

0040-4020(95)00538-2

Addition Conjuguée d'Amines Primaires aux Composés Acryliques α -(1-hydroxy)alkylés : Nouvelles Synthèses de β - et de γ -Lactames Polyfonctionnels

T. Ben Ayed*, H. Amri*, M.M. EL Gaïed* et J. Villiéras**

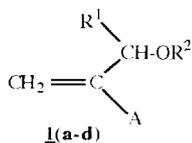
*Laboratoire de Chimie Organique et Organométallique, Faculté des Sciences, Campus Universitaire - 1060 Tunis-Tunisie.

**Laboratoire de Synthèse Organique, URA CNRS 475, Faculté des Sciences et des Techniques, F44072 Nantes Cedex 03-France.

Key Words. Amines, ethyl α -(1-hydroxyalkyl)acrylates, conjugated addition, α -(1-hydroxyalkyl)azetid-2-ones, α -alkylideneazetid-2-ones, α,β -difunctionalized γ -butyrolactames, perhydro-1,2-pyridazinones.

Abstract. Direct condensation, in methanol, of primary amines on ethyl- α -(1-hydroxyalkyl)acrylates and 2-(1-carbethoxy-1-hydroxyethyl)acrylonitrile yielded respectively to α -(1-hydroxyalkyl)- β -lactames and α,β -difunctionalized γ -lactames in good to fair yields. In the latter case, reaction with *N,N*-dialkylated hydrazines gave perhydro-1,2-pyridazinones.

Etant donné leur importance comme intermédiaires de synthèse organique, de nombreux travaux ont été consacrés à la préparation de composés acryliques α -fonctionnels de type **1**¹⁻⁵. L'étude du comportement polyélectrophile de ces substrats vis à vis de divers **nucléophiles** organométalliques, a permis d'obtenir sélectivement des produits d'addition-1,2 et -1,4⁶ et de substitution du groupe hydroxyle^{7,8}, lesquels ont servi comme précurseurs de synthèse de produits biologiquement actifs^{8,9}. Le comportement nucléophile de la double liaison vinylique de ces substrats vis à vis d'agents **électrophiles**, tel que le brome moléculaire et la *N*-bromosuccinimide (NBS), a été aussi mis à profit¹⁰.



$\text{R}^1 = \text{H, alkyle, aryle, ester}$

$\text{A} = \text{COOEt, CN}$

a : $\text{R}^2 = \text{H}$

b : $\text{R}^2 = \text{SiMe}_3$

c : $\text{R}^2 = \text{CO-CH}_3$

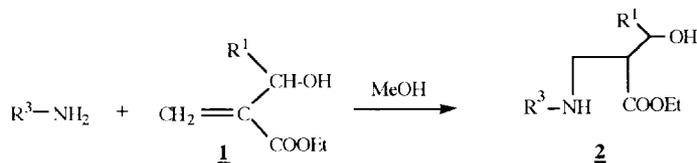
d : $\text{R}^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{OEt}$

Dans le cadre d'un programme de synthèse de produits biologiquement actifs orientés vers les lactames, nous montrons dans ce mémoire que le couplage d'amines primaires avec les composés acryliques (esters et nitriles) de type **1** dans le méthanol, constitue une voie très prometteuse de préparation de β - et de γ -lactames polyfonctionnels.

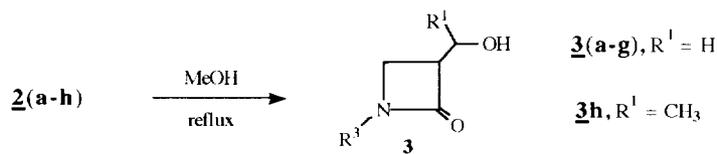
A. Synthèse de β -lactames α -(1-hydroxy)alkylés

L'addition de Michael d'amines primaires aux esters acryliques conduit aux β -aminoesters, lesquels constituent théoriquement les intermédiaires de choix pour préparer des β -lactames. Les synthèses les plus communément utilisées empruntent rarement cette voie directe^{13,14} à cause des conditions assez particulières mises en œuvre, pour provoquer la cyclisation¹⁵.

Cependant, l'addition d'un excès d'amine primaire (4 équivalents) à une solution d' α -(1-hydroxy)alkylacrylate d'éthyle **1** dans le méthanol anhydre, fournit quantitativement, après agitation à la température ambiante, le produit **2** résultant de l'addition-1,4. Quand l'accepteur de Michael n'est pas α -hydroxyalkylé¹⁶, cette réaction doit être réalisée sous haute pression¹⁷ pour augmenter le rendement¹⁸.



