

CYCLOADDITIONS DIPOLAIRES-1,3-XXV

FORMATION SOUS CONTROLE CINETIQUE D'INVERTOMERES STABLES LORS DES CYCLOADDITIONS D'ESTERS NITRONIQUES

R. GRÉF et R. CARRIÉ*

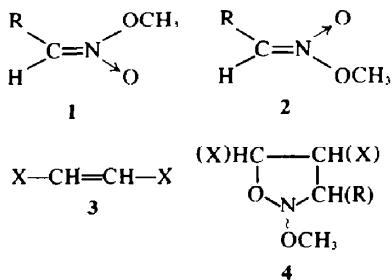
Groupe de Recherches de Physicochimie Structurale, E.R.A. No. 389 Université de Rennes, B.P. 25A, 35031 Rennes Cedex, France

(Received in France 15 January 1975; Received in the UK for publication 9 October 1975)

Résumé—L'addition d'esters nitroniques aux oléfines α,β -diactivées, et aux oléfines monoactivées conduit à la formation cinétique de *N*-alcoxyisoxazolidines invertomères. Ces observations, ainsi que les propriétés conformationnelles des hétérocycles formés, sont discutées en termes d'effet anomère et d'effet "gauche".

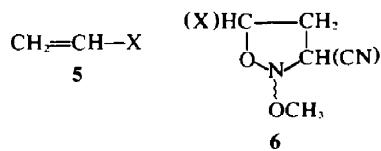
Abstract—The addition of nitronic esters to α,β -diactivated olefins and monoactivated olefins leads to the formation under kinetic control of invertomers of *N*-alkoxy isoxazolidines. These results and the conformational properties of the heterocycles are discussed in terms of the anomeric effect and "gauche effect".

Les esters nitroniques 1 et 2 sont des dipôles-1,3 dont nous avons établi précédemment la configuration¹ et dont la cycloaddition aux oléfines α,β -diactivées 3 conduit à des *N*-méthoxyisoxazolidines 4:



Chaque dipôle conduit avec une oléfine 3 à une seule isoxazolidine pour laquelle nous avons déterminé précédemment la configuration relative des atomes de carbone cycliques.²

Dans le mémoire précédent,¹ nous avons montré que l'addition de 1 et 2 ($R = CN$) aux oléfines monoactivées s'effectue avec formation sous contrôle cinétique de *N*-alcoxyisoxazolidines invertomères 6.



L'objet du présent travail est (a) de montrer que ce phénomène s'observe également lors de l'addition des esters nitroniques 1 et 2 ($R = CN$ et CO_2CH_3) aux diverses oléfines 3 de configuration *Z* ou *E*. Les caractéristiques de RMN des isoxazolidines 6 sont très voisines de celles des composés 4, ce qui permet d'attribuer à ces dernières une stéréochimie au niveau de l'atome d'azote; et (b) d'expliquer la formation cinétique d'isoxazolidines invertomères à l'aide de l'effet anomère^{4,5} et de l'effet "gauche".⁶

Isoxazolidines résultant de l'addition aux oléfines α,β -diactivées *E*

Lors de recherches précédentes² nous avons établi que les esters nitroniques isomères géométriques 1 et 2 s'additionnent aux oléfines de la série fumrique selon un mode d'approche unique et conduisent respectivement aux isoxazolidines 7 et 8.

Notre présent travail montre qu'au cours de ces réactions, on observe la formation sous contrôle cinétique d'un seul invertomère: les isoxazolidines 7 et 8 seules formées lors de la cycloaddition conduisent respectivement, après équilibration thermodynamique à l'ébullition du toluène, aux mélanges 7+7' et 8+8' d'où leurs

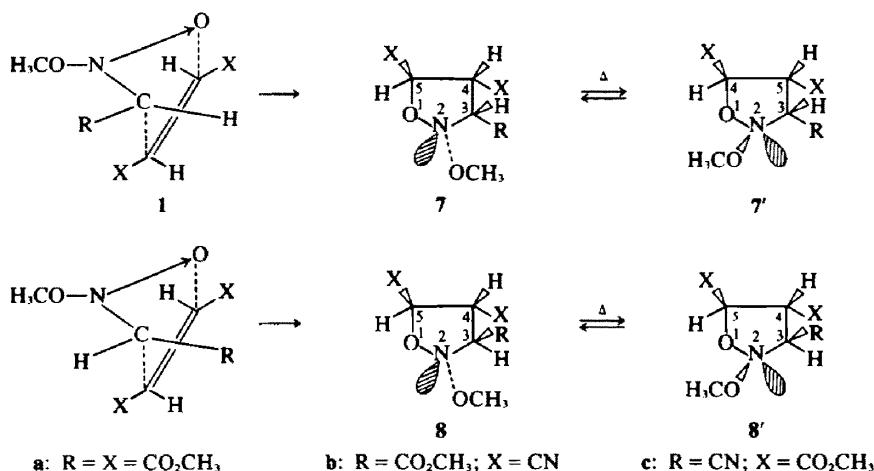
Tableau I. Caractéristiques RMN† et IR‡ des isoxazolidines 7, 7', 8 et 8'

