

50376
1986
141

50376
1986
141

UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE FLANDRES - ARTOIS

N° d'ordre 692

THESE

présentée par

Didier BARBRY

pour obtenir le grade de

DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

**SYNTHESE ET ETUDE STRUCTURALE
DE THIAZOLIDINES SUBSTITUEES SUR
LES POSITIONS 2, 4 OU 5**

soutenu le 12 Juillet 1986 devant la commission d'examen :

<u>Rapporteurs :</u>	Mr COUTURIER,	<i>Professeur à l'Université de Lille</i>
	Mr ANTEUNIS,	<i>Professeur à l'Université de Gand</i>
	Mr DELHAYE,	<i>Directeur d'Institut CNRS</i>
<u>Examineurs :</u>	Mr FOURNET	<i>Professeur à l'Université de Lille</i>
	Mr BAERT,	<i>Maitre de recherches au CNRS</i>
	Mr CROZET,	<i>Chargé de recherches au CNRS</i>
	Mr HASIAK,	<i>Maitre-Assistant à l'Université de Lille</i>
	Mr RICART,	<i>Université de Lille</i>



*A la mémoire de mon père,
A la mémoire de mon frère José,*

A ma mère,

A ma femme,

A ma fille,

A ma famille,

A ma belle-famille,

En témoignage de ma profonde affection .

En Hommage à Charles GLACET,

***qui fut Professeur à l' Université et
mon premier directeur de recherches .***

Ce travail a été réalisé dans le laboratoire de Synthèse Organique de l'Université des Sciences et Techniques de Lille - Flandres Artois .

Je suis heureux de remercier Monsieur le Professeur COUTURIER de m'avoir accueilli dans son laboratoire . Ses conseils m'ont été précieux et je lui suis reconnaissant de la confiance qu'il m'a toujours témoignée .

Je remercie vivement Monsieur ANTEUNIS , Professeur à l'Université de Gand , et Monsieur DELHAYE , Directeur d'Institut CNRS de l'honneur qu'ils me font en acceptant de juger ce travail .

Je remercie également Monsieur FOURNET , Professeur à l'Université de Lille , de sa présence dans ce jury .

J'adresse mes sincères remerciements à Monsieur BAERT , Maître de recherches au CNRS, pour l'étude cristallographique qu'il a réalisée .

Je remercie Monsieur CROZET de s'être déplacé de Marseille pour juger ce travail ainsi que Messieurs HASIAK et RICART pour leur participation à ce jury .

Au moment où cette étude a été abordée, l'Université n'était pas pourvue de spectromètre de RMN opérant à champ élevé . Je tiens à remercier les personnes qui ont contribué à ce travail en me facilitant l'accès à ce type d'appareil .

Mes remerciements vont également au personnel du Service Commun de Mesures pour leur aide technique ainsi qu'à Mesdames RICART et SAINLEGER pour le soin qu'elles ont apporté à la dactylographie et à l'impression du manuscrit .

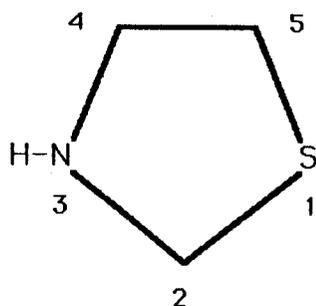
SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
1. SYNTHÈSE DE THIAZOLIDINES.....	3
1.1. Principales voies d'accès (bibliographie).....	4
1.2. Préparation de thiazolidines substituées en 2,4 et 5.....	6
1.3. Synthèse des matières premières.....	12
1.4. Préparation de la diméthyl-2,4 thiazolidine (^{13}C -2).....	16
2. STRUCTURE DES THIAZOLIDINES EN SOLUTION - ETUDE RMN.....	18
2.1. Analyse conformationnelle des hétérocycles saturés pentagonaux (bibliographie).....	19
2.2. Tautomérie cycle - chaîne.....	22
2.3. Etude RMN ^1H	24
2.4. Etude RMN ^{13}C	52
2.5. Etude RMN ^{15}N	64
3. STRUCTURE DE LA PHÉNYL-2 THIAZOLIDINE A L'ÉTAT SOLIDE (ETUDE RX) ET EN SOLUTION (ETUDE RMN).....	69
3.1. Etude de la phényl-2 thiazolidine à l'état solide.....	70
3.2. Etude de la phényl-2 thiazolidine en solution.....	75

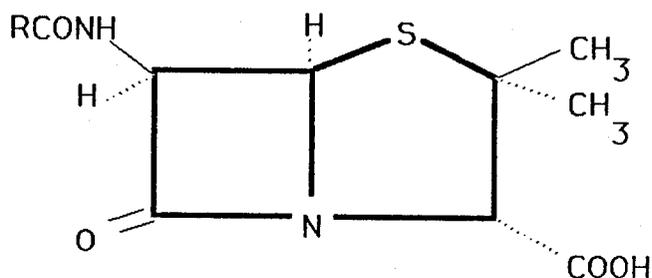
4. L'EFFET ANOMERE ET SES CONSEQUENCES SUR LA STRUCTURE MOLECULAIRE DE LA THIAZOLIDINE.....	81
4.1. L'effet anomère.....	82
4.2. Conformation de la thiazolidine.....	87
 C O N C L U S I O N.....	 88
 P A R T I E E X P E R I M E N T A L E.....	 90
 A N N E X E : SPECTROMETRIE DE MASSE DES THIAZOLIDINES.....	 112
 B I B L I O G R A P H I E.....	 133

INTRODUCTION

La thiazolidine 1 occupe une place importante parmi les systèmes hétérocycliques intervenant en biologie et en médecine. Le cycle thiazolidinique se rencontre dans certaines substances naturelles dont les plus connues sont les pénicillines ; leurs propriétés antibactériennes ont suscité de nombreuses recherches au niveau de leur synthèse, leur structure et leur



THIAZOLIDINE 1



PENICILLINE

activité pharmacodynamique¹. De nombreuses thiazolidines sont douées de propriétés radioprotectrices, notamment lorsqu'elles portent un groupement aromatique sur la position 2². L'hétérocycle intervient in vivo lors de la réaction réversible de la cystéine avec des aldéhydes endogènes comme le pyridoxal^{3a} ; il est également impliqué comme inhibiteur de réticulation du collagène^{3b}. Certains dérivés de la thiazolidine ont trouvé des applications industrielles dans la chimie des colorants et en photographie.

L'analyse conformationnelle de composés, obtenus dans notre laboratoire, où la thiazolidine est engagée dans une structure bicyclique⁴, nous a incité à étudier l'hétérocycle fondamental.

Nous avons donc synthétisé une série de thiazolidines diversement substituées (1^o partie) ; les sites de certains dérivés ont été isotopiquement enrichis (¹³C) afin d'en faciliter l'étude structurale ; celle-ci a été appréhendée en solution à l'aide de la résonance magnétique nucléaire (¹H, ¹³C, ¹⁵N) ; nous avons notamment cherché à déterminer la disposition préférentielle des différents substituants de la thiazolidine (2^o partie) ; puis nous avons comparé la structure de la phényl-2 thiazolidine en solution et à l'état cristallin (3^o partie) ; l'essentiel de ces résultats sont discutés dans la 4^o partie .

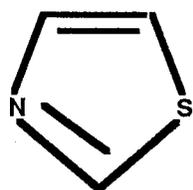
PREMIERE PARTIE :
SYNTHESE DE THIAZOLIDINES

1. 1. P R I N C I P A L E S V O I E S D ' A C C E S (B I B L I O G R A P H I E) :

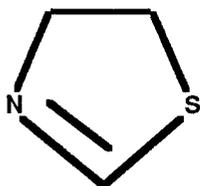
Nous résumons les principales méthodes de synthèse des thiazolidines⁵ en nous limitant aux composés non substitués à l'azote.

1.1.1. REDUCTION D'HOMOLOGUES INSATURES :

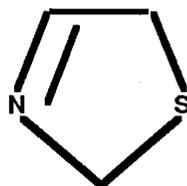
Les thiazoles comme les Δ -2 et Δ -4 thiazolines ne sont réductibles par le borohydrure de sodium qu'après quaternisation, ce qui conduit aux thiazolidines N-alkylées⁶.



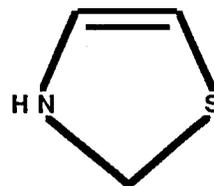
THIAZOLE



Δ 2 THIAZOLINE



Δ 3 THIAZOLINE

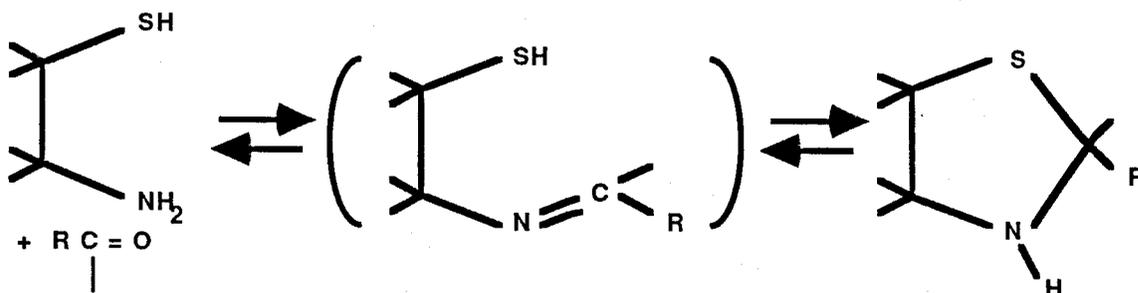


Δ 4 THIAZOLINE

Notons que la réduction est possible au moyen d'acide formique⁷ pour les N-alkyl Δ -4 thiazolines, et à l'aide de l'amalgame d'aluminium pour les Δ -2 thiazolines⁸.

1.1.2. HETEROCYCLISATION DE STRUCTURES OUVERTES :

La condensation d'un β -aminothiol sur un dérivé carbonylé constitue la méthode la plus générale de synthèse des thiazolidines^{1,5a} :

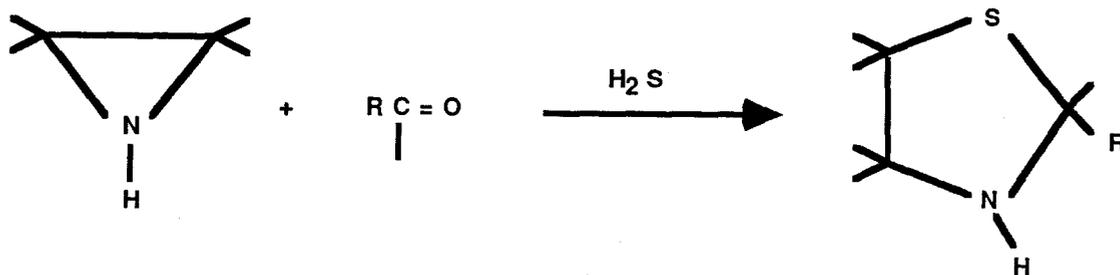


De nombreux dérivés ont été obtenus par cette méthode. Les possibilités mécanistiques sont nombreuses : l'existence d'une forme ouverte de type imine en équilibre avec l'hétérocycle d'une part, l'aminothiols et le dérivé carbonyle d'autre part semble la plus probable⁹.

L'hétérocyclisation radicalaire intramoléculaire de N-allyl amino-éthanethiols constitue une autre voie d'accès à des thiazolidines plus complexes¹⁰.

1.1.3. METHODE DE BESTIAN¹¹ :

Le procédé consiste à faire réagir une aziridine avec un dérivé carbonyle puis à saturer le mélange par l'hydrogène sulfuré :

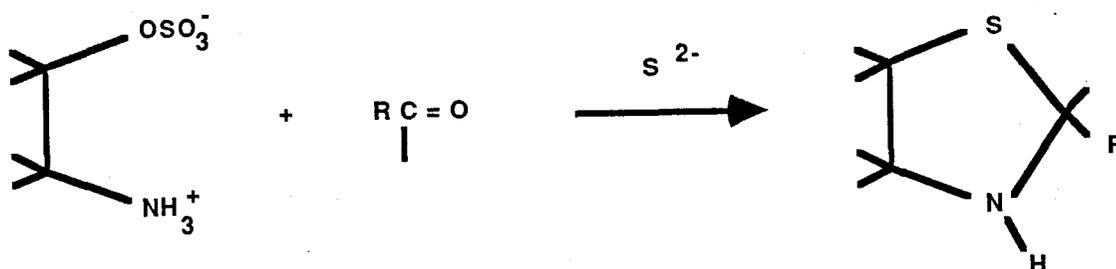


L'étude de cette réaction⁹ a montré que l'ouverture du cycle à 3 chaînons est régiosélective et conduit aux thiazolidines substituées en 4 si l'aziridine est alkylée en position 2. Les mécanismes possibles de cette réaction seront évoqués ultérieurement.

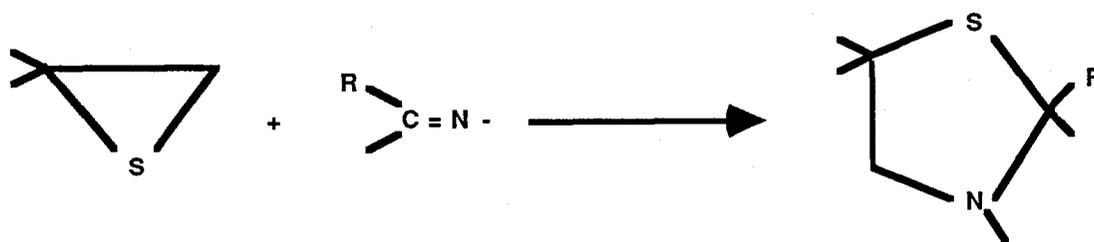
Si le soufre remplace l'hydrogène sulfuré, il se forme un mélange de thiazolidine et de dihydro-5,6 thiazine¹².

1.1.4. AUTRES METHODES :

La condensation d'un aldéhyde avec un hydrogénosulfate d'amino-alcool-1,2 en présence d'un donneur d'ion sulfure a été décrite dans un brevet récent¹³.



La réaction des thiiranes sur les imines^{14a} a été mise à profit pour préparer des thiazolidines N-alkylées :



1. 2. PREPARATION DE THIAZOLIDINES SUBSTITUEES EN 2, 4 et 5 (Schéma 1) :

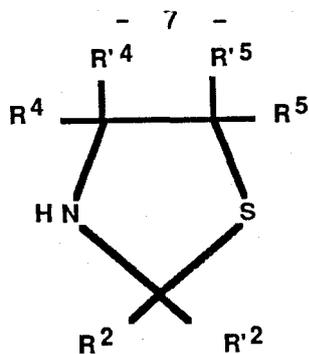
Nous avons défini 4 classes parmi les composés que nous avons préparés :

Les dérivés 1 où les groupements R représentent un hydrogène ou un méthyle.

Les dérivés 2 où un des groupements R est l'isopropyle, les autres sont des hydrogènes ou des méthyles.

Les dérivés 3 où un des groupements R est le tertio-butyle, les autres sont des hydrogènes ou des méthyles.

Les dérivés 4 où un des groupements R est le phényle, les autres sont des hydrogènes ou des méthyles.



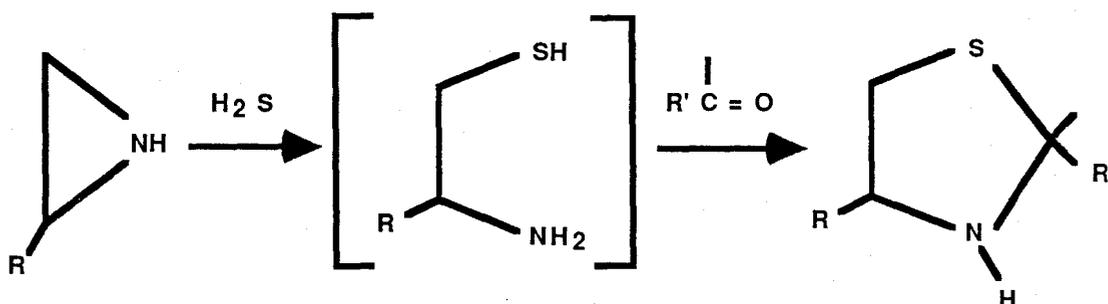
	R ²	R' ²	R ⁴	R' ⁴	R ⁵	R' ⁵
<u>1</u>	H	H	H	H	H	H
<u>1a</u>	CH ₃	H	H	H	H	H
<u>1b</u>	H	H	CH ₃	H	H	H
<u>1c</u>	H	H	H	H	CH ₃	H
<u>1d</u>	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H
<u>1e</u>	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H
<u>1f</u>	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃
<u>1g</u> et <u>1h</u>	CH ₃	H	CH ₃	H	H	H
<u>1i</u> et <u>1j</u>	CH ₃	H	H	H	CH ₃	H
<u>1k</u> et <u>1l</u>	H	H	CH ₃	H	CH ₃	H
<u>1m</u>	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H
<u>1n</u>	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₃
<u>1o</u>	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H
<u>1p</u>	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	H
<u>2b</u>	H	H	iPr	H	H	H
<u>2c</u>	H	H	H	H	iPr	H
<u>2'g</u> et <u>2'h</u>	CH ₃	H	iPr	H	H	H
<u>3b</u>	H	H	tBu	H	H	H
<u>3g</u> et <u>3h</u>	tBu	H	CH ₃	H	H	H
<u>3i</u> et <u>3j</u>	tBu	H	H	H	CH ₃	H
<u>3'g</u> et <u>3'h</u>	CH ₃	H	tBu	H	H	H
<u>4a</u>	∅	H	H	H	H	H
<u>4b</u>	H	H	∅	H	H	H
<u>4c</u>	H	H	H	H	∅	H
<u>4g</u> et <u>4h</u>	∅	H	CH ₃	H	H	H
<u>4i</u> et <u>4j</u>	∅	H	H	H	CH ₃	H
<u>4'g</u> et <u>4'h</u>	CH ₃	H	∅	H	H	H
<u>4'i</u> et <u>4'j</u>	CH ₃	H	H	H	∅	H



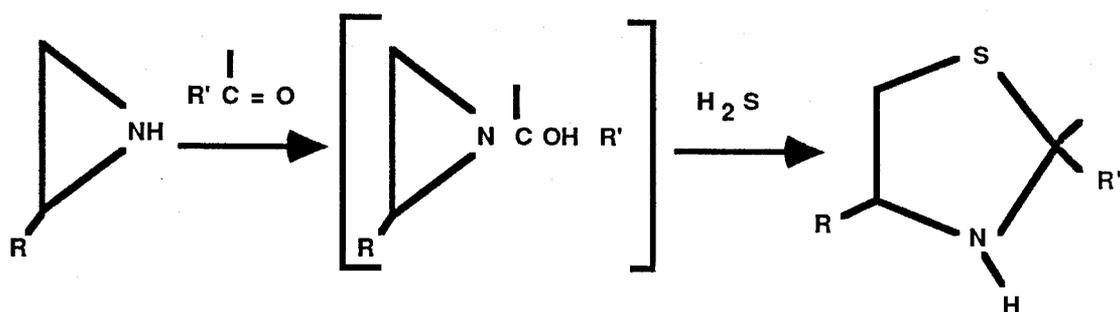
La méthode de BESTIAN (1.1.3) nous a permis d'obtenir les dérivés alkylés en position-4. Le protocole expérimental ne pose pas de difficultés majeures ; les thiazolidines obtenues par cette voie sont faciles à purifier. La réaction est régiospécifique avec les alkyl-2 aziridines (méthyl, isopropyl, tertibutyl et diméthyl) ; par contre, avec la phényl-2 aziridine, nous avons obtenu un mélange de thiazolidines alkylées en 4 et 5, cette dernière étant nettement majoritaire. Il semble que ce soit le seul exemple connu jusqu'à présent où l'ouverture d'une aziridine dans une réaction de BESTIAN ne donne pas le produit "normalement" attendu.

Lors de la condensation d'une aziridine et d'un dérivé carbonylé en présence d'hydrogène sulfuré, les mécanismes suivants peuvent intervenir :

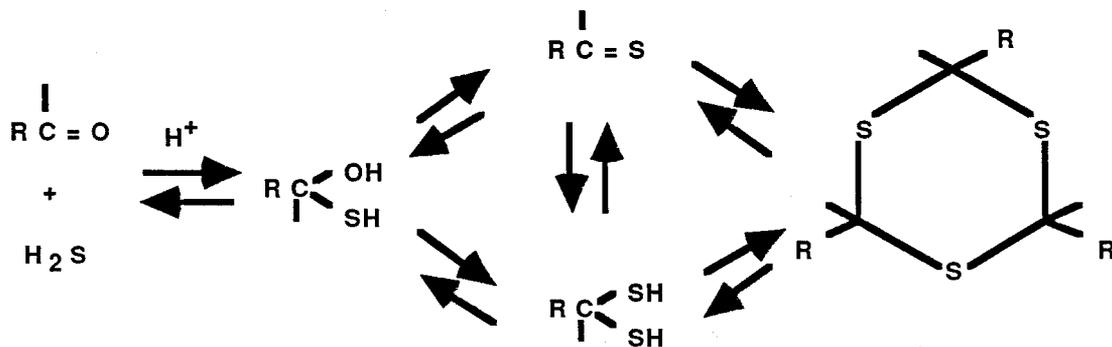
- 1/ La formation d'un aminothiols suivie d'une hétérocyclisation avec le dérivé carbonylé. Le fait que l'on puisse, dans certains cas, récupérer l'aminothiols en fin de réaction, constitue un argument en faveur de ce processus. Il faudrait alors admettre que le dérivé carbonylé présent dans le milieu (il y est introduit avant H_2S) ne réagit pas avec l'aziridine ou réagit plus lentement que H_2S ou encore réagit avec l'aziridine de façon réversible.



- 2/ La formation d'une N-hydroxyméthylène aziridine, évoluant vers la thiazolidine par action d' H_2S . La réaction d'une aziridine avec un dérivé carbonylé est en général exothermique et le composé intermédiaire peut parfois être isolé.



3/ Un milieu fortement acide est nécessaire à la réaction d'un dérivé carbonyle avec H_2S : le composé d'addition est en général très peu stable. Il évolue vers un dérivé thiocarbonylé qui se trimérise en trithiane^{14b} ou en gemdithiol dans le cas des cétones si la température est suffisamment basse^{14c} (-50°). Ce ne sont pas les conditions dans lesquelles s'opère la réaction de BESTIAN, de tels intermédiaires sont donc peu vraisemblables.



L'étude de cette réaction⁹ a conduit aux conclusions suivantes :

Le premier mécanisme intervient de façon importante lorsque le dérivé carbonyle est peu réactif (acétone par exemple où la récupération d'aminothiols est conséquente). Lorsque l'aziridine est opposée au formaldéhyde ou à l'acétaldéhyde, dérivés carbonyles très réactifs, le deuxième mécanisme doit être prépondérant sans exclure le premier : en effet, on ne récupère pas d'aminothiols et le fait d'inverser l'ordre d'addition des réactifs pour favoriser le premier mécanisme, abaisse le rendement de la réaction. L'obtention de thiazolidines alkylées en position 4 impose une attaque de

l'hydrogène sulfuré sur le carbone le moins encombré du cycle aziridine, orientation qui se justifie par un mécanisme bimoléculaire. Enfin, ces condensations s'opèrent en milieu neutre ; à pH acide, elles ne permettent plus d'accéder aux thiazolidines.

Nous n'avons pas noté la présence d'aminothiols aux côtés des thiazolidines arylées en 4 et 5 lors de la réaction de la phényl-2 aziridine sur le formaldéhyde ou l'acétaldéhyde. La plupart des réactions sur les aziridines asymétriquement C-substituées trouvent une explication¹⁶ si l'on considère l'aziridine constituée d'un carbone sensible aux attaques SN_1 et d'un autre carbone sensible aux attaques SN_2 : l'orientation de l'ouverture d'un tel composé dépend de la nucléophilie du réactif (qui augmente le caractère SN_2) et de la polarité du milieu (qui augmente le caractère SN_1). Dans le cas de la phényl-2 aziridine, le substrat seul a changé, toutes ces réactions ayant été menées dans les mêmes conditions opératoires. La structure de la phényl-2 aziridine a été étudiée¹⁵. Il semblerait qu'au niveau de la réactivité, elle s'apparente aux aziridines "activées" (portant sur l'azote un groupement électroattracteur) qui sont connues pour se prêter plus facilement aux ouvertures du cycle par des processus SN_1 que leurs homologues non substitués à l'azote.

La réaction de BESTIAN a permis la préparation des composés suivants : 1b, 1e, 1g et 1h, 1k et 1l, 1m, 1o, 2b, 2'g et 2'h, 3b, 3g et 3h, 3'g et 3'h, 4b et 4c, 4g et 4h, 4'g et 4'h avec 4'i et 4'j.

La synthèse des autres dérivés est réalisée en condensant l'aminotriol et le dérivé carbonyle convenables (1.1.2). L'hétérocyclisation est aisée, même si l'aminotriol se trouve à l'état d'halohydrate, forme sous laquelle ces composés sont commercialisés ou obtenus par synthèse. La libération de la fonction amine constitue l'étape délicate de ce type de synthèse : ce traitement peut s'opérer avant ou après la condensation avec le dérivé carbonyle, c'est à dire sur l'aminotriol ou sur la thiazolidine. Dans les deux cas, les amines libres présentent une forte sensibilité au milieu alcalin et risquent une décomposition partielle. Pour des raisons pratiques, nous avons opté pour la seconde solution (les thiazolidines sont plus aisément purifiables que les aminotriols) bien que le bilan de cette transformation ne soit jamais satisfaisant quel que soit le procédé utilisé⁹.

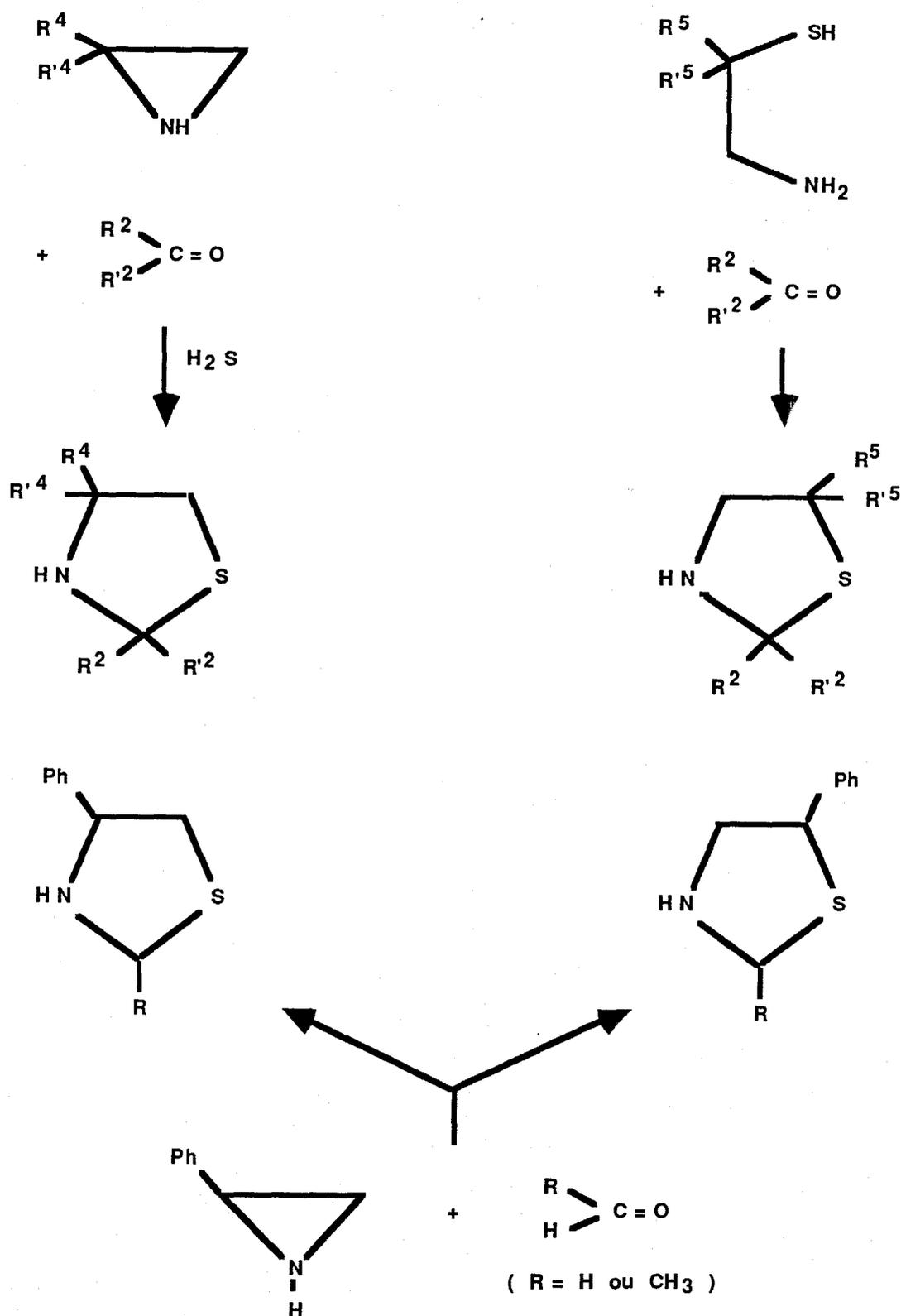


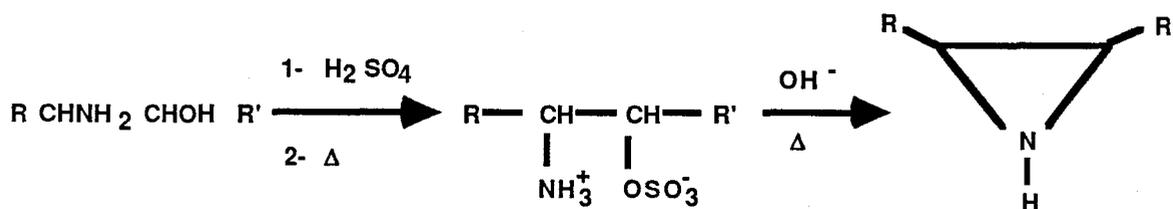
Schéma 1 - Préparation des thiazolidines substituées en 2,4,5 .

1.3. SYNTHÈSE DES MATIÈRES PREMIÈRES

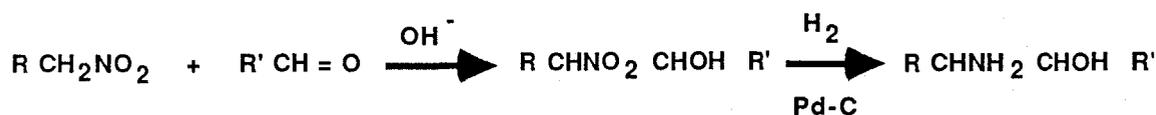
1.3.1. AZIRIDINES :

La méthyl-2 et la diméthyl-2,2 aziridines sont des produits commerciaux.

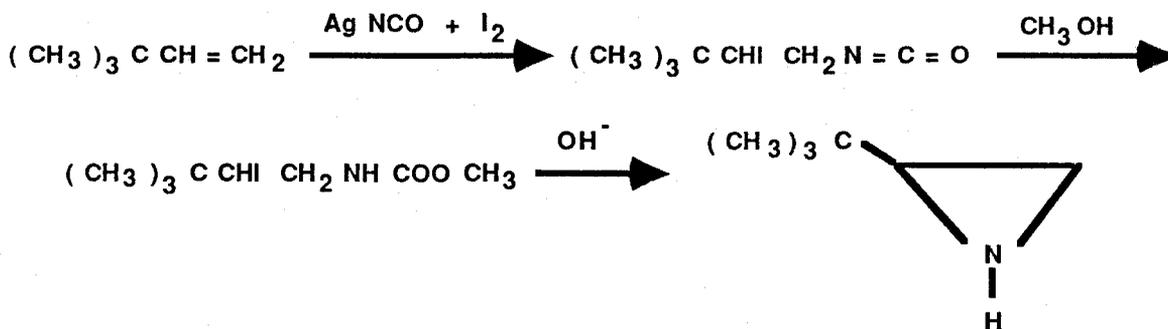
L'isopropyl-2, la phényl-2 et la diméthyl-2,3 aziridines sont obtenus par la méthode de WENKER¹⁷ qui utilise comme produit de départ un aminoalcool-1,2 ; ce dérivé, transformé en hydrogénosulfate, perd une molécule d'eau par chauffage pour donner un zwitterion qui se cyclise en milieu alcalin.



Les aminoalcools proviennent de la réduction des dérivés nitrés correspondants ; ces derniers résultent de la condensation en milieu alcalin d'un aldéhyde et d'un nitroalcane :



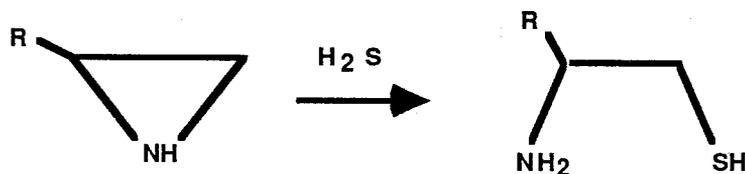
La tertibutyl-2 aziridine a été préparée par la méthode d'HASSNER¹⁸ d'addition de pseudohalogène (isocyanate d'iode) à un alcène ; le passage au carbamate suivi d'un traitement alcalin procure l'aziridine :



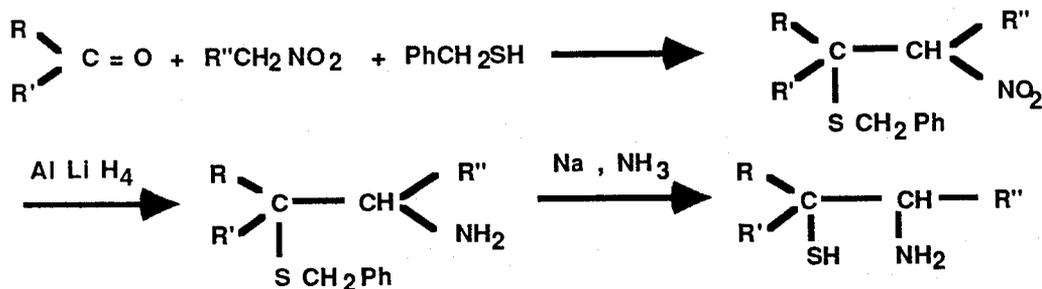
La première étape de ce processus évolue par une attaque de l'anion isocyanate sur un cation iodonium ; l'ouverture de ce dernier se fait préférentiellement du côté du carbone dont la charge partielle ainsi créée est le mieux stabilisée sauf si le substituant est volumineux.

1.3.2. AMINOTHIOLS-1,2 :

Il existe de nombreuses méthodes de préparation de ces dérivés. Rappelons que nous cherchons à obtenir des composés substitués sur le carbone porteur de la fonction thiol. Pour des raisons évidentes, nous avons écarté les procédés utilisant soit la réduction de thiazolidines¹⁹, soit l'ouverture du cycle aziridine par l'hydrogène sulfuré^{11,20}, cette dernière réaction ayant la même régiosélectivité que celle utilisée pour la synthèse des thiazolidines (1.1.3) :

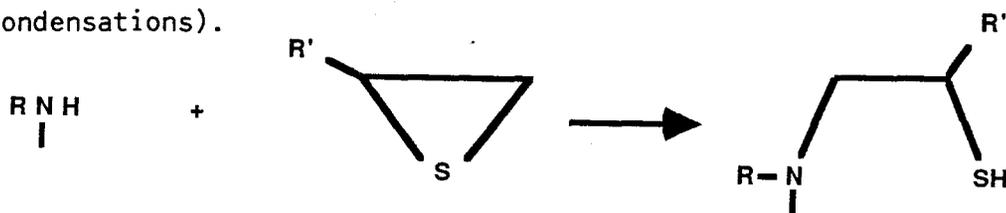


La méthode de préparation la plus générale d'aminothiols-1,2 possédant une fonction amine primaire a été mise au point par CARROLL et Coll.²¹ ; elle est résumée dans le schéma suivant :

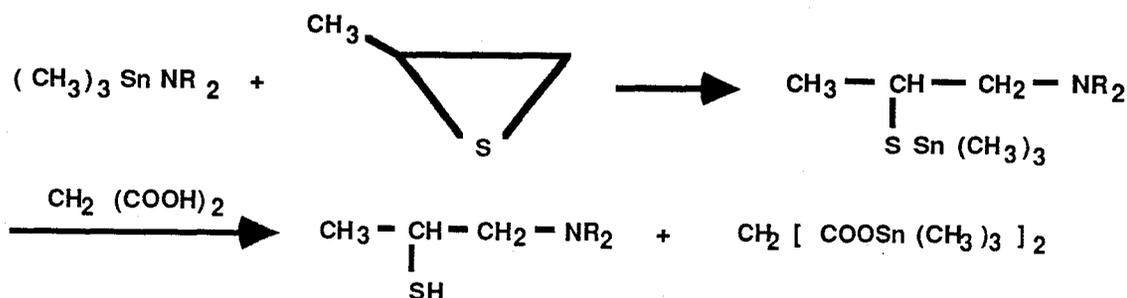


Toutefois pour obtenir un benzylthio-1 nitro-2 alcane de pureté suffisante pour se prêter à une réduction, il est souvent nécessaire d'avoir recours à une série de quatre réactions, ce qui rend fastidieux ce processus de synthèse que nous n'avons pas retenu.

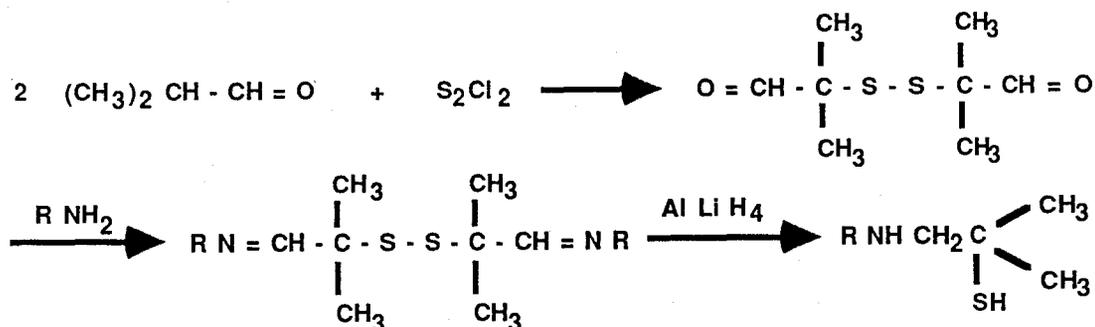
D'autres méthodes n'ont été utilisées que pour la préparation d'aminothiols N-alkylés : il s'agit d'ouvrir le cycle d'un épisulfure par une amine²² (l'adjonction de sels d'argent²³ limite les polycondensations).



une variante de cette réaction²⁴ consiste à opposer une triméthylstannylamine à un thiirane :



La réduction par l'aluminohydruure de lithium des bases de SCHIFF issues du dithiodiisobutyraldéhyde^{25,26} conduit également à des aminothiols N-substitués :

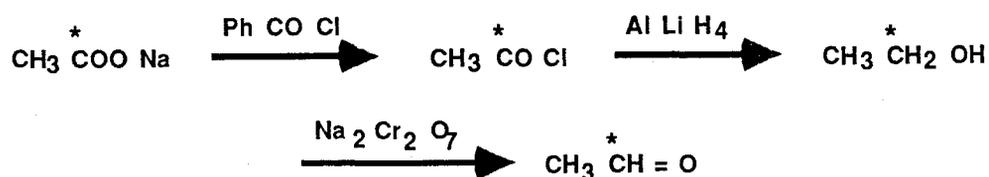


1. 4. P R E P A R A T I O N D E L A D I M E T H Y L - 2,4 T H I A Z O L I D I N E ($^{13}\text{C}-2$) :

La synthèse de ce dérivé, réalisée en vue de son étude spectrale, emploie la même voie d'accès que celle utilisée pour l'échantillon non marqué et nécessite donc l'utilisation d'acétaldéhyde ($^{13}\text{C}-1$). La préparation d'échantillons isotopiquement enrichis impose le choix du schéma de synthèse le plus court possible ; les réactions successives doivent s'opérer avec des rendements élevés et n'entraîner aucune dilution isotopique. De nombreux essais préliminaires sont nécessaires pour guider ce choix et optimiser les résultats.

