

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

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

N. Kolocouris

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

Reçu le 3 Novembre 1982

L'acide *N*-méthylol pyroglutamique et son ester méthylique ont été synthétisés, et la réactivité de leur groupe N-CH₂-O-H a été étudiée: suivant les réactifs, ils réagissent par coupure des liaisons N-C, C-O ou O-H. Un nouveau système bicyclique simple, une azlactone accolée à un cycle lactame, la dioxo-(1,5) pyrrolidino[2,1-*c*]oxazolidine, a été obtenu. Certains des nouveaux composés présentent des propriétés antifongiques.

J. Heterocyclic Chem., **21**, 1393 (1984).

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

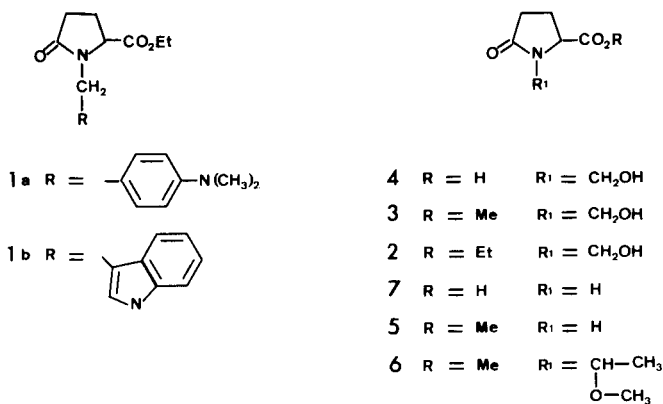


Schéma 1

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

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

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

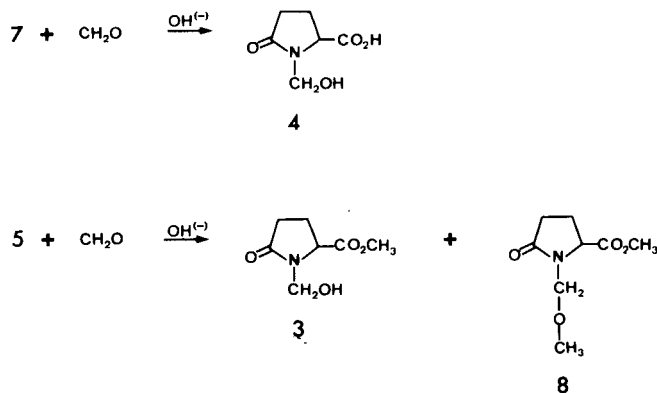
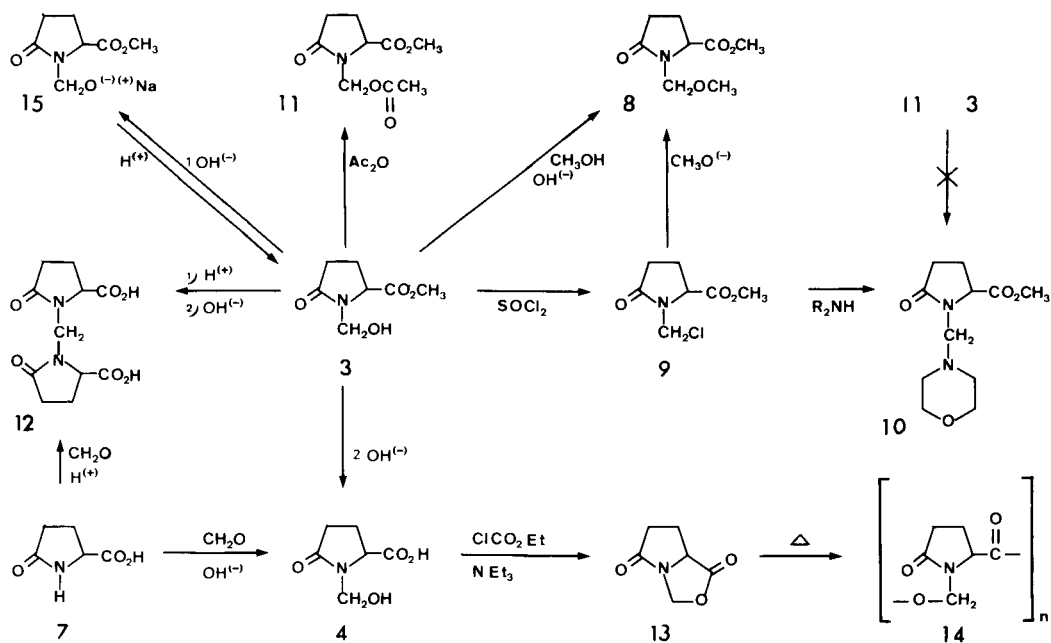


Schéma 2

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

Coupage de la liaison N-C.

