

REGIOSELECTIVITE DE LA CYCLOADDITION DIPOLAIRE-1,3 DE MUNCHNONES AUX ALCENES ELECTROPHILES.

Fernand Texier (1), Mohamed Mazari (2), Okacha Yebdri (2), François Tonnard (3) et Robert Carrié (3)

1) *Laboratoire de Synthèse organique et d'électrochimie, Ensemble Scientifique, 2Bd Lavoisier, 49045 Angers Cédex, France.*

2) *Laboratoire de Synthèse organique, Université d'Oran, Es Senia, Algérie.*

3) *Groupe de Physicochimie Structurale, U.R.A. C.N.R.S. 015 et 704, Université de Rennes, Campus de Beaulieu, 35042 Rennes Cédex.*

(Received in Belgium 13 February 1990)

Abstract - The 1,3-dipolar cycloaddition of several substituted Münchnones with methyl α -cyanocinnamate and α -cyanocinnamitrile leads to 2-pyrrolines which may be aromatized to pyrroles. This study shows the influence of steric factors on the regioselectivity of the reaction which is "*a priori*" difficult to predict.

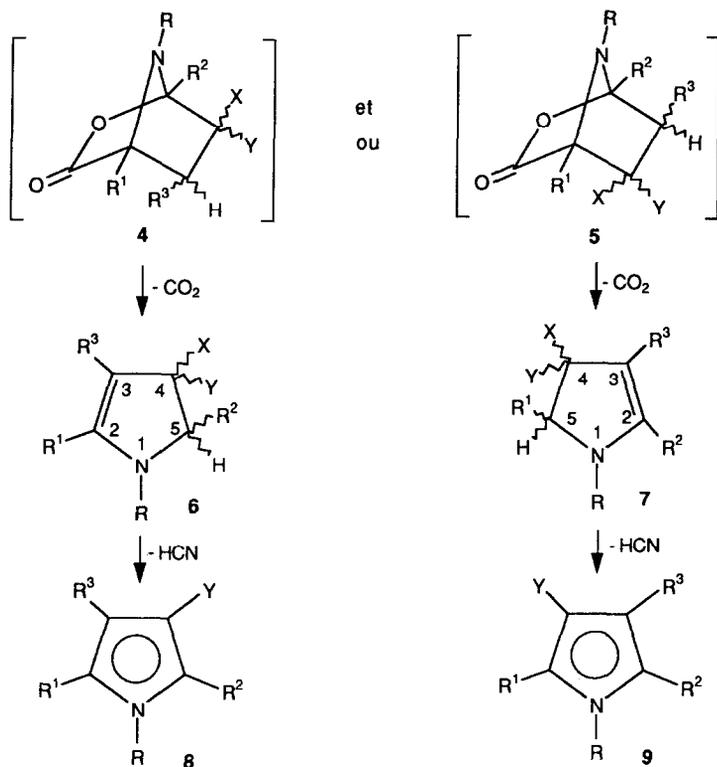
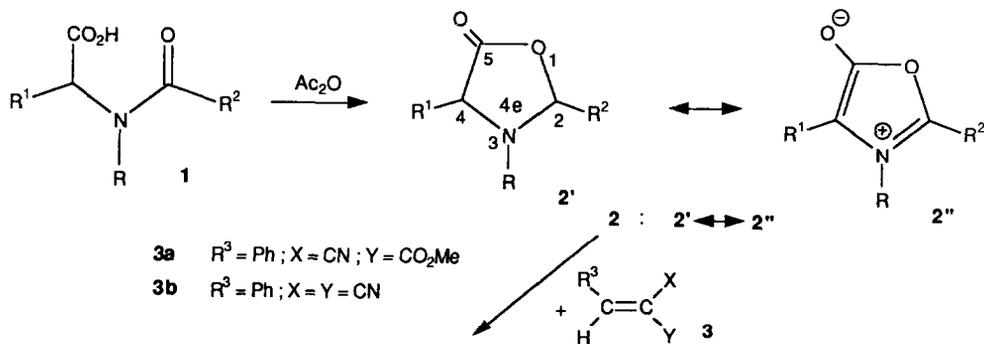
Les composés mésoïoniques **2** également appelés "munchnones" sont des composés généralement instables obtenus par déshydratation, dans l'anhydride acétique, des acides aminés N-acylés **1** correspondants ¹. Ces munchnones sont des ylures d'azométhine et leurs cycloadditions aux alcènes **3** conduit, selon l'orientation de l'addition, au bicyclic ponté **4** ou **5** qui élimine spontanément CO₂ pour donner les pyrrolines correspondantes **6** ou **7** ² (Figure 1). L'addition de ces mêmes dipôles-1,3 aux alcynes constitue une excellente méthode de synthèse de pyrroles ³. Si l'intérêt de ces réactions en synthèse organique est établi, par contre peu d'études expérimentales concernent la régiosélectivité de la cycloaddition des munchnones aux alcènes⁴ et alcynes ^{5,6}. De plus, les résultats obtenus sont difficilement explicables par la méthode des perturbations du second ordre qui pourtant permet de rendre compte de la régiosélectivité de la plupart des cycloadditions dipolaires-1,3 ⁷.

Nous nous sommes donc proposés d'étudier l'addition de plusieurs couples d'isomères **2** (pour chaque couple R¹ et R² sont permutés) aux α -cyanocinnamate de méthyle **3a** et α -cyanocinnamitrile **3b** (voir tableau 1), afin de tenter de dégager les facteurs qui gouvernent l'orientation de la cycloaddition. Les résultats sont discutés dans le cadre de la méthode de variation-perturbation, selon Sustmann ⁸.

Résultats

1 - Obtention de pyrrolines et de pyrroles

Compte tenu de leur grande réactivité et de leur instabilité, les "munchnones" **2** sont préparées "*in situ*", dans l'anhydride acétique, à partir des dérivés **1** correspondants. Lorsque R¹ ou R² est un méthyle, toutes les cycloadditions sont réalisées en solution dans l'anhydride acétique bouillant. Dans les autres cas, nous avons vérifié que la cycloaddition conduit aux mêmes produits qu'elle soit conduite dans l'anhydride acétique bouillant à partir des dérivés **1** ou dans le toluène bouillant à partir des munchnones préalablement purifiées.