1.4.1. ACETALDEHYDE ($^{13}\text{C}-1$) :

La méthode couramment utilisée³⁰ pour synthétiser cet échantillon implique la conversion de l'acétate de sodium ($^{13}\text{C}-1$) en chlorure d'acétyle puis la réduction de ce dernier en éthanol suivie d'une oxydation :



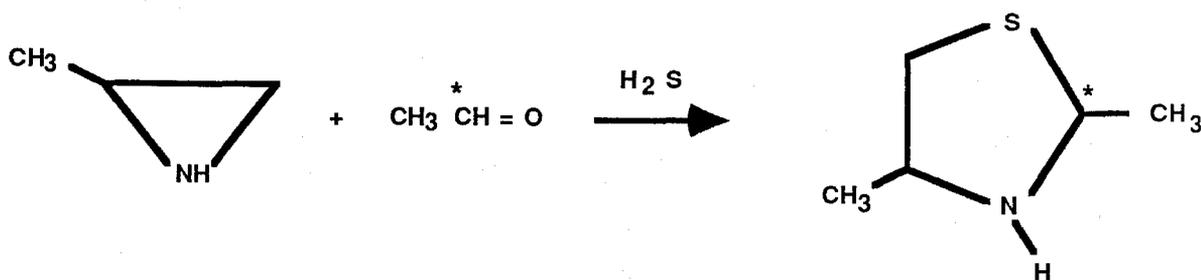
Bien que les diverses étapes de cette synthèse s'opèrent avec des rendements dépassant 70 %, il nous a semblé possible d'en améliorer le bilan en transformant directement le chlorure d'acétyle en acétaldéhyde. En effet la réduction sélective de chlorures d'acide en aldéhydes a suscité ces dernières années un grand intérêt et depuis le procédé catalytique de ROSENMUND³¹ de nombreux réactifs ont été testés pour accomplir cette transformation :

Les hydrures de silicium en présence de palladium³², le triterbutoxyaluminiumhydrure de lithium³³, les bis(triphénylphosphine)tetrahydroborate³⁴ ou cyanotrihydroborate³⁵ de cuivre, le borohydrure de sodium en présence de diméthylformamide³⁶, de pyridine³⁷ ou de chlorure de cadmium³⁸, les complexes anioniques du fer-carbonyle³⁹ et l'hydrure de tributylétain en présence de tétrakis (triphénylphosphine) palladium⁴⁰ en sont des exemples.

La volatilité de l'acétaldéhyde et sa crotonisation aisée en milieu acide ou alcalin limitent les méthodes utilisables. L'emploi de l'hydrure de tributylétain en présence de complexe palladié nous a permis d'obtenir l'acétaldéhyde marqué sur le carbone fonctionnel avec un rendement de 80 %.

1.4.2. DIMETHYL-2,4 THIAZOLIDINE (¹³C-2) :

Le passage à la thiazolidine s'effectue par condensation de l'acétaldéhyde avec la méthyl-2 aziridine suivie d'un traitement par l'hydrogène sulfuré :



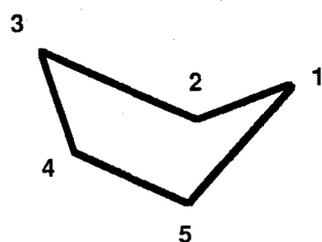
DEUXIEME PARTIE :
STRUCTURE EN SOLUTION DES
THIAZOLIDINES - ETUDE RMN

2.1. ANALYSE CONFORMATIONNELLE DES HETEROCYCLES SATURES PENTAGONAUX (BIBLIOGRAPHIE) :

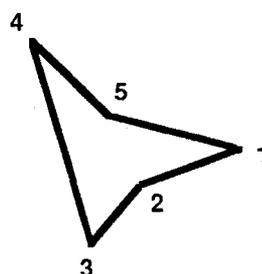
L'étude conformationnelle des composés cycliques à 5 chaînons a connu un essor moins rapide que celle de leurs homologues à 6 chaînons. Le cycle pentagonal diffère très nettement du cycle hexagonal ; dans ce dernier, les conformations possibles ont des niveaux d'énergie suffisamment différents pour que l'une d'elles, la forme chaise, soit souvent favorisée par rapport aux autres. L'analyse est plus complexe pour le cyclopentane⁴¹ ; pour éviter les répulsions et contraintes d'une structure plane, la molécule adopte une structure plissée ; deux géométries limites sont envisageables :

- l'enveloppe de symétrie C_s (un plan de symétrie) où un des atomes du cycle se trouve en dehors du plan formé par les quatre autres.

- la demi-chaise de symétrie C_2 (un axe de symétrie d'ordre 2) où deux atomes du cycle se trouvent de part et d'autre du plan formé par les trois autres.



ENVELOPPE 1



DEMI-CHAISE - 3,4

Pour le cyclopentane, les énergies de ces deux formes sont voisines ; le ou les atomes hors du plan constitué par les autres changent successivement et la "non-planéité" se déplace autour du cycle : ce mouvement appelé pseudorotation correspond aux passages des formes enveloppes aux formes demi-chaises. La molécule parcourt un chemin conformationnel auquel est associée une variation de l'énergie de la molécule. L'introduction dans le cycle de substituants ou d'hétéroatomes peut créer des barrières de potentiel favorisant une ou plusieurs conformations.

2.1.1. CYCLES COMPORTANT UN SEUL HETEROATOME :

L'étude des hétérocycles oxygénés d'ordre 5 a fait l'objet de nombreux travaux⁴². Les études spectroscopiques ont montré que pour le tétrahydrofurane, la pseudorotation était libre ; la différence d'énergie entre forme enveloppe et forme demi-chaise y est peu importante (entre 0 et 4 kJ mole⁻¹)⁴³ ; le cristal adopte la structure demi-chaise-3,4⁴⁴. Des conclusions similaires ont été déduites des études spectroscopiques effectuées sur la pyrrolidine⁴⁵ (la structure RX ne semble pas avoir été appréhendée) : l'oxygène et l'azote n'engendrent donc pas de fortes contraintes énergétiques dans la conformation d'un cycle pentagonal.

Le tétrahydrothiophène possède par contre des minima plus accusés dans son parcours conformationnel. Les résultats de diffraction électronique⁴⁶ rejoignent les calculs théoriques⁴⁷ : la structure demi-chaise-3,4 est plus stable que la forme enveloppe, la barrière de potentiel se situant entre 8 et 12 kJ mole⁻¹. Le plissement accentué dans la région C-3/C-4 n'est pas surprenant, compte-tenu de la plus grande longueur des liaisons C-X et de la diminution des angles de liaison C-X-C lorsque X est le soufre par rapport au carbone, à l'azote et à l'oxygène. Les études de RMN¹H et ¹³C confirment ces données^{48,49}.

2.1.2. CYCLES COMPORTANT DEUX HETEROATOMES EN POSITION 1-3 :

Parmi ces hétérocycles, les dioxolanes sont depuis longtemps les plus étudiés de part leur accessibilité aisée et leur importance en synthèse organique^{50,51}. La structure parente est très flexible, les conformations préférentielles des dérivés ne sont fonction que des interactions entre substituants (une préférence pour la demi-chaise-3,4 a été avancée pour les dérivés disubstitués en 2⁵²). Pour l'oxazolidine, les niveaux d'énergie des différentes conformations sont très proches⁵³.

Les oxathiolanes-1,3 ont été l'objet de différents travaux en RMN¹H⁵⁴⁻⁵⁶ : le cycle présente un mouvement de pseudorotation libre ; les conformations enveloppes de sommet C₅ et 0 sont toutefois favorisées dans les dérivés substitués (en solution comme à l'état solide) ; les interactions 2,5 y sont plus intenses que celles en 2,4.

L'étude des spectres de vibration⁵⁷, de diffraction RX⁵⁸ et de RMN (¹H^{59,60} et ¹³C⁶¹) montre que les dithiolanes-1,3 sont des composés flexibles ; le cycle possède une conformation privilégiée demi-chaise-4,5 lorsque les substituants sont volumineux.

2.1.3. THIAZOLIDINES-1,3 :

Le problème de la géométrie de la thiazolidine a été étudié par LARICE⁹ en 1972 : les études en RMN¹H (déplacement chimique, constante de couplage, effet de température) ne lui ont permis aucune conclusion ; l'analyse par spectrométrie infrarouge et Raman associée à un calcul de champ de forces a alors été abordée (puis développée par GUILIANO⁶²) ; les résultats semblent privilégier une structure demi-chaise-3,4 avec, à basse température, un substituant pseudoéquatorial pour les dérivés monométhylés en 2 ou 5 et un méthyle axial pour la méthyl-4 thiazolidine.

A l'appui de ces résultats et de ceux de RMN¹³C⁶³, les configurations relatives des carbones 2 et 4 ont été établies pour les deux isomères de la diméthyl-2,4 thiazolidine : le composé le plus abondant a la géométrie trans (méthyl-2 pseudoéquatorial, méthyl-4 axial) tandis que l'isomère cis a une structure préférentielle diaxiale.¹

Une structure plus ou moins plissée a été avancée à partir des études structurales (RMN¹H) effectuées sur la diméthyl-2,2 thiazolidine⁶⁴ et sur plusieurs spirochromènes thiazolidiniques⁶⁵ ; par comparaison avec d'autres hétérocycles à 5 chaînons, WILSON et BAZZONE⁶⁶ proposent des conformations enveloppes de sommet 3 ou 4 pour la thiazolidine et son dérivé tertiobutylé en 2.

De part son importance en biologie, l'acide thiazolidine carboxylique-4 et ses dérivés ont fait l'objet de nombreuses études. Le cristal du composé parent se présente sous forme d'une enveloppe de sommet S^{67,68} ; pour PIRIOU et Coll., la conformation est identique en solution⁶⁹ ; d'autres résultats suggèrent plutôt une structure demi-chaise-3,4⁷⁰. Pour les dérivés N-acétylés (ou formylés), différentes conformations ont été avancées : enveloppe de sommet N⁷¹, demi-chaise-1,5⁷² ou enveloppe de sommet 5^{73,74} ; des structures bloquées ne semblent pas pouvoir être retenues^{72,75}.

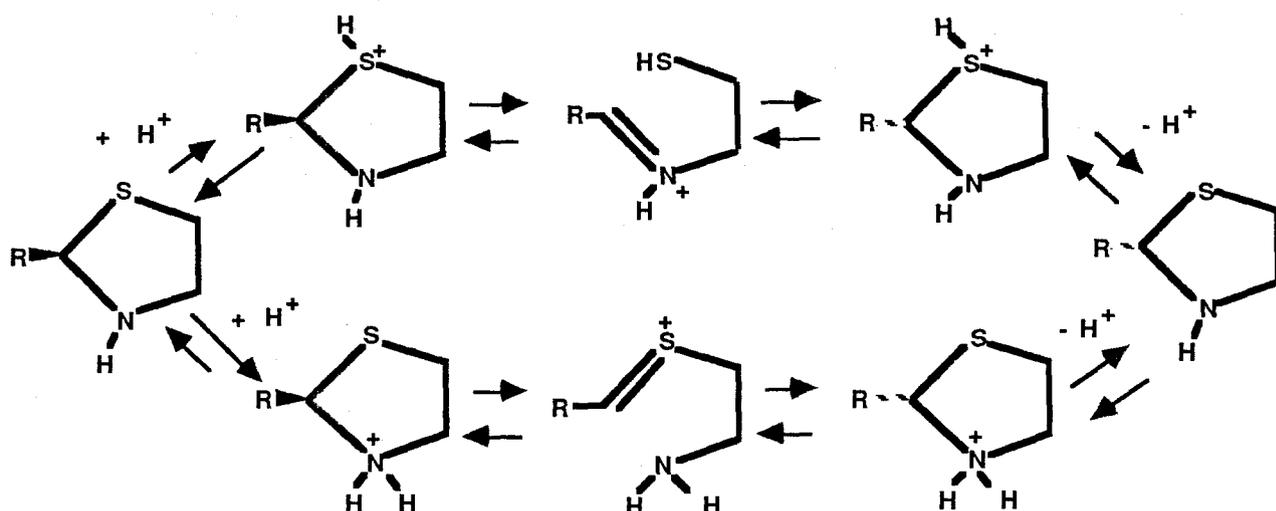
2. 2. T A U T O M E R I E C Y C L E - C H A Î N E

L'existence d'un équilibre entre le cycle thiazolidinique et une forme ouverte de type imine a depuis longtemps été avancée, mais aucune preuve formelle de la présence de cette structure ouverte n'avait pu être décelée en absence de tout réactif^{5a}. Ce phénomène rappelle la tautomérie cycle-chaîne bien connue des oxazolidines où les deux formes sont facilement dosables⁷⁶ (une étude similaire est plus délicate avec les imidazolidines -NH à cause de leur manque de stabilité).

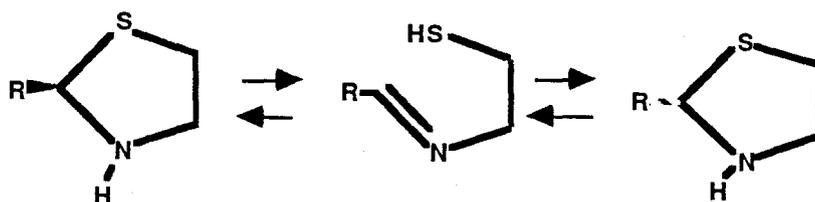
De nombreuses thiazolidines donnent des tests positifs avec les réactifs caractéristiques du carbonyle ou de la fonction thiol^{5a}. La détection de la structure imine a été réalisée en présence de base, milieu dans lequel les thiazolidines s'hydrolysent. La stabilité relative du cycle est fonction de la réactivité du dérivé carbonylé dont il est issu : ainsi les thiazolidines disubstituées en position 2 donnent facilement une réaction d'échange avec le formaldéhyde.

Les composés les plus étudiés sont, une fois encore, les dérivés de la cystéine ou de la pénicilline : le carbone-2 du cycle s'épimérise en milieu acide, neutre ou alcalin. Deux mécanismes ont été proposés pour expliquer cette isomérisation :

- Le passage acido-catalysé par un ion sulfonium⁷⁷.



- Le passage par une forme imine en milieu alcalin⁷⁹⁻⁸¹.



Nous n'avons pas décelé de traces de structure ouverte pour la méthyl-2 thiazolidine par spectrométrie UV, IR, Raman ou RMN. La synthèse de dérivés disubstitués non géminés nous a toujours conduit à deux couples de diastéréoisomères :

- Les dérivés 4,5 sont aisément séparables par CPV et aucune interconversion n'apparaît avec le temps.

- Toutes les méthodes testées pour séparer les dérivés 2,4 et 2,5 ont échoué (toutefois des composés portant en 2 des restes glucidiques ou hétérocycliques et en 4 une fonction acide ou ester ont pu être séparés). La RMN permet de distinguer les environnements magnétiques des couples de diastéréoisomères. Aucune évolution avec le temps ou la température n'a pu être décelée pour les dérivés diméthylés 2,4 (ou pour les tertibutyl-2 méthyl-4 thiazolidines) ; les bases détruisent ces composés, l'isomérisation par une forme imine n'est donc pas observable ; par contre le passage en

milieu trifluoroacétique des diméthyl-2,4 thiazolidines (ou des triméthyl-2,3,4 thiazolidines) procure un mélange de sels de thiazolidinium de composition différente de celle des bases de départ : cette transformation peut s'expliquer par l'intervention d'ion sulfonium.

2. 3. E T U D E R M N ¹ H

L'allure du spectre RMN ¹H d'une thiazolidine alkylée sur les positions 2,4 ou 5 est la suivante :

- Les hydrogènes des substituants alkylés résonnent entre 1 et 2 ppm (ceux des substituants arylés entre 7 et 7,5 ppm).
- Le proton lié à l'azote H-3 a un déplacement chimique variant entre 1,5 et 2,5 ppm.
- Les protons H-4 et H-5 couvrent la zone 2,5-4 ppm.
- Les signaux des H-2 se situent entre 4 et 5,7 ppm.

Différents paramètres peuvent renseigner sur la structure de ces composés.

2.3.1. CONSTANTES DE COUPLAGE :

2.3.1.1. CONSTANTES DE COUPLAGE ³J(H-2, H-3) ET ³J(H-3, H-4) :

Dans les conditions usuelles d'enregistrement des spectres, des couplages vicinaux impliquant l'hydrogène lié à l'azote d'une amine sont rarement visibles : ce proton s'échange

τ_H	T°K	Solv.	δ_{H-2}	$\delta_{H-2'}$	δ_{H-4}	$\delta_{H-4'}$	δ_{H-5}	$\delta_{H-5'}$	δ_{H-3}	δ_{R-2}	δ_{R-4}	δ_{R-5}	$^2J_{H-2, H-2'}$	$^2J_{H-4, H-4'}$	$^2J_{H-5, H-5'}$	$^3J_{H-2, H-3}$	$^3J_{H-2', H-3}$	$^3J_{H-3, H-4}$	$^3J_{H-4, H-5}$	$^3J_{H-4', H-5}$	$^3J_{H-4', H-5'}$	JRS, Mc	Autres					
1	300	298	CDCl ₃	4,17		3,19		2,87	1,76											6,26			1					
	300	298	CDCl ₃	-	4,56		2,91-3,07 (3H)		1,64	1,56												6,17						
1a	80	198	CD ₂ Cl ₂														~12						1a					
1b	500	298	CDCl ₃	4,26	4,10		3,24	3,05	2,38	1,60		1,33		9,4		10,0					6,0	8,3	6,41	1b				
	80	213	CD ₂ Cl ₂														7,43	12,53	11,82					1b				
1c	500	298	CDCl ₃	4,28	4,16	3,23	2,72	3,51		2,07			1,30							6,11		5,56	6,62	1c				
1d	360	298	CDCl ₃				3,36		3,07	1,93	1,60										6,24			1d				
	80	298	CDCl ₃	4,19				2,66	1,85			1,28												1e				
1e	80	203	CD ₂ Cl ₂																					1e				
	80	298	CDCl ₃	4,31		2,85				2,38														1f				
1f	250	308	CD ₂ Cl ₂	4,55		3,18	3,10	2,47	*	1,51	1,32					10,10						5,79	10,10	6,11 (n=2): 6,18 (n=4):	1f			
1g	80	193	CD ₂ Cl ₂																						1g			
	250	308	CD ₂ Cl ₂	4,69		3,60	3,05	2,52	*	1,44	1,21					10,10								6,22 (n=2): 6,55 (n=4):	1h			
1h	250	308	CD ₂ Cl ₂	4,67	3,47	2,50		3,58	2,27	1,46		1,29												6,20 (n=2): 6,31 (n=5):	1i			
1i	250	308	CD ₂ Cl ₂	4,54	2,99	3,03	3,58		2,27	1,51		1,24												6,19 (n=2): 6,79 (n=5):	1j			
1j	250	308	CD ₂ Cl ₂	4,54	2,99	3,03	3,58		2,27	1,51		1,24												6,19 (n=2): 6,79 (n=5):	1j			
1k	80	298	CD ₂ Cl ₂	4,16		2,70		2,94	1,88		1,23	1,31												7,69	6,51 (n=4): 6,24 (n=5):	1k		
1l	80	298	CD ₂ Cl ₂	4,24	4,01		3,12	3,43	1,90		1,18	1,07	9,20												6,58 (n=4): 6,78 (n=5):	1l		
	80	193	CD ₂ Cl ₂																							1l		
1m	80	298	CDCl ₃	4,62			2,88	2,72	1,60	1,55	1,39	1,21				10,09									6,16 (n=2)	1m		
	80	203	CD ₂ Cl ₂																						13,03	1m		
1n	80	298	CCl ₄	4,60	2,91	2,66			**	1,45		1,42	1,36	12										6	(n=2)	1n		
1o	80	298	CDCl ₃			3,53	3,22	2,69	1,70	1,66	1,35														5,52	10,05	6,14 (n=4)	1o
	80	203	CD ₂ Cl ₂																						13,56	1o		
1p	80	298	CDCl ₃		3,41	2,88	3,65		2,42	1,61	1,56														5,82	6,53	6,42 (n=5)	1p

* signal masqué par ceux des méthyles ** voir ref 9 ; δ_{H-3} non précisé.

TABLEAU 1 : RMN¹H DES THIAZOLIDINES



	¹ H	T [°] K	Solv.	H-2	H-2'	H-4	H-4'	H-5	H-5'	H-3	H-2	H-4	H-5	² J _{H-2,H-2'}	² J _{H-4,H-4'}	¹ J _{H-5,H-5'}	³ J _{H-2,H-3}	³ J _{H-2',H-3}	³ J _{H-3,H-4}	³ J _{H-4,H-5}	³ J _{H-4',H-5'}	J _{Rs Hs}	Autres		
<u>2b</u>	80	299	CD ₂ Cl ₂	4,26	4,03		2,71	3,01	2,38			1,74		9,27									Me 1,07 0,99	<u>2b</u>	
	80	233	CD ₂ Cl ₂													6,59	12,94	13,55						<u>2b</u>	
<u>2c</u>	60	298	CDCl ₃	4,16			2,58	3,45		2,23				1,63									Me 1,02 0,97	<u>2c</u>	
	80	299	CDCl ₃		4,58		2,47	3,20		1,4	1,56	1,79										6,15(n=2)	Me 1,09 1,00	<u>2'g</u>	
<u>2'g</u>	80	223	CDCl ₃														12,13							<u>2'g</u>	
<u>2'h</u>	80	299	CDCl ₃	4,69			2,47	3,20		1,4	1,47	1,79											Me 1,05 0,98	<u>2'h</u>	
<u>3b</u>	250	308	CDCl ₃	4,32	4,06		2,95	2,77	2,51	1,65				9,37		10,12					6,04	9,74	stBu 1,03	<u>3b</u>	
	500	298	CDCl ₃		4,47		3,20	3,04	2,25	1,42		1,35				10,05					5,62	10,14	6,29(n=4)	stBu 1,04	<u>3g</u>
<u>3g</u>	80	193	CD ₂ Cl ₂														13,41							<u>3g</u>	
<u>3h</u>	500	298	CDCl ₃	4,44		3,68	2,88	2,55	1,42		1,18				10,13			5,63	4,72				6,54(n=4)	stBu 1,00	<u>3h</u>
	360	298	CDCl ₃		4,57	3,55	2,50		3,35	1,87		1,35			12,21					5,76		9,24	6,40(n=5)	stBu=1,03	<u>3i</u>
<u>3i</u>	80	213	CD ₂ Cl ₂													12,50								<u>3i</u>	
<u>3j</u>	360	298	CDCl ₃		4,44	3,10	3,02	3,55		1,87			1,20		12,30				1,51		6,03		6,81(n=5)	stBu=1,05	<u>3j</u>
	80	213	CD ₂ Cl ₂													13,00								<u>3j</u>	
<u>3'g</u>	500	298	CDCl ₃		4,56		2,98	2,91	2,70	1,03	1,56				10,00						6,09	9,78	6,10(n=2)	stBu=1,01	<u>3'g</u>
<u>3'h</u>	500	298	CDCl ₃	4,72			3,08	3,02	2,63	1,03	1,44				10,48						6,08	9,74	6,46(n=2)	stBu=0,99	<u>3'h</u>
<u>4a</u>	400	298	CD ₂ Cl ₂	5,53		3,00	3,15 (3H)		2,00														δ=7,2-7,4 7,4-7,5 3H 2H	<u>4a</u>	
						3,50	3,65 (1H)																	<u>4a</u>	
<u>4b</u>	250	308	CDCl ₃			4,21	3,35	2,83	2,15						10,26						6,24	8,86		δ=7,10-7,55	<u>4b</u>
<u>4c</u>	250	308	CDCl ₃	4,48	4,33	3,51	3,01	4,53	2,15				9,45	12,49					6,36		6,24			δ=7,10-7,55	<u>4c</u>
	500	298	CDCl ₃		5,57		3,35	3,21	2,62	1,89		1,38				9,94					5,86	9,62	6,32(n=4)	δ=7,2-7,5	<u>4g</u>
<u>4g</u>	80	193	CD ₂ Cl ₂														13,55	12,45						<u>4g</u>	
<u>4h</u>	500	298	CDCl ₃	5,68		3,61	3,17	2,63	1,89		1,28				10,04			5,84	6,18				6,54(n=4)	δ=7,2-7,5	<u>4h</u>
	500	298	CDCl ₃		5,67	3,55	2,65		3,67	2,31		1,37			12,32					6,00		8,21	6,44(n=5)	δ=7,25-7,5	<u>4i</u>
<u>4i</u>	80	178	CD ₂ Cl ₂													~ 12,00								<u>4i</u>	
<u>4j</u>	500	298	CDCl ₃		5,56	3,09	3,16	3,69		2,31		1,33			12,35				2,70		6,12		6,77(n=5)	δ=7,25-7,5	<u>4j</u>
	80	176	CD ₂ Cl ₂														~ 13,00							<u>4j</u>	
<u>4'g</u>	250	308	CDCl ₃			4,24	3,43	2,95	2,06	1,62					10,10						6,17	10,05	6,11(n=2)	δ=7,15-7,4	<u>4'g</u>
<u>4'h</u>	250	308	CDCl ₃				3,40	3,06	2,06	1,55					10,60			6,30	6,75				6,39(n=2)	δ=7,15-7,4	<u>4'h</u>
<u>4'i</u>	250	308	CDCl ₃		4,91	3,72	2,90		4,61	2,06	1,58				12,68				6,34		8,75	6,15(n=2)	δ=7,15-7,4	<u>4'i</u>	
<u>4'j</u>	250	308	CDCl ₃		4,72	3,27	3,33	4,67		2,06	1,68				12,53				3,21		6,44		6,24(n=2)	δ=7,15-7,4	<u>4'j</u>

Par définition, les protons H-2, H-4, H-5 sont équatoriaux (ou pseudo-équatoriaux) et les protons H-2', H-4', H-5' sont axiaux (ou pseudo-axiaux) ou ont ce caractère de façon dominante. (Les protons occupant indifféremment une position équatoriale ou axiale ont été classés arbitrairement équatoriaux dans la partie du tableau concernant les constantes de couplage).

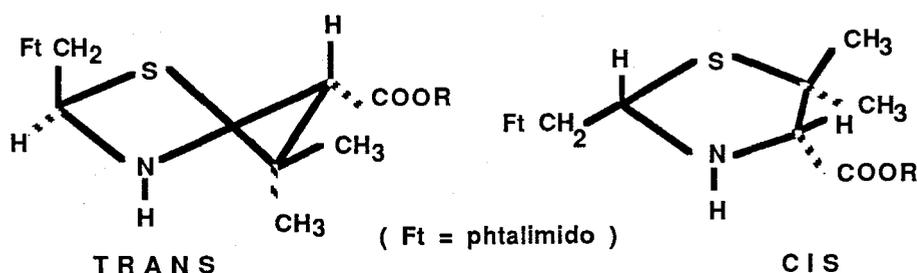
TABLEAU 1 - RMN¹H DES THIAZOLIDINES



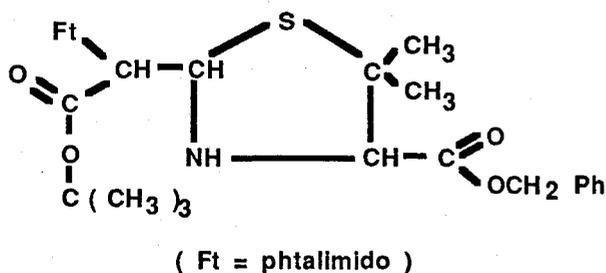
trop rapidement avec un autre hydrogène mobile du milieu, provenant du solvant (l'eau notamment) ou de l'amine elle-même. Pour observer ce couplage, l'échange doit être suffisamment lent (c'est le cas pour les amides et les sels d'ammonium), ce qui nécessite pour les amines, l'élimination de toute trace d'eau et (ou) le refroidissement de la solution⁸²⁻⁸⁴.

Nombreux dérivés de l'acide thiazolidine-4 carboxylique ont été étudiés par RMN¹H ; dans quatre cas, les couplages ³J(H-C-N-H) ont pu être relevés :

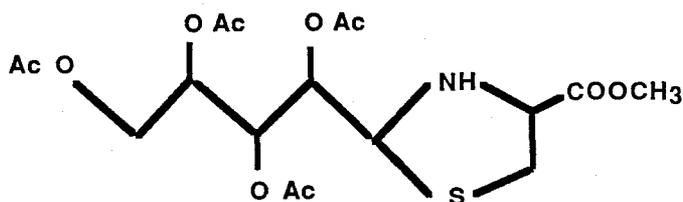
- L'isomère trans de la diméthyl-5,5 méthoxycarbonyle-4 phtalimidométhyl-2 thiazolidine présente des constantes ³J(H-2, H-3) de 7,5 Hz (angle diédre voisin de 30°) et ³J(H-3, H-4) de 13,5 Hz (angle diédre voisin de 180°) ; une structure demi-chaise-3,4 a été proposée pour ce composé avec H-3 et H-4 pseudoaxiaux et H-2 pseudoéquatorial. Ces couplages ne sont pas observables pour l'isomère cis⁷⁰.



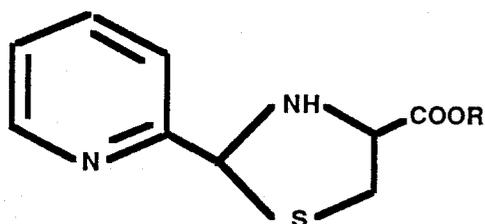
- L'isomère γ du (benzyloxycarbonyle-4 diméthyl-5,5 thiazolidine)-2 phtalimidoacétate de tertiobutyle a une constante de couplage ³J(H-3, H-4) de 12 Hz. La valeur du couplage ³J(H-2, H-3) n'est pas précisée et les résultats ne sont pas interprétés⁸⁵.



- La (L-arabino tétraacétoxybutyl)-2 (R) carbométhoxy-4 (R) thiazolidine présente dans la pyridine-D₆ des couplages $^3J(\text{H-2}, \text{H-3})$ et $^3J(\text{H-3}, \text{H-4})$ de 12 Hz : ces valeurs seraient caractéristiques de géométries trans, trans dans le motif H(2)C(2)-NH(3)-C(4)H(4) (ces couplages ne sont pas observables dans le deutériochloroforme qui augmente la vitesse d'échange du proton NH). Ces mêmes paramètres ne peuvent être mesurés que dans le benzène-D₆ pour l'isomère 2(S) 4(R) ; les valeurs sont respectivement 8,0 Hz et 7,7 Hz pour $^3J(\text{H-2}, \text{H-3})$ et $^3J(\text{H-3}, \text{H-4})$. Une telle valeur pour $^3J(\text{H-2}, \text{H-3})$ serait compatible avec un dièdre d'environ 30°, en accord avec l'angle mesuré sur les modèles de Dreiding des conformations les plus probables du cycle thiazolidinique proposées par WILSON et BAZZONE⁶⁶. La pseudorotation du cycle serait rapide pour ce dernier composé tandis que pour l'isomère 2(R) 4(R), l'équilibre entre différentes conformations serait déplacé vers une structure privilégiée⁸⁶.



- Les produits de condensation d'ester de la cystéine avec le pyridyl-2 carboxaldéhyde sont utilisés comme cocatalyseur dans l'hydrosilylation énantiosélective de cétones : les deux isomères de la méthoxycarbonyl-4 (pyridyl-2)-2 thiazolidine présentent la même valeur (11,4 Hz) de couplage $^3J(\text{H-2}, \text{H-3})$. Ce couplage est de 9,8 Hz pour le seul isomère isolé de l'éthoxycarbonyl-4 (pyridyl-2)-2 thiazolidine. Ces résultats n'ont pas été interprétés. (La configuration du C-4 est fixée par l'acide aminé de départ)⁸⁷.



(R = CH₃ ou C₂H₅)

Dans certains dérivés de la thiazolidine étudiés dans ce travail, les hydrogènes en 2, 3 et 4 donnent dès la température ambiante des raies élargies par rapport aux autres signaux ; un chauffage à 323°K affine les raies, un refroidissement entre 173°K et 233°K donne naissance à un nouveau spectre avec une multiplicité des signaux différente : les couplages vicinaux avec le proton lié à l'azote sont responsables de ces changements comme le confirment des découplages sélectifs. Un phénomène analogue a été observé avec les diazannes et tétrahydrooxazines : la présence d'un hétéroatome électronégatif réduit la basicité de l'amine et inhibe l'échange protonique⁸⁸.

Si l'on excepte le composé 1e, tous les dérivés étudiés au-dessous de 273°K ont au moins l'une des deux constantes $^3J(H-2, H-3)$ ou $^3J(H-3, H-4)$ comprise entre 12 et 13,5 Hz ; pour les thiazolidines non substituées en 2, le second hydrogène en position 2 présente un couplage dont la valeur se situe entre 6,5 et 7,5 Hz. Il a clairement été établi que la valeur des couplages $^3J(NH,CH)$ obéissait à une relation du type de celle de KARPLUS⁸⁹ : BOOTH et LEMIEUX⁸⁸ ont relevé dans les tétrahydrooxazines des couplages $\underline{H-C-N-H}$ de 13,1 Hz entre protons trans diaxiaux et de 2,9 Hz entre un proton axial et un second équatorial. Les valeurs relevées pour les thiazolidines ne sont donc compatibles qu'avec une position axiale de l'hydrogène lié à l'azote ; ceci n'est valable que dans les conditions (solvant, température) d'enregistrement des spectres mais compte-tenu de l'origine de ce phénomène (effet anomère), il est très vraisemblable que cette géométrie soit conservée à la température

ambiante. Les valeurs de 3J comprises entre 12 et 13,5 Hz correspondraient alors à des couplages entre hydrogènes antipériplanaires, celles entre 6,5 et 7,5 Hz à des couplages entre hydrogènes synclinaux. Dans ces composés, les hydrogènes auraient donc une position définie ; dans la diméthyl-4,4 thiazolidine 1e, les hydrogènes en 2 sont rendus équivalents par les mouvements du cycle et le couplage alors observé est la moyenne (10,3 Hz) entre les extrema relevés (13 et 7 Hz).

Ces résultats permettent d'avancer les conclusions suivantes :

- Dans les dérivés monosubstitués 1a, 1b, 2b et trisubstitués 1m, 1o, un groupement en 2 ou 4 occupe de préférence la position (pseudo) équatoriale. Les isomères les plus abondants des dérivés disubstitués-2,4 (1g, 2'g, 3g et 4g) ont une constante $^3J(H-2, H-3)$ supérieure à 12 Hz (H-2 est donc pseudoaxial) ; il est plus difficile pour ces composés d'accéder à la valeur de $^3J(H-3, H-4)$; en effet le proton H-4 est couplé avec ses autres voisins (R-4 et H-5) et son signal est masqué par d'autres multiplets (H-5 du même isomère et protons du stéréoisomère minoritaire inséparable du plus abondant) ; toutefois dans le cas de 4g, le couplage $^3J(H-3, H-4)$ a pu être évalué (12,45 Hz) et s'accorde avec une position axiale de H-4 ; la similitude des spectres de 1g, 2'g, 3g et 4g au niveau de $^3J(H-4, H-5)$ permet de penser que les substituants en position-4 dans ces dérivés occupent une même position.
- Dans les dérivés disubstitués-2,5 3i et 3j, 4i et 4j, le couplage $^3J(H-2, H-3)$ indique une préférence pseudo-axiale du proton en 2 pour tous les stéréoisomères ; les dérivés-2,5 cis et trans ne différeraient donc que par la position du substituant en 5.
- Les couplages à travers l'azote n'ont pu être mesurés que pour l'un des deux isomères 1l des dérivés diméthylés-4,5 : le méthyle en 4 y occupe la position équatoriale.

2.3.1.2. CONSTANTES DE COUPLAGE $^3J(H-4, H-5)$:

La conformation du cycle de la thiazolidine a déjà été étudiée auparavant à l'aide de diverses relations mathématiques incluant les couplages entre H-4 et H-5 :

- L'équation de KARPLUS⁸⁹ $J = J_0 \cos^2 \vartheta$ (J_0 diffère suivant que $0 < \vartheta < 90^\circ$ ou $90^\circ < \vartheta < 180^\circ$) ou sa forme générale⁹⁰

$$J = A \cos^2 \vartheta + B \cos \vartheta + C$$

où ϑ représente le dièdre H(4)-C(4)-C(5)-H(5) (essai de paramétrisation à l'aide de valeurs expérimentales⁹ ou emploi de relation utilisée pour un système semblable^{64,69,71,74}).

- Le facteur R de LAMBERT⁹¹.

$$R = \frac{\sum J^t}{\sum J^c} = \frac{3 - 2 \cos^2 \vartheta}{4 \cos^2 \vartheta}$$

où ϑ a la même définition que précédemment ; $\sum J^t$ et $\sum J^c$ représentent la moyenne des couplages vicinaux trans et cis du motif $-SCH_2CH_2N<$.

- L'une des relations couplage - électronégativité développées par ABRAHAM et coll.⁹².

$$17,97 - 0,8 \sum E_i = 1/3 (2J + J')$$

où $2J + J'$ représente la constante de couplage moyenne et $\sum E_i$ la somme des électronégativités (selon HUGGINS)⁹³ de tous les atomes liés aux carbones vicinaux)^{64,66}.

En fait les constantes de couplage entre hydrogènes vicinaux dépendent de plusieurs facteurs dont les plus importants sont l'angle de torsion entre les protons couplés, l'électronégativité et la position relative des autres substituants du motif éthanique H-C-C-H. Une méthode approximative mise au point par ELGUERO et FRUCHIER⁹⁴ et utilisée par MAGUET⁶⁵ pour des spirochromènes azahétérocycliques permet d'évaluer la population des conformères (position (pseudo) équatoriale ou axiale d'un substituant pour une thiazolidine substituée). Parmi les tentatives de généralisation de l'équation de KARPLUS intégrant d'autres paramètres que l'angle dièdre, celle d'ALTONA et Coll.^{95a} puis celle de GANDOUR et Coll.^{95b} ont été appliquées aux thiazolidines.

2.3.1.2.1. Méthode d'ELGUERO et FRUCHIER :

Le couplage J entre protons vicinaux est défini par la relation :

$$J = J_{\emptyset} + J_E + J_0$$

où J_{\emptyset} , dépendant de l'angle dièdre, est décrit par l'équation de KARPLUS

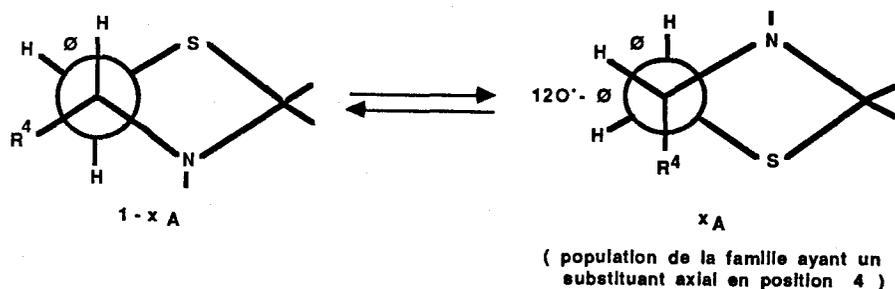
$$J_{\emptyset} = 4,22 - 0,5 \cos \emptyset + 4,5 \cos 2 \emptyset$$

J_E est lié à l'électronégativité des autres substituants du fragment H-C-C-H.

J_0 est lié à l'orientation de ces derniers.

J_E et J_0 sont inconnus. Il est cependant possible d'approcher la valeur de \emptyset en faisant la différence ou le rapport des constantes de couplage expérimentales. Comme

la thiazolidine peut exister sous de nombreuses conformations, il est nécessaire pour simplifier de ne considérer que deux familles symétriques par rapport au plan moyen du cycle. Chaque famille est représentée par une géométrie moyenne. De plus il faut admettre que l'angle de pliage du cycle et J_0 sont les mêmes dans les deux familles conformationnelles, ce qui est inexact. Malgré les nombreuses approximations introduites dans un tel raisonnement, il est intéressant, dans un but qualitatif, d'en connaître les conclusions.



Méthode des différences :

En posant $J_{E0} = J_E + J_0$ on a $J = J_\varnothing + J_{E0}$

Comme $J_{cis}^{exp} = J_\varnothing + J_{E0}$ (ou $J_\varnothing = J_{cis}^{exp} - J_{E0}$)

et $J_{trans}^{exp} = x_A (J_{120 - \varnothing} + J_{E0}) + (1-x_A) (J_{120 + \varnothing} + J_{E0})$

on a, si $\Delta J^{exp} = J_{cis}^{exp} - J_{trans}^{exp}$

$$x_A = \frac{\Delta J^{exp} + J_{120 + \varnothing} - J_\varnothing}{J_{120 + \varnothing} - J_{120 - \varnothing}}$$

$J_{E0} = J_{E0}$ du dérivé non substitué +Incrément du substituant

avec incrément⁹² du méthyle = -0,74

incrément⁹² du phényle = -0,63

incrément du tertiobutyle = -0,49 ($J=7,51 \pm 0,1$).

