

PARTICIPATION D'UN GROUPE AMIDE A LA FORMATION DE SELS DE DIOXOLANNE-1,3 YLIUM-2;
MODELE BIOMIMETIQUE DE REACTION DE PEPTIDATION

HELENE MESTDAGH

Laboratoire de chimie de l'Ecole Normale Supérieure, associé au CNRS n°32
24 rue Lhomond, 75231 Paris Cédex 05, France

ANGE PANCAZI

Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S.,
91190 Gif-sur-Yvette, France

(Received in France 18 November 1983)

Résumé - La participation d'un groupement amide lors de la formation d'un cation dioxolanne-1,3, ylium-2 conduit à un nouveau cation organique tricyclique 5a,b qui peut être considéré comme modèle d'un intermédiaire électrophile formé à partir du peptidyl-t-ARN au cours de la biosynthèse des protéines.

La réactivité du sel tricyclique 5a,b vis à vis de l'eau et du méthanol est comparable à celle d'un cation dioxolénium classique.

Après fixation de la diméthylamine sur 5a, l'hydrolyse de l'acétal d'amide 18 a été étudiée mais n'a pas conduit à l'amide attendu 20 mais à une rupture de la liaison C-N.

Abstract - An amide group is shown to be capable of intramolecular participation in the formation of an 1,3-dioxolan 2-ylum cation giving a tricyclic organic cation of a new type 5a,b. This cation may be considered as a model of an electrophilic intermediate which might be formed from a peptidyl t-RNA during protein biosynthesis.

The tricyclic salt 5a,b reacts with water and methanol like a classical dioxolenium salt. An amide acetal 18 can be obtained from dimethylamine and 5a; hydrolysis of 18 does not lead to the corresponding amide 20 but to the cleavage of the C-N bond.

La biosynthèse des protéines met en jeu des réactions successives particulièrement rapides d'acylation du groupement amino d'un aminoacyl-tARN par le groupement ester du peptidyl-tARN. Un mécanisme possible impliquerait la formation, à partir du peptidyl-tARN fixé sur l'enzyme, d'un intermédiaire suffisamment électrophile pour réagir rapidement sur l'acétyl-tARN. Sachant qu'un acyl-tARN échange facilement son groupement acyle entre les positions 2' et 3' du ribose¹, on peut envisager la participation du groupement hydroxyle en position 2' conduisant à un cation dioxolanne-1,3 ylium-2 ("dioxolénium")²; de tels cations peuvent en effet être obtenus à partir d'un β-hydroxy-ester.³⁻⁵ Dans le cas du peptidyl-tARN ce cation pourrait être stabilisé par le groupement amide voisin (voir schéma 1).

On connaît des exemples d'attaque intramoléculaire de l'atome d'oxygène d'un groupement amide sur divers centres électrophiles (Réf. 6 et réf. citées, 7,8), mais non sur un cation dialcoyloxycarbonium. Il était donc intéressant d'étudier si une telle participation pouvait avoir lieu, en synthétisant un modèle de l'intermédiaire hypothétique II.

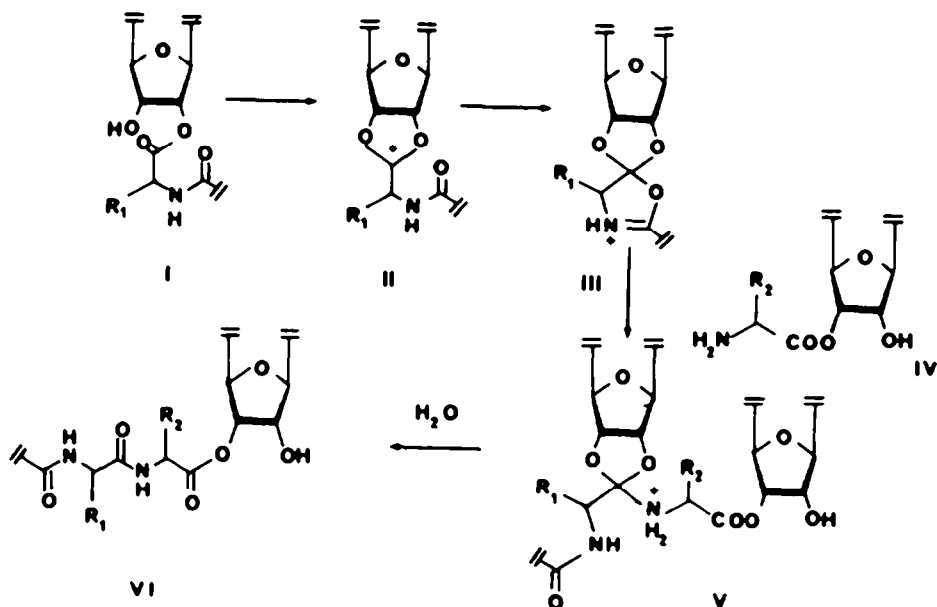
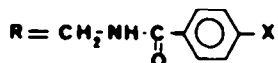


Schéma 1

Dans ce but nous avons appliqué des méthodes classiques de préparation de sels de dioxolénium à des substrats comportant un groupement amide convenablement placé. Ecrit sous forme de cation dioxolénium, le modèle choisi est le suivant:

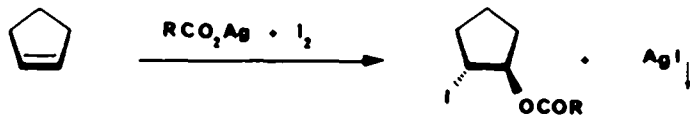


A titre de comparaison, les composés où R = méthyl et R = N-phthalimidométhyl ont aussi été étudiés. La première partie décrit la préparation et l'étude structurale de ces sels, la seconde partie la réactivité du sel modèle.

1 - Mise en évidence de la participation intramoléculaire d'un groupement amide à la formation d'un cation dioxolénium. Deux des nombreuses méthodes de préparation des sels de dioxolénium² ont été utilisées. Méthode 1 : réaction d'un β -halogénoester (ici un ester d'iodo-2 cyclopentyle trans) avec un sel d'argent à anion non nucléophile.⁹⁻¹² Méthode 2 : traitement d'un β -hydroxy ester par un acide protique fort.^{3-5,11,13,14a,b}

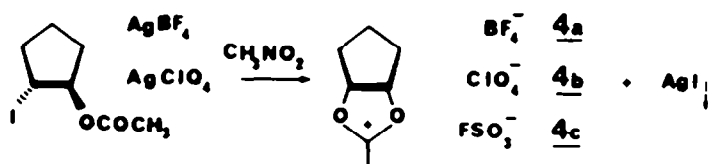
1.1 Utilisation de la méthode 1. Une partie de ces résultats a fait l'objet d'une communication préliminaire.¹⁵

Les β -iodoesters trans 1,^{6a,b}, 2, 3 sont obtenus à partir du cyclopentène par la réaction de Prévost.^{17,18}



- 1 R = CH₃
2 R = CH₂-NH-CO-Ph
3 R = CH₂-N-C(=O)-C₆H₄-C(=O)-

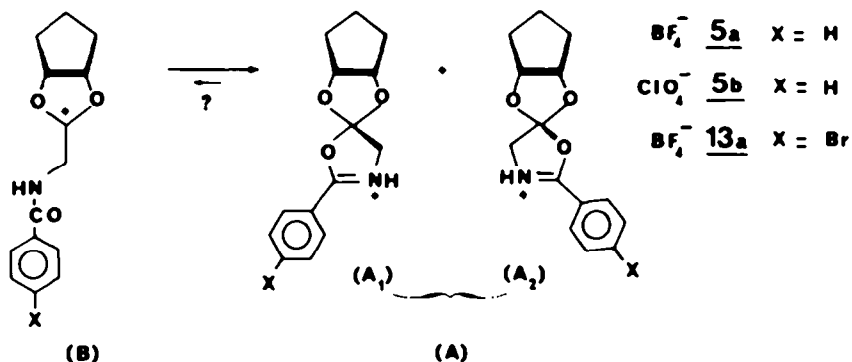
La réaction de 1 avec le tétrafluoroborate ou le perchlorate d'argent anhydres dans le nitrométhane fournit les sels cristallisés 4a¹⁹ et 4b :



Si 2 est mis dans les mêmes conditions, l'iodure d'argent apparaît de même, et un sel cristallisé 5a (BF_4^-) ou 5b (ClO_4^-) peut être isolé. Pour déterminer sa structure, on a comparé les spectres RMN ^1H et ^{13}C de ces sels avec ceux des produits suivants: le sel 4, l'iodoester 2, ainsi que quelques autres produits du type $\text{PhCONHCH}_2\text{R}$, l'orthoester 6, préparé à partir du cyclopentanediol-1,2 *cis* et de l'orthoacétate de méthyle²⁰, le tétrafluoroborate de phényl-2 oxazolonium 7²¹.



