipité à l'éther. On additionne ensuite 1000 ml de chlorure de méthylène puis, en 10 mn, 960 g (6,71 moles) de pyroglutamate de méthyle (36) dilué dans 500 ml de chlorure de méthylène. On garde une heure à température ambiante, porte au reflux en une heure et conserve cette température deux heures. On additionne 2000 ml d'éther, refroidit le ballon dans la glace et introduit 1045 ml (7,5 moles) de triéthylamine. Le précipité de fluoroborate de thiéthylamine est séparé, la solution est lavé une fois à l'eau et séchée. Les solvants sont évaporés et le résidu distillé. On obtient environ 65% de rendement en iminoéther 66 identique à celui décrit dans la littérature, $E_{0,1} = 75-80^\circ$; ir (film) $\nu \text{ cm}^{-1}$: 1740 (C=O), 1640 (C=N); rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 1,33 (triplet, $j = 7,5\text{Hz}$, 3H), 2 à 2,8 (multiplet, 4H), 2,25 (singulet, 3H), 4,3 (quadruplet, $j = 7,5\text{Hz}$, 2H), 4,4 à 4,7 (multiplet, 1H).

(α -cyano α -méthoxycarbonyl méthylène)-5 prolinatate de méthyle (92)



On chauffe 14 heures, au bain d'huile à 80° , un mélange de 40 g (0,234 mole) d'iminoéther 66 et de 23,2 g (0,234 mole) de cyanoacétate de méthyle. On laisse cristalliser à température ambiante puis à -10° . Le produit obtenu après filtration est recristallisé dans un mélange éther/chlorure de méthylène. On obtient 90% de diester 92, $F = 128^\circ$, $E_{0,2} = 182^\circ$; uv (éthanol): 274 nm, $\epsilon = 11.600$; ir (nujol) $\nu \text{ cm}^{-1}$: 3300 (N-H), 2195 (C \equiv N), 1740 (C=O ester), 1615 (C=O lactame), 1575 (C=C), 1200 (C-O); rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 2 à 2,6 (multiplet, 2H), 2,7 à 3,2 (multiplet, 2H), 3,78 (singulet, 3H), 3,80 (singulet, 3H), 4,58 (triplet, $j = 6,6\text{Hz}$, 1H), 9,1 (singulet, 1H).

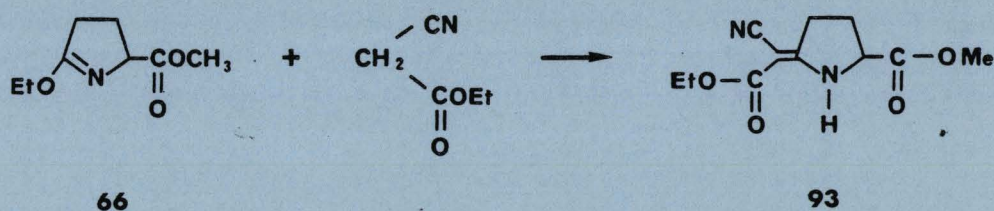
Anal.

Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 53,57; H, 5,36; N, 12,50; O, 28,57.
 Trouvé: C, 53,86; H, 5,44; N, 12,32; O, 28,48.

Dans d'autres conditions, les résultats suivants sont obtenus:

- * $20^\circ / 48\text{h}$: 52%
- * $120^\circ / 3\text{h}$: 67%
- * $80^\circ / 5\text{h}$: 73%

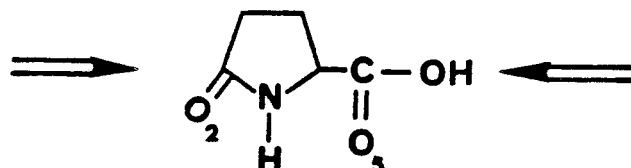
(α -cyano α éthoxycarbonyl méthylène)-5 proline de méthyle (93).



Le diester **93** est obtenu de la même manière que le diester **92** (80°, 6h, 1,5 équivalent de cyanoacétate d'éthyle). On obtient 70% de rendement, $F = 119^\circ$; ν (nujol) cm^{-1} : 3400 (NH), 2200 (C \equiv N), 1735 (C=O ester), 1655 (C=O lactame) 1585 (C=C), 1150 (C-O); rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 1,31 (triplet, $j = 7,2\text{Hz}$, 3H), 2 à 2,7 (multiplet, 2H), 2,8 à 3,2 (multiplet, 2H), 3,78 (singulet, 3H), 4,23 (quadruplet, $j = 7,2\text{Hz}$, 2H), 4,3 à 4,7 (multiplet, 1H), 9,1 (singulet, 1H).

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₄N₂O₄: C, 55,46; H, 5,88; N, 11,77; O, 26,89.
Trouvé: C, 55,55; H, 5,95; N, 11,68; O, 26,83.

CHAPITRE 5



REDUCTION DU CARBONYLE EN POSITION 2 ET DU GROUPE ALKOXYCARBONYLE EN POSITION 5 DES ESTERS PYROGLUTAMIQUES.

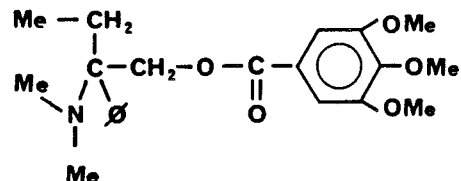
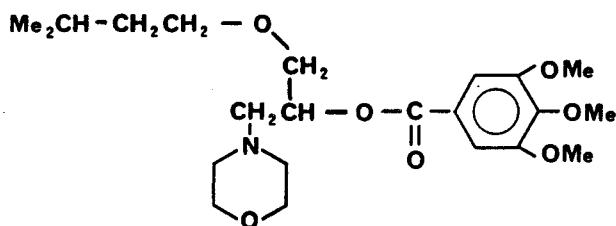
Kolocouris et col. ont montré que certains aminoalcools, éventuellement quaternisés, obtenus après réaction de Grignard puis réduction, des esters N-benzyl pyroglutamiques que nous avons décrits au paragraphe 2B1, montrent des propriétés pharmaceutiques intéressantes [243]:

TABLEAU 15

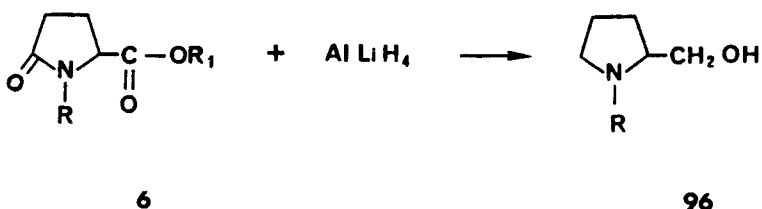
PROPRIETES PHARMACEUTIQUES DE QUELQUES AMINO-ALCOOLS [243]

Composés	Propriétés
	<ul style="list-style-type: none"> - Antispasmodiques - Non antimicrobiens
	<ul style="list-style-type: none"> - Antispasmodiques - Antimicrobiens (Gram +)
	<ul style="list-style-type: none"> - Antimicrobiens (Gram +)

D'autre part, certains triméthoxybenzoates d'aminoalcools sont coronodilatateurs comme l'Amoproxan (P) [291] ou spasmolytiques comme le Trimebutine (Q) [292]. D'autres sont vasodilatateurs ou antiarythmiques [498,499].



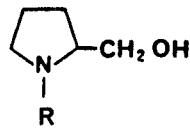
Nous avons utilisé l'aluminiumhydruure de lithium et d'aluminium pour réduire certains des esters pyroglutamiques N-substitués **6** décrits au chapitre 2:



Les propriétés physiques des aminoalcools **96** sont décrites dans le tableau 16:

TABLEAU 16

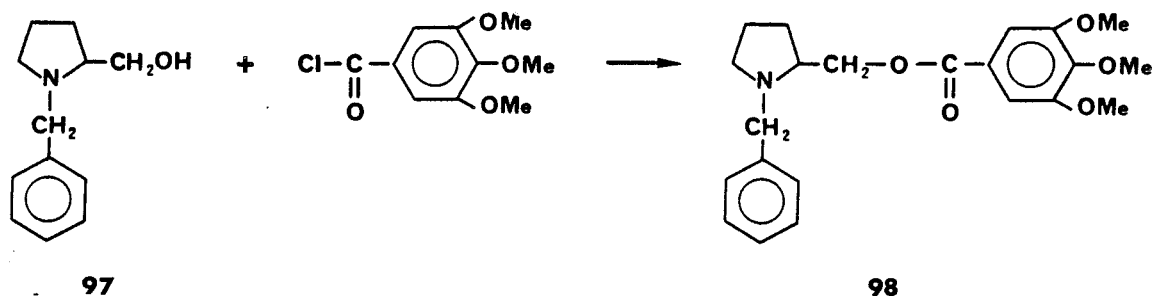
PROPRIETES PHYSIQUES DES PROLINOLS N-SUBSTITUES



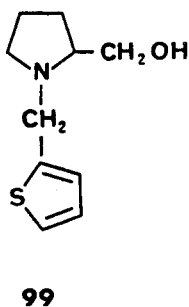
96

R	Rdt %	E°C (mm Hg)	ir (ν cm ⁻¹)		j _{AB} (Hz)	rmn	Paragraphe:
			OH	C-O			
	73	120(0,6)	3400	1050	-		
	R ₁ = CHOH-∅	62	-	3400	1100	-	
		47	(F= 115)	3400	1110	13,5	2E
		79	-	3450	1135	14	
		79	85(0,2) (F= 31)	3450	1110	14,1	
	R ₂ = H	80	90(0,1)	3400	1100	13,5	2B1
	γ CH ₃	65	84(0,01)	3450	1100	13,3	2B1
	α Cl	74	107(0,1)	3450	1100	13,5	2B1
	γ Cl	80	125(0,1)	3400	1100	14	2B1
	β CF ₃	57	70(0,05)	3390	1095	13,5	
	γ OCH ₃	72	105(0,1)	3400	1100	13	2B1

Ces composés sont des bases faibles: les solvants organiques les extraient, sous forme de bases libres, de leurs solutions dans l'acide chlorhydrique normal et ils ne forment pas de chlorhydrate dans l'éther chlorhydrique; ce sont, pour la plupart, des liquides, de point d'ébullition peu élevé. Dans la plupart des cas, nous ne sommes pas parvenus à obtenir de microanalyses correctes pour ces produits, qui sont contaminés par de faibles quantités d'impuretés. Nous avons vérifié que, par estérification avec le chlorure de triméthoxy-(3,4,5) benzoyle, il était possible d'obtenir des aminoesters dont le chlorhydrate, bien cristallisé, est purifiable par recristallisation:

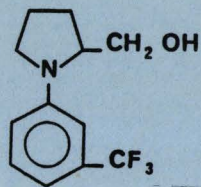


Seul l'aminoalcool **99** a subi des tests d'activités antifongiques; il ne présente pas d'action in-vitro [121].



5 Exp. PARTIE EXPERIMENTALE.

N-(méta trifluorométhyl phényl) prolinol (100).

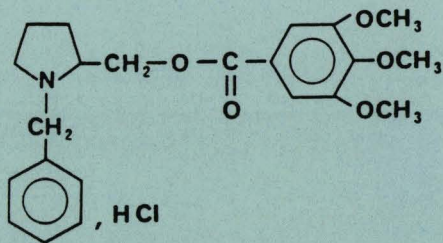


100

On additionne lentement 12 g (0,04 mole) d'ester **44**, dissous dans 20 ml de tétrahydrofurane à une suspension de 2 g (0,048 mole) d'aluminohydruure de lithium dans 50 ml de tétrahydrofurane. Après 7 heures de reflux et une nuit de repos à température ambiante, on additionne lentement 2 ml d'eau, 2 ml de soude à 15% puis 6 ml d'eau. Le précipité minéral est filtré, puis lavé plusieurs fois à l'acétone; on évapore l'acétone, dissout le résidu dans du chlorure de méthylène, sèche sur sulfate de sodium, évapore et distille; l'aminoalcool **100** est obtenu avec 73% de rendement sous forme d'un hémihydrate, $E_{0,6} = 120^\circ$; ir (film) $\nu \text{ cm}^{-1}$: 3400 (OH), 1595 (C=C), 1050 (C-O).

Anal. Calculé pour $C_{12}H_{14}NOF_3 \cdot 1/2 H_2O$: C, 56,68; H, 5,95; N, 5,51; F, 22,41. Trouvé: C, 57,34; H, 5,93; N, 5,69; F, 21,99.

Benzyl-1 (triméthoxy-3,4,5 benzoyloxyméthyl)-2 pyrrolidine (98).

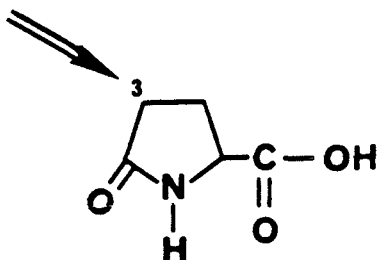


98

On additionne lentement 9,55 g (0,05 mole) de N-benzyl prolinol **97** à une solution de 11,5 g (0,05 mole) de chlorure de triméthoxy-3,4,5 benzoyle dans 20 ml de pyridine. Après 10 mn, on chauffe à reflux pendant 20 mn, refroidit, verse lentement dans 300 ml d'eau glacée, extrait la solution aqueuse au chlorure de méthylène, lave la solution organique à l'eau, sèche, évapore et ajoute de l'éther de pétrole jusqu'à trouble persistant. L'huile qui se dépose est séparée puis dissoute dans un mélange d'éther et d'acétone 50/50. On sature cette solution avec de l'acide chlorhydrique sec, filtre le précipité et le lave avec un mélange éther/acétone-50/50. La présence d'acétone est indispensable pour obtenir un chlorhydrate cristallisé. Le rendement en chlorhydrate **98** est de 38%, $F = 157^\circ$; ir (nujol) $\nu \text{ cm}^{-1}$: 3400 (NH), 1730 (C=O), 1600-1510 (C=C), 1140 (C-O).

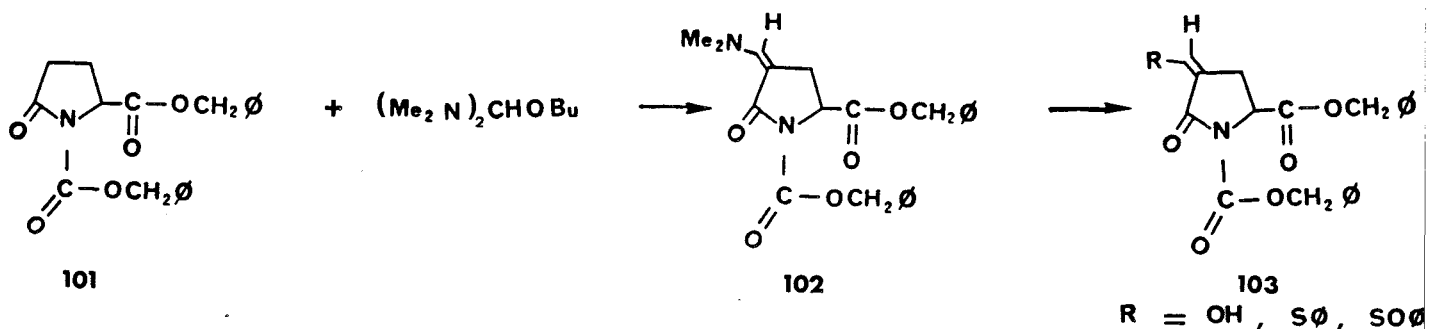
Anal. Calculé pour $C_{22}H_{27}NO_5 \cdot HCl$: C, 62,63; H, 6,69; N, 3,32. Trouvé: C, 62,57; H, 6,96; N, 3,14.

CHAPITRE 6



ESSAIS D'INTRODUCTION D'UN GROUPE REACTIF EN POSITION 3 DES DERIVES PYROGLUTAMIQUES.

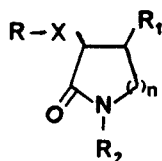
Bien que de nombreux dérivés pyroglutamiques substitués en position 3 aient été obtenus par synthèse malonique [73 à 80], seul un auteur a décrit, récemment, l'introduction directe de groupements en position 3 des esters pyroglutamiques [293 à 295]:



Cependant, si l'on considère certaines propriétés des lactames substitués en position 3 (tableau 17), il est possible que leurs analogues pyroglutamiques possèdent une activité dans les domaines phytosanitaires ou pharmaceutiques; il serait donc intéressant de disposer d'une méthode générale d'introduction de substituants dans cette position.

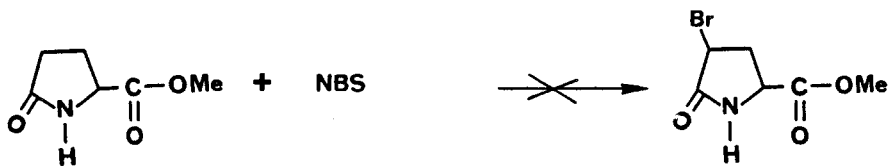
TABEAU 17

PROPRIETES PHARMACEUTIQUES ET PHYTOSANITAIRES DE LACTAMES SUBSTITUES EN POSITION 3

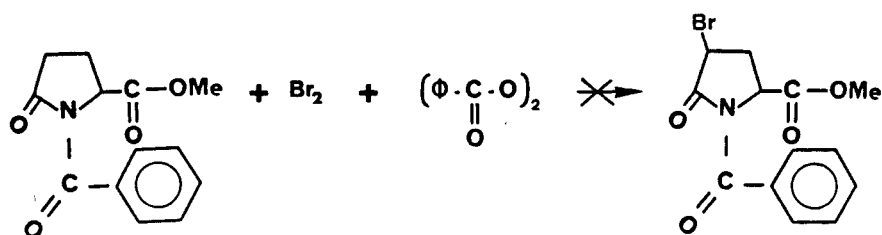


RX-	R ₁	R ₂	n	Propriétés	Références
-N=CH-Ar	-	OH	1	Relaxant musculaire Anticonvulsant	296
-N-CH ₂ CH ₂ φ	COOEt	-	2	Relaxant musculaire	297
	-	H, R, Ar	1	Fongicides	298-299
	-	R	1	Fongicides	300
-S-Me	H, CH ₂ Cl		1	Insecticides Miticides	301
		-CH ₂ -CH=CH ₂			

Dans le but d'obtenir des composés possédant un groupe réactif en position 3, nous avons fait réagir, sans succès, le pyroglutamate de méthyle **36** avec la N-bromo succinimide, et le N-benzoyl pyroglutamate de méthyle **64** avec le brome, suivant les conditions générales décrites par Earl et coll. [302] et Wamhoff et coll [303-304] respectivement:

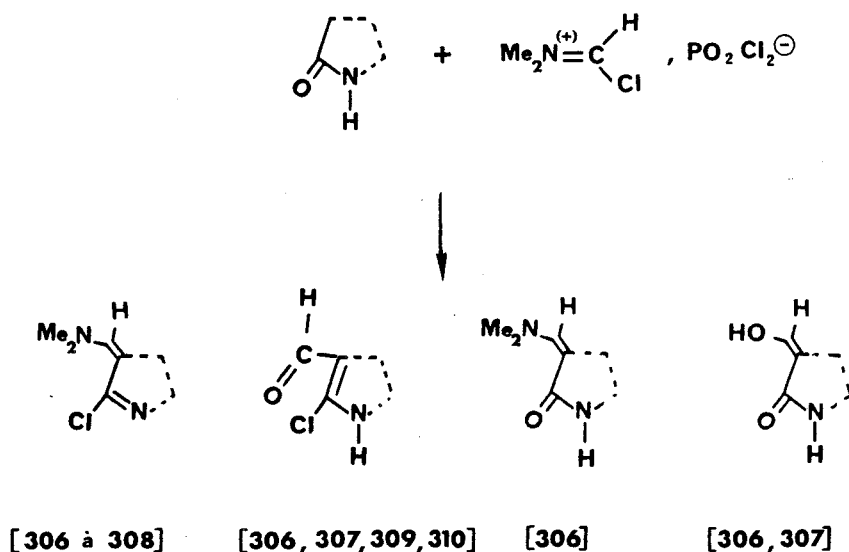


36



64

Une autre possibilité pour introduire un substituant réactif en position 3 des lactames, est d'utiliser la réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold [305]. Suivant les conditions d'hydrolyse après réaction, on peut obtenir l'un ou l'autre des produits suivants:



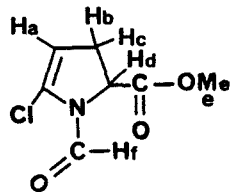
[306 à 308]

[306, 307, 309, 310]

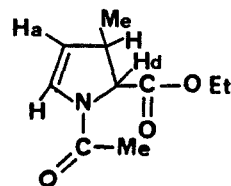
[306]

[306, 307]

L'ensemble de ces données, et la comparaison du spectre rmn de **R** avec celui de **R'** [500] nous permettent de proposer la formule **104** pour le composé **R**:



104



R'

H_a : 5,17 ppm (t, $J_{A,BC} = 2,7\text{Hz}$)

$H_{b,c}$: 2,2 à 3,3 ppm (multiplet non symétrique)

H_d : 4,6 à 5 ppm (4 pics non symétriques;
 $J_{DB} + J_{DC} = 16\text{ Hz}$)

H_e : 3,74 ppm (s)

H_f : 8,61 ppm (s)

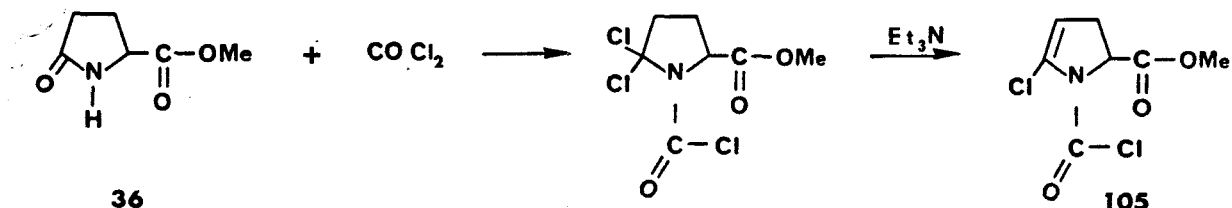
H_a : $\approx 5,1$ ppm

H_d : $\approx 4,4$ ou $4,8$ ppm
(selon l'isomère)

Nous pensons qu'une telle comparaison de spectres rmn entre **104** et **R'** est licite: en effet les règles d'additivité de Pascual, Meier et Simon [501] ne prévoient qu'une faible influence d'un chlore en position cis de H_a (+ 0,19 ppm).

La masse molaire calculée pour **104** ($M = 189,5$) est proche de celle obtenue par dosage ($M = 200$). Cependant la formule **104** n'est pas certaine: la décomposition du produit, en solution non aqueuse, conduisant au N-formyl pyroglutamate de méthyle (**62**), se produit selon un mécanisme non élucidé, qui n'est compréhensible, et seulement en partie, qu'en faisant intervenir l'oxygène dissous dans le solvant.

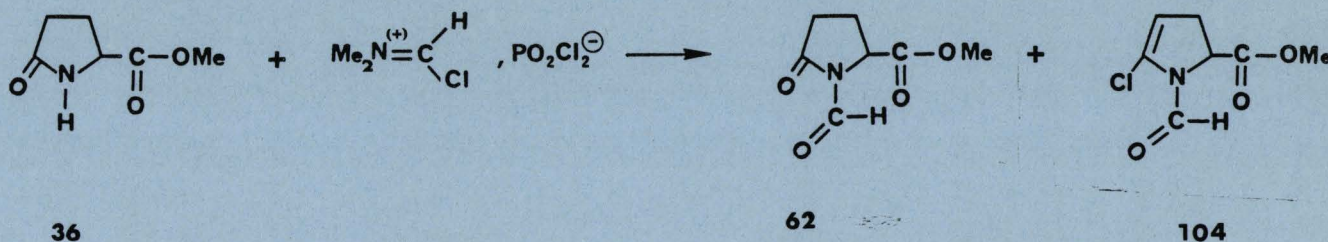
On peut remarquer que le composé **105** dont la formule est proche de celle du produit **104** a été décrit très récemment [312]; il est obtenu de la manière suivante:



On peut retenir, en conclusion de ce chapitre, qu'il faudra faire intervenir d'autres types de méthodes pour introduire des substituants réactifs en position 3 des esters pyroglutamiques.

6 Exp. PARTIE EXPERIMENTALE.

N-formyl pyroglutamate de méthyle (62) (méthode A).



On additionne lentement, en conservant la température entre 5° et 10°, 161 g (98 ml, 1 mole), d'oxychlorure de phosphore, à 160 g (170 ml, 2,2 moles) de diméthylformamide refroidie par un bain d'eau glacée, puis laisse reposer le mélange 10 mn à température ambiante. On additionne ensuite 57,2 g (0,4 mole) de pyroglutamate de méthyle (36), en conservant la température en dessous de 40°, laisse 2 heures sous agitation, chauffe 4 heures à 55°. Le mélange refroidi est additionné à 1500 ml d'eau glacée. On extrait une fois avec du chlorure de méthylène, sèche et évapore le solvant. On obtient ainsi 11,8g soit 17,3% de N-formyl pyroglutamate de méthyle (62), F= 48° (éther/tétrahydrofuranne); ir (nujol) ν cm⁻¹: 1760-1750-1740 (C=O ester, CHO), 1690 (C=O lactame); rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 2,1 à 2,8 (multiplet, 4H), 3,77 (singulet, 3H), 4,5 à 4,8 (multiplet, 1H), 8,95 (singulet, 1H).

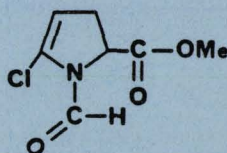
Anal. Calculé pour C₇H₉O₄N: C, 49,12; H, 5,30; N, 8,19; O, 37,39.
 Trouvé: C, 48,96; H, 4,93; N, 8,32; O, 37,75.

La solution aqueuse obtenue après extraction du produit précédent, est neutralisée avec du carbonate de sodium puis extraite au chlorure de méthylène.

La solution organique est séchée puis évaporée et le résidu distillé rapidement sous vide, avec une colonne courte, E₀₁ = 105°. On obtient 36,9 g de produit chloré 104, soit 48,7% de rendement; ir (nujol) ν cm⁻¹: 1750 (C=O ester), 1700-1670 et 1635 (C=C), 1210 (C-O); rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 2,2 à 3,4 (multiplet, 3H), 3,74 (singulet, 3H), 4,6 à 5 (multiplet, 1H), 5,17 (triplet j= 2,7Hz, 1H), 8,61 (singulet, 1H).

Ce produit n'a pas été analysé: il est hygroscopique et instable; il se décompose en partie lors de la distillation, qui est déconseillée pour des quantités plus importantes que celle indiquée. Il peut être conservé, avec peu de décomposition, à -30° pendant 2 ans.

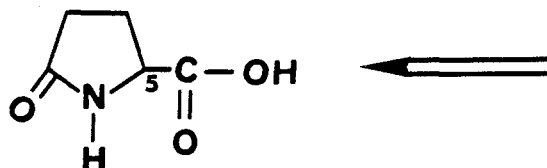
Hydrolyse et dosage du composé 104.



104

On dissout dans 50 ml d'eau 1,06 g (0,0059 mole) de composé 104, et on laisse reposer la solution 8 heures à température ambiante et une nuit à 0°. On extrait la solution trois fois avec du chlorure de méthylène, sèche la phase organique et évapore. On récupère ainsi 0,89 g de produit initial (80,2%). La phase aqueuse résultant de l'extraction est dosée avec la soude N/10. On observe une inflexion nette pour 10,5 ml de soude versée, ce qui correspond à une masse molaire de 200 pour le composé 104.

CHAPITRE 7



REACTIONS CONCERNANT LA POSITION 5 DES DERIVES PYROGLUTAMIQUES.

Dans ce chapitre, nous décrivons comment intervenir sur la position 5 des dérivés pyroglutamiques, aussi bien pour obtenir des produits de structure linéaire (acides, nitriles, carbamates...), que pour obtenir des structures cyclisées comme des benzimidazoles ou des oxadiazoles.

7 A : ACIDES PYROGLUTAMIQUES N-SUBSTITUES.

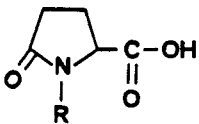
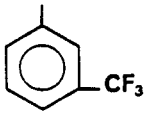
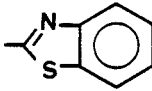
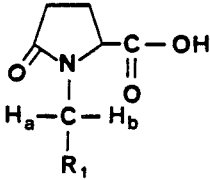


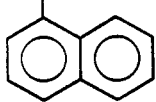
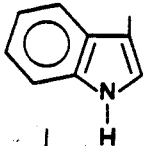
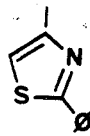
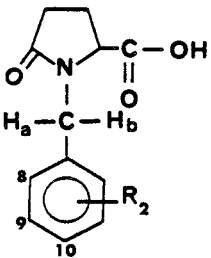
7A 1 : ACIDES N-ALKYL ET N-ARYL PYROGLUTAMIQUES.

Contrairement à celui des esters non N-substitués [12], le cycle lactame des esters pyroglutamiques N-substitués par un groupe alkyle ou aryle résiste parfaitement aux conditions des réactions de saponification (NaOH N, 95°). Nous avons ainsi pu obtenir par saponification les acides décrits dans le tableau 18, avec des rendements souvent excellents en produit recristallisé.

Les résultats des tests d'activité biologique subis par certains de ces acides sont décrits dans le paragraphe 2A.

Les composés indiqués (*) ont été obtenus par d'autres méthodes que la saponification; ils sont inclus dans le tableau à titre de comparaison.

TABLEAU 18
PROPRIETES PHYSIQUES DES ACIDES N-ALKYL ET N-ARYL PYROGLUTAMIQUES.

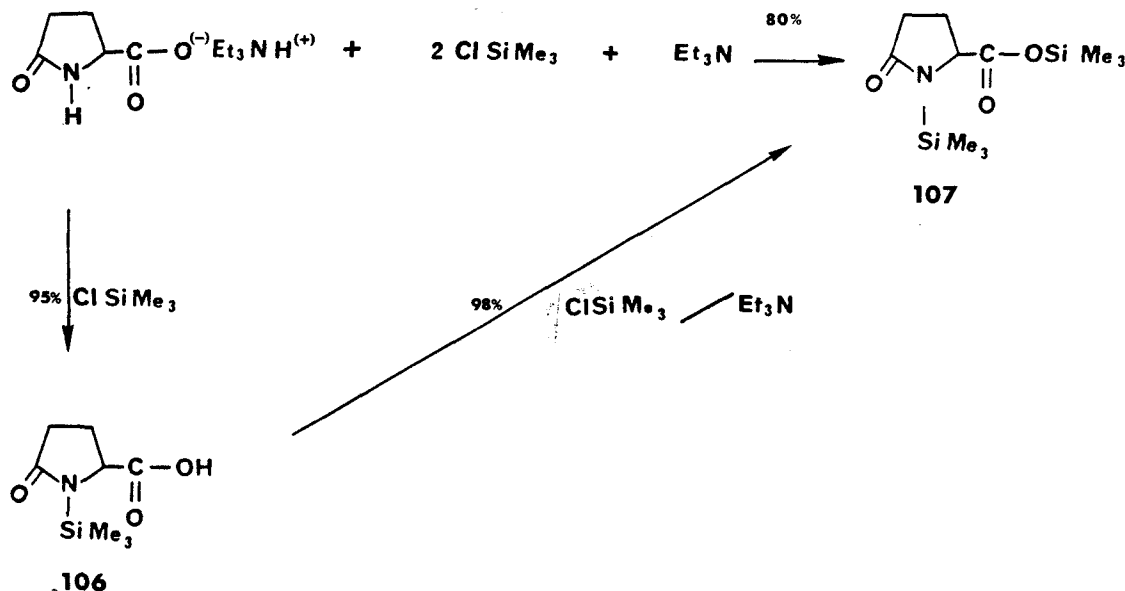
Composé	Rdt %	F° C	rmn		N°	Paragraphe	
			H ₅ ppm	J _{AB} Hz			
	R = -H (*)	-	183	4,3	/	1	réf. [11] 7A2
	-SiMe ₃ (*)	99	-	4,3	/	106	
		63	125	4,7	/	115	
		76	211	5,1	/	45	
	R ₁ = -OH	81	131	4,5	11,4	51	2E
	-OCH ₃ (*)	80	102	4,3	11,4	112	3B
	-CH ₂ -C(=O)-OH	59	117	4,3	≈ 14	47	2D2
	-CH ₂ -C(=O)-CH ₃	40	138	4,2	≈ 14	114	
	-C(=O)-∅	70	136	4,5	18	113	
		95	110	4,1	15,7		2B1
		75	115	4	14,8		
		77	179	3,8	14,9		2B1
		98	201	3,8	14,3	43	2E
		+ 62	185	4,4	15,2	46	2B1
	R ₂ = H	95	123	4	14,7	14	2B1
	8 CH ₃	100	151	3,9	14,8		2B1
	10 CH ₃	98	131	4	14,5		2B1
	8 Cl	95	148	3,9	15		2B1
	10 Cl	91	134	4	14,4		2B1
	10 Br	100	140	3,9	15,1		2B1
	10 OCH ₃	91	100	4,1	14,4		2B1
	10 NMe ₂	64	142	4	14,4		2E
	9 CF ₃	79	118	3,9	14,9	168	2B1
	9,10,11 (OCH ₃) ₃	80	182	3,9	15		2B1

7A 2 : ACIDES N-ACYL PYROGLUTAMIQUES.

Nous avons vu (§ 2F6) que le groupe acyle des esters N-acyl pyroglutamiques **61** était clivé par l'action des réactifs nucléophiles; les acides N-acyl pyroglutamiques ne pouvaient donc pas être obtenus par saponification des esters. La seule méthode d'obtention de ces composés, connue au début de notre travail, était la cyclisation des acides N-acyl glutamiques avec la carbodiimide ou les chlorures de phosphore. Nous avons pensé que ces réactions donneraient de trop mauvais rendements dans notre cas, et nous avons préféré utiliser la facilité d'hydrolyse des esters silylés.

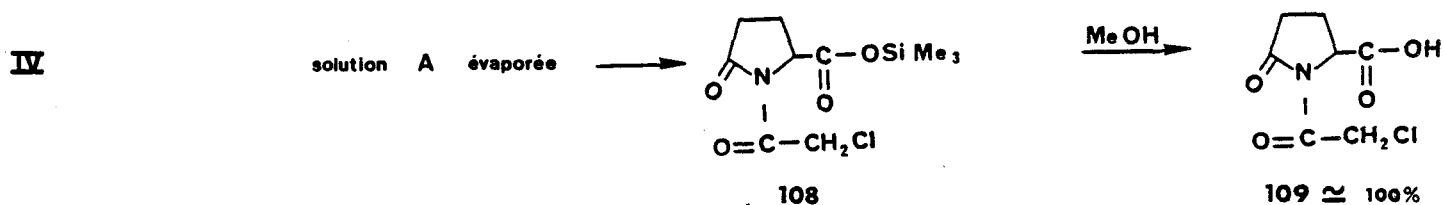
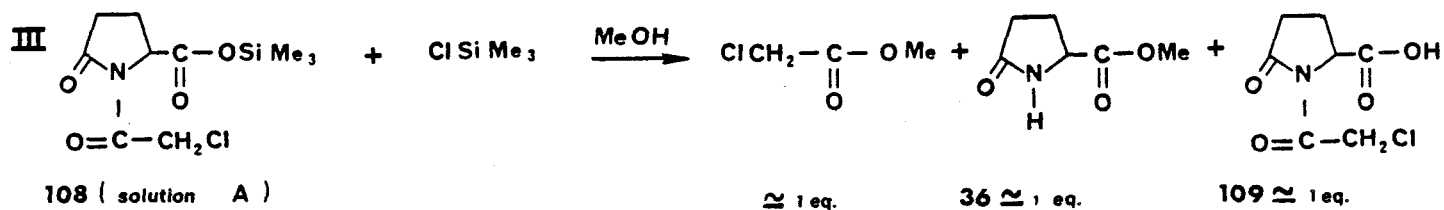
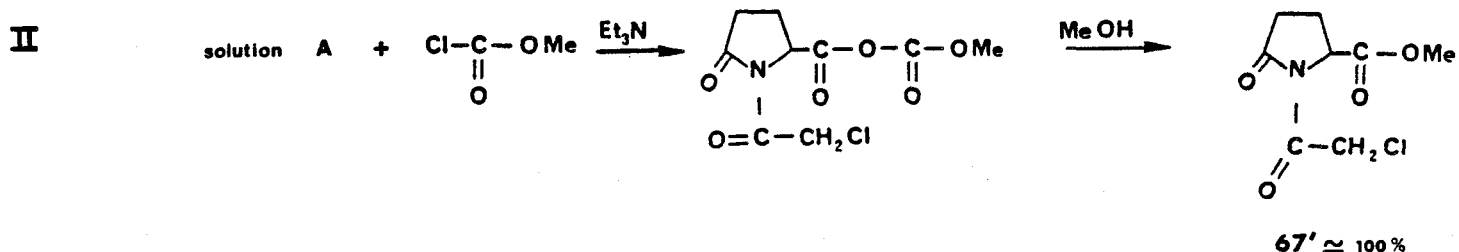
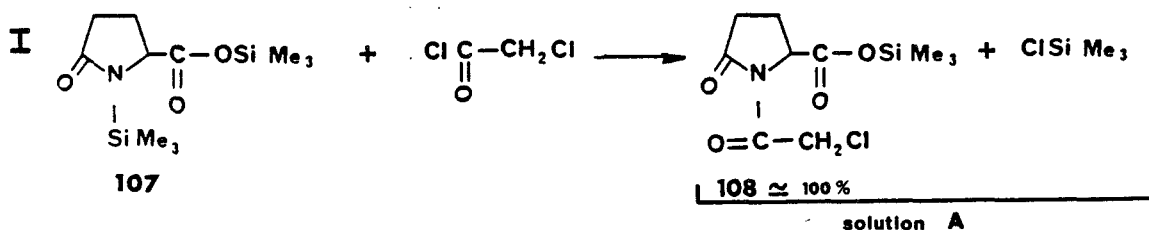
7A 2 a: Silylation de l'acide pyroglutamique.

Le sel de triéthylammonium de l'acide pyroglutamique peut être silylé dans les mêmes conditions que les esters pyroglutamiques. Suivant les quantités de réactif mises en oeuvre, l'acide pyroglutamique est soit monosilylé, **106**, soit disilylé, **107**, avec d'excellents rendements:



7A2 b: Acylation des acides pyroglutamiques silylés.

Une série de réactions nous a permis de connaître la réactivité des acides pyroglutamiques silylés (les rendements sont obtenus à partir des spectres de rmn):



Les réactions I et II montrent que, comme dans le cas des N-O bis triméthylsilyl aminoacides [313], les réactifs d'acylation réagissent préférentiellement avec le groupe N-triméthylsilyl.

La réaction II confirme que les esters triméthylsilylés réagissent comme les acides libres avec le chloroformiate de méthyle [314]; cette réaction constitue une seconde méthode pour la synthèse des esters N-acyl pyroglutamiques que nous avons décrites au paragraphe 2F.

