

ÉTUDE DE LA RÉACTION DE CYCLOADDITION DIPOLAIRE-1,3 DES YLURES D'AZOMÉTHINE *N*-MÉTALLES SUR LES 3-ARYLIDÈNE-1-PHÉNYL-PYRROLIDINE-2,5-DIONES

Saoussen HADDAD^a, Imen JALLOUL^a, Sarra BOUDRIGA^a, Moheddine ASKRI^{a*},
Michael KNORR^b, Yoann ROUSSELIN^c, et Marek M. KUBICKI^c

^a *Laboratoire de Chimie Hétérocyclique Produits Naturels et Réactivité, Département de Chimie, Faculté des Sciences, 5000 Monastir, Tunisie*

^b *Institut UTINAM - UMR CNRS 6213, Université de Franche-Comté, 16 Route de Gray, F-25030 Besançon, France*

^c *Institut de Chimie Moléculaire - UMR CNRS 6302, Université de Bourgogne, 9 Avenue A. Savary, F-21078 Dijon, France*

(Reçu le 29 Avril 2013, accepté le 24 Mai 2013)

RESUME : La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 des ylures d'azométhine *N*-métallés, générés *in situ* à partir des α -iminoesters **1** en présence de l'acétate d'argent et de la triéthylamine, sur les 3-arylidène-1-phényl-pyrrolidine-2,5-diones **2** conduit à une nouvelle série de spiropyrrolidines **3**. La structure des différents cycloadduits préparés a été déterminée suite à une étude spectroscopique en RMN¹H et ¹³C et confirmée par une étude radiocristallographique du composé spiro[3-(4-chlorophényl)-5-(méthylphényl)-2-carbométhoxy-pyrrolidine-4-(*N*-phénylsuccinimide)] **3bh**.

Mots Clés : Spiropyrrolidine, cycloaddition dipolaire-1,3, ylures d'azométhine *N*-métallés, structure cristalline.

ASLTRACT: Synthesis of a serie of novel spiropyrrolidines has been accomplished by regio and stereoselective 1,3-dipolar cycloaddition of *N*-metalated azomethine ylides, generated *in situ* from α -iminoesters **1** in the presence of silver acetate and triethylamine, to 3-arylidene-1-phenyl-pyrrolidine-2,5-diones **2**. The structure of the spiroadducts **3** was elucidated by ¹H and ¹³C NMR study. The proposed regio and stereochemistry of spiranic compound has been corroborated by single crystal X-ray crystallographic analyses of compound spiro[3-(4-chlorophényl)-5-(méthylphényl)-2-carbométhoxy-pyrrolidine-4-(*N*-phénylsuccinimide)] **3bh**.

Keywords: Spiropyrrolidine, 1,3-dipolar cycloaddition, *N*-metalated azomethine ylides, crystal structure.

INTRODUCTION

Les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 des ylures d'azométhine *N*-métallés sur les alcènes constituent une voie de synthèse élégante et efficace pour la préparation des composés de type pyrrolidine [1] (Schéma 1). Ces composés ont trouvé une large utilisation dans le domaine médical comme bactéricides [2], antibiotiques [3], antalgiques et aussi dans le traitement de certaines tumeurs cancéreuses [4]. La génération de l'ylure d'azométhine *N*-métallé est réalisée *in situ* à partir de l' α -iminoester correspondant en présence d'un acide de Lewis et en milieu basique (Schéma 1). Parmi les acides de Lewis utilisés, on peut citer Ag₂O, AgOAc, LiBr, MnBr₂, Cu(OAc)₂ ou encore des complexes métalliques chiraux [5].

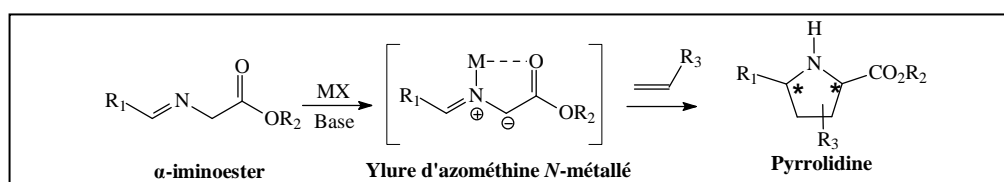


Schéma 1

* Correspondant, e-mail: moheddine.askri@fsm.rnu.tn

Bien que cette réaction ait été étudiée avec divers alcènes pauvres en électrons [6], peu sont les travaux qui ont été consacrés à l'étude de la réactivité des énones à double liaison exocyclique dans les réactions de cycloaddition avec les ylures d'azométhine [7]. Ces réactions nous semblent une voie élégante et efficace pour la synthèse des composés de type spiropyrrolidines. L'intérêt suscité par cette classe de composés est leur activité biologique intéressante en tant qu'anti-inflammatoire et anti-microbienne [8], nous a amené à développer dans notre laboratoire un axe de recherche orienté principalement vers la synthèse de ces composés spiranniques originaux contenant le motif pyrrolidine afin de les soumettre à une étude d'activité biologique, par la suite.