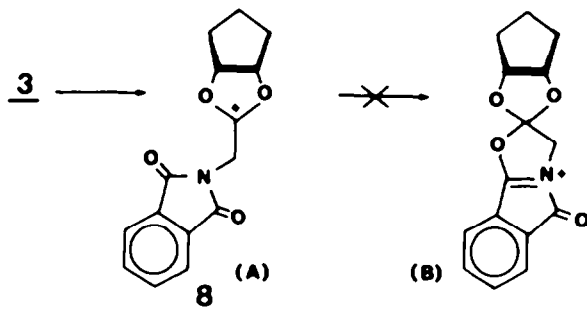
Cette comparaison permet de conclure que la participation du groupement amide a effectivement lieu pour donner la structure tricyclique (A) :



Les principaux arguments sont les suivants: i) le déplacement chimique du carbone 6 (160 ppm) est nettement inférieur à celui du carbone correspondant de 4 (191 ppm), ii) la partie aromatique présente en spectrométrie ^1H et ^{13}C de grandes analogies avec celle du composé 7, iii) le couplage des protons portés par le carbone 7 avec le proton porté par l'azote est de 5,5 Hz pour tous les dérivés benzoyl-glycyl étudiés, on s'attendrait donc à obtenir la même valeur dans l'hypothèse de la structure (B). Or le couplage observé est de 3 Hz; il n'est pas égal à celui de 7, qui est nul, mais ceci peut s'expliquer par des différences de géométrie entre le cycle azoté de (A) et celui de 7.

5 peut exister sous deux formes diastéréoisomères (A_1 , A_2) cependant la RMN le fait apparaître comme un produit unique. Il est possible qu'un seul isomère soit présent, ou encore que les deux isomères soient en équilibre rapide en solution, par l'intermédiaire de la structure ouverte (B).

Il est intéressant de savoir si un groupement phthalimido peut avoir le même comportement nucléophile que le groupement benzoylamino : dans ce cas on obtiendrait un cation pentacyclique (A) rappelant le cation N,O-triméthylène-phthalimidium décrit par Hünig et Geldern⁷:

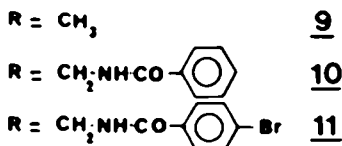
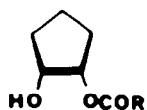


Le traitement de l'iodoester 3 par le perchlorate d'argent fournit un sel cristallisé 8. La valeur du déplacement chimique du carbone 6 (186,5 ppm), et le fait que le groupe phthalyle reste symétrique permettent de lui attribuer la structure ouverte (B) : la participation du groupement phthalimide n'a donc pas lieu, probablement à cause des importantes tensions de cycle qui déstabiliseraient la forme (A).

1.2 Utilisation de la méthode 2. L'acétate d'hydroxy-2 cyclopentyle cis 9²², dissous dans l'acide fluorosulfonique ou dans l'acide méthanesulfonique, donne une solution stable du sel 4, identifié par RMN* (Schéma p.3). 4 est également formé par dissolution dans l'acide méthanesulfonique de 1 équivalent de cyclopentanediol cis et de 1 équivalent d'acide acétique, ce qui est en accord avec des réactions analogues effectuées dans l'acide fluorhydrique.⁴ L'hydrolyse de la solution fournit 9 (70%), ce qui constitue une méthode facile pour estérifier un seul des groupements hydroxyle d'un diol-1,2.

Une variante intéressante de la méthode consiste à utiliser comme acide le complexe $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$: après addition de 2 équivalents de ce complexe à une solution étherée de l'hydroxyester 9, le sel 4a cristallise directement dans le milieu réactionnel.

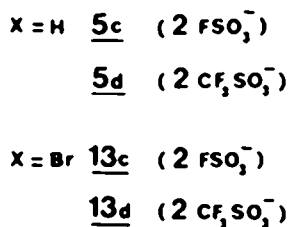
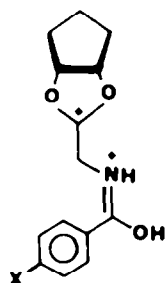
L'influence de la présence d'un groupement amide sur ce type de réaction a été étudiée avec les substrats 10 ou 11, préparés par réaction de 7 ou de son analogue parabromé 12 sur le cyclopentanediol-1,2-cis.²¹



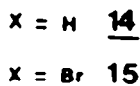
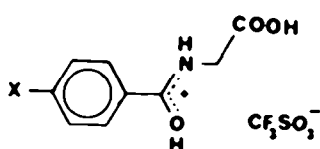
* Si l'on utilise l'acide trifluoroacétique, le sel 4 se forme également, mais réagit ensuite lentement avec l'anion trifluoroacétate.

Le traitement de 11 par 2 équivalents du complexe $\text{HBF}_4\text{-Et}_2\text{O}$ permet d'obtenir un sel cristallisé 13a, auquel on peut attribuer une structure tricyclique analogue à celle de 5a, d'après les mêmes arguments.

Par contre, la dissolution de 10 (ou 11) dans un acide très fort tel que l'acide fluorosulfonique ou l'acide trifluorométhanesulfonique fournit des spectres RMN très différents de ceux de 5a (ou de 13a). D'après ces spectres, le produit formé dans ces conditions a une structure ouverte dicationique*:



Cette structure est confirmée par les analogies observées entre ces spectres et ceux de la N-aroylglycine correspondante, protonée par dissolution dans l'acide trifluorométhanesulfonique :



Ce résultat montre que la participation nucléophile du groupement amide que l'on a mise en évidence peut être supprimée par protonation, ce qui n'a lieu qu'en présence d'un acide particulièrement fort.

2 - Réactivité du sel 5a. L'attaque d'un nucléophile sur un cation dioxolénium peut avoir lieu selon deux voies possibles :

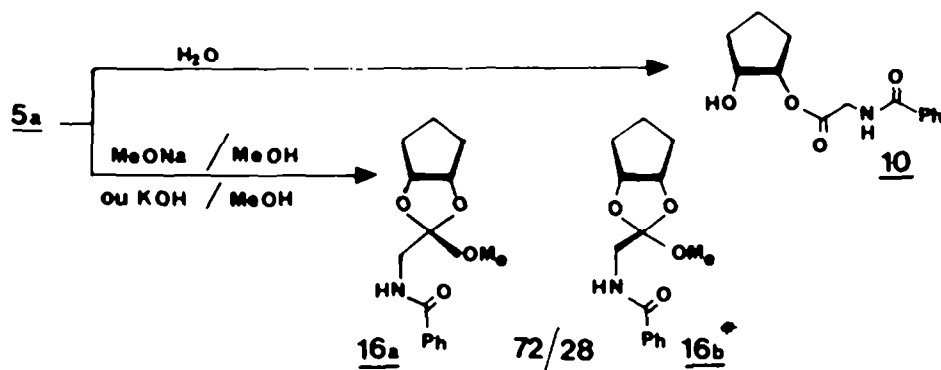


La voie (a) correspond à un contrôle cinétique de la réaction, la voie (b) à un contrôle thermodynamique.²³

Dans le cas du sel 5a on peut imaginer une troisième possibilité : la fixation du nucléophile sur l'hétérocycle azoté (carbone 8). Cette dernière voie paraît cependant peu probable, car aucune réaction de ce type n'est observée sur le sel d'oxazolonium 7.

