

Okacha Yebdri et Fernand Texier

Laboratoire de Synthèse Organique, Institut des Sciences Exactes, Université d'Oran,
Es Sénia, Algérie
Reçu le 24 Juin 1985

L'addition de la proline aux esters propiolique et phényl propiolique dans l'anhydride acétique conduit aux pyrroles isomères **5** et **6**.

L'addition de la proline dans les mêmes conditions opératoires aux alcènes électrophiles $pY-PhCH=C(X)(CN)$ conduit à une pyrroline-2 **8** qui élimine HCN pour conduire au pyrrole **9**. L'addition de la proline au fumarodinitrile est particulière, la réaction conduit à un mélange d'acide α -aminé **10** et de composé **11**. La structure de ce composé **11** est confirmée par diffraction RX.

J. Heterocyclic Chem., **23**, 809 (1986).

Introduction.

L'addition de la proline **1** à l'acétylène dicarboxylate de méthyle (ACDM) dans l'anhydride acétique donne le dérivé pyrrolique **4** [1]. Ce produit résulte de la cycloaddition dipolaire-1,3 de la munchedone **3** formée par cyclisation du dérivé acétylé **2**. Ce dernier est obtenu "in situ" par acétylation de la proline (schéma 1).

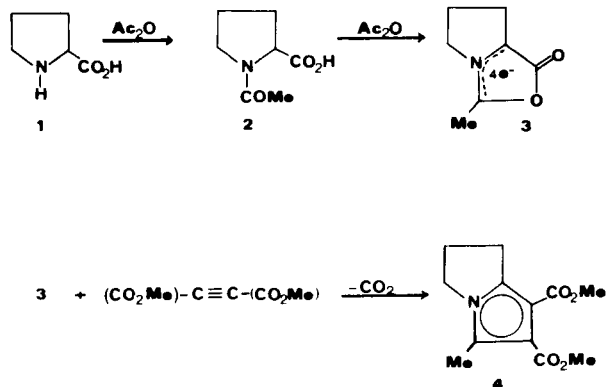


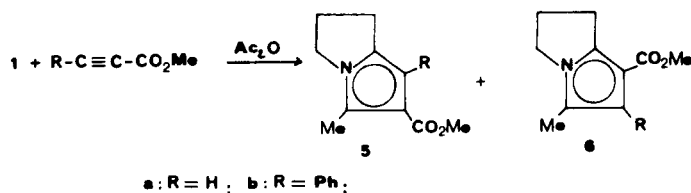
Schéma 1

Dans le cadre d'une étude de la réactivité des oxazolones mésoioniques ylures d'azométhine [2 à 5], nous nous sommes proposés d'étudier la réactivité de cet acide α -aminé particulier **1** vis à vis de quelques alcènes et alcynes électrophiles.

Résultats.

1-Addition aux esters propioliques.

L'addition de la proline au propiolate et au phényl propiolate de méthyle, en solution dans l'anhydride acétique portée à l'ébullition, conduit dans chaque cas à deux dérivés pyrroliques **5** et **6** (schéma 2). Ces deux isomères résultent de l'addition de l'ylure d'azométhine **3** selon ses deux orientations possibles suivie de l'élimination de CO_2 .



Dosage RMN: 5a/6a = 40/60; 5b/6b = 65/35

Schéma 2

Les caractéristiques spectroscopiques des composés obtenus sont rassemblées dans la partie expérimentale **5** et **6**. Elles permettent de leur attribuer les structures **5** et **6**. Le méthyle cyclique des composés **5** en α du groupement ester est plus déblindé que celui de l'isomère **6** [1]. Le composé **6a** présente en rmn 1H un couplage 'J = 1,2 Hz entre le méthyle et le proton (R = H) pyrrolique.

2- Addition aux benzylidène α -cyano acrylate de méthyle et acrylonitrile **7**.

L'addition de la proline aux oléfines **7** dans l'anhydride acétique bouillant donne une pyrroline-2 **8** qui est isolée lorsque Y = NO_2 . Ces pyrrolines éliminent spontanément HCN lorsque Y = H et seul le dérivé pyrrolique **9** est obtenu. Le pyrrole **9a** est également obtenu par le chauffage prolongé de la pyrroline **8a** dans l'anhydride acétique (schéma 3). Un phénomène analogue est observé lors de l'addition de la C-phényl glycine et de la N-benzoyl alanine à l'oléfine **7b**, dans l'anhydride acétique [2].