La cyclisation du substrat **2** en β -lactame **3** est très lente à la température ambiante. Toutefois, lorsque le mélange est porté à reflux de méthanol pendant 16 heures, le β -aminoester **2** conduit aisément au β -lactame **3** correspondant (2 diastéréoisomères en quantités équivalentes pour $R^1 = CH_3$)¹¹.



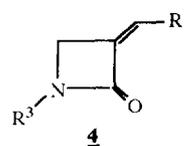
En conséquence, la condensation de l'amine sur **1** et la cyclisation peuvent être réalisées en une seule opération à reflux de méthanol. Nous avons pu ainsi accéder directement aux α -(1-hydroxyalkyl)azétidin-2-ones **3**, composés très sensibles à l'humidité et isolés sous forme de monohydrates (Tableau 1).

Tableau 1: α -(1-hydroxyalkyl)azétidin-2-ones **3(a-h)**

| Amine | R^3 | n-C ₃ H ₇ | i-C ₃ H ₇ | n-C ₄ H ₉ | i-C ₄ H ₉ | t-C ₄ H ₉ | c-C ₆ H ₁₁ | Ph-CH ₂ | c-C ₆ H ₁₁ |
|---------------------------|-------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|--------------------|----------------------------------|
| Ester 1 | R^1 | H | H | H | H | H | H | H | Me |
| β -Lactame 3 | | a | b | c | d | e | f | g | h |
| Rdt %* | | 76 | 80 | 68 | 44 | 89 | 81 | 51 | 41 |

* Les rendements correspondent à des produits purs isolés après recristallisation sous forme de monohydrates

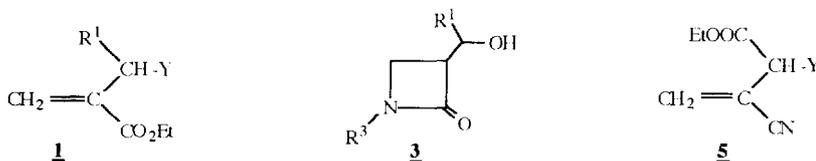
Etant donné sa simplicité, cette méthode d'accès direct aux β-lactames α-(1-hydroxy)alkylés, peut être utilisée dans la synthèse d'importants précurseurs de plusieurs séries d'antibiotiques telles que les α-alkylidèneazétidin-2-ones **4**¹⁹. Cet aspect est actuellement à l'étude.



Les amides cyclaniques à quatre chaînons ou β-lactames **3** obtenus précédemment, sont à l'heure actuelle, considérés comme responsables du pouvoir antibiotique des céphalosporines^{20,21}, des pénicillines, de la thiénamycine²² ainsi que du PS-5²³

B. Synthèse de γ-lactames et de perhydro-1,2-pyridazinones

Nous avons étendu la technique d'addition-cyclisation décrite plus haut à des systèmes acryliques analogues, dans le but d'obtenir d'une manière sélective et rentable des γ-lactames polyfonctionnels. Notre choix s'est porté sur le 2-(1-carbéthoxy-1-hydroxyéthyl)acrylonitrile **5**, obtenu facilement par couplage entre l'acrylonitrile et le pyruvate d'éthyle en présence de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO), utilisé comme catalyseur²⁴.



Le composé acrylique **5** est soumis, à température ambiante, à l'action d'un léger excès (1,1éq.) d'amine primaire dans le méthanol. Une série de β-cyano-α-hydroxy-α-méthyl-γ-lactames **7(a-f)** diastéréoisomères (environ 50/50) a été ainsi obtenue avec de bons rendements (Tableau 2)¹².

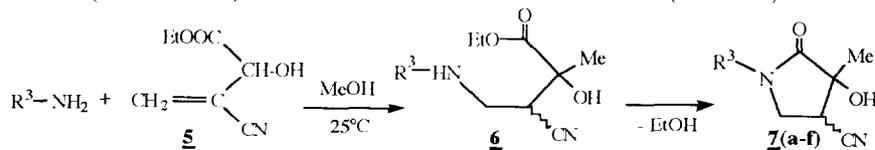


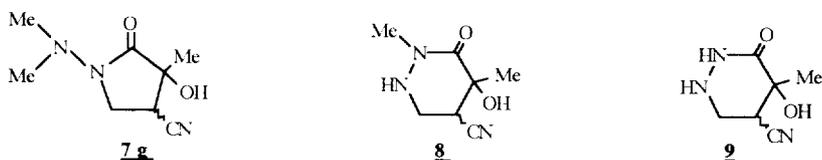
Tableau 2: β-cyano-α-hydroxy-α-méthyl-γ-lactames **7(a-f)**

| Amine | R ³ | n-C ₃ H ₇ | s-C ₄ H ₉ | t-C ₄ H ₉ | c-C ₆ H ₁₁ | C ₆ H ₅ -CH ₂ | pClC ₆ H ₄ -CH ₂ |
|--------------------|----------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|--|---|
| γ-Lactame 7 | | a | b | c | d | e | f |
| Rdt % * | | 90 | 69 | 78 | 80 | 98 | 94 |

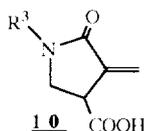
* Les rendements correspondent à des produits purs isolés après recristallisation.