Nous interprétons la réaction III de la manière suivante: une partie du méthanol provoque la solvolyse du chlorotriméthylsilane et du N-chloracétyl pyroglutamate de triméthylsilyle (108), avec formation d'acide chlorhydrique et d'acide N-chloracétyl pyroglutamique (109), une autre partie du méthanol trans-estérifie la fonction ester triméthylsilyle. Cette dernière réaction, catalysée par l'acide chlorhydrique, est très rapide à la température ambiante [315]; le groupe acyle du N-chloracétyl pyroglutamate de méthyle 67', est à son tour éliminé par solvolyse, provoquant la formation du chloracétate de méthyle et du pyroglutamate de méthyle (36).

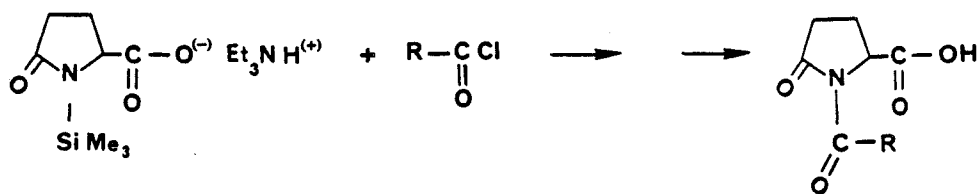
La réaction IV montre que, si on élimine le chlorotriméthylsilane avant d'ajouter le méthanol, il n'y a pas coupure du groupe acyle, et que l'acide N-chloracétyl pyroglutamique (109) est obtenu sans réactions secondaires.

Nous avons appliqué ces observations à la synthèse des acides décrits dans le tableau 19. On peut remarquer que les rendements en acides bruts cristallisés sont bons en général. Cependant ces produits forment très facilement des hydrates qui compliquent fortement leur isolement et leur purification. (Pour les obtenir, nous avons hydrolysé les esters silylés correspondants avec de l'eau):

Nous pensons que ces produits pourront être obtenus avec de meilleurs rendements si le groupe triméthylsilyle des esters N-acyl pyroglutamiques est éliminé avec du méthanol plutôt qu'avec de l'eau.

L'acide N-acétoacétyl pyroglutamique est obtenu, comme l'ester méthylique correspondant, par l'action du dicétène sur le lactame N-silylé.

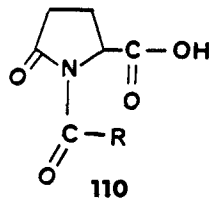
Nous avons constaté qu'il est nécessaire d'utiliser le N-triméthylsilyl pyroglutamate de triméthylsilyle pour la synthèse des produits 110; la même réaction, effectuée avec l'acide pyroglutamique mono silylé conduit à des rendements nettement plus faibles:



110

TABLEAU 19

PROPRIETES PHYSIQUES DES ACIDES N-ACYL PYROGLUTAMIQUES :



R	Rdt % : F° C:	ir (ν cm ⁻¹) C=O	τ _{mn} (δ ppm) H ₅	micro-analyses							
				calculé				trouvé			
				C	H	N	O	C	H	N	O
-CH ₂ -C(=O)-CH ₃	85 : 105	1745-1705-1690	4,8	50,70	5,20	6,57	37,53	50,49	5,33	6,22	37,74
-CH ₂ Cl	95 : 102	1745-1720-1700	4,8	40,89	3,92	6,81	31,13	41,24	4,03	7,12	31,30
-CH ₂ -C ₆ H ₅	b) 78 : 144	1740-1710-1690	4,8	60,92	5,50	5,47	28,10	60,53	5,54	5,62	28,21
-CH ₂ -C ₆ H ₄ (OCH ₃)	c) 85 : 116	1730-1685	4,5	56,94	5,80	4,74	32,51	56,92	5,42	4,95	32,64
-CH ₂ -C ₆ H ₄ (Cl)	c) 63 : 90	1745-1715-1670 à 1630	4,7	52,09	4,71	4,67	26,69	52,13	4,69	4,68	26,83
-CH ₂ -C ₆ H ₄ (NO ₂)	72 : 183	1755-1720-1680-1650	4,8	53,42	4,14	9,59	32,85	53,31	4,25	9,82	32,64
-CH ₂ -C ₄ H ₃ S	61 : 166	1775-1725-1680	4,5	52,16	4,38	5,53	25,27	52,51	4,04	5,29	25,03
-CHCl-C ₆ H ₅	95 : 224	1755-1715-1695	4,8	55,42	4,30	4,97	22,72	55,20	4,14	5,15	22,70
-CH ₂ -O-C ₆ H ₅	89 : 150	1755-1720-1710	4,8	59,31	4,98	5,32	30,39	58,93	5,10	5,28	30,02
-CH ₂ -O-C ₆ H ₄ (Cl)	d) 86 : 200	1680 à 1650	4,8	38,77	3,50	3,48	27,82	38,39	3,13	3,17	27,50

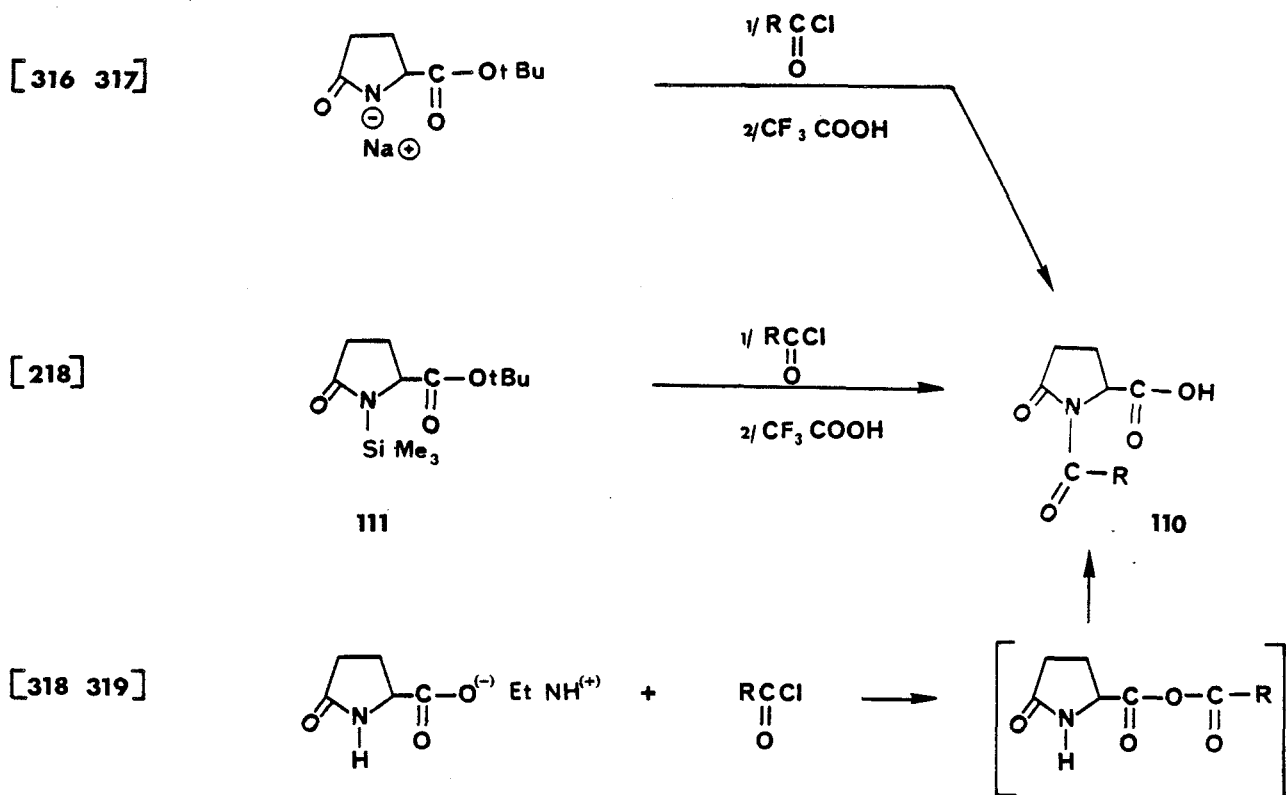
a) Rendement en produit brut, cristallisé, non recristallisé

c) Hydrate à 1 H₂O

b) Hydrate à 1/2 H₂O

d) Hydrate à 2 H₂O

Durant notre travail sur ce sujet, plusieurs publications ont décrit les réactions suivantes:

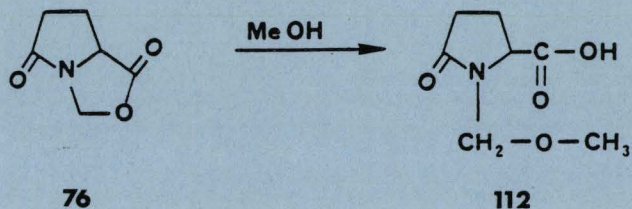


Cette dernière réaction donne, en général, des rendements moyens, voire bons, nous l'avons tentée avec le chlorure de phényl acétyle, sans parvenir à isoler de produit défini.

La méthode de synthèse des acides N-acyl pyroglutamiques **110** que nous avons utilisée est supérieure aux méthodes précédentes (y compris celles passant par les esters tertibutyliques, qui sont difficiles à obtenir avec de bons rendements (cf. chapitre 1). Un brevet a été déposé revendiquant notre méthode de synthèse des acides N-acyl pyroglutamiques **110**, et les propriétés antibiotiques des produits obtenus [160].

7 A Exp. PARTIE EXPERIMENTALE.

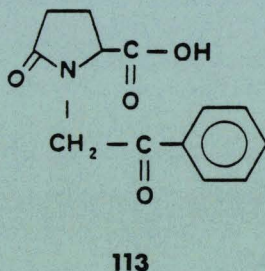
Acide N-méthoxyméthyl pyroglutamique (112).



On porte à reflux pendant 30 minutes 14,1 g (0,1 mole) de lactone **76** dans 100 ml de méthanol. Après évaporation du solvant, on obtient 80% de rendement en acide N-méthoxyméthyl pyroglutamique (**112**), F = 102° (acétone); ir (nujol) ν cm⁻¹: 3400 (OH), 1740-1710 (C=O), 1220 (C-O); rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 2 à 2,8 (multiplet, 4H), 3,26 (singulet, 3H), 4,2 à 4,5 (multiplet, 1H), 4,59 (doublet, j = 11,4Hz, 1H), 4,91 (doublet, j = 11,4Hz, 1H), 8,80 (singulet, disparaît par addition d'oxyde de deutérium, 1H).

Anal. Calculé pour C₇H₁₁NO₄: C, 48,55; H, 6,40; N, 8,09; O, 36,96.
 Trouvé: C, 48,36; H, 6,58; N, 7,96; O, 37,12.

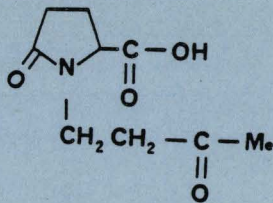
Acide N-phénacyl pyroglutamique (113).



On fait bouillir à reflux pendant 1 heure 30 un mélange de 4 g (0,0145 mole) d'ester **58**, 0,6 g (0,0145 mole) de soude et 15 ml d'eau. Après refroidissement, on additionne très lentement, sous très forte agitation, 1,5 ml d'acide chlorhydrique concentré. Le précipité obtenu est essoré, lavé à l'eau puis recristallisé dans l'eau. On obtient 70% de rendement en acide **113**, F = 135-136°; ir (nujol) ν cm⁻¹: 1740 (C=O acide), 1700 (C=O cétone), 1650 (C=O lactame); rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 2 à 3 (multiplet, 4H), 4,45 (doublet, j = 18Hz, 1H), 4,3 à 4,7 (multiplet, 1H), 5,30 (doublet, j = 18Hz, 1H), 7,1 à 7,6 (multiplet, 3H), 7,7 à 8,1 (multiplet, 2H), 8,86 (singulet, 1H).

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₃NO₄: C, 63,15; H, 5,30; N, 5,66; O, 25,90.
 Trouvé: C, 62,81; H, 5,43; N, 5,82; O, 26,20.

Acide N-(oxo-3 butyl) pyroglutamique (114).



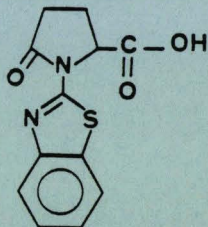
114

On chauffe 45 mn à 80° 10 g (0,044 mole) de céto-ester **59** avec un équivalent de soude normale. Après refroidissement on extrait les insaponifiables au chlorure de méthylène et acidifie avec un équivalent d'acide chlorhydrique dilué. On évapore la solution, dissout le résidu dans du tétrahydrofurane, sèche sur sulfate de sodium, traite au charbon actif, évapore en partie et refroidit à 0°. L'acide **114** est recristallisé dans l'acétone; l'éther est à proscrire lors des cristallisations de l'acide car il inhibe sa précipitation.

Le rendement après recristallisation est de 40% en acide **114**, F = 138°; ir (nujol) ν cm⁻¹: 1740 (C=O acide), 1720 (C=O cétone), 1640 (C=O lactame); rmn (deutérochloroforme contenant 5% de dms_o d₆) δ ppm: 2,11 (singulet, 3H), 2 à 2,5 (multiplet, 4H), 2,74 (triplet, $J = 6$ Hz, 2H), 3 à 3,9 (multiplet, 2H), 4 à 4,4 (multiplet, 1H), 10,79 (singulet, 1H, disparaît par addition d'oxyde de deutérium).

Anal. Calculé pour C₉H₁₃O₄N: C, 54,26; H, 6,58; N, 7,03; O, 32,13.
Trouvé: C, 54,18; H, 6,44; N, 7,05; O, 32,00.

Acide N-(benzothiazolyl-2) pyroglutamique (45).

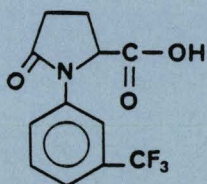


45

On porte à reflux pendant 4 heures une suspension de 5 g (0,018 mole) d'ester **56** dans 100 ml d'eau contenant 1,4 g (0,036 mole) de soude. Après refroidissement, on extrait au chlorure de méthylène puis, sous très forte agitation, on acidifie la phase aqueuse à pH 2, avec de l'acide chlorhydrique dilué. L'acide est recristallisé dans l'acétone. On obtient 76% d'acide **45** cristallisant avec 1,5 moles d'eau; il fond partiellement à 150° puis se resolidifie, et présente un point de fusion net à 211°; ir (nujol) ν cm⁻¹: 3200 à 3450 (O-H), 1715 (C=O acide), 1625 (C=O lactame), 1575 et 1605 (C=C), 1185 (C-O); rmn (deutérochloroforme contenant 5% de dms_o d₆) δ ppm: 1,9 à 2,9 (multiplet, 4H), 5 à 5,3 (multiplet, 1H), 5,7 (singulet, modifié par l'addition d'oxyde de deutérium, 4H), 6,7 à 8,1 (multiplet, 4H).

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₀N₂O₃S, 1,5 H₂O: C, 49,82; H, 4,53; N, 9,69; O, 24,89; S, 11,08.
Trouvé: C, 49,28; H, 4,76; N, 9,67; O, 24,96; S, 11,45.

Acide N-(trifluorométhyl-3 phényl) pyroglutamique (115).

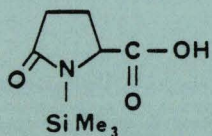


115

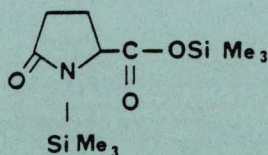
On additionne 9 g (0,03 mole) d'ester 44 à une solution de 1,2 g (0,03 mole) de soude dans 30 ml d'eau et porte à reflux jusqu'à dissolution (environ 5 heures); on extrait à l'éther, évapore l'éther restant dans la phase aqueuse et acidifie avec de l'acide chlorhydrique dilué, sous très forte agitation. Le précipité obtenu est recristallisé dans un mélange éthanol/eau 50/50, en présence de charbon actif. On obtient 63% d'acide 115, $F = 125^\circ$; ir (nujol) $\nu \text{ cm}^{-1}$: 1725 (C=O acide), 1640 (C=O lactame), 1610, 1590 et 1495 (C=C), 1120 (C-O); rmn (deutériochloroforme) $\delta \text{ ppm}$: 2,1 à 2,9 (multiplet, 4H), 4,6 à 4,9 (multiplet, 1H), 5,62 (singulet, 1H, disparaît par addition d'oxyde de deutérium), 7,1 à 7,8 (multiplet, 4H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NO}_3\text{F}_3$: C, 52,75; H, 3,69; N, 5,13; F, 20,86.
 Trouvé: C, 52,46; ^1H , 3,66; N, 5,47; F, 20,42.

N-triméthylsilyl pyroglutamate de triméthylsilyle (107).



106



107

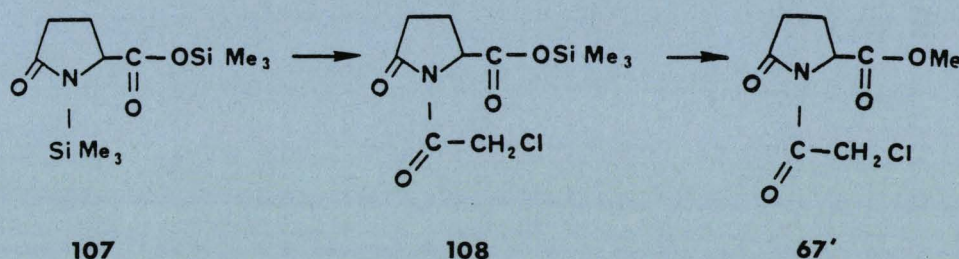
On chauffe à 80° jusqu'à dissolution complète une suspension de 200 g (1,55 moles) d'acide pyroglutamique (1) dans 200 ml de toluène et 470 g (4,65 moles, 3 équivalents) de triéthylamine, puis additionne, en 1h 30, 421 g (3,85 moles, 2,5 équivalents) de chlorotriméthylsilane dans 300 ml de toluène. On chauffe ensuite à reflux pendant 3 heures, filtre sous azote le chlorhydrate de triéthylamine et le lave avec du toluène, évapore les solvants et distille. On obtient 80% de produit deux fois silylé 107, $E_0 = 105^\circ$; rmn (deutériochloroforme) $\delta \text{ ppm}$: 0,23 et 0,27 (singulets, 18H); 1,9 à 2,6 (multiplet, 4H), 4 à 4,3 (multiplet, 1H).

.../...

La même réaction effectuée avec un équivalent de chlorotriméthylsilane, conduit à un rendement presque quantitatif en acide pyroglutamique mono silylé **106**, non distillable; ν (nujol) cm^{-1} : 3300 (OH), 1720 et 1660 (C=O); les irrégularités de la ligne de base entre 2800 et 1820 cm^{-1} sont très proches de celles de l'acide pyroglutamique; rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 0,27 (singulet, 9H), 2,1 à 2,6 (multiplet, 4H), 4,1 à 4,4 (multiplet, 1H), 7,41 (singulet, 1H).

La même réaction, effectuée avec un équivalent de chlorotriméthylsilane et l'acide N-triméthylsilyl pyroglutamique **106** conduit au N-triméthylsilyl pyroglutamate de triméthylsilyle (**107**) avec un rendement de 98%.

Réactivité du N-chloracétyl pyroglutamate de triméthylsilyle (**108**).



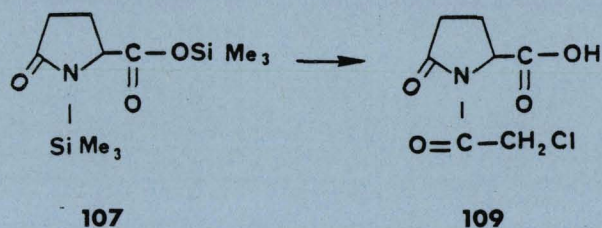
On additionne une solution de 7,45 g (5,25 ml, 0,066 mole) de chlorure de chloracétyle dans 25 ml de tétrahydrofurane, à une solution de 15 g (0,055 mole) de N-triméthylsilyl pyroglutamate de triméthylsilyle (**107**) dans 25 ml du même solvant, et laisse réagir 35 mn à température ambiante; on obtient une solution A.

1) On additionne 2 ml de triéthylamine à un prélèvement de 5 ml de solution A, refroidit dans la glace, additionne 0,8 ml de chloroformiate de méthyle, et, après 5 mn, additionne 1 ml de méthanol. Après 40 mn de repos, on filtre le chlorhydrate de triéthylamine et évapore le solvant. Le spectre rmn du résidu, et une analyse en chromatographie en couche mince (CH₂Cl₂: 99,5 / méthanol: 0,5), montre qu'il s'agit de N-chloracétyl pyroglutamate de méthyle (**67'**) pratiquement pur.

2) On additionne 20 ml de tétrahydrofurane et 10 ml de méthanol à un prélèvement de 5 ml de solution A. Après 10 mn on évapore les solvants. Le spectre rmn du résidu montre qu'il est formé d'un mélange de 1 équivalent de pyroglutamate de méthyle (**36**), 1 équivalent de chloracétate de méthyle et 1 équivalent d'acide N-chloracétyl pyroglutamique (**109**).

3) Un prélèvement de 5 ml de solution A est évaporé à sec pour éliminer toute trace de chlorotriméthylsilane et de chlorure de chloracétyle; on additionne ensuite 25 ml de tétrahydrofurane et 10 ml de méthanol. Après 10 mn on évapore les solvants. Le spectre rmn du résidu montre qu'il s'agit d'acide N-chloracétyl pyroglutamique (**109**) pur.

Acide N-chloracétyl pyroglutamique (109).

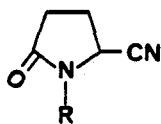


Une solution de 9,9 g (7 ml, 0,088 mole) de chlorure de chloracétyle dans 25 ml de tétrahydrofurane est additionnée en 3 heures à une solution de 20 g (0,073 mole) de N-triméthylsilyl pyroglutamate de triméthylsilyle (**107**) dans 25 ml de tétrahydrofurane. Après 2 heures de reflux et 5 heures de repos, on évapore à sec, dissout le résidu dans 100 ml d'acétone et ajoute 1,3 ml d'eau à la solution obtenue. Après une nuit de repos, on sèche sur sulfate de sodium et évapore le solvant. L'huile obtenue précipite avec un rendement de 95%. Le précipité est recristallisé dans deux fois son volume de chlorure de méthylène; le rendement en acide **109** pur est de 59%, $F = 102^\circ$; ν (nujol) cm^{-1} : 3290 (O-H), 1745-1740-1705 (C=O), 1180 (C-O); δ (acétone deutérié) ppm: 2,3 à 2,9 (multiplet, 4H), 4,76 (singulet, 2H), 2,7 à 3 (multiplet, 1H), 8,69 (singulet, 1H, disparaît par addition d'oxyde de deutérium).

Anal. Calculé pour $\text{C}_7\text{H}_8\text{NO}_4\text{Cl}$: C, 40,89; H, 3,92; N, 6,81; O, 31,13.
 Trouvé: C, 41,24; H, 4,03; N, 7,12; O, 31,30.

Les autres acides N-acyl pyroglutamiques sont obtenus de la même manière.

7 B : NITRILES PYROGLUTAMIQUES.

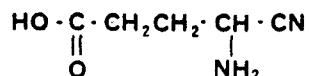


11

7B 1 : INTERET DES NITRILES PYROGLUTAMIQUES.

Les nitriles pyroglutamiques (11) sont des produits peu connus; la comparaison de leur structure avec des composés de formule proche montre qu'ils sont susceptibles de posséder des propriétés intéressantes :

- * la forme ouverte de ce lactame (α mononitrile glutamique, (116)) est fortement inhibitrice de E. Coli [320]

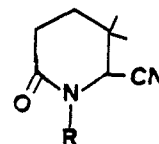
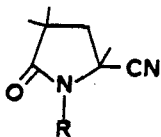


116

- * certains lactames possédant une fonction nitrile en position ω sont

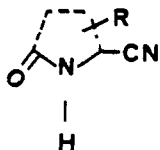
- analgésiques:

[321]



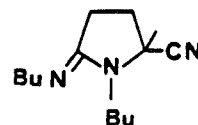
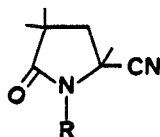
R = H, Me

[322]



Le nitrile pyroglutamique non substitué ne présente pas cette activité, qui pourrait cependant être possédée par les dérivés N-substitués.

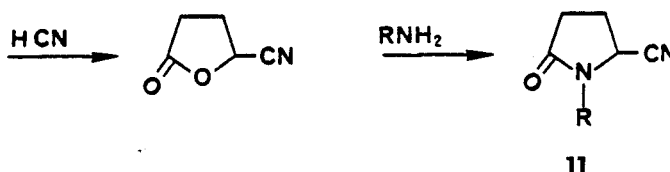
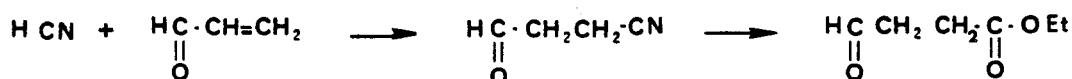
- antifongiques contre *Monilia Fructicola* et *Stemphylium Sarcinoeforme* [323 à 325].



R = Me, CH₂ Ø

7B 2 : Synthèse des nitriles pyroglutamiques.

Les principales synthèses de nitriles pyroglutamiques décrites dans la littérature utilisent les réactions suivantes [44 à 46, 326].



Nous désirions comparer les propriétés antibiotiques des nitriles pyroglutamiques N-acylés à celles des esters correspondants [157]. Comme nous n'envisagions pas d'utiliser l'acide cyanhydrique pour obtenir le nitrile pyroglutamique, nous avons cherché d'autres manière de synthétiser ce composé.

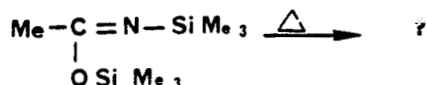
Nous avons montré (§ 2B1) que le nitrile N-benzyl pyroglutamique (117) pouvait, comme le nitrile N-tosyl pyroglutamique (13) [47,327], être obtenu par action d'un déshydratant acide (POCl₃) sur l'amide correspondant; cependant, les méthodes classiques de déshydratation par POCl₃, TosCl ou P₂O₅ échouent dans le cas du pyroglutamide (40): le rendement maximal obtenu est en effet de 7%, avec P₂O₅.

Nous avons donc été conduits à chercher une méthode de déshydratation n'utilisant pas de réactifs acides, et si possible, ne nécessitant pas une extraction en milieu aqueux, le nitrile pyroglutamique étant beaucoup plus soluble dans l'eau que dans les solvants organiques.

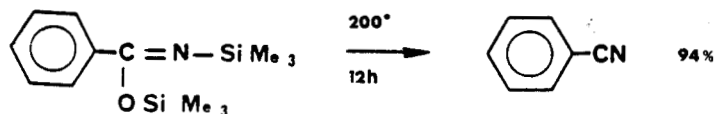
7B2 a: Synthèse de nitriles à partir de dérivés silylés:

Les données de la littérature qui nous ont permis de mettre au point une nouvelle méthode de synthèse de nitriles, sont les suivantes:

- * le bis triméthylsilyl acétamide est instable au chauffage à plus de 100° [315] :



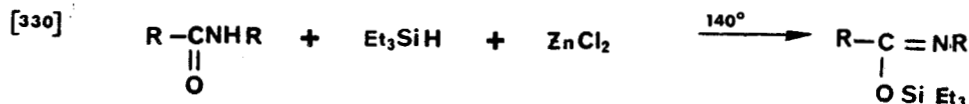
- * certains bis triméthylsilyl amides se décomposent en nitrile par chauffage à 200° [328].



- * les amides peuvent être transformés en nitriles par action des silanes en présence d'un acide de Lewis [329]:



- * bien que le mécanisme de cette réaction ne soit pas décrit, deux autres réactions permettent de le postuler:

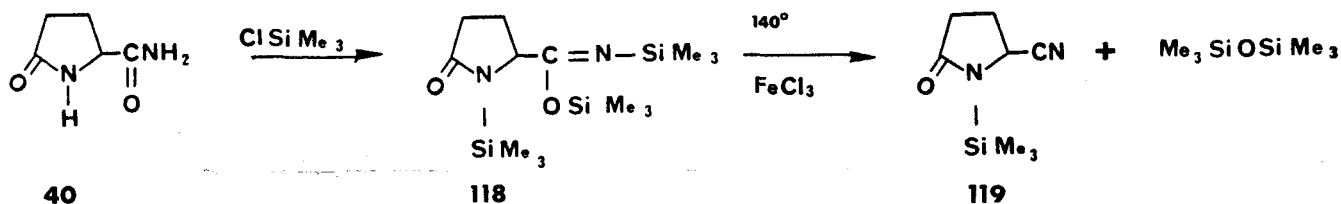


Nous avons supposé que la déshydratation des amides en nitriles par les silanes passe par l'intermédiaire du bis triméthylsilyl amide, et que cette réaction peut être catalysée par les acides de Lewis.

782 b: Synthèse du nitrile pyroglutamique à partir de dérivés silylés.

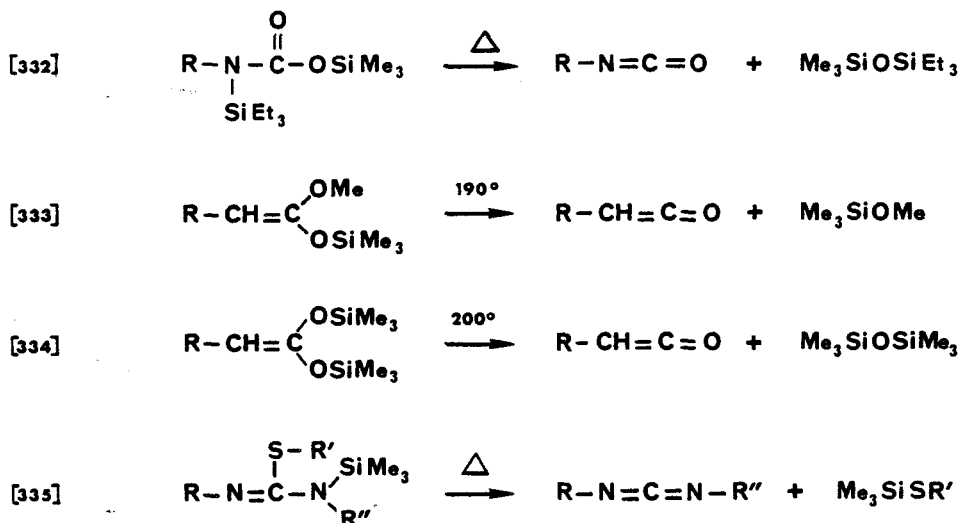
Comme nous ne désirions pas utiliser le triéthylsilane qui est un réactif très onéreux, nous avons fait réagir le pyroglutamide (40) avec le chlorotriméthylsilane. Le dérivé tris triméthylsilylé 118 ainsi obtenu, soumis à une pyrolyse (200° / 12 h), ne conduit pas au nitrile 119 correspondant; les conditions de synthèse de nitriles décrites par C. Krüger et col [328] ne sont donc pas générales.

Cependant le chauffage à 140° de ce composé avec une faible quantité de trichlorure de fer, fournit le nitrile pyroglutamique N-silylé (119) avec un rendement quantitatif.



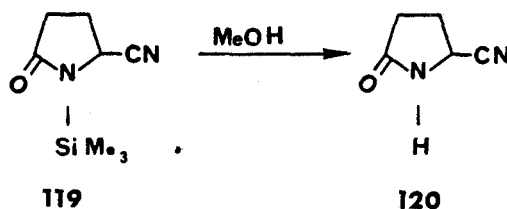
Le type de réaction utilisé (chauffage d'un amide bis triméthylsilylé) n'a jamais été généralisé, et semble avoir été oublié par les chimistes depuis sa découverte en 1963 [328]. Comme cette réaction est potentiellement très intéressante pour tous les cas où les molécules utilisées sont sensibles aux réactifs acides, nous avons l'intention d'étudier prochainement ses limites, et en particulier d'examiner la possibilité de remplacer les acides de Lewis par du fluorure de tétrabutyl ammonium pour diminuer encore la température de réaction.

On peut rapprocher cette synthèse de nitriles des réactions suivantes:



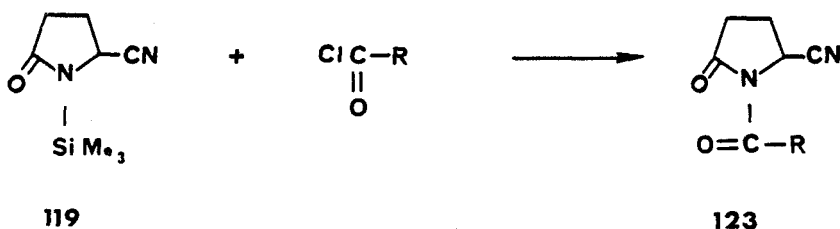
Ces réactions montrent que les composés comportant un groupe Me_3Si proche d'un autre groupe mobile (MeO , Me_3SiO) perdent facilement un éther silylé par chauffage.

Les alcools hydrolysent quantitativement le dérivé silylé **119** en nitrile pyroglutamique (**120**):

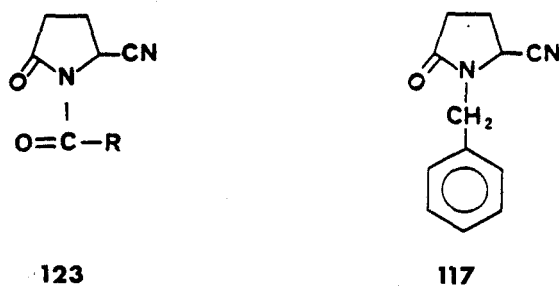


7B 3 : REACTIVITE DU NITRILE N-TRIMETHYLSILYL PYROGLUTAMIQUE.

Le nitrile N-triméthylsilyl pyroglutamique (**119**) possède la même réactivité avec les chlorures d'acides que les esters correspondants, (§ 2F et 7A2), et fournit facilement les nitriles N-chloracétyl pyroglutamique (**121**) et N-phénacétyl pyroglutamique (**122**).



7B 4 : PROPRIETES PHYTOSANITAIRES DES NITRILES PYROGLUTAMIQUES.



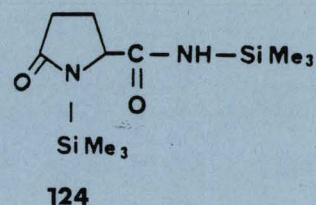
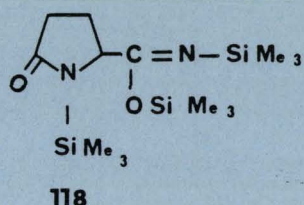
Les nitriles N-acyl pyroglutamique **123** présentent les mêmes activités antibiotiques que les esters correspondants [157].

Le nitrile N-benzyl pyroglutamique (**117**), (§ 2B1), est un herbicide sélectif, actif, dans un ordre décroissant, contre la tomate, le colza, le chénopode blanc, la carotte, la digitale sanguine, le ray grass et la véronique de Perse, représentants respectifs de sept familles différentes de plantes; c'est un antifongique qui, à 0,05 g/l, provoque 100% d'inhibition de la croissance des moisissures en boîtes de Petri [121].

Un brevet a été déposé revendiquant la synthèse et les propriétés des nitriles pyroglutamiques [160].

7 B Exp. PARTIE EXPERIMENTALE.

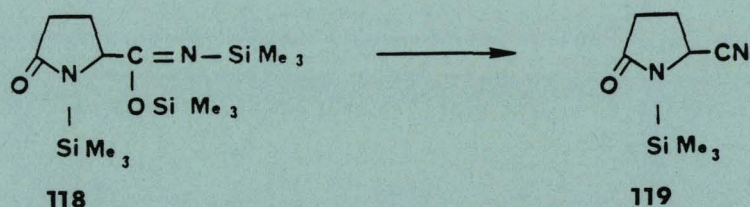
Tris (triméthylsilyl) pyroglutamide (118).



On additionne en 3 heures 500 ml (3,93 moles) de chlorotriméthylsilane à une suspension bien agitée et chauffée à 80° de 132 g (1,04 moles) de pyroglutamide (40) dans 810 ml de triéthylamine. On chauffe la suspension pendant 12 heures à reflux, filtre le précipité sous azote, le lave avec 1 litre de triéthylamine et évapore les solvants. Le résidu est distillé sous vide. On obtient le tris (triméthylsilyl) pyroglutamide (118) avec un rendement de 80%, $E_{0,1} = 105-110^\circ$; rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 0,13-0,19 et 0,25 (singulets, 27H), 1,8 à 2,8 (multiplet, 4H), 3,9 à 4,2 (multiplet, 1H).

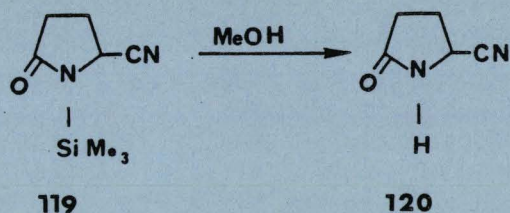
En fin de distillation on peut obtenir une faible quantité de bis triméthylsilyl pyroglutamide (124), $E_{0,1} = 120-125^\circ$; rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 0,26 à 0,31 (singulets, 18H), 1,9 à 2,7 (multiplet, 4H), 3,9 à 4,2 (multiplet, 1H), 5,4 (singulet, 1H).

Nitrile N-triméthylsilyl pyroglutamique (119).



On chauffe à 140°, dans un appareillage protégé de l'humidité, 12,2 g (0,035 mole) de tris(triméthylsilyl) pyroglutamide (118) contenant 0,05 g de trichlorure de fer, et distille l'hexaméthylidisiloxane au fur et à mesure de sa formation. On en récupère ainsi 75% de la quantité théorique en 1h 15 mn. Le résidu de cette distillation est distillé sous vide. On obtient un rendement quantitatif en nitrile N-triméthylsilyl pyroglutamique (119), $E_{0,1} = 85-88^\circ$; ir (film) ν cm^{-1} : 2230 (C≡N), 1685 (C=O), 1245, 850 et 750 (SiMe₃); rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 0,33 (singulet, 9H), 2,1 à 2,8 (multiplet, 4H), 4,3 à 4,5 (multiplet, 1H).

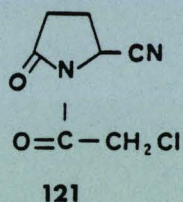
Nitrile pyroglutamique (120).



On garde 12 heures à température ambiante une solution de 12 g (0,066 mole) de nitrile N-triméthylsilyl pyroglutamique **119** dans 200 ml de méthanol; après évaporation des solvants, le produit cristallisé est lavé avec un mélange éther/chlorure de méthylène; on obtient un rendement pratiquement quantitatif de nitrile (**120**), $F = 105^\circ$ (tBuOH); ir (nujol) $\nu \text{ cm}^{-1}$: 3200 et 3100 (N-H), 2240 (C≡N), 1730 (C=O); rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 2,1 à 2,9 (multiplet, 4H), 4,3 à 4,7 (multiplet, 1H), 7,3 (singulet, 1H, disparaît par addition d'oxyde de deutérium).