* 5c et 5d sont également obtenus à partir de l'isomère trans²¹ de l'hydroxyester 10.

2.1 Réactions sur l'eau et sur le méthylate. Ces réactions, extrêmement rapides, conduisent quantitativement aux produits suivants :

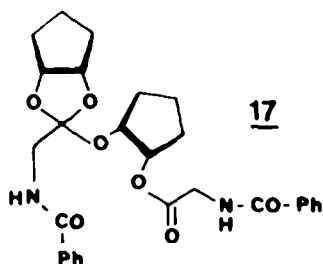


Ces résultats correspondent à une réaction par la voie (a), probablement par l'intermédiaire de la forme ouverte (B) de **5a**. On sait en effet que les cations dialcoxycarbonium réagissent par la voie (a) avec l'eau^{10,25} et avec les alcoolates.^{3,26}

L'hydrolyse des sels **13a** et **8** fournit de même les hydroxyesters correspondants, respectivement **11** et **19** (schémas 2).

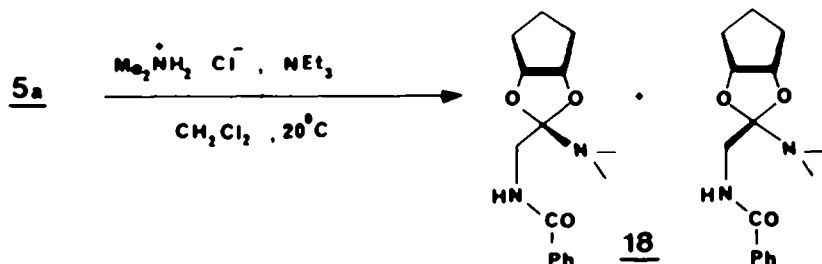
2.2 Réactions sur des amines. L'action d'une amine sur un cation dialcoxycarbonium peut conduire à des résultats très variés selon la nature des substrats et les conditions expérimentales : attaque nucléophile par la voie (b) conduisant à un sel d'ammonium^{26,27}, attaque par la voie (a) suivie ou non d'évolution du produit formé²⁸, ou encore déprotonation du cation pour donner un ester insaturé.²

Des essais préliminaires ont montré qu'en présence de **5a** une amine se comporte généralement comme base et non comme nucléophile : le tétrafluoroborate d'ammonium correspondant est isolé quantitativement. L'évolution du sel **5a** après sa déprotonation ne semble pas toujours simple. Cependant, si **5a** est traité par la triéthylamine dans le dichlorométhane, on isole, après lavage basique, l'orthoester **17** avec un bon rendement (68%). **17**, mis en présence d'une solution aqueuse acide, conduit quantitativement à deux équivalents de **10**. La formation de **17** à partir de deux molécules de **5a** nécessite une molécule d'eau, fournie lors de l'extraction. L'intermédiaire formé avant l'intervention de cette molécule d'eau n'a pas pu être isolé ni identifié. On peut citer d'autres cas de formation d'orthoesters dimères au cours de réaction mettant en jeu des cations dioxolénium.²⁹



* L'attribution des structures respectives de **16a** et **16b** a été faite par comparaison de leurs spectres RMN 1H avec ceux des spectres d'autres orthoesters bicycliques.²⁴

Si l'on revient à l'hypothèse de mécanisme de peptidation biologique exposée dans l'introduction, celle-ci correspond à une attaque nucléophile de l'amine par la voie (a) sur le carbone 6 de notre modèle d'intermédiaire, pour donner un acétal d'amide, qui pourrait ensuite être hydrolysé en amide. Pour obtenir cette attaque nucléophile, on peut imaginer de défavoriser la réaction de déprotonation vue précédemment, en se plaçant en milieu "tamponné" : la diméthylamine, que l'on désire fixer, est introduite sous forme de chlorhydrate, en présence d'une base, la triéthylamine. Dans ces conditions on obtient effectivement l'acétal d'amide attendu :



Le rendement en 18, de l'ordre de 25% si l'on utilise 1 équivalent de triéthylamine et 1 à 7 équivalents de chlorhydrate de diméthylammonium, s'élève à 45% quand une solution de 5a est additionnée lentement (pour défavoriser la dimérisation) à une solution de 10 équivalents de chlorhydrate de diméthylammonium et 11 équivalents de triéthylamine dans le dichlorométhane.

Il est possible que dans la formation de 18 la triéthylamine joue pas seulement le rôle de base mais commence par se fixer sur 5a, pour donner un sel qui réagirait ensuite avec la diméthylamine.³⁰

2.3 Hydrolyse de l'acétal d'amide 18. Dans le but de réaliser la dernière étape de notre modèle d'acylation biologique, qui serait l'hydrolyse de l'acétal d'amide 18 en N,N-diméthyl benzoylglycinamide 20, l'hydrolyse de 18 a été effectuée dans diverses conditions.

En présence d'une solution aqueuse acide, 18 est très rapidement hydrolysé en hydroxyester 10, en accord avec les résultats connus d'hydrolyse acide d'acétals d'amide (Réf.31 et réf. citées, 32).

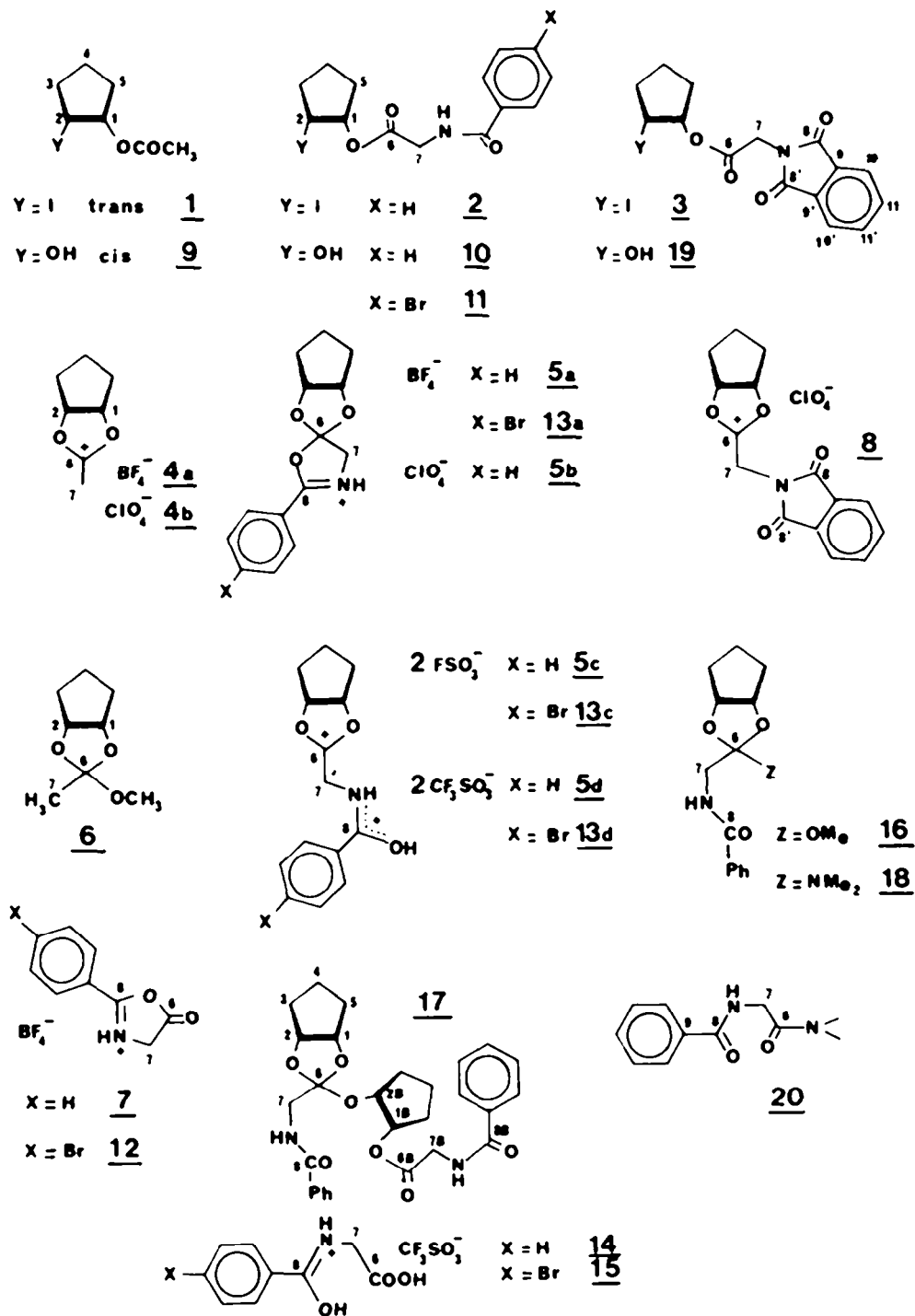
En milieu aqueux neutre ou basique, éventuellement en présence d'un cosolvant, on pouvait par contre s'attendre à obtenir l'amide, au moins en faible proportion (Réf.31 et réf. citées, 32); en particulier l'utilisation d'un mélange eau-alcool semble souvent favorable à l'hydrolyse en amide d'un acétal d'amide.^{33,34} Or, au cours des hydrolyses de 18 effectuées dans de tels milieux, aucune trace d'amide 20 n'a été mise en évidence : dans un mélange méthanol-eau 97:3³⁴, 18 conduit à l'orthoester 16; en utilisant un mélange plus riche en eau on obtient un mélange de 16, de cyclopentane-1,2 cis et de benzoylglycinate de méthyle. Si l'on remplace le méthanol par du t-butanol pour empêcher la formation d'orthoester, le seul produit obtenu après extraction est le cyclopentane-1,2 cis.

