

SYSTEMES BICYCLIQUES AZOTES. SYNTHESE PHOTOCHEMIQUE DE 1-AZABICYCLO [n.2.0] ALCANES FONCTIONNALISES.

Laila Ouazzani-Chadi, Jean-Charles Quirion, Yves Troin, Jean-Claude Gramain*

Chimie des Substances Naturelles, Université Blaise Pascal, URA 485 du CNRS, 63177 Aubière Cedex, France

(Received in Belgium 27 July 1990)

Abstract : The photocyclisation of substituted *N*-phenacyl lactams led to the functionalized highly strained 1-azabicyclo [n.2.0] alkanes ($n = 3, 4, 5$), in good yields. Their easy transformations into monocyclic compounds have been studied.

INTRODUCTION

Les composés du type azabicyclo [n.2.0] alcane **3** possèdent un squelette tendu qui rend leur synthèse difficile par les méthodes chimiques classiques^{1,2}. Ils comportent une sous structure azétidinol et une fonction lactame que l'on retrouve dans des molécules présentant une activité biologique. En effet, certains azétidinols sont actifs sur le système nerveux central^{3a,b} (antidépresseur, stimulant, etc...) et des lactames tendues sont recherchées pour une éventuelle activité antibiotique^{3c,d}. Nous avons développé une voie d'accès aux systèmes 1-azabicyclo [x.y.o]^{4,5}, basée sur la photocyclisation de céto-lactames. Les cétones, aromatiques ou aliphatiques, peuvent, après absorption d'un photon, conduire aux réactions de Norrish I et II⁶. La réaction de Norrish I, caractéristique de l'état singulet, conduit, par coupure homolytique de la liaison σ en α du groupement carbonyle, à deux radicaux qui évoluent dans le milieu. La réaction de Norrish II, qui a pour origine l'état triplet T_1 de caractère n,π^* ⁷, consiste en l'arrachement de l'atome d'hydrogène situé en γ du carbonyle dans un état de transition à six centres. Elle conduit à la formation d'un biradical 1,4 **2** qui peut soit se cycliser pour conduire à un cyclobutanol, soit se fragmenter en cétone et en oléfine.

En choisissant des groupements qui favorisent l'arrachement de l'atome d'hydrogène, on peut orienter le processus vers la réaction de Norrish II. Ainsi dans les céto-lactames de type **1** l'hydrogène situé en γ du groupe carbonyle de la cétone est également en α de l'atome d'azote de la lactame, ce qui facilite son arrachement par le carbonyle dans l'état excité par stabilisation du radical intermédiaire. Le biradical 1,4 **2**, quand il se forme, se cyclise et conduit alors à des azétidinols **3** (schéma 1) (pour une discussion concernant les conditions stéréosélectives déterminant le rapport cyclisation/fragmentation dans les systèmes tendus voir communication préliminaire⁴ et références citées). Dans le but de fonctionnaliser l'azétidinol et d'étudier la réactivité de ces composés, nous avons préparé différentes *N*-phénacyl lactames **4**, *N*-(benzoyl hydroxyméthyl) lactames **5** et *N*-(benzoyl acétoxyméthyl) lactames **6** et étudié leur réactivité photochimique.

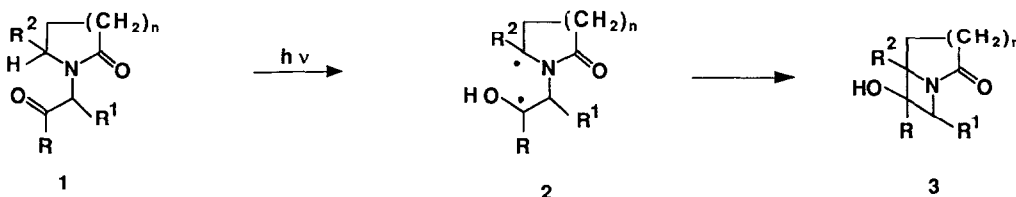


Schéma 1

RESULTATS EXPERIMENTAUX ET DISCUSSION

Préparation des céto-lactames

Les *N*-phénacyl lactames **4a-e** sont facilement préparées⁸ par action des bromocétones sur les éthers de lactime obtenus selon la méthode de Benson et Cairns⁹ (schéma 2). Les α -hydroxylactames **5a-c** ont été préparées¹⁰ par action du phénylglyoxal sur les lactames correspondantes. Le phénylglyoxal est obtenu *in situ* par oxydation du bromure de phénacyle dans le DMSO, selon les conditions décrites par Kornblum et coll.¹¹ (schéma 2). Les dérivés acétylés **6a-c** sont obtenus par acétylation des alcools correspondants (Ac₂O, pyridine) avec des rendements supérieurs à 80 %.

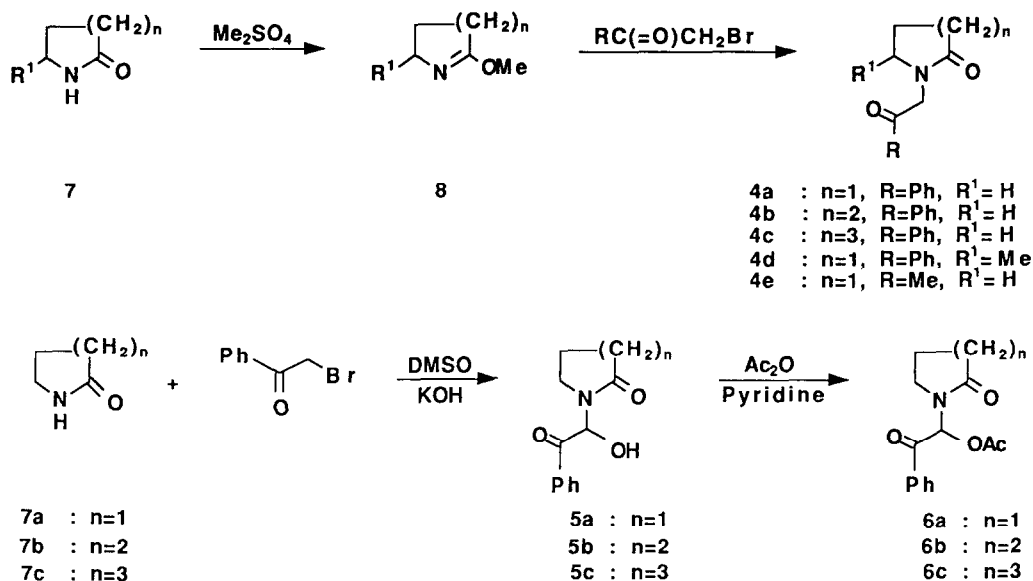


Schéma 2

Irradiation des *N*-phénacyl lactames

L'irradiation (réacteur pyrex à lampe plongeante à vapeur de mercure moyenne pression) des composés **4a-e** dans *t*-BuOH conduit à un mélange de deux diastéréoisomères **9a-e** et **10a-e** (on appelle *cis* l'isomère dans lequel R¹ et OH sont *cis*, *trans* celui dans lequel R¹ et OH sont *trans*) avec des rendements de 43 à 84 %.

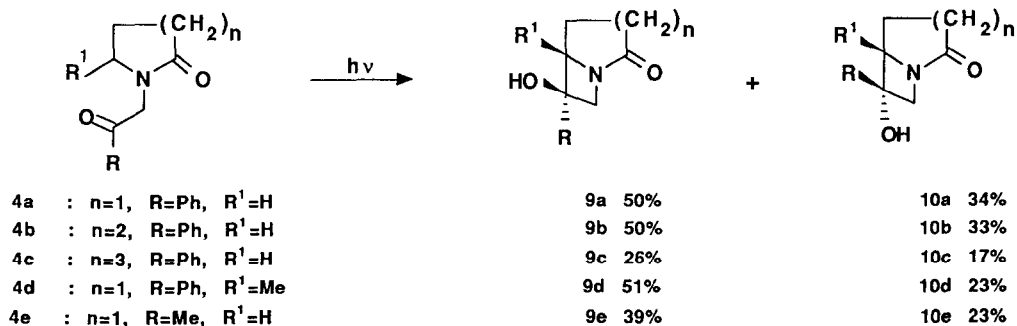


Schéma 3

L'isomère **9a** a été obtenu pur par cristallisations répétées ; les isomères **9c**, **10c** et **9d**, **10d** ont été séparés par chromatographie sur colonne. Les autres isomères n'ont pu être séparés.

La stéréochimie relative des deux isomères issus de la photocyclisation a été établie par la mesure, en RMN de ^1H , de l'effet de solvant $\Delta_{\text{C}_5\text{H}_5\text{N}}^{\text{CDCl}_3}$ induit par le groupe hydroxyle sur l'atome d'hydrogène porté par le carbone de jonction de cycle¹² ou sur le groupe méthyle angulaire dans le cas de **9d** et **10d** (tableau 1). Dans le cas des alcools, c'est en effet pour le couple chloroforme-pyridine que les effets de solvant sont les plus importants. Ils sont en général négatifs et leur valeur absolue est d'autant plus grande que le groupe hydroxyle est proche du noyau observé. L'isomère dont l'effet de solvant sera le plus élevé sera donc l'isomère *cis*.