	R	R ¹	R ²		R	R ¹	R ²
A	Me	Ph	Me	E	Me	Ph	pCH ₃ OPh
B	Me	Me	Ph	F	Me	pCH ₃ OPh	Ph
C	Ph	Ph	Me	G	Me	Ph	pNO ₂ Ph
D	Ph	Me	Ph	H*	Me	mNO ₂ Ph	Ph

* **2H** est décrit par Huisgen et coll.⁽¹⁾ comme ayant le groupement NO₂ en position para. Nous avons montré (voir partie expérimentale) que la nitration de l'acide aminé correspondant se faisait essentiellement en méta. Nous n'avons pas effectué de cycloaddition avec le composé **2H**.

Figure 1

Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau 1. Selon l'orientation de la cycloaddition, l'addition conduit à une pyrroline **6** ou **7** et parfois au mélange des deux régioisomères. Certaines pyrrolines telles que **7Db**, **6** et **7Eb** et **7Fb** ne sont pas isolées, elles éliminent spontanément HCN et seuls les pyrroles correspondants **8** et **9** sont obtenus. Dans les autres cas, le chauffage prolongé des pyrrolines, dans l'anhydride acétique bouillant permet l'obtention des pyrroles correspondants.

Tableau 1
Produits obtenus, % d'adduits formés par rapport à l'alcène **3** engagé.

Réactifs	Produits	% d'adduit(s) formé ⁽¹⁾	% relatif des régioisomères 6/7 ⁽¹⁾
1A + 3a	7Aa + 7Aa' ⁽²⁾	95	0/100
1B + 3a	6Ba	50	100/0
1C + 3a	7Ca	92	0/100
1D + 3a	6Da + 6Da' ⁽²⁾	95	100/0
1E + 3a	6Ea + 7Ea	86	35/65
1F + 3a	7Fa	90	0/100
1G + 3a	7Ga	85	0/100
1A + 3b	7Ab	92	0/100
1B + 3b	8Bb ⁽³⁾ + 9Bb ⁽³⁾	86	60/40
1C + 3b	7Cb	85	0/100
1D + 3b	6Db + 7Db	84	65/35
1E + 3b	8Eb ⁽³⁾ + 9Eb ⁽³⁾	95	50/50
1F + 3b	9Fb ⁽³⁾	82	0/100

(1) Par rapport à l'alcène **3** engagé, déterminé à l'aide de la RMN ¹H du brut réactionnel.

(2) Obtention de deux pyrrolines épimères dans le rapport 80/20.

(3) Les pyrrolines correspondantes ne sont pas mises en évidence.

Remarque : Compte tenu de l'inversion des substituants R¹ et R² lorsque l'on passe de A à B, de C à D et de E à F, il en résulte que **6Ba** ≡ **7Aa** ; **6Da** ≡ **7Ca** ; **6Ea** ≡ **7Fa** ; **7Ab** ≡ **6Bb** ; **7Cb** ≡ **6Db** ; **6Eb** ≡ **7Eb** ; **9Eb** ≡ **9Fb**.

Les munchnones **2A** et **2D** s'additionnent à l'α-cyano cinnamate de méthyle, selon un seul sens, mais deux pyrrolines épimères sont obtenues dans le rapport 80/20. L'épimère prépondérant a le phényle lié au C-5 et l'ester lié au C-4 en trans l'un par rapport à l'autre.

Ces résultats ainsi que ceux obtenus précédemment par deux d'entre nous avec des oxazolones mésoïoniques **2** avec R = COMe⁹ montrent que quelle que soit la nature du substituant de l'azote, lorsque R¹ = Me et R² = Ph ou l'inverse, la pyrroline formée majoritairement et parfois uniquement a la structure avec les deux phényles liés aux carbones cycliques 3 et 5 c'est à dire le plus loin possible l'un de l'autre.

2 - Détermination structurale

Lorsque R¹ ou R² est un méthyle, le système de couplage des protons cycliques (RMN H¹) permet d'attribuer, sans ambiguïté, la structure **6** ou **7**. Avec R¹ = Me et R² = Ph, le proton H-5 de la pyrroline **6** se caractérise par un singulet alors que celui de la pyrroline **7** donne un quadruplet. La configuration relative des carbones 4 et 5 des pyrrolines obtenues à partir de l'α-cyanocinnamate est attribuée sur la base du déplacement chimique du méthyle d'ester blindé par un phényle en cis (ex. : δ_{CH₃-O} : 3,66 ppm pour **7Aa** et 3,23 ppm pour **7Aa'** ; 3,66 ppm pour **6Da** et 3,26 ppm pour **6Da'**).

Le chauffage prolongé du mélange des deux pyrrolines **7Aa** et **7Aa'**, dans l'anhydride acétique donne un pyrrole unique, **9Aa**, montrant ainsi que **7Aa** et **7Aa'** sont bien épimères.

La RMN H^1 ne permet pas d'attribuer la structure **6** ou **7** aux pyrrolines issues des oxazolones **2E**, **2F** et **2G** pour lesquelles R^1 et R^2 sont des aryles. Compte tenu de l'inversion des substituants R^1 et R^2 lorsque l'on passe de la munchnone **2E** à **2F**, les pyrrolines **6Ea** et **7Fa** qui résultent d'une orientation différente de l'addition (par rapport au groupe carbonyle de la lactone mésoïonique **2**) sont identiques (**6Ea** \equiv **7Fa**). Ces pyrrolines éliminent HCN par chauffage dans l'anhydride acétique ; la pyrroline **6Ea** \equiv **7Fa** donne le pyrrole **8Fa** \equiv **9Fa** et le composé **7Ea** conduit au pyrrole **9Ea**.

Les pyrroles **8Ea** et **9Ea** sont également obtenus par addition des munchnones **2E** et **2F** au phényl propiolate de méthyle ¹⁰. La structure des pyrroles **8Ea**, **9Ea** est déterminée sans ambiguïté par l'étude de la diffraction des rayons X ¹¹.

La décarbométhoxylation de la pyrroline **6Ea** \equiv **7Fa** sous l'action de la pipéridine dans le toluène bouillant ¹² conduit à la pyrroline **10** qui s'oxyde aisément, lors de la purification, en pyrrole **8Eb** \equiv **9Fb**, identique à celui obtenu par addition de la munchnone **2F** à l' α -cyanocinnamionitrile (figure 2).