Conclusion

Les résultats inattendus de l'hydrolyse de l'acétal d'amide 18 rendent peu vraisemblable l'hypothèse de mécanisme de peptidation biologique exposée en introduction. Par ailleurs, cette étude a conduit à des résultats chimiques intéressants, en particulier la mise en évidence de cations organiques d'un type nouveau, formés par attaque intramoléculaire d'un groupement benzoyl-amino sur un cation dioxolénium. L'étude de la réactivité de ces cations a permis en particulier de mettre au point des conditions permettant l'attaque nucléophile d'une amine pour conduire à un acétal d'amide.

Schéma 2. Structure des produits et numérotation des atomes de carbone utilisée dans les tableaux 1 à 7.

Les atomes de carbone ont été numérotés de façon à ce que les carbones homologues des différents produits aient le même numéro, ce qui a conduit à s'écarter des notations usuelles.



PARTIE EXPERIMENTALE

L'éther et le tétrahydrofurane sont distillés sur radical anion sodium benzophénone, le pentane sur anhydride phosphorique, le dichlorométhane sur hydrure de calcium, le méthanol sur magnésium et l'acétonitrile sur baryte anhydre.

Les points de fusion sont pris en tubes capillaire sur appareil BUCHI et ne sont pas corrigés. Les spectres IR sont effectués sur spectromètre PERKIN-ELMER 457 et 599. Les spectres RMN ¹H sont enregistrés à 90 MHz sur VARIAN EM 390, à 60 MHz sur VARIAN A60 et à 250 MHz sur CAMECA 250. Les spectres ¹³C sont enregistrés à 22,63 MHz sur appareil BRUCKER WH-90. Tous les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) et les constantes de couplage en Hz. Les spectres de masse sont effectués sur VARIAN CH7. Les analyses centésimales, effectuées par le service de microanalyse de C.N.R.S., ont donné des résultats à ± 0,3% de la théorie.

Préparation des sels 4,5,8 par l'intermédiaire des iodoesters trans (méthode 1). La description détaillée des différentes étapes est donnée sur l'exemple du sel 5b.

Carboxylates d'argent. N-benzoylglycinate d'argent: A une suspension de 17,9 g (0,1 mol) de N-benzoylglycine dans 100 ml d'eau, on ajoute une solution de 5,6 g (0,1 mol) de potasse dans 100 ml d'eau. La solution obtenue est mélangée à 100 ml d'une solution M de nitrate d'argent. Le précipité obtenu est filtré, lavé à l'eau et à l'acétone et séché. On obtient 24 g (84%) d'un solide blanc, que l'on conserve à l'abri de la lumière. Acétate d'argent: L'acétate d'argent commercial a été utilisé tel quel. N-phthalylglycinate d'argent: Il est préparé de la même façon que le N-benzoylglycinate, à partir de la N-phthalylglycine, obtenue par réaction de la glycine sur l'anhydride phthalique.

Iodoesters trans. N-benzoylglycinate d'iodo-2 cyclopentyle trans 2: Une suspension de 28,6 g (0,1 mol) de N-benzoylglycinate d'argent dans 300 ml de THF anhydre et 6,8 g (0,1 mol) de cyclopentène (Merck, 98%) est agitée à 0°C et à l'abri de la lumière. On ajoute de l'iode par petites quantités, en maintenant une agitation efficace, jusqu'à ce que la coloration de l'iode devienne persistante (ce qui correspond à l'addition de 20 g d'iode en tout, soit 80% de la quantité théorique). Le mélange réactionnel est filtré, dilué à l'éther et lavé avec des solutions de thiosulfate et d'hydrogencarbonate de sodium. Après séchage (MgSO₄) et évaporation, on obtient une huile qui se solidifie dans le pentane au refroidissement, pour donner 20,7 g (55%) d'un solide blanc. Conservé à l'abri de la lumière, il devient cependant jaune en quelques semaines. F = 61°C (éther pentane). IR ν_{\max} cm⁻¹ 3400 (NH), 1750 (C=O ester), 1665 (C=O amide), 1200 (C-O), SM m/e 373 (M⁺). Acétate d'iodo-2 cyclopentyle trans 1: Il est préparé de la même façon que 2, à partir de 1,9 g (11,4 mmol) d'acétate d'argent, 1,0 ml (0,78 g, 11,4 mmol) de cyclopentène et 2,7 g (10,6 mmol, 0,93 équ.) d'iode. On obtient après extraction 2,6 g (89%) d'une huile jaune clair, utilisée telle quelle pour la préparation du sel 1. Même conservé à l'abri de la lumière et à 0°C, le produit commence à se décomposer au bout d'une journée, en libérant de l'iode. Les essais de distillation conduisent aussi à la décomposition. IR ν_{\max} cm⁻¹ 1740 (C=O), 1230 (C-O), IR et RMN sont en accord avec ^{16b}. N-phthalylglycinate d'iodo-2 cyclopentyle trans 3: Il est préparé par la méthode précédente, mais dans l'éther au lieu de THF. On obtient un solide blanc, F = 122-124°C (éther-pentane). IR ν_{\max} cm⁻¹ 1740 (C=O ester), 1720 (C=O amide), 1200 (C-O), SM m/e 399 (M⁺).

Traitement des iodoesters par AgBF₄ ou Ag ClO₄. Les sels obtenus étant extrêmement hygroscopiques, toutes ces réactions sont effectuées sous argon. Les points de fusion sont pris en capillaires remplis d'argon et scellés.

Perchlorate de phényl-2-oxazolinium-1,3,5 spiro-2'(triméthylène-4',5')dioxolanne-1',3' 5b. A une solution de 3,13 g (8,4 mmol) d'iodoester 2 dans 20 ml de nitrométhane, on ajoute une solution de 1,75 g (8,4 mmol) de perchlorate d'argent anhydre (Fluka) dans 20 ml de nitrométhane. Un précipité d'iodure d'argent apparaît rapidement. Après 4 h d'agitation à l'abri de la lumière, on laisse décanter. Le liquide est prélevé à l'aide d'une canule, et le précipité est lavé 2 fois au dichlorométhane.