Pour chaque composé on passe facilement de J_{cis}^{exp} et J_{E0} à J_{\emptyset} puis à \emptyset , $J_{120} + \emptyset$, $J_{120} - \emptyset$ à l'aide des tables numériques d'ELGUERO et FRUCHIER (ceux-ci ont évalué degré par degré, à l'aide de l'équation de KARPLUS, J_{\emptyset} puis $J_{120} - \emptyset$, $J_{120} + \emptyset$ et toutes combinaisons de ces valeurs utiles à ce genre de calculs) et enfin à x_A .

Il reste donc à évaluer J_{E0} du dérivé non substitué. Il est raisonnable de penser que pour ce composé les deux familles de conformères sont également peuplées c'est à dire que

$$\Delta J^{exp} = J_{\emptyset} - 0,5 (J_{120} + \emptyset + J_{120} - \emptyset)$$

De la valeur de $(J_{cis}^{exp} - J_{trans}^{exp})$ et des tables d'ELGUERO et FRUCHIER, on tire immédiatement J_{\emptyset} puis $J_{E0} = J_{cis}^{exp} - J_{\emptyset}$.

Méthode des rapports :

En posant $J_{cis}^{exp} = cJ_{\emptyset}$ on a $J_{\emptyset} = J_{cis}^{exp}/c$

$$J_{trans}^{exp} = x_A (c \cdot J_{120} - \emptyset) + (1-x_A) (c \cdot J_{120} + \emptyset)$$

$$d'où x_A = \frac{Q^{exp} J_{\emptyset} - J_{120} + \emptyset}{J_{120} - \emptyset - J_{120} + \emptyset}$$

$$si Q^{exp} = \frac{J_{trans}^{exp}}{J_{cis}^{exp}}$$

$c = c$ du composé non substitué \times incrément du substituant

avec incrément⁹² du méthyle = 0,907

incrément⁹² du phényle = 0,92

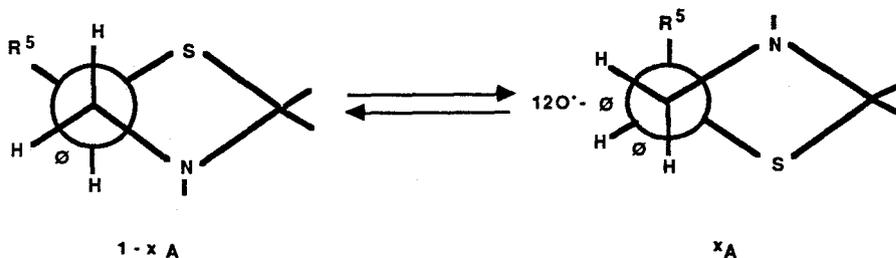
incrément du tertiobutyle = 0,94

De la même façon, J_{cis}^{exp} de chaque composé avec c permet de passer à J_{\emptyset} puis à \emptyset et à x_A . La valeur de c du dérivé non substitué est

$$Q^{exp} = \frac{0,5 (J_{120+\emptyset} + J_{120-\emptyset})}{J_{\emptyset}}$$

si $x_A = 0,5$ puis on calcule J_{\emptyset} puis $c = J_{cis}^{exp}/J_{\emptyset}$

Pour un substituant en 5, on a de la même façon



l'équilibre ci-dessus avec des relations mathématiques identiques à celles utilisées pour les dérivés substitués en 4.

Les résultats obtenus par ces deux méthodes semblent s'orienter dans la même direction, en notant toutefois une exaltation de la population des conformères à substituant axial par la méthode des rapports :

- L'angle \emptyset se situe entre 39° et 43° et varie donc peu (il est impossible, a priori, de différencier J_{cis}^{exp} de J_{trans}^{exp} pour les composés 1c, 4c, 1h, 4h mais les valeurs de \emptyset et x_A sont voisines d'un jeu de paramètres à l'autre).

THIAZOLIDINE:	J		exp	J	J	ϕ	x	exp	C	J	ϕ	x
	cis	trans										
<u>1</u>	6,26	6,26	0	2,05	4,21	43	0,5	1	1,48	4,23	42,5	0,49
<u>1b</u>	6,00	8,30	-2,30	1,31	4,69	39,5	0,13	1,35	1,34	4,63	40	0,23
<u>1c</u>	6,11	5,56	0,55	1,31	4,80	39	0,46	0,91	1,34	4,56	40	0,49
	5,56	6,11	-0,55	1,31	4,25	42,5	0,43	1,10	1,34	4,15	43	0,46
<u>1d</u>	6,24	6,24	0	2,03	4,21	43	0,5	1	1,48	4,23	42,5	0,49
<u>1g</u>	5,79	10,10	-4,31	1,31	4,48	41	~ 0	1,74	1,34	4,32	42	0,10
<u>1h</u>	5,88	6,07	-0,19	1,31	4,57	40	0,41	1,03	1,34	4,39	41,5	0,46
	6,07	5,88	+0,19	1,31	4,76	39	0,42	0,97	1,34	4,53	41	0,46
<u>1i</u>	6,02	8,46	-2,44	1,31	4,71	39	0,10	1,40	1,34	4,49	41	0,23
<u>1j</u>	6,05	2,81	3,24	1,31	4,74	39	0,80	0,46	1,34	4,51	41	0,74
<u>1o</u>	5,52	10,05	-4,53	1,31	4,21	43	~ 0	1,82	1,34	4,12	43	0,11
<u>1p</u>	5,82	6,53	-0,71	1,31	4,51	41	0,36	1,12	1,34	4,34	42	0,42
<u>3b</u>	6,04	9,74	-3,70	1,56	4,48	41	~ 0	1,61	1,39	4,34	42	0,16
<u>3g</u>	5,62	10,135	-4,515	1,31	4,31	42	~ 0	1,80	1,34	4,19	43	0,11
<u>3h</u>	5,63	4,72	+0,91	1,31	4,32	42	0,59	0,84	1,34	4,20	43	0,59
<u>3'g</u>	6,09	9,78	-3,69	1,56	4,53	40,5	~ 0	1,61	1,39	4,38	42	0,15
<u>3'h</u>	6,08	9,74	-3,66	1,56	4,52	40,5	~ 0	1,60	1,39	4,37	42	0,16
<u>3i</u>	5,76	9,24	-3,48	1,31	4,45	41	0,04	1,60	1,34	4,30	42	0,18
<u>3j</u>	6,03	1,51	4,52	1,31	4,72	39	0,96	0,25	1,34	4,50	41	0,87
<u>4b</u>	6,24	8,86	-2,62	1,42	4,82	39	0,07	1,42	1,36	4,59	40	0,20
<u>4c</u>	6,24	6,36	-0,12	1,42	4,82	39	0,38	1,02	1,36	4,59	40	0,42
	6,36	6,24	+0,12	1,42	4,94	38	0,38	0,98	1,36	4,68	39,5	0,43
<u>4g</u>	5,86	9,62	-3,76	1,31	4,55	40,5	~ 0	1,64	1,34	4,37	42	0,14
<u>4h</u>	5,84	6,18	-0,34	1,31	4,53	40,5	0,40	1,06	1,34	4,36	42	0,45
	6,18	5,84	+0,34	1,31	4,87	38	0,42	0,94	1,34	4,61	40	0,46
<u>4'g</u>	6,17	10,05	-3,88	1,42	4,75	39	~ 0	1,63	1,36	4,54	40,5	0,10
<u>4'h</u>	6,30	6,75	-0,45	1,42	4,88	38	0,32	1,07	1,36	4,63	40	0,39
<u>4i</u>	6,00	8,21	-2,21	1,31	4,69	39,5	0,14	1,37	1,34	4,48	41	0,25
<u>4j</u>	6,12	2,70	3,42	1,31	4,81	39	0,82	0,44	1,34	4,57	40	0,74
<u>4'i</u>	6,34	8,75	-2,41	1,42	4,92	38	0,07	1,38	1,36	4,66	40	0,21
<u>4'j</u>	6,44	3,21	3,23	1,42	5,02	37	0,75	0,50	1,36	4,74	39	0,69

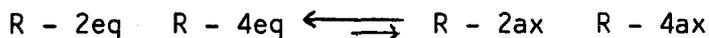
TABLEAU 2 - EQUILIBRE CONFORMATIONNEL ESTIME PAR LA METHODE DE FRUCHIER ET ELGUERO



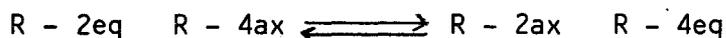
- Il était logique de penser que le dérivé 1d se présenterait sous la forme d'un mélange en égales proportions des deux familles de conformères : ceci est confirmé par les résultats. Il semble donc que le plan moyen du cycle bissecte l'angle formé par les substituants en 2, les rendant équivalents.

- Un substituant en 4 semble occuper de préférence une position équatoriale (cf. 1b et 4b) tandis que les populations des deux familles de conformères monosubstitués en 5 sont très voisines (cf. 1c et 4c). La même tendance se retrouve dans les dérivés trisubstitués 1o et 1p.

- Dans les dérivés disubstitués-2,4, le composé cis (le plus abondant) semble exister presque totalement sous la forme diéquatoriale :



tandis que le composé trans se présente sous la forme d'un mélange de deux formes

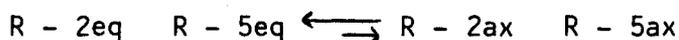


l'équilibre est déplacé par la "taille" relative des substituants (interactions 1-2 ou 1-3) avec



(On remarque en effet que les dérivés 3'g et 3'h ont sensiblement les mêmes valeurs de $^3J(H-4, H-5)$: le composé 3'h se présente donc sous la forme R-2ax R-4eq).

- Les dérivés disubstitués-2,5 trans seraient des mélanges riches en structure diéquatoriale



tandis que le dérivé cis garderait de préférence son substituant en 2 équatorial.

2.3.1.2.2. Equation D'ALTONA et Coll. :

L'étude conformationnelle des sucres et des dérivés de la proline ont permis à ALTONA et Coll.^{95a} d'intégrer dans une seule expression mathématique les paramètres auxquels sont liées les constantes de couplage vicinal :

$${}^3J_{H,H} = P_1 \cos^2 \varnothing + P_2 \cos \varnothing + P_3 + \sum \Delta \chi_i \left[P_4 + P_5 \cos^2 (\epsilon_i \cdot \varnothing + P_6 |\Delta \chi_i|) \right]$$

avec $\Delta \chi = \Delta \chi$ (subst en α) - $P_7 \sum \Delta \chi_i$ (subst en β).

. P_i est lié au degré de substitution du segment éthanique étudié ; lorsque celui-ci est trisubstitué (cas d'une thiazolidine monosubstituée en 4 ou 5), $P_1 = 13,22$ $P_2 = -0,99$ $P_3 = 0$ $P_4 = 0,87$ $P_5 = -2,46$ $P_6 = 19,9$ $P_7 = 0$.

. \varnothing est l'angle dièdre H-4 C-4 C-5 H-5.

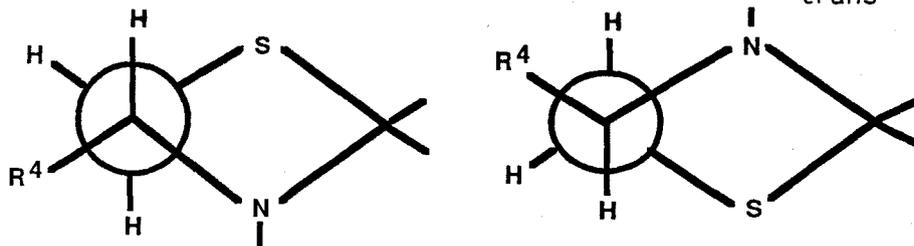
. $\sum \Delta \chi_i$ est la somme des différences entre les électronégativités (définition de HUGGINS⁹³) des divers substituants et celle de l'hydrogène.

. ϵ_i est le "signe" du substituant R : pour un carbone donné, l'angle entre H et R est voisin de 120° (en considérant la projection sur un plan, du type Newman) R sera positif si l'on passe de H à R dans le sens des aiguilles d'une montre.

Pour une thiazolidine monosubstituée en 4 de configuration I,

N est positif, R-4 et S sont négatifs pour J_{cis}

N et S sont positifs, R-4 est négatif pour J_{trans} .



ce qui conduit à l'équation suivante pour J_{cis}

$$\begin{aligned}
 J &= 13,22 \cos^2 \varnothing - 0,99 \cos \varnothing \\
 &+ 0,85 \left\{ 0,87 - 2,46 \cos^2 \left[\varnothing + (19,9 \times 0,85) \right] \right\} \\
 &+ 0,4 \left\{ 0,87 - 2,46 \cos^2 \left[-\varnothing + (19,9 \times 0,4) \right] \right\} \\
 &+ 0,4 \left\{ 0,87 - 2,46 \cos^2 \left[-\varnothing + (19,9 \times 0,4) \right] \right\}
 \end{aligned}$$

ou en réduisant

$$0,624 \sin \varnothing \cos \varnothing + 9,59 \cos^2 \varnothing - 0,99 \cos \varnothing + 1,22 - J = 0$$

cette équation devient, en posant $t = \operatorname{tg} \varnothing/2$ et $t \neq \pm 1$,

$$\begin{aligned}
 t^4 (11,80 - J) - 1,25 t^3 + t^2 (-16,74 - 2J) + 1,25t \\
 + (9,82 - J) = 0
 \end{aligned}$$

elle admet quatre racines dont deux peuvent être complexes.

L'équation est résolue par la méthode de BAIRSTOW à l'aide d'un calculateur. Deux de ces racines ne sont pas compatibles avec la structure de la molécule et sont exclues ; sont résumés dans le tableau 3 les résultats concernant les dérivés présentant une certaine homogénéité structurale d'après le paragraphe précédent.

Si la même thiazolidine présente la configuration II, (aucune des deux configurations n'est a priori privilégiée) tous les signes des substituants sont inversés c'est à dire que pour J_{cis} par exemple

N est négatif, R-4 et S sont positifs
ce qui conduit à une équation du même type que la précédente, aux signes des coefficients de t^3 et t près

$$t^4 (11,80-J) + 1,25 t^3 + t^2 (-16,74-2J) - 1,25 t + (9,82-J) = 0$$

et ayant les mêmes racines en valeurs absolues mais de signes opposés. On retrouve ces deux équations si R-4 occupe une position axiale. On obtient donc de cette façon

$$t^4 (11,80-J) \pm 1,25 t^3 + t^2 (-16,74-2J) \mp 1,25 t + (9,82-J) = 0 \quad \text{équation 1}$$

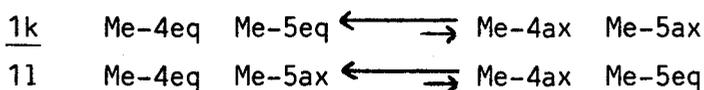
$$t^4 (11,80-J) \pm 2,32 t^3 + t^2 (-16,74-2J) \mp 2,32 t + (9,82-J) = 0 \quad \text{équation 1'}$$

L'équation 1 convient pour J_{cis} dans le cas d'un substituant en 4

L'équation 1' convient pour J_{trans} (substituant en 4), et pour J_{cis} ou J_{trans} (substituant en 5).

Aucune constante 3J (H-4, H-5) cis n'excède 7 Hz ; il est donc logique d'attribuer la valeur de 7,69 Hz au couplage 3J (H-4, H-5) du dérivé trans diméthylé-4,5 1k et celle de 5,44 Hz pour le dérivé cis diméthylé-4,5 1l.

Compte tenu des résultats précédents (paragraphe 2.3.1.1. et 2.3.1.2.1.), ces composés présenteraient les équilibres suivants :



Pour un segment éthanique tétrasubstitué, l'équation d'ALTONA et Coll.^{95a} s'écrit :

COMPOSE	J	Ø Eq (1) (1')	Ø Eq (2)	Ø Eq (3)	Ø Eq (4)	Ø Eq (5)
<u>1b</u>	Jcis 6,2	(37,3 et) 41,3	35,2	41,3	45,9	38,9
	Jtrans 8,4	(141,3 et) 147,8	(135,1 et) 154,0	144,7	145,9	141,2
<u>1g</u>	Jcis 5,79	(39,9 et) 44,0	39,5	44	48	41,7
	Jtrans 10,10	(152,4 et) 158,9	(147,3 et) 166,5	155,5	156,5	151,6
<u>1i</u>	Jcis 6,02	(36,8 et) 44,2	45,7	42,5	46,8	40,2
	Jtrans 8,46	(141,7 et) 148,2	(135,5 et) 154,4	145,1	146,3	141,5
<u>1j</u>	Jcis 6,05	(36,6 et) 44,0	40,9	42,3	46,6	40
	Jtrans 2,81	(58,5 et) 66,3	73,5	66	65,3	63,8
<u>1o</u>	Jcis 5,52	(41,7 et) 45,7	42,0	45,9	49,4	43,6
	Jtrans 10,05	(151,2 et) 158,5	(146,9 et) 166,0	155,2	156,2	151,2
<u>3b</u>	Jcis 6,04	(38,3 et) 42,3	35,9	42,4	46,7	40
	Jtrans 9,74	(149,8 et) 156,3	(139,2 et) 162,0	153	154,1	149,2
<u>3g</u>	Jcis 5,62	(41,0 et) 45,0	41,0	45,2	48,9	42,9
	Jtrans 10,135	(152,6 et) 159,2	(147,6 et) 166,7	155,8	156,8	151,8
<u>3i</u>	Jcis 5,76	(38,5 et) 45,9	48,3	44,3	48,2	41,9
	Jtrans 9,24	(146,5 et) 153,0	(140,7 et) 159,8	149,8	150,9	146,1
<u>3j</u>	Jcis 6,03	(36,7 et) 44,1	41,1	42,4	46,7	40,1
	Jtrans 1,51	(71,7 et) 80,4	88,8	83,5	76,3	insoluble
<u>3'g</u>	Jcis 6,09	(38,0 et) 42,0	35,4	42	46,4	39,7
	Jtrans 9,78	(150,1 et) 156,6	(139,5 et) 162,2	153,3	154,3	149,5
<u>3'h</u>	Jcis 6,08	(38,1 et) 42,1	35,5	42,1	46,5	39,7
	Jtrans 9,74	(149,8 et) 156,3	(139,2 et) 162,0	153	154,1	149,2
<u>4b</u>	Jcis 6,24	(37,0 et) 41,0	33,9	41	45,6	38,6
	Jtrans 8,86	(144,1 et) 150,6	(132,6 et) 156,2	147,4	148,6	143,9
<u>4g</u>	Jcis 5,86	(39,5 et) 43,5	38,7	43,6	47,6	41,3
	Jtrans 9,62	(149,0 et) 155,5	(143,5 et) 162,6	152,2	153,3	148,5
<u>4i</u>	Jcis 6,00	(36,9 et) 44,3	46,2	42,6	46,9	40,3
	Jtrans 8,21	(140,2 et) 146,7	(133,9 et) 152,8	143,6	144,8	140,1
<u>4j</u>	Jcis 6,12	(36,2 et) 43,5	40,2	41,8	46,3	39,5
	Jtrans 2,70	(59,3 et) 67,1	74,6	67	66,1	64,9
<u>4'g</u>	Jcis 6,17	(37,5 et) 41,5	34,6	41,5	46	39,1
	Jtrans 10,05	(152,0 et) 158,5	(139,7 et) 163,6	155,2	156,2	151,2
<u>4'i</u>	Jcis 6,34	(34,7 et) 42,1	41,1	40,3	45,1	38
	Jtrans 8,75	(143,4 et) 149,9	(131,9 et) 155,6	146,8	147,9	143,2
<u>4'j</u>	Jcis 6,44	(34,1 et) 41,5	45,6	39,6	44,6	37,3
	Jtrans 3,21	(55,4 et) 63,0	66,9	62,5	62,6	60,3



TABLEAU 3 - EVALUATION DES ANGLES DIEDRES H-4 C-4 C-5 H-5

$$J = 13,24 \cos^2 \vartheta - 0,91 \cos \vartheta + \sum \Delta X_i \left\{ 0,53 - 2,41 \cos^2 \left[(\varepsilon_i \vartheta) + 15,5 |\Delta X_i| \right] \right\}$$

avec $\Delta X = \Delta X$ (subst en α) $-0,19 \sum \Delta X_i$ (subst en β)

Pour le dérivé 1k, l'équation se réduit en

$$3,00 t^4 + 0,96 t^3 - 31,34 t^2 + 0,96 t + 1,18 = 0$$

qui admet pour seules solutions cohérentes

$$\vartheta = (144,1 \text{ et } 147,0)$$

Pour le composé 1l, l'équation

$$5,25 t^4 + 1,24 t^3 - 26,84 t^2 + 1,24 t + 3,43 = 0$$

a deux racines cohérentes

$$\vartheta = (37,7 \text{ et } 42,0)$$

ces valeurs confirment les hypothèses ci-dessus.

2.3.1.2.3. Equation de GANDOUR et Coll. :

Une autre tentative plus récente de généralisation de l'équation de KARPLUS est due à GANDOUR et Coll^{95b} ; elle est fondée sur l'hypothèse que la relation couplage-angle de torsion peut être décrite comme une simple perturbation du système éthanique. L'équation est du type :

$${}^3J_{H,H} = A + B \cos \vartheta + C \cos 2 \vartheta + \cos \vartheta \left\{ \begin{aligned} & [4 \varepsilon_1 (A-J_1) + 4 \varepsilon_4 (A-J_4)] \cos (\vartheta-120) \\ & + [4 \varepsilon_2 (A-J_2) + 4 \varepsilon_3 (A-J_3)] \cos (\vartheta+120) \end{aligned} \right\}$$

si les carbones sp^3 sont tétrahédriques :

ϑ représente l'angle dièdre entre les protons considérés

ε_i est un opérateur nul pour $X_i=H$, égal à 1 pour $X_i \neq H$ avec X_i pour substituant.

J_i est la constante de couplage de l'éthane monosubstitué par X_i ; pour les différentes thiazolidines, les valeurs suivantes ont été utilisées :

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$	$J = 7,26^{92}$
$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{S}$	$J = 7,41^{95b}$
$\text{CH}_3\text{CH}_2\emptyset$	$J = 7,59^{95b}$
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-tBu}$	$J = 7,51$
$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NH}$	$J = 7,14$

La numérotation des substituants est réalisée à partir de la projection de Newman du fragment éthanique : le carbone arrière porte les substituants impairs numérotés par ordre croissant dans le sens des aiguilles d'une montre comme le carbone avant avec les numéros pairs.

Les meilleurs paramètres $A=8,17$ $B=-1,96$ $C=6,54$ ont été déterminés par les auteurs^{95b} sur une série de composés de structure connue.

Dans le cas d'une thiazolidine monométhylée en 4 de configuration I (cf. 2.3.1.2.2.), l'équation devient, pour J_{cis}

$$J = 8,17 - 1,96 \cos \emptyset + 6,54 (2\cos^2 \emptyset - 1) + \left\{ \left[4(8,17-7,41) + 4(8,17-7,26) \right] (-0,5 \cos \emptyset + 0,866 \sin \emptyset) + \left[4(8,17-7,14) \right] (-0,5 \cos \emptyset - 0,866 \sin \emptyset) \right\} \cos \emptyset$$

ou

$$2,22 \sin \emptyset \cos \emptyset + 7,68 \cos^2 \emptyset - 1,96 \cos \emptyset + 1,63 - J = 0$$

et avec $t = \text{tg } \emptyset/2$ et $t \neq \pm 1$

$$t^4 (11,27-J) + t^3 (-4,44) + t^2 (-12,10-2J) + t (+4,44) + (7,35-J) = 0$$

qui est résolu, comme précédemment, par la méthode de BAIRSTOW.

Pour les différents substituants, \emptyset est racine de l'équation suivante (le signe de n tient compte des 2 possibilités I et II de configuration)

$$t^4 (m-J) + t^3 (n) + t^2 (-p-2J) - t (n) + (r-J) = 0$$

équation 2

(m, n, p, r sont définis dans le tableau suivant).

R	pos	J	m	n	p	r
Me	4eq	cis	11,27	+ 4,44	12,10	7,35
		trans	11,27	+ 6,10	12,10	7,35
	5eq	cis	11,27	+ 8,18	12,10	7,35
		trans	11,27	+ 6,10	12,10	7,35
tBu	4eq	cis	11,77	+ 2,64	13,10	7,85
		trans	11,77	+ 7,82	13,10	7,85
	5ax	cis	11,27	+ 6,10	12,10	7,35
		trans	11,27	+ 8,18	12,10	7,35
∅	4eq	cis	11,93	+ 2,14	13,42	8,01
		trans	11,93	+ 8,38	13,42	8,01
	5eq	cis	11,93	+ 5,88	13,42	8,01
		trans	11,93	+ 8,38	13,42	8,01
	5ax	cis	11,93	+ 8,38	13,42	8,01
		trans	11,93	+ 5,88	13,42	8,01



Dans le cas des dérivés diméthylés-4,5, la relation devient :

$$t^4 (1,76) + t^3 (+0,21) + t^2 (-23,84) + t (+0,21) - 2,16 = 0$$

pour 1k : cette équation n'admet que deux racines réelles correspondant à $\theta = 149^\circ,3$ ou $150^\circ,1$.

Pour 1l, la relation

$$t^4 (4,01) + t^3 (+1,87) + t^2 (-19,34) + t (+1,87) + 0,09 = 0$$

admet quatre racines correspondant à

$$\varnothing = 4^{\circ},0 ; 14^{\circ},9 ; 127^{\circ},5 ; 134^{\circ},7$$

aucune n'est cohérente avec la structure du cycle, qui doit être voisine de celles des autres thiazolidines étudiées.

2.3.1.2.4. Autres relations couplage-angle dièdre

Voici les équations de KARPLUS relevées dans la littérature à propos d'autres études de dérivés de la thiazolidine :

- CLAES et Coll.⁷¹ ont repris les équations qu'avait exploitées TORCHIA⁹⁶ pour les N-acétyl prolines :

$$\begin{aligned} \text{entre } 0 \text{ et } 90^{\circ} \quad {}^3J &= 8,5 \cos^2 \varnothing + 1,4 & \cos \varnothing &= \sqrt{\frac{J-1,4}{8,5}} \\ \text{entre } 90 \text{ et } 180^{\circ} \quad {}^3J &= 10,5 \cos^2 \varnothing + 1,4 & \cos \varnothing &= \sqrt{\frac{J-1,4}{10,5}} \end{aligned}$$

$$\text{si } J \geq 1,4$$

donc

$$\begin{aligned} \varnothing &= \text{Arc cos } \sqrt{\frac{J-1,4}{8,5}} \quad (0 < \varnothing < 90^{\circ}) \text{ et} \\ \varnothing &= \text{Arc cos } -\sqrt{\frac{J-1,4}{10,5}} \quad (90 < \varnothing < 180) \end{aligned} \quad \text{équation 3}$$

- KULKANI et GOVIL⁶⁴ ont utilisé différentes paramétrisations de l'équation de KARPLUS dont celle employée par FERNEY²⁷ pour certains aminoacides :

$$J = 10,93 \cos^2 \varnothing + 0,9 \quad \cos \varnothing = \frac{\pm \sqrt{J-0,9}}{10,93} \quad \text{si } J \geq 0,9$$

$$\varnothing = \text{Arc cos } \frac{\pm \sqrt{J-0,9}}{10,93} \quad \text{équation 4}$$

- Enfin PIRIOU et Coll.⁶⁹ extraient les valeurs des angles dièdres de la relation utilisée par KOPPLE et Coll.⁹⁸ pour les dérivés de la proline :

$$J = 11,0 \cos^2 \varnothing - 1,4 \cos \varnothing + 1,6 \sin^2 \varnothing$$

ou $J = 9,4 \cos^2 \varnothing - 1,4 \cos \varnothing + 1,6$

$$\cos \varnothing = \frac{1,4 \pm \sqrt{(1,4)^2 + 4(9,4)(J-1,6)}}{18,8} \quad \text{si } J \geq 1,547$$

$$\varnothing = \text{Arc cos } \frac{1,4 \pm \sqrt{37,6 J - 58,2}}{18,8} \quad \text{équation 5}$$

Une comparaison des résultats obtenus conduit aux conclusions suivantes :

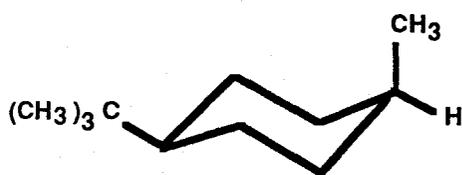
- L'équation (2) présente des extréma et certaines valeurs aberrantes ; elle ne semble pas tenir compte d'interactions possibles entre substituants (cas de 11) et ne convient pas si des écarts sont notés par rapport à la symétrie trigonale (somme de deux angles de torsion adjacents égale à 120°) à moins de connaître la valeur des angles valenciels exocycliques, ce qui n'est pas notre cas. En effet, dans les cycles à cinq chaînons, ces angles en projection ne présentent plus la symétrie d'ordre trois et leurs valeurs sont inférieures à 120°⁴¹ (ce qui rend également inexacte la méthode d'ELGUERO et FRUCHIER).

- Les équations de KARPLUS (3), (4) et (5) ne sont valables, en toute rigueur, que lorsque les paramètres sont ajustés au système étudié. Ces relations ne tiennent pas compte de l'électronégativité des substituants.

- Pour ces raisons, l'équation (1) nous apparaît refléter le mieux la réalité car elle évite les écueils des autres relations. Nous retiendrons les valeurs les plus élevées issues de cette équation, correspondant à des angles valenciels (en projection) de $110^{\circ},5 \pm 6,5^{\circ}$ (extrema exclus) alors que les autres racines (entre parenthèses) conduisent à des angles de valence trop faibles. Le dièdre oscillerait alors entre 40 et 45° : ces écarts peuvent résulter d'une part de différences de conformation d'un composé à l'autre ; d'autre part nous avons supposé que tous les dérivés étudiés dans le tableau 3 avaient leurs substituants dans une position définie, condition qui n'est sans doute pas satisfaite pleinement.

2.3.1.3. CONSTANTES DE COUPLAGE $^3J(R_s, H_s)$ AVEC $s=2, 4$ ou 5 :

Plusieurs études ⁹⁹ ont suggéré un effet d'orientation dans la valeur du couplage 3J entre les hydrogènes d'un méthyle substituant un cycle et l'hydrogène cyclique en position vicinale ; on remarque notamment que, dans les cycles à six chaînons, un méthyle axial présente un couplage avec un hydrogène cyclique équatorial, supérieur à celui d'un méthyle équatorial avec un hydrogène cyclique axial ¹⁰⁰.



$$^3J = 7,2 \text{ Hz}$$



$$^3J = 6,5 \text{ Hz}$$

L'origine de cet effet n'est pas complètement élucidé⁹⁹. Toutefois, l'application d'une telle règle aux thiazolidines ne contredit pas les conclusions précédentes (paragraphe 2.3.1.1. et 2.3.1.2) : en effet, dans les dérivés disubstitués-2,4, les composés g auraient leurs méthyles dans une position équatoriale plus marquée que les composés h ; dans les dérivés disubstitués-2,5, le méthyle en 2 occuperait la même position dans les deux stéréoisomères tandis que le méthyle en 5 aurait une tendance équatoriale plus accentuée dans l'isomère i ; enfin les dérivés diméthylés-4,5 ne différeraient que par la position du méthyle en 5, qui aurait une position axiale préférentielle dans l'isomère 11.

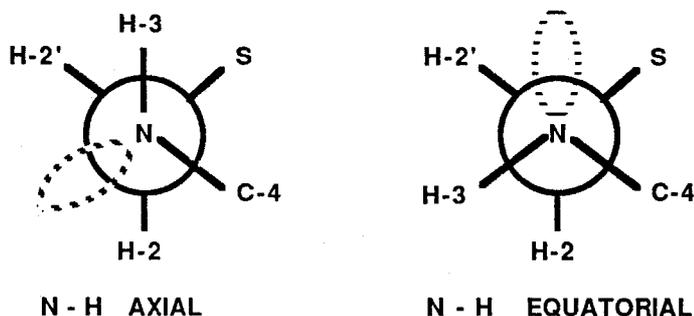
2.3.1.4. CONSTANTES DE COUPLAGE 2J :

CRABB et Coll.^{101,102} ont mis à profit les différences d'intensité des couplages géminés du méthylène situé entre deux hétéroatomes pour élucider les structures de dérivés bicycliques. Ce couplage dépend essentiellement de deux facteurs^{103,104} :

- l'effet inductif des hétéroatomes qui appauvrissent en électrons l'orbitale moléculaire liante du méthylène.

- un effet associé de donation en retour des électrons des paires libres vers l'orbitale moléculaire antiliante du méthylène.

Ces deux effets augmentent la valeur algébrique de 2J . En fait pour un système X-CH₂-Y déterminé, seul le second facteur peut avoir une incidence conformationnelle : le recouvrement entre l'orbitale n de l'azote et l'orbitale antisymétrique du méthylène est plus efficace lorsque le proton N-H occupe une position équatoriale (la tendance inverse apparaît dans les composés que nous avons étudiés).



Pour les perhydrothiazolo(3,4,a)pyridines, CRABB et Coll.¹⁰² ont noté une différence de 3 Hz entre les couplages $^2J(\text{H-3}, \text{H-3}')$ des dérivés à jonction cis et trans. Pour les thiazolidines étudiées dans ce travail, aucune fluctuation importante dans les 2J qui puisse avoir une incidence sur la structure moléculaire n'a été enregistrée. En effet :

- en position 2, $|^2J|$ oscille entre 9,2 et 9,5 Hz
- en position 4, $|^2J|$ est compris entre 12,2 et 12,7 Hz (sauf 1p où $|^2J| = 13,2$ Hz)
- en position 5, $|^2J|$ se situe entre 9,9 et 10,1 Hz (font exception 3'h, 4b et 4'h avec un couplage à peine plus réduit).

2.3.1.5. CONSTANTES DE COUPLAGE 4J et 5J :

Nombreux exemples de couplage à travers 4 liaisons¹⁰⁵ ont été relevés en série cyclique : ils constituent souvent un argument précieux en analyse conformationnelle¹⁰⁶ car ce type de couplage est, en valeur absolue, plus intense lorsque toutes les liaisons sont trans (couplage en W ; ce couplage serait positif en signe)¹⁰⁵.

La triméthyl-2,4,4 thiazolidine 1m est le siège de deux couplages à longue distance :

- Le premier de 0,6 Hz en valeur absolue s'exerce entre le proton H-5 le plus blindé (axial, cf. plus loin) et les protons du méthyle en 4 les plus blindés (méthyle axial, cf. plus loin). Ce couplage en W caractérise la position axiale des H-5 et méthyle-4 couplés.

- Le second de 0,34 Hz en valeur absolue s'exercerait entre les hydrogènes du méthyle-2 et le H-5 le plus déblindé. Ce dernier type de couplage semble se manifester également dans les dérivés 1g, 2'g, 3'g et 4'g ; il est absent dans les isomères h correspondants. Les couplages à travers cinq liaisons sont peu répandus dans les systèmes saturés¹⁰⁵ et le mécanisme en est très controversé^{105,107,108} ; l'exploitation de tels résultats n'en est que plus délicate.

2.3.2. DEPLACEMENTS CHIMIQUES :

2.3.2.1. H-3 :

Le proton lié à l'azote a un déplacement chimique fonction de la concentration de l'échantillon, du solvant utilisé et de la température. Par son moment quadrupolaire, l'azote perturbe souvent l'allure de ce signal ; de plus celui-ci n'est pas toujours observable car les méthyles de certains dérivés masquent ce massif.

2.3.2.2. H-2, H-4 et H-5 :

Il est possible d'attribuer différentes structures isomères à l'aide des déplacements chimiques de leurs protons. Un critère ("syn upfield rule") doit permettre, selon ses auteurs^{109a}, d'élucider sans ambiguïtés les motifs structuraux animés d'un mouvement de pseudorotation : "les substituants - α provoquent un blindage des protons synclinaux tandis que les substituants - β les déblindent". Cette règle appliquée aux différents couples de diastéréoisomères nous a conduit aux conclusions suivantes :

- Le dérivé 1h présente des protons en 2 et 4 plus déblindés que son isomère 1g : ce résultat indique qu'en moyenne, les protons 2 et 4 se trouvent (alternativement) plus proches des méthyles en 4 et 2 respectivement, dans 1h que dans 1g. Ceci rejoint la règle avancée par MAC MILLAN et STOODLEY^{109b} pour les dérivés de l'acide thiazolidine carboxylique-4 : un proton H-4 en cis par rapport à un groupement alkyle en 2 résonne à champ plus faible qu'un proton H-4 en cis par rapport au proton en 2.

- Dans le dérivé diméthylé-4,5 1k, les deux méthyles blindent les protons voisins : il s'agit donc du dérivé trans où les substituants occupent de préférence les positions équatoriales ; les protons H-2 n'y sont pas différenciés et sont en moyenne plus déblindés que dans l'isomère 1l, ce qui concorde avec l'attribution ci-dessus.

- Dans le dérivé diméthylé-2,5 1j, le méthyl-5 (pseudo-axial) blinde le proton équatorial en 4 ; dans son isomère 1i, le proton (pseudo-axial) en 2 se trouve déblindé dénotant son caractère syn avec le méthyle en 5 : en conséquence, les substituants du dérivé 1i sont équatoriaux (le méthyl-5 pseudoéquatorial est en position syn de l'hydrogène pseudo-axial H-2 : il le déblindé) et le méthyl-5 est pseudo-axial dans 1j.

2.3.2.3. METHYLES EN 2, 4 ou 5 :

Dans les couples de diastéréoisomères, les déplacements chimiques des protons et des méthyles portés par un même carbone varient en sens inverse. Bien que ce phénomène ne soit pas dû uniquement à la disposition spatiale du substituant, il apparaît cependant que, quelle que soit la position considérée dans l'hétérocycle, un substituant axial ou pseudo-axial soit plus blindé que son homologue équatorial ou pseudo-équatorial ; ces conclusions se basent sur nos attributions configurationnelles pour les dérivés mono- ou disubstitués (2,4 et 2,5) (la disubstitution géminée ou vicinale perturbe les déplacements chimiques des substituants).

2. 4. E T U D E R M N ¹³C

Les carbones cycliques résonnent entre 34 et 80 ppm dans ces spectres, les raies correspondant aux substituants aliphatiques se présentent à champ plus élevé (les carbones des substituants aromatiques ont leurs signaux entre 110 et 150 ppm).

2.4.1. DEPLACEMENTS CHIMIQUES (cf. TABLEAU 4) :

L'effet α déblindant de l'azote plus intense que celui du soufre et l'effet cumulé de ceux-ci permettent un repérage aisé des signaux de la thiazolidine 1 :

$$\delta C_2 > \delta C_4 > \delta C_5$$

Composé (solvant)	C-2	C-4	C-5	Me-2	Me-4	Me-5
<u>1</u> (C ₆ D ₆) ⁶²	55,64 (154,6)	52,96 (140,6)	34,09 (142,8)			
<u>1a</u> (pur)	66,57 (153,1)	52,43 (140,2)	36,32 (142,8)	21,91 (126,9)		
<u>1b</u> (pur)	54,42 (154,7)	60,75 (140,8)	40,54 (138,6)		18,40 (126,6)	
<u>1c</u> (CDCl ₃)	56,03 (154,7)	60,22 (139,7)	45,62 (141,9)			21,74 (126,9)
<u>1d</u> (pur)	76,04	51,35 (140,2)	37,56 (141,7)	31,50 (126,8)		
<u>1e</u> (pur)	53,15 (154,4)	64,77	45,35 (140,6)		25,64 (125,7)	
<u>1f</u> (CDCl ₃)	56,49 (?)	66,12 (?)	56,19 (?)			30,26 (?)
<u>1g</u> (CDCl ₃)	65,89 (157,7)	61,33 (141,9)	43,09 (139,9)	21,35 (127,4)	18,96 (126,3)	
<u>1h</u> (CDCl ₃)	64,25 (154,4)	58,58 (?)	42,57 (?)	24,07 (127,1)	19,09 (?)	
<u>1i</u> (CDCl ₃)	66,77 (155,7)	60,25 (137,9)	48,45 (140,2)*	21,96 (126,9)		20,75 (126,6)
<u>1j</u> (CDCl ₃)	67,34 (155,7)	59,35 (139,2)	47,18 (142,5)*	22,52 (127,1)		23,63 (126,5)
<u>1k</u> (CDCl ₃)	53,25 (154,6)	67,56 (139,2)	52,59 (141,2)		17,29 (126,0)	19,84 (127,1)
<u>1l</u> (CDCl ₃)	53,38 (154,0)	62,74 (138,6)	47,45 (141,5)		14,67 (126,3)	18,27 (126,7)
<u>1m</u> (pur)	64,15 (157,7)	65,56	47,52 (140,2)	21,74 (127,1)	25,44 (125,8)	
					27,90 (?)	
<u>1n</u> (C ₆ D ₆) ¹¹⁰	67,80 (?)	66,20 (?)	58,30 (?)	22,70 (?)		29,60 (?)
						31,80 (?)
<u>1o</u> (pur)	75,42	59,40 (137,3)	44,47 (139,7)	31,50 (126,9)	19,06 (124,1)	
				33,30 (126,9)		
<u>1p</u> (CDCl ₃)	76,73	58,62 (136,1)	49,32 (141,9)	31,76 (127,2)		
				32,55 (127,0)		21,68 (127,0)

Les signaux peuvent être inversés (?) Valeurs imprécises ou inconnues.