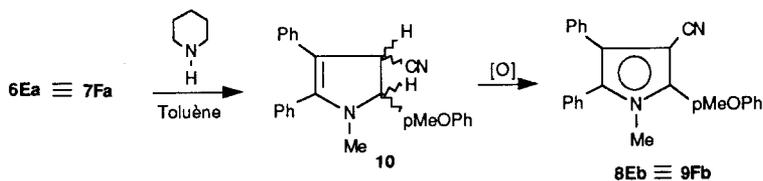


Figure 2

La pyrroline **7Ga** obtenue par addition de la munchnone **2G** à l' α -cyanocinnamate de méthyle s'épimérise partiellement par chauffage dans l'anhydride acétique ; le déplacement chimique de CO_2Me à 3,18 ppm indique une position *cis* de l'ester lié au C-4 et du phényle lié au C-5 pour l'épimère **7Ga'**. Le chauffage prolongé conduit à un pyrrole unique **9Ga**, dont la structure a été déterminée par l'étude de la diffraction des rayons X d'un monocristal correspondant ¹¹ (figure 3).

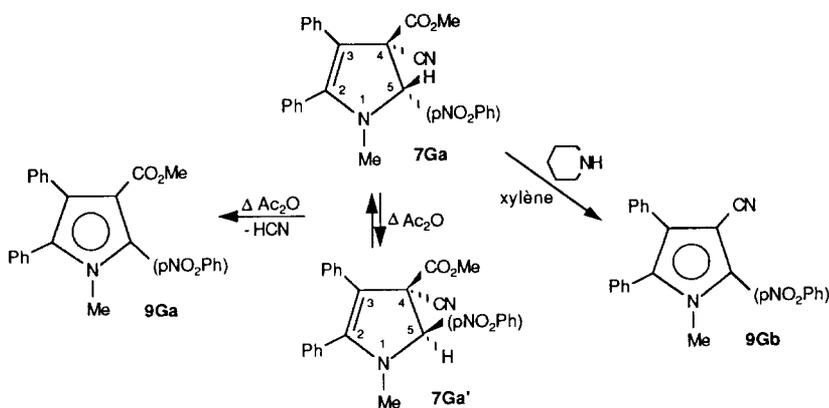


Figure 3

La pyrroline **7Ga** subit une décarbométhoxylation, sous l'action de la pipéridine dans le xylène bouillant ; la pyrroline attendue s'oxyde spontanément et seul le pyrrole **9Gb** est obtenu*.

Discussion

En général, la régiosélectivité des cycloadditions dipolaires-1,3 est gouvernée par la dissymétrie des orbitales moléculaires (OM) parmi lesquelles les orbitales frontières (OF) jouent un rôle prépondérant⁷. Les calculs CNDO/2 effectués sur quelques oxazolones mésoïoniques^{4,13} montrent que la dissymétrie des OM induite par le groupe oxygéné (groupement lactone dans la structure limite **2'**) doit être plus importante que celle induite par les substituants R^1 et R^2 . Le C-4 de la munchnone est le plus nucléophile et le C-2, le plus électrophile. Compte tenu des propriétés des OF des dipolarophiles **3**¹⁴, quel que soit le contrôle frontalier de la réaction, HOMO munchnone - LUMO oléfine ou LUMO munchnone - HOMO oléfine, en l'absence d'autres facteurs, l'orientation préférentielle devrait se faire selon l'approche I ou II schématisée dans la figure 4 et conduire à la pyrroline **6** ou au pyrrole correspondant **8**.

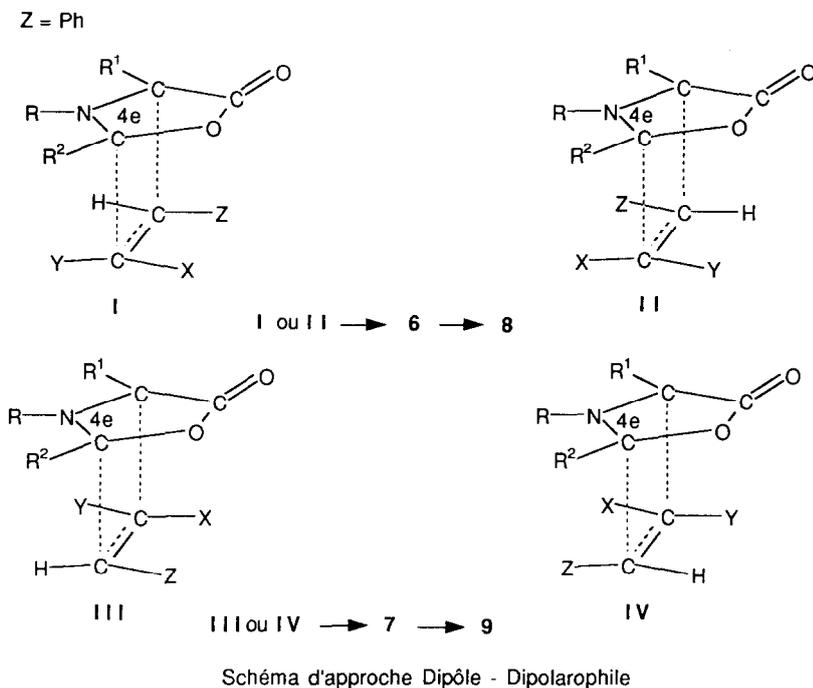


Figure 4

D'après nos résultats, il est clair que la régiosélectivité n'est pas gouvernée uniquement par le groupe oxygéné de la munchnone. La méthode simple des OF ne permet donc pas d'expliquer nos résultats expérimentaux. Par ailleurs, l'orientation de la cycloaddition des munchnones ne dépend pas uniquement de la nature des substituants R^1 et R^2 , comme cela a été proposé précédemment^{4,15}. En effet, s'il en était ainsi,

* Nous avions l'intention d'étudier l'addition de la munchnone isomère à **2G** ($R^1 = pNO_2Ph$; $R^2 = Ph$), mais sa préparation décrite par Huisgen et coll. est en réalité celle du composé **2H** (NO_2 en position méta).

l'addition des deux oxazolones d'un même couple d'isomères devrait conduire aux mêmes produits d'addition, ce qui n'est pas toujours vérifié par l'expérience (tableau 1).