Les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu (2,8 g, 98% brut) se solidifie après addition d'éther et refroidissement. Ce solide est lavé à l'éther, puis dissous dans la quantité minimale de dichlorométhane et reprécipité par addition d'éther. On obtient 1,6 g (56%) de cristaux blancs, devenant immédiatement déliquescents lorsqu'ils sont exposés à l'air. F = 105°C (déc). IR ν_{\max} (CH₂Cl₂) cm⁻¹ 1630 (C=N), 1480, 1305, 1040, 980. Une bande très faible à 1740 cm⁻¹ est attribuable à une trace du produit d'hydrolyse 10.

Un essai de préparation de 5b dans le dichlorométhane donne une réaction très incomplète, à cause de la trop faible solubilité du perchlorate d'argent dans ce milieu.

Tétrafluoroborate 5a: A partir de 3,73 g (10 mmol) d'iodoester 2 et 2,05 g (10,5 mmol) de tétrafluoroborate d'argent (pesé très rapidement, car extrêmement hygroscopique), on obtient comme précédemment 4,2 g d'un solide blanchâtre (95% brut). La réaction peut aussi être effectuée dans le dichlorométhane qui dissout bien AgBF₄. F = 114-116°C (déc).

Tetrafluoroborate de méthyl-2 triméthylène-4,5 dioxolanne-1,3 ylium-2 4a: A partir de 2,54 g (10 mmol) d'acétate d'iodo-2 cyclopentyle trans et 1,95 g (10 mmol) de tétrafluoroborate d'argent dans 40 ml de dichlorométhane, on isole par la méthode décrite sur 5b, 1,15 g (54%) de cristaux beiges dont les spectres RMN ^1H et ^{13}C sont en accord avec 19.

Perchlorate 4b: A partir de 2,54 g (10 mmol) d'iodoacétate 1 et 2,1 g (10 mmol) de perchlorate d'argent, dans 30 ml de nitrométhane, on obtient de même une huile marron, qui cristallise difficilement dans un mélange CH_2Cl_2 - éther, pour donner 530 mg (23%) de cristaux : $F = 74-77^\circ\text{C}$ (déc).

Perchlorate de (N-phtalimido) méthyl-2 triméthylène-4,5 dioxolanne-1,3 ylium-2 8: A partir de 2,23 g (5,5 mmol) d'iodoester 3 et 1,14 g (5,5 mmol) de perchlorate d'argent dans 10 ml de nitrométhane, on obtient de même un sel qui cristallise dans l'éther. $F = 73-75^\circ\text{C}$

Préparation des hydroxyesters 9 et 11

Acétate d'hydroxy-2 cyclopentyle cis 9: Il est préparé d'après la référence 20 et caractérisé par son paranitrobenzoate, $F = 93^\circ\text{C}$ (EtOH) (Lit. $F = 93-94^\circ\text{C}$).

Préparation de 9 dans l'acide méthanesulfonique: A une solution de 60 mg (1 mmol) d'acide acétique dans 0,3 ml (5 équiv. environ) d'acide méthanesulfonique, on ajoute 102 mg (1 mmol) de cyclopentane-1,2 cis. Le spectre RMN, enregistré 10 mn après le mélange, montre la présence du sel 4 (environ 50%). Au bout de 5 h la formation du sel 4 est totale. Après hydrolyse du mélange, extraction au dichlorométhane, lavage en milieu basique, séchage (MgSO_4) et évaporation, on obtient 99 mg (70%) de monoester 9 pur.

Le parabromobenzoylglycinate d'hydroxy-2 cyclopentyle cis 11 est préparé selon la référence 21:

Tétrafluoroborate de parabromophényl-2 oxazolium 12: A partir de la parabromobenzoylglycine (obtenue par réaction du chlorure de parabromobenzoyl avec la glycine, $F = 164^\circ\text{C}$, analyse $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrNO}_3$), d'anhydride acétique et d'une solution aqueuse à 34% d'acide tétrafluoroborique, on obtient avec un rendement de 60% un solide blanc, $F = 175-178^\circ\text{C}$ (déc) (CH_3CN).

Le spectre RMN ^{13}C de 12 n'a pas pu être enregistré car aucun des solvants essayés ne s'est avéré convenable : soit 12 est trop peu soluble (CH_2Cl_2 , CH_3CN , CF_3COOH ...), soit il est décomposé par le solvant (acétone, DMF, CH_3NO_2 ...)

Parabromobenzoylglycinate d'hydroxy-2 cyclopentyle 11: A partir de 4,9 g (15 mmol) de 12 et 2,2 g (22,5 mmol, 1,5 éq.) de cyclopentane-1,2 cis on obtient après chromatographie sur colonne de silice (éluant AcOEt) 3,5 g (68%) d'un solide blanc, $F = 114^\circ\text{C}$ (Et_2O) SM m/e 341 (M^+)

Préparation des sels 4a et 13a par réaction du complexe HBF_4 - éther sur les monoesters cis.

Tétrafluoroborate de parabromophényl-2 oxazolium-1,3,5-spiro-2'(triméthylène-4',5') dioxolanne-1',3' 13a. A une solution de 500 mg (1,46 mmol) de monoester 11 dans 8 ml de dichlorométhane, on ajoute à 0°C , 0,3 ml de complexe $\text{HBF}_4\text{-Et}_2\text{O}$ (Aldrich). Au bout de quelques minutes des cristaux blancs apparaissent. Après deux heures d'agitation sous argon, à température ambiante, le liquide est prélevé, et les cristaux sont lavés plusieurs fois à l'éther et séchés. $F = 134-138^\circ\text{C}$ (déc).

Tétrafluoroborate de méthyl-2 triméthylène-4,5 dioxolanne-1,3 ylium-2 4a: Il est préparé par la méthode précédente à partir du monoacétate cis 9, dans l'éther au lieu de dichlorométhane. Le sel cristallise immédiatement (rendement 80%).

Ses caractéristiques physiques et spectroscopiques sont identiques à celles du sel 4a obtenu par la méthode 1.

Obtention de sels de dioxolénium par dissolution des hydroxyesters dans un acide fort. Les acides utilisés : FSO_3H , $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$, CF_3COOH sont purifiés par distillation. Les monoesters sont dissous dans l'acide à température ambiante; contrairement aux cas où l'on isole les sels solides, il est inutile de travailler de façon strictement anhydre : la présence d'une trace d'eau, entièrement protonée dans ces milieux acides, ne modifie pas les spectres obtenus. Le TMS n'étant pas stable dans les acides fluorosulfonique et trifluorométhanesulfonique, nous avons utilisé le dichlorométhane comme référence interne, en lui attribuant par rapport au TMS les déplacements chimiques suivants : ^1H : $\delta = 5,30$ ppm; ^{13}C : $\delta = 52,85$ ppm.

Les spectres RMN correspondants sont rassemblés dans les tableaux 1 à 5 ainsi que les spectres RMN des aroxyglycines protonées par dissolution dans l'acide trifluorométhanesulfonique 14 et 15.

Méthoxy-2 méthyl-2 triméthylène-4,5 dioxolanne-1,3 6: Il est préparé par la méthode utilisée par Winstein et Buckles²⁰ pour obtenir l'éthoxy-2 méthyl-2 tétraméthylène-4,5 dioxolanne-1,3.

A un mélange de 2,04 g (20 mmol) de cyclopentane-1,2 cis et 2,6 ml (20 mmol) d'orthoacétate de méthyle (Fluka, 97%), on ajoute un cristal d'acide paratoluènesulfonique.

Une distillation à pression atmosphérique fournit 870 mg de méthanol (68% de la quantité théorique). On ajoute du carbonate de sodium sec et on distille sous pression réduite, pour obtenir 1,4 g (44%) d'un liquide incolore. $E_{b20} = 60-62^\circ\text{C}$. IR ν_{max} cm^{-1} 1390, 1150, 1045, 990, 910.

