

André Dehnel* [2] et Jolanta M. Kanabus-Kaminska

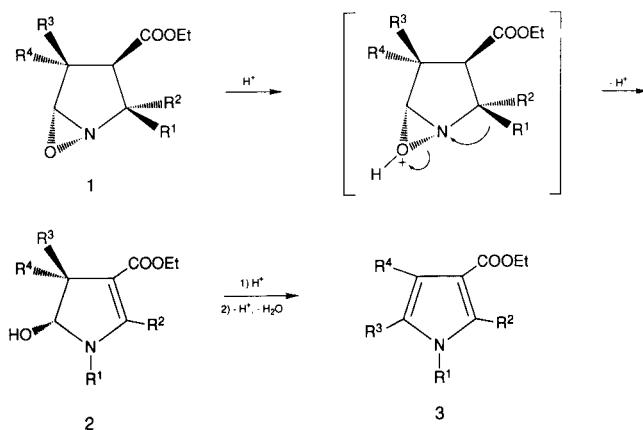
Conseil National de Recherches du Canada, Département de Chimie, 100 Sussex Drive,
Ottawa, Ontario, Canada K1A 0R6
Reçu le 6 janvier 1989

Sous l'action des acides (en particulier fluorure d'hydrogène/pyridine) les éthoxycarbonyl-3 oxa-6 aza-1 bicyclo[3.1.0]hexanes polysubstitués **1** se transforment de façon stéréospécifique en éthoxycarbonyl-3 pyrroles polysubstitués **3**. Les substrats **1** spiranniques conduisent dans ces conditions aux produits polycycliques.

J. Heterocyclic Chem., **28**, 317 (1991).

Nous avons récemment mis en évidence un double réarrangement inattendu des composés du type **1** - oxydes de pyrrolidine - conduisant aux pyrroles pentasubstitués **3** [3] (cf. schéma 1). Le mécanisme proposé pour ce réarrangement indique le passage par un intermédiaire hydroxylé **2**. L'influence de différents facteurs sur le déroulement de la réaction a été analysée pour un seul substrat **1a**.

Schéma 1



Dans le présent travail nous nous sommes fixés deux buts:

a) Elargir l'étude de ce réarrangement à d'autres composés du type **1** différemment substitués, en particulier à certains dérivés spiranniques.

b) Vérifier si on retrouve pour les oxaziridines cycliques la priorité de migration des substituants observée par Emmons [4] pour les oxaziridines linéaires ($\text{Ph} > \text{H} > \text{Alk}$).

Résultats.

Les substrats du type **1** sont ajoutés sur un grand excès de la solution commerciale (Aldrich) de fluorure d'hydrogène dans la pyridine (70% de HF) à température ambiante. La nature de ces substrats, les conditions et les produits obtenus sont indiqués dans le tableau 1. Dans la majorité des cas la réaction aboutit directement à la formation du dérivé pyrrolique de type **3** avec un bon rendement. On observe la formation des composés hydroxylés **2** en tant que produits majoritaires uniquement dans les

deux cas: **f** et **h**.Tableau 1
Conditions et résultats de réarrangement des oxaziridines **1**

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Conditions temp	Conditions temps min	Rendement % produit
a	Me	Me	Me	Me	amb	30	- 85 [a]
b [b]	Ph	Me	H	Me	amb	20	- 85
c	Ph	Me	Me	Me	amb	120	- 65 [c]
d	Me	Ph	Me	Me	amb	45	20 72
e	<i>i</i> -Pr	Me	Me	Me	amb	30	-
f	Me	<i>i</i> -Pr	Me	Me	amb	30	90 5
					50°	120	60 [d] 20
g	$(\text{CH}_2)_5$		Me	Me	amb	15	- 85
h	$(\text{CH}_2)_5$		$(\text{CH}_2)_5$		amb	60	60 15

[a] Réf [1]. [b] Ester méthylique. [c] Contient 35% d'isomère **3c** (dû en partie à la présence de 20% de **1c** dans le substrat). [d] Contient 15% de **2e**.