Dans ce cadre, et dans le but de synthétiser une nouvelle série de spiropyrrolidines, nous nous sommes intéressés à l'étude de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 des ylures d'azométhine *N*-métallés, généré *in situ* à partir des α -iminoesters **1** en présence de l'acétate d'argent et en milieu basique, sur les (*E*)-3-arylidène-1-phényl-pyrrolidine-2,5-diones **2a-d**.

RESULTATS ET DISCUSSION

Dans une première étape, nous avons procédé à une estimation des conditions opératoires. Ainsi, nous avons étudié, la réaction entre le *p*-méthylbenzylidène glycinate de méthyle **1b**, comme précurseur d'ylure azométhine, et le dipolarophile **2d** à température ambiante dans l'acétonitrile ou le dichlorométhane en utilisant l'acétate d'argent ou l'oxyde d'argent comme acide de Lewis et en présence de la triéthylamine comme base (Schéma 2). Les résultats en termes de rendement et de temps de réaction sont résumés dans le Tableau I.

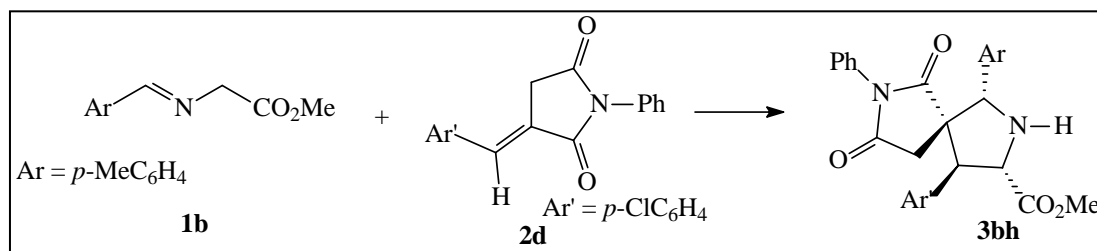


Schéma 2. Réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 du *p*-méthylbenzylidène glycinate de méthyle **1b** avec le dipolarophile **2d**

Tableau I : Optimisation de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 du *p*-méthylbenzylidène glycinate de méthyle **1b** avec le dipolarophile **2d**^a

Entrée	Acide de Lewis	Solvant	temps (h)	Rendement (%) ^b
1	AgOAc	CH ₂ Cl ₂	10	64
2	AgOAc	CH ₃ CN	16	51
3	Ag ₂ O	CH ₂ Cl ₂	24	55
4	Ag ₂ O	CH ₃ CN	36	38

^a Conditions: iminoester **1b** (1.0 éq), (*E*)-3-*p*-méthylbenzylidène-1-méthyl-pyrrolidine-2,5-dione **2d** (1.0 éq), Acide de Lewis (1,5 éq), NEt₃ (1 éq).

^b Rendement chimique calculé après purification par chromatographie sur colonne de silice (hexane/acétate d'éthyle: 6/4)

Le Tableau I montre bien que la réaction réalisée dans le dichlorométhane et en présence de l'acétate d'argent, conduit après seulement 10h (entrée 1) au spiropyrrolidine **3** avec le meilleur rendement.

Dans une deuxième étape, nous avons étudié cette réaction, dans le dichlorométhane en présence de l'acétate d'argent et de la triéthylamine, en variant les groupements aryles de l'iminoester **1** et du dipolarophile **2** dans le but d'étudier l'influence des effets électroniques sur la réaction étudiée (Schéma 3). La réaction conduit, dans chacun des cas, à la formation des spiropyrrolidines **3ae-dh**

avec de bons rendements (Tableau II), sous forme d'un seul diastéreoisomère (l'absence d'autres cycloadduits est vérifiée par CCM et par spectroscopie RMN¹H). Ces résultats sont en bon accord avec les résultats rapportés dans la littérature sur les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 des ylures d'azométhine stabilisés *N*-métallés avec les alcènes pauvres en électrons [9]. En effet, la régiochimie généralement observée est celle qui conduit à la pyrrolidine dont le carbone spirannique porte le groupement accepteur du dipolarophile (Schéma 3). La réaction est donc régio et diastéroselective à 100% et conduit seulement à la formation du cycloadduit *endo* **3**.

La variation des groupements Ar et Ar' n'a aucun effet sur la régiochimie de la réaction. Nous remarquons aussi que les rendements obtenus avec les groupements activants sont beaucoup plus meilleurs.

L'analyse spectrale en IR, RMN¹H et ¹³C sont en bon accord avec la structure proposée pour les composés **3**.