Anal. Calculé pour $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$: C, 54,53; H, 5,49; N, 25,44; O, 14,53.
Trouvé: C, 54,61; H, 5,60; N, 25,16; O, 14,70.

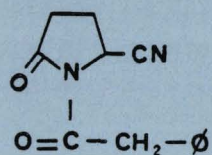
Nitrile N-chloracétyl pyroglutamique (121).



On additionne en 30 mn 11,3 g (0,1 mole) de chlorure de chloracétyle à une solution de 18,2 g (0,1 mole) de nitrile N-triméthylsilyl pyroglutamique **119** dans 80 ml de tétrahydrofurane. Après une nuit de reflux, on évapore les solvants et distille le résidu cristallin. On obtient 80% de nitrile N-chloracétyl pyroglutamique (**121**), $E_{0,1} = 170^\circ$, $F = 98^\circ$ (éther); ir (nujol) $\nu \text{ cm}^{-1}$: 3240 (C≡N), 1760, 1715 et 1705 (C=O); rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 2,1 à 3,2 (multiplet, 4H), 4,65 (singulet, 2H), 4,9 à 5,1 (multiplet, 1H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$: C, 45,04; H, 3,75; N, 15,01; O, 17,16; Cl, 19,04.
Trouvé: C, 44,97; H, 3,59; N, 15,12; O, 17,45; Cl, 19,23.

Nitrile N-phénacétyl pyroglutamique (122).



122

On procède de la même manière que pour le produit précédent, avec le chlorure de phénacétyle; on obtient 79% de rendement en nitrile N-phénacétyl pyroglutamique (122), $E_{0,05} = 178-181^\circ$, $F = 96^\circ$ (éther-chlorure de méthylène); ir (nujol) $\nu_{cm^{-1}}$: 2240 (C≡N), 1740 et 1690 (C=O), 1600 et 1495 (C=C); rmn (deutérochloroforme) δ ppm: 2 à 3,1 (multiplet, 4H), 4,20 (singulet, 2H), 4,8 à 5 (multiplet, 1H), 7,24 (singulet, 5H).

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₂N₂O₃: C, 68,42; H, 5,26; N, 12,28; O, 14,03.
Trouvé: C, 68,32; H, 5,36; N, 12,24; O, 13,94.

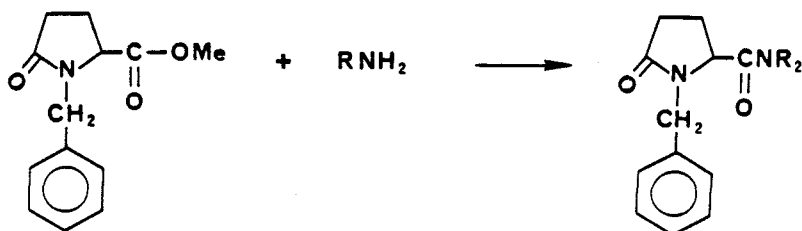
7 C : AMIDES PYROGLUTAMIQUES.

Nous avons synthétisé des amides provenant des différents esters décrits dans le chapitre 2 pour plusieurs raisons:

- soit pour connaître la réactivité des esters pyroglutamiques N-substitués.
- soit pour disposer de composés de comparaison dans l'étude de certaines réactions.
- soit pour obtenir les matières premières des réactions de cyclisation en azole décrites au paragraphe 7F.

7C 1 : REACTIONS DES ESTERS PYROGLUTAMIQUES AVEC LES AMINES.

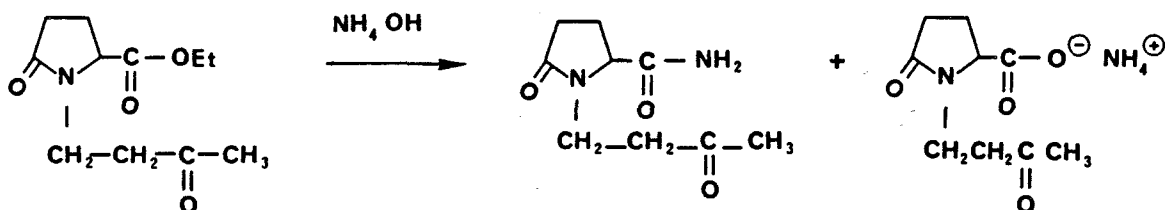
Le cycle lactame des esters pyroglutamiques résiste aux amines, dont l'action fournit des amides. La sensibilité de cette réaction à l'encombrement stérique est bien montrée par les rendements obtenus dans les cas suivants:



57

125	$R_2NH = NH_2$:	100%	136
	NH Me	:	92%	132
	NH iPr	:	41%	133 (catalyse: H^+)
	NH Et ₂	:	0%	

Pour obtenir les pyroglutamides, il est préférable d'utiliser l'ammoniac: les rendements sont alors pratiquement quantitatifs, alors que l'ammoniaque conduit à des mélanges d'amide et de sel d'ammonium:



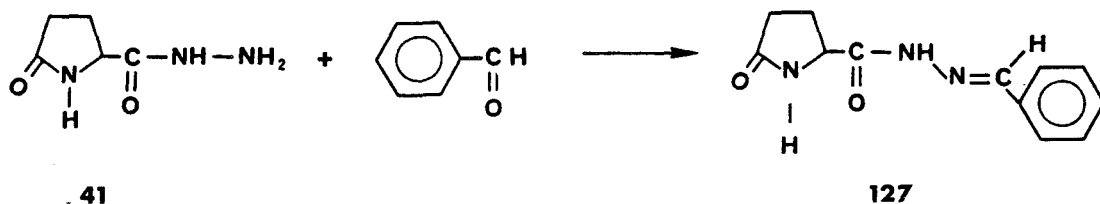
59

48

126

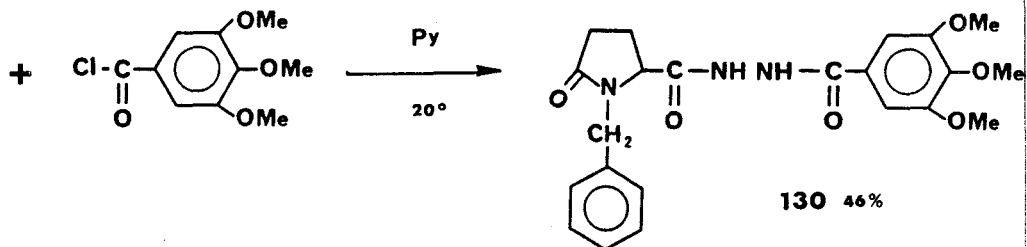
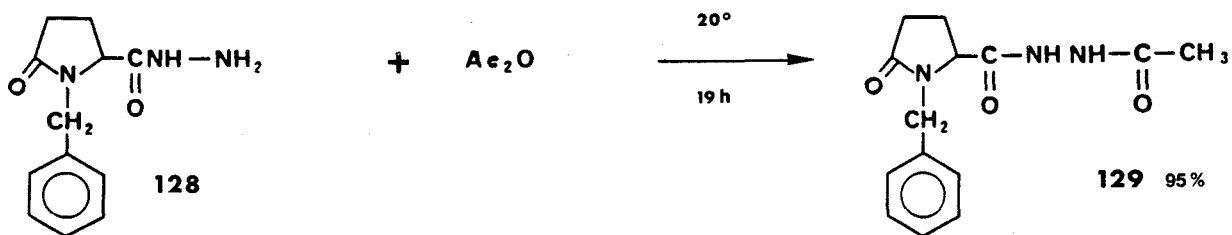
7C 2 : REACTIONS DES HYDRAZIDES PYROGLUTAMIQUES.

L'hydrazide pyroglutamique (41) réagit très rapidement avec les aldéhydes pour donner les hydrazones correspondantes:



Cette réaction a déjà été décrite, mais l'hydrazone 127 n'a pas été caractérisée [36].

Les pyroglutamoyl hydrazides peuvent être obtenus par réaction des chlorures ou anhydrides d'acides avec les hydrazides correspondantes. Dans le cas de l'anhydride acétique et de l'hydrazide benzyl-1 pyroglutamique (128), les conditions générales de Robba et col (reflux 1 heure 30) [336], donnent un rendement plus faible (72%) qu'un simple repos du mélange de réactifs pendant une nuit (95%).



Les pyroglutamoyl-4 thiosemicarbazides peuvent, dans certains cas, être obtenus par réaction des hydrazides avec les isothiocyanates, ou par ouverture du cycle azole des (pyrrolidinone-2 yl-5)-5 oxadiazoles thiones par les amines. Ces réactions sont discutées au paragraphe 7E.

Les propriétés physiques des différents amides que nous avons synthétisés sont rassemblées dans le tableau 20.

Les résultats des tests pharmaceutiques subis par l'amide 48, sont données dans les paragraphes 2A2.

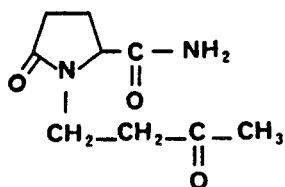
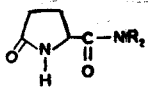

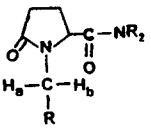
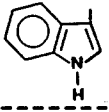
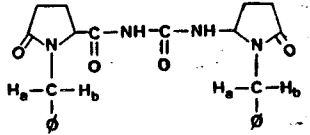


TABLEAU 20

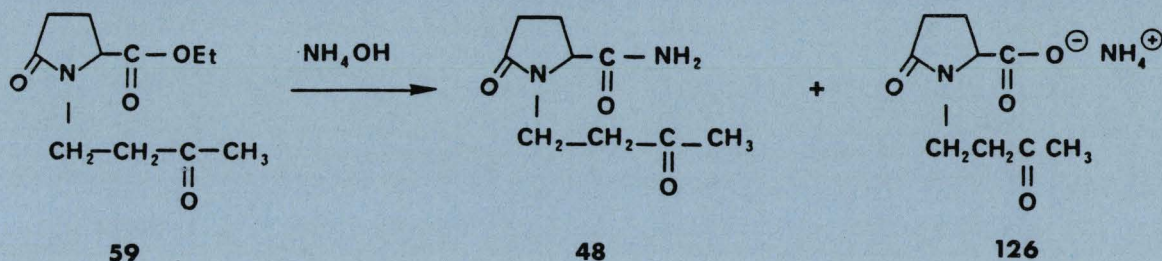
PROPRIETES PHYSIQUES DES AMIDES PYROGLUTAMIQUES.

Composé	NR ₂	Rdt %	F° C	rmn		N°	Paragraphe	
				H ₅ ppm	J _{AB} Hz			
	NH ₂	92	224	4,2	-	40	1	
		83*	166	4,5	-	131	1	
	NH-NH ₂	89	117	4,2	-	41	1	
	NH-N=CH-φ	83	209	4,2	-	127		
	NH-NH-C-NMeφ S	31	182	4,2	-	167	7E	
<hr/>								
	R = -CH ₂ -C(=O)-CH ₃ O	NH ₂	41	138	4,1	≈ 14	48	
	-C-φ O	NEt ₂	0	-	-	-		
	-φ	NH ₂	100	171	4,1	15	136	2B1
	idem	NH-Me	92	138	4	15	132	
	idem	NH-CHMe ₂	41*	147	3,9	15	133	
	idem	NEt ₂	0	-	-	-		
	idem	NH-NH ₂	82	120	3,9	15	128	
	idem	NH-NH-C-Me O	95	189	4,1	15	129	
	idem	NH-NH-C-φ(OMe) ₃ O	46	160	3,9	15	130	
	idem	NH-NHC-NHMe S	84	198	4	15	154	7E
	idem	NH-NH-C-NHφ S	74	134	4,1	15,2	155	7E
		NHMe	82	252	3,8	15,4		2E
	<hr/>							
			55	205	4	14,5	137	7E
					5,4	14,8		

* catalyse par HCl

7 C Exp. PARTIE EXPERIMENTALE.

(oxo-3 butyl)-1 pyroglutamide (48).



On ajoute 7 g (0,03 mole) de cétoester **59** à un mélange de 15 ml d'ammoniaque concentré et de 5 ml d'eau refroidie à 0° , et on laisse la solution 24 heures à cette température. On évapore sans dépasser 40° et fait précipiter avec un mélange alcool-éther.

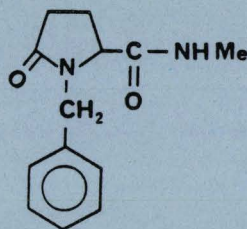
Une recristillation dans l'alcool absolu permet d'éliminer une faible quantité de sel d'ammonium **126**, $F = 72^\circ$; ir (nujol) $\nu \text{ cm}^{-1}$: 1730 (C=O cétone), 1650 (C=O amide et C-O⁻); rmn (oxyde de deutérium) $\delta \text{ ppm}$: 2 à 2,6 (multiplet, 4H), 2,20 (singulet, 3H), 2,9 (triplet, $j = 7\text{Hz}$, 2H), 3,1 à 4 (multiplet, 2H), 4,2 à 4,5 (multiplet, 1H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 49,99; H, 7,46; N, 12,96; O, 29,60.
 Trouvé: C, 49,92; H, 7,44; N, 13,02; O, 29,83.

Par addition d'éther à la solution résultante, on fait précipiter 41% d'amide **48**, $F = 138^\circ$; ir (nujol) $\nu \text{ cm}^{-1}$: 3210 et 3390 (N-H), 1720 (C=O cétone), 1680 (C=O amide et lactame); rmn (oxyde de deutérium) $\delta \text{ ppm}$: 2,1 (singulet, 3H), 1,8 à 2,5 (multiplet, 4H), 2,6 à 3 (multiplet, 2H), 3,1 à 3,8 (multiplet, 2H), 3,8 à 4,3 (multiplet, 1H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 54,53; H, 7,12; N, 14,14; O, 24,22.
 Trouvé: C, 54,55; H, 7,05; N, 14,35; O, 24,10.

benzyl-1 N'-méthyl pyroglutamide (132).

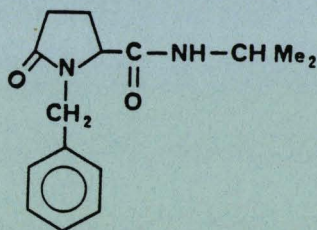


132

On porte quelques minutes à reflux un mélange de 36 g (0,155 mole) de N-benzyl pyroglutamate de méthyle (57) et de 40 g (0,465 mole) de méthylamine en solution aqueuse à 40%. On obtient 92% de rendement en amide 132, F= 138° (benzène-acétonitrile); ir (nujol) ν cm^{-1} : 1680-1700 (C=O), 3300 (NH); rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 1,8 à 2,6 (multiplet, 4H), 2,67 et 2,75 (singulets, 3H), 3,79 (doublet, j= 15Hz, 1H), 3,80 à 4,05 (multiplet, 1H), 4,96 (doublet, j= 15Hz, 1H), 7,25 (singulet) et, 7,50 (multiplet, modifié par l'addition d'oxyde de deutérium) (6H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 67,24; H, 6,94; N, 12,06; O, 13,78.
Trouvé: C, 67,24; H, 6,89; N, 12,09; O, 13,83.

benzyl-1 N' isopropyl pyroglutamide (133).

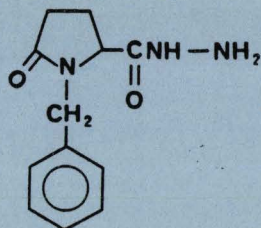


133

On porte à reflux pendant 25 heures un mélange de 30 g (0,129 mole) de N-benzyl pyroglutamate de méthyle (57), 22,8 g (0,387 mole) d'isopropyl amine et de 1,3 g d'acide chlorhydrique concentré. Après une nuit de repos à 0°, on filtre le produit et le rince avec de l'acétonitrile froid; le rendement est de 41% en amide 133, F= 146,5° (H₂O); ir (nujol) ν cm^{-1} : 3300 (NH), 1700-1670 (C=O); rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 1,02-1,05 (singulets, 3H), 1,13-1,16 (singulets, 3H), 1,8 à 2,7 (multiplet, 4H), 3,7 à 4,4 (multiplet, 2H; 1H disparaît par addition d'oxyde de deutérium), 3,84 (doublet, j= 15Hz, 1H), 4,96 (doublet, j= 15Hz, 1H), 6,82-6,95 (singulets, 1H), 7,30 (singulet, 5H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$, 1/2 H₂O: C, 66,89; H, 7,86; N, 10,77.
Trouvé: C, 66,99; H, 7,54; N, 10,80.

Hydrazide benzyl-1 pyroglutamique (128).

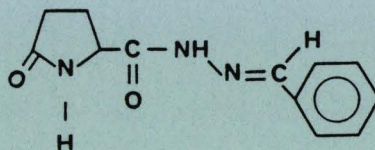


128

On porte à reflux pendant 90 heures une solution de 80 g (0,344 mole) de N-benzyl pyroglutamate de méthyle (57) et de 28 g (0,549 mole) d'hydrate d'hydrazine à 98%, dans 80 ml de méthanol. On obtient un rendement de 82% en hydrazide 128, F= 119-120° (H₂O); ir (nujol) ν cm⁻¹: 3300 (NH), 1690 et 1670 (C=O);² rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 1,8 à 2,7 (multiplet, 4H), 2,7 à 3,8 (massif très plat, 2H, disparaît par addition d'oxyde de deutérium), 3,89 (doublet, j= 15Hz, 1H), 3,89 (doublet, j= 15Hz, 1H), 3,80 à 4 (multiplet, 1H), 7,30 (singulet, 5H), 7,3 à 8,5 (massif très plat, 1H, disparaît par addition d'oxyde de deutérium).

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₅N₃O₂: C, 61,79; H, 6,48; N, 18,01.
Trouvé: C, 62,00; H, 6,49; N, 17,87.

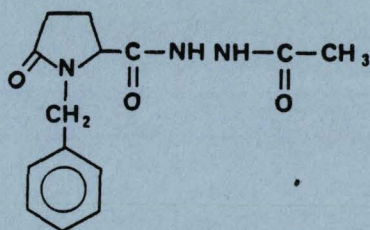
N₁-benzylidène N₂-pyroglutamoyl hydrazine (127).



127

On agite fortement un mélange de 7,7 g (0,054 mole) d'hydrazide pyroglutamique (41), 5,7 g (0,054 mole) de benzaldéhyde et 50 ml d'eau. Après 15 mn, on filtre le précipité puis le recristallise dans le méthanol. On obtient 83% d'hydrazone 127, F= 209°; ir (nujol) ν cm⁻¹: 3080-3205-3240 (NH), 1695 (C=O lactame), 1670 (C=O amide), 1610-1600, 1570-1495 (C=C), 1560 (C=N); rmn (dms_o d₆) δ ppm: 1,5 à 2,5 (multiplet, 4H), 4,2 (multiplet, 1H), 7 à 7,95 (multiplet, 5H), 8,05 et 8,30 (singulets, 1H), 4,90 et 11,5 (multiplets, 1H chacun, modifiés par addition d'oxyde de deutérium).

N₁-acétyl N₂-(benzyl-1 pyroglutamoyl) hydrazine (129).

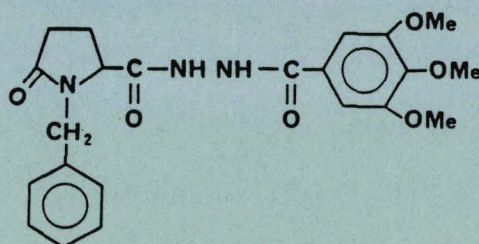


129

On mélange 35 g (0,15 mole) d'hydrazide N-benzyl pyroglutamique (128) avec 70 ml d'anhydride acétique. Après 5 mn, la solution prend en masse, et on laisse reposer pendant 19 heures. Le produit est filtré et le précipité est lavé à l'anhydride acétique puis à l'éther; le rendement est de 95%, F= 189° (H₂O); ir (nujol) ν cm⁻¹: 3225 (NH), 1715-1700 (C=O), 1620 (C=C); rmn (déutériométhanol) δ ppm: 1,97 (singulet, 3H), 2,05 à 2,80 (multiplet, 4H), 3,84 (doublet, j= 15Hz, 1H), 4 à 4,3 (multiplet, 1H), 5,06 (doublet, j= 15Hz, 1H), 7,35 (singulet, 5H).

Anal. Calculé pour C₁₄H₁₇N₃O₃: C, 61,08; H, 6,22; N, 15,26.
 Trouvé: C, 61,09; H, 6,32; N, 15,08.

N₁-(triméthoxy-3,4,5 benzoyl) N₂-(benzyl-1 pyroglutamoyl) hydrazine (130).

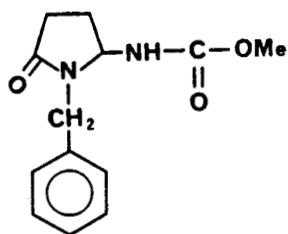


130

On chauffe à reflux pendant 3 heures une solution de 16,6 g (0,071 mole) d'hydrazide N-benzyl pyroglutamique (128) et de 16,5 g (0,071 mole) de chlorure de triméthoxy-3,4,5 benzoyle dans 90 ml de pyridine. Après une nuit à température ambiante, on évapore la pyridine, dissout le résidu dans du chlorure de méthylène, et lave successivement avec de l'acide chlorhydrique dilué, une solution de bicarbonate de sodium (casser l'émulsion avec un peu d'éther), et de l'eau jusqu'à neutralité. On sèche, évapore le solvant jusqu'à début de cristallisation, ajoute de l'acétone et place à 0° une nuit. Le précipité obtenu est lavé à l'acétone puis recristallisé dans l'alcool absolu; on obtient 46% de diacylhydrazine 130, F= 160°; ir (nujol) ν cm⁻¹: 3260 (N-H), 1715 (C=O lactame), 1675 (C=O amide), 1600, 1540, 1515 (C=C), 1140 (C-O); rmn (deutérochloroforme) δ ppm: 2 à 2,7 (multiplet, 4H), 3,83 (singulet, 3H), 3,91 (singulet, 6H); 3,7 à 4,1 (multiplet, 1H), 3,91 (doublet, j= 15Hz, 1H), 5,08 (doublet, j= 15Hz, 1H), 7,25 à 7,50 (multiplet, 7H).

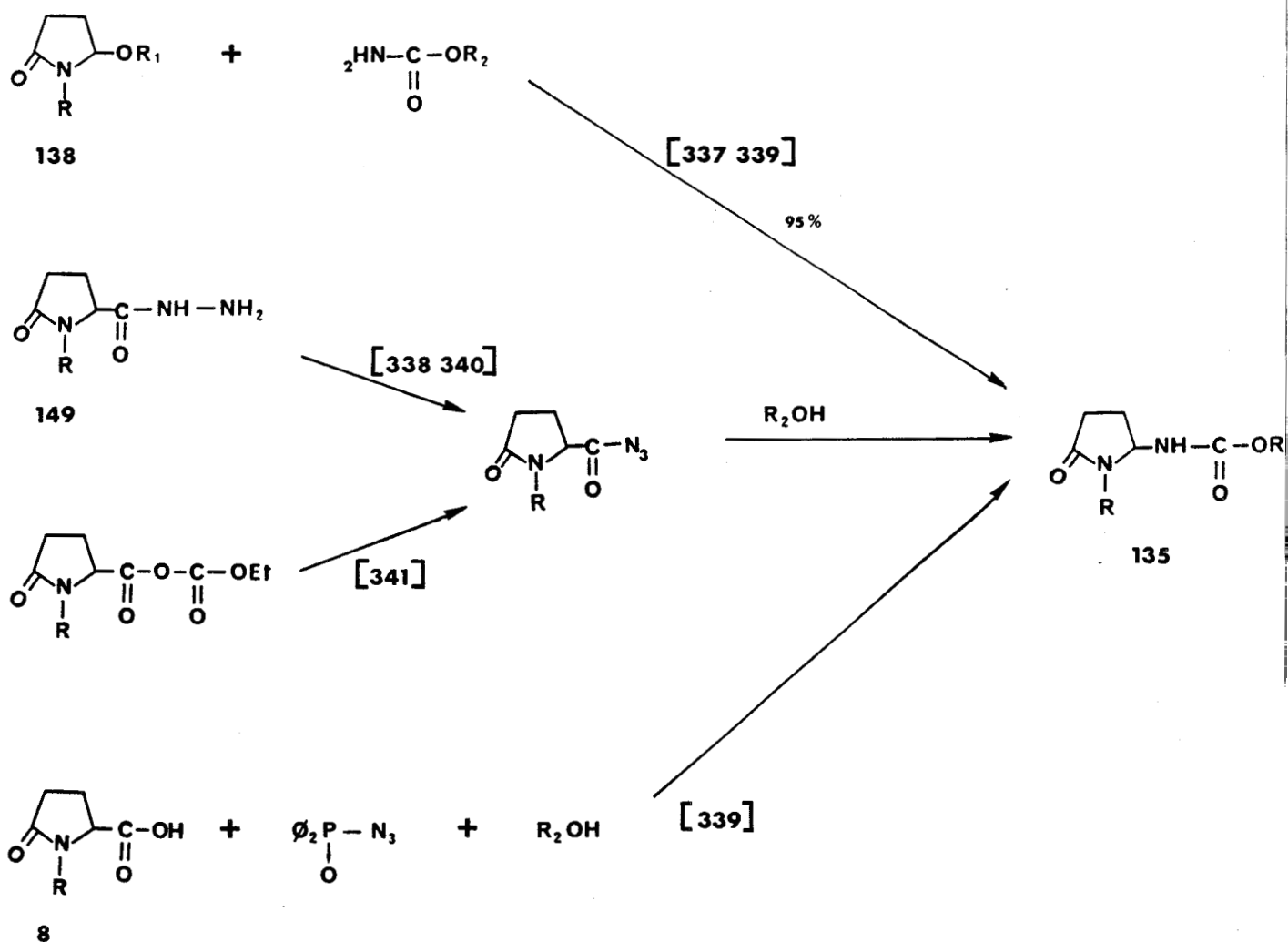
Anal. Calculé pour C₂₂H₂₅N₃O₆: C, 61,81; H, 5,90; N, 9,83; O, 22,46.
 Trouvé: C, 61,51; H, 5,97; N, 10,14; O, 22,02.

7 D : N-(BENZYL-1 PYRROLIDINONE-2 YL-5) CARBAMATE DE METHYLE.

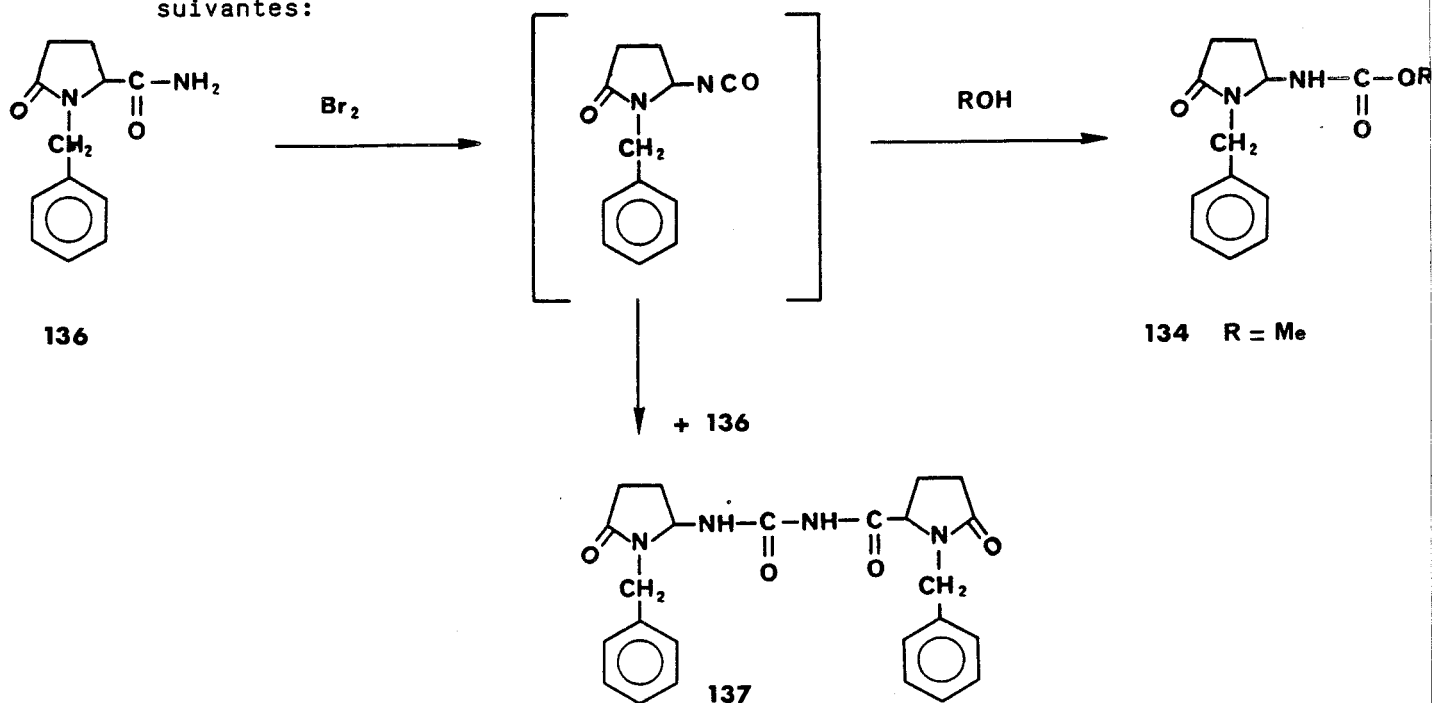


134

Les carbamates 135 dérivés de l' amino-5 pyrrolidone sont connus depuis 1973 [337], et leur utilisation en synthèse de rétropeptides s'est développée récemment [338]. Les réactions suivantes sont utilisées pour la synthèse de ces composés:

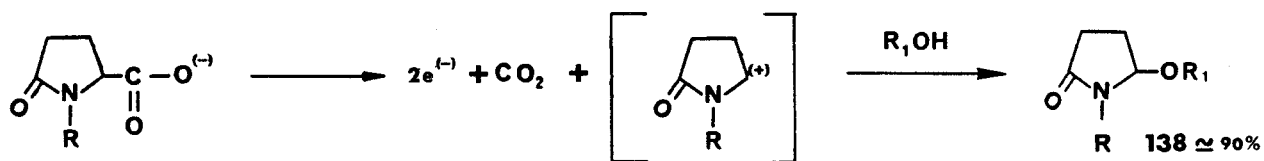


Nous avons voulu savoir si les carbamates **135** pouvaient être obtenus par action du brome et d'un alcool sur les amides pyroglutamiques [342 à 344], et nous avons réalisé les réactions suivantes:



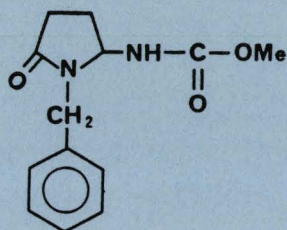
L'utilisation du méthanol conduit au carbamate (**134**) avec un rendement de 21%, accompagné de 55% d'acyl urée **137**, provenant de la réaction entre l'amide initial et l'isocyanate intermédiaire; lorsque l'on utilise le tertiobutanol, la formation d'acyl urée **137** devient prépondérante, et l'on n'isole pas de carbamate.

Nous avons arrêté l'étude de ces réactions car elles ne sont pas concurrentielles avec l'action des amines ou carbamates sur les ω méthoxy lactames **128** qui sont obtenus très facilement par oxydation électrochimique des acides pyroglutamiques en présence de méthanol [345]:

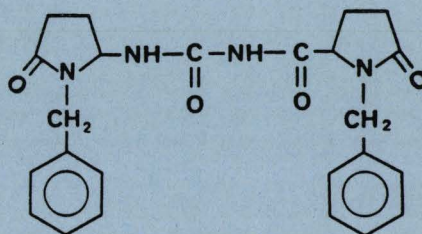


7 D Exp. PARTIE EXPERIMENTALE.

N-(benzyl-1 pyrrolidinone-2 yl-5) carbamate de méthyle (134).



134



137

Une solution de 0,06 mole de méthylate de sodium dans 50 ml de méthanol, refroidie à 0°, est additionnée à une solution de 6,6 g (0,03 mole) de N-benzyl pyrrolidone (136) dans 25 ml de méthanol, puis on ajoute lentement 4,8 g de brome et on porte à reflux 15 mn. Après refroidissement, la solution est évaporée et le résidu dissous dans le chloroforme. Après lavage à l'eau et séchage sur sulfate de sodium, le chloroforme est évaporé et remplacé par une solution méthanol-éther 10/90. Les différents précipités ainsi obtenus sont rassemblés et traités par du méthanol bouillant, l'insoluble (A) est séparé. On additionne un volume d'éther et filtre un précipité (B).

La solution résultante est évaporée et on additionne un mélange méthanol-éther 10/90, ce qui fait précipiter un produit C.

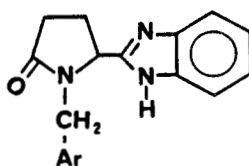
Les précipités A et B sont rassemblés et recristallisés dans le méthanol. On obtient ainsi 55% d'acyl urée 137, $F = 203-5^\circ$; ν (nujol) cm^{-1} : 3300 (NH), 1710-1660 (C=O); rmn (deutérochloroforme contenant 5% de dmsd), δ ppm: 1,7 à 2,8 (multiplet, 4H), 3,82 (doublet, $j = 14,8\text{Hz}$, 1H), 3,88 (doublet, $j = 14,5\text{Hz}$, 1H), 4 (multiplet, 1H), 4,2 à 4,6 (multiplet, 1H, modifié par addition d'oxyde de deutérium), 5,02 (doublet, $j = 14,8\text{Hz}$, 1H), 5,04 (doublet, $j = 14,5\text{Hz}$, 1H), 5,2 à 5,7 (multiplet, 1H), 7,18 et 7,22 (singulets, 10H), 8,2 à 8,6 (multiplet, 1H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 66,36; H, 5,99; N, 12,90; O, 14,75.
 Trouvé: C, 66,20; H, 6,10; N, 12,91; O, 14,45.

Le précipité C dissous dans le méthanol et précipité à l'éther fournit 21% de carbamate 134, $F = 158-9^\circ$ ($F = 150,5-151,5$: réf. [337]); ν (nujol) cm^{-1} : 3300 (N-H), 1725 (CO_2), 1695 (C=O lactame); rmn (deutérochloroforme) δ ppm: 1,5 à 2,7 (multiplet, 4H), 3,10 (singulet, 3H), 4,06 (doublet, $j = 14,3\text{Hz}$, 1H), 4,55 (doublet, $j = 14,3\text{Hz}$, 1H), 5,21 (massif, 2H, dont 1H disparaît par addition d'oxyde de deutérium), 7,15 (singulet, 5H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 62,90; H, 6,45; N, 11,29.
 Trouvé: C, 63,28; H, 6,86; N, 11,45.

7 E : (N-ARYLMETHYL PYRROLIDINONE-2 YL-5) BENZIMIDAZOLE-2.

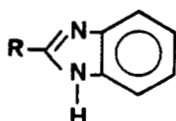


139

Les benzimidazoles sont des composés qui présentent parfois des propriétés antifongiques (cf. tableau 21) :

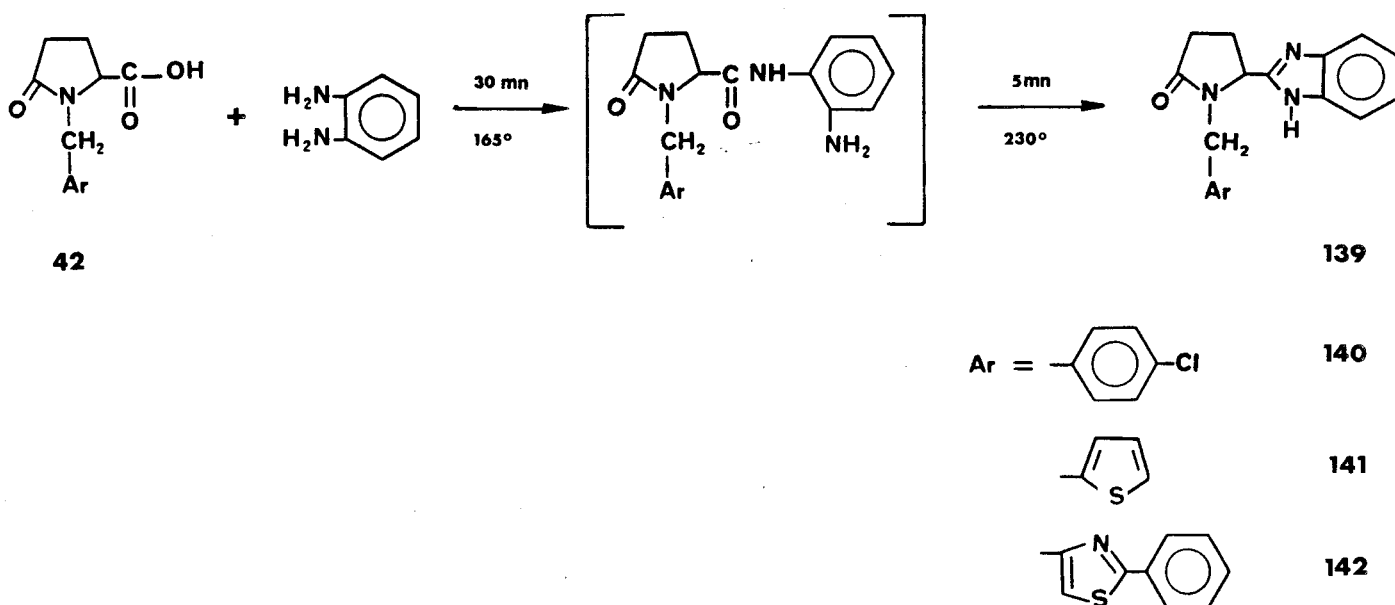
TABLEAU 21

EXEMPLES DE BENZIMIDAZOLES ANTIFONGIQUES



R-	Références
	159
	159
$\text{Me O}-\underset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$	159
$\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-$	346

Les fonctions acides de certains dérivés glutamiques ont parfois été transformées en benzimidazole [346 à 348], et quelques uns des produits obtenus sont antifongiques (dernier composé du tableau précédent). Nous avons fait l'hypothèse que l'activité de ce type de dérivés pourrait être conservée par leur cyclisation en pyroglutamique, et nous avons synthétisé les benzimidazoles **139**, en utilisant la méthode générale de Pool [349].



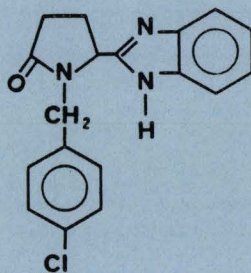
Cette réaction est très facile à suivre: le produit intermédiaire présente une couleur bleu intense, qui vire au jaune avec la formation du produit final.