Les spectres RMN (tableau 1) montrent la présence des deux stéréoisomères 6a (76%) et 6b (24%). Par comparaison avec la réf. 24 on peut attribuer à 6a la structure à méthoxy exo. SM m/e 144, 127 (M-(OCH_3), 67.

Tableau 1 - Spectres RMN ^1H et ^{13}C des dérivés acétyl

Produit	^1H					^{13}C							
	Solvant	$(\text{CH}_2)_3$ a	C_1H m	C_2H n	CH_3 s	Solvant	C_1	C_2	C_3	C_5	C_6	C_7	C_8
Iodoester <u>1</u>	CDCl_3 (a)	1,4 à 2,4	5,30	4,20	2,01								
Hydroxyester <u>9</u>	CDCl_3	1,5 à 2,2	5,00	4,22	2,15								
Sel <u>1</u>	CF_3CO_2^-	CD_3CN	1,5 à 2,5	6,07	2,72	CH_3ND_2 + C_6D_6	97,3		32,2		21,5	14,7	190,5
	ClO_4^-	CD_3CN	1,6 à 2,5	6,10	2,75								
	FSO_3^-	FSO_3H	1,5 à 2,6	6,02	2,74								
	CH_3SO_3^-	$\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$	1,6 à 2,5	6,02	2,74								
	CF_3COO^- (b)	CF_3COOH	1,5 à 2,6	6,08	2,78								
Orthoester <u>10a</u> + <u>10b</u> (c)	CDCl_3	1,2 à 2,1	4,63 4,72		1,44 1,52	CDCl_3	80,3 81,5		33,0 33,1		20,2 - 22,4 22,6-22,9		121,8 121,9
			OCH_3 (s) : 3,24-3,34						OCH_3 : 48,5 - 50,2				

(a) 60 MHz, (b) Le trifluoroacétate 10 évolue très lentement : en quelques jours il apparaît sur le spectre un singulet à 2,10 ppm, et un multiplet à 5,33 ppm, que l'on peut respectivement attribuer au CH_3 et aux deux CH-O d'un trifluoroacétate d'acétoxy-2 cyclopentyle (35% en 4 jours), (c) Dans le cas où 10a et 10b donnent des signaux distincts, les déplacements chimiques soulignés correspondent à l'isomère 10a majoritaire (méthoxy exo).

Hydrolyse des sels 4a, b, 5a, b, 13a, 8 : Une solution du sel dans le dichlorométhane est lavée à l'eau, ou encore avec une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium. Après séchage (MgSO_4) et évaporation du solvant, on obtient quantitativement, pour chacun des sels, le monoester cis correspondant.

A partir des sels 4, 5 et 13, on obtient des produits respectivement identiques aux monoesters authentiques 9, 10, 11.

Phtalylglycinate d'hydroxy-2 cyclopentyle cis 19 : Il est obtenu par hydrolyse du sel 8 $F = 119-120^\circ\text{C}$. IR $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ 3340 (OH), 1750 (C=O ester), 1720 (C=O amide), 1420, 1210 (C-O) SH m/e 298 (M^+).

(Benzoylamino) méthyl-2 méthoxy-2 triméthylène-4,5 dioxolanne-1,3 16 : A une solution de 500 mg (1,5 mmol) de sel 5a dans 20 ml de méthanol anhydre, à température ambiante, on ajoute une solution d'environ 100 mg (2 mmol) de potasse dans 10 ml de méthanol. Il se forme immédiatement un précipité noirâtre, qui est éliminé par filtration. Après évaporation de la plus grande partie du méthanol, le mélange est extrait à l'éther, la phase organique est lavée avec une solution d'hydrogénocarbonate et séchée (K_2CO_3). Après évaporation des solvants, on obtient 350 mg (85%) d'une huile incolore. IR $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ 3200 (NH), 1650 (C=O), 1520, 1120, 1030; pas de bande C=O ester vers 1740 cm^{-1} .

Les spectres RMN montrent la présence des deux stéréoisomères 16a (méthoxy exo, 72%) et 16b (méthoxy endo, 28%).

A partir du sel 5a et d'une solution de 1,3 équivalents de méthylate de sodium dans le méthanol, on obtient comme ci-dessus le même mélange (23a + 23b, avec un rendement de 83%).

Benzoylamino méthyl-2 (N-benzoylglycyloxy-2 cyclopentyl-2) triméthylène 4,5 dioxolanne-1,3 17 : A une solution de 563 mg (1,63 mmol) de sel 5b dans 30 ml de dichlorométhane, on ajoute 0,34 ml (1,5 éq) de triéthylamine (distillée sur hydrure de calcium). Après 10 mn d'agitation à température ambiante la solution est lavée avec une solution de carbonate de sodium et séchée (K_2CO_3). Après évaporation du solvant et de la triéthylamine, on obtient 444 mg d'un résidu qui, d'après la ccm (éluant AcOEt) contient deux produits, dont l'hydroxyester 10. Le mélange est agité quelques heures avec 30 ml d'éther sec, qui dissout 10 mais non 17 : le résidu insoluble est un solide blanc (280 mg, 68%) pur en ccm. $F = 117-119^\circ\text{C}$. IR $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ 3360 (C=O ester), 1655 (C=O amide), 1520, 1260, 1215, 1030, SH m/e 245, 117, 105, 77, 67.

Hydrolyse acide de 17: Une solution de 115 mg (0,23 mmol) de 17 dans 20 ml de dichlorométhane est agitée quelques secondes avec une solution 0,5 M d'acide sulfurique. Après séchage (MgSO₄) de la phase organique et évaporation du solvant on obtient 117 mg (98%) d'une huile incolore identique à 10 (ccm, RMN).

Tableau 2. Spectres RMN ¹H des dérivés de la benzoylglycine

Produit	Solvant	(CH ₂) ₃	C ₁ H	C ₂ H	C ₇ H ₂	NH	Ph	Autres
		τ	τ	τ		τ	τ	
Isoester <u>2</u>	CCl ₄ (a)	1,5 à 2,3	5,28	4,16	4,03 d, 5,5Hz	7,1 à 7,4 - 7,6 à 7,9		
Hydroxyester <u>10</u>	CCl ₄	1,5 à 2,0	5,10	4,24	4,23 d, 5,5Hz	7,17	7,3 à 7,6 (3H) 7,75 à 7,95 (2H)	2,80 (OH)
Sel <u>5b</u> ClO ₄ ⁻ (b)	CD ₃ CN	1,6 à 2,3		5,72	4,52 d, 3Hz	8,32	7,5 à 8,1	
<u>5a</u> BF ₄ ⁻	CD ₃ CN	1,6 à 2,2		5,76	4,56 d, 3Hz	9,25	7,5 à 8,1	
<u>c</u> ZFSO ₃ ⁻	FSO ₃ H	1,6 à 2,8		6,35	5,35 d, 5,5Hz	8,98	7,65 à 8,2	
<u>d</u> 2CF ₃ SO ₃ ⁻	CF ₃ SO ₃ H	1,7 à 2,8		6,42	5,48 d, 5,5Hz	9,26	7,7 à 8,2	
<u>14</u>	CF ₃ SO ₃ H	-		-	5,05 d, 5,5Hz	9,14	7,7 à 8,2	
Oxazoloniun <u>7</u>	CD ₃ CN	-		-	4,88 s	11,1	7,6 à 8,3	
Orthoester <u>16a</u> + <u>16b</u>	CCl ₄ (a)(c)	1,2 à 2,0		4,63	3,50, 3,64 d, 5,5Hz	6,47	7,1 à 7,4 (3H) 7,6 à 7,8 (2H)	OCH ₃ - s 3,21 - 3,28
Dimère <u>17</u>	CCl ₄ (b)	1,4 à 2,1		4,79 (A) 5,23 (B)	3,78 (B) 4,10 à 4,26 (B)	6,57 6,89	7,3 à 7,6 (3H) 7,75 à 7,95 (2H)	
Orthoamide <u>18a</u> + <u>18b</u>	CCl ₄ (b) (c)	1,4 à 2,05		4,67 4,72	3,69 3,76 d, 5Hz	6,41	7,4 à 7,6 (3H) 7,7 à 7,9 (2H)	N(CH ₃) ₂ , s 2,39 - 2,44
Amide <u>20</u>	CCl ₄	-		-	4,20 d, 5,5Hz		7,3 à 8,0	N(CH ₃) ₂ , s 3,05

(a) 60 MHz, (b) 250 MHz (c) Les déplacements chimiques soulignés correspondent à l'isomère a majoritaire.

