

SYNTHESE DE PYRROLES ET D'OXAZOLES PAR PYROLYSE DE N-(HYDROXY-2' ETHYL) AMINO-3 PROPENOATE

Catherine PALE-GROSDEMANGE et Josselin CHUCHE*

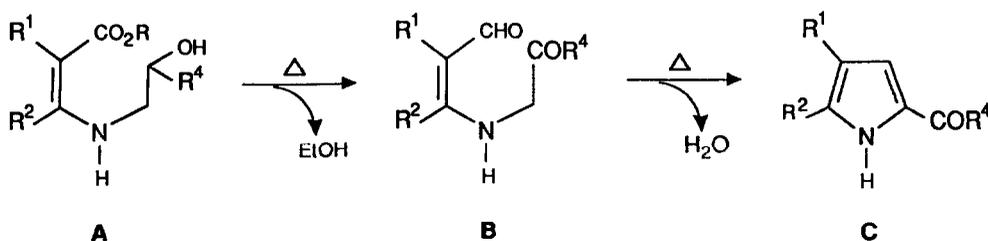
Laboratoire de Chimie Organique Physique, associé au CNRS,
U.F.R. Sciences, Moulin de la Housse, 51062 Reims Cédex, France

(Received in Belgium 20 February 1989)

Abstract : The gas phase pyrolysis of various N-(2'-hydroxyethyl)-3-amino propenoates 1-6 and N-(2'-hydroxy-2'-phenyl ethyl)-3-amino propenoate 7-9 at 390°-420°C leads respectively to formylpyrroles 11-16 and benzoylpyrroles 17-19 and, in some cases, to substituted oxazoles 36-39. The results are best explained by the intermediate formation of a dicarbonyl derivative followed either by an intramolecular thermal crotonisation or a six π electrocyclization of an azomethine ylide.

Résumé : La pyrolyse en phase gazeuse de différents N-(hydroxy-2' éthyl) amino-3 propénoates 1-6 et N-(hydroxy-2' phényl-2' éthyl) amino-3 propénoates 7-9 à 390°C conduit respectivement aux formylpyrroles 11-16 et benzoylpyrroles 17-19 et dans certains cas aux oxazoles substitués 36-39. On peut expliquer ces résultats par la formation intermédiaire d'un composé dicarbonylé suivie soit d'une crotonisation thermique intramoléculaire soit d'une électrocyclisation à six électrons d'un ylure d'azométhine.

Nous avons montré que la thermolyse en régime dynamique de β -énaminoesters représente une voie d'accès originale à de nombreux hétérocycles.^{1,2} La nature des produits obtenus dépend essentiellement du substituant porté par l'atome d'azote. C'est ainsi que nous avons présenté dans



SCHEMA 1

une communication³ la possibilité de préparer des acyl-2 pyrroles ($R^4=CH_3$) diversement substitués C à partir de N-(hydroxy-2' éthyl) amino-3 propénoates A (schéma I). La réaction fait intervenir un énaminoaldéhyde B intermédiaire qui a pu être isolé ; celui-ci subit une crotonisation thermique intramoléculaire⁴ pour donner le pyrrole C.

Cette réaction thermique représente une méthode très simple de préparation d'acyl pyrroles à partir de précurseurs non cycliques avec des rendements comparables à ceux observés par les méthodes de Hantzsch et de Knorr.⁵ Afin d'examiner le caractère général de cette réaction, nous avons entrepris l'étude de la thermolyse d'énaminoesters A portant un substituant $R^4=H$ ou $R^4=Ph$ pour accéder à des formyl-2 ou des benzoyl-2 pyrroles. Nous décrivons dans ce mémoire les résultats de ces travaux qui nous ont permis d'obtenir des résultats originaux à la fois sur les plans synthétique et mécanistique.

I. Synthèse des énaminoesters 1-9

Pour la préparation des énaminoesters, trois méthodes sont généralement utilisées :

- addition élimination d'une amine primaire sur un ester α,β -éthylénique β -halogéné⁶
- addition d'une amine primaire sur un ester α,β -acétylénique⁷
- condensation d'une amine primaire avec un β -cétoester.⁸

Nous avons utilisé les deux dernières méthodes car les produits de départ sont le plus souvent commerciaux ou d'un accès plus aisé.

1. Addition d'une amine primaire sur un ester α,β -acétylénique

L'addition de type Michaël d'une amine primaire sur le propiolate d'éthyle⁷ fournit aisément les énaminoesters correspondants (Schéma II).

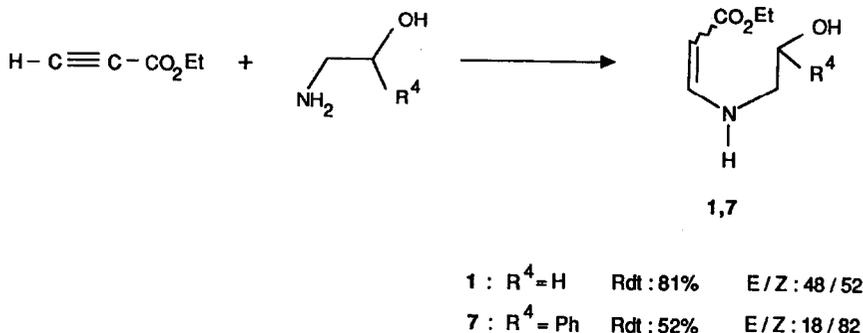


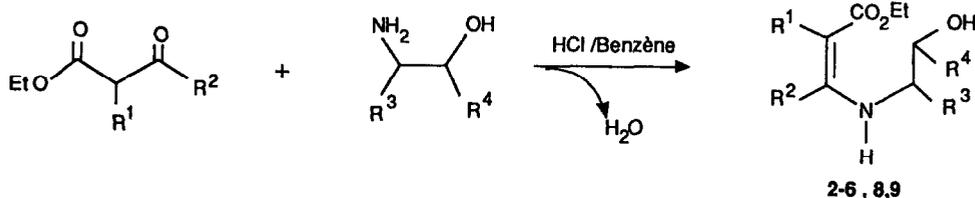
SCHÉMA II

Dans les conditions utilisées, un mélange d'isomères E/Z d'énaminoester est isolé. Les données spectrales IR et RMN ¹H nous ont permis de distinguer ces deux isomères. La fréquence d'absorption $\nu_{C=O}$ de l'isomère Z (1650 cm^{-1}) est abaissée par rapport à celle observée dans l'isomère E (1680 cm^{-1}).^{7,9} L'existence d'une liaison hydrogène intramoléculaire est responsable de

cette diminution. De plus, le composé **Z** est majoritaire comme le montre la RMN ^1H (constante de couplage des protons éthyléniques : $J=7,5 \text{ Hz}$).⁹

2. Condensation d'un aminoalcool sur un β -cétoester

La synthèse des énaminooesters **2-9** est réalisée à reflux du benzène en présence d'une



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Rdt (%)	Conv. (%)
2	H	CH ₃	H	H	97	100
3	CH ₃	CH ₃	H	H	77	100
4	H	CH ₃	CH ₃	H	93	73
5	H	Ph	H	H	89	72
6	H	Ph	CH ₃	H	70	100
8	H	CH ₃	H	Ph	50	100
9	H	Ph	H	Ph	52	100

SCHEMA III

quantité catalytique d'acide chlorhydrique. Les énaminooesters **2-4** sont obtenus avec d'excellents rendements par réaction de l'éthanolamine et de l'amino-2 propanol sur divers β -cétoesters substitués (Schéma III). Par contre, l'addition de l'amino-2 phényl-1 éthanol conduit aux énaminooesters **8** et **9** avec des rendements moyens. On peut noter que la condensation reste incomplète avec les β -cétoesters portant un groupement phényle en β de l'azote (**5**, **6**). L'effet électronique du phényle diminuerait le caractère électrophile du carbonyle.

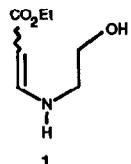
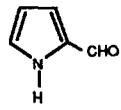
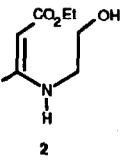
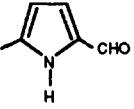
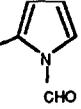
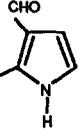
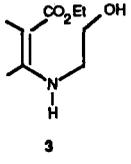
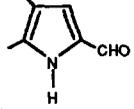
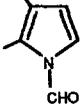
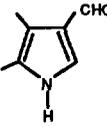
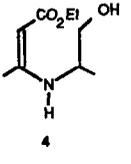
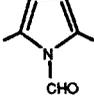
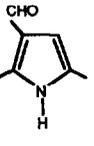
Les énaminooesters obtenus sont exclusivement de stéréochimie **Z** comme l'indiquent les données spectrales IR et RMN ^1H .⁹

II. Thermolyse

1. Enaminooesters **1-4**

Afin d'obtenir des formyl-2 pyrroles par analogie avec nos résultats préliminaires³ (schéma I), nous avons thermolysé les β -énaminooesters **1-4** à 400°C (15 torr). Contrairement à la pyrolyse en régime dynamique des N-(hydroxy-2' propyl) amino-3 propénoate (Schéma I, R⁴=CH₃), on observe un mélange de formylpyrroles qui sont facilement séparés par chromatographie éclair¹⁰ (Tableau I).

