

50376
1992
28

4448

50376
1992
280

N° D'ordre 953

THESE

présentée à

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE
FLANDRES ARTOIS

pour obtenir le grade de

Docteur en chimie organique et macromoléculaire

par

MEJDI Hechmi



“SYNTHÈSE ET ÉTUDE DU COMPORTEMENT DANS L'AMIDURE
DE SODIUM DES CHLORURES D'AZONIASPIRO[X,Y]ALCANES
SUBSTITUÉS”

Soutenue le 10 Juillet 1992 devant la Commission d'Examen

MM. D. COUTURIER, Président
D. LESIEUR, Rapporteur
B. RIGO, Rapporteur
B. HASIAK, Examineur
D. BLONDEAU, Examineur



030 042860 6

Ce travail a été effectué au laboratoire de synthèse organique et environnement de l'Université des Sciences et Techniques de Lille, sous la direction de Monsieur le professeur D. COUTURIER, je tiens à lui exprimer toute ma reconnaissance pour les encouragements et les conseils qu'il m'a prodigués.

Monsieur B. HASIAK m'a fait bénéficier de sa très grande expérience en Synthèse Organique ; je lui suis très reconnaissant de la bienveillance qu'il a toujours manifestée à mon égard.

Monsieur D. LESIEUR, Professeur de l'Université de Lille II, a malgré ses nombreuses obligations accepté de venir juger ce travail, je lui en suis très reconnaissant.

Je remercie Monsieur B. RIGO, Professeur HEI, pour avoir bien voulu juger ce travail.

Je remercie Monsieur D. BLONDEAU, pour avoir bien voulu examiner ce travail.

Enfin, je ne saurais oublier tous ceux qui ont collaboré de quelque façon que ce soit à la réalisation de ce travail.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
CHAPITRE PREMIER	11
SYNTHESE ET ETUDE R.M.N DES CHLORURES DE 1-ARYL-6- AZONIASPIRO[5,5] ET 6-ARYL-5-AZONIASPIRO[4,5]ALCANES	
CHAPITRE DEUXIEME	32
ACTION DE L'AMIDURE DE SODIUM SUR LE CHLORURE DU 1-PHENYL-6- AZONIASPIRO[5,5]UNDECANE	
CHAPITRE TROISIEME	49
ETUDE DES EFFETS DE SUBSTITUANTS SUR LES TRANSPOSITIONS DES CHLORURES DE 1-ARYL-6-AZONIASPIRO[5,5]UNDECANES	
CHAPITRE QUATRIEME	60
ACTION DE L'AMIDURE DE SODIUM SUR LES CHLORURES DE 6-ARYL-5- AZONIASPIRO[4,5]DECANES	
CONCLUSION	69
PARTIE EXPERIMENTALE	71
BIBLIOGRAPHIE	114

INTRODUCTION

Il a été montré que les sels d'ammonium quaternaires β, γ insaturés conduisent par l'action de bases fortes à des ylures qui se réarrangent selon trois processus principaux : l' α, β élimination ou élimination d'HOFMANN (1) ; la transposition de STEVENS (ou migration sigmatropique(1,2)) (2) et le réarrangement de SOMMELET-HAUSER (ou transposition sigmatropique (2,3)) (3-7).

On peut observer concurremment ces trois processus quand la base est l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide ; la réaction principale étant la transposition de SOMMELET-HAUSER (8). Schéma 1

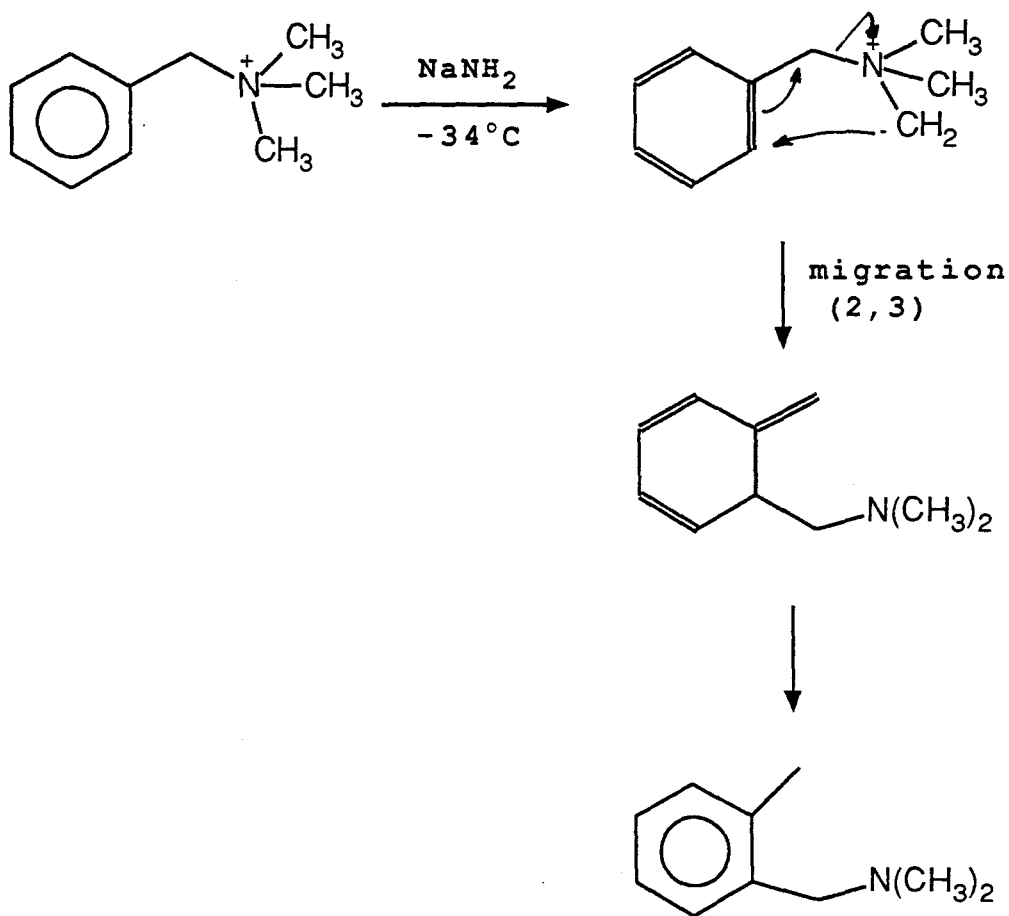


Schéma 1

Ce mécanisme est confirmé en isolant la forme intermédiaire non aromatique dans le cas des sels de (2,6-diméthyl et 2,4,6-triméthylbenzyl) triméthylammonium (9-10). Schéma 2

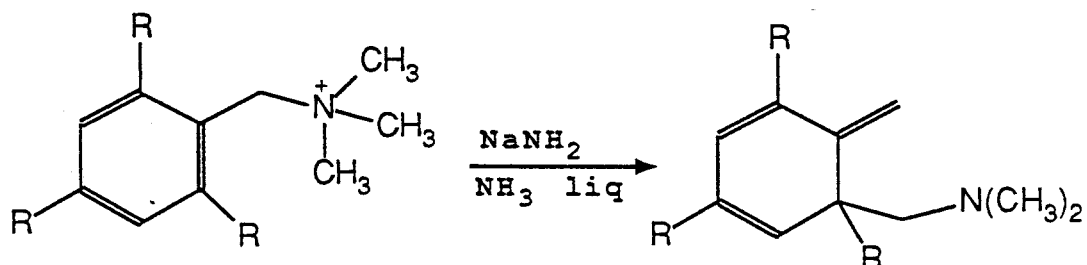


Schéma 2

Lorsque l'hétéroatome est dans le cycle, le réarrangement sigmatropique (2,3) constitue généralement une excellente voie d'agrandissement de cycles (VEDEJS et Coll : (11-14)). Schéma 3

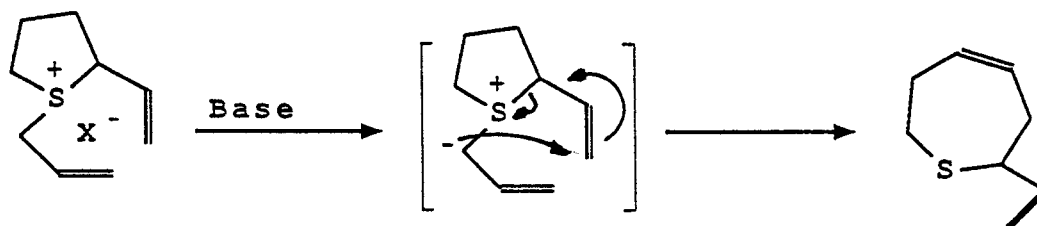


Schéma 3

La transposition de SOMMELET a été mise en évidence dans quelques séries hétérocycliques, où ce réarrangement n'est possible que pour certaines positions du groupe aminométhyle par rapport à l'hétéroatome.

Des expériences ont été menées en séries pyridinique, furannique, thiophénique et pyrrolique.(15)

En série benzylique, cette transposition conduisant à un dérivé ortho-substitué, a été mise à profit comme voie de synthèse. (16-24) Schémas 4-6

4

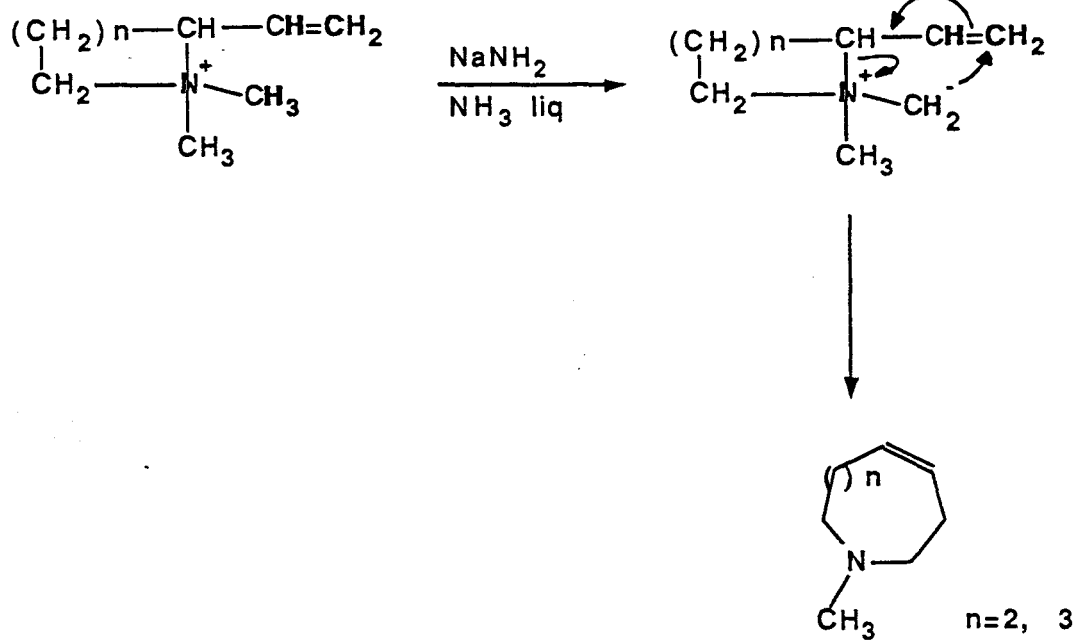


Schéma 4

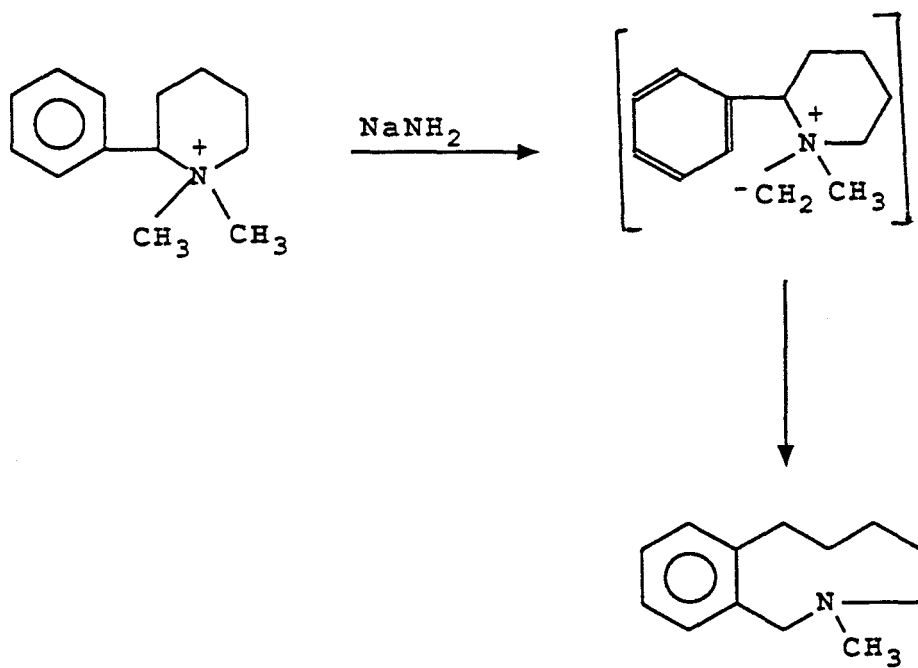


Schéma 5

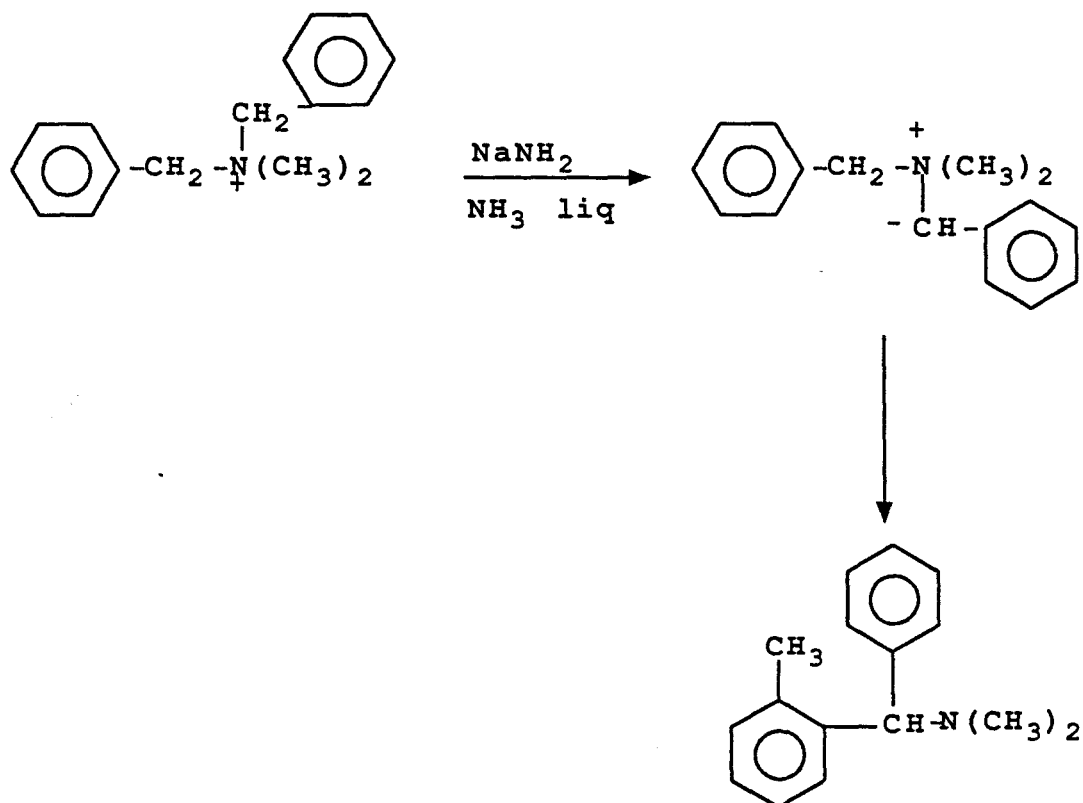


Schéma 6

Le réarrangement de type STEVENS a été mis à profit par MAX.T.WILLS et Coll (25), qui ont ainsi synthétisé l'iodure du 2-phényl-1,1,3,3-tétraméthylazetidinium et l'ont soumis aux conditions de la réaction SOMMELET-HAUSER. Schéma 7

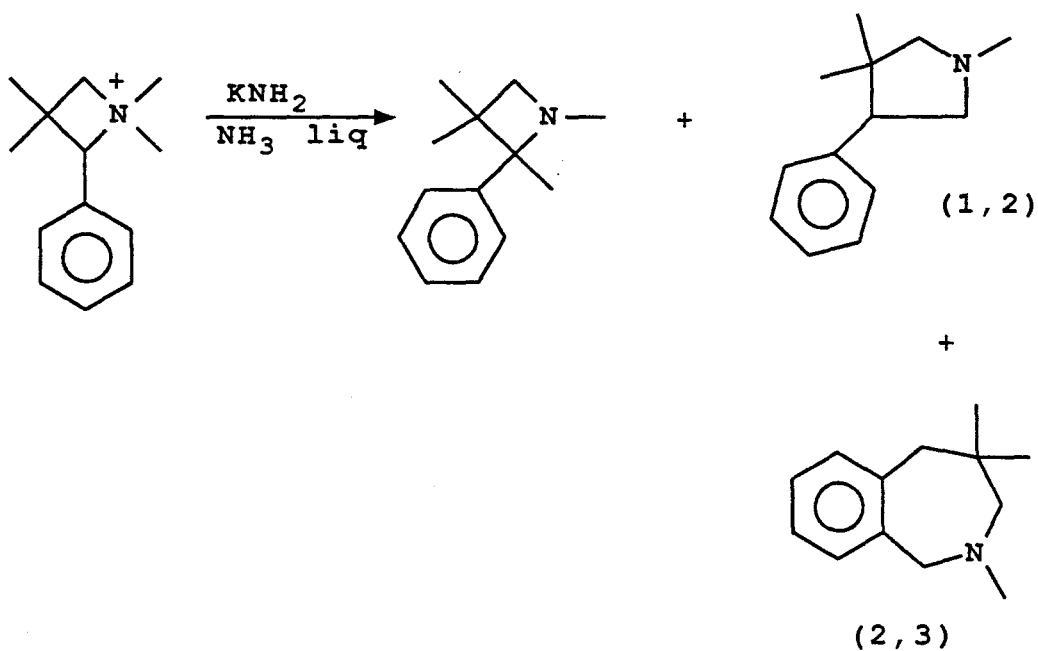
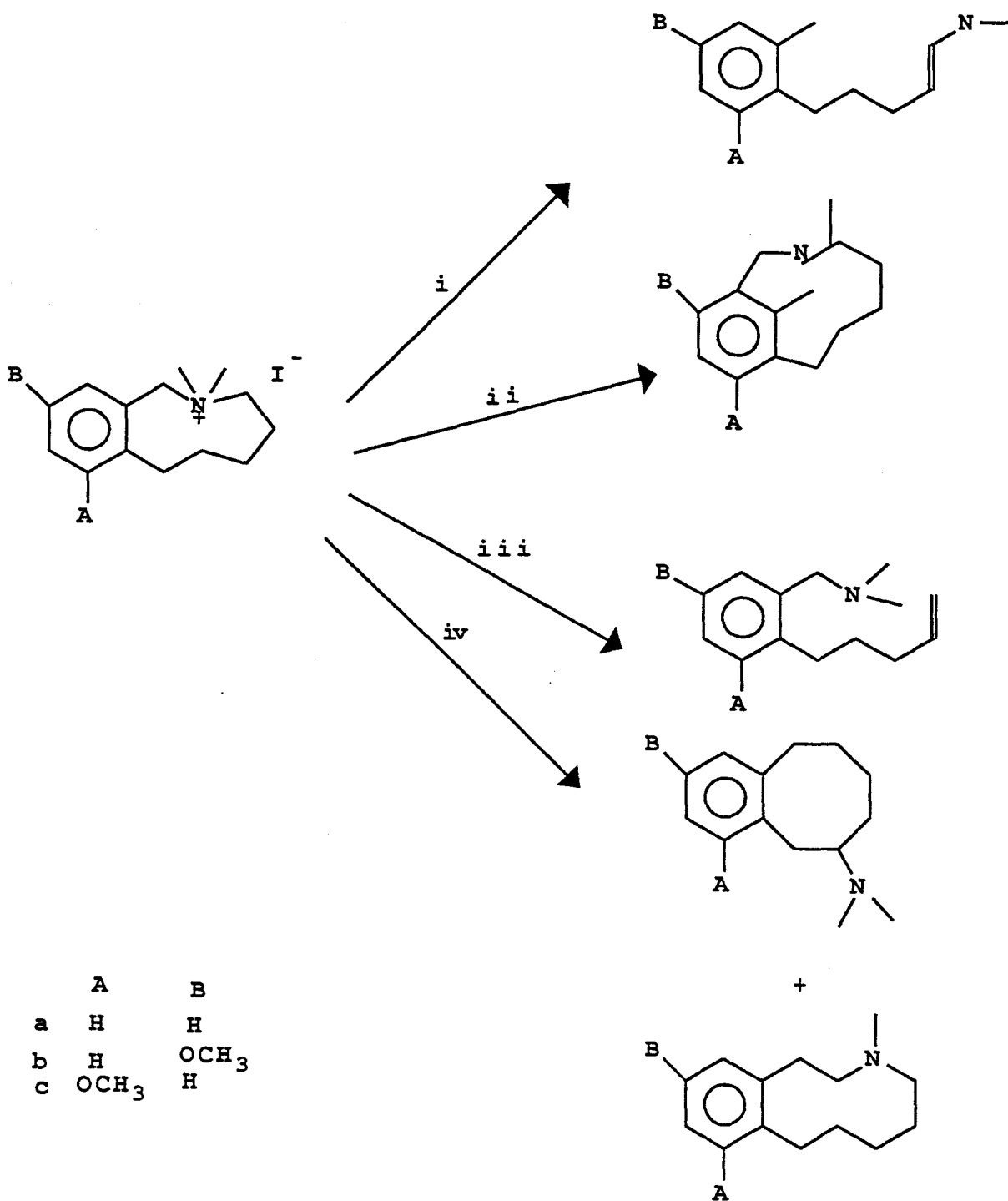


Schéma 7

HASIAK et Coll (26) ont montré que les sels de 2-benzazocinium se réarrangent pour former des aza-2-(7)métacyclophanes par transposition sigmatropique (2,3) de type SOMMELET-HAUSER ; ces composés sont accompagnés d'élimination de type HOFMANN et de migration (1,2) du type STEVENS. Schéma 8



i: voir schéma 9 ; ii: Réarrangement Sommelet Hauser ; iii: élimination Hofmann ; iv: transposition de Stevens

Schéma 8

8

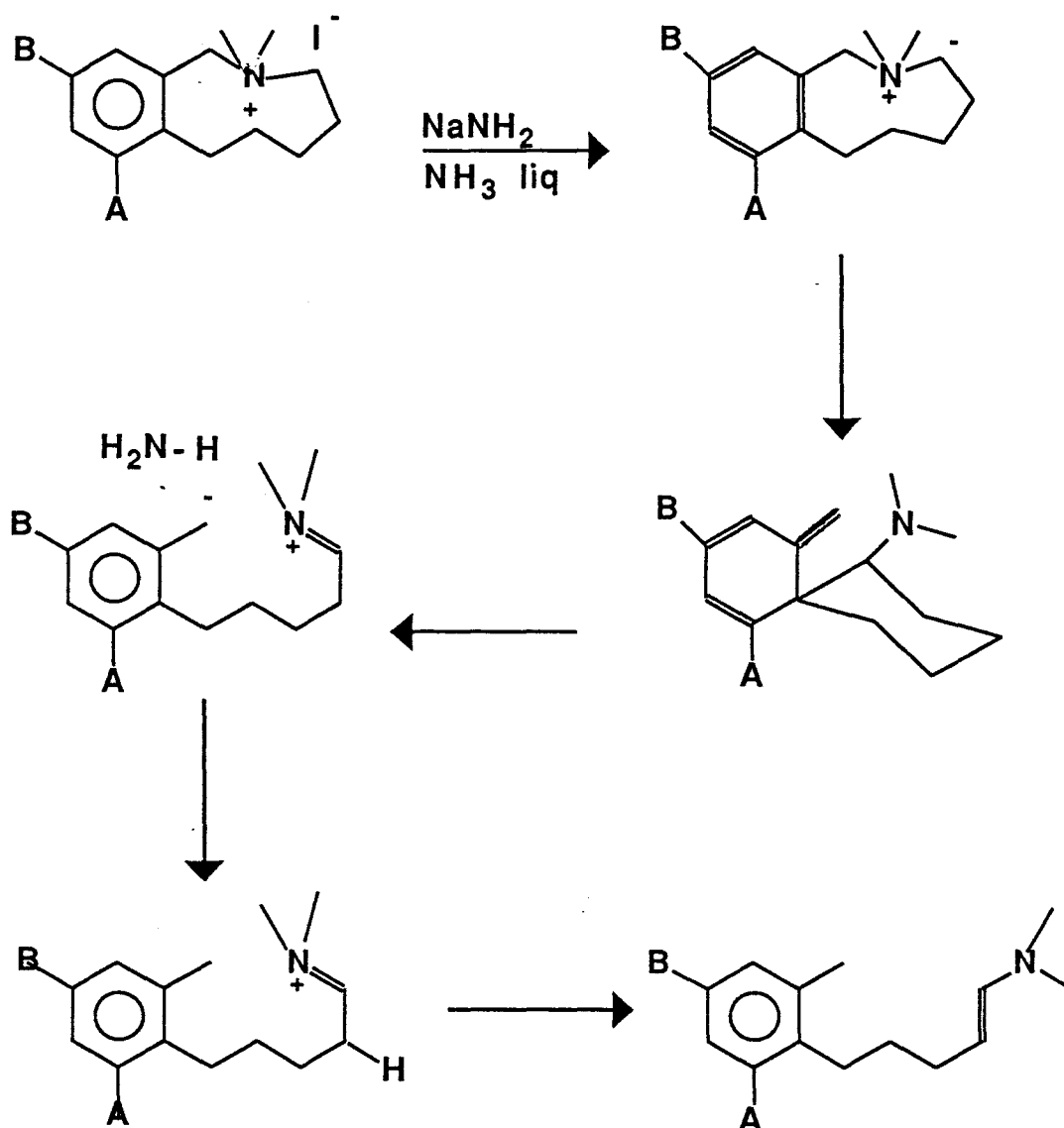


Schéma 9

Récemment, YOSHIRO SATO et Coll (27) ont préparé des sels de benzylammonium ; une fois traités par des bases, ils génèrent des ylures qui donnent des réarrangements (2,3) type SOMMELET-HAUSER et (1,2) type STEVENS. (28)

Cette étude a été élargie par JONCZYK et Coll qui ont mis en évidence une nouvelle transposition (1,4) (29). Schéma 10

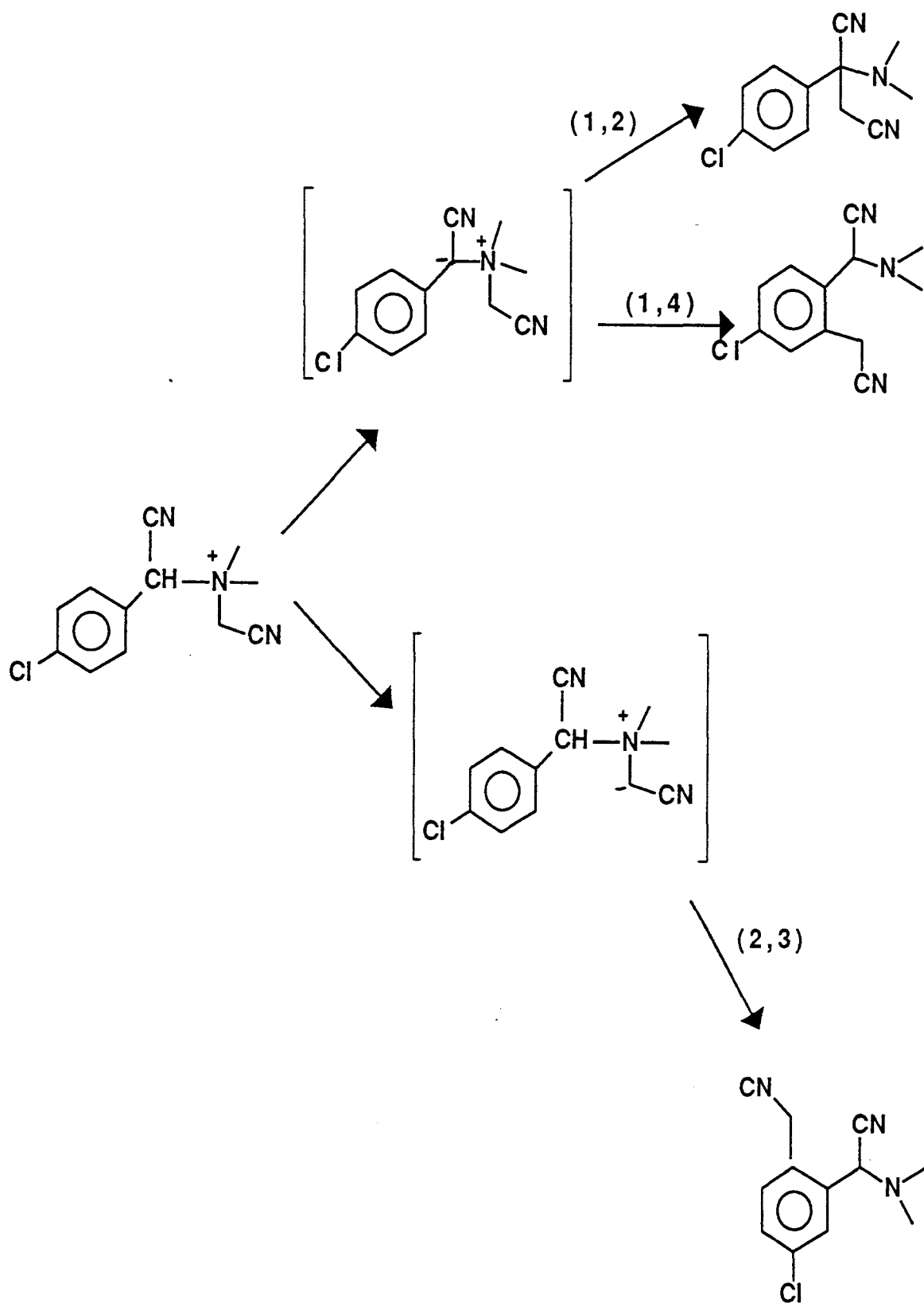


Schéma 10

Notre travail a consisté à préparer des chlorures de 1-aryl-6-azoniaspiro[5,5] et de 6-aryl-5-azoniaspiro[4,5]alcanes et à les soumettre aux conditions de transposition de SOMMELET-HAUSER.

Une étude des effets du substituant a été réalisée dans la série des chlorures de 1-aryl-6-azoniaspiro[5,5]undécane menant à un produit majoritaire issu d'un réarrangement sigmatropique (1,2). Schéma 11

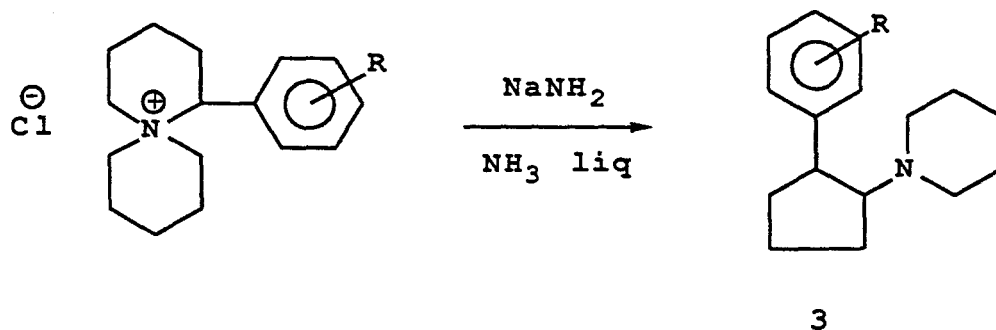


Schéma 11

Une étude pharmacodynamique a été menée sur les composés 3 présentant le squelette de la Dopamine.

L'action de l'amidure de sodium sur les chlorures de 6-aryl-5-azoniaspiro[4,5]décane a permis de constater l'influence de la taille des cycles spiranniques sur les réarrangements.

CHAPITRE PREMIER

**SYNTHESE ET ETUDE R.M.N DES CHLORURES DE 1-ARYL-6-
AZONIASPIRO[5,5] ET 6-ARYL-5-AZONIASPIRO[4,5]ALCANES**

Des sels d'ammonium quaternaires spiranniques ont été synthétisés pour leur intérêt comme agent relaxant musculaire tel que le 1-méthyl-1-azaspiro[5,5]undécane-5-one (30). D'autres études ont porté sur leur tendance à avoir une activité antiacétylcholinestérase (31-32).