Pour les isomères **9c** et **10c**, les valeurs de l'effet de solvant $\Delta_{\text{C}_5\text{H}_5\text{N}}^{\text{CDCl}_3}$ mesurées sur l'atome d'hydrogène de jonction de cycle sont égales respectivement à -55,8 Hz et -22,3 Hz ; **9c** est donc l'isomère *cis*, **10c** l'isomère *trans*. Pour le composé **9a**, $\Delta_{\text{C}_5\text{H}_5\text{N}}^{\text{CDCl}_3}$ est de -58,1 Hz. En comparant cette valeur à celles déterminées pour les isomères **9c** et **10c**, nous avons attribué à **9a** la structure *cis*.

Ces résultats sont homogènes pour toute la série de nos composés. Ils ont, en outre, été confirmés dans le cas particulier de **9a**, par la détermination de sa structure moléculaire par diffraction de rayons X¹³.

Tableau 1 : Déplacements chimiques (δ) et effets de solvant (Δ) de l'hydrogène tertiaire de jonction de cycles (composés **9a**, **9c** et **10c**) ou du méthyle angulaire (composés **9d**, **10d**), en Hz et en ppm.

Produits	δ_{CDCl_3} (CH ₃)		$\delta_{\text{C}_5\text{H}_5\text{N}}$ (CH ₃)		$\Delta_{\text{C}_5\text{H}_5\text{N}}^{\text{CDCl}_3}$	
	Hz (60 MHz)	ppm	Hz (60 MHz)	ppm	Hz (60 MHz)	ppm
9d	98,2	1,64	108,0	1,80	-9,8	-0,16
10d	65,2	1,09	69,7	1,16	-4,5	-0,07
Produits	δ_{CDCl_3} (II)		$\delta_{\text{C}_5\text{H}_5\text{N}}$ (II)		$\Delta_{\text{C}_5\text{H}_5\text{N}}^{\text{CDCl}_3}$	
	Hz (250 MHz)	ppm	Hz (250 MHz)	ppm	Hz (250 MHz)	ppm
9a	1170,3	4,68	1228,4	4,91	-58,1	-0,23
9c	1091,7	4,37	1147,5	4,59	-55,8	-0,22
10c	1081,5	4,33	1103,8	4,42	-22,3	-0,09

La structure bicyclique de ces produits a été confirmée par RMN de ^1H . En effet, dans tous les couples d'isomères obtenus, le signal correspondant au groupe méthylène en α de l'atome d'azote dans le cycle azétidine apparaît sous forme d'un spectre AB, visible à 60 MHz. La constante de couplage 2J , comprise entre 10 et 11 Hz, est caractéristique d'un cycle à quatre chaînons¹⁴. En outre, le spectre de RMN de ^1H , entièrement interprété à 250 MHz dans le cas de l'isomère **9a**, permet de déterminer les différentes constantes de couplage (figure 1).

En particulier, les valeurs de 2,2 et 10,7 Hz des constantes de couplage 3J *trans* entre les hydrogènes portés par les carbones 3 et 4 correspondent à des angles dièdres voisins de 90° et 150°¹⁵ ; elles indiquent, en solution, une torsion du cycle de la pyrrolidin-2-one, torsion résultant de sa jonction avec un cycle à quatre chaînons par l'intermédiaire de l'hétéroatome sp^2 .

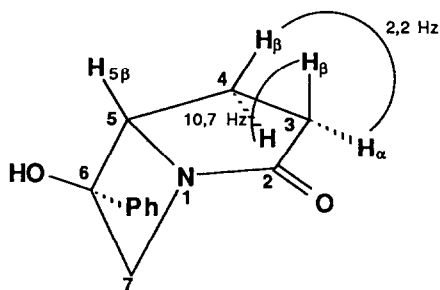


Figure 1

En revanche, l'étude par RX¹³ du même isomère **9a** montre qu'à l'état cristallin, le cycle lactame est pratiquement plan. Il n'en est pas de même pour la partie azétidine de la molécule qui joue le rôle de charnière. L'importante tension due à la fusion des deux cycles entraîne une déformation de l'atome d'azote du groupe amide qui est alors fortement pyramidal.

Dans tous les cas, l'isomère le plus abondant est l'isomère *cis*, bien qu'étant le plus encombré. Cette tendance a déjà été observée par d'autres auteurs¹⁶ sans que des explications précises soient apportées. Cependant, Muzart et Pete^{16a} justifient la formation préférentielle du cyclobutanol le plus encombré par la compétition entre vitesse de cyclisation et vitesse de libre rotation autour de la liaison β et par les contraintes qui se développent lors de la réhybridation sp³ des sites radicalaires sp².

N-(benzoyl hydroxyméthyl) lactames

Dans le but de fonctionnaliser le cycle azétidinol, des essais de photocyclisation ont été réalisés sur les dérivés **5a**, **5b** et **5c**. Quel que soit le solvant utilisé (*t*-BuOH, acétonitrile, benzène) on isole essentiellement les composés *N*-formylés résultant d'une coupure de type Norrish I (schéma 4). Cette coupure conduit à une paire de radicaux et est suivie d'un transfert d'hydrogène dans la cage de solvant comme l'ont montré Ryang et Sakurai¹⁷ dans le cas des α-hydroxycétones. L'absence de dimères confirme bien que les radicaux ne diffusent pas hors de la cage de solvant initiale.

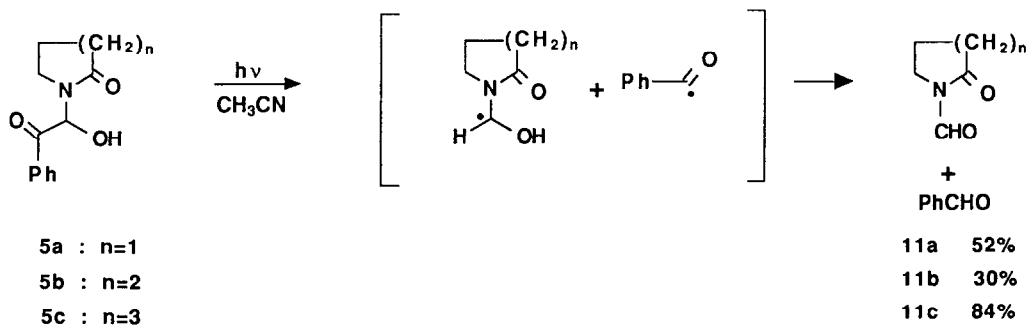


Schéma 4

Dans le cas de la *N*-(benzoyl hydroxyméthyl) pyrrolidin-2-one **5a** on isole également le produit **12a** (un seul des deux diastéréoisomères possibles) avec un rendement qui varie de 11 % à 40 % selon le solvant utilisé (*t*-BuOH, acétonitrile, benzène) (schéma 5). La structure de ce composé **12a** a été déterminée par spectro-

métrie IR et par RMN de ^1H et du ^{13}C . En RMN du ^{13}C on note la présence de deux carbones tertiaires à 60,3 et 77,3 ppm et de deux carbones secondaires à 23,3 et 30,1 ppm pour la partie aliphatique. En RMN de ^1H on observe deux signaux, échangeables à l'eau lourde, à 5,60 et 7,80 ppm correspondant aux protons de l'hydroxyle et de la lactame, ainsi que deux autres signaux à 3,75 et 4,45 ppm, attribués aux protons H-5 et H-6. La stéréochimie de **12a** indiquée sur le schéma 5 est établie par comparaison avec les données de la littérature¹⁸ où sont décrits les deux diastéréoisomères. La constante de couplage entre les hydrogènes en 5 et 6, $^3J = 7,5$ Hz définit sans ambiguïté la stéréochimie relative *thréo* ($J = 3,8$ Hz) ou *érythro* ($J = 7,6$ Hz) des deux carbones C-5 et C-6. Une confirmation a été récemment apportée par diffraction de rayons X sur le dibenzoate de la 2-[*p*-bromophényl hydroxyméthyl] pyrrolidine *thréo*¹⁹.

Nous proposons le mécanisme de formation suivant : une réaction initiale de Norrish II de la cétone **5a** conduit au biradical **13a** qui se cyclise en **14a**. Ce composé intermédiaire, non isolé, possède une structure d'hémiaminal qui s'ouvre d'autant plus facilement que le cycle est tendu²⁰ pour donner l'hydroxyaldéhyde **15a**. Il s'agit d'un aldéhyde β - γ insaturé qui se décarbonyle photochimiquement pour donner **12a** (schéma 5).