Nous avons réalisé une tentative de réarrangement du produit **1f** dans d'autres conditions. Il a été soumis à l'action de l'acide sulfurique concentré pendant 1,5 heures à la température de 75°. Dans ces conditions il reste 20% de **2f** et on obtient 50% de composé **3f**. On observe cependant (rmn) une décarboxylation partielle de ce dernier. Dans des conditions plus dures: acide sulfurique concentré, 6 heures à 100°, on obtient avec un rendement de l'ordre de 50% le mélange d'isopropyl-5 triméthyl-1,2,3 pyrrole et d'isopropyl-1 triméthyl-2,3,5 pyrrole en proportion 6:1 (rmn) provenant de la décarboxylation de **3f** et **3e**.

Afin d'étudier la stéréospécificité du réarrangement ainsi que de vérifier les règles de priorité de migration de substituant nous avons préparé deux paires d'oxaziridines diastéréoisomériques **1c/1d** et **1e/1f**. Dans ces produits la stéréochimie sur les atomes de carbone 2-3 est établie sans ambiguïté (rmn). En revanche nous n'avons pas déterminé par les méthodes spectroscopiques la position (*cis* ou *trans*) du pont époxy. Nous pouvons déterminer son orientation sur la base des considérations suivantes:

a) L'oxydation du cyclopentène-3 carboxylate de méthyle avec l'acide *m*-chloroperbenzoïque donne en tant que produit largement majoritaire le dérivé époxy *trans* [5].

Tableau 2
Déplacements chimiques δ ^1H des protons des oxaziridines 1

Produit	H^3	H^5	R^1	δ $^1\text{H}/\text{TMS}$ (ppm)	R^2	R^3	R^4	OCH_2	COOEt	CH_3
1b	2,37	4,69	7,26	1,90	2,90	1,23	3,41	—	—	—
1c	2,67	4,32	7,2-7,4	1,84	1,26	1,16	4,11	1,24	—	1,24
1d	2,82	4,38	1,75	7,1-7,5	1,37	1,27	4,24	1,30	—	1,30
1e	2,33	4,14	2,17 [a]	1,34	1,42	1,23	4,10	1,33	—	1,33
1f	2,33	4,20	1,32	1,90 [b]	1,32	1,15	4,13	1,26	—	1,26
1g	2,23	4,18	—	1,5-1,9	1,30	1,30	4,15	1,28	—	1,28
1h	2,14	4,67	—	—	1,4-1,9	—	4,12	1,27	—	1,27

[a] $\delta\text{CH-Me}_2 = 0,79$ et 1,13 ppm. [b] $\delta\text{CH-Me}_2 = 0,80$ et 1,09 ppm.

Tableau 3
Déplacements chimiques δ ^{13}C des carbones des oxaziridines 1

Produit	C^2	C^3	C^4	C^5	δ $^1\text{H}/\text{TMS}$ (ppm)				COOEt	OCH_2	CH_3
					R^1	R^2	R^3	R^4			
1a	68,3	56,3	42,2	87,5	21,7	27,4	20,2	24,4	170,8	60,0	14,1
1b	73,1	56,0	36,9	83,9	139,5	24,3	—	12,8	170,9	51,5	—
1c	72,8	57,7	42,1	87,9	141,6	28,0	19,8	23,9	170,3	60,3	14,0
1d	74,1	56,1	43,4	87,4	24,4 [a]	146,5	20,7	24,6 [a]	171,1	60,5	14,3
1e	74,1	56,3	42,0	87,9	31,2 [b]	20,5	19,2	24,2	171,3	60,0	14,0
1f	74,2	56,3	43,4	87,2	15,0	37,5 [c]	21,0	24,4	171,0	60,1	14,1
1g	69,7	56,9	40,6	87,1	30,1	34,9	20,1	23,4	169,8	59,1	13,3
1h	69,7	59,3	45,5	83,9	31,8	35,9	29,6	34,0	170,6	60,0	14,2

Pour les substituants phényle et pentaméthylène sont données uniquement les valeurs de δ pour les carbones liés directement au cycle de l'oxaziridine.