Pour tenter de comprendre les facteurs qui gouvernent la régiosélectivité de la cycloaddition des munchnones, nous avons utilisé la théorie de variation-perturbation de Sustmann et coll.⁸ Cette théorie a été appliquée avec succès à l'étude de la régiosélectivité^{8c,16} ou du choix du site réactionnel^{8c,14} de cycloadditions difficilement explicables à l'aide de la seule théorie des perturbations du second ordre¹⁷. Lors de l'approche des réactifs, la théorie de variation-perturbation tient compte de toutes les interactions orbitales, des interactions stériques et de charges. L'énergie d'interaction est la somme des perturbations du premier ordre $E^{(1)}$ (interactions stériques principalement et de charges) et des perturbations du second ordre $E^{(2)}$ (interactions orbitales).

$$E = E^{(1)} + E^{(2)}$$

Nous avons considéré (Figure 4) que les deux entités s'approchent dans des plans parallèles, la distance entre les plans est prise égale à 3 Å. Les longueurs de liaison et les angles valenciels utilisés pour les calculs sont déduits des données cristallographiques des oléfines **3**¹⁴ et de l'oxazolone **2E** dont la structure **RX** a été déterminée spécialement à cet effet¹⁸.

L'énergie d'interaction totale E a été calculée pour l'addition des deux munchnones **2A** et **2B** aux deux dipolarophiles **3a** et **3b**, additions pour lesquelles les facteurs stériques risquent d'être déterminants. Les énergies E relatives aux quatre approches I à IV possibles sont données dans le tableau 2 et sont en bon accord avec l'expérience. Pour chaque cycloaddition, le calcul (la plus petite valeur de E) prévoit l'orientation préférentielle observée expérimentalement (approche III qui conduit à la pyrroline donnant exclusivement ou principalement **7** pour **2A** et approche I qui conduit à la pyrroline **6** pour **2B**).

Tableau 2

Energie d'interaction (Kcal mole⁻¹) lors de l'approche de l'oxazolone **2A** à l' α -cyanocinnamate de méthyle **3a**.

Approche	I	II	III	IV
$E^{(1)}$	87,7	79,8	67,1	81,5
$E^{(2)}$	-23,9	-14,0	-14,8	-14,9
E	63,8	65,8	52,3*	66,6

* Approche favorisée en accord avec l'expérience (obtention de **7Aa** + **7Aa'**).

Energie d'interaction (Kcal mole⁻¹) lors de l'approche de l'oxazolone **2B** à l' α -cyanocinnamate de méthyle **3a**.

Approche	I	II	III	IV
$E^{(1)}$	64,2	71,9	90,6	89,0
$E^{(2)}$	-15,2	-16,3	-21,4	-12,3
E	49,0*	55,6	69,2	76,7

* Approche favorisée en accord avec l'expérience (obtention exclusive de **6Ba**).

Energie d'interaction (Kcal mole⁻¹) lors de l'approche de l'oxazolone **2A** à l' α -cyanocinnamitrile **3b**.

Approche	I	II	III	IV
$E^{(1)}$	52,7	71,1	49,6	64,8
$E^{(2)}$	-8,8	-13,5	-7,5	-13,7
E	43,9	57,6	42,1*	51,1

* Approche favorisée en accord avec l'expérience (obtention exclusive de **7ab**).

Energie d'interaction (Kcal mole⁻¹) lors de l'approche de l'oxazolone **2B** à l' α -cyanocinnamitrile **3b**.

Approche	I	II	III	IV
E ⁽¹⁾	48,2	61,4	53,3	73,8
E ⁽²⁾	-7,4	-15,2	-8,9	-11,6
E	40,8 *	46,2	44,4	62,2

* Approche favorisée en accord avec l'expérience (obtention préférentielle de **8Bb**).

Dans les quatre cas étudiés la plus petite valeur de E correspond à la plus petite valeur de E⁽¹⁾ faisant ainsi apparaître l'influence des facteurs stériques sur l'orientation de la cycloaddition.

L'importance des interactions stériques des différents groupements dans les approches (I) à (IV) avec les munchnones **2A** et **2B** et les alcènes **3a** et **3b** figurent au tableau 3.

Tableau 3

Groupements en interactions				Approches. Energie d'interaction en Kcal/mole				
R ₁	R ₂	X	Y	Z	I	II	III	IV
Ph				Ph	7,7	21,2		
	Ph			Ph			7,7	21,2
Me				Ph	3,1	11,3		
	Me			Ph			3,1	11,3
Ph		CN	CN				7,9	7,9
	Ph	CN	CN		7,9	7,9		
Me		CN	CN				7,3	7,3
	Me	CN	CN		7,3	7,3		
Ph		CN	CO ₂ Me*				22,8	14,0
	Ph	CN	CO ₂ Me*		22,8	14,0		
Me*		CN	CO ₂ Me*				41,4	11,7
	Me*	CN	CO ₂ Me*		41,4	11,7		

* Pour chaque méthyle l'un des hydrogènes est pris dans le plan du dipôle ou du dipolarophile, les deux autres de part et d'autre de ce plan.

Avec l' α -cyanocinnamitrile **3b**, les interactions entre les deux groupements nitrile du dipolarophile d'une part et les groupements phényle ou méthyle du dipôle d'autre part sont peu différentes (7,9 et 7,3 Kcal/mole). Par contre, l'interaction de R¹ et R² avec Z = Ph, est déterminante. Il en résulte que les approches III et I qui minimisent cette interaction, sont privilégiées respectivement pour **2A** et **2B**.

Avec l' α -cyanocinnamate de méthyle **3a**, les résultats sont plus difficiles à analyser. Si globalement l'interaction de R¹ et R² avec Z = Ph favorise bien les approches III (pour **2A**) et I (pour **2B**), qui correspondent à l'énergie d'interaction calculée E la plus faible, en accord avec les observations expérimentales, l'interaction des groupements CN et CO₂Me avec R¹ et R² ne favorise pas les mêmes approches.

Il est vraisemblable que des résultats théoriques analogues en accord avec l'expérience seraient obtenus lorsque R = CH₃ est remplacé par R = Ph (dipôles **2C** et **2D**).

En dépit des informations fournies sur l'importance des facteurs stériques, il faut noter que la rationalisation simple des résultats à l'aide de la théorie de variation-perturbation semble difficile pour plusieurs raisons :

- la théorie comporte des approximations,

- La théorie ne permet pas une évaluation précise des valeurs comparatives de $|E^{(1)}|$ et de $|E^{(2)}|$. Seulement dans le cas où ces valeurs sont très différentes (réactions de **2Act 2B** avec l' α -cyanocinnamionitrile $|E^{(1)}|$ prépondérant et nettement différent pour les quatre approches possible) il est possible de discuter.