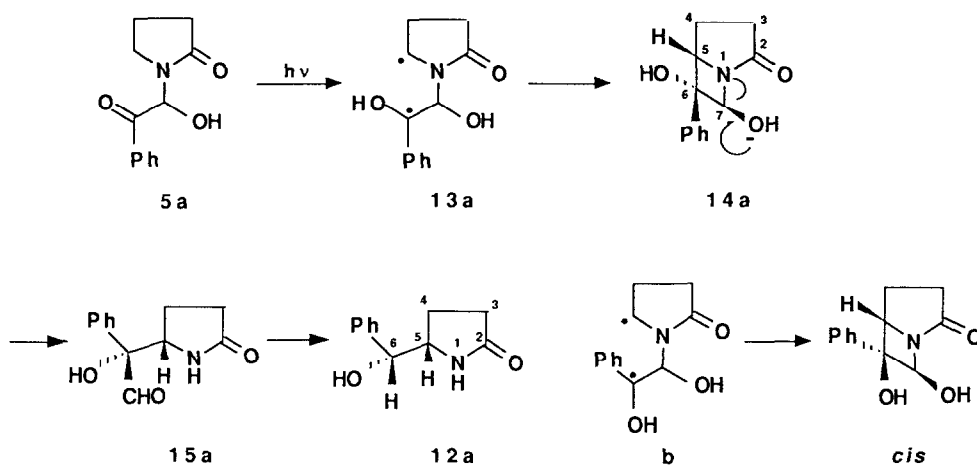


Schéma 5

La stéréochimie de **12a** étant connue, on en déduit celle de **15a** puisque Schaffner et coll. ont montré sans ambiguïté²¹ que la décarbonylation de ces aldéhydes s'effectue dans la cage de solvant avec transfert de l'hydrogène aldéhydique et rétention de configuration. On remonte ainsi à la stéréochimie du composé bicyclique **14a** dont la jonction de cycle est *trans*. Cette diastéréosélectivité remarquable s'observe aussi dans le cas des composés **6a** (**5a** acétylé), **6b** et à un moindre degré **6c** comme on l'indique plus loin. Il semblerait que la présence d'un substituant OH ou OAc sur la chaîne portée par l'azote gêne la rotation du radical phényl carbinyl. On remarque en effet que le composé bicyclique *trans* résulte de la cyclisation du conformère **13a** qui conserve pratiquement la géométrie de l'état de transition dans l'arrachement d'hydrogène, alors que le composé bicyclique *cis* résulte de la cyclisation du conformère **b** (schéma 5).

N-(benzoyl acétoxyméthyl) lactames

Pour éviter la coupure de type Norrish I que l'on observe lors de l'irradiation des *N*-(benzoyl hydroxyméthyl) lactames, nous avons acétylé la fonction alcool des composés **5**. On supprime ainsi l'hydrogène

transféré dans la cage de solvant (schéma 4). On peut alors espérer défavoriser la coupure de Norrish I au profit de l'arrachement d'hydrogène en γ (Norrish II). Effectivement, la réaction photochimique des produits acétylés est extrêmement rapide et complète en une heure (schéma 6). On observe la formation quantitative de produits résultant de la réaction de Norrish II.

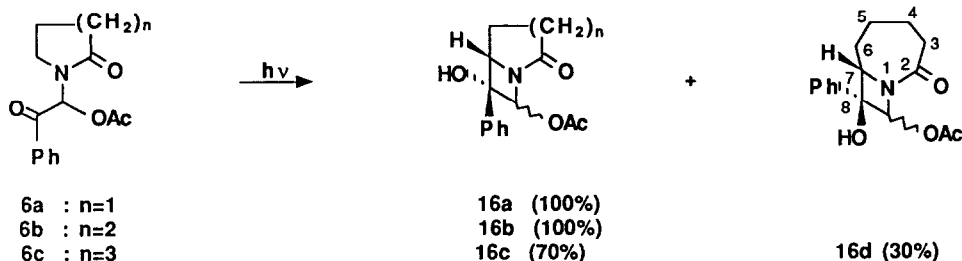


Schéma 6

Les produits obtenus sont peu stables. Ils se décomposent en quelques heures, même à une température de -20°C . Ce manque de stabilité est probablement une conséquence des tensions importantes existant dans ces systèmes bicycliques fortement substitués. Nous n'avons pu obtenir les caractéristiques microanalytiques de ces composés, mais nous avons néanmoins déterminé leur structure à partir des spectres IR et de RMN de ^1H et du ^{13}C . De plus, cette réaction montre une exceptionnelle stéréosélectivité : dans le cas des cycles à cinq et six chaînons on obtient un produit unique avec un rendement quantitatif, alors que quatre diastéréoisomères sont théoriquement possibles.

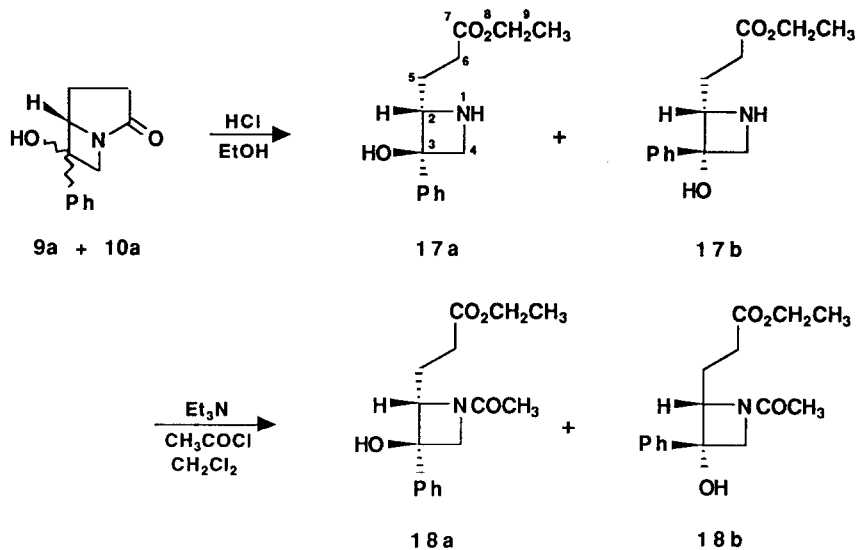
Par analogie avec la cyclisation de **5a**, qui conduit finalement à l'alcool **12a** de stéréochimie connue, ce qui permet d'établir la stéréochimie *trans* du composé bicyclique **14a**, on attribue cette même stéréochimie *trans* aux composés acétylés **16a**, **16b** et **16c**. En revanche la stéréochimie du groupe acétoxy n'a pas pu être déterminée. Les transformations ultérieures des composés **16** en hydroxyaldéhydes permettent de conclure que **16c** et **16d** sont épimères au niveau de l'alcool tertiaire puisqu'ils conduisent à deux hydroxyaldéhydes **20c** et **20d** différents. **16d** est donc un composé bicyclique de la série *cis*.

Les spectres du ^{13}C de ces différents produits, ceux des produits ne possédant pas de groupe acétoxy et ceux des produits de départ ont été entièrement interprétés par les méthodes habituelles (off resonance et comparaison dans les différentes séries) et sont décrits dans la partie expérimentale.

Transformations chimiques des produits de cyclisation

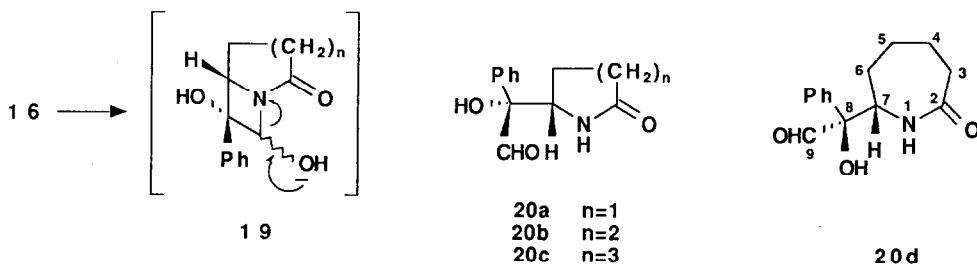
1 - Hydrolyse acide des produits **9a** et **10a**

L'ouverture du cycle lactame de ces composés doit conduire à des azétidinols porteurs d'une chaîne latérale fonctionnalisée et présentant un intérêt synthétique dans une série riche en composés à activité biologique^{3a,b}. Effectivement l'ouverture du cycle lactame d'un mélange de **9a** et **10a** par l'acide chlorhydrique dans l'éthanol fournit les composés résultant de l'hydrolyse de la liaison amide suivie de l'estérification de la fonction acide libérée. Cette hydrolyse est rendue extrêmement facile par la tension existant dans le système bicyclique initial. Les azétidinols **17a** et **17b** n'ont pas pu être séparés et ont été caractérisés par leurs données spectroscopiques. Ils sont de plus peu stables. Par contre les *N*-acétyl azétidines **18a** et **18b** obtenus à partir de **17a** et **17b** par la méthode de Truitt et coll.²² sont stables et ont pu être séparés par chromatographie sur colonne.