[a] Les affectations de ces valeurs peuvent être inversées. [b] $\delta\text{CH-Me}_2 = 18,2$ et 19,0 ppm. [c] $\delta\text{CH-Me}_2 = 17,6$ et 17,6 ppm.

Tableau 4
Déplacements chimiques δ ^1H des protons des pyrroles 3

Produit	R^1	δ $^1\text{H}/\text{TMS}$ (ppm)				COOEt	CH_3
		R^2	R^3	R^4	OCH_2		
3b	7,1-7,5	2,40	6,48	2,27	3,83	—	—
3c	7,0-7,5	2,26	1,88	2,18	4,30	1,35	—
3d	3,36	7,1-7,4	2,18	2,26	4,02	0,98	—
3e	4,40 [a]	2,56	2,18	2,16	4,25	1,33	—
3f	3,48	3,94 [b]	2,09	2,13	4,26	1,34	—
3g [c]	3,84	3,20	2,08	2,16	4,24	1,32	—
3h [c]	3,82	3,10	2,57	2,94	4,25	1,32	—

[a] $\delta\text{CH-Me}_2 = 1,45$ ppm. [b] $\delta\text{CH-Me}_2 = 1,34$ ppm. [c] $\delta\text{CH}_2 = 1,6-1,9$ ppm.

b) En oxydant dans des conditions analogues les pyrrolines appropriées [6] nous obtenons les oxaziridines 1 sous forme de produits uniques (à l'exception du produit 1d où la pyrroline de départ n'est pas unique), leur homogénéité est confirmée par rmn et chromatographie gazeuse.

Nous en concluons que le pont époxy des composés 1 est en position *trans* par rapport au groupe éthoxycarbonyle.

Dans les cas des composés 1b-1f avec le carbone 2 asymétrique on constate que le réarrangement est stéréospécifique: c'est le substituant *cis* par rapport au groupe éthoxycarbonyle qui migre préférentiellement

(composés 3c-3e et 2f).

Il faut cependant distinguer deux cas de figure:

a) Pour les composés 1c et 1e possédant le substituant le plus encombrant en position *cis* par rapport au groupe éthoxycarbonyle, la stéréospécificité est totale.

b) Pour les composés 1d et 1f, avec le substituant le plus encombrant en *trans*, elle est seulement prépondérante.

Ces résultats peuvent être expliqués si l'on admet que deux facteurs régissent la migration: une tendance générale à la migration de substituant anti par rapport à un centre chargé (*cf.* réarrangement de Beckmann) - dans notre cas le pont époxy protoné et une tendance à la diminution de l'encombrement de la molécule. Dans le cas a ci-dessus les deux tendances agissent dans le même sens et nous obtenons des produits uniques. Dans le cas b leur action est opposée et la nature du produit majoritaire indique que c'est la première tendance qui est prépondérante.

Conclusions.

Le double réarrangement des oxydes de pyrrolidine est une réaction générale, observée pour plusieurs types de substituants. Dans le cas de substrats spiranniques elle conduit aux composés bi- ou tricycliques possédant un squelette proche de certains alcaloïdes (p. ex. alcaloïdes de solanum, strychnine).

Bien que l'emploi de fluorure d'hydrogène/pyridine

Tableau 5
Déplacements chimiques δ ^{13}C des carbones des pyrroles 3

Produit	C ²	C ³	C ⁴	C ⁵	R ¹	δ $^{1\text{H}}/\text{TMS}$ (ppm)		CO	COOEt OCH ₂	CH ₃
						R ²	R ³			
3b	136,1 [a]	121,1	120,9	120,1	139,1 [a]	12,5	—	12,3	166,5	50,2
3c	135,6 [a]	118,2	115,9	125,6	138,2 [a]	12,8	10,2	11,3	166,5	59,0
3d	133,4 [a]	111,7	116,4	126,0	31,4	137,5 [a]	9,7	10,9	165,6	58,7
3e	134,1	110,8	116,2	124,1	47,1 [b]	12,4	11,0	11,2	166,5	58,7
3f	142,9	109,9	115,3	125,0	31,8	25,2 [c]	9,8	11,5	166,6	59,1
3g	140,8	109,3	114,6	123,8	45,0	[d]	9,4	11,3	166,3	58,6
3h	139,4	122,9	125,7	130,9	44,6	[e]	[e]	[e]	166,7	59,0
										14,5