(Benzoylamino) méthyl-2 diméthylamino-2 triméthylène-4,5 dioxolanne-1,3 18: Le chlorhydrate de diméthylammonium est recristallisé dans l'éthanol. Extrêmement hygroscopique, il est conservé sous vide au dessiccateur et doit être transvasé très rapidement dans le ballon réactionnel qui est immédiatement mis sous argon et pesé. Le sel 5b, qui s'hydrolyse rapidement au contact de l'air, doit être pesé de la même façon; il en résulte que le nombre d'équivalents de chlorhydrate de diméthylammonium utilisé ne peut être fixé à l'avance que de façon approximative.

Une solution de 355 mg (1,03 mmol) de sel 5b dans quelques ml de dichlorométhane est ajoutée goutte à goutte, en 1 h, à une solution de 822 mg (10,1 mmol, 10 éq.) de chlorhydrate de diméthylammonium et 1,58 ml (11 éq.) de triéthylamine dans 20 ml de dichlorométhane. L'agitation est poursuivie 10 mn à température ambiante. La ccm (éluant : AcOEt) montre la présence de trois produits : 18, 10 et 17, par ordre de Rf croissant. Après évaporation du solvant, le résidu est agité 1 h avec environ 30 ml de cyclohexane, et extrait une deuxième fois de la même façon. Les deux solutions cyclohexaniques sont réunies et évaporées, pour donner 134 mg (45%) d'une huile incolore, pure en ccm. IR ν_{\max} cm⁻¹ 3200 (NH), 1650 (C=O), 1130, 1040. RMN ¹H et ¹³C : tableaux 2 et 3. D'après l'intégration, les isomères 18a et 18b sont en proportions relatives 67-33.

Tableau 3. Spectres RMN ^{13}C des dérivés de la benzoylglycine

Produit	Solvant	C ₁	C ₂	C ₃	C ₅	C ₆	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₀ ·10' C ₁₁ ·11'	C ₁₂	Autres	
Iodoester <u>2</u>	CH_3NO_2 + C_6D_6	84,9	29,0	29,6	36,8	22,8	41,8	169,6	167,8	134,2	127,1-128,7	131,8	
Hydroxyester <u>10</u>	CDCl_3	77,7	72,6	27,9-30,5	19,3	42,2	169,4	167,9	133,2	126,8-128,2	131,4		
Sel <u>5a</u>	ClO_4^-		91,6		32,4	21,9	44,3	160,3	169,3	125,0	128,9-129,4	135,2	
<u>5a</u>	BF_4^-		91,5		32,6	22,1	44,3	160,1	169,7	125,1	129,1-129,5	135,6	
Sel <u>5c</u>	ZrSO_3^-		100,5		31,6	20,5	40,2	184,3	177,1	122,0	128,4-129,9	138,2	
<u>5c</u>	PF_3SO_3^-		101,0		32,4	21,6	41,2	185,7	177,8	123,7	129,6-130,2	138,2	
Sel <u>5d</u>	CF_3SO_3^-												
<u>5d</u>	$\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ + CD_3COOD												
<u>14</u>	$\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ + CD_3COOD						44,2	174,5	175,9	123,9	128,6-129,8	137,1	
Oxazolonium <u>7</u>	CD_3CN						46,8	163,2	171,8	118,1	129,8-129,9	138,5	
Orthoester ^(a) <u>16a</u> + <u>16b</u>	CH_3NO_2 + C_6D_6		81,6 <u>82,7</u>		33,4	23,1 <u>23,5</u>	42,7 <u>44,0</u>	121,4	166,4	134,8	126,6-128,4	131,1	OCH_3 : 48,7 <u>50,0</u>
Orthoamide <u>18a</u> + <u>18b</u> ^(a)	CDCl_3		80,4 <u>81,8</u>		33,1	23,2	38,7	116,1	167,3	133,7	125,9-127,7	130,6	NMe_2 : 37,3 <u>37,8</u>
Dimère <u>17</u>	CDCl_3	82,1-82,4 (A) 76,2, 73,3 (B)		32,9 (A) 29,0-30,3 (B)	23,7 20,4	42,7 44,1	119,9(6A) 165,1(2C) 167,3	132,4 132,8	125,6 126,9		129,9 (2C)		

(a) cf note (c) du tableau 2.

Hydrolyse de l'acétal d'amide 18

N,N,diméthylbenzoylglycinamide authentique 20: A une suspension de 7,2 g (40 mmol) de N-benzoylglycine dans 100 ml de chloroforme à 5°C, on ajoute goutte à goutte 4,5 ml (40 mmol) de triéthylamine, puis 3,8 ml (40 mmol) de chloroformiate d'éthyle. Après 3 heures d'agitation à 5°C, on fait buller dans la solution un excès de diméthylamine gazeuse.

La solution est agitée 2 h à température ambiante, lavée à l'eau et en milieu acide et basique, séchée (MgSO_4). Le solide blanc obtenu après évaporation du solvant est recristallisé dans un mélange $\text{CCl}_4\text{-CHCl}_3$ 95:5. On obtient 6,8 g (83%) de cristaux blancs. $F = 111^\circ\text{C}$.

Hydrolyse de 18 dans un mélange méthanol-eau 50:50: Une solution de 80 mg (0,28 mmol) de 18 dans un mélange de 3 ml de méthanol et 3 ml d'eau est chauffée 1 h à reflux. Après évaporation d'une partie du méthanol, le mélange est extrait au dichlorométhane. Après séchage (MgSO_4) et évaporation du solvant, on obtient 55 mg d'une huile incolore, dont le spectre RMN correspond au mélange suivant (rendements indiqués par rapport à l'acétal d'amide de départ). Orthoester 16 41% (16a/16b : 90/10), benzoylglycinate de méthyle 34%, cyclopentane-1,2, cis 20%.

On n'observe pas de N,N-diméthylbenzoylglycinamide, dont le groupement NMe_2 à 3,05 ppm serait bien visible.

Hydrolyse de 18 dans un mélange tert-butanol-eau: L'acétal d'amide 18 (80 mg, 0,28 mmol) est dissous dans un mélange de 3 ml de tert-butanol et 3 ml d'eau. Après 5 h d'agitation à température ambiante, la ccm (éluant : AcOEt) montre uniquement le produit de départ. On chauffe 4 h à reflux : d'après la ccm, il ne s'est pas formé d'amide, bien que 18 ait disparu. Après extraction comme ci-dessus, on obtient uniquement du cyclopentane-1,2, cis avec un rendement de 40%. Il est vraisemblable que le groupement benzoylglycyl est sous forme de benzoylglycinate de diméthylammonium, soluble en phase aqueuse.

Tableau 4. Spectres RMN ^1H des dérivés de la parabromobenzoylglycine

Produit	Solvant	$(\text{CH}_2)_3$ m	C_1H m	C_2H m	C_7H	NH	Ph	Autres
Hydroxyester <u>11</u>	CDCl_3	1,5 à 2,0	5,12	4,22	4,22 d, 6Hz	7,37	7,53 - 7,71 A_2B_2 , 9Hz	3,17 (OH)
Oxazolonium <u>12</u>	CD_3CN				4,87 s	10,75	8,04 (a)	
Sel <u>13 a</u> BF_4^-	CD_3CN	1,5 à 2,4		5,87	4,58 d, 4Hz	8,78	7,80 (a)	
<u>c</u> 2FSO_3^-	FSO_3H	1,6 à 2,8		6,37	5,36 d, 6Hz	9,04	7,80 - 7,99 A_2B_2 , 9Hz	
<u>d</u> $2\text{CF}_3\text{SO}_3^-$	$\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$	1,7 à 2,8		6,42	5,46 d, 6Hz	9,30	7,85 - 8,00 A_2B_2 , 9Hz	
<u>15</u>	$\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$				5,02 d, 6Hz	9,10	7,82 - 7,99 A_2B_2 , 9Hz	

a) Centre d'un système A_2B_2 (9Hz) apparaissant presque sous forme de singulet.