2 - Hydrolyse basique des produits 16a, 16b, 16c et 16d

Ces produits, qui possèdent un squelette très tendu, sont peu stables. Ils se dégradent rapidement en un mélange complexe. Dans le but d'obtenir des produits stables nous avons réalisé l'ouverture du cycle azétidine. L'hydrolyse dans des conditions douces (K_2CO_3 , MeOH- H_2O) des acétates bicycliques **16a**, **16b**, **16c** et **16d** conduit aux hémiaminals **19** qui donnent naissance par ouverture aux hydroxyaldéhydes correspondants **20** (schéma 8). Cette réaction apporte une confirmation au mécanisme de réarrangement de **14a** (schéma 5).



Les produits obtenus possèdent en IR une bande à 1730 cm^{-1} caractéristique d'une fonction aldéhyde ; en RMN de ^1H le signal correspondant au méthyle du groupement acétoxy a disparu ; il y a apparition d'un signal de proton aldéhydique. La présence en RMN du ^{13}C d'un signal vers 200 ppm, correspondant au carbone du carbonyle d'un aldéhyde permet de confirmer leur structure. L'hydrolyse de chacun des composés **16a** et **16b** conduit à un produit unique (**20a** et **20b** respectivement) dont la stéréochimie est indiquée sur le schéma 8 et correspond à celle du produit de départ. L'hydrolyse de chacun des diastéréoisomères **16c** et **16d** conduit aux diastéréoisomères **20c** et **20d**. Comme lors de l'ouverture, il y a disparition du carbone asymétrique C-9 portant l'acétate, qui devient sp^2 dans l'aldéhyde, **20c** et **20d** différant par la stéréochimie relative des carbones C-7 et

C-8. On en déduit que **16c** et **16d** sont des isomères *cis* et *trans* mais il n'est pas possible d'établir la stéréochimie du groupe acétoxy dans ces composés.

CONCLUSION

Au cours de ce travail nous avons préparé par voie photochimique, avec de bons rendements et une stéréosélectivité remarquable, des séries de composés tendus du type 1-azabicyclo [n.2.0] alcanes diversement fonctionnalisés. Ces composés présentent une analogie de squelette avec de nombreux alcaloïdes à activité biologique qui sont leurs homologues et qui possèdent un squelette pyrrolizidinique, indolizidinique ou quinolizidinique (alcaloïdes du Seneçon, pumiliotoxines A et B, alcaloïdes du lupin, etc...). D'autre part, la forte tension dont ils sont le siège leur confère une réactivité particulière et rend extrêmement facile l'hydrolyse du cycle lactame. On accède ainsi à des azétidinols substitués par une chaîne latérale fonctionnalisée et donc susceptibles d'applications synthétiques ultérieures.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris au microscope à platine chauffante Reichert. Les spectres IR ont été obtenus sur un spectromètre Perkin-Elmer 377. Les spectres de RMN ont été enregistrés dans CDCl₃ sauf indication contraire sur les appareils Jeol C60H, Perkin-Elmer R-24 et Jeol FX 60 du Centre Régional de Mesures Physiques sous la responsabilité de M. D. Bessière que nous remercions. Les déplacements chimiques sont donnés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthyl silane pris comme référence interne. Le rapport des isomères *cis/trans* a été déterminé par RMN du ¹³C sur le mélange brut par découplage en temps partagé sans effet Overhauser (gated II sans NOE) sur Jeol FX 60. Les analyses élémentaires ont été faites par le Service Central de Microanalyse du CNRS de Lyon. Les irradiations ont été réalisées sous atmosphère d'azote dans des réacteurs en pyrex (capacité 70 ou 200 ml), équipés d'une lampe à vapeur de mercure moyenne pression donnant des raies principales à 313 et 366 nm. Les solutions ont été maintenues à température constante (30°C pour les réactions faites dans *t*-BuOH et 20°C pour les réactions faites dans l'acétonitrile. La concentration en substrat est telle que toute la lumière est absorbée pendant la durée de l'irradiation. Les chromatographies ont été effectuées sur colonne de gel de silice 60 Merck en utilisant une pompe basse pression Duramat. Tous les réactifs ont été distillés avant utilisation.

Remarque sur le spectre IR des lactames : Les fréquences des bandes d'absorption des lactames, en IR ne suivent pas les règles auxquelles obéissent habituellement les ν_{C=O} des cétones, lorsque la taille du cycle varie. De plus, elles dépendent de façon peu prévisible de la substitution de l'azote (N-H ou N-CH₃). On donne ci-après la fréquence en cm⁻¹ des bandes d'absorption des lactames les plus courantes, enregistrée en solution diluée dans CCl₄ : pyrrolidin-2-one 1675, *N*-méthyl pyrrolidin-2-one 1700, pipéridin-2-one 1670, *N*-méthyl pipéridin-2-one 1640, caprolactame 1660, *N*-méthyl caprolactame 1640..

***N*-(benzoyl hydroxyméthyl) pyrrolidin-2-one 5a** : Elle a été préparée par la méthode décrite par Isele et Luttringhaus¹⁰. On ajoute 3,36 g (0,06 mole) de potasse à une solution de 4,24 g (0,05 mole) de pyrrolidin-2-one dans 30 ml de DMSO et agite jusqu'à dissolution totale de la potasse. On ajoute alors goutte à goutte 11,94 g (0,06 mole) de bromure de phénacyle dans 10 ml de DMSO et chauffe à 70°C, pendant 24 heures. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans l'eau et la phase aqueuse est extraite au chlorure de méthylène (3 x 50 ml). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, le solvant est évaporé. Une chromatographie (éluant AcOEt 8 - hexane 2) sur colonne de gel de silice de l'huile résiduelle conduit à 6,5 g de **5a** (Rdt = 50 %), F = 124-125°C (AcOEt) ; IR (CCl₄) ν_{cm-1} 1690 (N-C=O), 1705 (Ph-C=O), 3470 (OH lié) ; RMN de ¹H 2,20 (4H, m, C₃-H, C₄-H), 2,95 (1H, m, C₅-H), 3,50 (1H, m, C₅-H), 4,85 (1H, d, OH échangeable avec D₂O), 6,75 (1H, d, C₆-H), 7,85 (5H, m, protons aromatiques) ; RMN du ¹³C 196,3 (C-7), 175,7 (C-2), 73,4 (C-6), 41,4 (C-5), 31,0 (C-3), 17,8 (C-4) ; Analyse calc. pour C₁₂H₁₃NO₃ : C, 65,74 ; H, 5,98 ; N, 6,39 ; Tr. C, 65,83 ; H, 5,97 ; N, 6,55.

***N*-(benzoyl hydroxyméthyl) pipéridin-2-one 5b** : Elle a été préparée par la méthode décrite précédemment. On obtient après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt - hexane 3/2) 1,05 g de **5b** (Rdt = 30 %), au départ de 1,50 g (0,015 mole) de pipéridin-2-one et de 2,98 g (0,015 mole) de bromure de phénacyle ; IR (CCl₄) ν_{cm-1} 1690 (N-C=O), 1700 (Ph-C=O), 3450 (OH lié) ; RMN de ¹H 1,74 (4H, m, C₄-H, C₅-H), 2,45 (2H, m, C₃-H), 2,93 (1H, m, C₆-H), 3,45 (1H, m, C₆-H), 4,95 (1H, d, OH échangeable avec D₂O), 7,05 (1H, s, C₇-H), 7,80 (5H, m, protons aromatiques) ; RMN du ¹³C 196,7 (C-8), 170,3 (C-2), 75,0 (C-7), 42,0 (C-6), 32,4 (C-3), 22,7 (C-5), 20,7 (C-4) ; Analyse calc. pour C₁₃H₁₅NO₃ : C, 66,93 ; H, 6,48 ; N, 6,01 ; Tr. C, 66,82 ; H, 6,37 ; N, 5,98

***N*-(benzoyl hydroxyméthyl) caprolactame 5c** : Le phénylglyoxal est, dans ce cas, obtenu par la méthode décrite par Kornblum¹¹. Une solution de 3,0 g (0,015 mole) de bromure de phénacyle dans 25 ml de DMSO anhydre est agitée sous azote

pendant 9 heures. On ajoute alors 1,70 g (0,015 mole) de ϵ -caprolactame ; le mélange est laissé à température ambiante sous agitation pendant 38 heures. Le brut réactionnel est versé dans l'eau, la phase aqueuse est extraite à l'éther éthylique (3 x 25 ml). La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , le solvant est évaporé. Une chromatographie du résidu sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt - hexane 3/2) conduit à 1,58 g de **5c** (Rdt = 43 %), F = 110-111°C (AcOEt) ; IR (CCl_4) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ 1660 (N-C=O), 1680 (Ph-C=O), 3460 (OH) ; RMN de ^1H 1,60 (6H, m, C₄-H, C₅-H, C₆-H), 2,60 (2H, m, C₃-H), 3,15 (2H, m, C₇-H), 4,85 (1H, d, OH échangeable avec D₂O), 7,07 (1H, s, C₈-H), 7,80 (5H, m, protons aromatiques) ; RMN du ^{13}C 197,3 (C-9), 175,9 (C-2), 74,9 (C-8), 43,4 (C-7), 37,3 (C-3), 29,8 (C-6), 28,7 (C-4), 22,9 (C-5) ; Analyse calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: C, 67,99 ; H, 6,93 ; N, 5,66 ; Tr. C, 67,34 ; H, 6,71 ; N, 6,07.