Pour les substituants phényle sont données uniquement les valeurs de δ pour les carbones liés directement au cycle du pyrrole. [a] Les affectations de ces valeurs peuvent être inversées. [b] $\delta\text{CH-Me}_2 = 21,9$ ppm. [c] $\delta\text{CH-Me}_2 = 20,7$ ppm [d] $\delta\text{CH}_2 = 25,2; 26,9$ 28,6; 30,9 ppm. [e] $\delta\text{CH}_2 = 24,9$; 25,4; 25,5; 26,7; 26,9; 27,9; 28,8; 30,9; 31,1 ppm.

favorise la formation des dérivés pyrroliques de type 3, dans certains cas on observe uniquement la transformation 1 → 2 sans que le réarrangement de Wagner-Meerwein n'ait lieu [3]. La priorité de migration des substituants déterminée par Emmons pour des oxaziridines linéaires [4] n'est pas observée pour les composés cycliques. Dans ce cas c'est la stéréochimie qui est déterminante [7].

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés à la platine chauffante et sont corrigés. Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Laboratoire de sciences biologiques du Conseil national de recherches du Canada à Ottawa. Les spectres rmn du proton ont été enregistrés sur le spectromètre Bruker WP-80 FT, 80 MHz, dans le chloroforme deutérié. Ce dernier appareil a servi également pour enregistrer les spectres du ^{13}C à 20,15 MHz. Les spectres de masse ont été réalisés sur l'appareil Hewlett Packard MS 5970. La séparation-identification par le couplage chromatographie liquide haute performance/spectrographie de masse a été réalisé sur le chromatographe 1090 Hewlett Packard LC couplé à 5988A Hewlett Packard Thermal Spray LC/MS.

Préparation des oxaziridines 1.

Les oxaziridines 1 sont obtenues par l'oxydation des pyrrolines appropriées [6] par l'acide *m*-chloroperbenzoïque dans l'éther selon [8]. Ce sont pour la plupart des huiles incolores. Ces produits seront utilisés bruts dans l'étape suivante.

Diméthyl-2,4 méthoxycarbonyl-3 phényl-2 oxa-6 aza-1 bicyclo[3,1,0]hexane (1b).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 87%, F = 95,97° (ether isopropylique).

Anal. Calculé pour C₁₄H₂₁NO₃ (247,29): C, 67,99; H, 6,93; N, 5,66. Trouvé: C, 67,93; H, 6,93; N, 5,51.

Cis-éthoxycarbonyl-3 phényl-2 triméthyl-2,4,4 oxa-6 aza-1 bicyclo[3,1,0]hexane (1c).

Ce produit a été obtenu avec un rendement de 95%, spectre de masse: m/e (abondance relative) 275,20 (1, M⁺), 261,10 (17), 260,10 (100), 148,10 (15), 147,10 (14), 146,10 (28), 129,10 (13), 128,10 (17), 120,10 (14), 119,15 (18), 104,15 (49).

Anal. Calculé pour C₁₆H₂₁NO₃ (275,34): C, 69,79; H, 7,69; N,

5,09. Trouvé: C, 70,06; H, 7,77; N, 4,92.

Trans-éthoxycarbonyl-3 phényl-2 triméthyl-2,4,4 oxa-6 aza-1 bicyclo[3,1,0]hexane (1d).

Ce produit a été obtenu avec un rendement de 97%, C₁₆H₂₁NO₃ (275,34); spectre de masse: m/e (abondance relative) 276,25 (1, M + 1), 275,25 (5, M⁺), 261,15 (16), 260,15 (100), 246,15 (14), 230,15 (15), 186,10 (16), 148,10 (33), 147,10 (16), 146,10 (48), 129,10 (24), 128,10 (20), 120,10 (26), 104,05 (56).