La pureté des benzimidazoles **140** à **142** a été vérifiée par rmn, chromatographie en couche mince et chromatographie liquide sur support de silice et en phase inverse. Bien qu'on ne puisse détecter la moindre trace d'impureté, ces trois produits présentent une légère déficience dans la microanalyse du carbone.

Ces benzimidazoles n'ont pas subi de tests d'activité phytosanitaire.

7 E Exp. PARTIE EXPERIMENTALE.

[N-(chloro-4 benzyl) pyrrolidinone-2 yl-5]-2 benzimidazole (140).

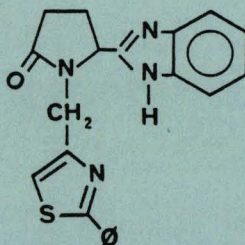


140

Un mélange de 2,4 g (0,00926 mole) d'acide N-(parachlorobenzyl) pyroglutamique et 1 g (0,00926 mole) d'orthophénylène diamine est chauffé 30 mn à 165° (le milieu devient bleu) puis à 230°, jusqu'à la fin du dégagement gazeux (environ 2 mn; le milieu devient jaune). Après refroidissement, on dissout dans l'alcool, puis ajoute du chlorure de méthylène, neutralise avec de la soude diluée, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, traite au charbon actif et précipite à l'éther. On recristallise le benzimidazole **140** dans un mélange eau/alcool, rendement 41%, F= 215°; ir (nujol) ν cm^{-1} : 1700 (C=O); rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 2,1 à 2,9 (multiplet, 4H), 3,67 (doublet, j= 14,4Hz, 1H), 5,06 (doublet, j= 14,4Hz, 1H), 4,8 à 5,15 (multiplet, 1H), 7,1 à 8,0 (multiplet, 9H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{OCl}$: C, 66,36; H, 4,95; N, 12,90.
Trouvé: C, 65,43; H, 4,95; N, 12,79.

[N-(phényl-2 thiazolylméthyl-4) pyrrolidinone-2 yl-5]-2 benzimidazole (142).

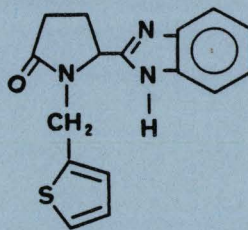


142

Le benzimidazole **142** est obtenu de la même manière que le produit **140**. Rendement 32%, F= 230° (acétonitrile-éthanol); ir (nujol) ν cm^{-1} : 1720 (C=O); rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 2,1 à 2,7 (multiplet, 4H), 4,31 (doublet, j= 15Hz, 1H), 4,81 (doublet, j= 15Hz, 1H), 5 à 5,3 (multiplet, 1H), 7,10 à 7,37 (multiplet, 4H), 7,42 à 7,75 (multiplet, 5H), 7,80 à 8,13 (multiplet, 2H).

Anal. Calculé $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$: C, 67,54; H, 4,59; N, 15,00.
Trouvé: C, 66,92; H, 4,94; N, 14,95.

(N-thényl pyrrolidinone-2 yl-5)-2 benzimidazole (141).

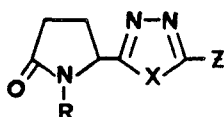


141

Le benzimidazole 141 est obtenu de la même manière que le produit 140. Rendement 26%, F = 190° (acétonitrile); ir (nujol) ν cm^{-1} : 1710 (C=O); rmn (deutérochloroforme) δ ppm: 2 à 2,8 (multiplet, 4H), 4,01 (doublet, $j = 15\text{Hz}$, 1H), 5,15 (doublet, $j = 15\text{Hz}$, 1H), 4,8 à 5,2 (multiplet, 1H), 6,85 et 6,92 (singulets, 2H), 7,10 à 7,50 (multiplet, 4H), 7,52 à 7,90 (multiplet, 2H).

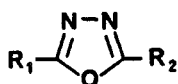
Anal. Calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$: C, 64,62; H, 5,08; N, 14,13.
Trouvé: C, 64,00; H, 4,97; N, 14,41.

7 F : PYRROLIDONE-2 YL-5 AZOLES.

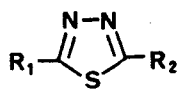


143

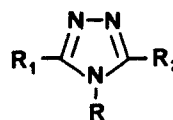
Dans ce paragraphe, nous utilisons le terme général azole pour désigner indifféremment l'un ou l'autre des trois types de cycles **S**, **T**, **U**, qui seront eux même nommés d'une manière restrictive: oxadiazole (**S**), thiadiazole (**T**) et triazole (**U**), et non oxadiazole-1,3,4, thiadiazole-1,3,4 et triazole-1,2,4.



S

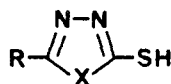


T



U

Pour des raisons de simplification d'écriture, et pour rendre les schémas et tableaux plus homogènes, les azoles thiones seront représentées sous leur forme tautomère thiol (**V**):



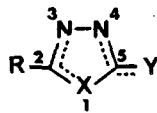
V

7F 1 : PROPRIETES PHARMACEUTIQUES ET PHYTOSANITAIRES DES AZOLES.

Nous décrivons dans le paragraphe 7F3 combien les méthodes de synthèse des azoles sont liées, et dépendent souvent des mêmes matières premières; les propriétés des azoles sont elles aussi souvent liées, et l'examen du tableau 22, dans lequel nous avons rassemblé les formules de quelques azoles ayant des propriétés dans le domaine phytosanitaire, fait ressortir comment des azoles de type différent, mais ayant des substituants proches, peuvent partager une même activité.

TABEAU 22

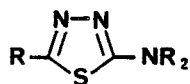
EXEMPLES D'AZOLES AYANT DES PROPRIETES DANS LE DOMAINE PHYTOSANITAIRE.

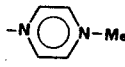
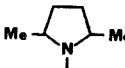
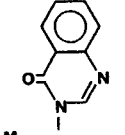
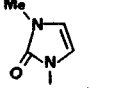
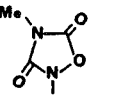
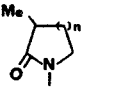


X	Y	R	Autre substituant:	Propriétés	Ref.
O	=S	CH ₃	4-Ar	Insecticide	350
O	-SH	Ar	-	Bactéricide	351
O	-SH		-	Bactéricide	352
N-R	-SH	NH-C(=O)-Ø	-	Herbicide selectif	353
N-Ar	-SH	CH ₂ -O-Ar	-	Bactéricide	354
N-C ₅ H ₁₁	-SH	R	-	Fongicide; l'activité diminue si SH est remplacé par S-CN	355
O	S-CH ₂ -S-CN	R	-	Fongicide	356
S	S-CH ₂ -S-CN	S-CH ₂ -SCN	-	Bactéricide-fongicide	357
N-R	S-CH ₂ COOH	R ₁	-	Antiviral	358
O	S-CH ₂ COOH	Ar	-	Bactéricide	359
S	SO ₂ Et	Het.	-	Fongicide	360
N	SO ₂ Pr	H	3-CNPr ₂	Herbicide selectif	361
S	NH ₂	H	-	Insecticide	362
S	NH-CR ₁	R	-	Herbicides	363
N	NH-C(=O)CH ₂ CH ₂ C(=O)OH	H	-	Herbicides	364
O	NH-C(=O)-Et	Ar	-	Herbicides selectifs	365
O	Ar	R	-	Herbicides	366
O	Ar	CN	-	Herbicides selectifs	367
N	Ar	CF ₃	-	Acaricides-insecticides	368

TABLEAU 23

INFLUENCE DE LA NATURE DES SUBSTITUANTS SUR LES PROPRIETES DES THIADIAZOLES



NR ₂	R	Propriétés	Références
-N=CH-NMe ₂	R	Herbicides	369
-N=CH-Ar ₁	Ar ₂	Fongicides	370
-NH-C(=S)-NMe ₂	R	Herbicides	371
-NH-C(=S)-NHMe	H	Bactéricides - Fongicides	372
-NH-C(=O)-NH-Me	SR	Herbicides	373
-NH-C(=O)-OR ₁	R	Antimicrobiens	374
-NH-C(=S)-SR ₁	SR	Fongicides	375
-NH-CH ₂ -∅	Ar	Antihypertensifs - Antiulcériens	376
	R	Antihistaminiques - Anticholinergiques	377
	Ar	Herbicides	378
	R	Fongicides	379
	R	Herbicides	380
	R	Bactéricides	381
	R	Herbicides	382-383

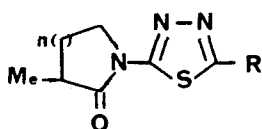
Les propriétés de quelques dérivés des thiadiazolamines sont réunies dans le tableau 23; on peut remarquer que des faibles variations de structure font passer l'activité de ces produits du domaine phytosanitaire au domaine pharmaceutique proprement dit.

L'ensemble des propriétés décrites dans les tableaux 22 et 23 montre comment les activités, généralement regroupées sous le terme phytosanitaire (herbicides, insecticides, fongicides, bactéricides etc), sont très liées dans la série des azoles.

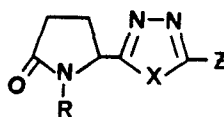
En dehors des propriétés citées dans les tableaux 22 et 23, certains azoles sont actifs comme:

- hypoglycémiant [384]
- inhibiteurs de l'agrégation des plaquettes [385]
- antihypertensifs [386, 387]
- vasodilatateurs [388]
- excitants du système nerveux [389]
- dépresseurs du système nerveux [390, 391]
- anticonvulsants [392, 393]
- analgésiques et antiinflammatoires [394 à 402].

A notre connaissance, les seuls azoles liés à un lactame, décrits dans la littérature, possèdent les formules W (voir tableau 23, dernières formules); nous avons fait l'hypothèse que les produits 143, dans lesquels les cycles azoles et lactames sont liés différemment, pourraient eux aussi posséder des activités dans le domaine phytosanitaire.

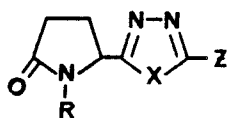


W



143

Dans le but d'étudier les réactions, et de posséder des molécules modèles de produits plus sophistiqués, nous avons synthétisés les composés suivants:



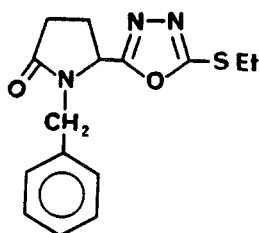
R = H, CH₂-Ø

X = O, NH, NMe, N-Ø

Z = Me, SH, SR, SO₂Me

143

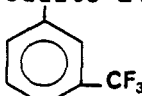
Le seul de ces azoles ayant subi des tests phytosanitaires, est le composé suivant (144):



144

Ce produit est un herbicide sélectif, qui, à des doses de 0,5 à 2 g/l, est actif, dans un ordre décroissant, contre les plantes des familles du Chenopode blanc, du Colza et de la Tomate [121].

Nous pensons que d'autres produits 143, possédant en

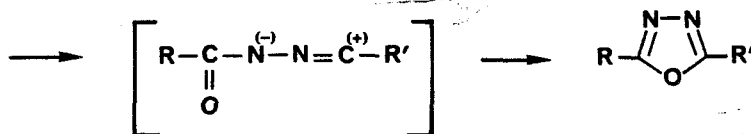
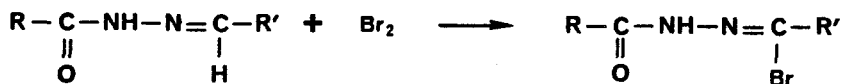
particulier un groupe R bien choisi ( par exemple, voir

§2A1), pourraient posséder une activité accrue, peut-être dans le domaine fongicide.

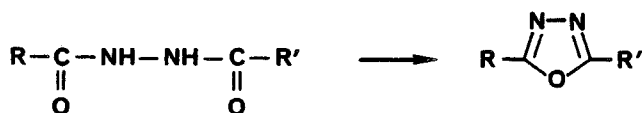
7F 2 : (N-BENZYL PYRROLIDINONE-2 YL-5)-2 METHYL-5 OXADIAZOLE-1,3,4.

Deux méthodes principales peuvent être utilisées pour la synthèse d'un cycle oxadiazole substitué par des groupes alkyles en position 2 et 5:

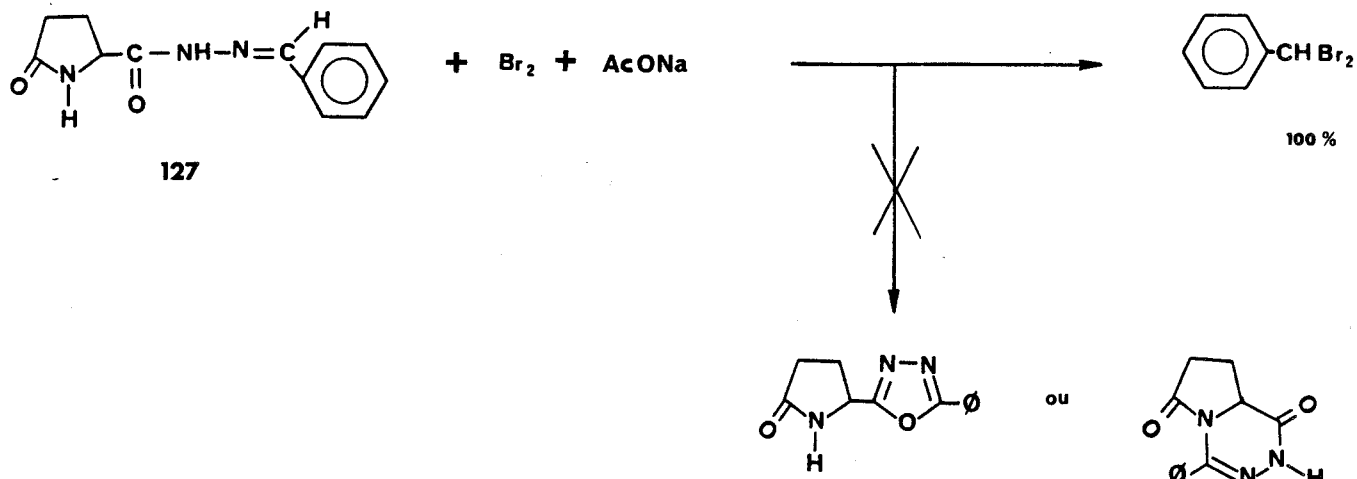
- soit la cyclisation des halogénures d'hydrazinoyles [403 à 405]:



- soit la cyclisation des diacyl hydrazines à l'aide d'un déshydratant acide:



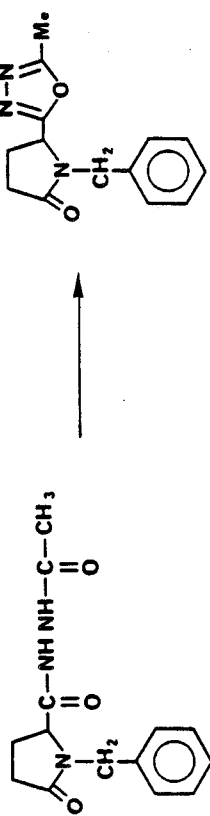
Nous avons essayé sans succès la première de ces méthodes avec un dérivé pyroglutamique non substitués [406]:



Nous n'avons pas étudié le mécanisme réactionnel conduisant à la formation du bromure de benzylidène. Dans d'autres conditions expérimentales, les seuls composés isolés ont été, soit du produit initial **127**, soit du pyroglutamyl hydrazide (**41**), soit de l'acide pyroglutamique (**1**).

Les résultats que nous avons obtenus par la deuxième méthodes, pour un autre composé initial, sont décrits dans le tableau 24.

TABLEAU 24
CYCLISATION DU (N-BENZYL PYROGLUTAMOYL)-1 ACETYL-2 HYDRAZINE



129

145

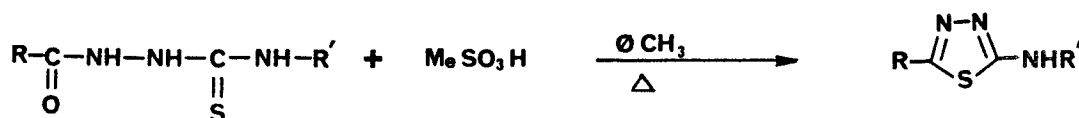
essai :	Hydrazide: 0,1 mole										Référence:
N° :	Solvant (ml) :	P ₂ O ₅ (mole) :	PPA : MeSO ₃ H (ml) :	POCl ₃ (ml) :	autre réactif :	durée (heure) :	température (°C) :	Rdt :	de la :	méthode :	% :
1					H ₂ SO ₄ : 70ml	5	25	0	407		
2					Ac ₂ O : 250ml	15	140	0	408 à 410		
3	CHCl ₃ 300			20		2	61	0	411 à 413		
4			360			3	160	0	414		
5	C ₂ H ₅ Cl ₂ 220	0,3				4	110	11	415 et 416		
6	CHCl ₃ 220	0,3				2	61	17	415 et 416		
7		0,18	68			12	160	18			
8		1,3		250		2	60	0			
9		0,1		220		0,5	95	37			
10	toluène 250	0,18*			PTSA 0,08	6,5	110	49	417		
11	toluène 100		0,22 (14,5)			6,5	110	0	418		
12			730	0,14 (9,1)		70	85	53			
13		0,45				4	75	84	419		

* Le P₂O₅ utilisé dans cette réaction est du P₂O₅ déposé sur support minéral poreux [420].

Quelques uns des essais décrits dans le tableau 24 nécessitent un commentaire:

Essai N°10: l'anhydride phosphorique utilisé dans cette réaction est déposé sur un support minéral [420], ce qui évite la formation d'une pâte et facilite l'agitation du mélange; le meilleur résultat obtenu dans cet essai par rapport aux N°5 et 6 peut être du à cette cause tout autant qu'à l'utilisation d'acide paratoluène sulfonique. Cependant les résultats obtenus avec l'anhydride phosphorique sont, dans tous les cas, erratiques.

Essai N°11: Les conditions utilisées dans cette réaction sont celles qui conduisent aux meilleurs rendements dans la synthèse des thiadiazolamines [418]:



Essai N°13: Le mélange deshydratant acide méthane sulfonique/anhydride phosphorique n'avait jamais été utilisé pour la synthèse d'oxadiazoles. Son utilisation est basée sur les observations de Eaton et col [421] et de Boger [422], indiquant la supériorité de ce mélange deshydratant sur l'acide polyphosphorique et sur les polyesters sulfates.

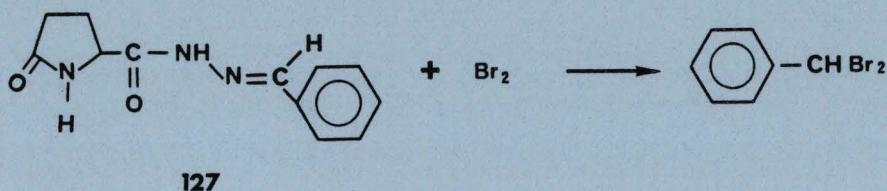
Les conditions de réaction de cet essai N° 13 (75°/4h), ont été choisies de façon à ne pas risquer un clivage du groupe benzyle: une telle déprotection des amides N-benzylés par l'acide méthane sulfonique a en effet été décrite à une température plus élevée (95°/2h; 155°/45 mn) [419].

Les conditions de cette réaction n'ont pas été optimisées; il est probablement possible de diminuer la quantité d'acide méthane sulfonique et/ou la durée de réaction.

Le bon rendement de cette synthèse d'oxadiazoles permet d'envisager la fabrication d'autres composés de ce type, portant des substituants potentiellement actifs dans le domaine phytosanitaire. De plus, ces produits deviennent ainsi des matières premières accessibles pour la synthèse de certains triazoles (§ 7F5).

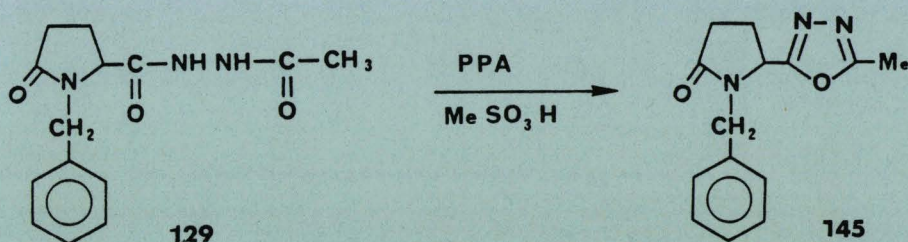
7F 2 Exp. PARTIE EXPERIMENTALE.

Réaction de l'hydrazone 127 avec le brome.



On additionne en une heure une solution de 0,8 ml (0,012 mole) de brome dans 10 ml de chlorure de méthylène, à une suspension de 2,8 g (0,012 mole) de phényl hydrazone **127** et de 2 g (0,025 mole) d'acétate de sodium dans 25 ml de chlorure de méthylène. Après 2 heures, on filtre le précipité, évapore le filtrat et distille le résidu sous vide; le bromure de benzylidène obtenu, 1,5 g, soit un rendement de 100% par rapport au brome, distille à 70° sous 0,1 mn de mercure. Son spectre infra-rouge est identique à celui décrit dans la référence [423], et son spectre rmn est identique à celui décrit dans la référence [424].

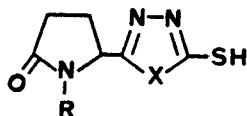
(N-benzyl pyrrolidinone-2 yl-5)-2 méthyl-5 oxadiazole-1,3,4 (145).



On mélange 360 g (2,54 moles) d'acide méthane sulfonique et 36 g (0,25 mole) d'anhydride phosphorique; après une demi-heure, la plus grande partie de l'anhydride phosphorique à disparu et on ajoute 15 g (0,055 mole) d'acétyl hydrazide **129**, chauffe à 70-80° pendant 4 heures, garde une nuit à température ambiante, hydrolyse le mélange dans 1 litre de solution saturée de carbonate de sodium, filtre quelques résines, extrait au chlorure de méthylène et sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation, le résidu est distillé, on obtient 84% d'oxadiazole **145**, $E_{0,15} = 180^\circ$, $F = 86^\circ$ (H_2O); ν (cm^{-1}): 1680 (C=O), 1585-1565-1495 (C=C, C=N); rmn (deutériorchloroforme) δ ppm: 2 à 2,9 (multiplet, 4H), 2,36 (singulet, 4H), 4,24 (doublet, $j = 14,4Hz$, 1H), 4,65 (doublet, $j = 14,4Hz$, 1H), 4,7 à 5 (multiplet, 1H), 7,25 (singulet, 5H).

Anal. Calculé pour $C_{14}H_{15}N_3O$: C, 65,35; H, 5,88; N, 16,33.
 Trouvé: C, 65,24; H, 5,98; N, 16,27.

7F 3 : AZOLES THIONES SUBSTITUES PAR UN GROUPE LACTAME.

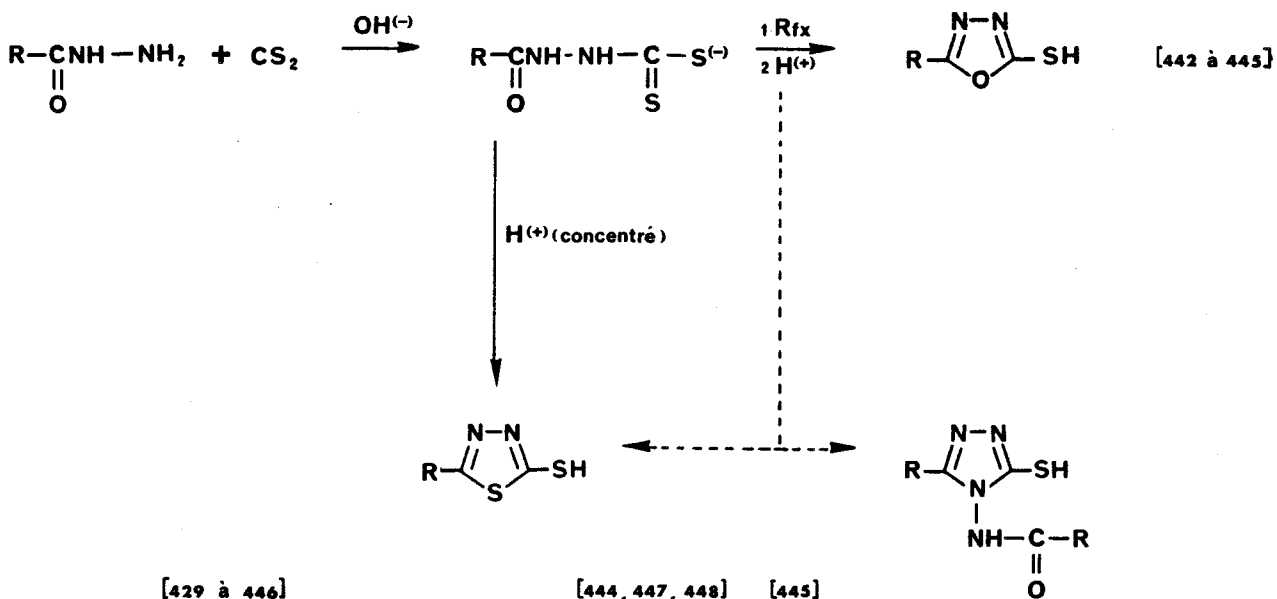


146

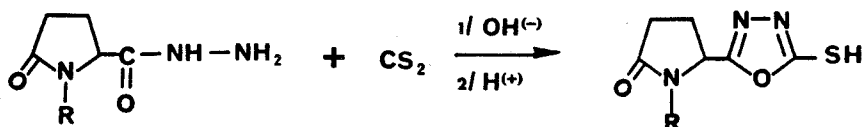
Plusieurs revues décrivent les très nombreuses méthodes permettant de synthétiser des azoles thiones [425 à 428]; nous avons, dans une première approche de ce type de composés, utilisé les plus simples de ces méthodes, et dans les paragraphes suivants, nous décrivons comment les mêmes matières premières peuvent conduire à des types d'azoles différents.

7F3 a: Synthèse d'azoles thiones à partir de sulfure de carbone.

La réaction des hydrazides avec le sulfure de carbone en milieu basique conduit à des acyl carbazates, et ces derniers peuvent se cycliser en azoles thiones; les réactions mises en jeu sont rassemblées sur le schéma suivant, dans lequel les flèches en trait plein représentent le chemin réactionnel normal, et les flèches en pointillés, des réactions "anormales" ou moins fréquentes:



Nous avons effectué les réactions suivantes selon ce principe, sans observer de sous produit:



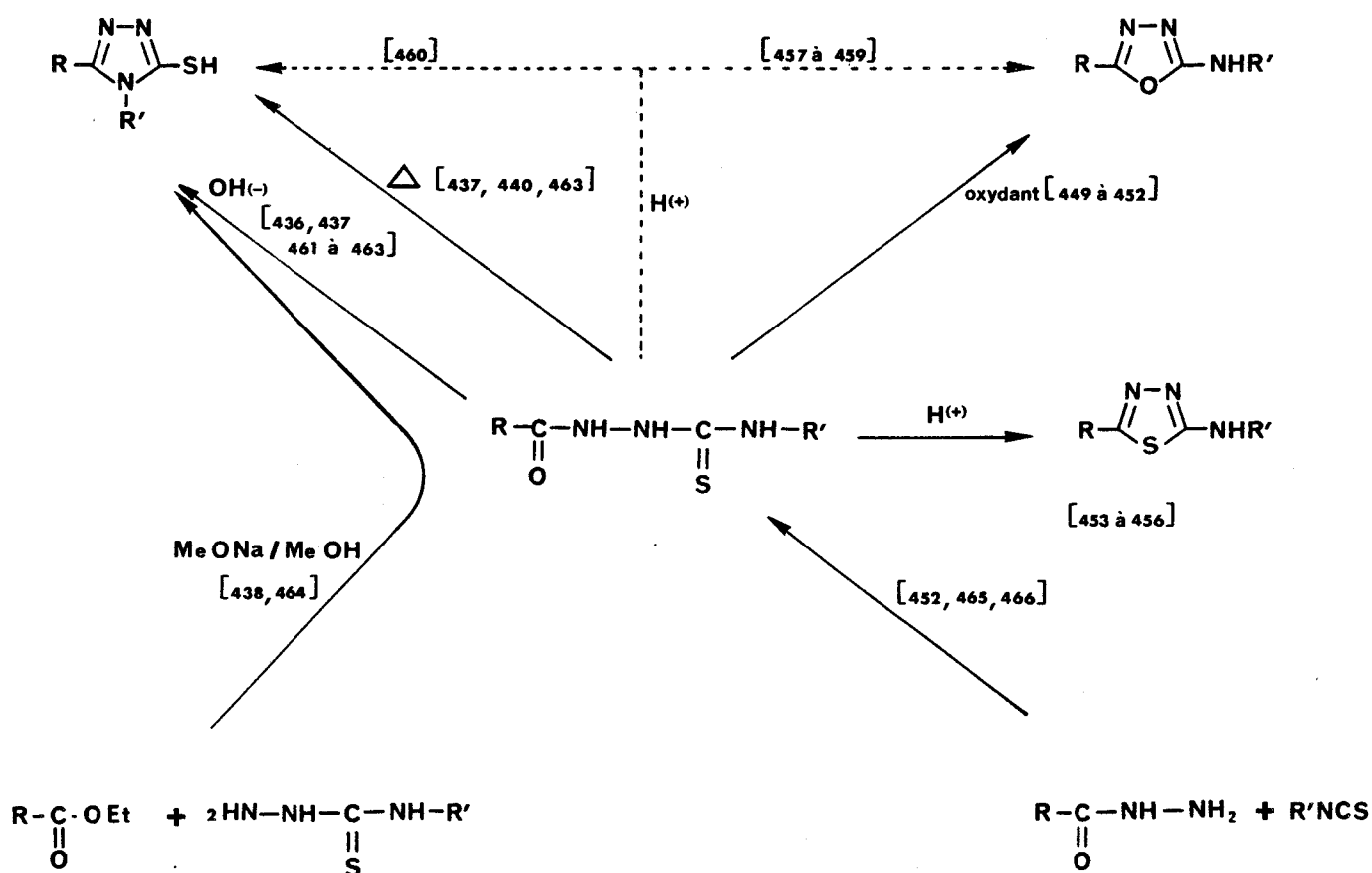
149

147 R = H 77%

148 R = CH₂Ø 78%

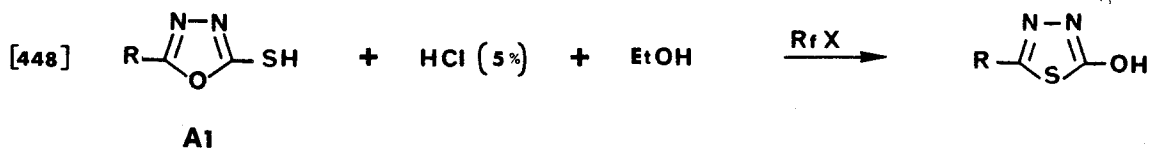
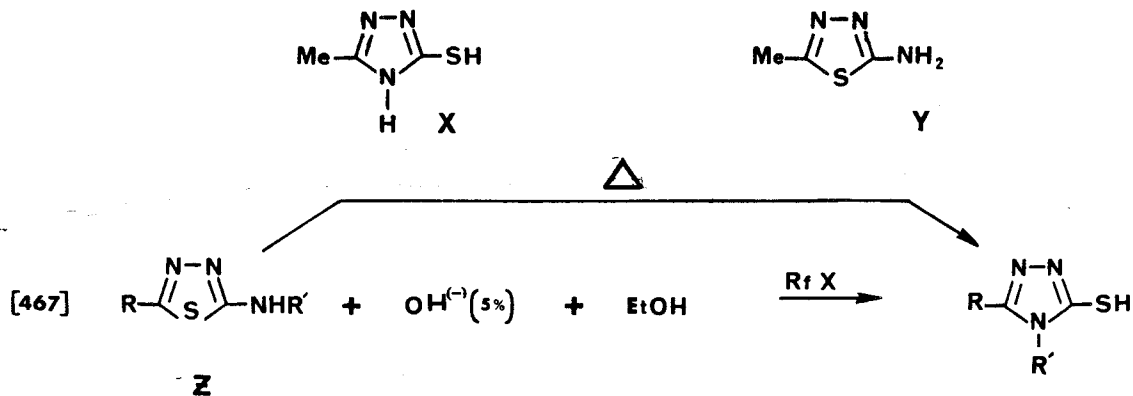
7F3 b: Synthèse d'azoles à partir d'acyl thiosemicarbazides.

Les acyl thiosemicarbazides sont des intermédiaires fréquents dans la synthèse des azoles. Comme dans les réactions décrites au paragraphe précédent, certaines conditions opératoires permettent la formation de produit "anormaux". Il est donc préférable, dans une étude générale sur les azoles, de commencer par les conditions opératoires conduisant à un produit bien déterminé. Dans le schéma suivant, nous avons rassemblé différentes conditions permettant de cycliser des acyl thiosemicarbazides; les réactions "anormales", ou moins fréquentes, sont indiquées par des flèches en pointillé.



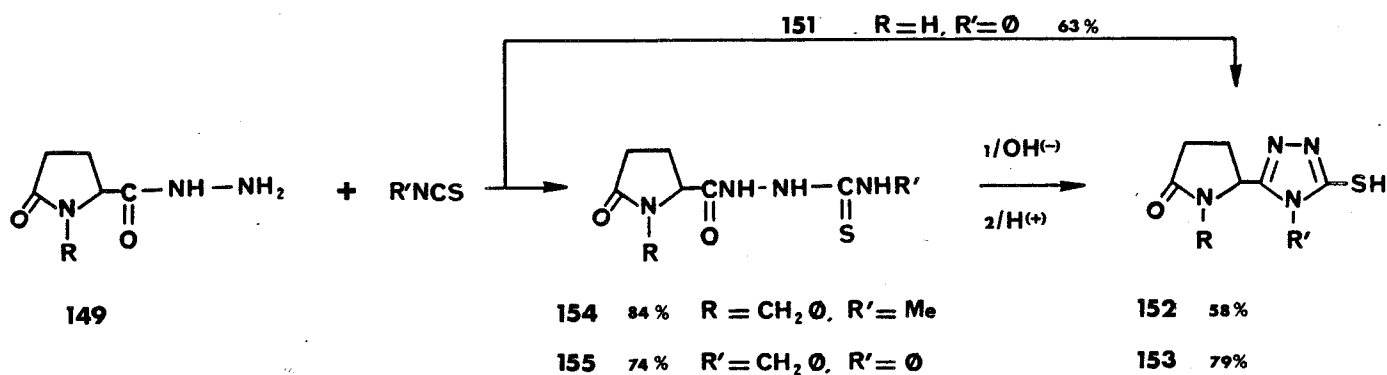
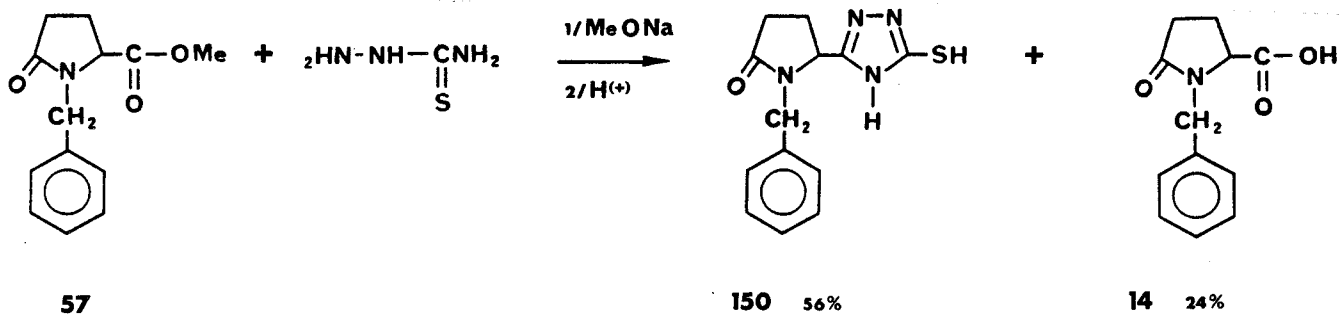
Quelques unes de ces réactions doivent être commentées: la condensation des hydrazides avec les isothiocyanates conduit normalement aux acyl thiosemicarbazides correspondants. Cependant, comme ceux-ci peuvent se cycliser thermiquement en triazoles thiones, l'obtention de ces derniers n'est pas anormale dans cette réaction; la condensation entre un ester et un semicarbazide en milieu basique conduit directement au triazole thione, sans que l'on puisse isoler l'acyl thiosemicarbazide intermédiaire, et l'eau dégagée par cette cyclisation saponifie une partie de l'ester initial; il faut donc choisir un solvant à point d'ébullition peu élevé de façon à limiter la réaction de saponification.

Les produits indiqués dans ce schéma réactionnel, comme les composés décrits au paragraphe précédent, peuvent être sujets à des transpositions: en effet, bien que Girard [463] précise que les deux produits X et Y sont des hétérocycles stables, qui ne sont transposables ni à froid ni à chaud, par les acides ou par les bases, d'autres composés proches (Z et A₁) se transposent facilement, parfois thermiquement (réarrangement de Diuroth).



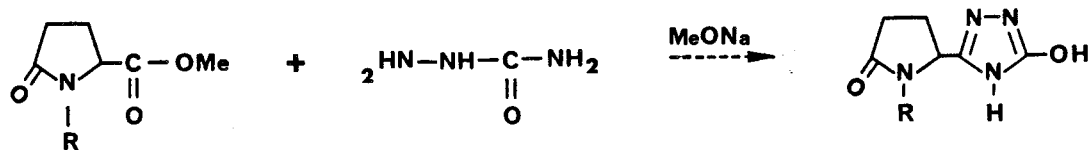
Nous décrivons, au paragraphe 7F5, comment des triazoles thiones peuvent être obtenus par condensation entre des oxadiazoles thiones et des amines (les acyl thiosemicarbazides sont les intermédiaires de ces réactions.).

Nous avons effectués les réactions suivantes selon ces principes, sans mettre en évidence de produits provenant d'un réarrangement éventuel:



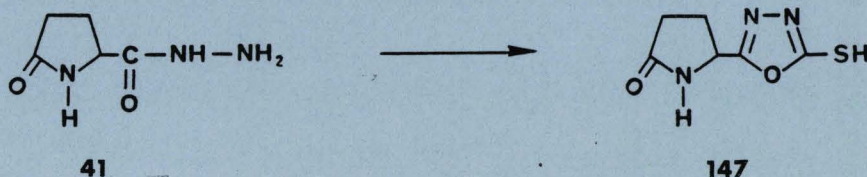
155 74% R' = CH₂Ø, R' = Ø

Pesson et Dupin [468, 469] ont décrit des réactions entre les esters et les semicarbazides analogues de celles décrites avec les thiosemicarbazides. Nous ne sommes pas parvenus, jusqu'à maintenant, à isoler de produit pur dans des réactions identiques, essentiellement à cause de la difficulté de purification des produits finals, qui ne sont pas recristallisables dans les solvants courants:



7F 3 Exp. PARTIE EXPERIMENTALE.