N-(benzoyl acétoxyméthyl) pyrrolidin-2-one 6a : Une solution de 2,1 g (0,01 mole) de *N*-(benzoyl hydroxyméthyl) pyrrolidin-2-one **5a** dans 25 ml de pyridine est refroidie à 0°C. On ajoute lentement 1,6 g (0,015 mole) d'anhydride acétique et agite sous argon pendant 6 heures. On concentre sous vide, reprend à l'eau et extrait à l'éther. Après séchage sur MgSO_4 et évaporation du solvant on recueille 2,5 g de produit brut que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice. Le mélange hexane - AcOEt (1/1) élue 2,1 g de produit pur (Rdt = 81 %), F = 104-105°C (AcOEt) ; IR (CCl_4) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ 1760 (C=O acétate), 1710 (C=O arylcétone et lactame) ; RMN de ^1H 2,1 (3H, s, CH₃), 2,6-1,5 (4H, m, C₃-H, C₄-H), 2,9-3,8 (2H, m, C₅-H), 7,2-8,2 (6H, m, 5H aromatiques et C₆-H) ; RMN du ^{13}C 190,3 (C-7), 175,4 (C-2), 169,5 (C=O acétate), 75,5 (C-6), 43,1 (C-5), 30,5 (C-3), 20,5 (Me), 18,1 (C-4) ; Analyse calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4$: C, 64,36 ; H, 5,79 ; N, 5,36, Tr. C, 64,05 ; H, 5,75 ; N, 5,20.

N-(benzoyl acétoxyméthyl) pipéridin-2-one 6b : L'acétylation de 2,33 g d'alcool (0,01 mole) par 1,6 g d'anhydride acétique (0,015 mole) fournit après purification 2,42 g de **6b** (Rdt = 82 %), F = 98-100°C (AcOEt) ; IR (CCl_4) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ 1755 ; (C=O acétate), 1710 (Ph-C=O) et 1670 (N-C=O) ; RMN de ^1H 1,6 (4H, m, C₄-H et C₅-H), 2,1 (3H, s, Me), 2,4 (2H, m, C₃-H), 3,1 (1H, m, C₆-H), 3,4 (1H, m, C₆-H), 7,3-8,2 (6H, m, 5H aromatiques et C₇-H) ; RMN du ^{13}C 191,1 (C-8), 170,2 (C-2), 169,5 (C=O acétate), 77,5 (C-7), 43,9 (C-6), 32,4 (C-3), 22,5 (C-5), 20,5 (C-4 et Me) ; Analyse calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: C, 65,44 ; H, 6,22 ; N, 5,09 ; Tr. C, 65,38 ; H, 6,11 ; N, 5,14.

N-(benzoyl acétoxyméthyl) caprolactame 6c : L'acétylation de 2,47 g d'alcool (0,01 mole) dans 20 ml de pyridine, par 1,6g d'anhydride acétique (0,015 mole) conduit après purification à 2,48 g de produit **6c**, (Rdt = 86 %), F = 89-90°C (AcOEt) ; IR (CCl_4) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ 1755 ; (C=O acétate), 1705 (Ph-C=O) et 1670 (N-C=O) ; RMN de ^1H 8,2-7,4 (6H, m, 5H aromatiques et C₈-H), 3,3 (2H, m, C₇-H), 2,55 (2H, m, C₃-H), 2,1 (3H, s, Me), 1,6 (6H, m, C₄-H, C₅-H et C₆-H) ; RMN du ^{13}C 191,5 (C-9), 175,9 (C-2), 169,6 (C=O acétate), 77,9 (C-8), 48,8 (C-7), 37,0 (C-3), 29,6 (C-6), 28,6 (C-4), 22,9 (C-5), 20,6 (Me) ; Analyse calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: C, 66,42 ; H, 6,62 ; N, 4,84 ; Tr. C, 66,66 ; H, 6,46 ; N, 4,86.

2-Oxo-6-hydroxy-6-phényl-1-azabicyclo [3.2.0] heptanes 9a et 10a : On dissout 1 g de *N*-phénacyl pyrrolidin-2-one **4a** dans 70 ml de *t*-BuOH. La solution est irradiée jusqu'à disparition totale du produit de départ. Le solvant est évaporé et le résidu repris par CH_2Cl_2 . On isole par précipitation 120 mg du produit **9a**, F = 162-163°C (AcOEt). Après évaporation de CH_2Cl_2 , on obtient 720 mg du mélange des produits **9a** et **10a** dont la séparation par chromatographie sur colonne n'a pu être effectuée. Le rendement global de la réaction est de 84 %. Le rapport des deux isomères, déterminé par RMN du ^{13}C est de 60/40. IR (CCl_4) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ 1710 (lactame *N*-substituée à 5 chaînons), 3600 (OH) ; **9a + 10a** : RMN de ^1H 2,30 (4H, m, C₃-H, C₄-H), 4,15 (1H, d, C₇-H_A), 4,15 (1H, s, OH échangeable avec D₂O), 4,50 (1H, d, C₇-H_B), 4,55 (1H, q, C₅-H), 7,40 (5H, s, protons aromatiques) ; **9a** : RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) 1,34 (1H, m, C₄-H_α), 1,90 (1H, m, C₃-H_α), 1,98 (1H, m, C₄-H_β), 2,47 (1H, m, C₃-H_β), 4,12 (1H, d, C₇-H_α), 4,54 (1H, d, C₇-H_β), 4,68 (1H, q, C₅-H_β) ; $2\text{JH}_{3\alpha}\text{-H}_{3\beta} = 16,9$ Hz ; $2\text{JH}_{4\alpha}\text{-H}_{4\beta} = 13,6$; $2\text{JH}_{7\alpha}\text{-H}_{7\beta} = 10,7$; $3\text{J}_{\text{cis}} : 3\text{J}_{3\alpha}\text{-H}_{4\alpha} = 10,7$; $3\text{J}_{\text{H}_{3\beta}\text{-H}_{4\beta}} = 10,7$; $3\text{J}_{\text{H}_{4\beta}\text{-H}_{5\beta}} = 8,1$; $3\text{J}_{\text{trans}} : 3\text{J}_{\text{H}_{3\alpha}\text{-H}_{4\beta}} = 2,2$; $3\text{J}_{\text{H}_{3\beta}\text{-H}_{4\alpha}} = 10,7$; $3\text{J}_{\text{H}_{4\alpha}\text{-H}_{5\beta}} = 6,3$; **9a** : RMN de ^1H (C₅H₅N, 250 MHz) 41,42 (1H, m, C₄-H_α), 1,86 (1H, m, C₄-H_β), 1,90 (1H, m, C₃-H_α), 2,49 (1H, m, C₃-H_β), 4,39 (1H, d, C₇-H_α), 4,81 (1H, d, C₇-H_β), 4,91 (1H, q, C₅-H_β) ; RMN du ^{13}C : isomère *cis* **9a** 183,9 (C-2), 81,7 (C-6), 74,8 (C-5), 61,9 (C-7), 31,7 (C-3), 23,3 (C-4) ; isomère *trans* **10a** 186,5 (C-2), 80,1 (C-6), 72,7 (C-5), 64,8 (C-7), 31,9 (C-3), 20,0 (C-4). Analyse calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: C, 70,91 ; H, 6,45 ; N, 6,89 ; Tr. C, 70,72 ; H, 6,39 ; N, 6,82.

2-Oxo-7-hydroxy-7-phényl-1-azabicyclo [4.2.0] octanes 9b et 10b : On dissout 1 g de *N*-phénacyl pipéridin-2-one **4b** dans 70 ml de *t*-BuOH. La solution est irradiée jusqu'à disparition totale du produit de départ (27 heures). Après évaporation du solvant et chromatographie du résidu (éluant AcOEt), on isole 830 mg du mélange des deux isomères **9b** et **10b**. (Rdt global = 83 %). Le rapport *cis/trans* (60/40) est déterminé par RMN du ^{13}C . IR (CCl_4) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ 1640 (lactame *N*-substituée à 6 chaînons), 3220 (OH lié) ; RMN de ^1H 1,70 (4H, m, C₅-H, C₄-H), 2,15 (2H, m, C₃-H), 4,45 (2H, q, C₈-H), 4,45 (1H, q, C₆-H), 5,72 (1H, m, OH, échangeable avec D₂O), 7,38 (5H, s, protons aromatiques) ; RMN du ^{13}C : isomère *cis* **9b** 170,5 (C-2), 77,7 (C-7), 75,7 (C-6), 62,2 (C-8), 30,9 (C-3), 23,9 (C-5), 20,5 (C-4) ; isomère *trans* **10b** 172,3 (C-2), 77,1 (C-7), 74,6 (C-6), 63,9 (C-8), 30,9 (C-3), 23,9 (C-5), 21,1 (C-4).