Anal. Calculé pour C₁₆H₂₁NO₃ (275,34): C, 69,79; H, 7,69; N, 5,09. Trouvé: C, 69,89; H, 7,55; N, 5,21.

Trans-éthoxycarbonyl-3 isopropyl-2 triméthyl-2,4,4 oxa-6 aza-1 bicyclo[3,1,0]hexane (1f).

Ce produit a été obtenu avec un rendement de 93%, spectre de masse: m/e (abondance relative) 226,25 (1), 199,15 (11), 198,15 (100), 170,20 (30), 152,20 (24), 124,10 (31), 111,10 (16).

Anal. Calculé pour C₁₃H₂₃NO₃ (241,32): C, 64,70; H, 9,61; N, 5,80. Trouvé: C, 64,74; H, 9,33; N, 5,94.

Dispiro[cyclohexane-1,2'-éthoxycarbonyl-3 oxa-6 aza-1 bicyclo[3,1,0]hexane-4',1"-cyclohexane] (1h).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 86%, F = 51-55° (pentane).

Anal. Calculé pour C₁₄H₂₇NO₃ (293,39): C, 69,59; H, 9,28; N, 4,77. Trouvé: C, 68,99; H, 9,03; N, 4,39.

Les spectres rmn du proton des oxaziridines 1 sont rapportés dans le tableau 2, leurs spectres rmn du ^{13}C dans le tableau 3.

Réactions des oxaziridines 1 avec le fluorure d'hydrogène/pyridine.

L'oxaziridine 1 (5 mmoles) est additionnée sous agitation en une seule portion dans 5-10 ml de la solution commerciale (Aldrich) de fluorure d'hydrogène dans la pyridine contenue dans un flacon en polyéthylène. Cette addition est effectuée à température ambiante. La réaction est exothermique (la température du mélange réactionnel s'élève jusqu'à 40-50°). Le temps de réaction est indiqué dans le tableau 1. Dans le cas 1f le milieu réactionnel est maintenu à la température de 50° pendant deux heures.

Le mélange réactionnel est versé sur la glace. Les composés 3 neutres sont séparés par filtration ou extraction de la couche aqueuse au chlorure de méthylène et purifiés par recristallisation.

L'extraction de la phase aqueuse rendue basique donne (dans

les cas où la transformation en composé **3** n'est pas complète) les pyrrolines hydroxylées **2**.

Les rendements sont indiqués dans le tableau 1.

Spiro[cyclohexane-1,9'-éthoxycarbonyl-8' hydroxy-10' aza-1' bicyclo[5,3,0]décène-7'] (2h).

Ce composé est séparé sous forme de cristaux blancs, $F = 116\text{--}117^\circ$ (alcool-eau).

Anal. Calculé pour $C_{14}H_{21}NO_3$ (293,39): C, 69,59; H, 9,28; N, 4,77. Trouvé: C, 69,38; H, 9,41; N, 4,71.

Diméthyl-2,4 éthoxycarbonyl-3 phényl-1 pyrrole (3b).

Ce composé séparé sous forme d'une huile est caractérisé par son spectre de masse: m/e (abondance relative) 244,15 (8), 243,15 (67, M^+), 215,15 (21), 214,15 (100), 198,20 (43), 169,10 (22).

Anal. Calculé pour $C_{14}H_{15}NO_2$ (229,27): C, 73,34; H, 6,59; N, 6,11. Trouvé: C, 73,15; H, 6,63; N, 6,50.

Ethoxycarbonyl-3 phényl-1 triméthyl-2,4,5 pyrrole (3c).

Ce composé est séparé sous forme de cristaux blancs, photosensibles, $F = 40\text{--}42^\circ$ (alcool-eau) (lit: huile Eb = 142-146°/0,5 mm Hg [9]).

Anal. Calculé pour $C_{16}H_{19}NO_2$ (257,32): C, 74,68; H, 7,44; N, 5,44. Trouvé: C, 74,47; H, 7,38; N, 5,29.

Ethoxycarbonyl-3 phényl-2 triméthyl-1,4,5 pyrrole (3d).

