

50376
1989
289

50376
1989
289

N° d'ordre : 465

THESE

présentée à

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE
LILLE-FLANDRES-ARTOIS

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE

en

**CHIMIE ORGANIQUE ET
MACROMOLECULAIRE**

par

Dominique FASSEUR

**SYNTHESE ET REACTIVITE DE β -ENAMINOESTERS
DERIVES DE L'ACIDE PYROGLUTAMIQUE.**



soutenue le 20 décembre 1989, devant la COMMISSION D'EXAMEN :

Président : D. COUTURIER

Rapporteurs : B. HASIAK
G. LHOMMET

Examineurs : J.-P. CATTEAU
B. RIGO



030 024533 3

RESUME

La synthèse et la réactivité des ènaminoesters dérivés de l'acide pyroglutamique ont été étudiées.

Les principaux résultats obtenus concernent en particulier :

- la fabrication de ces composés et l'étude de leur comportement vis-à-vis d'alcoolates, d'alcools ou d'amines silylés, d'agents d'alkylation et d'agents d'acylation.

- la préparation de vinylogues de N-acyl N,O-acétals par l'intermédiaire de sels d'acylimminium préparés par voie électrochimique.

- l'obtention de sels d'acylimminium par décarboxylation chimique de l'acide pyroglutamique et leur réaction avec des composés aromatiques.

- la mise au point d'une synthèse d'oxadiazoles-1,3,4 à partir de diacylhydrazines disilylées.

MOTS-CLEFS

ènaminoesters
acide pyroglutamique
iminoéthers
vinylogie
acide de Meldrum

N,O-acétals
aryl-5 pyrrolidones-2
oxadiazoles-1,3,4
N-alkylation
oxydation anodique

A la mémoire de mon père,

A ma mère,

A ma famille,

A mes amis,

en témoignage de ma profonde affection.

Je suis très heureuse de rendre hommage tout particulièrement à Monsieur Couturier, Professeur à Lille I et à Monsieur Rigo, Professeur HEI. Monsieur Couturier, par son dynamisme communicatif, a su me donner le goût de la recherche scientifique et m'encourager dans les moments difficiles. Monsieur Rigo m'a communiqué sa passion pour la chimie des hétérocycles ; j'ai pu apprécier non seulement ses compétences scientifiques mais aussi ses qualités humaines. Je les remercie sincèrement pour la confiance qu'ils m'ont accordée et pour tout l'intérêt qu'ils ont porté à mon travail de recherche et d'enseignement.

Monsieur Hasiak, maître de conférences à Lille I, a suivi avec bienveillance mon apprentissage en synthèse organique ; je le remercie très vivement pour les conseils fructueux qu'il m'a prodigués. Je lui suis très reconnaissante d'avoir accepté de participer à mon jury.

Monsieur Lhomme, Professeur à Paris VI et Monsieur Catteau, Professeur à l'ENSCL ont accepté de me juger ; qu'ils en soient ici remerciés.

Monsieur Barbry, par ses compétences et sa disponibilité, m'a permis de résoudre des problèmes de structure ; je lui exprime ici tous mes remerciements.

Quatre années passées au 13, rue de Toul, m'ont permis d'établir des relations très amicales ; je pense en particulier à :

- Catherine Leduc et Pascal Cauliez, mes camarades de paillasse,
- l'équipe CNRS de chimie physique qui a gentiment mis à ma disposition le matériel informatique nécessaire à l'élaboration de ce mémoire,
- le personnel des COMES dont j'ai pu apprécier la disponibilité et la serviabilité,

que tous soient ici remerciés pour leur accueil et leur collaboration.

J'ai pu bénéficier d'une bourse de la fondation Norbert Segard ; j'exprime ici toute ma gratitude à cette fondation pour l'aide et la confiance qu'elle m'a accordées.

TABLE DES MATIERES.

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : LES MATIERES PREMIERES	3
IA) Préparation de l'iminoéther méthylique du pyroglutamate de méthyle	3
IB) Synthèse des β -énaminoesters	5
IB1) Composés à méthylène actif ouverts	6
IB1a) Rappels bibliographiques	6
IB1b) Résultats	7
IB2) Composés à méthylène actif cycliques	9
IB2a) L'acide de Meldrum	9
IB2b) Le méthyl-2 isopropyl-2 dioxan-1,3 dione-4,6	13
IB2c) L'acide barbiturique	13
IC) Les β -énaminoesters N-alkylés	14
IC1) Rappels bibliographiques	14
IC2) Résultats	15
ID) Partie expérimentale	17
CHAPITRE II : REACTIVITE DES β -ENAMINOESTERS VIS-A-VIS DES ALCOOLATES	30
IIA) Rappels bibliographiques	30
IIB) Réactivité du β -énaminoester 2h en présence de BF_3	31
IIC) Réactivité du β -énaminoester 2h en présence de méthylate de sodium	31
IIC1) Action du méthylate de sodium	31
IIC2) Neutralisation par HCl	32
IIC3) Conditions opératoires optimales	33
IID) Propriétés physiques du β -énaminoester 23b	34
IID1) Stéréochimie	34
IID2) Mobilité de l'hydrogène vinylique	36
IIE) Partie expérimentale	37

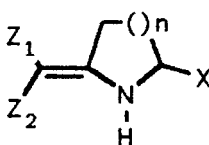
CHAPITRE	III	: REACTIVITE DES β -ENAMINODIESTERS VIS-A-VIS DES ALCOOLS ET DES AMINES SILYLES	40
	IIIA)	Ouverture de l'acide de Meldrum par des composés silylés	40
	IIIB)	Application de la réaction aux β -énamoesters 2h et 17a	41
	IIIC)	Partie expérimentale	44
CHAPITRE	IV	: N-ALKYLATION DES β -ENAMINOESTERS	47
	IVA)	N-alkylation en condition de transfert de phase	47
	IVB)	N-alkylation des composés 1 et 2	48
		IVB1) Résultats	48
		IVB2) Avantages et inconvénients de la méthode	49
	IVC)	N-alkylation du β -énamoester 23b	51
	IVD)	Partie expérimentale	52
CHAPITRE	V	: ACYLATION DES β -ENAMINOESTERS	55
	VA)	Acylation des β -énaminomonoesters	55
		VA1) Réaction en milieu basique	56
		VA2) Réaction en milieu neutre	56
		VA3) Acylation du β -énamoester N-triméthylsilylé	57
		VA3a) N-triméthylsilylation de l'ester 23b	58
		VA3b) Réaction du produit silylé avec le chlorure d'acétyle	59
		VA4) Stéréochimie des composés 29b et 32	59
	VB)	Acylation des β -énaminodiester	60
	VC)	Partie expérimentale	61
CHAPITRE	VI	: REACTIVITE DE LA FONCTION ESTER PYROGLUTAMIQUE DES β -ENAMINOESTERS	64
	VIA)	Réaction des β -énamoesters avec les amines	64
	VIB)	Réaction des β -énamoesters 17 avec l'hydrazine	66
	VIC)	Saponification de la fonction ester pyroglutamique	66
	VID)	Conclusion	67
	VIE)	Partie expérimentale	68

CHAPITRE VII	: OXYDATION ANODIQUE DES VINYLOGUES DE L'ACIDE PYROGLUTAMIQUE	75
VIIA)	Rappels bibliographiques	75
VIIB)	Applications aux β -énaminoesters	76
VIIB1)	Conditions opératoires	76
VIIB2)	Résultats	76
VIIC)	Réactivité des N,O-acétals	78
VIIC1)	Réaction avec l'eau et le méthanol	78
VIIC2)	Réaction avec les amines	78
VIID)	Partie expérimentale	80
CHAPITRE VIII	: REACTIVITE DES SELS D'ACYLIMMINIUM AVEC LES AROMATIQUES	87
VIIIA)	Cas de l'acide pyroglutamique	87
VIIIB)	Application aux vinylogues de l'acide pyroglutamique	88
VIIIC)	Partie expérimentale	90
CHAPITRE IX	: NOUVELLE SYNTHÈSE D'OXADIAZOLES ; APPLICATION AUX VINYLOGUES DE LA PYRROLIDONE-2	91
IXA)	Synthèse des oxadiazoles-1,3,4	91
IXB)	Application aux vinylogues de la pyrrolidone-2	93
IXB1)	Préparation des diacylhydrazines	93
IXB2)	Préparation des oxadiazoles	93
IXC)	Partie expérimentale	95
CONCLUSION		99
BIBLIOGRAPHIE		100
ANNEXES		

LISTE DES TABLEAUX

1a : Méthode de synthèse des β -énaminoesters 2.	8
1b : Caractéristiques physiques des β -énaminoesters 2.	26
2 : Condensation d'iminoéthers avec l'acide de Meldrum.	11
3 : Condensation de sels d'iminoéther avec des composés à méthylène actif.	16
4 : Caractéristiques IR et RMN des β -énaminoesters 23b,e,f.	35
5 : Réaction des β -énaminoesters avec des composés silylés.	41
6 : Caractéristiques physiques des β -énaminoesters N-alkylés.	53
7 : N-acylation du β -énaminoester 2h.	60
8a : Transamidation du β -énaminoester 2h.	65
8b : Caractéristiques physiques des amides 33.	69
9 : Caractéristiques physiques des acides 27, 35, et 36.	73
10 : Caractéristiques physiques des alcools 38.	81
11 : Caractéristiques physiques des éthers 39.	83

INTRODUCTION



1 : X = H, n = 1-3

2 : X = CO₂Me, n = 1

Les β-ènainoesters 1 et 2 sont des composés vinylogues de carbamates.

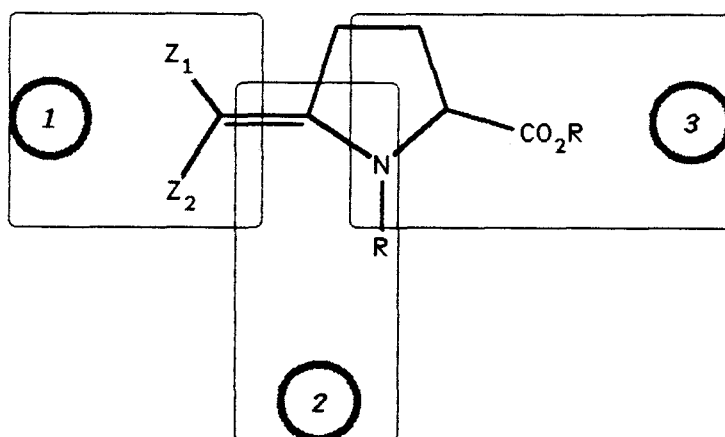
La série des β-ènainoesters a été largement étudiée car ces produits sont précurseurs de composés tels que :

- des alcaloïdes [1-5],
- des carbapénams [6,7],
- des porphyrines [8],
- des pyrroles [9].

D'autre part, certains β-ènainoesters présentent eux-mêmes des propriétés biologiques (herbicides [10], psychotropes [11a] et antibactériens [11b]).

En série pyroglutamique, les β - α -aminoesters 2 possèdent une fonction ester supplémentaire qui peut conférer à ces composés une réactivité et des propriétés biologiques différentes.

Nous avons donc étudié la synthèse de plusieurs β - α -aminoesters dérivés de l'acide pyroglutamique ($n = 1$) (chapitre I).



Ces composés possèdent plusieurs positions potentiellement réactives. Parmi celles-ci, nous avons essentiellement étudié :

- la fonction α -aminoester
(position 1 : chapitres II et III),
- la fonction vinylogue de lactame
(position 2 : chapitres IV et V),
- la fonction ester pyroglutamique
(position 3 : chapitres VI à IX).

CHAPITRE I

LES MATIERES PREMIERES

Les β-énaminoesters 1 et 2 sont généralement obtenus par réaction entre les composés à méthylène actif 5 et des formes activées de lactames telles que les iminoéthers 4a et 4b. Ces derniers résultent d'une O-alkylation des lactames 3a et 3b (schéma 1).

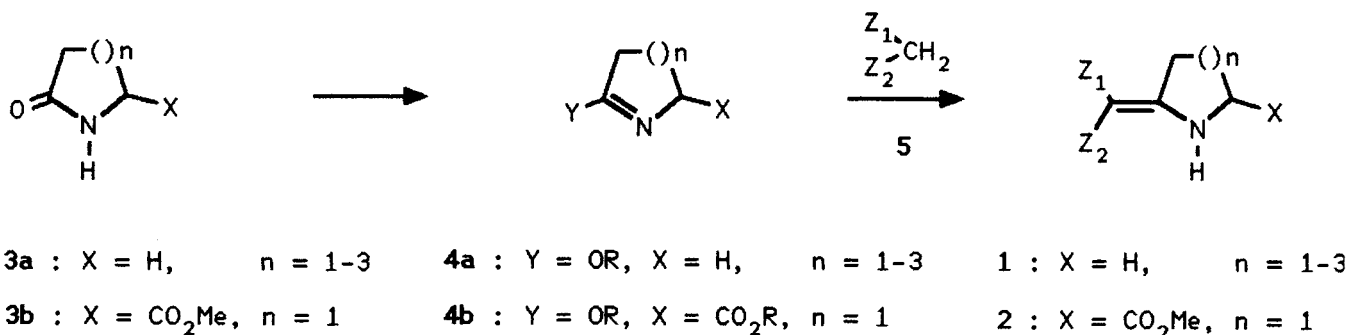
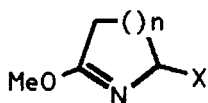


Schéma 1

IA) Préparation de l'iminoéther méthylique du pyroglutamate de méthyle.

La méthode générale de préparation des iminoéthers méthyliques 4a consiste en une O-alkylation par le sulfate de méthyle, en solution dans le benzène [12,13] ou en l'absence de solvant [14].



4a : X = H, n = 1, 2, 3

Une transposition des iminoéthers (RO-C(=N) → O=C-N-R) a parfois été proposée [15-17]. Il s'agit en fait d'une N-alkylation de l'iminoéther par des traces d'agent alkylant [18] ; cette réaction secondaire est devenue l'une des méthodes d'alkylation des lactames en absence de base [19,20].

En série pyroglutamique, la réaction de O-alkylation avait été jusqu'ici effectuée principalement avec du tétrafluoroborate de triéthylxonium [21-23] (schéma 2). Les inconvénients de cette méthode consistent essentiellement en l'utilisation de réactifs toxiques et de grands volumes de solvant.

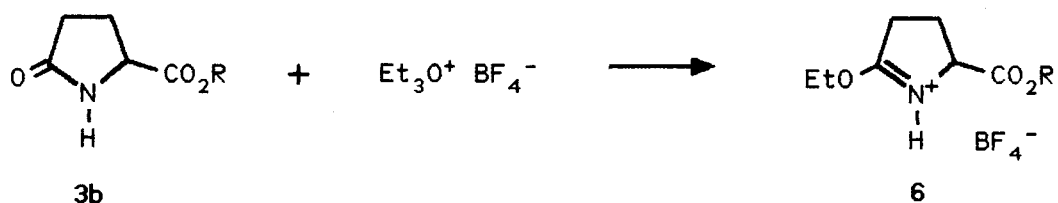


Schéma 2

La O-méthylation par le sulfate de méthyle du pyroglutamate de méthyle a été décrite durant notre étude par T. Nagasaka et col. [7]. La réaction est effectuée en 48 heures avec un léger défaut de sulfate de méthyle, en absence de chauffage et de solvant; d'après les auteurs, ces conditions permettent d'éviter la transposition de l'iminoéther qui est décrit comme un produit instable et fragile. Cette instabilité était déjà connue [16].

Nous avons cependant observé que l'iminoéther 4b peut être obtenu avec un très bon rendement dans les conditions suivantes (schéma 3).

- sulfate de méthyle en léger excès ;
- chauffage à 60°C ;
- absence de solvant.

L'instabilité de l'iminoéther décrite précédemment ne se manifeste pas lorsque l'on évite de le distiller et si l'on effectue la neutralisation du sel d'iminoéther avec de la triéthylamine.

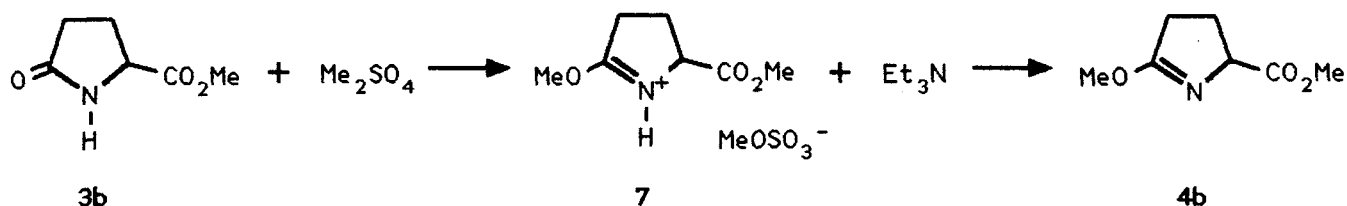
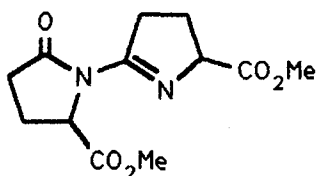


Schéma 3

La présence du groupement ester diminue la basicité de l'atome d'azote par rapport au lactame correspondant.

La neutralisation du sel peut alors être réalisée par de la triéthylamine (base plus faible que le carbonate de potassium utilisé par T. Nagasaka [7]). On évite ainsi d'introduire de l'eau dans le milieu réactionnel. L'utilisation de la triéthylamine permet ainsi de faire réagir directement un composé à méthylène actif avec l'iminoéther 4b non isolé (Cf paragraphe IB1b).

L'iminoéther peut être séparé du sulfate de triéthylammonium par une simple extraction à l'éther. Le produit ainsi obtenu est contaminé par des traces de dimère 8, que nous avons pu isoler et caractériser.

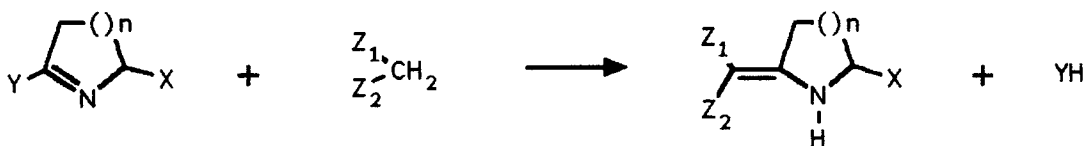


8

Le composé 8 est un produit connu obtenu par application au pyroglutamate de méthyle [24] de la réaction générale d'un lactame avec l'oxychlorure de phosphore [25,26].

IB) Synthèse des β-énaminoesters.

Les β-énaminoesters 1 et 2 sont obtenus par réaction de composés à méthylène actif 5 avec des lactames activés 4a - 4d (schéma 4).






4a	Y = OR	X = H	n = 1-3	5	1	X = H	n = 1-3
4b	Y = OR	X = CO ₂ Me	n = 1		2	X = CO ₂ Me	n = 1
4c	Y = SR	X = H	n = 1-3				
4d	Y = Cl	X = H	n = 1-3				

Schéma 4

TABLEAU 1a

Méthode de synthèse des énaminooesters 2

N°	Z ₁	Z ₂	catalyseur (%)	T (°C)	t	Rdt (%) ¹
2a	NC-	-CONH ₂	/	20	2h	0
			Et ₃ N (5)	20	2h	0
			Et ₃ N (5)	80	8h	65
2b	NC-	-CO ₂ Me	/	80	1h30	75
2c	MeCO-	-COMe	Et ₃ N (100)	85	9h	32
2d	MeO ₂ C-	-COMe	Et ₃ N (18)	85	11j	47
			AcacNi (3)	85	11j	38
2e	NC-	-CONHBz	Et ₃ N (10)	85	7j	/ ²
2f	EtO ₂ C-	-COCH ₂ CO ₂ Et	Et ₃ N (10)	85	7j	/ ²
	NC-		Et ₃ N (10)	85	7j	0
	 -CO-	-OC- 	Et ₃ N (10%)	85	7j	0

¹Rendements en produits recristallisés

²Produit non purifié

- Les composés à méthylène actif ouverts ne réagissent pas à température ambiante avec ou sans catalyseur. Nous avons choisi une température de 85°C permettant d'éviter, selon A. E. WICK, la transposition de l'iminoéther en N-méthylpyroglutamate de méthyle [14] ;

- Les produits 2e-f sont identifiés par rmn, mais n'ont pu être isolés ;

- la synthèse du composé 2b à partir de quantités importantes de réactifs a été optimisée au laboratoire [9]. Selon le procédé décrit dans le schéma 7, le chauffage à 80°C, pendant 1 h 30, de 4 moles d'iminoéther (non isolé du sel de triéthylammonium) avec 4 moles de cyanoacétate de méthyle fournit l'énaminoester 2b. Ce dernier cristallise à l'état pur avec un rendement de 82 %, par simple ajout d'eau au milieu réactionnel.

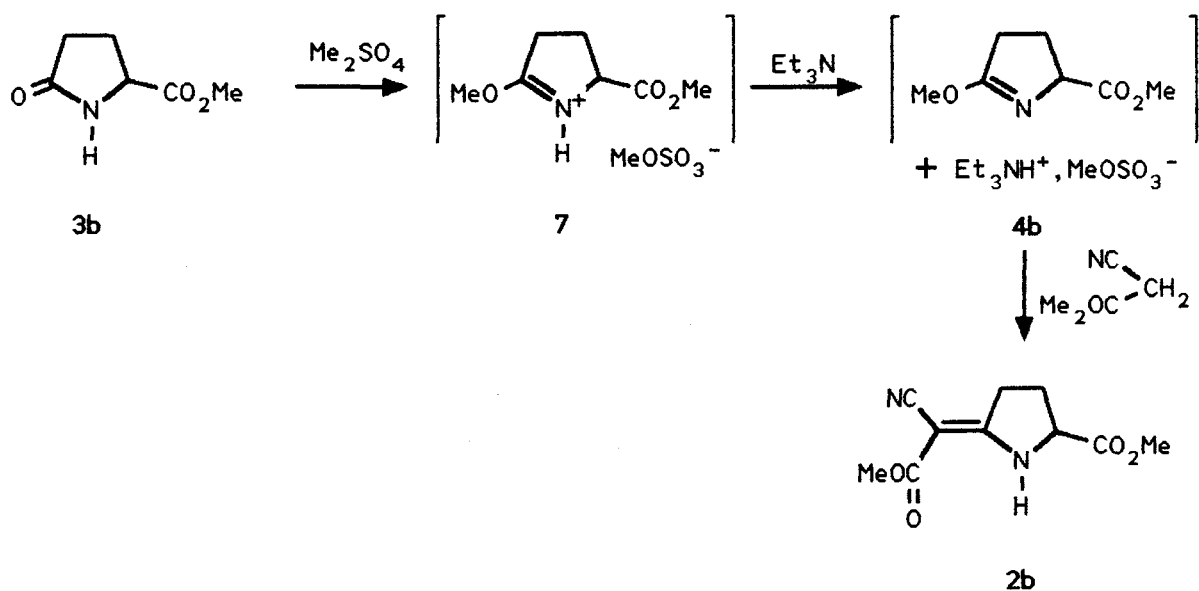
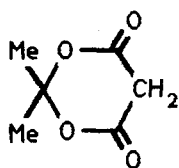


Schéma 7

IB2) Composés à méthylène actif cycliques.

IB2a) L'acide de Meldrum.



11

Bien que l'acide de Meldrum (11) soit un composé à hydrogènes mobiles ($\text{pK}_\text{a} = 5,1$ [37]), seulement quelques auteurs l'ont fait réagir avec des formes activées de lactame 4a-d pour obtenir les β -énaminodiester correspondants 1a et 2h (schéma 8) [38].

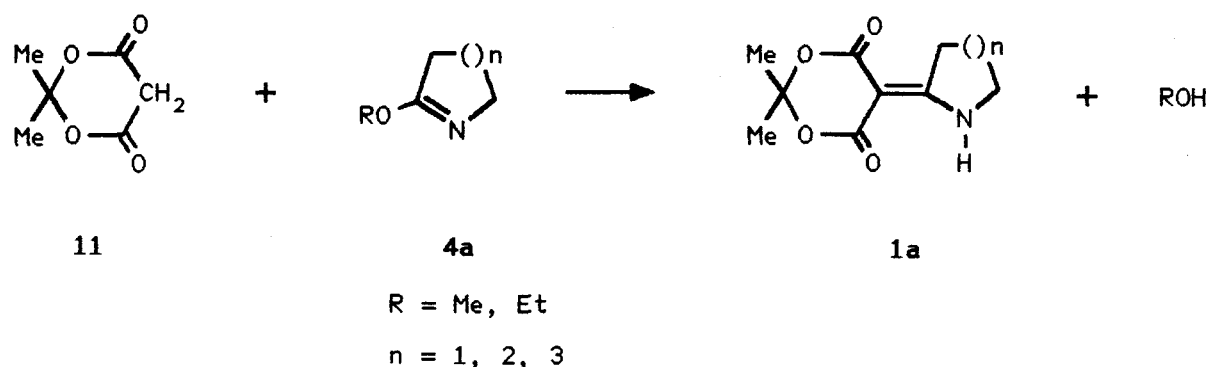


Schéma 10

- Méthode A : reflux de benzène, Et_3N (0,18 eq) pour $n = 1, 2$
acétate de pipéridinium (0,4 eq) pour $n = 3$ [38] ;
- Méthode B : reflux de chloroforme, acétylacétonate de Nickel (0,25 eq) [39] ;
- Méthode C : absence de chauffage, de solvant, de catalyseur.

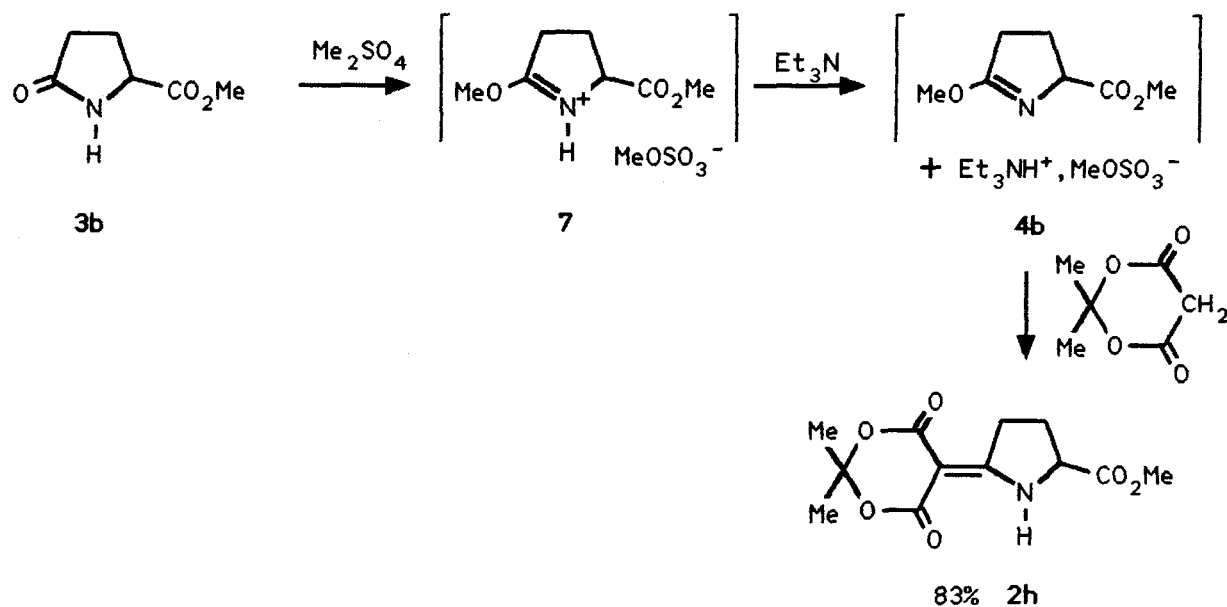
TABLEAU 2 : condensation d'iminoéthers avec l'acide de Meldrum.

	Rendements (%)					
	Méthode A		Méthode B		Méthode C	
	Brut	Recristallisé	Brut	Recristallisé	Brut	Recristallisé
$n = 1$	70	66	/	81-82	76	72
$n = 2$	75	57	/	92-94	84	81
$n = 3$	/	58	/	90-92	75	60

Les rendements obtenus par la méthode C s'inscrivent entre ceux de la méthode A et ceux de la méthode B.

Nous avons fait réagir l'iminoéther pyroglutamique 4b avec l'acide de Meldrum (11), selon notre méthode C. Le mélange réactionnel prend rapidement en masse ; le rendement en produit pur est de 80 % par rapport à l'iminoéther. L'ajout de 0,1 équivalent de triéthylamine au mélange réactionnel n'augmente ni la vitesse ni le rendement de la réaction (la même constatation avait déjà été faite par A. E. Wick pour une réaction opposant l'iminoéther 4a (n = 1, R = Me) à l'acétylacétate de méthyle [14]).

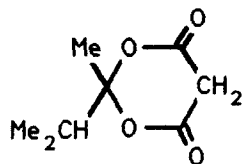
Comme dans le cas du cyanoacétate de méthyle, la réaction entre l'acide de Meldrum et l'iminoéther 4b peut être conduite sans isoler les produits intermédiaires (schéma 11) :



Dans ces conditions, le rendement en produit 2h, par rapport au pyroglutamate de méthyle initial est de 83 %.

Au cours de notre étude, la synthèse du composé 2h a été publiée par Nagasaka et Col. [7]. L'acide de Meldrum et l'iminoéther 4b réagissent dans le benzène bouillant en présence d'un équivalent de triéthylamine. Le rendement en produit 2h recristallisé est de 73 % par rapport à l'iminoéther, et de 60 % par rapport au pyroglutamate de méthyle (3b).

IB2b) Le méthyl-2 isopropyl-2 dioxan-1,3 dione-4,6 (13).



13

Afin d'étudier la réactivité des β -énaminoesters 14 vis-à-vis de réactifs silylés (chapitre III), nous avons synthétisé le composé 13 et l'avons condensé avec les iminoéthers 4a et 4b selon notre méthode C ; les β -énaminoesters correspondants sont obtenus avec des rendements satisfaisants (schéma 12) :

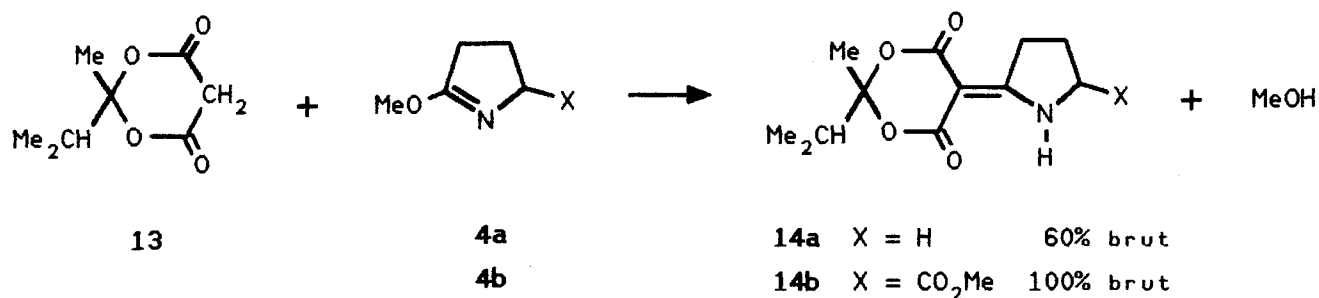
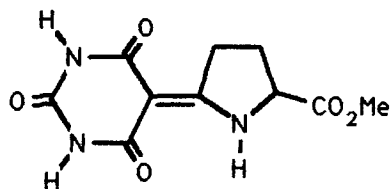


Schéma 12

IB2c) L'acide barbiturique.

A notre connaissance, la réaction de l'acide barbiturique avec les iminoéthers dérivés des lactames a été peu étudiée [42]. Nous avons condensé l'acide barbiturique avec l'iminoéther 4b. En absence de solvant, de chauffage et de catalyseur, le dégagement de méthanol et la prise en masse de la réaction sont beaucoup plus rapides que dans les cas précédents ; il est impossible d'agiter le mélange, et le rendement obtenu est de seulement 22 % en ester 15 :

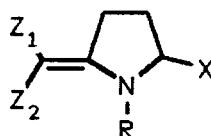


15

Nous avons donc modifié le mode opératoire : les réactifs, en suspension dans de l'éther à reflux, sont mélangés pendant 10 heures. On obtient ainsi, après recristallisation 52 % de rendement en ester 15 pur.

IC) Les β-énaminoesters N-alkylés.

Afin de disposer d'une autre série de matières premières, nous avons préparé des β-énaminoesters N-alkylés 16 et 17 .

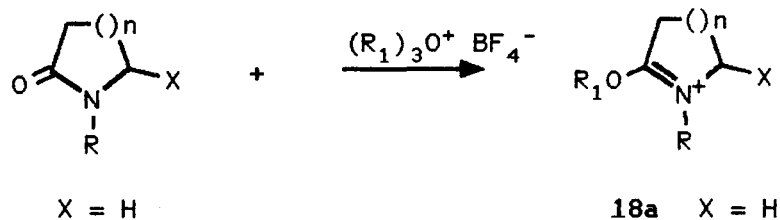


- 16 X = H
17 X = CO₂Me

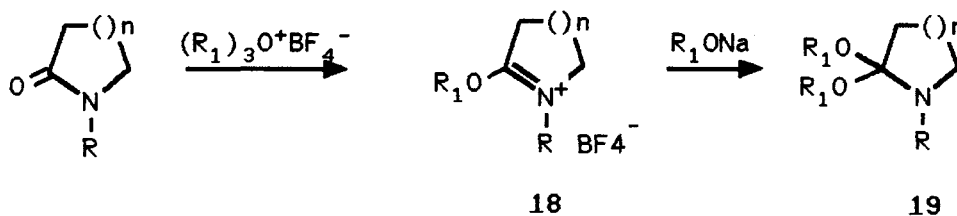
IC1) Rappels bibliographiques.

Une méthode de synthèse des composés 16 et 17 consiste à faire réagir des composés à méthylène actif avec des formes activées de lactames N-alkylés obtenues selon les méthodes suivantes :

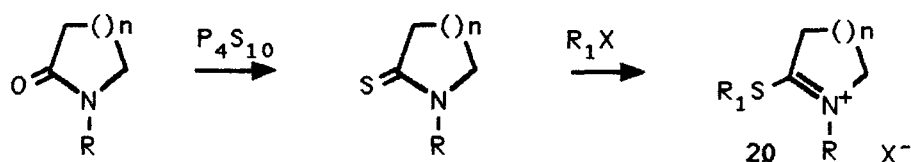
- Méthode 1 : préparation des sels d'iminoéther 18 [43]



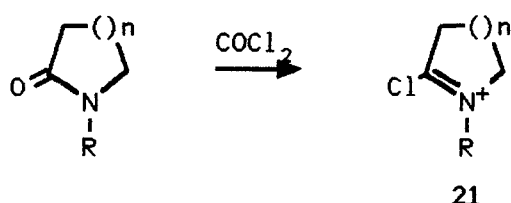
- Méthode 2 : préparation des acétals 19 [28, 43, 44]



- Méthode 3 : préparation des sels de thioiminoéther 20 [40, 45,46]



- Méthode 4 : préparation du chlorure d'imminium 21 [5, 25]



La réaction du chlorure d'imminium dérivé du N-méthyl pyroglutamate de méthyle avec le cyanoacétate de méthyle a déjà été décrite [36]. Pour des raisons de sécurité (toxicité du $COCl_2$) et de commodité (odeur des produits soufrés), nous avons choisi de ne pas utiliser les méthodes 3 et 4.

IC2) Résultats.

Nous avons fait réagir selon les méthodes 1 ou 2 des composés à méthylène actif avec des sels d'iminoéther ou des acétals de lactames N-alkylés, dérivés de la pyrrolidone ($X = H$) ou du pyroglutamate de méthyle ($X = CO_2 Me$) (Schéma 13).