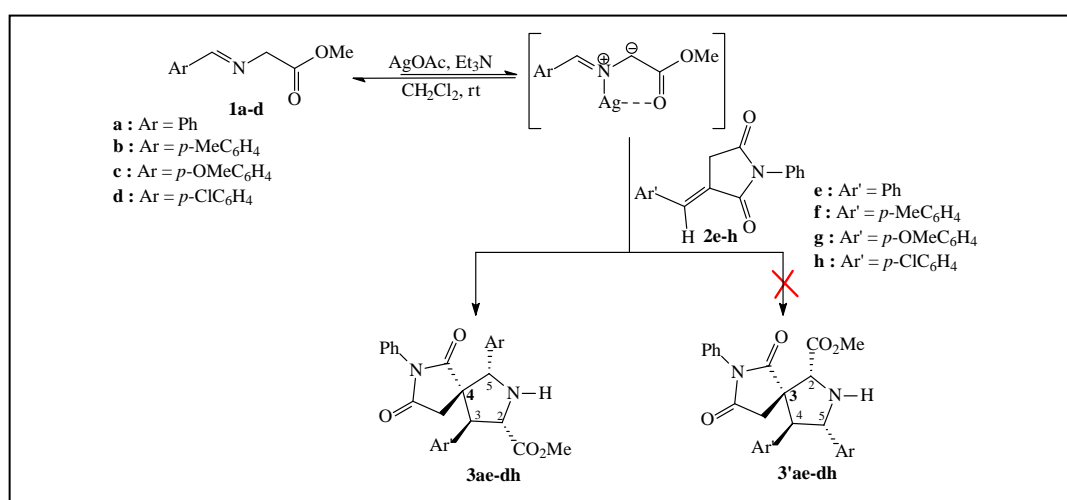


Schéma 3

Tableau II. Rendements chimiques des spiro-pyrrolidines

Entrée	Produit	Ar	Ar'	Temps (h)	Rendement (%) ^a
1	3ae	Phényle	phényle	11	59
2	3af	Phényle	4-méthylphényle	12	68
3	3ag	Phényle	4-méthoxyphényle	10	72
4	3ah	Phényle	4-chlorophényle	10	80
5	3be	4-méthylphényle	phényle	11	70
6	3bf	4-méthylphényle	4-méthylphényle	12	53
7	3bg	4-méthylphényle	4-méthoxyphényle	10	71
8	3bh	4-méthylphényle	4-chlorophényle	10	64
9	3ce	4-méthoxyphényle	phényle	12	75
10	3cf	4-méthoxyphényle	4-méthylphényle	11	78
11	3cg	4-méthoxyphényle	4-méthoxyphényle	10	57
12	3ch	4-méthoxyphényle	4-chlorophényle	10	66
13	3de	4-chlorophényle	phényle	11	65
14	3df	4-chlorophényle	4-méthylphényle	10	51
15	3dg	4-chlorophényle	4-méthoxyphényle	10	73
16	3dh	4-chlorophényle	4-chlorophényle	10	80

^a Rendement chimique calculé après purification par chromatographie sur colonne de silice (hexane/acétate d'éthyle: 6/4).

Les spectres IR des composés **3** présentent des bandes d'absorption vers 3455 cm^{-1} , 1710 cm^{-1} et 1745 cm^{-1} caractéristiques des vibrations d'élongation, respectivement, des groupements NH, $(\text{C}=\text{O})_{\text{ester}}$ et $(\text{C}=\text{O})_{\text{amide}}$.

Les spectres RMN¹H des composés **3** présentent un doublet entre 3,23 ppm et 4,23 ppm et un singulet entre 4,35 ppm et 4,57 ppm relatifs, respectivement, aux deux protons H₃ et H₅. Ceci confirme la structure proposée, en effet, avec le régioisomère **3'**, ces protons (H₄ et H₅) sortiront sous forme de deux doublets.

L'étude des spectres RMN¹³C permet de confirmer que la cyclisation du dipôle-1,3 et du dipolarophile a eu lieu mais elle ne nous donne aucune idée sur la régiochimie.

Les cycloadduits **3** obtenus présentent quatre nouveaux centres chiraux (C₂, C₃, C₄ et C₅). La stéréochimie relative de ces carbones [rel-(2R, 3R, 4R, 5R)] résultent de (i) la conservation de la configuration (*E*) de l'oléfine de départ, (ii) le mécanisme concerté de la réaction entre le dipôle-1,3 et le dipolarophile et de (iii) l'attaque *endo* du dipolarophile par le dipôle-1,3 de configuration (*E,E*), cinétiquement favorisé [10].

L'obtention des cycloadduits **3** via un état de transition *endo* peut être expliquée par la stabilité de ce dernier, par rapport à l'état de transition *exo*, par la coordination du dipôle-1,3 et du dipolarophile avec le métal.