Ces sels sont potentiellement intéressants dans le sens où ils possèdent une structure rigide et que l'on peut contrôler les effets stériques des substituants portés par les cycles et par là même, étudier leurs influences (33-35)

La méthode utilisée habituellement pour la synthèse des dérivés spiranniques, consiste à faire réagir un α - ω dihaloalcane avec une amine cyclique dans un solvant approprié (33-34)

Dans notre travail, nous avons préparé les dérivés spiranniques à partir d'aminoesters halohydriques (réaction de Gabriel ou Hofmann intramoléculaire). Les aminoesters halohydriques ont été obtenus par action du chlorure de thionyle sur les aminoalcools correspondants.

A) Synthèse des chlorures de 1-aryl-6-azoniaspiro[5,5]undécanes

Comme matière première, on utilise les dérivés α -aminés du tétrahydropyranne (36-38)

L'action d'un magnésien sur les α -aminotétrahydropyrannes (39) permet d'obtenir des aminoalcools-1,5; ainsi l'ouverture du pont époxydique de l' α -pipéridinotétrahydropyranne sous l'action de Ar-MgX conduit au 5-aryl-5-pipéridinopentan-1-ol. Schéma 12

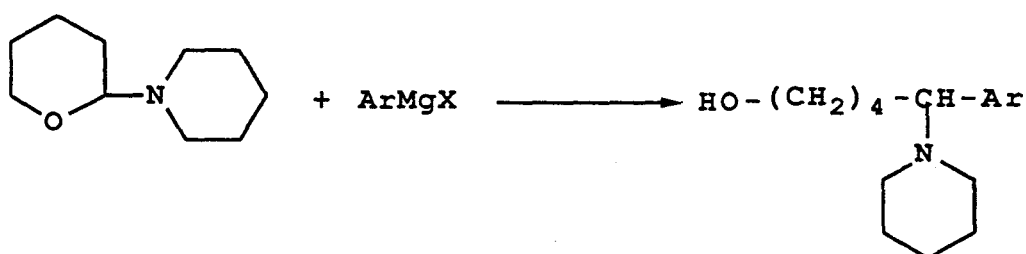


Schéma 12

L'estérification de la fonction alcool par le chlorure de thionyle donne le chlorhydrate d'amoester correspondant, dont on libère l'amine par une base à froid. L'amine chlorée, par réaction de Gabriel, fournit l'halogénure du 1-aryl-6-azoniaspiro[5,5]undécane. Schéma 13

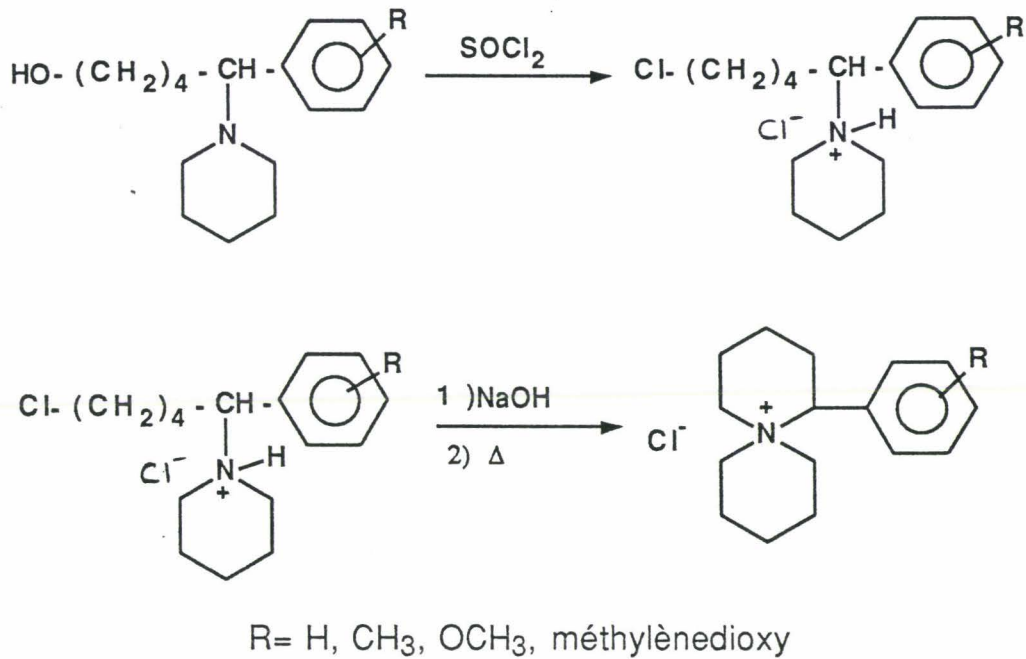
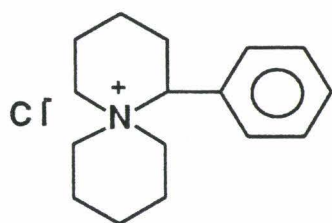
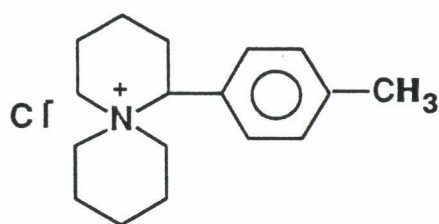


Schéma 13

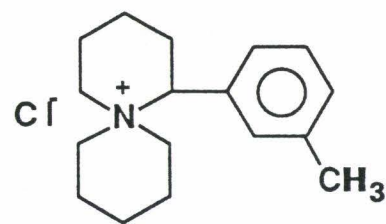
On obtient les sels suivants (2a-h) avec des rendements allant de 76 à 91%



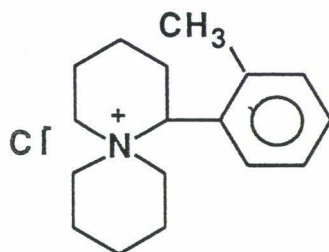
2 a



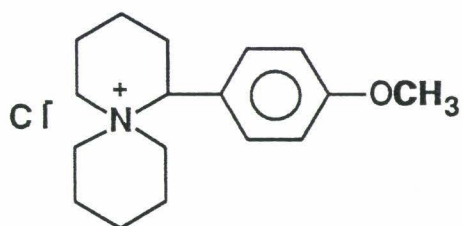
2 b



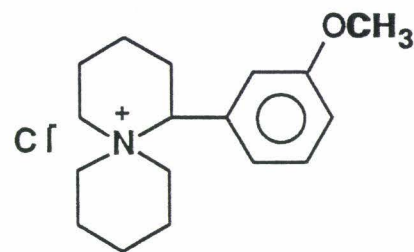
2 c



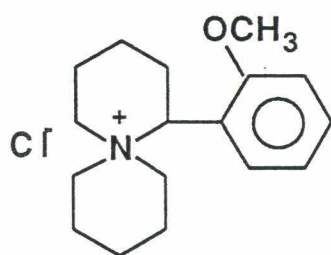
2 d



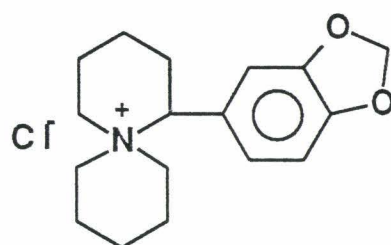
2 e



2 f



2 g



2 h

B) Etude R.M.N des chlorures de 1-aryl-6-azoniaspiro[5,5]undécanes

En R.M.N du proton, la multiplicité des signaux, leurs intégrations relatives et leurs déplacements chimiques ne nous permettent pas de faire une attribution complète du spectre .

En R.M.N ^{13}C , on remarque que tous les carbones du bispipéridinium sont différenciés. Ceci complique l'analyse du spectre, surtout pour les carbones en α de l'hétéroatome où on note une différence de déplacement chimique allant jusqu'à 13 ppm .

Les difficultés rencontrées au cours de l'attribution des signaux en carbone et proton nous ont conduit à utiliser de nouvelles techniques comme

la corrélation homonucléaire proton-proton et hétéronucléaire proton-carbone à deux dimensions.

1) R.M.N ^1H

Les spectres de R.M.N ^1H des chlorures d'azonium **2a-h** présentent l'allure générale suivante:

-1,15	ppm (m)	intensité 1
-1,6 à 2,2	ppm (m)	intensité 10
-2,53	ppm (qd)	intensité 1
-2,88 à 3,05	ppm (m)	intensité 2
-3,6 à 3,95	ppm (d)	intensité 1
-4	ppm (d)	intensité 1
-4,2 à 4,4	ppm (t)	intensité 1
-4,45 à 4,7	ppm (d)	intensité 1
-5,1 à 5,85	ppm (dd)	intensité 1
-6,85 à 7,70	ppm (m)	protons aromatiques

La complexité de la partie aliphatique du spectre proton a rendu difficile l'attribution des différents multiplets et nous a conduit à utiliser la R.M.N 2D homonucléaire ^1H - ^1H

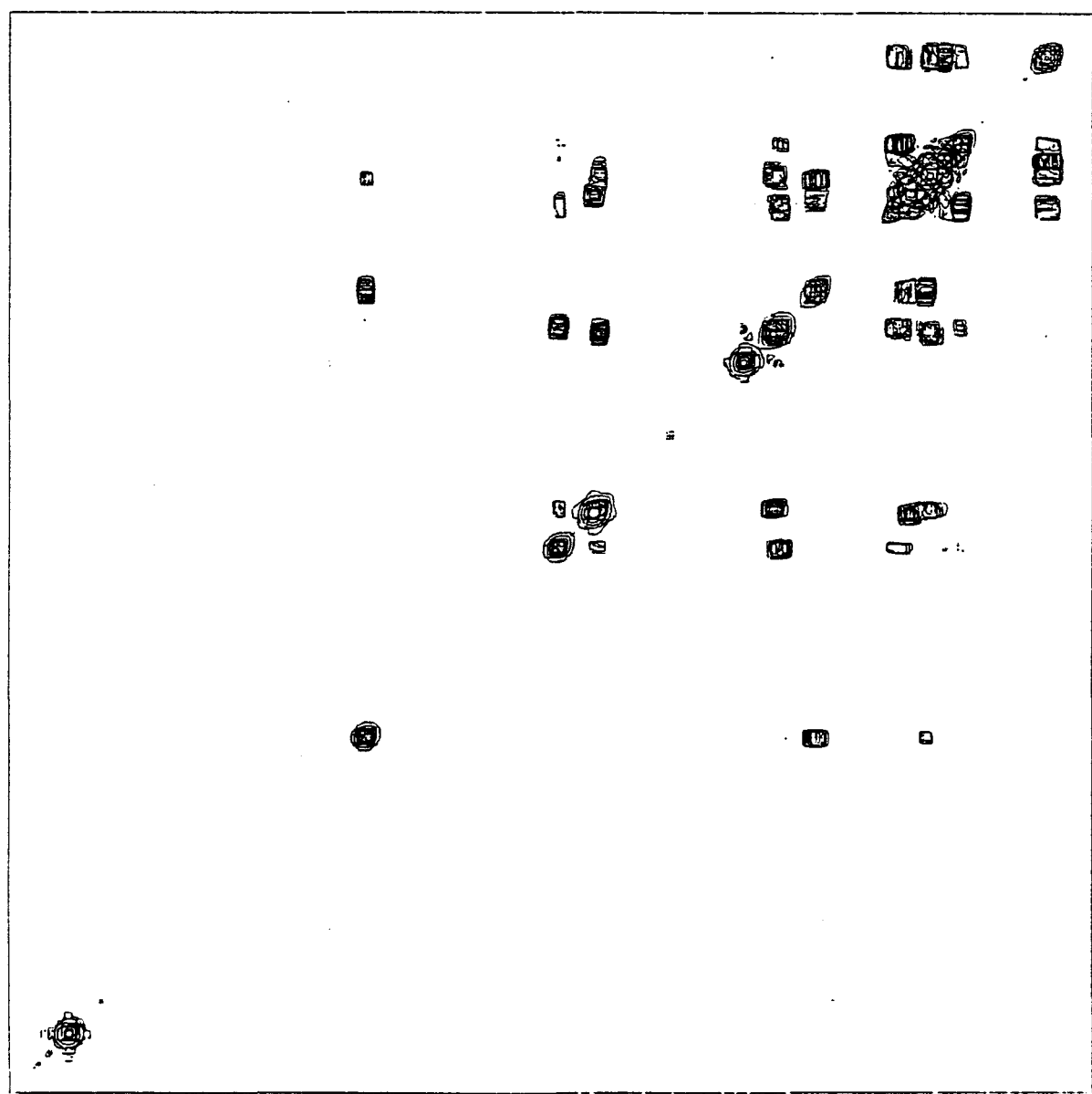
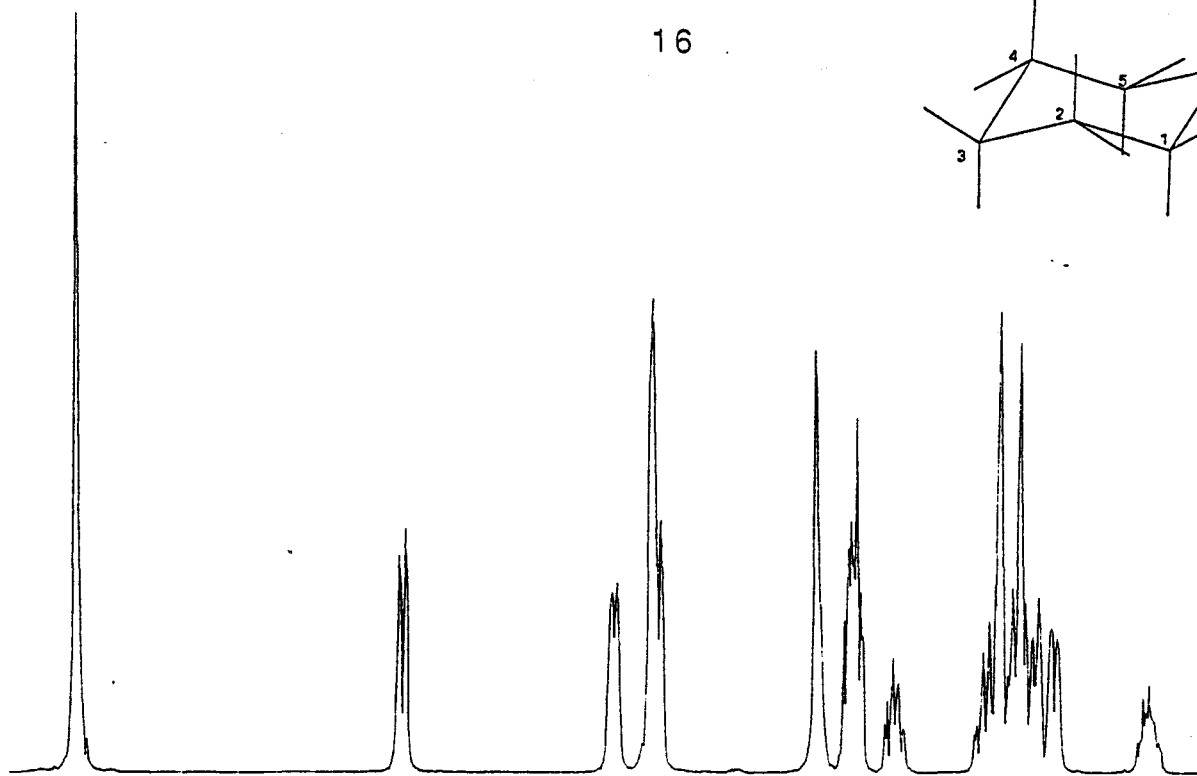
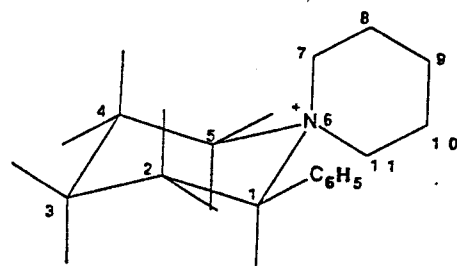
2) R.M.N 2D ^1H - ^1H (Cosy: correlated spectroscopy)

L'expérience utilisée est celle décrite par JEENER (40) et exploitée par ERNST (41-42) (figure 1)

Cette technique nous a permis d'attribuer les déplacements chimiques des protons des carbones 1, 2, 3 ; la structure des massifs ne permet pas de calculer toutes les constantes de couplage. Ainsi on note un couplage entre le proton H_1 et les deux protons différenciés H_2 avec une constante $J_{1,2}=12,85$ Hz, valeur correspondant à un couplage axial-axial, qu'on retrouve sur le massif à 2,53 ppm où on a $J_{2,1}=12,85$ Hz. On a pu identifier les hydrogènes axiaux des hydrogènes équatoriaux et donner par là même, un élément de structure. Les protons H_3 apparaissent en un seul pic .

On relève les déplacements chimiques des protons portés par des carbones en α de l'hétéroatome et quelques unes de leurs constantes de couplage sans pouvoir les discerner ; il en est de même pour le reste du spectre. Il a donc été nécessaire d'associer à cette technique la corrélation proton-carbone.

16



1.5
2.0
2.5
3.0
3.5
4.0
4.5
5.0
5.5
6.0
6.5
7.0
7.5
PPM

Fig 1

3) R.M.N.¹³C

Tous les carbones de la partie aliphatique sont différenciés; on a pu identifier sans difficulté le carbone 1 (69 à 75 ppm), émettre des hypothèses pour les carbones, en α de l'hétéroatome (47 à 56 ppm), du méthyle porté par le cycle aromatique (18,9 à 21,4 ppm), du méthoxy (55,4 à 56,5 ppm) et du méthylènedioxy (100 à 101 ppm).

Pour la partie aromatique, on note la présence de larges bandes pour certains carbones .

4) R.M.N 2D ¹H-¹³C (figure 2)

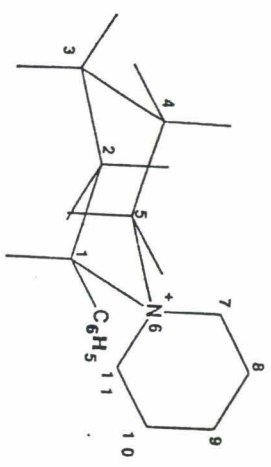
L'analyse complète est rendue aisée par l'association des deux spectres 2D .

Les résultats sont résumés dans le tableau 1; la différence de déplacements chimiques entre les carbones 7 et 11 est expliquée par la position de ces derniers par rapport au cycle pipéridinium substitué. On a donc un carbone axial et un carbone équatorial résonant différemment selon leur position et ceci en référence à l'étude conformationnelle du carbone 13 sur des chlorures de N-alkylpipéridinium menée par ERNST.L.ELIEL (43) . Schéma 14

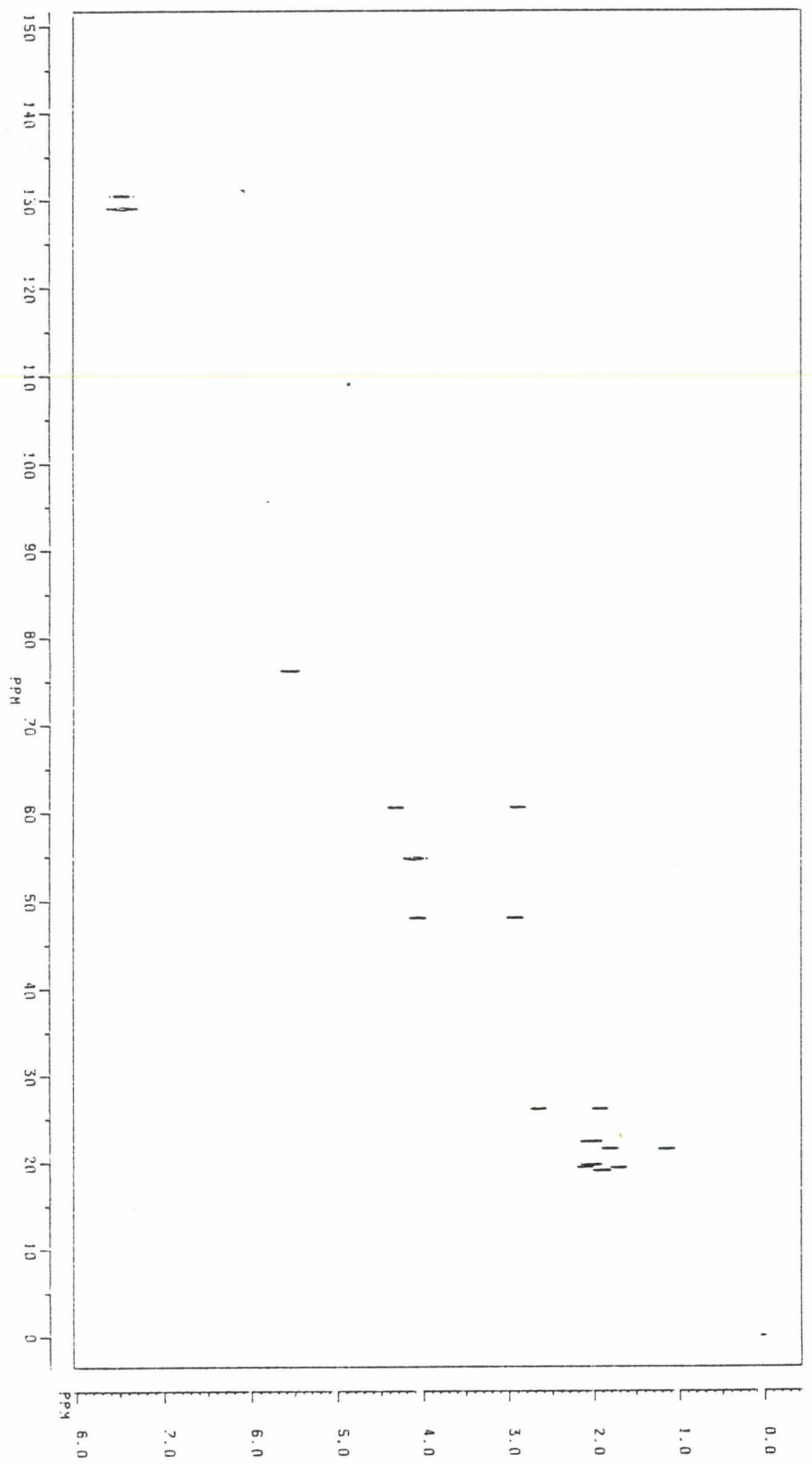
Commentaire

Des éléments de structure nous ont donc été fournis par les constantes de couplage; tous les protons portés par les carbones 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10 et 11 sont différenciés ; on est donc en présence d'une structure rigide type chaise-chaise. La partie arylique occupe dans les sels **2a-h** la position équatoriale .

Fig 2



18



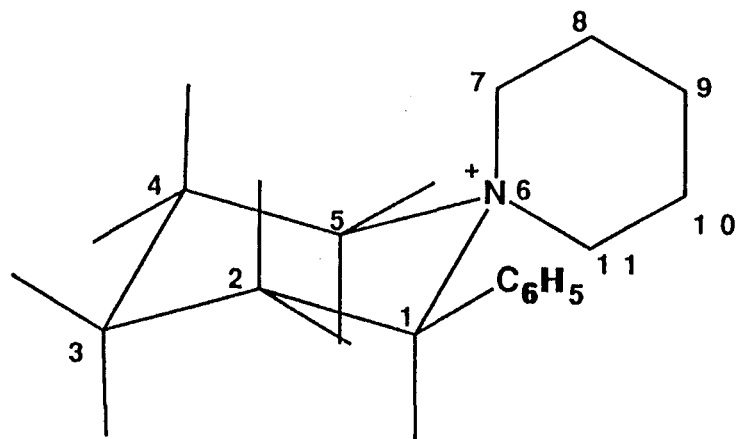


Schéma 14

position	1		2		3		4		5		7		8		9		10		11	
	a	a	e		a	e	a	e	a	e	a	e	a	e	a	e	a	e	a	e
¹ H ppm	5,78	2,53	1,97	2,00	1,96	2,11	4,53	2,88	4,00	4,33	1,14	1,86	1,96	1,8	à	2,1	3,91	2,92		
J Hz	12,85	12,85					12,73	3,50	12,85										13,3	3,5
¹³ C	75,63	26,04	19,68	22,13	60,29	54,31e	21,43	18,98	19,27	47,59a										

a: axiale
e: équatoriale

Tableau 1

C) Synthèse des chlorures de 6-aryl-5-azoniaspiro[4.5]décanes

On utilise la même procédure que celle décrite en A) suivant le schéma 15

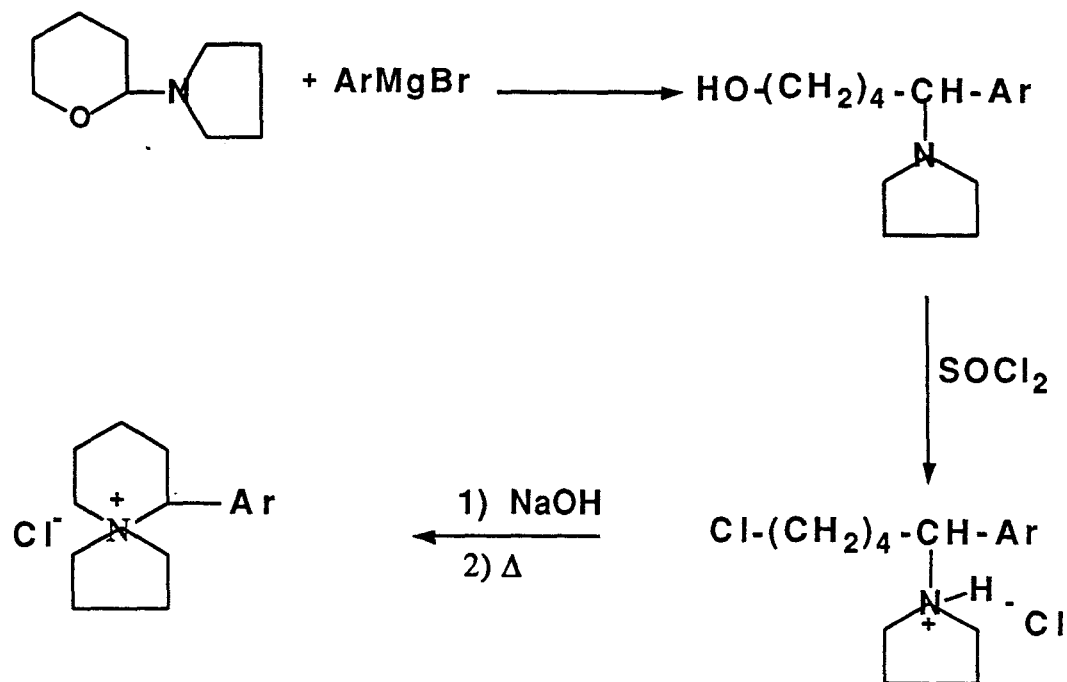


Schéma 15

Dans cette série on a préparé trois sels 2i, 2j, 2k.

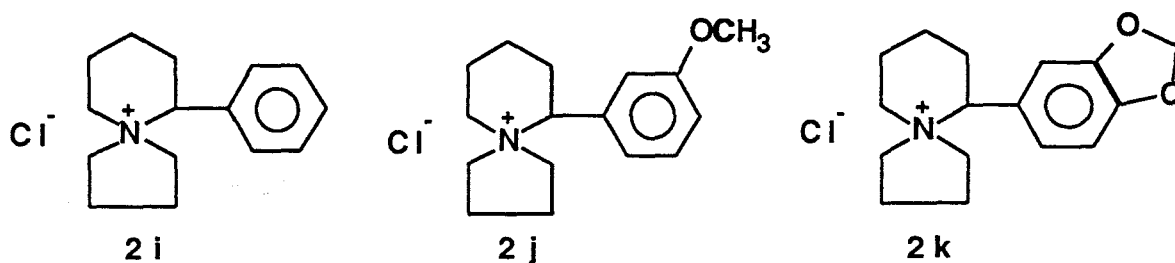


Schéma 16

Par rapport à la série décrite en A), on remarque pour le pipéridinium (cycle portant le substituant) des différences en déplacements chimiques des protons allant de 0,2 à 1 ppm; la multiplicité de certains signaux a complètement changé.

1) RMN ^1H

L'allure générale des spectres est résumée comme suit:

Protons aromatiques de 6,86 à 7,70 ppm

- 5,60 à 5,70	ppm	(d)	intensité 1
- 4,36 à 4,48	ppm	(m)	intensité 1
- 4,21 à 4,28	ppm	(m)	intensité 1
- 3,55 à 3,80	ppm	(m)	intensité 1
- 3,60	ppm	(m)	intensité 2
- 3,39 à 3,47	ppm	(m)	intensité 1
- 2,38 à 2,60	ppm	(m)	intensité 1
- 1,90 à 2,20	ppm	(m)	intensité 8
- 1,50	ppm	(m)	intensité 1

Pour une attribution complète des spectres, on a procédé à une corrélation homonucléaire proton-proton réalisée sur le chlorure du 6-phényl-5-azoniaspiro[4,5]décane.

2) RMN ^1H - ^1H

On arrive à attribuer les protons portés par les carbones 6, 7 et 8; on note que le proton H_6 se présente sous forme de doublet dédoublé avec une constante de couplage de 12,28 Hz, couplage axial-axial.

Il n'y a pas de changement quant à la position du substituant porté par le pipéridinium. On distingue aisément les protons portés par les carbones en α de l'hétéroatome. Schéma 17

Les protons aromatiques sont facilement attribuables fig 3

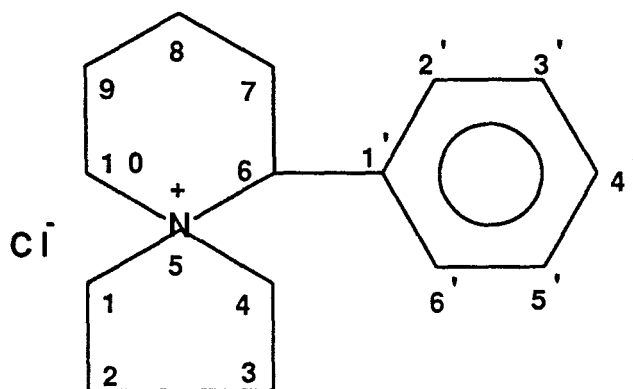


Schéma 17

3) RMN ^{13}C

On a réussi à attribuer tous les carbones en α par rapport à l'hétéroatome, C₆ à 72,54 ppm, C₁₀ à 63,34 ppm, C₁ à 61,34 ppm et C₄ à 51,91 ppm; une confusion demeure toutefois pour les carbones 2, 3, 8 et 9, une corrélation hétéronucléaire proton-carbone (fig 4) permet de compléter l'attribution.

Les résultats sont résumés dans le tableau 2.