Tableau I : Thermolyse des énaminooesters 1-4 à 400°

 <p>1</p>	 <p>11a (16%)</p>	 <p>11b (traces)</p>	 <p>11c (19%)</p>	
 <p>2</p>	 <p>12a (30%)</p>	 <p>12b (9%)</p>	 <p>12c (23%)</p>	
 <p>3</p>	 <p>13a (30%)</p>	 <p>13b (2%)</p>		 <p>13d (4%)</p>
 <p>4</p>		 <p>14b (traces)</p>	 <p>14c (34%)</p>	

Il apparait que les formyl-2 (11a, 12a) et formyl-3 pyrroles (11c-12c) sont obtenus majoritairement et dans des proportions voisines.

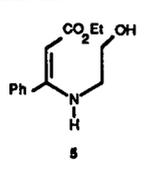
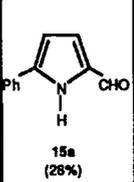
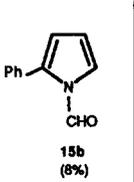
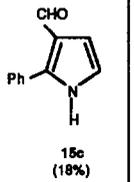
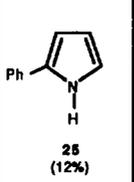
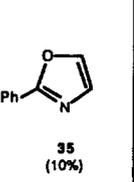
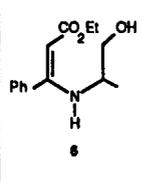
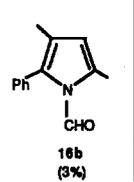
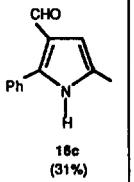
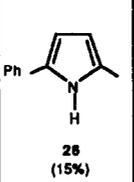
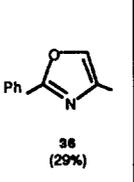
Il faut remarquer qu'il n'est pas possible d'obtenir les formylpyrroles 13c et 14a par suite de la présence d'un groupement méthyle respectivement en β et en α de l'azote dans 3 et 4 ; dans ces exemples, les isomères 13a et 14c deviennent prépondérants. On peut remarquer dans tous les cas la formation en faible proportion de formyl-1 pyrroles (11b - 14b).

2. Enaminoesters 5, 6

Ces énaminooesters qui possèdent un groupement phényle en position-2 présentent une réactivité thermique plus complexe. En effet, à côté des pyrroles attendus, des pyrroles décarbonylés (25, 26) et des oxazoles (35, 36) sont isolés (Tableau II).

Par analogie avec les résultats obtenus précédemment et afin de mettre en évidence la formation éventuelle d'énaminodialdéhydes intermédiaires de type B (Schéma I, $R^4=H$),³ nous avons effectué la thermolyse de tous ces composés (1-6) à une température plus basse. Nous n'avons jamais pu caractériser ces intermédiaires ; c'est ainsi que, dès 270°C, on obtient l'énaminooester de départ

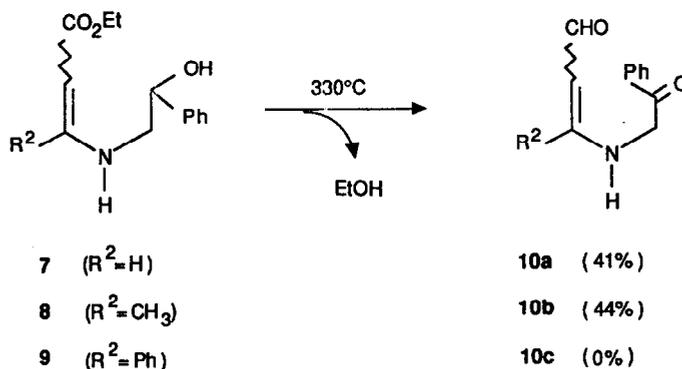
Tableau II : Thermolyse des β -énaminoesters 5-6 à 390°C

 5	 15a (28%)	 15b (8%)	 15c (18%)	 25 (12%)	 35 (10%)
 6		 16b (3%)	 16c (31%)	 16d (9%)	 26 (15%)

accompagné d'une petite quantité de pyrroles isomères. Il est vraisemblable que la crotonisation du dialdéhyde intermédiaire est immédiate dans les conditions de la réaction.

3. Enaminoester 7-9

La nature des produits obtenus lors de la pyrolyse en régime dynamique des composés 7-9 est fonction de la température utilisée pour effectuer la réaction.



SCHEMA IV

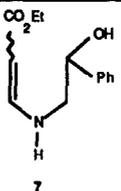
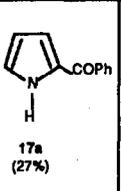
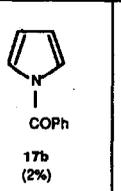
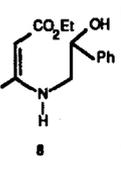
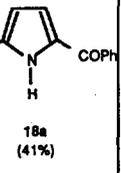
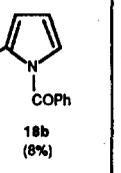
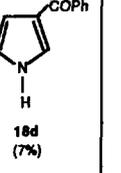
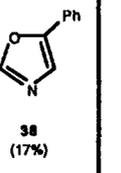
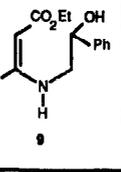
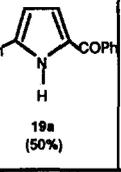
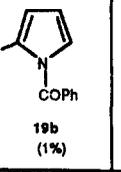
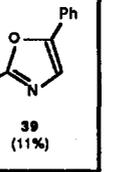
Une température de 330°C (15 torr) est nécessaire pour observer la transformation des énaminocsters 7 et 8 (taux de conversion 82% et 90% respectivement) en aza-4 oxo-6 phényl-6 hexène-2 al 10a et 10b (Schéma IV).

Cette réaction correspond formellement à une oxydoréduction intramoléculaire de l'alcool et de l'ester respectivement en cétone et aldéhyde. Il faut toutefois noter que nous n'avons pas pu

mettre en évidence le cétoénaminoaldéhyde correspondant à l'énaminoester **7**, quelle que soit la température, ce qui pourrait s'expliquer par une grande réactivité thermique de ces composés (vide infra).

A plus haute température (420°C) les cétoaldéhydes disparaissent au profit de benzoyl-pyrroles isomères (Tableau III). On constate dans tous les cas la formation préférentielle de benzoyl-2

Tableau III : Thermolyse des β -énaminoesters **7-9** à 420°C

 <p>7</p>	 <p>17a (27%)</p>	 <p>17b (2%)</p>		
 <p>8</p>	 <p>18a (41%)</p>	 <p>18b (8%)</p>	 <p>18d (7%)</p>	 <p>38 (17%)</p>
 <p>9</p>	 <p>19a (50%)</p>	 <p>19b (1%)</p>		 <p>39 (11%)</p>

pyrroles (**17a**, **18a**, **19a**) accompagnés d'une petite quantité de N-benzoyl pyrroles (**17b**, **18b**, **19b**). Lorsque la double liaison de l'énaminoester est substituée, il se forme également du benzoyl-3 méthyl-5 pyrrole (**18d**) et des oxazoles (**38**, **39**).

III. Structure des produits

1. Enaminoaldéhydes **10a** et **10b**

La configuration de la double liaison est exclusivement E pour **10a** et majoritairement Z pour **10b** (Z/E : 63/37) (schéma IV). Les arguments en faveur de la stéréochimie Z ou E sont basés sur les valeurs de la constante de couplage J^3 du proton aldéhydique (Z : $J=3$ Hz, E : $J=8$ Hz). Le pourcentage observé des stéréoisomères reflète l'équilibre thermodynamique entre ces espèces ; il est en effet connu que les barrières d'énergie des isomérisations thermiques, dans des systèmes voisins, sont relativement faibles.¹¹

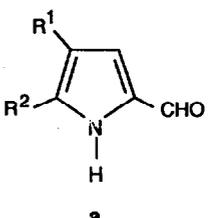
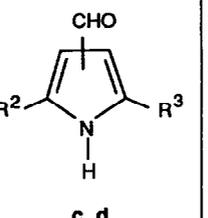
En RMN ^{13}C , les déplacements chimiques des carbonyles à 194 et 188 ppm sont caractéristiques respectivement d'une cétone aryle et d'un aldéhyde α,β insaturé. En spectroscopie IR, deux vibrations de valence à 1690 et 1640 cm^{-1} confirment la présence de ces deux fonctions.

2. Pyrroles des séries a, b, c, d

La structure des N-formyl pyrroles (série b) a été établie facilement par spectroscopie IR, la bande $\nu_{\text{N-H}}$ (3500-3400 cm^{-1}) étant absente ; dans tous les cas, la fréquence $\nu_{\text{C=O}}$ est de 1720 cm^{-1} .¹² En RMN, le proton aldéhydique résonne vers 8,9 ppm¹¹ et le carbonyle vers 159 ppm (tableau IV).