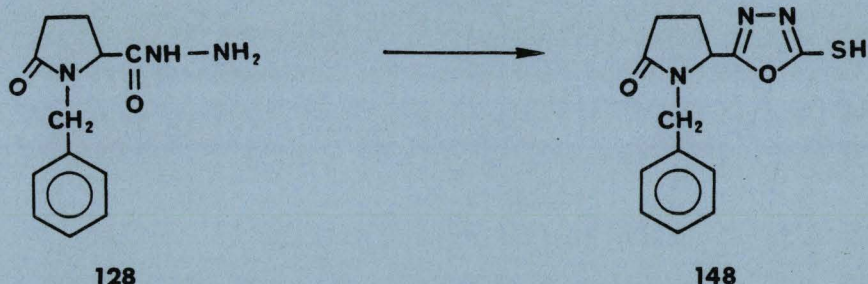
(Pyrrolidone-2 yl-5)-2 thiol-5 oxadiazole-(1,3,4) (147).



On additionne 100 ml (1,67 moles) de disulfure de carbone à un mélange de 100 g (0,70 mole) d'hydrazide pyroglutamique (41) et de 42,5 g (0,76 mole) de potasse dans 1 000 ml d'éthanol absolu, et on porte à reflux jusqu'à dissolution complète (48 heures). On filtre le précipité obtenu au refroidissement, évapore le filtrat, disperse l'ensemble des précipités dans de l'eau, acidifie avec de l'acide acétique jusqu'à pH 8. Le précipité est recristallisé dans l'eau (finir la précipitation à 0°). Le rendement de réaction est de 77%; celui de recristallisation est de 96%; F= 238°; ir (nujol) ν cm^{-1} : 3160 (N-H), 1675 (C=O), 1640-1620 (C=N), 1510 (C-N), 1320 (C=S) ; rmn (deutériochloroforme contenant 5% de dmso d_6) δ ppm: 2,2 à 2,7 (multiplet, 4H), 3,7 à 4,3 (massif modifié par l'addition d'oxyde de deutérium, 1H), 4,6 à 5 (multiplet, 1H), 8,04 (singulet, 1H, disparaît par addition d'oxyde de deutérium).

Anal. Calculé pour $C_6H_7N_3O_2S$: C, 38,91; H, 3,81; N, 22,69; O, 17,28; S, 17,32.
Trouvé: C, 38,66; H, 3,78; N, 22,31; O, 17,89; S, 17,23.

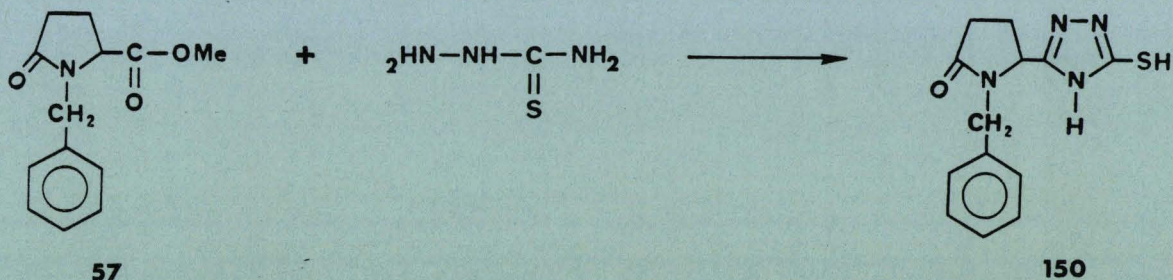
(Benzyl-1 pyrrolidinone-2 yl-5)-2 thiol-5 oxadiazole-(1,3,4) (148).



On dissout 14 g (0,25 mole) de potasse dans 400 ml d'éthanol absolu, à température ambiante, additionne 58 g (0,25 mole) d'hydrazide **128** puis 38 g (0,5 mole) de sulfure de carbone et chauffe à reflux pendant 25 heures. Après refroidissement et filtration d'un léger précipité, les solvants sont évaporés et le résidu dissous dans 500 ml d'eau. On neutralise sous très forte agitation, avec de l'acide acétique dilué. Le précipité est recristallisé dans l'alcool absolu. On obtient 78% d'oxadiazole **148**, F = 189°; ir (nujol) ν cm^{-1} : 1660 (C=O), 1500 (C=N), 1365-1350 (C=S); rmn (deutérochloroforme contenant 10% de dmso d_6) δ ppm: 2,1 à 2,8 (multiplet, 4H), 3,3 à 4,4 (pic très plat, disparaît par addition d'oxyde de deutérium), 4,08 (doublet, $j = 14,1\text{Hz}$, 1H), 4,4 à 4,8 (multiplet, 1H), 4,83 (doublet, $j = 14,1\text{Hz}$, 1H), 7,27 (singulet, 5H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 56,71; H, 4,76; N, 15,26; O, 11,62; S, 11,65.
 Trouvé: C, 56,86; H, 4,60; N, 15,43; O, 11,84; S, 11,50.

(Benzyl-1 pyrrolidinone-2 yl-5)-3 thiol-5 triazole-(1,2,4) (150).

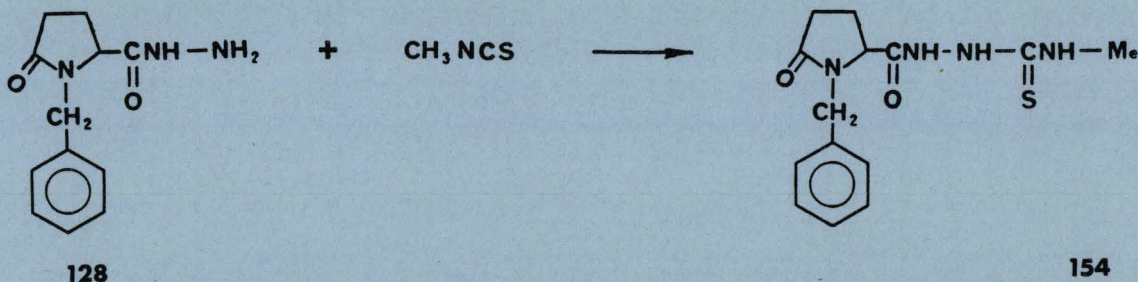


On additionne 10 g (0,11 mole) de thiosemicarbazide, puis 25 g (0,107 mole) de N-benzyl pyroglutamate de méthyle (**57**) à une solution de 7,02 g (0,13 mole) de méthylate de sodium dans 150 ml de méthanol, et on chauffe le mélange 6 h à reflux. Le précipité obtenu au refroidissement est essoré; on récupère ainsi 2,25 g de thiosemicarbazide qui n'a pas réagi (22,5%). Le filtrat obtenu est acidifié à pH=6 avec de l'acide chlorhydrique dilué, on obtient ainsi 16,5 g (56,3% de triazole **150**, F = 290° (décomposition) (méthanol); ir (nujol) ν cm^{-1} : 3100 (NH), 1660 (C=O lactame), 1590, 1500 (C=C, C=N), 1320 (C=S); rmn (dmso d_6) ppm: 2,1 à 2,8 (multiplet, 4 H), 3,86 (doublet, $j = 16,2\text{Hz}$, 1H), 4,74 (doublet, $j = 16,2\text{Hz}$, 1H), 4,36 à 4,80 (multiplet, 1H), 7 à 7,5 (multiplet, 5H), 13 à 13,8 (singulet, disparaît par addition d'oxyde de deutérium, 0,8H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$: C, 56,93; H, 5,11; N, 20,44; O, 5,84; S, 11,68.
 Trouvé: C, 56,99; H, 5,18; N, 20,44; O, 6,25; S, 11,62.

L'acidification à pH=1 du filtrat obtenu après élimination du triazole, permet de récupérer 5,6 g (24 %) d'acide N-benzyl pyroglutamique (**14**) F = 122°.

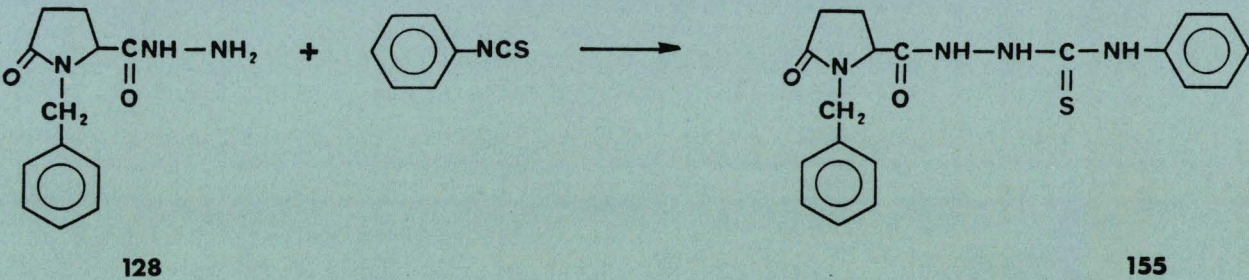
(N-benzyl pyroglutamoyl)-1 méthyl-4 thiosemicarbazide (154).



On chauffe à reflux pendant 3 heures un mélange de 50 g (0,21 mole) d'hydrazide N-benzyl pyroglutamique (128) et de 15 g (0,21 mole) d'isothiocyanate de méthyle dans 200 ml d'éthanol. Après refroidissement, le résidu est lavé à l'éthanol puis recristallisé plusieurs fois dans le même solvant. Le rendement en acyl thiosemicarbazide 154 est de 84%, F= 198°; ir (nujol) ν cm^{-1} : 3340-3160 (N-H), 1700-1690 (C=O lactame), 1655 (C=O hydrazide), 1370 (C=S); rmn (oxyde de deutérium contenant une goutte de soude deutérée 9 N) δ ppm: 1,6 à 2,8 (multiplet, 4H), 2,95 (singulet, 3 H), 3,6 à 4,2 (multiplet, 1H), 3,90 (doublet, j= 15Hz, 1H), 7,1 à 7,4 (mutiplet, 5H). Le spectre rmn se modifie avec le temps; 15 mm après préparation de l'échantillon, on voit apparaitre certains éléments du spectre du triazole correspondant.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: C, 54,88; H, 5,92; N, 18,30; O, 10,44; S, 10,46.
 Trouvé: C, 54,64; M, 6,00; N, 18,54; O, 10,37; S, 10,24.

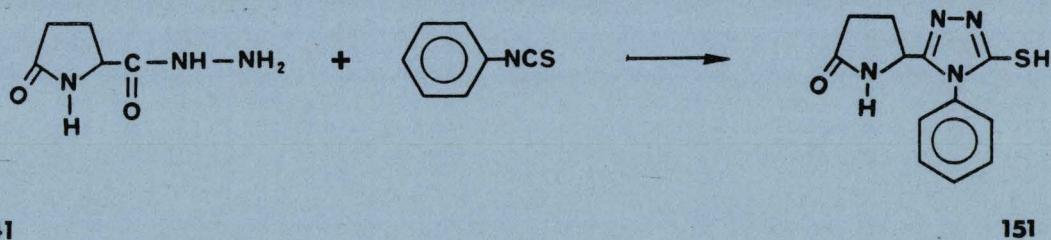
(N-benzyl pyroglutamoyl)-1 phényl-4 thiosemicarbazide (155).



On chauffe à reflux pendant 24 heures une solution de 50 g (0,215 mole) d'hydrazide N-benzyl pyroglutamique (128) et de 28,5 g (0,206 mole) d'isothiocyanate de phényle dans 150 ml d'éthanol. Par évaporation de la plus grande partie de l'alcool, on obtient un précipité que l'on recristallise dans un mélange eau/alcool. On obtient un rendement de 74% en acyl thiosemicarbazide 155, sous forme de solvate à 1/2 H₂O, 1/2 EtOH, F= 132-134°; ir (nujol) ν cm^{-1} : 3270 (N-H), 1700-1675²(C=O lactame), 1645 (C=O hydrazide), 1345 (C=S); rmn (oxyde de deutérium contenant une goutte de soude deutérée 9N) δ ppm: 1,6 à 2,4 (multiplet, 2H), 2,4 à 2,9 (multiplet, 2H), 3,87 (doublet, j= 15,2Hz, 1H), 3,8 à 4,2 (multiplet, 1H), 4,96 (doublet, j= 15,2Hz, 1H), 6,8 à 7,7 (multiplet, 10H); les triplets et quadruplets de l'éthanol de solvation apparaissent centrés respectivement sur 1,33 ppm et sur 3,75 ppm.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O} \cdot \frac{1}{2}\text{EtOH}$: C, 59,98; H, 6,04; N, 13,99; O, 11,98; S, 8,01.
 Trouvé: C, 60,01; H, 5,92; N, 14,02; O, 11,42; S, 7,44.

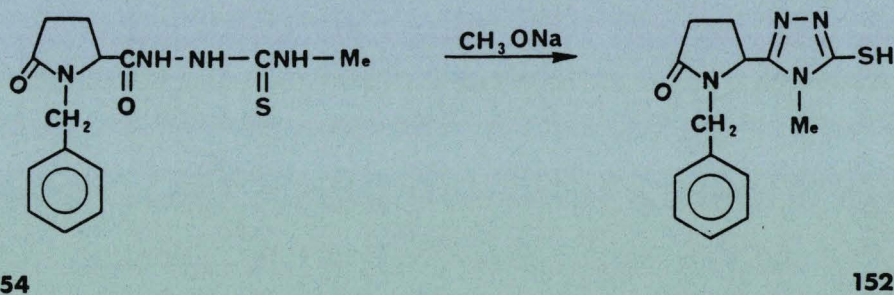
(Pyrrolidone-2 yl-5)-3 phényl-4 thiol-5 triazole-(1,2,4) (151).



On chauffe à reflux pendant 13 h une solution de 40 g (0,29 mole) d'hydrazide pyroglutamique (41) et de 52,3 g (0,39 mole) d'isothiocyanate de phényle dans 200 ml d'éthanol absolu. Le précipité obtenu au refroidissement est recristallisé dans un mélange eau/acétone 50/50; on obtient 63% de triazole 151 identique à celui obtenu par action de l'aniline sur l'oxadiazole 147, F = + de 260°.

Anal. Calculé pour $C_{12}H_{12}N_4OS$: C, 55,36; H, 4,65; N, 21,52; O, 6,15; S, 12,32. Trouvé: C, 55,55; H, 4,68; N, 21,30; O, 6,43; S, 12,35.

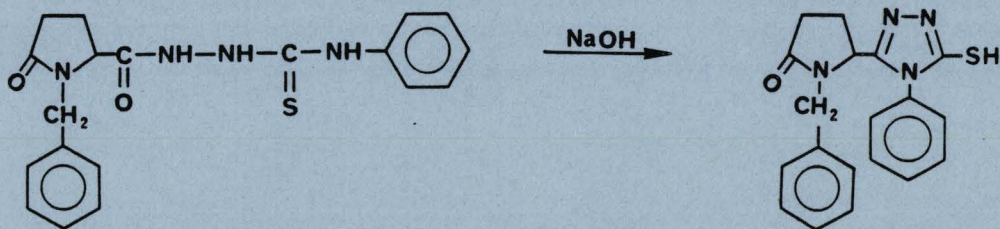
(Benzyl-1 pyrrolidinone-2 yl-5)-3 méthyl-4 thiol-5 triazole-(1,2,4) (152).



On chauffe à reflux pendant 13 h une solution de 30,5 g (0,10 mole) d'acyl thiosemicarbazide 154 et de 7,02 g (0,13 mole) de méthylate de sodium dans 150 ml de méthanol. Après évaporation du méthanol, le résidu est dissous dans l'eau, acidifié avec de l'acide chlorhydrique dilué. Le précipité obtenu est recristallisé dans l'éthanol absolu; on obtient 58% de triazole 152, F = 206°; ir (nujol) ν cm^{-1} : 3100 (N-H), 1660 (C=O lactame), 1570-1490 (C=C, C=N), 1320 (C=S); rmn (deutériochloroforme contenant 5% de dmsd) δ : 1,8 à 2,8 (multiplet, 4H), 3,28 (singulet, 3H), 3,97 (doublet, $j = 14,7$ Hz, 1H), 4,4 à 4,8 (multiplet, 1 H) 4,95 (doublet, $j = 14,7$ Hz, 1H), 6,0 à 7,5 (massif très plat, disparaît par addition d'oxyde de deutérium, 1H), 6,9 à 7,6 (multiplet, 5H).

Anal. Calculé pour $C_{14}H_{16}N_4OS$: C, 58,32; H, 5,59; N, 19,43; S, 11,12. Trouvé: C, 57,91; H, 5,52; N, 19,43; S, 11,13.

(Benzyl-1 pyrrolidinone-2 yl-5)-3 phényl-4 thiol-5 triazole-(1,2,4) (153).



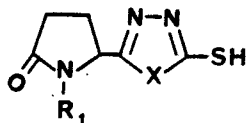
155

153

On chauffe à reflux pendant 6 h une solution de 20 g (0,054 mole d'acyl thiosemicarbazide **155** dans 275 ml de soude 2N; après refroidissement, on acidifie à pH 2 avec de l'acide chlorhydrique dilué; le précipité obtenu est recristallisé dans l'alcool; on obtient 79% en triazole **153**, F= 260-262°; ir (nujol) ν cm⁻¹: 3130 (N-H), 1645 (C=O), 1595-1570-1500 (C=C, C=N); rmn (déteriochloroforme contenant 5% de dmso d₆) δ ppm: 1,7 à 2,7 (multiplet, 4H), 3,90 (doublet, j= 14,7Hz, 1H), 4,2 à 4,7 (multiplet, 1H), 5,12 (doublet, j= 14,7Hz, 1H), 5,4 à 6,7 (massif très plat, disparaît pas addition d'oxyde de deutérium, 1H), 6,8 à 7,6 (multiplet, 10H).

Anal. Calculé pour C₁₉H₁₈N₄OS: C, 65,12; H, 5,17; N, 15,98; O, 4,56; S, 9,15.
Trouvé: C, 65,04; H, 5,27; N, 15,73; O, 4,26; S, 9,36.

7F 4 : REACTIONS DES (PYRROLIDINONES-2 YL-5) AZOLES THIONES.



146

Il était intéressant de modifier les azoles thiones **146** de façon à élargir la gamme de leur activité possible; nous les avons ainsi transformés en thioéthers et en sulfones:

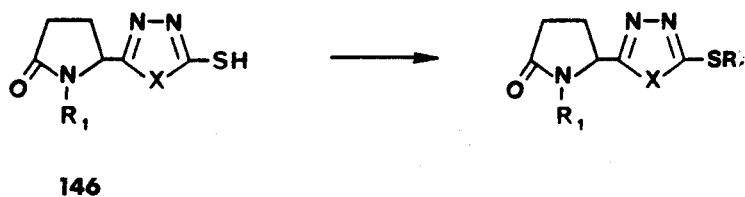
7F4 a: Thioéthers.

De nombreuses réactions des azoles thiones avec des réactifs d'alkylation ont été décrites dans la littérature (voir, en particulier les références [470, 429 à 433] pour les oxadiazoles thiones, et [434 à 438] pour les triazoles thiones).

Nous avons, pour notre part, alkylés les thiones **146** en utilisant la soude comme base et l'eau comme solvant (technique de Pesson) [437], l'éthylate de sodium dans l'alcool [435] donnant des résultats nettement inférieurs. Les conditions et rendements des différentes réactions effectuées sont rassemblées dans le tableau 25.

TABLEAU 25

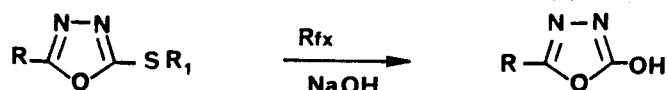
ALKYLATION DES AZOLES THIONES



R_1	X	R	N°	température	durée	rendement
-CH ₂ -	O	CH ₃	158	20°	6 h	83%
		C ₂ H ₅	144	20°	6 h	61%
		C ₄ H ₉		20°	24 h	0%
		CH ₂ COOH	160	20°	6 h	45%
-CH ₂ -	NH	CH ₃	162	20°	5 mn	100%
		C ₂ H ₅	163	20°	1 h	85%
		C ₄ H ₉	164	20°	24 h	46%
H		CH ₃	161	20°	20 h	55%
-CH ₂ -	N-CH ₃	CH ₂ COOH	165	100°	2 h	58%

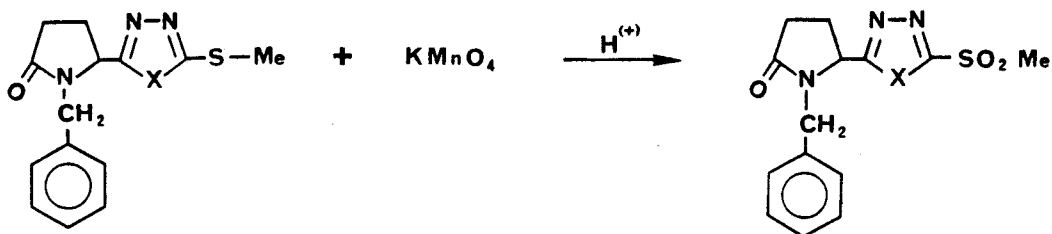
Bien que le nombre d'éléments de comparaison soit faible, il semble que le groupe thione de ces oxadiazoles soit moins réactif que celui du triazole non substitué, et que la substitution en N₄ de ce dernier diminue sa réactivité.

L'iodure de butyle ne réagit pas, à température ambiante, avec le premier composé du tableau (oxadiazole thione); lorsque la réaction est effectuée à reflux, il se produit un dégagement de produit soufré, et l'on n'isole aucun composé; il est possible que, dans ces conditions, se produise une hydrolyse du thioéther formé, d'une manière analogue aux réactions décrites par Russo et Ghelardoni [429]:



7F4 b: Sulfones.

Nous avons effectué les oxydations suivantes:

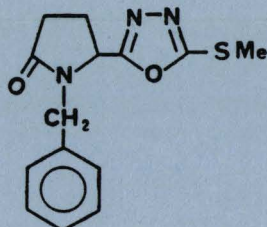


156	X=O	51%
157	X=NH	44%

Les rendements obtenus sont moyens, et dépendent fortement des conditions opératoires: dans le cas de l'oxadiazole, nous avons utilisé la technique de Hoggarth [439], dans laquelle l'acidité est fournie par de l'acide acétique; pour le triazole, la même technique [434, 440], ou l'utilisation d'eau oxygénée dans l'acide acétique [440], fournissent des résultats erratiques, et les meilleurs rendements ont été obtenus en acidifiant le milieu à l'aide d'une petite quantité d'acide sulfurique (la concentration de ce dernier est de peu d'importance). Dans les deux cas, l'utilisation d'un excès de permanganate de potassium, l'activation de ce dernier à l'aide de sulfate de cuivre [441], une prolongation de la durée de réaction ou le chauffage du mélange réactionnel, diminuent fortement les rendements.

7F 4 Exp. PARTIE EXPERIMENTALE.

(N-benzyl pyrrolidinone-2 yl-5)-2 méthylthio-5 oxadiazole -(1,3,4) (158).

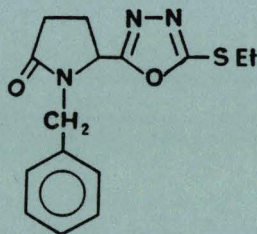


158

On ajoute 13,7 g (0,05 mole) de thiol 148 puis 8,5 g (0,06 mole) d'iode de méthyle à une solution de 4 g (0,10 mole) de soude dans 100 ml d'eau. Après 6 heures d'agitation dans l'eau, le précipité est filtré et lavé à l'eau. On obtient 83% de thio éther 158, F= 62°; ir (nujol) ν cm^{-1} : 1690 (C=O), 1500-1580 (C=C); rmn (deutériorchloroforme) δ ppm: 2 à 2,8 (multiplet, 4H), 2,55 (singulet, 3H), 4,02 (doublet, j= 15Hz, 1H), 4,65 (doublet, j= 15Hz, 1H), 4,50 à 4,83 (multiplet, 1H), 7,13 (singulet, 1H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 58,11; H, 5,23; N, 14,52; O, 11,06; S, 11,08.
Trouvé: C, 57,87; H, 5,32; N, 14,31; O, 11,01; S, 10,97.

(N-benzyl pyrrolidinone-2 yl-5)-2 éthylthio-5 oxadiazole-(1,3,4) (144).

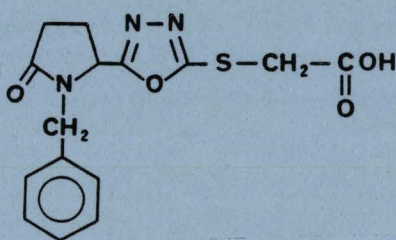


144

On opère selon le même mode opératoire que pour le produit précédent et obtient 61% de thioéther 144, F= 61°; ir (nujol) ν cm^{-1} : 1690 (C=O), 1500-1590 (C=C); rmn (deutériorchloroforme) δ ppm: 1,42 (triplet, j= 7,5Hz, 3H), 2 à 2,83 (multiplet, 4H), 3,17 (quadruplet, j= 7,5Hz, 2H), 4,08 (doublet, j= 15Hz, 1H), 4,70 (doublet, j= 15Hz, 1H), 4,60 à 4,85 (multiplet, 1H), 7,23 (singulet, 5H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 59,39; H, 5,65; N, 13,85; O, 10,55; S, 10,57.
Trouvé: C, 59,34; H, 5,72; N, 13,70; O, 10,81; S, 10,55.

(N-benzyl pyrrolidinone-2 yl-5)-2 (carboxyméthyl)thio-5 oxadiazole-(1,3,4)
(160).

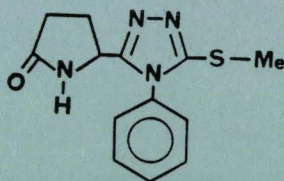


160

On procède de la même manière que dans les cas précédents, avec 2 équivalents de soude. En fin de réaction, on filtre une petite quantité de produit initial et acidifie la solution. On obtient un rendement de 45% en acide **160**, $F = 135^\circ$; ir (nujol) ν cm^{-1} : 1725 (C=O acide), 1670 (C=O lactame), 1500 (C=C); rmn (deutérométhanol) δ ppm: 2,1 à 2,8 (multiplet, 4H), 3,97 (singulet, 2H), 4,40 (doublet, $j = 15\text{Hz}$, 1H), 4,59 (doublet, $j = 15\text{Hz}$, 1H), 4,6 à 5,1 (multiplet, 1H), 4,78 (singulet, modifié par addition d'oxyde de deutérium, 1H), 7,18 (singulet, 5H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 54,04; H, 4,54; N, 12,60; O, 19,20; S, 9,62.
Trouvé: C, 53,87; H, 4,66; N, 12,85; O, 18,86; S, 9,93.

(pyrrolidinone-2 yl-5)-3 phényl-4 méthylthio-5 triazole-(1,2,4) (**161**).

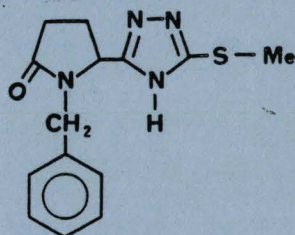


161

On agite à température ambiante, pendant 20 heures, un mélange de 0,8 g (0,02 mole) de soude, 5,2 g (0,02 mole) de thione **151** et 5,7 g (0,04 mole) d'iodure de méthyle dans 20 ml d'eau. On extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et évapore; on recristallise dans l'acétonitrile; on obtient 55% de rendement en thioéther **161**, $F = 178^\circ$; ir (nujol) ν cm^{-1} : 3200 (NH), 1700 (C=O), 1650-1590-1510-1490 (C=C, C=N); rmn (deutérochloroforme) δ ppm: 2 à 2,5 (multiplet, 4H), 2,62 (singulet, 4H), 4,4 à 4,9 (multiplet, 1H), 7,2 à 7,7 (multiplet, 6H; 1H disparaît après addition d'oxyde de deutérium)

Anal. Calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$: C, 56,91; H, 5,14; N, 20,42; S, 11,69.
Trouvé: C, 57,01; H, 5,12; N, 20,30; S, 11,68.

(N-benzyl pyrrolidinone-2 yl-5)-3 méthylthio-5 triazole-(1,2,4) (162).

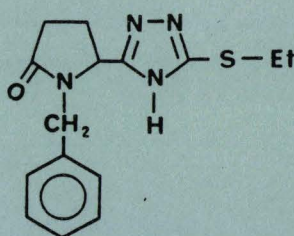


162

On ajoute 50 g (0,18 mole) de triazole 150, puis 26 g (0,18 mole) d'iodure de méthyle, à une solution fortement agitée de 8 g (0,20 mole) de soude dans 100 ml d'eau. La dissolution très rapide est suivie d'une prise en masse presque instantanée du mélange réactionnel; le thioéther 162 obtenu avec un rendement presque quantitatif, est recristallisé dans un mélange chlorure de méthylène/éther, $F = 141^\circ$; ir (nujol) ν cm^{-1} : 3100 (NH), 1630 (C=O lactame), 1525-1490 (C=C, C=N); rmn (deutériorchloroforme) δ ppm: 2,08 à 2,92 (multiplet, 4H), 2,60 (singulet, 3H), 3,88 (doublet, $j = 13,8\text{Hz}$, 1H), 4,90 (doublet, $j = 13,8\text{Hz}$, 1H), 4,57 à 4,93 (multiplet, 1H), 7,12 (singulet, 5H), 12 (singulet, disparaît par addition d'oxyde de deutérium, 0,5H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$: C, 58,33; H, 5,56; N, 19,44; O, 5,56; S, 11,11.
Trouvé: C, 58,06; H, 5,48; N, 19,42; O, 5,85; S, 10,95.

(N-benzyl pyrrolidinone-2 yl-5)-3 éthylthio-5 triazole-(1,2,4) (163).

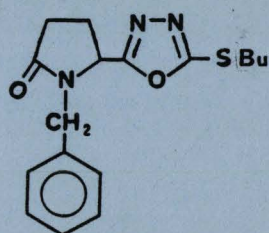


163

On procède de la même manière que pour le produit précédent (1 heure de réaction); on obtient 85% de thioéther 163, $F = 136^\circ$ (méthanol/éther); ir (nujol) ν cm^{-1} : 3100 (NH), 1645 (C=O lactame), 1525 (C=C); rmn (deutériorchloroforme) δ ppm: 1,37 (triplet, $j = 7,2\text{Hz}$, 3H), 2 à 2,9 (multiplet, 4H), 3,17 (quadruplet, $j = 7,2\text{Hz}$, 2H), 3,88 (doublet, $j = 14,3\text{Hz}$, 1H), 4,90 (doublet, $j = 14,3\text{Hz}$, 1H), 4,57 à 4,83 (multiplet, 1H), 7,20 (singulet, 5H), 12,27 (singulet, disparaît par addition d'oxyde de deutérium, 0,5H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$: C, 59,60; H, 5,96; N, 18,54; O, 5,30; S, 10,60.
Trouvé: C, 59,84; H, 6,14; N, 18,60; O, 5,41; S, 10,32.

(N-benzyl pyrrolidinone-2 yl-5)-3 buthylthio-5 oxadiazole-(1,2,4) (164).

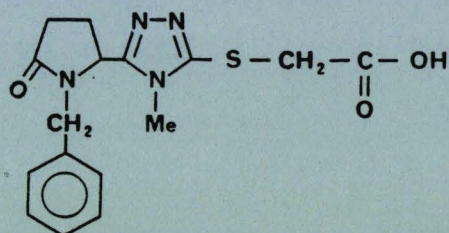


164

On procède de la même manière que pour les produits précédents (24 heures de réaction); on obtient 46% de thioéther **164**, F= 134° (méthanol/éther); ir (nujol) ν cm^{-1} : 3100 (NH), 1640 (C=O), 1525 (C=C); rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 0,60 à 1,07 (multiplet, 3H), 1,10 à 1,95 (multiplet, 4H), 2,05 à 2,83 (multiplet, 4H), 3,10 (triplet, $j=7,1\text{Hz}$, 2H), 3,86 (doublet, $j=15\text{Hz}$, 1H), 4,89 (doublet, $j=15\text{Hz}$, 1H), 4,53 à 4,90 (multiplet, 1H), 7,17 (singulet, 5H), 12,8 (singulet, disparaît par addition de d'oxyde de deutérium, 0,5H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: C, 61,81; H, 6,67; N, 16,97; O, 4,85; S, 9,70. Trouvé: C, 62,03; H, 6,54; N, 17,12; O, 4,94; S, 9,67.

(N-benzyl pyrrolidinone-2 yl-5)-3 méthyl-4 (carboxyméthyl)thio-5 triazole-(1,2,4) (165).

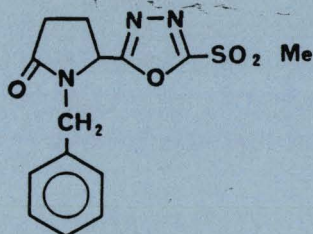


165

On chauffe à reflux pendant 2 heures une solution de 5 g (0,017 mole) de triazole **152**, et de 1,8 g (0,019 mole) d'acide mono chloracétique dans 100 ml de soude 0,02N; après refroidissement, on acidifie à pH 2 avec de l'acide chlorhydrique dilué. Après évaporation, le résidu est dissous dans l'acétone et séché sur sulfate de sodium; le précipité obtenu après évaporation de l'acétone est recristallisé dans l'alcool. On obtient 58% d'acide **165**, F= 150-151°, sous forme d'hémihydrate; ir (nujol) ν cm^{-1} : 1680 (C=O), 1490 (C=C), 1185 (C-O); rmn (deutériochloroforme contenant 10% de dmsd) δ ppm: 1,8 à 3 (multiplet, 4H), 3,17 (singulet, 3H), 3,97 (singulet, 2H), 4,08 (doublet, $j=14,7\text{Hz}$, 1H), 4,75 (doublet, $j=14,7\text{Hz}$, 1H), 6,8 à 7,4 (multiplet, 7H, modifié par addition d'oxyde de deutérium).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$: C, 54,27; H, 5,39; N, 15,76. Trouvé: C, 54,63; H, 5,33; N, 15,74.

(N-benzyl pyrrolidinone-2 yl-5)-2 méthylsulfonyl-5 oxadiazole-(1,3,4) (156).

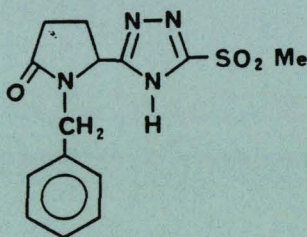


156

On additionne au goutte à goutte une solution de 1,8 g (0,014 mole) de permanganate de potassium dans 5 ml d'eau, à une solution de 2,9 g de thioéther **158** dans 30 ml d'acide acétique. Après 20 minutes d'agitation, on décolore avec une solution de bisulfite de sodium fraîchement préparée, filtre le précipité d'oxyde de manganèse, extrait la solution avec du chlorure de méthylène, lave la phase organique avec une solution de bicarbonate de sodium, sèche sur sulfate de sodium, évapore en partie, ajoute un mélange 1/1 éther/éther de pétrole jusqu'à apparition d'un trouble léger et laisse reposer à 0°. On obtient ainsi un rendement de 51% de sulfone **156**, F = 125° (méthanol/éther); ir (nujol) ν cm^{-1} : 1570 (C=O), 1500 (C=C), 1340 et 1150 (SO_2); rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 2 à 2,85 (multiplet, 4H), 3,35 (singulet, 3H), 4,28 (doublet, $j = 15\text{Hz}$, 1H), 4,66 (doublet, $j = 15\text{Hz}$, 1H), 4,73 à 4,94 (multiplet, 1H), 7,17 (singulet, 5H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 52,32; H, 4,71; N, 13,08; O, 19,92; S, 9,98.
 Trouvé: C, 52,36; H, 4,50; N, 12,98; O, 19,92; S, 9,99.

(N-benzyl pyrrolidinone-2 yl-5)-3 méthylsulfonyle-5 triazole-(1,2,4) (157).



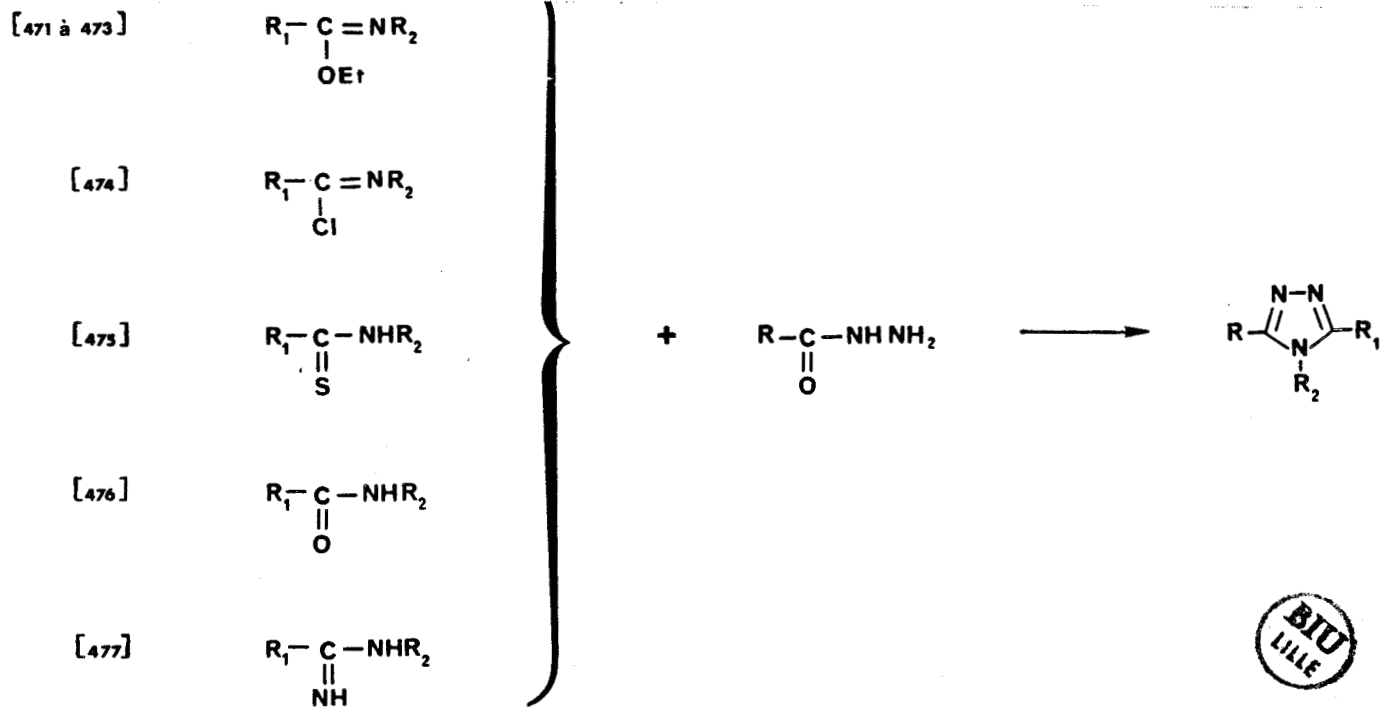
157

On solubilise 5 g (0,017 mole) de thioéther **162** dans un mélange de 10 ml d'eau et 2 ml d'acide sulfurique concentré, puis on additionne lentement 5,5 g (0,035 mole) de permanganate de potassium dans 80 ml d'eau (la température monte à 35-40°); après 10 mn, on décolore avec quelques gouttes de bisulfite de sodium fraîchement préparé, on filtre l'insoluble et le recristallise dans le méthanol en présence de charbon actif (précipitation à l'éther). On obtient 44% de sulfone **157**, F = 167-168°; ir (nujol) ν cm^{-1} : 1640 (C=O), 1585 et 1500 (C=C), 1150 et 1325 (SO_2); rmn (deutériochloroforme +10% dmsd) δ ppm: 2,07 à 2,83 (multiplet, 4H), 3,20 (singulet, 3H), 3,81 (doublet, $j = 15,2\text{Hz}$, 1H), 4,92 (doublet, $j = 15,2\text{Hz}$, 1H), 4,73 à 4,93 (multiplet, 1H), 7,17 (singulet, 5H), 11,5 (singulet, 0,5H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: C, 52,48; H, 5,03; N, 17,49; O, 14,98; S, 10,01.
 Trouvé: C, 52,32; H, 5,16; N, 17,38; O, 15,23; S, 9,89.