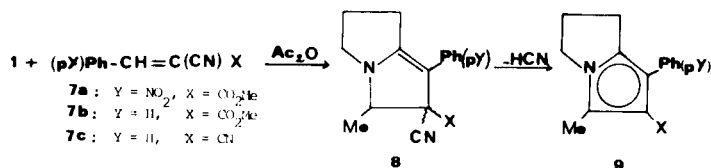


Schéma 3

La rmn 1H confirme la structure **8**. Le proton **5** de la pyrroline **8a** apparaît en quadruplet et le méthyle en doublet (JCH₃-H = 6,5 Hz).

3- Addition au fumaronitrile:

Huisgen et ses collaborateurs ont montré que l'addition de la proline au fumarate de méthyle, dans les mêmes conditions opératoires, donne une pyrroline-2 analogue aux composés **8** [6]. Le comportement particulier du fumarodinitrile vis à vis des oxazolones résultant d'acides α -aminés [3] nous a incités à tester sa réactivité vis à vis de la proline. Après dépouillement et recristallisation du résidu, dans le méthanol, les deux composés **10**, et **11** sont obtenus (schéma 4). Les caractéristiques spectroscopiques de **10** ne permettent pas de préciser la configuration relative des carbones **4** et **5**.

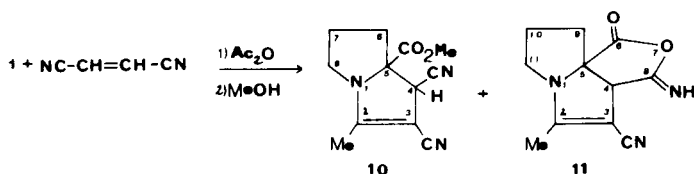


Schéma 4

La structure du composé **11** représentée sur la figure 1 a été déterminée par l'étude de la diffraction RX d'un monocristal [7] effectuée par application des méthodes directes [8]. Le composé **11** de paramètres: $a = 13,661$; $b = 5,828$; $c = 14,310$; $\alpha = \gamma = 90^\circ$; $\beta = 114,42^\circ$; cristallise dans le groupe spatial P 21/a Z=4. Le facteur R=0,07 a été obtenu [9] avec les 1233 réflexions indépendantes telles que $I \geq 2,5 \sigma(I)$.

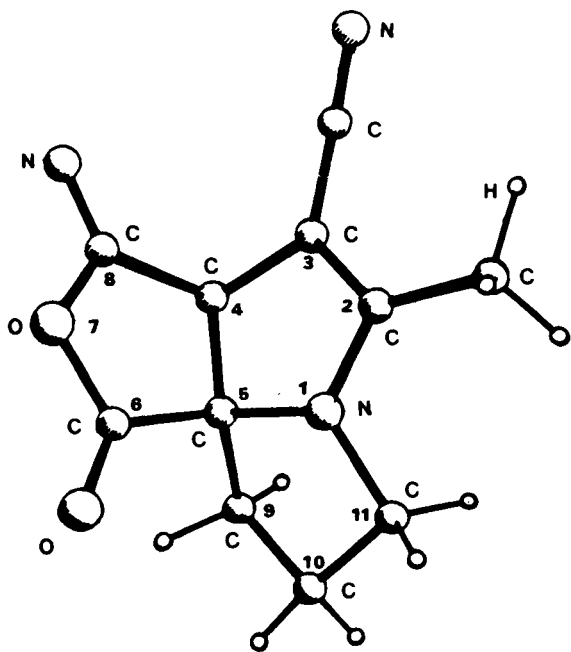


Figure 1. Structure moléculaire de l'imino anhydride 11

Discussion.

L'obtention des dérivés pyrroliques **5** et **6** et pyrroliniques **8** est analogue à ce qui est décrit dans la littérature [1,2,4,6]. L'addition du dipôle-1,3 **3** aux alcynes se fait dans les deux sens comme cela est généralement observé avec les ylures d'azométhine [10,11]. Lorsque le dipolarophile est un alcène, la cycloaddition est unidirectionnelle. L'orientation observée est en accord avec les propriétés des orbitales frontières des réactifs. Les dipolarophiles étant fortement électrophiles, la réaction doit être sous le contrôle de l'interaction HO dipôle-BV dipolarophile. Les calculs CNDO/2 effectués sur les oxazolones [4] montrent que le carbone en α du carbonyle lactonique est le plus nucléophile, il se lie au carbone le plus électrophile du dipolarophile (schéma 5).