Tableau 5. Spectres RMN ^{13}C des dérivés de la parabromobenzoylglycine

Produit	Solvant	C_1	C_2	C_3	C_5	C_4	C_7	C_6	C_8	$\text{C}_9\text{-C}_{12}$	$\text{C}_{10,10'}$ $\text{C}_{11,11'}$
Hydroxyester <u>11</u>	CDCl_3	77,8	72,7	27,9-30,7		19,3	42,2	169,4	166,9	126,3-131,9	128,5-131,4
<u>13a</u> BF_4^-	CD_3CN		94,2	31,7		21,0	40,9	167,5	175,3	127,0-127,8	129,3-131,7
<u>13c</u> 2FSO_3^-	FSO_3H^*		100,7	31,6		20,5	40,3	184,1	176,5	120,8-134,8	129,6-133,5
<u>13d</u> $2\text{CF}_3\text{SO}_3^-$	$\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}^*$		100,8	31,9		20,2	40,6	185,0	176,9	121,9-134,0	130,4-133,4
<u>15</u>	$\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}^*$	-	-	-	-	-	44,1	174,5-175,1	122,5-133,1	122,5-133,1	129,7-133,2

* (+ CD_3OOD)

Tableau 6 - Spectres RMN ^1H des dérivés de la phtalylglycine

Produit	Solvant	$(\text{CH}_2)_3$ m	C_1H m	C_2H m	C_7H_2 s	Ph
Iodoester <u>3</u>	CDCl_3 (a)	1,7-2,5	5,43	4,23	4,43	7,85
Hydroxyester <u>19</u>	CDCl_3 (a)	1,5-2,3	5,05	4,21	4,52	7,83
Sel <u>8</u>	CD_3CN	1,5-2,3		6,20	5,15	7,91

(a) 60 MHz

Tableau 7. Spectres RMN ^{13}C des dérivés de la phtalylglycine.

Produit	Solvant	C ₁	C ₂	C ₃	C ₅	C ₆	C ₇	C ₆	C _{8,8'}	C _{9,9'}	C _{10,10'}	C _{11,11'}
Hydroxyester <u>19</u>	CDCl_3	77,8	72,0	27,4-30,3	19,0	38,9	166,2	166,9	131,3	122,9	133,5	
Sel <u>8</u>	CH_3NO_2 + C_6D_6	99,5		32,0	21,2	35,4	186,5	166,0	131,0	123,8	135,0	
(a)	CH_3NO_2 + C_6D_6		$\text{N}(\text{CH}_2)_3$: 36,7, 18,3, 76,0					163,1 176,1	127,5 128,0	125,1 126,0	135,0 137,0	

a) Perchlorate de N,O-triméthylèneptalimidium (7).

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier le Professeur M. JULIA qui est à l'origine de ce travail que nous avons pu poursuivre en bénéficiant de son appui et de ses conseils.

Bibliographie

- B.E. Griffin, M.J. Jarman, C.B. Reese, J.E. Sulston et D.R. Trentham, Biochemistry, 3638 (1966).
- C.U. Pittman, S.P. McManus et J.W. Larsen, Chem. Rev., 72, 257 (1972).
- C.F. Wilcox et D.L. Nealy, J. Org. Chem., 28, 3446 (1963).
- H. Hart et D.A. Tomalia, Tetrahedron Letters, 3383 (1966).
- I. Lundt et C. Pedersen, Acta Chem. Scand., 26, 1938 (1972).
- B. Capon, Quart. Rev., 45 (1964).
- S. Hunig et L. Geldern, J. Prakt. Chem., 24, 246 (1964).
- S.P. McManus et D.W. Ware, Tetrahedron Letters, 4271 (1974).
- H. Meerwein, V. Hederich et K. Wunderlich, Arch. Pharm., 291, 541 (1958).
- C.B. Anderson, E.C. Friedrich et S. Winstein, Tetrahedron Letters, 2037 (1963).
- H. Paulsen et H. Behre, Chem. Ber., 104, 1264 (1971).
- R.L. Shone, Tetrahedron Letters, 993 (1977).
- J.W. Blunt, M.P. Hartshorn et D.N. Kirk, J. Chem. Soc., 1073 (1964).
- ^{a)} H. Paulsen et H. Meyborg, Chem. Ber., 108, 3176 (1975). ^{b)} H. Paulsen, H. Hohne et P.L. Durette, Chem. Ber., 109, 597 (1976).
- M. Julia, H. Mestdagh, A.F. Pancrazi et J.Y. Lallemand, Tetrahedron Letters, 3433 (1976).
- ^{a)} C. Georgoulis et J.M. Valery, Bull. Soc. Chim. Fr., 1431 (1975). ^{b)} J.M. Valery, Thèse, Paris (1976).
- C.V. Wilson, Org. Reactions, 9, 350 (1957)., F.D. Gunstone, Adv. Org. Chem., 1, 117 (1960).
- L. Birckenbach, J. Goubeau et E. Berninger, Chem. Ber., 65, 1339 (1932).
- H. Paulsen et E. Schuettpeitz, Chem. Ber., 112, 3214 (1979).
- S. Winstein et R.E. Buckles, J. Amer. Chem. Soc., 65, 613 (1943).
- M. Julia et H. Mestdagh, Tetrahedron, 40, 327 (1984).
- L.N. Owen et P.N. Smith, J. Chem. Soc., 4026 (1952).
- S. Hunig, Angew. Chem. Internat. Edn., 548 (1964).
- ^{a)} A.S. Perlin, Canad. J. Chem., 41, 399 (1963). ^{b)} R.V. Lemieux et A.R. Morgan, Canad. J. Chem., 43, 2199 (1965).
- J.F. King et A.D. Allbutt, Canad. J. Chem., 48, 1754 (1970).
- H. Meerwein, K. Bodenbrenner, P. Borner, F. Kunert et K. Wunderlich, Justus Liebig Ann. Chem., 632, 38 (1960).
- F.M. Beringer et S.A. Galton, J. Org. Chem., 32, 2630 (1967).
- ^{a)} M. Meerwein, P. Borner, O. Fuchs, H.J. Sasse, H. Schrodt et J. Spille, Chem. Ber., 89, 2060 (1956). ^{b)} S. Kabusz et W. Tritschler, Synthesis, 312 (1971).
- ^{a)} H.R. Goldschmid et A.S. Perlin, Canad. J. Chem., 39, 2025 (1961). ^{b)} S. HANESSION, A. Bargiotti et M. La Rue, Tetrahedron Letters, 737 (1978).
- ^{a)} W. Tritschler et S. Kabusz, Synthesis, 32 (1972). ^{b)} W. Tritschler et S. Kabusz, Synthesis, 423 (1973). ^{c)} S. Kabusz, W. Tritschler et A. Lienemann, Synthesis, 272 (1975).
- W. Kantelehner, The Chemistry of Orthoamides of Carboxylic Acids and Carbonic Acid. The Chemistry of Acid Derivatives, (Ed. S. Patai), vol. 2, p. 533, Wiley, (1979).
- ^{a)} R.A. McClelland, J. Amer. Chem. Soc., 100, 1844 (1978). ^{b)} R.A. McClelland et R. Somani, Chem. Comm., 40 (1979). ^{c)} R.A. McClelland et M. Ahmad, J. Org. Chem., 44, 1855 (1979).
- T. Taguchi et Y. Kawazoe, J. Org. Chem., 26, 2699 (1961).
- S. Haneessian et E. Moralioglu, Canad. J. Chem., 50, 233 (1972).