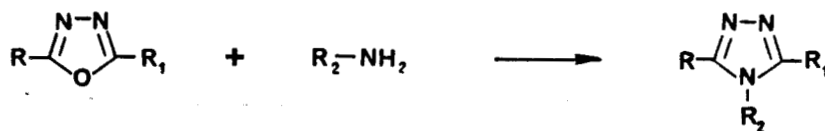
7F 5 : REACTIONS DES OXADIAZOLES AVEC LES AMINES.

Il était intéressant d'étudier les possibilités de synthèse de triazoles à partir des oxadiazoles précédents: en effet les thiosemicarbazides et les isothiocyanates ne sont pas toujours facilement accessibles, ce qui peut rendre la synthèse de certains triazolethiones problématique, et les triazoles substitués par deux groupes alkyle ou aryle sont généralement obtenus avec des rendements très moyens par les méthodes plus courantes:

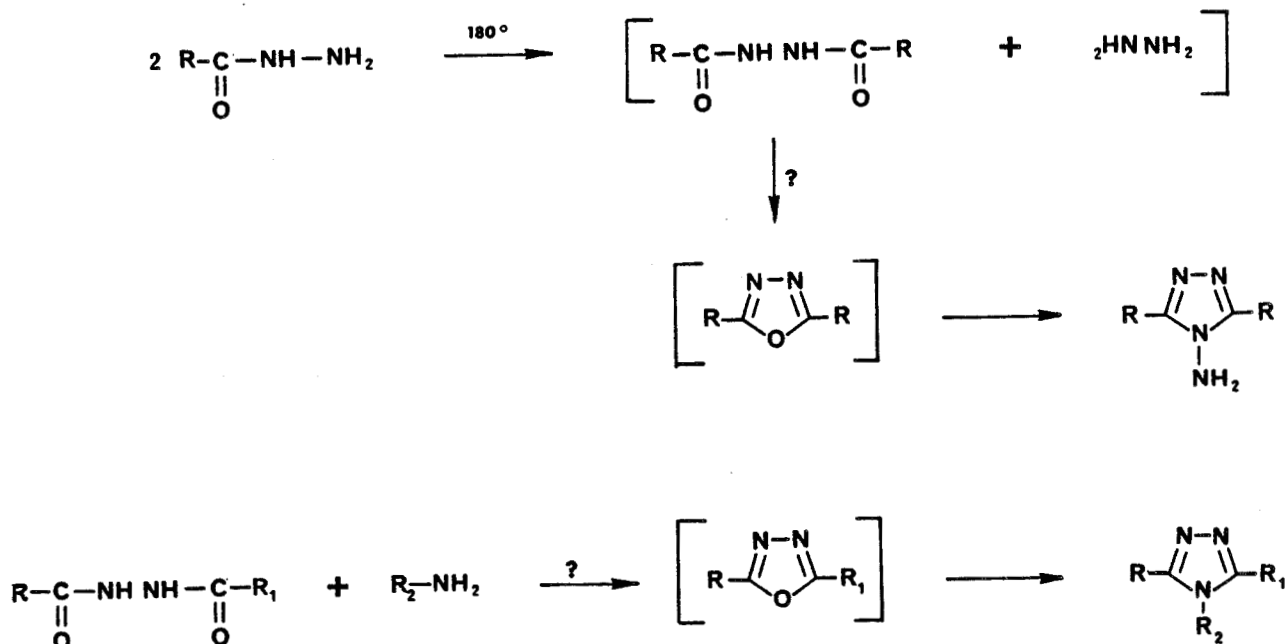


De nombreux auteurs décrivent la condensation entre des oxadiazoles et des amines ou des hydrazines [436, 478 à 481]; ces réaction procèdent par ouverture du cycle, et peuvent être rapprochées de la réaction de Pellizzari [482 à 487]:

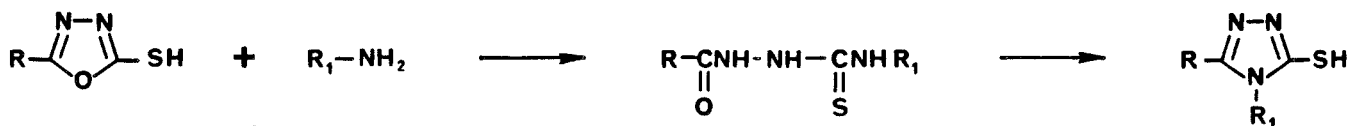
- Réaction des oxadiazoles avec les amines



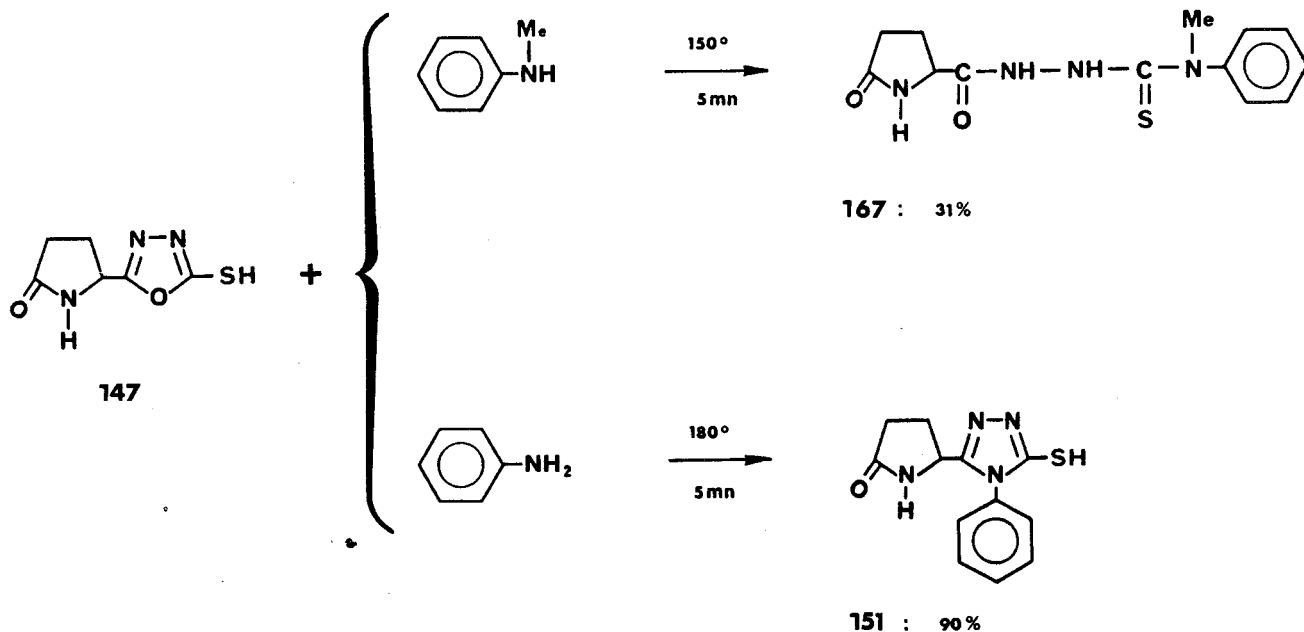
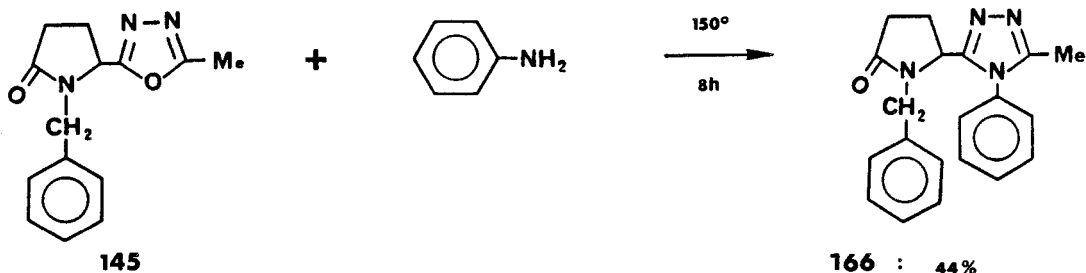
- Réactions de Pellizzari:



Dans le cas des azoles thiones, les hydrazines conduisent généralement à des produits cyclisés [445, 488, 489], alors que les réactions avec les amines sont moins souvent décrites, et semblent donner essentiellement des acylthiosemicarbazides [465]:

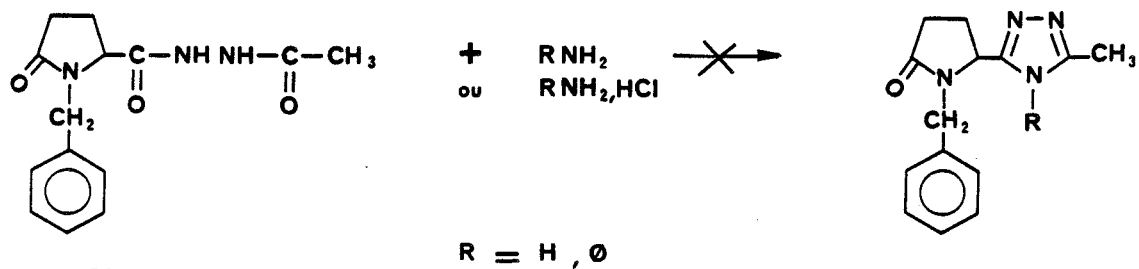


Nous avons donc effectué les réactions suivantes:



Le rendement de la première de ces réactions pourrait peut être amélioré par l'utilisation d'un catalyseur acide; le produit obtenu dans la troisième réaction est identique à celui provenant de la condensation entre le pyroglutamyl hydrazide et l'isothiocyanate de phényle. Le très bon rendement obtenu confirme que cette réaction pourra être utilisée lorsque les semicarbazides ou les isothiocyanates ne seront pas accessibles. On peut remarquer que, dans les trois cas, le cycle lactame résiste à l'ouverture.

Nous avons tenté sans succès les réactions suivantes:

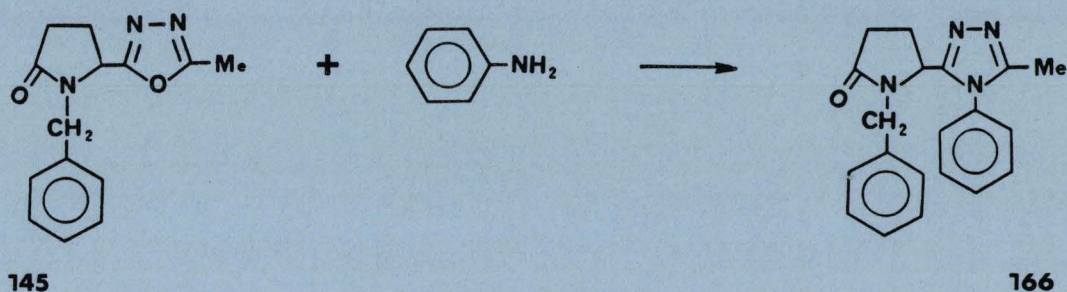


129

L'échec de ces réactions provient probablement en partie de la difficulté de synthèse de l'oxadiazole intermédiaire (§ 7F2).

7F 5 Exp. PARTIE EXPERIMENTALE.

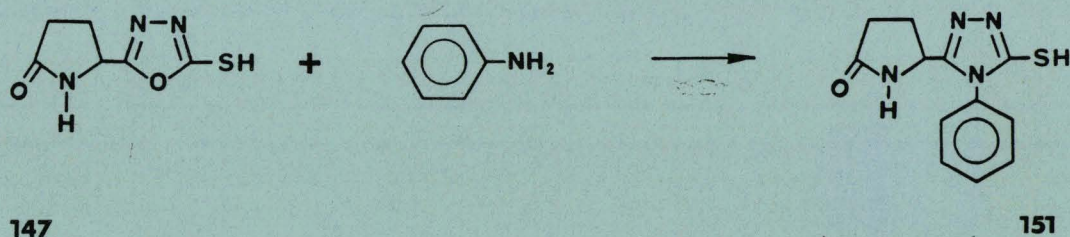
(Benzyl-1 pyrrolidinone-2 yl-5)-3 phényl-4 méthyl-5 triazole-(1,2,4) (166).



On chauffe à 150° pendant 8 heures, sous azote, un mélange de 4,4 g (0,017 mole) d'oxadiazole **145** et de 3,2 g (0,034 mole) d'aniline. Après refroidissement, on neutralise à l'acide chlorhydrique dilué et extrait au chlorure de méthylène. La phase organique est séchée et évaporée. Le résidu est dissous dans le toluène et la solution refroidie à -10°. On obtient ainsi 44% de triazole **166** sous forme d'hémihydrate, F = 152°; ir (nujol) ν cm⁻¹: 1680 (C=O), 1590-1580-1520-1510-1495 (C=C, C=N); rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 1,8 à 2,7 (multiplet, 4H), 2,33 (singulet, 3H), 3,90 (doublet, j=14,4Hz, 1H), 4,3 à 4,7 (multiplet, 1H), 5,02 (doublet, j=14,4Hz, 1H), 6,7 à 7,6 (multiplet, 10H).

Anal. Calculé pour C₂₀H₂₀N₄O, 1/2 H₂O: C, 70,36; H, 6,20; N, 16,41; O, 7,03.
 Trouvé: C, 70,37; H, 6,15; N, 16,54; O, 6,60.

(Pyrrolidinone-2 yl-5)-3 phényl-4 thiol-5 triazole-(1,2,4) (151).

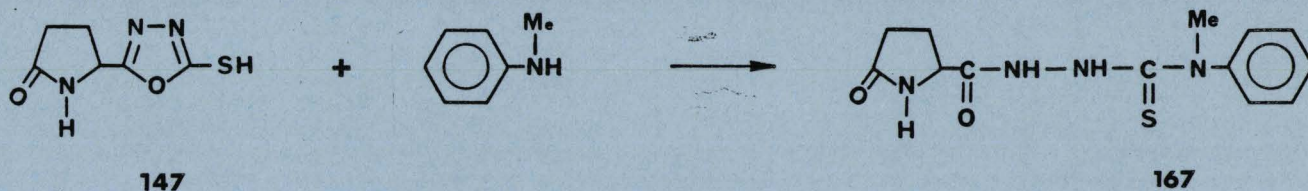


On porte à reflux 18,5 g (0,10 mole) d'oxadiazole **147** dans 30 ml d'aniline, sous atmosphère d'azote. La solution obtenue est cristallisée dans l'éther et le produit **151** est recristallisé dans l'eau bouillante. On obtient 90% de rendement pour la réaction et 55% pour la recristallisation F = + de 260°; ir (nujol) ν cm⁻¹: 3200 (NH), 1675 (C=O), 1595-1555-1500 (C=C, C=N), 1320 (C=S); rmn (oxyde de deutérium contenant une goutte de soude deutériée 9N) δ ppm: 1,7 à 2,5 (multiplet, 4H), 4,5 à 4,8 (multiplet, 1H), 7,1 à 7,7 (multiplet, 5H).

Ce produit est identique à celui provenant de la réaction entre le pyroglutamyl hydrazide et l'isothiocyanate de phényle.

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₂N₄OS: C, 55,36; H, 4,65; N, 21,52; O, 6,15; S, 12,32.
 Trouvé: C, 55,36; H, 4,61; N, 21,08; O, 6,60; S, 12,78.

Pyroglutamoyl-1 méthyl-4 phényl-4 thiosemicarbazide (167).



On porte à 150° sous azote un mélange de 5,55 g (0,03 mole) de thione **147** et de 8 ml de méthylaniline; l'huile obtenue est dissoute dans l'éthanol et refroidie à 0°. Le précipité obtenu est recristallisé dans l'éthanol; on obtient 31% de rendement en acyl thiosemicarbazide **167**, F= 182°; ir (nujol) ν cm⁻¹: 3230 (NH), 1700 (C=O lactame), 1670 (C=O hydrazide), 1595-1580 (C=C), 1350 (C=S); rmn (deutériochloroforme contenant 5% de dmso d₆) δ ppm: 2,2 à 2,7 (multiplet, 4H), 3,62 (singulet, 3H), 4 à 4,4 (multiplet, 1H), 7,38 et 7,42 (singulets, 5H), 7,1 à 7,4 à 7,9, 9,7 à 10 (multiplets de 1H chacun, disparaissent par addition d'oxyde de deutérium).

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₆N₄O₂S: C, 53,40; H, 5,52; N, 19,16; O, 10,95.
Trouvé: C, 53,02; H, 5,28; N, 19,55; O, 11,35.

CHAPITRE 8

CARACTERISTIQUES SPECTRALES DES DERIVES PYROGLUTAMIQUES.

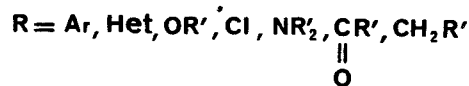
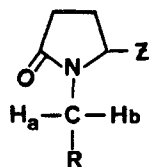
Les dérivés pyroglutamiques décrits dans les chapitres précédents présentent un certain nombre de caractéristiques spectrales communes qui facilitent l'attribution de leur structure; les valeurs utilisées dans les paragraphes suivants peuvent être retrouvées dans les parties expérimentales ou les tableaux. Nous avons utilisé les relations suivantes pour calculer le déplacement chimique ν_a et ν_b des protons A et B dans le cas des quadruplets de type AB [491]:

$$\nu_a = \frac{\nu_1 + \nu_4 + \delta_0}{2}$$

$$\nu_b = \frac{\nu_1 + \nu_4 - \delta_0}{2}$$

$$\delta_0 = [(\nu_1 - \nu_4)(\nu_2 - \nu_3)]^{1/2}$$

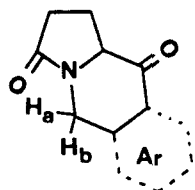
8 A : COMPOSES COMPORTANT LE GROUPE N-CH₂-X.



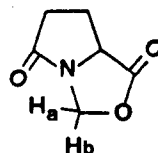
Dans tous les cas, les deux hydrogènes H_A et H_B sont magnétiquement non équivalents (protons géminés diastéréotopiques [492]), et apparaissent en rmn sous forme de deux doublets, dont la valeur absolue de la constante de couplage se situe généralement entre 10,5 et 15Hz, mais peut atteindre des valeurs aussi élevées que 19,2Hz (R=C-φ; Z=COOEt).

Lorsque R=CH₂CN, CH₂C(=O)CH₃, CH₂C(=O)OEt, les protons H_A et H_B sont de plus couplés avec les hydrogènes du méthylène voisin et donnent naissance à des massifs caractéristiques du type AB X₂.

Dans le cas de dérivés pyroglutamiques cyclisés, la valeur de la constante de couplage j_{AB} dépend de la nature du cycle: c'est ainsi que dans les cétones cycliques A₂, j_{AB} = 18Hz, alors que pour la lactone 76 la valeur j_{AB} = 6,5Hz est inférieure aux valeurs généralement obtenues pour des cycles oxygénés à cinq atomes (7,5 à 9,6Hz) [493].

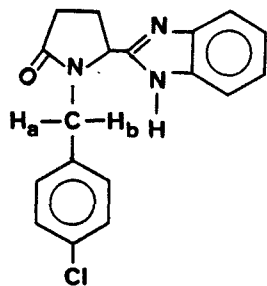


A₂

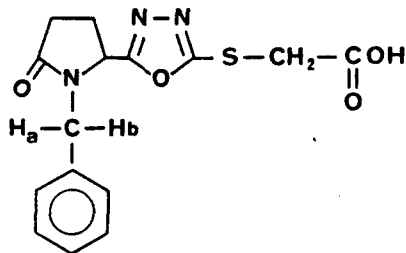


76

Les déplacements chimiques de H_A et H_B sont généralement assez différents l'un de l'autre; les valeurs extrêmes que nous avons mesurées sont les suivantes:

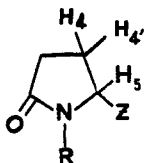


140 : ν_a - ν_b = 1,39 ppm (CDCl₃)

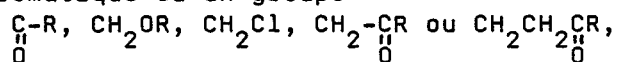


160 : ν_a - ν_b = 0,2 ppm (CD₃OD)

8 B : DEPLACEMENT CHIMIQUE DE L'HYDROGENE ANGULAIRE H₅.



Comme dans le cas de l'acide pyroglutamique lui-même [502] le proton H₅ est couplé avec les deux protons voisins, non équivalents, H₄ et H_{4'}. Le massif correspondant se présente sous la forme d'un triplet dissymétrique. La position de ce massif dépend fortement de la nature des groupes R et Z: alors que dans l'acide pyroglutamique, le déplacement chimique de H₅ est de 4,3 ppm, la substitution de l'azote par un cycle aromatique ou un groupe

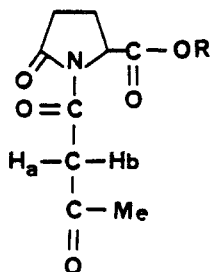


déplace le massif correspondant à H₅ vers les champs faibles, et la substitution de l'azote par un groupe CH_2Ar , le déplace vers les champs forts.

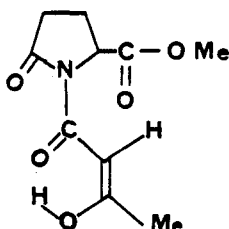
Les groupes esters, amides, hydrazide etc.. influencent H₅ de la même manière qu'une fonction acide, et le signal correspondant est généralement peu déplacé; lorsque Z est un groupe électronégatif, une cétone aromatique ou un hétérocycle (Z= OR, NR₂, C_6Ar , Het), le massif correspondant à H₅ est fortement déplacé vers les champs faibles.

8 C : COMPOSES PARTICULIERS.

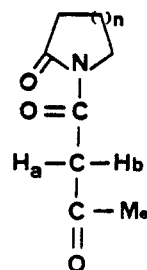
8C 1 : DERIVES DE L'ACIDE N-ACETOACETYL PYROGLUTAMIQUE.



A3 R = H, Me



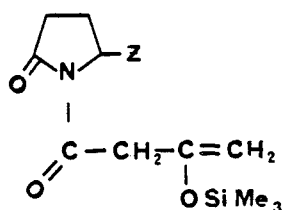
A'3



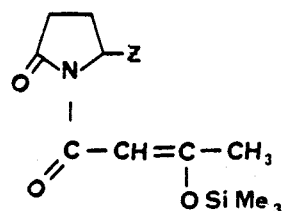
A4

La comparaison des produits A_3 avec les composés A_4 décrits par Yamamoto [217] est intéressante: en effet les protons H_A et H_B des cétones A_4 ne sont pas différenciables en rmn, alors que dans les cétones A_3 , la présence d'un centre d'asymétrie supplémentaire, distant de quatre liaisons, rend ces protons non équivalents [503]; il apparaissent alors sous forme d'un quadruplet de type AB ($j = 16,5\text{Hz}$). De plus, le spectre rmn du produit A_3 ($R = \text{CH}_3$), dans le deutériochloroforme, montre la présence d'environ 10% de forme énol A'_3 (on remarque en effet un pic à 13,36 ppm, correspondant à environ 0,1H, qui disparaît par addition d'oxyde de deutérium).

Les dérivés silylés des cétones A_3 existent aussi sous plusieurs formes décelables par rmn:



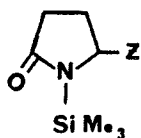
A5



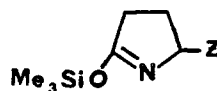
A6

C'est ainsi que Yamamoto [217] décèle les formes A_5 et A_6 ($Z = \text{H}$), par la présence dans le spectre rmn, des singulets correspondant au $=\text{CH}_2$ de A_5 et au CH_3 de A_6 . De la même manière, nous observons le quadruplet de type AB et le singulet provenant respectivement du $-\text{CH}_2-$ de A_5 et du CH_3 de A_6 ($Z = \text{COOMe}, \text{COOSiMe}_3$).

8C 2 : DERIVES PYROGLUTAMIQUES N-SILYLES.

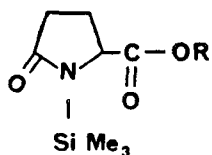


A7

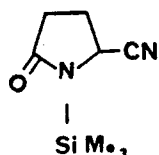


A8

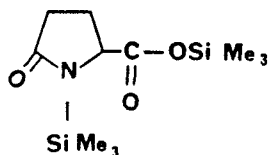
Les deux produits **A₇** (Z=CN et COOMe) existent probablement, en dispersion dans le nujol, sous leur forme N-silylée **A₇**: en effet, on ne voit pas dans leur spectre infra-rouge, les bandes importantes entre 1590 et 1670 cm^{-1} , ni entre 1000 et 1100 cm^{-1} , qui indiqueraient respectivement la présence de la double liaison et celle de la liaison Si-O des composés **A₈** [494].



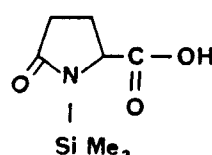
69



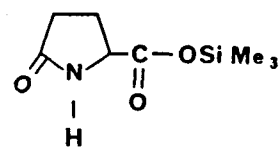
119



107



106



A9

δ Si Me₃ : 0,23 à 0,25 ppm

0,33 ppm

0,23 et 0,27 ppm

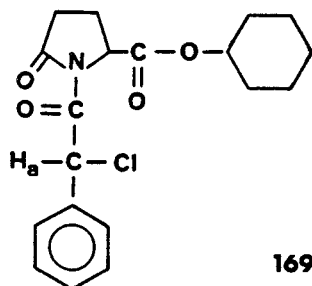
0,27 ppm

Dans les composés **69** et **107**, le groupe N-SiMe₃ provoque en rmn la formation d'un pic entre 0,23 et 0,25 ppm; la valeur obtenue pour le nitrile **119** indique que, dans ce produit, le groupe SiMe₃ se trouve dans le cône de déblindage du C≡N. L'acide pyroglutamique monosilylé existe, en solution dans le deutériochloroforme, sous forme O-silylée (**A₉**); en effet le déplacement chimique du SiMe₃ (0,27 ppm) est identique à celui des esters silylés décrits par Itoh [495], et à celui du groupe O-SiMe₃ du composé **107**; par contre ce même produit existe, en suspension dans le nujol, sous la forme **106**: en effet le spectre infra-rouge de ce produit montre des liaisons hydrogènes importantes (3290 cm^{-1}), et surtout des bandes de déformation entre 1800 et 2800 cm^{-1} identiques à celles de l'acide pyroglutamique (**1**).

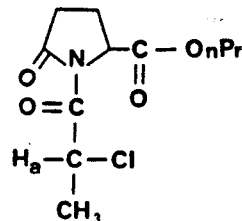
Cet équilibre entre les formes **106** et **A₉** explique pourquoi l'acide pyroglutamique monosilylé est non distillable sous vide (forme **106** à l'état pur) et pourquoi il est très soluble dans les solvants organiques (toluène, dichlorométhane) (forme **A₉**) alors que les acides pyroglutamiques sont généralement peu solubles dans ces solvants.

8C 3 : DERIVES N-ACYL PYROGLUTAMIQUES; DIASTEREOISOMERIE.

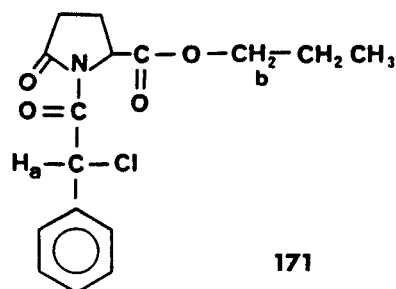
Le carbone 5 des dérivés pyroglutamiques est assymétrique (forme L). Lorsqu'un deuxième carbone assymétrique est présent dans la molécule, les diastéréoisomères sont détectables par rmn (dédoublément de certains pics), et par chromatographie en couche mince; ils peuvent être séparés par recristallisation (dans le cas du composé **173**, la recristallisation fractionnée dans un mélange éther/CH₂Cl₂ a permis de séparer les deux isomères).



H_a : 2 singulets ≈ 6,75 ppm

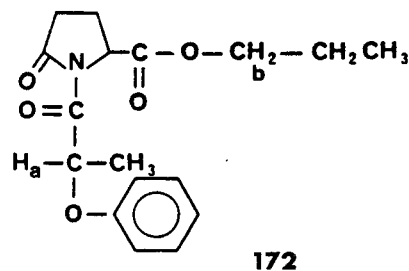


H_a : 2 quadruplets ≈ 5,62 ppm



H_a : 2 singulets ≈ 6,78 ppm

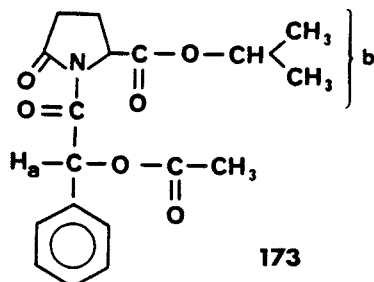
H_b : 2 triplets ≈ 4,17 ppm



H_a : 2 quadruplets ≈ 5,90 ppm

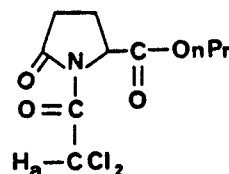
H_b : 2 triplets ≈ 4,10 ppm

Dans quelques cas, le proton en α du groupe carbonyle amide des dérivés N-acyl pyroglutamiques présente un déplacement chimique très important (mais explicable par la présence des trois groupements voisins); les valeurs entre parenthèses sont calculées en utilisant les règles d'additivité de Shoolery [496]:



H_a : 2 singulets, 7, 13 et 6,96 ppm (calculé 6,80 ppm)

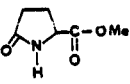
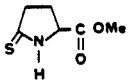
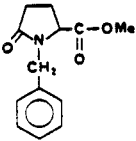
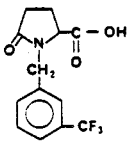
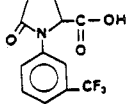
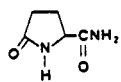
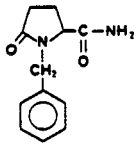
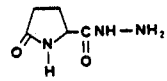
H_b : 2 quadruplets ≈ 1,2 ppm



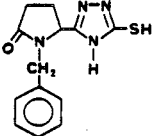
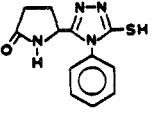
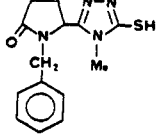
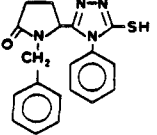
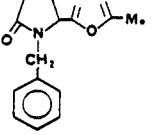
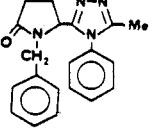
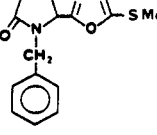
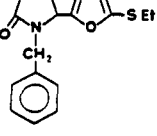
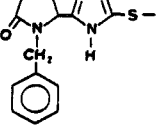
H_a ≈ 7,27 ppm (calculé 6,88 ppm)

TABLEAU 26

SPECTRES UV ET RMN DE QUELQUES DERIVES PYROGLUTAMIQUES

N°	Composé	uv (10^{-4} mole.l ⁻¹ dans le méthanol)				H ₅ ppm
		λ nm	$\epsilon \cdot 10^4$:l.mole ⁻¹ .cm ⁻¹	λ_2 nm	$\epsilon \cdot 10^4$:l.mole ⁻¹ .cm ⁻¹	
36		202	0,3			4,30
88		201	0,7	265	1,6	4,55
57		205	1,0			3,95
168		203	1,4	265	0,1	4
115		204	1,9	245 275	1,1 0,2	4,70
40		200	0,5			4,30
136		201	1,5			4,10
41		201	0,8			4,25

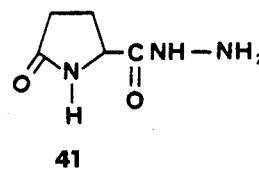
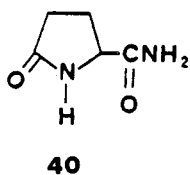
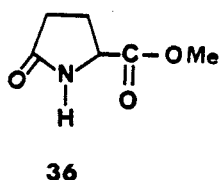
N°	λ	ϵ	λ	ϵ	H_5
128	201	1,8			3,80
127	203	2	217 280	2,5 3,4	4,20
131	200	1,3			4,50
129	200	1,8			4,10
154	204	2,5	243	1,5	4
155	204	3,6	235 266	1,3 1,4	4,05
167	203	2,1	252	1,4	4,25
147	201	0,8	265	1,6	4,80
148	204	1,7	266	1,6	4,50

N°		λ	ϵ	λ	ϵ	H_5
150		203	2	255	1,7	4,55
151		201	1,4	257	1	4,55
152		204	2,4	255	1,8	4,65
153		203	2,6	258	1,3	4,35
145		202	2,4			4,85
166		204	2,7			4,55
158		202	1,8	238	0,8	4,70
144		202	1,8	238	0,8	4,70
162		204	2,1	238	0,4	4,75

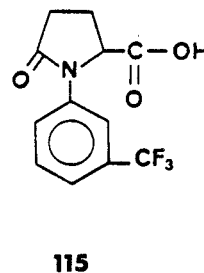
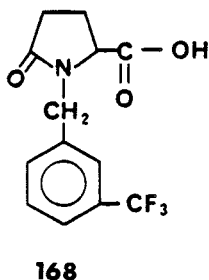
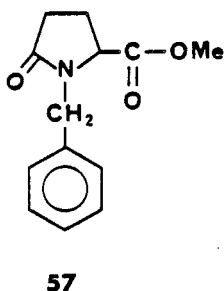
N°	λ	ϵ	λ	ϵ	H_5
163	204	2,1	238	0,4	4,70
::épaulement::					
164	204	2,1	238	0,4	4,70
::épaulement::					
161	204	2	240	0,4	4,75
::épaulement::					
160	204	2	265	0,8	4,80
165	204	2,1	250	0,3	4,80
::épaulement::					
156	204	1,7			4,80
157	201	1,9			4,75
142	207	5,1	242	1	
			275	1,8	5,2
			282	2	
141	206	4	238	1,2	5
			275	0,8	
			282	0,8	
140	206	4,2	245	0,7	5
			275	0,8	
			282	0,8	

8 D : SPECTRES ULTRA-VIOLETS DE QUELQUES COMPOSES.

Les spectres ultra-violetts de quelques dérivés pyroglutamiques sont décrits dans le tableau 26. Ils obéissent aux règles normales d'additivité, et du déplacement des bandes vers le visible en cas de conjugaison; nous interprétons ci-dessous certains de ces spectres (les intensités sont données en $l.mole^{-1}.cm^{-1}$).



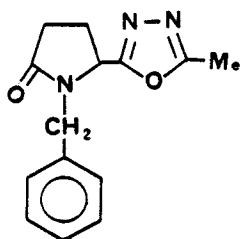
- Produit **36**: il présente la transition $\Pi \Pi^*$ de $\begin{matrix} \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \\ \text{N}^- \end{matrix}$:
 $\epsilon = 3000$ à 202 nm. (On ne voit pas la transition $n \Pi^*$ qui devrait se situer vers 210 nm ($\epsilon \approx 200$)).
- Produit **40**: il possède un deuxième groupement $\begin{matrix} \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \\ \text{N}^- \end{matrix}$;
avec deux transitions $\Pi \Pi^*$, l'intensité à 200 nm passe à 5000 .
- Produit **41**: le NH_2 supplémentaire apporte un nouveau doublet libre; l'intensité d'absorption augmente ($\epsilon = 8000$ à 201 nm).



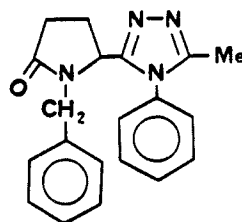
Lorsque l'on substitue l'azote lactame par un groupe $CH_2-\phi$, on additionne aux spectres précédents l'absorption provenant du chromophore benzénique non conjugué:

- $\Pi \Pi^*$:
 - 190 nm ($\epsilon = 55000$), non visible car l'appareil utilisé coupe à 200 nm
 - 210 nm ($\epsilon = 7900$)
 - 260 nm ($\epsilon = 250$).

- Produit **57**: 205 nm ($\epsilon = 10.000$): cela correspond à l'absorption à 202 nm ($\epsilon = 3000$) de **36** et à la bande à 210 nm (7900) du toluène. On ne voit pas la transition secondaire, trop faible, à 260 nm.
- Produit **168**: Le CF_3 très attracteur, augmente l'intensité des transitions $\Pi \Pi^*$ du groupe aromatique. On voit maintenant la transition secondaire aromatique à 265 nm ($\epsilon = 1000$). L'absorption à 203 nm ($\epsilon = 14000$) représente la somme des intensités, à 202 nm du produit **36** et de la transition $\Pi \Pi^*$ du toluène à 210 nm augmentée par la présence du groupe CF_3 .
- Produit **115**: Il y a maintenant conjugaison entre le noyau aromatique et l'azote du groupe lactame. Les bandes aromatiques sont fortement déplacées vers le visible, et leur intensité est augmentée par la conjugaison:
- 275 nm ($\epsilon = 2000$): il s'agit de la transition secondaire aromatique (à l'état non conjugué, cette transition apparaît à 260 nm ($\epsilon = 250$)).
 - 245 nm ($\epsilon = 11.000$): ce pic est provoqué par le déplacement de 35 nm vers le visible de la bande aromatique qui, à l'état non conjugué, apparaît à 210 nm ($\epsilon = 7900$).
 - 204 nm ($\epsilon = 19.000$): la transition $\Pi \Pi^*$, à 190 nm, qui normalement est invisible avec notre appareil, est suffisamment déplacée pour que l'on en voit une partie qui s'additionne à l'absorption due au groupe lactame.

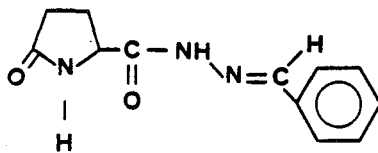


145 : 202 nm ($\epsilon = 24\ 000$)



166 : 204 nm ($\epsilon = 27\ 000$)

La faible différence entre les intensités à 200 nm de ces deux produits **145** et **166**, ainsi que l'absence de nouveaux pics pour le produit **166** et le non déplacement des bandes vers le visible montrent que, dans le composé **166**, le noyau benzénique n'est pas conjugué avec le cycle triazole. Ces deux groupes ne sont donc pas dans le même plan.