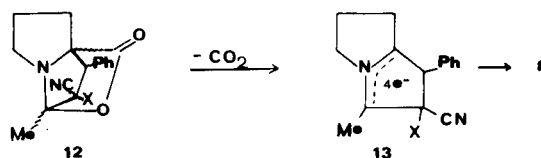


Schéma 5

L'élimination du CO_2 à partir du produit de cycloaddition **12** donne l'intermédiaire **13** qui se réarrange en pyrroline **8**.

Le comportement du fumaronitrile est particulier. La réaction avec la proline se fait sans élimination de CO_2 . Le produit d'addition **14** doit conduire à un ion immonium **15** qui se réarrange en acide aminé **16** (schéma 6). L'estérification de l'acide donne le composé **10**. Lorsque le CO_2H et le nitrile sont cis, le composé **10** peut donner l'imino anhydride **11**.

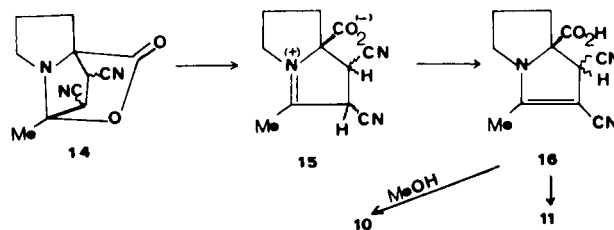


Schéma 6

Toutefois, nous n'avons pas d'explication satisfaisante à la différence de comportement du fumarate et du fumarodinitrile vis à vis de la proline.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc chauffant Kofler. Les spectres infra-rouge ont été enregistrés à l'aide des spectrophotomètres Perkin-Elmer 225 et 257. Les spectres uv ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 402. Les spectres rnm ont été obtenus à l'aide des appareils Jeol MH100 et Bruker WP 80CW (^1H) et

Bruker WP 80DS (^{13}C), en utilisant le TMS comme référence interne. Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil Varian MAT 311 du centre des mesures physiques de l'Université de Rennes. Les analyses élémentaires sont effectuées par le service central de microanalyse du CNRS (France).

Synthèse des pyrroles **5a** et **6**.

Une solution de 2 g de proline ($1,74 \cdot 10^{-2}$ mole) et d'une quantité stoechiométrique de propiolate de méthyle dans 30 cm^3 d'anhydride acétique est portée à l'ébullition. Le dégagement de CO_2 qui se produit pendant la réaction est vérifié à l'aide d'un barbotage dans une solution de carbonate de calcium. Lorsque ce dégagement cesse (une heure environ) le chauffage est maintenu dix minutes. Après refroidissement, l'anhydride acétique est distillé sous pression réduite. L'analyse du résidu à l'aide de la rmn ^1H permet de mesurer le rapport **5a/6a** = 40/60. Le résidu est dissous dans le minimum de méthanol chaud. Les deux isomères [**5a**] et [**6a**] sont séparés par cristallisation fractionnée.

Composé **5a**.

Il est obtenu avec un rendement de 21%, $F = 85^\circ$; ir (nujol): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1685 (C=O); rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 2,82 (singulet, *Me*), 3,76 (singulet, CO_2Me), 2,51, 3,10 et 3,18 (multiplet, 3CH_2 pyrrolidine), 6,08 (singulet, *H* pyrrole).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: C, 67,04; H, 7,25; N, 7,83; O, 17,88. Trouvé: C, 67,08; H, 7,04; N, 7,68; O, 18,20.

Composé **6a**.

Il est obtenu avec un rendement de 42% $F = 95^\circ$; ir (nujol): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1685 (C=O); rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 2,24 (doublet, $^1\text{J} = 1,2 \text{ Hz}$, *Me*), 3,78 (singulet, CO_2Me), 2,50, 3,04 et 3,88 (multiplet, 3CH_2 pyrrolidine), 6,28 (quadruplet, $^1\text{J} = 1,2 \text{ Hz}$, *H* pyrrole).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: C, 67,04; H, 7,25; N, 7,83; O, 17,88. Trouvé: C, 66,68; H, 7,24; N, 7,93; O, 18,15.

Synthèse des pyrroles **5b** et **6b**.

Les pyrroles **5b** et **6b** sont obtenus de la même manière que les pyrroles **5a** et **6a**, à partir de 2 g de proline et 2,78 g de phényl propiolate de méthyle. Par recristallisation fractionnée, seul le composé **5b** est obtenu pur.

Composé **5b**.