TABLEAU 4 - RMN¹³C DES THIAZOLIDINES METHYLEES A 303°K - DEPLACEMENTS CHIMIQUES EN ppm PAR RAPPORT AU TMS (¹J(C,H) en Hertz)



La multiplicité des signaux, le déplacement vers les champs faibles consécutif à la substitution d'un carbone sont les bases d'attribution des signaux des carbones cycliques des dérivés substitués. Les diastéréoisomères non séparables sont analysés en mélange : lorsque les proportions des composés sont nettement différentes (diméthyl-2,4 thiazolidines), les signaux sont corrélés en fonction de leur intensité ; lorsque les populations des diastéréoisomères sont voisines (diméthyl-2,5 thiazolidines), l'intensité ou l'intégration ne permet plus une attribution fiable, l'effet Overhauser perturbant les signaux de façon inégale ; un spectre 2D hétéronucléaire $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ lève alors toute ambiguïté. Il reste alors à différencier les carbones des différents groupements méthyles : pour 1g et 1h, les signaux des méthyles en 4 (18,96 et 19,09 ppm respectivement) sont comparés à ceux de 3g et 3h (19,06 et 19,22 ppm), dérivés tertiobutylés en 2 où l'attribution est aisée ; la même opération est réalisée avec les raies des méthyles en 5 de 1i et 1j (20,75 et 23,63 ppm) et celles de 3i et 3j (20,47 et 23,32 ppm). Les interactions entre méthyles sont plus intenses dans le dérivé diméthylé 4,5 cis (angle dièdre voisin de 40°) que dans son homologue trans (angle dièdre voisin de 70°) : il en résulte un blindage des méthyles plus important dans 1l que dans 1k où les signaux doivent se rapprocher davantage de la valeur moyenne des déplacements chimiques d'un méthyle en 5 (20,7-23,6 ppm) et de celui en 4 (18,4-19,1 ppm) ; il est alors logique, dans 1k, d'attribuer le signal à 19,84 ppm au méthyl-5 et celui à 17,29 ppm au méthyl-4 ; un blindage de ces deux signaux dans 1l amène le méthyl-5 à 18,27 ppm et le méthyl-4 à 14,67 ppm. Cette attribution est en accord avec celle proposée pour les diméthyl-2,3 thiolannes⁴⁹.

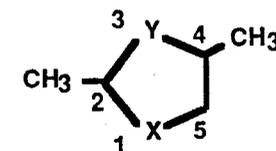
Les systèmes à cinq chaînons sont connus pour leur grande mobilité conformationnelle ; malgré cela, ELIEL et PIETRUSIEWICZ¹²⁰ ont remarqué qu'il était possible de paramétriser les déplacements chimiques des carbones des cycles pentaatomiques : il semble assez général que pour les composés (cf. Tableau 5) du type

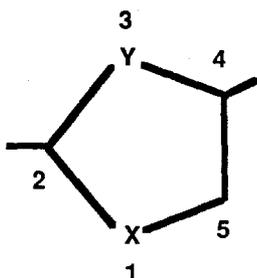
COMPOSES		ISOMERES	C-2	C-4	C-5	Me-2	Me-4	Ref
X	Y							
CH ₂	CH ₂	Cis	35,5	35,5	34,4	21,2	21,2	111
		Trans	33,6	33,6	35,3	21,5	21,5	
O	CH ₂	Cis*	81,6	34,5	74,5		18,1	112
		Trans*	80,2	33,4	76,0		18,0	
S	CH ₂	Cis	43,3	40,2	39,5	22,1	18,7	49
		Trans	41,4	37,2	39,7	24,1	18,7	
NH	CH ₂	Cis	55,3	35,2	54,7	22,1	20,2	113
		Trans	53,7	33,9	55,7	22,2	19,7	
O	O	Cis	101,5	72,9	71	20,2	18,8	112
		Trans	100,6	71,9	71,7	20,2	18,5	
S	S	Cis	48,6	51,6	45,4	24,2	20,4	61
		Trans	47,7	49,8	46,0	25,6	20,2	
S	NH	Cis	66,2	61,6	43,2	21,5	18,8	inverse de 63
		Trans	64,6	58,8	42,7	24,3	19	

* Dérivé éthyli en 2.



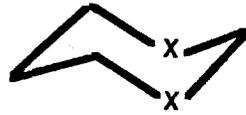
TABLEAU 5 - RMN¹³C DES DERIVES DIMETHYLES-2,4 DES CYCLES
DEPLACEMENTS CHIMIQUES EN ppm PAR RAPPORT AU TMS





le passage de la forme cis à la forme trans (cf. tableau 5) s'accompagne d'un blindage plus ou moins accentué des carbones 2 et 4 et un déblindage du carbone 5 (au niveau des substituants l'écart est très faible sauf pour le méthyl-2 des dérivés soufrés). Cette constatation a été utilisée comme critère d'attribution en série cyclique à 5 chaînons⁶¹ (dans la série hexaatomique, tous les carbones cycliques des isomères cis sont plus déblindés que ceux des isomères trans). L'application de cette règle aux diméthyl-2,4 thiazolidines conduit à des conclusions inverses de celles avancées par LLINARES⁶³ sur la base d'autres données spectrales (IR et $^3J(C,C)$).

En série hétérocyclique à 6 chaînons, il est possible de calculer avec une assez bonne approximation les déplacements chimiques des substituants méthyles en fonction de leur position et de la nature de l'hétéroatome (cf. tableau 6). Ces résultats montrent d'une part le déblindage accentué des méthyles axiaux portés par un carbone en α du soufre, d'autre part le blindage des méthyles équatoriaux portés par un carbone en β de l'azote et de l'oxygène : ce phénomène, appelé "effet γ anti" par ELIEL et coll.¹²⁹, serait transmis, au moins en partie, par les hydrogènes axiaux en α et γ de l'hétéroatome^{122,124} et son intensité serait fonction de l'électronégativité de l'hétéroatome. Cette incrémentation n'est plus possible pour un cycle pentaatomique, l'une des causes en étant le caractère équatorial ou axial moins marqué des substituants. Toutefois il nous a semblé intéressant de calculer les valeurs relatives de déplacements chimiques des différents substituants méthyles dans les thiazolidines (la référence sera ici le cyclopentane où le déplacement chimique d'un méthyle, qu'il soit pseudoéquatorial ou pseudoaxial, est voisin de 21 ppm) :

	δ Me-2e	δ Me-2a	δ Me-3e	δ Me-3a	$(\alpha X)_e$	$(\alpha X)_a$	$(\beta X)_e$	$(\beta X)_a$
Cyclohexane (X=CH ₂) ¹¹⁴	22,7	17,5	22,7	17,5				
Pipéridine (X=N) ¹¹⁵	23,0*	18,6*	~ 20,1	~ 17,0	+0,3	+1,1	-2,6	-0,5
Tétrahydropyranne (X=O) ¹¹⁶	21,7	16,9	17,9	16,6	-1	-0,6	-4,8	-0,9
Thiane (X=S) ¹¹⁷	21,7	20,4	22,8	16,8	-1	+2,9	+0,1	-0,7
	δ Me-2e	δ Me-2a	δ Me-4e	δ Me-4a	δ Me-5e	δ Me-5a		
Dioxanne-1,3 (X=O) th exp ¹¹⁸	20,7 21,2	16,3 17,0	21,7 22,0	16,9 ?	13,1 12,4	15,7 15,9		
Dithianne-1,3 (X=S) th exp ¹¹⁸	20,7 20,3	23,3 23,6	21,7 21,7	20,4 20,2	22,9 22,2	16,1 16,4		

* Extraits des méthyl-2 décahydroquinoléines trans¹¹⁹



TABLEAU 6 - DEPLACEMENTS CHIMIQUES DES CARBONES DE METHYLES PORTES PAR UN CYCLE A 6 CHAINONS - ESSAI D'INCREMENTATION

Méthyle porté par le carbone	Orientation	Effet subi*
2	(p) équatorial	$(\alpha_S)_e + (\alpha_N)_e = -0,7$
	(p) axial	$(\alpha_S)_a + (\alpha_N)_a = +4$
4	équatorial	$(\alpha_N)_e + (\beta_S)_e = +0,4$
	axial	$(\alpha_N)_a + (\beta_S)_a = +0,3$
5	(p) équatorial	$(\alpha_S)_e + (\beta_N)_e = -3,6$
	(p) axial	$(\alpha_S)_a + (\beta_N)_a = +2,4$

* - traduit un blindage, + un déblindage

Ce calcul tend à montrer que les méthyles pseudoaxiaux portés par les carbones 2 et 5 sont plus déblindés que leurs homologues pseudoéquatoriaux tandis qu'en position 4, les déplacements chimiques de méthyles équatoriaux ou axiaux sont peu différents. Nos résultats (cf. tableau 4) concordent avec ces remarques.

2.4.2. COUPLAGES CARBONE-HYDROGENE :

2.4.2.1. CONSTANTES $^1J(C,H)$:

Les couplages carbone-hydrogène à travers une liaison sont tributaires de plusieurs paramètres¹²⁵ dont les plus importants sont :

- Le pourcentage de caractère s de l'orbitale hybride du carbone.

- L'effet des substituants portés par le carbone couplé, l'électronégativité augmentant la valeur du couplage.

Des relations empiriques^{126,127} ont été établies pour traduire ces dépendances. Un effet d'orientation des paires d'électrons non liés des atomes voisins a été mis à profit dans des études stéréochimiques concernant des dérivés bicycliques^{4b,128} et des oses¹²⁹ : le couplage est plus intense lorsque le doublet est syn par rapport à la liaison C-H. Enfin, une bonne corrélation existe entre les valeurs mesurées dans les hydrocarbures et la somme des distorsions des angles valenciel¹³⁰.

Ces relations ne suffisent pas à rendre compte des valeurs de couplage relevées dans les thiazolidines. L'additivité des effets des substituants n'est plus valable quand ceux-ci sont très électronégatifs ; il est tentant d'invoquer une augmentation du caractère s des orbitales hybrides, notamment celle du carbone-2⁶². Dans les composés étudiés 1, les variations de couplage $^1J(C, H)$ sont de 4 Hz (C-5), 5 Hz (C-2) ou 6 Hz (C-4). L'orientation des substituants et des doublets d'électrons libres des hétéroatomes voisins (et ses conséquences sur la structure moléculaire) intervient dans ces variations, comme en témoignent les différences relevées dans les couples de diastéréoisomères.

2.4.2.2. CONSTANTES $^2J(C, H)$ et $^3J(C, H)$:

Les couplages $^2J(C, H)$ sont fortement liés à la substitution et l'hybridation comme les couplages géminés $^2J(H, H)$ (et les couplages $^1J(C, H)$) mais avec une intensité moindre en valeur absolue¹³¹.

Comme en résonance protonique, des relations ont été établies, liant le couplage vicinal $^3J(C, H)$ et l'angle dièdre formé par les plans contenant les atomes couplés^{132,133} ; ces équations souffrent de nombreuses exceptions¹³⁴, incitant à les utiliser avec prudence.

Certains atomes présentent des spectres de résonance différant d'un diastéréoisomère à l'autre (notamment les méthyles des carbones 4 et 5). Pour un atome de carbone d'une thiazolidine, l'analyse du signal de résonance est rendue délicate par la similitude des valeurs de $^2J(C, H)$ et $^3J(C, H)$. Le recours à des produits spécifiquement deutériés ($J C, H / J C, D = 6,51$), accompagné de découplage sélectif pourrait peut-être lever ces ambiguïtés.

2.4.3. COUPLAGES CARBONE-CARBONE :

2.4.3.1. CONSTANTES $^1J(C, C)$:

Il existe de nombreux parallèles entre les facteurs influençant les couplages $^1J(C, H)$ et $^1J(C, C)$: ils augmentent avec le caractère s des orbitales hybrides des carbones, avec l'électronégativité des substituants¹³⁵ et avec l'angle valenciel¹³⁶. L'orientation d'un groupement électronégatif a également une influence sur l'intensité du couplage $^1J(C, C)$ ¹³⁷.

L'examen du tableau 7 montre que les valeurs des constantes de couplage $^1J(C, C)$ des dérivés 1b et 1g sont voisines (mais inférieures à celles de 1h). Une comparaison avec les valeurs envisageables en série aliphatique pour un motif équivalent¹³⁸ permet de constater que celles-ci se rapprochent davantage de celles mesurées pour 1h, bien que ces dernières soient légèrement exaltées. La réduction des couplages dans 1b et 1g, où le doublet électronique de l'azote occupe de préférence la position équatoriale, a une origine commune qui pourrait être l'effet anomère : l'orientation des électrons libres des hétéroatomes, les recouvrements orbitaux possibles avec leurs conséquences sur la nature des orbitales, les angles valenciels et la géométrie du cycle.

2.4.3.2. CONSTANTES $^3J(C, C)$:

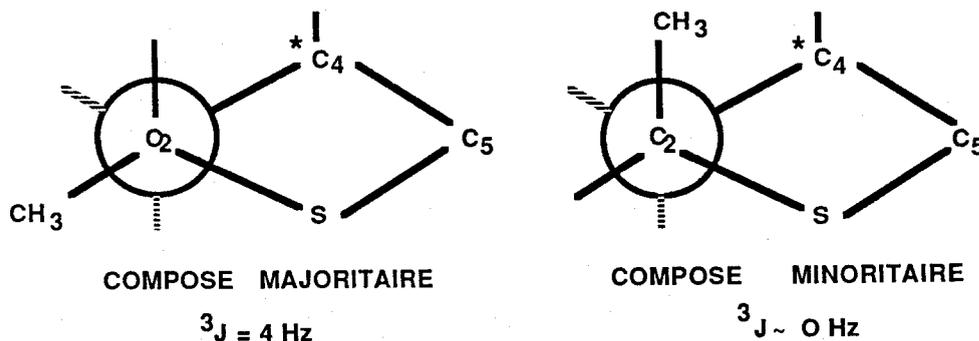
Les couplages 3J entre deux atomes de carbone sont liés à l'angle dièdre comme $^3J(H, H)$ et $^3J(C, H)^{139,140}$. D'autres facteurs peuvent intervenir^{133,138}.

- L'orientation des substituants terminaux perturbe le couplage 3J cis (au voisinage de $\varnothing = 0^\circ$) et sa valeur relative par rapport à 3J trans.

- Les interactions à travers l'espace atteignent surtout le couplage 3J trans (ou voisinage de $\varnothing = 180^\circ$).

Bien que ces paramètres modifient l'allure des courbes associées aux relations de type KARPLUS, les maxima sont toujours au voisinage de 0° et 180° , et le minimum de 90° .

Le marquage isotopique du C-4 des diméthyl-2,4 thiazolidines a été réalisé par LLINARES⁶³ qui, sur la base d'une position axiale du méthyle-4, a interprété de la façon suivante les couplages $^3J(^*C-4, CH_3-2)$: le composé majoritaire ($^3J = 4$ Hz) présente la structure trans (Me-2 équatorial), le composé minoritaire ($^3J \sim 0$ Hz) la structure cis diaxiale c'est à dire :

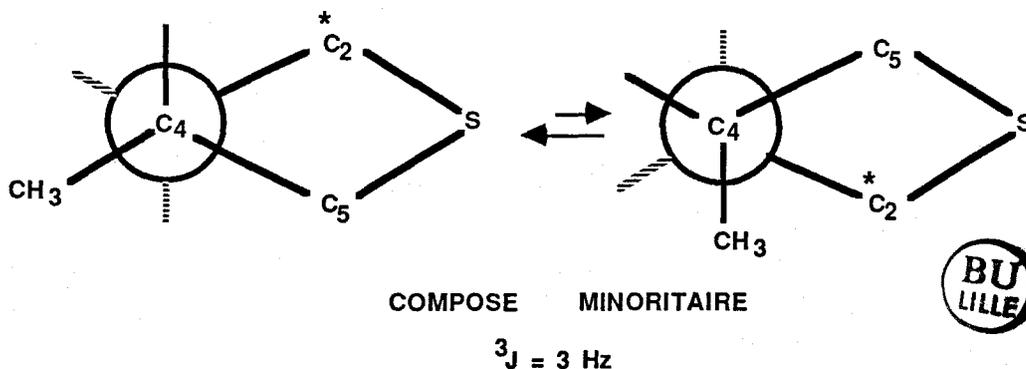
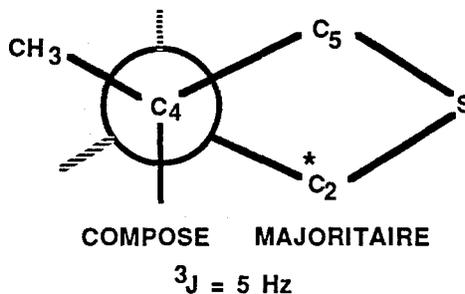


	<u>1b</u> ($^{13}\text{C-4}$)	<u>1g</u> ($^{13}\text{C-2}$ ou $^{13}\text{C-4}$)	<u>1h</u> ($^{13}\text{C-2}$ ou $^{13}\text{C-4}$)
$^1\text{J} (\text{C}_4, \text{C}_5)^{63}$	30,0	29,5	39,5
$^1\text{J} (\text{C}_4, \text{CH}_3)^{63}$	37,6	37,9	40,1
$^1\text{J} (\text{C}_2, \text{CH}_3)$		38,5	40,7
$^3\text{J} (\text{C}_4, \text{Me}_2)^{63}$		4	0
$^3\text{J} (\text{C}_2, \text{Me}_4)$		5,1	2,9

TABLEAU 7 : CONSTANTES DE COUPLAGE J(C,C) EN Hz DANS LES DERIVES 1b, 1g, 1h



La position du méthyl-2 est clairement établie par ce processus. Pour vérifier celle du méthyle-4, nous avons réalisé le marquage isotopique du carbone-2 des diméthyl-2,4 thiazolidines ; le mélange d'isomères ainsi obtenu est identique à celui analysé par LLINARES comme l'indique l'allure du spectre RMN¹³C (déplacements chimiques, intensités relatives des signaux). Le couplage ³J(C-2, Me-4) doit être faible si le méthyl-4 est axial, égal ou supérieur à 4 Hz s'il est équatorial. Nous avons relevé un couplage de 5 Hz pour le composé majoritaire 1g qui possède donc la structure cis-diéquatoriale ; le composé 1h, avec un couplage de 3 Hz, se présente sous la forme de l'équilibre :



2. 5. E T U D E R M N ¹⁵N :

Une seule étude traite de la RMN ¹⁵N des thiazolidines : dans leur ouvrage, MARTIN et Coll.¹⁴¹ rapportent, sans aucun commentaire, les valeurs de déplacement chimique des dérivés 1, 1a, 1b, 1m, 1n, 1o). Si nous convertissons leurs résultats dans l'échelle de l'ammoniac, nous constatons un léger écart (~ 2,3 ppm) par rapport à nos valeurs, dont nous avons tenu compte pour estimer le déplacement chimique de 1n. Pour des raisons pratiques nos résultats sont exprimés avec pour référence, l'ammoniac¹⁴² plutôt que le nitrométhane¹⁴¹ (l'enregistrement est réalisé avec l'acide nitrique ¹⁵N en référence externe, le facteur de conversion est 371,8).

Le déplacement chimique de l'azote est tributaire de facteurs topologiques liés à l'environnement stérique de l'atome, à la disposition du doublet électronique et à ses interactions. Le solvant joue un rôle important par sa capacité à créer des liaisons avec l'azote et à diminuer sa charge électronique : un solvant polaire déblinde en général l'azote des amines . Les études réalisées sur les pipéridines¹⁴³ et décahydroquinoléines¹⁴⁴ méthylées et non méthylées sur l'azote ont montré que les amines tertiaires subissaient l'influence de l'orientation du doublet électronique de l'azote alors qu'elle s'exerçait très peu sur les amines secondaires (résultat parallèle à ceux de RMN ¹H et ¹³C¹¹⁹). Une bonne corrélation existe entre les déplacements chimiques des thiazolidines N-non substituées, où le proton lié à l'azote occupe la position axiale dans la quasi-totalité des dérivés étudiés.

COMPOSE	δ	Δ^*	$^{13}\text{C}^{**}$	COMPOSE	δ	Δ^*	$^{13}\text{C}^{**}$
<u>1</u>	57,5	0	31,2	<u>1i</u>	78,1	20,6	39,9
<u>1a</u>	74,7	17,2	39,6	<u>1j</u>	70,5	13,0	37,9
<u>1b</u>	71,9	14,4	38,6	<u>1k</u>	74,2	16,7	39,0
<u>1c</u>	57,1	-0,4	30,4	<u>1l</u>	63,7	6,2	36,4
<u>1d</u>	85,4	27,9	46,0	<u>1m</u>	100,7	43,2	inconnu
<u>1e</u>	81,2	23,7	44,2	<u>1n</u>	73,3 ^{***}	15,8	inconnu
<u>1f</u>	57,6	0,1	30,0	<u>1o</u>	101,4	43,9	inconnu
<u>1g</u>	92,4	34,9	48,3	<u>1p</u>	84,8	27,3	inconnu
<u>1h</u>	85,7	28,2	46,5				

* $\Delta = \delta - \delta_1$

** Déplacements chimiques, dans les thiolanes, du carbone occupant le site correspondant à l'azote dans les thiazolidines, valeurs reportées par BARBARELLA et DEMBECH⁴⁹.

*** Valeur estimée d'après les résultats de MARTIN et Coll.¹⁴¹.

TABLEAU 8 - DEPLACEMENTS CHIMIQUES ^{15}N DES THIAZOLIDINES METHYLEES
A 303°K EN ppm PAR RAPPORT A NH_3 liq



Effet	Incrément réel	Incrément estimé
Me-2e	19,5	
Me-2a		11,5
Gem-2		-3
Me-4e	16,0	
Me-4a		10,5
Gem-4		-3
Me-5e	1,1	
Me-5a	-6,5	
Gem-5	+5,5	
Vic 4e, 5a		-3

Tableau 9 : Essai d'incrémentation des déplacements chimiques ^{15}N des thiazolidines méthylées.

Le fait de pouvoir relier les déplacements chimiques de l'azote, avec ceux du carbone dans les structures non azotées correspondantes montre que l'azote est sensible, comme le carbone, à la substitution des chaînes hydrocarbonées qu'il porte et qu'une incrémentation est possible comme pour les thiolanes. La courbe liant les δ (^{13}C) de ceux-ci en fonction du δ (^{15}N) des thiazolidines est une droite (schéma 2) ayant pour équation.

$$y = 0,516 x + 1,343 \text{ (coefficient de corrélation} = 0,984)$$

La valeur de la pente est très proche de celle observée pour les pipéridines à fonction amine secondaire (0,526)¹⁴³.

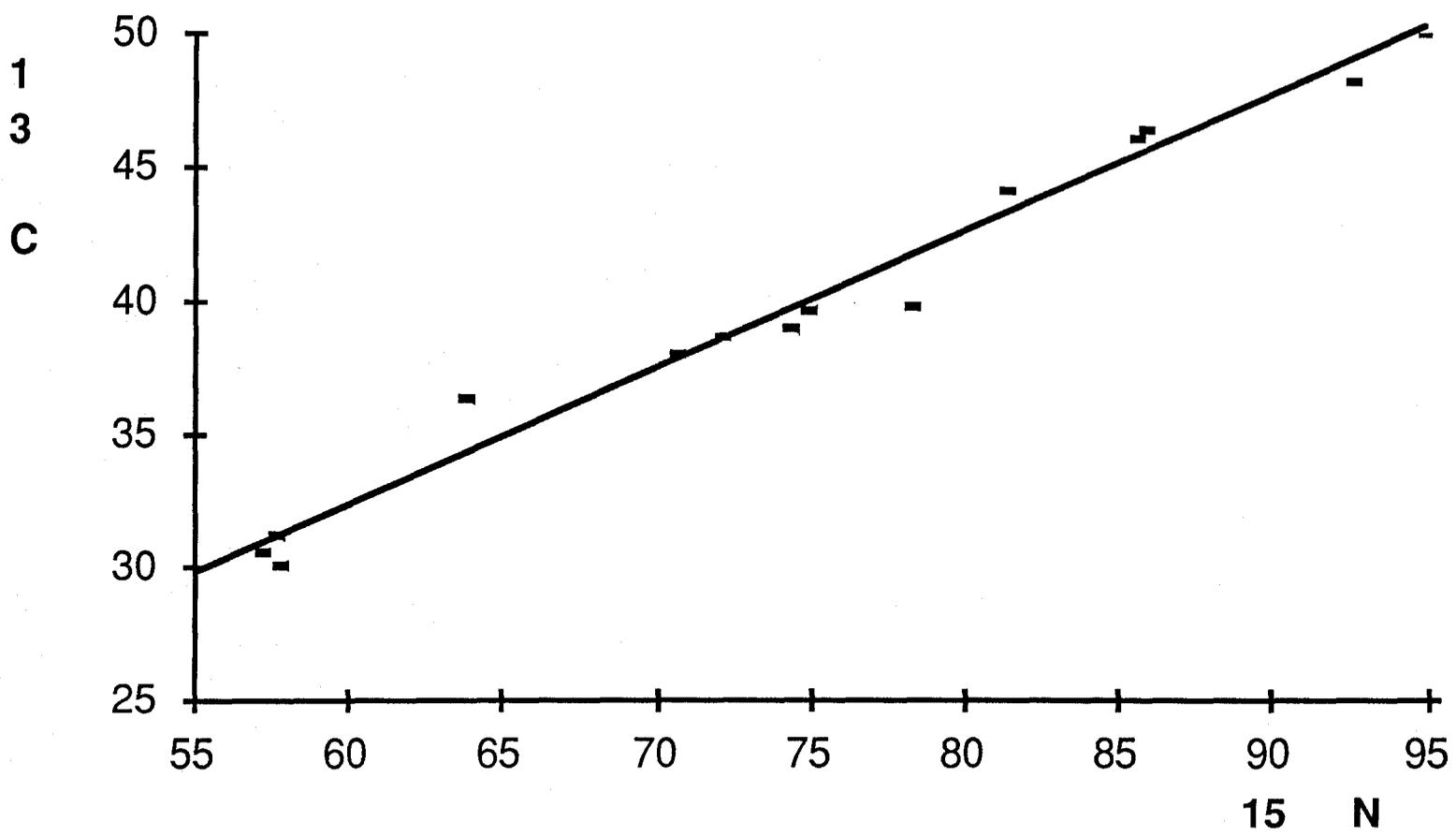


Schéma 2 - Courbe $\delta_{13}C$ thiolanne = f ($\delta_{15}N$ thiazolidine)

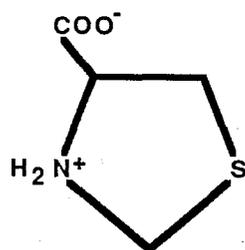


Une comparaison entre 1m et 1e permet d'extraire l'incrément dû à un méthyl-2 équatorial comme celle entre 1o et 1d celui d'un méthyl-4 équatorial ; la cohérence de ces valeurs se retrouve au niveau de 1g. Les composés 1i et 1j contiennent, après soustraction de l'incrément du méthyl-2 équatorial, les paramètres dûs respectivement à un méthyl-5 équatorial et à un méthyl-5 axial et on évalue l'effet géminé en 5 avec 1f ; une fois encore, les résultats sont cohérents avec le déplacement chimique de 1k où les 2 substituants sont équatoriaux ; avec son isomère 1l, se manifeste la gêne entre substituants vicinaux, méthyl-4 équatorial et méthyl-5 axial, plus proches dans l'espace que ces substituants dans leur position équatoriale (1k). Enfin les incréments dûs à un méthyl-2 (ou 4) axial ne peuvent être calculés, les effets géminés correspondants étant inconnus ; on peut les estimer à environ -3 ppm, inférieurs à ceux de la pipéridine. Cette incrémentation permet de rendre compte des géométries déduites de l'étude spectroscopique des autres noyaux.

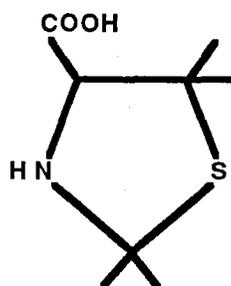
TROISIEME PARTIE :
STRUCTURE DE LA PHENYL-2 THIAZOLIDINE
A L'ETAT SOLIDE (RAYONS X) ET
EN SOLUTION (RMN)

3. 1. ETUDE DE LA PHENYL - 2 THIAZOLIDINE A L'ETAT SOLIDE :

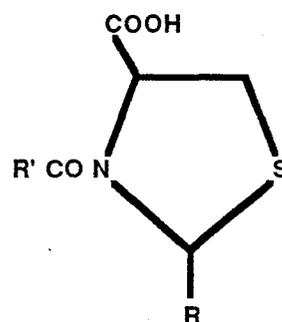
Les seules études cristallographiques de thiazolidines concernent ses dérivés acides carboxyliques-4 A. La fonctionnalisation de la position-4 crée des perturbations au sein de la molécule qui se présente sous forme zwitterionique et dont le cycle adopte la conformation enveloppe de sommet 5 (les deux oxygènes de la fonction acide et l'azote sont engagés dans des liaisons hydrogène^{67,68}). Lorsque les sites en 2 et 5 sont encombrés (acide tétraméthyl-2,2,5,5 thiazolidine carboxylique-4 B), l'acide aminé est peu ionisé, sa conformation étant alors la demi-chaise 3,4¹⁴⁵. L'acylation de la position 3 du cycle (dérivé C de forme demi-chaise 1,5 ou enveloppe de sommet 5^{72,73}) modifie l'hybridation de l'atome d'azote, ce qui éloigne davantage la structure de la molécule de celle de l'hétérocycle non substitué.



A



B



C

Les dérivés alkylés en 2, 4 ou 5 de la thiazolidine sont des liquides ; les dérivés arylés sont par contre souvent cristallisés. Parmi ceux-ci, le seul composé qui n'ait pas été isolé à l'état de mélange d'isomères est la phényl-2 thiazolidine 4a qui a donc été étudiée par diffraction RX.

3. 1. 1. STRUCTURE MOLECULAIRE A 132°K :

Les distances et angles de la molécule sont rassemblés dans le tableau 10, le schéma 3 est une vue de la molécule.

La plupart des valeurs angulaires et des liaisons interatomiques sont normales et se rapprochent davantage de celles de B que de A : les écarts les plus importants (0,02 Å pour les liaisons, 3° pour les angles valenciels) sont relevés au voisinage du soufre. Les valeurs des angles de torsion indiquent que le cycle adopte une conformation enveloppe de sommet N, celui-ci étant situé à 0,596 Å du plan moyen C-2 S C-4 C-5.

Le plan moyen des atomes N C-4 C-5 S est perpendiculaire à celui du substituant aromatique. Ce dernier occupe une position (pseudo) équatoriale en 2 comme le montrent les distances entre les atomes du substituant phényle et ceux du cycle.

3.1.2. STRUCTURE DE LA MAILLE CRISTALLINE :

Le schéma 4 montre l'empilement des molécules. Celles-ci sont assemblées par paires par l'intermédiaire de liaisons hydrogène N-H---N (dimère ouvert⁶²). Les noyaux aromatiques sont disposés de façon à minimiser les répulsions électroniques.

Système orthorombique

Paramètres de la maille a = 18,148(9) Å
 b = 8,397(3) Å
 c = 5,627(3) Å

Groupe d'espace P2₁2₁2₁

Liaisons	Å	Angles valenciels	Degrés
S C-2	1,882 (2)	C-2, N, C-4	106,5
C-2 N	1,454 (2)	N, C-4, C-5	109,2
N C-4	1,472 (2)	C-4, C-5, S	105,4
C-4 C-5	1,545 (3)	C-5, S, C-2	92,1
C-5 S	1,827 (2)	S, C-2, N	106,1
C-2 C-6	1,508 (2)	N, C-2, C-6	114,1
C-6 C-7	1,391 (2)	S, C-2, C-6	112,0
C-7 C-8	1,392 (3)	C-2, C-6, C-7	121,2
C-8 C-9	1,391 (4)	C-6, C-7, C-8	120,2
C-9 C-10	1,382 (4)	C-7, C-8, C-9	120,1
C-10 C-11	1,393 (2)	C-8, C-9, C-10	119,7
C-11 C-6	1,382 (2)	C-9, C-10, C-11	120,3
		C-10, C-11, C-6	120,1
		C-11, C-6, C-7	119,4
		C-11, C-6, C-2	119,3

Angles de torsion	Degrés
N, C-2, S, C-5	21,1
C-2, S, C-5, C-4	5,4
S, C-5, C-4, N	31,1
C-5, C-4, N, C-2	48,9
C-4, N, C-2, S	42,5



Tableau 10 - Paramètres structuraux du dérivé 4a à l'état solide (132°K).

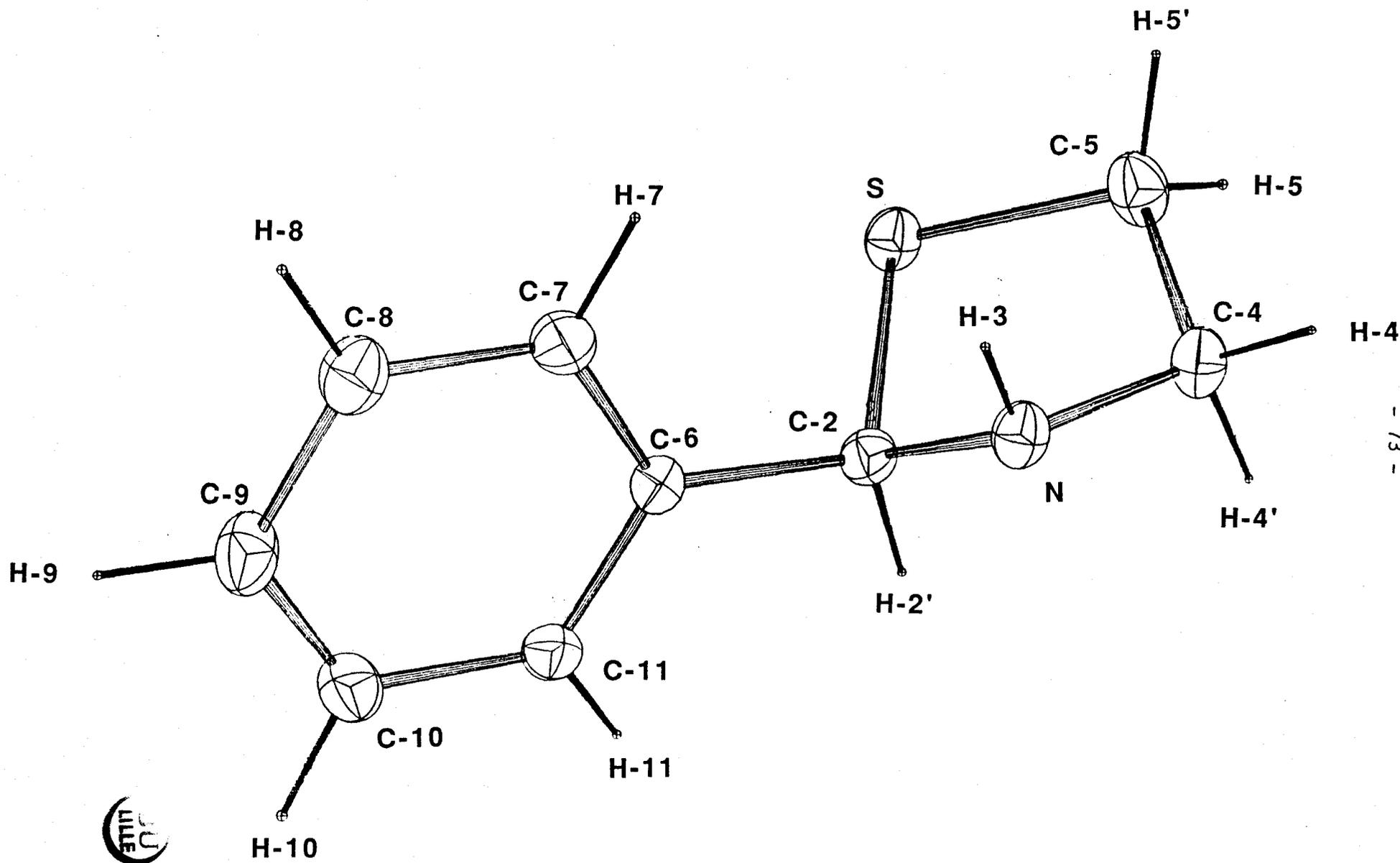


Schéma 3 - Structure cristalline de la phényl-2 thiazolidine à 132° K



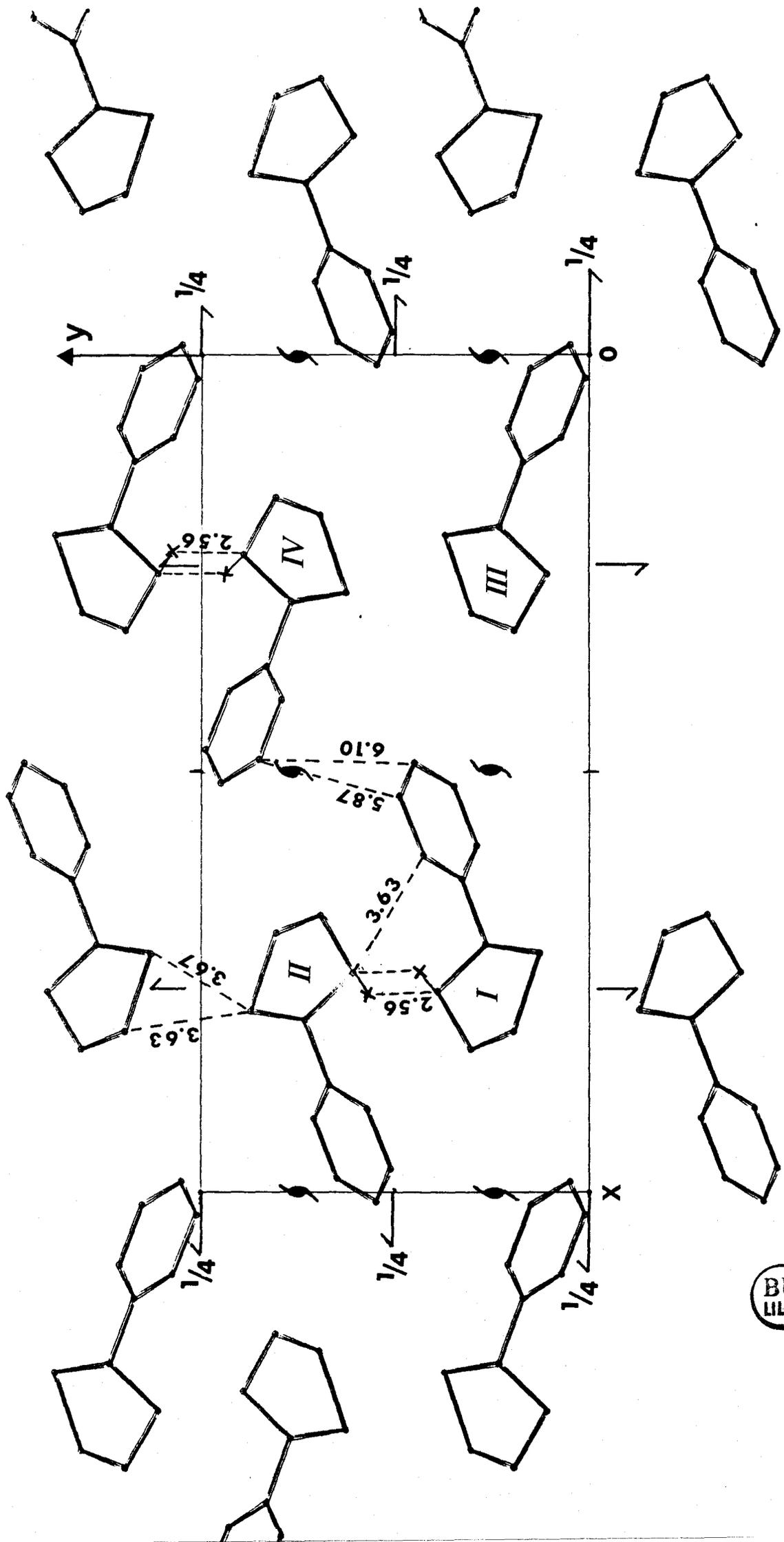


Schéma 4 - Structure du réseau cristallin du dérivé 4a



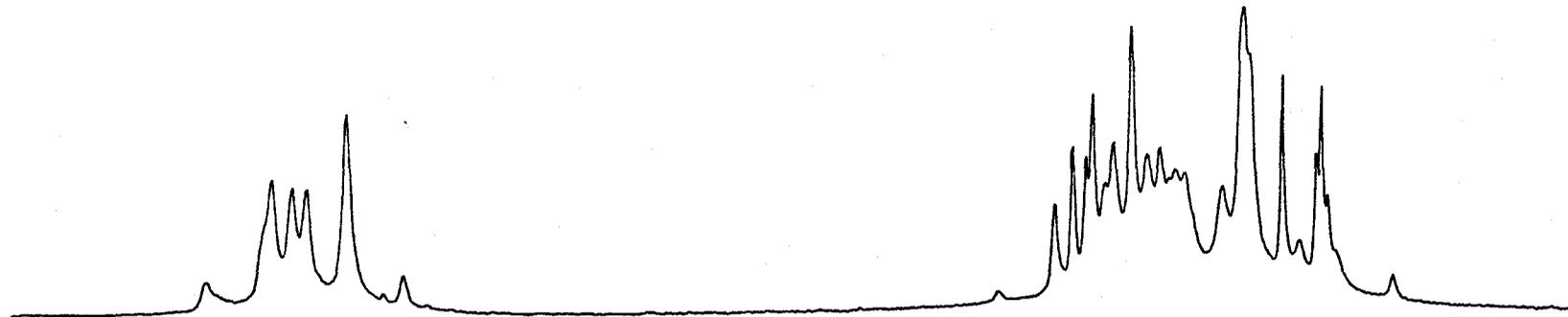
3. 2. E T U D E D E L A P H E N Y L - 2 T H I A Z O L I D I N E E N S O L U T I O N :

L'analyse des signaux RMN des protons en 4 et 5 des monoalkyl-2 thiazolidines est rendue complexe par leurs déplacements chimiques voisins.