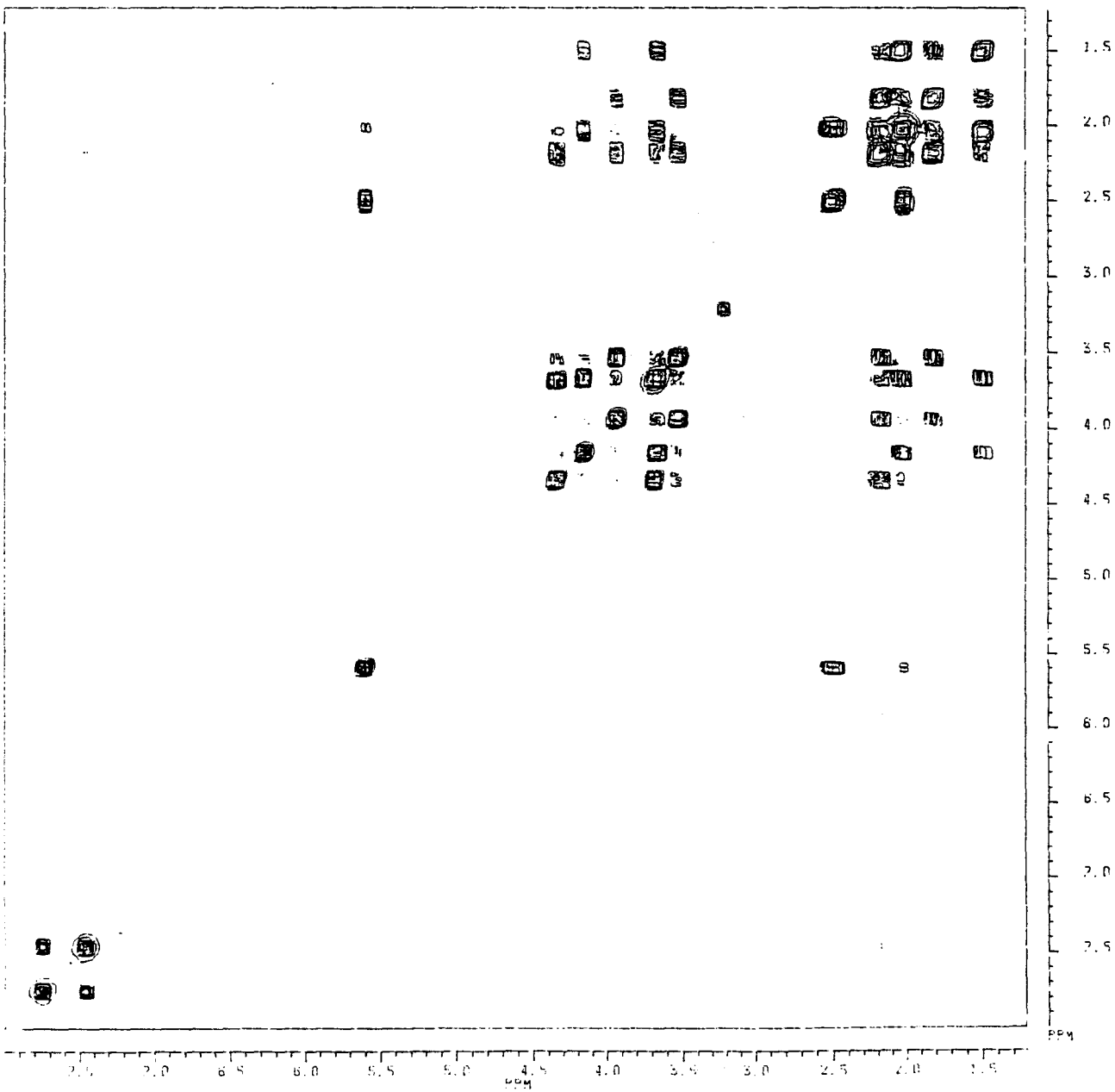
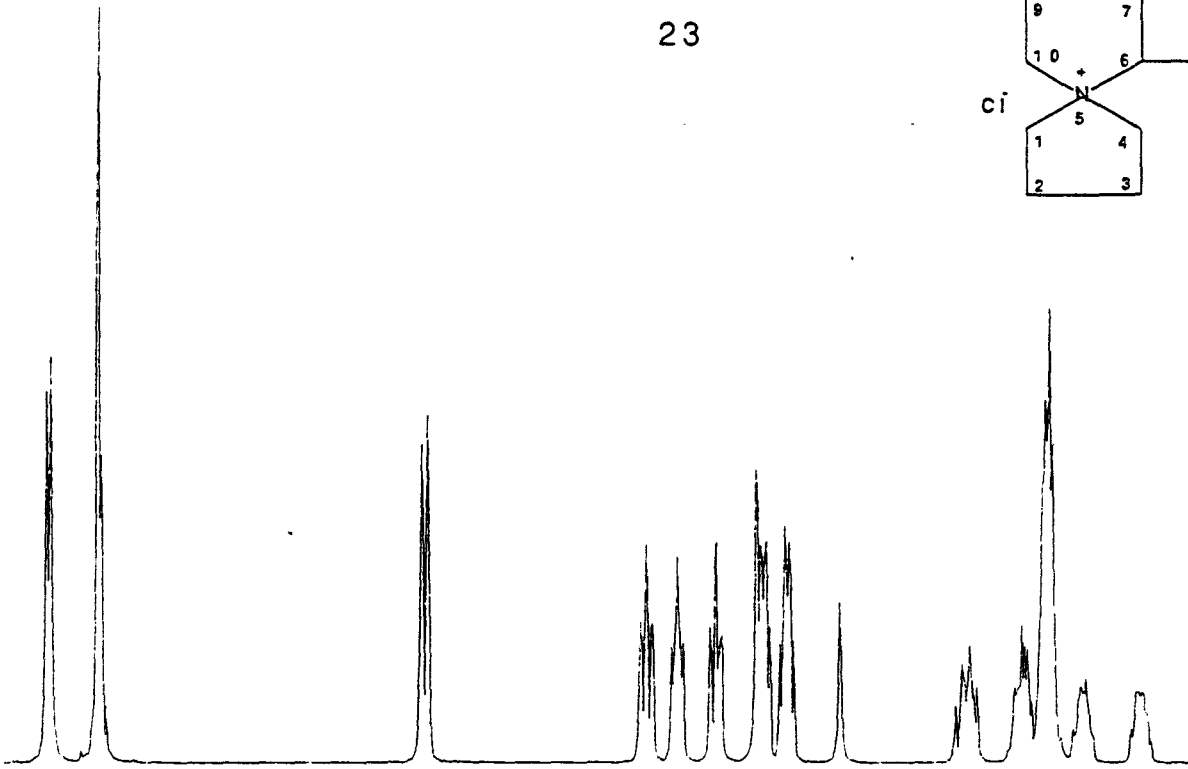
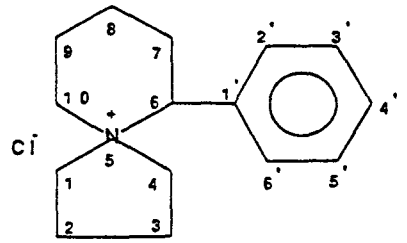


Fig 3

24

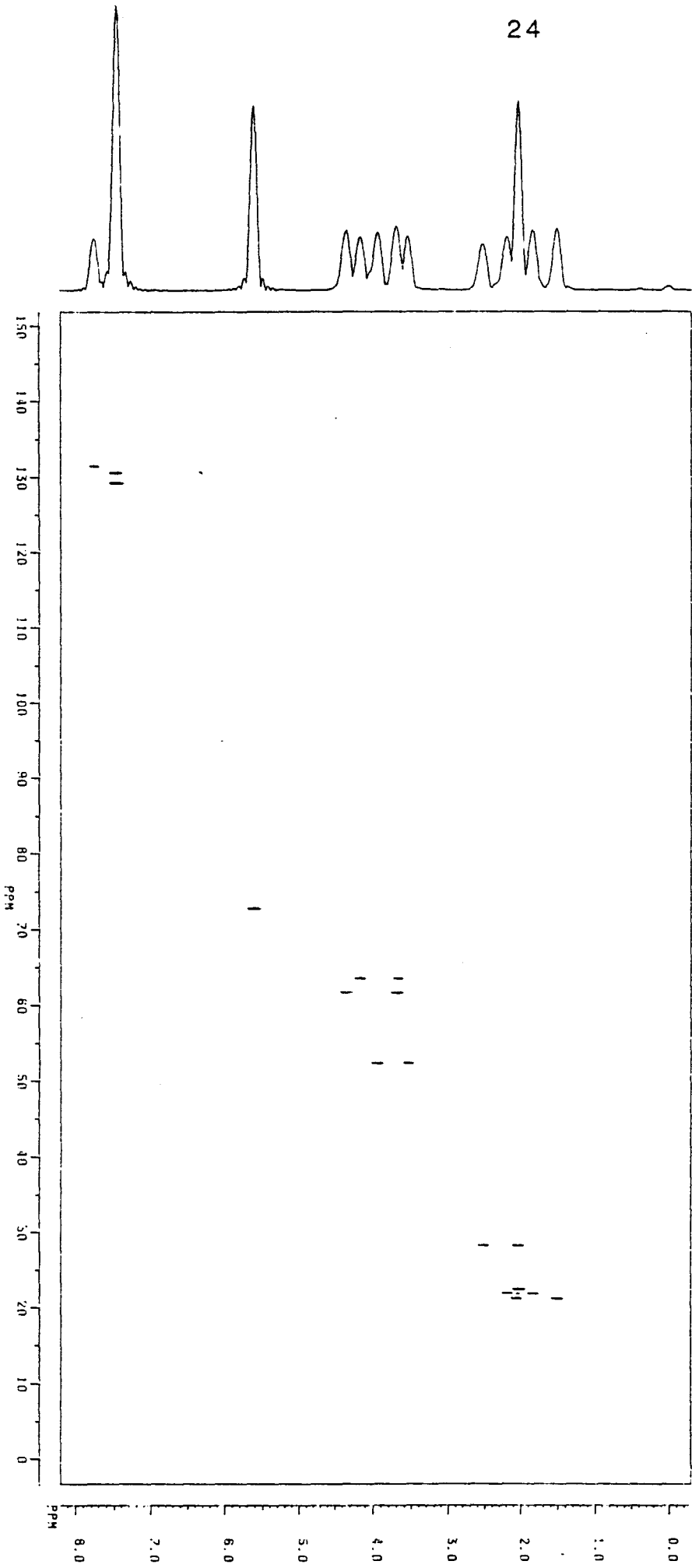
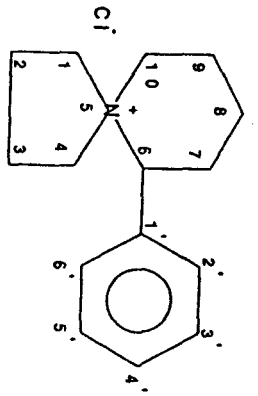


Fig 4

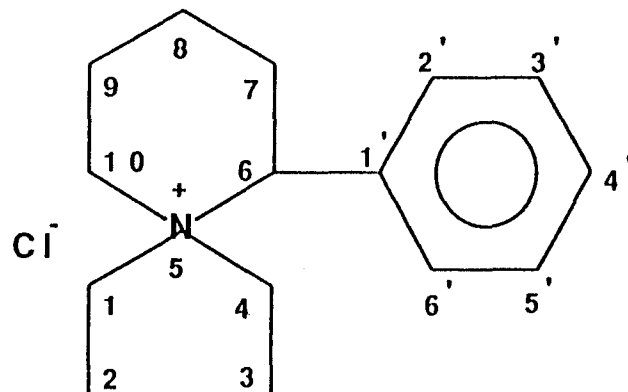
	1	2	3	4	6	7	8	9	10	partie aromatique
	a	e,	a	e a	e	a	e		a	e
¹ H	3,67 4,48	1,8 à 2,2	1,8 à 2,2	3,47 3,8	5,70	1,9 2,38	1,5 à 2	1,9 à 2,2	3,65 4,28	7,44 à 7,70
¹³ C	61,34 e	21,73	21,77	51,91 a	72,54	28,22	21,09	22,32	63,34	129 131 132

* a : axiale

* e : equatoriale

tableau 2

25



D) Synthèse du chlorure du 1-(-2-phényléthynyl)-6-azoniaspiro[5.5] undécane

La synthèse s'effectue suivant le schéma 18

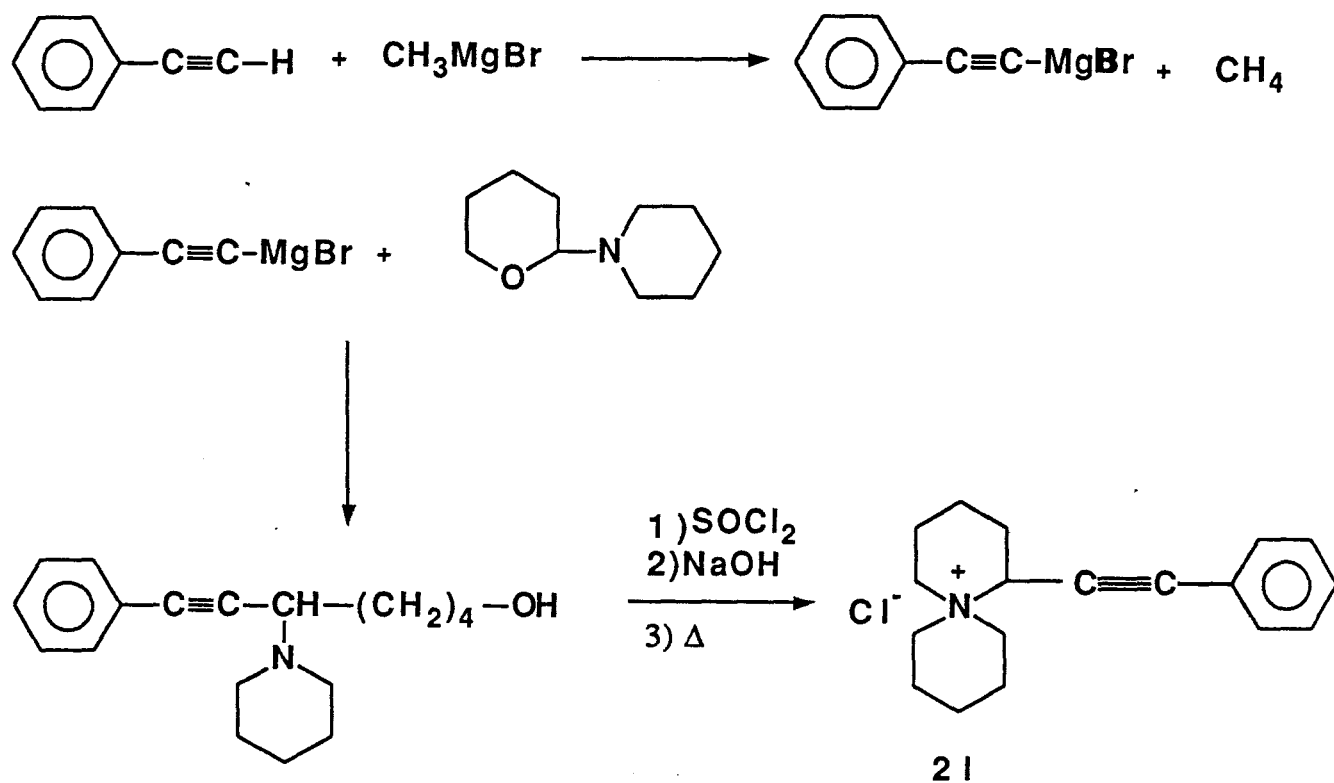


Schéma 18

Il nous a été aisé d'attribuer tous les signaux du spectre R.M.N ^1H en nous inspirant des résultats des études précédentes.

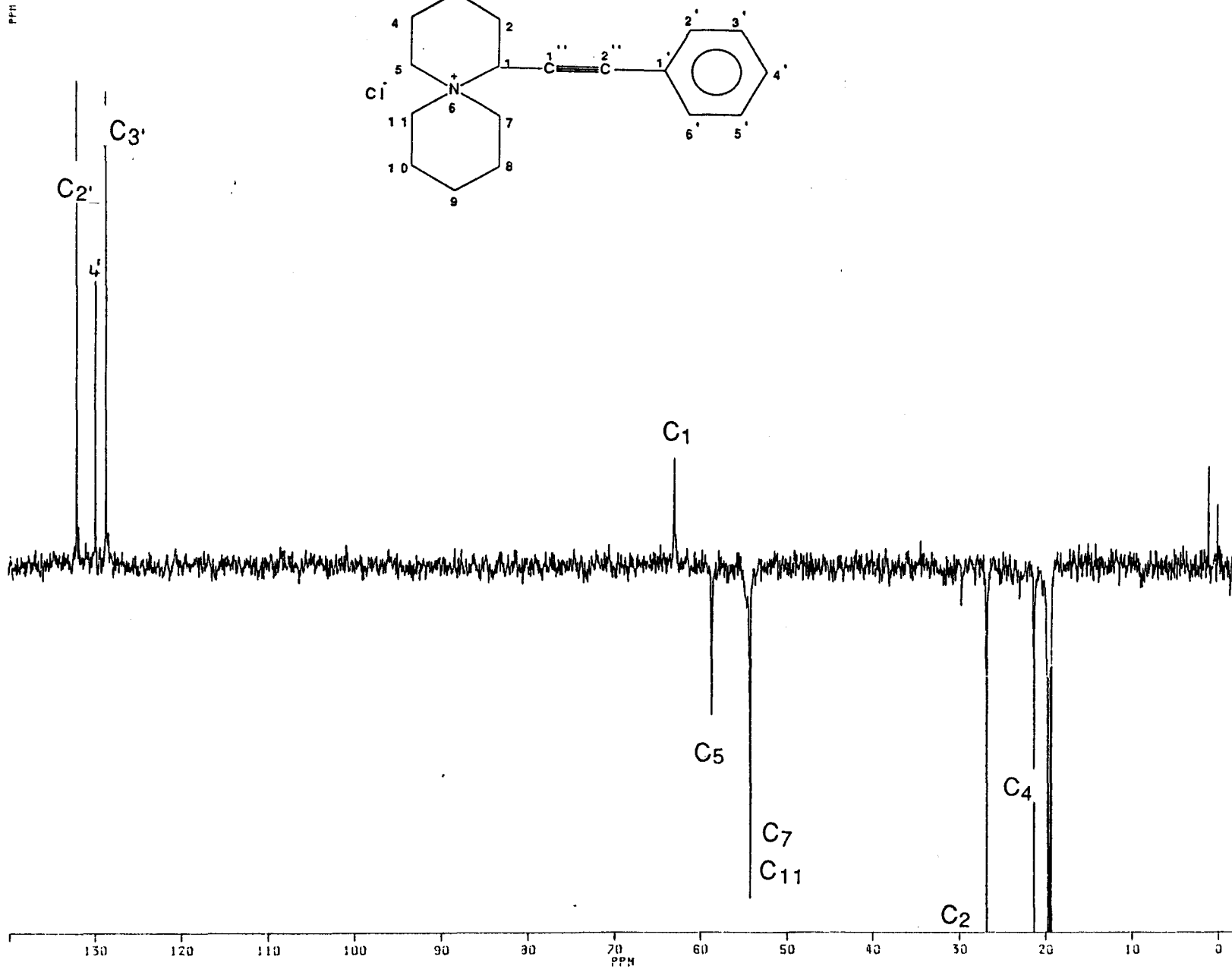
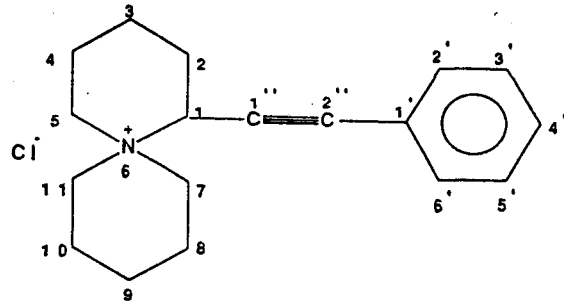
On constate toutefois que contrairement aux sels **2a-k**, le substituant porté par le carbone 1 du pipéridinium est en position axiale ; en effet le proton H_1 apparaît à 5,62 ppm sous forme de doublet dédoublé avec une constante de couplage $J = 3,68$ Hz type équatorial-équatorial ou équatorial-axial.

L'étude du spectre carbone 13 montre que contrairement aux sels **2a-k**, on ne distingue plus les carbones 6 et 10 par leur position axiale ou équatoriale ; ces deux carbones résonent à 54,15 ppm.

Cette analyse est complétée par l'utilisation de la technique DEPT (Distortionless enhanced by polarisation tranfer) (44) figure 5. Pour les résultats de ces analyses: voir partie expérimentale.

Fig 5

C13 DEPT NUC: G



E) Synthèse du chlorure de 1-styryl-6-azoniaspiro[5.5]undécane

Le magnésien est préparé à partir du bromostyrène mélange Z et E dont l'action sur l' α -pipéridinotétrahydropyrane donne un mélange d'aminoalcools Z-E avec les proportions respectives 28. et 72%.

L'estérification par le chlorure de thionyle, suivie d'un traitement par la soude puis cyclisation, donne exclusivement un sel trans suivant Le schéma 19

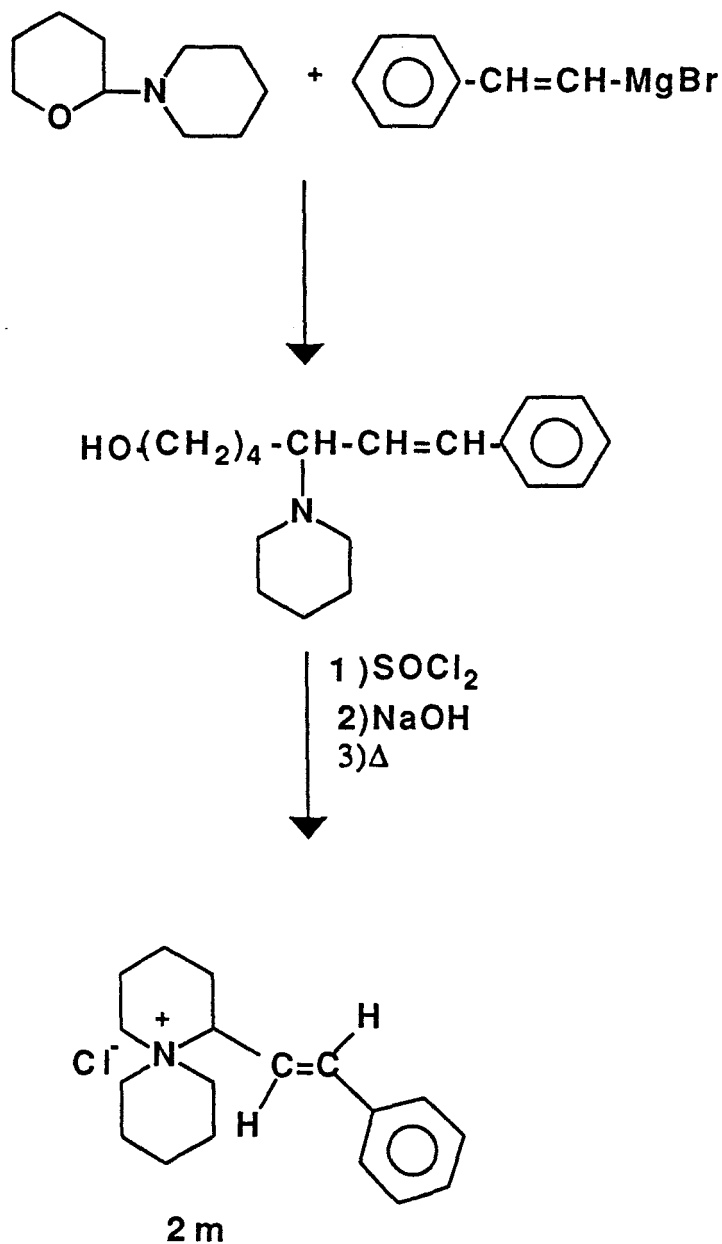


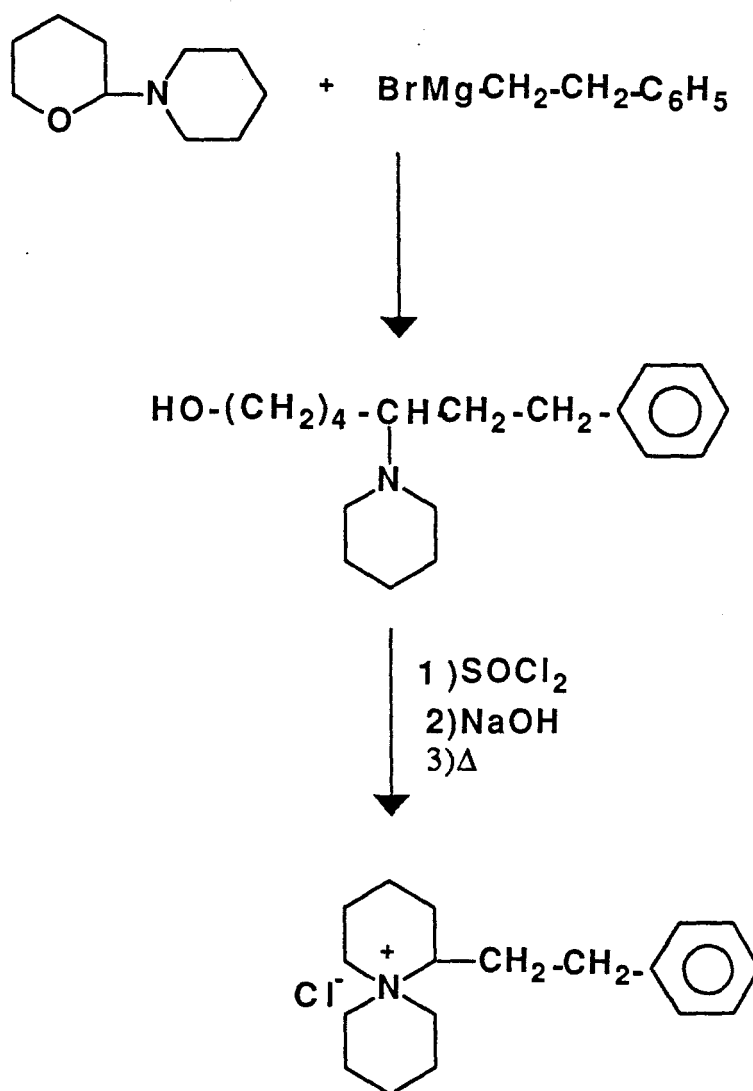
Schéma 19

Les résultats d'analyses R.M.N ^1H et ^{13}C sont reportés dans la partie expérimentale.

On constate que le proton H_1 est équatorial avec $\delta = 5,15$ ppm $J = 3,4$ Hz et que là encore on ne différencie pas les carbones 7 et 11, $\delta = 53,87$ ppm.

F) Synthèse du chlorure du 1-(-2-phényléthyl)-6-azoniaspiro[5.5]undécane.

On réalise ce sel suivant le schéma 20



2 n

Schéma 20

Le spectre R.M.N ^1H ne nous permet pas de distinguer de constante de couplage, plusieurs signaux se chevauchent. On ne peut conclure quant à la position du substituant sur le cycle pipéridinium.

En carbone 13, on note la distinction des carbones 7 et 11 à 55,67 ppm et 52,33 ppm respectivement.

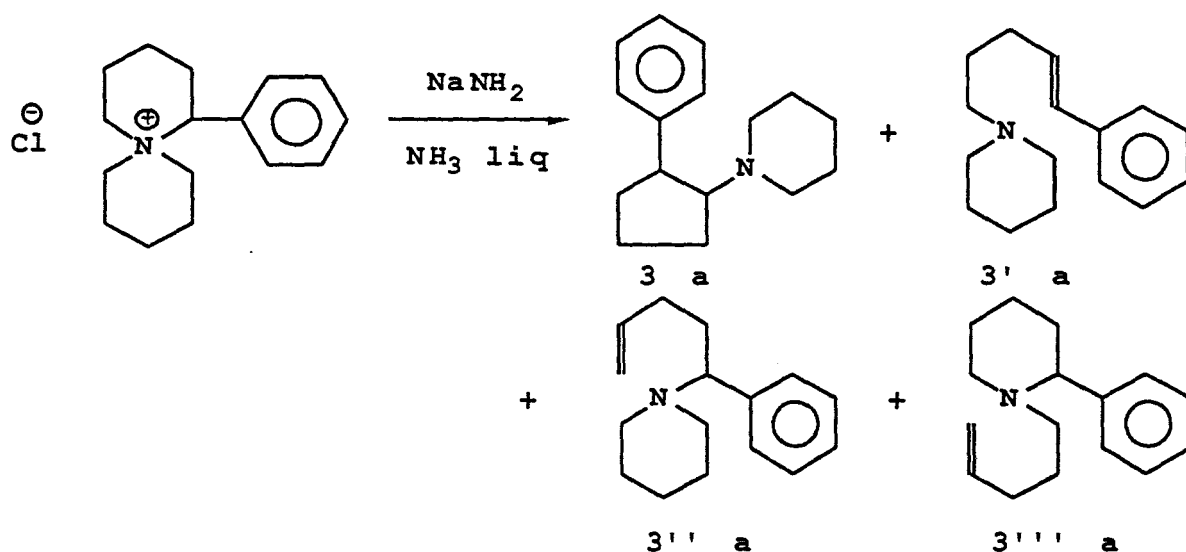
CHAPITRE DEUXIEME

**ACTION DE L'AMIDURE DE SODIUM SUR LE CHLORURE DU 1-PHENYL-
6-AZONIASPIRO[5,5]UNDECANE**

A) Décomposition par NaNH₂ du chlorure de 1-phényl-6-azoniaspiro[5,5]undécane

Le sel d'ammonium quaternaire a été décomposé selon le mode opératoire de JONES ET HAUSER (46).

L'analyse R.M.N. du produit brut de décomposition du chlorure de 1-phényl-6-azoniaspiro [5,5]undécane indique l'existence de quatre composés. Ils ont été identifiés comme étant des produits de réarrangement sigmatropique (1,2) type STEVENS et de β -élimination dite élimination d'HOFMANN suivant le schéma 21



Cette réaction se fait avec un rendement global de 95 % et l'analyse du mélange donne les proportions suivantes :

	3 a	3' a	3'' a + 3''' a
composition			
%	73,5	14	12,5

Une distillation fractionnée sur colonne à bande tournante a permis d'isoler le composé 3 a : le 1-pipéridino-2-phénylcyclopentane.

B) Analyse R.M.N.

1 - R.M.N. ^1H

L'étude R.M.N. du produit majoritaire **3a** présente un spectre proton sur lequel on relève les points suivants:

- Un triplet dédoublé à 3,25 ppm d'intensité un proton
- Un quadruplet dédoublé à 2,69 ppm d'intensité un proton
- Un multiplet à 2,33 ppm d'intensité 4 protons
- Un multiplet de 1,2 à 2,06 ppm d'intensité 12 protons
- Un multiplet de 7,11 à 7,32 ppm d'intensité 5 protons aromatiques.

On constate toutefois l'existence d'une constante de couplage commune entre le proton à (2,69 ppm ; $J = 7,30$ Hz) et le proton à (3,25 ppm ; $J = 7,30$ Hz).

Il est aussi possible d'attribuer les protons aromatiques dont les intégrations respectives sont de 2 protons sous forme de doublet à (7,31 ppm ; $J = 8$ Hz) ; 2 protons sous forme de triplet à (7,20 ppm ; $J = 8$ Hz) et 1 proton sous forme de doublet à (7,11 ppm ; $J=8$ Hz).

La complexité de la partie aliphatique du spectre R.M.N. ^1H a rendu l'attribution des différents multiplets difficile et nous a conduit à utiliser la R.M.N. 2D homonucléaire ($^1\text{H} - ^1\text{H}$). (fig 6)

2) R.M.N. 2D $^1\text{H} - ^1\text{H}$ (Cosy : correlated Spectroscopy)

Cette technique nous a permis de connaître certains couplages entre les différents protons et en particulier, elle a confirmé le couplage entre les protons à 2,69 et 3,25 ppm. L'attribution des autres déplacements a été facilitée par l'association d'une corrélation proton-carbone.

3) R.M.N. ^{13}C et 2D $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ (fig 7-8)

L'étude du spectre R.M.N. carbone 13 de **3a**, nous a permis d'identifier la pipéridine comme substituant (53,56, 26,01 et 24,64 ppm) et de constater que la partie aromatique demeure monosubstituée.

On ne peut conclure quant au reste des signaux de la partie aliphatique; le spectre ^{13}C off résonance fig 7 nous a permis d'émettre des hypothèses.

L'attribution complète des déplacements chimiques des protons et carbones est rendue possible par l'association des 2 spectres ^1H - ^1H et ^1H - ^{13}C . (fig 8)

Les résultats sont rassemblés dans le tableau (3).

La structure du produit **3a** serait donc:

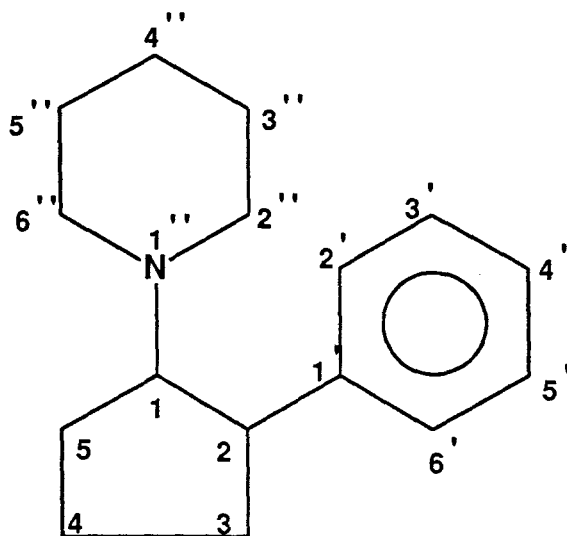


Schéma 22

On constate un couplage $J_{1,2} = 7,30 \text{ Hz}$.