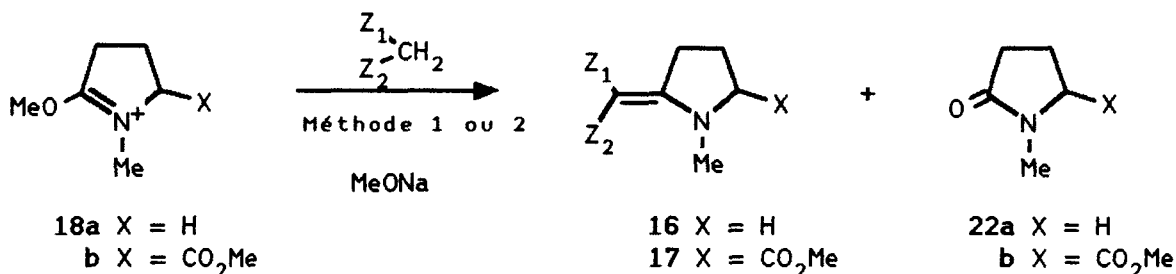


Schéma 13

Les différents résultats sont résumés dans le tableau 3.

TABLEAU 3 : condensation de sels d'iminoéther et de composés à méthylène actif.

Méthode	Z_1, Z_2 CH ₂	X	β-énaminoester	N-méthyl lactame
1		CO ₂ Me	41 %	
1		H	0	100 %
2		H	20 %	80 %

Les mauvais résultats de cette réaction peuvent s'expliquer par les deux faits suivants :

- le sel d'iminoéther 18 est en équilibre avec le lactame initial 22 non réactif (schéma 14) ; le méthylate de sodium nécessaire à la réaction décrite au schéma 13 réagit avec le sulfate de méthyle. Le déplacement de l'équilibre vers la formation du sel d'iminoéther 18 n'est donc pas possible ;

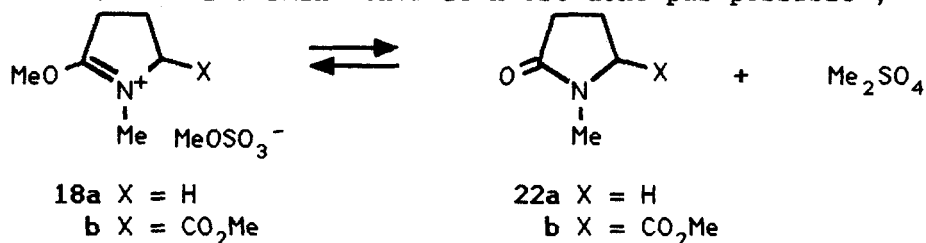


Schéma 14

- l'acide de Meldrum est un acide fort (pKa = 5,1) ; sa base conjuguée peut être facilement méthylée par l'acétal qui est un bon agent alkylant (schéma 15).

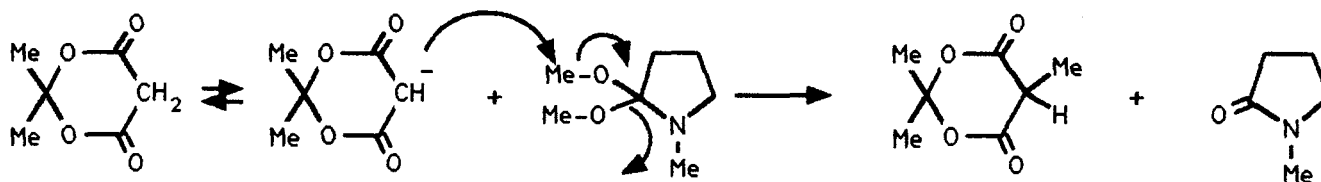


Schéma 15

Devant ces mauvais résultats, nous avons synthétisé les β-énaminoesters N-alkylés par N-alkylation des β-énaminoesters (cf chapitre IV).

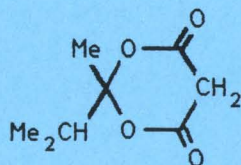
PARTIE EXPERIMENTALE.

Indications générales :

Les spectres ir ont été enregistrés sur un appareil "Perkin-Elmer 398", les spectres rmn sur un appareil "Hitachi-Perkin-Elmer R-600" à 60 MHz, avec le tétraméthylsilane comme référence interne. Les points de fusion ont été mesurés sur banc Kofler. Les micro-analyses ont été réalisées par le service central de micro-analyse du C.N.R.S.

ID) Partie expérimentale.

Méthyl-2 isopropyl-2 dioxan-1,3 dione-4,6.



13

On mélange à 0°C 31,2 g ($3 \cdot 10^{-1}$ mole) d'acide malonique,, 46,5 g ($4 \cdot 10^{-1}$ mole) d'anhydride acétique et 1,2 g ($1,2 \cdot 10^{-2}$ mole) d'acide sulfurique. On additionne en 10 minutes 35,2 g ($4 \cdot 10^{-1}$ mole) de méthyl isopropyl cétone et maintient l'agitation pendant 30 minutes à 0°C puis une nuit à température ambiante. On évapore l'acide acétique , reprend le résidu dans du chlorure de méthylène pour faire précipiter l'acide malonique restant. Après filtration, la phase organique est lavée trois fois à l'eau, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée. On obtient 17,8 g de produit, soit un rendement de 34 % en composé 13 brut.

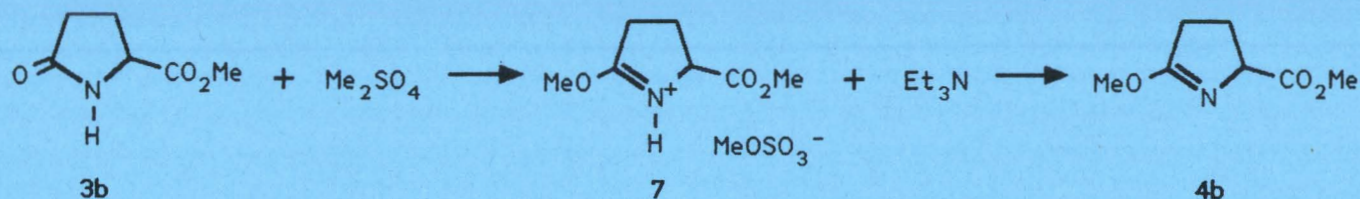
rmn (deutériochloroforme) δ ppm : 1,03-1,14 (d, 6H, 6 Hz), 1,67 (s, 3H), 1,9-2,5 (m, 1H), 3,62 (s, 2H).

Anal. C₈H₁₂O₄ .

Calculé : C, 55,81 ; H, 7,02 ; O, 37,17.

Trouvé : C, 54,28 ; H, 6,98 ; O, 37,68.

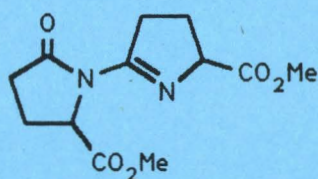
Méthoxy-2 pyrroline-1 carboxylate de méthyle-5.



On additionne rapidement à 60°C 330 ml (3,5 moles) de sulfate de méthyle à 400 g (2,8 moles) de pyroglutamate de méthyle. Le mélange est agité pendant 12 heures. Le sel d'iminoéther est transvasé dans une ampoule à brome et ajouté lentement à 500 ml (3,6 moles) de triéthylamine en solution dans 400 ml d'éther ; on maintient la température à 0°C par un bain d'eau glacée. Après la fin de l'addition, on ajoute 1250 ml d'éther, agite fortement par un agitateur de type polytron et sépare la phase étherée. On extrait avec encore deux fois 1250 ml d'éther. Le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif puis sous bon vide ; le rendement est de 74 % en produit 4b.

rmn (deutériochloroforme) δ ppm : 1,1-1,6 (m, 2H), 2,1-2,7 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,2-4,75 (m, 1H).

(méthoxycarbonyl-5' pyrrolin-2' yl)-1 oxo-5 prolinatate de méthyle.



8

On place à 0°C pendant plusieurs jours l'iminoéther obtenu lors de la réaction précédente. Le composé 8 précipite ; le solide est filtré et recristallisé dans un mélange éther-chlorure de méthylène, F = 90°C.

rmn (deutériochloroforme) δ ppm : 1,9-2,7 (m, 6H), 2,95-3,4 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 4,3-5,1 (m, 2H), identique à celui décrit dans la littérature [24].

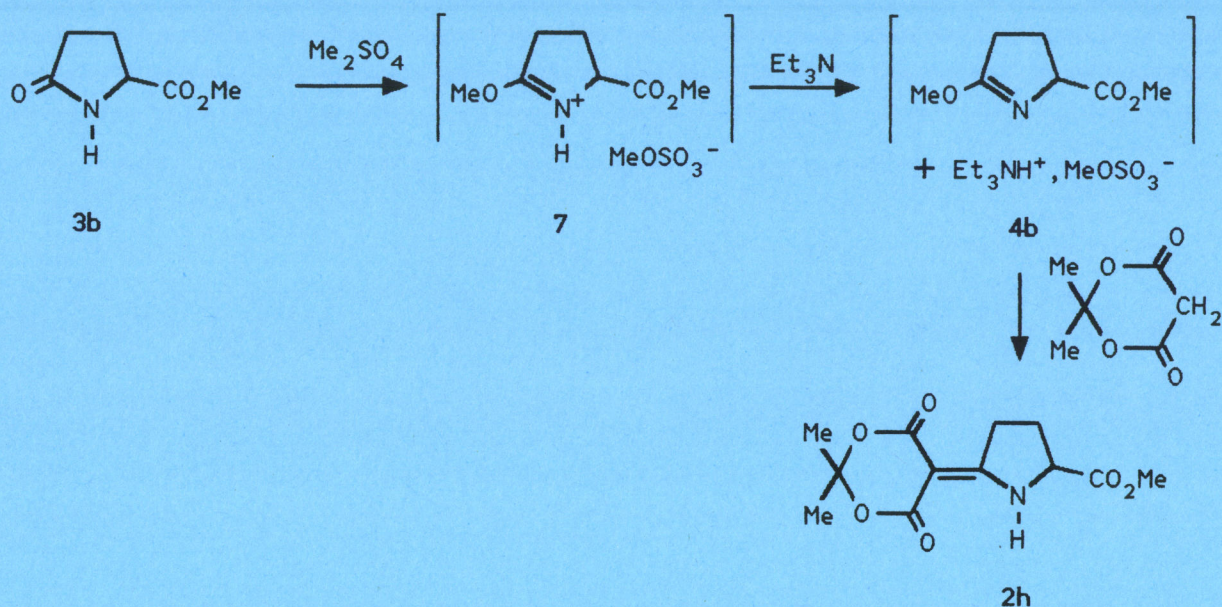
Anal. C₁₂H₁₆N₂O₅.

Calculé : C, 53,72 ; H, 6,01 ; N, 10,44 ; O, 29,82.

Trouvé : C, 53,96 ; H, 5,89 ; N, 10,50 ; O, 29,80.

(Méthoxycarbonyl-5 pyrrolidinylidène -2) malonate d'isopropylidène.

1) A partir du pyroglutamate de méthyle.



On additionne à 60°C en quinze minutes 236,5 ml (2,5 moles) de sulfate de méthyle à 286 g (2 moles) de pyroglutamate de méthyle. La température est gardée à 60°C pendant 12 heures. Le sel d'iminoéther tiédi est transvasé dans une ampoule à brome ; il est ajouté à 362 ml (2,6 moles) de Et₃N refroidi par un bain d'eau glacée. La température est maintenue entre 0 et 5°C par un bain d'eau glacée et de sel. On ajoute ensuite sur l'iminoéther non isolé à température ambiante 288 g (2 moles) d'acide de Meldrum. Le mélange prend rapidement en masse, on laisse au repos 24 heures.

On filtre le précipité et le recristallise dans 1,5l d'eau distillée à reflux. On obtient 450 g de produit pur soit un rendement de 83 %, F = 140°C ; litt : 140-142°C [7].

rmn (deutériochloroforme) δ ppm : 1,7 (s, 6H), 2,2-2,7 (m, 2H), 3,2-3,7 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 4,4-4,9 (t, 1H), 10,1 (s, 1H).

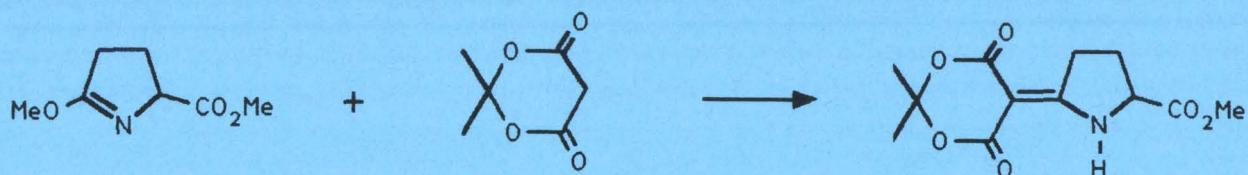
ir (nujol) ν cm⁻¹ : 3300 (N-H), 1745 (C=O), 1720 (C=O),
1660 (C=C), 1210 (C-O).

Anal. C₁₂H₁₅NO₆.

Calculé : C, 53,53 ; H, 5,61 ; N, 5,20 ; O, 35,65.

Trouvé : C, 53,46 ; H, 5,59 ; N, 5,39 ; O, 35,92.

2) A partir du méthoxy-2 pyrroline-1 carboxylate de méthyle-5.



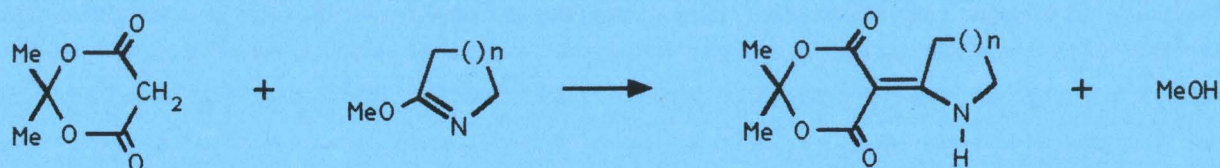
a) En absence de base.

410 g (2,85 moles) d'acide de Meldrum et 447 g (2,85 moles) d'iminoéther sont mélangés à température ambiante en absence de solvant et de base. Le produit commence à précipiter au bout de 4 heures. On laisse au repos pendant 12 heures, filtre et rince à l'éther. Le rendement est de 85 %.

b) En présence de triéthylamine.

91,7 g (0,64 mole) d'acide de Meldrum, 100 g (0,64 mole) d'iminoéther et 9 ml (0,064 mole) de triéthylamine sont mélangés pendant 4 heures à température ambiante. On laisse au repos pendant 19 heures, filtre le mélange et le rince à l'éther. On obtient 138,7 g de produit soit un rendement de 82%.

(pyrrolidinylidène-2) malonate d'isopropylidène



n = 1

On ajoute à 100g (1 mole) d'iminoéther 144 g (1 mole) d'acide de Meldrum. On observe à température ambiante le dégagement de méthanol, la dissolution du mélange puis sa prise en masse. Après une nuit au repos, on filtre et rince à l'éthanol absolu. On obtient 160 g de produit soit un rendement de 76%, F : 173°C, litt. : 171°C [38].

(pipéridinylidène-2) malonate d'isopropylidène.

n = 2

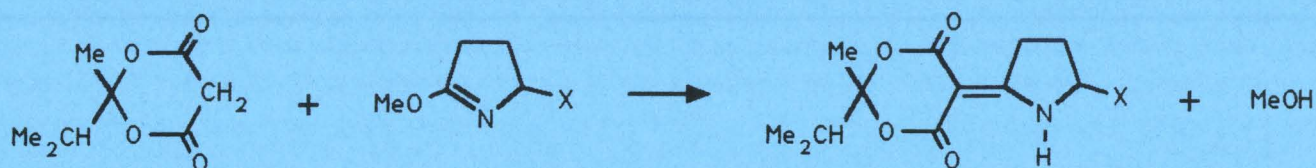
On mélange à température ambiante 11,3 g (0,1 mole) d'iminoéther et 14,4 g (0,1 mole) d'acide de Meldrum. On observe rapidement (15 minutes) un échauffement dû au dégagement de méthanol. Le mélange pris en masse est laissé au repos pendant 4 heures, puis filtré et rincé à l'éther. Le rendement est de 83%. On recristallise le produit dans 20 ml d'éthanol absolu ; on obtient 18,1 g de produit pur soit un rendement après recristallisation de 81%, F : 122°C, litt. : 116°C [38].

(hexahydroazépinylidène-2) malonate d'isopropylidène.

n = 3

On mélange à température ambiante pendant 24 heures 10 g ($7,8 \cdot 10^{-2}$ mole) d'iminoéther et 11,2 g ($7,8 \cdot 10^{-2}$ mole) d'acide de Meldrum. On filtre et rince à l'éther le précipité formé. On obtient 14 g de produit soit un rendement de 75%. On recristallise le solide dans 15 ml de méthanol. On pèse 11,5 g de produit pur soit un rendement après recristallisation de 60%, F : 152°C, litt. : 147°C [38].

(méthoxycarbonyl-5 pyrrolidinylidène-2) malonate de méthyl-3 butylidène-2.



X = CO₂Me

5,2 g (3.10⁻² mole) de méthyl-2 isopropyl-2 dioxan-1,3 dione-4,6 et 4,7 g (3.10⁻² mole) d'iminoéther de pyroglutamate de méthyle sont mélangés pendant 7 heures à température ambiante. On évapore le méthanol. On obtient 100% de produit huileux que l'on ne parvient pas à recristalliser.

rmn (deutériochloroforme) δ ppm : 0,99-1,11 (d, 6H), 1,58 (s, 3H), 2-2,4 (m, 1H), 2,1-2,68 (m, 2H), 3,1-3,6 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,4-4,8 (m, 1H), 7,1-7,6 (m, 1H).

(pyrrolidinylidène-2)malonate de méthyl-3 butylidène-2.

X = H

On mélange à température ambiante pendant 15 minutes 5 g (5.10⁻² mole) d'iminoéther et 8,6 g (5.10⁻² mole) de méthyl-2 isopropyl-2 dioxan-1,3 dione-4,6. On évapore le méthanol. Le produit est recristallisé dans un mélange éther/acétone. Le rendement est de 60% , F : 126°C.

ir (nujol) ν cm⁻¹ : 3290 (N-H), 1700 (C=O), 1655 (C=O), 1575 (C=C), 1240 (C-O).

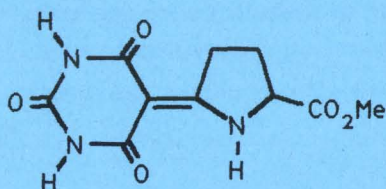
rmn (deutériochloroforme) δ ppm : 1-1,11 (d, 6H), 1,58 (s, 3H), 1,80 à 2,48 (m, 3H), 3,20 à 4 (m, 4H).

Anal. C₁₂H₁₇NO₄.

Calculé : C, 60,24 ; H, 7,16 ; N, 5,85 ; O, 26,75.

Trouvé : C, 60,03 ; H, 6,62 ; N, 5,83 ; O, 26,80.

Acide (méthoxycarbonyl-5 pyrrolidinylidène-2)-5 barbiturique.



15

On agite à 40°C pendant 10 heures dans 50 ml d'éther, 20 g (0,13 mole) d'iminoéther et 13 g (0,13 mole) d'acide barbiturique. Le précipité est filtré, rincé à l'éther puis séché sous bon vide. On obtient 25,4 g de produit soit un rendement de 52%. Le solide est lavé à chaud dans la DMF, F > 260°C.

ir (nujol) : ν cm⁻¹ 3220 (N-H), 1760 (C=O), 1720 (C=O), 1670 (C=O), 1630 (N-C=O), 1540 (C=C).

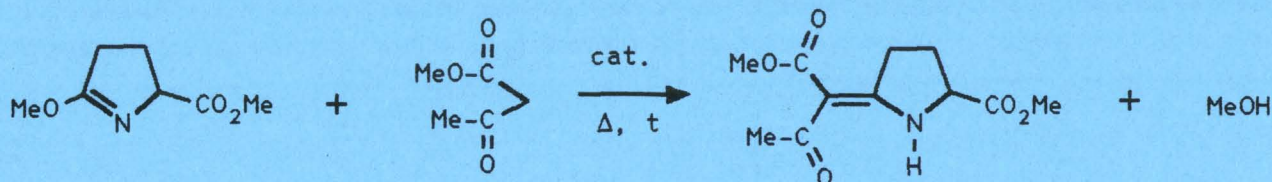
rmn (DMSO d₆) δ ppm : 1,8-2,6 (m, 2H), 2,95-3,45 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 4,35-4,6 (m, 1H), 10,26-11,1 (m, 3H).

Anal. C₁₀H₁₁N₃O₅ .

Calculé : C, 47,43 ; H, 4,32 ; N, 16,59 ; O, 31,59.

Trouvé : C, 47,18 ; H, 4,32 ; N, 16,54 ; O, 31,96.

(α -acétyl α -méthoxycarbonyl méthylène)-5 proline de méthyle



1) En présence d'acétylacétonate de nickel

On mélange 10 g ($5,8 \cdot 10^{-2}$ mole) d'iminoéther, 6,3 ml ($5,8 \cdot 10^{-2}$ mole) d'acétoacétate de méthyle et 50 mg ($1,9 \cdot 10^{-4}$ mole) d'acétylacétonate de nickel anhydre. On chauffe à 85°C pendant 11 jours. Après évaporation du méthanol, le produit précipite à -20°C . Le solide est filtré, rincé à l'éther. Le solvant est évaporé partiellement, du produit précipite à nouveau. On obtient finalement 6,1 g de produit brut soit un rendement de 38%. Le produit est recristallisé dans 10 ml d'éthanol absolu. Le rendement de recristallisation est de 80%.

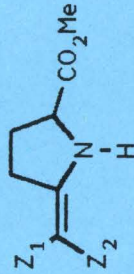
2) En présence de triéthylamine.

On mélange les mêmes quantités de produit que précédemment en remplaçant l'acétylacétonate de nickel par 1,6 ml ($1,04 \cdot 10^{-2}$ mole) de triéthylamine. On chauffe à 85°C pendant 11 jours. Après un traitement identique à celui décrit ci-dessus, on obtient un rendement en produit brut de 47%.

L'iminoéther pyroglutamique a été condensé à d'autres composés à méthylène actif. Les résultats et les propriétés physiques sont présentés dans les tableaux 1a (Cf paragraphe IB1b) et 1b.

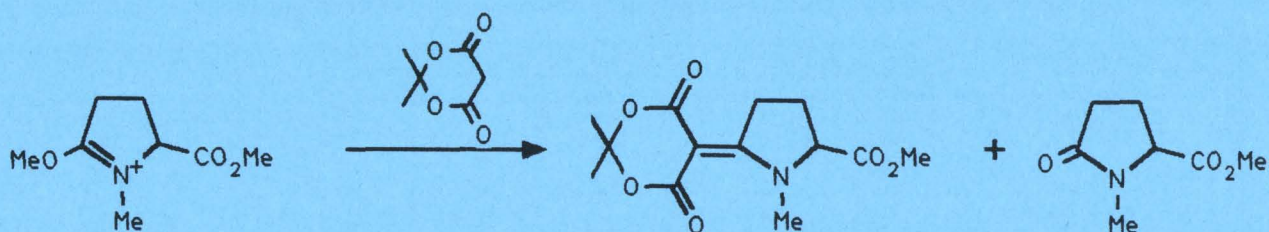
TABLEAU 1b

Caractéristiques physiques des énaminoesters 2



N° Z ₁ Z ₂	F (°C) (solvant)	rmn (CDCl ₃) δ (ppm)	ir (nujol) ν (cm ⁻¹)	Analyse élémentaire				
				formule	Calculé (trouvé)	C	H	N
NC HNC O 2a	142 (EtOH)	2-2.6 (m, 2H), 2.7-3.15(m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.3-4.7 (m, 1H)	3400 (N-H), 2200 (C≡N), 1730 (C=O), 1640 (C=O), 1570 (C=C)	C ₉ H ₁₁ N ₃ O ₃	51.67 (51.78)	5.30 (5.38)	20.08 (19.84)	22.94 (23.29)
NC MeOC O 2b	120 (H ₂ O)	2-2.6 (m, 2H), 2.7-3.2 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.3-4.7 (m, 1H), 9 (s, 1H)	3310 (N-H), 2210 (C≡N), 1750 (C=O), 1670 (C=O), 1580 (C=C), 1215 (C-O)	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄	53.57 (53.86)	5.36 (5.44)	12.50 (12.32)	28.57 (28.48)
MeC MeC O 2c	97 (EtOH)	2-2.25 (m, 8H), 2.8-3.3 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.28-4.59 (m, 1H), 9.2 (s, 1H)	3200 (N-H), 1750 (C=O), 1640 (C=O), 1590 (C=C), 1530 (C=C), 1205 (C-O)	C ₁₁ H ₁₅ NO ₄	58.66 (58.60)	6.71 (6.79)	6.22 (6.31)	28.41 (28.15)
MeOC MeC O 2d	79 (EtOH)	2-2.5 (m, 5H), 3-3.4 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.3-4.7 (m, 1H), 9(s, 1H)	3200 (N-H), 1750 (C=O), 1690 (C=O), 1600 (C=C), 1560 (C=C), 1215 (C-O)	C ₁₁ H ₁₅ NO ₅	54.76 (54.98)	6.27 (6.38)	5.80 (6.00)	33.16 (32.95)
NC BzHNC O 2e	non purifié	1.92-2.54 (m, 2H), 2.54-3.30 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.12- 4.60 (m, 3H), 5.97-6.3 (m, 1H), 7.18 (s, 5H), 9,6 (s, 1H)						

(méthyl-1 pyrrolidinylidène-2) malonate d'isopropylidène.



1) En présence de triéthylamine.

On porte à reflux pendant 6 heures 3,2 g ($2,2 \cdot 10^{-2}$ mole) d'acide de Meldrum, 5 g ($2,2 \cdot 10^{-2}$ mole) de sel d'iminoéther et 3,72 ml ($2,7 \cdot 10^{-2}$ mole) de triéthylamine. On évapore la triéthylamine. On ajoute de l'eau et lave 3 fois au chlorure de méthylène. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée. Le spectre rmn du résidu montre que l'on obtient de la N-méthyl pyrrolidone.

2) En présence de méthylate de sodium.

- On mélange pendant 5 minutes à température ambiante 3,2 g ($2,2 \cdot 10^{-2}$ mole) d'acide de Meldrum et 3,8 g ($2,2 \cdot 10^{-2}$ mole) d'une solution à 30% de méthylate de sodium dans 20 ml de THF. Le solvant est évaporé.

- 3,8 g ($2,2 \cdot 10^{-2}$ mole) d'une solution à 30% de méthylate de sodium sont ajoutés, goutte à goutte, à température ambiante sur 5 g ($2,2 \cdot 10^{-2}$ mole) du sel d'iminoéther en solution dans 10 ml de THF. On laisse au repos pendant 30 minutes.

- On ajoute à l'acétal en solution dans le THF le sel de l'acide de Meldrum ; on mélange pendant 7 heures à température ambiante. On filtre les sels et les rince au THF. Le solvant est évaporé. Le spectre rmn présente la N-méthyl pyrrolidone.

REACTIVITE DES β -ENAMINODIESTERS.

L'acide de Meldrum (11) est un produit réactif sensible en particulier aux composés nucléophiles [47] et aux alcools ou aux amines silylés [48a], qui ouvrent le cycle pour donner les β -cétoacides fonctionnalisés correspondants (schéma 16) :

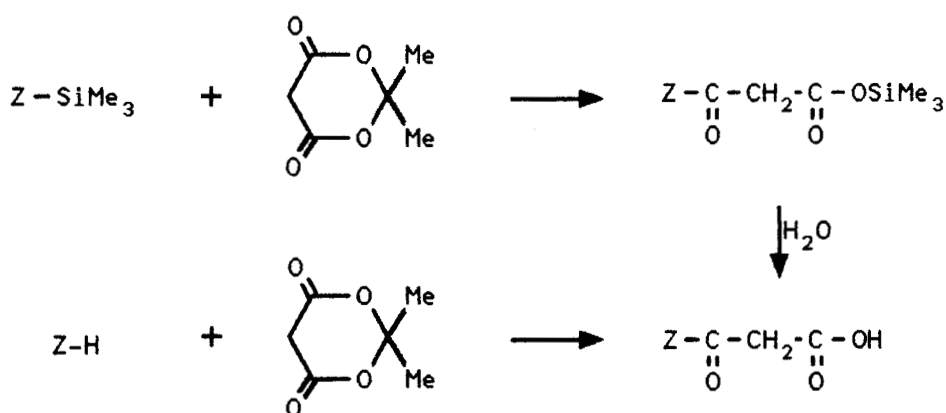


Schéma 16

D'autre part, une étude du laboratoire sur la décarboxyéthylation des énaminoesters 16b sur alumine acide a été réalisée (schéma 17) [49] :

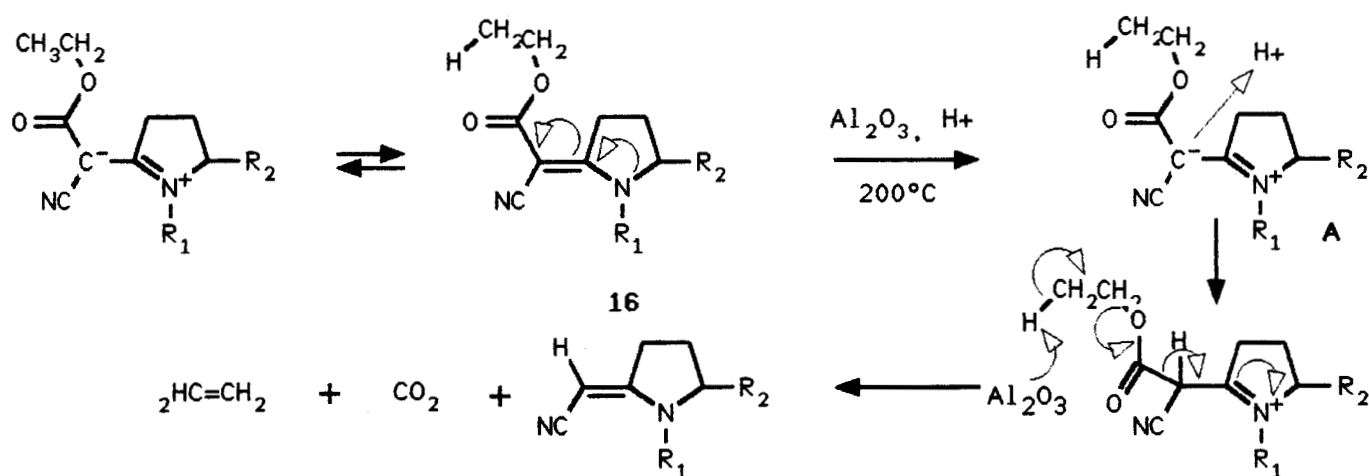
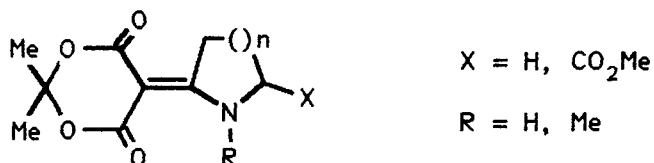


Schéma 17

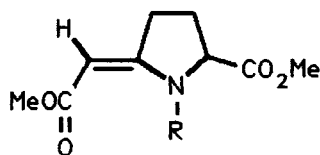
En série pyroglutamique, cette réaction n'est pas possible car la présence du groupement attracteur en position 5 gêne la formation de l'intermédiaire A.

Les objectifs de notre étude sur le comportement des β -énaminodiester vis-à-vis de réactifs nucléophiles et d'alcools ou d'amines silylés sont les suivants :

- comparer la réactivité de l'acide de Meldrum avec celle des β -énaminoesters suivants :



- mettre au point une méthode de préparation des β -énaminoesters 23 :



Nos résultats sont présentés dans les chapitres II et III.

CHAPITRE II

REACTIVITE DES β -ENAMINODIESTERS VIS-A-VIS DES ALCOOLATES.

IIA) Rappels bibliographiques.

A température élevée, les β -énaminodiester 1a et 16a sont transformés par thermolyse en cumulènes 24a et 24b. Ces derniers réagissent alors avec les nucléophiles (alcools, amines, thiols) et fournissent les β -énaminocarbonylés correspondants 25 a et 25 b [40,50] (schéma 18) :

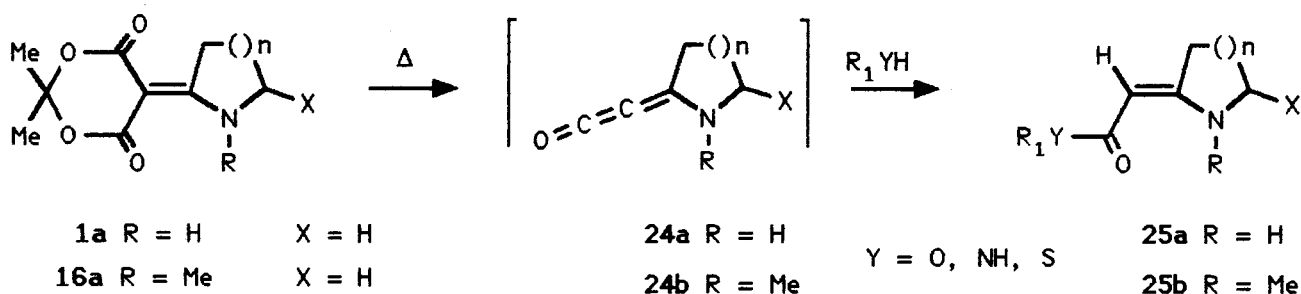


Schéma 18

Les β -énaminoesters réagissent avec les alcools à reflux, en présence d'une base [38] ou d'un acide de Lewis [5] (schéma 19) :

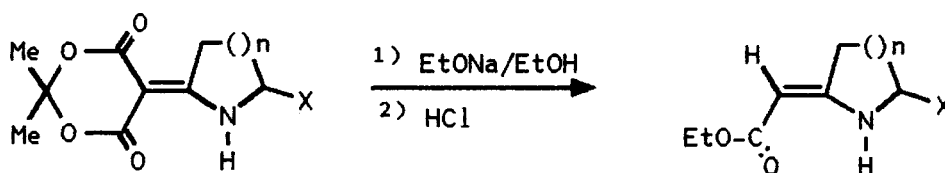


Schéma 19

Dans les paragraphes suivants, nous décrivons le comportement du β -énaminoester 2h avec le méthanol en présence d'un catalyseur acide ou basique.

IIB) Réaction du β -énaminoester 2h en présence de BF_3

La réaction du β -énaminoester 2h avec le méthanol en présence de BF_3 est très lente mais le rendement est élevé : on obtient 92% de 23b après 9 jours de réaction à 60°C (schéma 20)

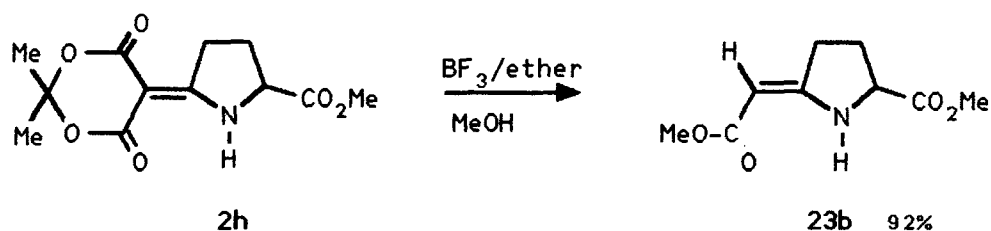


Schéma 20

IIC) Réaction du β -énaminoester 2h en présence de méthylate de sodium

Nous avons aussi étudié la réaction du β -énaminoester 2h avec le MeOH en condition basique (MeONa). La présence de la fonction ester pyroglutamique nécessite de modifier la méthode décrite pour les β -énaminoesters 1a (schéma 19) [38].