La formation de γ -lactames α et β -fonctionnels **7(a-f)** fait intervenir deux réactions consécutives²⁵: addition conjuguée de l'amine primaire sur l'acrylonitrile polyfonctionnel **5** conduisant à l'intermédiaire **6** puis fermeture 5-exo-trig²⁶ de **6** en γ -lactames ou pyrrolidin-2-ones **7(a-f)**.

Nous avons par ailleurs testé l'action de quelques hydrazines sur l'acrylonitrile polyfonctionnel **5**; elles ont révélé un comportement comparable à celui des amines primaires. Ainsi avec la N,N-diméthylhydrazine, seul l'atome d'azote non substitué est impliqué dans les deux processus d'addition et de cyclisation conduisant au γ -lactame **7g**. Par contre, dans le cas de la N-méthylhydrazine et de l'hydrazine elle-même, les deux atomes d'azote participent l'un, au processus d'addition conjuguée (atome d'azote le moins substitué) le second à la cyclisation uniquement de type 6-exo-trig²⁷ conduisant respectivement aux perhydro-1,2-pyridazinones **8** et **9**²⁸.



En conclusion, le couplage entre l'acrylonitrile porteur en position α d'une fonction (1-carbéthoxy-1-hydroxy)éthyle et les amines primaires dans le méthanol, se révèle donc une méthode efficace pour obtenir des γ -lactames polyfonctionnels. Elle constitue à notre connaissance, une des voies les plus simples qui offrent la possibilité d'obtention de précurseurs potentiels de composés à propriétés pharmacologiques intéressantes telles que les azasarkomycines **10**²⁹.



PARTIE EXPERIMENTALE

Toutes les réactions sont effectuées dans une fiole conique de 50ml munie d'un barreau aimanté, d'un réfrigérant surmonté d'une garde desséchante. Les solvants et les amines utilisés sont distillés puis conservés sur tamis moléculaire (4Å) avant leur emploi.

L'évolution et la fin des réactions sont contrôlées par chromatographie sur plaques de silice Kieselgel 60 F254 Merck, en utilisant un mélange de solvants appropriés.

Les composés obtenus après recristallisation sont identifiés par :

- RMN ¹H et ¹³C sur des appareils JEOL CHL 60 (60 MHz) et JEOL FX 90M (90 MHz).
- Spectrométrie de masse sur un appareil Hewlett Packard 5989 A à impact électronique (70 eV).
- IR sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 257.

Les spectres RMN ont été réalisés sur des échantillons en solutions dans D₂O, CD₃COCD₃, CDCl₃ pour la RMN du proton et D₂O, DMSO-d₆ pour la RMN ¹³C, le TMS servant de référence interne. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm et les constantes de couplage en Hz.

Les spectres IR sont réalisés en suspension dans un hydrocarbure perfluoré (C₈-C₁₀).

L' α -(1-hydroxyalkyl)acrylate d'éthyle **1** et le 2-(1-carbéthoxy-1-hydroxyéthyl)acrylonitrile **5** sont préparés par des méthodes décrites dans la littérature^{1,24}.

Synthèse d' α -(1-hydroxy)alkylazétidin-2-ones **3(a-h)**

Mode opératoire type:

A une solution d' α -(1-hydroxyalkyl)acrylate d'éthyle **1** (2,6g, 20 mmol) dans 3ml de méthanol anhydre, sont ajoutés goutte à goutte 4,72g (80 mmol) d'isopropylamine. Le mélange est agité pendant 30 mn à température ambiante puis porté à reflux pendant 16 heures. Après refroidissement, l'excès d'amine et le solvant sont évaporés sous vide. Le résidu solide qui en résulte est lavé à l'hexane, puis recristallisé dans l'éthanol anhydre. On obtient le β -lactame **3b** cristallisé (2,56g, 80%). Les différents β -lactames **3(a-h)** sont isolés sous forme de monohydrates.

Caractéristiques physiques des β -lactames **3(a-h)**:

3-Hydroxyméthyl-N-n-propylazétidin-2-one 3a .

Rdt : 76%, F: 158° C.