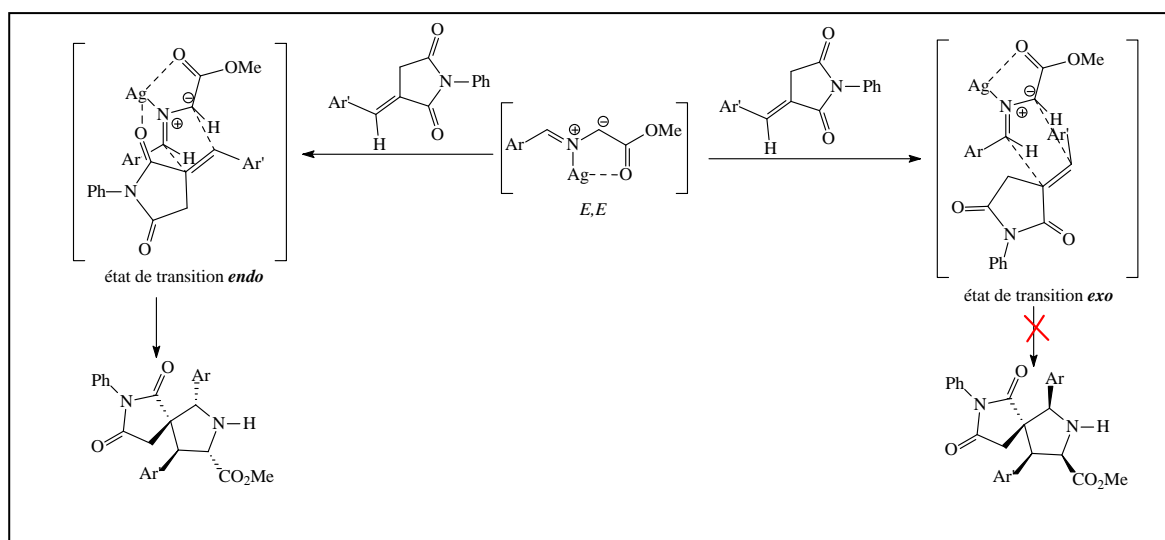


Figure 1. Etats de transition (*endo*-C=O et *exo*-C=O) du dipôle (*E,E*) vis-à-vis du dipolarophile **2**.

Pour conforter ce résultat, nous avons eu recours à la détermination de la structure cristalline du cycloadduit **3bh** par diffraction de rayons X (Figure 2). Ainsi l'évaporation lente à température ambiante du solvant (éthanol) conduit à des monocristaux qui cristallisent dans le système orthorhombique, groupe d'espace P2₁2₁2₁. Dans ce groupe qui ne comprend que des rotations propres et quatre molécules par maille, un seul diastéreoisomère ne peut exister. La valeur des paramètres de structure absolue de Flack égale à 0,03(8) indique le choix correct de diastéreoisomère présent. Ainsi les chiralités locales sur les atomes C13(1), C11(2), C8(3) et C15(4) sont R. Les deux cycles centraux pivotent autour de l'atome C11 avec l'angle spiranique C13,C11,C8/C5,C11,C18 presque parfait de 89,84(13)°. Les quatre atomes C13/C11/C8/C15 sont coplanaires dans la limite de 0,06 Å avec l'atome N2 qui se trouve à 0,8 Å de ce plan. Les quatre atomes de second cycle (C2/C18/C11/C5) sont coplanaires dans la limite de 0,10 Å, mais avec une déviation de l'atome N1 de seulement 0,07 Å. Ainsi ce second cycle à cinq chaînons peut être considéré comme plans froncé avec la déviation maximale de 0,103(2) Å de l'atome C11.

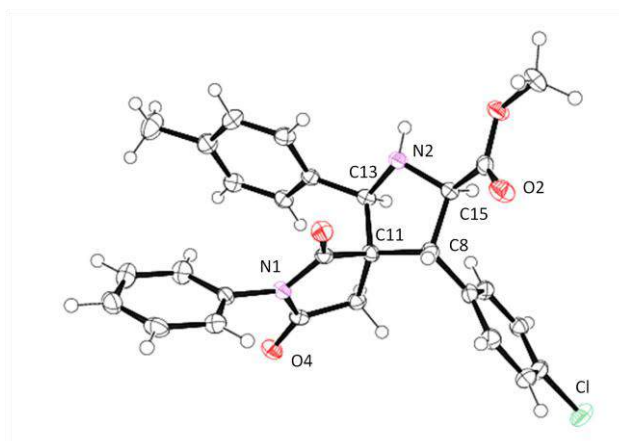


Figure 2. Diagramme ORTEP du composé **3bh**. Longueurs de liaisons (Å) et angles (°) sélectionnés : N1–C5 1.397(3), N1–C2 1.391(3), C2–C18 1.506(4), C11–C18 1.528(4), C11–C5 1.530(4), C11–C13 1.567(4), N2–C13 1.446(3), O3–C5 1.207(3), O4–C2 1.212(3) ; C11–C5–N1 107.9(2), C5–N1–C2 112.8(2), N1–C2–C18 107.5(2), C18–C11–C5 102.7(2), C11–C13–N2 101.3(2), C13–N2–C15 104.5(2), N2–C15–C8 104.5(2).

CONCLUSION

Une série de dérivés nouveaux de pyrrolidines polysubstituées **3** a été préparée avec de bons rendements (53-80%) par une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire des (*E*)-3-arylidène-1-phényl-pyrrolidine-2,5-diones **2a-d** sur des ylures d'azométhine *N*-métallés, générés *in situ* par action de la triéthylamine sur les arylidèneglycinate de méthyle en présence de l'acétate d'argent. Cette réaction est hautement régio et stéréosélective. La structure des cycloadduits obtenus a été déterminée suite à une étude spectroscopique en RMN 1D et confirmée par une étude radiocristallographique du composé **3bh**.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un BANC KOFLER.