Ce composé est caractérisé par son spectre de masse: m/e (abondance relative) 259,20 (2), 258,20 (18), 257,20 (100, M^+), 229,15 (19), 228,15 (69), 213,15 (10), 212,15 (63), 184,15 (18), 183,15 (12), 182,15 (17).

Anal. Calculé pour $C_{16}H_{19}NO_2$ (257,32): C, 74,68; H, 7,44; N, 5,44. Trouvé C, 74,33; H, 7,29; N, 5,45.

Ethoxycarbonyl-3 isopropyl-1 triméthyl-2,4,5 pyrrole (3e).

Ce composé a été purifié par sublimation sous pression réduite, puis par chromatographie, $F < 25^\circ$.

Anal. Calculé pour $C_{13}H_{21}NO_2$ (223,31): C, 69,92; H, 9,48; N, 6,27. Trouvé: C, 70,13; H, 9,22; N, 6,35.

Ethoxycarbonyl-3 isopropyl-2 triméthyl-1,4,5 pyrrole (3f).

Ce composé a été séparé sous forme de cristaux blancs, $F = 79\text{--}81^\circ$ (alcool-eau).

Anal. Calculé pour $C_{13}H_{21}NO_2$ (223,31): C, 69,92; H, 9,48; N, 6,27. Trouvé: C, 70,04; H, 9,15; N, 6,20.

Diméthyl-7,8 éthoxycarbonyl-6 tétrahydro-2,3,4,5 1*H*-pyrrolo-[1,2-*a*]azépine (3g).

Ce produit a été séparé sous forme de cristaux blancs, $F = 36\text{--}37^\circ$ (alcool-eau).

Anal. Calculé pour $C_{14}H_{21}NO_2$ (235,32): C, 71,45; H, 9,00; N, 5,95. Trouvé: C, 70,97; H, 9,02; N, 5,82.

Les spectres rmn du proton de composés **3** sont rapportés dans le tableau 4, leurs spectres du ^{13}C dans le tableau 5.

Remerciements.

Nous remercions Dr. J.-Y. Merour du Laboratoire de Synthèse Organique de l'Université d'Orléans pour ses précieuses remarques concernant ce texte et son aide dans la rédaction.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

[1] Publication du CNRC N° 30204.

[2] Auteur à qui adresser toute correspondance. Adresse actuelle: Université de Rouen, Faculté des Sciences et des Techniques, BP N° 118, 76134 Mont-Saint-Aignan Cedex, France.

[3] A. Dehnel et J. M. Kanabus-Kaminska, *Tetrahedron Letters*, **28**, 3907 (1987).

[4] W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 5739 (1957).

[5] K. E. Lizotte, P. E. Marecki et M. P. Mertes, *J. Org. Chem.*, **48**, 3594 (1983).

[6] A. Dehnel, J. M. Kanabus-Kaminska et G. Lavielle, *Can. J. Chem.*, **66**, 310 (1988).

[7] Les remarques des Professeurs J. Lessard (Université de Sherbrooke) et D. Gravel (Université de Montréal) au cours de 55 ème Congrès de l'ACFAS à Ottawa en 1987, où ces résultats furent présentés, nous ont permis d'avoir une interprétation correcte de la stéréochimie de ce réarrangement. Ils ont également attiré notre attention sur le fait que le mécanisme détaillé du réarrangement (cf. [3]) qui fait intervenir un ion nitrenium est peu probable sur le plan énergétique; nous adoptons donc, conformément à leur suggestion, un mécanisme concerté (présenté dans le schéma 1), consécutif à la protonation de l'atome d'oxygène.

[8] T. D. Lee et J. F. W. Keana, *J. Org. Chem.*, **41**, 3237 (1976).

[9] D. M. McKinnon, *Can. J. Chem.*, **43**, 2628 (1965).

English Summary.

In presence of acids (HF/pyridine) substituted 3-ethoxycarbonyl-6-oxa-1-azabicyclo[3.1.0]hexanes **1** afforded substituted 3-ethoxycarbonyl-pyrroles **3** in stereospecific manner. Spiro substrates gave polycyclic products under the conditions used.