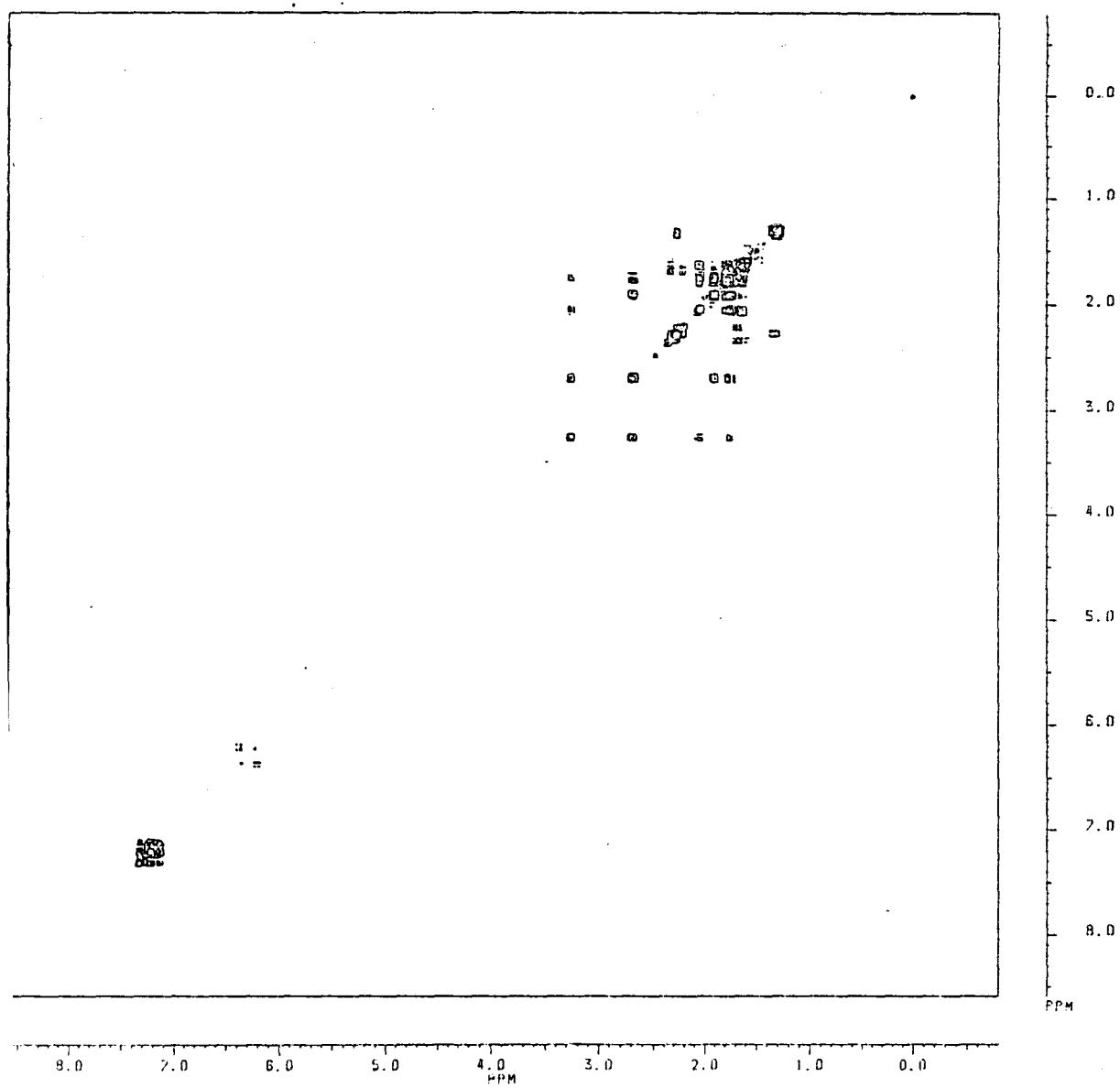
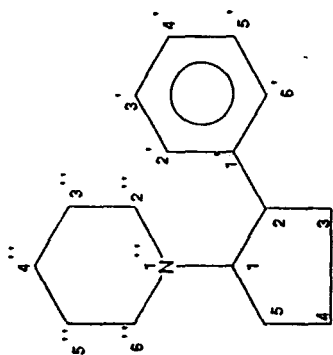


Fig 6

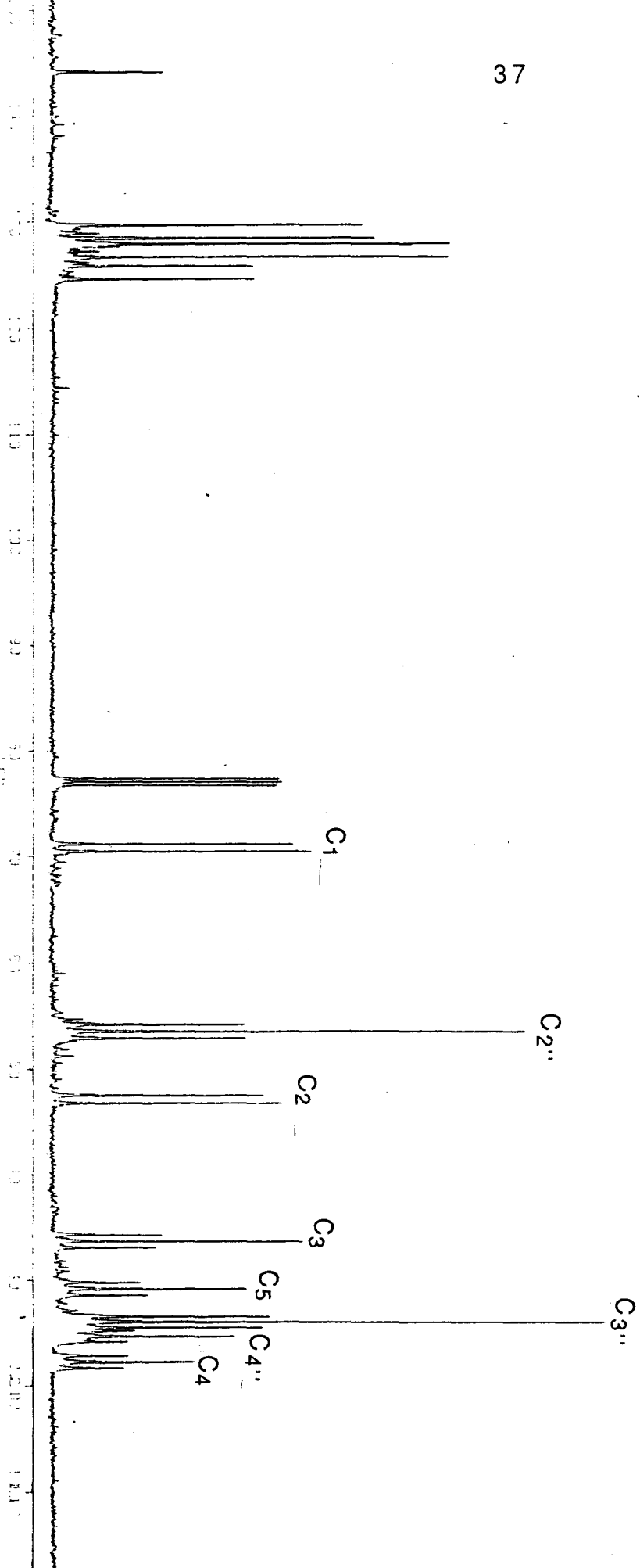
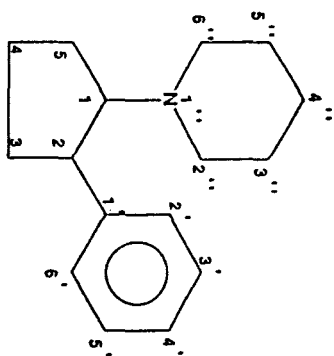


Fig 7

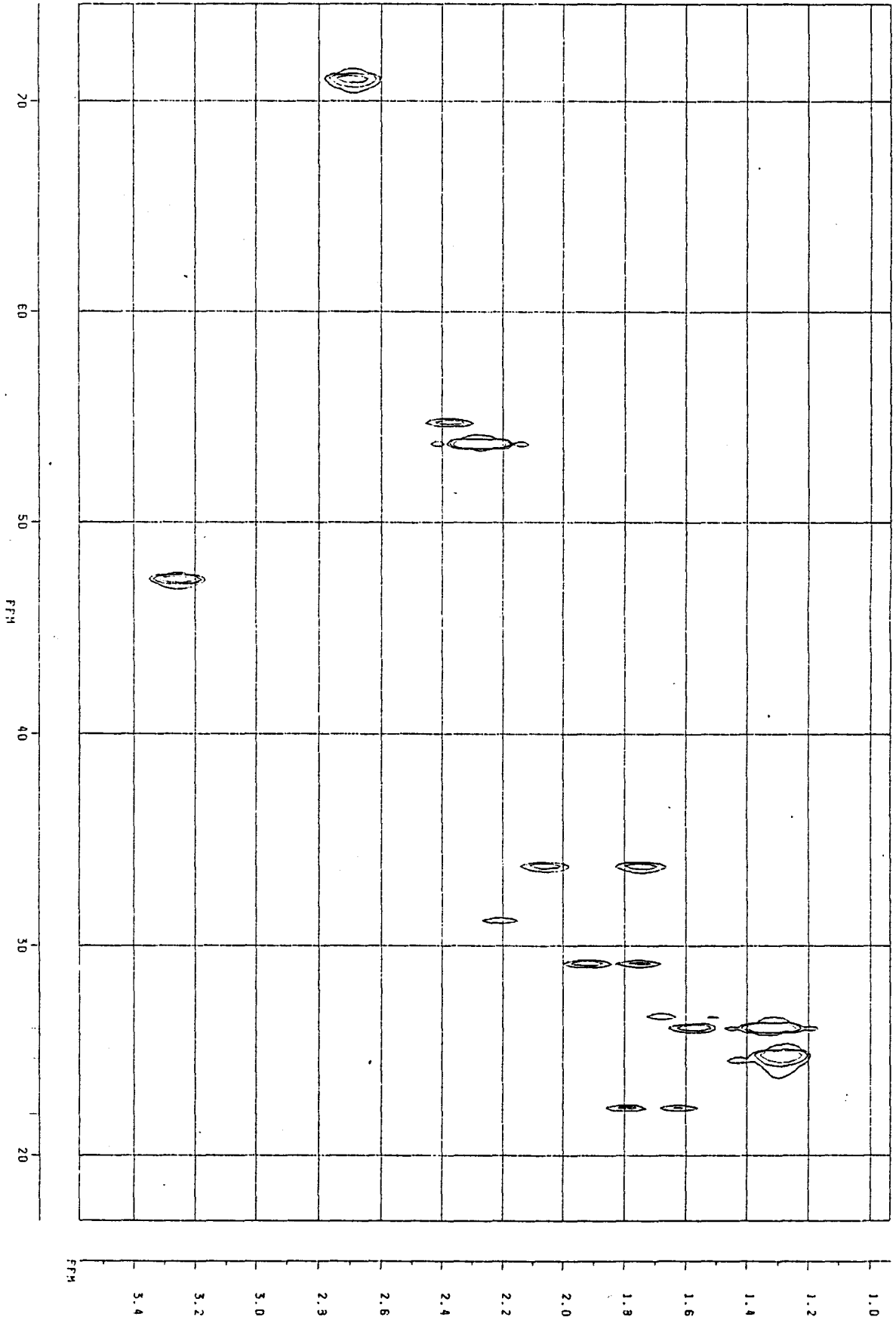


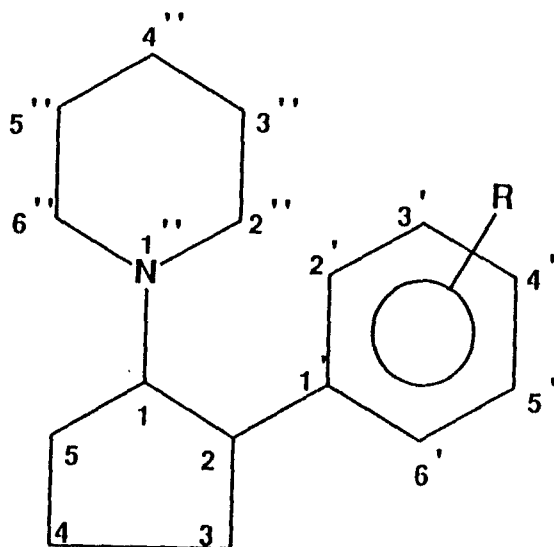
Fig 8

	1	2	3	4	3''	4''	5	2''	partie aromatique	
¹ H	2,69	3,25	1,2	—————→			1,9	1,9 à 2,1	2,33	7,11 à 7,32
¹³ C	70,37	47,15	33,66	22,18	26,01	24,64	29,13	53,56	144,17 127,27 129,05 125,19	

* a : axiale

* e : equatoriale

tableau 3



D) Synthèse du 1-pipéridino-2-phénylcyclopentane

Afin de confirmer la structure du produit de réarrangement majoritaire **3a**, on se propose de le synthétiser selon les schémas 23-24

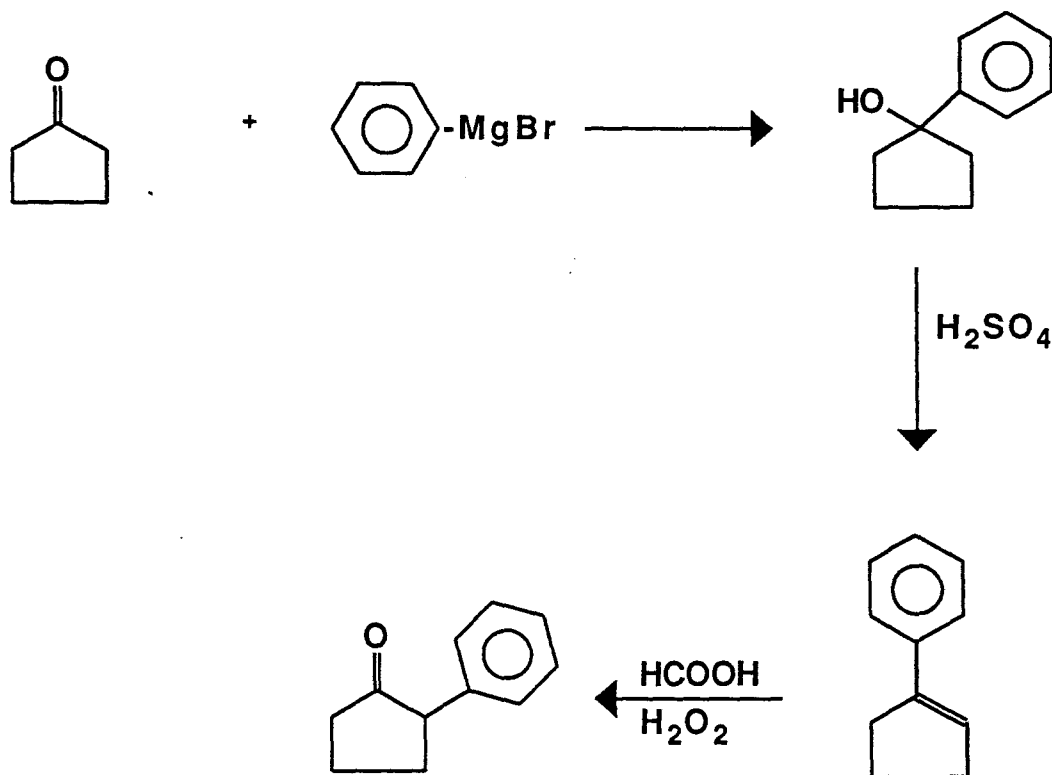


Schéma 23

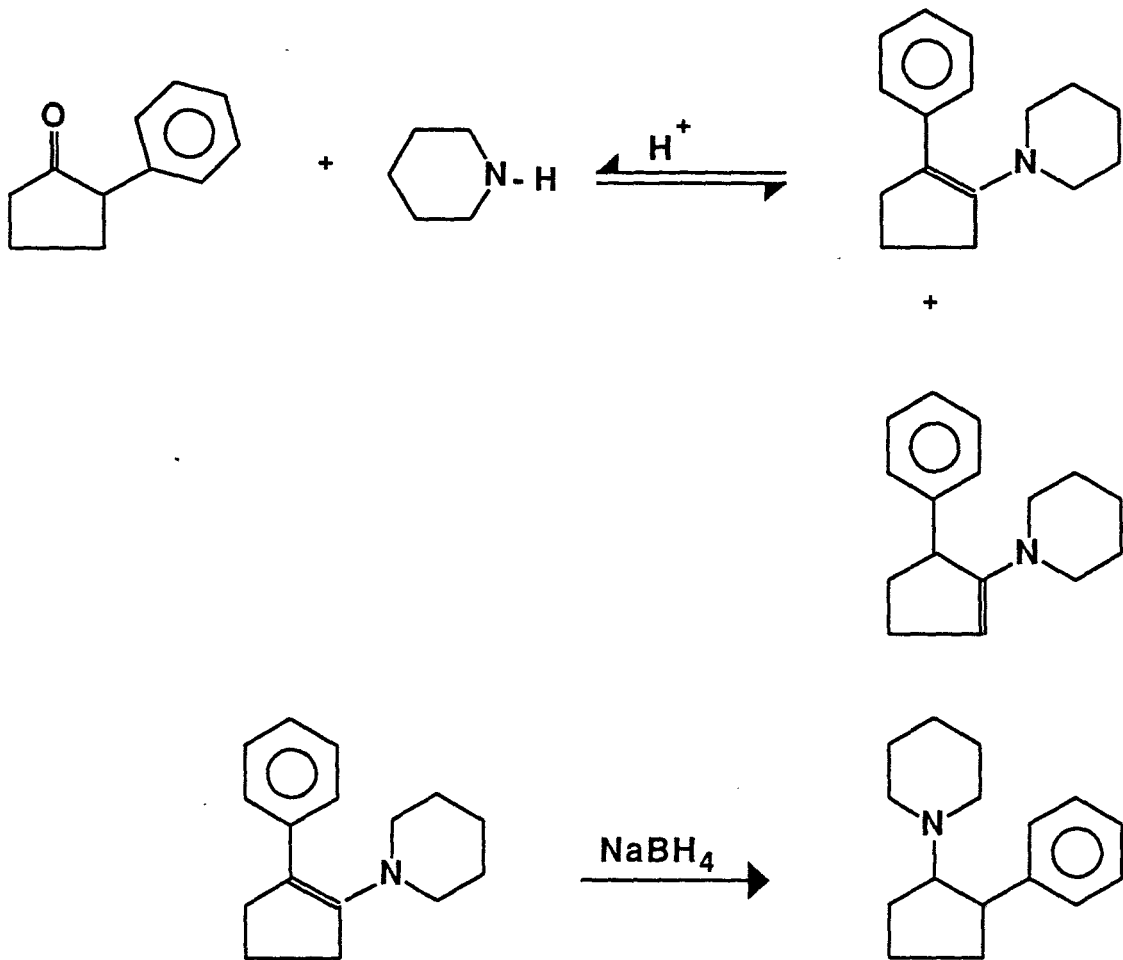


Schéma 24

1-phénylcyclopentène

A une solution de bromure de phénylmagnésium (préparée à partir de bromobenzène et de magnésium dans du T.H.F.) on ajoute de la cyclopentanone ; on forme ainsi l'alcool correspondant qu'on déshydrate par une solution à 30% d'acide sulfurique.

Cette réaction se fait avec un rendement de 96%; le produit cristallise après la distillation. On note : Eb(2) = 75°C
F = 27-28°C.

On a relevé les caractéristiques physiques suivantes dans la littérature, dont certaines sont contradictoires :

- Eb₁₅ = 94 - 96°C (46)
- Eb_{1,2} = 65 - 66°C (47)

- Eb₂₅ = 33 - 135°C (48)
- Eb_{1,5} = 95 - 97°C (49)
- Eb₁₃ = 129 - 131°C (50)

2-phénylcyclopentanone

On a réalisé cette oxydation selon la procédure de PLATE et Coll (47) suivant le schéma 25

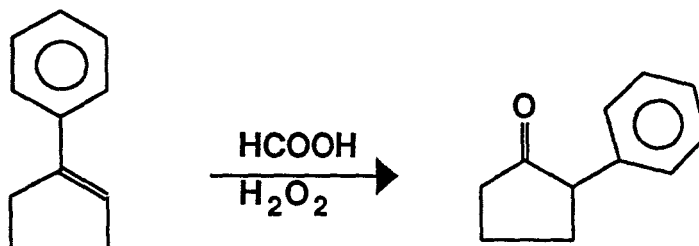


Schéma 25

On l'obtient avec un rendement de 42% ; à noter que cette réaction s'accompagne d'un produit d'oxydation à chaîne ouverte que l'on sépare par cristallisation.

On note Eb_{1,5} = 117 - 120°C.
F = 35 - 36°C

Dans la littérature : Eb_{0,1} = 115 - 117°C (47)
Eb₂₅ = 145°C (51)
F = 36 - 37°C (51)
F = 126 - 127°C (52)

1-Pipéridino-2-phénylcyclopentane

On fait la condensation de la 2-phénylcyclopentanone sur la pipéridine, en présence de traces d'A.P.T.S. (53).

La réduction du mélange d'énamines est effectuée selon la procédure de MARSHALL et Coll (54) schéma 26

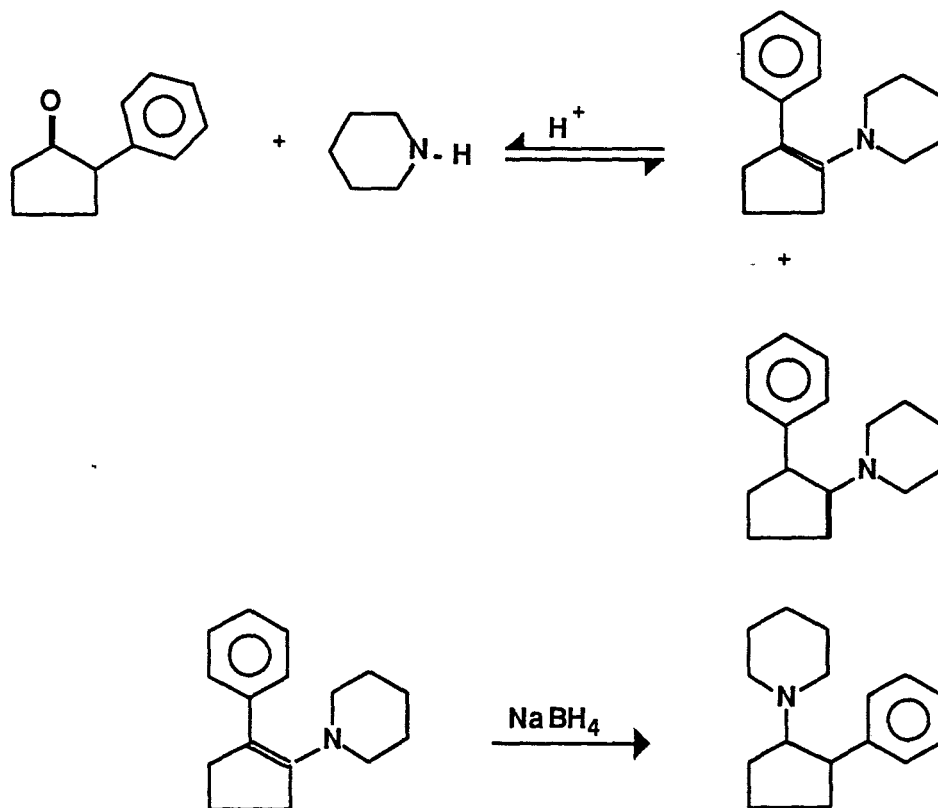


Schéma 26

rendement = 82 %

E) Pyrolyse de l'hydroxyde du 1-phényl-6-azoniaspiro[5,5]undécane

Afin de confirmer les résultats de β -élimination, on a procédé à une dégradation d'HOFMANN.

La décomposition des sels et hydroxydes de pipéridinium α substitués a été étudiée par Hasiak dans son travail de thèse. (55).

L'hydroxyde du 1-phényl-6-azoniaspiro[5,5]undécane est obtenu par réaction d'échange à partir du chlorure de 1-phényl-6-azoniaspiro[5,5]undécane, par action de AgOH fraîchement préparé. Schéma 27

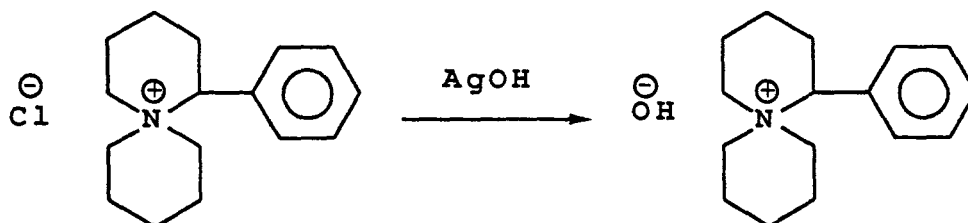


Schéma 27

Cet hydroxyde, stable en solution aqueuse diluée, est concentré sous vide partiel; la décomposition se produit vers 150°C. Schéma 28

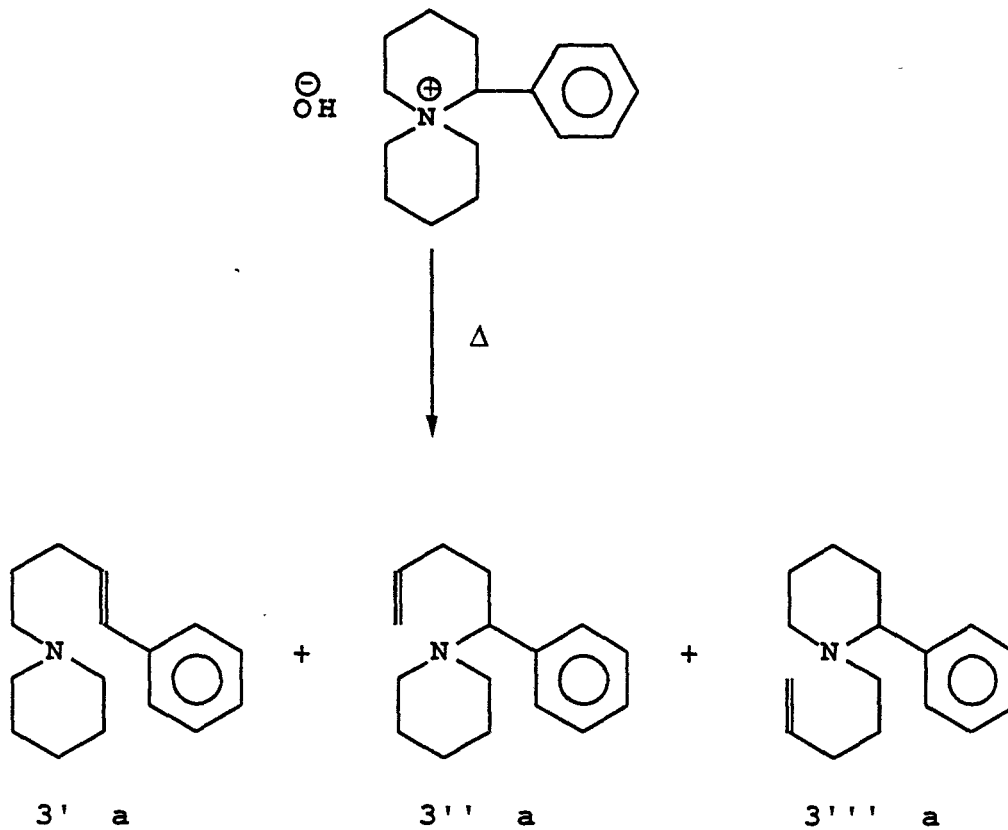


Schéma 28

	3'a	3''a + 3'''a
compositon en %	81	19

$E_{b0,6} = 112^\circ\text{C}$
 Rendement = 62 %

Cette décomposition nous a donc permis de confirmer la nature et la structure des produits de β -élimination.

Le produit majoritaire de la pyrolyse est l'éthylénique disubstitué conjugué trans, obtenu avec une stéréosélectivité de 100 %. Schéma 29

On note des protons éthyléniques

H₁ ; d ; 6,38 ppm ; J_{1,2} = 15,8 Hz

H₂ ; t x d ; 6,21 ppm ; J_{2,1} = 15,8 Hz

I.R: bande caractéristique à 1616 cm⁻¹ (éthylénique conjugué avec un phényl)

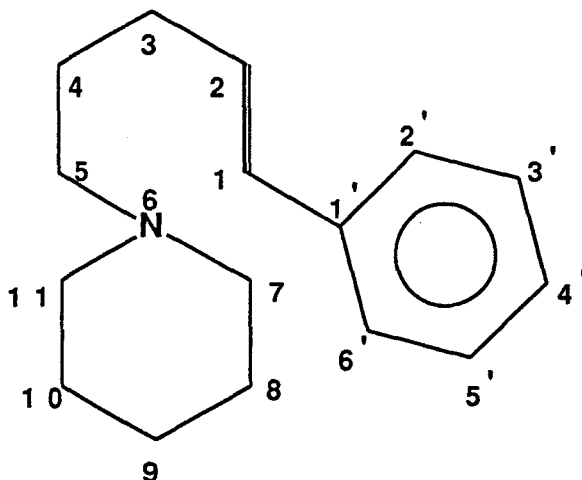


Schéma 29

F) Interprétation

L'étude bibliographique portant sur les réarrangements des sels d'ammonium sous l'action de bases fortes et dont on a montré un aperçu dans l'introduction, laisse supposer l'obtention de différents types de transpositions et particulièrement celles dites de SOMMELET-HAUSER (ou sigmatropiques (2,3)).

Théoriquement, on aurait la possibilité d'obtenir dix produits:

- cinq transpositions type STEVENS : schéma 30
- deux transpositions type SOMMELET HAUSER : schéma 31
- trois β éliminations d'HOFMANN : schéma 32

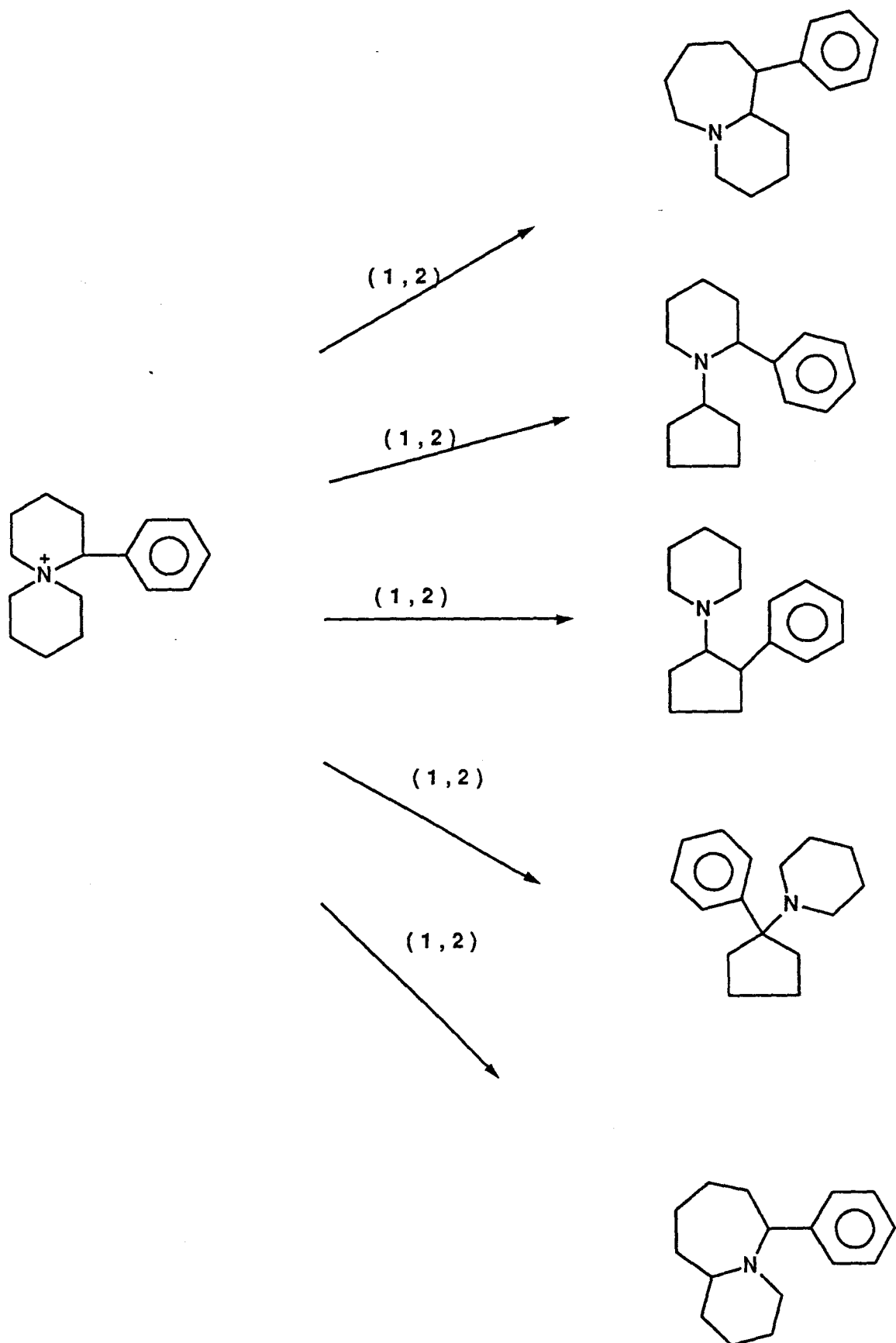


Schéma 30

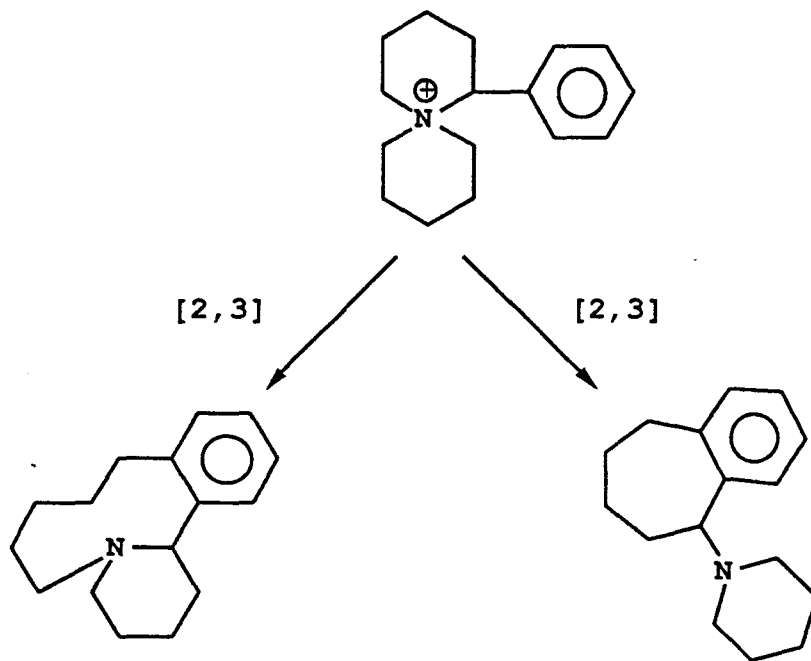


Schéma 31

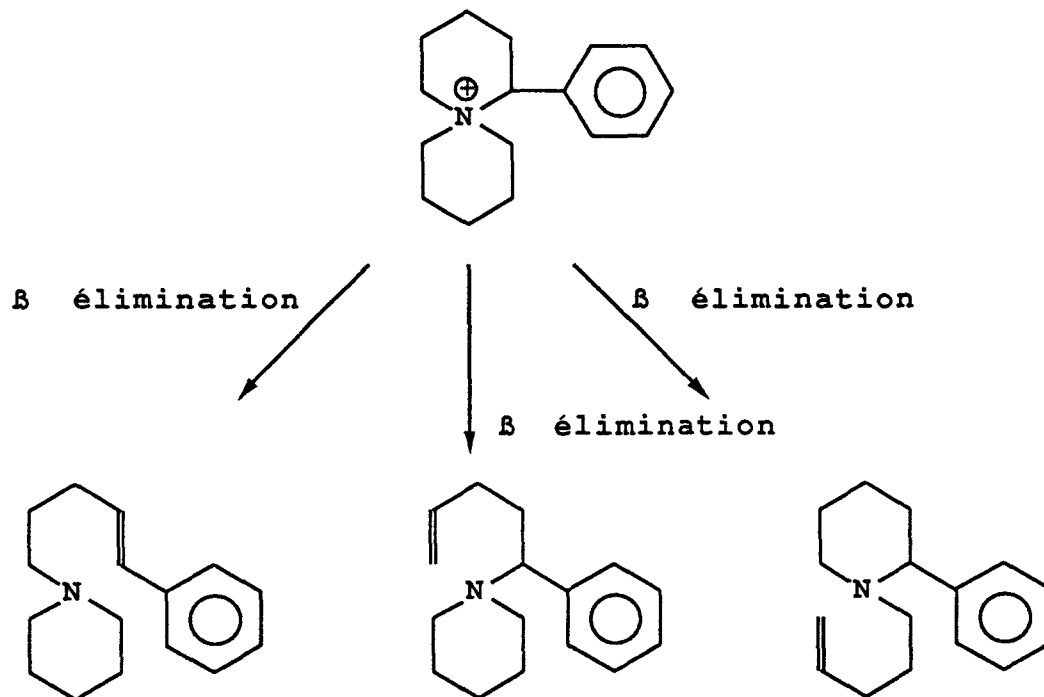


Schéma 32

Contrairement à ce que l'on pourrait s'attendre d'après les travaux antérieurs, c'est à dire un agrandissement de cycle suivant un réarrangement sigmatropique (2,3), on obtient un produit majoritaire résultat d'une transposition sigmatropique (1,2) type Stevens, s'effectuant de manière régio et stéréosélective. Schéma 33