Les spectres IR ont été enregistrés à l'aide d'un appareil SHIMADZU FTIR-8400. Les spectres RMN ont été réalisés sur un appareil BRUKER SPECTROSCOPIN AC-300, 300 MHz pour le proton et 75 MHz pour le ^{13}C . Les abréviations utilisées pour exprimer les multiplicités : sl = singulet large, s = singulet, d = doublet, m = multiplet. La chromatographie sur couche mince a été réalisée sur des plaques prêtes à l'emploi Merck 5567-gel de silice (épaisseur 0,2mm) les substances sont détectées en utilisant une lampe UV à 254 nm.

Synthèse des cycloadduits **3**

Dans un ballon bicol de 50 mL, on introduit 1 éq. d'iminoester **1**, 1 éq. (1 mmol) du dipolarophile **2**, 1,5 éq. d'acétate d'argent et 1 éq. de Et_3N dans le dichlorométhane. Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante (le développement de la réaction est suivie par CCM jusqu'à disparition du produit de départ). Le mélange est ensuite traité avec une solution saturée de chlorure d'ammonium (10 mL). La phase organique est séparée puis séchée sur MgSO_4 anhydre. Le filtrat est concentré à l'évaporateur rotatif. Les spiro-pyrrolidines **3** sont purifiés par chromatographie sur colonne de silice (hexane/acétate d'éthyle: 6/4).

Spiro[3,5-diphényl-2-carbométhoxy-pyrrolidine-4-(*N*-phénylsuccinimide)] (**3ae**)

Rdt = 59% (cristaux blancs). $F = 202^\circ\text{C}$. IR (KBr): ν 3450, 1710, 1745 cm^{-1} .

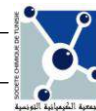
RMN^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ ppm : 2,41 (AB, $J_{AB} = 18,9$ Hz, 2H); 3,45 (sl, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,23 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H); 4,03 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H); 4,35 (s, 1H); 6,50-7,27 (m, 15H).

RMN^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ ppm : 55,6 (C3); 60,2 (C4); 68,0 (C2); 74,2 (C5); 114,6-134,2 (C_{arom}); 174,1 (C6); 179,2 (C8).

Spiro[3-(4-méthylphényl)-5-phényl-2-carbométhoxy-pyrrolidine-4-(*N*-phénylsuccinimide)] (**3af**)

Rdt = 68% (cristaux blancs). $F = 210^\circ\text{C}$. IR (KBr): ν 3450, 1710, 1745 cm^{-1} ;

RMN^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ ppm : 2,35 (s, 3H); 2,44 (AB, $J_{AB} = 19,0$ Hz, 2H); 3,42 (sl, 1H) ; 3,78 (s, 3H); 4,07 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H); 4,27 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H); 4,53 (s, 1H) ; 6,57-7,30 (m, 14H).



RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δppm : 55,9 (C₃); 60,5 (C₄); 68,1 (C₂); 74,5 (C₅); 114,7-134,1 (C_{arom.}); 174,6 (C₆); 179,5 (C₈).

Spiro[3-(4-méthoxyphényl)-5-phényl-2-carbométhoxy pyrrolidine-4-(N-phénylsuccinimide)] (3ag)

Rdt = 72% (cristaux blancs). F = 212°C. **IR** (KBr): ν 3448, 1710, 1745 cm⁻¹.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ ppm : 2,46 (AB, *J*_{AB} = 18,8 Hz, 2H); 3,49 (s, 3H); 3,49 (sl, 1H); 3,80 (s, 3H); 4,15 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H); 4,37 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H); 4,57 (s, 1H); 6,60-7,52 (m, 14H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δppm : 55,9 (C₃); 60,2 (C₄); 68,1 (C₂); 74,3 (C₅); 114,8-160,5 (C_{arom.}); 174,4 (C₆); 179,2 (C₈).

Spiro[3-(4-chlorophényl)-5-phényl-2-carbométhoxy pyrrolidine-4-(N-phénylsuccinimide)] (3ah)

Rdt = 80% (cristaux blancs). F = 201°C. **IR** (KBr): ν 3452, 1713, 1742 cm⁻¹.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ ppm : 2,41 (AB, *J*_{AB} = 19,0 Hz, 2H); 3,42 (sl, 1H); 3,84 (s, 3H); 4,05 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H); 4,23 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H); 4,51 (s, 1H); 6,50-7,27 (m, 14H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δppm : 55,6 (C₃); 60,2 (C₄); 68,0 (C₂); 74,4 (C₅); 114,7-138,0 (C_{arom.}); 174,1 (C₆); 178,8 (C₈).

Spiro[3-phényl-5-(méthylphényl)-2-carbométhoxy pyrrolidine-4-(N-phénylsuccinimide)] (3be)

Rdt = 70% (cristaux blancs). F = 198°C. **IR** (KBr): ν 3455, 1710, 1745 cm⁻¹.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ ppm : 2,34 (s, 3H); 2,42 (AB, *J*_{AB} = 19,0 Hz, 2H); 3,42 (sl, 1H); 3,80 (s, 3H); 4,05 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H); 4,27 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H); 4,51 (s, 1H); 6,50-7,27 (m, 14H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δppm : 55,6 (C₃); 60,2 (C₄); 68,0 (C₂); 74,3 (C₅); 114,5-134,3 (C_{arom.}); 174,1 (C₆); 179,2 (C₈).