IR (ν cm⁻¹) : 1730 (C=O), 3310 (O-H).

RMN ¹H (D₂O, CD₃COCD₃, CDCl₃/TMS) : 1,00 (t, J=6Hz, 3H, CH₃) ; 1,33-1,86 (m, 2H, CH₂-CH₂-N) ; 2,16 (m, 2H, CH₂-N) ; 2,70-3,40 (m, 3H, -CH-CH₂-N) ; 3,85 (d, J=6Hz, 2H, CH₂-OH).

RMN ¹³C (D₂O, CDCl₃/TMS) : 12,9 (CH₃) ; 21,7 (CH₃-CH₂) ; 48,8 (-CH-CH₂-N) ; 49,9 (-CH-CH₂-N) ; 52,1 (CH₂-CH₂-N) ; 64,3 (CH₂-OH) ; 180,7 (C=O).

SM m/z (%) : 30(100), 42(42), 44(29), 72(51), 84(11), 114(17), 132(19), 162(M⁺ +1, 3).

Analyse pour C₇H₁₃NO₂, H₂O M=161,15.

Calc. H 9,37 C 52,17 N 8,69 ; Tr. H 9,44 C 52,52 N 8,54.

3-Hydroxyméthyl-N-i-propylazétidin-2-one 3b .

Rdt : 80%, F: 167° C.

IR (ν cm⁻¹) : 1725 (C=O), 3320 (O-H).

RMN ¹H (D₂O, CD₃COCD₃, CDCl₃/TMS) : 1,36 (d, J=6Hz, 6H, 2CH₃) ; 2,76 (sextuplet, J=6Hz, 1H, (CH₃)₂-CH-N) ; 3,26 (m, 2H, -CH-CH₂-N) ; 3,41 (m, 1H, -CH-CH₂-N) ; 3,86 (d, J=7Hz, 2H, CH₂-OH).

RMN ¹³C (D₂O, CDCl₃/TMS) : 20,9 et 21,1 ((CH₃)₂CH-N) ; 47,2 (-CH-CH₂-N) ; 49,0 (-CH-CO) ; 53,8 ((CH₃)₂-CH-N) ; 64,3 (CH₂-OH) ; 180,7 (C=O).

SM m/z (%) : 18(85), 30(100), 41(37), 56(51), 72(46), 84(16), 128(7), 146(11), 162(M⁺ +1, 2).

Analyse pour C₇H₁₃NO₂, H₂O M=161,15.

Calc. H 9,37 C 52,17 N 8,69 ; Tr. H 9,34 C 52,37 N 8,36.

N-n-Butyl-3-hydroxyméthylazétidin-2-one 3c .

Rdt : 68%, F: 159° C.

IR (ν cm⁻¹) : 1710 (C=O), 3300 (O-H).RMN ¹H (D₂O, CD₃COCD₃, CDCl₃/TMS) : 0,98 (d, J=6Hz, 3H, CH₃) ; 1,23-2,00 (massif, 4H, CH₃-CH₂-CH₂-) ; 2,40-3,43 (massif, 5H, -CH-CH₂-N et CH₃-CH₂-CH₂-N) ; 3,90 (d, J=6Hz, 2H, CH₂-OH).RMN ¹³C (D₂O, CDCl₃/TMS) : 15,5 (CH₃) ; 21,9 (CH₃-CH₂-CH₂-) ; 30,1 (CH₃-CH₂-CH₂-) ; 48,8 (-CH-CH₂-N) ; 50,0 (-CH-CH₂-N) ; 50,9 (-CH₂-CH₂-N) ; 64,4 (CH₂-OH) ; 180,7 (C=O).SM m/z (%) : 18(40), 30(100), 41(32), 44(92), 55(26), 86(35), 114(23), 132(22), 175 (M⁺, 1).Analyse pour C₈H₁₅NO₂, H₂O M=175,17.

Calc. H 9,77 C 54,85 N 7,99 ; Tr. H 9,64 C 54,37 N 7,76.

N-i-Butyl-3-hydroxyméthylazétidin-2-one 3d .

Rdt : 44%, F: 165° C.

IR (ν cm⁻¹) : 1720 (C=O), 3310 (O-H).RMN ¹H (D₂O, CD₃COCD₃, CDCl₃/TMS) : 1,05 (d, J=7Hz, 6H, 2CH₃) ; 2,20 (m, 1Hz, CH₃-CH-CH₃) ; 2,95 (d, J=7Hz, 2H, (CH₃)₂CH-CH₂-N) ; 3,10-3,30 (m, 3H, -CH-CH₂-N) ; 3,86 (d, J=6Hz, CH₂-OH).RMN ¹³C (D₂O, CDCl₃/TMS) : 21,8 ((CH₃)₂CH) ; 28,0 (CH₃-CH-CH₃) ; 48,2 (-CH-CH₂-N) ; 50,4 (-CH-CH₂-N) ; 57,5 ((CH₃)₂CH-CH₂-N) ; 64,3 (CH₂-OH) ; 180,6 (C=O).