2-Oxo-8-hydroxy-8-phényl-1-azabicyclo [5.2.0] nonanes 9c et 10c : On dissout 930 mg de *N*-phénacyl caprolactame **4c** dans 70 ml de *t*-BuOH. La solution est irradiée jusqu'à disparition du produit de départ (47 heures). Après évaporation du solvant et chromatographie du brut réactionnel on isole 400 mg du mélange des deux isomères **9c** et **10c**. (Rdt = 43 %) (240 mg de **9c** et 160

mg de **10c**). Isomère *cis* **9c** : F = 153-154°C (AcOEt) ; IR (CCl₄) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ 1630 (lactame *N*-substituée à 7 chaînons), 3320 (OH lié) ; RMN de ¹H 1,53 (6H, m, C₄-H, C₅-H, C₆-H), 2,40 (2H, m, C₃-H), 4,30 (1H, m, OH, échangeable avec D₂O), 4,34 (2H, q, C₉-H), 4,34 (1H, q, C₇-H), 7,50 (5H, s, protons aromatiques) ; RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz) 2,30 (1H, m, C₃-H_α), 2,46 (1H, m, C₃-H_β), 4,04 (1H, d, C₉-H_α), 4,52 (1H, d, C₉-H_β), 4,37 (1H, q, C₇-H_β) ; RMN de ¹H (C₅H₅N, 250 MHz), 2,32 (1H, m, C₃-H_α), 2,59 (1H, m, C₃-H_β), 4,40 (1H, d, C₉-H_α), 4,59 (1H, d, C₇-H_β), 4,75 (1H, d, C₉-H_β) ; RMN du ¹³C 176,2 (C-2), 75,2 (C-8), 73,9 (C-7), 58,9 (C-9), 37,5 (C-3), 31,0 (C-6), 28,5 (C-5), 23,4 (C-4). Analyse calc. pour C₁₄H₁₇NO₂ : C, 72,70 ; H, 7,41 ; N, 6,06. Tr. C, 71,92 ; H, 7,17 ; N, 6,27. Isomère *trans* **10c**, F = 148-150°C ; IR (CCl₄) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ 1630 (lactame *N*-substituée à 7 chaînons), 3320 (OH lié) ; RMN de ¹H 2,00 (6H, m, C₄-H, C₅-H, C₆-H), 2,38 (2H, m, C₃-H), 4,10 (1H, m, OH, échangeable avec D₂O), 4,30 (2H, q, C₉-H), 4,30 (1H, q, C₇-H), 7,50 (5H, s, protons aromatiques) ; RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz) 2,30 (1H, m, C₃-H_α), 2,48 (1H, m, C₃-H_β), 4,10 (1H, d, C₉-H_α), 4,33 (1H, d, C₉-H_β), 4,33 (1H, q, C₇-H_β) ; RMN de ¹H (C₅H₅N, 250 MHz), 2,40 (1H, m, C₃-H_α), 2,63 (1H, m, C₃-H_β), 4,46 (1H, d, C₉-H_α), 4,54 (1H, d, C₉-H_β), 4,42 (1H, d, C₇-H_β) ; RMN du ¹³C 175,7 (C-2), 74,5 (C-8), 72,3 (C-7), 60,8 (C-9), 37,6 (C-3), 28,6 (C-6), 28,6 (C-5), 23,4 (C-4). Analyse calc. pour C₁₄H₁₇NO₂ : C, 72,70 ; H, 7,41 ; N, 6,06. Tr. C, 71,95 ; H, 7,15 ; N, 5,97.

2-Oxo-5-méthyl-6-hydroxy-6-phényl-1-azabicyclo [3.2.0] heptanes 9d et 10d : On dissout 530 mg de *N*-phénacyl 5-méthyl pyrrolidin-2-one **4d** dans 70 ml de *t*-BuOH. La solution est irradiée jusqu'à disparition totale du produit de départ. Après évaporation du solvant et chromatographie du résidu (éluant : AcOEt), on isole 270 mg de l'isomère *cis* **9d**, (Rdt = 51%), F = 124-125°C (AcOEt) et 120 mg de l'isomère *trans* **10d** (Rdt = 23 %), F = 100-102°C (AcOEt). Le rendement global de la réaction est de 74 %, le rapport *cis/trans* de 70/30. Isomère *cis* **9d** : IR (CCl₄) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ 1710 (lactame *N*-substituée à 5 chaînons), 3600 (OH libre), 3400 (OH lié) ; RMN de ¹H (CDCl₃) 1,62 (3H, s, C₉-H), 1,62 (4H, m, C₄-H, C₃-H), 3,75 (1H, s, OH, échangeable avec D₂O), 4,30 (2H, q, C₇-H), 7,32 (5H, s, protons aromatiques) ; RMN de ¹H (C₅H₅N) 1,70 (4H, m, C₄-H), 1,83 (3H, s, C₉-H), 4,75 (2H, q, C₇-H) ; RMN du ¹³C 183,9 (C-2), 81,9 (C-6), 77,9 (C-5), 59,8 (C-7), 31,9 (C-3), 31,3 (C-9), 21,6 (C-4). Analyse calc. pour C₁₃H₁₅NO₂ : C, 71,86 ; H, 6,96 ; N, 6,45. Tr. C, 71,75 ; H, 6,81 ; N, 6,27 ; Isomère *trans* **10d** : IR (CCl₄) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ 1710 (lactame *N*-substituée à 5 chaînons), 3600 (OH libre), 3400 (OH lié) ; RMN de ¹H (CDCl₃) 1,10 (3H, s, C₉-H), 2,65 (4H, m, C₄-H, C₃-H), 3,10 (1H, s, OH, échangeable avec D₂O), 4,25 (2H, q, C₇-H), 7,32 (5H, s, protons aromatiques) ; RMN de ¹H (C₅H₅N) 1,16 (3H, s, C₉-H), 2,75 (4H, m, C₄-H, C₃-H), 4,50 (2H, q, C₇-H) ; RMN du ¹³C 186,7 (C-2), 83,5 (C-6), 77,0 (C-5), 59,7 (C-7), 32,1 (C-3), 26,9 (C-9), 24,1 (C-4). Analyse calc. pour C₁₃H₁₅NO₂ : C, 71,86 ; H, 6,96 ; N, 6,45. Tr. C, 71,73 ; H, 6,87 ; N, 6,82.

2-Oxo-6-hydroxy-6-méthyl-1-azabicyclo [3.2.0] heptanes 9e et 10e : Une solution de 570 mg de *N*-acétonyl pyrrolidin-2-one **4e** dans 70 ml de *t*-BuOH est irradiée pendant 115 heures. Après évaporation du solvant et chromatographie du résidu on isole 130 mg de produit de départ **4e**, 170 mg de l'isomère *cis* **9e** (39 % par rapport à **4e** consommé), et 100 mg de l'isomère *trans* **10e** (23 % par rapport à **4e** consommé). Le rapport *cis/trans* est de 63/37. Isomère *cis* **9e** : IR (CCl₄) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ 1705 (lactame *N*-substituée à 5 chaînons), 3600 (OH libre), 3400 (OH lié) ; RMN de ¹H 1,28 (3H, s, C₈-H), 2,30 (4H, m, C₄-H, C₃-H), 3,80 (2H, q, C₇-H), 4,42 (1H, q, C₅-H), 4,30 (1H, m, OH, échangeable avec D₂O) ; RMN du ¹³C 184,4 (C-2), 76,9 (C-6), 74,1 (C-5), 64,3 (C-7), 32,0 (C-3), 21,4 (C-4), 20,6 (C-8). Isomère *trans* **10e** : IR (CCl₄) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ 1705 (lactame *N*-substituée à 5 chaînons), 3600 (OH libre), 3400 (OH lié) ; RMN de ¹H 1,50 (3H, s, C₈-H), 2,45 (4H, m, C₄-H, C₃-H), 3,20 (1H, m, OH, échangeable avec D₂O), 3,80 (2H, q, C₇-H), 4,35 (1H, q, C₅-H) ; RMN du ¹³C 186,1 (C-2), 76,1 (C-6), 71,6 (C-5), 64,3 (C-7), 31,8 (C-3), 25,7 (C-8), 20,6 (C-4).