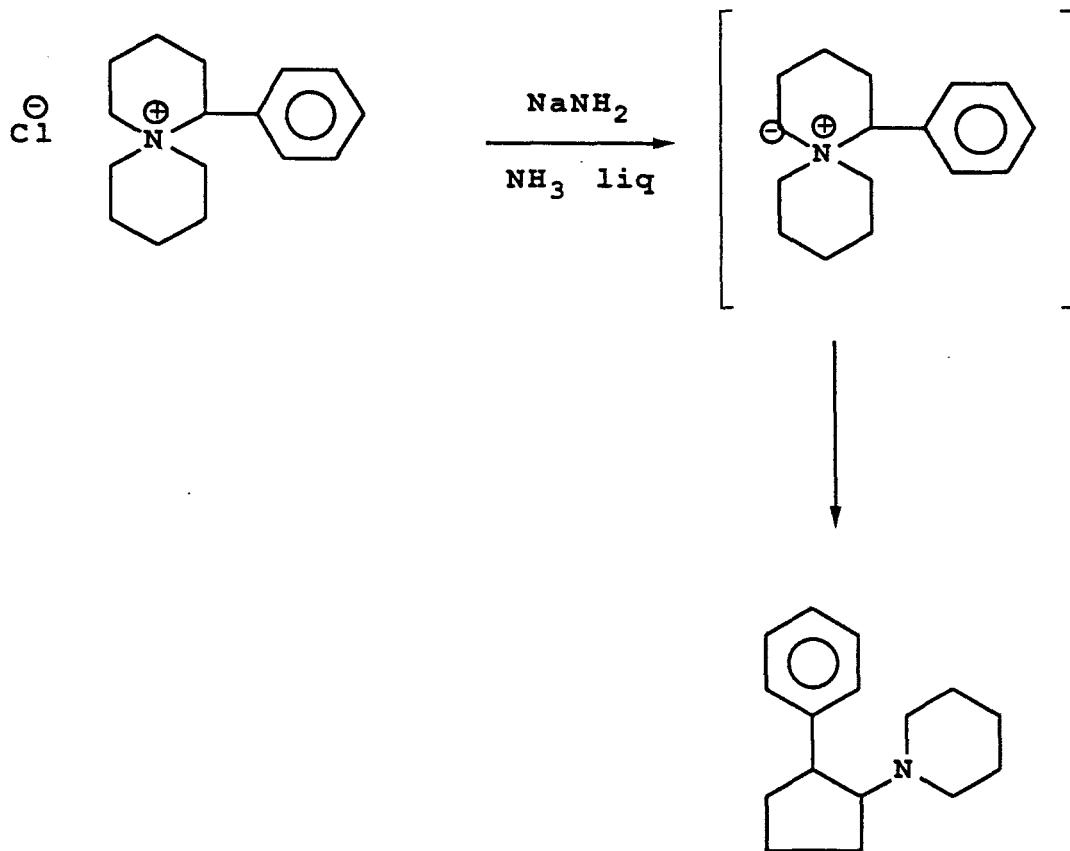


Schéma 33

CHAPITRE TROISIEME

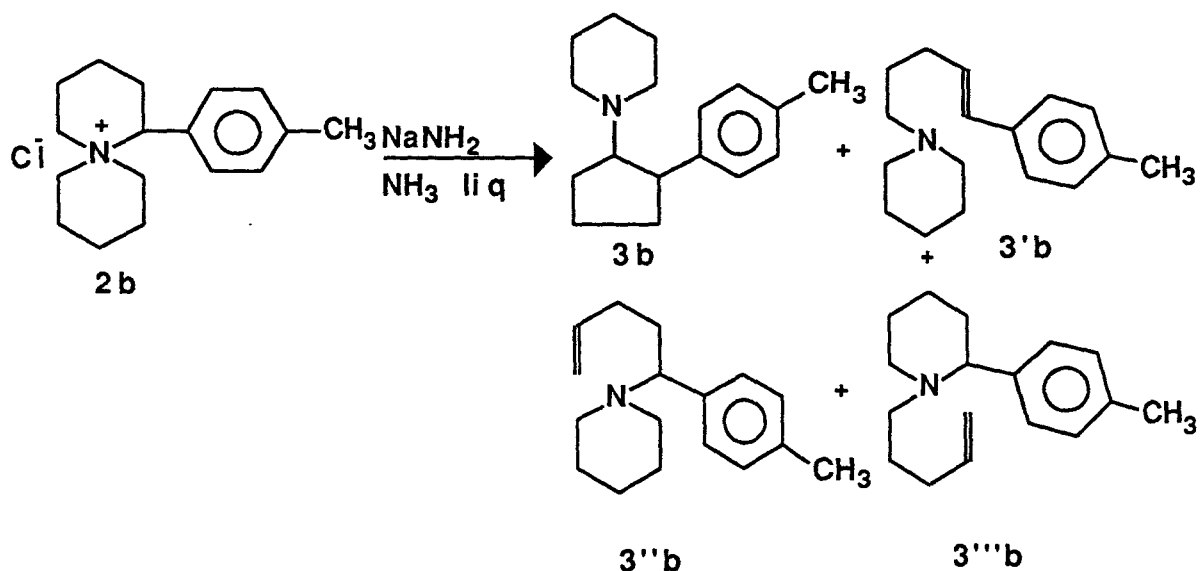
**ETUDE DES EFFETS DE SUBSTITUANTS SUR LES TRANSPOSITIONS
DES CHLORURES DE 1-ARYL-6-AZONIASPIRO[5,5]UNDECANES**

A) Action de l'amidure de sodium sur les chlorures de 1-(2, 3 et 4-tolyl)-6-azoniaspiro[5,5]undécanes.

La préparation de ces sels est exposée au chapitre I. Nous allons étudier ici l'effet des substituants sur les réarrangements.

1) Action de NaNH_2 sur 2b

Ce composé est obtenu par action de l'amidure de sodium à -34°C sur le chlorure de 1-(4-tolyl)-6-azoniaspiro[5,5]undécane suivant le même mode opératoire qu'au chapitre I, schéma 34



Cette réaction se fait avec un rendement global de 93%; le produit 3b est accompagné d'amines éthyléniques mono et disubstituées 3'b 3''b et 3'''b qui se forment par une réaction d'élimination à partir de 2b

	3b	3'b	3''b + 3'''b
composition %	70,5	16	13,5

L'identification de **3''a** et **3'''a** non isolables est établie à partir des données de la pyrolyse du chlorure de 1-phényl-6-azoniaspiro[5,5]undécane décrite au chapitre II.

I.R : bandes caractéristiques, des éthyléniques monosubstitués à 1652 et 1683 cm^{-1} ; de l'éthylénique disubstitué à 1635 cm^{-1}

2) Action de NaNH_2 sur **2c**

Ce produit est obtenu par action de l'amidure de sodium sur le chlorure de 1-(3-tolyl)-6-azoniaspiro[5,5]undécane. Schéma 36

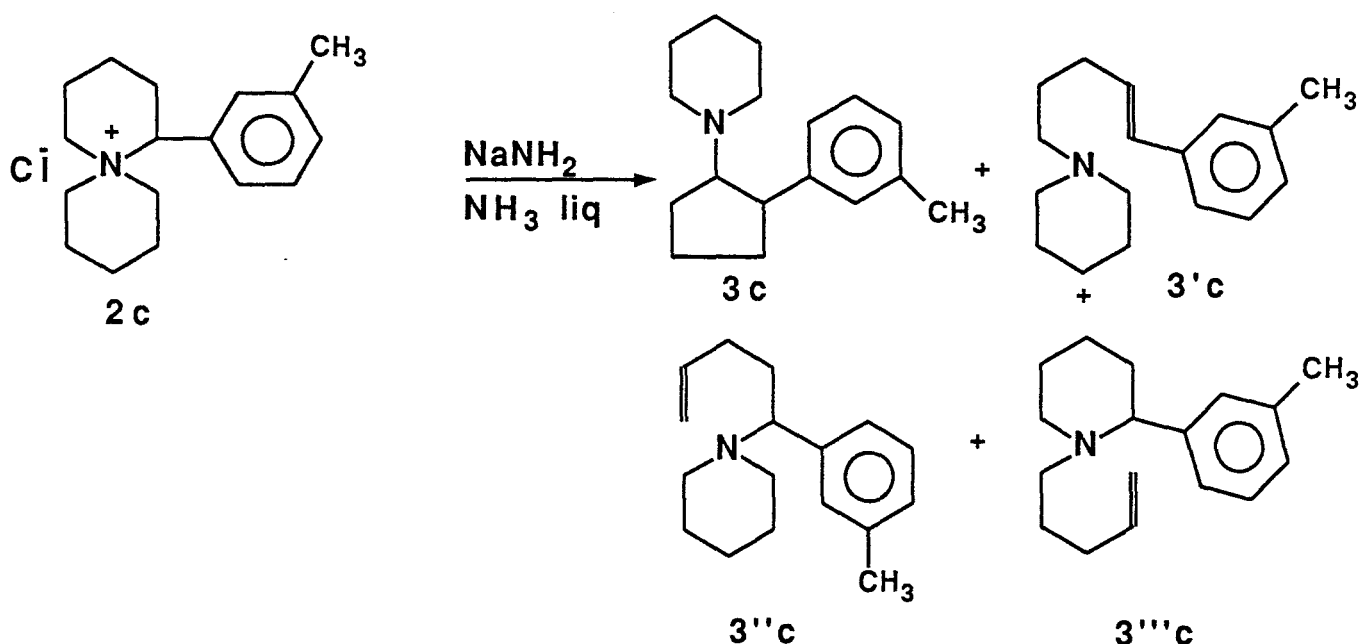


Schéma 36

Le produit de réarrangement sigmatropique (1,2) (**3c**) est distillable et est accompagné d'amines éthyléniques mono et disubstituées. Le rendement global est de 89%.

	3c	3'c	3''c + 3'''c
Composition %	68	16,5	15,5

3) Action de NaNH_2 sur **2d**

L'action de l'amidure de sodium sur le chlorure de 1-(4'-tolyl)-6-azoniaspiro[5,5]undécane donne un mélange réactionnel distillable $E_{b,2}=115-117\text{ }^\circ\text{C}$.

Les spectres R.M.N proton et carbone 13 ne nous permettent pas de déduire les structures des composés, on est en présence de bandes larges rendant difficile l'attribution des signaux.

L'analyse par spectrométrie de masse révèle l'existence de 3 dérivés ayant comme ion moléculaire $m/z=243$.

B) Action de l'amidure de sodium sur les chlorures de 1-(2, 3 et 4-méthoxyphényl)-6-azoniaspiro[5,5]undécanes.

1) Action de NaNH_2 sur **2e**

Cette expérience a été menée avec 0,01 mole de chlorure de 1-(4-méthoxyphényl)-6-azoniaspiro[5,5]undécane et 0,02 atome gramme de sodium. Cette réaction se fait avec un rendement global de 79 % ; le produit **3e** est minoritaire devant les produits de β -élimination. Schéma 36

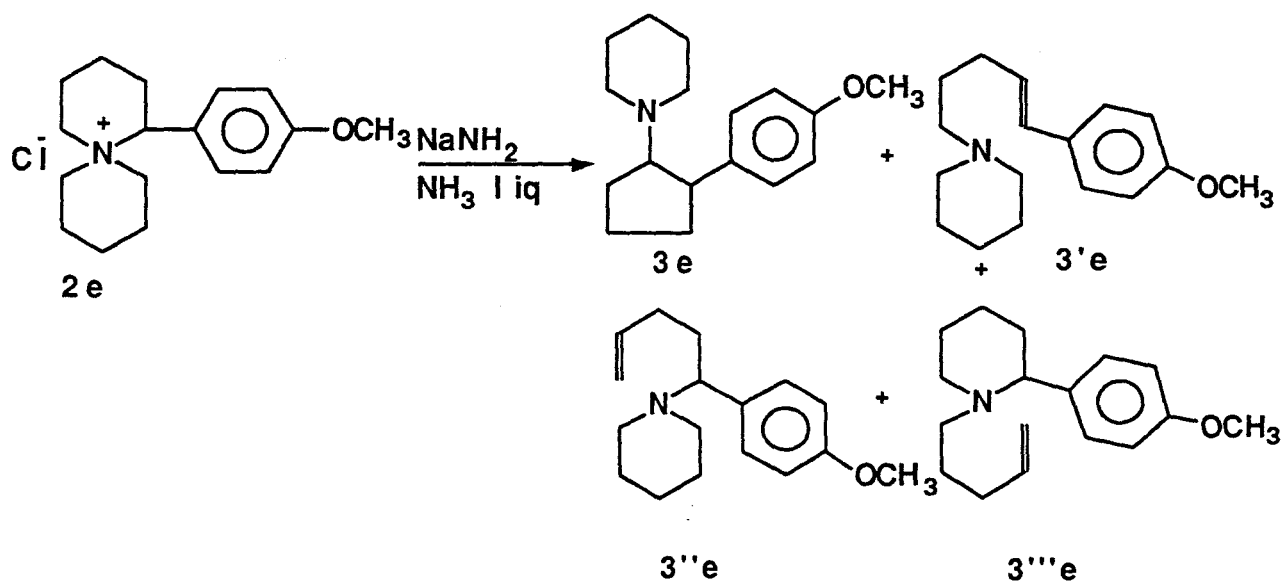


schéma 36

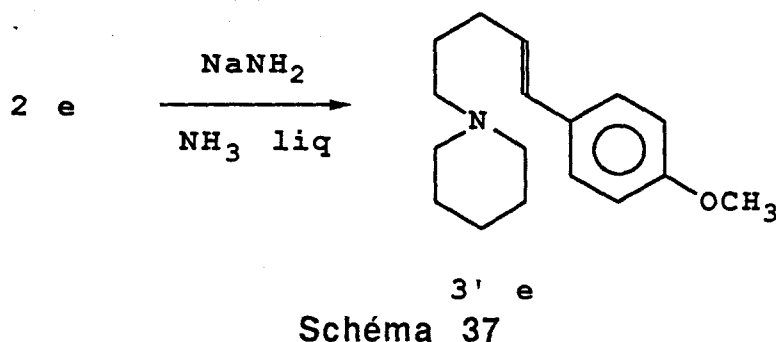
3e

3'e

3''e + 3'''e

Composition			
%	28	43	29

A la vue de ces résultats, on a refait l'expérience en gardant les mêmes conditions mais en prenant 4 équivalents amidure pour 1 équivalent de chlorure de 1-(4-méthoxyphényl)-6-azoniaspiro[5,5]undécane ; on obtient le trans 1-(4-méthoxyphényl)-5-pipéridinopentène-1 **3'e**. Schéma 37



Ce réarrangement se fait avec 76 % de rendement ; on note la composition suivante :

	3 e	3' e	3'' e + 3''' e
Composition			
%	13,5	71,5	15

Le produit **3'e** est le résultat d'une β -élimination se faisant de manière stéréosélective ; on obtient 100% de l'isomère E.

2) Action de NaNH₂ sur 2f

La transposition du chlorure de 1-(3-méthoxyphényl)-6-azoniaspiro[5,5]undécane dans les conditions de SOMMELET-HAUSER donne le composé **3f** de façon majoritaire suivant le schéma 38

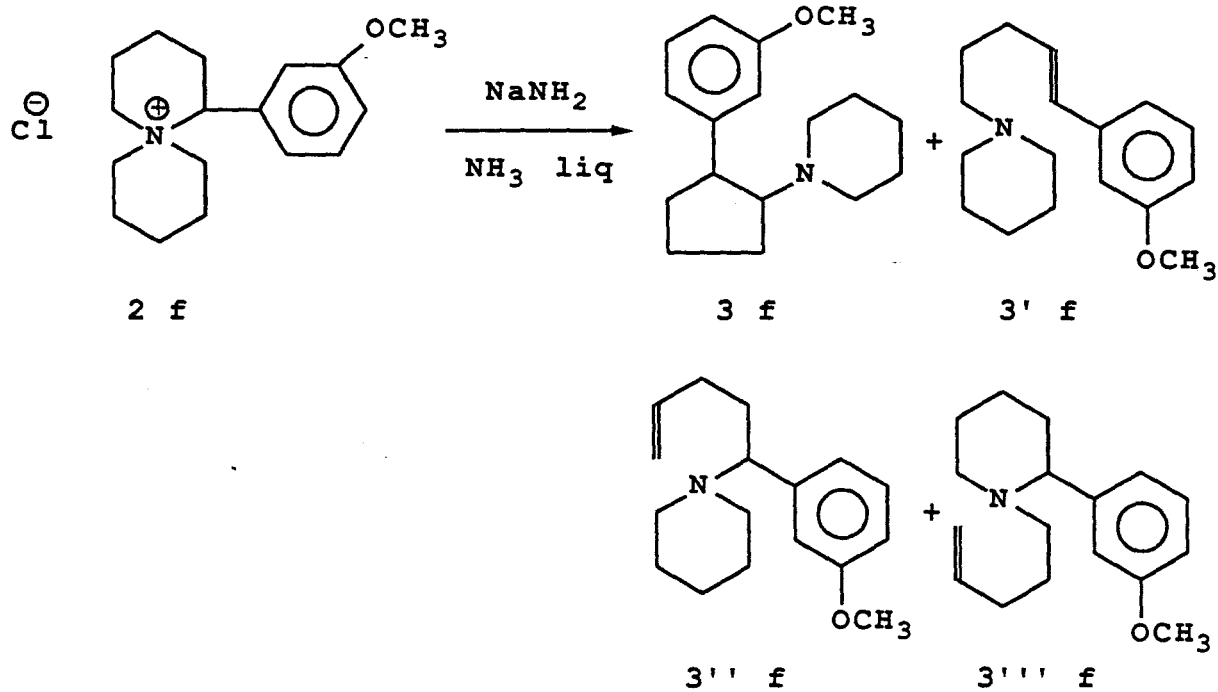


Schéma 38

Le rendement est de 80% et on a la composition suivante

	3 f	3' f	3'' f + 3''' f
Composition			
%	73	17,5	9,5

3'f, **3''f** et **3'''f** étant respectivement les produits d'élimination disubstitué et monosubstitués.

3) Action de NaNH_2 sur **2g**

Le sel d'ammonium correspondant donne des réactions similaires suivant le schéma 39.

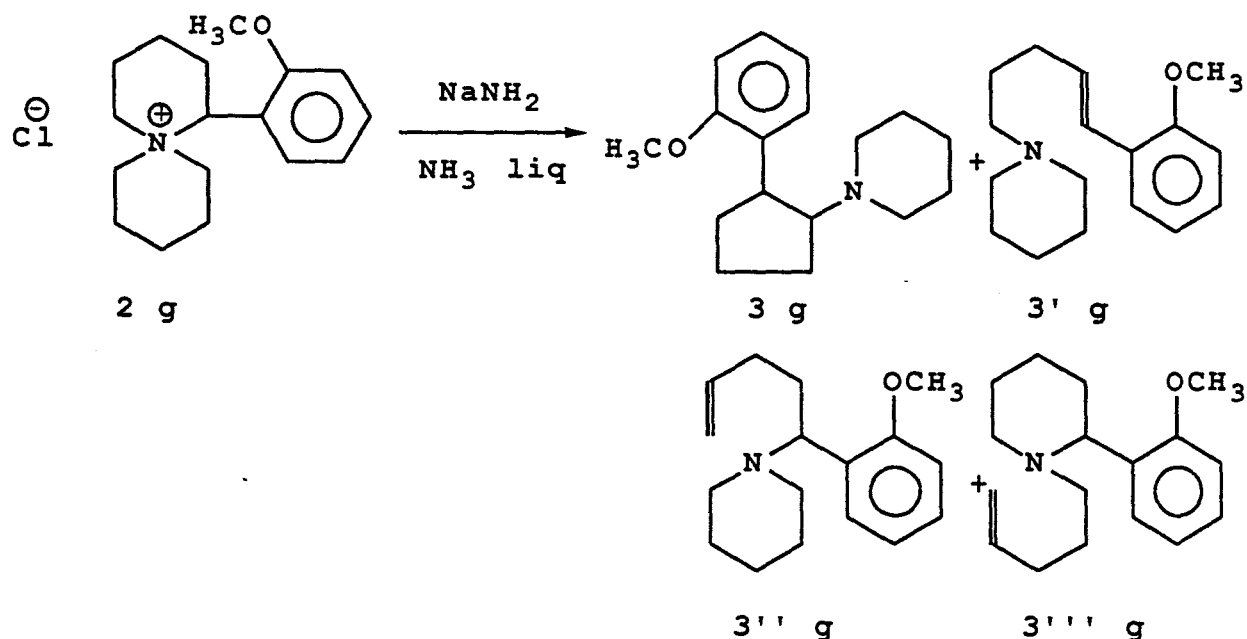


Schéma 39

On a un rendement de 88%.

	3 g	3' g	3'' g + 3''' g
Composition %	77,5	16	6,5

4) Action de NaNH_2 sur **2h**

On a constaté que le traitement par l'amidure de sodium des sels **2a-c** et **2e-g** donnait à chaque fois un produit de réarrangement (1,2) présentant un squelette ayant certaines similitudes avec celui de la dopamine; c'est la raison pour laquelle nous avons préparé le chlorure de 1-(3,4-méthylène dioxypényl)-6-azoniaspiro[5,5]undécane et nous l'avons soumis aux mêmes conditions. La réaction se fait avec un rendement de 80% selon le schéma 40

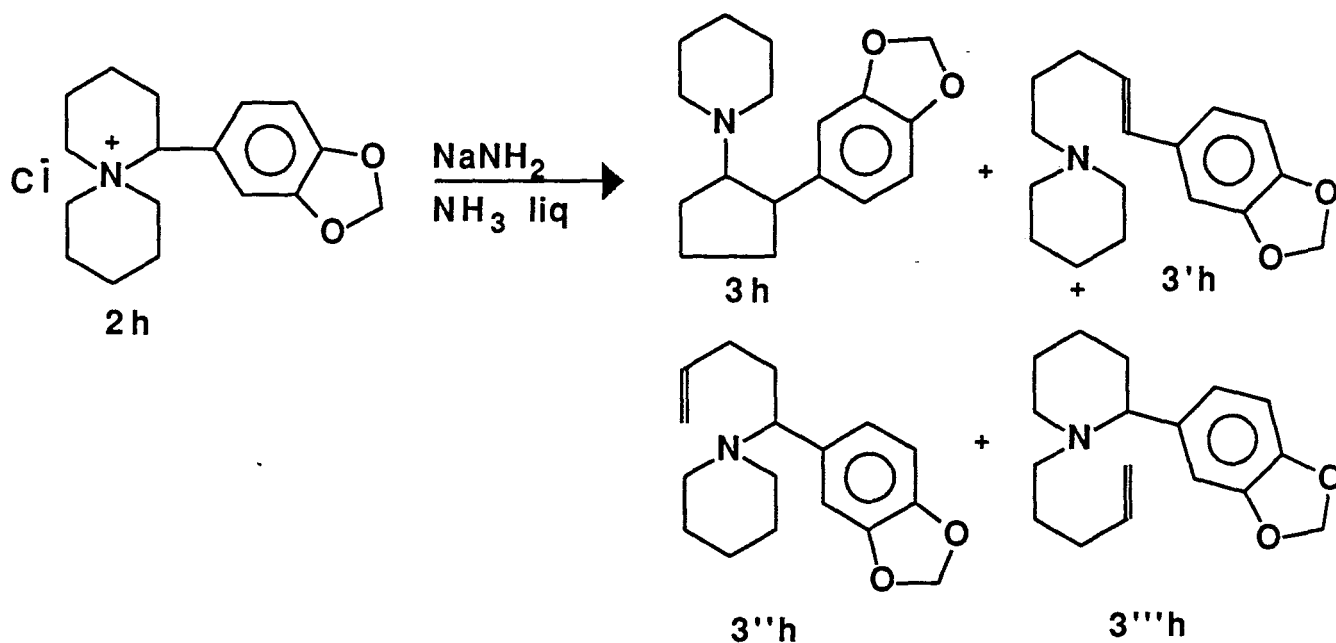


Schéma 40

	3h	3'h	3''h + 3'''h	autre
Composition				
%	40	33	12,5	14,5

La distillation du brut réactionnel donne un mélange et un résidu résineux. On a réussi à séparer le produit de réarrangement de ceux d'élimination par chromatographie liquide sur colonne (éluant : mélange d'acétate d'éthyle, de méthanol et de triéthylamine).

Une étude des propriétés pharmacodynamiques est en cours sur le dérivé **3h**.

III) INTERPRETATION

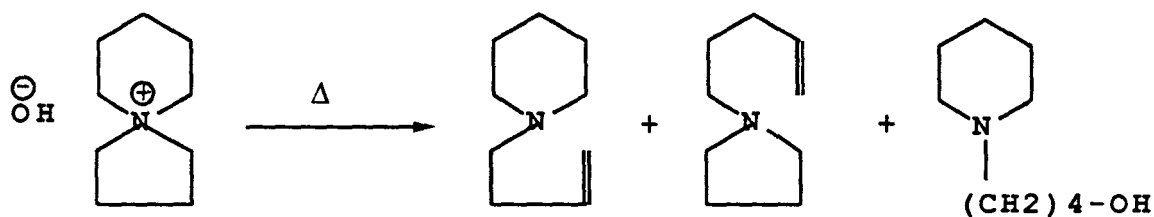
Sur les dérivés que nous étudions, il n'y a pas eu de travaux publiés, c'est pourquoi notre comparaison se fera avec les sels d'ammonium qui ont la structure la plus proche.

Plusieurs sels d'ammonium diversement substitués ont été soumis à l'action de l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide. Ainsi HAUSER et Coll (16,18) ont montré que les sels de triméthylbenzylammonium substitués par un groupement méthyl ou méthoxy en position ortho, méta, para, donnaient les mêmes réarrangements ; le rendement est meilleur lorsqu'il s'agit du groupement méthoxy.

JONES et Coll (20) ont traité l'iodure de 2, 3, et 4 méthoxybenzyltriméthyléthylammonium par l'amidure de potassium et ont constaté que le méthoxy en position 2 et 4 favorise le réarrangement au détriment des éliminations ; par contre, le méthoxy en position 3 n'a pas d'effet appréciable en comparaison au dérivé non substitué.

	% réarrangement	% élimination
2.OCH ₃	99	1
3.OCH ₃	75	25
4.OCH ₃	94	6

Au niveau des produits d'élimination, on se base sur les résultats du chapitre II ; on note toutefois que VON BRAUN (58) a étudié la pyrolyse de l'hydroxyde de 5-azoniaspiro[4,5]décane ; il obtient des composés mono insaturés avec une fraction de 1-(4-hydroxybutyl)pipéridine suivant le schéma 41.



Nous rassemblons dans le tableau 4 les résultats des différentes expériences menées.

R	Rdt global %	%Produits réarrangement	% Produits élimination
H	95	73,5	26,5
3 CH ₃	89	68	32
4 CH ₃	93	70,5	29,5
2 OCH ₃	88	77,5	22,5
3 OCH ₃	80	73	27
4 OCH ₃	76 à 79	13,5 à 28	69 à 86,5
3,4 méthylène dioxy	80	40	45,5

Tableau 4

On remarque que contrairement aux constatations de JONES (20), le méthoxy en position 4 ne favorise pas le réarrangement mais plutôt l'élimination.

Le méthoxy en position 2 et 3 et le groupement méthyl en position 3 et 4 n'introduisent aucune influence quant au résultat du réarrangement comparé au composé non substitué.

Les effets de substituants semblent difficiles à établir dans les deux types de réactions.

De ces résultats, on peut estimer exploitable comme voie de synthèse de certaines amines, le réarrangement (1,2) de STEVENS.

CHAPITRE QUATRIEME

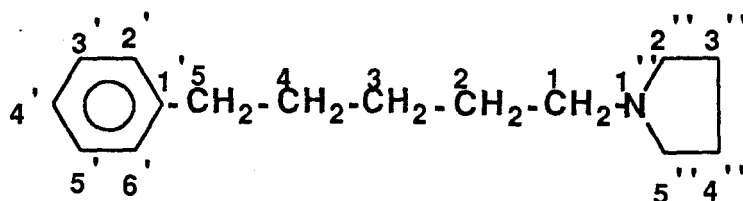
**ACTION DE L'AMIDURE DE SODIUM SUR LES CHLORURES DE 6-ARYL-
5-AZONIASPIRO[4,5]DECANES**

L'étude de l'action de l'amidure de sodium sur les chlorures de 1-aryl-6-azoniaspiro[5,5]undécane conduit à des réactions de migration (1,2) et de β -élimination. On s'est donc proposé d'étudier l'influence de la taille des cycles azoniums et des substituants sur les réarrangements.

A) Action de l'amidure de sodium sur le chlorure de 6-phényl-5-azoniaspiro[4,5]décane.

On soumet le sel **2i** à l'action de l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide selon le même protocole cité au chapitre II. (rendement global 88%)

L'analyse du brut réactionnel indique l'existence de trois composés ; une distillation fractionnée a permis d'isoler le dérivé **3i** inattendu comme étant le 1-pyrrolidino-5-phénylpentane.



R.M.N ^{13}C

C ₁	56,57	ppm
C ₂	31,39	ppm
C ₃	27,36	ppm
C ₄	29,01	ppm
C ₅	35,85	ppm
C _{2''}	54,20	ppm
C _{3''}	23,37	ppm
C _{1'}	142,68	ppm
C _{2'}	128,33	ppm
C _{3'}	128,18	ppm
C _{4'}	125,54	ppm

R.M.N ^1H

2,60	ppm (t)	intensité 2	H ₅
2,48	ppm (t)	intensité 2	H ₁
2,48	ppm (m)	intensité 4	H _{2''} , H _{5''}

1,76	ppm (m)	intensité	4	H ₃ ", H ₄ "
1,64	ppm (m)	intensité	2	H ₂
1,55	ppm (m)	intensité	2	H ₄
1,36	ppm (m)	intensité	2	H ₃

Protons aromatiques:

7,27 ppm intensité 2

7,17 ppm intensité 3

Considérations mécanistiques:

Trois types de mécanismes ont été proposés pour les transpositions des sels d'ammonium sous l'action de base forte :

- Dissociation-recombinaison de paire d'ions (58-60)
- Dissociation-recombinaison par un intermédiaire radical-ion (61)
- Mécanisme zwitterionique (passage par un ylure), axé sur la réactivité du carbanion.