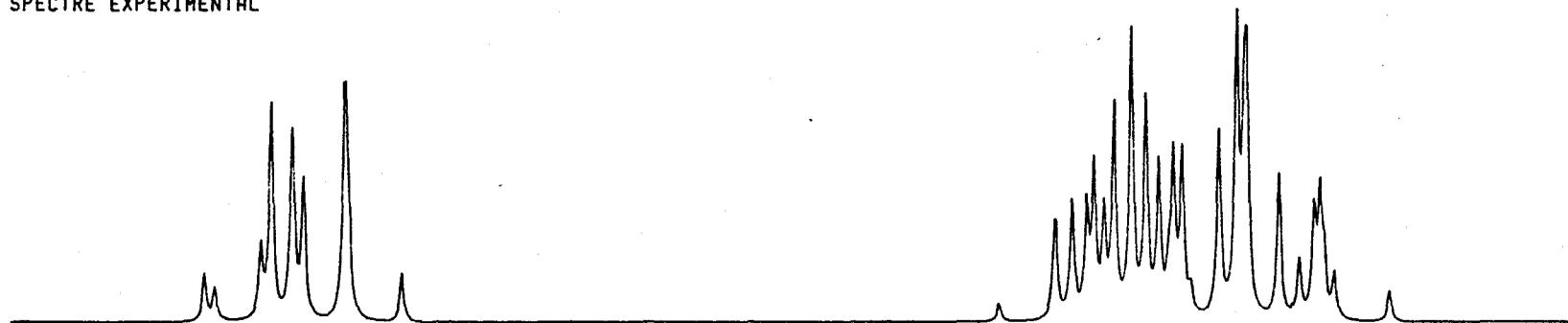
La complexation de la phényl-2 thiazolidine par $\text{Eu}(\text{fod})_3$ (tris (heptafluoro-1,1,1,2,2,3,3 diméthyl-7,7 octanedionato-4,6 europium) a permis à TEROL et Coll.¹⁴⁶ une approche du problème mais le spectre calculé à partir de leurs valeurs de déplacements chimiques et de constantes de couplage ne correspond pas au spectre expérimental.

Les signaux des protons en 4 et 5 de la phényl-2 thiazolidine présentent à 400 MHz un spectre ABCM. Une irradiation sélective du proton M, une première analyse du système ABC¹⁴⁷ suivie d'un calcul itératif nous ont permis de reproduire le spectre expérimental du dérivé 4a (cf. Schéma 5) ; toutefois une légère différence apparaît dans le spectre entre les raies des signaux H-5 bien résolus et celles des protons H-4 qui présentent un élargissement dû au ralentissement de l'échange du proton lié à l'azote. Quelques fluctuations se manifestent entre les valeurs proposées par TEROL et Coll. et celles que nous avons calculées, d'une part au niveau des déplacements chimiques (l'ordre de blindage est inversé pour H-4' et H-5') d'autre part au niveau des constantes de couplage (l'analyse du 1^o ordre du complexe de l'euprium en est probablement la cause).

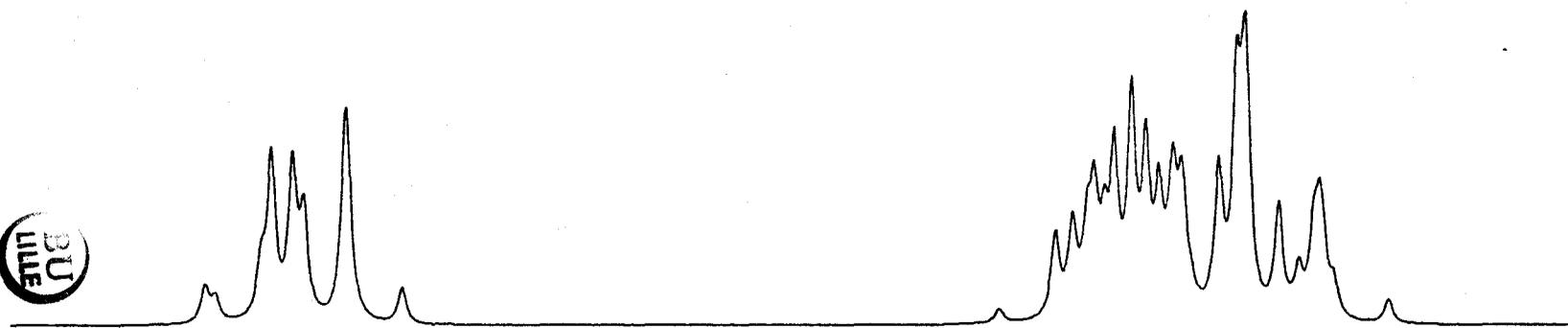
Nous avons conduit une étude similaire sur la méthyl-2 thiazolidine 1a (cf. Schéma 6) et comparé nos résultats avec ceux de WILSON et BAZZONE⁶⁶ concernant la tertibutyl-2 thiazolidine (nous avons inversé leurs attributions des signaux des protons H-4 et H-5, qui sont en désaccord avec les valeurs de constantes de couplage géminé 2J). Indépendamment des effets de substituant et de solvant, les protons voisins de l'azote sont plus déblindés que les hydrogènes les plus proches du soufre, ce qui est généralement observé dans la littérature ; d'autre part les protons axiaux sont plus blindés que les protons équatoriaux, l'écart étant plus important au voisinage de l'azote.



SPECTRE EXPERIMENTAL



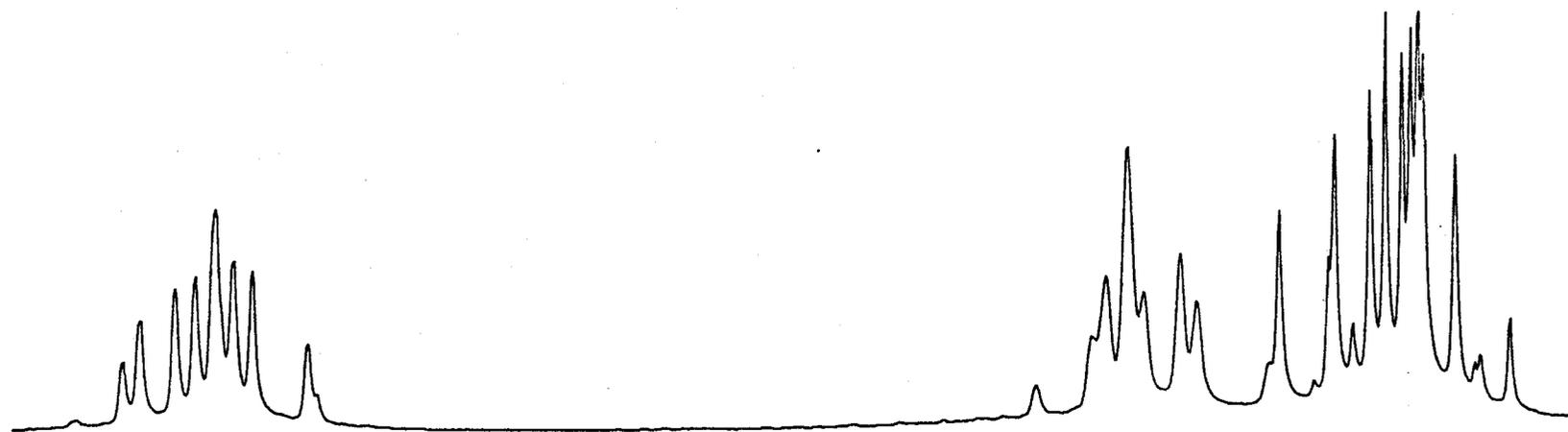
SPECTRE CALCULE LARGEUR DE RAIE 0.75 HZ



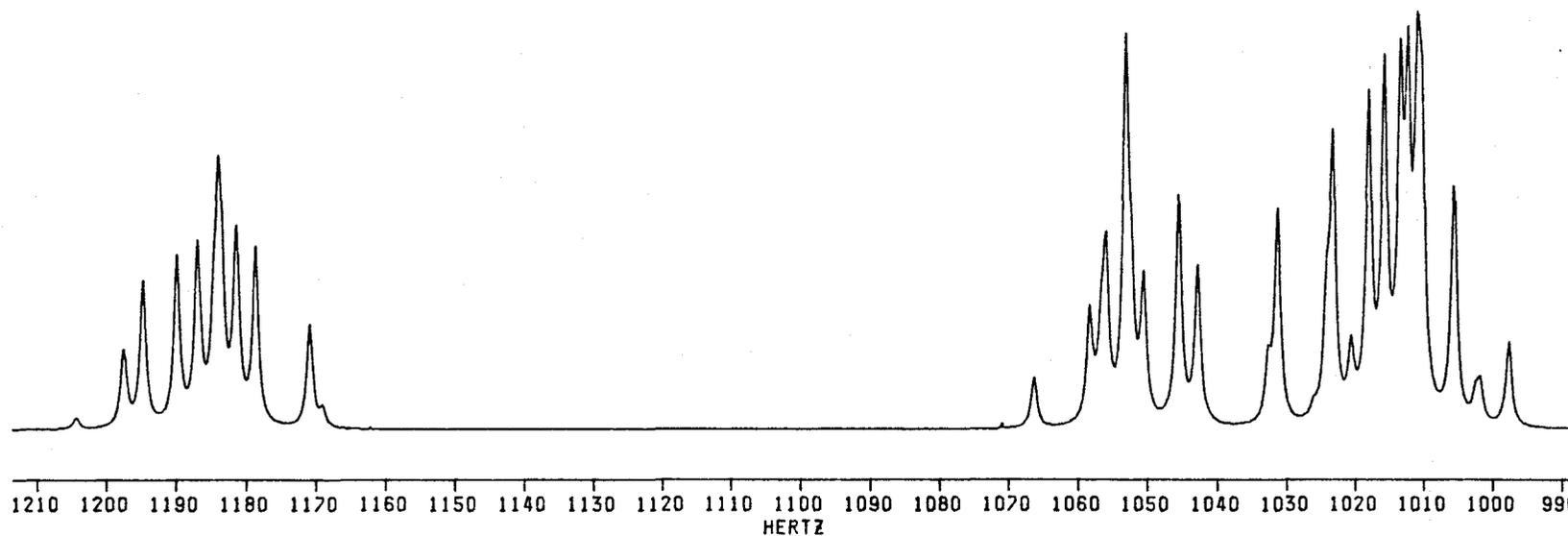
1220 1210 1200 1190 1180 1170 1160 1150 1140 1130 1120 1110 1100 1090 1080 1070 1060 1050 1040 1030 1020 1010 1000 990 980
HERTZ

SPECTRE CALCULE LARGEUR DE RAIE 1.5 HZ

Schéma 5 - SPECTRE RMN ¹H (400 MHz) des protons H-4 et H-5
du dérivé 4a



SPECTRE EXPERIMENTAL



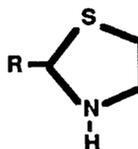
SPECTRE CALCULE



Schéma 6 - SPECTRE RMN ^1H (400 MHz) des protons H-4 et H-5
du dérivé 1a

	R	Conditions	δ_{H-4}	$\delta_{H-4'}$	δ_{H-5}	$\delta_{H-5'}$	$^2J(H-4, H-4')$	$^2J(H-5, H-5')$	$^3J(H-4, H-5)$	$^3J(H-4, H-5')$	$^3J(H-4', H-5)$	$^3J(H-4', H-5')$	Ref
		d'analyses											
		100MHz											
		$C_6D_6 +$	2,88	2,53	2,65	2,55	12,30	10,00	3,30	6,25	6,60	8,20	146
		$Eu(fod)_3$											
<u>4a</u>	Ph												
		400MHz	2,94	2,59	2,62	2,55	12,15	9,67	3,57	6,79	6,56	8,06	
		C_6D_6							(53,4 et)60,2	(35,2 et) 40	(36,6 et) 41,3	(138 et) 143,8	
<u>1a</u>	CH_3	400MHz	2,96	2,54	2,63	2,52	12,34	9,99	2,84	6,36	6,84	8,78	
		C_6D_6							(58,3 et)65,2	(37,8 et) 42,5	(35,0 et) 39,7	(141,8 et)147,7	
	tBu	220MHz	3,61	2,89	2,98	2,69	12,32	9,77	1,93	6,34	6,49	9,77	66
		$CDCl_3$							(65,4 et)72,5	(37,9 et) 42,6	(37,0 et) 41,7	(147,4 et)153,3	

TABLEAU 11 - ANALYSE DES SIGNAUX DES PROTONS H-4 et H-5 DES MONOALKYL-2 THIAZOLIDINES



(les valeurs des angles dièdres correspondant aux constantes de couplage 3J sont inscrites en caractère gras)

Nous avons appliqué la relation d'ALTONA et Coll. ^{95a} aux constantes de couplage 3J pour évaluer les angles dièdres. Dans le cas d'un segment éthanique disubstitué, l'équation est de la forme

$$J = 13,89 \cos^2 \varnothing - 0,98 \cos \varnothing + \sum \Delta \chi_i \left[1,02 - 3,40 \cos^2 (\epsilon_i \times \varnothing + 14,90 |\Delta \chi_i|) \right]$$

avec $\Delta \chi_i = \Delta \chi$ (subst. en α) - 0,24 $\sum \Delta \chi_i$ (subst. en β)

Pour les couplages trans 3J (H-4, H-5) et 3J (H-4', H-5'), l'équation s'écrit, si $t = \tan \varnothing/2$ et $t = \pm 1$,

$$(12,45 - J) t^4 \pm 2,28 t^3 - (2J + 19,06) t^2 \mp 2,28 t + 10,49 - J = 0$$

pour les couplages cis 3J (H-4, H-5') et 3J (H-4', H-5), elle se réduit à

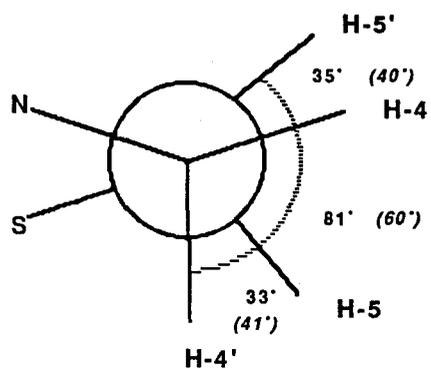
$$(12,45 - J) t^4 \pm 1,64 t^3 - (2J + 19,06) t^2 \mp 1,64 t + 10,49 - J = 0$$

Les solutions sont rassemblées dans le tableau 11.

Les valeurs des dièdres sont en accord avec celles des dérivés substitués en 4 ou 5 (cf. paragraphe 2.3.1.2.2) et avec les conclusions sur la "taille" relative des substituants (cf. paragraphe 2.3.1.2.1).

Par contre, pour le dérivé 4a, les angles dièdres autour de la liaison C-4 C-5 ont des valeurs différentes à l'état solide à 132°K et en solution à 298°K :

- l'état solide, plus organisé, diminue l'entropie du système.
- il ne nous a pas été possible d'observer de variations de constantes de couplage 3J en fonction de la température : le refroidissement provoque un ralentissement de l'échange du proton lié à l'azote et l'apparition d'un nouveau couplage rend l'analyse du système plus complexe. Cependant les études cristallographiques réalisées à 132°K et 293°K révèlent une mobilité du système croissant avec la température.



**Schema 7 - Valeur des angles dièdres
autour de la liaison C-4 C-5 à l'état
solide (et en solution)**



QUATRIEME PARTIE :

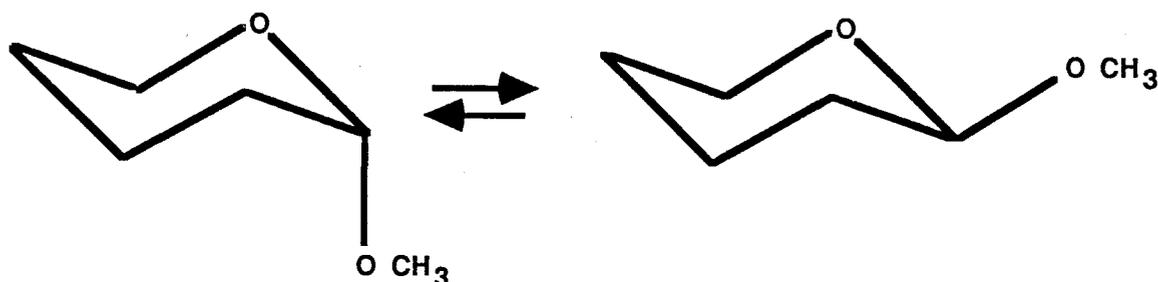
L'EFFET ANOMERE ET SES CONSEQUENCES

SUR LA STRUCTURE MOLECULAIRE DE LA

THIAZOLIDINE

4. 1. L' E F F E T A N O M E R E :

Le concept d' "effet anomère" a été introduit par LEMIEUX¹⁴⁸ pour traduire la préférence axiale des groupements alcoxy portés par le carbone voisin de l'oxygène intracyclique des pyranoses. Le terme d'effet "exo-anomère", utilisé par le même auteur¹⁴⁹, concerne l'orientation préférentielle de la liaison OR du groupement alcoxy sur le centre anomère. La dénomination anti effet-anomère (reverse anomeric effect)¹⁵⁰ a été employée pour les substituants polaires préférant la position équatoriale.



Pour mesurer l'effet anomère, il est nécessaire de pouvoir l'isoler des autres effets stéréoélectroniques ; en série hétérocyclique à six chaînons, on compare souvent la différence d'énergie associée à l'équilibre entre les deux isomères à celle entre les cyclohexanes portant les mêmes substituants que l'hétérocycle étudié¹⁵¹ (bien que les longueurs de liaisons et donc les interactions stériques ne soient pas rigoureusement identiques).

Malgré les nombreux travaux réalisés dans ce domaine¹⁵²⁻¹⁵⁴, l'origine de cet effet n'est pas encore parfaitement connue. Deux interprétations du phénomène sont possibles.

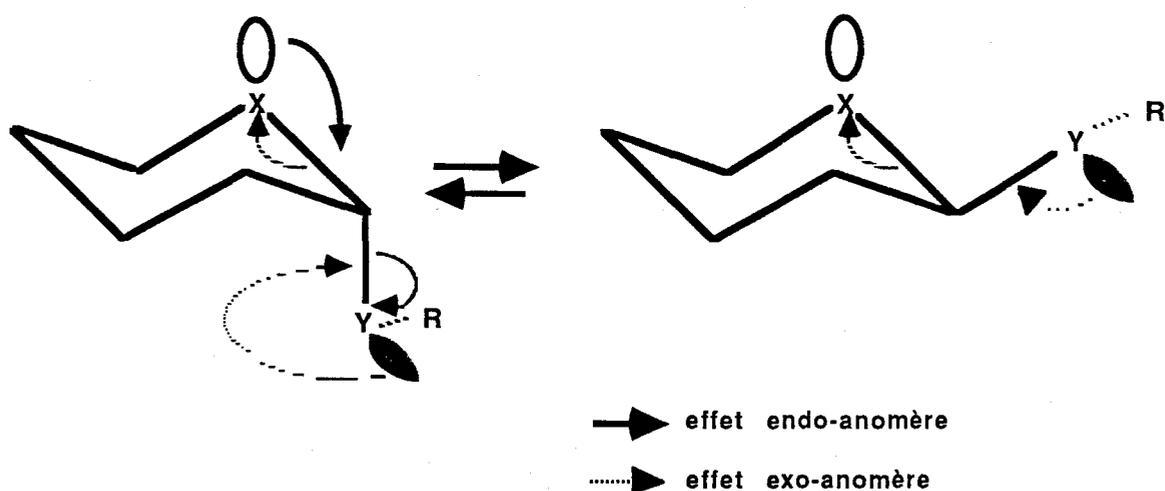
4.1.1. INTERACTIONS DIPOLE-DIPOLE :

L'origine électrostatique de l'effet anomère a été pour la première fois envisagée par EDWARD¹⁵⁵ qui expliquait ce phénomène par

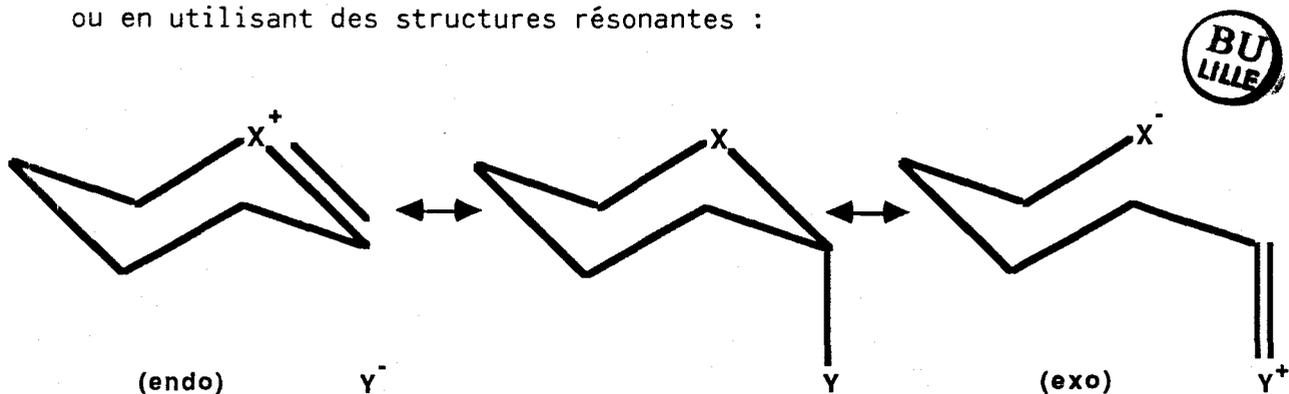
l'interaction entre le dipole du substituant et celui de l'hétéroatome et ses liaisons. L'équilibre entre isomères est déplacé de façon à minimiser les répulsions destabilisantes entre dipôles ou doublets électroniques (rabbit ear effect)¹⁵⁶. La plupart des phénomènes impliquant l'effet anomère peuvent être expliqués de cette façon ; toutefois quelques lacunes apparaissent dans cette interprétation^{153,157} qui lui font préférer actuellement un autre formalisme.

4.1.2. INTERACTIONS ORBITALAIRES :

L'interaction stabilisante (recouvrement) entre une orbitale "non liante" d'un hétéroatome et une orbitale antiliante d'une liaison polaire constitue une autre interprétation possible de l'effet anomère^{158,159}. Les effets endo- et exo-anomères peuvent s'écrire :



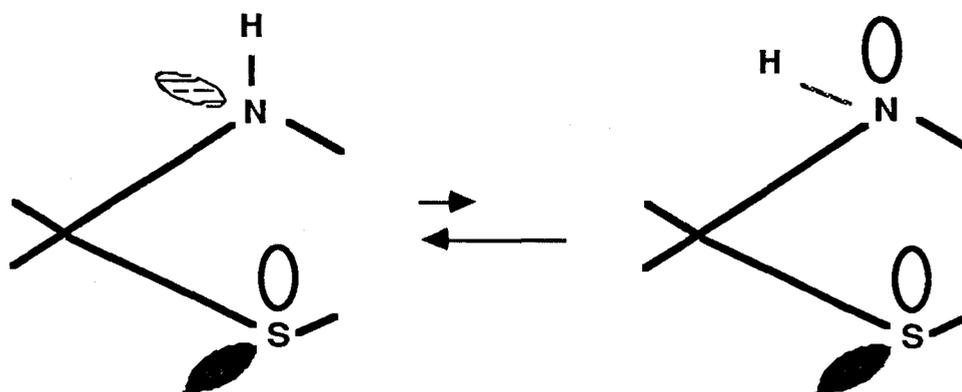
ou en utilisant des structures résonantes :



4.1.3. L'EFFET ANOMERE DANS LES THIAZOLIDINES :

Les cycles saturés possédant deux hétéroatomes en position 1,3 sont le siège d'interactions stéréoélectroniques apparentées à celles de l'effet anomère.

Plusieurs faits expérimentaux montrent que l'effet anomère intervient dans la structure de la thiazolidine et que la forme la plus abondante est celle stabilisée par deux effets anomères, alors qu'un seul se manifeste dans la forme minoritaire :



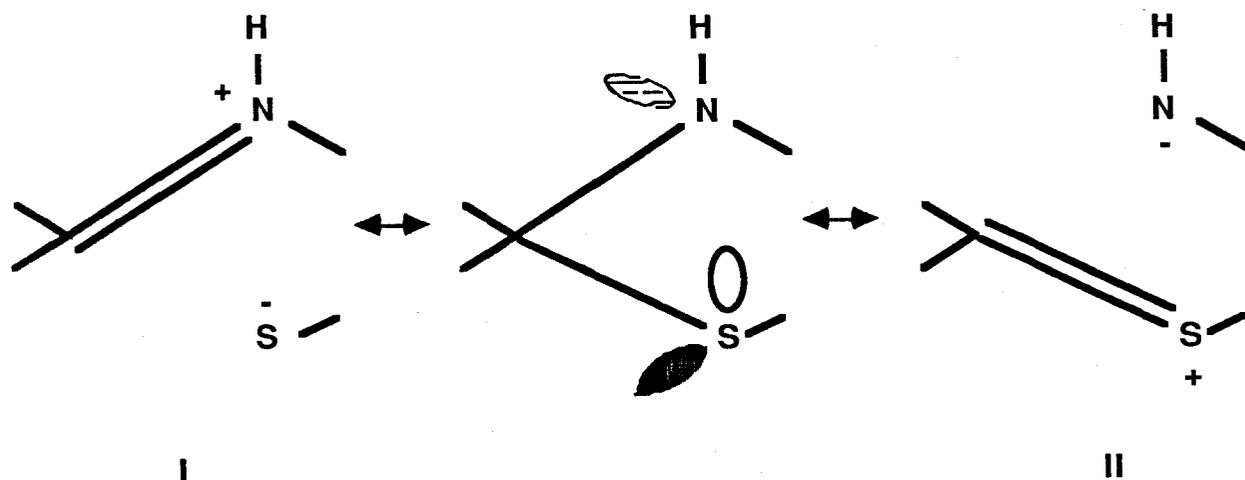
1/ Les constantes de couplage 1J (C-2, H-2) élevées traduisent un renforcement du caractère s de l'orbitale hybride du carbone. Des résultats similaires ont été relevés dans les oses¹⁵³.

2/ Les couplages 3J (H-2, H-3) et 3J (H-3, H-4) caractérisent la position axiale du proton lié à l'azote ; les orbitales n_N et σ_{C-S}^* sont alors dans une position synclinale idéale pour le recouvrement.

3/ Les longueurs de liaison C-N, bien que voisines, ne sont pas rigoureusement égales : la liaison C-2 N (1,454 Å) est plus courte que la liaison C-4 N (1,472 Å). Il en est de même des liaisons C-2 S (1,882 Å) et C-5 S (1,827 Å). Ceci traduit un affaiblissement de la liaison σ C-2 S

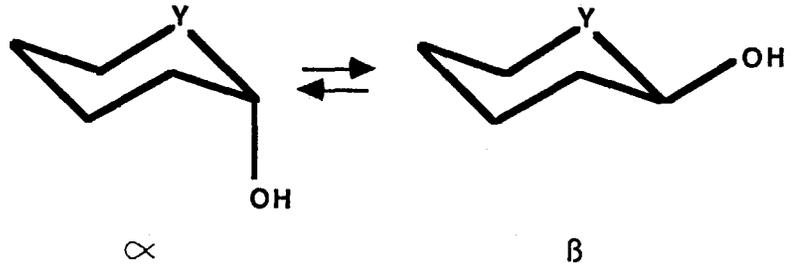
et un caractère liant supérieur à 1 pour la liaison C-2 N. De telles "anomalies" dans les longueurs de liaison ont déjà été relevées¹⁵³.

Des deux effets endo-anomères pouvant s'exercer dans la thiazolidine, le plus intense est celui correspondant à la forme I.



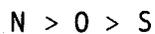
Plusieurs interprétations (équivalentes) peuvent expliquer ce phénomène :

- L'azote est meilleur donneur d'électrons que le soufre.
- Les doubles liaisons entre carbone et soufre, impliquant un recouvrement 2p-3p peu efficace, sont moins stables que celles entre carbone et azote.
- La différence d'énergie entre orbitales n_N et σ_{C-S}^* est moins importante que celle entre orbitales n_S et σ_{C-N}^* . Ceci est illustré par les faits expérimentaux suivants : le remplacement de l'oxygène intracyclique du D-glucopyranose ($Y = O$) par le groupement NH (nojirimycine) s'accompagne d'une augmentation de la valeur de l'effet anomère de 2,93 kJ. mole⁻¹ (0,7 kcal. mole⁻¹) dans l'eau¹⁶⁰, ce qui est confirmé par ailleurs^{161,162}.



Y = S	(D ₂ O , 25°C)	85	15
Y = NH	(D ₂ O , 50°C)	63	37
Y = O	(D ₂ O , 60°C)	36	64

L'étude RMN de ces deux composés montre que la structure hétérocyclique n'est pas modifiée par le changement de l'hétéroatome. La forme α du thio-5-D glucopyranose¹⁶³ est nettement plus abondante que sa forme β ; cependant la géométrie du cycle n'est plus comparable à celle de ses homologues oxygénés et azotés ou au cyclohexane : en effet l'angle C-S-C plus petit, la liaison C-S plus longue déforment le cycle et diminuent la compression stérique ; l'effet anomère du soufre est égal ou inférieur à celui de l'oxygène^{164,165} (un calcul montre que les éléments de la deuxième période présentent un effet anomère très atténué par rapport à leurs homologues de la première période¹⁶⁵). L'effet anomère décroît donc dans l'ordre



4. 2. C O N F O R M A T I O N D E L A T H I A Z O L I D I N E :

La position (pseudo) équatoriale n'est pas équivalente pour tous les sites de la thiazolidine ; la préférence des substituants alkyles ou aryles pour cette position suit l'ordre



sur le carbone-5, les positions (pseudo) équatoriale et axiale sont sensiblement équivalentes ; les effets stériques les plus intenses apparaîtront sur les positions axiales en 4 et 2. La taille relative des substituants étudiés suit l'ordre généralement observé :



La structure cristalline de la phényl-2 thiazolidine (à 132°K) est proche de la forme enveloppe de sommet 3 avec l'hydrogène lié à l'azote en position axiale. Un calcul ab initio a montré que le minimum d'énergie de la pyrrolidine correspondait à la même géométrie¹⁶⁶ : le remplacement d'un méthylène par le soufre ne change donc pas la conformation du cycle mais augmente la barrière de pseudorotation ; elle est évaluée à 12 kJ.mole⁻¹ (environ 3 kcal. mole⁻¹) pour le tétrahydrothiophène⁴⁶ et 4,2 kJ. mole⁻¹ (1 kcal. mole⁻¹) pour la pyrrolidine¹⁶⁶.

L'examen des modèles de Dreiding montre que les conformations enveloppe de sommet 4 et demi-chaise 3,4 participent à la structure de la thiazolidine en solution :

- Elles ferment l'angle H-4 C-4 C-5 H-5 et ouvrent les dièdres H-4 C-4 C-5 H-5' et H-4' C-4 C-5 H-5.
- Elles satisfont aux exigences des substituants.
- Elles respectent la disposition relative des protons en 2 et 4 par rapport à celui lié à l'azote.

CONCLUSION

La synthèse de thiazolidines diversement substituées ou isotopiquement enrichies nous a permis d'étudier la géométrie de cet hétérocycle en solution (RMN ^1H , ^{13}C , ^{15}N) et à l'état solide (diffraction RX). Les relations structurales entre substituants ont été établies ; le cycle adopte à 132°K à l'état solide une conformation proche de l'enveloppe de sommet 3 ; d'autres formes (enveloppe de sommet 4, demi-chaise 3,4) participent à la structure en solution. La molécule subit l'effet anomère, l'hydrogène lié à l'azote occupant la position axiale.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points d'ébullition ou de fusion (bloc d'acier ou de cuivre) ne sont pas corrigés.

Les chromatographies analytiques en phase vapeur sont effectuées sur un appareil GIRDEL 30 équipé d'une colonne métallique de 2 m remplie de Chromosorb W 100/120 mesh imprégné à 10 % de silicone OV 17 (ou OV 225) ou encore d'une colonne de mêmes caractéristiques remplie de Chromosorb P 60/80 mesh imprégné à 15 % de Carbowax 20 M et 5 % de potasse. Cette dernière phase stationnaire est utilisée à des fins préparatives avec une colonne de section triple sur un appareil GIRDEL 3000.

Les spectres de masse sont obtenus au moyen d'un appareil RIBERMAG R10-10 couplé avec un chromatographe GIRDEL 30 équipé de colonnes pyrex identiques à celles décrites ci-dessus, le taux d'imprégnation étant ramené à 3 %.

Les spectres ultraviolets ont été relevés sur un spectrophotomètre BECKMANN DB-GT*. Les spectres infrarouges sont pris sous forme de film à l'aide d'un appareil BECKMANN 4210. Les spectres Raman ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre DILOR RT-30 équipé d'une source laser à Argon ionisé (radiation 488 nm ; puissance 400 mW) SPECTRAPHYSIC 164-AC (résolution 6 cm^{-1})**.

Les spectres de RMN ^1H ont été enregistrés sur différents spectromètres opérant en mode pulsé et équipés d'un système à transformée de Fourier : BRUKER WM 250 (250, 1333 MHz), AM 400 (400, 134 MHz) et AM 500 (500, 1354 MHz)*** ; WM 360 (360, 1379 MHz)**** ; WP 80 (80, 131 MHz) et WP 60 (60,00 MHz). La référence interne est le tétraméthylsilane, les analyses sont effectuées en tube de 5 mm. Les conditions d'enregistrement sont indiquées dans la partie 2.

* Laboratoire de Chimie Organique Biologique

** Laboratoire de Spectroscopie Infrarouge et Raman

*** Université Pierre et Marie Curie - Paris

**** Centre de mesures Lever - Port Sunlight.

Les spectres de RMN ^{13}C ont été enregistrés sur des spectromètres BRUKER WP 80 (20, 15 MHz) et AM 400 (100, 614 MHz). Les analyses sont réalisées en tube de 10 mm avec le tétraméthylsilane pour référence interne. Des séquences classiques d'impulsion ont été utilisées pour exploiter les signaux.

Les spectres de RMN ^{15}N ont été obtenus à l'aide d'un spectromètre BRUKER WP 80 opérant à 8,12 MHz. Les produits sont examinés à l'état pur en tube de 20 mm. La référence externe, disposée dans un tube concentrique, est l'acide nitrique enrichi en ^{15}N , en solution dans l'eau lourde qui assure l'asservissement champ - fréquence. Cette référence a été calibrée par rapport au nitrométhane et à une solution aqueuse saturée de nitrate d'ammonium. Les déplacements chimiques sont ramenés dans l'échelle de l'ammoniac. Un temps d'attente de dix secondes est laissé entre chaque impulsion (30°) lors de l'acquisition des spectres obtenus par irradiation protonique large bande.

(Les derniers chiffres des données spectrales n'ont qu'une valeur indicative).

Les spectres ont été calculés à l'aide du programme PANIC version 850501.0 (BRUKER).

Le monocristal de phényl-2 thiazolidine a été analysé* à l'aide d'un diffractomètre 4 cercles PHILIPS PW 1100.

* Laboratoire de Dynamique des Cristaux

E. 1. S Y N T H E S E D E S A Z I R I D I N E S

E.1.1. PREPARATION DE L'ISOPROPYL-2 AZIRIDINE :

E.1.1.1. NITRO-1 METHYL-3 BUTANOL-2 :

A une mélange de 14,42 g (0,2 mol) de méthyl-2 propanal, de 12,21 g (0,2 mol) de nitrométhane et de 50 ml d'eau, on ajoute en une demi-heure sous agitation vers 0°C 8 g (0,2 mol) de soude en solution dans 25 ml d'eau. Après addition, on laisse une demi-heure à cette température puis neutralise par une solution d'acide chlorhydrique 8N. On extrait à l'éther (3 x 30 ml) lave les phases organiques (hydrogénocarbonate de sodium puis eau) et sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation de l'éther, on rectifie le résidu.

Rdt : 75 %- $Eb_1 = 68^\circ C - n_D^{19,6} = 1,4491$
(Litt.¹⁶⁷ : $Eb_1 = 66^\circ C ; n_D^{25} = 1,4455$).

RMN¹H (CDCl₃) :

0,98 ppm	allure doublet	6H	(CH ₃) ₂ CH
1,2-2,1 ppm	multiplet	1H	(CH ₃) ₂ CH
3,20 ppm	singulet élargi	1H	(O-H)
3,9-4,5 ppm	multiplet	3H	(CHOH-CH ₂ NO ₂)

E.1.1.2. AMINO-1 METHYL-3 BUTANOL-2 :

45,6 g (0,35 mol) de nitroalcool en solution dans 150 ml d'éthanol sont réduits à 50°C sous 150 bars d'hydrogène en présence de 2 g de charbon palladié à 5 %. Après filtration du catalyseur et évaporation de l'éthanol, on distille le résidu.

Rdt : 83 % - Eb₁₂ = 82°C
(Litt.²⁷ : Eb₆ = 70,5 - 71°C ; F = 29°C).

RMN¹H (CDCl₃) :

0,90 ppm	doublet (J = 6,42 Hz)	
0,95 ppm	doublet (J = 6,42 Hz)	6H (CH ₃) ₂ CH
1,39-1,82 ppm	multiplet	1H (CH ₃) ₂ CH
2,37 ppm	singulet	3H OH et NH ₂
2,5 - 3,0 ppm	multiplet	2H CH ₂ NH ₂
3,15-3,39 ppm	multiplet	1H CHOH

E.1.1.3. HYDROGENOSULFATE D'AMINO-1 METHYL-3 BUTANOL-2 :

25,79 g (0,25 mol) d'aminoalcool en solution dans 25 ml d'eau sont lentement traités vers 0°C par 24,52 g (0,25 mol) d'acide sulfurique dans un tricol de 500 ml. L'eau est distillée sous pression réduite, abandonnant un résidu solide ; celui-ci est recristallisé à chaud dans l'eau.