n°	F ou Fb (°C)	δ_{H_1}	δ_{H_4}	δ_{H_5}	J_{14}	J_{45}	IR	% à l'équilibre
7a	—*	4.34	4.36	5.34	8.9	5.1	—	10
7'a	128°/0.05*	4.59	4.36	5.24	7.8	6.2	1763	90
8a	95	4.74	4.18	5.25	2.2	5.4	1740	45
8'a	55	4.56	4.39	4.97	9.5	5.0	1730 1756	55
7b	108	4.47	4.11	5.32	8.5	4.0	1758 2262	15
7'b	112	4.82	4.52	5.39	7.0	6.5	1742 2247	85
8b	82	4.68	4.40	5.16	2.0	5.4	1746 2254	45
8'b	136	4.86	4.64	5.75	9.8	5.9	1748 2254	55
7c	82	4.50	4.35	5.42	9.2	4.8	1744 2260	16
7'c	—*	4.73	4.51	5.31	8.2	5.8	—	84

†Solvant $CDCl_3$ (sauf 8'b ($CD_3)_2CO$), δ en ppm/TMS, J en Hz.
‡ $\nu_{C=O}$ ou $\nu_{C=O}$ en cm^{-1} (Nujol).

³Caractérisés uniquement à l'aide de la RMN.

⁴La distillation permet d'obtenir pur le mélange thermodynamique 7'a (90%) + 7b (10%).

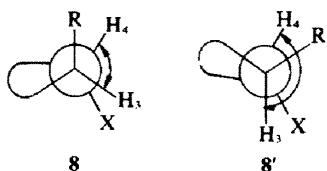
Schéma 1. Addition des esters nitroneaux aux oléfines α, β diactivées.

invertomères 7 et 8' peuvent être isolés dans la plupart des cas.

Les caractéristiques spectroscopiques des diverses isoxazolidines obtenues, qui figurent au Tableau 1, permettent de tirer un certain nombre de conclusions concernant la structure de ces hétérocycles.

Comme il a été mentionné précédemment pour les composés 7 et 8,² les paramètres RMN et en particulier les constantes de couplage J_{34} permettent d'établir la configuration relative des atomes de carbone 3 et 4: les constantes J_{34} de l'ordre de 2 Hz impliquent que H_3 et H_4 sont en trans pour 8a et 8b.[‡]

La variation très importante des constantes de couplage J_{34} lorsqu'on passe de 8 à 8' (2.2 à 9.5 Hz pour 8a et 8'a et 2.0 à 9.8 Hz pour 8b et 8'b) suggère l'existence d'une conformation privilégiée pour chacun des invertomères 8 et 8', l'inversion de l'azote s'accompagnant d'un changement de conformation du cycle.



Comme le montre le schéma, le passage de 8 à 8' entraîne une augmentation notable de l'angle dièdre $H_3C_3C_4H_4$, ce qui explique la grande différence de J_{34} trans observée pour 8 et 8'.

Avec 7 et 7' les valeurs relativement élevées de J_{34} (7a et 7'a: 8.9 et 7.8 Hz, 7b et 7'b: 8.5 et 7.0 Hz) sont attendues et ne permettent pas de conclure à l'existence de conformations privilégiées. Cependant, ces constantes de couplage sont voisines de celles observées pour les isoxazolidines 6, composés pour lesquels l'existence de conformations privilégiées avec changements de la conformation lors de l'inversion de l'azote a été montrée dans tous les cas.³ De plus, il est montré, sur l'exemple du

couple 7b et 7'b ainsi que 8b† que les constantes de couplage des protons cycliques ne varient pas en fonction de la température (de 200°K à 320°K aux erreurs d'expérience près (± 0.2 Hz)), ce qui constitue un argument en faveur de l'existence d'une conformation privilégiée pour chaque composé.

