

Relation entre la taille et la réactivité

Jean-Pierre Célérier, Elisabeth Deloisy-Marchalant et Gérard Lhommet*

Laboratoire de Chimie des Hétérocycles et ERA 557, Université Pierre et Marie Curie,
4, Place Jussieu, 75230 Paris Cedex 05, France

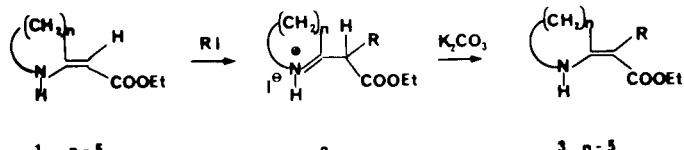
Reçu le 23 novembre 1983

Les β -énaminoesters cycliques sont *C*-alkylés régiospécifiquement et seul l'isomère *Z* est obtenu. Les conditions opératoires diffèrent selon la taille du cycle, plus douces avec les cycles de grande taille et plus drastiques avec les petits cycles où la conjugaison est plus importante. Différentes données physicochimiques permettent d'avancer une explication reliant la différence de réactivité avec la taille du cycle des β -énaminoesters.

J. Heterocyclic Chem., **21**, 1633 (1984).

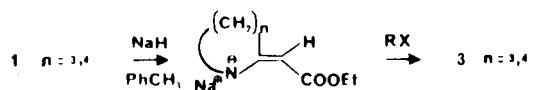
Les réactions d'alkylation des β -énaminoesters ont été étudiées depuis longtemps [1,2] et donnent dans la grande majorité des cas le produit thermodynamique, c'est-à-dire un composé *C*-alkylé. Cette réaction a été souvent exploitée pour obtenir après hydrolyse des β -cétoesters monoalkylés [3].

Nous avons étudié l'alkylation des β -énaminoesters cycliques monosubstitués du type **1**. L'hexahydroazépinyle-dène-2 acétate d'éthyle (**1**, $n = 5$) réagit avec le dérivé halogéné et conduit au sel d'iminium **2**; une neutralisation au carbonate de potassium fournit les composés alkylés **3** avec de bons rendements (schéma 1).



SCHEMA 1

Dans les mêmes conditions expérimentales, les β -énaminoesters cycliques de plus petite taille (**1**, $n = 3,4$) ne réagissent pas. Pour observer une réaction d'alkylation, il faut alors utiliser une base forte: l'hydrure de sodium en suspension dans le toluène au reflux (schéma 2).

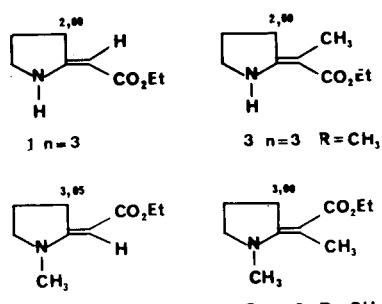


SCHEMA 2

Quelles que soient les conditions opératoires, cette réaction est régio et stéréospécifique et conduit au seul composé *C*-alkylé. Une comparaison des spectres rmn des produits alkylés **3** à ceux des β -énaminoesters **1** permet de conclure que tous les composés obtenus sont de configuration *Z*.

En effet, les déplacements chimiques des protons portés par le carbone du cycle en α de la double liaison sont soumis ou non à l'effet d'anisotropie de la fonction carbonyle.

La différence des déplacements chimiques est importante ($\Delta \delta \approx 0,5$ ppm), elle permet d'attribuer sans ambiguïté la stéréochimie de la double liaison. Il s'avère donc que la



SCHEMA 3

réactivité des β -énaminoesters **1** est en relation avec la taille du cycle. Les composés à sept chainons se comportent comme une énamine, c'est-à-dire qu'intermédiairement il se forme le dérivé *N*-alkylé [4,5] qui s'isomérise ensuite. Il faut donc que la densité électronique sur l'atome d'azote soit suffisante pour permettre la formation du sel d'ammonium.