Afin d'expliquer la formation de **3i**, on propose le mécanisme suivant mettant en oeuvre un intermédiaire radical-ion selon le schéma 42

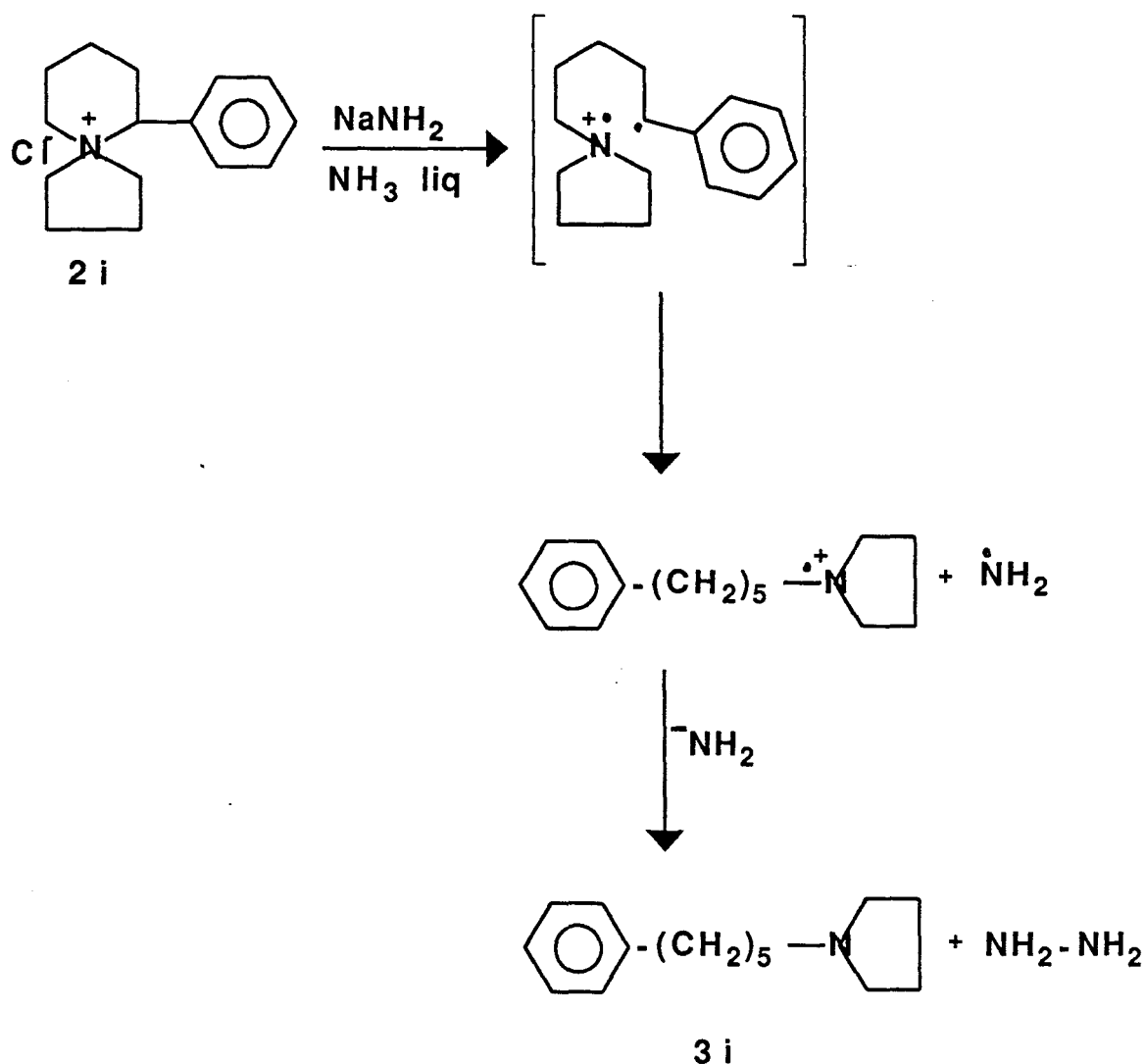


Schéma 42

La formation de composé du type **3i** n'a jamais été observée dans des travaux antérieurs. La présence dans la molécule des hydrogènes en β de l'hétéroatome dans les sels d'ammonium devrait entraîner la formation d'une fraction de β -élimination, réaction non observée pour le sel **2i** ; pourtant l'élimination a été observée par WITTIG et Col (62-64) dans les sels de pyrrolidinium.

Afin de confirmer la structure de **3i**, on s'est proposé de le synthétiser selon le schéma 43



Schéma 43

Les résultats d'analyses R.M.N de 3i sont résumés dans la partie expérimentale.

On a réussi à isoler un deuxième produit 3'i dont l'analyse par spectrométrie de masse révèle la présence d'un ion moléculaire $m/z=215$, avec $m/z=84$ comme 100%. En R.M.N du carbone, on distingue aisément le cycle pyrrolidinique (deux signaux à 23,23 ppm et 53,95 ppm) et le méthylène en α de l'hétéroatome (56,22 ppm). Cette étude a été complétée par l'utilisation des séquences D.E.P.T

Le composé 3'i (1-(N-pyrrolidinométhyl)tétraline) serait donc le résultat d'une migration sigmatropique(3,3) selon le schéma 44

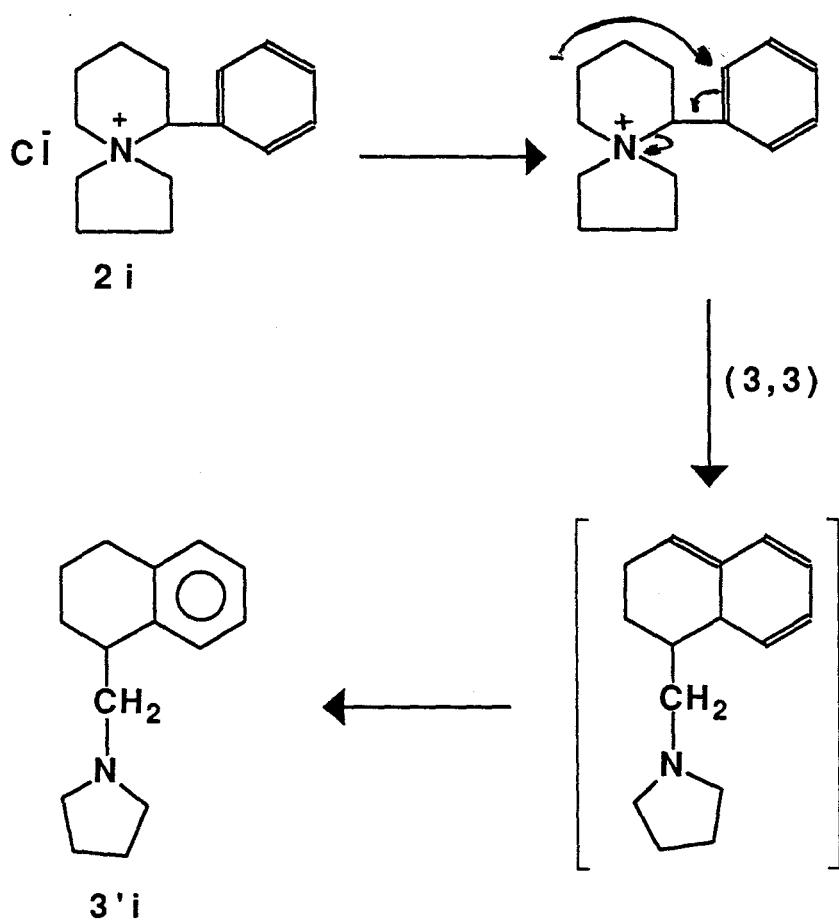


Schéma 44

B) Action de l'amidure de sodium sur le chlorure de 6-(3-méthoxyphényl)-5-azoniaspiro[4.5]décane

On soumet le sel **2j** à l'action de l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide.

L'analyse du brut réactionnel par chromatographie en phase gazeuse (colonne capillaire BP1, 25 m) couplée à un spectromètre de masse, révèle l'existence de quatre composés ayant comme ion moléculaire $m/z=245$.

Une séparation par chromatographie liquide sur colonne a permis d'isoler le produit majoritaire **3j**, identifié comme étant le 5-pyrrolidino-1-(3'-méthoxyphényl)pent-1-ène-E ; ce produit est le résultat d'une β -élimination.

Nous n'avons pas pu isoler parfaitement le composé **3'''j**, produit de réarrangement (2,3) type SOMMELET-HAUSER ; il est accompagné d'éthyléniques monosubstitués **3''j** et **3'j** résultats de β -élimination. Schéma 45

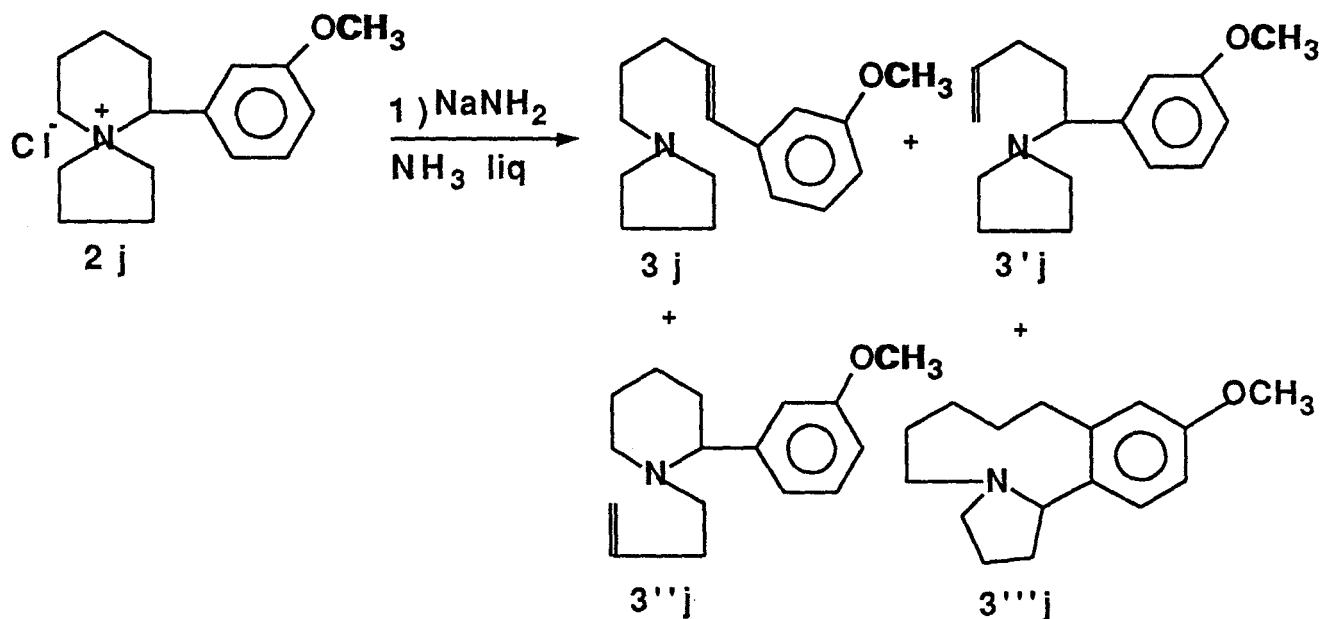


Schéma 45

Cette réaction se fait avec un rendement de 84% avec la composition suivante:

	3j	3'j + 3''j	3'''j
Composition (%)	57	18	25

Le dérivé 3'''j est le résultat d'une migration (2,3) selon le schéma 46

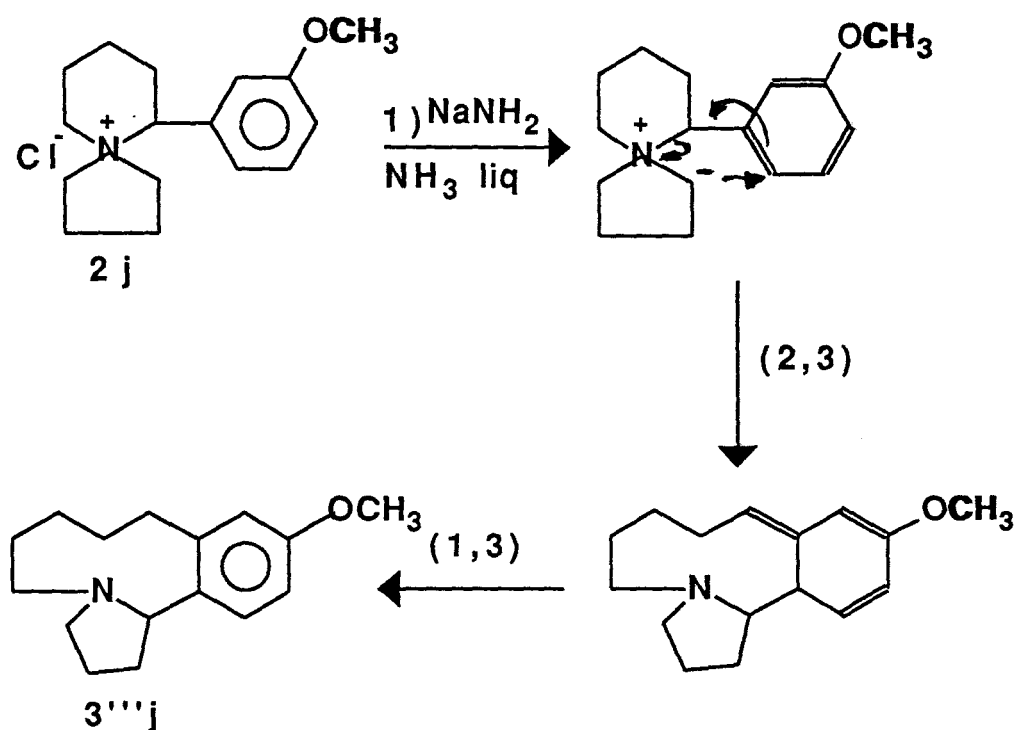


Schéma 46

C) Action de l'amidure de sodium sur le chlorure de 6-(3, 4-méthylènedioxyphényl)-5-azoniaspiro[4,5]décane

On soumet le sel **2k** aux conditions de SOMMELET-HAUSER ; l'analyse du brut réactionnel révèle l'existence de trois composés. La réaction se fait avec un rendement de 78%. On note la composition suivante:

	3k	3'k	autre
Composition (%)	63	25	12

Une distillation fractionnée ne nous a pas permis de séparer les différents constituants du mélange, une séparation sur colonne a été nécessaire ; on arrive à isoler parfaitement le composé **3k**. Le composé **3'k** a été identifié dans une fraction enrichie à 75%.

On a réussi à identifier les composés **3k** et **3'k** résultant respectivement d'un transfert sigmatropique (2,3) et d'une "réduction" ; on n'observe pas de produits de β -élimination comme dans le cas du sel **2j**.

La réaction se fait selon le schéma 47

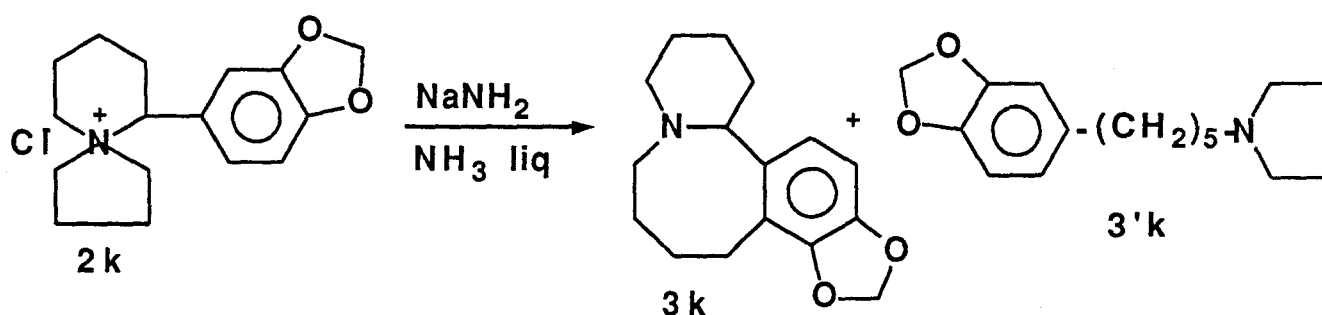


Schéma 47

La structure du composé **3k** a été déterminée par l'étude des spectres R.M.N proton, carbone 13 et l'utilisation des séquences D.E.P.T.

D) Conclusion

A la vue des résultats des chapitres II et III, on aurait pu s'attendre à des transpositions sigmatropiques (1,2) type STEVENS mais les réactions observées sont de type SOMMELET HAUSER pour les sels **2j** et **2k**, sigmatropique (3,3) et de "réduction" pour **2i** et **2k**.

Des produits de β -élimination ne sont observés que dans le cas du sel **2j**

L'action de l'amidure de sodium sur les sels **2i**, **2j** et **2k** ne nous permet pas une généralisation des résultats ; on note toutefois un réarrangement sigmatropique (2,3) régiosélectif pour les sels **2j** et **2k** (formation de **3''j** et **3k**).

CONCLUSION

L'action de l'amidure de sodium sur les chlorures de 1-aryl-6-azoniaspiro[5,5]undécane conduit à un produit majoritaire résultant d'une transposition sigmatropique (1,2) type STEVENS, accompagné de dérivés issus de β -élimination type HOFMANN ; alors que l'étude bibliographique portant sur les réarrangements de sels d'ammonium sous l'action de bases fortes, pouvait laisser supposer l'obtention de composés dus à des transpositions sigmatropiques (2,3) dites de SOMMELET-HAUSER.

Plusieurs sels d'ammonium diversement substitués ont été soumis à l'action de l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide afin d'étudier l'influence des substituants, ainsi SPANNEUT (65) a montré que les groupes donneurs favorisent la réaction de SOMMELET-HAUSER ; les effets de substituants dans les sels **2a-h** semblent difficiles à établir et donnent dans tous les cas les mêmes types de réactions.

Le comportement des sels de 6-aryl-5-azoniaspiro[4,5]décane (**2i-k**) dans l'amidure de sodium ne nous permet pas une généralisation des résultats. Les réactions observées sont de type SOMMELET-HAUSER pour **2j** et **2k**, sigmatropique (3,3) et de "réduction" pour **2i** et **2k**. Les produits de β -élimination ne sont observés que dans le cas du sel **2j**. On note toutefois que les groupes donneurs favorisent la formation de produits de réarrangement (2,3) ; ainsi les composés **3'i** et **3k** sont obtenus de manière régiosélective.

Partie expérimentale

GENERALITES

La pureté des produits et la composition des mélanges ont été contrôlées et mesurées :

- Par chromatographie en phase gazeuse sur un appareil GIRDEL 30 couplé I.R.T.F BRUKER IFS 48; équipé de colonne analytique capillaire à silice fondue type DB1 (dimensions: 30 m de long et 0,32 mm de diamètre).

- Par chromatographie sur couche mince sur plaque de silice (0,20 mm gel de silice 60 avec indicateur de fluorescence), avec comme éluant des mélanges de méthanol, acétate d'éthyle et triéthylamine.

-Les séparations de mélanges d'isomères ont été effectuées en chromatographie en phase liquide sur une colonne de verre de 15 mm de diamètre et 300 mm de long remplie de gel de silice 60 (230-400 mesh ASTM)

Les spectres de résonance magnétique nucléaire proton ont été enregistrés sur des appareils BRUKER WP 60 (60 MHz), BRUKER WP 80 (80MHz) et BRUKER AM 400 WB (400,134 MHz), les spectres de carbone 13 ont été enregistrés sur BRUKER WP 80 (20,15 MHz) et BRUKER AM 400 WB (100,614 MHz).

Les spectres RMN 2D ont été enregistrés à l'aide des microprogrammes COSY et XHCCORR. Nous avons utilisé le tétraméthylsilane (TMS) comme référence interne des déplacements chimiques et CDCl_3 comme lock interne.

Les points de fusion ont été mesurés sur banc chauffant KOFFLER.

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le service Central de Microanalyses du CNRS de Vernaison.

Les abréviations s, d, t, q, m se réfèrent à des signaux sous forme singulet, doublet, triplet, quadruplet et multiplet.

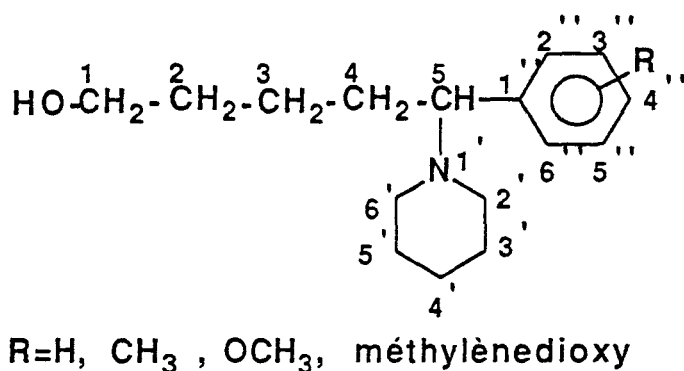
I) Synthèse des aminoalcools

A) Synthèse des 5-aryl-5-pipéridinopentan-1-ol

Nous avons utilisé le mode opératoire de Glacet(39); Dans un réacteur de 250 ml, muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et d'un agitateur mécanique, on ajoute 0,135 atome-gramme de magnésium et 40 ml de tétrahydrofuranne; environ 1 ml du dérivé halogéné est ensuite ajouté pour faire démarrer la réaction, puis on ajoute goutte à goutte le reste du dérivé halogéné (0,13 mole en tout), dilué dans 10 ml de tétrahydrofuranne de façon à maintenir une légère ébullition du solvant, puis on porte à reflux pendant une heure.

On refroidit, on ajoute 0,1 mole d' α -pipéridinotétrahydropyranne dilué dans 10 ml de THF. On termine la réaction en portant à reflux pendant une heure; on hydrolyse à froid par un mélange de 0,4 mole d'ammoniaque, 0,4 mole de chlorure d'ammonium et 5 moles d'eau glacée.

La phase aqueuse est ensuite extraite par trois fois 50 ml d'éther; la phase organique est séchée sur du carbonate de potassium; après évaporation du solvant, une distillation fractionnée permet de recueillir l'ainoalcool.



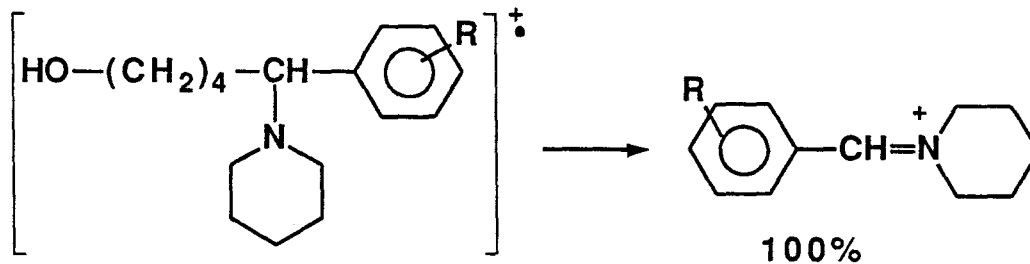
Les données expérimentales concernant les aminoalcools 1a-h ont été regroupées dans les tableaux 5-7

	Rdt %	Eb°C	mmHg	n _D ²⁰	%C		%H		%N	
					calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.
1 a	80	121	0,3	1,5372	77,68	77,42	10,19	10,25	5,66	5,40
1 b	76	128	0,3	1,5328	78,11	77,87	10,41	10,54	5,36	5,40
1 c	80	110	0,1	1,5318	78,11	77,89	10,41	10,43	5,36	5,34
1 d	83	114	0,1	1,5351	78,11	78,20	10,41	10,34	5,36	5,49
1 e	88	116	0,2	1,5350	73,60	73,45	9,81	9,48	5,05	4,98
1 f	91	122	0,2	1,5332	73,60	73,32	9,81	9,58	5,05	5,12
1 g	89	118	0,1	1,5330	73,60	73,38	9,81	9,81	5,05	5,04
1 h	85	194	0,6	1,5448	70,07	69,88	8,65	8,62	4,80	4,76

Tableau 5 : Rendement, point d'ébullition, indice de réfraction et analyse élémentaire des aminoalcools **1a-h**.

S.M

Tous les aminoalcools se décomposent selon le même schéma :



	1 a	1 b-d	1 e-g	1 h
M _t	247	261	277	291
m/e (100%)	174	188	204	218

	H1 p δ i	H2,H3,H4	OH	H5 P δ i	H2,H6	H5,H4,H3	Protons aromatiques	Protons R
1 a	t; 3,52; 2	1,22 à 1,9	3,44	t ; 3,24; 1	2,23	1,22 à 1,96	m ; 7,25 ; 5	
1 b	td;3,46; 2	1,10 à 1,9	3,03	dd ; 3,55; 1	2,27 à 2,45	1,10 à 1,9	m ; 7,11 à 7,29	2,33 ; 3
1 c	t; 3,45; 2	1,10 à 1,9	2,78	dd ; 3,54; 1	2,30 à 2,46	1,10 à 1,9	7,10 à 7,34	2,36 ; 3
1 d	t; 3,51; 2	1,10 à 1,9	2,30	dd ; 3,56; 1	2,31 à 2,47	1,10 à 1,9	m,7,13;3d;7,29;2	2,34 ; 3
1 e	t; 3,53; 2	1,15 à 1,9	2,87	dd ; 3,29; 1	m ; 2,30 ; 4	1,15 à 1,9	d;6,83;2-d;7,08;2	3,77 ; 3
1 g	t; 3,54; 2	1,15 à 1,9	2,71	dd ; 4,09; 1	m ; 2,35 ; 4	1,15 à 1,9	m;6,9;2-m;7,22;2	3,77 ; 3
1 f	t; 3,52; 2	1,10 à 1,9	3,14	dd ; 3,28; 1	m ; 2,33 ; 4	1,10 à 1,9	t;7,19;1 m;6,76;3	3,78 ; 3
1 h	t; 3,57; 2	1,20 à 1,9	2,16	dd ; 3,27; 1	m ; 2,34 ; 4	1,20 à 1,9	m;6,74;2 d;6,63;1	5,94 ; 2

p : multiplicité du signal

δ : déplacement chimique en ppm

i : Intensité

Tableau 6 : Déplacements chimiques (en ppm) des protons des aminoalcools **1a - h**.

	1 a	1 b	1 c	1 d	1 e	1 f	1 g	1 h
C ₁	62,82	62,76	62,57	62,7	62,76	62,88	62,76	62,76
C ₂	30,07	32,22	32,29	31,68	32,29	32,53	31,99	32,44
C ₃	22,41	22,77	22,89	22,35	22,83	23,02	22,47	22,82
C ₄	31,68	32,59	32,59	33,02	32,59	32,89	32,65	32,57
C ₅	65,24	69,85	70,33	65,12	69,48	70,51	60,22	69,99
C _{2'}	51,55	51,07	51,13	51,49	51,00	51,43	50,88	51,11
C _{3'}	24,55	26,29	26,23	26,41	26,29	26,53	26,41	26,23
C _{4'}	20,05	24,65	24,59	24,77	24,65	24,89	24,77	24,64
C _{5'}	24,55	26,29	26,23	26,41	26,29	26,53	26,41	26,23
C _{6'}	51,55	51,07	51,13	51,49	51,00	51,43	50,88	51,11
C _{1''}	142,70	136,60	139,63	136,97	135,00	142,00	128,80	133,62
C _{2''}	128,20	128,73	129,58	140,12	113,16	114,98	158,23	122,19
C _{3''}	128,10	128,49	137,27	127,52	129,74	159,57	120,07	147,43
C _{4''}	126,80	136,36	127,64	125,46	161,00	112,07	127,52	146,42
C _{5''}	128,20	128,49	125,88	126,19	129,74	128,85	110,74	108,67
C _{6''}	128,10	128,73	127,64	130,30	113,16	121,58	128,55	107,55
R		21,02	21,42	20,05	55,19	55,37	55,55	100,85

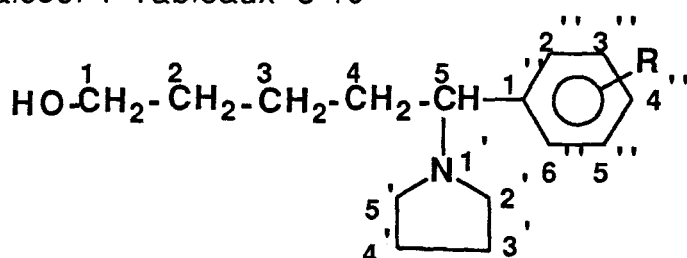
Tableau 7: Déplacements chimiques (en ppm) des carbones 13 des aminoalcools 1a-h.

B) Synthèse des 5-aryl-5-pyrrolidinopentan-1-ol

On utilise le même protocole que pour la synthèse des 5-aryl-5-pipéridinopentan-1-ol. On additionne 0,1 mole d' α pyrrolidinotétrahydropyranne dilué dans 15 ml de THF ; on termine la réaction en portant à reflux pendant une heure.

On hydrolyse ensuite à froid par un mélange de 0,4 mol de chlorure d'ammonium, 0,4 mole d'ammoniaque et 5 moles d'eau glacée.

Enfin on extrait à l'éther la phase aqueuse ; la phase organique est séchée sur du carbonate de potassium ; on évapore le solvant et on distille sous vide l'aminoalcool . Tableaux 8-10



R=H, CH₃, OCH₃, méthylènedioxy

	Rd t	η_{23}^D	Eb		% C		% H		% N	
			°C	mmHg	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.
1 i	94	1,5322	165	10	77,20	77,01	9,93	9,77	6,00	5,96
1 j	93	1,5338	118	0,2	72,83	72,96	9,52	9,56	5,32	5,36
1 k	88	1,5458	184	0,7	69,28	69,22	8,36	8,32	5,05	5,02

Tableau 8 : Rendement, point d'ébullition, indice de réfraction et analyse élémentaire des aminoalcools 1i-k.

S.M

	1 i	1 j	1 k
Mt	233	263	277
m/e (100%)	160	190	204

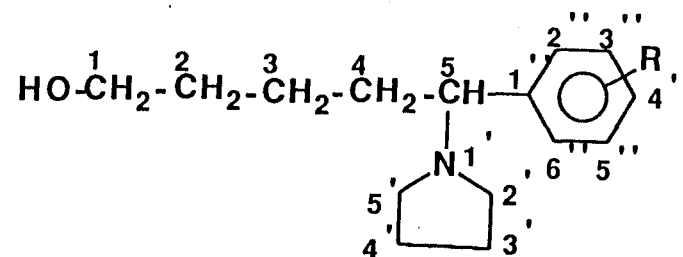
	H ₁ p δ i	H ₂ , H ₃ , H ₄ δ	OH δ	H ₅ p δ i	H _{2'} , H _{5'}	H _{3'} H _{4'}	Protons aromatiques	Protons des gpts R.
1 i	m ; 3,53 ; 2	1,1 à 1,9	3,5	dd ; 3,07 ; 1	2,34 et 2,52 2 2	1,1 à 1,9	m ; 7,28 ; 5	
1 j	td ; 3,50 ; 2	1,1 à 1,9	2,6	dd ; 3,02 ; 1	2,33 et 2,53 2 2	1,1 à, 1,9	t ; 7,19 ; 1 d ; 6,85 ; 2 m ; 6,76 ; 1	3,76 ; 3
1 k	td ; 3,53 ; 2	1,1 à 1,9	2,2	dd ; 2,96 ; 1	2,34 et 2,52 2 2	1,1 à 1,9	s ; 6,82 ; 1 d ; 6,71 ; 2	5,93 ; 2

p : multiplicité du signal

δ : déplacement chimique en ppm

i : Intensité

Tableau 9 : Déplacements chimiques (en ppm)
des protons des aminoalcools 1i-k.



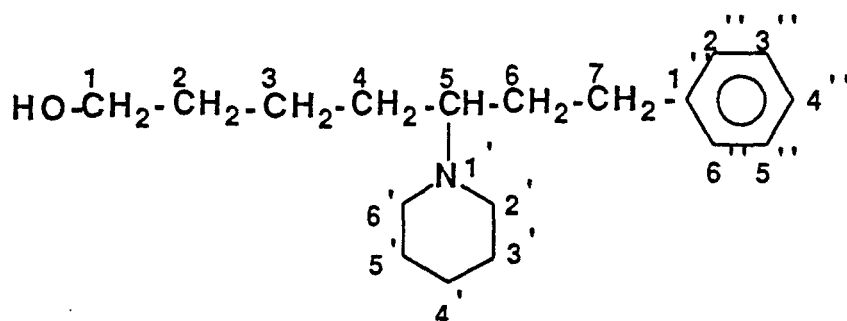
	1 i	1 j	1 k
C ₁	62,76	62,4	62,64
C ₂	32,85	32,22	32,77
C ₃	22,26	22,00	22,33
C ₄	35,37	35,19	35,37
C ₅	70,99	71,03	70,66
C _{2'}	52,64	52,54	52,53
C _{3'}	23,20	23,05	23,13
C _{4'}	23,20	23,05	23,13
C _{5'}	52,64	52,54	52,53
C _{1''}	142,91	144,41	136,93
C _{2''}	128,22	113,65	107,60
C _{3''}	128,13	159,44	147,57
C _{4''}	126,95	112,16	146,33
C _{5''}	128,13	128,88	108,02
C _{6''}	128,22	120,62	121,40
R		95,06	100,76

Tableau 10: Déplacements chimiques des carbones 13 des aminoalcools 1i-k.