Il est obtenu avec un rendement de 40%, $F = 158^\circ$; ir (nujol): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1695 (C=O); rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 2,32 (singulet, *Me*), 3,68 (singulet, CO_2Me), 2,36, 2,96 et 3,88 (multiplet, CH_2 pyrrolidine), 7,24 (multiplet, *Ph*).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: C, 75,29; H, 6,66; N, 5,49; O, 12,36. Trouvé: C, 75,62; H, 6,60; N, 5,69; O, 12,15.

Composé **6b**.

Ce composé avait ir (nujol): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1695 (C=O); rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 2,16 (singulet, *Me*), 3,18 (singulet, CO_2Me), 2,02, 2,36 et 3,24 (multiplet, 3CH_2 pyrrolidine).

Synthèse de la pyrroline **8a** (X = CO_2Me , Y = NO_2).

Le composé **8a** est obtenu par addition de 2 g de proline à 4,03 g d' α -cyano(paranitro) cinnamate de méthyle, dans 30 cm^3 d'anhydride acétique porté à l'ébullition pendant une heure. Après distillation du solvant et recristallisation du résidu dans le méthanol la pyrroline **8a** est obtenue.

Pyrroline **8a**.

Ce composé est obtenu avec un rendement de 48%, $F = 189^\circ$; ir (nujol): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1745 (C=O); rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 1,56 (doublet, $\text{J} = 6,5 \text{ Hz}$, *Me*), 2,32, 2,84 et 3,96 (multiplet, CH_2 pyrrolidine), 3,14 (singulet, CO_2Me), 3,40 (quadruplet, $\text{J} = 6,5 \text{ Hz}$, *H-C*₅).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$: C, 62,39; H, 5,20; N, 12,84; O, 19,57. Trouvé: C, 62,72; H, 5,57; N, 12,71; O, 19,54.

Synthèse des pyrroles **9**.

Pyrrole **9a**.

Une solution de pyrroline **8a** (0,8 g) dans 30 cm^3 d'anhydride acétique que est maintenue à l'ébullition pendant 24 heures. Après distillation du solvant et recristallisation du résidu dans le méthanol, le pyrrole **9a** est obtenu.

Composé **9a**.

Il est obtenu avec un rendement de 65%, $F = 126^\circ$; ir (nujol): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1690 (C=O); rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 2,52 (singulet, *Me*), 2,58, 2,90 et 3,95 (multiplet, CH_2 pyrrolidine), 3,70 (singulet, CO_2Me).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 64,00; H, 5,33; N, 9,33; O, 21,33. Trouvé: C, 64,23; H, 5,21; N, 8,95; O, 21,71.

Les pyrroles **9b** et **9c** sont obtenus respectivement par addition de la proline (2 g) à l' α -cyanocinnamate de méthyle et à l' α -cyanocinnamitrile en quantité stoechiométrique, dans 30 cm^3 d'anhydride acétique à l'ébullition pendant 1 heure. Le solvant est distillé sous vide et le résidu dissous dans le méthanol. Après recristallisation dans le méthanol, **9b** est obtenu avec un rendement de 40%. Il est identique au pyrrole **5b** ($F = 158^\circ$) obtenu à partir du phényl propiolate.

Le pyrrole **9c** est purifié par recristallisation dans le méthanol.

Composé **9c**.

Il est obtenu avec un rendement de 42%, $F = 156^\circ$; ir (nujol): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 2200 (C \equiv N); rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 2,28 (singulet, *Me*), 2,52, 2,96, 3,86 (multiplet, CH_2 pyrrolidine), 7,16 (multiplet, *Ph*).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2$: C, 81,08; H, 6,30; N, 12,66. Trouvé: C, 80,75; H, 6,30; N, 12,72.

Obtention des composés **10** et **11**.

La proline (2 g) et le fumarodinitrile (1,35 g) sont mis en solution dans 30 cm^3 d'anhydride acétique. La solution est portée à l'ébullition pendant une heure et demie. Il n'y a pas de dégagement de CO_2 . Après distillation du solvant, le résidu est dissous dans le minimum de méthanol chaud. Par refroidissement l'ester α -aminé **10** précipite en premier. Après filtration, il est recristallisé dans le méthanol, il est obtenu avec un rendement de 26%. Après filtration de **10** et refroidissement du filtrat, le composé **11** est obtenu avec un rendement de 47%.

Composé **10**.