- lorsque l'on compare entre elles plusieurs énergies d'interaction stérique de types différents, par exemple phényle et méthyle (R^1 et R^2) avec d'une part un phényle (Z) et d'autre part avec un groupement ester (Y), les valeurs d'énergie calculées dépendent largement des facteurs géométriques choisis et de ce fait sont quelque peu arbitraires.

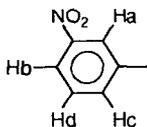
Les remarques précédentes indiquent la difficulté de tirer des conclusions sur les facteurs qui gouvernent la régiosélectivité de ces réactions entre dipôles et dipolarophiles relativement complexes à la lumière de la théorie simple de variation-perturbation. C'est pourquoi nous n'avons pas cherché à poursuivre notre étude théorique.

Partie expérimentale

Les points de fusion sont pris au banc chauffant Kofler. Les spectromètres de RMN suivants sont utilisés : Varian EM 360 (60 MHz pour le proton), Bruker WP 80 DS et AM 300 du Centre de Mesures Physiques de Rennes pour ^1H et ^{13}C (dans ce dernier cas fréquences de référence 20,1 et 75,5 MHz respectivement) ; les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm par rapport au TMS pris comme référence interne et les constantes de couplage J en hertz. Les spectres IR sont enregistrés avec les spectromètres Perkin Elmer 257 et 457 ; les fréquences d'absorption caractéristiques ν sont données en cm^{-1} . Le spectromètre Varian MAT 311 (Centre de Mesures Physiques de Rennes) est utilisé pour la prise des spectres de masse (source à bombardement électronique, énergie des électrons 70eV, accélération des ions 3000 V). Les analyses centésimales sont effectuées par le Service de Microanalyse du C.N.R.S..

1 - Préparation des dérivés acylés **1** et des munchnones **2**

Elle est effectuée selon des procédés décrits dans la littérature ^{1,3b,19,20}. Le N-méthyl, N-benzoyl, C-[3-nitrophényl] glycine **1H** est obtenu par nitration de la N-méthyl, C-phényl, glycine suivie de la benzylation de l'acide aminé correspondant ¹. Le produit obtenu a les mêmes caractéristiques (point de fusion, spectres) que celui décrit par Huisgen et coll. ¹, à l'exception de la RMN des protons du phényle substitué par le nitro. L'analyse à haut champ (300 MHz) montre que le NO_2 est en méta et non en para comme l'avait proposé Huisgen et coll. Le proton Ha apparaît en singulet à 8,30 ppm, Hb en doublet à 8,42 ppm ($J = 8,5$ Hz), Hc en doublet à 7,90 ppm ($J = 7,8$ Hz) et Hd en triplet déformé à 7,82 ppm. L'irradiation de Hb simplifie le spectre, Hc et Hd donnent alors un système AB.



1H. $F = 93^\circ\text{C}$, Rdt = 44 %. RMN ^1H (CDCl_3), δ : 2,87 (s, $\text{CH}_3\text{-N}$) ; 6,45 (s, CH). ^{13}C (CDCl_3), δ : 35,6 (q, $\text{CH}_3\text{-N}$, $J = 139$) ; 69,9 (d, CH, $J = 139$) ; 171,1 (CO_2H) ; 173,4 (Ph-C=O).

Les caractéristiques des protons et carbones aromatiques ne sont pas données. Il en sera de même dans la suite de l'exposé sauf exception.

2 - Synthèse des pyrrolines 6 et 7

Mode opératoire général : Le composé **1** ($5 \cdot 10^{-3}$ mole) est additionné à une quantité stoechiométrique d'alcène **3** (0,93 g pour **3a** et 0,77 g pour **3b**), dissous dans 30 cm³ d'anhydride acétique. La solution est maintenue à l'ébullition sous atmosphère inerte pendant 30 minutes, sauf indication particulière. Après refroidissement, l'excès d'anhydride acétique est distillé sous pression réduite et le résidu analysé à l'aide de la RMN ¹H. Le brut réactionnel est dissous dans le minimum de méthanol chaud. Par refroidissement la pyrroline précipite. Elle est recristallisée dans le méthanol.

Pyrroline 7Aa \equiv 6Ba. Seul l'épimère **7Aa** est obtenu pur, Rdt = 65 %. **7Aa'** est caractérisé uniquement à l'aide de la RMN ¹H. La pyrroline **6Ba \equiv 7Aa** est obtenue à partir de **1B** (Rdt = 40 %).

7Aa \equiv 6Ba : F = 121°C. Analyse C₂₁H₂₀N₂O₂ : calc. C 75,90 ; H 6,02 ; N 8,43 ; O 9,63 ; Tr. C 75,93 ; H 6,03 ; N 8,29 ; O 9,55. IR (CHCl₃), ν : 2240 (C \equiv N) ; 1740 (C=O). RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,95 (s, =C-CH₃) ; 2,58 (s, N-CH₃) ; 3,66 (s, O-CH₃) ; 4,85 (s, H-5).

7Aa': RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,03 (s, =C-CH₃) ; 2,56 (s, N-CH₃) ; 3,23 (s, O-CH₃) ; 4,80 (s, H-5).

Pyrroline 7Ca \equiv 6Da. Elle est obtenue soit par addition de **1C** à **3a** (Rdt = 63 %) ou par addition de **1D** à **3a**. Dans ce dernier cas, les 2 épimères **6Da** et **6Da'** sont formés, seul l'épimère prépondérant est obtenu pur (Rdt = 50 %) ; **6Da'** est caractérisé à l'aide de la RMN.

7Ca \equiv 6Da : F = 152°C ; Analyse C₂₆H₂₂N₂O₂ : Calc. C 79,18 ; H 5,58 ; N 7,10 ; Tr. C 79,11 ; H 5,57 ; N 7,13. IR (CHCl₃), ν : 2240 (C \equiv N) ; 1740 (C=O) ; 1640 (C=C). RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,76 (s, =C-CH₃) ; 3,66 (s, O-CH₃) ; 5,67 (s, H-5).

6Da'. RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,33 (s, =C-CH₃) ; 3,26 (s, O-CH₃) ; 5,73 (s, H-5).