C) Synthèse du 7-phényl-5-pipéridinoheptan-1-ol

On réalise le magnésien dans du tétrahydrofurane sur 55 mmoles de 1-bromo-2-phényléthane; on ajoute goutte à goutte 50 mmoles d' α -pipéridinotétrahydropyrane.

Après hydrolyse et distillation on recueille 11,6 g de 7-phényl-5-pipéridinoheptan-1-ol, soit un rendement de 84 %.



RMN ^{13}C

62,70 ppm	C1
32,53 ppm	C2
25,14 ppm	C3
31,68 ppm	C4
63,61 ppm	C5
29,62 ppm	C6
33,56 ppm	C7
49,43 ppm	C2', C6'
26,53 ppm	C3', C5'
23,20 ppm	C4'
142,91 ppm	C1''
128,37 ppm	C2'' et C6''
128,25 ppm	C3'' et C5''
125,58 ppm	C4''

RMN ^1H

3,95 ppm	(s)	intensité 1	CH
3,42 ppm	(t)	intensité 2	H ₁

2,19 ppm	(m)	intensité 1	H5
1,63 ppm	(m)	intensité 2	H6
2,49 ppm	(t)	intensité 2	H7
2,30 ppm	(m)	intensité 4	H2' et H6'

Protons aromatiques

7,09 ppm	(t)	intensité 2
7,02 ppm	(d)	intensité 2
6,97 ppm	(d)	intensité 1

Microanalyse :

	Cal %	tr %
C	78,49	78,36
H	10,61	10,62
N	5,09	5,04

D) Synthèse du 7-phényl-5-pipéridinohept-6-yne-1-ol

Cet aminoalcool a pu également être préparé avec un rendement de 92% s'inspirant de la méthode de M.COUGE(66) ; ainsi, partant du phényl acétylène (2 g) condensé avec le bromure de méthylmagnésium (2,38 g), on obtient un nouveau magnésien sur lequel est additionné de l' α -pipéridino-tétrahydropyranne (3,3 g) suivant le schéma 48

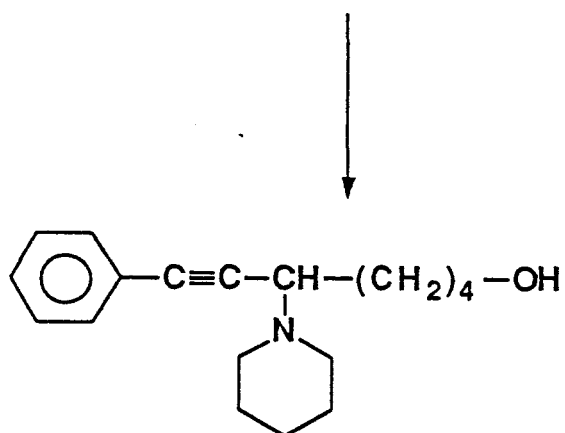
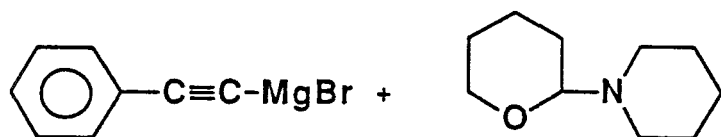
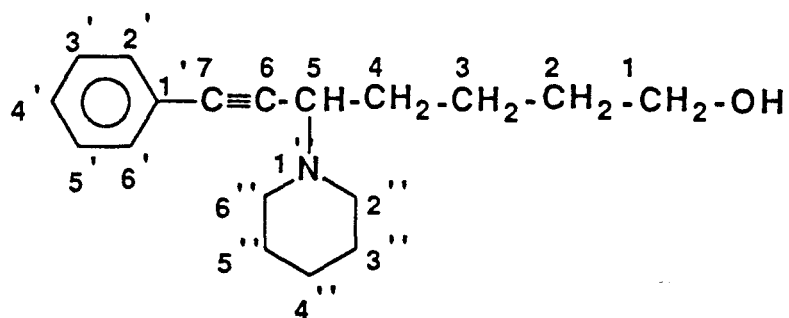


Schéma 48

$E_{b0,2} = 142^\circ\text{C}$ $F = 48^\circ\text{C}$

R.M.N ^{13}C

C1	62,19	ppm
C2	32,35	ppm
C3	24,56	ppm
C4	33,07	ppm
C5	58,42	ppm
C6	87,75	ppm
C7	85,93	ppm
C2''	50,54	ppm
C3''	26,02	ppm
C4''	23,10	ppm
C1'	123,48	ppm
C2'	131,71	ppm
C3'	128,20	ppm
C4'	127,82	ppm

**R.M.N ¹H**

2,41	ppm (s)	intensité	1	CH
3,64	ppm (t)	intensité	2	H ₁
1,2 à 1,8	ppm (m)	intensité	6	H ₂ , H ₃ , H ₄ , H _{3''} , H _{4''} , H _{5''}
3,57	ppm (t)	intensité	2	H ₅
2,48 à 2,68	ppm (m)	intensité	4	H _{2''} , H _{6''}
Protons aromatiques:				
7,41	ppm (m)	intensité	2	
7,26	ppm (m)	intensité	3	

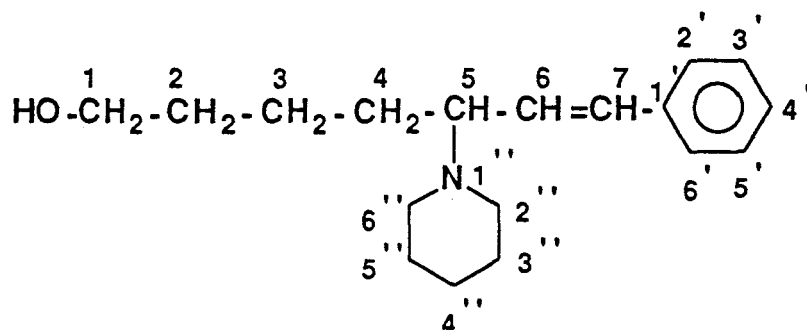
E) Synthèse du 5-pipéridino-7-phénylhept-6-ène-1-ol

La synthèse de cet aminoalcool est réalisée avec le 1-bromo-2-phényléthène, mélange d'isomères Z et E, comme matière première pour le magnésien.

La réaction avec l' α pipéridinotétrahydropyranne donne un mélange d'aminoalcools Z et E (28 et 72%) avec 88% de rendement.

Formule: C₁₈H₂₇NO

M=273,417

**R.M.N ¹³C**

C ₁	64,39	ppm
C ₂	33,80	ppm

C ₃	26,71	ppm
C ₄	34,59	ppm
C ₅	69,78	ppm
C ₆	134,06	ppm
C ₇	131,88	ppm
C ₂ ''	52,52	ppm
C ₃ ''	28,29	ppm
C ₄ ''	24,53	ppm
C ₁ '	139,21	ppm
C ₂ '	130,37	ppm
C ₃ '	128,12	ppm
C ₄ '	129,09	ppm

R.M.N ¹H

Composé cis

H₇ 6,64 ppm (d) J=11,83 Hz

H₆ 5,61 ppm (dd) J=11,83 Hz

Composé trans

C₇ 6,41 ppm (d) J=16,10 Hz

C₆ 6,14 ppm (dd) J=16,10 Hz

I.R : bandes caractéristiques à 1635cm⁻¹

II) Synthèse des chlorures d'ammonium

A) Synthèse des chlorures de 1-aryl-6-azoniaspiro[5.5]undécane 2a-h

Les aminoalcools-1,5 sont facilement estérifiés par le chlorure de thionyle en halohydrates d'aminoesters hlogénés.

A une solution de 0,015 mole d'aminoalcool dans environ 40 ml de chloroforme, solution refroidie à 0°C, on ajoute lentement 0,017 mole de SOCl₂, fraîchement distillé dilué dans 2 volumes de CHCl₃.

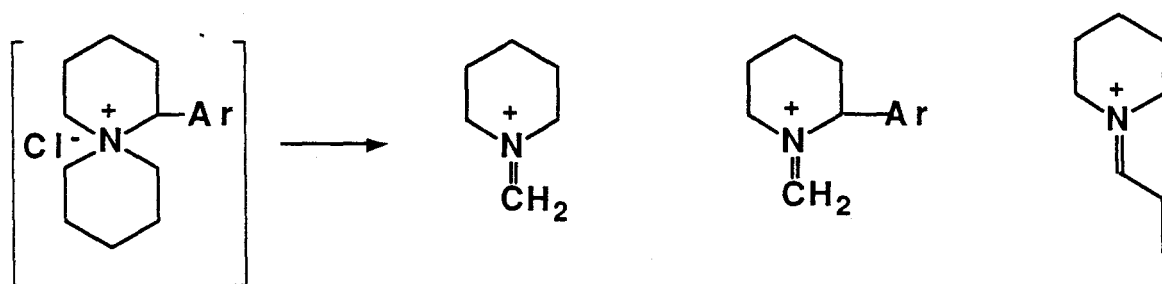
On laisse revenir à température ambiante (12 heures) et on évapore ensuite le solvant et les produits volatils puis on ajoute 40 ml de Toluène. On refroidit et on neutralise par la soude (2N) jusqu'à pH légèrement alcalin.

On décante la phase aqueuse; on extrait trois fois à l'éther (3 fois 30 ml), on sèche sur $MgSO_4$, on filtre et on porte à reflux pour précipiter le sel.

Les données expérimentales concernant ces sels sont regroupées dans les tableaux 11-13.

S.M

Les sels se décomposent pour donner les fragments principaux suivants :



On note les résultats du F.A.B suivants :

	2 a	2 b - d	2 e - g	2 h
M+	265	279	295	309
C+	230,19	244	260	274
[CCl]C+	495,35 497	523 525	555 557	

	F°C	Rdt	% C		%H		% N		% Cl	
			tr.	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.
2 a	224	80,50	70,24	72,00	8,93	9,10	5,27	5,27	12,44	13,33
2 b	154	76,00	72,37	72,96	9,46	9,36	4,91	5,00	12,49	12,67
2 c	242	88,00	72,54	72,96	9,59	9,36	4,85	5,00	12,67	12,67
2 d	240	78,00	72,84	72,96	9,28	9,36	4,82	5,00	12,48	12,67
2 e	220	63,00	68,84	69,02	8,89	8,86	4,91	4,73	12,08	11,98
2 f	237	81,40	68,89	69,02	8,94	8,86	4,64	4,73	12,20	11,98
2 g	221	73,20	68,98	69,02	8,83	8,86	4,82	4,73	12,16	11,98
2 h	288	88,00	65,90	65,90	7,79	7,80	4,47	4,52	11,38	11,44

Tableau 11: Point de Fusion, Rendement et analyse élémentaire des sels **2a-h**.

		2 a	2 b	2 c	2 d	2 e	2 f	2 g	2 h
H ₁	dd	5,78	5,80	5,52	5,74	5,70	5,77	5,10	5,85
H ₂	m, Ha	1,97	1,90	2,01	1,90	1,90	1,90	1,90	1,90
	m, He	2,53	2,17	2,59	2,17	2,50	2,54	2,50	2,38
H ₄	m; Ha	1,96	1,90	2,03	1,90	1,90	1,90	1,90	1,96
	m, He	2,11	2,10	2,12	2,10	2,10	2,10	2,10	2,09
H ₅	m, Ha	2,88	2,82	2,77	2,93	2,85	2,94	2,80	2,90
	d, He	4,53	4,57	4,70	4,53	4,45	4,50	4,31	4,55
H ₇	m, Ha	4,00	3,95	4,04	3,99	3,96	4,00	3,60	3,83
	m, He	4,33	4,40	4,19	4,15	4,25	4,25	4,31	4,34
H ₈	m, Ha	1,14	1,13	1,14	1,19	1,21	1,18	1,16	1,16
	m, He	1,66	1,67	1,68	1,69	1,70	1,71	1,80	1,70
H ₉ ,	m, 2H	1,96	1,83	1,92	1,87	1,90	1,90	1,90	2,00
H ₁₀	m, Ha	1,80	1,80	1,85	1,80	1,80	1,80	1,80	1,97
	m, He	à 2,10	à 2,10	à 2,16	à 2,13	à 2,12	à 2,13	à 2,20	à 2,10
H ₁₁	m, Ha	2,92	2,87	3,05	2,95	2,90	2,99	2,96	2,91
	td, He	3,91	3,80	4,04	3,85	3,96	4,00	3,67	3,95
H ₃ ,	m, 2H	2,00	1,95	1,92	2,02	2,02	2,05	2,10	1,8 à 2,00
Protons aromatiques		7,36	7,25	7,30 à 7,45	7,25 à 7,34	6,95 à 7,70	6,98 à 7,35	7,03 à 7,56	6,85 à 7,50
R			2,38	2,71	2,40	3,83	3,86	3,87	6,02

Tableau 12: Déplacements chimiques (en ppm) des protons des sels d'azonium 2a-h.

	2a	2b	2c	2d	2e	2f	2g	2h
C ₁	75,63	75,41	75,76	72,67	75,52	75,66	69,80	75,4
C ₂	26,04	26,06	26,18	27,60	26,21	26,12	26,43	26,34
C ₃	18,68	21,27	19,72	21,38	19,68	19,67	19,50	19,67
C ₄	22,13	22,11	22,12	22,27	22,32	22,19	22,57	22,16
C ₅	60,29	60,08	60,32	59,48	60,00	60,41	60,66	60,06
C _{7(e)}	54,31	54,07	54,24	55,00	55,22	54,43	55,99	54,12
C ₈	21,43	21,43	21,43	21,62	21,49	21,46	21,47	21,50
C ₉	18,98	19,28	19,02	19,42	18,97	19,03	19,02	19,03
C ₁₀	19,27	19,88	19,28	19,77	19,33	19,35	19,46	19,32
C _{11(a)}	47,59	47,25	47,54	48,20	47,48	47,98	48,50	47,41
C _{1'}	140,60	140,74	140,70	140,67	135,79	133,32	138,02	129,69
C _{2'}	131,70	129,68	128,30	132,17	114,28	126,86	131,24	123,42
C _{3'}	129,60	129,68	131,67	130,20	123,58	120,00	121,30	149,30
C _{4'}	128,95	128,62	131,30	130,04	161,04	115,79	132,17	148,10
C _{5'}	129,60	129,68	131,30	130,35	123,58	159,78	111,51	108,62
C _{6'}	131,70	129,68	131,30	126,28	114,28	129,96	159,96	125,11
R		18,97	21,43	19,03	55,43	55,76	56,54	101,75

(a) : axiale par rapport au pipéridinium α substitué

(e) : équatoriale par rapport au pipéridinium α substitué

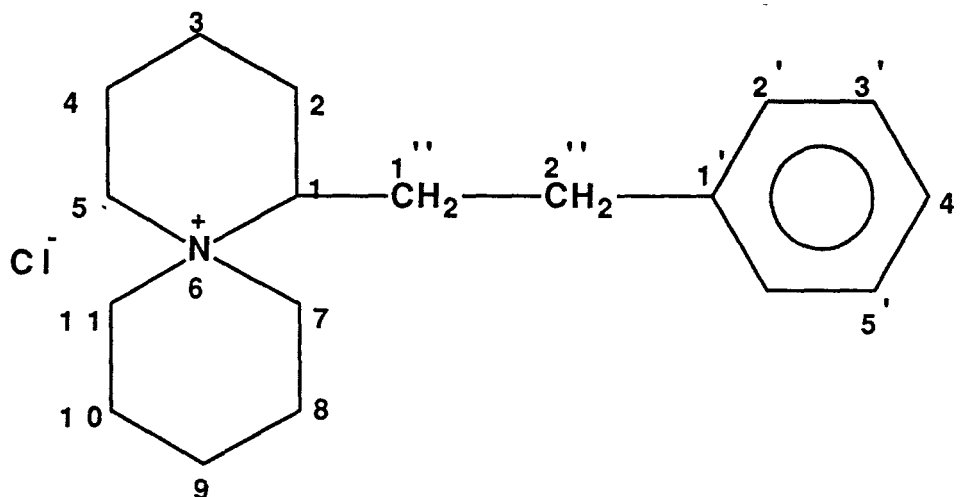
Tableau 13: Déplacements chimiques (en ppm) des carbones des sels d'azonium 2 a-h.

B) Synthèse du chlorure de 1-(2-phényléthyl)-6-Azoniaspiro [5,5]undécane

Ce sel est obtenu avec un Rendement de 84 %

M = 293,878

F°C = 248



S.M : M⁺=293, C⁺=258, C[CCl]⁺=551 et 553

R M N ¹³ C

C ₁	68,66	ppm
C ₂	24,36	ppm
C ₃	19,42	ppm
C ₄	21,18	ppm
C ₅	58,34	ppm
C _{7e}	55,67	ppm
C ₈	19,54	ppm
C ₉	19,04	ppm
C ₁₀	19,54	ppm
C _{11a}	52,33	ppm
C _{1''}	29,34	ppm
C _{2''}	32,04	ppm

Carbones aromatiques :

C _{1'}	139,77	ppm
C _{2'} , C _{6'} , C _{3'} et C _{5'}	128,63 - 128,44	ppm
C _{4'}	126,73	ppm

R M N ¹ H

3,76 à 3,94	ppm	(m)	intensité	5	H ₁ , H _{5e} , H _{7e} H _{11ae}
3,21	ppm	(m)	intensité	1	H _{7a}
2,34	ppm	(m)	intensité	1	H _{2e}

2,79	ppm	(m)	intensité	1	H _{5a}
2,73	ppm	(m)	intensité	2	H _{2"}
1,6 à 2,2	ppm	(m)	intensité	13	H _{3a} , H ₄ , H ₅ , H ₈ , H ₉ , H ₁₀ et H _{1"}

Protons aromatiques :

7,22 à 7,30 ppm (m) intensité 5

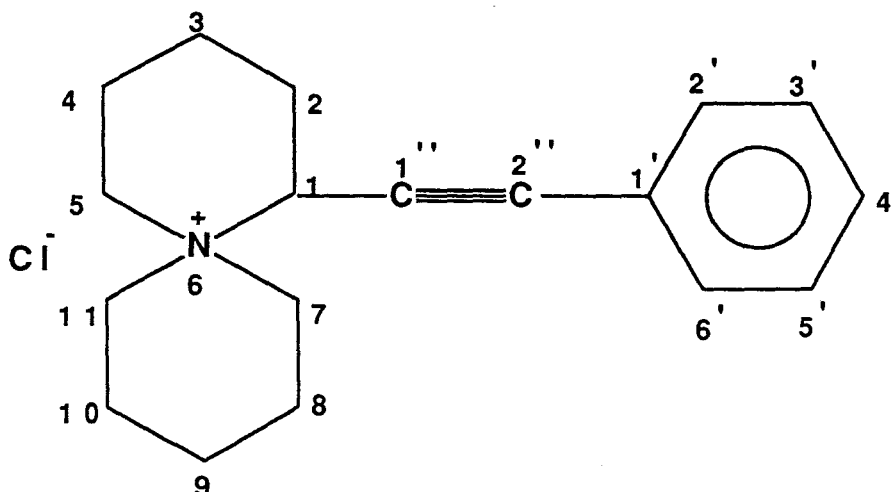
Microanalyse

	% C	% H	% N	% Cl
t r	73,42	9,44	4,81	11,96
Cal	73,57	9,60	4,77	12,06

C) Synthèse du chlorure du 1-(2-phényléthynyl)-6-azoniaspiro[5.5]undécane

La cyclisation de l'aminoesterhalohydrrique donne le sel avec un rendement de 93 %.

Formule brute : C₁₈ H₂₄ N Cl M = 289,847
F°C = 182



S.M : M⁺=289, C⁺=254, C[CCl]⁺=543 et 545

R M N ¹³C

C ₁	62,90 ppm
C ₂	26,79 ppm
C ₃	19,53 ppm
C ₄	21,29 ppm

C ₅	58,57 ppm
C ₇	54,15 ppm
C ₈	19,72 ppm
C ₉	19,26 ppm
C ₁₀	19,47 ppm
C ₁₁	54,15 ppm
C _{1''}	92,04 ppm
C _{2''}	80,24 ppm
C _{1'}	120,55 ppm
C _{2'} , C _{6'}	132,05 ppm
C _{3'} , C _{5'}	128,66 ppm
C _{4'}	129,80 ppm

R.M.N ¹H

5,62	ppm (dd)	H ₁
1,5 à 2,2	ppm (m)	H ₂ , H ₃ , H ₄ , H ₈ , H ₉ , H ₁₀
4,28	ppm (dd)	H ₅
3,65	ppm (m)	H _{7a}
3,97	ppm (m)	H _{7e}
3,65	ppm (m)	H _{11a}
3,92	ppm (m)	H _{11e}

Protons aromatiques :
7,34 à 7,47 ppm

Analyse élémentaire

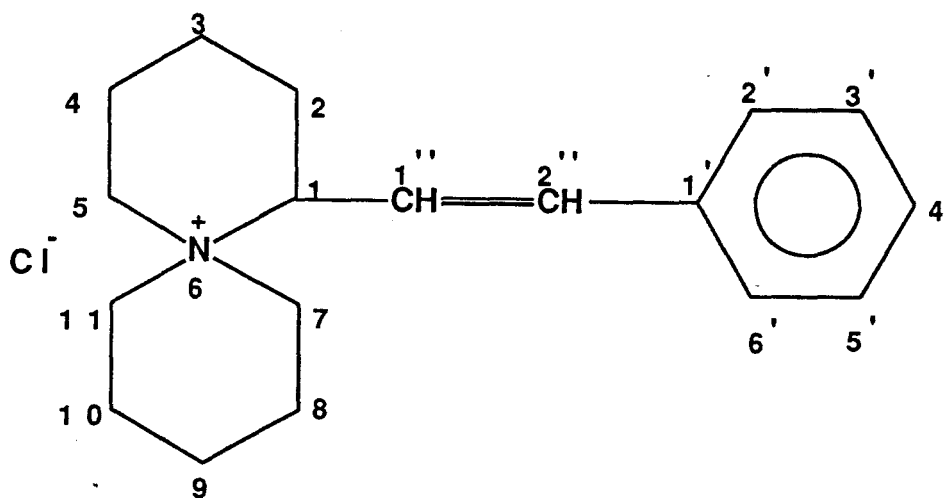
	% C	% H	% N	% Cl
tr	74,48	8,24	4,81	12,16
Cal	74,59	8,34	4,83	12,23

D) Synthèse du chlorure du 1-styryl-6-Azoniaspiro[5.5]undécaneFormule brute : C₁₈ H₂₆ N Cl

M = 291,863

F°C = 170

Rendement : 58%



S.M : $M^+=291$, $C^+=256,2$, $C[CCl]^+=547$ et 549

R M N ^{13}C

C ₁	73,06
C ₂	28,43
C ₃	19,37
C ₄	21,31
C ₅	59,07
C ₇	53,87
C ₈	20,31
C ₉	18,88
C ₁₀	19,37
C ₁₁	53,87
C _{1'}	141,64
C _{2'} C _{6'}	127,16
C _{3'} C _{5'}	128,74
C _{4'}	134,80
C _{1''}	118,58
C _{2''}	129,20

R M N 1H

H ₁	5,15 ppm
H ₂	Ha : 1,9 ppm He : 2,42 ppm
H ₃	1,6 à 2 ppm
H ₄	1,7 à 2,1 ppm
H ₇	Ha : 3,80 ppm He : 4,12 ppm
H ₈	Ha : 1,48 ppm He : 1,60 ppm

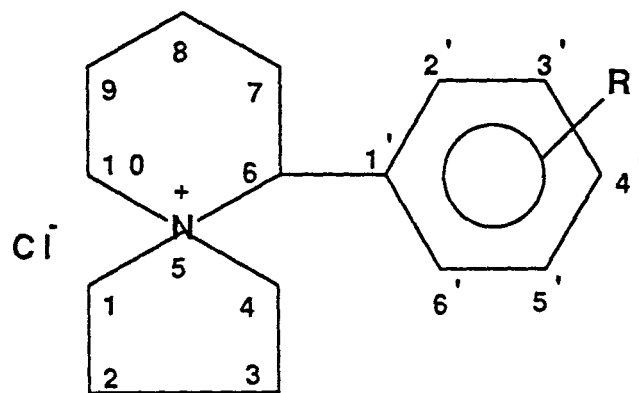
H₉ 1,48 à 1,6 ppm
 H₁₀ Ha : 3,57
 He : 3,80
 H_{1''} 7,169 ppm
 H_{2''} 6,24 ppm
 Protons aromatiques :
 7,3 à 7,6 ppm

Analyse élémentaire

	% C	% H	% N	% Cl
tr	73,98	9,00	4,62	12,38
Cal	74,07	8,98	4,80	12,14

E) Synthèse des chlorures de 6-aryl-5-azoniospiro[4,5]décane

La synthèse de ces sels est réalisée par estérification des aminoalcools correspondants sur le chlorure de thionyle suivie par un traitement à la soude et enfin cyclisation à reflux dans le toluène. Tableaux 14-16



R=H, 3' OCH₃, 3',4'-méthylènedioxy

	F°C	Rdt	% C		% H		% N		% Cl	
			tr.	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.
2 i	202	82	71,24	71,10	9,00	8,80	5,49	5,56	13,94	14,08
2 j	182	93	68,30	68,19	8,57	8,58	4,99	4,97	12,64	12,58
2 k	254	86	64,85	64,97	7,39	7,49	4,70	4,73	11,56	11,98

Tableau 14 : Point de fusion, rendement et analyse élémentaire des sels d'azonium **2i-k**

S.M

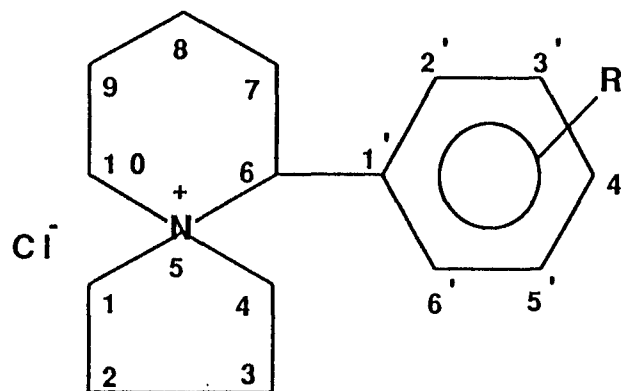
	2 i	2 j	2 k
M+	251	281	295
C+	216,18	246,2	260
[CCl]C+	467,4 469	527,4 529,5	

	2i	2j	2k
C _{1e}	61,34	61,27	60,01
C ₂	21,73	21,49	21,60
C ₃	21,77	21,57	21,69
C _{4a}	51,91	51,95	51,39
C ₆	72,54	72,38	72,32
C ₇	28,22	28,52	28,52
C ₈	21,09	20,93	21,06
C ₉	22,32	22,10	22,34
C ₁₀	63,22	63,24	63,02
C _{1'}	132,52	133,79	126,25
C _{2'}	129,23	117,15	125,75
C _{3'}	130,59	159,75	111,00
C _{4'}	131,77	115,56	148,33
C _{5'}	130,59	129,99	149,37
C _{6'}	129,33	123,05	108,83
R		95,52	101,81

Tableau 15: Déplacements chimiques (en ppm) des carbones des sels d'azonium 2i-k.

	H ₁		H ₂ , H ₈	H ₃		H ₄		H ₆	H ₇		H ₉	H ₁₀		Protons aromatique s	R
	Ha	He		Ha	He	Ha	He		Ha	He		Ha	He		
2 i	3,65	4,28	1,9 à 2	1,51	1,81	3,47	3,80	5,70	1,9	2,38	1,9 à 2,2	3,65	4,47	7,44 à 7,70	
2 j	3,63	4,21	1,5 à 2,2	1,5	2,20	3,39	3,89	5,59	1,9	2,36	1,8 à 2,2	3,63	4,36	6,98 à 7,35	3,85
2 k	3,67	4,27	1,9 à 2,2	1,6	2,00	3,39	3,55	5,66	1,9	2,60	1,9 à 2,2	3,67	4,48	6,86 à 7,25	6,02

Tableau 16: Déplacements chimiques (en ppm) des protons des sels d'azonium 2i-k



R=H, 3' OCH₃, 3',4'-méthylènedioxy

III) Action de l'amidure de sodium sur les sels d'azonium

A) Action de l'amidure de sodium sur les sels 2a-h

On utilise le mode opératoire de Hauser et Jones (46); l'amidure de sodium est préparé de la manière suivante : dans un réacteur de 250 ml muni d'une agitation mécanique et d'un réfrigérant à alcool et dont la température est maintenue à -70°C à l'aide d'un cryostat (Ultra-Kryomat 80), on introduit 150 ml d'ammoniac liquide et on y ajoute 0,04 atome gramme de sodium puis une quantité catalytique de nitrate ferrique. La coloration bleu foncé (dissolution du sodium dans l'ammoniac) vire au gris clair quand l'amidure de sodium est formé.

On ajoute par petites portions 0,02 mole de sel d'ammonium quaternaire; on observe alors un changement de coloration signe de la formation de l'ylure dans l'ammoniac. On laisse sous agitation pendant deux heures et 30 minutes puis on détruit l'excès d'amidure par 0,04 mole de chlorure d'ammonium ajouté avec précaution par petites quantités; on chasse l'ammoniac par évaporation.

Au résidu, on ajoute 20 ml d'éther et un peu d'eau; on extrait plusieurs fois à l'éther, on rassemble les phases organiques éthérées. On sèche sur du sulfate de magnésium, on concentre et on distille.

L'étude des produits de distillation révèle qu'on obtient un produit majoritaire issu du réarrangement type STEVENS identifié comme étant le 1-pipéridino-2-arylcyclopentane; les produits minoritaires sont issus de β élimination.