Les spectres IR des formyl-2 et -3 pyrroles (séries a, c et d) présentent des bandes de vibrations de valence de la fonction carbonyle vers 1660 cm^{-1} . Ce nombre d'onde peu élevé est dû au caractère donneur du cycle pyrrole.⁵ En RMN, les fréquences de résonance du proton aldéhydique et du carbone de l'aldéhyde ont des valeurs qui sont caractéristiques de la position du groupe formyle sur le noyau pyrrolique (Tableau IV). C'est ainsi que, contrairement à l'IR, il est possible de distinguer les formyl-2 pyrroles (série a)^{13,16} des formyl-3 pyrroles (séries c et d).^{13,14}

Tableau IV : Valeurs moyennes des caractéristiques spectrales du groupement formyle des pyrroles

			
IR	1665 ± 15 cm^{-1}	1710 ± 15 cm^{-1}	1660 ± 10 cm^{-1}
RMN ^1H	9,3 ± 0,2 ppm	8,9 ± 0,1 ppm	9,8 ± 0,1 ppm
RMN ^{13}C	178,4 ± 1,1 ppm	159,8 ppm *	186,2 ± 0,2 ppm

* une seule valeur

Les formyl-3 pyrroles posent un problème, car deux isomères sont possibles : le formyl peut être en α du substituant R^2 (série c) ou en α du substituant R^3 (série d). Ces deux pyrroles ne peuvent être distingués à partir des données spectrales du groupement formyle (tableau IV). Par contre dans certains cas (12c, 15c), la constante de couplage des protons du cycle permet de faire la

distinction entre ces isomères (séries c, d) car la constante de couplage entre les protons H_3 et H_5 (série d, $J_{3,5}=2$ Hz) est inférieure à celle entre les protons H_4 et H_5 (série c, $J_{4,5}=3,3$ Hz).⁵ De plus, l'attribution de ces structures est confirmée par les déplacements chimiques en RMN ^{13}C . En effet, nous avons calculé ces déplacements à partir des incréments donnés dans la littérature,¹⁷ et d'un incrément que nous avons pu déterminer pour un substituant phényle en position 2 ($C_2=12,4$, $C_3=-3,4$, $C_4=0$, $C_5=+0,3$). Les valeurs calculées sont en accord avec les déplacements observés (cf. partie expérimentale pour le composé 15c). Cette méthode a également permis d'attribuer la structure des formyl-3 pyrroles trisubstitués (16c et 16d).

Par analogie avec les résultats précédents, la structure des benzoylpyrroles¹²⁻¹³ a été établie sur la base des bandes d'absorption du carbonyle en IR ($1610-1620\text{ cm}^{-1}$) : série a ; $1690-1700\text{ cm}^{-1}$: série b) et des caractéristiques spectrales en RMN ^1H et ^{13}C .

3. Pyrroles décarbonylés (25, 26) et oxazoles (35, 36, 38, 39)

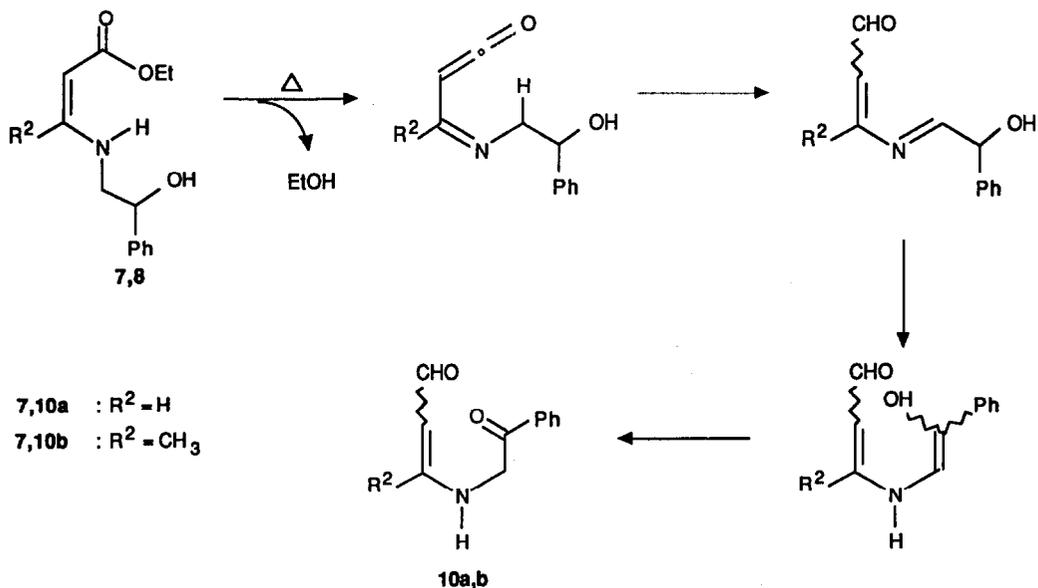
La structure des pyrroles décarbonylés^{12,18} a été établie aisément par spectroscopie IR, la bande $\nu_{\text{C=O}}$ ($1650-1720\text{ cm}^{-1}$) étant absente. De plus en RMN ^1H , le proton aldéhydique est remplacé par un proton pyrrolique.

L'absence de groupe formyle, le déplacement à champ faible des protons oléfiniques en RMN ^1H , ainsi que le pic de masse, nous ont permis de déterminer la structure des oxazoles. De plus, le point de fusion du composé 38 est identique à celui trouvé dans la littérature.¹⁴

IV. Discussion

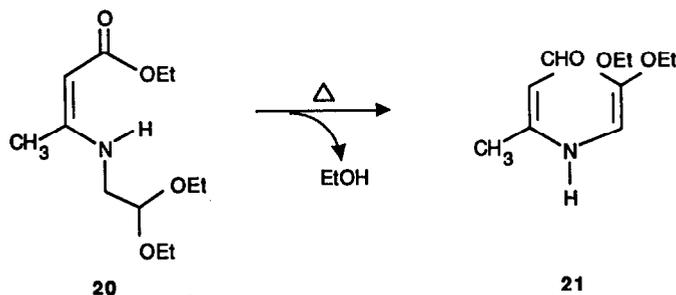
1. Formation des énaminoaldéhydes 10a et 10b

La première étape de la réaction de formation des énaminoaldéhydes 10a et 10b à partir de



SCHEMA V

7 et 8 fait intervenir une élimination-1,4 d'alcool. L' α -iminocétène ainsi obtenu se transforme en azadiénal par migration-1,5 d'hydrogène puis en cétoaldéhyde par prototropie (Schéma V). Lorsqu'on supprime la possibilité de tautométrie céto-énolique (dernière étape) comme dans le N-(diéthoxy-2' éthyl) β -énaminoester (Schéma VI), nous avons observé que la réaction s'arrête au stade diénaminoaldéhyde.



SCHEMA VI

Des isomérisations analogues d'iminocétènes ont été récemment démontrées par marquage au deutérium.¹⁹

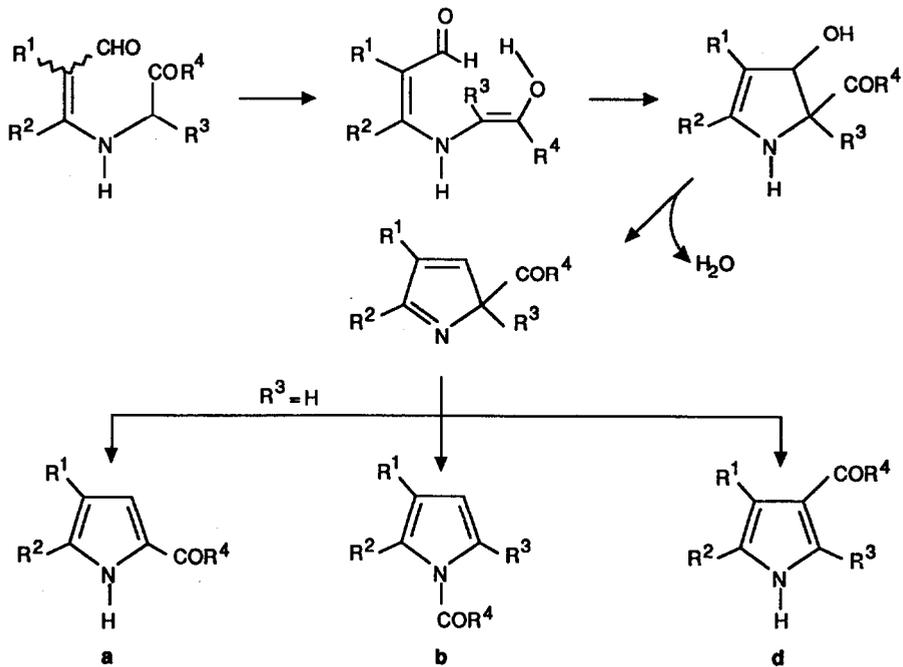
2. Formation de pyrroles par crotonisation

Les cétoaldéhydes 10a et 10b thermolysés à des températures élevées (510°C) conduisent à des pyrroles. Ceci suggère que les énaminoaldéhydes sont des intermédiaires dans la transformation des énaminoesters en pyrroles.

L'examen des tableaux I et II fait apparaître que contrairement aux résultats obtenus précédemment (Schéma I, $R^4=CH_3$),³ on isole plusieurs formyl-pyrroles isomères. On pourrait penser que la crotonisation thermique du dialdéhyde conduit au formyl-2 pyrrole qui s'isomériserait ultérieurement en formyl-1 et -3 pyrrole. En fait, nous avons montré l'absence d'isomérisation en remplaçant ces composés dans les conditions de thermolyse des produits de départ. Ces isomères sont les produits cinétiques de la réaction. C'est seulement à une température plus élevée (450°C) qu'une faible isomérisation du groupe formyle en position-1 peut être observée.^{13, 20}

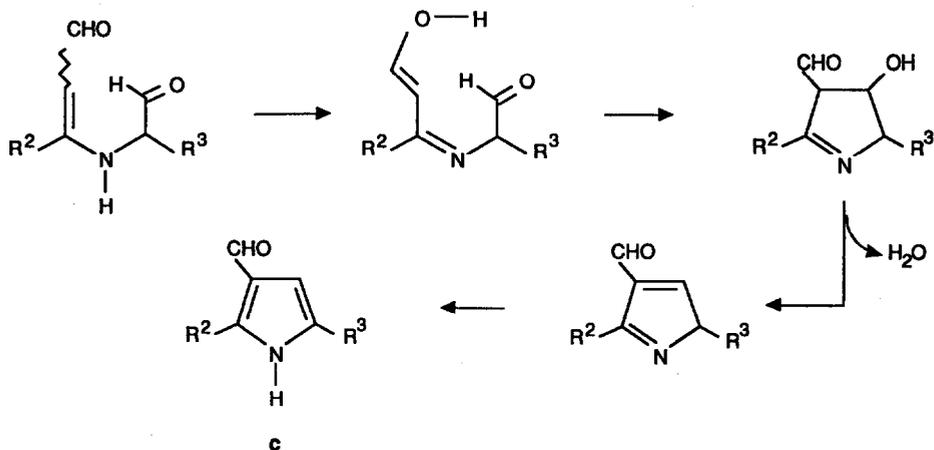
Il faut donc considérer que la formation des différents isomères s'effectue par des voies d'accès différentes. La présence de deux fonctions aldéhydiques permet d'envisager deux processus de crotonisation.