Pyrrolines 6Ea et 7Ea. L'addition de **1E** à **3a** donne le mélange huileux des deux isomères **6Ea** et **7Ea** (35/65) qu'il n'a pas été possible de séparer à l'aide de la chromatographie. **6Ea** est identifiée par comparaison avec la pyrroline **7Fa \equiv 6Ea** (F = 108°C ; caractéristiques données dans la suite de l'exposé).

7Ea : RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,46 (N-CH₃) ; 3,72 et 3,74 (2s, 2 O-CH₃) ; 4,98 (s, H-5). Le chauffage prolongé de **6Ea** + **7Ea** dans l'anhydride acétique conduit aux deux pyrroles **8Ea** et **9Ea** qui sont séparés par cristallisation fractionnée (voir ci-dessous, synthèse des pyrroles).

Pyrroline 7Fa : Pour obtenir un produit cristallisé, le résidu doit être chromatographié sur silice avec CH₂Cl₂ comme éluant. La pyrroline est recristallisée dans un mélange méthanol/hexane. Rdt = 50 %. F = 108°C. Spectre de masse (température d'introduction Ti = 30°C, température de la source Ts = 140°C). Masse moléculaire calculée pour C₂₇H₂₄N₂O₃ : 424,179 ; trouvée 424,177. m/z (intensité relative en %) : 424 (19,1, M⁺) ; 397 (53,6, M⁺-HCN) ; 365 (100, M⁺-HCO₂CH₃) ; 118 (3,5) ; 105 (9,0) ; 77 (8,0). IR (CHCl₃), ν : 2240 (C \equiv N) ; 1735 (C=O) ; 1620 (C=C). RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,41 (s, N-CH₃) ; 3,79 et 3,93 (2s, 2 O-CH₃) ; 4,95 (s, H-5).

Pyrroline 7Ga : Rdt = 64 %. F = 130°C. Analyse C₂₆H₂₁N₃O₄. Calc. C 71,07 ; H 4,78 ; N 9,57 ; O 14,58 ; Tr. C 70,97 ; H 4,90 ; N 9,66 ; O 14,57. IR (CHCl₃), ν : 1740 (C=O) ; 1640 (C=C). RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,48 (s, N-CH₃) ; 3,80 (s, O-CH₃) ; 5,06 (s, H-5).

Nota : Les pyrrolines **6Ea**, **7Ea**, **7Fa** et **7ba** sont également obtenues par addition directe des munchnones correspondantes à **3a**, dans le toluène bouillant. Toutefois, le temps de réaction doit être prolongé à 1 heure pour obtenir des rendements comparables.

Pyrroline 7Ab : la réaction entre **1A** et **3b** est conduite à température ambiante pendant 20 minutes puis au bain marie à 60°C pendant 10 minutes. Rdt = 62 %. F = 101°C. Analyse C₂₀H₁₇N₃ : Calc. C 78,69 ; H 5,57 ; N 15,73 ; Tr. C 78,58 ; H 5,62 ; N 15,81. IR (CHCl₃), ν : 2250 (C≡N) ; 1615 (C=C). RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,92 (s, =C-CH₃) ; 2,58 (s, N-CH₃) ; 4,58 (s, H-5).

Pyrroline 7Cb : le mode opératoire général est utilisé (durée de la réaction 5 minutes). Rdt = 67 %. F = 153°C. Analyse C₂₅H₁₉N₃ : Calc. C 83,10 ; H 5,26 ; N 11,63 ; Tr. C 83,25 ; H 5,27 ; N 11,59. Spectre de masse (Ti = 75°C, Ts = 140°C). Masse moléculaire calculée : 361,158 ; trouvée 361,157. m/z (intensité relative en %) : 361 (14,1, M⁺) ; 334 (100, M⁺-HCN) ; 333 (14,8) ; 216 (5,2) ; 118 (12,4) ; 104 (4,6) ; 77 (12,8). IR (CHCl₃), ν : 2240 (C≡N) ; 1640 (C=C). RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,80 (s, =C-CH₃) ; 5,40 (s, H-5).

Pyrrolines 6Db et 7Db : Le mode opératoire général est utilisé (durée de la réaction 5 minutes) donne les deux isomères **6Db** + **7Db** (65/35). **7Db** est identifié uniquement à l'aide de la RMN ¹H. Il élimine HCN lorsqu'il est dissous dans le méthanol, et se transforme en pyrrole **9Db**. **6Db** et **9Db** sont séparés par cristallisation fractionnée dans le méthanol.

6Db≡**7Cb**. F = 153°C. Rdt = 37 %. Les caractéristiques sont décrites précédemment.

7Db : RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,70 (d, R¹=CH₃, J = 7) ; 4,50 (q, H-5).

9Db : F = 230°C. Rdt = 20 %. Analyse C₂₄H₁₈N₂ : Calc. C 86,22 ; H 5,38 ; N 8,38 ; Tr. C 86,15 ; H 5,47 ; N 8,55. IR (CHCl₃), ν : 2210 (C≡N). RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,33 (s, R¹=CH₃).

3 - Synthèse des pyrroles 8 et 9

Pyrrole 9Aa≡**8Ba** : 1 g de pyrroline **7Aa**≡**6Ba** est maintenue à l'ébullition dans 30 cm³ d'anhydride acétique pendant 5 heures. Le solvant est distillé et le résidu dissous dans le méthanol. Par refroidissement, 0,67 g (Rdt = 73 %) de pyrrole **9Aa** précipite. Il est recristallisé dans le méthanol. F = 171°C. Analyse C₂₀H₁₉NO₂ : Calc. C 78,68 ; H 6,23 ; N 4,59 ; O, 10,49 ; tr. C 78,42 ; H 6,21 ; N 4,61 ; O 10,76. IR (Nujol) ν : 1690 (C=O). RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,16 (s, R² = CH₃) ; 3,33 (s, N-CH₃) ; 3,37 (s, O-CH₃). UV (éthanol) λ_{\max} (ϵ) : 288 (2550) ; 248 (3050). Ce pyrrole peut être obtenu lorsqu'une solution équimoléculaire de **1A** et **3a** est maintenue à l'ébullition pendant 5 heures.

Pyrroles 8Ea et 9Ea : 1,84 g du mélange brut des pyrrolines **6Ea** et **7Ea** sont maintenus à l'ébullition dans 20 cm³ d'anhydride acétique pendant 15 heures. Après distillation du solvant et analyse du produit brut de la réaction à l'aide de la RMN ¹H, ce dernier est dissous dans le méthanol. Par refroidissement, on obtient 1 g de produit (Rdt = 60 %), mélange des deux pyrroles **8Ea** et **9Ea** (50/50) qui cristallisent sous deux formes différentes. Ils sont séparés par triage à la pince, suivi d'une recristallisation dans le méthanol.