IIC1) Action du méthylate de sodium.

Un équivalent de 2h et un équivalent de méthylate de sodium sont portés à reflux dans le méthanol pendant 24 heures. Après neutralisation, on récupère pratiquement tout l'ester initial. Nous avons supposé que le méthylate de sodium avait réagi avec l'hydrogène porté par l'azote (schéma 21).

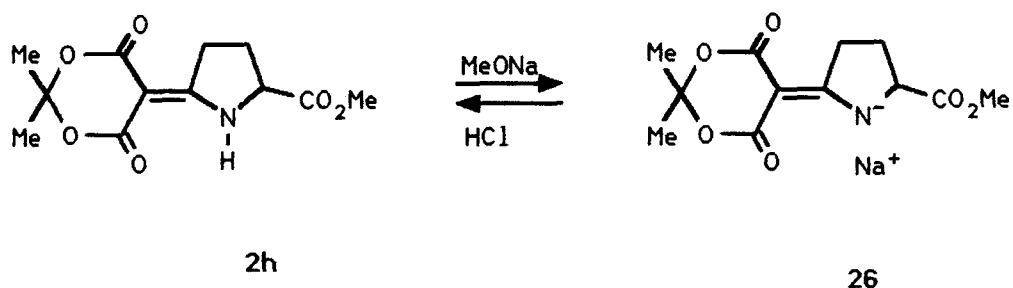


Schéma 21

La formation du sel 26 nous paraît probable car le produit N-méthylé 17a réagit normalement en présence d'un équivalent de méthylate de sodium (schéma 22).

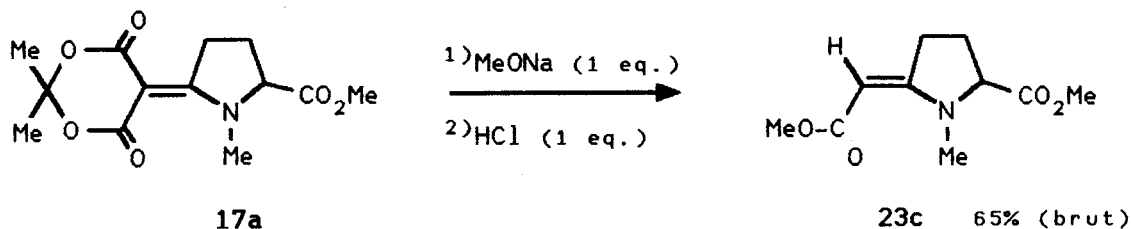


Schéma 22

Cela confirme qu'en série pyroglutamique, la présence de la fonction ester rend plus mobile l'hydrogène porté par l'azote (Cf paragraphe IA).

Deux équivalents de méthylate de sodium sont donc nécessaires, l'un étant consommé par la réaction secondaire décrite ci-dessus et l'autre par l'ouverture du cycle ester (schéma 23).

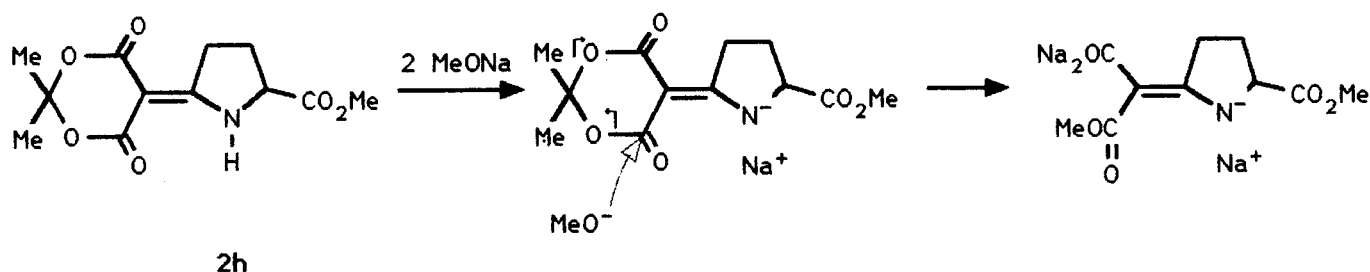


Schéma 23

IIC2) Neutralisation par HCl.

Les deux équivalents de méthylate de sodium doivent être neutralisés par exactement deux équivalents d'acide chlorhydrique. Après filtration des sels minéraux, évaporation du méthanol, addition d'eau et extraction au chlorure de méthylène, nous obtenons 100 % en produit brut 23b (schéma 24).

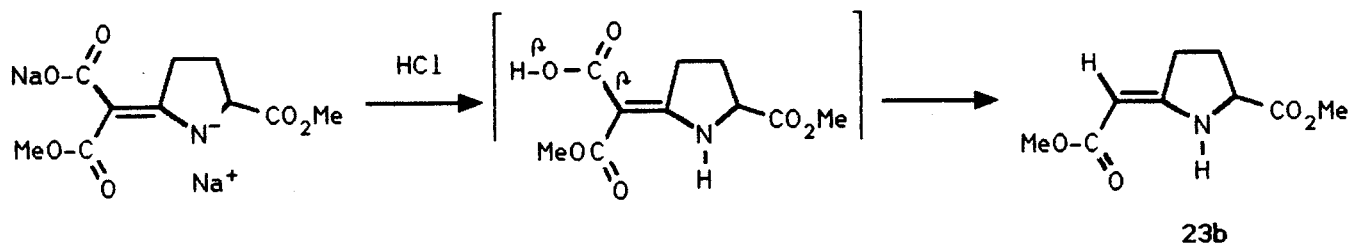


Schéma 24

Nous avons constaté que l'apport d'un excès d'acide chlorhydrique (quantité supérieure à deux équivalents) entraîne un mauvais rendement en produit final. L'ester **24b** est un produit sensible à la saponification. L'excès d'acide catalyse l'hydrolyse de la fonction ester (schéma 25).

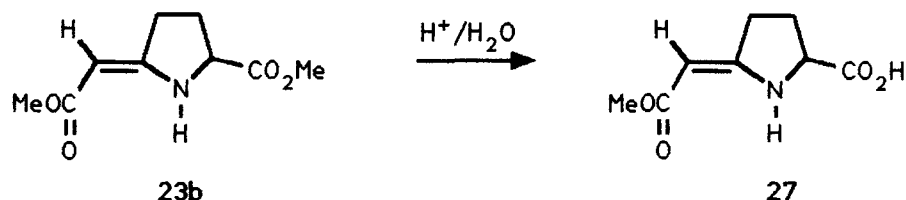


Schéma 25

L'acide **27** est insoluble dans le chlorure de méthylène, et nous ne sommes pas parvenus à l'isoler dans cette réaction.

IIC3) Conditions opératoires optimales.

Les meilleures conditions opératoires sont les suivantes :

- un équivalent de β-énaminodiester **2h** est porté à reflux pendant 24 heures avec deux équivalents de méthylate de sodium dans le méthanol. Par rapport à la réaction avec BF₃, la durée de réaction est plus courte ;

- les deux équivalents de méthylate de sodium sont neutralisés avec exactement deux équivalents d'acide chlorhydrique ;

- après élimination des sels minéraux, on obtient 100 % de β-énaminoester **24b** brut.

Au cours de notre travail, la synthèse des β - α minoesters 23e et 23f à partir du β - α minodiester 2h a été décrite [7] (schéma 26).

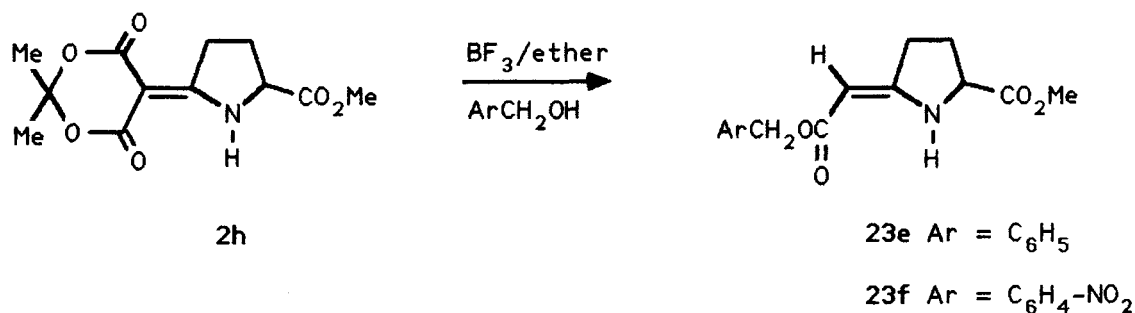


Schéma 26

Les auteurs avaient aussi essayé :

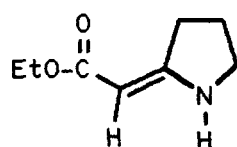
- l'éthanololyse du composé 2h mais n'avaient obtenu que des produits de décomposition ;

- la réaction dans l'alcool benzylique en présence de sodium est accompagnée de transestérification de la fonction ester.

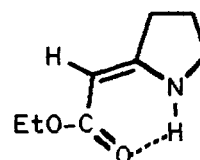
IID) Propriétés physiques du β - α minodiester 23b.

IID1) Stéréochimie.

La stéréochimie du β - α minoester 23a a déjà été décrite.



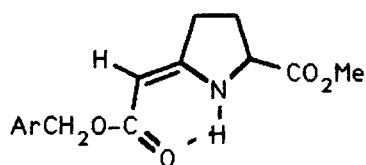
23a E



23a Z

La liaison hydrogène intramoléculaire confère à l'isomère Z une grande stabilité ; sa prépondérance a été confirmée par rnm [38] et par cristallographie [51]. L'isomère Z a pu être séparé de l'isomère E par chromatographie sur gel de silice [52a].

Une étude par RMN de la stéréochimie des β -énamoesters 23e et 23f a été publiée [7], et montre que la fonction ester pyroglutamique n'influence pas la stéréochimie de la double liaison.



Z 23e Ar = C₆H₅

23f Ar = C₆H₄-NO₂

Nous présentons dans le tableau 4 les caractéristiques IR (bande N-H) et RMN (déplacement chimique de l'hydrogène vinylique) des β -énamoesters 23e et 23f décrits dans la littérature, et du β -énamoester 23b.

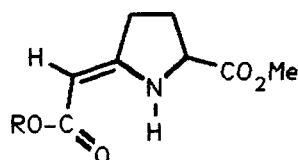

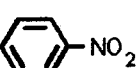


TABLEAU 4 : caractéristiques IR et RMN des β -énamoesters 23b, e, f

N°	R	IR NH ν (cm ⁻¹)	rmn ¹ H (vinylique) δ (ppm)
23e [7]	-CH ₂ 	3400 (CHCl ₃)	4,65
23f [7]	-CH ₂ 	3400 (KBr)	4,70
23b	Me	3300 (nujol)	4,60

La liaison hydrogène intramoléculaire de ces composés est prouvée en IR par la bande NH à 3400 cm⁻¹. Nous pouvons constater que les données spectroscopiques de l'ester 23b sont comparables à celles des deux autres produits 23e et 23f de stéréochimie connue.

D'autre part, le spectre RMN en ¹³C (400 MHz) du composé 23b ne permet pas de déceler la moindre trace de l'isomère E.

IID2) Mobilité de l'hydrogène vinylique.

Nous avons vu que la fonction ester pyroglutamique diminuait la disponibilité du doublet libre de l'azote (ou augmentait la mobilité de l'hydrogène porté par l'azote) (Cf paragraphe IA). Malgré cette diminution, la contribution de la forme mésomère limite est importante [49a]. En effet, l'ajout de D₂O au β-ènainoester 23b en solution dans le chloroforme deutéré entraîne la disparition du pic à 4,60 ppm (schéma 27).

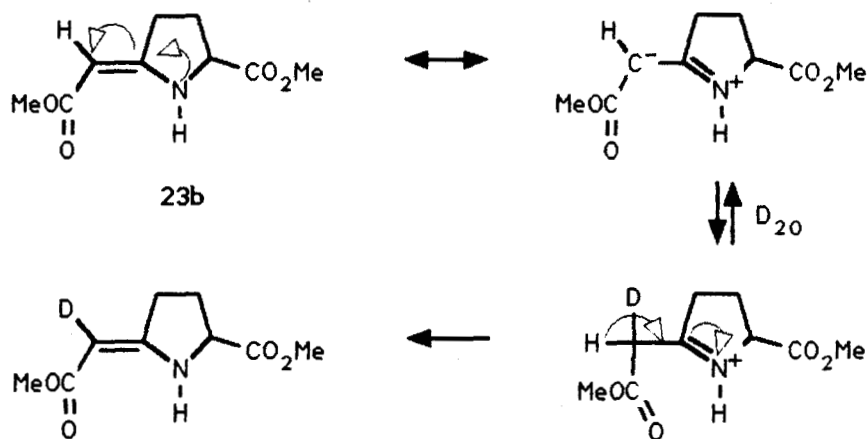
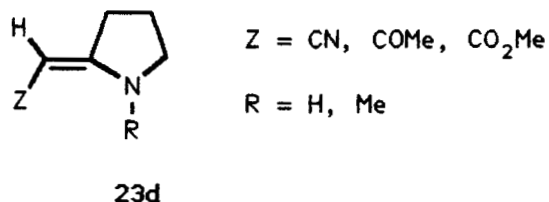


Schéma 27

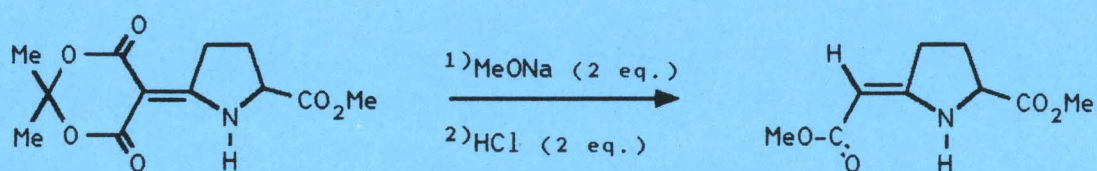
Cette observation avait déjà été faite au laboratoire dans le cas du β-ènainoester 23d [49].



IIE) Partie expérimentale

(α -méthoxycarbonyl méthylène)-5 prolinat de méthyle.

1) En présence de méthylate de sodium.



Un mélange de 5,4 g ($2 \cdot 10^{-2}$ mole) de β -ènaminodiester, de 7,2 g ($4 \cdot 10^{-2}$ mole) d'une solution à 30% de méthylate de sodium et de 30 ml de méthanol est porté à reflux pendant 48 heures sous atmosphère d'azote. On neutralise sous bonne agitation à température ambiante par 3,6 ml ($4 \cdot 10^{-2}$ mole) d'acide chlorhydrique concentré. On observe le dégagement de CO_2 . Les sels minéraux sont filtrés ; le méthanol est remplacé par 50 ml de chlorure de méthylène. La phase organique est lavée avec de l'eau (3 x 50 ml), séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis évaporée. Le rendement en produit brut est de 85% ; il est recristallisé dans l'eau ; F : 93°C .

ir (nujol) $\nu \text{ cm}^{-1}$: 3380 (N-H), 1745 (C=O), 1650 (C=O), 1600 (C=C), 1200 (C-O).

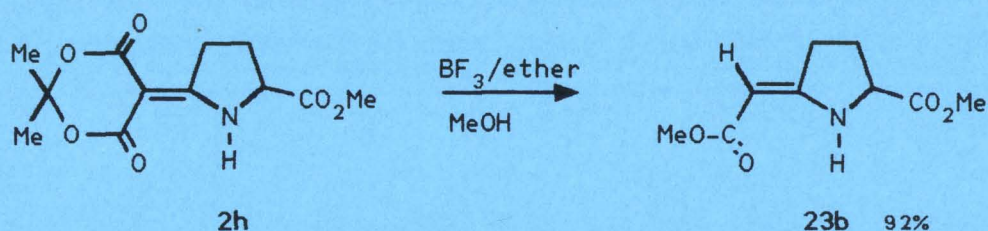
rmn (deutérochloroforme) $\delta \text{ ppm}$: 2-2,8 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,25-4,7 (m, 2H), 8,1 (s, 1H).

Anal. $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_4$.

Calculé : C, 54,26 ; H, 6,58 ; N, 7,03 ; O, 32,13.

Trouvé : C, 53,90 ; H, 6,68 ; N, 7,16 ; O, 32,30.

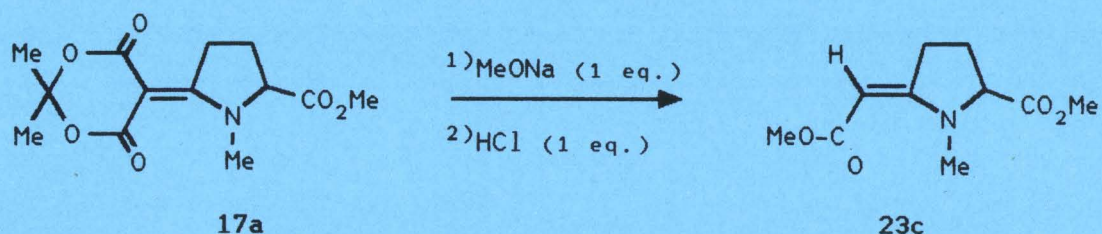
2) En présence de BF₃



a) On mélange dans 5 ml de méthanol 5,4 g ($2 \cdot 10^{-2}$ mole) de β -ènainoester et 1,2 ml ($2 \cdot 10^{-2}$ mole) d'une solution de BF_3 dans l'éther. Après 30 heures d'agitation, on ajoute une solution aqueuse de NaHCO_3 . On extrait au chlorure de méthylène ; la phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée. D'après le spectre rmn du produit brut, on obtient 50% de produit final.

b) On mélange dans 5 ml de méthanol 5,4 g ($2 \cdot 10^{-2}$ mole) de β -ènainoester et 3,6 ml ($6 \cdot 10^{-2}$ mole) d'une solution de BF_3 dans l'éther. Après 9 jours d'agitation, on obtient 92% de produit final (rendement rmn).

(α -méthoxycarbonyl méthylène)-5 N-méthyl proline de méthyle.



On porte à reflux pendant 30 heures sous atmosphère d'azote un mélange de 5 g ($1,8 \cdot 10^{-2}$ mole) de β -ènainoester, de 3,4 g ($1,8 \cdot 10^{-2}$ mole) d'une solution à 30% de méthylate de sodium et de 25 ml de méthanol. On laisse revenir à température ambiante, on neutralise sous bonne agitation par 1,8 ml ($1,8 \cdot 10^{-2}$ mole) d'acide chlorhydrique concentré. Les sels minéraux sont filtrés ; on remplace le méthanol par 50 ml de chlorure de méthylène. La phase organique est lavée 3 fois à l'eau (3 x 50 ml), séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée. Le rendement en produit brut est de 65%, F : 42°C.

ir (nujol) $\nu \text{ cm}^{-1}$: 1740 (C=O), 1690 (C=O), 1600 (C=C).

rmn (deutériorchloroforme) $\delta \text{ ppm}$: 2-2,4 (m, 2H), 2,8 (s, 3H), 3-3,4 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4-4,3 (m, 1H), 4,6 (s, 1H).

Anal. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_4$.

Calculé : C, 56,33 ; H, 7,09 ; N, 6,57 ; O, 30,01.

Trouvé : C, 56,16 ; H, 7,06 ; N, 6,62 ; O, 29,82.

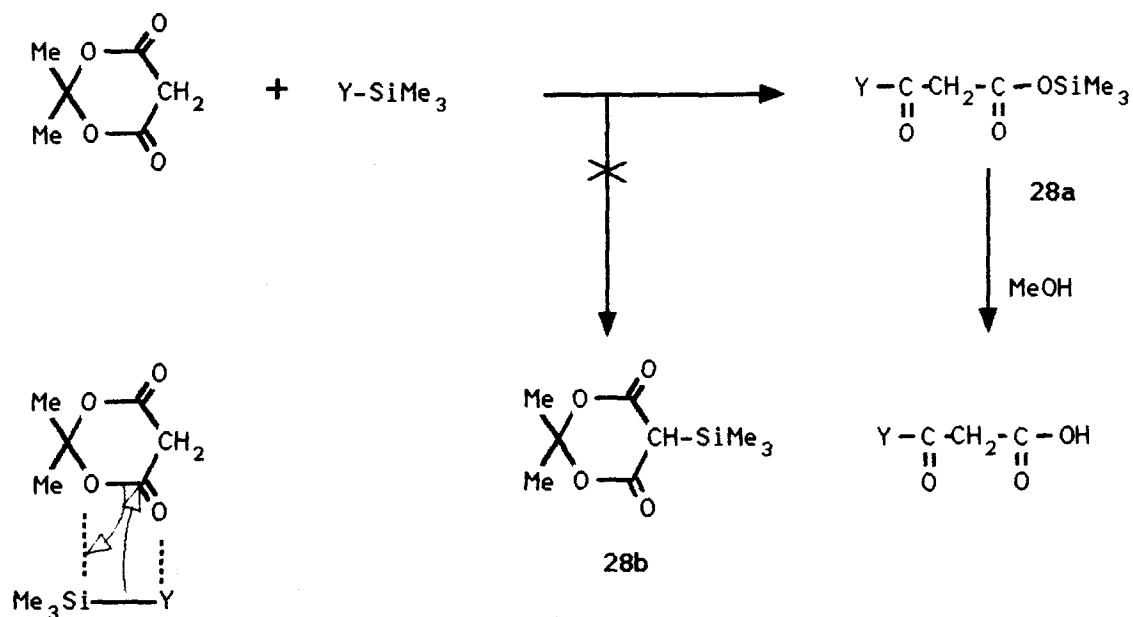
CHAPITRE III

REACTIVITE DES β -ENAMINODIESTERS AVEC LES ALCOOLS ET LES AMINES SILYLES.

IIIA) Ouverture de l'acide de Meldrum par des composés silylés.

Nous avons contribué à la mise au point d'une synthèse d'acides maloniques monofonctionnalisés ; nous résumons ici le résultat de ce travail [48a] :

- la réaction des amines, amides et alcools silylés ($YSiMe_3$) avec l'acide de Meldrum donne les β -cétacides silylés 28a et non le composé silylé 28b (schéma 28) ;



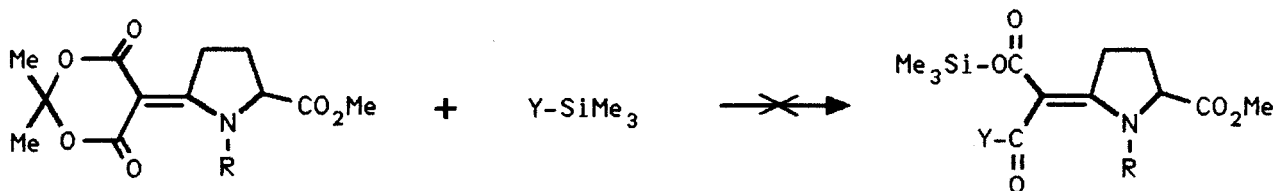
- les réactifs silylés ($Y-SiMe_3$) n'ayant pas de propriétés nucléophiles, on peut expliquer cette réaction par un état de transition cyclique, dû à l'interaction entre l'orbitale d vide du silicium et le doublet libre de l'oxygène [48b] ;

- l'hydrolyse des esters silylés 28a fournit les acides correspondants.

Les principaux résultats de cette étude sont présentés dans un article inclus en annexe I [48a].

IIIB) Application de la réaction aux β -énamoesters 2h et 17a.

Nous avons tenté sans succès de généraliser les réactions précédentes à l'ouverture du cycle diester des composés 2h et 17a par les amines ou les alcools silylés (schéma 29).



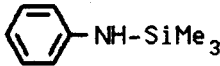
2h : R = H

17a : R = Me

Schéma 29

Les conditions opératoires des différentes tentatives que nous avons effectuées sont résumées dans le tableau 5 :

TABLEAU 5 : réaction des β -énamoesters avec des composés silylés.

Nu-SiMe ₃ [température]	catalyseur	t (h)
Me ₃ Si-NH-SiMe ₃ [126°]	pas de catalyseur	21
	nBu ₄ N ⁺ F ⁻	7
	CF ₃ SO ₃ H	16
	Imidazole	16
	Me ₃ SiO ⁻ K ⁺	16
Me-O-SiMe ₃ [35°]	nBu ₄ N ⁺ F ⁻	16
	CF ₃ SO ₃ H	24
 [145°]	CF ₃ SO ₃ H	4
	ZnCl ₂	4

Dans le cas des amines silylés, nous avons constaté que :

- en absence de catalyseur ou avec catalyseur basique, il n'y a aucune réaction ;

- avec un catalyseur acide ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, ZnCl_2), on observe par RMN la décomposition partielle des composés **2h** ou **17a** et la formation de siloxane provenant de l'hydrolyse totale du composé silylé. Nous proposons la suite de réactions suivantes (schéma 30).

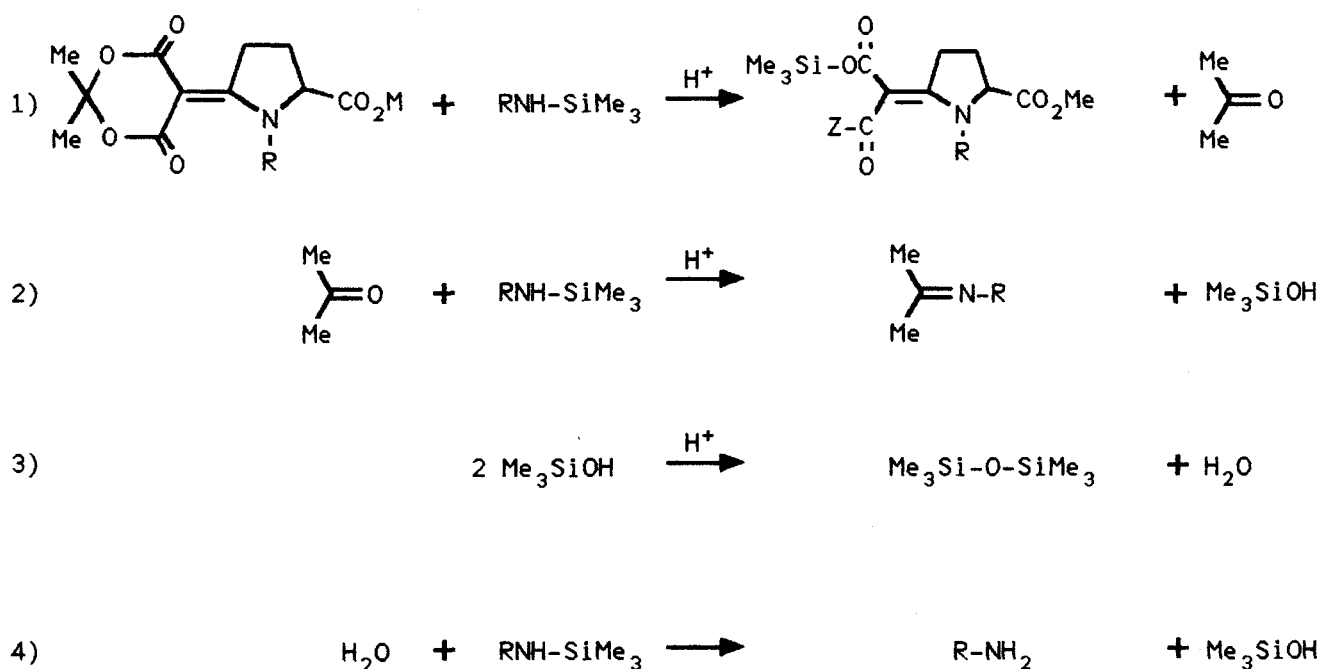


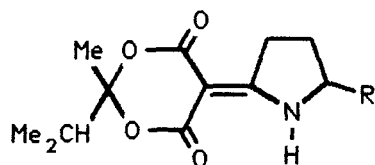
Schéma 30

En conclusion, un catalyseur acide permet l'ouverture du cycle ester mais l'amine silylée réagit plus vite avec l'acétone formée qu'avec le β -ènainoester.

Les réactions successives 3) et 4) entraînent la formation de l'eau responsable de l'hydrolyse de l'amine silylée.

La cause réelle de l'échec de la réaction d'ouverture du cycle ester par les amines silylées est donc la réaction 2) : condensation de l'acétone avec l'amine silylée.

Nous avons donc synthétisé les esters 14a-b (Cf paragraphe IB2b) ; leur ouverture conduit à la formation de la méthyl isopropyl cétone. Nous espérons que l'encombrement stérique gênerait la réaction de la cétone avec l'amine silylée (réaction 2)). Mais on observe le même comportement qu'avec les β -ènaminooesters dérivés de l'acide de Meldrum.

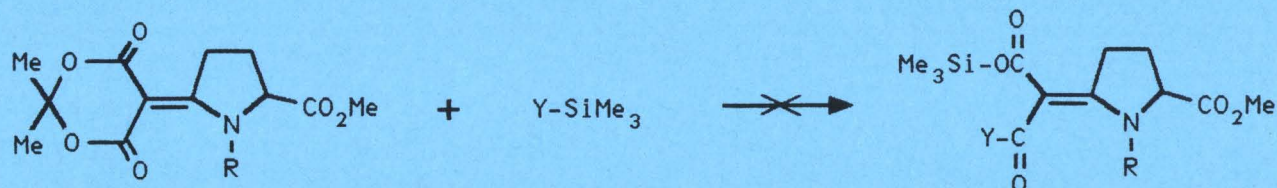


14a R = H

14b R = CO₂Me

Il est intéressant de remarquer que dans les différentes réactions que nous avons essayées, nous n'avons jamais observé de silylation sur l'azote du composé 2h.

IIIC) Partie expérimentale.



2h : R = H

(α -triméthylsilyloxy-carbonyl α -triméthylsilyl-carbamoyl méthylène)-5 proline de méthyle.

Y = Me₃SiNH-

a) On mélange 2,7 g (10^{-2} mole) d'ester correctement séché dans 2 ml d'acétonitrile. On additionne sous courant d'azote 2,3 ml ($1,1 \cdot 10^{-2}$ mole) d'hexaméthylidisilazane. On porte à reflux pendant 20 heures. Le spectre rmn d'un prélèvement montre que l'ester n'a pas réagi. On ajoute 0,5 ml ($5 \cdot 10^{-4}$ mole) d'une solution molaire de fluorure de tétrabutylammonium dans le THF et continue à chauffer pendant 7 heures. Le spectre rmn d'un nouveau prélèvement ne présente que l'ester initial.

b) On chauffe à 120°C pendant 16 heures 2,7 g (10^{-2} mole) d'ester, 4,2 ml ($2 \cdot 10^{-2}$ mole) d'hexaméthylidisilazane et 0,1 ml ($1,3 \cdot 10^{-3}$ mole) d'acide triflique. Après refroidissement, on ajoute du méthanol pour hydrolyser les fonctions silylées. Après évaporation, on obtient l'ester initial.

c) Nous avons essayé de faire réagir les mêmes quantités d'ester et d'hexaméthylidisilazane en présence soit d'imidazole soit de triméthylsilanolate de potassium : dans les 2 cas nous retrouvons intégralement le produit initial.

(α -triméthylsilyloxy-carbonyl α -méthoxycarbonyl méthylène)-5 proline de méthyle.

Y = MeO-

a) On mélange 2,7 g (10^{-2} mole), 1,2 g ($1,15 \cdot 10^{-2}$ mole) de méthanol silylé et 0,11 g ($3,5 \cdot 10^{-4}$ mole) de fluorure de tétrabutylammonium trihydraté dans 2 ml de chlorure de méthylène. On agite et chauffe pendant 16 heures. Le spectre d'un prélèvement ne présente que l'ester initial.

b) On mélange pendant 24 heures à 80°C les mêmes quantités d'ester et de méthanol silylé en présence de 2 gouttes d'acide triflique ; on n'obtient pas le produit désiré.

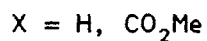
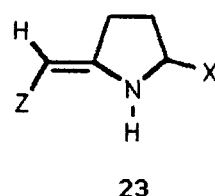
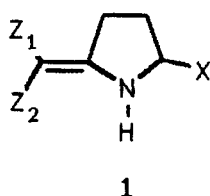
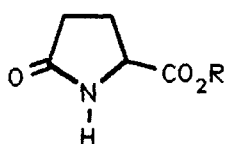
(α -triméthylsilyloxy-carbonyl α -phénylcarbamoyl méthylène)-5 proline de méthyle.

Y = $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH-}$

a) 2,7 g (10^{-2} mole) d'ester correctement séché sont mélangés sous courant d'azote à 120°C à 1,65 g (10^{-2} mole) d'aniline silylée. Au bout de 4 heures, on observe en rmn aucune évolution ; on ajoute 0,1 ml ($1,13 \cdot 10^{-3}$ mole) d'acide triflique. L'aniline silylée est hydrolysée.

b) Si on effectue la même manipulation en remplaçant l'acide triflique par 0,95 g ($7 \cdot 10^{-3}$ mole) de chlorure de zinc, on obtient le même résultat.

REACTIVITE DE L'ATOME D'AZOTE DES β -ENAMINOESTERS



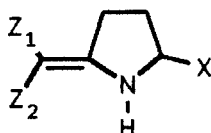
La réactivité de l'atome d'azote des esters pyroglutamiques est bien connue ; en particulier, elle a été étudiée au laboratoire [36].

L'application de certains de ces résultats aux β -énaminoesters nous semblait intéressante ; nous décrivons successivement les réactions de N-alkylation (Chapitre IV) et les réactions de N-acylation (Chapitre V) des composés 1 et 23.

CHAPITRE IV

N-ALKYLATION DES β -ENAMINOESTERS

IVA) N-Alkylation en condition de transfert de phase.



1 : X = H

2 : X = CO₂Me

Les méthodes classiques de N-alkylation des β -ènainoesters consistent à utiliser un agent alkylant en présence d'une base forte telle que KOH dans l'alcool [53].

En condition de transfert de phase, le carbonate de potassium solide est un bon substitut des bases fortes précédentes. Il permet en particulier de :

- générer des carbanions pouvant réagir avec des halogénures d'alkyle [54] (schéma 31) ;

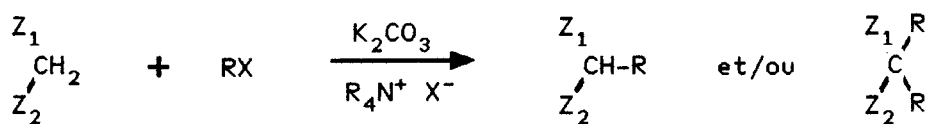


Schéma 31

- arracher un proton à un acide faible comme une amine aromatique [55], à une amide [56] (schéma 32).

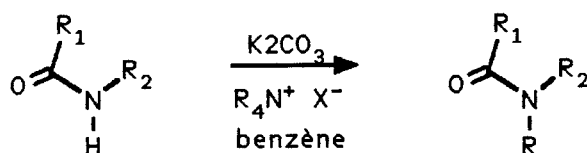


Schéma 32

Au laboratoire, la N-méthylation du pyroglutamate de méthyle (36) a été réalisée selon les conditions décrites dans le schéma 33.