SM m/z (%) : 30(100), 41(32), 44(53), 55(25), 84(23), 114(33), 132(36) ; 157(1) ; ion parent invisible.

Analyse pour C₈H₁₅NO₂, H₂O M=175,17.

Calc. H 9,77 C 54,85 N 7,99 ; Tr. H 9,74 C 54,49 N 7,61.

N-t-Butyl-3-hydroxyméthylazétidin-2-one 3e .

Rdt : 89%, F: 165° C.

IR (ν cm⁻¹) : 1720 (C=O), 3370 (O-H).RMN ¹H (D₂O, CD₃COCD₃, CDCl₃/TMS) : 1,48 (s,9H, 3CH₃) ; 2,71 (m, 1H, -CH-CH₂-N) ; 3,18 (d, J=6Hz, 2H, -CH-CH₂-N) ; 3,96 (d, J=6Hz, 2H, CH₂-OH).RMN ¹³C (D₂O, CDCl₃/TMS) : 27,7 ((CH₃)₃C) ; 44,0 (-CH-CH₂-N) ; 48,9 ((CH₃)₃C-) ; 59,8 (-CH-CH₂-N) ; 64,3 (CH₂-OH) ; 180,7 (C=O).SM m/z (%) : 18(82), 27(46), 29(77), 30(100), 31(63), 41(75), 58(77), 70(78), 160(62), 176 (M⁺+1,2).Analyse pour C₈H₁₅NO₂, H₂O M=175,17.

Calc. H 9,77 C 54,85 N 7,99 ; Tr. H 9,59 C 54,63 N 7,51.

N-Cyclohexyl-3-hydroxyméthylazétidin-2-one 3f.

Rdt : 81%, F: 207° C.

IR (ν cm⁻¹) : 1730 (C=O), 3280 (O-H).RMN ¹H (D₂O, CD₃COCD₃, CDCl₃/TMS) : 1,23 et 2,31 (2 massifs,11H, c-C₆H₁₁) ; 2,81 (m, 1H, -CH-CH₂-N) ; 3,32 (d, J=6Hz, 2H, -CH-CH₂-N) ; 3,98 (d, J=6Hz, 2H, CH₂-OH).RMN ¹³C (D₂O, CDCl₃/TMS) : 26,6; 27,3; 31,8; 47,1 (c-C₆H₁₁) ; 48,9 (-CH-CH₂-N) ; 60,2 (-CH-CH₂-N) ; 64,3 (CH₂-OH) ; 180,7 (C=O).SM m/z (%) : 18(42), 28(37), 30(99), 44(44), 56(78), 70(22), 112(77), 158(100), 201 (M⁺, 13).

Analyse pour $C_{10}H_{17}NO_2$, H_2O $M=201,21$.

Calc. H 9,50 C 59,69 N 6,96 ; Tr. H 9,43 C 59,39 N 6,81.

N-Benzyl-3-hydroxyméthylazétidin-2-one 3h.

Rdt : 51%, F: 188° C.

IR (ν cm^{-1}) : 1710 (C=O), 3320 (O-H).

RMN 1H (D_2O , CD_3COCD_3 , $CDCl_3/TMS$) : 2,78 (m, 1H, $-CH-CH_2-N$) ; 3,30 (d, $J=6Hz$, 2H, $-CH-CH_2-N$) ; 3,46 (d, $J=6Hz$, 2H, CH_2-OH) ; 4,30 (s, 2H, $CH_2-C_6H_5$) ; 7,46 (m, 5H, C_6H_5).

RMN ^{13}C (D_2O , $CDCl_3/TMS$) : 48,5 ($-CH-CH_2-N$) ; 49,3 ($-CH-CH_2-N$) ; 53,9 ($CH_2-C_6H_5$) ; 64,4 (CH_2-OH) ; 132,1 ; 132,5 ; 133,6 (C_6H_5) ; 180,3 (C=O).

SM m/z (%) : 30(9), 65(14), 91(100), 106(24), 120(32), ion parent invisible.

Analyse pour $C_{10}H_{11}NO_2$, H_2O $M=195,18$.

Calc. H 6,70 C 61,53 N 7,17 ; Tr. H 6,68 C 61,31 N 7,21.