Le premier processus fait intervenir la forme énolique du carbonyle en β de l'azote (Schéma VII, $R^4=H$) et donne intermédiairement un 2H-pyrrole. Celui-ci peut s'isomériser par migration sigmatropique-1,5 de l'hydrogène ou du groupe formyle pour conduire aux composés des séries a (produit majoritaire) b et d (produits minoritaires). L'absence de composés de type b et d lorsque $R^4=CH_3$ (Schéma I) pourrait s'interpréter par la plus faible aptitude migratrice du groupement acétyl dans les réactions sigmatropiques-1,5.²¹



SCHEMA VII

Le deuxième processus met en jeu la forme énolique du carbonyle en γ de l'azote (Schéma VIII). La déshydratation donne un 2H-pyrrole qui s'aromatise en formyl-3 pyrrole (série c). Ce mode de crotonisation est favorisée lorsque R^3 est différent de H (thermolyse de 4 et 6).



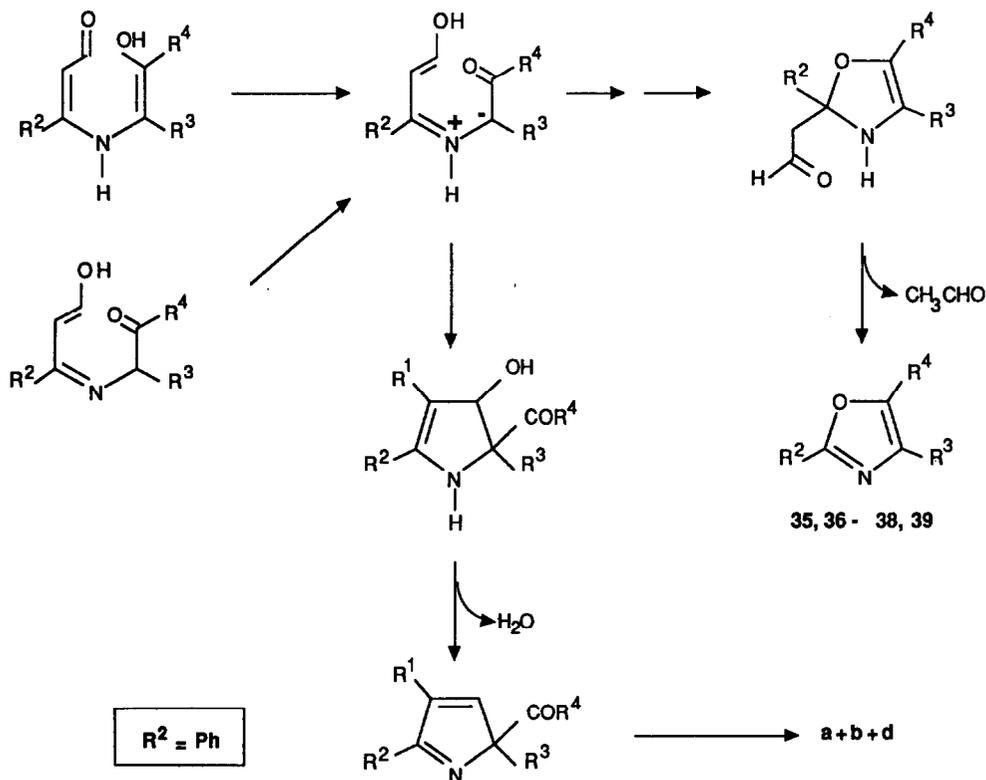
SCHEMA VIII

Pour interpréter la formation des benzoylpyrroles du tableau III, il faut à nouveau faire intervenir le premier processus de crotonisation qui conduit préférentiellement aux benzoyl-2 pyrroles (série a) et aux benzoyl-2 et -3 pyrroles (séries b et d) en faibles quantités. Nous avons par ailleurs vérifié qu'il était possible de réaliser la transformation thermique des énaminoaldéhydes **8** en benzoylpyrroles.

Les composés **25** et **26** proviennent d'une décarbonylation des formylpyrroles, décarbonylation qui a déjà été décrite dans le cas de composés possédant un noyau benzénique en α de l'atome d'azote. ^{12, 13}

3. Formation d'oxazoles et de pyrroles par l'intermédiaire d'ylures d'azométhine

Si les deux processus de crotonisation exposés précédemment permettent de rendre compte de la formation des formylpyrroles, par contre il est nécessaire d'envisager un autre schéma réactionnel pour expliquer l'obtention d'oxazoles.



SCHEMA IX

Il est connu que les ylures d'azométhine α -insaturés se cyclisent en oxazoline²² puis en oxazole.²³ De tels ylures sont accessibles à partir des formes énoliques des intermédiaires dicarbonylés par migration-1,6 ou migration-1,2 d'hydrogène (Schéma IX).²⁴ Or, compte tenu de leurs structures, ces ylures peuvent donner des réactions d'électrocyclisations à 6 électrons par deux voies distinctes.

La première fait participer la fonction carbonyle et conduit à une oxazoline qui, par réaction rétroène²⁵ donne l'oxazole. Dans ce mécanisme réactionnel, la formation d'oxazole doit s'accompagner de la libération d'acétaldéhyde. C'est ce que nous avons vérifié en effectuant la thermolyse de l'énaminoester **8** dans le chloroforme deutéré ; l'analyse du spectre de RMN¹H effectué immédiatement après la réaction et sans évaporer le solvant révèle la présence des signaux caractéristiques de cet aldéhyde.

Il faut noter que la formation d'oxazole a lieu à chaque fois que le substituant R² est un groupe phényle qui favorise la formation de l'ylure d'azométhine et sa stabilisation.^{26, 27}

La deuxième voie fait participer la liaison éthylénique²⁴ pour conduire à un dihydropyrrole puis au 2H-pyrrole, identique à celui obtenu par crotonisation thermique (Schéma IX), et enfin aux formyl et benzoylpyrroles des séries a, b, et d.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN¹H ont été enregistrés à 60 MHz sur un appareil VARIAN A60 ou BRÜCKER WP60. La valeur des déplacements chimiques (δ) est donnée en ppm par rapport au TMS comme référence interne. Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz et la multiplicité des signaux est indiquée par s : singulet, sl : singulet large, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet, qui : quintuplet, m : multiplet. Les spectres RMN¹³C ont été enregistrés à 15,08 MHz sur un appareil BRÜCKER WP60 ; les déplacements chimiques sont donnés en ppm.

Les spectres infra-rouge (IR) ont été enregistrés sur un spectrophotomètre PHILIPS SP 2000 ; les nombres d'onde (ν) sont exprimés en cm⁻¹.

Les spectres de masse ont été enregistrés à l'U.F.R. de Pharmacie de Reims sur un appareil JEOL D300 ; l'intensité des pics moléculaires est donnée relativement au pic le plus intense (M⁺, %).

Les analyses élémentaires ont été réalisées au service de Microanalyse de l'U.F.R. Sciences de Reims.

Les points de fusion ont été déterminés sur un banc KOFLER.

Synthèse des énaminoesters

Synthèse des énaminoesters 1 et 7

A une solution de propiolate d'éthyle (50 mmoles) dans l'éther anhydre (40 ml), on injecte goutte à goutte l'éthanolamine (50 mmoles). La réaction étant exothermique, l'addition se fait dans un bain de glace. Le mélange réactionnel est agité une nuit, concentré puis purifié.

N-(hydroxy-2' éthyl) amino-3 propénoate d'éthyle 1

Rdt = 81%, E/Z = 42/58 ; Eb₁ = 37°C ; IR (CHCl₃) : 3450, 3050, 1670, 1630, 1390, 1270, 1170, 1080 ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 1,2 (3H, t, J=7), 2,9 (1H, sl), 3,3 (2H, t, J=6), 3,7 (2H, t, J=6), 4,1 (2H, q, J=7), 4,5 (Z, 1H, d, J=7,5), 4,6 (E, 1H, d, J=13,5), 6,6 (Z, 1H, dd, J=7,5), 7,5 (E, 1H, dd, J=7,5 et 13,5), 8 (1H, sl) ; SM m/e : 159 (25), 128 (49), 114 (25), 82 (100).