(±)-(5*S*,6*R*)-5-(α -Hydroxybenzyl) pyrrolidin-2-one **12a** : Une solution de 1 g de *N*-(benzoyl hydroxyméthyl) pyrrolidin-2-one **5a** dans l'acétonitrile, le *t*-BuOH ou le benzène est irradiée jusqu'à disparition totale du produit de départ (20 heures). Le solvant est évaporé et le brut réactionnel chromatographié. Le mélange AcOEt-CH₂Cl₂ (1-9) élué, à côté de la *N*-formyl pyrrolidin-2-one, 350 mg de **12a**, F = 164-165°C (AcOEt) (Rdt = 40 %, irradiation dans le benzène). Les rendements en **12a** sont respectivement de 23 % et 11 % lorsque l'irradiation est faite dans l'acétonitrile et le *t*-BuOH. IR (CHCl₃) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ 3380-3140 (OH lié) 1698 (N=C=O) ; RMN de ¹H (DMSO d₆) 7,80 (1H, m, N-H, échangeable avec D₂O), 7,40 (5H, m, protons aromatiques), 5,60 (1H, d, OH, échangeable avec D₂O), 4,45 (1H, m, C₆-H, on observe un doublet, $^3J = 7,5$ Hz, avec D₂O), 3,75 (1H, m, C₅-H), 1,80 (4H, m, C₄-H et C₃-H) ; RMN du ¹³C (CDCl₃-DMSO) 177,8 (C-2), 77,3 (C-6), 60,3 (C-5), 30,1 (C-3), 23,3 (C-4). Analyse calc. pour C₁₁H₁₃NO₂ : C, 69,09 ; H, 6,85 ; N, 7,33. Tr. C, 68,99 ; H, 6,80 ; N, 7,33.

2-Oxo-6-hydroxy-6-phényl-7-acétoxy-1-azabicyclo [3.2.0] heptane 16a : 1 g d'acétate **6a** est dissous dans 200 ml d'acétonitrile. La solution est irradiée jusqu'à disparition du produit de départ (1h15). Après évaporation du solvant, on recueille 1 g de produit non cristallisé qui se décompose rapidement. IR (CCl₄) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ 3580 (OH libre), 3350 (OH lié), et 1710 (C=O lactame et acétate) ; RMN de ¹H 7,2 (5H, s, protons aromatiques), 6,40 (1H, s, C₇-H), 5,2 (1H, m, OH, échangeable avec D₂O), 4,5 (1H, t, C₅-H), 2,1 (3H, s, Me), 2,80-1,0 (4H, m, C₄-H et C₃-H) ; RMN du ¹³C 182,5 (C-2), 170,0 (C=O acétate), 88,3 (C-7), 79,9 (C-6), 72,3 (C-5), 32,2 (C-3), 24,0 (C-4), 20,7 (Me).

2-Oxo-7-hydroxy-7-phényl-8-acétoxy-1-azabicyclo [4.2.0] octane 16b : On dissout 1 g d'acétate **6b** dans 200 ml d'acétonitrile. La solution est irradiée pendant 1h15. Après évaporation du solvant, on recueille 1g de produit non cristallisé qui se

décompose rapidement. IR (CCl₄) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ 3580 (OH libre), 3350 (OH lié), 1740 (C=O acétate) et 1680 (C=O lactame); RMN de ¹H 7,35 (5H, m, protons aromatiques), 4,6 (1H, m, C₆-H), 4,25 (1H, m, OH, échangeable avec D₂O), 2,1 (3H, s, Me), 2,5-1,4 (6H, m, C₃-H, C₄-H, C₅-H); RMN du ¹³C 171,7 (C-2), 170,0 (C=O acétate), 88,2 (C-8), 78,5 (C-7), 74,1 (C-6), 30,7 (C-3), 24,4 (C-5), 20,7 (Me), 20,4 (C-4).

2-Oxo-8-hydroxy-8-phényl-9-acétoxy-1-azabicyclo [5.2.0] nonanes 16c et 16 d : On dissout 1 g d'acétate **6c** dans 200 ml d'acétonitrile. La solution est irradiée jusqu'à disparition du produit de départ (1h15). Après évaporation du solvant, on recueille 1 g de produit qui se dégrade rapidement; le spectre de RMN du ¹³C montre la présence de deux diastéréoisomères **16c** et **16d**. IR (CCl₄) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ 3580 (OH libre), 3330 (OH lié), 1750 (C=O acétate) et 1680 (C=O lactame); RMN de ¹H 8,0-7,5 (5H, m, protons aromatiques), 6,8 et 6,6 (1H, 2s, C₉-H), 5,2 (1H, m, OH, échangeable avec D₂O), 4,3 et 3,2 (1H, m, C₇-H), 2,12 et 2,08 (3H, 2s, Me), 2,8-1,0 (8H, m, C₃-H, C₄-H, C₅-H et C₆-H); RMN du ¹³C 176,1 et 175,6 (C-2), 170,2 et 169,9 (C=O acétate), 85,7 et 84,3 (C-9), 76,0 et 74,4 (C-8), 72,7 et 72,3 (C-7), 37,9 et 37,7 (C-3), 31,6 et 29,0 (C-4), 29,0 et 28,0 (C-6), 23,5 et 22,9 (C-5), 20,8 (Me).

(±)-(2*S*,3*R*)-2-(2-Éthoxycarbonyl éthyl)-3-hydroxy-3-phényl azétidine **17a** et (±)-(2*S*,3*S*)-2-(2-éthoxycarbonyl éthyl)-3-hydroxy-3-phényl azétidine **17b** : A une solution de 100 mg (0,4.10⁻³ mole) du mélange des deux isomères **9a** et **10a** dans l'éthanol absolu, on ajoute quatre gouttes d'HCl et porte à reflux. Après disparition totale du produit de départ, on neutralise (Na₂CO₃), extrait au CH₂Cl₂ et sèche la phase organique (Na₂SO₄). Après évaporation du solvant on obtient un mélange des deux isomères **17a** et **17b** (rendement quantitatif) (rapport *trans/cis* 70/30); IR (CCl₄) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ 1735 (CO₂Et), 3360 (OH lié), 3600 (NH); RMN de ¹H 1,15 (3H, t, C₉-H), 2,20 (4H, m, C₅-H et C₆-H), 3,90 (5H, m, C₄-H, C₈-H et C₂-H), 5,30 (2H, m, OH et NH, échangeables avec D₂O), 7,30 (5H, m, protons aromatiques); RMN du ¹³C 173,2 et 173,0 (C-7), 76,7 et 76,2 (C-3), 71,9 et 70,0 (C-2), 60,8 et 60,7 (C-8), 57,7 et 57,66 (C-4), 29,8 (C-6), 26,0 et 23,0 (C-5), 14 (C-9).

(±)-(2*S*,3*R*)-*N*-acétyl-2-(2-éthoxycarbonyl éthyl)-3-hydroxy-3-phényl azétidine **18a** et (±)-(2*S*,3*S*)-*N*-acétyl-2-(2-éthoxycarbonyl éthyl)-3-hydroxy-3-phényl azétidine **18b** : 90 mg (0,03.10⁻³ mole) du mélange des isomères **17a** et **17b** en solution dans CH₂Cl₂ sont refroidis à 0°C. On ajoute 0,050 ml de triéthylamine, 0,025 ml (0,36 mmole) de chlorure d'acétyle dissous dans CH₂Cl₂ et agite pendant 2 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est extrait à l'eau acidulée (2 % HCl), neutralisé avec une solution de NaHCO₃. Après évaporation du solvant, une chromatographie sur colonne de gel de silice conduit à 60 mg du produit *cis* **18a** (Rdt = 57 %) et à 40 mg du produit *trans* **18b** (Rdt = 38 %). Le rapport *cis/trans* est de 60/40. Isomère *cis* **18a**: IR (CCl₄) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ 1650 (cétone aliphatique), 1735 (CO₂Et), 3380 (OH lié); RMN de ¹H 1,17 (3H, t, C₉-H), 1,98 (3H, s, C₁₁-H), 2,00 (4H, m, C₅-H, C₆-H), 3,5-4,5 (6H, m, C₈-H), C₂-H, C₄-H, OH), 7,40 (5H, m, protons aromatiques); RMN du ¹³C 172,8 (ester et amide), 74,3 (C-3), 73,6 (C-2), 63,1 (C-4), 60,4 (C-8), 30,4 (C-6), 26,1 (C-5), 20,1 (NCO₂CH₃), 14,0 (C-9). Isomère *trans* **18b** : IR (CCl₄) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ 1650 (cétone aliphatique), 1735 (CO₂Et), 3380 (OH lié); RMN de ¹H 1,12 (3H, t, C₉-H), 1,92 (3H, s, C₁₁-H), 2,48 (4H, m, C₅-H, C₆-H), 3,7-4,9 (6H, m, C₈-H, C₂-H, C₄-H, OH), 7,45 (5H, m, protons aromatiques); RMN du ¹³C 175,3 (amide), 171,7 (ester), 72,2 (C-3), 72,0 (C-2), 64,3 (C-4), 61,0 (C-8), 31,4 (C-6), 22,1 (C-5), 19,8 (NCO₂CH₃), 14,3 (C-9).