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



SCHEMA 3

Coupage de la liaison O-H.

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

Coupage de la liaison CH₂-OH.

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

Cyclisation en azlactone.

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

mélange réactionnel.

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

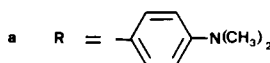
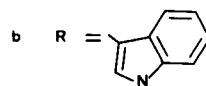
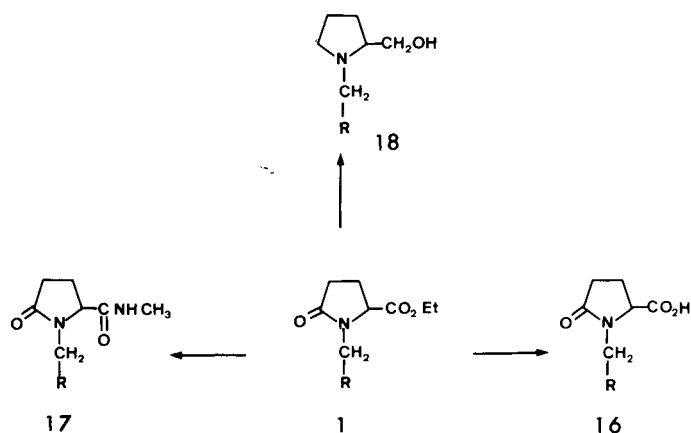


Schéma 4

Propriétés des esters 1.

Les esters **1** obtenus par condensation entre le glutamate de diéthyle, le formol et un composé à hydrogène mobile [1], présentent une réactivité normale pour ce type de composés: ils sont facilement saponifiables en acides **16**, et réagissent avec la méthyl amine pour donner les amides **17**; ils sont intégralement réduits en aminoalcools **18** par l'hydrure de lithium et d'aluminium.

Propriétés physiques des nouveaux produits.

Tous les produits précédents sont stables et bien cristallisés, à l'exception de l'éther **8**, du chlorure **9** et de l'ainoalcoool **18** qui sont liquides. L'amine **10** forme un hémihydrate mal cristallisé. Ces produits comportent tous l'enchaînement N-CH₂-R, dont les hydrogènes sont des protons géminés diastéréotopiques au sens de K. Mislow et col. [10]; ces protons forment en rmn un système de type AB dont la constante de couplage dépend principalement de l'encombrement du groupe R et non de la nature des fonctions voisines ou du type du cycle azoté (prolinol ou pyroglutamique); on peut en effet constater que lorsque R est peu encombrant (composés **3**, **4**, **8**, **9**, **11**) cette constante de couplage varie entre 10,3 et 11 Hz, et que lorsque R est encombrant (composés **1**, **16**, **17**, et **18**), elle varie entre 14,2 et 15,4 Hz; pour l'azlactone **13**, où la cyclisation en lactone empêche la libre rotation, la constante de couplage a une valeur de 6 Hz.

Propriétés fongicides.

Des propriétés fongicides ont été recherchées chez les produits **3**, **4**, **8**, **10**, **11**, et **12** (tests *in-vivo* et *in-vitro* sur 5 souches). Les composés **4** et **11** montrent une légère activité contre *Rhizoctinia solani* et *Fusarium roseum* [13].

PARTIE EXPERIMENTALE

Indications générales.

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

N-méthylol pyroglutamate de méthyle (**3**).

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

Anal. Calculé pour C₈H₁₁NO₄: C, 48,55; H, 6,40; N, 8,09; O, 36,96.

Trouvé: C, 48,77; H, 6,54; N, 8,10; O, 36,84.

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

Acide *N*-méthylol pyroglutamique (**4**).

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

Anal. Calculé pour C₈H₉NO₄: C, 45,28; H, 5,66; N, 8,81. Trouvé: C, 45,11; H, 5,48; N, 8,89.

Par saponification de l'ester **3**.

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

N-méthoxy méthyl pyroglutamate de méthyle (**8**).

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

Anal. Calculé pour C₈H₁₃NO₄: C, 51,33; H, 7,00; N, 7,48; O, 34,19. Trouvé: C, 51,48; H, 7,22; N, 7,44; O, 34,34.

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

N-chlorométhyl pyroglutamate de méthyle (**9**).

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

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

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

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₆N₂O₄·½H₂O: C, 52,57; H, 7,62; N, 11,15; O, 28,65. Trouvé: C, 52,50; H, 7,47; N, 11,20; O, 29,01.

N-(acétoxy-méthyle) pyroglutamate de méthyle (**11**).