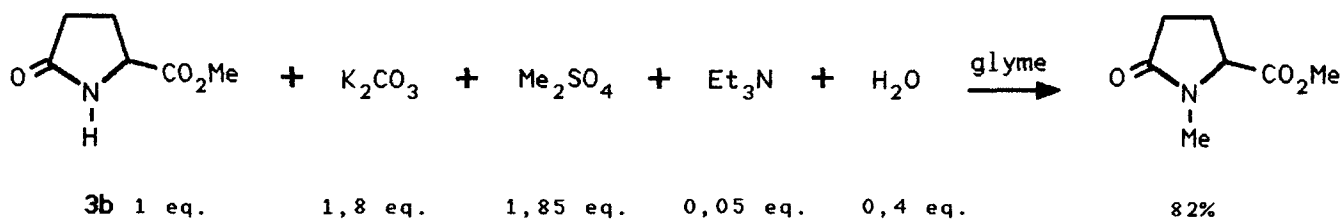


Schéma 33

- L'agent de transfert de phase est préparé "in situ" : 0,05 équivalent de Me_2SO_4 réagissent avec 0,05 équivalent de triéthylamine pour donner le sel suivant : $\text{MeEt}_3\text{N}^+, \text{MeOSO}_3^-$;

- la présence d'eau est nécessaire pour augmenter le rendement. Cette observation avait déjà été faite dans d'autres cas [57]. Plusieurs hypothèses ont été émises à ce sujet ; la plus récente [58] suppose que l'eau modifie la structure cristalline du carbonate et le rend plus réactif ;

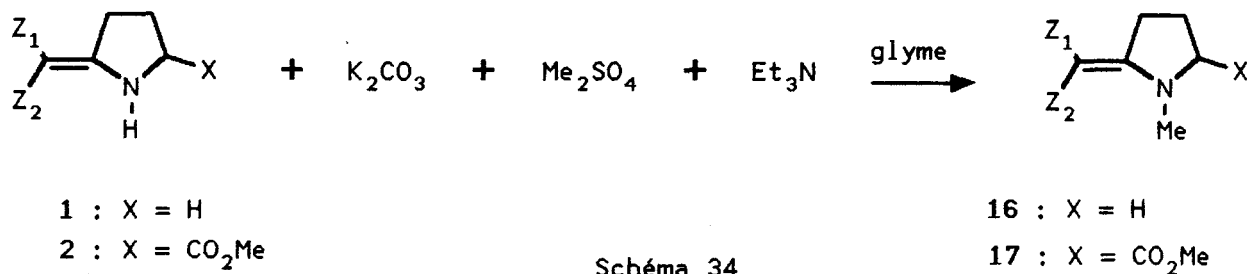
- une très forte agitation est nécessaire pour obtenir de bons rendements d'une manière reproductible (agitation par un appareil de type polytron).

Les résultats, et la vinylogie existant entre le pyroglutamate de méthyle et les composés 2, nous ont incité à étudier l'alkylation des β -énaminoesters en condition de transfert de phase.

IVB) N-alkylation des composés 1 et 2.

IVB1) Les résultats.

Nous avons étendu avec succès cette réaction de N-alkylation en condition de transfert de phase, aux β -énaminoesters 1 et 2 (schéma 34). Les résultats et les caractéristiques des produits obtenus sont présentés dans le tableau 6 (Cf paragraphe IVD).



IVB2) Avantages et inconvénients de la méthode.

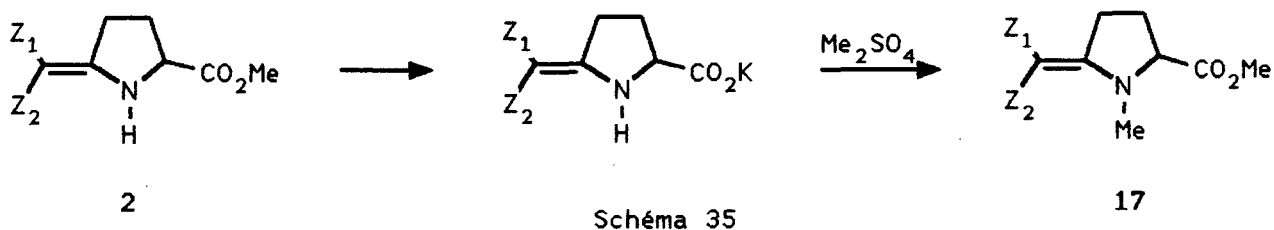
La N-méthylation des β-énaminoesters en condition de transfert de phase est réalisable avec des rendements compris entre 70 et 92%. Les conditions sont plus intéressantes que les méthodes classiques. L'utilisation du carbonate de potassium est plus facile et permet de travailler sans problème avec de plus grandes quantités de réactifs que les méthodes employant des bases fortes (nBuLi).

Le fait que la base soit un solide permet, à la fin de la réaction, de simplement filtrer et évaporer le solvant. Les pertes en produit organique sont moins grandes que lors d'une extraction liquide-liquide.

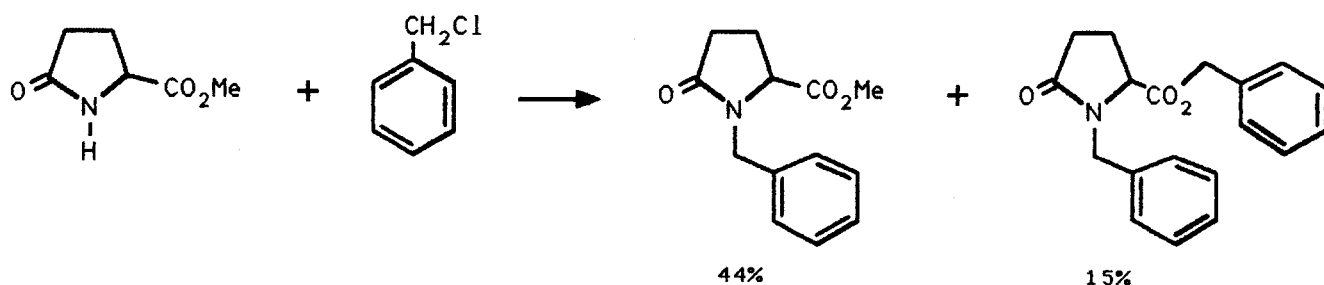
Cependant, l'utilisation de K₂CO₃ pose deux problèmes :

- il est nécessaire de pulvériser le solide pour obtenir des rendements satisfaisants. Une agitation mécanique n'est pas suffisante ; l'emploi d'un appareil Polytron à 7000 tours/mn est indispensable pour obtenir des rendements reproductibles ;

- une réaction parasite de saponification de la fonction ester accompagne la réaction principale d'alkylation. Le sel obtenu est ensuite alkylé par le sulfate de méthyle (schéma 35). Cette réaction est due au carbonate acide de potassium provenant de la réaction d'alkylation ; il est donc nécessaire d'utiliser un excès de carbonate de potassium et de sulfate de méthyle.



Cette réaction parasite a été mise en évidence lors d'une N-benylation du pyroglutamate de méthyle (3b) pour laquelle nous obtenons un mélange de deux esters (schéma 36), alors que la N-benylation du composé 1 par le chlorure de dichloro-1,3 benzyle nous a donné 80 % de rendement en produit pur (schéma 37).



Conditions : K_2CO_3 , $[Et_3NCH_2C_6H_5]^+ Cl^-$, toluène, 80°

Schéma 36

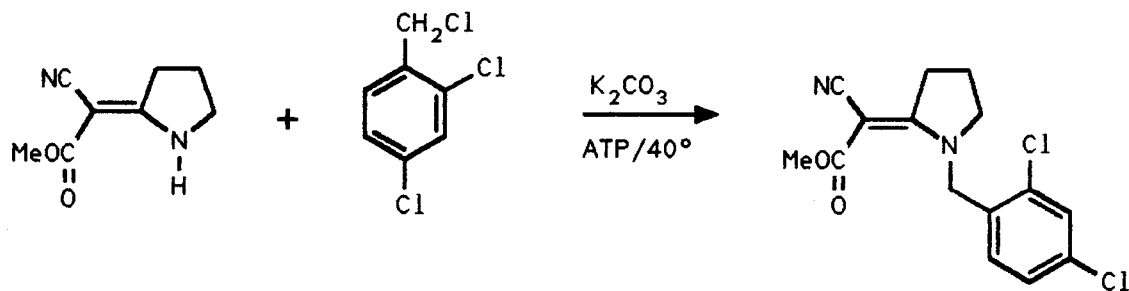
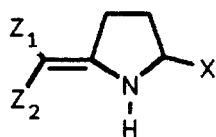


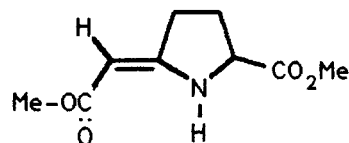
Schéma 37

Nous avons montré que les réactions de N-alkylation des lactames et des β-énaminoesters en condition de transfert de phase sont possibles. En série pyroglutamique, la fonction ester donne lieu à des réactions secondaires gênantes, qu'il sera peut-être possible d'éviter en travaillant à plus basse température.

IVC) Alkylation du β -ènaminomonoester 23b.



1 : X = H, 2 : X = CO₂Me



23b

Nous venons de voir que les composés 1 et 2 étaient facilement alkylés à l'azote dans des conditions de transfert de phase. Il était intéressant de comparer leur réactivité sur ce point avec celle du composé 23b (schéma 38).

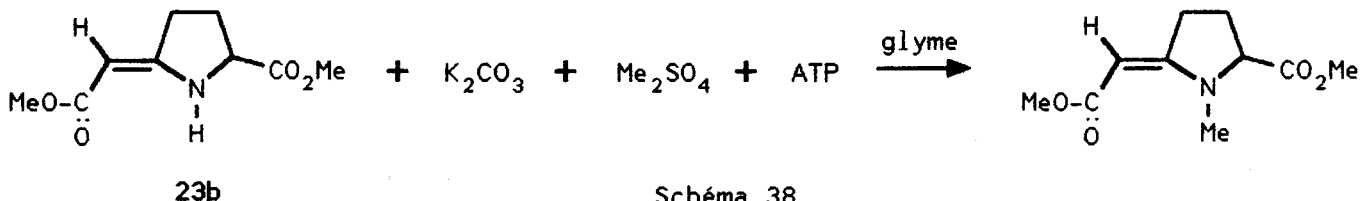


Schéma 38

La réaction a été tentée avec les agents de transfert de phase (ATP) suivants :

- ATP = MeEt₃N⁺, MeOSO₃⁻ ;
- ATP = HOSO₃NBu₄ + eau (quantité catalytique).

Dans ces conditions, le β -ènaminomonoester 23b ne réagit pas. Nous pensons poursuivre cette étude en faisant varier les paramètres suivants : nature de l'ATP, température, durée de réaction, solvant.

On peut constater que le composé 23b est beaucoup moins réactif que les composés 1 et 2. Il n'est pas possible pour l'instant de connaître la raison exacte de cette différence de réactivité.

La réaction de N-alkylation des produits 23a a déjà été décrite en présence d'une base forte [2,59,60] (schéma 39). Dans ces conditions, seul le produit thermodynamique C-alkylé est obtenu.

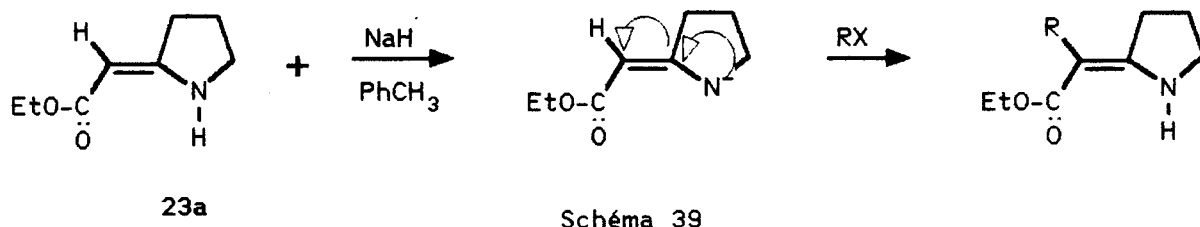
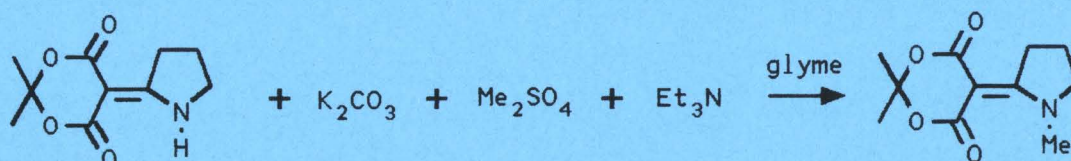


Schéma 39

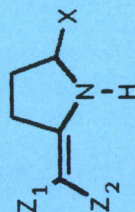
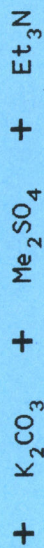
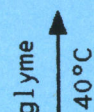
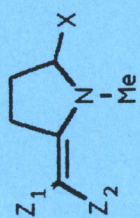
IVC) Partie expérimentale

(méthyl-1 pyrrolidinylidène-2) malonate d'isopropylidène.



On mélange à l'aide d'un agitateur de type polytron 5 g ($2,37 \cdot 10^{-2}$ mole) de β -ènainoester, 5,65 g ($4 \cdot 10^{-2}$ mole) de carbonate de potassium, 0,1 ml ($7 \cdot 10^{-4}$ mole) de triéthylamine et 70 ml de diméthyléther d'éthylène glycol (glyme). On chauffe à $40^\circ C$ et additionne 3,86 ml ($4 \cdot 10^{-2}$ mole) de sulfate de méthyle. La température est maintenue à $40^\circ C$ et le milieu réactionnel est fortement agité pendant 11 heures. On filtre le carbonate, rince la tige de l'agitateur à l'eau, évapore l'eau de rinçage. Le résidu est ajouté au carbonate, l'ensemble est lavé 3 fois à l'acétone. Les solvants sont évaporés. Le rendement est de 93% en produit brut. Le solide est recristallisé dans 20 ml d'éthanol absolu. On obtient 3,9 g de produit pur soit un rendement de recristallisation de 78%. Les propriétés physiques sont présentées dans le tableau 6.

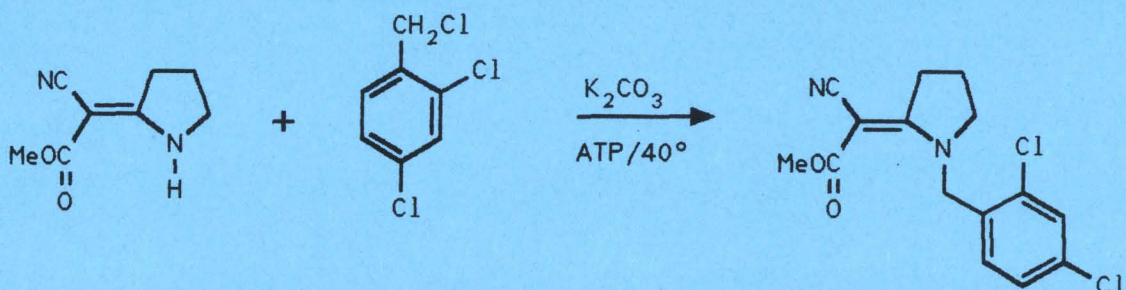
TABLEAU 6 : caractéristiques physiques des β-énaminoesters N-alkylés.



Z ₁ C: Z ₂	X	t (h)	Rdt* (%) (solvant)	F (°C)	rnm (CDCl ₃) δ (ppm)	ir (nujol) ν (cm ⁻¹)	Analyse élémentaire				
							formule	C	H	N	O
	H	11	73	161 (EtOH)	1.70 (s, 6H), 1.92-2.42 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.42 (t, 2H), J = 8 Hz, 3.80 (t, 2H), 8 Hz, 2H	1700 (C=O), 1665 (C=O), 1570 (C=C), 1285 (C-O)	C ₁₁ H ₁₅ NO ₄	58.66 (58.52)	6.71 (6.57)	6.22 (6.24)	28.41 (28.46)
	CO ₂ Me	8,5	72	160 (EtOH)	1.71(s, 6H), 2.1-2.7(m, 2H), 3.13(s, 3H), 3.25-3.65(m, 2H), 3.83 (s, 3H) 4.3-4.6 (m, 1H)	1730 (C=O), 1705 (C=O), 1660 (C=C), 1560 (C=C)	C ₁₃ H ₁₇ NO ₆	55.12 (55.16)	6.05 (6.03)	4.94 (4.91)	33.88 (33.80)
	CONMe ₂	3,5	71	207 (EtOH)	1.66(s, 6H), 2-2.5(m, 2H), 2.97(m, 3H), 3.03(s, 3H), 3.2-3.65(m, 2H), 4.6-4.95 (m, 1H)	1700 (C=O), 1660 (C=O), 1560 (C=C), 1280 (C-O)	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₅	56.75 (56.90)	6.80 (6.90)	9.45 (9.37)	26.99 (26.90)
	CO ₂ Me	16	92	104 (H ₂ O)	1.8-2.6(m, 2H), 2.7-3.6(m, 2H), 3.41(s, 3H), 3.73(s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.1-4.5 (m, 1H)	2200 (C≡N), 1740 (C=O), 1710 (C=C), 1570 (C=C)	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₄	55.46 (55.33)	5.92 (6.08)	11.76 (11.95)	26.86 (26.82)

*Rendements en produits recristallisés

(α -cyano α -méthoxycarbonyl méthylène)-2 N-dichloro-2,4 benzyl pyrrolidine.



On mélange vigoureusement à l'aide d'un agitateur de type polytron 5 g (3.10^{-2} mole) de β -ènaminocyanure, 4,16 g (3.10^{-2} mole) de carbonate de potassium et 0,5 g ($1,5.10^{-3}$ mole) d'hydrogènesulfate de tétrabutylammonium dans 60 ml de diméthyléther d'éthylène glycol. On chauffe à 80°C en maintenant l'agitation. Quand la température est atteinte, on additionne 4,20 ml (3.10^{-2} mole) de chlorure de dichloro-2,4 benzyle. La température et l'agitation sont maintenues pendant 6 heures. On ajoute de l'eau à la solution afin d'éliminer le solide collé à la tige du polytron. Le produit précipite dans l'eau ; on le filtre sous vide et le rince au glyme. On obtient 7,85 g de produit brut soit un rendement de 80%. Le solide est recristallisé dans un mélange éther/chlorure de méthylène, F : 187°C.

rmn (deutériochloroforme) δ ppm : 1,7-2,3 (m, 2H), 3 à 3,6 (m, 4H), 3,7 (s, 3H), 5,1 (s, 2H), 7,05-7,5 (m, 3H).

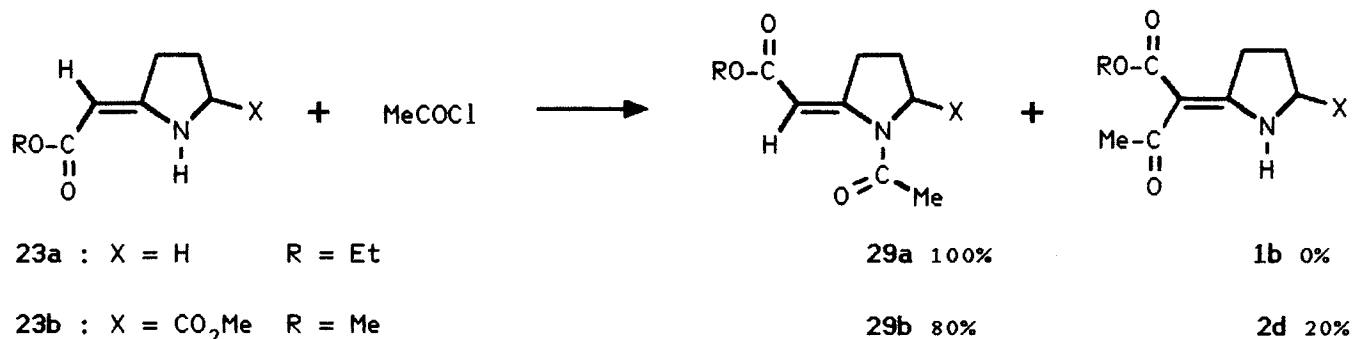
Anal. C₁₅H₁₄N₂O₂Cl₂.

Calculé : C, 55,40 ; H, 4,34 ; N, 8,61 ; O, 9,84 ; Cl, 21,80.

Trouvé : C, 55,45 ; H, 4,31 ; N, 8,73 ; O, 9,99 ; Cl, 22,12.

VA1) Réaction en milieu basique.

Dans la série de la pyrrolidinone, le β -énaminoester N-acylé **29a** est obtenu sélectivement par réaction de chlorure d'acétyle avec le β -énaminoester **23a** en présence de pyridine [32]. L'application de cette méthode au β -énaminoester **23b** fournit un mélange de composé N-acylé **29b** (80 %) et de composé C-acylé **2d** (20 %) (schéma 42).



Conditions : pyridine/toluène/reflux 3h

Schéma 42

Il ne nous a pas été possible de séparer les produits **29b** et **2d** par cristallisation ou par distillation. Nous avons donc cherché d'autres conditions permettant de réaliser cette acylation.

VA2) Réaction en milieu neutre.

L'acylation des β -énaminoesters **23a** est possible en absence de base ; la régiosélectivité dépend alors de la température [52] (schéma 43).

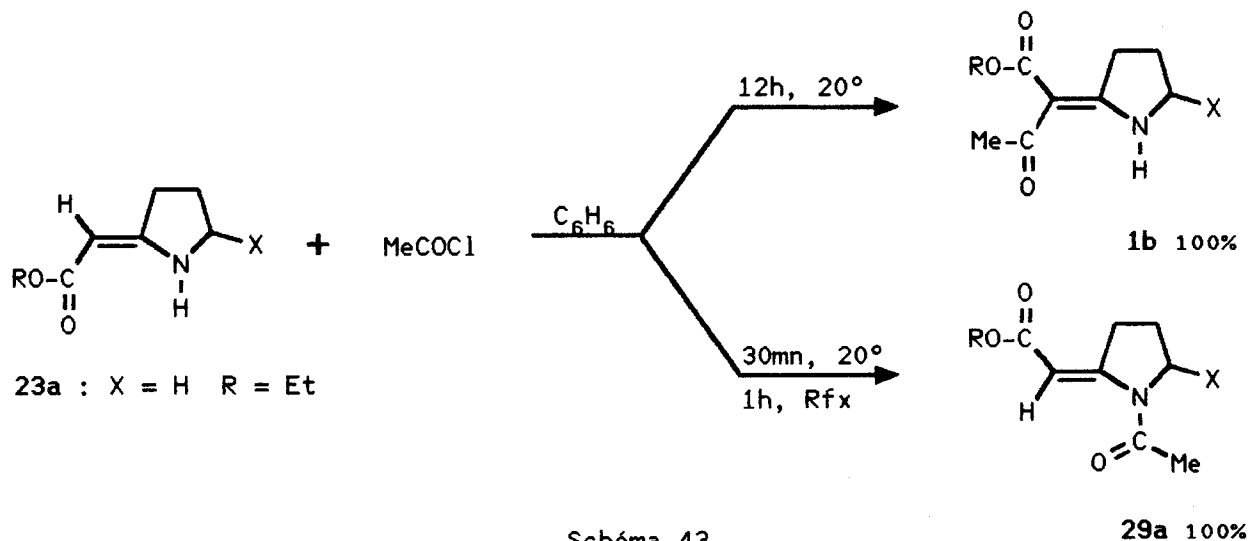


Schéma 43

Nous avons opposé le chlorure d'acétyle au β -ènainoester **23b** dans le toluène 30 mn à température ambiante puis 1h30 à 85°C. On obtient alors un mélange de composé N-acylé **29b** et de composé C-acylé **2d** dans les proportions 70/30 (rendements RMN).

L'acylation sélective du composé **23a**, décrite dans le schéma 43 a été réalisée à partir de l'isomère Z pur. D'après les auteurs, l'acylation du mélange des diastéréoisomères Z et E n'est pas régiosélective (65 % **1b**, 35 % **29a**) [52a].

Le produit **23b** que nous avons utilisé dans cette étude ne comporte que l'isomère Z (Cf paragraphe IID1). On peut donc constater que le comportement de ce composé est différent de celui de son homologue **23a**.

VA3) Acylation du β -ènainoester N-triméthylsilylé.

La réaction des chlorures d'acide avec les esters pyroglutamiques N-triméthylsilylés **30** permet d'accéder facilement aux esters pyroglutamiques N-acylés **31** [62] (schéma 44).

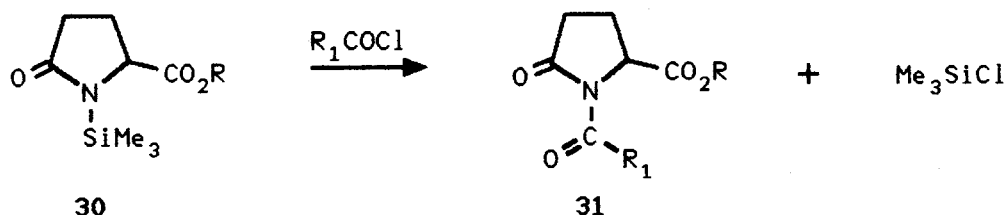


Schéma 44

Nous avons donc envisagé d'effectuer la réaction de N-acylation de l'ester **23b** en 2 étapes (schéma 45) :

- 1ère étape : N-triméthylsilylation du composé **23b** ;
- 2ème étape : réaction du chlorure d'acétyle avec le composé **32**.

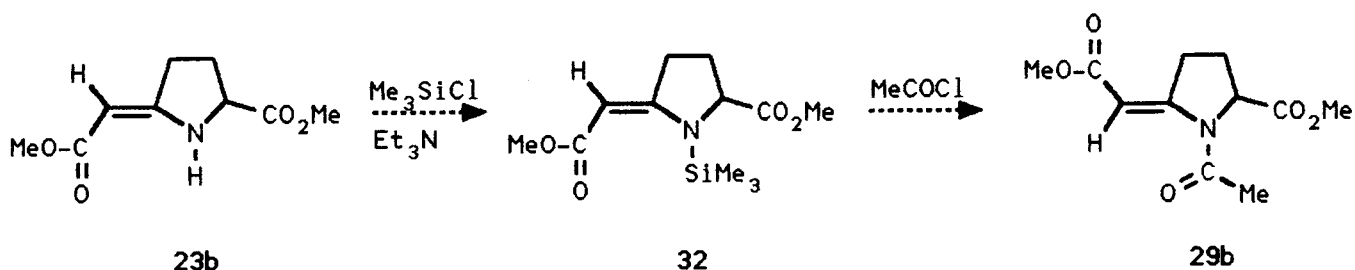


Schéma 45

VA3a) N-triméthylsilylation de l'ester 23b.

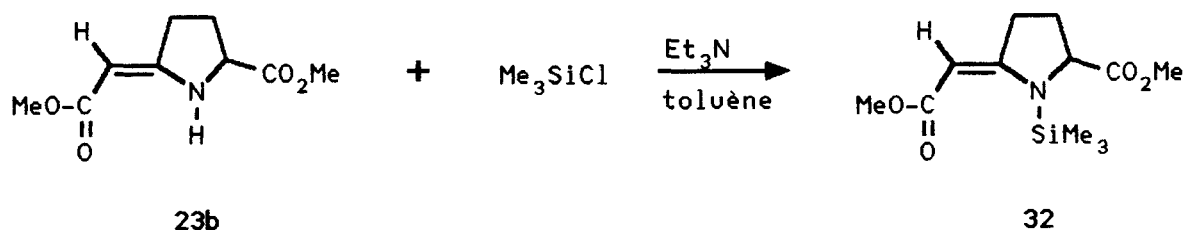


Schéma 46

A notre connaissance, la silylation des β -énaminoesters n'a jamais été décrite. Nous avons constaté que le chlorotriméthylsilane réagit facilement avec l'ester 23b en présence de triéthylamine, à reflux dans le toluène. L'évolution de la réaction peut être suivie par RMN du proton, mais l'hydrolyse rapide du produit N-silylé 32 lors des prélèvements ne permet pas de définir avec précision la durée exacte de la réaction; il semble cependant que 7 heures de reflux soit une durée suffisante.

L'hexaméthylidisilazane réagit plus lentement avec l'ester 23b que le chlorotriméthylsilane.

Sur le produit brut, le spectre RMN du proton montre un singulet à 0,31 ppm ; nous pensons avoir réalisé une N-silylation car cette valeur est très proche de celle trouvée pour les lactames N-silylés (0,20 à 0,40 ppm environ). Cependant, la présence d'un pic plus faible à 0,13 ppm n'élimine pas la présence possible du produit C-silylé.

Le β -énaminoester N-silylé 32 n'a pu être isolé car il est trop sensible à l'hydrolyse ; nous avons donc réalisé l'acylation de ce composé sur le mélange réactionnel brut sans le séparer du chlorhydrate de triéthylamine.

VA3b) Réaction du produit silylé avec le chlorure d'acétyle.

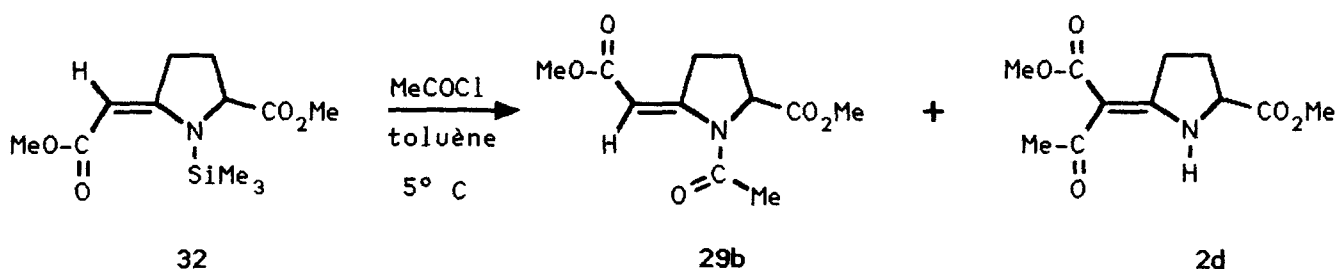


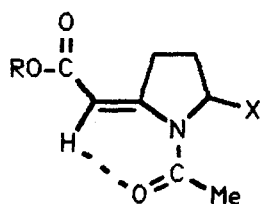
Schéma 47

Un spectre RMN du proton réalisé 2 heures après addition du chlorure d'acétyle au mélange brut de silylation ne présente déjà plus le pic correspondant à N-SiMe₃ ; après traitement de la solution, on obtient à nouveau un mélange de 29b et 2d dans les proportions 90/10.

Cette méthode d'acylation a l'inconvénient de se faire en deux étapes, mais par rapport aux deux méthodes classiques utilisées auparavant (Cf paragraphes VA1 et VA2), le pourcentage de produit N-acylé 29b semble plus important (les proportions ont été dans chaque cas, obtenues par RMN).

VA4) Stéréochimie des composés 29b et 32.

Dans la littérature [52], le composé 29a est présenté sous la structure E stabilisée par la liaison hydrogène intramoléculaire.

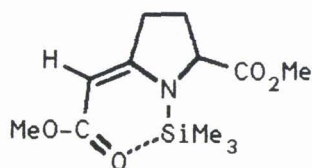


29 a : X = H

b : X = CO₂Me

Nous avons vu au paragraphe IID1 que la présence de la fonction ester pyroglutamique n'influençait pas la stéréochimie de la double liaison. Nous avons donc supposé que l'isomère E du composé 29b était aussi le plus favorable.

Bien que nous n'ayons pas de preuves spectroscopiques, nous avons supposé que le composé **32** était de stéréochimie Z, car la position du carbonyle de la fonction ester vinylique par rapport au silicium permet une interaction entre les doublets de l'oxygène et les orbitales d du silicium [63].



32

VB) Acylation des β-énaminodiesters.

Aucune synthèse du β-énaminodiester N-acylé n'a été à notre connaissance publiée jusqu'à ce jour. Il était donc intéressant de tenter cette réaction avec le β-énamoester **2h** (schéma 48). Nous avons essayé les différentes conditions présentées dans le tableau 7 ; dans chaque cas, le produit initial a été recouvré inaltéré.

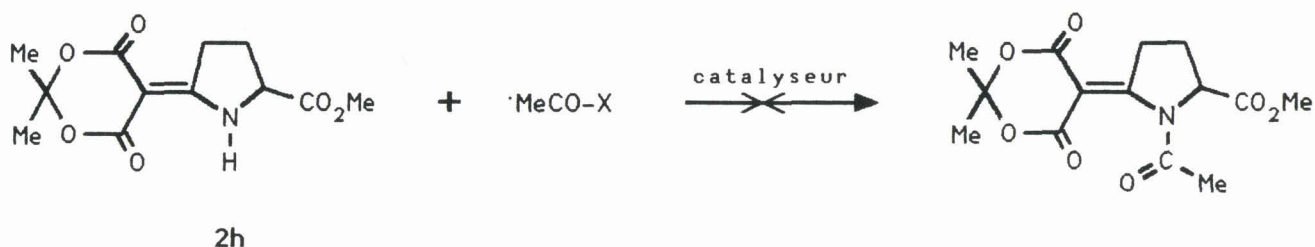


Schéma 48

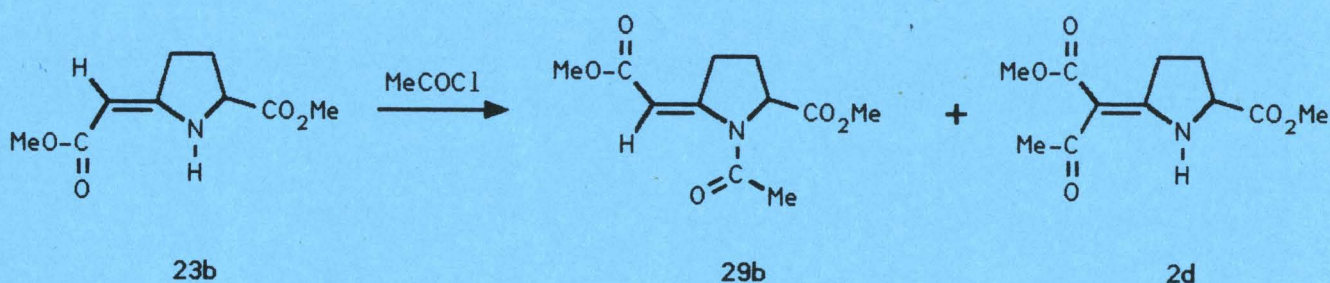
TABLEAU 7 : N-acylation du β-énamoester **2h**

X	Catalyseur	Solvant	Température	t (h)
Cl (2 eq.)	Py (2 eq.)	CH ₂ Cl ₂	reflux	3
Cl (1 eq.)	Py (1,2 eq.)	toluène	reflux	3
Cl (1 eq.)	tBuO ⁻ K ⁺ (1 eq.)	tBuOH	50°	24
OCOMe (2 eq.)	Py (2 eq.) 18% DMAP*	toluène	reflux	12

*diméthylaminopyridine

VC) Partie expérimentale.

(α -méthoxycarbonyl méthylène)-5 N-acétyl prolinat de méthyle.