Spiro[3,5-di(4-méthylphényl)-2-carbométhoxy pyrrolidine-4-(N-phénylsuccinimide)] (3bf)

Rdt = 53% (cristaux blancs). F = 206 °C. **IR** (KBr): ν 3453, 1717, 1745 cm⁻¹.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ ppm : 2,35 (s, 3H); 2,50 (s, 3H); 2,55 (AB, *J*_{AB} = 19,3 Hz, 2H); 3,42 (sl, 1H); 3,79 (s, 3H); 4,07 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H); 4,25 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H); 4,49 (s, 1H); 6,61-7,53 (m, 13H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δppm : 55,5 (C₃); 60,4 (C₄); 67,9 (C₂); 74,1 (C₅); 114,8-161,3 (C_{arom.}); 174,7 (C₆); 179,4 (C₈).

Spiro[3-(4-méthoxyphényl)-5-(méthylphényl)-2-carbométhoxy pyrrolidine-4-(N-phénylsuccinimide)] (3bg)

Rdt = 71% (cristaux blancs). F = 218°C. **IR** (KBr): ν 3453, 1717, 1745 cm⁻¹.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ ppm : 2,34 (s, 3H); 2,42 (AB, *J*_{AB} = 18,8 Hz, 2H); 3,42 (sl, 1H); 3,80 (s, 3H); 4,05 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H); 4,23 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H); 4,51 (s, 1H); 6,50-7,27 (m, 13H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δppm : 55,6 (C₃); 60,2 (C₄); 68,0 (C₂); 74,3 (C₅); 114,7-160,2 (C_{arom.}); 174,1 (C₆); 178,9 (C₈).

Spiro[3-(4-chlorophényl)-5-(méthylphényl)-2-carbométhoxy pyrrolidine-4-(N-phénylsuccinimide)] (3bh)

Rdt = 64% (cristaux blancs). F = 212°C. **IR** (KBr): ν 3450, 1710, 1745 cm⁻¹.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ ppm : 2,35 (s, 3H); 2,41 (AB, *J*_{AB} = 19,0 Hz, 2H); 3,42 (sl, 1H); 3,84 (s, 3H); 4,05 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H); 4,23 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H); 4,53 (s, 1H); 6,51-7,26 (m, 13H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δppm : 55,5 (C₃); 60,4 (C₄); 68,1 (C₂); 74,2 (C₅); 114,8-159,5 (C_{arom.}); 174,0 (C₆); 179,3 (C₈).

Spiro[3-(4-phényl)-5-(méthoxyphényl)-2-carbométhoxy pyrrolidine-4-(N-phénylsuccinimide)] (3ce)

Rdt = 75% (cristaux blancs). F = 207°C. **IR** (KBr): ν 3450, 1715, 1743 cm⁻¹.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ ppm : 2,46 (AB, *J*_{AB} = 18,8 Hz, 2H); 3,49 (sl, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 4,18 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H); 4,37 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H); 4,57 (s, 1H); 6,65-7,53 (m, 14H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δppm : 55,9 (C₃); 60,3 (C₄); 68,1 (C₂); 74,3 (C₅); 114,7-160,2 (C_{arom.}); 174,1 (C₆); 178,9 (C₈).

Spiro[3-(4-méthylphényl)-5-(méthoxyphényl)-2-carbométhoxy pyrrolidine-4-(N-phénylsuccinimide)] (3cf)

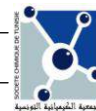
Rdt = 78% (cristaux blancs). F = 200°C. **IR** (KBr): ν 3450, 1715, 1743 cm⁻¹.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ ppm : 2,37 (s, 3H); 2,44 (AB, *J*_{AB} = 18,8 Hz, 2H); 3,49 (sl, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 4,06 (d, *J* = 12 Hz, 1H); 4,25 (d, *J* = 12 Hz, 1H); 4,48 (s, 1H); 6,57-7,30 (m, 13H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δppm : 55,8 (C₃); 60,4 (C₄); 68,1 (C₂); 74,3 (C₅); 114,5-161,6 (C_{arom.}); 174,5 (C₆); 179,2 (C₈).