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

Anal. Calculé pour $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_5$: C, 50,23; H, 6,05; N, 6,51. Trouvé: C, 50,32; H, 6,14; N, 6,48.

Dioxo-(1,5) pyrrolidino[2,1-c] oxazolidine (**13**).

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

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

Polyester **14**.

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

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

Acide *N*-(para diméthylamino benzyl) pyroglutamique (**16a**).

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

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

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

On porte à 90° pendant 45 mn un mélange de 6,0 g (0,021 mole) d'ester **1b**, de 0,8 g (0,020 mole) de soude et de 25 ml d'eau. Après refroidissement, on extrait les insaponifiables au dichlorométhane, et acidifie sous agitation très vigoureuse avec 2 ml d'acide chlorhydrique concentré. Le rendement en acide **16b** est de 98%; il est recristallisé dans un mélange acétonitrile-eau 40-60, $F = 201^{\circ}$; ir (nujol): ν cm^{-1} 1720 (C=O); rmn (deutériorchloroforme + 10% dms -d_6): δ ppm 1,7 à 2,7 (m, 4H), 3,85 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 6,7 à 7,7 (m, 6H), 10,45 (1H).

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

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

On porte à reflux pendant 1 heure une solution de 5 g (0,014 mole) de l'ester **1b** et de 5 ml de solution aqueuse à 40% de méthyl amine. Les cristaux obtenus au refroidissement sont recristallisés dans un mélange

acétonitrile-diméthyl formamide. Le rendement est de 82% en produit de point de fusion 252° ; ir (nujol): ν cm^{-1} 3160-3260 (NH), 1670 (C=O); rmn (deutériorchloroforme à 30% dms -d_6): δ ppm 1,6 à 2,9 (m, 4H), 2,68 (d, J = 4 Hz, 3H), 3,4 (s, 1H, disparaît par addition d'oxyde de deutérium), 3,8 (m, 1H), 3,91 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,8 à 8,1 (m, 5H), 10,75 (s, 1H, disparaît par addition d'oxyde de deutérium).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 66,40; H, 6,32; N, 15,49; O, 11,80. Trouvé: C, 66,30; H, 6,32; N, 15,62; O, 11,99.

N-(indolyl-3 méthyl) prolinol (**18**).

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

Anal. Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$: C, 73,01; H, 7,88; N, 12,16. Trouvé: C, 72,73; H, 7,89; N, 11,96.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] B. Rigo, E. Fossaert, J. de Quillacq et N. Kolocouris, *J. Heterocyclic Chem.*, communication précédente.
- [2] H. E. Zaugg et W. B. Martin, *Org. React.*, **14**, 52 (1965); H. E. Zaugg, *Synthesis*, 49 (1970); M. Tramontini, *ibid.*, 703 (1973).
- [3] J. H. Short et C. W. Ours, *J. Heterocyclic Chem.*, **12**, 869 (1975).
- [4] Ajinomoto Co., Inc., Japan Kokai 74 01.558 (1974); *Chem. Abstr.*, **81**, 13377a (1974).
- [5] C. Miquel, P. Pigache, B. Rigo et N. Kolocouris, *J. Heterocyclic Chem.*, **17**, 1447 (1980).
- [6] Produits Organiques du Santerre-Orsan, Brevet Français 2.227.824 (1976); *Chem. Abstr.*, **85**, 177979g (1976).
- [7] N. Kolocouris, Thèse, Faculté des Sciences de l'Université de Lille, No. ordre: 78 (1969); A. Breda, Thèse, *ibid.*, No. ordre: 77 (1967).
- [8] Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Japan Kokai 72 20 227 (1972); *Chem. Abstr.*, **77**, 101567k (1972).
- [9] Hamol A.-G., British 781.212 (1957); *Chem. Abstr.*, **42** 2059k (1958).
- [10] K. Mislav, M. A. W. Glass, H. B. Hopps, E. Simon et G. W. Wahl, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 1710 (1964).
- [11] Le pKa du produit **3** a été mesuré par pH-métrie sur une solution aqueuse dégazée à l'azote (agent titrant NaOH N/2). Ce dosage confirme la masse molaire du composé **3**.
- [12] P. Ballinger et F. A. Long, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 795 (1960).
- [13] Les tests fongicides ont été réalisés dans les laboratoires de l'Institut Supérieur d'Agriculture de Lille.

English Summary.

1-Hydroxymethyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxylic acid and its methyl ester have been synthesized and the reactivity of their N-CH $_2$ -O-H group has been studied. Depending upon the reactant, they react by breaking their N-C or C-O or O-H bond. A new simple bicyclic system, an azlactone fused to a lactam ring, has been obtained. Some of these new molecules display antifungal properties.