1) En milieu basique

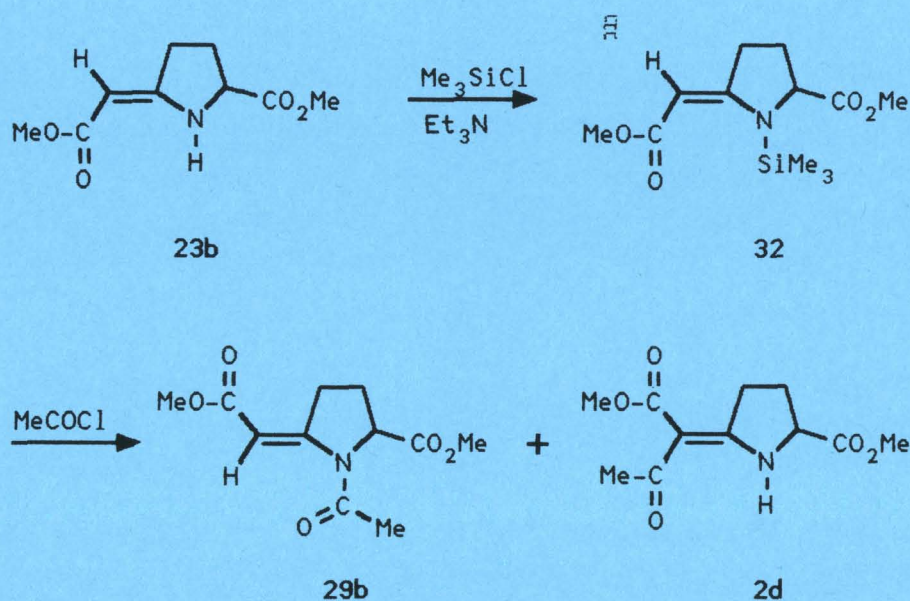
a) 5 g ($2,5 \cdot 10^{-2}$ mole) d'ester sont dissous dans 25 ml de chloroforme passé préalablement sur alumine neutre. On ajoute sous atmosphère d'azote 3,6 ml ($5 \cdot 10^{-2}$ mole) de chlorure d'acétyle et 4 ml ($5 \cdot 10^{-2}$ mole) de pyridine séchée sur potasse. On place le mélange sous agitation magnétique pendant 12 heures à 60°C. La solution est lavée à l'eau acidulée ; la phase organique est séparée, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée. D'après le spectre rmn du produit brut, on obtient 50% de produit N-acylé et 50% de produit C-acylé.

b) 5 g ($2,5 \cdot 10^{-2}$ mole) d'ester sont mis en suspension dans 25 ml de toluène. On ajoute sous atmosphère d'azote 1,8 ml ($2,5 \cdot 10^{-2}$ mole) de chlorure d'acétyle et 2,4 ml ($3 \cdot 10^{-2}$ mole) de pyridine. La solution est placée sous agitation magnétique pendant 3 heures à 110°C, puis lavée à l'eau acidulée. La phase organique est évaporée, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée. On obtient 80% de produit N-acylé et 20% de produit C-acylé (rendements rmn).

2) En milieu neutre.

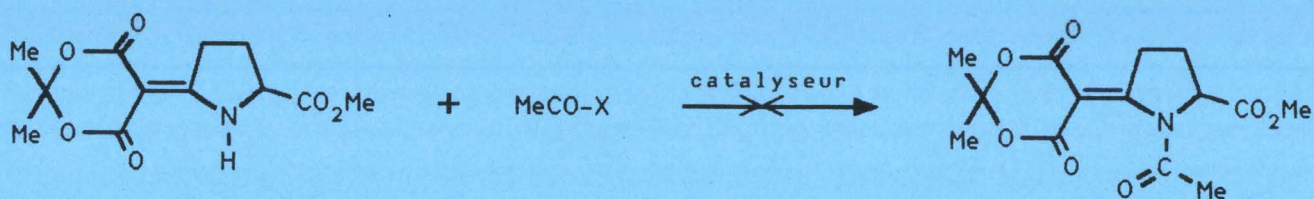
2 g (10^{-2} mole) d'ester et 0,7 ml (10^{-2} mole) de chlorure d'acétyle dans 25 ml de toluène sont mélangés à température ambiante pendant 30 minutes puis à 85°C pendant 1h 30. Le toluène est remplacé par 25 ml de chloroforme. On neutralise l'acide chlorhydrique formé par une solution aqueuse de bicarbonate de soude. La phase organique est séparée, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée. Le spectre rnm du produit brut montre que l'on a obtenu un mélange de produit N-acylé et de produit C-acylé dans les proportions 70/30.

3) Par l'intermédiaire du (α -méthoxycarbonylméthylène)-5 N-triméthylsilyl prolinat de méthyle.



On porte à reflux du toluène pendant 7 heures 5 g ($2,5 \cdot 10^{-2}$ mole) de β -ènainoester, 3,5 ml ($3 \cdot 10^{-2}$ mole) de chlorotriméthylsilane et 4 ml ($3 \cdot 10^{-2}$ mole) de triéthylamine. On refroidit le mélange et additionne 1,8 ml ($2,5 \cdot 10^{-2}$ mole) de chlorure d'acétyle. On place sous agitation à 10°C pendant 3 heures. Le chlorhydrate de triéthylamine est filtré et rincé au toluène. Le solvant est évaporé. Le résidu est analysé par rnm. On obtient 90% d'ester N-acylé et 10% d'ester C-acylé.

(acétyl-1 méthoxycarbonyl-5 pyrrolidinylidène-2) malonate d'isopropylidène.



2h

1) Par le chlorure d'acétyle.

a) En présence de pyridine.

On porte à reflux du toluène (40 ml) pendant 3 heures 2,7 g (10^{-2} mole) de β -ènainoester, 1 ml ($1,2 \cdot 10^{-2}$ mole) de pyridine et 0,7 ml (10^{-2} mole) de chlorure d'acétyle. On lave la solution par 50 ml d'eau acidulée. Les 2 phases sont séparées. Le résidu obtenu après évaporation du toluène est identifié au produit initial. La phase aqueuse est lavée par du chlorure de méthylène ; après évaporation du solvant organique, on obtient uniquement du produit initial.

On obtient le même résultat en effectuant la réaction avec 2 équivalents molaires de pyridine et 2 équivalents de chlorure d'acétyle.

b) En présence de tertibutylate de potassium.

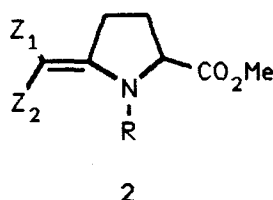
1,35 g ($5 \cdot 10^{-3}$ mole) de β -ènainoester et 0,56 g ($5 \cdot 10^{-3}$ mole) de tertibutylate de potassium sont mélangés pendant 1 heure à 30°C dans 25 ml de tertibutanol. On ajoute au mélange 0,35 ml ($5 \cdot 10^{-3}$ mole) de chlorure d'acétyle. La solution est laissée sous agitation magnétique pendant 24 heures. 50 ml d'eau sont additionnés au mélange pour solubiliser l'alcool ; on extrait le produit organique au chlorure de méthylène. Après évaporation du solvant, le produit isolé est identifié comme l'ester initial.

2) Par l'anhydride acétique.

2,7 g (10^{-2} mole) de β -ènainoester, 1,9 ml ($2 \cdot 10^{-2}$ mole) d'anhydride acétique, 1,6 ml ($2 \cdot 10^{-2}$ mole) de pyridine et 0,1 g ($8 \cdot 10^{-4}$ mole) de diméthylamino-4 pyridine sont portés à reflux dans 5 ml de toluène pendant 12 heures. La solution est lavée à l'eau acidulée. Les 2 phases sont séparées. Après évaporation du toluène, le résidu est analysé par rnm ; on l'identifie au β -ènainoester initial.

CHAPITRE VI

REACTIVITE DE LA FONCTION ESTER PYROGLUTAMIQUE
DES β -ENAMINOESTERS.

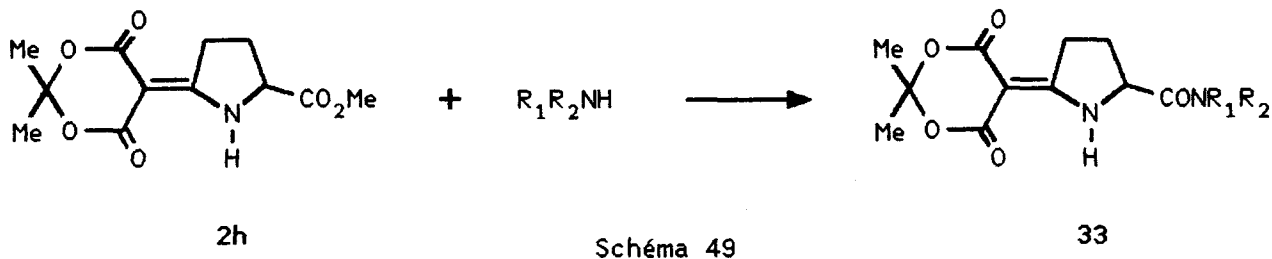


Dans ce chapitre, nous comparons la réactivité de la fonction ester pyroglutamique des composés 2 à celle de la fonction ester vinylique. Cette étude nous a permis d'accéder à une nouvelle série de produits :

- amides et hydrazides,
- acides.


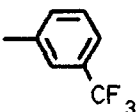
VIA) Réaction des β -ènaminooesters avec les amines.

Lors de la réaction du β -ènaminooester 2h avec les amines, on observe uniquement la formation des amides correspondants 33 (schéma 49).



Les résultats que nous avons obtenus sont présentés dans le tableau 8a.

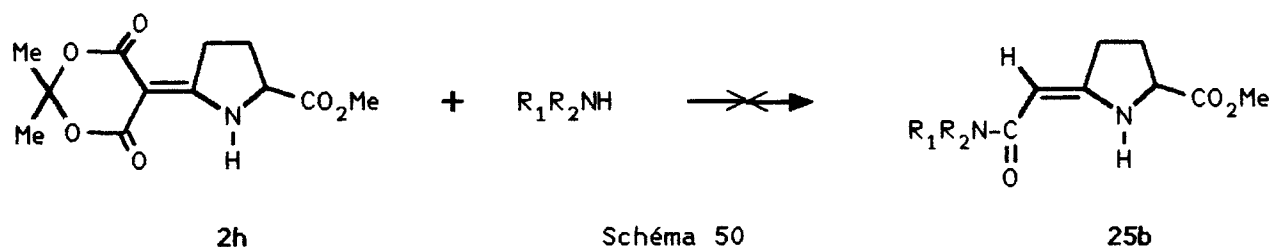
TABLEAU 8a : transamidation du β - α -aminoester 2h

N°	R ₁ R ₂ NH			t (h)	T (°C)	Rdt (%)
	R ₁	R ₂	Nbre eq.			
33a	H	MeCH ₂	4	13	33	72
33b	Me	Me	4*	5	90	21
33c	H	-CH ₂ - 	30	48	130	37
33d	H		2	65	120	19

*solution à 40 % dans l'eau

Les difficultés posées par la purification des produits expliquent les faibles rendements obtenus en produit pur.

Nous n'avons pas observé la formation de 25b provenant d'une réaction de l'amine sur la partie "acide de Meldrum" (schéma 50).



Une telle réaction a été étudiée dans le cas des β - α -aminoesters 1a [40, 50] : le chauffage de 1a à 25°C au dessus de son point de décomposition entraîne la formation du cumulène 24a qui réagit avec l'amine présente dans le milieu (schéma 51).

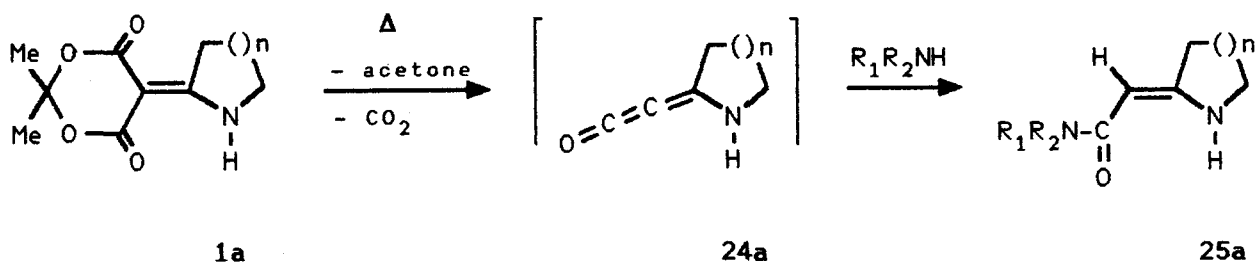
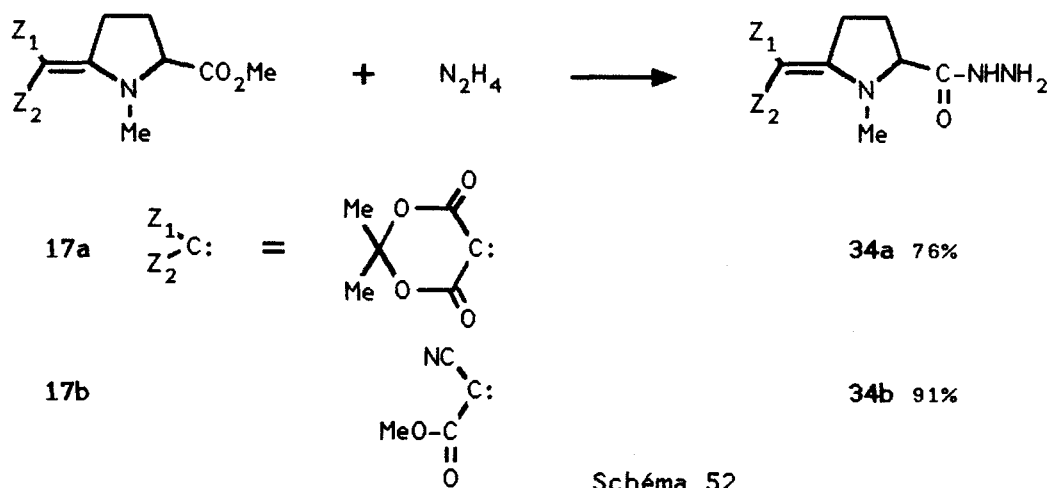


Schéma 51

Les températures auxquelles la fonction ester vinylique du β - α -enaminoester la réagit avec les différentes amines ne sont pas assez élevées pour permettre la formation du cumulène correspondant.

VIB) Réaction des β - α -enaminoesters 17 avec l'hydrazine.

Nous avons contribué à la mise au point d'une nouvelle méthode de synthèse d'oxadiazoles -1,3,4 [64] ; dans le but de préparer les oxadiazoles dérivés des β - α -enaminoesters 17 (Chapitre IX), nous avons synthétisé les hydrazides 34 (schéma 52).



Les hydrazides 34 cristallisent très facilement, leur isolement est plus facile que celui des amides 35 et les rendements en produit pur sont satisfaisants.

VIC) Saponification de la fonction ester pyroglutamique.

Nous avons vu que la fonction ester pyroglutamique était sensible à l'hydrolyse (Cf Paragraphe IIC2). Pour effectuer la réaction de saponification des esters 2, 17 et 23b, des conditions opératoires douces sont donc suffisantes (schéma 53). Comme d'autre part, certains des acides étudiés sont assez solubles dans l'eau, nous avons choisi les conditions opératoires suivantes :

- température ambiante;
- ajout, au goutte à goutte, de soude concentrée à l'ester mis en suspension dans un minimum d'eau;
- neutralisation du sel par de l'acide concentré.

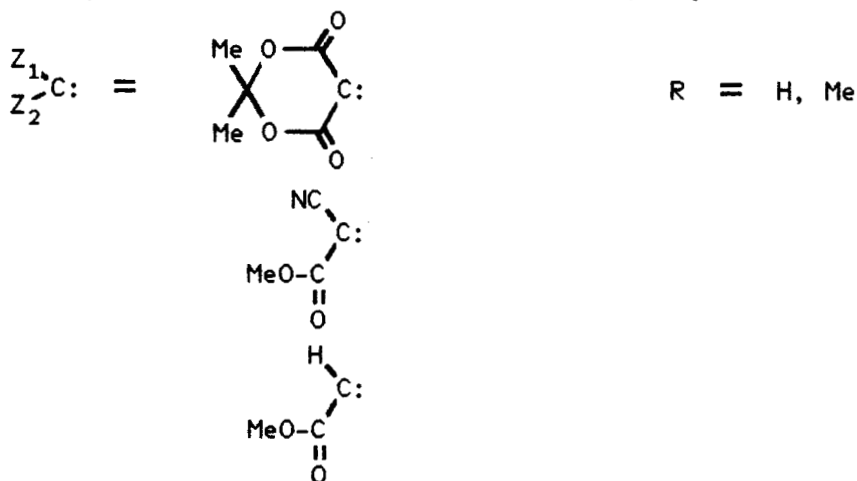
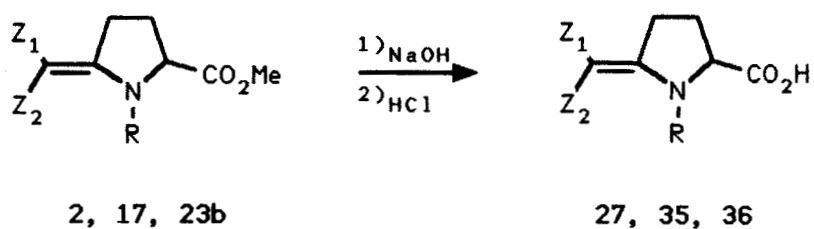


Schéma 53

Les acides organiques précipitent à température ambiante. Les rendements obtenus sont satisfaisants ; ils sont présentés dans le tableau 9 (Cf paragraphe VIE).

Nous n'avons pas observé de réactions parasites telles que :

- l'hydratation de la double liaison;
- l'hydrolyse de la fonction ester vinylique.

VID) Conclusion.

La faible réactivité de la fonction ester vinylique des β-énaminoesters vis-à-vis des amines, de l'hydrazine et de la soude concentrée provient de la vinylogie existante entre ces composés et les carbamates (schéma 54).

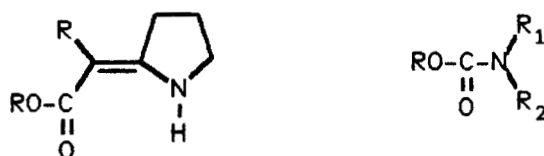
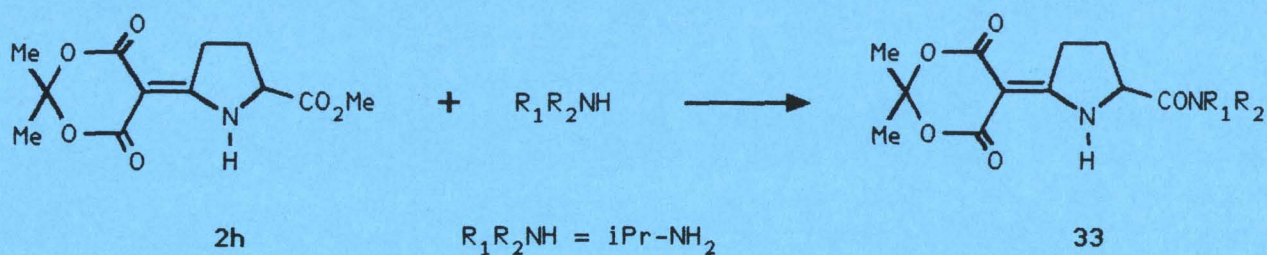


Schéma 54

VIE) Partie expérimentale

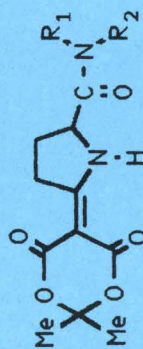
(isopropylcarbamoyl-5 pyrrolidinylidène-2) malonate d'isopropylidène.



On porte à reflux pendant 13 heures 6,7 ml ($7,8 \cdot 10^{-2}$ mole) d'isopropylamine en présence de 5,4 g ($2 \cdot 10^{-2}$ mole) d'ester. On obtient après filtration 5,9 g d'amide soit un rendement de 100% en produit brut. Le solide est recristallisé dans 100 ml d'éthanol absolu ; le rendement en produit pur est de 72%. Les propriétés physiques sont décrites dans le tableau 8b.

TABLEAU 8b

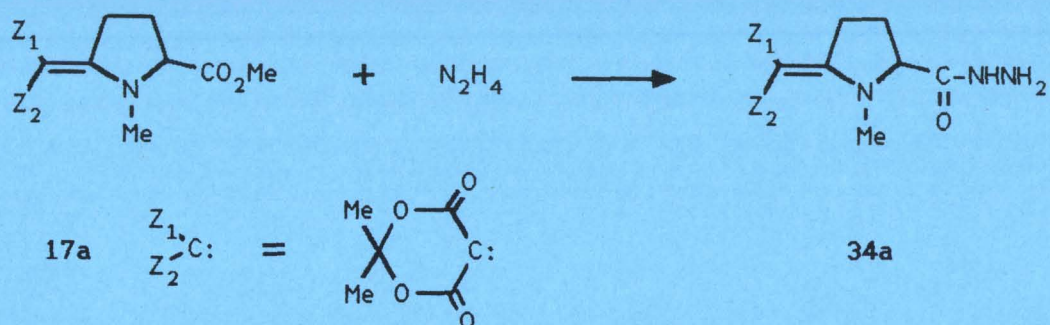
Caractéristiques physiques des amides 33



R ₁ R ₂ N N° (solvant)	rnm (CDCl ₃) δ (ppm)	ir (nujol) ν (cm ⁻¹)	Analyse élémentaire					
			formule	C	H	N	O	F
iPrNH 196	1-1,3 (d, 6H, J = 6Hz), 1,69 (s, 6H), 2.05-2.6 (m, 2H), 3.1-1.670 (m, 2H), 3.7-4.2 (m, 1H), 3.6 (m, 2H), 3.7-4.2 (m, 1H), 3.7-4.65 (m, 1H)	3230 (N-H), 1710 (C=O), 1640 (C=O), 1560 (C=C), 1270 (C-O)	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₅	56.75 (56.66)	6.80 (6.75)	9.45 (9.52)	27.00 (27.28)	
Me ₂ N 211	1.64 (s, 6H), 2-2.5 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.4 (m, 2H), 4.6-5 (s, 1H), 10.18 (s, 1H)	3300 (N-H), 1710 (C=O), 1655 (C=O), 1595 (C=C), 1270 (C-O)	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₅	55.31 (55.55)	6.42 (6.48)	9.92 (9.73)	28.34 (28.53)	
BzNH 159	1.60 (s, 6H), 2.26 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 4.2-4.65 (m, 3H), 6.55 (s, 1H), 10.25 (s, 1H)	3260 (N-H), 1705 (C=O), 1660 (C=O), 1570 (C=C), 1265 (C-O)	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₅	62.78 (62.78)	5.85 (5.85)	8.13 (8.11)	23.23 (23.33)	
33c (EtOH)								
NH 223	a) 1.7 (s, 6H), 2.1-2.7 (m, 2H), 3.2-3.65 (m, 2H), 4.5-4.9 (m, 1H), 7.6-7.9 (m, 4H)	3270 (N-H), 1700 (C=O), 1690 (C=O), 1560 (C=C)	C ₁₈ H ₁₇ N ₂ O ₅ F ₃	54.27 (54.34)	4.30 (4.41)	7.03 (6.99)	14.32 (14.25)	
33d (acetone)								

a) : CDCl₃ + 5% dmso d₆

(méthyl-1 hydrazinocarbanoyl-5 pyrrolidinylidène-2) malonate d'isopropylidène.



On additionne à 0°C 2,5 ml ($5,1 \cdot 10^{-2}$ mole) d'hydrazine monohydratée à 10 g ($3,53 \cdot 10^{-2}$ mole) d'ester en suspension dans 25 ml de méthanol. On laisse sous agitation pendant 17 heures en laissant revenir à température ambiante. La solution est filtrée et rincée au méthanol. Le rendement en produit brut est de 93%. Le solide est recristallisé dans du chlorure de méthylène, F : 210°C.

ir (nujol) ν cm^{-1} : 3320 (N-H), 1710 (C=O), 1660 (C=O), 1545 (C=C), 1260 (C-O).

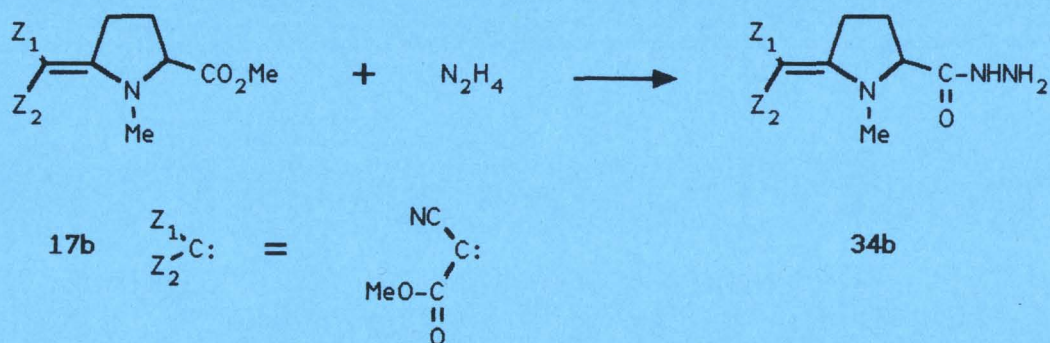
rmn (eau deutérée + une goutte de soude deutérée) δ ppm : 1,73 (s, 6H), 2-2,5 (m, 2H), 3 (s, 3H), 3,1-3,5 (m, 2H), 4,24-4,58 (m, 1H).

Anal. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$.

Calculé : C, 50,88 ; H, 6,05 ; N, 14,83 ; O, 28,24.

Trouvé : C, 50,80 ; H, 6,05 ; N, 14,83 ; O, 28,48.

(α -cyano α -méthoxycarbonyl méthylène)-5 méthyl-1 hydrazinocarbonyl-2 pyrrolidine.



Le composé 34b est préparé de la même façon; on obtient 90% de produit brut. Le solide est lavé à chaud dans un mélange éthanol/chlorure de méthylène, puis filtré, F : 228°C.

ir (nujol) ν cm^{-1} : 3260 (N-H), 2200 (C \equiv N), 1680 (C=O), 1630 (C=O), 1560 (C=C).

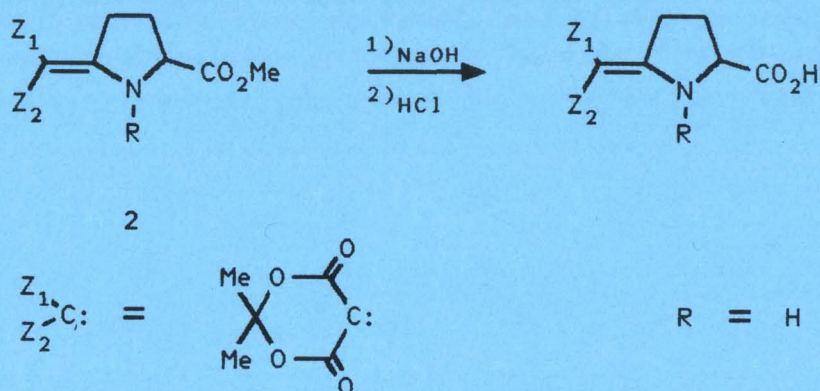
rmn (eau deutérée + une goutte de soude deutérée) δ ppm : 1,5-2,3 (m, 2H), 2,73-3,44 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,9-4,3 (m, 1H).

Anal. C₁₀H₁₄N₄O₃.

Calculé : C, 50,41 ; H, 5,92 ; N, 23,52 ; O, 20,15.

Trouvé : C, 51,11 ; H, 5,93 ; N, 22,38 ; O, 20,97.

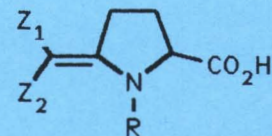
(carboxy-5 pyrrolidinylidène-2) malonate d'isopropylidène.



On mélange fortement à température ambiante une suspension de 2,7 g (10^{-2} mole) d'ester dans 40 ml d'eau à laquelle on additionne lentement 10 ml d'une solution de soude normale. Quand le sel est complètement dissout dans l'eau, on neutralise par 1 ml d'acide chlorhydrique 12 M. La formation du précipité est immédiate. L'acide formé est filtré et rincé à l'eau, le rendement est de 100% en produit brut.

Ce mode opératoire a été appliqué à d'autres esters ; les résultats et les propriétés sont présentés dans le tableau 9.

TABLEAU 9 : Caractéristiques physiques des acides 27, 35 et 36



Z ₁ , C: Z ₂ N°	R	Rdt	F (°C) (solvant)	rmn (D ₂ O +NaOD) δ (ppm)	ir (nujol) ν (cm ⁻¹)	Analyse élémentaire				
						formule	C	H	N	O
	H	≅100	192 (H ₂ O)	1.75 (s, 6H), 2-2.5 (m, 2H), 3-3.4 (m, 2H), 4.3-4.8 (m, 1H)	3450 (O-H), 3220 (N-H), 1710 (C=O), 1660 (C=O), 1560 (C=C)	C ₁₁ H ₁₃ NO ₆	51.76 (51.64)	5.13 (5.15)	5.49 (5.62)	37.61 (37.72)
	H	98	168 (H ₂ O)	1.5-2.6 (m, 2H), 2.6-3.2 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4,25 (m, 1H)	3300 (O-H), 2200 (C≡N), 1730 (C=O), 1650 (C=O), 1580 (C=C)	C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₄	51.43 (51.42)	4.80 (4.81)	13.22 (13.42)	30.45 (30.22)
	H	95	158 (H ₂ O)	1.4-2.1 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.7-3.4 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.2-4.6 (m, 1H)	3210 (N-H), 1720 (C=O), 1690 (C=O), 1585 (C=C)	C ₁₀ H ₁₃ NO ₅	52.86 (52.33)	5.76 (5.66)	6.16 (6.14)	35.21 (35.49)
	H	70	>260 (H ₂ O)	1.50-2.70 (m, 2H), 2.7-3.1 (m, 2H), 4.2-4.5 (m, 1H)	3395 (O-H), 2200 (C≡N), 1640 (C=O), 1600 (C=C), 1280 (C-O)	C ₈ H ₉ N ₃ O ₃	49.23 (49.52)	4.65 (4.81)	21.53 (21.35)	24.59 (24.66)
	Me	≅100	129 (H ₂ O)	1.70 (s, 6H), 2-2.4 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.7-3.15 (m, 2H), 4.45-4.7 (m, 1H)	3500 (O-H), 1720 (C=O), 1650 (C=O), 1570 (C=C), 1290 (C-O)	C ₁₂ H ₁₅ NO ₆ , H ₂ O	50.17 (50.43)	5.96 (5.90)	4.87 (4.90)	38.98 (38.89)
	Me	81	96 (H ₂ O)	1.5-2.5 (m, 2H), 2.5-3.4 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.1-4.5 (m, 1H)	3490 (O-H), 2200 (C≡N), 1720 (C=O), 1680 (C=O), 1560 (C=C), 1210 (O-H)	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ , H ₂ O	49.58 (49.60)	5.83 (5.81)	11.56 (11.85)	33.02 (32.93)
	H	75	93 (H ₂ O)	1.6-2.8 (m, 4H), 3.6 (s, 3H), 4.10-4.45 (m, 1H)	3360 (N-H), 1710 (C=O), 1640 (C=O), 1600 (C=C)	C ₈ H ₁₁ NO ₄	51.89 (52.07)	5.99 (5.94)	7.56 (7.58)	34.56 (34.34)

REACTIVITE DES SELS D'IMMINIUM DERIVES DES VINYLOGUES
DE L'ACIDE PYROGLUTAMIQUE

L'acide pyroglutamique est un N-acyl aminoacide ; certains composés dérivés des β-ènainoesters sont en fait des vinylogues de l'acide pyroglutamique. Il était donc intéressant de comparer certaines réactions de ces trois classes de produit.

Nous comparerons dans les chapitres VII et VIII la préparation et la réactivité des différents sels d'imminium dérivés de l'acide pyroglutamique et de ses vinylogues avec celles des aminoacides correspondants (schéma 55).

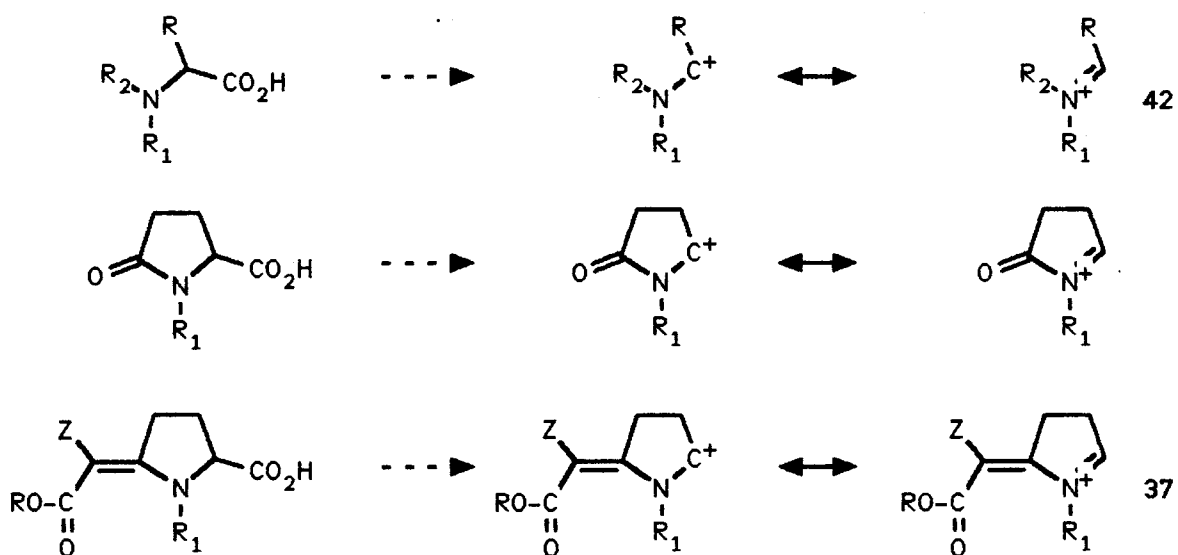


Schéma 55

CHAPITRE VII

OXYDATION ANODIQUE DES VINYLOGUES DE L'ACIDE PYROGLUTAMIQUE.

VIIA) Rappels bibliographiques.

L'oxydation anodique des acides aminés N-acylés fournit par l'intermédiaire de sels d'acylimminium des N,O- acétals [65] ou éventuellement des pyrroles [66] (schéma 56).

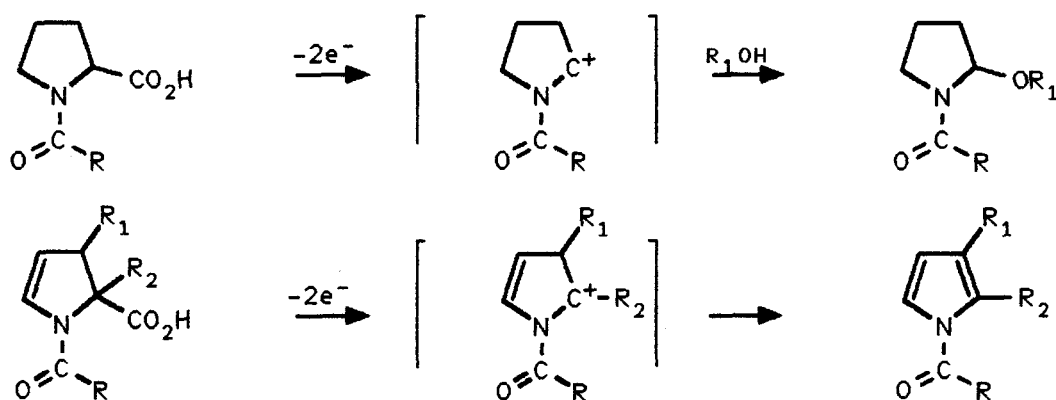


Schéma 56

L'acide pyroglutamique se comporte dans cette réaction comme un acide aminé N-acylé ; sa décarboxylation électrochimique conduit au N,O- acétal attendu (schéma 57) [65].

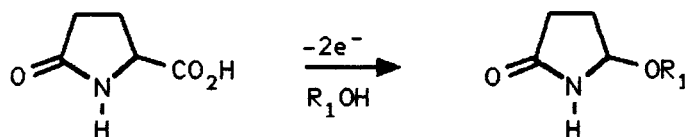


Schéma 57

Cette observation, la forte réactivité des sels d'acylimminium, et la possibilité théorique que les vinylogues d'acylimminium conduisent à des pyrroles, nous ont incité à appliquer cette réaction aux β-énaminoesters dérivés de l'acide pyroglutamique.

VIIB) Application aux β -énaminoesters.