Stéréochimie au niveau de l'atome d'azote. Dans le mémoire précédent il a été montré que les invertomères formés sous contrôle cinétique à partir du dipôle 1 ($R = CN$) et des oléfines de la série acrylique 5 possèdent les groupements OCH_3 lié à l'atome d'azote et CN lié au carbone 3 en position cis, alors que ceux formés à partir du dipôle 2 possèdent ces mêmes groupements en position trans.

La généralisation de ces résultats permet d'attribuer une stéréochimie au niveau de l'azote dans les isoxazolidines 7, 7', 8 et 8' (Schéma 1). Cette généralisation semble justifiée par l'analogie des caractéristiques de RMN de ces composés avec celles des isoxazolidines de formule générale 6 (en particulier au niveau des constantes de couplage J_{34}).

Il est à noter également que les isoxazolidines portant en position 3 des substituants $R = CN$ ou CO_2CH_3 présentent, dans tous les cas où il a été possible de les comparer, des caractéristiques de RMN très voisines. Il est donc logique de penser que le même invertomère se forme sous contrôle cinétique quelle que soit la nature du substituant R de l'ester nitroneux.

Nous avons mesuré les enthalpies libres d'activation correspondant aux passages de 7b en 7'b et 8a en 8'a en suivant à l'aide de la RMN, les cinétiques de transformation de 7b et 8a. Ces réactions ont été étudiées à l'ébullition du toluène; $\Delta G_{1,10}^{\ddagger}$ (7b \rightarrow 7'b) = 27.7 ± 0.2 kcal mole⁻¹, et $\Delta G_{1,10}^{\ddagger}$ (8a \rightarrow 8'a) = 29.3 ± 0.1 kcal mole⁻¹.†

Isoxazolidines résultant de l'addition aux oléfines α, β -diactivées Z

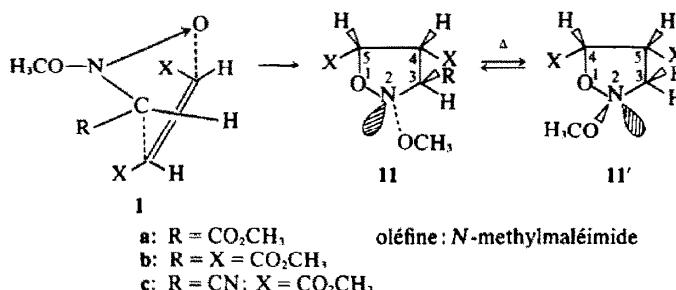
La cycloaddition de 1 aux oléfines α, β -diactivées Z conduit selon le mode d'approche "endo" aux seules isoxazolidines 11. Celles-ci s'équilibrent thermodynamiquement à l'ébullition du toluène avec leurs invertomères 11' qui peuvent à leur tour être isolés.

†Les signaux correspondant aux protons H_3 et H_4 sont attribués sans ambiguïté grâce à l'utilisation d'esters nitroneux deutériés.

‡Le dipôle 2 avec $R = CN$ ne s'additionne pas au fumarate de méthyle mais s'isomérisé lentement dans le milieu; 8c n'a donc pas pu être mis en évidence.

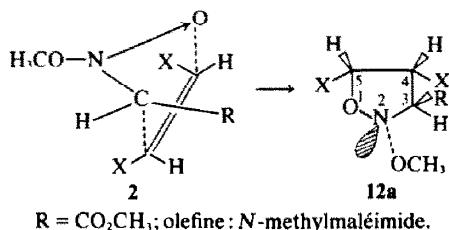
†Son invertomère 8'b est trop peu soluble pour permettre une étude en fonction de la température.

‡La valeur est 29.3 kcal mole⁻¹ et non 26.4 comme il avait été indiqué par erreur.



Avec les esters nitroniques 2, isomères des précédents, les résultats suivants sont obtenus. Ces dipôles ne réagissent pas sur le maléate de méthyle et se décomposent dans le milieu (R = CO₂CH₃) ou s'isomérisent lentement (R = CN).²

Le dipôle 2 (R = CO₂CH₃) s'additionne au *N*-methylmaléimide selon le mode d'approche "endo" pour conduire quantitativement à l'isoxazolidine 12a. Dissoute dans le toluène, 12a est intégralement récupérée après 3 jours d'ébullition de la solution.



Les caractéristiques de RMN de ces isoxazolidines figurent au Tableau 2. Les constantes de couplage J₃₄ permettent d'attribuer une configuration relative aux atomes de carbone cycliques.