127

Le spectre ultra-violet du composé 127 montre un peu de ressemblance avec celui du trans stilbène, mais surtout il est très proche de celui du trans azobenzène [497], avec environ 10 nm de déplacement vers les courtes longueurs d'onde, attribuable à une moindre conjugaison; on peut en conclure, sans la moindre ambiguïté, que le produit 127 est sous la forme trans.

CONCLUSION

Nous avons étudié la réactivité des différents sites réactifs de l'acide pyroglutamique, et obtenu ainsi de nombreux composés nouveaux; en particulier l'utilisation des dérivés silylés de l'acide pyroglutamique nous a permis de mettre au point une nouvelle méthode générale d'obtention des acides N-acyl pyroglutamiques, ainsi qu'une nouvelle synthèse générale des nitriles.

Nous espérons avoir fait oeuvre originale en utilisant un produit naturel, l'acide glutamique, pour obtenir des produits nouveaux, dont certains sont biologiquement actifs, dans une série hétérocyclique importante: celle de la pyrrolidinone.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- 1) A. E. Goodban, J. B. Stark et H. S. Owen, J. Agr. Food. Chem., **1**, 261 (1953); Chem. Abst., **47**, 7 244 (1953).
- 2) E. Acree et C. Y. Lee, J. Agr. Food Chem., **23**, 828 (1975); Chem. Abst., **83**, 146 013 (1975).
- 3) J. H. Schwartz, R. H. Greenspun et W. L. Porter, Food. Technol., **15**, 364 (1961); Chem. Abst., **56**, 10 648 (1962).
- 4) F. B. Johnson et M. M. Hammill, Can. Inst. Food. Technol., **1**, 3 (1968); Chem. Abst., **68**, 86 257 (1968).
- 5) Toa Gosei Chemical Industry Co., Ltd., Japan 71 29767 (1971); Chem. Abst., **77**, 57 602 s (1972).
- 6) R. Nordmann, C. Gauchery, J. P. du Ruisseau, Y. Thomas et J. C. Nordmann, Bull. Soc. Chim. Biol., **36**, 1 461 (1954); Chem. Abst., **49**, 9 722 (1955).
- 7) A. G. Palekar, S. S. Tate, J. F. Sullivan et A. Meister, Biochem. Med., **14**, 339 (1975); Chem. Abst., **84**, 177 890 (1976).
- 8) H. Kato et T. Suzuki, Biochem., **10**, 972 (1971); Chem. Abst., **74**, 109 851 (1971).
- 9) M. Ondetti, N. Williams, E. Sabo, J. Pluscec, E. Weaver et O. Kocy, Biochem., **10**, 4 033 (1971); Chem. Abst., **76**, 983 (1972).
- 10) G. N. Abraham et D. M. Podell, Mol. Cell. Biochem., **38**, 181 (1981); Chem. Abst., **95**, 182 339 (1981).
- 11) Documentation Analytiques des références internationales du pyrrolidone carboxylique acide et ses dérivés, UCIB, 11 rue du Moulin Vert, 75014 Paris.
- 12) A. Breda, Thèse, Faculté des Sciences de l'Université de Lille, N° 77 (1967).
- 13) H. Rapoport, N. Castagnoli Jr et K. G. Holden, J. Org. Chem., **29**, 883 (1964).
- 14) Merck and Co., Inc., Neth. Appl. 6 504 878 (1965).
- 15) E. Campaigne et D. P. Matthews, J. Heterocyclic Chem., **12**, 391 (1975).
- 16) H. Adkins et H. R. Billica, J. Am. Chem. Soc., **70**, 3 121 (1948).
- 17) E. Taschner et C. Wasielewski, Ann., **640**, 142 (1961).
- 18) E. Seguel, J. Am. Chem. Soc., **74**, 851 (1952).
- 19) E. Taschner, C. Wasielewski et J. F. Bienat, Ann., **640**, 119 (1961).

- 20) J. H. Billman et J. C. Rendall, J. Am. Chem. Soc., **66**, 745 (1944).
- 21) M. Hollosi, M. Kajtar, Z. Rathongi et J. Tomasz, Acta Chim. (Budapest), **71**, 101 (1972); Chem. Abst., **76**, 72 765 v (1972).
- 22) N. Kolocouris, Thèse, Faculté des Sciences de l'Université de Lille, N° 78 (1969).
- 23) American Cyanamid, US. 2 651 639 (1953).
- 24) Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd., Japan 68 16 986 (1968); Chem. Abst., **70**, 57 635 k (1969).
- 25) H. Gibian et E. Klieger, Ann. Chem., **640**, 145 (1961).
- 26) Colgate- Palmolive Co., Brit. 1 000 895 (1965); Chem. Abst., **63**, 16 307 h (1965).
- 27) A. Szewczuk et M. Mulczyk, Eur. J. Biochem., **8**, 63 (1969).
- 28) G. Flouret, J. Med. Chem., **13**, 843 (1970).
- 29) M. A. Brunet, A. Boucherle et A. Badinaud, Chim. Ther., **3**, 158 (1966).
- 30) Lakeside Laboratories, Inc., US 3 051 722 (1962).
- 31) R. B. Angier, C. W. Walker, B. L. Hutchings, J. H. Boothe, J. H. Mowat, J. Semb et Y. SubbaRow, J. Am. Chem. Soc., **72**, 74 (1950).
- 32) F. Hoffmann- La Roche Co., A. - G., Ger. 1 089 390 (1960).
- 33) J. H. Biel, A. E. Druckler, T. F. Mitchell, E. P. Sprengeler, P. A. Nukfer, A. C. Conway et A. Horita, J. Am. Chem. Soc., **81**, 2 805 (1959).
- 34) J. Bernstein, K. A. Losee, C. I. Smith et B. Rubin, ibid., **81**, 4 433 (1959).
- 35) American Cyanamid Co., US. 2 543 345 (1951).
- 36) Colgate- Palmolive Co., US. 3 153 656 (1964).
- 37) H. O. Morren, Belg. 602 304 (1961); Chem. Abst., **56**, 2 330 a (1962).
- 38) M. Sy, C. Pilet, M. Maillet et M. Niel, Chim. Ther., **4**, 231 (1966).
- 39) C. L. J. Wang, Tetrahedron Lett., **23**, 1 067 (1982).
- 40) Labaz, Ger. Offen. 2 612 114 (1976), Chem. Abst., **86**, 55 278 c (1977).
- 41) Du Pont de Nemours, I., and Co., US. 3 975 399 (1976); Chem. Abst., **85**, 192 546 g (1976).
- 42) P. A. Zoretic, N. D. Sinha, B. Branchaud, Synth. Commun., **7**, 299 (1977).
- 43) P. A. Zoretic, B. Branchaud, N. D. Sinha, J. Org. Chem., **42**, 3 201 (1977).

- 44) H. J. Gleen, M. Freifelder, G. Stone, E. Hertz et J.S. Strong, J. Am. Chem. Soc., **77**, 3 080 (1955).
- 45) Toa Gosei Chemical Industry Co., Ltd., Japan 73 02 538 (1973); Chem. Abst., **78**, 147 791 c (1973).
- 46) Toa Gosei Chemical Industry Co., Ltd., Japan 73 22 698 (1973); Chem. Abst., **80**, 36 987 t (1974).
- 47) B. Liberek, A. Nowicka et J. Szrek, Rocz. Chem., **39**, 369 (1965).
- 48) Sandoz A. - G., Suisse 492 699 (1970).
- 49) N. Kolocouris, Bull. Soc. Chim. France, **3**, 1 053 (1973).
- 50) E. Hardegger et H. Ott, Helv. Chim. Acta, **38**, 312 (1955).
- 51) Merck and Co., Inc., Neth. Appl. 6 504 878 (1965); Chem. Abst., **64**, 9 686 d (1966).
- 52) F. P. Sidel'kovskaya, V. A. Ponomarenko, M. G. Zelenskaya, A. V. Ignatenko, O. D. Trifonova, E. A. Abdula - Zade, A. G. Kechina et L. A. Sinitsyna, Izv. Akad. Nauk. USSR, ser. Khim., **3**, 605 (1976); Chem. Abst., **85**, 32 745 t (1976).
- 53) P. Yates et F. N. McLachlan, J. Indian Chem. Soc., **55**, 1 116 (1978).
- 54) C. L. J. Wang, Tetrahedron Lett., **23**, 1 067 (1982).
- 55) Société d'Etudes et de Recherches Chimiques et Pharmaceutiques Française 1 298 571 (1972).
- 56) Laboratorios Made, S. A., Span. 477 247 (1979); Chem. Abst., **93**, 168 119 q (1980).
- 57) L. L. McKinney, E. H. Uhing, E. A. Setzkorn et J. C. Cowan, J. Am. Chem. Soc., **72**, 2 559 (1950).
- 58) L. L. McKinney, E. H. Uhing, E. A. Setzkorn et J. C. Cowan, ibid., **73**, 1 641 (1951).
- 59) L. L. McKinney, E. A. Setzkorn et E. H. Uhing, ibid., **74**, 1 942 (1952).
- 60) L. L. McKinney, E. H. Uhing, E. A. Setzkorn et J. C. Cowan, ibid., **74**, 5 183 (1952).
- 61) B. Houvenaghel - Defoort, Thèse, Université des Sciences et Techniques de Lille, N° 117 (1971).
- 62) C. Miguel, Thèse, Université des Sciences et Techniques de Lille, N° 125 (1972).
- 63) S. Sugawara, J. Pharm. Soc. Japan, **543**, 359 (1927); Chem. Abst., **21**, 3 044 (1927).

- 64) J. B. Stark et A. E. Goodban, J. Am. Chem. Soc., **74**, 4 966 (1952).
- 65) J. B. Stark, A. E. Goodban et H. S. Owens, Anal. Chem., **23**, 413 (1951).
- 66) S. Kanao, J. Pharm. Soc. Japan, **68**, 91 (1958).
- 67) Merck and Co., Inc., Neth. Appl. 6 504 878 (1965); Chem. Abst., **64**, 9 686 d (1966).
- 68) Ajinomoto Co., Inc., Japan 67 18459 (1967); Chem. Abst., **69**, 10 357 k (1968).
- 69) I. Marini, Lenzinger Ber., **40**, 17 (1976).
- 70) A. K. Bose, M. S. Manhas et B. N. Gosh - Mazumdar, J. Org. Chem., **27**, 1 458 (1962).
- 71) M. Artico, V. Nacci et G. De Martino, Ann. Chim. (Rome), **57**, 1 115 (1967).
- 72) V. Nacci, G. Filacchioni, G. C. Porretta, Farmaco, Ed. Sci., **27**, 1 003 (1972).
- 73) G. H. Cocolas et W. H. Hartung, J. Am. Chem. Soc., **79**, 5 203 (1957).
- 74) Y. C. Kim et G. H. Cocolas, J. Med. Chem., **8**, 509 (1965).
- 75) Y. C. Kim et G. H. Cocolas, Can. J. Chem., **45**, 83 (1967).
- 76) M. Artico et V. Nacci, Ann. Chim. (Rome), **58**, 637 (1968).
- 77) Sankyo Co., Ltd., Japan 70 08 857 (1970); Chem. Abst., **73**, 25 470 y (1970).
- 78) P. Pachaly, Chem. Ber., **104**, 412 (1971).
- 79) P. Pachaly, ibid., **104**, 421 (1971).
- 80) Allen and Hamburys Ltd., German 2 132 810 (1972); Chem. Abst., **76**, 113 056k (1972).
- 81) A. R. Battersbury et J. C. Robinson, J. Chem. Soc., 2 076 (1956).
- 82) Ajinomoto Co., Inc., Japan 73 13 112 (1973); Chem. Abst., **79**, 31 857 (1973).
- 83) Sakai Chemical Industry Co., Ltd., Japan 74 14 462 (1974); Chem. Abst., **80**, 108 362 k (1974).
- 84) Johnson et Guest, Am. Chem. J., **47**, 242 (1912).
- 85) Johnson et Nicolet, ibid., **49**, 197 (1913).
- 86) J. L. Szabo et J. V. Karabinos, J. Am. Chem. Soc., **66**, 650 (1944).
- 87) D. T. Elmore, J. R. Ogle et P. A. Toseland, J. Chem. Soc., 192 (1956).

- 88) Mitsubishi Chemical Industries Co., Ltd., Japan 80 43 057 (1980); Chem. Abst., **93**, 220 740 b (1980).
- 89) N. Kolocouris, Thèse, Université des Sciences et Techniques de Lille, N° 247 (1971).
- 90) W. J. Gensler et M. W. Hu, J. Org. Chem., **38**, 3 848 (1973).
- 91) Abbott Laboratories, US. 3 563 992 (1971); Chem. Abst., **75**, 20 443 y (1971).
- 92) M. Artico, G. De Martino et S. Massa, Farmaco, Ed. Sci., **24**, 285 (1969).
- 93) M. Artico, G. De Martino et V. Nacci, Chem. Ind. (London), **46**, 1 601 (1968).
- 94) H. Takamatsu, H. Nishimura et O. Yamauchi, Yakugaku Zasshi, **83**, 1 061 (1963); Chem. Abst., **60**, 8 034 a (1964).
- 95) T. Kato, A. Takada et T. Ueda, Chem. Pharm. Bull., **20**, 901 (1972).
- 96) G. D. Diana, J. Med. Chem., **16**, 857 (1973).
- 97) R. G. Glushkov, V. G. Granik, V. A. Volskova, V. A. Chernov et S. M. Minakova, Pharm. Chem. J., 688 (1973).
- 98) H. J. Monteiro, Synthesis, 137 (1974).
- 99) P. Fabre S.A., Français 2 172 906 (1973); Chem. Abst., **80**, 82 678 r (1974).
- 100) Thomae, Dr., Karl, G.m.b.H., German 2 102 173 (1972); Chem. Abst., **77**, 151 893 j (1972).
- 101) Meiji Confectionary Co., Ltd., Japan 76 34.149 (1976), Chem. Abst., **85**, 94 222 d (1976).
- 102) Serdex, Français 2 092 749 (1972), Chem. Abst., **77**, 126 414 w (1972).
- 103) Hoechst, A. - G., German 2 423 389 (1975); Chem. Abst., **84**, 122 347 y (1976).
- 104) Hoffmann - La Roche, F. und Co., A. - G., German 2 153 825 (1972); Chem. Abst., **77**, 61 619 v (1972).
- 105) Z. Muhi - Elden, Iraqi J. Sci., **18**, 70 (1977); Chem. Abst., **89**, 110 313 z (1978).
- 106) Geigy, J. R., A. - G., German 2 043 809 (1971); Chem. Abst., **74**, 141 797 e (1971).
- 107) Merck and Co., Inc., US. 2 804 463 (1957); Chem. Abst., **52**, 8 474 e (1958).
- 108) T. Takaishi, Y. Sugawara et M. Suzuki, Tetrahedron Lett., **19**, 1 873 (1972); Chem. Abst., **77**, 61 716 z (1972).

- 109) G. D. Diana, U. G. Salvador, E. S. Zalay et F. Pancic, J. Med. Chem., **16**, 1 050 (1973).
- 110) G. A. Ellestad, G. O. Morton, W. J. McGahren, J. Antibiot., **35**, 1 418 (1982); Chem. Abst., **98**, 126 582 h (1983).
- 111) W. J. Humphlett et C. V. Wilson, J. Org. Chem., **26**, 2 507 (1961).
- 112) H. L. Yale, K. Losee, J. Martins, M. Holsing, F. M. Perry et J. Bernstein, J. Am. Chem. Soc., **75**, 1 933 (1953).
- 113) Ciba Geigy A. - G., German 2 650 604 (1977); Chem. Abst., **87**, 102 159 x (1977).
- 114) S.S. Kukalenko et N. A. Gracheva; Khim. Geterotsikl. Soedin, **7**, 773 (1971), Chem. Abst., **76**, 25 007 q (1972).
- 115) Philagro, S. A. Britain 2 015 521 (1979); Chem. Abst., **92**, 21 526 c (1980).
- 116) Américan Home Products Corp., US. 3 644 401 (1972); Chem. Abst., **76**, 140 500 g (1972).
- 117) Geistlich, Ed, Soehle A. - G. für Chemische Industrie, German 2 139 072 (1972); Chem. Abst., **76**, 140 503 k (1972).
- 118) Wellcome Foundation Ltd., Britain 2 095 662 (1982); Chem. Abst., **98**, 71 919 r (1983).
- 119) Wellcome Foundation Ltd., Eur. Pat. Appl. 30 023 (1981); Chem. Abst., **95**, 150 471 e (1981).
- 120) Meiji Confectionary Co, Ltd., Japan 76 41 353 (1976); Chem. Abst., **85**, 159 870 k (1976).
- 121) Les tests rapportés ici ont été réalisés par des étudiants de l'Institut Supérieur d'Agriculture de Lille, (ISA). Les résultats obtenus ne sont qu'indicatifs des propriétés des produits.
- 122) Ces tests ont été réalisés par le Centre Européen de Recherches Mauvernay, (CERM).
- 123) B. Rigo, DEA, Université des Sciences et Techniques de Lille (1973).
- 124) B. Rigo, thèse (Docteur-Ingénieur), Université des Sciences et Techniques de Lille, N° 166 (1975).
- 125) Ferlux S.A. Français 2 273 533 (1976); Chem. Abst., **85**, 32 835 x (1976).
- 126) Parke, Davis and Co., US. 4 144 246 (1979); Chem. Abst., **90**, 203 862 p (1979).
- 127) UCB S.A., German 2 918 523 (1979); Chem. Abst., **92**, 76 284 r (1980).
- 128) M. Pinza et G. Pifferi, Farmaco, Ed. Sci., **33**, 130 (1978).
- 129) ISF S.p.A., German 2 635 854 (1977), Chem. Abst., **86**, 171 252 p (1977).

- 130) ISF S.p.A., German 2 635 853 (1977); Chem. Abst., **86**, 171 253 q (1977).
- 131) T. Espinos, M. José, A. Bofill et A. José, Span 424 332 (1975); Chem. Abst., **83**, 193 074 x (1975).
- 132) T. Espinos, M. José, A. Bofill et A. José, German 2 507 576 (1975); Chem. Abst., **84**, 59 183 z (1976).
- 133) UCB S.A., German 2 106 418 (1971); Chem. Abst., **75**, 140 681 w (1971).
- 134) Chemisches Laboratorium Fritz Walter Lange, G.m.b.H. Co., K. G., Can. 1 065 875 (1979); Chem. Abst., **92**, 180 999 p (1980).
- 135) Chemisches Laboratorium Fritz Walter Lange, G.m.b.H. Co., K.G. , Français 2 361 882 (1978); Chem. Abst., **90**, 22 796 z (1979).
- 136) Troponwerke G.m.b.H. und Co., K.G. , German 2 757 680 (1979); Chem. Abst., **91**, 107 887 a (1979).
- 137) Natterman, A. und Co., G.m.b.H. German 2 923 975 (1980); Chem. Abst., **94**, 156 739 z (1981).
- 138) Natterman, A. und Co., G.m.b.H., German 2 924 011 (1980); Chem. Abst., **94**, 156 740 t (1981).
- 139) Ces tests ont été réalisés par la Société Roussel-Uclaf.
- 140) UCB S.A., German 2 805 769 (1978); Chem. Abst., **89**, 197 313 w (1978).
- 141) GAF Co., US. 4 178 167 (1979); Chem. Abst., **92**, 128 714 c (1980).
- 142) GAF Co., US. 4 119 725 (1978); Chem. Abst., **90**, 38 784 e (1979).
- 143) V. A. Sedavkina, N. A. Morozova, V. F. Chulkov et L. K. Kubikova, Khim. Farm. Zh., **16**, 54 (1982).
- 144) GAF Co., US. 3 823 160 (1974); Chem. Abst., **81**, 135 943 c (1974).
- 145) GAF Co, German 2 114 166 (1971); Chem. Abst., **76**, 34 098 x (1972).
- 146) GAF Co., US. 3 903 110 (1975).
- 147) T. A. Mastyukova, A. E. Shipov, Z. O. Mndzoyan, S. A. Roslavitseva, Y. S. Kagan ,E. A. Ershova, P. V. Petrovskii et M. I. Kabachnik, Isv. Akad. Nauk. SSSR., Ser. Khim., **2**, 469 (1983); Chem. Abst., **99**, 22 562 f (1983).
- 148) Sakai Chemical Industry Co. Ltd., US. 3 896 149 (1975); Chem. Abst., **84**, 17 132 b (1976).
- 149) Sakai Chemical Industry Co Ltd., Japan 81 166 159 (1981); Chem. Abst., **96**, 180 993 q (1982).
- 150) Hoffmann La Roche, F. und Co. A. - G., Japan 79 117 468 (1979), Chem. Abst., **92**, 41 755 t (1980).

- 151) Hoffmann La Roche, F. und Co A. - G. , German 3 026 671 (1981); Chem. Abst., **95**, 61 978 h (1981).
- 152) Laboratorios Lafarquim S. A., Span. 423 723 (1976); Chem. Abst., **87**, 39 272 m (1977).
- 153) Laboratorios Lafarquim S. A., Span. 425 600 (1977); Chem. Abst., **87**, 68 145 e (1977).
- 154) V. Betina, The Chemistry and Biology of Antibiotics, Elsevier Pub., New York, NY, 1983 p. 158.
- 155) G. V. Bepalova, V. A. Sedavkina, V. G. Kharchenko et L. K. Kulikova, Pharm. Chem. J., **15**, 38 (1981).
- 156) A. A Ponomarev et V. A. Sedavkina, Chem Heterocyclic Comp., 598 (1969).
- 157) Cette recherche a été entreprise en collaboration avec les Laboratoires Sérobiologiques, Nancy , et le Professeur C. Lespagnol, Institut de Chimie Pharmaceutique, Lille.
- 158) Bayer A. - G., Israel 53 174 (1981); Chem. Abst., **97**, 163 492 d (1982).
- 159) P. Leroux, La Défense des Végétaux, **207**, 59 (1981).
- 160) Laboratoires Sérobiologiques, Français demandé (septembre 1983).
- 161) H. K. Hall Jr., J. Am. Chem. Soc., **80**, 6 404 (1958).
- 162) Hamari Yakuhin Kogyo K. K., Japan 79 117 463 (1979); Chem. Abst., **92**, 128 718 y (1980).
- 163) J. K. Kim et J. F. Bunnet, J. Am. Chem. Soc., **92**, 7 463 (1970).
- 164) R. A. Rossi et J. F. Bunnet, Ibid., **94** , 683 (1972).
- 165) R. A. Rossi et J. F. Bunnet, J. Org. Chem., **38**, 3 020 (1973).
- 166) GAF Co., US. 4 086 356 (1978); Chem. Abst., **89**, 109 077 u (1978).
- 167) GAF Co., US. 4 087 270 (1978); Chem. Abst., **89**, 129 391 v (1978).
- 168) T.J. Schwan, J Heterocyclic Chem., **17**, 1 359 (1980).
- 169) Davis et Perkin, J. Chem. Soc., **121**, 2 204 (1922).
- 170) T. Fujii, S. Yoshifuji et K. Yamada, Chem. Pharm. Bull., **26**, 2 071 (1978).
- 171) R. E. Benson et T. L. Cairns, J. Am. Chem. Soc., **70**, 2 115 (1948).
- 172) H. Uchita et M. Ohta, Bull. Chem. Soc., **46**, 3 612 (1973).
- 173) H. Oediger, H. J. Kabbe, F. Moeller et K. Eiter, Chem. Ber., **99**, 2 012 (1966); Chem. Abst., **65**, 7 222 f (1966) .
- 174) G. Giovanninetti, A. Chiarini, L. Garuti et A. Lucarchini, Boll. Chim. Farm., **113**, 91 (1974).

- 175) P. Caubere et J. Moreau, Bull. Soc. Chim. France, **5**, 1 986 (1970).
- 176) P. Caubere et B. Loubinoux, ibid, **7**, 2 483 (1967).
- 177) S. B. Hanna, Y. Iskander et Y. Riad, J. Chem. Soc., 217 (1961).
- 178) J. Mathieu et R. Panico, Mécanismes Réactionnels en Chimie Organique, Herman, Paris, 1972 p. 67.
- 179) T. Fujii, S. Yoshifuji, K. Mishishita, M. Mitsukuchi et K Yoshida, Chem. Pharm. Bull., **21**, 2 695 (1973).
- 180) T. Fujii, S. Yoshifuji et K. Yamada, Chem. Ind. (London), 177 (1975).
- 181) T. Fujii et S. Yoshifuji, Chem. Pharm. Bull., **27**, 1 486 (1979).
- 182) T. Fujii, M. Ohba, S. C. Pakraski et E. Ali, Hétérocycles, **12**, 1 463 (1979).
- 183) T. Fujii, S. Yoshifuji et M. Tai, Chem. Pharm. Bull., **23**, 2 094 (1975).
- 184) Beechamp Group Ltd., Britain 1 406 993 (1975); Chem. Abst., **83**, 206 557 j (1975).
- 185) J. H. Ford, J. Am. Chem. Soc., **67**, 876 (1945).
- 186) M. Friedman et J.A. Romersberger, J. Org. Chem., **1**, 154 (1968).
- 187) G. Magnus et R. Levine, J. Am. Chem. Soc., **78**, 4 127 (1956).
- 188) A. S. Howard, G.C. Gerrans, J. P. Michael, J. Org. Chem., **45**, 1 713 (1980).
- 189) J. D. Turner, Text. Res. J., **45**, 354 (1975); Chem. Abst., **83**, 29 633 h (1975).
- 190) S. Kanao et N. Nagashima, Yakugaku Zasshi, **98**, 293 (1978); Chem. Abst., **89**, 5 542 a (1978).
- 191) L. F. Fieser et M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, vol. 1, Wiley, New York, NY, 1967 p. 404.
- 192) C. E. Rehberg, Org. Syn. Col. Vol 3, 33 (1955).
- 193) K. H. Buechel et F. Korte, Ber., **95**, 2 453 (1962). Chem. Abst., **58**, 5 736 g (1963).
- 194) W. Steglich et G. Höfle, Ang. Chem. Int. Ed. Engl., **8**, 981 (1969).
- 195) Aldrichimica Acta, **9**, 32 (1976) et références citées.
- 196) R. Tull et O. Neil, J. Org. Chem., **29**, 2425 (1964).
- 197) R. L. Clarke, A. Mooradian, P. Lucas et T. J. Slauson, J. Am. Chem. Soc., **71**, 2 821 (1949).
- 198) F. Korte et H. J. Schulze - Steinem, Ber., **95**, 2 444 (1962).

- 199) B. P. Mundy, B. R. Larsen, L. F. McKenzie et G. Braden, J. Org. Chem., **37**, 1 635 (1972).
- 200) P. M. Worster, C. C. Leznoff et C. R. McArthur, ibid., **45**, 174 (1980).
- 201) G. Ramboaniaina, DEA, Université des Sciences et Techniques de Lille (1980).
- 202) B. Stolle et W. Griehl; Helv. Chim. Acta, **48**, 1 805 (1965).
- 203) H. Kiefer, Synthesis, 81 (1972).
- 204) BASF, A. - G., German 2 055 618 (1972); Chem. Abst., **77**, 61 826 k (1972).
- 205) Mitsubishi Chemical Industries Co, Ltd, Japan 72 43 549 (1972); Chem. Abst., **78**, 43 304 e (1973).
- 206) Y. Ban et M. Honda, Heterocycles, **5**, 281 (1976).
- 207) A. K. Bose, J. L. Fahey et M. S. Manhas, J. Heterocyclic Chem., **10**, 791 (1973).
- 208) A. K. Bose, W. A. Hoffman et M. S. Manhas, J. Chem. Soc., Perkin I, **21**, 2 343 (1976).
- 209) A. K. Bose, B. Ram, W. A. Hoffman, A. J. Hutchinson et M. S. Manhas, J. Heterocyclic Chem., **16**, 1 313 (1979).
- 210) Institute of Physical and Chemical Research, Japan 72 25 172 (1972); Chem. Abst., **78**, 4 258 y (1973).
- 211) M. Sakakibara et M. Matsui, Agr. Biol. Chem., **37**, 1 131 (1973).
- 212) Yamamouchi Pharmaceutical Co., Ltd., Japan 78 34 790 (1978); Chem. Abst., **89**, 43 156 k (1978).
- 213) Rohm and Haas Co., US. 2 876 234 (1959); Chem. Abst., **53**, 12 238 d (1959).
- 214) K. Ruehlman et B. Rupprich, Ann. Chem., **686**, 226 (1965); Chem. Abst., **63**, 14 895 f (1965).
- 215) C. D. Hurd et C. D. Kelso, J. Am. Chem. Soc., **62**, 1 548 (1940).
- 216) I. F. Lutsenko, Y. I. Baukov, A. S. Kostyuk, N. I. Savelyeva et V. K. Krysin, J. Organometal. Chem., **17**, 241 (1969).
- 217) Y. Yamamoto et H. Kimura, Chem. Pharm. Bull., **24**, 1 236 (1976).
- 218) Tanabe Seiyaku Co., Ltd, Japan 81 166 170 (1981); Chem. Abst., **96**, 162 530 y (1982).
- 219) I. Muramatsu, Y. Motoki, Y. Yabuuchi et H. Komachi, Chem. Lett., 1 258 (1977).
- 220) K. Torigae, Y. Motoki et I. Muramatsu, Bull. Chem. Soc., **54**, 1 263 (1981).

- 221) Sakai Chemical Industry Co., Ltd, Japan 74 14 421 (1974); Chem. Abst., **81**, 121 028 w (1974).
- 222) H. Tani, N. Oguni et T. Araki, Bull. Chem. Soc., **37**, 1 245 (1964).
- 223) Handbook of Chemistry, 51ème édition.
- 224) Aldrich Library of NMR Spectra, Composé n° 7, 65 A.
- 225) UCB, Britain 1 039 113 (1966); Chem. Abst., **65**, 12 180 a (1966).
- 226) Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd., Japan 80 153 763 (1980); Chem. Abst., **94**, 208 700 b (1981).
- 227) Mitsubishi Chemical Industries Co., Ltd, Japan 80 43 057 (1980); Chem. Abst., **93**, 220 740 b (1980).
- 228) BASF A. - G., South Afr. 69 06 693 (1970); Chem. Abst., **73**, 98 793 r (1970).
- 229) Monsanto Co., US. 3 697 252 (1972); Chem. Abst., **78**, 54 036 v (1973).
- 230) V. A. Sedavkina, V. A. Morozova, V. F. Chulkov et L. K. Kulikova, Khim. Farm. Zh., **16**, 54 (1982); Chem. Abst., **96**, 142 611 f (1982).
- 231) Geigy, J. R., A. - G., Français M. 6 066 (1968); Chem. Abst., **72**, 21 624 h (1970).
- 232) J. H. Meslin et G. Dugay, Bull. Soc. Chim. France, **7-8**, 1 200 (1976).
- 233) Nicolet et Johnson, Am. Chem. J., **49**, 204 (1913).
- 234) réf. 154 p. 117.
- 235) Ibid., p. 21.
- 236) J. B. Hendrikson, R. W. Alder, D. R. Dalton et D. G. Hey, J. Org. Chem., **34**, 2 667 (1969).
- 237) M. Shama, Tetrahedron, **25**, 2 275 (1969).
- 238) R. K. Hill, J. A. Joule et L. J. Loeffler, J. Am. Chem. Soc., **84**, 4 951 (1962).
- 239) B. Ganem, Tetrahedron lett., 4 105 (1971).
- 240) Les tests anticancéreux ont été effectués au National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, USA.
- 241) Société Nationale des Poudres et Explosifs, communication privée.
- 242) N. Kolocouris, E. Costakis, C. Romond, L. Dubreuil, J. Devos, M. Cazin, C. Brunet et J. C. Cazin, Ann. Pharm. Françaises, **39**, 201 (1981).
- 243) Teikoku Chemical Industry Co., Ltd., Japan 80 02 649 (1980); Chem. Abst., **93**, 71 543 k (1980).
- 244) Teikoku Chemical Industry Co., Ltd., Japan 80 59 162 (1980); Chem. Abst., **93**, 168 117 n (1980).

- 245) McNeil Laboratories Inc., US. 3 957 818 (1976); Chem. Abst., **85**, 108 517 t (1976).
- 246) McNeil Laboratories Inc., Japan 74 133 368 (1974); Chem. Abst., **85**, 46 375 j (1976).
- 247) Cette partie de notre travail a été réalisée en septembre et octobre 1981 dans le laboratoire du Professeur R. A. Olofson, the Pennsylvania State University, University Park, PA 16 802, U.S.A.
- 248) H. Eilingsfeld, M. Seefelder et H. Weidinger, Chem. Ber., 2 671(1963).
- 250) H. Brederock et K. Brederock, ibid., 2 278 (1961).
- 251) H. Eilingsfeld, M. Seefelder et H. Weidinger, ibid., 2 899 (1963).
- 252) V. Virmani, A. V. Murti, P. C. Jain et N. Anand, Indian J. Chem., **13**, 1 355 (1975).
- 253) M. M. Gugelchuk, D. J. Hart et Y. Tsai; J. Org. Chem., **46**, 3 671 (1981).
- 254) V. Virmani, B. B. P. Srivastava et P. C. Jain, Indian J. Chem., **15B**, 981 (1977).
- 255) V. G. Granik, A. M. Zhidkova, R. G. Glushkov, A. B. Grigor'ev, M. K. Polievktov, T. V. Vlasova et O. Anisimova, Chem. Heterocycl. Comp., 1 079 (1977).
- 256) V. A. Azimov, V. G. Granik, R. G. Glushkov et L. N. Yakhontov, ibid., 289 (1978).
- 257) V. A. Azimov, N. N. Bychikhina et L. N. Yakhontov, ibid., 1283 (1981).
- 258) K. Nakagawa, R. Konata et T. Nakata, J. Org. Chem., 1597 (1962):
- 259) M. Natsume, M. Takahashi, K. Kiuchi et H. Sugaya, Chem. Pharm. Bull., **19**, 2 648 (1971).
- 260) Y. Yamada, D. Miljkovic, P. Wehrli, B. Golding, P. Löliger, R. Keese, K. Müller et A. Eschenmoser, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., **8**, 343 (1969).
- 261) Catalogue Sadtler, composé n° 8 828.
- 262) B. S. Pedersen, S. Scheibye, N. H. Nilson et S. O. Lawesson, Bull. Soc. Chim. Belge, **87**, 223 (1978).
- 263) B. S. Pedersen, S. Scheibye, K. Clausen et S. O. Lawesson, ibid., **87**, 293 (1978).
- 264) ref. 191 p. 333.
- 265) K. Joshi, V. Aruna et N. Anand, Indian J. Chem., **11**, 1 222 (1973).
- 266) A. K. Bose, J. L. Fahey et M. S. Manhas, Tetrahedron, **30**, 3 (1974).
- 267) H. W. Pinnick et Y. H. Chang, J. Org. Chem., **43**, 4 662 (1978).

- 268) B. Dash, E. Dora et L. S. Panda, Heterocycles, **19**, 2 093 (1982).
- 269) Degussa A. - G., German 3.117 830 (1982); Chem. Abst., **98**, 143 266 a (1983).
- 270) M. D. Bachi, R. Breiman et H. Meshulam, J. Org. Chem., **48**, 1 439 (1983).
- 271) A. Kleeman, J. Martens et K. Drauz, Chem. Ztg., **105**, 266 (1981).
- 272) H. Meerwein, E. Bettenberg, H. Gold, E. Pfeil et G. Willfang, J. Prakt. Chem., **154**, 83 (1940).
- 273) H. Meerwein, G. Hinz, P. Ofmann, E. Kroning et E. Pfeil, ibid., **147**, 257 (1937).
- 274) W. Hechelhammer, German 948 973 (1956).
- 275) F. H. Suydam, W. E. Greth et N. R. Langerman, J. Org. Chem., **34**, 292 (1969).
- 276) R. Gauthier, P. Blondeau, C. Berse et D. Gravel, Can. J. Chem., **49**, 2 612 (1971).
- 277) D. J. Brown et K. Ienaga, Aust. J. Chem., **28**, 119 (1975).
- 278) R. G. Glushkov et E. S. Golovchinskaga, J. Appl. Chem. USSR., 937 (1959).
- 279) F. Hoffman La Roche und Co. , A. - G., Britain 871 235 (1961); Chem. Abst., **56**, 458 (1962).
- 280) I. N. Kiseleva, M. M. Zobocheva, V. V. Perekalin, Khim. Nauchn. Dokl., Gertsenowskie Chteniya 27ème, 38 (1974 (publ. 1975)); Chem. Abst., **86**, 55 227 k (1977).
- 281) A. Etienne et Y. Correia, Bull. Soc. Chim. France, **10**, 3 704 (1969).
- 282) J. W. Ralls et C. A. Eliger, Chem. Ind. (London), 20 (1961).
- 283) D. S. C. Black, F. W. Eastwood, R. Okraglik, A. J. Poynton, A. M. Wade et C. H. Welker, Aust. J. Chem., **25**, 1 489 (1972).
- 284) J. M. Grisor, G. P. Claxton, A. A. Carr et N. L. Wiech, J. Med. Chem., **16**, 679 (1973).
- 285) R. G. Glushkov et Y. O. Magidson, J. Gen. Chem. USSR., 1 834 (1960).
- 286) E. Bertele, H. Boos, J. D. Dunitz, F. Elsinger, A. Eschenmoser, I. Felner, H. P. Gribi, H. Gsehwend, E. F. Meyer, M. Pesaro et R. Scheffold, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., **3**, 490 (1964).
- 287) T. Oishi, M. Nagai, T. Onuma, H. Moriyama, K. Tsutae, M. Ochiai et Y. Ban, Chem. Pharm. Bull., **17**, 2 306 (1969).
- 288) B. Roth, P. Dubs, E. Götschi et A. Eschenmoser, Helv. Chim. Acta; **54**, 710 (1971).