VIIB1) Conditions opératoires.

La réaction de décarboxylation électrochimique des aminoacides est proche d'une réaction de Kolbe : elle se produit dans la vague d'oxydation du solvant, ce qui explique qu'aucune étude polarographique n'ait été publiée, à notre connaissance sur ce sujet. Nous avons réalisé cette réaction dans les conditions suivantes :

- soit dans un réacteur de 3 litres, non divisé, dans lequel plongent 25 anodes et 25 cathodes en carbone de 5 mm de diamètre, distantes de 1 cm ;

- soit dans un réacteur de 250 ml, non divisé, dans lequel plongent 5 anodes et 5 cathodes en carbone de 5 mm de diamètre, distantes de 1 cm.

L'intensité du courant imposé (entre 0,1 et 1A) est telle que le potentiel de la solution soit compris entre 5 et 10V. Deux Faradays par mole sont nécessaires. Les manipulations ont été faites sous atmosphère d'azote afin d'éviter l'oxydation par l'air des solutions. Comme électrolyte support, nous avons utilisé des quantités catalytiques de soude, de méthylate de sodium ou de sel d'ammonium quaternaire.

VIIB2) Résultats.

Les vinylogues de l'acide pyroglutamique réagissent comme ce dernier lors de la réaction de décarboxylation électrochimique ; le sel d'imminium intermédiaire 37 n'est pas isolé et réagit immédiatement avec le solvant (eau, méthanol) (schéma 58).

Les caractéristiques physiques des produits obtenus sont présentées dans les tableaux 10 et 11 (Cf paragraphe VIID).

Il faut remarquer que la réaction des sels d'acyliminium 37 avec le solvant est beaucoup plus rapide que son isomérisation en pyrrole : nous n'avons jamais observé en RMN de traces de pyrrole ni dans le mélange réactionnel brut ni dans les eaux-mères de recristallisation des produits 38 ($R_1 = H$) et 39 ($R_1 = Me$).

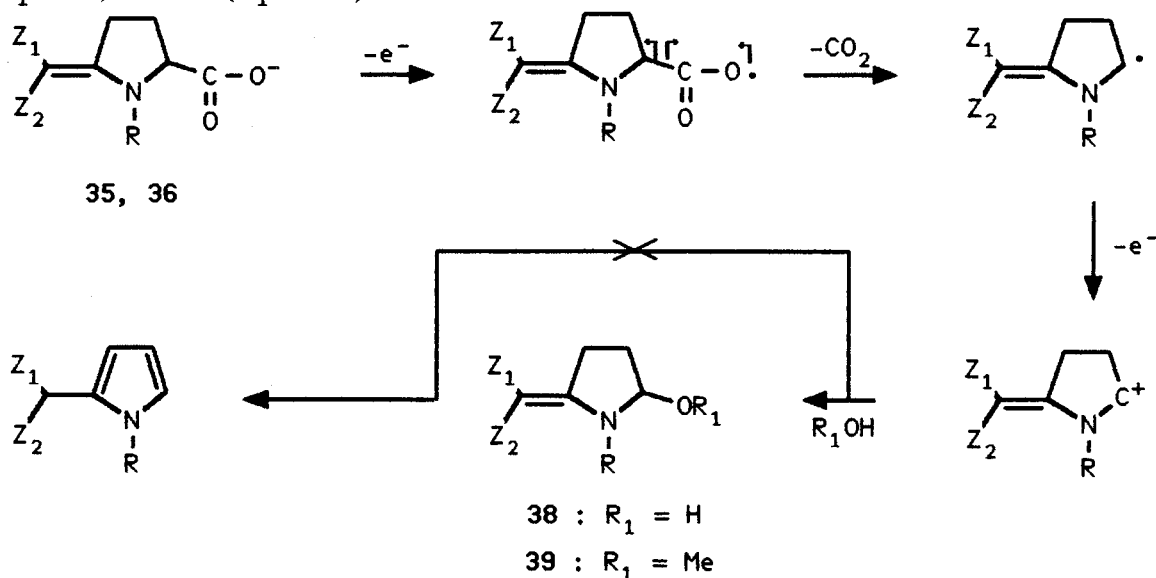
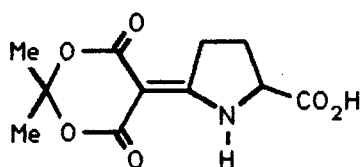


Schéma 58

La réaction de décarboxylation électrochimique des β -énaminoesters dans l'eau ou dans le méthanol est générale. Les rendements en produit brut sont quantitatifs, mais les difficultés d'isolement des composés obtenus entraînent parfois des pertes importantes.

Nous avons soumis le composé 35a à la réaction de décarboxylation électrochimique dans d'autres solvants :



35a

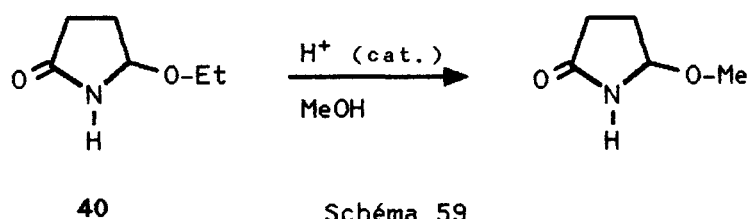
- avec l'alcool isoamylique, la réaction échoue, le seul produit isolé est le réactif initial ;

- avec l'acétonitrile (nous cherchions à réaliser une réaction analogue à celle de Ritter) : le sel d'imminium réagit avec l'eau provenant semble-t-il du solvant, et le composé 38a est le seul produit isolé avec un faible rendement.

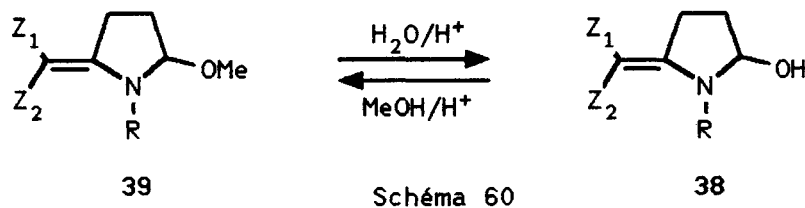
VIIC) Réactivité des N,O-acétals.

VIIC1) Réaction avec l'eau et le méthanol.

Les α -alkoxy pyrrolidinones sont des composés assez réactifs [65,67] ; par exemple, le groupement éthoxy du composé 40 est facilement échangeable avec un groupement méthoxy [65] (schéma 59).



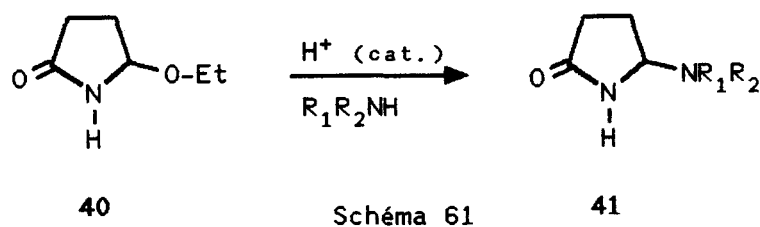
Nous avons observé le même type de réaction dans le cas des composés 38 et 39 (schéma 60).



Cette réaction est très rapide : l'échange des groupes OH ou OR est total après un quart d'heure de reflux dans l'eau ou dans le méthanol.

VIIC2) Réaction avec les amines.

La réaction de l'éthoxy-5 pyrrolidinone-2 [40] avec des amines conduit aux amino-5 pyrrolidinones-2 [41] (schéma 61).



De la même manière, l'éther **39d** réagit en milieu acide avec des amines comme l'aniline, le diméthyl-3,5 pyrrazole et la trifluorométhylaniline (schéma 62). Nous obtenons ainsi des amines dérivées de vinylogues de pyrrolidinones **41**.

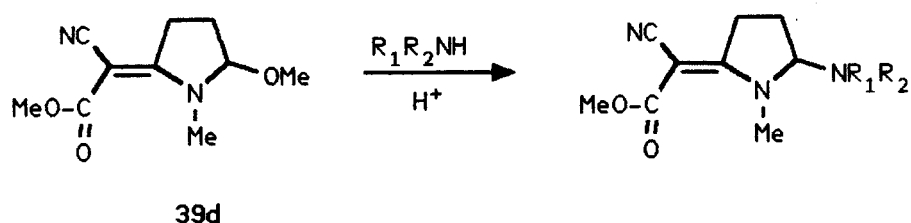


Schéma 62

La réaction des α -alkoxy pyrrolidinones avec les réactifs silylés, en présence d'un acide de Lewis est une réaction connue [68]. Nous avons pensé qu'une réaction du même type était possible entre nos composés et les amines silylées. Dans une telle réaction, une interaction entre le doublet libre de l'oxygène et l'orbitale d vide du silicium peut conduire à un état de transition cyclique, donc à une réaction moins sensible à certains facteurs comme la nucléophilie de l'amine utilisée ou son encombrement stérique.

Nous avons vérifié que cette réaction se produisait effectivement dans le cas suivant (schéma 63).

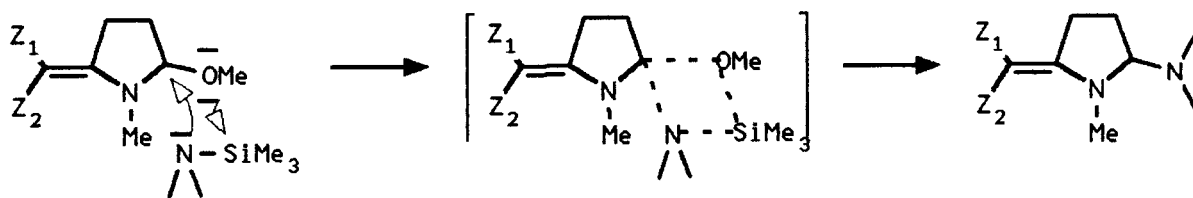
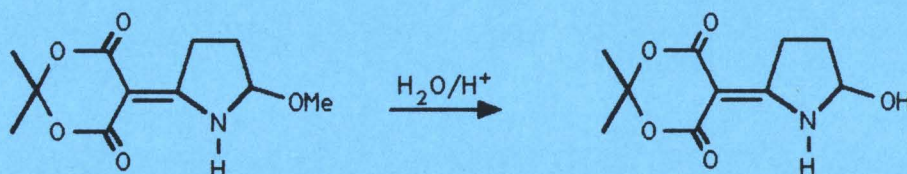


Schéma 63

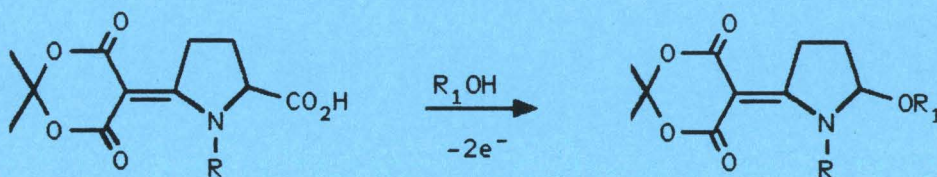
VIID) Partie expérimentale.

(hydroxy-5 pyrrolidinylidène-2) malonate d'isopropylidène.



On porte à reflux pendant 15 minutes 50 ml d'eau contenant 2,2 g (9.10⁻³ mole) d'éther en présence de 5 gouttes d'acide chlorhydrique concentré. L'alcool final précipite après refroidissement. On obtient 1,5 g de solide soit un rendement de 72%. Les propriétés physiques sont décrites dans le tableau 10.

(méthyl-1 hydroxy-5 pyrrolidinilydène-2) malonate d'isopropylidène.

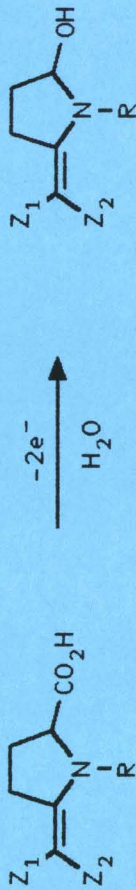


R = Me, R₁ = H

Dans un réacteur de 3 litres, non divisé, dans lequel plongent 25 anodes et 25 cathodes en carbone, de 5mm de diamètre, distantes de 1 cm, on introduit 50 g (0,186 mole) d'acide, 0,3 g de soude et 1,5 litre d'eau ; la solution est placée sous atmosphère d'azote et sous agitation magnétique. On électrolyse à 600 mA (potentiel initial : 5,1 V, potentiel final : 5,3 V) pendant 17 h 30 (1,05 fois la quantité de courant théorique). On neutralise par 3 ml d'acide chlorhydrique concentré et filtre les sels minéraux. On évapore le solvant et obtient 75% de produit brut recristallisé dans l'acétonitrile. Les propriétés physiques sont présentées dans le tableau 10.

TABLEAU 10

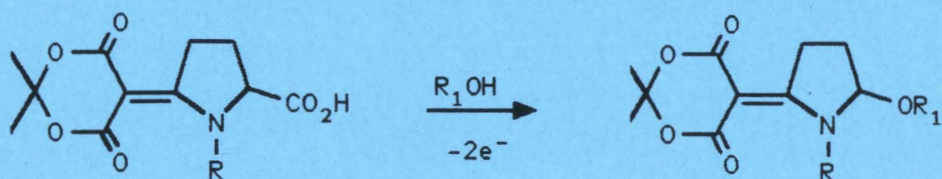
Caractéristiques physiques des alcools 38



Z ₁ : C: Z ₂	R	F (°C)	Rdt (solvant)	rmn (CDCl ₃) δ (ppm)	ir (nujol) ν (cm ⁻¹)	Analyse élémentaire				
						formule	C	H	N	O
 38a	H	189	(H ₂ O)	1.69 (s, 6H), 1.9-2.5 (m, 2H), 3.2-3.6 (m, 2H), 5.60-5.87 (m, 1H), 10.4 (m, 1H)	3240 (N-H), 1660 (C=O), 1570 (C=C), 1270 (C-O)	C ₁₀ H ₁₃ N ₂ O ₅	52.86	5.76	6.16	35.21
 38b	H	162	(MeCN)	a) 1.4-2.5 (m, 2H), 2.6-3.2 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 5.73 (m, 1H)	3400 (O-H), 3300 (N-H), 2200 (C≡N), 1670 (C=O), 1610 (C=C)	C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₃	52.74	5.53	15.37	26.35
 38c	Me	110	(H ₂ O)	1.5-2.6 (m, 2H), 1.9-3.5 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.7 (s, 1H), 4.9-5.4 (m, 1H)	3320 (O-H), 3310 (O-H), 2200 (C≡N), 1710 (C=O), 1570 (C=C), 1220 (C-O)	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₃	55.09	6.16	14.27	24.46

a) : D₂O

(méthoxy-5 pyrrolidinylidène-2) malonate d'isopropylidène.

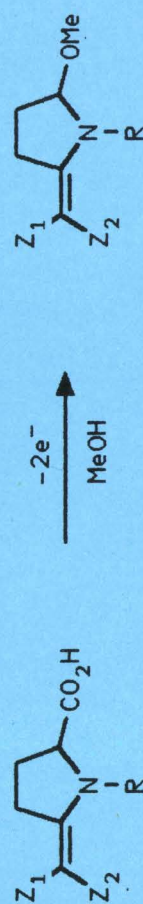


R = H, R₁ = Me.

Dans un réacteur de conception identique au précédent, on effectue la décarboxylation électrochimique de 50 g (0,196 mole) d'acide dans 1,5 litre de méthanol contenant 5 g d'une solution à 30% de méthylate de sodium. La solution est placée sous atmosphère d'azote et sous agitation magnétique. La réaction est arrêtée quand 1,05 fois la quantité théorique de courant est passée. Après évaporation du solvant, on obtient 62% de rendement en produit. Les propriétés physiques sont présentées dans le tableau 11.

TABLEAU 11

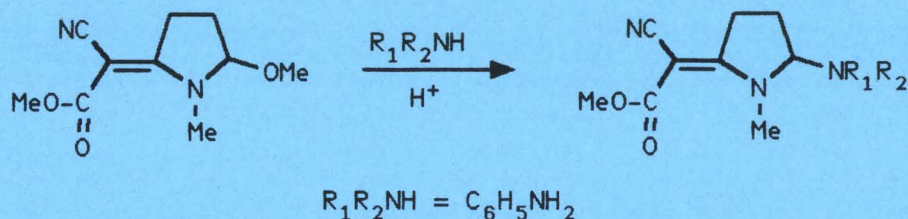
Caractéristiques physiques des éthers 39



Z ₁ C: Z ₂	R	F (°C) (solvant)	rnm (CDCl ₃) δ (ppm)	ir (nujol) ν (cm ⁻¹)	Analyse élémentaire				
					formule	C	H	N	O
	H	62	1.76 (s, 6H), 2-2.4 (m, 2H), 3.2-3.5 (m, 5H), 5.05-5.25 (m, 1H)	3240 (N-H), 1670 (C=O), 1560 (C=C), 1270 (C-O)	C ₁₁ H ₁₅ NO ₅	54.76	6.27	5.80	33.16
39a		126 (MeCN)				(54.20)	(6.29)	(5.76)	(33.06)
	H	72	1.9-2.4 (m, 2H), 2.7-3.2 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 5.1 (m, 1H)	3300 (N-H), 2200 (C≡N), 1720 (C=O), 1600 (C=C), 1210 (C-O)	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₃	55.09	6.16	14.27	24.46
39b		(MeCOMe)				(55.09)	(6.15)	(14.16)	(24.83)
	H	43	1.85-2.23 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.96-3.40 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.75- 5.22 (m, 1H), 8.7-9.3 (m, 1H)	3220 (N-H), 1700 (C=O), 1600 (C=C), 1220 (C-O)	C ₁₀ H ₁₅ NO ₄	56.33	7.09	6.57	30.01
39c		68 (CH ₂ Cl ₂)				(56.34)	(7.13)	(6.54)	(30.05)
	Me	67	1.8-2.3 (m, 2H), 3-3.5 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.80-5.05 (m, 1H)	2200 (C≡N), 1690 (C=O), 1570 (C=C), 1220 (C-O)	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₃	57.13	6.71	13.22	22.83
39d		88 (ether/ CH ₂ Cl ₂)				(57.26)	(6.72)	(13.34)	(23.02)

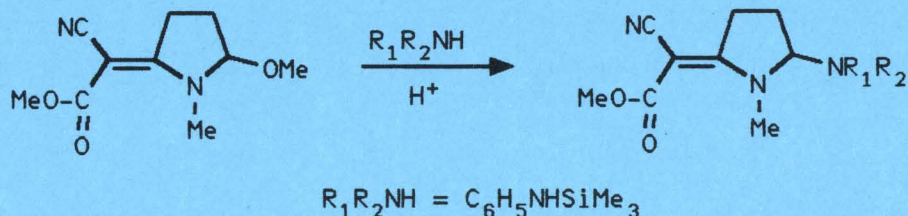
[(α -cyano α -méthoxycarbonyl méthylène)-5 méthyl-1 pyrrolidiny]-2] aniline.

1) A partir de l'aniline.



On porte à reflux pendant 5 heures une solution de 2 g (10^{-2} mole) d'alcool dans 5 ml de chlorure de méthylène contenant 3 gouttes d'acide chlorhydrique concentré et 0,9 g (10^{-2} mole) d'aniline. A la fin de la réaction, on ajoute de l'eau et extrait au chlorure de méthylène ; la phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée. On obtient 63% d'amine.

2) A partir d'aniline silylée.



On mélange à température ambiante 2,1 g (10^{-2} mole) d'éther et 1,8 g ($1,09 \cdot 10^{-2}$ mole) d'aniline silylée en présence d'acide triflique. La réaction est exothermique. Le précipité formé est filtré, lavé par un mélange éther/chlorure de méthylène. On obtient un rendement de 94% en amine que l'on recristallise dans du chlorure de méthylène, F : $150^\circ C$.

ir (nujol) ν cm^{-1} : 3320 (N-H), 2200 (C \equiv N), 1690 (C=O), 1560 (C=C).

rmn (chloroforme deutéré) δ ppm : 1,4-2,5 (m, 2H), 2,89-3,5(m, 5H), 3,7 (s, 3H), 3,93-4,38 (m, 1H : N-H), 4,85-5,52(m, 1H), 6,32-7,6 (m, 5H).

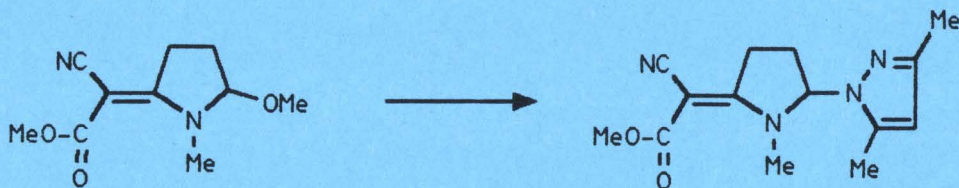
Anal. $C_{15}H_{17}N_3O_2$.

Calculé : C, 66,40 ; H, 6,31 ; N, 15,48 ; O, 11,55.

Trouvé : C, 66,37 ; H, 6,25 ; N, 14,78 ; O, 11,46.

Le même opératoire a été utilisé pour la préparation des 2 produits suivants :

[(α -cyano α -méthoxycarbonyl méthylène)-5 méthyl-1 pyrrolidinyl-2]-1 diméthyl-3,5 pyrrazole.



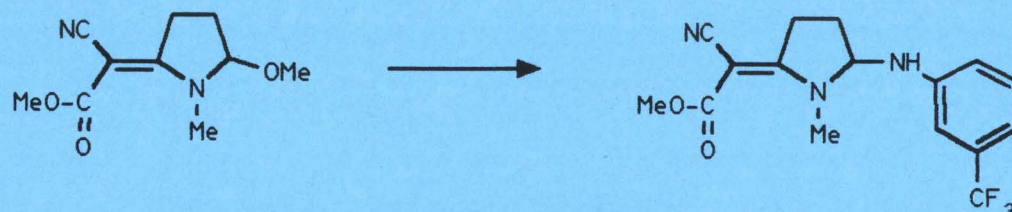
rendement = 80%, F : 154°C.

ir (nujol) ν cm^{-1} : 2200 (C \equiv N), 1700 (C=O), 1560 (C=C), 1270 (C-O).

rmn (chloroforme deutéré) δ ppm : 2,25 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,3-2,7 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,75-3,78 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 5,55-5,85 (m, 2H).

Anal. en cours.

[(α -cyano α -méthoxycarbonyl méthylène)-5 méthyl-1 pyrrolidinyl-2]-1 trifluorométhyl-3 aniline.



On mélange pendant 5 minutes, à température ambiante, 3 g ($14,3 \cdot 10^{-3}$ mole) d'éther et 3,3 g ($14,3 \cdot 10^{-3}$ mole) d'amine silylée dans 2 ml de chlorure de méthylène. On additionne 0,1 ml d'acide triflique. Une réaction exothermique se déclenche. Le méthanol silylé est évaporé, du chlorure de méthylène est ajouté, le précipité est filtré puis recristallisé dans le méthanol. Ce produit est insoluble dans les solvants deutérés courants ; F = 189°C (méthanol).

ir (nujol) $\delta \text{ cm}^{-1}$: 3700, 3430, 3000-3300, 2640, 1680, 1650, 1620, 1590, 1540, 1490, (absence du groupement $\text{C}\equiv\text{N}$).

Anal. en cours.

En contrôlant la température du mélange à l'aide d'un bain-marie à 15°C et en additionnant très lentement l'acide triflique, le produit attendu est obtenu sous forme d'un précipité blanc ; le rendement est de 49% après recristallisation dans le méthanol ; F = 85°C (méthanol).

ir (nujol) $\nu \text{ cm}^{-1}$: 3120 (N-H), 2200 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1650 (C=O), 1620 (C=C).

rmn (chloroforme deutéré) $\delta \text{ ppm}$: 1,6-2,7 (m, 2H), 2,7-3,5 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,4-5,0 (m, 1H, N-H), 5-5,55 (m, 1H), 6,6-7,5 (m, 4H).

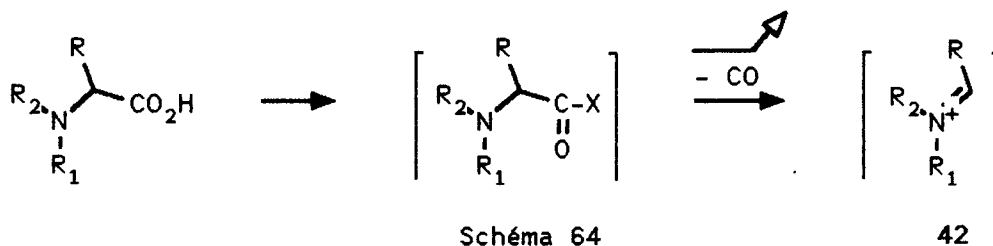
CHAPITRE VIII

REACTIVITE DES SELS D'IMMINIUM AVEC LES AROMATIQUES

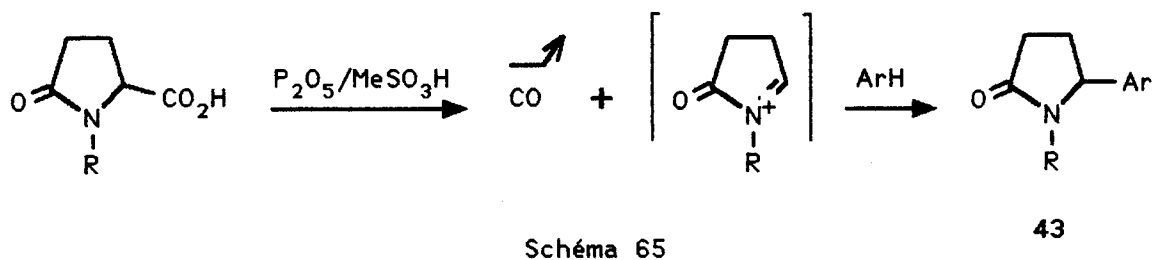
VIIIA) Cas de l'acide pyroglutamique

Nous avons étudié la réactivité du sel d'acyliminium provenant de l'acide pyroglutamique, avec les composés aromatiques ou hétérocycliques. Les résultats expérimentaux sont présentés dans un article inclus en annexe II [69]. Nous résumons ici ce travail :

La décomposition des formes activées des monoacides en sels d'imminium 42 est une réaction connue [70] (schéma 64).



Le chauffage de l'acide pyroglutamique en présence d'un mélange P₂O₅/MeSO₃H conduit à un dégagement de monoxyde de carbone ; le composé aromatique ou hétérocyclique présent dans le milieu réagit avec le sel d'imminium intermédiaire (schéma 65).



Les aryl-5 pyrrolidones-2 (43), composés psychotropes potentiels [71-73] (Cf chapitre IX), sont ainsi obtenus avec des rendements satisfaisants. La N-méthylbenzoxazolone est l'un des composés aromatiques utilisés (schéma 66).

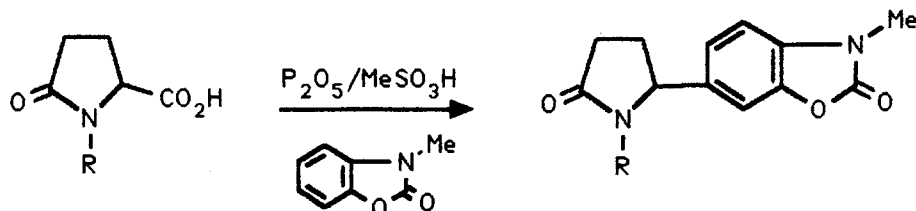
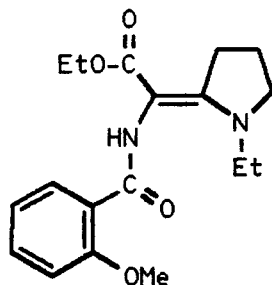


Schéma 66

VIII B) Application aux vinylogues de l'acide pyroglutamique.

Les propriétés psychotropes de certains aryl-5 pyrrolidones-2 (43) pourraient être renforcées par un pharmacophore tel que la N-méthylbenzoxazolone. D'autre part, certains β-énaminoesters 44 présentent aussi des propriétés psychotropes [11a].



44

Il était donc intéressant d'essayer de coupler ces différentes structures, en étendant la réaction décrite dans le schéma 65 aux vinylogues de l'acide pyroglutamique (schéma 67).

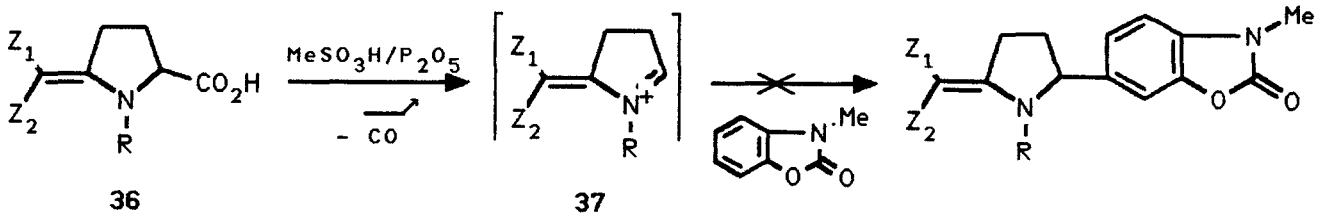


Schéma 67

Dans cette réaction, on observe le dégagement du monoxyde de carbone, mais après traitement du mélange réactionnel, le seul produit isolé est de la N-méthylbenzoxazolone, accompagnée de nombreuses résines colorées.

La synthèse des pyrroles 45 à partir de l'éther 39 en milieu acide a été étudiée au laboratoire [9] (schéma 68).

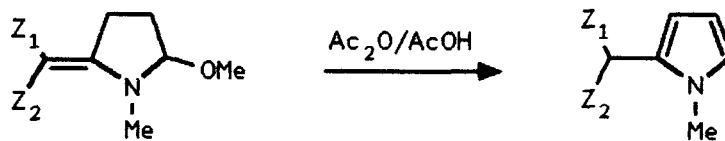
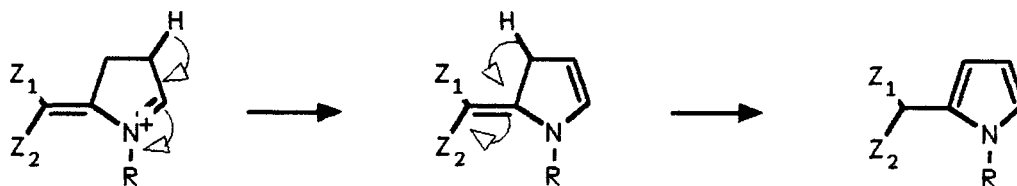


Schéma 68

45

Nous pensons que les conditions opératoires de la réaction de décarboxylation ($\text{MeSO}_3\text{H/P}_2\text{O}_5$, 80°C) sont telles que le sel d'imminium 37 s'est transformé en pyrrole, qui s'est ensuite polymérisé (schéma 69).

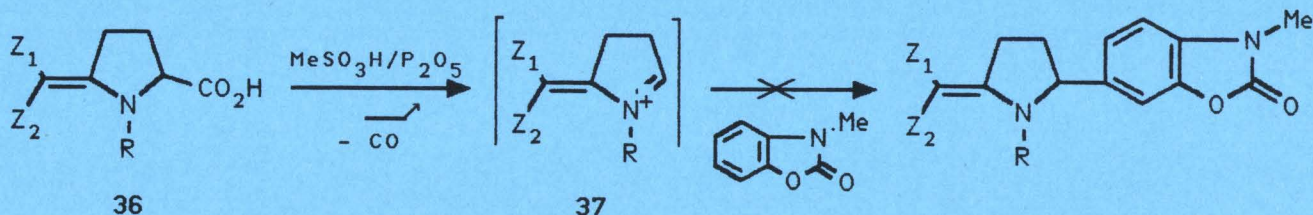


37

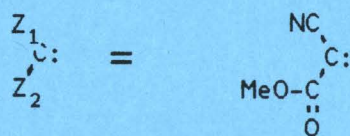
Schéma 69

45

VIII) Partie expérimentale.

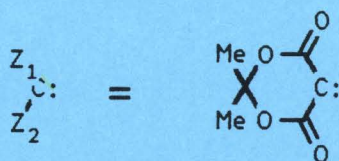


[(α-cyano α-méthoxycarbonyl méthylène)-5 méthyl-1 pyrrolidinyl-2]-6 méthyl-1 benzoxazolinone-2.



On mélange pendant 1 heure à 120°C 1 g (4,4.10⁻³ mole) d'acide, 0,6 g (4.10⁻³ mole) de N-méthyl benzoxazolinone et 11 g de mélange P₂O₅/MeSO₃H (1/10). La solution se colore très rapidement. Après refroidissement, on ajoute lentement 20 ml d'eau. On extrait les produits organiques par du chlorure de méthylène ; la phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée. Le résidu est identifié à la N-méthyl benzoxazolinone.

[(méthyl-1 benzoxazolinone-2 yl-6)-5 pyrrolidinyl-2] malonate d'isopropylidène.

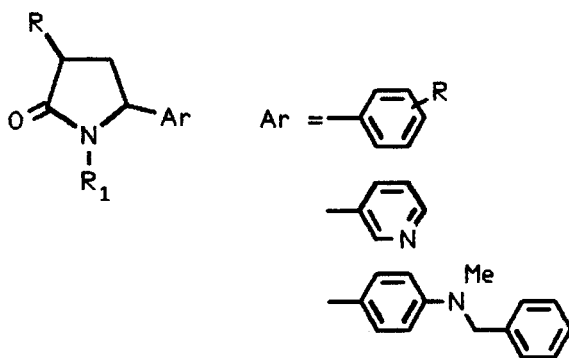


De la même façon, nous avons essayé de préparer le dérivé de l'acide de Meldrum mais n'avons pu obtenir le produit attendu.

CHAPITRE IX

NOUVELLE SYNTHÈSE D'OXADIAZOLES ; APPLICATION AUX LACTAMES ET A LEURS VINYLOGUES.

Certains aryl-5 pyrrolidinones-2 (43) présentent des propriétés psychotropes [71-73].



Les oxadiazoles-1,3,4 sont des cycles isostères des groupes aryls précédents, et donc susceptibles de modifier une telle activité; le laboratoire a déjà synthétisé des composés de ce type [74]. Pour les mêmes raisons que précédemment (Cf chapitre VIII), nous avons synthétisé des oxadiazoles dérivés des vinylogues de l'acide pyroglutamique.

IXA) Synthèse des oxadiazoles-1,3,4.

Nous avons mis au point une nouvelle cyclisation de diacylhydrazines disilylées conduisant à des oxadiazoles-1,3,4. Les résultats expérimentaux sont résumés dans un article inclus en annexe III [75]. Nous présentons ici un résumé de ce travail.

IXB) Application aux vinylogues de la pyrrolidinone-2.

La méthode de cyclisation présentée dans les pages précédentes est une méthode douce ; on peut donc l'appliquer aux vinylogues sans risquer de réactions secondaires au niveau de la double liaison.

IXB1) Préparation des diacylhydrazines.

Les diacylhydrazines 46 sont obtenues avec de bons rendements par la réaction classique de l'anhydride acétique sur les hydrazides 34 décrits au chapitre VI (schéma 72).