Rdt : 87 % - F = 332-4°C (Litt.²⁷ : F = 278-279°C)

RMN¹H (D₂O) :

0,93 ppm	doublet (J=6,78 Hz)	6H	(CH ₃) ₂ CH
1,49-2,33 ppm	multiplet	1H	(CH ₃) ₂ CH
3,20-3,32 ppm	multiplet	2H	CH ₂ ⁺ -NH ₃
4,27-4,56 ppm	multiplet	1H	CH-O-

E.1.1.4 ISOPROPYL-2 AZIRIDINE :

On porte au bain d'huile un mélange de 18,32 g (0,1 mol) d'hydrogénosulfate d'amino-1 méthyl-3 butanol-2 de 75 ml d'eau et de 25 g (0,44 mol) de potasse placés dans un tricol de 250 ml de façon à distiller l'azéotrope aziridine-eau. On collecte en une heure 50 ml de distillat que l'on sature de potasse ; le liquide surnageant est séché sur potasse puis distillé.

Rdt : 44 % - Eb = 101-105°C (Litt.²⁷ : Eb : 103-105°C)

RMN¹H (CDCl₃) ; spectre mal résolu à 60 MHz, on distingue

quatre massifs :

1 ppm	7H
1,1 ppm	1H
1,2-1,25 ppm	1H
1,74 ppm	2H

E.1.2. PREPARATION DE LA DIMETHYL-2,3 AZIRIDINE :

E.1.2.1. AMINO-3 BUTANOL-2 (R^{*}R^{*} + R^{*}S^{*}) :

11,91 g (0,1 mol) de nitro-3 butanol-2 (R^{*}R^{*} + R^{*}S^{*}) en solution dans 70 ml d'éthanol sont réduits en présence de 1 g de

charbon palladié à 5 % sous 50 bars d'hydrogène. La filtration du catalyseur suivie de l'évaporation du solvant abandonne un résidu qui est rectifié.

Rdt : 84 % - Eb₁₃ = 68°C (Litt.¹⁶⁸ : Eb = 159°C).

RMN¹H (CDCl₃) :

0,97 - 1,20 ppm	4 doublets	6H	(2 méthyles des diastéréoisomères)
2,59 ppm	singulet	3H	(OH et NH ₂)
2,5-3,1 ppm	multiplet		
et		2H	(<u>CH-CH</u>)
3,1 - 4,0 ppm	multiplet		

E.1.2.2. DIMETHYL-2,3 AZIRIDINE (CIS + TRANS) :

23,7 g (0,266 mol) d'aminoalcool sont traités à 0°C par une quantité équimoléculaire d'acide sulfurique (26,1 g). La distillation de l'eau sous pression réduite abandonne 43,03 g (96 % de la théorie) d'un liquide jaunâtre qui prend en masse en refroidissant. 42,30 g (0,25 mol) d'hydrogénosulfate d'amino-3 butanol-2 en solution dans 130 ml d'eau sont traités à chaud par 50 g (0,89 mol) de potasse : les 50 ml de distillat obtenus sont saturés de potasse, la phase organique est séchée puis distillée.

Rdt : 65 % - Eb = 80-82°C (Litt.²⁰ : Eb = 76-82°C)

RMN¹H (CDCl₃) :

0,67 ppm	singulet élargi	1H	(NH)
1,09-1,22 ppm	4 doublets	6H	(2 méthyles des diastéréoisomères)
1,5-1,8 ppm	multiplets	2H	(- <u>CH-CH</u> -)
1,9 - 2,2 ppm			

E.1.3. PREPARATION DE LA PHENYL-2 AZIRIDINE :

L'aziridine est obtenue comme précédemment par traitement alcalin de l'hydrogénosulfate de l'amino-2 phényl-1 éthanol.

Rdt : 10 % - Eb₁₄ = 104°C (Litt. ¹⁶⁹ : Eb₁₀ = 94-95°C)

RMN¹H (CDCl₃) :

0,99 ppm	singulet élargi	1H	(NH)
1,78 ppm	partie A d'un ABX (J _{AB} ~ 0 J _{AX} = 3,3 Hz)	1H	(H-3 cis par rapport à Ø)
2,17 ppm	partie B d'un ABX (J _{AB} ~ 0 J _{BX} = 6,05 Hz)	1H	(H-3 trans par rapport à Ø)
3,00 ppm	partie X d'un ABX	1H	(H-2)
7,26 ppm	massif	5H	(phényle)

E.1.4. PREPARATION DE LA TERTIOBUTYL-2 AZIRIDINE :

E.1.4.1. N-(DIMETHYL-3,3 IODO-2 BUTYL)

CARBAMATE DE METHYLE :

Le cyanate d'argent est fraîchement préparé par addition d'une solution de 12,37 g (0,152 mol) de cyanate de potassium dans 175 ml d'eau à une solution de 25 g (0,147 mol) de nitrate d'argent dans 750 ml d'eau ; la précipité blanc est lavé à l'eau, à l'éthanol et à l'éther. Il est séché à l'abri de la lumière d'abord sous vide puis en présence d'anhydride phosphorique.

Dans un réacteur de 250 ml muni d'un réfrigérant surmonté d'une garde de chlorure de calcium, d'un thermomètre, d'une ampoule à brome et d'une arrivée d'azote sec, on introduit successivement 100 ml d'éther anhydre et 12,7 g (50 mmol) d'iode puis à 0°C 10 g (66 mmol) de cyanate d'argent. Après une heure d'agitation à cette température, on introduit 4,21 g (50 mmol) de diméthyl-3,3 butène-1. On abandonne une heure à 0°C, laisse revenir à la température ambiante et agite une nuit. On filtre sur célite, évapore la moitié de l'éther, ajoute 100 ml de méthanol anhydre et 100 mg de méthylate de sodium. On agite vigoureusement quelques minutes puis abandonne le mélange une journée à l'abri de la lumière. Après évaporation des solvants, on verse sur le résidu 100 ml d'eau glacée contenant des traces de sulfite de sodium. On filtre le précipité que l'on redissout dans le méthanol pour le recristalliser.

Rdt : 74 % - F = 56°C (Litt.¹⁵ : F = 55°C)

RMN¹H (CDCl₃) :

1,14 ppm	singulet	9H	(CH ₃) ₃ C
2,97-4,00 ppm	multiplet	2H	CH ₂ -NH
3,70 ppm	singulet	3H	OCH ₃
4,00-4,30 ppm	multiplet	1H	CH-I
5,14 ppm	singulet élargi	1H	NH

E.1.4.2. TERTIOBUTYL-2 AZIRIDINE :

A une solution refroidie de 9,98 g (35 mmol) du carbamate ci-dessus dans 40 ml d'eau, placée dans un tricol de 100 ml, on ajoute 9,1 g (227,5 mmol) de soude diluée dans 20 ml d'eau. L'azéotrope eau-aziridine est alors distillée ; le mélange recueilli est saturé de potasse ; la phase organique est séchée sur potasse puis rectifiée.

Rdt : 32 % - Eb = 108°C (Litt.¹⁵ : Eb₁₅ = 78°C)

RMN¹H (CDCl₃) :

0,89 ppm	singulet	9H	(CH ₃) ₃ C
0,93 ppm	singulet	1H	NH
1,39 ppm	partie A d'un ABX (J _{AB} ~ 0 J _{AX} = 2,2 Hz)	1H	(H-3 cis par rapport à tBu)
1,62 ppm	partie B d'un ABX (J _{AB} ~ 0 J _{BX} = 6,1 Hz)	1H	(H-3 trans par rapport à tBu)
1,86 ppm	partie X d'un ABX	1H	(H-2)

E. 2. SYNTHÈSE DES AMINOTHIOLES



E.2.1. PRÉPARATION DE L'AMINO-1 PROPANETHIOL-2 :

E.2.1.1. HYDROGENOSULFATE DE L'AMINO-1 PROPANOL-2 :

On traite progressivement 75,11 g (1 mol) d' amino-1 propanol-2 en solution dans 150 ml d'eau par 98,08 g (1 mol) d'acide sulfurique en contrôlant la température du milieu réactionnel par un bain d'eau glacée. L'évaporation sous vide de l'eau laisse un résidu qui est recristallisé dans un mélange méthanol-eau (50:50).

Rdt : 99 % - F = 270°C (Litt.²⁷ : F = 254-256°C)

RMN¹H (D₂O) :

1,39 ppm	doublet (J = 6,41 Hz)	3H	(CH ₃)
3,19-3,24 ppm	multiplet	3H	(CH ₂ -CH)

E.2.1.2. METHYL-5 THIAZOLIDINETHIONE-2 :

Dans un réacteur d'un litre muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'une ampoule à brome, on place 150,5 g (0,97 mol) d'hydrogénosulfate d' amino-1 propanol-2 ainsi que 87,56 g (1,15 mol) de sulfure de carbone et 500 ml d'eau. On ajoute alors en vingt minutes 86 g (2,15 mol) de soude en solution dans 200 ml d'eau. On laisse cinquante minutes vers 25°C, porte à reflux pendant une période équivalente, refroidit et abandonne 18 heures. On filtre et sèche le précipité.

Rdt : 71 % - F = 94°C (Litt.²⁷ : F = 91-91,5°C)

RMN¹H (CDCl₃) :

1,50 ppm	doublet (J = 6,59 Hz)	3H	(CH ₃)
3,50-3,75 ppm	multiplet	1H	(H-4)*
3,90-4,25 ppm	multiplet	2H	(H-4' et H-5)*
8,40 ppm	singulet élargi	1H	(H-3)

* attributions selon CHANON et Coll.¹⁷⁰

E.2.1.3. CHLORHYDRATE D'AMINO-1 PROPANETHIOL-2 :

On porte à reflux dans un ballon d'un litre 93,3 g (0,7 mol) de méthyl-5 thiazolidinethione-2, 250 ml d'acide chlorhydrique 12N et 250 ml d'eau. Après trois jours, on refroidit et reprend le précipité par les mêmes quantités d'acide chlorhydrique et d'eau. Après trois autres journées de reflux, on rassemble les phases aqueuses que l'on concentre. Le sel d'aminothiols précipite par addition d'éther.

Rdt : 89 % - F = 88°C (Litt.²⁸ : F = 92-94°C)

RMN¹H (D₂O) :

1,41 ppm	doublet (J = 6,74 Hz)	3H	(CH ₃)
2,93-3,33 ppm	multiplet	3H	(CH ₂ -CH)

E.2.2. PREPARATION DE L'AMINO-1 METHYL-3 BUTANETHIOL-2 :

E.2.2.1 ISOPROPYL-5 THIAZOLIDINETHIONE-2 :

Obtenu comme précédemment (E.2.1.2.) à partir d'hydrogénéosulfate d'amino-1 méthyl-3 butanol-2. La cristallisation est plus lente.

Rdt : 100 % - F = 110°C (Litt.²⁷ : F = 110-111°C)

RMN¹H (CDCl₃) :

0,98 ppm	doublet (J = 6,42 Hz)	3H	(CH ₃) ₂ CH
1,02 ppm	doublet (J = 6,42 Hz)	3H	(CH ₃) ₂ CH
1,58-2,28 ppm	multiplet	1H	(CH ₃) ₂ CH
3,70-4,11 ppm	multiplet	3H	H-4 et H-5
8,38 ppm	singulet élargi	1H	H-3

E.2.2.2. CHLORHYDRATE D'AMINO-1 METHYL-3 BUTANETHIOL-2 :

En effectuant l'hydrolyse de l'isopropyl-5 thiazolidinethione-2 dans les mêmes conditions que celles décrites au paragraphe E.2.1.3., on récupère par refroidissement d'une part

l'aminothiols en solution, d'autre part un précipité représentant 57 % de la masse de thione de départ.

Rendement par rapport à la fraction hydrosoluble : 70 %

F = 214°C (Litt.¹⁷¹: F = 214-218°C)

RMN¹H (D₂O) :

0,94 ppm	doublet (J = 6,59 Hz)		
1,00 ppm	doublet (J = 6,35 Hz)	6H	(CH ₃) ₂ CH
1,35-2,35 ppm	multiplet	1H	(CH ₃) ₂ CH
2,92-4,04 ppm	multiplet	3H	-CH ₂ -CH-S

E.2.3. PREPARATION DE L'AMINO-1 METHYL-2 PROPANETHIOL-2 :

E.2.3.1. ISOTHIOCYANATE DE METHYL-2 ALLYLE :

Le mode opératoire est voisin de celui de BRUSON et EASTES¹⁷². Dans un réacteur de 500 ml équipé d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'une ampoule à brome, on place 97,3 g (1,2 mol) de thiocyanate de sodium dissous dans 320 ml de méthanol ; on porte à reflux et on additionne goutte à goutte 108,66 g (1,2 mol) de chloro-3 méthyl-2 propène-1 fraîchement distillé. On prolonge deux heures le reflux après addition puis laisse reposer une nuit. On filtre le chlorure de sodium et évapore le méthanol. Le résidu est distillé lentement sous vide : il est constitué d'un mélange de thio- et d'isothiocyanate de méthyl-2 allyle ; un deuxième tour de distillation ne permet qu'un faible enrichissement en produit recherché.

Rdt : 70 % - 1^o tour : Eb₁₄ = 61-66°C - n_D²⁵ = 1,5129
composition : 68 % isothiocyanate
(RMN¹H) 32 % thiocyanate

- 2° tour : Eb₁₅ = 67-72°C

composition : 75 % isothiocyanate
(RMN¹H) 25 % thiocyanate

(Litt.¹⁷³ : thiocyanate : Eb_{0,15} = 30°C ; n_D²⁵ = 1,4891 ;
isothiocyanate : Eb_{2,5} = 38°C ; n_D²⁵ = 1,5216.)

RMN¹H (CDCl₃) :

1,80 ppm	massif	CH ₃ de l'isothiocyanate
1,89 ppm	triplet (J = 1,1 Hz)	CH ₃ du thiocyanate
3,55 ppm	singulet élargi	CH ₂ -S du thiocyanate
4,05 ppm	singulet élargi	CH ₂ -N de l'isothiocyanate
4,9-5,0 ppm	multiplet	CH ₂ = du thiocyanate
5,0-5,1 ppm	multiplet	CH ₂ = de l'isothiocyanate

E.2.3.2. N-(METHYL-2 ALLYL) THIOCETAMIDE :

Le magnésien de l'iodure de méthyle est préparé à partir de 14,6 g (0,6 atome-gramme) de magnésium et de 85,17 g (0,6 mol) d'iodométhane dans 180 ml d'éther anhydre. On lui ajoute 50,93 g (0,45 mol) du mélange thio-isothiocyanate de méthyl-2 allyle (25:75) en solution dans 50 ml d'éther anhydre. La réaction est très exothermique ; à la fin de l'addition, on prolonge le reflux une heure et demie puis hydrolyse par un mélange glace-chlorure d'ammonium. Après décantation, on réextrait deux fois la phase aqueuse à l'éther. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium puis concentrées et distillées.

Rdt : 64 % - Eb_{0,5} = 107°C (Litt.²⁹ : Eb_{0,3} = 98-103°C)

RMN¹H (CDCl₃) :

1,78 ppm	singulet	3H	(CH ₃ -C=CH ₂)
2,60 ppm	singulet	3H	(CH ₃ -C = S)
4,25 ppm	doublet (³ J CH ₂ ,NH = 5,7 Hz)	2H	(CH ₂ -NH)
4,89 ppm	singulet	2H	(CH ₂ =C-)
8,02 ppm	singulet élargi	1H	(NH)

E.2.3.3. TRIMETHYL-2,5,5 Δ-2 THIAZOLINE :

Dans un réacteur de 250 ml équipé d'un thermomètre et d'un réfrigérant muni d'une garde de chlorure de calcium, on introduit 22,61 g (0,175 mol) de N-(méthyl-2 allyl) thioacétamide puis, par petites portions, une quantité équimoléculaire (23,34 g) de chlorure d'aluminium. Lorsque l'effet thermique a cessé, on additionne 15 ml de nitrobenzène puis porte deux heures à 130°C. Après hydrolyse par de la glace, on salifie par une solution d'acide chlorhydrique et extrait à l'éther. On relargue les amines de la phase aqueuse par un excès de soude, on extrait à l'éther trois fois et sèche les phases organiques sur carbonate de potassium. Après évaporation de l'éther, on distille les amines.

Rdt : 24 % - Eb₁₇ = 47°C (Litt.²⁹ : Eb₂₅ = 52°C)

RMN¹H (CDCl₃) :

1,48 ppm	singulet	6H	méthyles en 5
2,19 ppm	singulet	3H	méthyle en 2
3,87 ppm	massif	2H	H-4

E.2.3.4. CHLORHYDRATE D'AMINO-1 METHYL-2 PROPANETHIOL-2 :

On porte à reflux deux jours un mélange de 9 g (70 mmol) de triméthyl-2,5,5 Δ-2 thiazoline, de 10 ml d'acide chlorhydrique 12N et de 50 ml d'eau. On évapore à sec et redissout dans le minimum d'éthanol ; le sel précipite par addition d'éther.

Rdt : 100 % - F = 220°C (Litt.²¹ : F = 220 - 222°C)

RMN¹H (D₂O) :

1,44 ppm	singulet	6H	méthyles
3,12 ppm	singulet	2H	méthylène

E. 3. S Y N T H E S E D E S T H I A Z O L I D I N E S

Les composés nouveaux présentent des spectres de masse en accord avec leur structure (cf. Annexe).

E.3.1. SYNTHESE A PARTIR D'AZIRIDINE (cf. TABLEAU 12) :

- Sauf exceptions signalées dans le tableau ou ci-dessous, le mode opératoire est le suivant : on additionne par petites portions le dérivé carbonylé dissous dans son volume de pentane à la quantité équimoléculaire d'aziridine dissoute dans deux fois son volume de pentane

DERIVE CARBONYLE	AZIRIDINE	THIAZOLIDINE	Rdt	Eb°C/mmHg	LITTERATURE
METHANAL	Méthyl-2	<u>1b</u> [*]	71	65/13	Eb ₁₂ =59°C ⁹
	Diméthyl-2,2	<u>1e</u>	74	67/15	Eb non précisé ⁶³
	Diméthyl-2,3	<u>1k+1l</u> (50:50)	79	70-75/14	Eb=177,5-180°C ²⁰
	Isopropyl-2 ^{**}	<u>2b</u>	69	88-90/13	Eb ₃ =60°C ⁹
	Tertiobutyl-2 ^{**}	<u>3b</u>	47	94/12	
	Phényl-2 ^{**}	<u>4b+4c</u> (25:75)	59	120/0,5	
ETHANAL	Méthyl-2	<u>1g+1h</u> (68:32)	64	63/15	Eb ₂₄ =63-65°C ⁹
	Diméthyl-2,2	<u>1m</u>	64	68/18	Eb ₂₀ =67-69°C ⁹
	Isopropyl-2	<u>2'g+2'h</u> (78:22)	25	90/18	
				(/. au trans	
				formé : 45)	
	Tertiobutyl-2 ^{**}	<u>3'g+3'h</u> (86:14)	40	90-94/12	
	Phényl-2 ^{**}	<u>4'g+4'h</u> , <u>4'i+4'j</u>	55	100/0,5	
		(15:6, 45:34)			
DIMETHYL-2,2 PROPANAL	Méthyl-2	<u>3g+3h</u> (73:27)	54	82-84/13	
BENZALDEHYDE	Méthyl-2	<u>4g+4h</u> (72:28)	52	107-110/0,6	
ACETONE	Méthyl-2	<u>1o</u>	73	61-62/16	Eb ₁₅ =61-62°C ⁹

* 1b : UV (acétonitrile) : 229 et 243 nm ; IR et Raman (pur) : absences de vibrations C=N et SH

** Condensation dérivé carbonyle - aziridine effectuée à température ambiante.



TABLEAU 12 - SYNTHÈSE DE THIAZOLIDINES A PARTIR D'AZIRIDINES

en maintenant la température vers 0°C. Après un quart d'heure de contact, on fait barboter dans la solution refroidie, durant une à deux heures, un courant d'hydrogène sulfuré. On sèche sur sulfate de magnésium, évapore le pentane et rectifie le résidu.

- Lors des condensations avec le méthanal, celui-ci est additionné en solution aqueuse à l'aziridine diluée dans deux fois son volume d'éthanol. Lorsque l'addition d'hydrogène sulfuré est achevée, on dilue d'un volume de benzène et entraîne l'eau sous forme d'azéotrope ternaire ; puis on chasse les solvants et distille le résidu.

- Avec le benzaldéhyde, nous avons retenu le protocole expérimental suivant : on fait tout d'abord barboter durant une heure de l'hydrogène sulfuré dans une solution méthanolique d'aziridine ; on évapore alors l'alcool et ajoute l'aldéhyde à l'aminothiols ; le mélange dilué dans deux volumes de benzène est porté à reflux durant quatre heures puis est distillé.

E.3.2. SYNTHÈSE A PARTIR D'AMINOTHIOL (cf. TABLEAU 13) :

- Le protocole est, sauf exceptions, le suivant : au sel d'aminothiols dissous dans trois fois son volume d'éthanol, on additionne un léger excès de dérivé carbonyle dissous dans son volume d'éthanol. On laisse quelques heures en contact puis évapore le solvant. On ajoute alors un équivalent de méthylate de sodium dissous dans le minimum de méthanol, filtre, concentre la solution et distille le résidu.

- La condensation avec le méthanal se fait dans un mélange éthanol-eau. La thiazolidine est libérée de son sel par un demi-équivalent molaire de carbonate de potassium ; après addition de

DERIVE CARBONYLE	AMINOTHIOL (CHLORHYDRATE)	THIAZOLIDINE	Rdt	Eb°C/mmHg ou F	LITTERATURE
METHANAL	Amino-2 éthanethiol-1	<u>1</u>	60	65-69/13	Eb=164-165°C ²⁰
	Amino-1 propanethiol-2	<u>1c</u>	46	64/14	Eb ₁₀ =54-55°C ⁹
	Amino-1 méthyl-2 propanethiol-2:	<u>1f</u>	92	65/14	
	Amino-1 méthyl-3 butanethiol-2	<u>2c</u>	20	87/12	Eb non précisé ⁹
ETHANAL	Amino-2 éthanethiol-1	<u>1a</u>	62	60/18	Eb ₃₆ =76-77°C ²⁰
	Amino-1 propanethiol-2	<u>1i+1j</u> (54:46)	51	65/15	
DIMETHYL-2,2 PROPANAL	Amino-1 propanethiol-2	<u>3i+3j</u> (52:48)	26	88/13	
BENZALDEHYDE	Amino-2 éthanethiol-1	<u>4a</u>	94	F=107°C	F=108,3-108,8°C ¹⁷⁴
	Amino-1 propanethiol-2	<u>4i+4j</u> (52:48)	38	F=72°C	F=77-79°C ¹⁷⁵
ACETONE	Amino-2 éthanethiol-1	<u>1d</u>	62	60/13,5	Eb ₁₅ =61°C ²⁰
	Amino-1 propanethiol-2	<u>1p</u>	40	65/13	Eb non précisé ¹⁷⁶

TABLEAU 13 - SYNTHÈSE DE THIAZOLIDINES A PARTIR D'AMINOTHIOLS



benzène, l'eau est entraînée sous forme d'azéotrope ternaire puis le mélange est distillé.

- La préparation de la phényl-2 thiazolidine 4a suit le mode opératoire préconisé par SCHMOLKA et SPOERRI¹⁷⁴: à 20 g (0,188 mol) de benzaldéhyde en solution dans 40 ml d'éthanol et 20 ml d'eau, on additionne par petites portions 7,2 g (0,06 mol) de chlorhydrate d'amino-2 éthanethiol-1 dissous dans 40 ml d'eau. On place trois heures au réfrigérateur, évapore les deux tiers de la solution, extrait deux fois à l'éther ; la thiazolidine est libérée de son sel par un équivalent molaire (8,3 g) de carbonate de potassium. Le précipité est filtré, lavé à l'eau et séché à l'étuve.

- Les sels des dérivés 4i et 4j sont obtenus à reflux d'un mélange éthanol-eau (50 : 50) durant une demi-heure suivie, après évaporation des solvants, d'une précipitation à l'éther. Les cristaux sont dissous dans l'eau et traités par un équivalent de soude à 10 %. Le précipité est filtré puis séché.

E. 4. SYNTHÈSE DES DIMETHYL - 2, 4 THIAZOLIDINES (¹³C-2) :

E.4.1. CHLORURE D'ACÉTYLE (¹³C-1) :

Dans un ballon de 25 ml, on place 1,98 g (23,8 mmol) d'acétate de sodium (¹³C-1) ; on établit un vide de 0,1 mmHg et chauffe le ballon à l'aide d'une petite flamme durant quelques minutes, puis laisse revenir à température ambiante, toujours sous vide. Au sel de sodium anhydre, on

additionne 10 ml de chlorure de benzoyle fraîchement distillé puis équipe le ballon d'un tête de colonne à distiller munie d'un thermomètre et d'un récepteur portant une garde de chlorure de calcium. On chauffe le mélange à l'aide d'une petite flamme et condense les vapeurs passant au dessous de 80°C. Le distillat est rectifié à l'aide d'une petite colonne à distiller.

Rdt : 80 % - Eb = 51-52°C

RMN¹H (CDCl₃) : 2,66 ppm doublet (²J C,H) = 7,5 Hz.

E.4.2. ETHANAL (¹³C-1) :

On équipe un tricol de 50 ml d'une ampoule à brome, d'une arrivée d'azote sec, d'un thermomètre et d'un court réfrigérant à air ascendant ; ce dernier est connecté par une allonge coudée à un récepteur refroidi par de la carboglace et muni d'une garde de chlorure de calcium. Après une purge à l'azote, on introduit dans le ballon 0,173 g (0,15 mmol) de tétrakis (triphénylphosphine) palladium et 1,19 g (15 mmol) de chlorure d'acétyle (¹³C-1) en solution dans 15 ml de toluène anhydre. On additionne alors en dix minutes 4,95 g (17 mmol) d'hydrure de tributylétain. Le mélange s'échauffe rapidement. L'acétaldéhyde formé est entraîné par un lent courant d'azote durant une heure. Le piège contient 1,284 g d'une solution d'acétaldéhyde (45 % en poids, 63 % en mole ; proportions déterminées par intégration en RMN ¹H) dans le toluène.

Rdt : 82 %

RMN¹H (CDCl₃) :

2,13 ppm	doublet de doublets ³ J (H,H) = 3,0 Hz ² J (C,H) = 6,5 Hz	3H	CH ₃
9,74 ppm	doublet de quadruplets ³ J (H,H) = 3,0 Hz ¹ J (C,H) = 172,3 Hz	1H	CH

E.4.3. DIMETHYL-2,4 THIAZOLIDINES (^{13}C -2) :

La synthèse est identique à l'échantillon non isotopiquement enrichi.

ANNEXE :
SPECTROMETRIE DE MASSE DES
THIAZOLIDINES

Quelques travaux ont mis en évidence différents modes de fragmentation de la thiazolidine en spectrométrie de masse : VESTLING et OGREN¹⁷⁷ ont analysé quelques dérivés de l'hétérocycle alkylés sur la position 2 ; LLINARES^{63a} a étudié le comportement sous impact électronique des méthyl-2 et diméthyl-2,4 thiazolidines isotopiquement enrichies sur le carbone 4 ; la deutériation progressive des carbones du cycle a été utilisée par GIULIANO⁶² pour caractériser ses différents modes de fragmentation ; les dérivés arylés en 2 de l'acide thiazolidine carboxylique-4 ont été analysés par OYA et Coll.¹⁷⁸ (leur étude porte essentiellement sur les dérivés N-acylés).

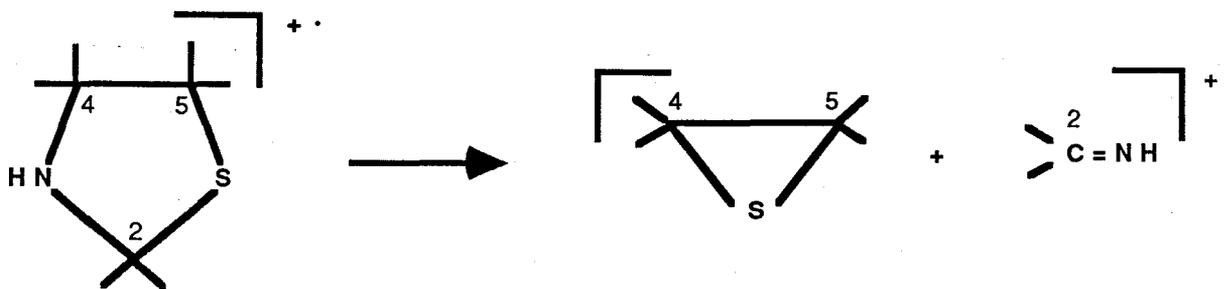
Nous détaillerons d'abord toutes les possibilités de fragmentation de l'ion moléculaire pour n'envisager ensuite que les processus les plus fréquemment rencontrés.

A. 1. FRAGMENTATIONS DE L'ION MOLECULAIRE :

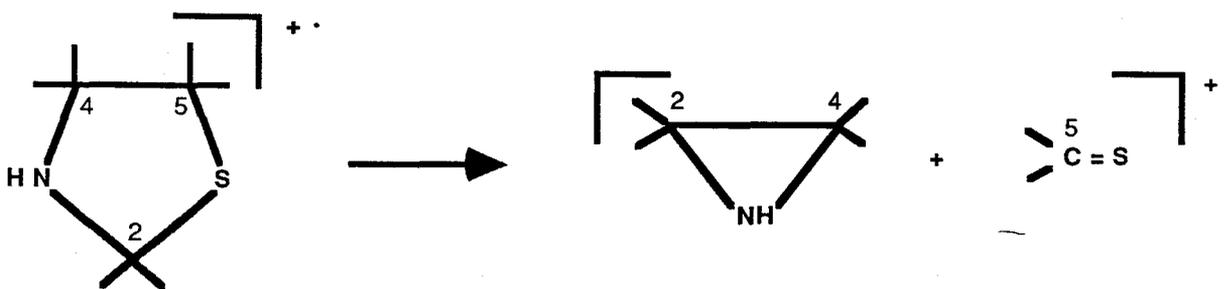
Pour les molécules contenant un hétéroatome, la formation de l'ion moléculaire provient de l'arrachement d'un électron non liant ; la charge positive initiale comme le site radicalaire sont localisées sur cet hétéroatomes¹⁷⁹ ; dans le cas présent, la charge peut être portée par l'azote ou le soufre.

Les fragments d'un ion moléculaire cyclique se différencient de l'ion initial si au moins deux liaisons du cycle sont rompues ; on considère en général que ces ruptures sont concertées¹⁸⁰. Dans un cycle pentagonal, l'ion moléculaire peut évoluer soit par rupture de deux liaisons géminées (processus A) avec formation de fragments de un et quatre atomes du cycle initial, soit par rupture de deux liaisons non consécutives (processus B) avec formation de fragments de deux et trois atomes du cycle. Cinq fragmentations de type B sont possibles pour la thiazolidine, la charge, dans chacun des cas, pouvant être retenue par l'un ou l'autre des fragments (les liaisons sont nommées en leur attribuant l'indice le plus bas des atomes liés) :

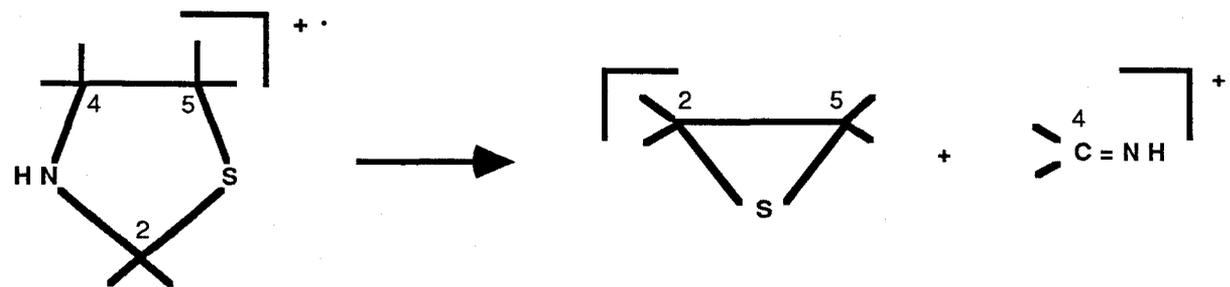
- liaisons S C-2 et N C-4 (I -III)



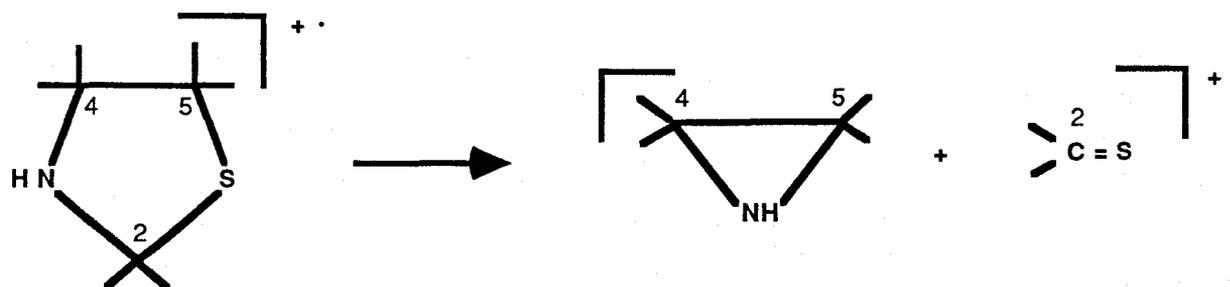
- liaisons S C-2 et C-4 C-5 (I - IV)



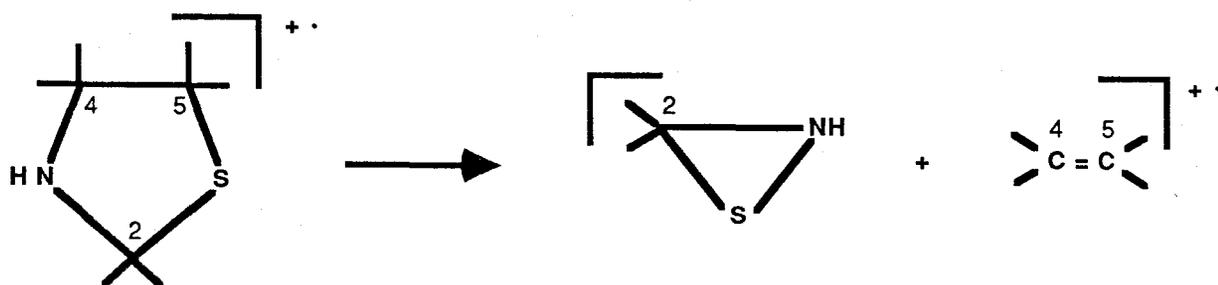
- liaisons C-2 N et C-4 C-5 (II - IV)



- liaisons C-2 N et C-5 N (II - V)

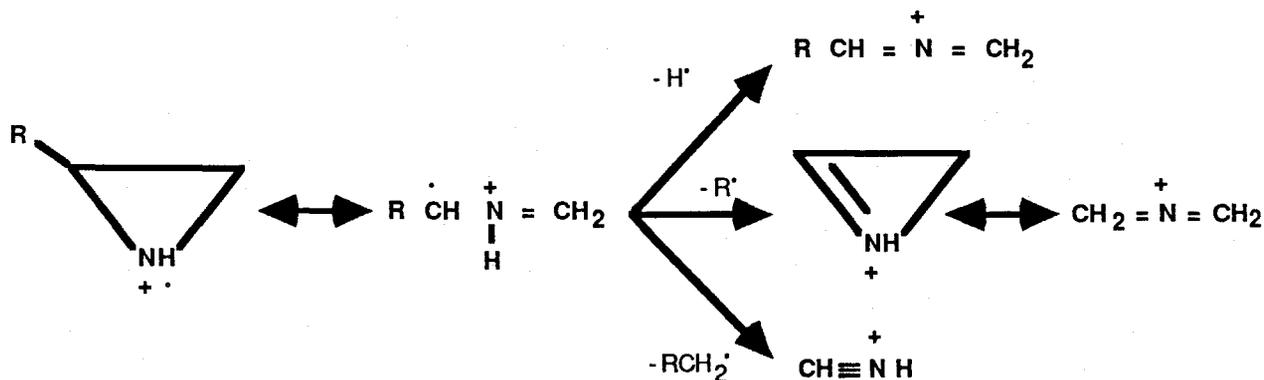


- liaisons N C-4 et C-5 S (III - V)

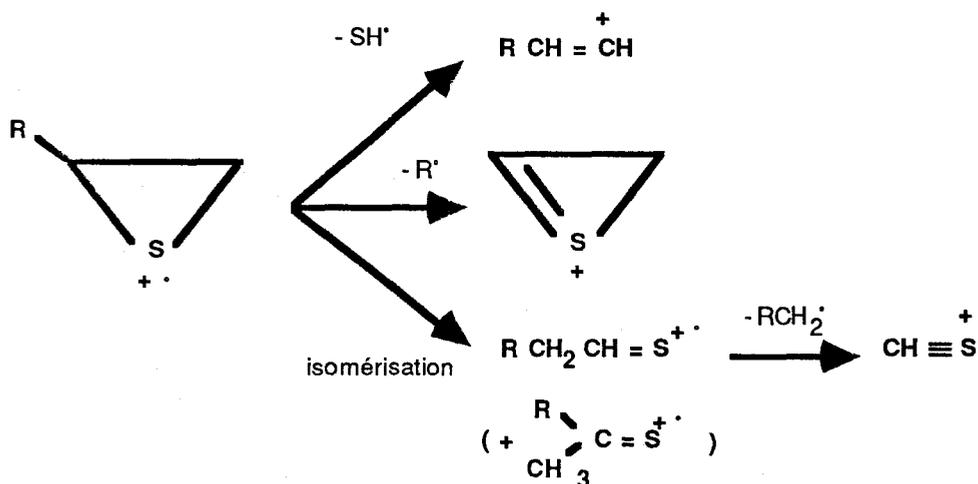


A. 2. SPECTRES DES THIAZOLIDINES :

Pour chaque composé, nous avons rassemblé en un tableau les ions principaux (abondance supérieure à 10 %) et ceux intervenant dans leur formation. Nous indiquons les structures d'ions les plus probables telles qu'elles sont généralement formulées dans la littérature. Les fragmentations des aziridines et des thiiranes sont connues¹⁸¹ ; pour les premières, les résultats sont expliqués par l'intervention de l'ion immonium résultant de l'ouverture de l'ion moléculaire :

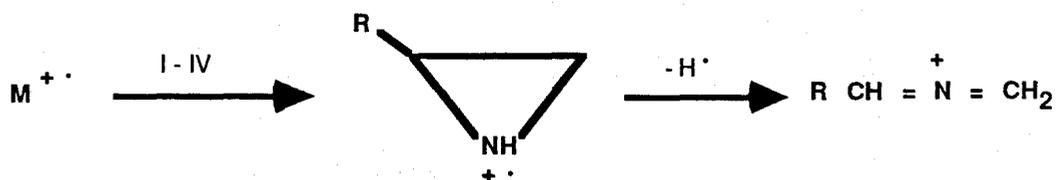


celui-ci évolue par perte d'un radical H, R ou RCH₂ (une partie seulement des structures résonnantes ont été incluses dans ce schéma). Les spectres de masse de quelques sulfures d'éthylène ont été analysés : l'ion moléculaire s'isomérisé, sous impact électronique, en thioaldéhyde (ou thiocétone).