N-Cyclohexyl-3-(1-hydroxyéthyl)azétidin-2-one 3g.

Rdt : 41%, F: 171° C.

IR (ν cm^{-1}) : 1720 (C=O), 3300 (O-H).

RMN 1H (D_2O , CD_3COCD_3 , $CDCl_3/TMS$) : 1,43 (d, $J=6Hz$, 3H, CH_3) ; 1,00-2,50 (massif, 11H, $c-C_6H_{11}$) ; 3,60 (m, 3H, $-CH-CH_2-N$ et $-CH-CH_2-N$) ; 4,10 (m, 1H, $-CH-OH$).

RMN ^{13}C (D_2O , $CDCl_3/TMS$) : 22,2 (CH_3) ; 26,6 ; 27,3 ; 31,5 ; 46,0 ($c-C_6H_{11}$) ; 53,8 ($-CH-CH_2-N$) ; 60,2 ($-CH-CH_2-N$) ; 70,6 ($CH-OH$) ; 181,0 (C=O).

SM m/z (%) : 27(61), 28(69), 30(100), 41(89), 55(85), 70(26), 112(39), 172(35), 215 (M^+ , 4).

Analyse pour $C_{11}H_{19}NO_2$, H_2O . $M=215,23$.

Calc. H 9,82 C 61,38 N 6,50 ; Tr. H 9,73 C 61,39 N 6,41.

Synthèse de β -Cyano- α -hydroxy- α -méthyl- γ -butyrolactames 7(a-g)

Mode opératoire type:

A un mélange d' α -(1-carbéthoxy-1-hydroxyéthyl)acrylonitrile **5** (3,38g, 20mmol) dans 3ml de méthanol anhydre sous agitation magnétique, on ajoute 2,35g de benzylamine fraîchement distillée (22mmol) à 0°C et à l'abri de la lumière. Le mélange est ensuite abandonné à température ambiante pendant 5 heures. Le solvant et l'éthanol formé sont chassés sous vide et le résidu obtenu est lavé à l'hexane (2x15ml). La recristallisation du solide obtenu dans l'éthanol absolu fournit le γ -lactame **7e** cristallisé (4,51g, 98%).

Caractéristiques physiques des γ -lactames polyfonctionnels 7(a-g):

4-Cyano-3-hydroxy-3-méthyl-N-n-propylpyrrolidin-2-one 7a.

Rdt : 90%, F: 89° C.

IR (ν cm^{-1}) : 1670 (C=O), 2240 ($C\equiv N$), 3250 (O-H).

RMN 1H ($CDCl_3/TMS$) : 0,73 (t, $J=7Hz$, 3H, CH_3) ; 1,50 (sextuplet, $J=7Hz$, 2H, $CH_3-CH_2-CH_2$) ; 1,52 (s, 3H, CH_3) ; 3,00-3,66 (massif, 5H, $-CH_2-CH_2-N$ et $-CH-CH_2-N$ et $-CH-CH_2-N$).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 /TMS) : 10,8 (CH₃) ; 18,2 (CH₃-CH₂-CH₂) ; 22,0 (CH₃) ; 34,0 (-CH-CN) ; 44,1 (-CH-CH₂-N) ; 49,2 (CH₃-CH₂-CH₂) ; 73,3 (-CH₃COH-) ; 117,1 (CN) ; 172,1 (C=O).

SM m/z (%) : 43(100), 54(49), 125(25), 182(M⁺, 8).

Analyse pour C₉H₁₄N₂O₂ M=182,19.

Calc. H 7,74 C 57,43 N 15,37 ; Tr. H 7,38 C 57,59 N 15,26.

***N-s-Butyl-4-cyano-3-hydroxy-3-méthylpyrrolidin-2-one* 7b.**

Rdt : 69%, F : 155° C.

IR (v cm⁻¹) : 1680 (C=O), 2250 (C≡N), 3250 (O-H).

RMN ^1H (CDCl₃/TMS) : 0,80 (t, J=7Hz, 3H, CH₃-CH₂) ; 1,10 (d, J=7Hz, 3H, CH₃-CH-) ; 1,50 (m, 2H, CH₃-CH₂) ; 1,52 (s, 3H, CH₃) ; 3,00-3,6 (massif, 3H, -CH₂-CH-CN et -CH₂-CH-CN) ; 4,06 (m, 1H et -CH₃CH-N).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 /TMS) : 10,6 (CH₃-CH₂-CH) ; 17,5 (CH₃-CH₂-CH) ; 21,1 (CH₃) ; 26,0 (-CH₃CH-N) ; 35,9 (-CH-CN) ; 40,8 (-CH₂-CH-CN) ; 48,1 (-CH₃CH-N) ; 73,9 (-CH₃COH-) ; 117,8 (CN) ; 172,0 (C=O).