Pour les dérivés à cinq ou six chainons, il faut augmenter la charge en arrachant le proton du N-H au moyen de l'hydrure de sodium. Grâce aux données physicochimiques, nous pouvons attribuer cette différence de nucléophilie à une variation de structure des β -énaminoesters selon la taille du cycle, notamment au niveau du système conjugué:

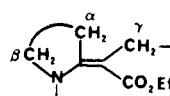
-En uv, on note une décroissance régulière du coefficient d'extinction molaire lorsque la taille du cycle augmente:

ϵ (CH₃CN): 21000 (**1**, $n = 3$); 19000 (**1**, $n = 4$); 15000 (**1**, $n = 5$).

Le couplage p- π est donc plus important dans le cas du β -énaminoester (**1**, $n = 3$).

-Les structures cristallines [6] bien que très proches indiquent néanmoins que l'atome d'azote est presque deux

Tableau A

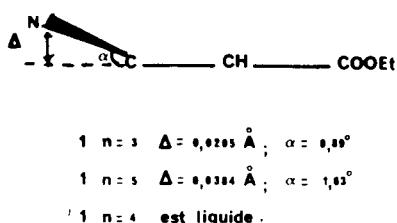


Composé	Méthode	Rdt %	Eb (Torr) ou F° (solvant)	Formule (Poids moléculaire)	Analyse % Calculé/Trouvé			IR ν cm⁻¹	RMN δ ppm
					C	H	N		
3a n = 3, R = CH ₃	B	74	62 éther de pétrole	C ₉ H ₁₅ NO ₂ 169,22	63,88 63,63	8,94 9,03	8,28 8,36	3400 (N-H) 1650 (C=O) 1590 (C=C)	8,00 (N-H) 2,60 (H-α) 3,50 (H-β)
3b n = 3, R = C ₂ H ₅	B	95	55 éther	C ₁₀ H ₁₇ NO ₂ 183,24	65,54 65,26	9,35 9,58	7,64 7,60	3340 (N-H) 1660 (C=O) 1580 (C=C)	1,72 (H-γ) 8,10 (N-H) 2,65 (H-α) 3,50 (H-β)
3c n = 3, R = nC ₃ H ₇	B	50	82 0,01	C ₁₁ H ₁₉ NO ₂ 197,27	66,97 67,13	9,71 9,86	7,10 7,33	3340 (N-H) 1650 (C=O) 1585 (C=C)	1,90 (H-γ) 8,30 (N-H) 2,75 (H-α) 3,65 (H-β)
3d n = 3, R = nC ₄ H ₉	B	42	97 0,01	C ₁₂ H ₂₁ NO ₂ 211,30	68,21 68,34	10,02 10,07	6,63 6,81	3330 (N-H) 1645 (C=O) 1580 (C=C)	2,00 (H-γ) 8,10 (N-H) 2,65 (H-α) 3,50 (H-β)
3e n = 3, R = Ph-CH ₂	B	73	140 0,02	C ₁₅ H ₁₉ NO ₂ 254,31	73,44 73,58	7,81 8,10	5,71 5,79	3360 (N-H) 1650 (C=O) 1575 (C=C)	1,90 (H-γ) 8,20 (N-H) 2,60 (H-α) 3,60 (H-β)
3f n = 4, R = CH ₃	B	58	58 0,05	C ₁₀ H ₁₇ NO ₂ 183,24	65,54 65,51	9,35 9,30	7,64 7,87	3240 (N-H) 1640 (C=O) 1590 (C=C)	9,40 (N-H) 2,54 (H-α) 3,35 (H-β)
3g n = 4, R = C ₂ H ₅	B	50	102 0,6	C ₁₁ H ₁₉ NO ₂ 197,27	66,97 67,90	9,71 9,81	7,10 7,24	3250 (N-H) 1640 (C=O) 1600 (C=C)	9,30 (N-H) 2,35 (H-α) 3,40 (H-β)
3h n = 4, R = nC ₃ H ₇	B	35	116 0,7	C ₁₂ H ₂₁ NO ₂ 211,30	68,21 67,90	10,02 10,26	6,63 6,81	3240 (N-H) 1645 (C=O) 1595 (C=C)	2,20 (H-γ) 9,50 (N-H) 2,50 (H-α) 3,35 (H-β) 2,10 (H-γ)