Spiro[3,5-di(4-méthoxyphényl)-2-carbométhoxypyrrolidine-4-(N-phénylsuccinimide)] (3cg)**Rdt** = 57% (cristaux blancs). **F** = 208°C. **IR** (KBr): ν 3455, 1713, 1743 cm^{-1} .**RMN¹H** (300 MHz, CDCl₃) : δ ppm : 2,39 (AB, J_{AB} = 18,8 Hz, 2H); 3,49 (sl, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 4,06 (d, J = 12,1 Hz, 1H); 4,24 (d, J = 12,1 Hz, 1H); 4,48 (s, 1H); 6,58-7,30 (m, 13H).**RMN¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ ppm : 55,8 (C₃); 60,5 (C₄); 68,2 (C₂); 74,2 (C₅); 114,5-159,7 (C_{arom.}); 174,7 (C₆); 179,5 (C₈).**Spiro[3-(4-chlorophényl)-5-(méthoxyphényl)-2-carbométhoxypyrrolidine-4-(N-phénylsuccinimide)] (3ch)****Rdt** = 66% (cristaux blancs). **F** = 211°C. **IR** (KBr): ν 3450, 1710, 1745 cm^{-1} .**RMN¹H** (300 MHz, CDCl₃) : δ ppm : 2,41 (AB, J_{AB} = 19,0 Hz, 2H); 3,42 (sl, 1H); 3,84 (s, 3H); 4,05 (d, J = 12,0 Hz, 1H); 4,23 (d, J = 12,0 Hz, 1H); 4,56 (s, 1H); 6,52-7,28 (m, 13H).**RMN¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ ppm : 55,7 (C₃); 60,4 (C₄); 68,0 (C₂); 74,2 (C₅); 114,9-159,7 (C_{arom.}); 173,9 (C₆); 179,1 (C₈).**Spiro[3-(4-phényl)-5-(chlorophényl)-2-carbométhoxypyrrolidine-4-(N-phénylsuccinimide)] (3de)****Rdt** = 65% (cristaux blancs). **F** = 205°C. **IR** (KBr): ν 3450, 1710, 1745 cm^{-1} .**RMN¹H** (300 MHz, CDCl₃) : δ ppm : 2,43 (AB, J_{AB} = 18,8 Hz, 2H); 3,42 (sl, 1H); 3,85 (s, 3H); 4,23 (d, J = 12,1 Hz, 1H); 4,53 (d, J = 12,1 Hz, 1H); 4,53 (s, 1H); 6,52-7,27 (m, 14H).**RMN¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ ppm : 55,6 (C₃); 60,4 (C₄); 68,1 (C₂); 74,4 (C₅); 114,7-138,2 (C_{arom.}); 173,8 (C₆); 179,0 (C₈).**Spiro[3-(4-méthylphényl)-5-(chlorophényl)-2-carbométhoxypyrrolidine-4-(N-phénylsuccinimide)] (3df)****Rdt** = 51% (cristaux blancs). **F** = 207°C. **IR** (KBr): ν 3450, 1713, 1747 cm^{-1} .**RMN¹H** (300 MHz, CDCl₃) : δ ppm : 2,36 (s, 3H); 2,40 (AB, J_{AB} = 19,0 Hz, 2H); 3,42 (sl, 1H); 3,84 (s, 3H); 4,05 (d, J = 11,9 Hz, 1H); 4,23 (d, J = 11,9 Hz, 1H); 4,50 (s, 1H); 6,51-7,28 (m, 14H).**RMN¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ ppm : 55,6 (C₃); 60,4 (C₄); 68,1 (C₂); 74,3 (C₅); 114,8-138,5 (C_{arom.}); 174,0 (C₆); 178,9 (C₈).**Spiro[3-(4-méthoxyphényl)-5-(chlorophényl)-2-carbométhoxypyrrolidine-4-(N-phénylsuccinimide)] (3dg)****Rdt** = 73% (cristaux blancs). **F** = 212°C. **IR** (KBr): ν 3454, 1712, 1745 cm^{-1} .**RMN¹H** (300 MHz, CDCl₃) : δ ppm : 2,46 (AB, J_{AB} = 18,8 Hz, 2H); 3,49 (sl, 1H); 3,70 (s, 3H); 4,15 (d, J = 12,0 Hz, 1H); 4,37 (d, J = 12,0 Hz, 1H); 4,57 (s, 1H); 6,60-7,52 (m, 14H).**RMN¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ ppm : 55,9 (C₃); 60,2 (C₄); 68,1 (C₂); 74,3 (C₅); 114,6-138,0 (C_{arom.}); 174,1 (C₆); 178,9 (C₈).**Spiro[3,5-di(4-chlorophényl)-2-carbométhoxypyrrolidine-4-(N-phénylsuccinimide)] (3dh)****Rdt** = 80% (cristaux blancs). **F** = 220°C. **IR** (KBr): ν 3452, 1710, 1747 cm^{-1} .**RMN¹H** (300 MHz, CDCl₃) : δ ppm : 2,41 (AB, J_{AB} = 18,8 Hz, 2H); 3,42 (sl, 1H); 3,85 (s, 3H); 4,07 (d, J = 11,8 Hz, 1H); 4,23 (d, J = 11,8 Hz, 1H); 4,54 (s, 1H); 6,50-7,28 (m, 14H).**RMN¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ ppm : 55,6 (C₃); 60,3 (C₄); 68,2 (C₂); 74,5 (C₅); 114,9-138,5 (C_{arom.}); 173,9 (C₆); 179,1 (C₈).**Analyse structurale de 3bh par la diffraction de rayons X.**