Ce composé avait $F = 137^\circ$; uv (méthanol): $\lambda \text{ max nm}$ 280 (ϵ 12400); rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 2,24 (singulet, *Me*), 4,04 (singulet, CO_2Me), 4,45 (singulet, *H-C*₄), 2,20, 2,36 et 3,18 (multiplet, CH_2 pyrrolidine); rmn ^{13}C (DMSO-*d*₆): δ ppm. 171,86 (C=O ester), 164,77 (C₂), 115,93 et 115,64 (C \equiv N), 78,21 (C₃), 77,62 (C₅), 48,06 (C₆), 39,17 (C₄), 33,35 (C₆), 24,85 (C₇); ir (nujol): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 2250 et 2198 (C \equiv N), 1740 (C=O). Spectre de masse: masse calculée: 231,100 769. Trouvée: 231, 1000; m/e (abondance relative) 231 (13,6 M⁺), 172 (100), 146 (12,3), 41 (11,2). La méthode MIKE [12] montre que le pic de base m/e 172 provient de l'ion moléculaire M⁺ (m/e 231); il correspond à la perte du groupement ester (M⁺ - CO_2CH_3) \rightarrow m/e 172.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 62,59; N, 17,96; O, 15,57. Trouvé: C, 62,31; N, 18,03; O, 15,30.

Composé **11**.

Ce composé avait $F = 224^\circ$; ir (nujol): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3200 (N-H), 2200 (C \equiv N), 1785 (C=O); rmn (pyridine-*d*₅): δ ppm 1,80 (singulet, *Me*), 4,20 (singulet, *H-C*₄), 2,04, 2,40 et 3,24 (multiplet CH_2 pyridine); rmn ^{13}C (DMSO-*d*₆): δ ppm 178,99 (C₆), 176,63 (C₆), 164,78 (C₂), 117,43 (C \equiv N), 78,18 (C₃), 77,96 (C₅), 53,14 (C₄), 47,72 (C₁₁), 30,83 (C₆), 25,03 (C₁₀); spectre de masse: masse calculée: 217,08 512. Trouvée: 217,0 844; m/e (abondance relative) 217 (64), 189 (09), 172 (69), 145 (67), 131 (30), 118 (11), 77 (13), 42 (08), 41 (06), 39 (07).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 60,83; H, 5,07; N, 19,35; O, 14,75. Trouvé: C, 60,74; H, 4,96; N, 19,50; O, 14,84.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] H. O. Bayer, H. Gotthardt et R. Huisgen, *Chem. Ber.*, **103**, 2356 (1970).
- [2] O. Yebdri et F. Texier, *Bull. Soc. Chim. France*, **II**, 195 (1983).
- [3] F. Texier, O. Yebdri, A. Laidoudi, B. Talbi, F. Balegroune et G. Germain, *Tetrahedron Letters*, 189 (1983).
- [4] O. Yebdri, O. Henri-Rousseau et F. Texier, *ibid.*, 369 (1983).
- [5] O. Yebdri, Thèse, Oran, 1984.
- [6] H. Gotthardt et R. Huisgen, *Chem. Ber.*, **103**, 2625 (1970).
- [7] La structure RX de **II** a été effectuée dans le laboratoire du Professeur A. Laidoudi de l'Université Houari Boumediène (Alger) en collaboration avec le Professeur G. Germain de l'Université de Louvain Belgique que nous remercions vivement. Les données cristallographiques complètes figurent dans la Thèse de 3ème cycle de F. Balegroune Alger (1982).
- [8] P. Main, S. E. Hull, L. Lessinger, M. M. Woolfson, J. P. Declercq,

G. Germain et S. J. Fiske "Multan 80" A system of computer programs for the automatic solution of crystal structures from X-ray diffraction data, University of York 1980.

[9] G. M. Sheldrick, "SHELX 76": Program for crystal structure determination, University of Cambridge, 1976.

[10] B. Merah et F. Texier, *Bull. Soc. Chim. France*, **II**, 552 (1980).

[11] F. Texier et R. Carrié, *ibid.*, 2381 (1972).

[12] V. P. Schlunegger, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **14**, 679 (1975).

English Summary.

Addition of proline in acetic anhydride to propiolic and phenylpropiolic ester gave rise to two isomeric pyrroles **5** and **6**. Addition under the same conditions, to electrophilic alkenes pY-PhCH=C(X) (CN) led to a pyrroline-2 **8** which eliminated HCN and produced pyrrole **9**. Addition of proline to fumarodinitrile is unusual, the reaction led to a new α -amino acid **10** and compound **11**. The structure of this product **11** was confirmed by X-ray measurements.