Tableau A suite

Composé	Méthode	Rdt %	Eb (Torr) ou F° (solvant)	Formule (Poids moléculaire)	Analyse % Calculé/Trouvé			IR ν cm⁻¹	RMN δ ppm
					C	H	N		
3i n = 4, R = nC ₄ H ₉	B	56	128 0,05	C ₁₃ H ₂₈ NO ₂ 225,32	69,29 69,01	10,29 10,54	6,22 6,23	3240 (N-H) 1640 (C=O) 1580 (C=C)	9,25 (N-H) 2,45 (H-α) 3,40 (H-β)
3j n = 4, R = Ph-CH ₂	B	38	120 0,01	C ₁₄ H ₂₂ NO ₂ 259,34	74,10 74,25	8,16 8,35	5,40 5,52	3240 (N-H) 1635 (C=O), 1590 (C=C)	9,60 (N-H) 2,35 (H-α) 3,35 (H-β)
3k n = 5, R = CH ₃	A	70	93 0,07	C ₁₁ H ₁₉ NO ₂ 197,27	66,97 66,72	9,71 9,88	7,10 7,36	3240 (N-H) 1635 (C=O) 1590 (C=C)	9,20 (N-H) 2,55 (H-α) 2,35 (H-β)
3l n = 5, R = C ₂ H ₅	A	64	100 0,01	C ₁₂ H ₂₁ NO ₂ 211,30	68,21 68,27	10,02 10,22	6,63 6,57	3230 (N-H) 1640 (C=O) 1590 (C=C)	9,30 (N-H) 2,48 (H-α) 3,36 (H-β)
5 n = 3, R = CH ₃	A	68	92 0,01	C ₁₀ H ₁₇ NO ₂ 183,24	65,54 65,60	9,35 9,37	7,64 7,74	1680 (C=O) 1580 (C=C)	3,00 (H-α) 3,30 (H-β) 2,12 (H-γ)

fois plus éloigné du plan moyen défini par le système acrylique pour (**1**, n = 5) que pour (**1**, n = 3) (schéma 4):



SCHEMA 4

Ces résultats sont en accord également avec un plus grande délocalisation dans le cas de l'énaminoester à petit cycle. De plus la configuration Z de ces composés permet dans tous les cas une chélation. Celle-ci est plus importante dans le cas du composé à sept chainons (N-H ... O; 2,758 Å) que celui à cinq chainons (N-H ... O; 2,808 Å). Ceci justifie en ir, tant en solution bromoformique qu'en pastille de bromure de potassium, la décroissance des fréquences de vibration de valence du carbonyle et de la liaison N-H quand la taille du cycle augmente.

	ν N-H (cm ⁻¹)	ν C=O (cm ⁻¹)
(1 , n = 3)	3320 (CHBr ₃) 3370 (KBr)	1665 (CHBr ₃) 1650 (KBr)
(1 , n = 4)	3350 (CHBr ₃)	1640 (CHBr ₃)
(1 , n = 5)	3280 (CHBr ₃) 3320 (KBr)	1620 (CHBr ₃) 1640 (KBr)

La similitude des résultats obtenus à partir des spectres en solution et à l'état solide permet par ailleurs de conclure que la géométrie des β -énaminoesters cycliques en solution ne diffère pas notablement de celle à l'état solide. La chélation plus forte observée pour le composé à grand cycle permet de localiser le doublet p sur l'atome d'azote.

Une confirmation chimique est apportée par le fait suivant: si l'on oppose à l'iodure de méthyle le β -énaminoester **4**, on observe à nouveau la réactivité d'énamine, ici rétablie par le groupe électrodonneur (schéma 5).