(±)-(5*S*,6*R*)-5-(α -Hydroxy α -formyl benzyl) pyrrolidin-2-one **20a** : Le produit bicyclique **16a** (1,0 g, 3,83.10⁻³ mole) est dissous dans 10 ml de méthanol aqueux (80 %), on ajoute 0,75 g (5,43.10⁻³ mole) de K₂CO₃ et agite sous azote pendant 30mn. On dilue à l'eau et extrait au CH₂Cl₂. La phase organique est séchée sur MgSO₄. Après évaporation du solvant et purification par chromatographie éclair (gel de silice, éluant AcOEt/Hexane 4/1) on recueille 620 mg de **20a** (Rdt = 74 %), F = 124-125°C (AcOEt); IR (KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ 3440 (NH libre), 3200 (OH lié), 1740 (C=O aldéhyde), 1680 (C=O lactame); RMN de ¹H 9,6 (1H, s, proton aldéhydique), 7,4 (5H, m, protons aromatiques), 7,0 (1H, m, N-H échangeable avec D₂O), 6,2 (1H, m, O-H échangeable avec D₂O), 4,3 (1H, m, C₅-H) et 2,2-1,4 (4H, m, C₃-H et C₄-H); RMN du ¹³C (CDCl₃ + DMSO) 200,6 (C-7), 177,7 (C-2), 82,1 (C-6), 58,3 (C-5), 29,2 (C-3) et 21,2 (C-4). Analyse calc. pour C₁₂H₁₃NO₃ : C, 65,74; H, 5,98; N, 6,39. Tr. C, 65,47; H, 5,97; N, 6,42.

(±)-(6*S*,7*R*)-6-(α -Hydroxy α -formyl benzyl) pipéridin-2-one **20b** : On dissout 1 g (3,63.10⁻³ mole) de produit bicyclique **16b** dans 10 ml de méthanol aqueux (80 %). On ajoute 0,75 g (5,43.10⁻³ mole) de K₂CO₃ et agite sous azote pendant 1heure. On dilue à l'eau et extrait au CH₂Cl₂. La phase organique séchée sur MgSO₄ est évaporée et purifiée par chromatographie éclair (gel de silice, éluant AcOEt/Hexane 4/1). On recueille 610 mg de **20b** (Rdt = 72 %), F = 133-134°C (AcOEt); IR (KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ 3350 (NH libre), 3200 (OH lié), 1730 (C=O aldéhyde), 1630 (C=O lactame); RMN de ¹H 9,7 (1H, s, proton aldéhydique), 7,8 (1H, m, NH), 7,4 (5H, m, protons aromatiques), 5,8 (1H, m, O-H), 4,2 (1H, m, C₆-H), 2,4-1,0 (6H, m, C₃-H, C₄-H et C₅-H); RMN du ¹³C 199,6 (C-8), 173,3 (C-2), 82,8 (C-7), 58,0 (C-6), 31,4 (C-3), 22,8 (C-5), 19,8 (C-4). Analyse calc. pour C₁₃H₁₅NO₃ : C, 66,93; H, 6,48; N, 6,01; Tr. : C, 66,69; H, 6,53; N, 6,14.

(±)-(7*S*,8*R*)-7-(α -Hydroxy α -formyl benzyl) caprolactame **20c** et (±)-(7*S*,8*S*)-7-(α -hydroxy α -formyl benzyl) caprolactame **20d** : 1 g (3,46.10⁻³ mole) du mélange des deux diastéréoisomères **16c** et **16d** est dissous dans 10 ml de méthanol aqueux (80 %). On ajoute 1,0 g (7,24.10⁻³ mole) de K₂CO₃ et agite pendant 30 mn sous azote. On dilue à l'eau et extrait

au CH_2Cl_2 . La phase organique, séchée sur MgSO_4 est évaporée et purifiée par chromatographie éclair (gel de silice, éluant AcOEt). On recueille 600 mg du mélange 20c et 20d (Rdt = 70 %) ; IR (KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ 3420 (NH libre), 3340 (OH lié), 1725 (C=O aldéhyde), 1630 (C=O lactame) ; RMN de ^1H 9,7 et 9,6 (1H, 2s, protons aldéhydiques), 7,9 (1H, m, N-H), 7,4 (5H, m, protons aromatiques), 6,7 (1H, m, OH), 4,3 (1H, m, C7-H), 2,5-1,0 (8H, m, C3-H, C4-H, C5-H, C6-H) ; RMN du ^{13}C ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}$) 199,6 et 199,3 (C-9), 177,6 et 177,1 (C-2), 84,2 et 84,0 (C-8), 57,9 et 57,7 (C-7), 36,2 (C-3), 31,1 (C-6), 29,1 (C-4), 23,0 (C-5). Analyse calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: C, 67,99 ; H, 6,93 ; N, 5,66. Tr. C, 67,59 ; H, 6,87 ; N, 5,45.

Remerciements : Nous remercions Madame Bon (Université de Toulouse) pour l'enregistrement des spectres de RMN à 250 MHz et Madame D. Vallée-Goyet pour son aide dans la réalisation de ce manuscrit.

REFERENCES

- 1) Gaertner, V.R. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2972.
- 2) Gat, B.J. et Moore, D.R. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 1155.
- 3) a) Miller, D.D. ; Fowble, J. ; Patil, P.N. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 177. b) Frehel, D. ; Heymes, A. ; Maffrand, J.P. ; Eloy, F. ; Aubert, D. ; Rolland, F. *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **1977**, *12*, 447. c) Baldwin, J.E. ; Chan, M.F. ; Gallacher, G. ; Monk, P. ; Prout, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 250. d) Baldwin, J.E. ; Adlington, R.M. ; Jones, R.H., Schofield, C.J. ; Zarocostas, C. ; Greengrass, C.W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 194.
- 4) Gramain, J.-C. ; Ouazzani-Chahdi, L. ; Troin, Y. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3185.
- 5) Azzouzi, A. ; Dufour, M. ; Gramain, J.-C. ; Remuson, R. *Heterocycles*, **1988**, *27*, 133.
- 6) Bamford, C.H. ; Norrish, R.G.W. *J. Chem. Soc.* **1935**, 1504.
- 7) Doyle, J.D. *J. Chem. Soc. (B)*, **1971**, 2254.
- 8) Fujii, T. ; Yoshifuji, S. ; Yamada, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 2081.
- 9) Benson, R.E. ; Cairns, T.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *70*, 2115.
- 10) Isele, G.L. et Luttringhaus, A. *Synthesis*, **1971**, 266.
- 11) Kornblum, N. ; Powers, J.W. ; Anderson, G.J. ; Jones, W.J. ; Larson, H.O. ; Le Vand, O. ; Weaner, W.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 6562.
- 12) Laszlo, P. "Solvent effects and NMR" dans Progress in NMR Spectroscopy. Emsley, J.W. ; Feeney, J. et Sutcliffe, L.H. Pergamon Press **1967**, p. 231. Gramain, J.-C. ; Husson, H.-P. ; Potier, P. *Bull. Soc. Chim. France*, **1969**, 3585. Demarco, P.V. ; Farkas, E. ; Doddrell, D. ; Mylari, B.L. ; Wenkert, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5480.
- 13) Gramain, J.-C. ; Prangé, T. ; Troin, Y. *Acta Crystallogr., Sec. C*, **1985**, *41*, 1093.
- 14) Jackman, L.M. et Sternhell, S. "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry" 2nd Ed. Pergamon Press, **1969**.
- 15) Karplus, M. *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 11.
- 16) a) Muzart, J. ; Pete, J.-P. *Bull. Soc. Chim. France* **1976**, 1953 ; b) Lewis, F.D. Johnson, R.W. ; Johnson, D.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6090 ; c) Wagner, P.J. ; Kelso, P.A. ; McGrath, J.M. ; Schott, H.N. ; Zepp, R.G. ; Kempainen, A.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7506.
- 17) Ryang, H.S. ; Sakurai, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 1590.
- 18) Ookawa, A. ; Soai, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**, 1465.
- 19) Sanner, M.A., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 1909.
- 20) Heinrich, P. in "Methoden der organischen Chemie" Houben Weyl Photochemie II Georg Thieme - Verlag Stuttgart **1975** Chap. 4, p. 803, 805.
- 21) Küntzel, H. ; Wolf, H. ; Schaffner, K. *Helv. Chim. Acta*, **1971**, *54*, 868.
- 22) Truit, P. ; Richardson, E.E. ; Lang, L.M. ; Middleton, W.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3480.