- 289) B. Roth, R. Laube, M. Y. Tidwell et B. S. Rauckman, J. Org. Chem., **45**, 3 651 (1980).
- 290) H. Singh, A. S. Ahuja et C. S. Gandhi, J. Chem. Res. Synop., **8**, 264 (1979).
- 291) CERM, Britain 1 211 307 (1970); Chem. Abst., **74**, 141 851 w (1971).
- 292) Laboratoires Jouveinal, Francais 1 344 455 (1963); Chem. Abst., **60**, 157 77 e (1964).
- 293) S. Danishefsky, E. Berman, L. A. Clizbe et M. Hirama, J. Am. Chem. Soc., **101**, 4 385 (1979).
- 294) S. Danishefsky, J. Morris et L. A. Clizbe, Heterocycles, **15**, 1 205 (1981).
- 295) S. Danishefsky, J. Morris et L. A. Clizbe, J. Am. Chem. Soc., **103**, 1 602 (1981).
- 296) N. V. Organon, Belgian 652 209 (1964); Chem. Abst., **64**, 9 685 h (1965).
- 297) Morton - Norwich Products, Inc., US. 4 182 890 (1980); Chem. Abst., **93**, 26 280 m (1980).
- 298) Chevron Research Co., U.S. 4 203 904 (1980); Chem. Abst., **93**, 185 929 w (1980).
- 299) Chevron Research Co., Britain 2 026 472 (1980); Chem. Abst., **93**, 168 101 c (1980).
- 300) Chemie Gruenenthal G.m.b.H., German 2 329 308 (1975); Chem. Abst., **82**, 170 887 e (1975).
- 301) Stauffer Chemical Co., US. 4 138 495 (1979).
- 302) R. A. Earl, F. W. Clough et L. B. Townsend, J. Heterocyclic Chem., **15**, 1 479 (1978).
- 303) F. Korte et H. Wamhoff, Chem. Ber., **103**, 1 970 (1964).
- 304) H. Wamhoff et R. Lohmar, Synthesis, **5**, 331 (1976).
- 305) C. Just, Advances in Organic Chemistry, Vol. 9 part 1, Wiley, New York, NY, 1976 p. 225.
- 306) M. R. Chandramohan et S. Seshadri, Indian J. Chem., **11**, 1 108 (1973).
- 307) S. R. Shah et S. Seshadri, ibid., **10**, 820 (1972).
- 308) M. Mazharuddin et G. Thyagarajan, Tetrahedron Lett., **4**, 307 (1971).
- 309) O. Aki et Y. Nakagawa, Chem. Pharm. Bull., **20**, 1 325 (1972).
- 310) K. E. Schulte, J. Reish et U. Stoess, Angew Chem., **77**, 1 141 (1977).

- 311) Agripat S. A., German 1 902 842 (1969); Chem. Abst., **72**, 21 623 g (1970).
- 312) Degussa A. - G., German 3 137 377 (1983); Chem. Abst., **99**, 38 808 b (1983).
- 313) J. F. Klebe, *Advances in Organic Chemistry*, Vol. 8, E. C. Taylor, ed., Wiley, New York, NY, 1972 p. 124.
- 314) Ref. 313, p. 103-106.
- 315) J. F. Klebe, H. Finkleiner et D. M. White, J. Am. Chem. Soc., **88**, 3 390 (1966).
- 316) K. Imaki, S. Sakuyama, T. Okada, M. Toda, M. Hayashi, T. Miyamoto, A. Kawasaki et T. Okegawa, Chem. Pharm. Bull., **29**, 2 210 (1981).
- 317) Squibb, E. R. and Sons, Inc., US. 4 234 489 (1980); Chem. Abst., **94**, 103 837 y (1981).
- 318) K. Imaki, H. Niwa, S. Sukuyama, T. Okada, M. Toda et M. Hayashi, Chem. Pharm. Bull., **29**, 2 699 (1981).
- 319) Ono Pharmaceutical Co., Ltd., Japan 82 54 167 (1982); Chem. Abst., **97**, 145 279 k (1982).
- 320) C. Ressler et T. Koga, Biochim. Biophys. Acta, **242**, 473 (1971); Chem. Abst., **75**, 137 153 v (1971).
- 321) Rohm and Haas Co., US. 3 073 834 (1963); Chem. Abst., **59**, 579 c (1963).
- 322) H. J. Gleen, M. Freifelder, G. Stone, E. Hertz et J. S. Strong, J. Am. Chem. Soc., **77**, 3 080 (1955).
- 323) Rohm and Haas Co., US. 2 984 671 (1961); Chem. Abst., **55**, 25 985 b (1961).
- 324) Rohm and Haas Co., US. 3 121 093 (1964); Chem. Abst., **61**, 4 317 h (1964).
- 325) Rohm and Haas Co., US. 3 132 151 (1964); Chem. Abst., **61**, 4 318 i (1964).
- 326) J. P. Greenstein et M. Winitz, *Chemistry of the Amino Acids*, vol. 3, Wiley, New York, NY, 1961 p. 1946-7.
- 327) Z. Grzonka, Rocz. Chem., **47**, 1 401 (1973).
- 328) C. Krüger, E. G. Rochow et V. Wannagat, Chem. Ber., **96**, 2 138 (1963).
- 329) R. Calas, E. Frainet et A. Bazouin, Compt. Rend. Acad. Sci. (Paris), **254**, 2 357 (1962).
- 330) E. Frainet, A. Bazouin et R. Calas, ibid., **257**, 1 304 (1963).
- 331) R. Calas, F. Frainet et A. Bazouin, ibid., **252**, 420 (1961).

- 332) V. D. Sheludyakov, A. B. Dmitrieva, A. D. Kirilin et E. A. Chernyshev, Zh. Obshch. Khim., **53**, 706 (1983); Chem. Abst., **99**, 70 806 k (1983).
- 333) C. Ainsworth, F. Chen et Y. N. Kuo, J. Organometal. Chem., **46**, 59 (1972).
- 334) C. Ainsworth et Y. N. Kuo, ibid., **46**, 73 (1972).
- 335) H. R. Kricheldorf, Ann., **745**, 81 (1971).
- 336) M. Robba, D. Maume et J. C. Lancelot, Bull. Soc. Chim. France, **3-4**, 333 (1977).
- 337) N. N. Tsybina, B. I. Bryantsev, N. A. Loshakova, T. V. Protopova, S. G. Rosenberg et A. P. Skoldinov, J. Org. Chem. USSR, **9**, 504 (1973).
- 338) E. Rubini, M. Chorev, C. Gilon, Z. Y. Friedman, V. Wormser et Z. Selinger, Pept. Synth., Struct., Funct., Proc. Am. Pept. Symp. 7th, p. 593 (Rich, D. H. et Gross, E. Rocford (1981); Chem. Abst., **97**, 72 750 v (1982).
- 339) Y. Kosugi, H. Hamaguchi, T. Nagasaka, N. Ozawa et S. Ohki, Heterocycles, **14**, 1 245 (1980).
- 340) C. G. Willson, M. Goodman, J. Rivier et W. Vale, Pept, Proc. Am. Pept. Symp., 5th, p. 579 (Wiley, New York (1977)); Chem. Abst., **88**, 191 455 b (1978).
- 341) M. Chorev, E. Rubini, C. Gilon, V. Wormser et Z. Selinger, J. Med. Chem., **26**, 129 (1983).
- 342) P.D. Bartlett et L. H. Knox, J. Am. Chem. Soc., **61**, 3 184 (1939).
- 343) H. Gault et G. Zilberstein, Compt. Rend. Acad. Sc. (Paris); **234**, 854 (1952).
- 344) E. S. Wallis et J. F. Lane, Organic Reactions, vol. III, R. Adams Ed., Wiley, New York, NY, 1947 p. 267.
- 345) T. Iwasahi, H. Horikawa, K. Matsumoto et M. Miyoshi, J. Org. Chem., **44**, 1 552 (1979).
- 346) K. Maekawa et J. Ohtani, Agr. Biol. Chem., **40**, 791 (1976).
- 347) C. P. Yang, J. Polym. Sc., **15**, 1 239 (1977).
- 348) L. A. Cescon et A. R. Day, J. Org. Chem., **27**, 581 (1962).
- 349) W. O. Pool, H. J. Harwood et A. W. Ralston, J. Am. Chem. Soc., **59**, 178 (1937).
- 350) Takeda Chemical Industries, Ltd, Japan 72 07 372 (1972); Chem. Abst., **77**, 5 478 m (1972).
- 351) S. Bahadur et K. K. Bandey, J. Indian. Chem. Soc., **57**, 1 138 (1980).
- 352) A. E. Wilder Smith, Arzn. Forsch., **12**, 22 (1962).

- 353) Bayer, A. - G., German 1 956 508 (1971); Chem. Abst., **75**, 36 046 g (1971).
- 354) A. K. Sen Gupta, O. P. Bajaj et V. Chandra, J. Indian. Chem. Soc., **55**, 962 (1978); Chem. Abst., **90**, 72 118 a (1979).
- 355) A. K. Bhat, R. P. Bhamaria, R. A. Bellare et C. V. Deliwala, Indian J. Chem., **5**, 397 (1967); Chem. Abst., **68**, 59 501 w (1968).
- 356) Hoechst, A. - G., German 2 541 388 (1977); Chem. Abst., **87**, 23 292 g (1977).
- 357) Dow Chemical, US. 3 888 869 (1975); Chem. Abst., **83**, 114 421 g (1975).
- 358) M. H. Sha, M. Y. Mhasalkar, N. A. Varaha, R. A. Bellare et C. V. Deliwala, Indian J. Chem., **5**, 391 (1967); Chem. Abst., **68**, 105 106 w (1968).
- 359) G. Mazzone et F. Bonina, Farmaco, Ed. Sc., **33**, 438 (1978); Chem. Abst., **89**, 109 272 d (1978).
- 360) Schering, A. - G., German 2 123 023 (1972); Chem. Abst., **78**, 43 486 r (1973).
- 361) Boots Pure Drug Co., Ltd., German 2 132 618 (1972); Chem. Abst., **76**, 72 528 v (1972).
- 362) Takeda Chemical Industries, Ltd., Japan 70 28 373 (1970); Chem. Abst., **74**, 3630 u (1971).
- 363) Shell Internationale Research Maatschappij N. V., Britain 1 333 495 (1973); Chem. Abst., **80**, 37 115 u (1973).
- 364) Sankyo Co., Ltd., Japan 79 32 470 (1979); Chem. Abst., **91**, 107 982 c (1979).
- 365) Bayer, A. - G., German 1 956 510 (1971); Chem. Abst., **75**, 36 042 c (1971).
- 366) Uniroyal, Inc., Uniroyal Ltd., Can. 986 123 (1976); Chem. Abst., **85**, 33 025 v (1976).
- 367) Philagro S. A., German 2 808 842 (1978); Chem. Abst., **90**, 23 060 s (1979).
- 368) Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation, Britain 1 510 647 (1978); Chem. Abst., **90**, 6 399 s (1979).
- 369) Air Products and Chemical, Inc., US. 3 784 555 (1974); Chem. Abst., **80**, 82 996 t (1974).
- 370) N. B. Singh, H. Singh et S. Singh, J. Indian. Chem. Soc., **52**, 1200 (1975); Chem. Abst., **85**, 21 308 b (1976).
- 371) Hokko Chemical Industry Co., Ltd., Britain 1 266 542 (1972); Chem. Abst., **77**, 5 474 g (1972).
- 372) Meiji Confectionary Co., Ltd., Japan 73 00 466 (1973); Chem. Abst., **78**, 72 159 s (1973).

- 373) Mobil Oil Co., German 2 017 842 (1970); Chem. Abst., **74**, 13 158 k (1971).
- 374) I. Lalezari et A. Vahdat, J. Med. Chem., **14**, 59 (1971); Chem. Abst., **74**, 87 895 v (1971).
- 375) S. S. A. El-Dine et A. A. B. Hazaa, Pharmazie, **29**, 761 (1974); Chem. Abst., **82**, 140 023 c (1975).
- 376) Searle, G. D. and Co., US. 3 746 716 (1973); Chem. Abst., **79**, 78 813 t (1973).
- 377) I. Lalezari, A. Shafie, A. Badaly, M. M. Salini, M. A. Khoyi, F. Abtahi et M. R. Zarrindast, J. Pharm. Sc., **64**, 1 250 (1975); Chem. Abst., **83**, 178 944 n (1975).
- 378) Gulf Research and Development Co., US. 3 743 650 (1973); Chem. Abst., **79**, 92 233 k (1973).
- 379) S. Giri et H. Singh, J. Indian Chem. Soc., **49**, 175 (1972); Chem. Abst., **77**, 34 443 b (1972).
- 380) Velsicol Chemical Co., US. 3 990 882 (1976); Chem. Abst., **86**, 89 830 s (1977).
- 381) Bayer A. - G., German 2 921 141 (1980); Chem. Abst., **94**, 156 939 q (1981).
- 382) Bayer A. - G., German 2 411 288 (1975); Chem. Abst., **84**, 17 367 g (1976).
- 383) Bayer A. - G., German 2 415 056 (1975); Chem. Abst., **84**, 17 373 f (1976).
- 384) C. V. Deliwala, M. Y. Mhasalkar, M. H. Shah, S. I. Nikan et K. G. Anantanarayanan, J. Med. Chem., **14**, 260 (1971).
- 385) Wyeth, John and Brother, Ltd., US. 3 962 237 (1976); Chem. Abst., **85**, 177 432 y (1976).
- 386) Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite SPA., Austrian 336 021 (1977); Chem. Abst., 85 033 y (1977).
- 387) Merck and Co., Inc., German 2 147 882 (1972); Chem. Abst., **77**, 5 487 p (1972).
- 388) C. Derappe, R. Rips, O. Albert et M. Aourousseau, Chim. Ther., **3**, 181 (1968); Chem. Abst., **69**, 106 626 y (1968).
- 389) S. S. Tiwari et R. K. Satsangi, Curr. Sci., **47**, 839 (1978); Chem. Abst., **90**, 87 358 c (1979).
- 390) American Home Products Co., US. 3 394 143 (1968). Chem. Abst., **69**, 77 265 x (1968).
- 391) S. S. Tiwari et R. K. Satsangi, Indian J. Pharm. Sc., **40**, 187 (1978); Chem. Abst., **90**, 121 504 j (1979).

- 392) G. L. Hassert, J. W. Plutsiaka, D. Papandrianos, J. C. Burke et B. N. Craver, Toxicol. Appl. Pharmacol., **3**, 726 (1961).
- 393) G. Maffii, E. Testa et R. Fusco, Farmaco, Ed. Sc., **13**, 626 (1958).
- 394) American Home Products Co., US. 3 499 000 (1970); Chem. Abst., **72**, 132 738 t (1970).
- 395) S. Somasekhara et N. V. Upadhyaya, J. Indian Chem. Soc., **49**, 201 (1972); Chem. Abst., **77**, 34 430 v (1972).
- 396) Angelini Francesco Aziende Chimiche Riuniti, Britain 1 161 801 (1969); Chem. Abst., **71**, 112 937 h (1969).
- 397) G. Mazzone, F. Bonina, R. Arrigo, Farmaco, Ed. Sc., **35**, 31 (1980); Chem. Abst., **92**, 181 094 b (1980).
- 398) M. Vincent, J. Maillard, M. Benard et R. Jolly, Bull. Soc. Chim. France, 1 580 (1962).
- 399) Stauffer Chemical Co., US. 4 234 593 (1980); Chem. Abst., **94**, 103 362 q (1981).
- 400) Wyeth John and Brother Ltd., US. 3.813 400 (1974); Chem. Abst., **81**, 63 636 e (1974).
- 401) Miles Laboratories, Inc., US. 4 109 001 (1978); Chem. Abst., **90**, 87 472 k (1979).
- 402) P. Gold-Aubert, D. Melkonian et L. Toribio, Helv. Chim. Acta, **47**, 2 068 (1964).
- 403) G. Werber et F. Buccheri, Ann. Chim. (Rome), **57**, 936 (1967).
- 404) G. Mazzone, F. Bonina et F. Formica, Farmaco, Ed. Sc., **33**, 963 (1978); Chem. Abst., **90**, 152 086 d (1979).
- 405) A. S. Shawali et C. Parkányi, J. Heterocyclic Chem., **17**, 833 (1980).
- 406) Cette partie de notre travail a été réalisée en août 1981 dans le laboratoire du Professeur T. Fisher, Juniata College, Huntingdon, PA 16 652, USA.
- 407) T. R. Vakula et V. R. Srinivasan, Indian. J. Chem., **11**, 732 (1973).
- 408) F. H. McMillan, F. Leonard, R. I. Meltzer et J. A King, J. Am. Pharm. Assoc., Sc. Ed., **42**, 457 (1953).
- 409) Fujisawa Pharmaceutical Co., Japan 64 20 164 (1964); Chem. Abst., **62**, 11 821 d (1965).
- 410) M. P. Hutt, E. F. Elslager et L. M. Werbel, J. Heterocyclic Chem., **7**, 511 (1970).
- 411) O. P. Shwaika et T. R. Mnatsakanova, Zh. Obshch. Khim., **34**, 2 061 (1964); Chem. Abst., **61**, 8 298 f (1964).

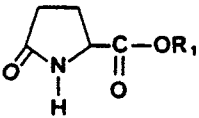
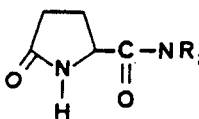
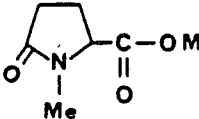
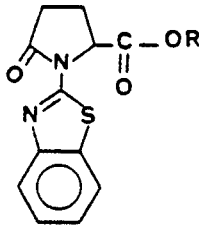
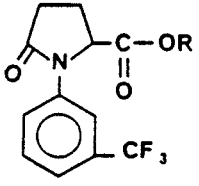
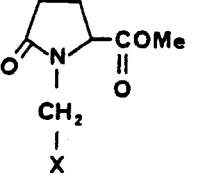
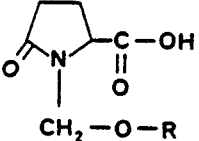
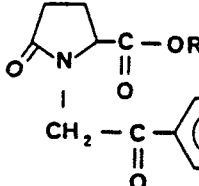
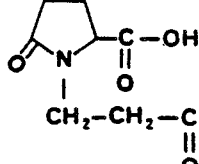
- 412) Y. A. Levin et M. S. Skorobogatova, Khim. Geterotsikl. Soedin., **6**, 1 128 (1967).
- 413) M. Robba, D. Maume et J. C. Lancelot, Bull. Soc. Chim. France, **3-4**, 333 (1977).
- 414) Hodogaya Chemical Co., Ltd., Japan 72 34 702 (1972); Chem. Abst., **78**, 16 188 p (1973).
- 415) R. Quelet et R. Milcent, Comp. Rend. Acad. Sc. Paris, **261**, 5 520 (1965).
- 416) Philagro S. A., Français 2 382 445 (1978); Chem. Abst., **91**, 74 624 g (1974).
- 417) Nissan Chemical Industries, Ltd., Japan 76 09 007 (1976); Chem. Abst., **86**, 55 451 d (1977).
- 418) T. J. Kress et S. M. Costantino, J. Heterocyclic Chem., **17**, 607 (1980).
- 419) B. Loev, M. A. Haas et F. Dowalo, Chem. Ind. (London), 973 (1968).
- 420) Sicapent, produit Merck N° 542.
- 421) P. E. Eaton, G. R. Carlson et J. T. Lee, J. Org. Chem., **38**, 4 071 (1973).
- 422) D. L. Boger, J. Org. Chem., **43**, 2 296 (1978).
- 423) Aldrich Library of Infrared Spectra, composé N° 445 B.
- 424) Référence 224, composé N° 4, 38 d.
- 425) F. Kurzer et M. Wilkinson, Chem. Reviews, **70**, 111 (1970).
- 426) K. T. Potts, ibid., **61**, 87 (1961).
- 427) A. Hetzheim et K. Möckel, Adv. Heterocycl. Chem., **7**, 183 (1966).
- 428) J. Sandström, ibid., **9**, 165 (1968).
- 429) F. Russo et M. Ghelardoni, Boll. Chim. Farm., **106**, 826 (1967).
- 430) Takeda Chemical Industries Ltd., Japan 70 24 982 (1970); Chem. Abst., **73**, 98 953 t (1970).
- 431) I. Mir, M. T. Siddiqui et A. M. Comrie, J. Chem. Soc. (c), 2 788 (1971).
- 432) Ueno Pharmaceutical Applied Research Laboratory, Japan 72 09 578 (1972); Chem. Abst., **77**, 34 527 g (1972).
- 433) A. Shafiee, I. Lalezari, M. Mirrashed et D. Nercesian, J. Heterocyclic Chem., **14**, 567 (1977).
- 434) E. Hoggarth, J. Chem. Soc., 1 160 (1949).

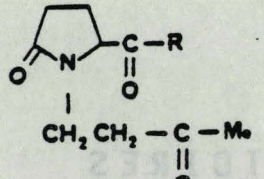
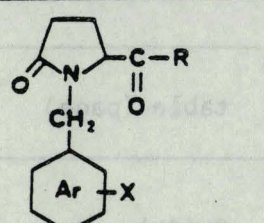
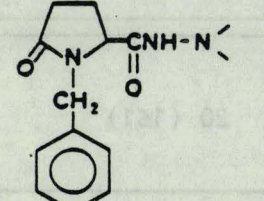
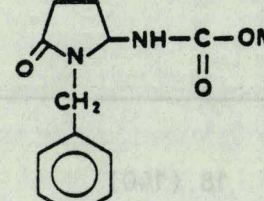
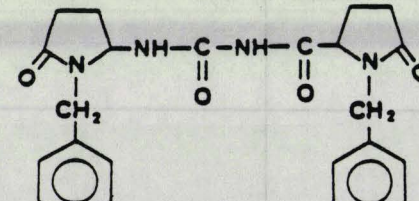
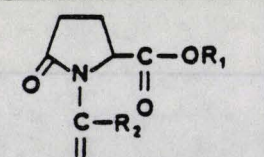
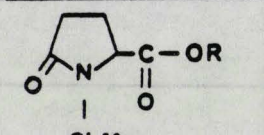
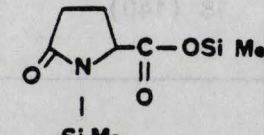
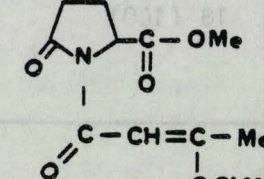
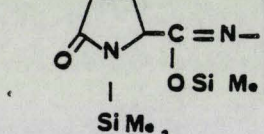
- 435) C. Ainsworth et R. G. Jones, J. Am. Chem. Soc., **75**, 4 915 (1953).
- 436) G. F. Duffin, J. D. Kendall et H. R. Waddington, J. Chem. Soc., 3 799 (1959).
- 437) M. Pesson et M. Antoine, Bull. Soc. Chim. France, **4**, 1 590 (1970).
- 438) M. Pesson, G. Polmanss et S. Dupin, Compt. Rend. Acad. Sc. Paris, **248**, 1 677 (1959).
- 439) E. Hoggarth, J. Chem. Soc., 1 918 (1949).
- 440) F. Russo et M. Ghellardoni, Boll. Chim. Farm., **108**, 128 (1969).
- 441) F. M. Menger et C. Lee, J. Org. Chem., **44**, 3 446 (1979).
- 442) R. W. Young et K. H. Wood, J. Am. Chem. Soc., **77**, 400 (1955).
- 443) C. Ainsworth, ibid., **78**, 1 636 (1956).
- 444) C. Ainsworth, ibid., **78**, 4 475 (1956).
- 445) E. Hoggarth, J. Chem. Soc., 4 811 (1952).
- 446) C. Ainsworth, J. Am. Chem. Soc., **80**, 5 201 (1958).
- 447) M. Busch, Ber., **27**, 2 507 (1894).
- 448) L. Giammanco, Atti. Accad. Sc. Lett. Art. Palermo part. 1, **26**, 313 (1965-1966) publ. 1967; Chem. Abst., **68**, 114 509 g (1968).
- 449) Dr. Karl Thomae G.m.b.H., Britain 1 053 085 (1966); Chem. Abst., **66**, 46 427 h (1967).
- 450) F. Russo et M. Ghelardoni, Boll. Chim. Farm., **105**, 911 (1966).
- 451) T. R. Mnatsakanova et O.P. Shvaika, Khim. Geterotsikl. Soedin, **2**, 212 (1969); Chem. Abst., **71**, 30 414 w (1969).
- 452) B. K. Paul et V. P. Basu, J. Indian Chem. Soc., **46**, 1 121 (1969).
- 453) T. J. Kress et S. M. Costantino, J. Heterocyclic Chem., **17**, 607 (1980).
- 454) F. Gayiu et A. Mafrodin, Bull. Soc. Chim. France, **3**, 1 010 (1967).
- 455) A. J. Blakman et J. B. Polya, J. Chem. Soc. (c), 2 403 (1970).
- 456) L. Proinov, C. Ban, M. Topirceanu et D. Diaconescu, Farmacia (Bucarest), **27**, 167 (1979).
- 457) H. L. Yale et K. Losee, J. Med. Chem., **9**, 478 (1966).
- 458) Ueno Pharmaceutical Applied Research Laboratory, Japan 70 08 230 (1970); Chem. Abst., **72**, 132 740 n (1970).
- 459) J. J. Piala et H. L. Yale, US. 3 166 566 (1965); Chem Abst., **62**, 10 444 b (1965).

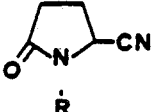
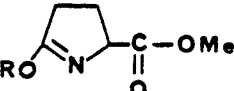
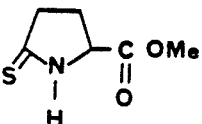
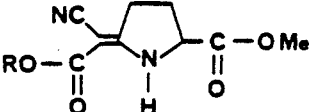
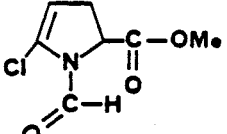
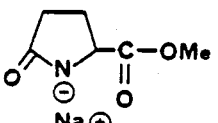
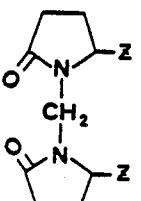
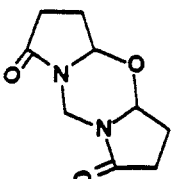
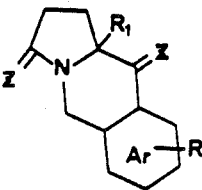
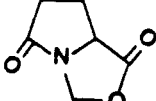
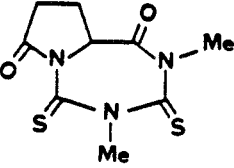
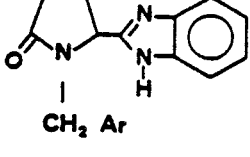
- 460) E. Hoggarth, J. Chem. Soc., 1 163 (1949).
- 461) C. Ainsworth et R. G. Jones, J. Am. Chem. Soc., **77**, 621 (1955).
- 462) E. Hoggarth, J. Chem. Soc., 614 (1950).
- 463) M. Girard, Compt. Rend. Acad. Sc. Paris, **225**, 458 (1947).
- 464) J. H. Willems et A. Vandenberghe, Bull. Soc. Chim. Belges, **75**, 358 (1966).
- 465) C. Demetrescu, Rev. Roum. Chim., **17**, 1 013 (1972).
- 466) V. B. Jigajini, S. C. Bennur, R. S. Bennur et V. V. Badiger, J. Karnatak Univ. Sc., **21**, 176 (1976).
- 467) Y. R. Rao, Indian. J. Chem., **6**, 287 (1968).
- 468) M. Pesson et S. Dupin, Compt. Rend. Acad. Sc. Paris, **252**, 3 820 (1961).
- 469) M. Pesson et S. Dupin, Bull. Soc. Chim. France, 250 (1962).
- 470) O. Turilli et M. Gandino, Ann. Chim. (Rome), **53**, 1 687 (1963).
- 471) I. Y. Postovskii et N. N. Vereshchagina, Zh. Obshch. Khim., **29**, 2 139 (1959); Chem. Abst., **54**, 9 898 c (1960).
- 472) E. J. Browne et J. B. Polya, J. Chem. Soc., 5 149 (1962).
- 473) E. J. Browne et J. B. Polya, ibid. (c), 824 (1968).
- 474) M. R. Atkinson et J. B. Polya, ibid., 141 (1954).
- 475) M. Pesson, S. Dupin et M. Antoine, Compt. Rend. Acad. Sc. Paris, **235**, 992 (1961).
- 476) M. R. Atkinson et J. B. Polya, J. Chem. Soc., 3 319 (1954).
- 477) Dnepropetrovsk Chemical Technological Institute, USSR 228 692 (1969); Chem. Abst., **71**, 70 607 t (1969).
- 478) Haco A. - G., Britain 970 840 (1964); Chem. Abst., **62**, 567 d (1965).
- 479) Y. A. Levin et M. S. Skorogogatova, Khim Geterotsikl. Soedin., **2**, 339 (1967); Chem. Abst., **67**, 100 076 f (1967).
- 480) P. Grammaticakis, Compt. Rend. Acad. Sc. Paris, (c), **271**, 75 (1970).
- 481) Delalande S. A., Français 2 244 462 (1975); Chem. Abst., **83**, 179 072 p (1975).
- 482) Pellizzari, Gazz. Chim. Ital., **39**, 535 (1909).
- 483) R. H. Herbst et J. A. Garrisson, J. Org. Chem., **18**, 872 (1953).
- 484) R. H. Wiley et A. J. Hart, ibid., **18**, 1 368 (1953).

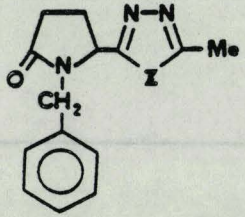
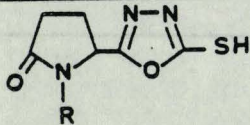
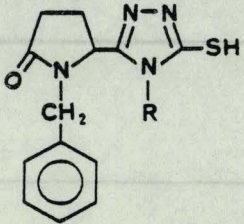
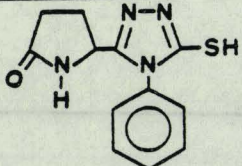
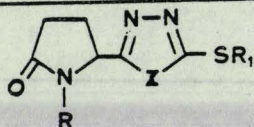
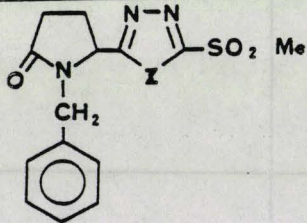
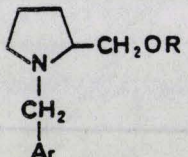
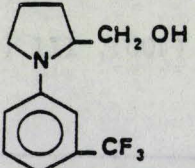
- 485) S. Kubota et M. Ohtsuka, Yakugaku Kenkyu Nempo, **9**, 11 (1960); Chem. Abst., **58**, 2 449 a (1963).
- 486) M. Khan et J. B. Polya, Rev. Latino - Amer. Quim., **3**, 119 (1972); Chem. Abst., **78**, 72 019 w (1973).
- 487) Roussel - Uclaf, Belgian 890 035 (1982); Chem. Abst., **97**, 92 286 b (1982).
- 488) V. N. Artemov et O.P. Shvaika, Khim. Geterotsikl. Soedin., **7**, 905 (1971); Chem. Abst., **76**, 140 741 m (1972).
- 489) L. Giammanco, Atti. Acad. Sc., Lett. Arti. Palermo, part. 1, **33**, 235 (1973) publ. 1974; Chem. Abst., **83**, 97 228 e (1975).
- 490) W. R. Sherman et A. Von Esh, J. Org. Chem., **27**, 3 472 (1962).
- 491) E. W. Garbisch, J. Chem. Ed., **45**, 311 (1968).
- 492) K. Mislow, M. A. W. Glass, H.B. Hopps, E. Simon et G. H. Wahl, J. Am. Chem. Soc., **86**, 1 710 (1964).
- 493) L. M. Jackman et S. Sternhell, International Series in Organic Chemistry, Vol. 10: Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry 2nd ed., Pergamon Press Ltd., Oxford, 1978 p. 277.
- 494) Silverstein, Bassler et Morrell, Spectrometric Identification of Organic Compounds, 4th ed., Wiley, New York, NY, 1981 p. 175.
- 495) K. Itoh, S. Sakai et Y. Ishii, J. Org. Chem., **31**, 3 948 (1966).
- 496) référence 493 p. 181.
- 497) H. H. Jaffe et M. Orchin, Theory and Application of Ultraviolet Spectroscopy, Wiley, New York, NY, 1964 p. 430.
- 498) Richter, Gedeon, Vegyeszeti GYARA RT., German, 2 243 143 (1973); Chem. Abst., **79**, 18 602 p (1973).
- 499) Cassella Farbwerke Mainkur A. - G., S. African 69 00 365 (1969); Chem. Abst., **72**, 100 516 c (1970).
- 500) référence 493 p. 236.
- 501) référence 493 p. 184-185.
- 502) M. Vitores, B. Clin et B. Lemanceau, J. Chim. Phys., **70**, 746 (1973).
- 503) référence 493 p. 377.

LISTE DES PRINCIPAUX MODES OPERATOIRES

FORMULE	page	table (page)
	12, 13	2 (14)
	NR ₂ = NR ₂ , NH-NR ₂ 15, 16, 164, 203	20 (161)
	123	
	R = H, Me 38, 147	18 (140)
	R = H, Et 44, 148	18 (140)
	X = O-R, NR ₂ Cl 67 à 69 68	
	R = H, Me 67, 146	18 (140)
	R = H, Et 46, 146	18 (140)
	49	18 (140)

 <p>R = O-R, NR₂</p>	<p>50, 147, 162</p>	<p>18 (140), 20 (161)</p>
 <p>R = NR₂ ∅ OH O-R Cl</p>	<p>34, 71, 163 101 34, 170 33, 57 101</p>	<p>III (32), 20 (161) II (100) II (31), III (32) 18 (140) I (30), III (32)</p>
 <p>-N< = NH₂, NR₂</p>	<p>164, 165, 188</p>	<p>20 (161)</p>
	<p>168</p>	
	<p>168</p>	<p>20 (161)</p>
 <p>R₁ = R H</p>	<p>83, 84, 85, 86, 136 150</p>	<p>10 (80) 19 (144)</p>
 <p>R = R₁ H</p>	<p>83 148</p>	<p>9 (78) 18 (140)</p>
	<p>148</p>	<p>9 (78)</p>
	<p>86</p>	
	<p>156</p>	

	<p>R = H Si-Me₃ CH₂-\emptyset³ CO-R</p>	<p>157 156 34 157, 158</p>	
	<p>R = Me, Et</p>	<p>33, 123, 124</p>	
		<p>123</p>	
		<p>124, 125</p>	
		<p>136</p>	
		<p>33, 38, 87, 94</p>	
	<p>Z = CO-R, NH₂, O-R</p>	<p>109 à 111</p>	
		<p>111</p>	
	<p>Z = H, OH; H₂; O</p>	<p>101 à 103</p>	<p>I (100), III (101)</p>
		<p>69</p>	
		<p>94</p>	
		<p>171, 172</p>	

 <p>Z = O, N-\emptyset</p>	<p>181 à 202</p>	
 <p>R = H, CH₂-\emptyset</p>	<p>186, 187</p>	
 <p>R = H, Me, \emptyset</p>	<p>187, 189, 190</p>	
	<p>189, 202</p>	
 <p>R = H, CH₂-\emptyset Z = O, N-R</p>	<p>194 à 197</p>	
 <p>Z = O, N-R</p>	<p>198</p>	
 <p>R = H, CO-R</p>	<p>35, 130</p>	
	<p>130</p>	

TABLEAUX DES RENDEMENTS ET DES PROPRIETES PHYSIQUES.

Tableau 2	Propriétés physiques des esters pyroglutamiques.	p. 10
Table I	N-(arylméthyl) pyroglutamates de méthyle.....	p. 30
Tableau 9	Propriétés physiques des esters N-triméthylsilyl pyroglutamiques.....	p. 78
Tableau 10	Propriétés physiques des esters N-acyl pyroglutamiques.....	p. 80
Table I	Rendements et propriétés physiques des indolizines diones.....	p. 100
Table II	Rendements et propriétés physiques des benzyl-1 benzoyl-5 pyrrolidinones-2.....	p. 100
Table III	Rendements et propriétés physiques des dérivés de la benzo(f) indolizine.....	p. 101
Tableau 14	Spectres rmn de la N-méthyl cyanométhylène-2 pyrrolidine.....	p. 118
Tableau 16	Propriétés physiques des prolinols N-substitués.	p. 128
Tableau 18	Propriétés physiques des acides N-alkyl et N-aryl pyroglutamiques.....	p. 140
Tableau 19	Propriétés physiques des acides N-acyl pyroglutamiques.....	p. 144
Tableau 20	Propriétés physiques des amides pyroglutamiques.	p. 161
Tableau 24	Cyclisation du (N-benzyl pyroglutamoyl)-1 acétyl-2 hydrazine.....	p. 179
Tableau 25	Alkylation des azoles thiones.....	p. 192
Tableau 26	Spectres uv et rmn de quelques dérivés pyroglutamiques.....	p. 210

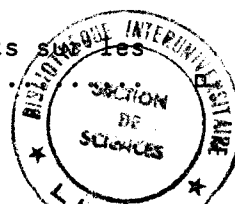
TABLEAUX DES PROPRIETES PHARMACEUTIQUES ET PHYTOSANITAIRES

Dérivés de l'acide pyroglutamique

Tableau 1	Propriétés pharmaceutiques de dérivés pyroglutamiques.....	p. 6
Tableau A	Propriétés pharmaceutiques d'esters et acides N-aryl et N-arylméthyl pyroglutamiques.....	p. 20
Tableau 6	Propriétés antifongiques de dérivés pyroglutamiques N- substitués par une chaîne $\text{CH}_2\text{-Z-R}$	p. 24
Tableau 12	Propriétés pharmaceutiques de dérivés du dioxo-(3,10) benzo-(f) indolizine.....	p. 97
Tableau 13	Activités antifongiques de dérivés de l'acide méthylène bis pyroglutamique.....	p. 105

Autres composés

Tableau 3	Propriétés pharmaceutiques et phytosanitaires de N-aryl et N-arylméthyl lactames.....	p. 19
Tableau 4	Propriétés pharmaceutiques de lactames N-substitués par une chaîne $-(\text{CH}_2)_n\text{-C-R}$	p. 21
Tableau 5	Propriétés pharmaceutiques et phytosanitaires de lactames N- substitués par une chaîne $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z-R}$	p. 23
Tableau 7	Propriétés pharmaceutiques de N-acyl lactames..	p. 25
Tableau 8	Exemples de N-acyl aminoesters antifongiques...	p. 26
Tableau 11	Propriétés pharmaceutiques et phytosanitaires de N-carbamoyl lactames.....	p. 90
Tableau 15	Propriétés pharmaceutiques de quelques aminoalcools.....	p. 126
Tableau 17	Propriétés pharmaceutiques et phytosanitaires de lactames substitués en position 3.....	p. 132
Tableau 21	Exemples de benzimidazoles antifongiques.....	p. 169
Tableau 22	Exemples d'azoles ayant des propriétés dans le domaine phytosanitaire.....	p. 174
Tableau 23	Influence de la nature des substituants sur les propriétés des thiadiazoles.....	175



RESUME

La synthèse, la réactivité et quelques propriétés pharmaceutiques et phytosanitaires de la structure pyroglutamique ont été étudiées.

Les principaux résultats obtenus concernent en particulier :

- les composés N - silyl, N - alkyl, N - aryl, N - arylméthyl et N - acyl pyroglutamiques, et les produits obtenus par cyclisation de certains de ces dérivés :
 - pyrrolidino triazépine
 - pyrrolidino oxazolidine
 - benzo indolizine
 - dicyclopentaoxadiazine
- les pyrrolidinone - 2 yl - 5 azoles
- une nouvelle réaction de décarboxyéthylation des èneamino esters
- une nouvelle méthode générale de synthèse de nitriles, utilisant les bistriméthylsilylamides

MOTS CLEFS : Acide pyroglutamique lactames
 nitriles bistriméthylsilyl amides
 oxadiazoles triazoles
 triazépine oxazolidine
 indolizine oxadiazine