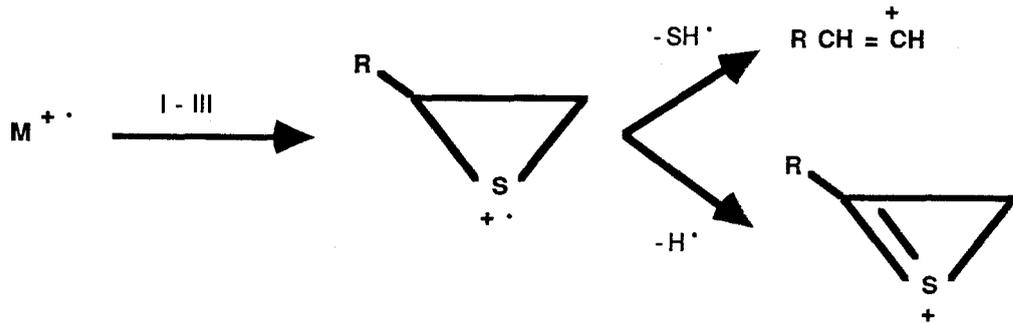


Plusieurs caractéristiques semblent se dégager des spectres des thiazolidines étudiées :

- L'ion moléculaire est toujours présent mais en proportions variables (1 à 78 %).
- Le départ du radical SH° est parfois observé mais ne constitue jamais le pic de base ; ce dernier peut résulter de la perte d'un substituant : son abondance dépend de la position de ce substituant (ordre de facilité décroissante : 2, 4, 5) et augmente avec la taille de celui-ci.
- La fragmentation dominante de l'ion moléculaire est de type I-IV ; l'ion immonium provenant de l'aziridine fournit très souvent le pic de base

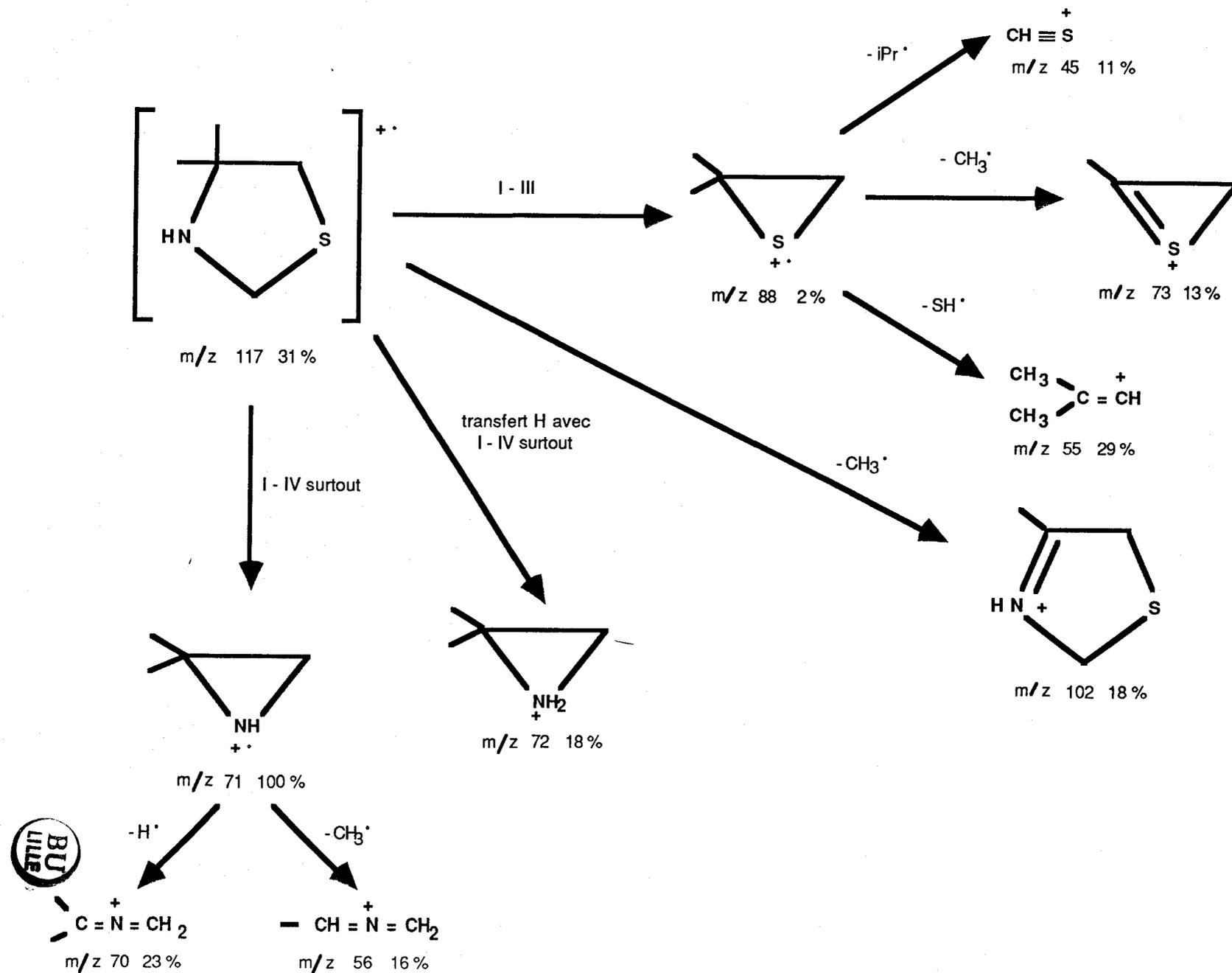


Le processus I-III se manifeste toujours dans les spectres : l'ion thiirane est présent par ses fragments résultant du départ de H° ou SH°

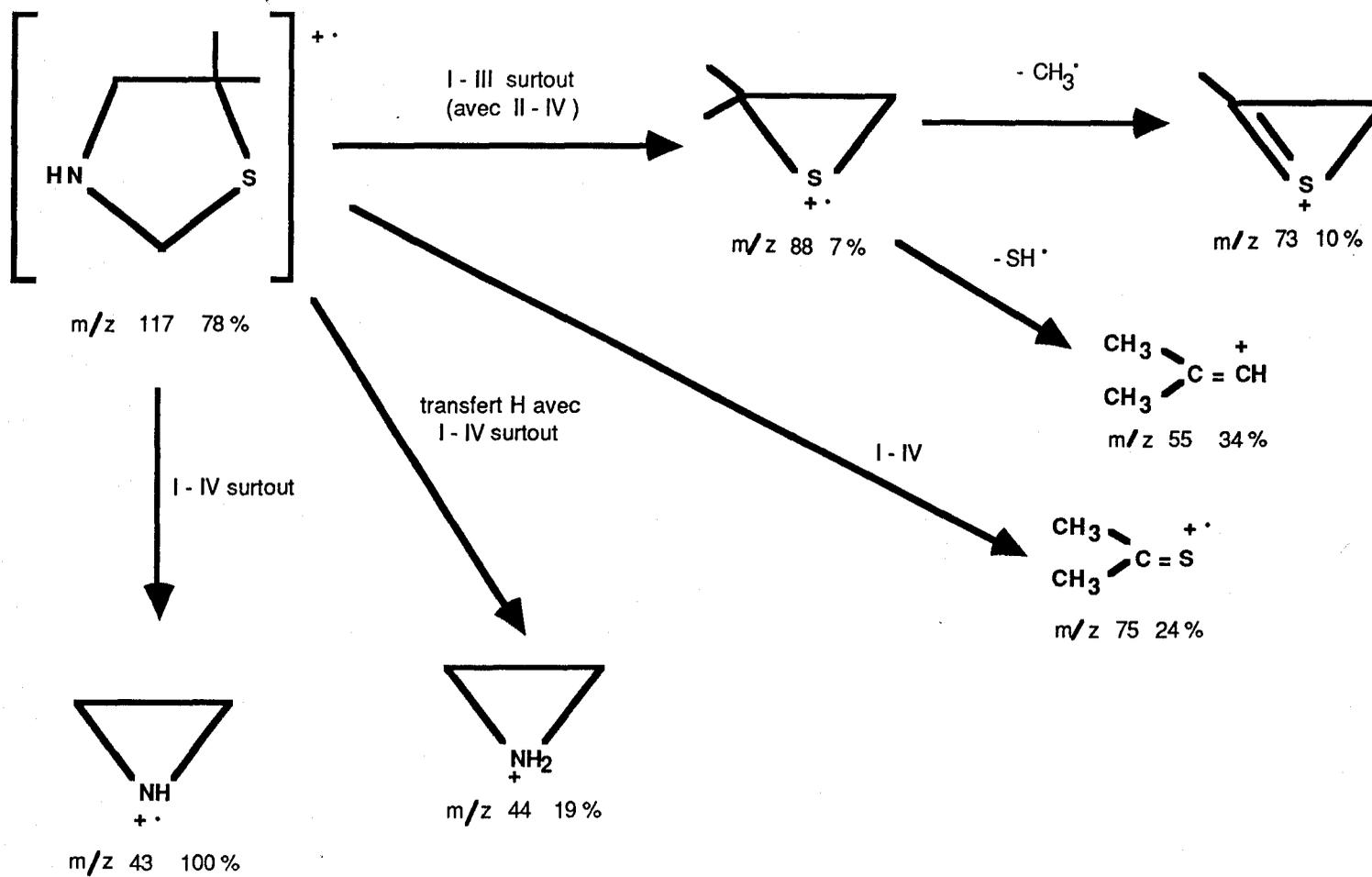


Les autres fragmentations paraissent peu abondantes.

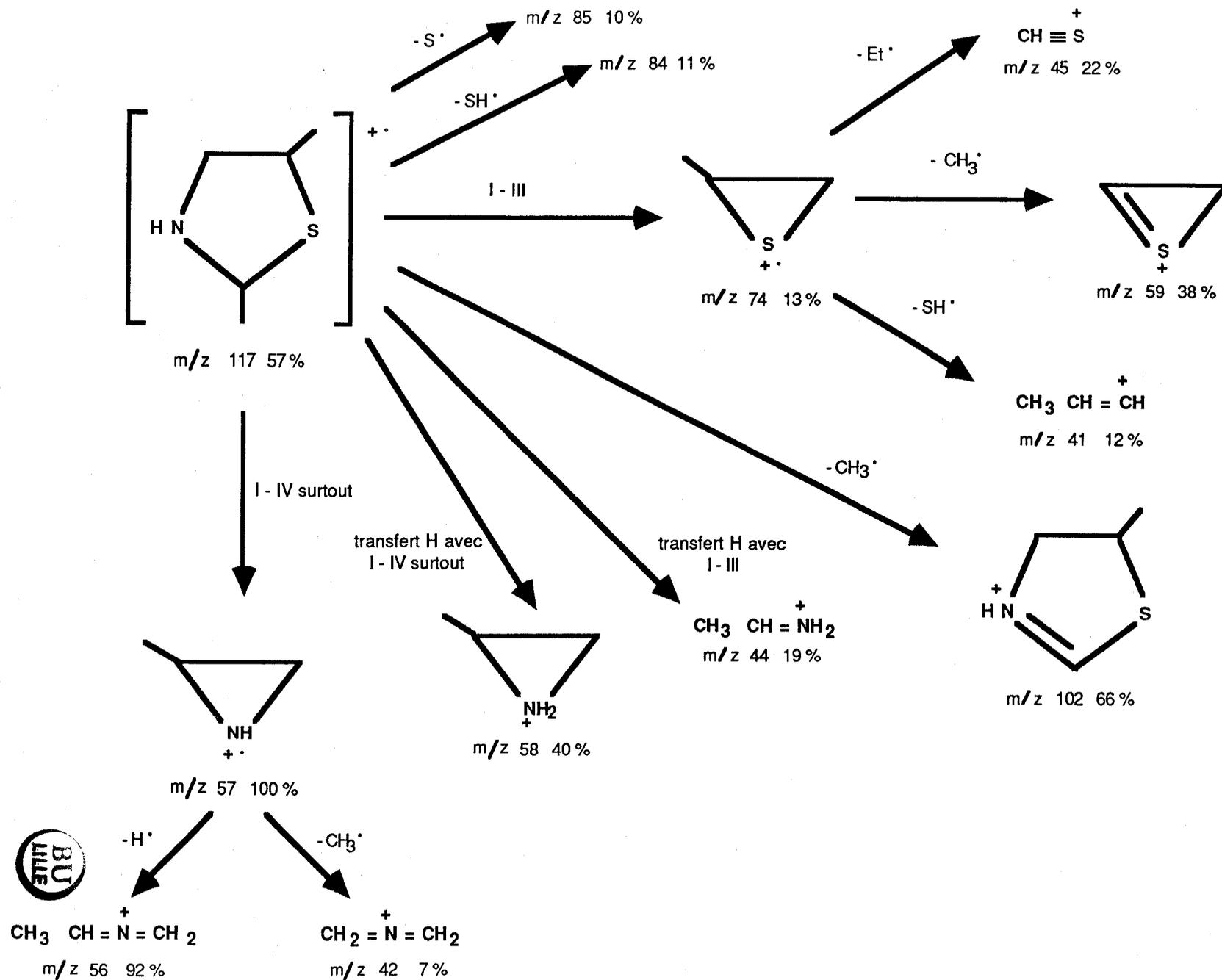




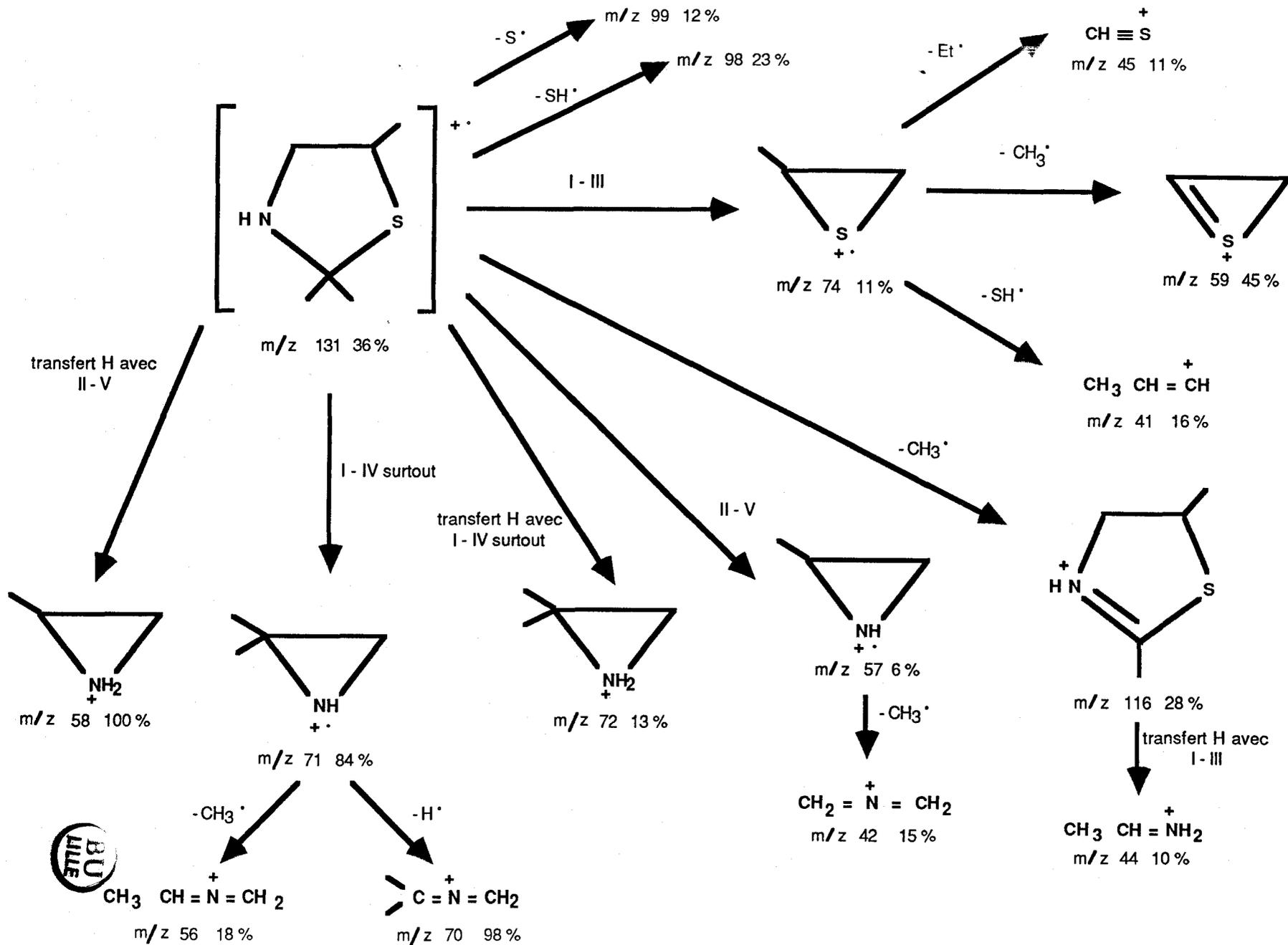
Fragmentation de la diméthyl - 4,4 thiazolidine 1e



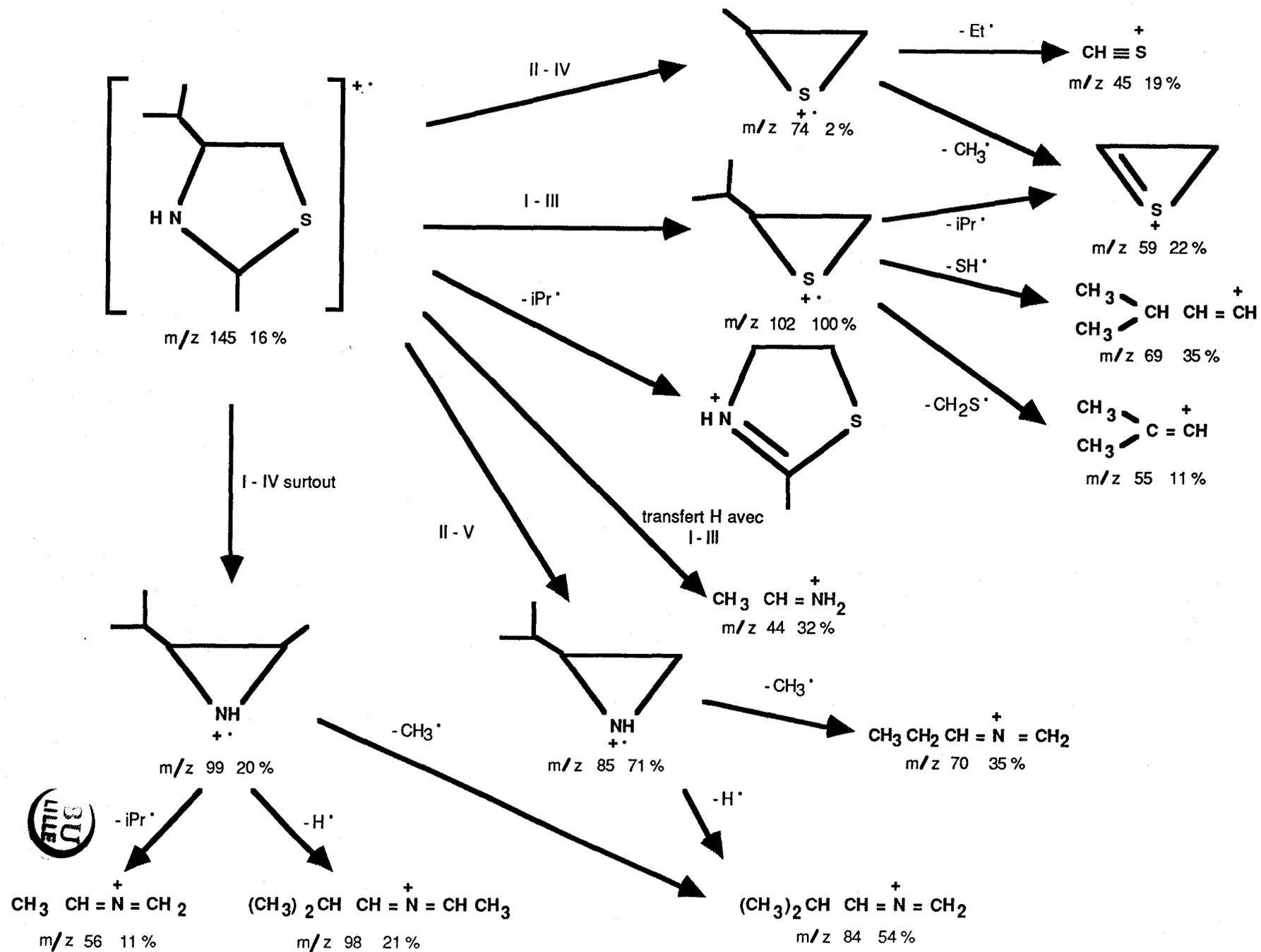
Fragmentation de la diméthyl - 5,5 thiazolidine 1f



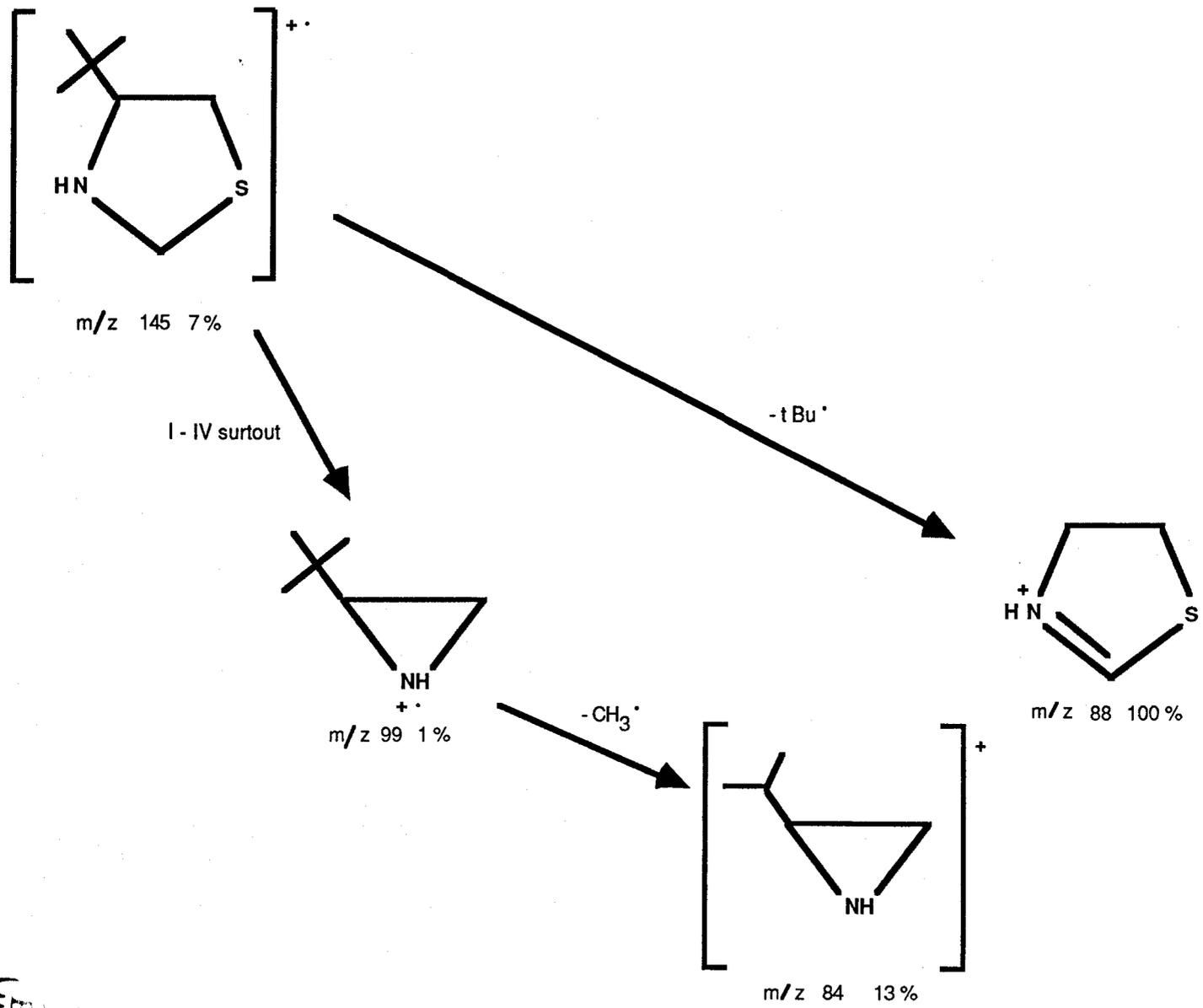
Fragmentation des diméthyl - 2, 5 thiazolidines 1i + 1j



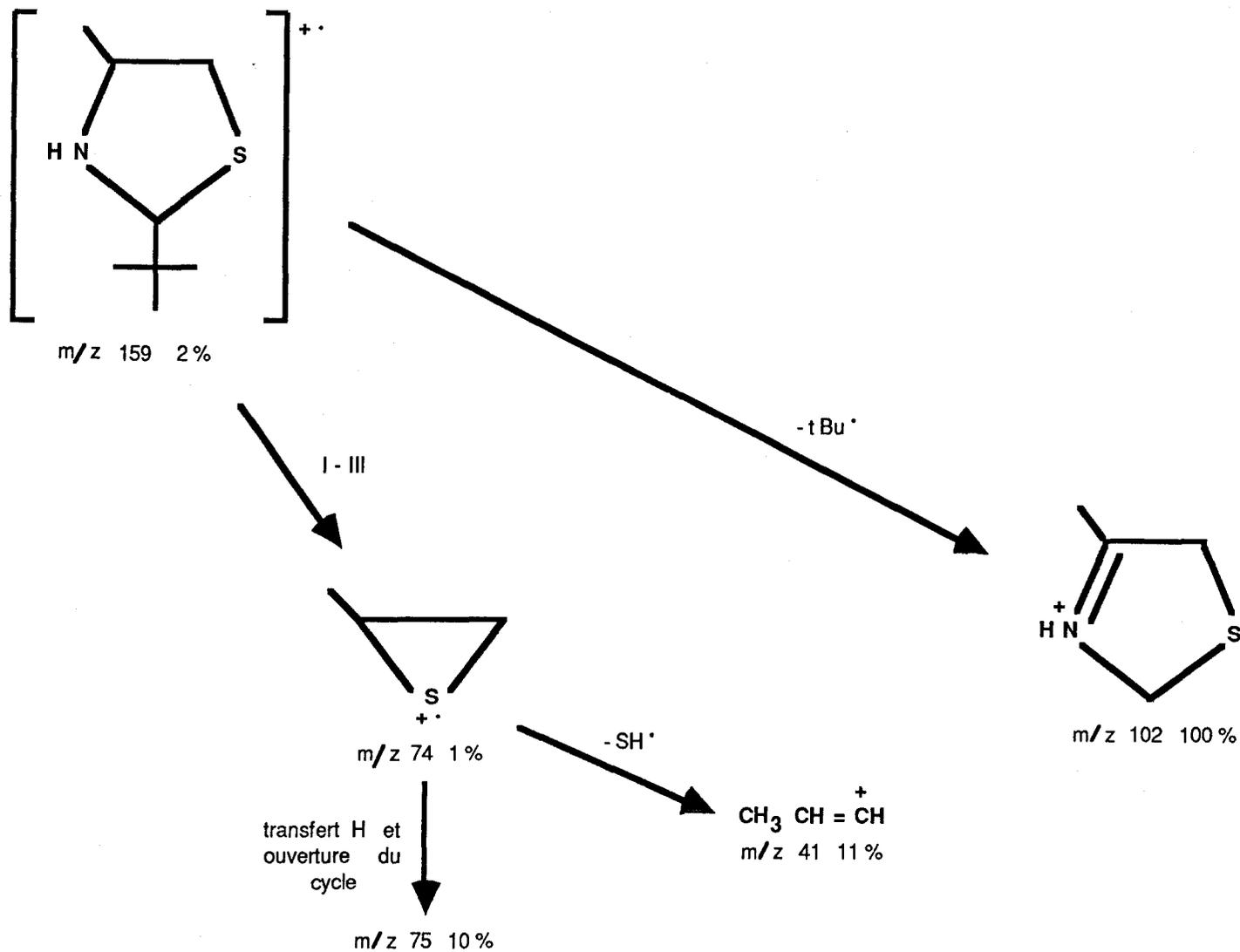
Fragmentation de la triméthyl - 2, 2, 5 thiazolidine 1p



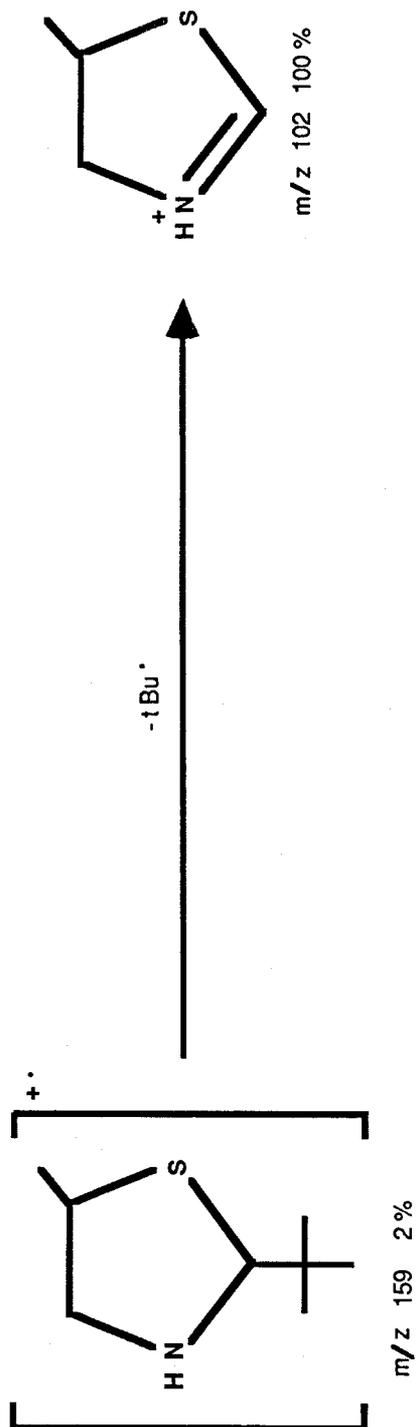
Fragmentation des isopropyl - 4 méthyl-2 thiazolidines 2'g + 2'h

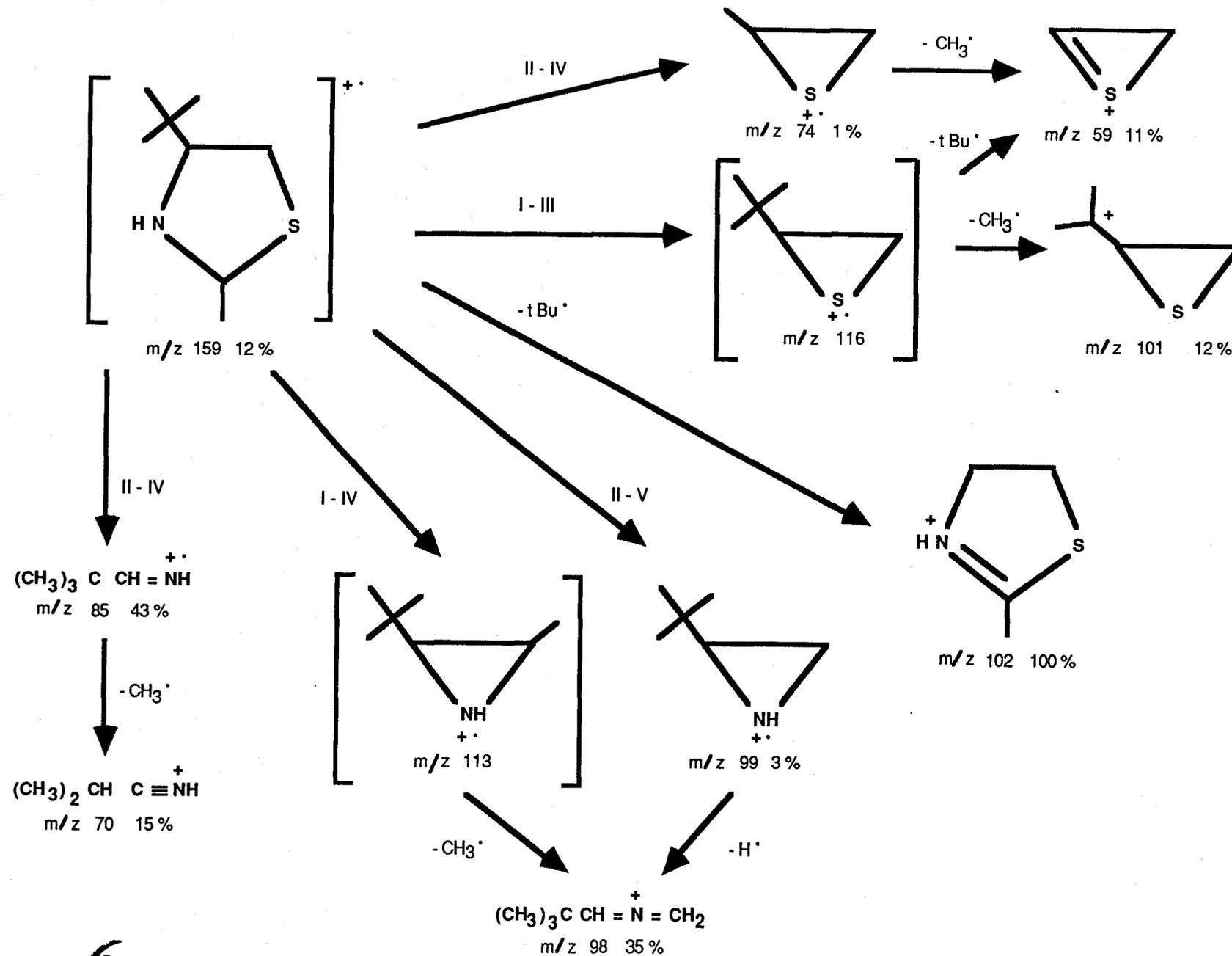


Fragmentation de la tertibutyl - 4 thiazolidine **3b**

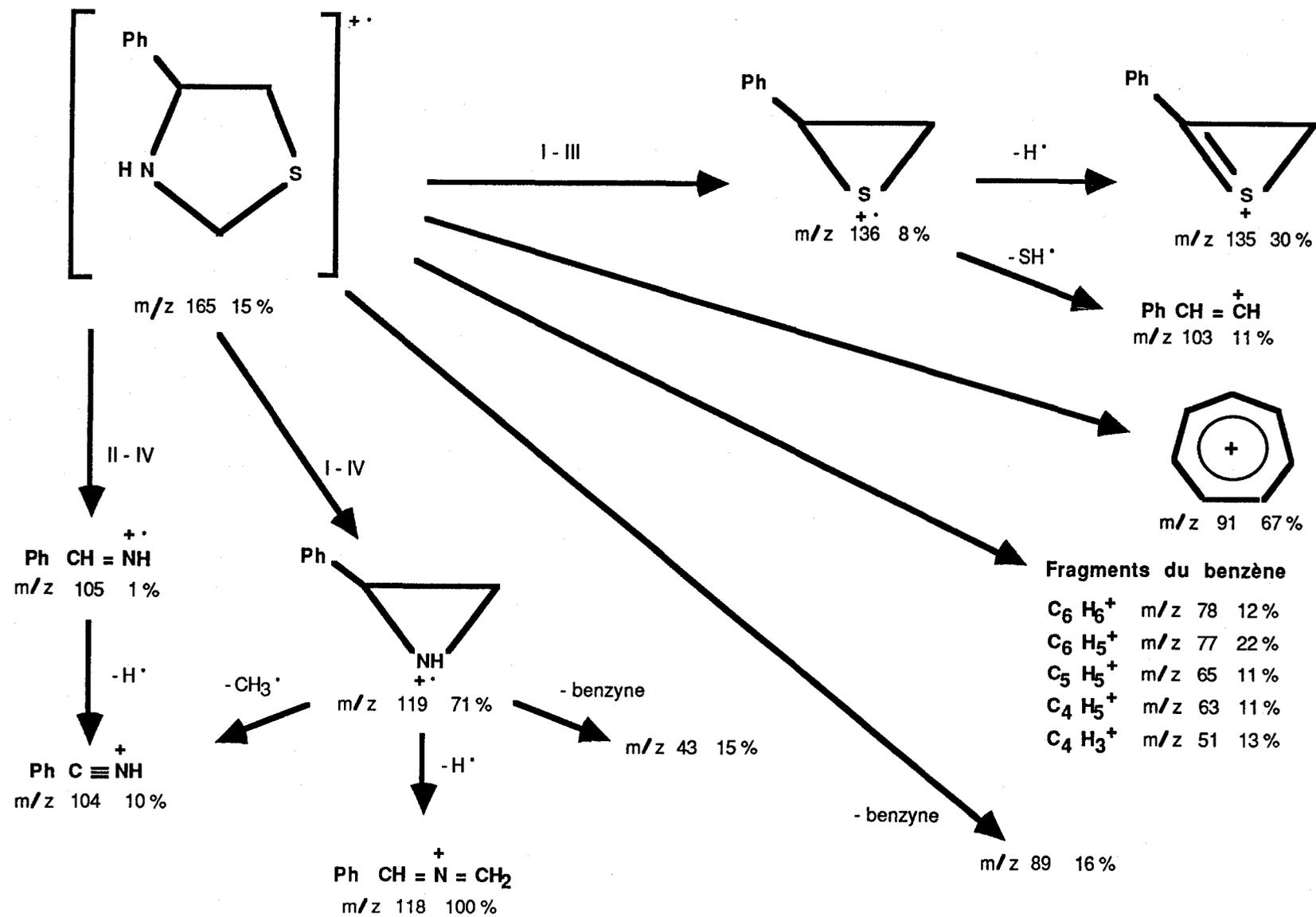


Fragmentation des tertibutyl - 2 méthyl - 4 thiazolidines 3g + 3h

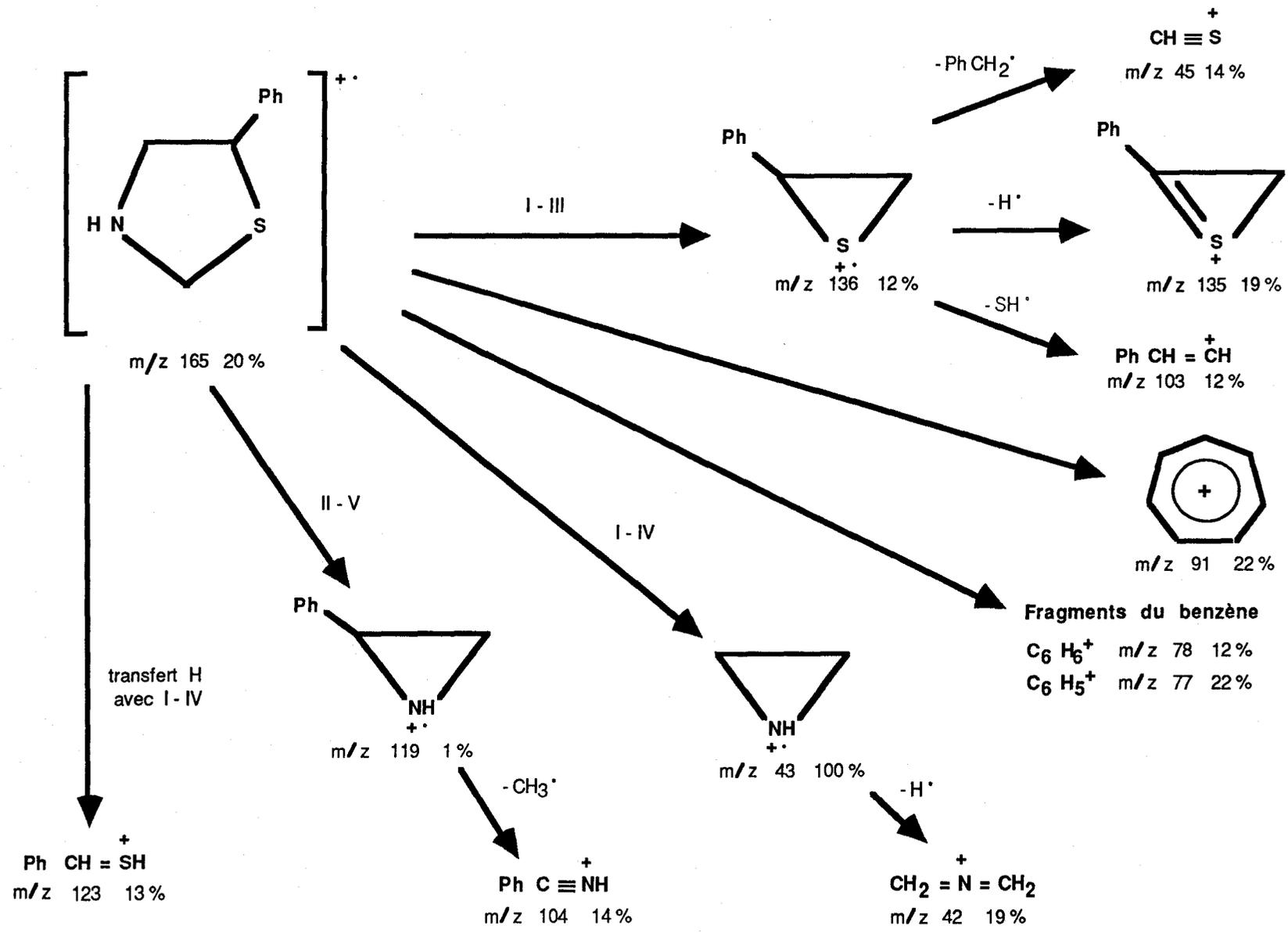




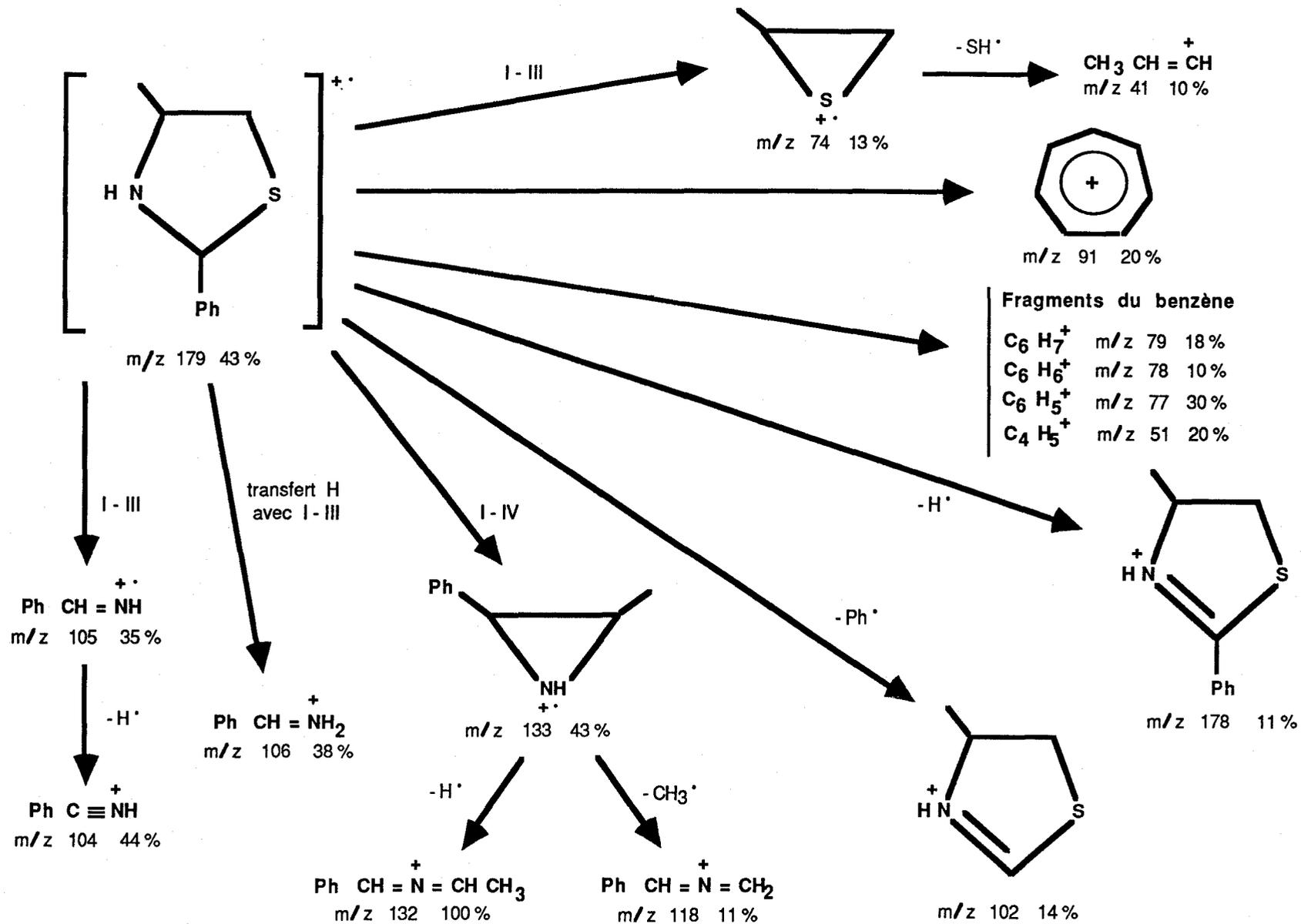
Fragmentation des tertibutyl - 4 méthyl-2 thiazolidines 3'g + 3'h