N-(hydroxy-2' phényl-2' éthyl) amino-3 propénoate d'éthyle 7

Rdt = 52%, E/Z = 18/82 ; IR (CHCl₃) : 3480, 3380, 3040, 1670, 1620, 1495, 1380, 1210, 1040 ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 1,25 (3H, t, J=7), 2,4 (1H, sl), 3,4 (2H, t, J=6), 4,1 (2H, q, J=7), 4,5 (1H, d, J=7), 4,7 (2H,

m), 6,6 (1H, dd, J=7), 7,4 (6H, sl), 8 (1H, sl) ; IR (CHCl₃) : 3480, 3380, 3040, 1670, 1620, 1495, 1380, 1210, 1040 ; Analyse C₁₃H₁₇NO₃ : calculé : C 66,36, H 7,28, N 5,95, trouvé : C 66,37, H 7,26, N 6,00.

Synthèse des énaminooesters 2-6, 8 et 9

A une solution de β-cétoester (0,1 mole) dans le benzène (60 ml) , on ajoute cinq gouttes d'HCl concentré, puis on additionne goutte à goutte une solution d'éthanolamine (0,11 mole) dans le benzène (20 ml). Le mélange réactionnel est agité à reflux afin d'entraîner l'azéotrope (benzène-eau), puis concentré et purifié.

N-(hydroxy-2' éthyl) amino-3 butène-2 oate d'éthyle 2

Temps de réaction 3h.

Rdt = 97%, Z/E = 100/0 ; F = 20°C (Et₂O/Ess G), Eb_{5,10-2} = 95°C ; IR (CHCl₃) : 3440, 3300, 3000, 1640, 1595, 1495, 1430, 1270, 1165, 1155, 1040 ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 1,25 (3H, t, J=7), 1,95 (3H, s), 3,4 (2H, m), 3,55 (OH, s), 3,7 (2H, m), 4,1 (2H, q, J=7), 4,5 (1H, s), 8,6 (1H, sl) ; SM m/e : 173 (25), 142 (32), 128 (26), 96 (100) ; Analyse C₈H₁₅O₃N : calculé : C 55,47, H 8,73, N 8,09, trouvé : C 55,39, H 8,95, N 8,17.

N-(hydroxy-2' éthyl) amino-3 méthyl-2 butène-2 oate d'éthyle 3

Temps de réaction 3h.

Rdt = 77%, Z/E = 100/0 ; F = 38°C (Et₂O) ; IR (CHCl₃) : 3480, 3300, 3040, 1640, 1600, 1470, 1260, 1115, 1060 ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 1,25 (3H, t, J=7), 1,75 (3H, s), 1,99 (3H, s), 3,2 (OH, s), 3,3 (2H, m), 3,7 (2H, m), 4,1 (2H, q, J=7), 9,2 (1H, sl) ; SM m/e : 187 (34), 156 (46), 142 (40), 110 (100), 82 (41) ; Analyse C₉H₁₇NO₃ : calculé : C 57,73, H 9,15, N 7,48, trouvé : C 57,26, H 9,27, N 7,50.

N-(hydroxy-2' méthyl-1' éthyl) amino-3 butène-2 oate d'éthyle 4

Temps de réaction 8h.

Rdt = 93%, Z/E = 100/0 ; Eb₁₀₋₂ = 50°C ; IR (CHCl₃) : 3500, 3320, 3040, 1660, 1620, 1510, 1455, 1400, 1284, 1190, 1170, 1070 ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 1,2 (3H, d, J=7), 1,25 (3H, t, J=7), 2,0 (3H, s), 2,8 (OH, s), 3,8 (3H, sl), 4,1 (2H, q, J=7), 4,5 (1H, s), 8,5 (1H, sl) ; SM m/e : 187 (13), 156 (39), 142 (19), 110 (100) ; Analyse C₉H₁₇NO₃ : calculé : C 57,73, H 9,15, N 7,48, trouvé : C 57,50, H 9,27, N 7,61.

N-(hydroxy-2' éthyl) amino-3 phényl-3 propénoate d'éthyle 5

Temps de réaction 13h. Chromatographie sur colonne de silice (CHCl₃/Et₂O gradient d'élution de CHCl₃ à Et₂O pur).

Rdt = 89% avec une conversion de 73% ; Z/E = 100/0 ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 1,25 (3H, t, J=7), 2,35 (OH, s), 3,25 (2H, m), 3,55 (2H, m), 4,15 (2H, q, J=7), 4,65 (1H, s), 7,4 (5H, s), 8,60 (1H, s).

N-(hydroxy-2' méthyl-1' éthyl) amino-3 phényl-3 propénoate d'éthyle 6

Temps de réaction 48h. Chromatographie éclair (AcOEt/Ess.G 50/50)

Rdt = 70% avec une conversion de 72%, Z/E = 100/0 ; IR (CHCl₃) : 3300, 3020, 1650, 1610, 1590, 1480, 1290, 1180, 1160, 1040 ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 1,1 (3H, d, J=6 Hz), 1,25 (3H, t, J=7), 2,1 (OH, sl), 3,45 (3H, sl), 4,2 (2H, q, J=7), 4,65 (1H, s), 7,4 (5H, s), 8,4 (1H, sl) ; SM m/e : 249 (6), 218 (48), 204 (13), 172 (100), 77 (75).

N-(hydroxy-2' phényl-2' éthyl) amino-3 butène-2 oate d'éthyle 8

Temps de réaction 3h.

Rdt = 50%, Z/E = 100/0 ; F = 94°C (Et₂O) ; IR (CHCl₃) : 3440, 3300, 3000, 1640, 1600, 1500, 1450, 1380, 1355, 1275, 1170, 1120, 1050 ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 1,2 (3H, t, J=7), 1,8 (3H, s), 3,1 (OH, sl), 3,35 (2H, t, J=6), 3,92 (2H, q, J=7), 4,4 (1H, s), 4,75 (1H, t, J=6), 7,25 (5H, s), 8,75 (1H, sl) ; SM m/e : 249 (4), 204 (4), 142 (70), 96 (100) ; Analyse C₁₄H₁₉O₃N : calculé : C 67,44, H 7,68, N 5,62, trouvé : C 67,49, H 7,82, N 5,67.

N-(hydroxy-2' phényl-2' éthyl) amino-3 phényl-3 propénoate d'éthyle 9

Temps de réaction 6h.

Rdt = 52%, Z/E = 100/0 ; F = 71°C (AcOEt) ; IR (CHCl₃) : 3460, 3300, 3020, 1640, 1610, 1590, 1480, 1360, 1300, 1220, 1175, 1140, 1090, 1040, 1020 ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 1,2 (3H, t, J=7), 3,2 (2H, t, J=6), 3,5 (OH, sl), 3,93 (2H, q, J=7 Hz), 4,5 (1H, s), 4,6 (1H, t, J=6), 7,0 (10H, s), 8,63 (1H, sl) ; SM m/e : 311 (5), 204 (88), 158 (100) ; Analyse C₁₉H₂₁NO₃ : calculé : C 73,29, H 6,80, N 4,50, trouvé : C 73,35, H 6,77, N 4,56.

N-(diéthoxy-2' éthyl) amino-3 butène-2 oate d'éthyle 20

Temps de réaction 3h.

Rdt = 95%, Z/E = 100/0 ; IR (CHCl₃) : 3300, 3000, 1650, 1600, 1500, 1440, 1370, 1285, 1240, 1185, 1130, 1100 ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 1,2 (9H, t, J=7), 1,9 (3H, s), 3,35 (2H, t, J=6), 3,6 (4H, q, J=7), 4,1 (2H, q, J=7), 4,5 (2H, m), 8,6 (1H, sl) ; SM m/e : 245 (10), 200 (23), 142 (7), 103 (100), 96 (41), 75 (69) ; Analyse C₁₂H₂₃NO₄ : calculé : C 58,75, H 9,45, N 5,71, trouvé : C 58,48, H 9,12, N 5,56.

Thermolyse des énaminoesters 1-9

Les thermolyses sont effectuées en four thermostaté. Les solutions (de 3.10⁻³ mole à 5.10⁻³ mole, soit de 500 mg à 1000 mg d'énaminoester dans 20 ml à 40 ml THF ou de Toluène) s'écoulent dans un tube de pyrex (longueur : 60 cm, diamètre : 2 cm) rempli de billes de pyrex et maintenu sous vide partiel (15 torr). Les produits sont recueillis à la sortie du four dans un piège refroidi par l'azote liquide.²⁵ En général, les différents isomères sont séparés et isolés par chromatographie éclair.¹⁰

N-(hydroxy-2' éthyl)amino-3 propénoate d'éthyle 1 (400°C)

Gradient d'élution : (AcOEt/Ess.G : 30/70, 50/50, 70/30, 100/0).

. Formyl-2 pyrrole 11a

Rdt = 16%, F = 44°C (litt.²⁶ : 43-46°C) ; IR (CHCl₃) : 3460, 3380, 2830, 1650, 1410, 1360, 1300, 1085, 1035, 880 ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 6,35 (1H, m, H-4), 7 (1H, m, H-5), 7,2 (1H, m, H-3), 9,5 (1H, s, CHO), 10,7 (1H, sl, NH) ; RMN¹³C (CDCl₃) δ = 111,3 (d, C-4), 121,95 (d, C-3), 127,1 (d, C-5), 132,8 (s, C-2), 179,5 (d, CHO).

. Formyl-3 pyrrole 11c

Rdt = 19% ; IR (CHCl₃) : 3470, 3300, 2800, 2740, 1660, 1500, 1410, 1300, 1125, 1050 ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 6,65 (1H, m, H-2), 6,85 (1H, m, H-4), 7,5 (1H, m, H-5), 9,8 (1H, s, CHO), 10,1 (1H, sl, NH) ; RMN¹³C (CDCl₃) δ = 107,3 (d, C-4), 120,9 (d, C-5), 126,5 (s, C-3), 128,0 (d, C-2), 186,4 (d, CHO) ; SM m/e : 95 (99), 94 (99), 66 (100).