Un cristal aiguille incolore de dimension 0.25x0.07x0.07 mm de **3bh** a été monté sur une tête goniométrique d'un diffractomètre Bruker-Nonius Kappa APEX II. Les intensités ont été mesurées avec la radiation MoK α . La structure cristalline a été résolue par les méthodes directes (SHELXS) [11] et affinée (SHELXL) [11] avec matrice complète moindre carrés sur les F^2 . Les paramètres thermiques anisotropes ont été appliqués pour les atomes non-hydrogène. Tous les atomes H ont été placés en positions calculées et affectés d'un facteur thermique isotrope égale à 1.3 de facteur thermique des atomes les portant (riding model). Données cristallographiques: C₂₈H₂₅ClN₂O₄, M = 488.95, orthorhombique, groupe d'espace P2₁2₁2₁, a = 8.0342(2) Å, b = 12.3081(3) Å, c = 23.7510(6) Å, V = 2348.64(10) Å³, Z = 4, D_c = 1.383 Mg/m³, λ (Mo-K α) = 0.71073 Å, $F(000)$ = 1024, μ (Mo-K α) = 0.202 mm⁻¹, T = 115(2) K. 5364 réflexions collectées avec 4804 d'intensité $I > 2\sigma(I)$. Les résiduels sur la carte de la densité électronique Fourier différentiel finale sont ρ_{max} = 0.254, ρ_{min} = -0.240 e⁻/Å³. Les facteurs de fiabilité finaux sont: $R(F)$ = 0.0343 et 0.0572, $wR(F2)$ =



0.0620 et 0.0638 pour $I > 2\sigma(I)$ et pour toutes les données, respectivement, $GOF = 1.067$. Les données cristallographiques ont été déposées sur la base de Cambridge CCDC No= 913105. On peut les obtenir gratuitement sur demande auprès de CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 IEZ, UK, fax: 144-(0)1223-336033 ou e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] J.W. Low, *1,3-Dipolar cycloaddition chemistry*. Vol. 1. Editeur: A. Padwa. J. Wiley & Sons, New-York. **1984**. Chap. 6.
- [2] C. Y. Hong, Y. K. Kim, J. H. Chang, S. H. Kim, H. Choi, D. H. Nam, Y. Z. Kim, J. H. Kwak, *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 3584.
- [3] E. Gaudernak, J. Seipelt, A. Triendl, A. Grassauer, E. Kuechler, *J. Virol.*, **2002**, *76*, 6004.
- [4] A. Inda, H. Nishino, M. Kuchide, J. Takayasu, T. Mukainaka, Y. Nobukuni, M. Okuda, H. Tokuda, *Biol. Pharm. Bull.*, **2001**, *24*, 1282.
- [5] (a) Darrin A. Barr, Michael J. Dorrity, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, No. 1, 273; (b). H. Xie, J. Zhu, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 7468–7471 ; (c) M. J. Longmire, B. Wang, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 13400 ; (d) C. Chen, X. Li, S.L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 10174; (e) J. Cases, R. Grigg, C. Najera, *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 1971; (f) H. Y. Kim, H. J. Shih, W. E. Knabe, K. Oh, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 7420. (g) H. Y. Kim, K. Oh, *Org. Lett.* **2009**, *11*, p. 5682 ; (h) R. Grigg, C. Kilner, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 8974–8991 ; A. Bouraiou, A. Debache, S. Rhouati 1, *The Open Organic Chemistry Journal*, **2010**, *4*, 1-7 ; S. Cabrera et al. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 6587–6602 ; S. Husinec, V. Savic, *Tetrahedron Asymmetry*, **2005**, *16*, 2047–2061.
- [6] (a) B. Engels, M. Christl, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 7968. (b) L. M. Stanley and M. P. Sibi, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 2887. (c) M. Alvarez-Corral, M. Munoz-Dorado, I. Rodriguez-Garcia, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3174; (d) M. Naodovic, H. Yamamoto, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3132. (e) V. Nair, T. D. Suja, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 12247.
- [7] (a) G. Subramaniyan, R. Raghunathan, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 2909. (b) G. Subramaniyan, R. Raghunathan, A. M. Martin Castro, *Synthesis*, **2002**, *16*, 2440 ; (c) I. Fejes, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 1129.
- [8] (a) E. M. Hussein, M. I. Abdel-Monem, *International Research Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **2012**, *2*, 45. (b) S.U. Maheswari, K. Balamurugan, S. Perumal, P. Yogeewari, D. Sriram, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2010**, *20*, 7278.
- [9] (a) I. Coldham, R. Hufton, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 2765. (b) G. Pandey, P. Banerjee, S. R. Gadre, *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 4484. (c) V. Nair, T. D. Suja, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 1224. (d) J. L. Vicario, S. Reboredo, D. Badia, L. Carrillo, *Angew. Chem.*, **2007**, *46*, 5168. (e) I. Ibrahim, R. Rios, J. Vesely, A. Cordova, *Tetrahedron. Lett.*, **2007**, *48*, 6252. (f) Y. K. Liu, H. Liu, W. Du, L. Yue, Chen, Y.-C. *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 9873.
- [10] R. Grigg, V. Sridharan, *Advances in Cycloaddition*, Curran, D. P., Ed.; Jai: London, **1993**; Vol. 3, p. 161.
- [11] G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.*, **2008**, *A64*, 112-122.