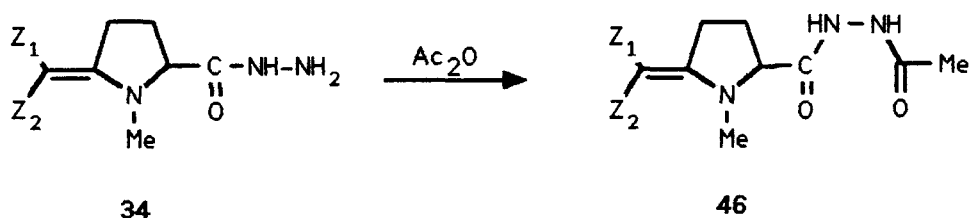


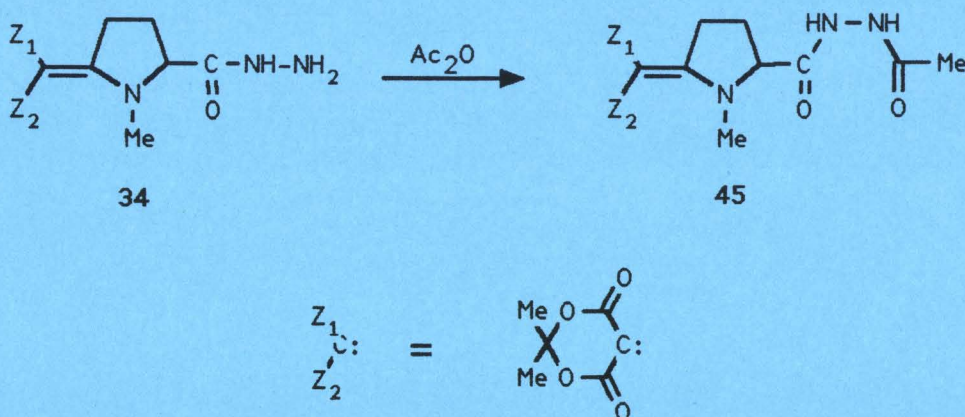
Schéma 72

IXB2) Préparation des oxadiazoles.

La réaction des diacylhydrazines 46 avec l'hexaméthylidisilazane, en présence d'ions fluorures, fournit les oxadiazoles-1,3,4 (47) correspondants avec de très bons rendements (schéma 73).

IXC) Partie expérimentale.

(méthyl-1 acétylhydrazinocarbonyl-5 pyrrolidinylidène-2) malonate d'isopropylidène.



On refroidit à 0°C 7,7 ml ($8,2 \cdot 10^{-2}$ mole) d'anhydride acétique dans 20 ml de chlorure de méthylène. On ajoute par fractions 7 g ($2,4 \cdot 10^{-2}$ mole) d'hydrazide. Après la fin de l'addition, on laisse revenir à température ambiante et garde l'agitation pendant 24 heures. On filtre, rince à l'éther, et laisse sécher à l'air libre pendant une semaine. On obtient un rendement de 90% en diacylhydrazine recristallisable dans le méthanol, $F > 260^\circ\text{C}$.

ir (nujol) ν cm^{-1} : 3220 (N-H), 1670 (C=O), 1610 (C=O), 1580 (C=C), 1260 (C-O).

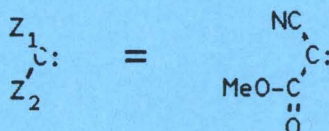
rmn (eau deutérée + une goutte de soude deutérée) δ ppm : 1,73 (s, 6H), 2,01 (s, 3H), 1,88-2,33 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,87-3,70 (m, 2H), 4,10-4,33 (m, 1H).

Anal. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$.

Calculé : C, 51,69 ; H, 5,88 ; N, 12,92 ; O, 29,51.

Trouvé : C, 51,41 ; H, 6,05 ; N, 12,73 ; O, 29,72.

(α -cyano α -méthoxycarbonyl méthylène)-5 méthyl-1 acétylhydrazinocarbonyl-2 pyrrolidine.



On utilise le même mode opératoire décrit ci-dessus pour préparer le composé **46b**. Le rendement en produit brut est de 91%. Le solide est recristallisé dans le méthanol, F : 244°C.

ir (nujol) ν cm^{-1} : 3290 (N-H), 2200 (C \equiv N), 1690 (C=O), 1610 (C=O), 1560 (C=C).

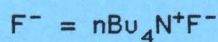
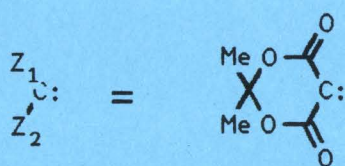
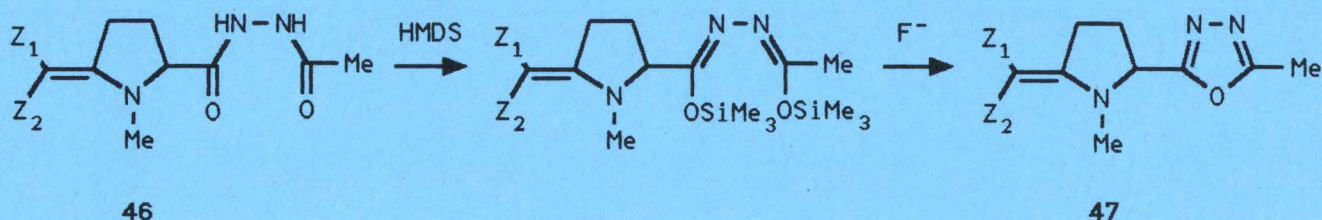
rmn (eau deutérée + une goutte de soude deutérée) δ ppm : 1,27-2,27 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 2,74-3,40 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,14-4,4 (m, 1H).

Anal. C₁₂H₁₆N₄O₄.

Calculé : C, 51,42 ; H, 5,75 ; N, 19,99 ; O, 22,83.

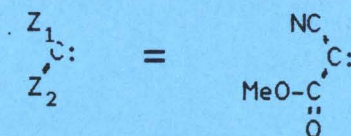
Trouvé : C, 51,32 ; H, 5,90 ; N, 19,76 ; O, 22,91.

[méthyl-1(méthyl-2 oxadiazole-1,3,4 yl-5)-5 pyrrolidinyl-2] malonate
d'isopropylidène.



5 g ($1,54 \cdot 10^{-2}$ mole) de diacylhydrazine sont portés à reflux dans 10 ml ($4,75 \cdot 10^{-2}$ mole) d'hexaméthylsilazane en présence de 0,2 ml d'une solution molaire de fluorure de tétrabutylammonium dans le THF. Après deux jours d'agitation à reflux, on ajoute du méthanol pour hydrolyser l'excès d'hexaméthylsilazane. On remplace l'hexaméthylsiloxane formé par du chlorure de méthylène pour faire précipiter la diacylhydrazine restante. Après filtration, le solvant est évaporé ; on obtient 65% d'oxadiazole brut que l'on ne parvient pas à recristalliser.

[(α -cyano α -méthoxycarbonyl méthylène)-5 méthyl-1 pyrrolidinyl-2]-2
méthyl-5 oxadiazole-1,3,4.



5 g ($1,8 \cdot 10^{-2}$ mole) de diacylhydrazine subissent les traitements décrits précédemment. Le résidu brut est mis en solution dans du chlorure de méthylène pour faire précipiter la diacylhydrazine restante. On obtient 75% d'oxadiazole brut recristallisé dans un mélange éther/chlorure de méthylène. Le rendement de recristallisation est de 71%, F : 82°C.

ir (nujol) ν cm^{-1} : 2200 (C \equiv N), 1700 (C=O), 1560 (C=C).

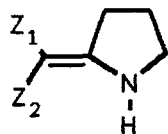
rmn (acétone deutérée) δ ppm : 2,20-2,65 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 3,24-3,58 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 5,16-5,47 (m, 1H).

Anal. : en cours.

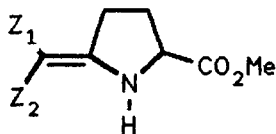
CONCLUSION

Nous avons étudié la synthèse des β -énamoesters 2, dérivés du pyroglutamate de méthyle 3b, et avons comparé :

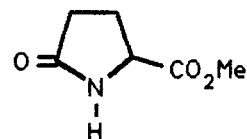
- la réactivité des composés 2 à celle de l'ester 3b,
- la réactivité des composés 2 à celle des β -énamoesters 1, dérivés de la pyrrolidone.



1



2



3b

La plupart des produits que nous avons étudiés sont des composés nouveaux ; cette étude nous a permis de mettre au point de nouvelles méthodes de synthèse telles que des N-alkylations de β -énamoesters en condition de transfert de phase, des réactions de décarboxylation électrochimique conduisant à des vinylogues de N-acyl N,O-acetals ou des hétérocyclisations d'intermédiaires silylés en oxadiazoles-1,3,4.

Un certain nombre des méthodes mises au point semblent généralisables à d'autres composés, et pourraient être utilisées dans d'autres domaines de la chimie hétérocyclique.

BIBLIOGRAPHIE.

- 1 S. Daniskefsky, J. Etheredge,
J. Org. Chem., **39**, 3430 (1974).
- 2 H. W. Pinnick, Y. H. Chang,
J. Org. Chem., **43**, 4662 (1978).
- 3 Y. Yamada, K. Hatano, M. Matsui,
Agr. Biol. Chem., **34**, 1536 (1970).
- 4 A. S. Howard, G. C. Gerrans, J-P Michael,
J. org. Chem., **45**, 1713 (1980).
- 5 M. Haddad, J-P Célérier, G. Lhommet,
Heterocycles, **26**, 2335 (1987).
- 6 M. D. Bachi, R. Breiman, H. Meshulam,
J. Org. Chem., **48**, 1439 (1983).
- 7 T. Nagasaka, A. Tsukada, F. Hamaguchi,
Heterocycles, **24**, 2015 (1986).
- 8 H. Fritschi, V. Leutenegger, A. Pfaltz,
Angew Chem., **98**, 1028 (1986).
- 9 B. Rigo, D. Fasseur,
Brevet Français , N° dépôt 8910620 (1989).
- 10 J. L. Huppatz, J. N. Philipps, B. M. Rattigam,
Agr. Biol. Chem., **45**, 2769 (1986).
- 11a Teikoku Chemical Industry Co.,
Ltd Japan 8002649 (1980) ; *Chem. Abst.*, **93**, 71453k (1980).
b V. J. Lee, P. F. Fabio, M. F. Reich,
12th International Congress of Heterocyclic Chemistry, Israel
(Août 1989), Communication par affiche (A 54).
- 12 S. Peterson, E. Tietze,
Chem. Ber., **90**, 909 (1957).
- 13 A. Etienne, Y. Correia,
Bull. Soc. Fr., 3704 (1969).
- 14 A. E. Wick, P. A. Bartlett, D. Dolphin,
Helv. Chim. Acta, **54**, 513 (1971).
- 15 A. W. Chapman,
J. Chem. Soc., 569 (1929).

- 16 R. E. Benson, T. L. Cairns,
J. Am. Chem. Soc., **70**, 2115 (1948).
- 17 S. Kano, T. Yokomatsu, S. Hibino, K. Imamura, S. Shibuya,
Heterocycles, **6**, 1319 (1977).
- 18 J. W. Ralls, C. A. Elliger,
Chem. Ind (London), **20** (1961).
- 19 T. Fuji, S. Yoshifuji, K. Yamada,
Chem. Pharm. Bull., **26**, 2071 (1978).
- 20 T. Fuji, M. Ohba, T. Tachinami, H. Miyajima, M. Koch, E. Seguin,
Heterocycles, **24**, 1215 (1986).
- 21a N. M. Kolocouris,
Thèse d'Etat, Université des sciences et Techniques de Lille,
N° 247 (1971).
b N. M. Kolocouris,
Bull. Soc. Chim. Fr., 1053 (1973).
- 22 R. G. Glushkov, V. G. Granik, V. A. Volskova, V. A. Chernov,
S. M. Minakova,
Pharm. Chem. J., 688 (1973).
- 23 M. Lee, J. W. Lown,
J. Org. Chem., **52**, 5717 (1987).
- 24 K. Drauz, A. Kleeman, J. Martens, P. Scherberich, F. Effenberger,
J. Org. Chem., **51**, 3494 (1986).
- 25 H. Bredereck, K. Bredereck,
Ber., 2278 (1961).
- 26 G. Dannhardt,
Arch. Pharm. (Weinheim), **311**, 294 (1978).
- 27 F. Bohlmann, N. Ottawa,
Chem. Abst., **52**, 10880 (1958).
- 28 V. A. Azimov, V. G. Granik, R. G. Glushkov, L. N. Yakhontov,
Chem. Heterocyclic Comp., 289 (1978).
- 29 Z. I. Horii, K. Morikawa, I. Ninomiya,
Chem. Pharm. Bull., **17**, 2230 (1969).
- 30 T. Kametani, K. Takahashi, M. Ihara, K. Fukumoto,
Heterocycles, **3**, 691 (1975).
- 31 Sendai Heterocyclic Chemical Research Foundation,
Japan Kokai 7733.696 (1977) ;
Chem. Abst., **87**, 53071b (1977).

- 32 P. Brunerie, J-P. Célérier, H. Petit, G. Lhommet,
J. Heterocyclic Chem., 23, 1183 (1986).
- 33 G. Lhommet, M-G. Richaud, P. Maitte,
J. Heterocyclic Chem., 19, 431 (1982).
- 34a P. Singh, M. S. Batra, H. Singh,
Synthetic Comm., 14 (6), 533 (1984).
b H. Singh, M. S. Batra, P. Singh,
Indian J. Chem., 23B, 1176 (1984).
- 35 M. Roth, P. Dubs, E. Götschi, A. Eschenmoser,
Helv. Chim. Acta, 54, 710 (1971).
- 36 B. Rigo,
Thèse d'Etat, Université des Sciences et Techniques de Lille,
N° 617 (1984).
- 37 D. Davidson, S. A. Bernhard,
J. Am. Chem. Soc., 70, 3426 (1948).
- 38 J-P. Célérier, E. Deloisy, G. Lhommet, P. Maitte,
J. Org. Chem., 44, 3089 (1979).
- 39 J-P. Célérier, E. Deloisy-Marchalant, G. Lhommet, P. Maitte,
Organic Syntheses, 67, 170 (1988).
- 40 J-P. Célérier, M-G. Richaud, G. Lhommet,
Tetrahedron Lett., 22, 963 (1981).
- 41 J-P. Célérier, E. Deloisy, P. Kapron, G. Lhommet, P. Maitte,
Synthesis, 130 (1981).
- 42 R. G. Glushkov, V. G. Granik,
Adv. Heterocyclic Chem., 12, 185 (1970) (p.202).
- 43 Y. Shvo, H. Shanan-Atidi,
J. Am. Chem. Soc., 91, 6683 (1969).
- 44 H. Brederbeck, F. Effenberger, H. P. Beyerlin,
Ber., 3081 (1964).
- 45 A. S. Howard, G. C. Gerrans, C. A. Meerholz,
Tetrahedron Lett., 21 (14), 1973 (1980).
- 46 M. M. Gugelchuk, D. J. Hart, Y. M. Tsai,
J. Org. Chem., 46, 3671 (1981).
- 47 H. McNab,
Chem. Soc. Reviews, 7, 345 (1978).

- 48a B. Rigo, D. Fasseur, P. Cauliez, D. Couturier,
Tetrahedron Lett., **30**, 3073 (1989).
b 48a : références 6 et 7.
- 49a J. V. Greenhill,
Chem. Soc. Review, **16**, 277 (1977).
b B. Rigo, S. Jabre, F. Maliar, D. Couturier,
Synthetic Commun., **15** (6), 473 (1985).
- 50 J-C. Pomet, H. Dhimane, J. Chuche, J-P. Célérier,
M. Haddad, G. Lhommet,
J. Org. Chem., **53**, 5680 (1988).
- 51 M. Philoche-Levisalles, C. Bois, J-P. Célérier, G. Lhommet,
J. Heterocyclic Chem., **19**, 481 (1982).
- 52a E. H. Bahaji, B. Refouvelet, J. Couquelet, P. Tronche,
C. R. Acad. Sc. Paris, **303**, II (6), 455 (1986).
b T. Nagasaka, H. Inoue, F. Hamaguchi,
Heterocycles, **20**, 1099 (1983).
- 53 T. Yamazaki, K. Matoba, S. Imoto, M. Terashima,
Chem. Pharm.Bull., **24** (12), 3011 (1976).
- 54 M. Fedorynski, K. Wojcieckowski, Z. Mataez, M. Makosza,
J.Org. Chem., **43** (24), 4682 (1978).
- 55 E. Dehmlov, R. Thieser, H. A. Zahalka, Y. Sasson,
Tetrahedron Lett., 297 (1985).
- 56a A. Koziara, S. Zawadski, A. Zwierzak,
Synthesis, **7**, 527 (1979).
b T. Gajda, A. Koziara, S. Zawerdski, A. Zwierzak,
Synthesis, **7**, 549 (1979).
- 57a W. Weber, G. W. Gokel,
Phase transfer catalysis in organic synthesis,
Springer-Verlag ed., New-York, N.Y., (1977) p.14.
b G. Bram, A. Loupy, J. Sansoulet,
Isr. J. Chem, **26**, 291 (1985).
- 58 M. S. Climent, J-M. Marinas, Z. Mouloungui, Y. Le Bigot,
M. Delmas, A. Gaset, J-V. Sinistera,
J. Org. Chem., **54**, 3695 (1989).
- 59 J-P. Célérier, E. Deloisy-Marchalant, G. Lhommet,
J. Heterocyclic Chem., **21**, 1633 (1984).
- 60 D. Bacos, J-J. Basselier, J-P. Célérier, J-L. Clément,
D.Davoust, P. Escoubes, C. Lange, G. Lhommet,
Brevet français n°86 16744 (1986).

- 61 P. Brunerie, J-P. Célérier, M. Huché, G. Lhomme, *Synthesis*, 735 (1985).
- 62 B. Rigo, C. Lespagnol, M. Pauly, *J. Heterocyclic Chem.*, 25, 59 (1988).
- 63 E. W. Colvin, *Chem. Soc. Reviews*, 7, 15 (1978).
- 64 B. Rigo, D. Fasseur, P. Cauliez, D. Couturier, *Synthetic Comm.*, 19 (13 et 14), 2321 (1989).
- 65 T. Iwasaki, H. Horikawa, K. Matsumoto, M. Miyoshi, *J. Org. Chem.*, 44 (9), 1552 (1979).
- 66a H. Horikawa, T. Iwasaki, K. Matsumoto, M. Miyoshi, *J. Org. Chem.*, 43 (2), 335 (1978).
b H. Horikawa, T. Iwasaki, K. Matsumoto, M. Miyoshi, *Tetrahedron Lett.*, 3, 191 (1976).
- 67 M. Y. Kim, J. E. Starrett, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, 46, 5383 (1981).
- 68a T. Shono, Y. Matsumura, K. Uchida, H. Kobayashi, *J. Org. Chem.*, 50, 3243 (1985).
b G. A. Kraus, K. Neunschwander, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (2), 134 (1982).
- 69 B. Rigo, D. Fasseur, N. Cherepy, D. Couturier, *Tetrahedron Lett.*, accepté pour publication (1989).
- 70 H. Rapoport, *Lect. Heterocyclic Chem.*, V S47 (1978).
- 71 UCB, S. A., Ger. Offen., 2.136.571 (1972).
- 72 D. Lednicker, L. A. Mitscher, *The organic chemistry of drug design synthesis*, 1, John Wiley and Sons ed. New-York, N.Y., (1977) p.235.
- 73a V. Bocchi, G. P. Gardini, M. Pinza, *Farmaco*, Ed. Sci., 26, 429 (1971).
b V. Bocchi et col., *Tetrahedron Lett.*, 8, 683 (1971).
- 74 B. Rigo, D. Couturier, *J. Heterocyclic Chem.*, 23, 253 (1986).
- 75 B. Rigo, D. Fasseur, P. Cauliez, D. Couturier, *Synthetic Comm.*, 19, 2321 (1989).
- 76 P. Cauliez, Thèse de l'Université des Sciences et Techniques de Lille, N° 464 (1989).

ANNEXE I

Tetrahedron Lett., 30, 3073 (1989).

REACTION OF TRIMETHYLSILYL DERIVATIVES WITH MELDRUM'S ACID :
A NEW AND EASY MONOFUNCTIONALIZATION OF MALONIC ACID

B. Rigo*, D. Fasseur, P. Cauliez and D. Couturier

Laboratoire de Synthèses Organiques

Ecole des Hautes Etudes Industrielles

13 rue de Toul, 59046 Lille, France

Laboratoire de Synthèse Organique

Université des Sciences et Techniques de Lille

59655 Villeneuve d'Ascq, France

Abstract : Treatment of Meldrum's acid with silylated derivatives (amines, lactams or alcohols) yields very easily monofunctionalized malonic silyl esters. Hydrolysis of these silyl esters leads to the corresponding monoacids with a very good yield.

The problem of the synthesis of monofunctionalized malonic acids (1) is still very up in the air.¹⁻³ Sometimes, it can be solved by heating Meldrum's acid (2) with nucleophiles.^{4,5} This is often a difficult reaction because of the thermal instability of Meldrum's acid or the decarboxylation of the monofunctionalized malonic acid.⁵ We now report on an easy access to this type of compound, by treatment of Meldrum's acid with silylated derivatives of lactams, amines and alcohols : these silylated products (3) have no nucleophilic properties,^{6,7} and this new reaction can be related to the opening of some oxygenated heterocycles by silylated amines or amides (epoxides,⁸ butyrolactone,⁹ maleic anhydride, oxazolidinone¹⁰ and diketene¹¹), but the mechanism of these reactions is not always the same : our results on the opening reaction of Meldrum's acid by silylated compounds suggest that "a cyclic transition state is probable because of the availability of the silicon 3d-orbital, into which an electron pair (from an oxygen) can be donated", as it has already been postulated for the reaction of silylamides with aldehydes,¹⁴ while in some other cases, the silicon compound was transformed into a nucleophilic amide ion, by using a sodium methoxide catalyst.^{8,14}

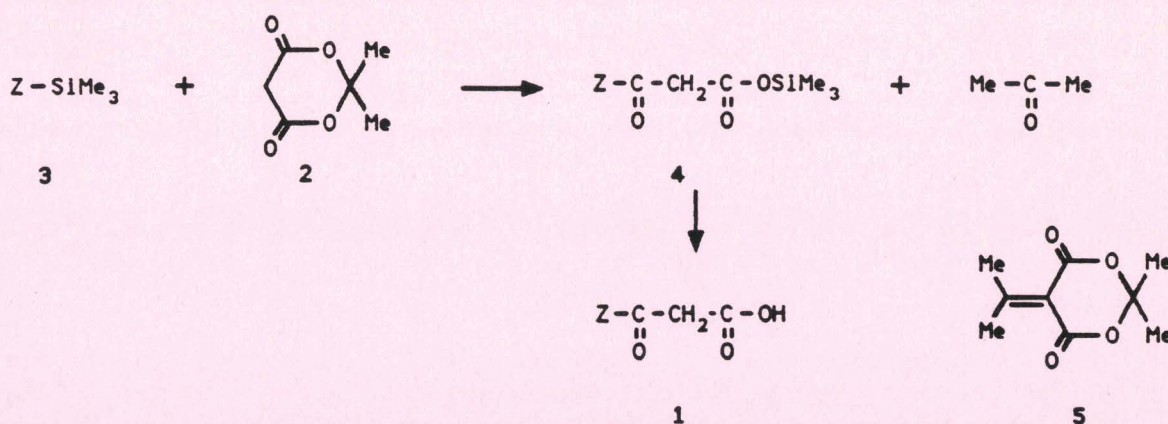
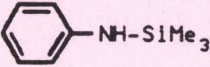
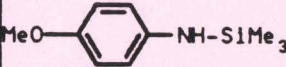
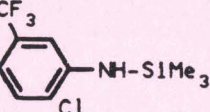
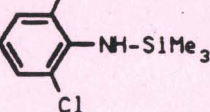
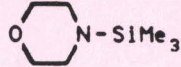
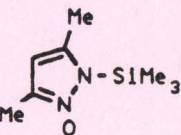
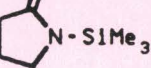
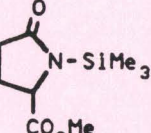
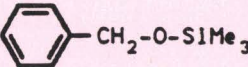
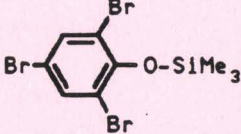


Table - Malonic acids derivatives

	Z-SiMe ₃	Reaction Conditions		Yield of the acids 1 (%)	bp of the silyl esters 4 °C (mmHg)	mp of the malonic acids 1 (°C)
		t (hours)	T (°C)			
1		1	20	94 ^a		137 ^b
2		2	20	71		156
3		1.5	20	80		105
4		2	20	72		168
5		0.5	20	88		106
6	Me ₃ Si-NH-SiMe ₃	0.5	20	78	76 (0.04)	49 ^c
7		0.5	20	92 ^d	120 (0.01)	
8		0.5	20	69 ^d	114 (0.05)	
9		1.5	20	60 ^d	130 (0.1)	
10	Me ₃ Si-O-SiMe ₃	16	70	72 ^e	44 (0.08) ^f	136 ^g
11	Me-O-SiMe ₃	5	60	77	78 (16)	80 (0.15) ^h
12		3	65	77	105 (0.1)	1.518 ⁱ
13		4	80	65 ^j		144

Satisfactory microanalyses obtained for new acids (C ± 0.4, H ± 0.4, N ± 0.4)

^aLiterature yield: 22% from malonic diester.³ ^bLiterature mp 134-136 °C.³ ^cLiterature mp 50 °C.¹² ^dYield of silyl esters which were characterized by NMR. ^e0.5% triflic acid as a catalyst. ^fLiterature bp 63 °C (1).¹³ ^gLiterature mp 135-139 °C.¹² ^hbp of the acid °C (mmHg). ⁱIndex of refraction (n_D²³) of the acid. ^j5% of ZnCl₂ as a catalyst.

Silylated amines and lactams (entry 1 to 9) reacted very easily with Meldrum's acid ; it was sometimes necessary to use a solvent (CH_2Cl_2) and a water bath at room temperature to avoid too exothermic a reaction and the spontaneous hydrolysis of the silylated esters (4) (by the traces of water contained in Meldrum's acid).¹⁵ A limitation on this reaction was found with some silylated amines where a catalyzed condensation between acetone and Meldrum's acid gave compound 5.¹¹ Traces of this product were found in most of these reactions, and when silylated benzylamine and Meldrum's acid reacted in the usual way (CH_2Cl_2 solution), compound 5 was the main product, while the distillation of the reaction mixture obtained by performing the reaction under high vacuum conditions (to remove acetone) yield 85% N-benzylacetamide.

Silylated alcohols (entry 10 to 13) also opened Meldrum's acid when a mild heating was applied. With 2,4,6-tribromophenol, an acidic catalyst was necessary. Interestingly, even an absolutely non-nucleophilic compound like siloxane reacts in the presence of a catalytic amount of triflic acid.

In a typical experiment, silylaniline 3 (10 g, 69,4 mmol) was added via syringe through a septum cap to a solution of Meldrum's acid 2 (11.5g, 69.4 mmol) in 100 ml anhydrous CH_2Cl_2 ,¹⁵ under nitrogen at room temperature. After one hour, the NMR yield was 100% : ^1H NMR (CDCl_3 , 60 MHz) δ 0.32 (9H, s), 3.45 (2H, s), 6.81-7.69 (5H, m), 9.35 (1H, bs). MeOH (5 ml) was added to the solution of the silyl ester 4 and after 5 min the N-phenyl malonic acid started to precipitate. The acid was washed with CH_2Cl_2 , then with ether. The yield was 69%. Solvents were removed under reduced pressure, and crystallization of the residue augments the crude yield to 94% : ^1H NMR (acetone d_6 , 60 MHz) δ 3.48 (2H, s), 6.90-7.70 (5H, m), 9.40 (1H, bs),¹⁷ 10.20 (1H, s).^{17,3}

From the results shown in the Table, it appears that the reaction is not sensitive to steric hindrance (entry 4, 13) and that monoprotected form (entry 12) or monoactivated form (entry 7, 13) of malonic acid can be easily obtained.

References and notes :

- (1) P. A. Bezuglyi, V. I. Triskach, N. V. Garnaya, V. A. Grud'ko and V. S. Gritsenko, *Farm. Zh. (Kiev)*, **5**, 62 (1987) ; *Chem. Abstr.*, **109**, 110303c (1988).
- (2) V. P. Chernykh, I. S. Gritsenko, E. M. Knyaz, A. I. Bereznyakova and B. A. Samura, *Farm. Zh. (Kiev)*, **6**, 57 (1987) ; *Chem. Abstr.*, **109**, 73104r (1988).
- (3) Entry 1 of the table : this acid was previously obtained with 22% yield from malonic ester : K. D. Paull, R. H. Boyd, J. L. Parson, P. A. Risbood, W. A. Barbera, M. N. Sharma, D. C. Baker, E. Hand, D. A. Scudiero, A. Monks, M. C. Alley and M. Grote, *J. Heterocyclic Chem.*, **25**, 911 (1988).
- (4) Mitsubishi Chemical Industries Co., Ltd., Jap. P. 63,756 (1988); *Chem. Abstr.*, **109**, 110041r (1988).
- (5) H. McNab, *Chem. Soc. Reviews*, **7**, 345 (1978).

- (6) S. S. Washburnes, "Silicon Compounds, Register and Review" N° S-5" p. 12, Petrarch System, inc., Bristol, PA.
- (7) E. W. Colvin, "Silicon in Organic Synthesis", p. 12, Butterworths, London, 1981.
- (8) L. Birkofer and H. Dickopp, *Chem. Ber.*, 102, 14 (1969).
R. T. Atkins, J. Frazier and L. L. Moore, *Tetrahedron Lett.*, 27, 2451 (1986).
- (9) K. Itoh, S. Sakai and Y. Ishii, *J. Org. Chem.*, 31, 3948 (1966)
- (10) A. G. Shipov, N. A. Orlova, I. Y. Belavin and Y. I. Baukov, *J. Gen. Chem. USSR*, 54, 2112, (1984).
- (11) V. D. Sheludyakov, V. P. Kozyukov, L. I. Petrovskaya and V. F. Mironov, *Khim. Geterosikl. Soedin*, 185 (1967).
Y. Yamamoto and H. Kimura, *Chem. Pharm. Bull.*, 24, 1236 (1976).
- (12) Handbook of Tables for Organic Compounds Identification, CRC Press, Cleveland, 1976.
- (13) Aldrich Catalogue of Fine Chemicals.
- (14) L. Birkofer and H. Dickopp, *Angew. Chem. Int. Ed. English*, 76, 514 (1964).
- (15) Methylene dichloride was dried on P₂O₅, then distilled ; Meldrum's acid was added and the solution was dried again by filtration on a neutral alumina column.
- (16) L. F. Fieser and M. Fieser, "Reagents for Organic Synthesis", Vol. VI p. 309, Wiley Interscience, New York, 1977.
- (17) This peak disappears upon addition of deuterium oxide.

(Received in France 13 February 1989)

ANNEXE II

Tetrahedron Lett., accepté pour publication (1989).

DECARBOXYLATION OF PYROGLUTAMIC ACIDS WITH P_2O_5/CH_3SO_3H :

A GENERAL SYNTHESIS OF 5-ARYL-2-PYRROLIDINONES.

B. Rigo, D. Fasseur, N. Cherepy and D. Couturier

Laboratoire de Synthèses Organiques, Ecole des Hautes Etudes Industrielles

13 rue de Toul, 59046 Lille, France

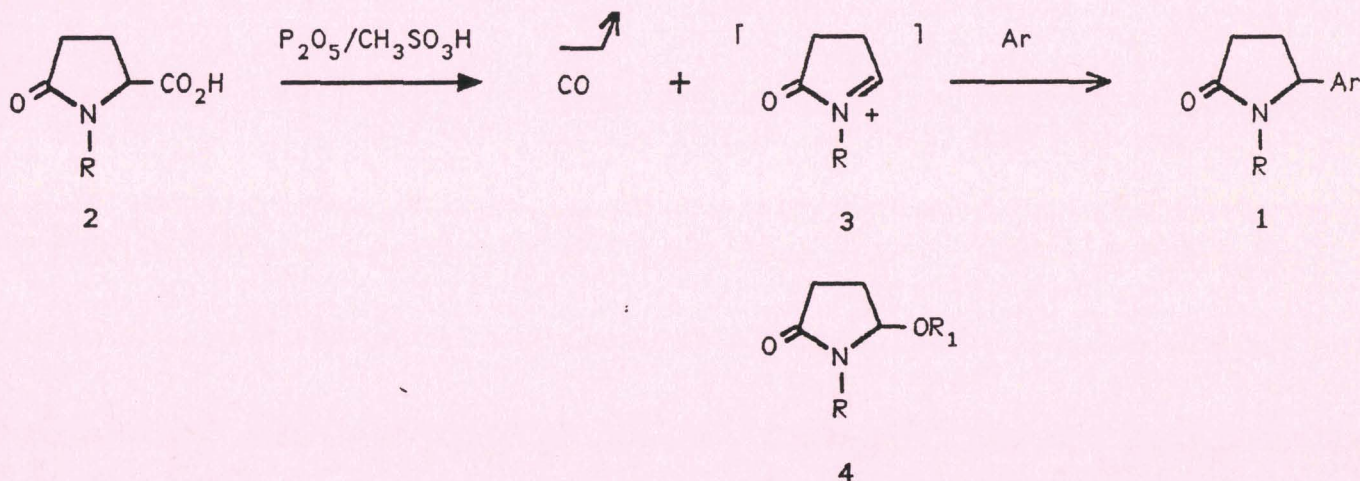
Laboratoire de Synthèse Organique, Université des Sciences et Techniques de Lille

59655 Villeneuve d'Ascq, France

Abstract : Treatment of pyroglutamic acids with acyl-activating reagents (P_2O_5/CH_3SO_3H , PPE ...), possibly in the presence of triethylamine, yields acyl iminium salts, that can react in-situ with aromatic compounds to give the corresponding 5-aryl-2-pyrrolidinones with good yields.

5-Aryl-2-pyrrolidinones **1** are important products because of the potential for a number of these compounds to act as psychotropes.¹ Notwithstanding the many syntheses of **1** reported so far,^{2,3} there is still a need for a simple preparation. We now describe an easy route to **1** that demonstrates the potential of the inexpensive, natural compound, pyroglutamic acid (2 R = H) as an interesting starting material in heterocyclic synthesis.⁴


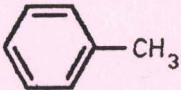
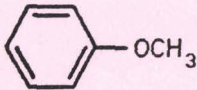

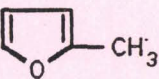
The acyl iminium salts **3** are the key intermediates in some of these syntheses.³ We observed that they could be created directly from the pyroglutamic acids **2**,⁵ without using 5-hydroxy or 5-methoxy-2-pyrrolidinones (**4**)⁶ : by heating acids **2** in a melt with the P_2O_5/CH_3SO_3H mixture,⁷ carbon monoxide evolved, as observed for the obtention of iminium salts from aminoacids and acyl-activating reagents.⁸⁻⁹ The newly created acyl iminium salts **3** then condensed with aromatic compounds, if present, yielding the 5-aryl-2-pyrrolidinones (**1**) in an one-step reaction.