8Ea : F = 148-150°C. Analyse C₂₆H₂₃NO₃. Calc. C 78,58 ; H 5,79 ; N 3,52 ; Tr. C 78,41 ; H 5,66 ; 3,33. IR (CHCl₃), ν : 1700 (C=O). RMN ¹H (CDCl₃) δ : 3,30 (s, N-CH₃) ; 3,45 et 3,89 (2s, O-CH₃).

9Ea : F = 162°C. Analyse C₂₆H₂₃NO₃. Calc. C 78,58 ; H 5,79 ; N 3,52 ; O 12,09 ; Tr. C 78,73 ; H 5,52 ; N 3,52 ; O 12,24. IR (CHCl₃) ν : 1700 (C=O). RMN ¹H (CDCl₃) δ : 3,23 (s, CH₃-N) ; 3,40 et 3,73 (2s, O-CH₃).

Ce dernier pyrrole **9Ea** est obtenu également en maintenant à l'ébullition une solution de la pyrroline **7Ea** dans l'anhydride acétique pendant 15 heures ou par réaction entre **1e** et **3a** directement dans les mêmes conditions (température, solvant, durée) (Rdt = 64 %).

Pyrrrole 9Ga : Il est obtenu en maintenant une solution de la pyrroline **7Ga** (0,4 g) dans 20 cm³ d'anhydride acétique à l'ébullition pendant 72 heures. Après traitement classique, 0,24 g (Rdt = 65 %) de pyrrole **9Ga** est obtenu. F = 175°C (méthanol). Analyse C₂₅H₂₀N₂O₄ : Calc. C 72,81 ; H 4,85 ; N 6,79 ; Tr. C 72,69 ; H 4,91 ; N 6,74. IR (CHCl₃) ν : 1700 (C=O). RMN ¹H (CDCl₃) δ = 3,38 et 3,42 (2s, N-CH₃ et O-CH₃) ; 7,35 et 8,14, système AA'BB' (phényle substitué par NO₂).

Pyrrrole 9Ab : la pyrroline **7Ab** évolue lentement à froid en pyrrole **9Ab**. Ce dernier est également obtenu en dissolvant 0,5 g de pyrroline **7Ab** dans 30 cm³ de méthanol additionnés de 10 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique à 5 %. La solution est maintenue à l'ébullition pendant 24 heures. Après traitement, **9Ab** est obtenu avec un rendement de 87 %. F = 165°C (méthanol). Analyse C₁₉H₁₆N₂ : Calc. C 83,82 ; H, 5,88 ; N 10,30 ; Tr. C 83,79 ; H 6,19 ; N 10,02. IR (Nujol), ν : 2215 (C≡N). RMN (CDCl₃) δ : 2,35 (s, R²=CH₃) ; 3,55 (s, N-CH₃).

Pyrroles 8Bb et 9Bb : la solution de 1,03 g (5.10⁻³ mole) de **1B** et 0,77 g (5 10⁻³ mole) de **3b** dans 30 cm³ d'anhydride acétique maintenue à l'ébullition pendant une heure donne directement le mélange des deux pyrroles (rapport 60/40) qui précipitent ensemble (0,74 g, Rdt = 55 %) et qui sont séparés par cristallisation fractionnée (méthanol). Le pyrrole **8Bb** est identique à **9Ab** (F = 165°C).

9Bb : F = 142°C, Analyse : C₁₉H₁₆N₂ Calc. C 83,82 ; H 5,88 ; N 10,30 ; Tr. C 83,44 ; H 6,31 ; N 10,25. IR (Nujol), ν : 2215 (C≡N). RMN ¹H (CDCl₃), δ : 2,51 (s, R¹=CH₃) ; 3,45 (s, N-CH₃).

Pyrrrole 9Cb : Il est obtenu par chauffage de 0,2 g de pyrroline **7Cb**, dissous dans 30 cm³ d'anhydride acétique à l'ébullition pendant 45 minutes. Rdt = 33 %. F = 201°C (méthanol). Analyse C₂₄H₁₈N₂ : Calc. C 86,22 ; H 5,38 ; N 8,38 ; Tr. C 86,13 ; H 5,44 ; N, 8,35. IR (CHCl₃), ν : 2210 (C≡N). RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,12 (s, R²=CH₃).

Pyrroles 8Db et 9Db : si la réaction de 1 g (3,7 10⁻³ mole) de **1D** avec 0,57 g (3,7 10⁻³ mole) de **3b** est conduite pendant 1 heure dans 30 cm³ d'anhydride acétique bouillant on obtient directement le mélange de pyrroles **8Db** et **9Db** (rapport 65/35). Les deux pyrroles cristallisent en même temps (Rdt = 50 %), ils sont séparés par cristallisation fractionnée dans le méthanol.

8Db (F = 201°C) est identique à **9Cb**.

Les caractéristiques de **9Db** (F = 230°C) ont été décrites ci-dessus (synthèse des pyrrolines **6Db** et **7Db**).

Pyrroles 8Eb et 9Eb : L'addition de 1,5 g (5.10⁻³ mole) de **1E** à 0,77 g (5.10⁻³ mole) de **3b** dans 30 cm³ d'anhydride acétique pendant 1 heure, à l'ébullition, donne 1,94 g d'un mélange (50/50) des deux pyrroles **8Eb** et **9Eb** (Rdt = 80 %). Seul le pyrrole **8Eb** est obtenu pur par cristallisation fractionnée, son isomère **9Eb** est toujours accompagné de **8Eb**.

8Eb : F = 205°C. Analyse C₂₅H₂₀N₂O : Calc. C 82,42 ; H 5,49 ; N 7,49 ; Tr. C 82,21 ; H 5,48 ; N 7,44. IR (CHCl₃) : 2205 (C≡N). RMN ¹H (CDCl₃) δ : 3,45 (s, N-CH₃) ; 3,90 (s, O-CH₃).

9Eb : RMN ¹H (CDCl₃) δ : 3,45 (s, N-CH₃) ; 3,85 (s, O-CH₃).