N-(hydroxy-2' éthyl) amino-3 butène-2 oate d'éthyle 2 (400°C)

Gradient d'élution (AcOEt/Ess.G : 30/70, 50/50, 100/0).

. Formyl-2 méthyl-5 pyrrole 12a

Rdt = 30%, F = 70°C (litt.²⁷ 68-69°C) ; IR (CHCl₃) : 3480, 3300, 3020, 2860, 1660, 1510, 1440, 1360, 1050, 820 ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 2,3 (3H, s, CH₃), 6,07 (1H, dd, J=2,6 et 3,6, H-3), 6,87 (1H, dd, J=2,6 et 3,6, H-4), 9,3 (1H, s, CHO), 10,8 (1H, sl, NH) ; RMN¹³C (CDCl₃) δ = 13,2 (q, CH₃), 110,5 (d, C-4), 127,7 (d, C-3), 132,2 (s, C-2), 139,6 (s, C-5), 178,1 (d, CHO) ; SM m/e : 109 (100), 108 (71), 80 (34), 55 (2), 53 (35) ; Analyse C₆H₇NO : calculé : C 66,03, H 6,47, N 12,84, trouvé : C 65,86, H 6,60, N 12,72.

. Formyl-1 méthyl-2 pyrrole 12b

Rdt = 9% ; IR (CHCl₃) : 2995, 2925, 2885, 1700, 1400, 1350, 1250, 1220, 1150, 1080, 1030, 800 ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 2,5 (3H, d, CH₃), 6,0 (1H, dd, J=3,5 et 1,5, H-3), 6,2 (1H, dd, J=3 et 3,5, H-4), 7,15 (1H, dd, J=3 et 1,5, H-5), 8,9 (1H, s, CHO).

. Formyl-3 méthyl-2 pyrrole 12c

Rdt = 23%, F = 122°C ; IR (CHCl₃) : 3470, 3280, 3010, 2820, 1660, 1560, 1470, 1400, 1370, 1260, 1070, 800 ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 2,6 (3H, s, CH₃), 6,6 (1H, dd, J=3 et 3,1, H-5), 6,7 (1H, dd, J=3,1 et 3, H-4), 9,8 (1H, s, CHO), 9,2 (1H, sl, NH) ; RMN¹³C (CDCl₃) δ = 11,7 (q, CH₃), 108,7 (d, C-4), 118,3 (d, C-5), 121,9 (s, C-3), 138,6 (s, C-2), 186 (d, CHO) ; SM m/e : 109 (100), 108 (31), 80 (26), 55 (1), 53 (20) ; Analyse C₆H₇NO : calculé : C 66,03, H 6,47, N 12,84, trouvé : C 65,95, H 6,52, N 12,73.

N-(hydroxy-2' éthyl) amino-3 méthyl-2 butène-2 oate d'éthyle 3 (400°C)

Gradient d'élution : (AcOEt/Ess.G : 30/70, 50/50, 100/0).

. Formyl-2 diméthyl-4,5 pyrrole 13a

Rdt = 30%, F = 128°C ; IR (CHCl₃) : 3460, 3260, 3000, 2930, 2840, 1650, 1470, 1420, 1380, 1350, 1270, 1160, 1140, 970, 830 ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 2,0 (3H, s, CH₃-4), 2,3 (3H, s, CH₃-5), 6,75 (1H, d, J=2,5), 9,25 (1H, s, CHO), 10,75 (1H, sl, NH) ; RMN¹³C (CDCl₃) δ = 10,6 (q, CH₃-4), 11,3 (q, CH₃-5),

119,0 (s, C-4), 123,8 (d, C-3), 130,2 (s, C-2), 137,1 (s, C-5), 177,3 (d, CHO) ; SM m/e : 123 (98), 122 (100), 108 (7), 94 (24), 67 (11), 53 (7) ; Analyse C_7H_9NO : calculé : C 68,27, H 7,37, N 11,37, trouvé : C 68,34, H 7,45, N 11,30.

. **Formyl-1 diméthyl-2,3 pyrrole 13b**

Rdt = 2% ; IR (CHCl₃) : 3000, 2920, 2860, 1710, 1500, 1390, 1360, 1295, 1150, 910, 820 ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 2,0 (3H, s, CH₃-3), 2,2 (3H, s, CH₃-2), 6,0 (1H, m, H-4), 6,68 (1H, m, H-5), 8,9 (1H, sl, CHO) ; SM m/e : 123 (97), 122 (50), 94 (100), 67 (16), 53 (15).

. **Formyl-3 diméthyl-4,5 pyrrole 13d**

Rdt = 4% ; IR (CHCl₃) : 3470, 3300, 3000, 2920, 2850, 1665, 1510, 1410, 1230, 1020 ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 2,12 (3H, s, CH₃-4), 2,25 (3H, s, CH₃-5), 7,2 (1H, d, J=2,1 H-2), 8,5 (1H, sl, NH), 9,8 (1H, s, CHO) ; RMN¹³C (CDCl₃) δ = 9,7 (q, CH₃-4), 10,4 (q, CH₃-5), 115,0 (s, C-4), 125,7 (s, C-3), 126,7 (d, C-2), 126,8 (s, C-5), 186,3 (d, CHO) ; SM m/e : 123 (84), 122 (100), 108 (8), 94 (27), 67 (8), 53 (8).

N-(hydroxy-2' méthyl-1' éthyl) amino-3 butène-2 oate d'éthyle 4

Chromatographie sur couche mince : Eluant (AcOEt/CH₂Cl₂ : 10/90).

. **Formyl-3 diméthyl-2,5 pyrrole 14c**

Rdt = 34% ; IR (CHCl₃) : 3500, 3350, 3060, 2980, 1660, 1550, 1485, 1420, 1390, 1250, 850 ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 2,2 (3H, s, CH₃-2), 2,5 (3H, s, CH₃-5), 6,2 (1H, sl, H-4), 8,5 (1H, sl, NH), 9,8 (1H, s, CHO), RMN¹³C (CDCl₃) δ = 11,7 (q, CH₃-2), 12,7 (q, CH₃-5), 105,7 (d, C-4), 122,4 (s, C-3), 128,1 (s, C-5), 137,6 (s, C-2), 185,3 (d, CHO) ; SM m/e : 123 (100), 122 (99), 94 (40), 67 (21).

N-(hydroxy-2' éthyl) amino-3 phényl-3 propénoate d'éthyle 5 (390°C)

Gradient d'éluion : (AcOEt/Ess.G : 20/80 puis 30/70).

. **Formyl-2 phényl-5 pyrrole 15a**

Rdt = 28%, F = 135-136°C (litt.^{12,14} : 137-138°C) ; IR (CHCl₃) : 3460, 3300, 3040, 2840, 1680, 1520, 1470, 1430, 1290, 1260, 1240, 1065, 1050, 800 ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 6,55 (1H, dd, J=2,5 et 4, H-4), 6,95 (1H, dd, J=2,5 et 4), 7,45 (5H, m, Ph), 9,3 (1H, s, CHO), 9,8 (1H, sl, NH) ; RMN¹³C (DMSO d⁶) δ = 108,9 (d, C-4), 121 (d, C-3), 125,6 (d, Ph), 128,0 (d, Ph), 128,8 (d, Ph), 131,0 (s, Ph), 133,9 (s, C-2), 139,6 (s, C-5), 178,8 (d, CHO) ; SM m/e : 171 (100), 170 (50), 143 (4), 142 (5), 117 (2), 115 (34), 105 (13), 77 (7).

. **Formyl-1 phényl-2 pyrrole 15b**

Rdt = 8% ; IR (CHCl₃) : 3040, 1725, 1510, 1475, 1400, 1385, 1300, 1240, 1170, 1060, 1020, 800 ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 6,4 (2H, m, H-3 et H-4), 7,5 (1H, dd, J=3 et 1,5, H-5), 7,3 (5H, s, Ph), 8,9 (1H, s, CHO) ; RMN¹³C (DMSO d⁶) δ = 110,5 (d, C-4), 113,4 (d, C-3), 114,0 (d, C-5), 118,5 (d, Ph), 127,9 (d, Ph), 128,6 (d, Ph), 129,2 (s, C-2), 130,4 (s, Ph), 159,8 (d, CHO).

. **Formyl-3 phényl-2 pyrrole 15c**

Rdt = 18%, F=180°C (litt.^{13,14} : 176°C) ; IR (CHCl₃) : 3465, 3300, 3035, 2940, 2860, 1665, 1490, 1460, 1370, 1285, 1270, 1245, 1075 ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 6,75 (1H, dd, J=3 et 3,3, H-5), 6,85 (1H, dd, J=3,3 et 3, H-4), 7,5 (5H, m, Ph), 8,95 (1H, sl, NH), 9,8 (1H, s, CHO) ; RMN¹³C (DMSO d⁶) δ = 108,2 (d, C-4), 120,4 (d, C-5), 121,9 (s, C-3), 128,6 (d, Ph), 128,9 (d, Ph), 130,5 (s, Ph), 140,4 (s, C-2), 185,4 (d, CHO) ; SM m/e : 171 (100), 170 (68), 143 (6), 142 (7), 117 (2), 115 (43), 105 (2), 77 (4) ; Analyse C₁₁H₉NO : calculé : C 77,17, H 5,29, N 8,18, trouvé : C 76,99, H 5,29, N 8,08.