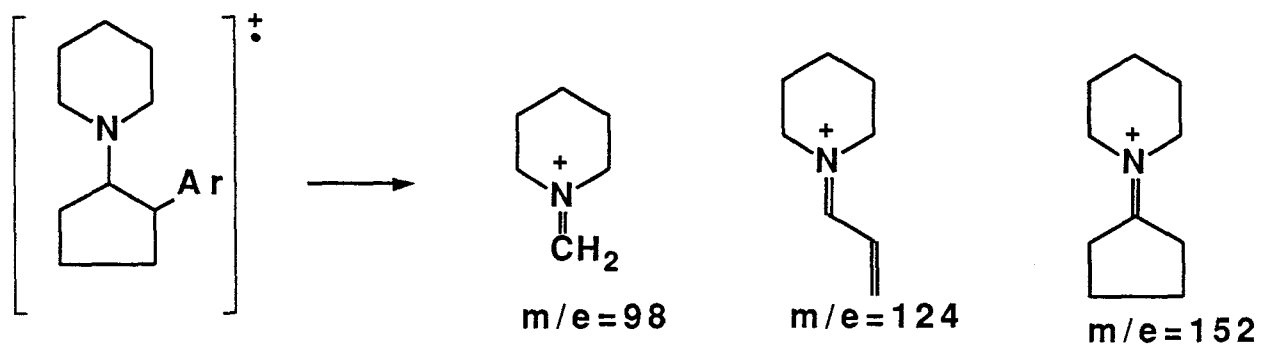
Les données expérimentales relatives aux 1-pipéridino-2-arylcyclopentanes 3a-c et 3e-h sont regroupées dans les tableaux 17-19

	Eb		% C		% H		% N	
	°C	mm Hg	tr.	Calc.	tr.	Calc.	tr.	Calc.
3 a	118	0,3	83,76	83,78	10,18	10,10	6,02	6,11
3 b	96	0,1	83,60	83,89	10,22	10,35	5,60	5,75
3 c	108	0,2	84,08	83,89	10,38	10,35	5,60	5,64
3 e	103	0,1	78,47	78,72	9,67	9,71	5,53	5,40
3 f	106	0,1	78,64	78,72	9,78	9,71	5,25	5,40
3 g	105	0,1	78,79	78,72	9,71	9,71	5,25	5,40
3 h	104	0,2	74,59	74,69	8,45	8,48	5,28	5,12

Tableau 17: Point d'ébullition et analyse élémentaire

S.M

Les produits de transposition donnent les fragments principaux suivants :

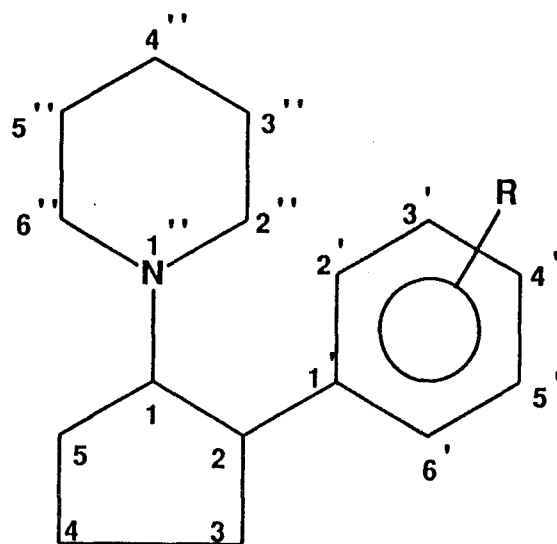


	3 a	3 b	3 c	3 e	3 f	3 g	3 h
C ₁	70,77	70,95	70,80	7,80	70,88	69,57	70,62
C ₂	47,15	46,59	47,07	46,16	46,97	39,14	46,69
C ₃	33,66	33,54	33,52	33,61	33,51	31,43	33,36
C ₄	22,18	21,96	22,16	22,98	22,07	21,53	21,73
C ₅	29,13	28,91	28,98	28,68	28,72	28,18	28,18
C _{2''}	53,56	53,65	53,55	53,60	53,59	52,07	53,55
C _{3''}	26,01	25,92	26,03	25,98	26,05	24,90	25,79
C _{4''}	24,64	24,60	24,67	24,63	24,63	23,21	24,28
C _{5''}	26,01	25,92	26,03	25,98	26,05	24,90	25,79
C _{6''}	53,56	53,65	53,55	53,56	53,59	52,07	53,55
C _{1'}	144,17	141,20	144,02	137,54	145,09	137,46	137,56
C _{2'}	127,27	135,00	127,21	113,91	121,71	156,23	107,48
C _{3'}	129,05	129,17	129,95	127,00	114,41	108,61	146,98
C _{4'}	125,19	125,03	126,06	158,51	110,57	128,60	145,33
C _{5'}	129,05	129,17	138,05	127,00	158,89	118,67	109,66
C _{6'}	127,27	128,15	127,21	113,91	128,19	125,40	121,91
R		21,02	21,38	55,08	55,12	54,04	100,60

Tableau 18: Déplacements chimiques (en ppm) des carbones des chlorures de 1-pipéridino-2-arylcyclopentanes **3a-c** et **3e-h**

	a H ₁ (d d)	H ₂ (d d)	H ₃ , H ₄ , H _{3''} , H _{4''} (m)	a	H5	e	H _{2''} (m)	Protons aromatiques	R (s)
3a	2,69	3,25	1,2 à 1,8	1,9		2,06	2,33 (4)	7,11 à 7,32	
3b	2,34	3,49	1,2 à 1,8	1,92		2,10	2,18 (4)	7,08 ; 7,24 (2) (2)	2,39 (3)
3c	2,69	3,21	1,2 à 1,8	1,89		1,99	2,31 (4)	6,95 et 7,12 (1) (3)	2,29 (3)
3e	2,65	3,3	1,2 à 1,8	1,8	à	2,20	2,33 (4)	6,82 et 7,23 (2) (2)	3,76 (3)
3f	2,70	3,25	1,2 à 1,8	1,8	à	2,20	2,35 (4)	6,70 à 7,30	3,78 (3)
3g	2,86	3,51	1,2 à 1,8	1,8	à	2,00	2,20 (4)	6,70 à 7,50	3,75 (3)
3h	2,77	3,49	1,25 à 2,1	1,9	à	2,10	2,37 (4)	6,92 ; 6,71 ; 6,80 (1) (1) (1)	5,96 (2)

Tableau 19: Déplacements chimiques (en ppm) des protons des composés 3a-c et 3e-h



B) Pyrolyse de l'hydroxyde de 1-phényl-6-azoniaspiro[5,5]undécane

L'hydroxyde est synthétisé par agitation d'une solution de chlorure de 1-phényl-6-azoniaspiro[5,5]undécane avec 200% d'hydroxyde d'argent, fraîchement préparé à partir du nitrate d'argent. Le chlorure d'argent est filtré, et la solution est concentrée sous vide partiel.

Lorsque l'hydroxyde est suffisamment concentré, on élève la température jusqu'à décomposition (température entre 100 et 150°C). Le pyrolysat est alors distillé sous pression réduite.

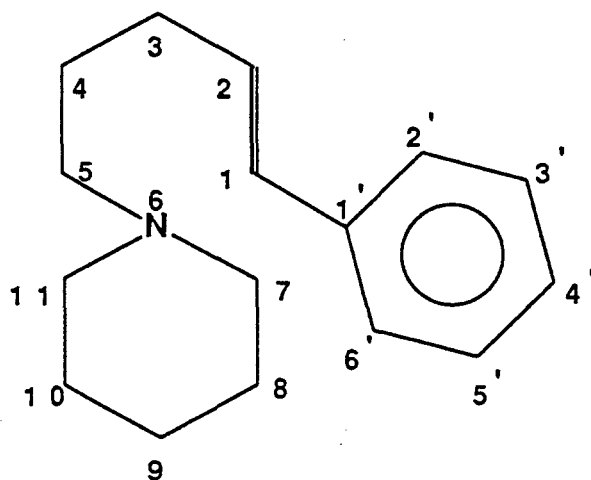
On prend : 0,005 mol de chlorure d'azonium dans 10 ml d'eau, 0,01 mole d'AgOH, agitation pendant une nuit.

Pyrolysat : M = 229

E_{b0,6} = 112 à 116°C

Rendement 62 %

Produit majoritaire : 3'a



3'a

R.M.N. ¹³C

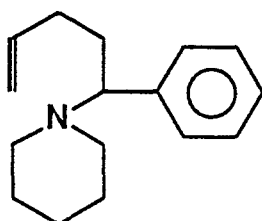
C ₁	130,57 ppm	C _{1'}	137,84
C ₂	130,03 ppm	C _{2'} , C _{6'}	128,45 et 126,81 ppm
C ₃	26,60 ppm	C _{3'} , C _{5'}	128,45 et 126,81 ppm
C ₄	31,12 ppm	C _{4'}	125,93 ppm
C ₅	58,98 ppm		
C ₇ , C ₁₁	54,64 ppm		
C ₈ , C ₁₀	24,71 ppm		

R M N ¹H

6,38	ppm (d)	intensité	1	J = 15,82 Hz	H ₁
6,21	ppm (td)	intensité	1		H ₂
4,21	ppm (qd)	intensité	2		H ₃
1,3 à 1,7	ppm (m)	intensité	8		H ₄ , H ₈ , H ₉ , H ₁₀
2; 3 75	ppm (m)	intensité	6		H ₅ , H ₇ , H ₁₁

Protons aromatiques.

7,2 à 7,33 ppm (m) intensité 5

Produit minoritaire 3'' a

3'' a

R M N ¹³C

C ₁	69,81 ppm	C _{1'}	138,82 ppm
C ₂	38,78 ppm	C _{2'} , C _{6'}	127,81 ou 128,79 ppm
C ₃	30,75 ppm	C _{3'} , C _{5'}	127,81 ou 128,79 ppm
C ₄	114,37 ppm	C _{4'}	126,69 ppm
C ₅	114,03 ppm		
C _{2''} , C _{6''}	54,61 ppm		
C _{3''} , C _{5''}	26,41 ppm		
C _{4''}	25,93 ppm		

Analyse élémentaire :

	%C	%H	%N
tr.	83,29	10,19	5,97
calc.	83,78	10,10	6,11

La pyrolyse a donc permis d'identifier les produits de β élimination.
Tableau 20

	3'e	3'f	3'g	3'h
C ₁	130,69	130,88	130,77	129,82
C ₂	129,94	129,99	129,80	128,72
C ₃	31,09	31,54	30,39	30,95
C ₄	26,69	26,49	28,18	26,48
C ₅	58,99	58,92	59,34	58,86
C ₇	53,59	54,61	53,53	54,54
C ₈	26,37	25,93	24,10	25,80
C ₉	24,48	24,63	23,21	24,37
C ₁₀	26,37	25,93	24,10	25,80
C ₁₁	53,59	54,61	53,53	54,54
C _{1'}	129,35	138,32	124,02	132,35
C _{2'}	128,40	112,51	155,09	105,42
C _{3'}	113,66	159,83	109,78	146,98
C _{4'}	158,66	111,31	127,29	145,33
C _{5'}	113,66	129,25	119,99	108,19
C _{6'}	128,40	118,66	127,203	120,22
R	55,28	55,12	54,45	100,88

Tableau 20: Déplacements chimiques des carbones des éthyléniques 3'e-h.

C) Synthèse du 1-pyrrolidino-2-phénylcyclopentane

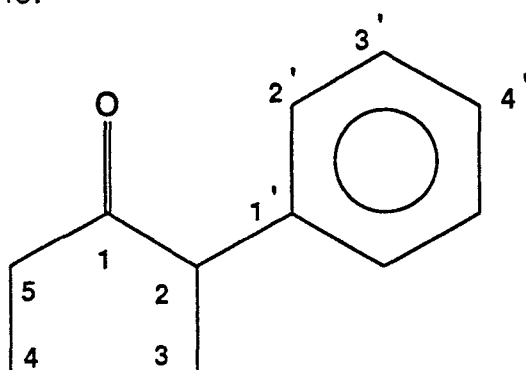
a) 1-phénylcyclopentène

A une solution de bromure de phénylmagnésium (préparée à partir de 26 g (0,166 mole) de bromobenzène et 4,5 g (0,185 atome-gramme) de magnésium) dans 150 ml de T.H.F anhydre, on additionne 15 g (0,178 mole) de cyclopentanone. On refroidit et on ajoute 90 ml d'acide sulfurique à 30%; on porte ensuite à reflux pendant une heure.

On procède à des extractions à l'éther et séchage sur $MgSO_4$. Une distillation sous pression réduite donne 22,5 g de 1-phénylcyclopentène (88% de rendement).

b) 2-phénylcyclopentanone

On utilise la procédure de PLATE et Al (47) ; 10 ml d'acide formique à 85% et 4 ml de peroxyde d'hydrogène à 30% sont mélangés et portés à 40°C pendant 10 minutes; on ajoute ensuite goutte à goutte 45 mmoles (6,48 g) de 1-phénylcyclopentène. On laisse la réaction se poursuivre pendant 24 heures, on distille l'acide formique et l'eau; le résidu est basifié par de la soude suivie d'une extraction à l'éther. La distillation donne 3,45 g (48%) de 2-phénylcyclopentanone.



R.M.N ^{13}C

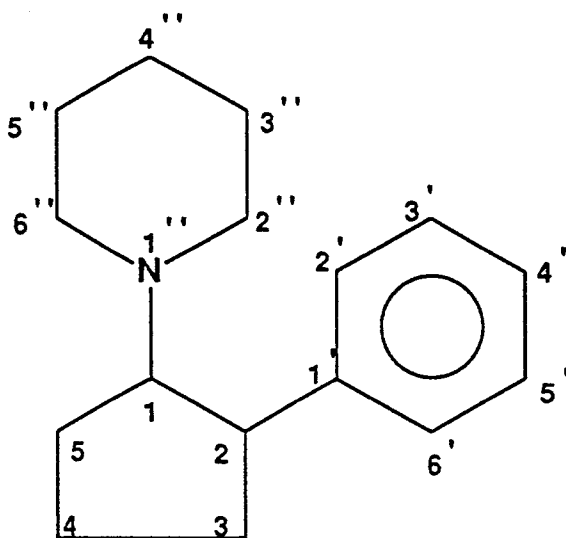
C1	217,98	ppm
C2	55,23	ppm
C3	31,70	ppm
C4	20,82	ppm
C5	38,40	ppm
C1'	138,42	ppm
C2'	128,72	ppm
C3'	128,02	ppm

C4' 126,85 ppm

c) 1-pipéridino-2-phénylcyclopentane

On prépare l'énamine par condensation du 2-phénylcyclopentanone (2 g) avec un excès de pipéridine dans du toluène en présence de traces d'A.P.T.S. Le 1-pipéridino-2-phénylcyclopentène est obtenu avec 82% de rendement, $Eb_{0,2}=94-96^{\circ}C$.

la réduction se fait avec $NaBH_4$ selon la procédure de (55). Une distillation fractionnée a permis d'isoler le 1-pipéridino-2-phénylcyclopentane (1,2 g; 42%). $Eb_{0,1}=98^{\circ}C$

**R.M.N ^{13}C**

C ₁	70,82 ppm
C ₂	47,13 ppm
C ₃	33,50 ppm
C ₄	22,17 ppm
C ₅	29,59 ppm
C _{2''}	53,55 ppm
C _{3''}	25,99 ppm
C _{4''}	24,59 ppm
C _{1'}	144,24 ppm
C _{2'}	129,09 ppm
C _{3'}	127,34 ppm
C _{4'}	125,22 ppm

R.M.N 1H

3,34 ppm intensité 1 H₂
 2,74 ppm intensité 1 H₁
 protons aliphatiques: 1,40 à 2,38 ppm
 protons aromatiques: 7,25 à 7,38 ppm

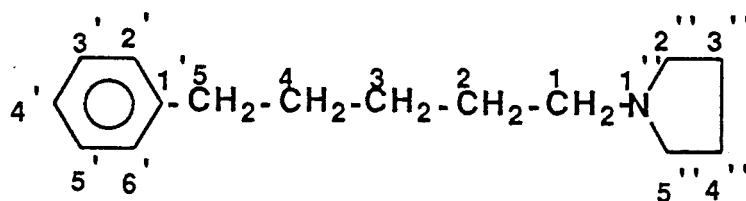
VI) Action de l'amidure de sodium sur les chlorures de 6-phényl-5-azoniaspiro[4,5]décanes

1) Action de NaNH₂ sur 2i

L'amidure de sodium est préparé à partir de 0,04 atome-gramme de sodium dans 150ml d'ammoniac liquide; 20 mmol de **2i** sont ensuite ajoutées lentement: on observe un changement de coloration, on laisse la réaction se poursuivre pendant deux heures et 30 minutes; on hydrolyse ensuite par 40 mmoles de chlorure d'ammonium.

On effectue des extractions à l'éther, après concentration et distillation, on obtient 3,8 g de produits de réaction (88% de rendement). Il nous reste un résidu résineux.

a) 1-pyrrolidino-5-phénylpentane **3i**



R.M.N ¹³C

C ₁	56,57	ppm
C ₂	31,39	ppm
C ₃	27,36	ppm
C ₄	29,01	ppm
C ₅	35,85	ppm
C _{2''}	54,20	ppm
C _{3''}	23,37	ppm
C _{1'}	142,68	ppm
C _{2'}	128,33	ppm
C _{3'}	128,18	ppm
C _{4'}	125,54	ppm

R.M.N ¹H

2,60	ppm	(t)	intensité	2	H5
2,48	ppm	(m)	intensité	2	H1
2,48	ppm	(m)	intensité	4	H2'', H5''
1,76	ppm	(m)	intensité	4	H3'', H4''
1,64	ppm	(m)	intensité	2	H2
1,55	ppm	(m)	intensité	2	H4

1,36 ppm (m) intensité 2 H₃

Protons aromatiques

7,27 ppm intensité 2

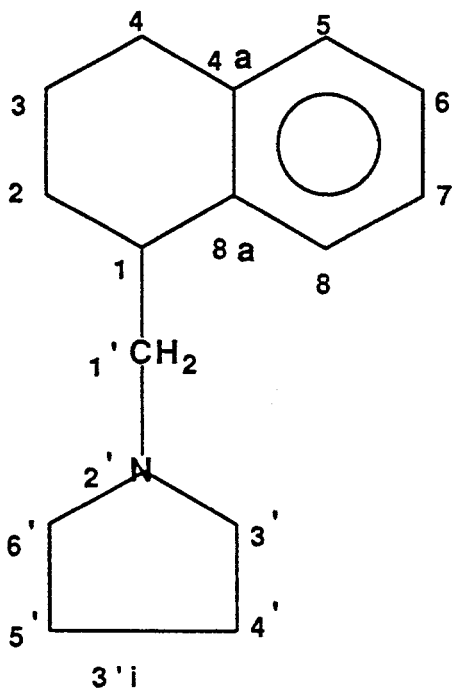
7,17 ppm intensité 3

E_b0,8=118°C n²³=1,5328

Analyse élémentaire

	%C	%H	%N
Cal	82,89	10,66	6,44
Tr	83,68	10,19	6,08

3' i



¹³C

C ₁	34,08	ppm
C ₂	25,33	ppm
C ₃	52,02	ppm
C ₄	28,47	ppm
C _{1'}	56,22	ppm
C _{3'}	53,95	ppm
C _{4'}	23,23	ppm
C _{1''}	142,59	ppm
C _{2''}	128,24	ppm
C _{3''}	128,12	ppm

¹H

2,65 ppm	H ₃
0,95 à 1,5 ppm	H ₁ , H ₂ , H ₄
1,74 ppm	H _{4'} , H _{5'}
2,20 ppm	H _{1'}
2,41 ppm	H _{3'} , H _{6'}
7,18 à 7,27 ppm	protons aromatiques

C₄' 125,92 ppm

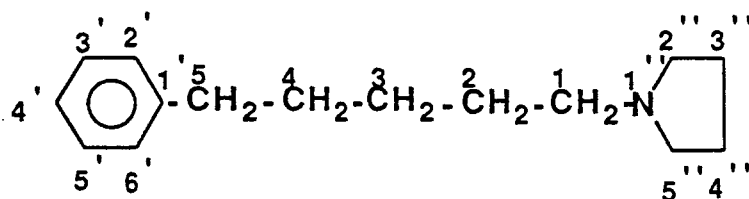
Analyse élémentaire

	%C	%H	%N
Cal	83,67	9,83	6,50
Tr	83,73	10,00	6,11

b) Synthèse du 1-pyrrolidino-5-phénylpentane

Dans un ballon de 100 ml, surmonté d'un réfrigérant à boule, on porte à reflux dans le toluène 10 mmoles de 1-chloro-5-phénylpentane avec un excès de pyrrolidine pendant 2 heures.

On recueille 2 g de 1-pyrrolidino-5-phénylpentane, soit un rendement de 94%.



R.M.N ¹³C

C1	56,38	ppm
C2	31,27	ppm
C3	27,18	ppm
C4	28,23	ppm
C5	35,82	ppm
C2''	54,11	ppm
C3''	23,41	ppm
C1'	142,54	ppm
C2'	128,39	ppm
C3'	128,28	ppm
C4'	125,65	ppm

R.M.N ¹H

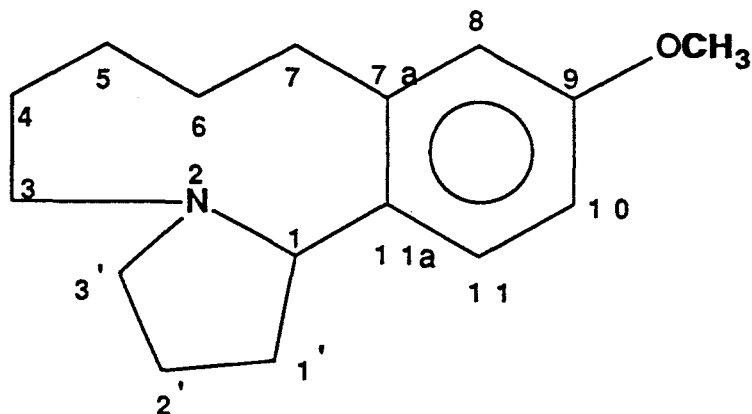
2,52	ppm	(t)	intensité 2	H1
1,62	ppm	(m)	intensité 4	H2, H4
1,37	ppm	(m)	intensité 2	H2
2,61	ppm	(t)	intensité 2	H5
2,55	ppm	(m)	intensité 4	H2''

3,15 ppm (s) 3 protons OCH₃

Protons aromatiques:

6,76	ppm (dd)	1 proton	J=6,4 Hz	H ₄ '
6,87	ppm (m)	1 proton	J=1,83 Hz	H ₂ '
6,92	ppm (d)	1 proton	J=7,4 Hz	H ₆ '
7,20	ppm (t)	1 proton	J=7,9 Hz	H ₅ '

b) 3'j



¹³C

C ₁	71,25	ppm
C ₃	54,26	ppm
C ₄	27,62	ppm
C ₅	22,49	ppm
C ₆	27,27	ppm
C ₇	35,36	ppm
C _{7a}	144,75	ppm
C ₈	110,17	ppm
C ₉	158,58	ppm
C ₁₀	107,58	ppm
C ₁₁	116,73	ppm
C _{11a}	130,09	ppm
OCH ₃	55,67	ppm

1,84 ppm (m) intensité 4 H3''

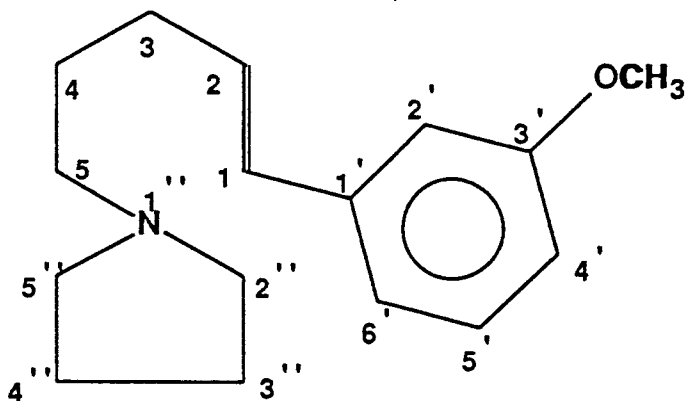
Protons aromatiques

7,15 ppm intensité 3

7,27 ppm intensité 2

2) Action de NaNH₂ sur 2j

a) 3j



¹³C

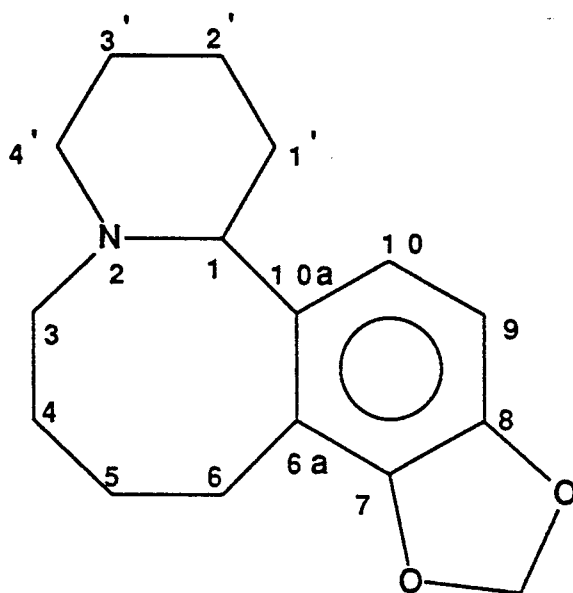
C ₁	131,46	ppm
C ₂	129,54	ppm
C ₃	25,25	ppm
C ₄	29,98	ppm
C ₅	55,28	ppm
C _{2''}	53,59	ppm
C _{3''}	23,35	ppm
C _{1'}	138,58	ppm
C _{2'}	113,02	ppm
C _{3'}	159,82	ppm
C _{4'}	111,37	ppm
C _{5'}	128,26	ppm
C _{6'}	118,76	ppm
OCH ₃	55,68	ppm

¹H

3,16	ppm (m)	4 protons		H _{1'}
2,32	ppm (m)	2 protons		H ₅
2,14	ppm (m)	4 protons		H _{3''}
1,8 à 2,1	ppm (m)	4 protons		H ₂ , H ₃
6,16	ppm (td)	1 proton	J=15,8 Hz	H ₁
6,41	ppm (d)	1 proton		H ₂

3) Action de NaNH₂ sur 2k

a) 3k



¹³C

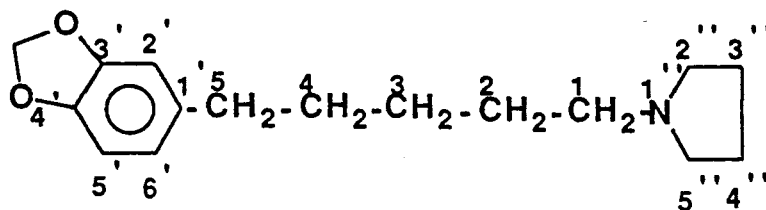
C ₁	63,35	ppm
C ₃	55,01	ppm
C ₄	30,31	ppm
C ₅	22,77	ppm
C ₆	33,53	ppm
C _{6a}	106,69	ppm
C ₇	145,67	ppm
C ₈	144,09	ppm
C ₉	110,92	ppm
C ₁₀	123,82	ppm
C _{10a}	137,21	ppm
C _{1'}	32,35	ppm
C _{2'}	27,91	ppm
C _{3'}	27,36	ppm
C _{4'}	55,87	ppm
R	100,24	ppm

¹H

5,89 ppm (d) 2 protons méthylènedioxy
 3,78 ppm (m) H₁

1 à 3,2 ppm protons aliphatiques
 protons aromatiques
 6,65 ppm (d) 1proton J=7,95 Hz
 6,57 ppm (d) 1 proton

b)3'k



¹³C

C ₁	56,43	ppm
C ₂	31,54	ppm
C ₃	27,03	ppm
C ₄	29,69	ppm
C ₅	34,81	ppm
C _{1''}	54,04	ppm
C _{2''}	23,32	ppm
C _{1'}	129,31	ppm
C _{2'}	115,60	ppm
C _{3'}	144,10	ppm
C _{4'}	145,70	ppm
C _{5'}	109,18	ppm
C _{6'}	124,13	ppm

BIBLIOGRAPHIE

- 1- A. W. HOFMANN, Ann. 78, 253 (1851) ; Ann. 79, 11 (1851) ;
Ber. 14, 494 (1881) ; Ber. 14, 659 (1881).
- 2- T. S. STEVENS, G. M. CREIGHTON, A. B. GORDON, M. MAC NICOL,
J. Chem. Soc., 3193 (1928) ; 2107, 2119 (1930) ; 55, 1926 (1932) ; 279 (1933)
- 3- C. R. HAUSER and S. W. KANTOR, J. Am. Chem. Soc., 73, 1437, (1951).
- 4- C. R. HAUSER, S. W. KANTOR, and WEINHEIMER, J. Am. Chem. Soc., 73, 4122 (1951);
76, 1267 (1954).
- 5- D. LEDNICER and C. R. HAUSER, *ibid*, 79, 4449 (1957).
- 6- C. R. HAUSER and D. N. VAN EENAM, *ibid*, 79, 5512, 6274, 6277, 6280 (1957).
- 7- M. SOMMELET, C. R. Acad. Sc., 205, 56 (1937).
- 8- S. W. KANTOR and C. R. HAUSER, J. Am. Chem. Soc., 73, 4122 (1951).
- 9- D. N. VAN EENAM and C. R. HAUSER, J. Am. Chem. Soc., 79, 5512, 5520 (1957).
- 10- C. R. HAUSER, J. Org. Chem., 23, 865 (1958).
- 11- E. VEDEJS and J. P. HAGEN, J. Am. Chem. Soc., 97, 6878 (1975).
- 12- E. VEDEJS, M. J. ARCO, D. W. POWELL, J. RENGHA and S. P. SINGER, J. Org. Chem.
43, 4831 (1978).
- 13- E. VEDEJS, M. J. MULLEINS, J. M. RENGHA and S. P. SINGER, Tetrahedron Lett., 1
519 (1978).
- 14- E. VEDEJS, M. J. RENGHA and J. M. RENGHA, Tetrahedron Lett., 17, 523 (1976).
- 15- R. PAUL et S. TCHELITCHEFF, Bull. Soc. Chim. France, 5, 308, 2134-2138
(1968).
- 16- C. H. W. Q. BEARD and F. N. JONES, J. Org. Chem., 26, 4790 (1961).
- 17- H. WALTER, C. R. HAUSER, J. Am. Chem. Soc., 86, 1105 - 1110 (1964).
- 18- W. Q. BEARD, C. R. HAUSER, J. Org. Chem., 25, 331 (1960).
- 19- D. LEDNICER and C. R. HAUSER, J. Am. Chem. Soc., 74, T3 (1957).
- 20- F. N. JONES and C. R. HAUSER, J. Org. Chem., 27, 4020 (1962).
- 21- W. Q. BEARD and C. R. HAUSER, J. Org. Chem., 26, 371 (1961).

- 22- G. C. JONES and C. R. HAUSER, *J. Org. Chem.*, 27, 3572 (1962).
- 23- B. HASIAK, C. R. Acad. Sc., série C, 282, 1003 (1976) .
- 24- A. BENATTAR, B. HASIAK, D. BARBRY et D. COUTURIER, *J. Heterocyclic Chem.*, 18, 63 (1981).
- 25- A. G. ANDERSON Jr. and M. T. WILLS, *J. Org. Chem.* , 33, 536-541 (1968).
- 26- D. BARBRY, D. SPANNEUT, B. HASIAK and D. COUTURIER ; *Tetrahedron*, 47, 47-52 (1991).
- 27- J. MACHIDA, N. SHIRAI, Y. SATO, *Synthesis*, 117, (1991).
- 28- S. H. PINE, *Org. React. (N. Y.)*, 18, 403 (1970).
- 29- A. JONCZYK and D. LIPIAK ; *J. Org. Chem.*, 56, 6933 - 6937, (1991).
- 30- E. SCHIPPER and E. CHINERY (Ethicon Corp, Sommerville, N. J.), *J. Org. Chem.*, 26, 4135-7 (1961).
- 31- I. B. WILSON, *J. Biol. Chem.*, 197, 215 (1952).
- 32- F. BERGMANN and A. SHIMONI., *Biochim. Biophys. Acta*, 10, 49 (1953).
- 33- J. THOMAS, *J. Med. Pharma. Chem.*, 3, 45 (1961).
- 34- J. THOMAS, *J. Med. Pharma. Chem.*, 3, 309 (1961).
- 35- B. D. ROUFOGALIS and J. THOMAS, *J. Pharm. Pharmac.*, 20, 135-145 (1968).
- 36- C. GLACET, C. R. Acad. Sc., 234, 634 (1952) ; C. GLACET et G. BONNEMAISON, C. R. Acad. Sc., 247, 305 (1958).
- 37- C. GLACET et M^{me} F. BLANCHARD-BIELLI, C. R. Acad. Sc., 247, 1467 (1958).
- 38- C. GLACET et D. VERON, C. R. Acad. Sc., 248, 1347 (1959).
- 39- C. GLACET et A. GAUMETON, *Bull. Soc. Chim. France.*, 1501 (1959)
- 40- J. JEENER, Lecture, Ampere Inst. Summer School, Basko Polje, Yugoslavia (1971).
- 41- R. R. ERNST, *Chimia*, 29, 179 (1975).
- 42- W. P. AUE, E. BERTHOLDI and R. R. ERNST, *J. Chem. Phys.*, 64, 2229, (1976).

- 43- E. L. ELIEL, D. KANDASAMY, CHEN-Y-YEN and K. D. HARGRAVE, J. Am. Chem. Soc., 102, 3698 (1980).
- 44 - Modern NMR Techniques for chemistry research p. 143, 6(1987).
- 45- G. C. JONES AND C. R. HAUSER, J. Org. Chem, 27, 3572 (1962).
- 46- F. WINTERNITZ et M. MOUSSERON, Bull. Soc .Chim France, 6, 717 (1949).
- 47- A. F. PLATE, A. A. MELNIKOV, T. A. ITALINSKAYA, R. A. ZELENKO, Zh. Obsch. Khim 30, 1250 (1960) ; Chem. Abstr., 55, 439 (1961).
- 48- Y. AMIEL, A. LOEFFLER and D. GINSBURG, J. Am. Chem. Soc., 76, 3625 (1954).
- 49- P. H. MAZZOCHI and CHONG HO KIM, J. Med. Chem., 25, 1473 (1982).
- 50- K. NOGUCHI and M. TAKEDA. S. NARIMITO, Chem. Pharm. Bull., 25, 890 (1977).
- 51- R. T. JAY and S. BUCLEY, J. Am. Chem. Soc., 72, 3153 (1950).
- 52- MITCHOVITCH, C. R. Acad. Sc., 200, 160 (1935).
- 53- F. W. HEYL and M. E. HE, J. Am. Chem. Soc., 75, 1918 (1953).
- 54- J. A. MARSHALL and W. S. JOHNSON, J. Org. Chem., 28, 421 (1963).
- 55- B. HASIAK.; Thèse doctorat ès sciences physiques, U.S.T.LILLE F.A., (1974).
- 56- PRETSCH . CLERC . SEIBL . SIMON, Spectral data for structure determination organic compound, second edition, H205 (1989).
- 57- VON BRAUN, Ber., 49, 2629 (1916).
- 58- A. CAMPBELL, A. H. J. HOUSTON, and J. KENYON, J. Chem. Soc., 93 (1947).
- 59- J. H. BREWSTER and M. W. KLINE, J. Am. Chem. Soc., 74, 5179 (1962).
- 60- B. J. MILLARD and T. S. STEVENS, J. Chem. Soc., 3397 (1963).
- 61- G. F. HENNION and M. J. SHOEMAKER, J. Am. Chem. Soc., 92, 1769 (1970).
- 62- G. WITTIG, R. MANGOLD, and G. FELLETSCHIN, Ann., 560, 116 (1948).
- 63- G. WITTIG and T.F.BURGER, Ann., 632, 85 (1960).
- 64- G. WITTIG and W. TOCHTERMANN, Chem. Ber., 94, 1692 (1961).
- 65- D. SPANNEUT, Thèse de doctorat, U.S.T.Lille F.A. (1987).
- 66- M.COUGE, Ann. Chim., 12, 651 (1951)