SM m/z (%) : 27(38), 41(27), 56(100), 123(12), 139(50), 167(70), 196(M⁺, 14).

Analyse pour C₁₀H₁₆N₂O₂ M=196,21.

Calc. H 8,21 C 61,21 N 14,27 ; Tr. H 8,13 C 61,14 N 14,33.

***N-t-Butyl-4-cyano-3-hydroxy-3-méthylpyrrolidin-2-one* 7c.**

Rdt : 78%, F : 166° C.

IR (v cm⁻¹) : 1680 (C=O), 2250 (C≡N), 3250 (O-H).

RMN ^1H (CDCl₃/TMS) : 1,33 (s, 9H, 3CH₃) ; 1,59 (s, 3H, CH₃) ; 3,30-3,65 (m, 3H, -CH₂-CH-CN et -CH₂-CH-CN).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 /TMS) : 22,0 (CH₃) ; 26,9 ((CH₃)₃C-) ; 33,4 (-CH₂-CH-CN) ; 42,3 (-CH₂-CH-CN) ; 53,7 ((CH₃)₃C-) ; 73,0 (-CH₃COH-) ; 118,0 (CN) ; 172,4 (C=O).

SM m/z (%) : 39(15), 57(100), 70(45), 113(8), 141(29), 153(38), 181(41), 196(M⁺, 32).

Analyse pour C₁₀H₁₆N₂O₂ M=196,21.

Calc. H 8,21 C 61,21 N 14,27 ; Tr. H 8,36 C 61,60 N 14,11.

***4-Cyano-N-cyclohexyl-3-hydroxy-3-méthylpyrrolidin-2-one* 7d.**

Rdt : 80%, F : 156° C.

IR (v cm⁻¹) : 1680 (C=O), 2245 (C≡N), 3250 (O-H).

RMN ^1H (CDCl₃/TMS) : 1,16-2,00 (massif, 10H, cycle) ; 1,56 (s, 3H, CH₃) ; 3,10 (m, 4H, -CH₂-CH-CN, -CH₂-CH-CN et -CH-N).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 /TMS) : 20,2, 24,6 et 29,0 (5 CH₂-cycle) ; 21,9 (CH₃) ; 35,7 (-CH₂-CH-CN) ; 40,4 (-CH₂-CH-CN) ; 50,0 (-CH-N) ; 73,8 (-CH₃COH-) ; 118,6 (CN) ; 171,9 (C=O).

SM m/z (%) : 18(100), 41(9), 55(29), 82(28), 123(40), 141(92), 179(11), 222(M⁺, 16).

Analyse pour C₁₂H₁₈N₂O₂ M=222,25.

Calc. H 8,15 C 64,85 N 12,60 ; Tr. H 8,21 C 64,77 N 12,56.

***N-Benzyl-4-Cyano-3-hydroxy-3-méthylpyrrolidin-2-one* 7e.**

Rdt : 98%, F : 96° C.

IR (ν cm^{-1}) : 1670 (C=O), 2260 (C \equiv N), 3260 (O-H).

RMN ^1H (CDCl_3/TMS) : 1,56 (s, 3H, CH_3) ; 3,00-3,62 (m, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CN}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CN}$) ; 4,46 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$) ; 7,34 (m, 5H, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$).

RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$) : 22,0 (CH_3) ; 35,6 ($-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CN}$) ; 45,2 ($-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CN}$) ; 45,6 ($-\text{CH}_2-\text{N}$) ; 73,4 ($-(\text{CH}_3)\text{COH}-$) ; 117,9 (CN) ; 127,5, 128,6, 136,0 ($-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$) ; 172,3 (C=O).

SM m/z (%) : 39(16), 43(39), 91(100), 106(17), 132(9), 212(32), 230(M^+ , 25).

Analyse pour $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ M=230,19.

Calc. H 6,12 C 67,83 N 12,16 ; Tr. H 6,12 C 67,82 N 12,09.

N-pChlorobenzyl-4-Cyano-3-hydroxy-3-méthylpyrrolidin-2-one **Zf.**

Rdt : 94%, F : 126° C.

IR (ν cm^{-1}) : 1685 (C=O), 2250 (C \equiv N), 3240 (O-H).

RMN ^1H (CDCl_3/TMS) : 1,69 (s, 3H, CH_3) ; 3,30-3,60 (m, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CN}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CN}$) ; 4,46 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$) ; 7,20 (m, 4H, $-\text{CH}-\text{arom.}$).

RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$) : 21,4 (CH_3) ; 36,1 ($-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CN}$) ; 44,2 ($-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CN}$) ; 45,3 ($-\text{CH}_2-\text{N}$) ; 73,8 ($-(\text{CH}_3)\text{COH}-$) ; 118,1 (CN) ; 128,6, 129,5, 132,3, 134,9 ($-\text{CH}-\text{arom.}$) ; 172,9 (C=O).

SM m/z (%) : 27(43), 43(80), 89(41), 125(100), 140(13), 211(12), 246(47) ; 264(M^+ , 23).

Analyse pour $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$ M=264,73.

Calc. H 4,94 C 58,98 Cl 13,41 N 10,58 ; Tr. H 4,93 C 58,84 Cl 13,37 N 10,50.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Villiéras, J.; Rambaud, M. *Synthesis* **1982**, 924 ; *Organic Syntheses* **1987**, 66, 220.
- 2 Hoffman, H.M.R.; Rabc, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 795 ; *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3849 ; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 94.
- 3 Amri, H.; Villiéras, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4307.
- 4 Basavaiah, D.; Gowriswari, V.V.L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 44, 4653.
- 5 Drewes, S. E.; Roos, G. H. P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 27, 2031.
- 6 Amri, H.; Villiéras, J. *J. Organomet. Chem.* **1986**, 308, C27.
- 7 Amri, H.; Rambaud, M.; Villiéras, J. *Tetrahedron* **1990**, 46, 3535.
- 8 Amri, H.; Rambaud, M.; Villiéras, J. *J. Organomet. Chem.* **1990**, 384, 1.
- 9 Amri, H.; Rambaud, M.; Villiéras, J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7381.
- 10 Ben Ayed, T.; Amri, H.; El Gaïed, M. M. *Tetrahedron* **1991**, 47, 9621.
- 11 Amri, H.; El Gaïed, M. M.; Ben Ayed, T.; Villiéras, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6159.
- 12 Amri, H.; El Gaïed, M. M.; Ben Ayed, T.; Villiéras, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7345.
- 13 Mukerjee, A. K.; Singh, A. K. *Tetrahedron* **1978**, 34, 1731.

- 14 Cinquini, M.; Cozzi, P. G.; Consolandi, E. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8767.
- 15 Bringmann, G.; Geuder, T. *Synthesis* **1991**, 829 ; Asao, N., Uyehara, T.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4173 ; Gennari, C.; Venturini, I.; Gilson, G.; Schimperna, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 227; Kametani, T.; Huang, S.; Yokohama, S.; Suzuki, Y.; Ihara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2060.
- 16 Jungheim, L. N. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1889.
- 17 D'Angelo, J.; Maddaluno, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8112.
- 18 Johnson, M. R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 833.
- 19 Buynak, J. D.; Mathew, J.; Rao, M. N.; Haley, E.; George, C.; Siriwardane, U. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 735; Commerçon, A.; Ponsinet, G. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3725.
- 20 Abraham, E. P.; Newton, G. G. F. *Biochem. J.* **1961**, *79*, 377.
- 21 Woodward, R. B.; Heusler, K.; Gosteli, J.; Naegeli, P.; Oppolzer, W.; Ramage, R.; Ranganathan, S.; Vorbrüggen, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 852.
- 22 Schmidt, M. S.; Johnston, D. B. R.; Christensen, B. G., *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1135 et 1142 et références citées; Kang, S. H.; Kim, W. J. *Synlett.* **1991**, 520 et références citées.
- 23 Tanner, D.; Somfai, P. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 619 ; Cainelli, G.; Panunzio, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6879.
- 24 Basavaiah, D.; Bharati, T. K.; Gowriswari, V.V.L. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4351.
- 25 Wu Yao-Hua ; Felkamp, R. F. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1519 ; Mansour, T. S.; Jin, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, *1*, 757.
- 26 Baldwin, J. E.; Cutting, J.; Dupont, W.; Kruse, L.; Silberman, L.; Thomas, R. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 736 ; Pellaga, R.; Pinza, M.; Pifferi, G. *Synthesis* **1978**, 614.
- 27 Baldwin, J. E.; Reiss, J. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 77.
- 28 Brooks, Dee W.; Basha, A.; Kerdesky, Francis A. J.; Homs, James H.; Ratajczyk, James D.; Bhatia, P.; Moore, Jimmy L.; Martin, Jonathan G.; Shmidt, Steven P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 1357.
- 29 Tarnchompoo, B.; Thebtaranonth, C. ; Thebtaranonth, Y. *Tetrahedron, Lett.* **1987**, *28*, 6675.

(Received in Belgium 17 January 1995; accepted 30 June 1995)