. **Phényl-2 pyrrole 25**

Rdt 12%, F = 122°C (litt.^{12,18} : 119-120°C) ; IR (CHCl₃) : 3480, 3000, 2910, 1250, 1210, 1090, 1010, 800 ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 6,25 (1H, ddd, J=3,5, 1,5 et 2,5, H-3), 6,45 (1H, ddd, J=3,5, 3 et 2,5, H-4), 6,8 (1H, ddd, J=1,5, 3 et 2,5, H-5), 7,3 (5H, m, Ph), 8,25 (1H, sl, NH) ; SM m/e : 143 (100), 117 (5), 115 (34), 104 (4), 77 (2).

. **Phényl-2 oxazole 35**

Rdt = 10% ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 7,25 (1H, d, J=1,5), 7,5 (3H, m), 7,72 (1H, d, J=1,5), 8,07 (2H, m) ; SM m/e : 145 (100), 121 (39), 117 (41), 105 (88), 90 (50), 77 (59).

N-(hydroxy-2' méthyl-1' éthyl) amino-3 phényl-3 propénoate d'éthyle 6 (390°C)

Gradient d'éluion : CH₂Cl₂/Ess.G (60/40, 70/30, 80/20, 100/0).

. Formyl-1 méthyl-5 phényl-2 pyrrole 16b

Rdt = 3% ; IR (CHCl₃) : 3060, 2960, 2880, 1725, 1550, 1500, 1455, 1380, 1370, 1340, 1300, 810 ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 2,6 (3H, s, CH₃), 6,1 (1H, m, H-4), 6,2 (1H, d, J=3,5, H-3), 7,4 (5H, s, Ph), 9,0 (1H, s, CHO) ; SM m/e : 185 (55), 157 (38), 156 (100), 115 (12), 104 (9), 77 (13).

. Formyl-3 méthyl-5 phényl-2 pyrrole 16c

Rdt : 31% ; IR (CHCl₃) : 3480, 3300, 3000, 2980, 2740, 1650, 1460, 1410, 1370, 1260, 1150, 1040, 910, 880 ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 2,3 (3H, s, CH₃), 6,5 (1H, sl, H-3), 7,5 (5H, m, Ph), 8,5 (1H, sl, NH), 9,9 (1H, s, CHO) ; RMN¹³C (DMSO d₆) δ : 12,4 (q, CH₃), 105,0 (d, C-4), 122,15 (s, C-3), 128,2 (d, C-2), 128,7 (d, Ph), 130,35 (s, C-4), 130,7 (s, Ph), 140,0 (s, C-5), 185,3 (d, CHO).

. Formyl-3 méthyl-2 phényl-5 pyrrole 16d

Rdt = 9% ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 2,6 (3H, s, CH₃), 6,8 (1H, d, J=3, H-4), 7,4 (6H, m, Ph, NH), 9,8 (1H, s, CHO) ; SM m/e : 185 (100), 184 (83), 156 (33), 115 (14), 105 (50), 77 (45).

. Méthyl-5 phényl-2 pyrrole 26

Rdt = 15% ; IR (CHCl₃) : 3480, 3020, 1590, 1520, 1480, 1450, 1260, 1250, 1070, 1040 ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 2,3 (3H, s, CH₃), 5,9 (1H, dd, J=3,5 et 2,5, H-3), 6,4 (1H, dd, J=3,5 et 2,5, H-4), 7,4 (5H, m, Ph), 8,1 (1H, sl, NH) ; SM m/e : 157 (83), 156 (100), 128 (8), 115 (7), 104 (7), 77 (10).

. Méthyl-4 phényl-2 oxazole 36

Rdt = 29% ; IR (CHCl₃) : 3020, 1610, 1560, 1495, 1455, 1395, 1350, 1270, 1110, 1070, 1030, 1010, 940 ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 2,25 (3H, s), 7,5 (4H, m), 8,0 (2H, m) ; RMN¹³C (DMSO d₆) δ : 11,3 (q, CH₃), 103,3 (d, Ph), 125,8 (d, Ph), 129,1 (d, Ph), 129,1 (s, Ph), 135,4 (d, C-5), 137,3 (s, C-4), 160,3 (s, C-1).

N-(hydroxy-2' phényl-2' éthyl) amino-3 propénoate d'éthyle 7 (330°C)

. N-(oxo-2' phényl-2' éthyl) amino-3 propenal 10a

Gradient d'éluant : AcOEt/Ess.G (10/90, 40/60, 70/30, 100/0).

Rdt = 44%, Z/E = 0/100 ; F = 111°C ; IR (CHCl₃) : 3400, 3000, 2800, 2740, 1680, 1635, 1610, 1480, 1440, 1395, 1345, 1150 ; RMN¹H (CDCl₃ + 4 gouttes CD₃OD) δ = 4,6 (2H, s, CH₂), 5,4 (1H, dd, J=12,7 et 8,2, H-2), 7,5 (4H, m, Ph, H-3), 8,0 (2H, m, Ph), 9,1 (1H, d, J=8,2, CHO), 11 (1H, sl, NH) ; RMN¹³C (DMSO d₆) δ : 49,72 (t, CH₂), 101,6 (d, Ph), 127,3 (d, Ph), 128,9 (d, Ph), 133,9 (d, C-2), 134,7 (s, Ph), 157,3 (d, C-3), 188,9 (d, CHO), 194,2 (s, CO) ; SM m/e : 189 (29), 105 (72), 84 (100), 77 (42), 51 (16).

N-(hydroxy-2' phényl-2' éthyl) amino-3 propénoate d'éthyle 7 (420°C)

Chromatographie sur couche mince, Eluant : CH₂Cl₂ et MeOH (0,5%).

. Benzoyl-2 pyrrole 17a

Rdt = 27% ; IR (CHCl₃) : 3470, 3320, 3030, 1620, 1570, 1545, 1490, 1450, 1430, 1405, 1355, 1180, 1115, 1090, 1045, 1025, 940, 910 ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 6,25 (1H, dd, J=2,5, H-5), 6,8 (1H, dd, J=3 et 2,5, H-4), 7,15 (1H, dd, J=3 et 2,5, H-3), 7,5 (3H, m, Ph), 7,9 (2H, m, Ph), 10,2 (1H, sl, NH) ; SM m/e : 171 (99), 169 (26), 105 (22), 94 (100), 77 (39).

. Benzoyl-1 pyrrole 17b

Rdt = 2% ; IR (CHCl₃) : 2920, 2880, 1690, 1480, 1460, 1330, 1250, 1140, 1080 ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 6,4 (2H, m, H-3, H-4), 7,0 (2H, m, H-2, H-5), 7,5 (5H, m, Ph) ; SM m/e : 171 (14), 105 (100), 77 (58).

N-(hydroxy-2' phényl-2' éthyl) amino-3 butène-2 oate d'éthyle 8 (330°C)

. N-(oxo-2' phényl-2' éthyl) amino-3 buténal 10b

Eluant : AcOEt/Ess.G (70/30 puis 100/0).

Rdt = 41%, Z/E = 63/37 ; IR (CHCl₃) : 3410, 3020, 2850, 2740, 1700, 1620, 1600, 1450, 1385, 1240, 1080, 1000 ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 2,0 (3H, s, CH₃-Z), 2,4 (3H, s, CH₃-E), 4,5 (2H, d, J=4, CH₂-Z), 4,7 (2H, d, J=4, CH₂-E), 5,0 (1H, d, J=3H, H-Z), 5,2 (1H, d, J=8, H-E), 7,5 (3H, m, Ph), 7,9 (2H, m, Ph), 9,0 (1H, d, J=3, CHO-Z), 9,6 (1H, d, J=8, CHO-E), 11,0 (1H, sl, NH) ; RMN¹³C (CDCl₃) δ : 17,9 (q, CH₃-Z), 19,2 (q, CH₃-E), 48,9 (t, CH₂-Z), 49,6 (t, CH₂-E), 97,7 (d, CH-E), 100,5 (d, CH-E), 127,2 (d, Ph-Z), 127,9 (d, Ph-E), 129,0 (d, Ph-Z), 129,2 (d, Ph-E), 134,1 (d, Ph-Z), 134,6 (d, Ph-E), 161,0 (s, Z), 163,9 (s, E), 188,4 (d, CHO-Z), 188,1 (d, CHO-E), 192,8 (s, CO) ; SM m/e : 203 (16), 185 (61), 122 (26), 108 (54), 105 (100), 98 (68), 84 (30), 77 (64).

N-(hydroxy-2' phényl-2' éthyl) amino-3 butène-2 oate d'éthyle 8 (420°C)

Éluant : AcOEt/Ess.G (70/30).

• Benzoyl-2 méthyl-5 pyrrole 18a

Rdt = 41%, F = 144°C ; IR (CHCl₃) : 3460, 3300, 3000, 1610, 1575, 1500, 1490, 1410, 1375, 1335, 1270, 1280, 1250, 1235, 1180, 1160, 1050 ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 2,4 (3H, s, CH₃), 6,0 (1H, dd, J=4 et 2,5, H-4), 6,8 (1H, dd, J=4 et 2,5), 7,4 (3H, m, Ph), 7,85 (2H, m, Ph), 11,0 (1H, sl, NH) ; RMN¹³C (CDCl₃) δ : 13,8 (q, CH₃), 110,1 (d, C-4), 121,8 (d, C-3), 128,1 (d, C-Ph), 129,0 (d, C-Ph), 131,3 (s, C-Ph), 131,5 (s, C-5), 138,0 (s, C-1), 185,0 (s, CO) ; SM m/e : 185 (100), 170 (10), 156 (16), 108 (76), 105 (18), 80 (11), 77 (18), 53 (14) ; Analyse C₁₂H₁₁NO : calculé : C 77,81, H 5,99, N 7,56, trouvé : C 77,85, H 5,93, N 7,39.