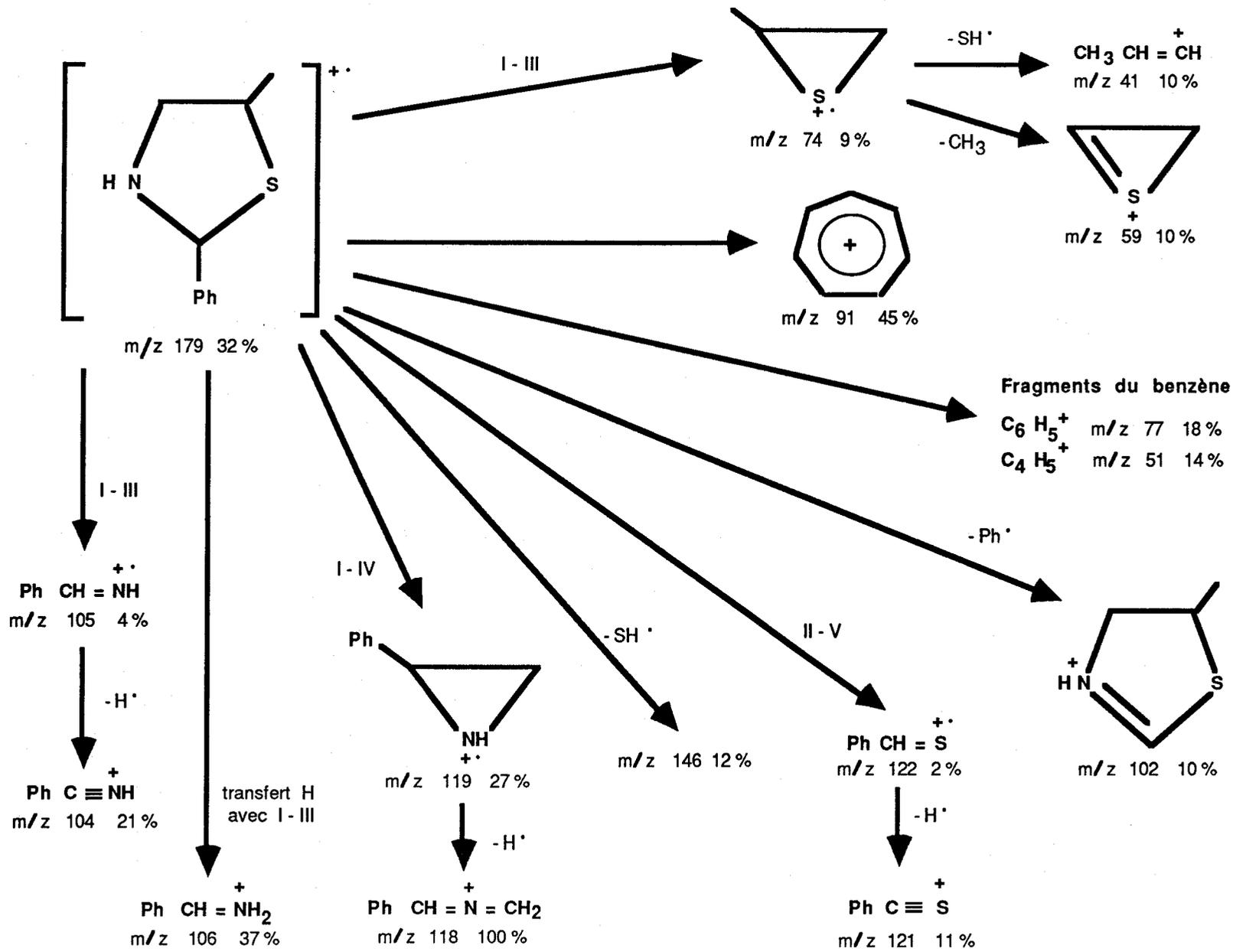
Fragmentation de la phényl - 4 thiazolidine 4b



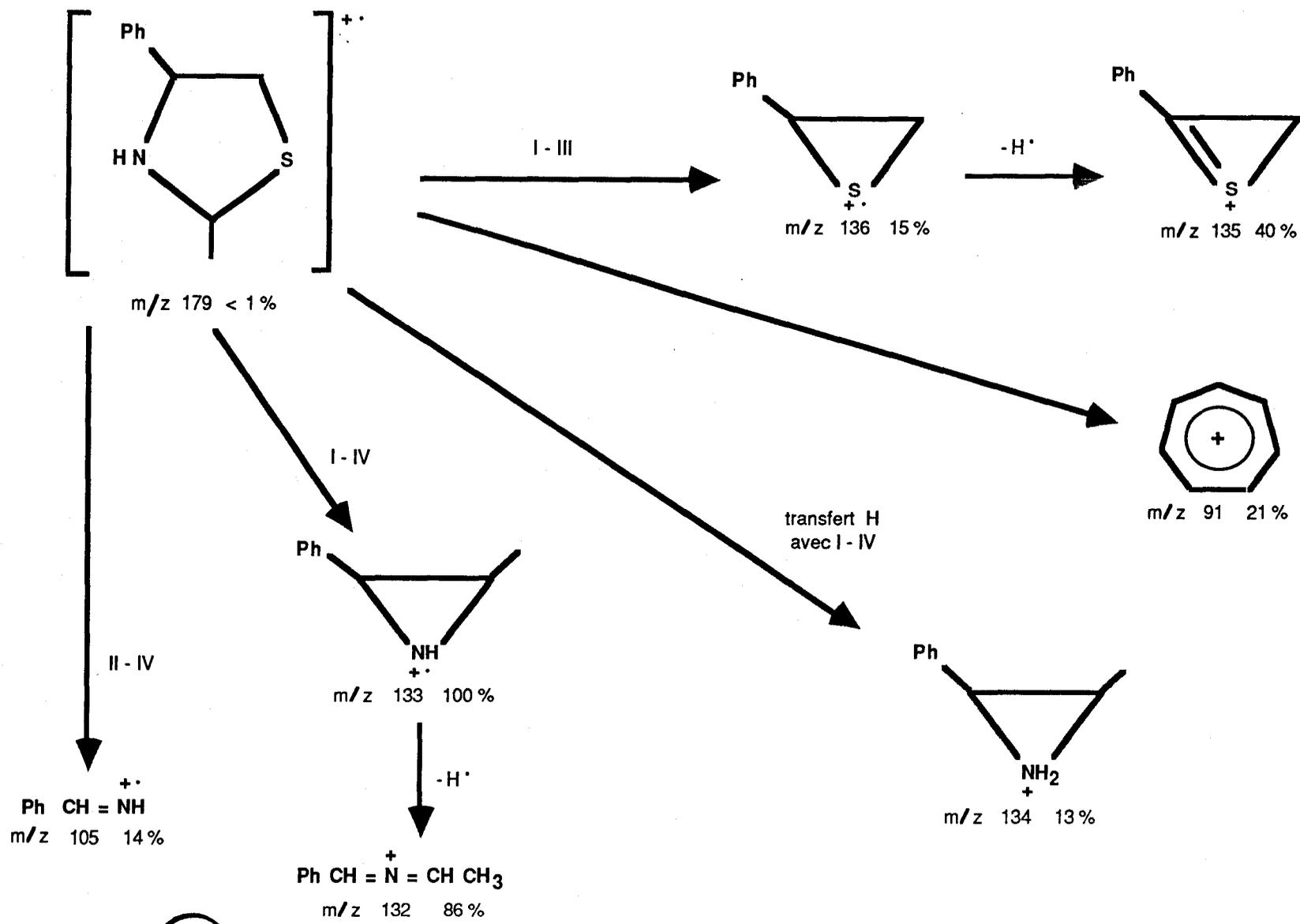
Fragmentation de la phényl - 5 thiazolidine 4c



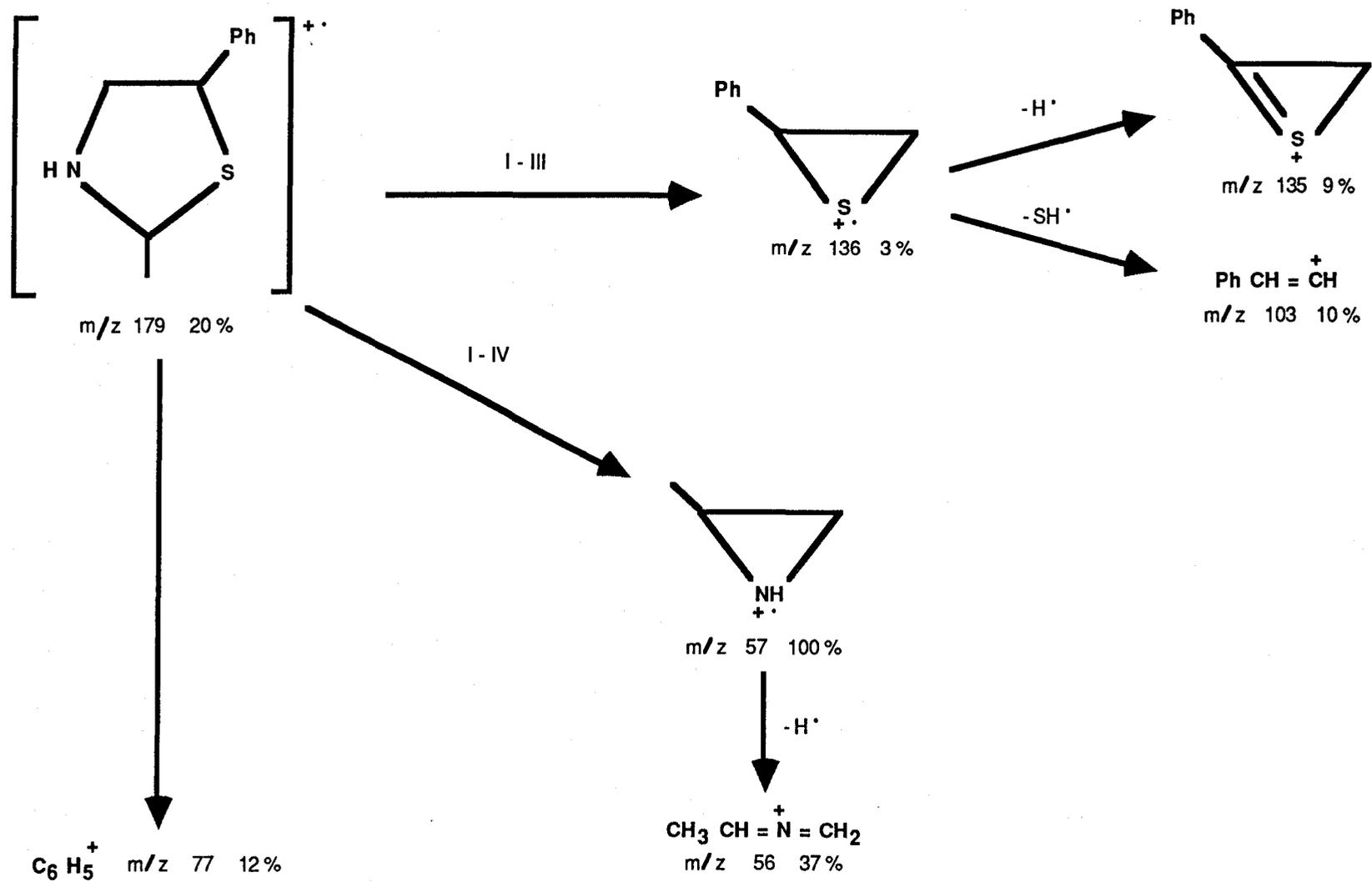
Fragmentation des méthyl - 4 phényl - 2 thiazolidines 4g + 4h



Fragmentation des méthyl - 5 phényl - 2 thiazolidines 4i + 4j



Fragmentation des méthyl - 2 phényl - 4 thiazolidines 4'g + 4'h



Fragmentation des méthyl - 2 phényl - 5 thiazolidines 4'i + 4'j

BIBLIOGRAPHIE

1. a. CLARKE, H. ; JOHNSON, J. ; ROBINSON, R. "The Chemistry of Penicillin" ; Princeton University Press ; New Jersey, 1949.
b. FLYNN, E. "Cephalosporins and Penicillins" ; Academic Press ; New York, 1972.
c. LEDNICER, D. ; MITSCHER, L. " The Organic Chemistry of Drug Synthesis" Vol. 1 et 2 ; Wiley ; New York, 1977 et 1980.
2. TEROL, A. ; FERNANDEZ, J-P. ; ROBBE, Y. ; CHAPAT, J-P. ; GRANGER, R. ; FATOME, M. ; ANDRIEU, L. ; SENTENAC-ROUMANOU, H. Eur. J. Med. Chem., Chim. Ther. 1978, 13, 149.
3. a. ABBOT, E. ; MARTELL, A. J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 1754.
b. NIMNI, M. Proc. Soc. Med. 1977, 70 (Suppl. 3), 65.
4. a. BARBRY, D. ; COUTURIER, D. ; RICART, G. Synthesis 1980, 387.
b. BARBRY, D. ; RICART, G. ; COUTURIER, D. Org. Magn. Reson. 1981, 17, 103.
5. a. SPRAGUE, J. ; LAND, A. dans "Heterocyclic Compounds" Vol. 5 ; ELDERFIELD, R. Ed. ; Wiley ; New York, 1957.
b. KURZER, F. dans "Organic Compounds of Sulfur, Selenium and Tellurium - Specialist Periodical Report "Vol. 1, 2, 3 ; The Chemical Society ; Londres, 1970, 1973, 1975. IDDON, B. ; LOWE, P. ; Ibid. Vol 4,5 ; Londres, 1977, 1979. DAVIS Ibid., Vol 6 ; The Royal Society of Chemistry ; Londres, 1981.
c. LOWE, P. dans "Heterocyclic Compounds - Specialist Periodical Report" Vol. 1, 2 ; The Royal Society of Chemistry ; Londres, 1980, 1981 - ELGUERO, J. ; DE MENDOZA, J. Ibid. Vol. 3 ; Londres, 1982.
6. a. OLSEN, R. ; SNYDER, H. J. Org. Chem. 1965, 30, 184.
b. CLARKE, J. ; SYKES, P. J. Chem. Soc. 1967, 1269 et 1411.
7. ASINGER, F. ; THIEL, M. ; HAUTHAL, H. Ann. Chem. 1960, 634, 131.
8. MEYERS, A. ; MUNAVU, R. ; DURANDETTA, J. Tetrahedron Lett. 1972, 3929.
9. LARICE, J-L. Thèse Doctorat Sc. Phys., Marseille, 1972.

10. a. CROZET, M. Thèse Doctorat Sc. Phys., Marseille, 1972.
b. KAAFARANI, M. Thèse Doctorat Sc. Phys., Marseille, 1978.
11. BESTIAN, H. Ann. Chem., 1949, 566, 210.
12. ASINGER, F. ; STALSCHUS, J. ; SAUS, A. Monatsh. Chem. 1979, 110, 425.
13. HOLLOWOOD, J. (Fine Organics Ltd) Eur. Pat. Appl. EP 054 409, 1982.
14. a. SOKOLOV, V. ; OGLOBIN, K. ; POTEKHIN, A. Khim. Geterotsikl. Soedin. 1982, 627.
b. CAMPAIGNE, E. dans "Organic Sulfur Compounds" Vol. 1 ; KHARASCH, M. Ed. ; Pergamon Press ; New York, 1961.
c. DEMUYNCK, M. ; VIALLE, J. Bull. Soc. Chim. Fr. 1967, 1213.
15. LOPEZ, A. These Doctorat Sc. Phys., Toulouse, 1977.
16. DERMER, O. ; HAM, G. "Ethylenimine and other aziridines" ; Academic Press ; New York, 1969.
17. WENKER, H. J. Am. Chem. Soc. 1935, 57, 2328.
18. HASSNER, A. ; LORBER, M. ; HEATHCOCK, C. J. Org. Chem. 1967, 32, 540.
19. ELIEL, E. ; DELLA, E. ; ROGIC, M. J. Org. Chem. 1962, 27, 4712.
20. BERGMANN, E. ; KALUSZYNER, A. Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 1959, 78, 289.
21. CARROLL, F. ; WHITE, J. ; WALL, M. J. Org. Chem. 1963, 28, 1236, 1240.
22. a. SNYDER, H. ; STEWART, J. ; ZIEGLER, J. J. Am. Chem. Soc. 1947, 69, 2672.
b. WINEMAN, R. ; GOLLIS, M. ; JAMES, J. ; POMPONI, A. J. Org. Chem. 1962, 27, 4222.
23. LUHOWY, R. ; MENEGHINI, F. J. Org. Chem. 1973, 38, 2405.
24. TADDEI, M. ; PAPINI, A. ; FIORENZA, M. ; RICCI, A. Tetrahedron Lett. 1983, 24, 2311.

25. D'AMICO, J. ; DAHL, W. J. Org. Chem. 1975, 40, 1224.
26. CORBIN, J. ; WORK, D. J. Org. Chem. 1976, 41, 489.
27. DEWEY, C. ; BAFFORD, R. J. Org. Chem. 1965, 30, 491.
28. OWEN, T. J. Chem. Soc (C) 1967, 1373.
29. SMITH, P. ; SULLIVAN, J. J. Org. Chem. 1961, 26, 1132.
30. BRAUN, J. ; METZGER, J. Bull. Soc. Chim. Fr. 1967, 503.
31. MOSETTIG, E. ; MOZINGO, R. Org. React. 1948, 4, 362.
32. CITRON, J. J. Org. Chem. 1969, 34, 1977.
33. BROWN, H. ; SUBBA RAO, B. J. Am. Chem. Soc. 1958, 80, 5377.
34. a. FLEET, G. ; HARDING, P. Tetrahedron Lett. 1979, 975.
b. SORRELL, T. ; PEARLMAN, P. J. Org. Chem. 1980, 45, 3449.
35. HUTCHINS, R. ; MARKOWITZ, M. Tetrahedron Lett. 1980, 21, 813.
36. BABLER, J. ; INVERGO, B. Tetrahedron Lett. 1981, 22, 11.
37. BABLER, J. Synth. Commun. 1982, 12, 839.
38. JOHNSTONE, R. ; TELFORD, R. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1980, 27.
39. a. WATANABE, Y. ; MITSUDO, T. ; TANAKA, M. ; YAMAMOTO, K. ; OKAJIMA, T. ; TAKEGAMI, Y. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1971, 44, 2569.
b. COLE, T. ; PETIT, R. Tetrahedron Lett. 1977, 781.
40. FOUR, P. ; GUIBE, F. J. Org. Chem. 1981, 46, 4439.
41. FUCHS, B. Top. Stereochem. 1978, 10, 1.
42. BOGNER, J. ; DUPLAN, J-C. ; INFARNET, Y. ; DELMAU, J. ; HUET, J. Bull. Soc. Chim. Fr. 1972, 3616.

43. CREMER, D. *Isr. J. Chem.* 1983, 23, 72.
44. LUGER, P. ; BUSCHMANN, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1983, 22(5), 410.
45. INFARNET, Y. ; BOGNER, J. ; DUPLAN, J-C. ; DELMAU, J. ; HUET, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1976, 137.
46. NAHLOVSKA, Z. ; NAHLOVSKY, B. ; SEIP, H. *Acta Chem. Scand.* 1959, 23, 3534.
47. ALLINGER, N. ; HICKEY, M. J. *Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 5167.
48. ESTEBAN, A. ; DIEZ, E. *Can. J. Chem.* 1980, 58, 2340.
49. BARBARELLA, G. ; DEMBECH, P. *Org. Magn. Reson.* 1980, 13, 282.
50. ANTEUNIS, M. ; ALDERWEIRELDT, F. *Bull. Soc. Chim. Belg.* 1964, 73, 889.
51. WILLY, W. ; BINSCH, G. ; ELIEL, E. J. *Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 5394.
52. CSUNDERLIK, C. ; CHIRILA, T. ; BACALOGIU, R. *Org. Magn. Reson.* 1982, 18, 153.
53. HOTOKKA, M. ; PYYKKO, P. *J. Mol. Struct.* 1979, 51, 133.
54. PASTO, D. ; KLEIN, F. ; DOYLE, T. J. *Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 4368.
55. a. WILSON, G. ; HUANG, M. ; BOVEY, F. J. *Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 5907.
b. WILSON, G. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 2426.
56. a. KESKINEN, R. ; NIKKILA, A. ; PIHLAJA, K. *Tetrahedron* 1972, 28, 3943.
b. KESKINEN, R. ; NIKKILA, A. ; PIHLAJA, K. ; RIDDELL, F. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1974, 466.
c. KESKINEN, R. ; NIKKILA, A. ; PIHLAJA, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1977, 343.
57. FUHRER, H. ; GUNTARD, H. *Helv. Chim. Acta* 1952, 45, 2036.

58. BRAHDE, L. Acta Chem. Scand. 1954, 8, 1145.
59. STERNSON, L. ; COVIELLO, D. ; EGAN, R. J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 6529.
60. KESKINEN, R. ; NIKKILA, A. ; PIHLAJA, K. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 1973, 1376.
61. PHILAJA, K. ; ESKONMAA, M. ; KESKINEN, R. ; NIKKILA, A. ; NURMI, T. Org. Magn. Reson. 1981, 17, 246.
62. GUILIANO, M. Thèse Doc. Sc. Phys., Marseille, 1977.
63. a. LLINARES, J. Thèse Docteur-Ingénieur, Marseille, 1975.
b. LLINARES, J. ; FAURE, R. ; VINCENT, E-J. C.R. Acad. Sci., Ser C 1979, 289, 133.
64. KULKARNI, V. ; GOVIL, G. J. Pharm. Sci. 1977, 66, 483.
65. MAGUET, M. Thèse Doc. Sc. Phys. Brest, 1980.
66. WILSON, G. ; BAZZONE, T. J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 1465.
67. GOODMAN, M. ; SU, K-C. Biopolymers 1972, 11, 1773.
68. LOSCALZO, J. ; KALLEN, R. ; VOET, D. Arch. Bioch. Biophys. 1973, 157, 426.
69. PIRIOU, F. ; LINTNER, K. ; LAM-THANH, H. ; TOMA, F. ; FERMANDJIAN, S. Tetrahedron 1978, 34, 553.
70. KUKOLJA, S. ; DEMARCO, P. ; JONES, N. ; CHANEY, M. ; PASCHAL, J. J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 7592.
71. TOPPET, S. ; CLAES, P. ; HOOGMARTENS, J. Org. Magn. Reson. 1974, 6, 48.
72. PARTHASARATHY, R. ; PAUL, B. ; KORYTNYK, W. J. Am. Chem. Soc. 1976, 98, 6634.

73. TINANT, B. ; DECLERCQ, J-P. ; GERMAIN, G. ; VAN MEERSSCHE, M. Bull. Soc. Chim. Belg. 1980, 89, 113.
74. BORREMANS, F. ; NACHTERGAELE, W. ; BUDESINSKY, M. ; ANTEUNIS, M. ; KOZODZIEJCZYK, A. ; LIBEREK, B. Bull. Soc. Chim. Belg. 1980, 89, 101.
75. SZILAGYI, L. ; GYORGYDEAK, Z. J. Am. Chem. Soc. 1979, 101, 427.
76. PIHLAJA, K. ; AALJOKI, K. Finn. Chem. Lett. 1982, 1.
77. NAGASANA, H. ; GOON, D. ; SHIROTA, F. J. Heterocyclic Chem. 1981, 18, 1047.
78. CARROLL, R. ; JANG, S. ; SKLAVOUNOS, C. J. Heterocyclic Chem. 1977, 14, 503.
79. HERAK, J. ; KOVACEVIC, M. ; GASPERT, B. Croat. Chem. Acta 1977, 49, 141.
80. PONTICELLI, F. ; MARINELLO, E. ; MISSALE, M-C. Org. Magn. Reson. 1982, 20, 138.
81. NAGASAWA, H. ; GOON, D. ; MULDOON, W. ; ZERA, R. J. Med. Chem. 1984, 27, 591.
82. HENOLD, K. Chem. Comm. 1970, 1340.
83. SHRESTHA, K. ; HENOLD, K. J. Am. Chem. Soc. 1973, 95, 6699.
84. CLARK, J. ; MILLER, J. ; PAONE, S. Chem. Comm., 1982, 63.
85. HOOGMARTENS, J. ; CLAES, P. ; VANDERHAEGHE, H. J. Med. Chem. 1974, 17, 389.
86. SZILAGYI, L. ; GYORGYDEAK, Z. Carbohydr. Res. 1976, 48, 159.
87. BRUNNER, H. ; BECKER, R. ; RIEPL, G. Organometallics 1984, 3, 1354.
88. BOOTH, H. ; LEMIEUX, R. Can. J. Chem. 1971, 49, 777.

89. KARPLUS, M. J. Chem. Phys. 1959, 30, 11.
90. ALTONA, C. ; BUYS, H. ; HAGEMAN, H. ; HAVINGA, E. Tetrahedron 1967, 23, 2265.
91. a. LAMBERT, J. J. Am. Chem. Soc. 1967, 89, 1836.
b. BUYS, H. Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 1969, 88, 1003.
92. ABRAHAM, R. ; PACHLER, K. Mol. Phys. 1964, 7, 165.
93. HUGGINS, M. J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 4123.
94. ELGUERO, J. ; FRUCHIER, A. An. Quim. 1974, 70, 141.
95. a. HAASNOOT, C. ; DE LEEUW, F. ; ALTONA, C. Tetrahedron 1980, 36, 2783.
b. COLUCCI, W. ; JUNGK, S. ; GANDOUR, R. Magn. Reson. Chem. 1985, 23, 335.
96. TORCHIA, D. Macromolécules 1972, 5, 566.
97. FEENEY, J. J. Mag. Res. 1976, 21, 473.
98. KOPPLE, K. ; WILEY, G. ; TAUKE, R. Biopolymers 1973, 12, 627.
99. JACKMAN, L. ; STERNHELL, S. "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry" ; 2nd Edition ; Pergamon Press ; Oxford, 1969, p. 298.
100. DANNEELS, D. ; ANTEUNIS, M. Org. Magn. Reson. 1974, 6, 617.
101. CRABB, T. ; NEWTON, R. Tetrahedron 1968, 24, 1997.
102. CRABB, T. ; NEWTON, R. Tetrahedron 1968, 24, 2485.
103. ALLINGHAM, Y. ; COOKSON, R. ; CRABB, T. Tetrahedron 1968, 24, 1989.
104. COOKSON, R. ; CRABB, T. Tetrahedron 1968, 24, 2385.

105. BARFIELD, M. ; CHAKRABARTI, B. Chem. Rev. 1969, 69, 757.
106. BERTZ, S. ; JELINSKI, L. ; DEBBAGH, G. Chem. Comm. 1983, 388.
107. BARFIELD, M. ; SPEAR, R. ; STERNHELL, S. J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 532.
108. HONIG, H. ; MACHER, I. ; WEIDMANN, H. Tetrahedron Lett. 1979, 2579.
109. a. ANTEUNIS, M. ; DANNEELS, D. Org. Magn. Reson. 1975, 7, 345.
b. MAC MILLAN, I. ; STOODLEY, R. Chem. Comm. 1968, 11.
110. FAURE, R. ; LLINAS, J-R. ; VINCENT, E-J. ; LARICE, J-L. C.R. Acad. Sci., Ser. C 1974, 279, 717.
111. CHRISTL, M. ; REICH, H. ; ROBERTS, J. J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 3463.
112. ELIEL, E. ; RAO, V. ; PIETRUSIEWICZ, K. Org. Magn. Reson. 1979, 12, 461.
113. BARBRY, D. ; HASIAK, B. Travaux non publiés.
114. WILLER, R. Travaux non publiés. Cf. 117.
115. ELIEL, E. ; KANDASAMY, D. ; YEN, C. ; HARGRAVE, K. J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 3698.
116. ELIEL, E. ; HARGRAVE, K. ; PIETRUSIEWICZ, M. ; MANOHARAN, M. J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 3635.
117. WILLER, R. ; ELIEL, E. J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 1925.
118. ELIEL, E. ; RAO, V. ; RIDDELL, F. J. Am. Chem. Soc. 1976, 98, 3583.
119. ELIEL, E. ; VIERHAPPER, F. J. Org. Chem. 1976, 41, 199.
120. ELIEL, E. ; PIETRUSIEWICZ, K. dans "Topics in Carbon-13 NMR Spectroscopy" Vol. 3 ; LEVY, G. , Ed ; Wiley ; New York, 1979.

121. ELIEL, E. ; BAILEY, W. ; KOPP, L. ; WILLER, R. ; GRANT, D. ; BERTRAND, R. ; CHRISTENSEN, K. ; DALLING, D. ; DUCH, M. ; WENKERT, E. ; SCHELL, F. ; COCHRAN, D. J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 322.
122. BEJERBECK, H. ; SAUNDERS, J. Can. J. Chem. 1976, 54, 2985.
123. FORREST, T. ; WEBB, J. Org. Magn. Reson. 1979, 12, 371.
124. DUDDECK, H. ; RABIUL ISLAM, M. Org. Magn. Reson. 1981, 16, 32 ; ibid. 1983, 21, 727.
125. PERLIN, A. dans "Isotopes in Organic Chemistry" Vol. 3 ; BUNCEL, E. et LEE, C. , Ed ; Elsevier ; New York, 1977.
126. NEWTON, M. ; SCHULMAN, J. ; MANUS, M. J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 17.
127. HOBOKEN, N. ; MALINOWSKI, E. J. Am. Chem. Soc. 1961, 83, 1479.
128. TAKEUCHI, Y. ; CHIVERS, P. ; CRABB, T. J. Chem. Soc. Perkin Trans.2 1975, 51.
129. PERLIN, A. ; CASU, B. ; KOCH, H. Can. J. Chem. 1970, 48, 2596.
130. SZALONTAI, G. Tetrahedron 1983, 39, 1783.
131. EWING, D. dans "Annual reports on NMR Spectroscopy" Vol. 6A ; MOONEY, E., Ed ; Academic Press ; London, 1975.
132. WASYLISHEN, R. ; SCHAEFER, T. Can. J. Chem. 1972, 50, 2710.
133. MARSHALL, J. dans "Methods in Stereochemical Analysis" Vol. 2 ; MARCHAND, A. , Ed ; Verlag ; Deerfield Beach, 1983.
134. UZAWA, J. ; ANZAI, K. Can. J. Chem. 1984, 62, 1555.
135. WEIGERT, F. ; ROBERTS, J. J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 6021.
136. POMERANTZ, M. ; BITTNER, S. Tetrahedron Lett. 1983, 24, 7.

137. BARNA, J. ; ROBINSON, M. Tetrahedron Lett. 1979, 1459.
138. HANSEN, P. dans "Annual reports on NMR Spectroscopy" Vol 11A ; WEBB, G. , Ed ; Academic Press ; London, 1981.
139. BERGER, S. Org. Magn. Reson. 1980, 14, 65.
140. CHO, J-H. ; KLESSINGER, M. ; TECKLENBORG, U. ; WILHELM, K. Magn. Reson. Chem. 1985, 23, 95.
141. MARTIN, G. ; MARTIN, M. ; GOUESNARD, J-P. "¹⁵N NMR Spectroscopy" ; Springer-Verlag ; Berlin, 1981.
142. LEVY, G. ; LICHTER, R. "Nitrogen-15 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy" ; Wiley ; New York, 1979.
143. DUTHALER, R. ; WILLIAMSON, K. ; GIANNINI, D. ; BEARDEN, W. ; ROBERTS, J. J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 8407.
144. VIERHAPPER, F. ; FURST, G. ; LICHTER, R. ; FANSO-FREE, S. ; ELIEL, E. J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 5629.
145. HOWARD-LOCK, H. ; LOCK, C. ; SMALLEY, P. Can. J. Chem. 1985, 63, 2411.
146. TEROL, A. ; SUBRA, G. ; FERNANDEZ, J.P. ; ROBBE, Y. ; CHAPAT, J.P. ; GRANGER, R. Org. Magn. Reson. 1981, 17, 68.
147. CASTELLANO, S. ; WAUGH, J. J. Chem. Phys. 1961, 34, 295.
148. LEMIEUX, R. ; CHU, N. Abstracts of Papers ; Am. Chem. Soc. 1958, 133, 31N.
149. LEMIEUX, R. ; PAVIA, A. ; MARTIN, J.C. ; WATANABE, R. Can. J. Chem. 1969, 47, 4427.
150. LEMIEUX, R. ; MORGAN, R. Can. J. Chem. 1965, 43, 2205.
151. ELIEL, E. ; GIZA, C. J. Org. Chem. 1968, 33, 3754.

152. MARTIN, J-C. Ann. Chim. 1971, 6, 205.
153. "Anomeric Effect : Origin and Consequences" ; SZAREK, W. and HORTON, D., Ed. ; ACS Symposium Series n° 87 ; Washington, D.C., 1979.
154. DESLONGCHAMPS, P. "Stereolectronic Effects in Organic Chemistry" ; Pergamon Press ; Oxford, 1983.
155. EDWARD, J. Chem. Ind. 1955, 1102.
156. HUTCHINS, R. ; KOPP, L. ; ELIEL, E. J. Am. Chem. Soc. 1968, 90, 7174.
157. JUARISTI, E. ; TAPIA, J. ; MENDEZ, R. Tetrahedron 1986, 42, 1253.
158. ROMERS, C. ; ALTONA, C. ; BUYS, H. ; HAVINGA, E. Top. Stereochem. 1969, 4, 39.
159. a. JEFFREY, G. ; POPLER, J. ; RADOM, L. Carbohydr. Res. 1972, 25, 117.
b. DAVID, S. ; EISENSTEIN, O. ; HEHRE, W. ; SALEM, L. ; HOFFMANN, R. J. Am. Chem. Soc. 1973, 95, 3806.
c. WOLFE, S. ; WHANGBO, M-H. ; MITCHELL, D. Carbohydr. Res. 1979, 69, 1.
160. PINTO, B. ; WOLFE, S. Tetrahedron Lett. 1982, 23, 3687.
161. BARBRY, D. ; COUTURIER, D. ; RICART, G. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 1982, 249.
162. BOOTH, H. ; KHEDHAIR, K. Chem. Comm. 1985, 467.
163. LAMBERT, J. ; WHARRY, S. J. Org. Chem. 1981, 46, 3193.
164. DESLONGCHAMPS, P. ; GUAY, D. Can. J. Chem. 1985, 63, 2757.
165. SCHLEYER, P. ; JEMMIS, E. ; SPITZNAGEL, G. J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 6393.
166. PFAFFEROTT, G. ; OBERHAMMER, H. ; BOGGS, J. ; CAMINATI, W. J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 2305.

167. NIGHTINGALE, D. ; JANES, J. J. Am. Chem. Soc. 1944, 66, 352.
168. REASENBERG, J. ; SMITH, G. J. Am. Chem. Soc. 1944, 66, 991.
169. BROIS, S. J. Org. Chem. 1962, 27, 3582.
170. CHANON, F. ; RAJZMANN, M. ; CHANON, M. ; METZGER, J. ; POUZARD, G. ; DRARENBERG, T. Can. J. Chem. 1980, 58, 604.
171. MARKOVA, Y. ; ZENKOVA, L. ; SHCHUKINA, M. Zhur. Obshchei Khim. 1958, 28, 1811.
172. BRUSON, H. ; EASTES, J. J. Am. Chem. Soc. 1937, 59, 2011.
173. ILLICETO, A. ; FAVA, A. ; MAZZUCATO, U. ; RADICI, P. Gazz. Chim. Ital. 1960, 90, 919.
174. SCHMOLKA, I. ; SPOERRI, P. J. Am. Chem. Soc. 1957, 79, 4716.
175. PIPER, J. ; JOHNSTON, T. J. Org. Chem. 1964, 29, 1657.
176. MALKINA, R. Radiobiologiya 1984, 24, 651.
177. VESTLING, M. ; OGREN, R. J. Heterocycl. Chem. 1975, 12, 243.
178. OYA, M. ; ITO, S. ; HARADA, K. ; SUZUKI, M. ; TATEMATSU, A. Chem. Pharm. Bull. 1982, 30, 2705.
179. DUDZIKIEWICZ, H. ; DJERASSI, C. ; WILLIAMS, D. "Mass Spectrometry of Organic Compounds" ; Holden Day ; San Francisco, 1967.
180. MAC LAFFERTY, F. "Interpretation of Mass Spectra" ; Benjamin ; New York, 1966.
181. PORTER, R. ; BALDAS, J. "Mass. Spectrometry of Heterocyclic Compounds" ; Wiley ; New York, 1971.