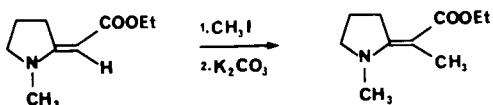


Schéma 5

En conclusion, nous apportons deux méthodes d'alkylation des β -énaminoesters cycliques utilisables en fonction de la taille du cycle. Un faible écart à la planéité de la molécule modifie considérablement sa réactivité, cela est en accord avec les résultats observés par A. Eschenmoser [7] pour les énamines.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion (capillaire) ne sont pas corrigés. Les spectres ir ont été pris sur appareil Beckman IR 20. Les spectres rmn ont été enregistrés sur Brucker 80 et 250 MHz, avec le tétraméthylsilane comme référence interne dans les solutions de deutériochloroforme.

Alkylation de l' α -(hexahydroazépinylidène-2) acétate d'éthyle (**1**, n = 5) et du *N*-méthyl α -(tétrahydropyrrolidinylidène-2) acétate d'éthyle (**4**). Méthode A.

Les β -énaminoesters [8,9] (0,02 mole) sont chauffés au reflux dans 50 ml d'iodure d'alkyle pendant 12 heures. On chasse l'excès de dérivé halogéné, on reprend à l'éther (30 ml), filtre et lave le précipité à l'éther (3 × 20 ml). Le précipité est ajouté à une solution saturée de carbonate de potassium. On extrait au chloroforme (3 × 50 ml), sèche sur sulfate de sodium, évapore le solvant et distille. Les caractéristiques physiques des β -énaminoesters **3k-l** et **5** sont reportés dans le tableau A.

Alkylation de l' α -(tétrahydropyrrolidinylidène-2) acétate d'éthyle (**1**, n = 3) et de l' α -(hexahydropyridinylidène-2) acétate d'éthyle (**1**, n = 4). Méthode B.

Les β -énaminoesters [8] (0,02 mole) sont ajoutés à une suspension de 1,05 g d'hydrure de sodium à 50% (0,022 mole) dans le toluène anhydre (50 ml). On chauffe jusqu'à dissolution du sel de sodium formé puis refroidit et ajoute goutte à goutte, l'halogénure d'alkyle (0,025 mole) dans le toluène anhydre (50 ml). Après un reflux de 12 heures, on ajoute 50 ml d'eau et acidifie la phase aqueuse avec l'acide chlorhydrique à 10% jusqu'à pH = 6. La phase aqueuse est extraite au chloroforme (2 × 30 ml) et les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium. Après avoir chassé le solvant, on distille ou recristallise. Les caractéristiques physiques des β -énaminoesters (**3a-j**) sont reportés dans le tableau A.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] J. N. Collie, *Ann. Chem.*, **226**, 294 (1884).
- [2] R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, 1009 (1916).
- [3] R. E. Ireland et J. A. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 2907 (1959).
- [4] K. C. Brannock et R. D. Burpitt, *J. Org. Chem.*, **26**, 3576 (1961).
- [5] E. Elkik, *Bull. Soc. Chim. France*, 903 (1969).
- [6] M. Philoche-Levisalles, C. Bois, J. P. Célérier et G. Lhommet, *J. Heterocyclic Chem.*, **19**, 481 (1982).
- [7] K. L. Brown, L. Damm, J. D. Dunitz, A. Eschenmoser, R. Hobi et C. Kratky, *Helv. Chem. Acta*, **61**, 3108 (1978).
- [8] J. P. Célérier, E. Deloisy, G. Lhommet, P. Maitte, *J. Org. Chem.*, **44**, 3089 (1979).
- [9] J. P. Célérier, M. G. Richaud et G. Lhommet, *Synthesis*, 195 (1983).

English Summary.

Cyclic β -enaminoesters are C-alkylated. Experimental conditions are different according to the ring size, mild with large rings and drastic with small rings where the conjugation is more important. Physical data allow an explanation between the ring size of β -enaminoesters and their reactivity.