Pyrrrole 9Fb : Il est obtenu par addition de 1,5 g (5 10⁻³ mole) de **1F** (ou la munchnone **2F** (5 10⁻³ mole) correspondante préalablement préparée) dans 30 cm³ l'anhydride acétique à l'ébullition, à 0,77 g (5 10⁻³ mole) de **3b** pendant 1 heure. Rdt = 63 %. Ce pyrrole est identique à **8Eb** décrit ci-dessus.

4 - Décarbométhoxylation des pyrrolines 7Fa et 7Ga

0,3 g de 7Fa est maintenu à l'ébullition en solution dans 30 cm³ de toluène, en présence de 1 cm³ de pipéridine pendant 48 heures. Le solvant est distillé et le résidu analysé à l'aide de la RMN contient 90 % de pyrroline 10 et des traces de pyrrole 9Fb. Après dissolution dans le méthanol, et refroidissement, 0,18 g (Rdt = 70 %) de produit précipite, F = 124°C ; c'est la pyrroline 10 souillée de traces de pyrrole 9Fb. Lors de la tentative de recristallisation, la pyrroline 10 s'oxyde en pyrrole 9Fb dont nous avons précédemment décrit les caractéristiques.

10 : Spectre de masse (Ti = 90°C, Ts = 140°C). Masse moléculaire calculée pour C₂₅H₂₂N₂O : 366,173 ; trouvée : 366,173. m/z (abondance relative) : 366 (36,3, M⁺) ; 340 (23,8) ; 339 (100, M⁺-HCN) ; 324 (50,5) ; 118 (8,9) ; 77 (4,1) ; 28 (10,0). IR (Nujol) ν : 2240 (C \equiv N) ; 1615 (C=C). RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,38 (s, N-CH₃) ; 3,80 (s, O-CH₃) ; 3,96 (d, H₄, J = 11,2) ; 4,51 (d, H₅, J = 11,2).

0,57 g de pyrroline 7Ga est maintenu en solution dans 20 cm³ de xylène bouillant pendant 5 h 30, en présence de 1 cm³ de pipéridine. Après traitement, on obtient 0,33 g (Rdt = 57 %) de pyrrole 9Gb.

9Gb : F = 222°C ; Spectre de masse (Ti : 90°C, Ts : 140°C). Masse moléculaire calculée pour C₂₄H₁₇N₃O₂ : 379,132 ; trouvée : 379,130. m/z (intensité relative) : 379 (38,9, M⁺) ; 349 (32,0) ; 322 (20,6) ; 314 (15,7) ; 198 (9,8) ; 86 (35,7) ; 84 (59,4) ; le pic de base se rencontre pour m/z = 18. IR (Nujol) ν : 2205 (C \equiv N) ; RMN ¹H (CDCl₃) δ : 3,53 (s, N-CH₃) ; 7,53 et 8,33 (AA'BB', 4H, pNO₂Ph). ¹³C (CDCl₃) δ : 34,6 (q, CH₃-N, J = 141) ; 93,8 (s, C-C \equiv N) ; 116,0 (s, C \equiv N) ; autres C entre 122,0 et 147,4.

Références

- 1 Bayer, H.O. ; Huisgen, R. ; Knorr, R. ; Schaefer, F.C. *Chem. Ber.*, **1970**, *103*, 2581-2597.
- 2 Gotthardt, H. ; Huisgen, R. *Chem. Ber.*, **1970**, *103*, 2625-2638.
- 3 a) Gotthardt, H. ; Huisgen, R. ; Bayer, H.O. *J. Amer. Chem. Soc.*, **1969**, *92*, 4340-.
b) Huisgen, R. ; Gotthardt, H. ; Bayer, H.O. ; Schaefer, F.C. *Chem. Ber*, **1970**, *103*, 2611-.
c) Hershenson, F.M. ; Pavia, M.R. *Synthesis*, **1988**, 999-1001.
d) Yebdri, O. ; Texier, F. *Heterocyclic Chem.*, **1986**, *23*, 809-812.
- 4 Yebdri, O. ; Henri-Rousseau, O. ; Texier, F. *Tetrahedron Letters*, **1983**, *24*, 369-371.
- 5 Padwa, A. ; Burgess, E.M. ; Gingrich, H.L. ; Roush, D.M. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 786-791.
- 6 Dalla Croce, P. ; La Rosa, C. *Heterocycles*, **1988**, *27*, 2825-2832.
- 7 Huisgen, R. dans "1,3 Dipolar Cycloaddition Chemistry", A. Padwa Ed., John Wiley and Sons, New York, **1984**, vol. 1, p. 1-163 et réf. citées.
- 8 a) Sustmann, R. ; Binsch, G. *Molecular Physics*, **1971**, *20*, 1-8.
b) Sustmann, R. ; Ansmann, A. ; Vahrenholt, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 8099-8105.
c) Martelli, J. ; Tonnard, F. ; Carrié, R. ; Sustmann, R. *Nouv. J. Chem.*, **1978**, *2*, 609-613.
d) Vebrel, J. ; Tonnard, F. ; Carrié, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1987**, *6*, 1056-1064.
- 9 Yebdri, O. ; Texier, F. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1983**, 195-201.
- 10 a) Mazari, M., Thèse magister Oran, Septembre 1989.
b) Texier, F. ; Mazari, M. ; Yebdri, O. ; Tonnard, F. ; Carrié, R., à paraître.
- 11 Toupet, L. ; Mazari, M. ; Texier, F. ; Carrié, R. *Acta Cryst.*, à paraître.
- 12 Texier, F. ; Marchand, E. ; Carrié, R. *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 3185-3195.
- 13 Yebdri, O. Thèse, Oran, **1984**.
- 14 Martelli, J., Thèse de Doctorat, Rennes, **1976** et réf. citées.
- 15 Padwa, A. ; Gingrich, H. ; Lim, R. *Tetrahedron Letters*, **1980**, 3419-3422.
- 16 Sustmann, R. ; Sicking, W. *Chem. Ber.*, **1987**, *120*, 1471-1480.
- 17 Houk, K.N. *Acc. Chem. Res.*, **1975**, *8*, 361-369 et réf. citées.
- 18 Toupet, L. ; Texier, F. ; Carrié, R., *Acta Cryst.*, à paraître.
- 19 Cocker, W. *J. Chem. Soc.* **1937**, 1693-1695.
- 20 Huisgen, R. ; Schmidt, Th. *Liebigs Ann. Chem.*, **1978**, 29-40.