• Benzoyl-1 méthyl-2 pyrrole 18b

Rdt = 8% ; IR (CHCl₃) : 3005, 2970, 2930, 1690, 1600, 1495, 1445, 1395, 1325, 1260, 1150, 1090, 890 ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 2,5 (3H, s, CH₃), 6,1 (2H, d, J=3, H-3 et H-4), 6,75 (1H, d, J=3, H-5), 7,2 (3H, m, Ph), 7,6 (2H, m, Ph) ; SM m/e : 185 (24), 105 (100), 77 (22).

• Benzoyl-3 méthyl-5 pyrrole 18d

Rdt = 7%, F = 128°C ; IR (CHCl₃) : 3460, 3300, 3000, 1625, 1570, 1500, 1450, 1380, 1120, 870 ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 2,2 (3H, s, CH₃), 6,4 (1H, m, H-4), 7,05 (1H, m, H-2), 7,4 (3H, m, Ph), 7,7 (2H, m, Ph), 9,25 (1H, sl, NH) ; SM m/e : 185 (92), 184 (36), 113 (100), 108 (97), 105 (85), 77 (42).

• Méthyl-2 phényl-5 oxazole 38

Rdt = 17%, F = 58°C (litt. ¹⁴ = 58-59°C) ; IR (CHCl₃) : 3380, 3000, 1580, 1560, 1490, 1445, 1380, 1130, 1060, 1025, 940 ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 2,5 (3H, s, CH₃), 7,1 (1H, s, H-4), 7,5 (5H, m, Ph) ; RMN¹³C (CDCl₃) δ : 14,02 (q, CH₃), 122,0 (d, Ph), 124,1 (d, C-4), 128,2 (d, Ph), 128,6 (s, Ph), 128,9 (d, Ph), 150,1 (s, C-5), 160,2 (s, C-2) ; Analyse C₁₀H₉NO : calculé : C 75,45, H 5,70, N 8,80, trouvé : C 75,12, H 6,04, N 8,61.

N-(hydroxy-2' phényl-2' éthyl) amino-3 phényl-3 propénoate d'éthyle 9 (420°C)Éluant : CH₂Cl₂/Ess.G (90/10, 100/0) puis CH₂Cl₂/AcOEt (90/10, 80/20, 60/40, 0/100).**• Benzoyl-2 phényl-5 pyrrole 19a**

Rdt = 50%, F = 166°C (litt. ¹² = 164-166°C) ; IR (CHCl₃) : 3470, 3330, 3030, 1620, 1580, 1520, 1475, 1460, 1415, 1280, 1180, 1160, 915 ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 6,6 (1H, dd, J=4 et 2,5, H-3), 6,95 (1H, dd, J=4 et 2,5, H-4), 7,5 (8H, m, Ph), 7,95 (2H, m, Ph), 10,5 (1H, sl, NH) ; RMN¹³C (DMSO d₆) δ = 108,8 (d, C-4), 121,3 (d, C-3), 125,7 (d, Ph), 127,9 (d, Ph), 128,5 (d, Ph), 128,6 (d, Ph), 128,8 (d, Ph), 131,1 (s, C-5), 131,6 (d, Ph), 131,8 (s, Ph), 138,9 (s, Ph), 139,3 (s, C-2), 183,6 (s, CO) ; SM m/e : 247 (100), 170 (80), 105 (79), 77 (72) ; Analyse : C₁₇H₁₃NO : calculé : C 82,56, H 5,30, N 5,66, trouvé : C 82,74, H 5,39, N 5,77.

• Benzoyl-1 phényl-2 pyrrole 19b

Rdt = 1% ; IR (CHCl₃) : 2920, 1700, 1580, 1460, 1440, 1380, 1310, 1290, 1175, 1165, 1080, 1020, 900 ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 6,3 (1H, dd, J=3, H-4), 6,4 (1H, dd, J=3 et 1,5, H-5), 7,1 (1H, dd, J=3 et 1,5, H-3), 7,4 (8H, m, Ph), 7,75 (2H, m) ; SM m/e : 247 (9), 121 (37), 105 (100), 77 (40).

• Diphenyl-2,5 oxazole 39

Rdt = 11% ; IR (CHCl₃) : 3025, 1600, 1550, 1495, 1490, 1450, 1350, 1270, 1135, 1075, 1160, 1030, 955 ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 7,5 (9H, m, Ph et H-4), 8,1 (2H, m, Ph) ; RMN¹³C (DMSO d₆) δ : 124,1 (d, C-4 et Ph), 126,0 (d, Ph), 126,8 (d, Ph), 127,5 (d, Ph), 128,6 (s, Ph), 129,2 (d, Ph), 130,65 (s, Ph), 150,8 (s, C-5), 160,3 (s, C-2) ; SM m/e : 221 (100), 197 (7), 165 (31), 105 (36), 89 (25), 77 (45).

Aza-4 diéthoxy-6 méthyl-3 hexadiène-2,5 al-1 21

Chromatographie sur couche mince, éluant : AcOEt/Ess.G (50/50).

• Aza-4 diéthoxy-6 méthyl-3 hexadiène-2,5 al-1 21

Rdt = 34%, Z/E : 100/0 ; IR (CHCl₃) : 3400, 3000, 2920, 2840, 2740, 1730, 1610, 1570, 1500, 1380, 1290, 1200, 1150, 1080, 900 ; RMN¹H (CDCl₃) δ = 1,1 (6H, t, J=7), 1,9 (3H, s), 4,1 (5H, m), 5,0 (1H, d, J=3), 9,0 (1H, d, J=3), 11,0 (1H, sl).

Valeurs calculées des déplacements chimiques en RMN¹³C

Nous avons calculé les valeurs théoriques des déplacements chimiques à partir des valeurs expérimentales du formyl-3 pyrrole et des incréments que nous avons déterminés pour un constituant phényle en position-2. Exemple :

Phényl-2 formyl-3 pyrrole 15c

valeurs calculées	valeurs expérimentales
$\delta_2 = 128 + 12,4 = 140,4$	$\delta_2 = 140,4$
$\delta_3 = 126,4 + 3,4 = 129,8$	$\delta_3 = 129,9$
$\delta_4 = 107,5 + 0 = 107,5$	$\delta_4 = 108,2$
$\delta_5 = 120,9 + 0,3 = 121,2$	$\delta_5 = 122,1$

REFERENCES

1. Coqueret, X.; Bourelle-Warjnier, F.; Chuche, J.; Teupet, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1987, 365 et références citées.
2. Arya, F.; Bouquant, J.; Chuche, J. *Tetrahedron Lett.*, 1986, 27, 1913.
3. Maujean, A.; Grosdemange-Pale, C.; Marcy, G.; Chuche, J. *J.C.S. Chem. Comm.*, 1984, 1135.
4. Coma, J.M.; Le Perchec, P. *Synthesis*, 1975, 1.
5. Jones, R.A.; Beam, G.P. "The chemistry of pyrroles", Academic Press, 1977, 37.
6. Texier F.; Bourgeois, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1976, 487.
7. Huisgen, R.; Herbig, K.; Siegt, A.; Huber, H. *Chem. Ber.*, 1966, 99, 2526.
8. Werner, W. *Tetrahedron*, 1969, 25, 253.
9. Werner, W. *Tetrahedron*, 1971, 27, 1755.
10. Sill, W.C.; Khan, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 2825.
11. Shvo, Y.; Belchy, I. *Tetrahedron*, 1969, 25, 4649.
12. Sukawa, H.; Seshimoto, O.; Tezuka, T.; Mukai, T. *J.C.S., Chem. Comm.*, 1974, 696.
13. Tezuka, T.; Seshimoto, O.; Mukai, T. *Tetrahedron Lett.*, 1975, 1063.
14. Padwa, A.; Smolanoff, J.; Fremper, A. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1975, 97, 4682.
15. Beilstein, 21, 2270.
16. Stierle, D.B.; Faulkner, D.J. *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 4980.
17. Abraham, R.J.; Lepper, R.D.; Smith, K.M.; Chisworth, J.F. *J.C.S. Perkin II*, 1974, 1004.
18. Blatter, J.M.; Lukaszewski, H. *Tetrahedron Lett.*, 1964, 851.
19. Gordon, H.J.; Martin, J.C.; Mac Nab, H. *J.C.S., Chem. Comm.*, 1983, 857.
20. Patterson, J.M.; Bruiser, D.M. *Tetrahedron Lett.*, 1973, 2959.
21. Field, D.J.; Jones, D.W.; Kneen, G. *J.C.S. Chem. Comm.*, 1976, 874.
22. Hiyama, I.; Taguchi, H.; Nasaki, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1974, 47, 2909.
23. Padwa, A.; Eisenhardt, W. *J.C.S. Chem. Comm.*, 1968, 380.
24. Grigg, R.; Gunaratne, H.G. *J.C.S. Chem. Comm.*, 1984, 501.
25. Brown, F.C. "Pyrolytic Methods in Organic Chemistry", Academic Press, New York, 1980, 248.
26. Pommelet, J.C.; Chuche, J. *Can. J. Chem.*, 1976, 54, 1571.
27. Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1980, 19, 967.