The carbon monoxide evolution began at $60^\circ C$ with the P_2O_5/CH_3SO_3H mixture; other activating reagents like PPA,¹⁰ PPE¹¹ or PPSE¹² promoted this reaction too, but with PPA, a higher temperature has to be used, and with PPE and PPSE, it proved to be difficult to isolate a pure product. The decomposition of acid sensitive aromatic compounds (thiophene, 2-methylfuran) can be avoided by the addition of triethylamine or by using a chloroform solution of PPE. No reaction was observed with basic heterocycles like

TABLE 1

Reaction of pyroglutamic acids with aromatic compounds

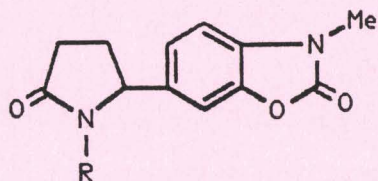
	R	ArH	Reaction conditions			Isolated yield (%) ^b	bp (°C) (mm Hg) mp (°C) (solvent)
			t (mn)	T (°C)	method ^a		
1	H		60	100	A	28	107 (ether/EtOH)
2	Me	//	60	100	A	27	105 (0.3)
3	H		30	100	A	68	121 (ether/EtOH) ^d
4	Me	//	30	100	A	76	95 (0.2)
5	H		30	100	A	77	145 (0.2) 125 (H ₂ O) ^e
6	Me	//	30	100	A	90	118 (0.2)
7	H			65	A	0 ^c	
8	//	//	60	100	B	41	140 (0.3) 115 (ether/EtOH)
9	//	//	90	65	C	47	//
10	Me	//		65	A	0 ^c	
11	//	//	60	100	B	31	100 (1.15)
12	//	//	60	65	C	28	//
13	H			65	A	0 ^c	
14	//	//	30	65	B	0	
15	//	//	120	65	C	30	125 (0.3) 81 (ether/EtOH)
16	Me	//		65	A	0 ^c	
17	//	//	30	65	B	0	
18	//	//	120	65	C	40	120 (0.3)

^a Method A : Pyroglutamic acid (1g), was added to P₂O₅/MeSO₃H (7g, 1/10, w/w) and ArH (1,1eq.); method B : the acyl-activating reagent was P₂O₅/MeSO₃H (7g, 1/10, w/w) and Et₃N 4g ; method C: the acyl-activating reagent was PPE (7g) in CHCl₃ (7g).^b Identification and purity of products were checked by NMR, MS, microanalysis (± 0.4%) and by HPLC (5C-18, MeCN/MeOH 90/10); proportions of detected isomers in the crude were (o/m/p) : entry 3 : 18/13/69%, entry 4 : 13/5/82%, entry 5 : 43/0/57%, entry 6 : 34/0/66%. Only one compound was found in the other cases.^c Decomposition of the aromatic.^d Lit. mp : 116-8° C.¹³
^e Lit. mp : 127) C.

2-methylbenzimidazole or indole, or with deactivated aromatic products such as chlorobenzene. Addition of sulfuric acid or aluminium trichloride to the activating reagent inhibit the reaction also.⁹ As shown in Tables 1 and 2, the reaction is quite general, providing medium to good yields, and is not influenced by the nitrogen substituent of the pyroglutamic acid. Another important fact shown in Table 2 (entries 1 and 2), is that it can be more interesting to use a pyroglutamic acid than the corresponding 5-hydroxy-2-pyrrolidinone.

Table 2

Reaction of pyroglutamic derivatives with N-methyl benzoxazolone



	Pyroglutamic derivative	Reaction Conditions ^a		Isolated yield (%)	mp (solvent)
		t (mn)	T (°C)		
1		90	140	18	166 (EtOH)
2		90	140	18	166 (EtOH)
3		90	130	82	207 (H ₂ O)
4		90	120	39	117 (EtOH)
5		120	140	55	160 (MeOH)
6		60	120	47	111 (H ₂ O/EtOH)

^a Pyroglutamic derivative : 1g, N-methyl benzoxazolone : 1 eq., P₂O₅/CH₃SO₃H 1/10 : 7g

In a typical procedure, a well stirred mixture of pyroglutamic acid 5g (39 mmole), N-methyl benzoxazolone 6g (40 mmole) and P_2O_5/CH_3SO_3H 1/10,⁷ 35g, was heated at 130° for 1 hour. The carbon monoxide evolution was abundant during the first 30 mn. After cooling, the solution was added to water (200 ml), then extracted with dichloromethane and dried (Na_2SO_4). After evaporation, the solid was recrystallized from water, yield 82%; mp. 166°, IR (nujol) ν cm^{-1} : 1675, 1770; 1H NMR (dmsO d_6) δ ppm : 2-2.8 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 4.5-4.8 (m, 1H), 7.15-7.22 (m, 3H), 8.05 (s, 1H);¹⁴ Correct C, H, N analysis.

References and notes :

- (1) UCB, S.A., Ger.Offen. 2,136,571 (1972); *Chem. Abstr.*, 76, 113055y (1972).
D. Lednicker and L. A. Mitscher, "The Organic Chemistry of Drug Synthesis" vol. 1 p. 235, Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y.(1977). V. Bocchi, G. P. Gardini and M. Pinza, *Farmaco, Ed. Sci.*, 26, 429 (1971).
- (2) W. G. Frankenburg and A. A. Vaitchums, *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 149 (1957). V. Bocchi and G.P. Gardini, *Org. Prep. Proced.*, 1, 271 (1969). Japan Tobacco and Salt Public. Corp. Jap. P. 80 31,005 (1980); *Chem. Abstr.*, 93, 186151y (1980).
T. Nagazaka, M Abe, N. Ozawa, Y. Kozuki and F. Hamaguchi, *Heterocycles*, 20, 985 (1983). M. Malmberg and K. Nyberg, *Acta Chem. Scand., Ser. B*, B33, 69 (1979).
- (3) V. Bocchi, L. Chierici and G. P. Gardini, *Tetrahedron*, 26, 4073 (1970).
- (4) Pyroglutamic acid is an inexpensive chemical sold in bulk by UCIB, 27540 Yvry La Bataille, France.
- (5) N. Kolocouris, *Bull. Soc. Chim. France*, 3, 1053 (1973). N. Kolocouris and B. Rigo, *Chim. Chron., New Series*, 11, 309 (1982).
- (6) Electrochemical decarboxylation of pyroglutamic acids in water or methanol yields compounds 4 : T. Iwasaki, H. Horkawa, K. Matsumoto and M. Miyoshi, *J. Org. Chem.*, 44, 1552 (1979).
- (7) P. E. Eaton, G. R. Carlson and J. T. Lee, *ibid.*, 38, 4071, (1973).
- (8) V. I. Mahsimov, *Tetrahedron*, 21, 687 (1965). H. Rapoport, *Lect. Heterocyclic Chem.*, IV, S-47 (1978).
- (9) We thought the mechanism of this decarboxylation to be the same as for the amino-acids ($>N-\overset{\beta}{C}-\overset{\alpha}{C}(=O)-O-Z$)⁸ (carbon monoxide was detected with a Dräger tube). The failure of the reaction in the presence of H_2SO_4 or $AlCl_3$ supports too this mechanism.
- (10) L. F. Fieser and M. Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, p.894, John Wiley and Sons, Inc., (1967).
- (11) *ibid.*, p.893
- (12) T. Imamoto, H. Yokoyama and M. Yokoyama, *Tetrahedron Lett.*, 22, 1803, (1981).
K. Yamamoto and H. Watanabe, *Chem. Lett.*, 1225 (1982).
- (13) K. W. Rosenmund and P. Engels, *Arch. Pharm.*, 284, 16, (1951).
- (14) This peak disappears upon addition of deuterium oxide.

ANNEXE III

Synthetic Comm., 19, 2321 (1989).

DISILYLATED COMPOUNDS AS PRECURSORS OF HETEROCYCLES :
A NEW AND EASY OXADIAZOLE SYNTHESIS.

Benoit Rigo*, Dominique Fasseur, Pascal Cauliez and Daniel Couturier

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

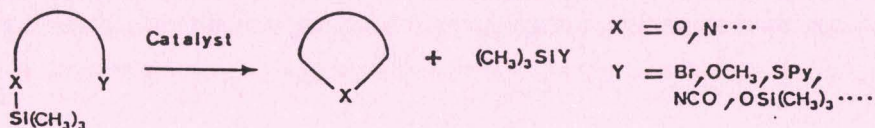
Laboratoire de Synthèse Organique, Université des Sciences
et Techniques de Lille-Flandres-Artois, 59655 Villeneuve
d'Ascq, France.

Abstract : Silyl diacylhydrazines have been synthesized. When they are treated with a slight amount of a variety of catalyst (nucleophiles, F^- , true or Lewis acids, Pd, Pt...), 1,3,4-oxadiazoles are obtained. This cyclization can be performed in one step by using hexamethyldisilazane or dimethyldichlorosilane as the silylation agent.

We recently reported our preliminary results dealing with the cyclization of disilyldiacylhydrazines into 1,3,4-oxadiazoles [1]. The present paper describes the full details of this work. The cyclization of silylated compounds has been reported to give cyclic ethers [2] and carbamates [3], lactones [4], lactames [5], oxazolones [6] and mesoionic oxazolones [7], imidazolidinediones [8], aminotriazinones [9], triazolones [10,11] triazoles, benzimidazoles, furan and pyrrole [11].

A general scheme appears from these cyclizations as well as from the heterocyclizations resulting from the reaction of ketones or aldehydes with disilylated diols [12], aminoalcohols [13], aminothiols [14], aminoacids [15], diimines [16]... : by using a catalyst, silyl groups linked to heteroatoms can be used

to promote a cyclization. In these reactions, a silyloxy group is often a good leaving group (scheme 1).



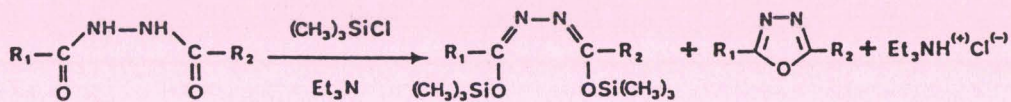
Scheme 1

Formally many of these reactions can be considered as dehydrations ; the dehydration of diacylhydrazines into 1,3,4-oxadiazoles is often performed in a very acidic medium : thionyl chloride [17] , polyphosphoric acid [18] , phosphorus pentoxide [19], acetic anhydride [20] , phosphorus oxychloride [21], sulfur trioxide [22] , methanesulfonic acid / phosphorus pentoxide mixture [23]... We have studied the cyclization of silylated diacylhydrazines in the hope to found a milder reaction which would be used for the synthesis of oxadiazoles linked to a pyrrolidinone [24].

Synthesis of bistrimethylsilyl diacylhydrazines.

The synthesis of bistrimethylsilyl diacylhydrazines can be performed with trimethylsilyl triflate [25] , bistrimethylsilylacetamide [26] or with trimethylchlorosilane [26]. We chose to use this last method and we have obtained the results shown in scheme 2.

It can be seen that compounds 2c and 2d cyclized partly during the reaction ; it was verified that bistrimethylsilyl diacylhydrazines 2a,b remained inaltered by heating 24 hours at 200°, so we selected the products 2a,b as model compounds for the study of the catalysts which can help the cyclization.

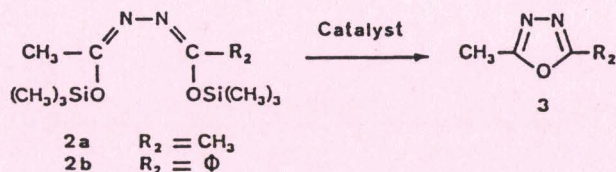


1a R ₁ =CH ₃ R ₂ =CH ₃	2a :	78 %	3a :	0 %
1b R ₁ =CH ₃ R ₂ =C ₆ H ₅	2b :	93 %	3b :	0 %
1c R ₁ =CH ₃ R ₂ =pNO ₂ -C ₆ H ₄	2c :	41 %	3c :	36 %
1d R ₁ =C ₃ H ₇ R ₂ =C ₃ H ₇	2d :	40 %	3d :	30 %

Scheme 2

Cyclization catalysts.

We found that, depending on the catalyst, the cyclization of model compounds 2a,b can be performed under basic (or nucleophilic), acidic, neutral or radicalic conditions. In the tables, the temperatures are the minimal ones for which a reaction was detected by nmr.



Scheme 3

Basic (nucleophilic) catalysts.

As can be seen in table 1, tetrabutylammonium fluoride is a more efficient catalyst as metals alkoxides ; ammonia catalyzed also this cyclization, but a sealed flask has to be used with only a small amount of this catalyst : when ammonia was slowly bubbled for two hours into hot, neat disilylated compound 2a, the diacylhydrazine 1a was regenerated.
 Acidic catalysts.

Many acidic compounds (table 2) catalyzed the cyclization of bistrimethylsilyl diacylhydrazides 2. Triflic acid and trimethylsilyl iodide are the most efficient ones. It is possible to increase the efficiency of palladium salts by complexing them with pyridine or triphenylphosphine.

TABLE 1

Cyclization of bistrimethylsilyl diacylhydrazines **2** with basic catalysts.

COMPOUND	CATALYST (2 %) [a]	T (°C)	t (h)	3 _{a,b} NMR YIELD (%)
2 _b	F ⁻	115	11	43
2 _a	F ⁻	125	24	100
2 _a	MeO ⁻ Na ⁺	125	50	17
2 _a	tBuO ⁻ K ⁺	150	10	100
2 _a	NH ₃ [b]	130	4	94

[a] Weight of catalyst / Weight of silyl compound

[b] 1a (5 ml) was added in a sealed flask (20 ml) purged with ammonia.

TABLE 2

Cyclization of bistrimethylsilyl diacylhydrazines **2** with acidic catalysts.

COMPOUND	CATALYST (%) [a]	T (°C)	t (h)	3 _{a,b} (NMR yield %)
2 _a	CF ₃ SO ₃ H (33)	75	3	100
2 _b	CF ₃ SO ₃ H (11)	75	3	100
2 _a	CF ₃ SO ₃ SiMe ₃ (33)	125	2	100
2 _a	Me ₃ SiI (3)	100	24	75
2 _a	HgCl ₂ (3)	160	6	36
2 _b	HgCl ₂ (3)	160	6	100
2 _a	FeCl ₃ (3)	160	6	100
2 _a	SnCl ₄ (3)	160	6	36
2 _a	ZnCl ₂ (3)	160	6	12
2 _a	PdCl ₂ (3)	165	6	20
2 _a	PdCl ₂ /Py (3)	140	6	50
2 _a	PdCl ₂ /PPh ₃ (3)	130	48	65
2 _a	Pd(OAc) ₂ (3)	150	21	94
2 _a	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃ (3)	130	48	91
2 _a	Bu ₃ SnCl ₂ (3)	150	30	91
2 _a	AlEt ₂ Cl (3)	170	4	0

[a] Weight of catalyst / Weight of silyl compound

Neutral catalysts.

We found that transition metals, deposited on inert supports catalyzed this reaction at a very low concentration ; common metals do not help the cyclization. Radical reaction initiators are efficient at 130° (table 3).

TABLE 3

Cyclization of bistrimethylsilyl diacetylhydrazine 2a with a neutral catalyst.

CATALYST	% Catalyst / <u>2a</u> [a]	T (°C)	t (h)	<u>3a</u> (NMR yield%)
Pt/Al ₂ O ₃ (5%)	0.25 [b]	160	5	100
Pd/C ₂ (10 %)	0.75 [b]	160	3	100
Fe	37	160	13	0
Zn	62	160	20	0
AIBN	3	130	10	78
(PhCO ₂) ₂	3	130	10	52

[a] Weight of catalyst / Weight of 2a

[b] Actual weight of metal / Weight of 2a

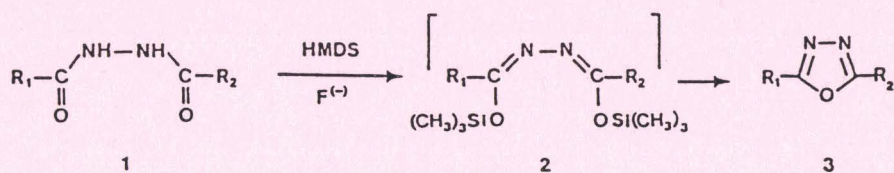
One step cyclization of diacylhydrazines with silylated reagents.

Tetrabutylammonium fluoride and triflic acid are the most efficient catalysts to perform the cyclization of bistrimethylsilyldiacylhydrazines. It was interesting not to isolate the bistrimethylsilyl intermediates 2. We achieved this purpose with basic and acidic catalysts .

One step cyclization with fluoride ions.

Hexamethyldisilazane is often a good silylation agent ; oxadiazoles 3 were obtained with good yields when

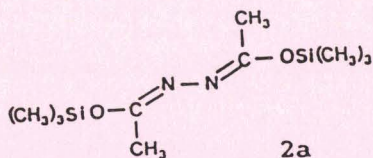
diacylhydrazines 1 were allowed to react with it in the presence of a catalytic amount of fluoride ions. This reaction is quite general ; in some cases, when the solubility of diacylhydrazines is too low in HMDS medium, it was necessary to add chlorobenzene as a solvent and a small amount of imidazole as a silylating catalyst. The cyclization of intermediates 2 is fast at the beginning of the reaction because the ammonia evolved during the silylation step is, by itself, a cyclization catalyst. (scheme 4 ; table 5).



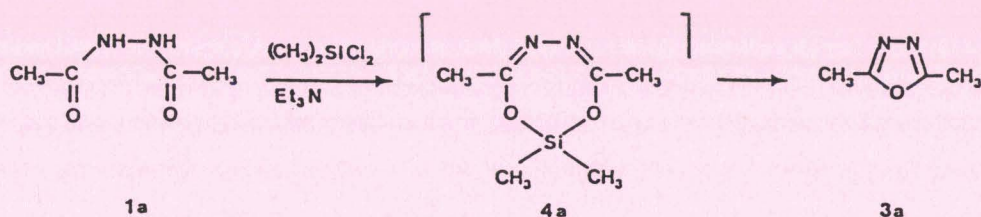
Scheme 4

One step cyclization in acidic media.

Triflic acid can be used in place of fluoride ions as catalyst in one step cyclization of diacylhydrazines with hexamethyldisilazane, but this reaction sometimes gives low yields. The conformation of 2a is shown in scheme 5 [27]; in order to obtain a more favorable conformation for the cyclization, it was tried to synthesize 4a with dimethyldichlorosilane in triethylamine ; only oxadiazole 3a was obtained with an excellent yield (80 %) (scheme 6).

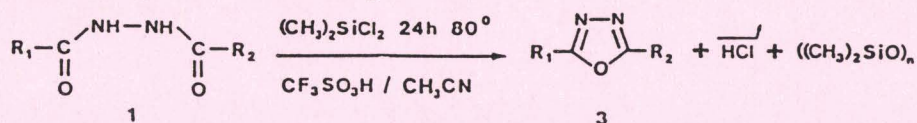


Scheme 5



Scheme 6

It could be concluded that the thermal cyclization of 4 might be obtained at a lower temperature than the cyclization of 2, and we chose to use this to perform a one step cyclization of diacylhydrazines in an acidic medium with dimethyldichlorosilane, without any base ; it is possible to increase the reactivity of halogenosilane by an in-situ exchange reaction with sodium iodide in acetonitrile [28] ; in these reactions potassium iodide is inefficient [28] ; we have refluxed some diacylhydrazines with dimethyldichlorosilane, in the presence of sodium or potassium iodide and acetonitrile, and we found that yields are not better than without catalyst (table 4). We thought that hydrogen iodide was eliminated with hydrogen chloride from the reaction vessel during the refluxing process, and we used an exchange reaction with the non-volatile triflic acid to obtain a more performing agent [29-30] (scheme 7, table 5). This reaction is performed in an heterogeneous medium (many diacylhydrazines and oxadiazole hydrochlorides have small solubility in acetonitrile), so the reproducibility of the reaction was not very good (compare product 1b in tables 4 and 5), but no decomposition of the unreacted diacylhydrazines was found, and when necessary it was possible to improve the yields by increasing the refluxing time.



Scheme 7

TABLE 4

One step cyclization of diacylhydrazines $\tilde{1}$ with dimethyldichlorosilane and iodided catalyst.

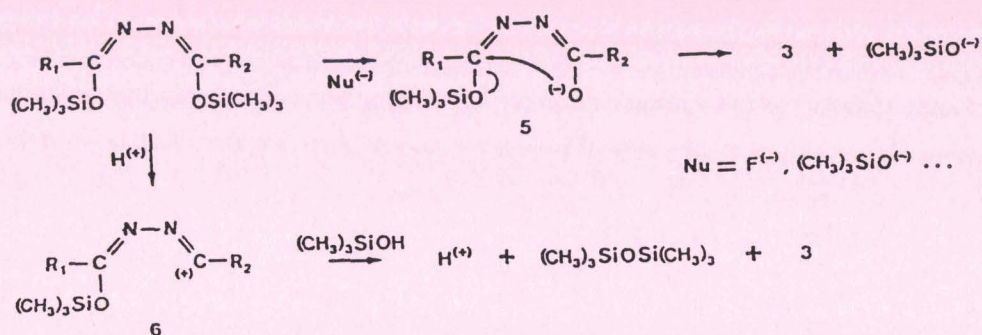
COMPOUND	Catalyst: 0.6% (W/W)KI MeCN, reflux 48 h crude yield (%)	Catalyst: 0.6% (W/W)NaI MeCN, reflux 24 h crude yield (%)
1a	64 [a]	37 [a]
1b	79	95
1c	34	18

[a] The yield was 60 % without catalyst (reflux 48 h).

TABLE 5

One step cyclization of diacylhydrazines $\tilde{1}$ with basic or acid catalyst.

COMPOUND	HMDS, F ⁻ , reflux crude yield (%) (h)	Me ₂ SiCl ₂ /CF ₃ SO ₃ H/MeCN: 24 h, 80° crude yield (%)
1a R ₁ =Me R ₂ =Me	89 (13)	60
1b R ₁ =Me R ₂ =C ₆ H ₅	88 (9)	80
1c R ₁ =Me	90 (4)	80
1d R ₁ =C ₃ H ₇ R ₂ =C ₃ H ₇	90 (27)	-
R ₁ =Me R ₂ =3-PY	86 (10)	30
R ₁ =Me R ₂ =2-furyl	90 (16)	39
R ₁ =Me R ₂ =4-ClC ₆ H ₄	84 (10)	45
R ₁ =Me	90 (9)	100
R ₂ =3,4,5(MeO) ₃ C ₆ H ₂	90 (6)	96
R ₁ =tBu R ₂ =C ₆ H ₅	90 (4)	51
R ₁ =tBu R ₂ =4NO ₂ C ₆ H ₄	90 (4)	

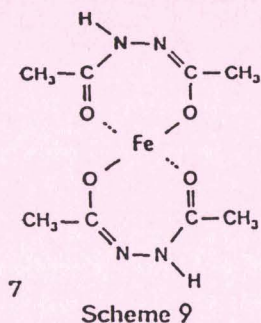


Scheme 8

Mecanism of the cyclization of bistrimethylsilyl diacylhydrazines 2.

The formation of an anion 5 or a cation 6 is a simplified way to explain the cyclization of disilylated compounds 2 when the reaction is catalyzed by nucleophiles or triflic acid (scheme 8); this does not explain the cyclization in the presence of transition metals or of benzoyl peroxide. In fact, more complicated results were obtained with some Lewis acids: a redox reaction was observed (mercury was obtained when using mercury dichloride), and when 2a was treated with a catalytic amount of iron trichloride, a persisting blue color appeared; by repeating this last reaction in a preparative scale with 2a (34.2 mM) and iron trichloride (8.39 mM), 1h, 190°, the following products were obtained: 9a (58%), hexamethyl-disiloxane (72%), trimethylchlorosilane (28%) and a blue compound, approximately (C₈H₁₄N₄O₄Fe) (29% from iron trichloride). We did not succeed to purify this product which could not be sublimated, was thermally stable (300°/10⁻⁷ torr), was slowly hydrolyzed by water and was insoluble in all the solvents we tried. We were able to obtain neither an nmr spectrum nor an X-ray diagram of this amorphous compound whose mass spectrum does not reveal the presence of iron, and is approximately the same as for 3a. We think that a redox reaction

produced this compound for which we suggest the formula 7. It is interesting to note that 7 catalyzed the cyclization in the same way as iron trichloride.



In conclusion, we have found a new and easy way to cyclize diacetylhydrazines into 1,3,4-oxadiazoles ; this reaction can be achieved under a variety of conditions, and when performed with fluoride ions, an aqueous treatment is not necessary to obtain the oxadiazole. The application of this reaction in the field of pyrrolidonyl oxadiazoles is in progress and will be reported later.

EXPERIMENTAL

Melting points are uncorrected ; the ir spectra were recorded on a Perkin Elmer 700 spectrometer and the nmr spectra on a Hitachi Perkin Elmer R-600 at 60 MHz using tetramethylsilane as an internal reference. Elemental analyses were performed by the Central Microanalytical Department of CNRS in Vernaison, France.

Bis trimethylsilyl diacetylhydrazine (2a).

Chlorotrimethylsilane (207 ml, 1.63 mole) was added to a refluxing suspension of diacetylhydrazine (54 g, 0.466 mole) in triethylamine (480 ml, 1.6 mole). After 10 hours, the suspension

was cooled, the triethylamine hydrochloride was filtered, washed with toluene, the solvent was evaporated and the residue distilled, yield 78 %, bp 109° (13 mm Hg) ; nmr (deuteriochloroform) δ ppm : 0.23 (s, 18 H), 1.97 (s, 6 H).

Bistrimethylsilyl N_1 -acetyl N_2 -benzoylhydrazine ($2b$).

This compound was prepared using the same procedure as for $2a$, yield 93 % (mixture of isomers), bp 128° (0.4 mm Hg) ; nmr (deuteriochloroform) δ ppm : 0.14 (s, 4 H), 0.27, 0.29 (s, s, 5.9 H), 0.34, 0.36 (s, s, 8.1 H), 2.04, 2.13 (s, s, 3 H), 7.14-7.50 (m, 3 H), 7.50-8.14 (m, 2 H).

Bistrimethylsilyl N_1 -acetyl N_2 -paranitrobenzoylhydrazine ($2c$).

This compound was prepared using the same procedure as for $2a$; the distillation (165-190°, 0.2 mmHg) furnished a mixture of $2c$ and $3c$: $2c$ yield 41 %, nmr (deuteriochloroform) δ ppm : 0.16 (s, 3 H), 0.30, 0.37, 0.39 (s, s, s, 15 H), 2.09, 2.14, 2.18 (s, s, s, 3 H), 7.9-8.5 (m, 4 H).

$3c$, yield 36 %, nmr (deuteriochloroform) δ ppm : 2.71 (s, 3 H), 8.3-8.5 (m, 4 H).

Bistrimethylsilyl N_1 , N_2 -dipropionylhydrazine ($2d$).

This compound was prepared using the same procedure as for $2a$, yield 40 %, bp 115-125° (27 mmHg) ; nmr (deuteriochloroform) δ ppm : 0.91 (t, J=6.3 Hz, 3 H), 1.2-1.9 (m, 2H), 2.47 (t, J=7.7 Hz, 2 H).

The first fraction of this distillation was oxadiazole $3d$, yield 30 %, bp 105° (27 mm Hg), 1.55-2.2 (m, 2 H), 2.82 (t, J=7.8 Hz, 2 H).

Cyclization of bistrimethylsilyl diacylhydrazines 2 .

The catalyst was introduced, under nitrogen, in a flask

sealed with a septum, then the silyl compound 2 (1 g) was introduced with a syringe. The flask was heated in an oil bath and stirred with a magnetic stirrer (for duration and temperature, see tables 1, 2 and 3). After the reaction, hexamethyldisiloxane was evaporated, and the residue was analyzed by nmr.

Cyclization of diacylhydrazines 1 with HMDS and F^- .

A stirred suspension of diacylhydrazine 1 (5 g) and tetrabutylammonium fluoride trihydrate (0.030 g) in chlorobenzene (5 ml) and hexamethyldisilazane (1.2 equivalent) was refluxed under nitrogen, for the time given in table 5. After reaction, the silyl compounds were hydrolyzed with methanol, solvent were evaporated and the residue was analyzed by nmr.

Cyclization of diacylhydrazines 1 with dimethyldichlorosilane.

A stirred suspension of diacylhydrazine 1 (5 g) and catalyst (NaI, KI : 30 mg, triflic acid : 0.1 ml) in acetonitrile (5 ml) and 1.1 equivalent of dimethyldichlorosilane was refluxed under nitrogen for the time given in tables 4 and 5. After reaction, the acetonitrile was evaporated, the residue was neutralized with aqueous potassium hydrogen carbonate, and extracted with methylene dichloride. The solvent was evaporated and the yield (oxadiazole/polysiloxane) was determined by nmr.

Synthesis of iron compound 7.

A suspension of bistrimethylsilyl diacetylhydrazine (2a) (8.9 g, 34.2 mM) and iron trichloride (1.36 g, 8.39 mM) was heated for 1 hour, from 125° to 190x, under nitrogen, while distilling all the silyl compounds as trimethylchlorosilane (28 %) hexamethyldisiloxane (72 %), and a part of oxadiazole 3a

(13 %). From the residue of the flask oxadiazole 3a (45 %) and compound 7 (0.7 g, 29 % from iron trichloride, 7 % from bistrimethylsilyl diacetylhydrazine) were obtained. Compound 7 was washed with water then with boiling tetrahydrofuran.

Anal. calcd. for $C_8H_{14}N_4O_4Fe, 1/2 Fe_2O_3, 1/3 H_2O$: C, 31.50 ; H, 4.84 ; N, 18.36 ; Fe, 21.23. Found : C, 31.77 ; H, 4.16 ; N, 18.02 ; Fe, 21.62.

After three more washing with water, the analysis was :

Calcd. for $C_8H_{14}N_4O_4Fe, Fe_2O_3, 3/2 H_2O$: C, 20.32 ; H, 3.62 ; N, 11.85 ; Fe, 35.43. Found : C, 20.76 ; H, 3.61 ; N, 11.59 ; Fe, 34.94.

REFERENCES AND NOTES

- 1 B. Rigo, P. Cauliez, D. Fasseur and D. Couturier, XIIth European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, Reims, France, 1986 ; B. Rigo, P. Cauliez, D. Fasseur and D. Couturier, Synth. Commun., 16, 1665 (1986) ; B. Rigo, P. Cauliez, D. Fasseur and D. Couturier, Synth. Commun., 18, 1247 (1988)
- 2 L. Birkofer and A. Ritter, Angew Chem. Int. Ed. Engl., 4, 417 (1965) ; G. Just, G.H. Hakimelahi, A. Ugolini and R. Zamboni, Synth. Commun., 9, 113 (1979) ; G. Just and T.J. Liak, Can. J. Chem., 56, 211 (1978) ; T. Iwasaki, T. Niskitani, H. Horikawa and I. Inoue, Tetrahedron Lett., 22, 1029 (1981) ; J.S. Dung, R.W. Armstrong and R.M. Williams, J. Org. Chem., 49, 3416 (1984).
- 3 K.S. Petrakis and J. Fried, Tetrahedron Lett., 24, 3065 (1983).

- 4 L. Birkofer, A. Ritter and J. Schramm, Chem. Ber., 95, 426 (1962) ; H.R. Kricheldorf, Angew Chem. Int. Ed. Engl., 19, 689 (1979) ; D.R. Walley and J.L. Belletire, Synth. Commun., 14, 401 (1984) ; N. Tamiguchi, H. Kinoshita, K. Inomata and H. Kotabe, Chem. Lett., 8, 1347 (1984) ; L.R. Krepski, L.E. Lynch, S.M. Heilmann and J.K. Rasmussen, Tetrahedron Lett., 26, 981 (1985).
- 5 H.R. Kricheldorf, Synthesis, 649 (1970) ; Hoffmann La Roche, F. und Co., A.-G., German Patent 3 029 671 (1981) Chem. Abstr., 95, 61978 h (1981) ; S. Knapp, K.E. Rodriques, A.T. Levorse and R.M. Ornaf, Tetrahedron Lett., 26, 1803 (1985).
- 6 G. Michael, Z. Chem., 25, 19 (1985).
- 7 W.K. Anderson and A.R. Heider, Synth. Commun., 16, 357 (1986).
- 8 I.A. Vostokov, Zh. Obshch. Khim., 54, 880 (1984) ; Chem. Abst., 101, 90827 f (1984).
- 9 A. Piskala, A. Cihak and J. Vesely, Czech. Patent 221 103 (1986) ; Chem. Abstr., 105, 227241 q (1986).
- 10 H. Hrebabecky and J. Beranek, Collect. Czech. Chem. Commun., 50, 779 (1985).
- 11 B. Rigo, D. Valligny, S. Taisne and D. Couturier, Synth. Commun., 18, 167 (1988).
- 12 T.H. Chan, M.A. Brook and T. Chaly, Synthesis, 3, 203 (1983) ; G. Gil, Tetrahedron Lett., 25, 3805 (1984).
- 13 A.G. Shipov, N.A. Orlova, O.P. Novikova and Y.I. Baukov, J. Gen. Chem. USSR, 841 (1985).
- 14 L.A. Pavlova, Y.A. Davidovich and S.V. Rogozhin, Izv. Akad. Nauk. SSSR., Ser. Khim., 1, 228 (1986) ; Chem. Abstr., 104, 224849 n (1986).

- 15 Y.A Davidovich, L.A. Pavlova, A.Y. Volkonskii and S.V. Rogozkin, Khim. Geterotsikl. Soedin., 11, 1472 (1978) ;
Chem. Abstr., 90, 87335 t (1979).
- 16 J.F. Klebe, "Advances in Organic Chemistry", Vol. 8, E.C. Taylor, ed., John Wiley and Sons, Inc., New York, NY., 1972 p. 159.
- 17 M. Golfier and M.G. Guillerez, Tetrahedron Lett., 4, 267 (1976).
- 18 F.D. Popp., J. Chem. Soc., 3503 (1964).
- 19 W.J. Chambers and D.D. Coffman, J. Org. Chem., 26, 4410 (1961).
- 20 F.H. McMillan, F. Leonard, R.I. Meltzer J.A. King, J. Am. Pharm. Ass. (Sci. Ed.), 42, 457 (1953).
- 21 F.N. Hayes, B.S. Rogers and D.G. Ott, J. Am. Chem. Soc., 77, 1850 (1955).
- 22 E. Baltazzi and A.J. Wysocki, Chem. Ind. (London), 1080 (1963).
- 23 B. Rigo and D. Couturier, J. Heterocyclic Chem., 23, 253 (1986).
- 24 N-substituted pyrrolidinones linked to an oxadiazole can be obtained by using the methane sulfonic acid / phosphorus pentoxide mixture [23] , but pyrrolidinone without N substituents cannot be synthesized with this dehydrating agent.
- 25 G. Sinchen and W. Kober, Synthesis, 259 (1976).
- 26 A.V. Kalinin, E.T. Apasov, S.V. Bugaeva, S.C. Ioffe and V.A. Tartakovskii, Bull. Acad. Sc. USSR, div. Chem. Sc., 1282 (1983).

- 27 N. Khasapov, A.V. Kalinin, A.Y. Steinshneider, A.P. Blyumenfel'd, S.L. Ioffe and V.A. Tartakovskii, ibid., 1189 (1984).
- 28 A. Hosomi, Y. Sakaba and H. Sakurai, Chem. Lett., 13, 405 (1983).
- 29 H. Emde, D. Domsch, H. Feger, U. Frick, A. Götz, H.H. Hergott, K. Hofmann, W. Kober, K. Krägeloh, T. Oesterle, W. Steppan, W. West and G. Simchen, Synthesis, 1 (1982).
- 30 N. Duffaut, R. Calas and J. Dunognes, Bull. Soc. Chim. France, 512 (1963).



RESUME

La synthèse et la réactivité des énainoesters dérivés de l'acide pyroglutamique ont été étudiées.

Les principaux résultats obtenus concernent en particulier :

- la fabrication de ces composés et l'étude de leur comportement vis-à-vis d'alcoolates, d'alcools ou d'amines silylés, d'agents d'alkylation et d'agents d'acylation.

- la préparation de vinylogues de N-acyl N,O-acétals par l'intermédiaire de sels d'acyliminium préparés par voie électrochimique.

- l'obtention de sels d'acyliminium par décarboxylation chimique de l'acide pyroglutamique et leur réaction avec des composés aromatiques.

- la mise au point d'une synthèse d'oxadiazoles-1,3,4 à partir de diacylhydrazines disilylées.

MOTS-CLEFS

énainoesters
acide pyroglutamique
iminoéthers
vinylogie
acide de Meldrum

N,O-acétals
aryl-5 pyrrolidones-2
oxadiazole-1,3,4
N-alkylation
oxydation anodique