L'analogie des caractéristiques de RMN de ces isoxazolidines avec celles de 9, 9', 10 et 10' conduit à attribuer les stéréochimies au niveau de l'atome d'azote indiquées sur les schémas. Il n'est pas possible, dans ce cas, de conclure, de façon certaine, à l'existence de conformations privilégiées.

L'invariance des constantes de couplage des composés 11a, 11'a, 11b et 11'b en fonction de la température (200°K à 320°K) est en faveur de l'existence d'une conformation privilégiée ($\Delta J < \pm 0.2$ Hz).

INTERPRETATION DES RESULTATS

L'étude de l'addition des esters nitroniques aux oléfines monoactivées (précédent mémoire) et diactivées (présent mémoire) a révélé deux points particulièrement intéressants (Schéma 2).

(a) Ces cycloadditions se déroulent avec formation sous contrôle cinétique d'un seul invertomère de l'azote; au cours de la réhybridation du système qui intervient lors de la réaction, le doublet de l'azote se développe toujours

Tableau 2. Caractéristiques RMN[†] et IR[‡] des isoxazolidines 11, 11' et 12a

	F(°C)	δ _{H3}	δ _{H4}	δ _{H5}	J ₃₄	J ₄₅	IR	% éq.
11a	178	4.51	4.09	5.13	8.3	7.3	1706 1766 1700 1712 1740 1784	30
11'a	108	4.61	4.27	5.20	8.9	7.5	1725 1759 1730 1756	70
12a	108	4.63	4.21	5.18	0.6	7.6	1725 1759 1730 1756	>95
11b	71	4.60	4.31	5.10	10.3	10.1	1744 1756 1756 1756	75
11'b	77	4.79	4.13	4.99	4.8	8.6	1744 1756 1756 1756	25
11c	50	4.55	4.22	5.07	10.5	10.0	1756 2257	89
11c'	—	4.92	4.07	5.12	5.1	8.6	—	11

[†] δ en ppm/TMS; J en Hz. Solvants: (CD₃)₂CO pour 11a, 11'a et 12a; CDCl₃ pour 11b, 11'b, 11c et 11c'.

[‡] ν_{C=O} et ν_{C≡N} en cm⁻¹ (Nujol).

*Caractérisé à l'aide de la RMN.

d'un seul et même côté par rapport au nuage π du dipôle-1,3 à savoir du côté opposé au dipolarophile. Ce phénomène est indépendant de la nature (R = CN ou CO₂CH₃) et de la stéréochimie (Z ou E) du dipôle d'une part, de la nature ou de la stéréochimie de l'oléfine (monoactivée, diactivée Z ou E) d'autre part. Il ne dépend pas du mode d'approche de l'oléfine par le dipôle. Il s'agit donc bien d'une propriété intrinsèque de ce type de dipôle-1,3, propriété liée aux diverses interactions électroniques et stériques qui se manifestent lors de la réhybridation du système.

(b) Il est montré que ces isoxazolidines présentent des conformations privilégiées. L'inversion de l'atome d'azote s'accompagne d'un changement de la conformation du cycle; le groupe OR' lié à l'azote se trouve alors dans tous les cas en position axiale.

Propriétés conformationnelles des N-alcoxy-isoxazolidines. Le type de conformation privilégiée (très proche de l'enveloppe) a été discuté dans le

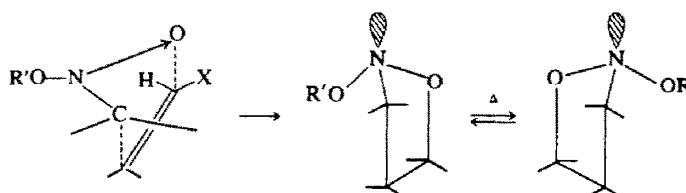


Schéma 3.

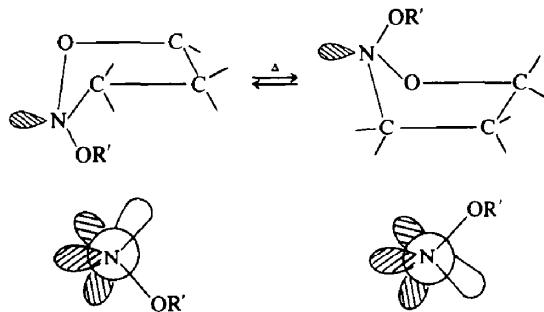


Schéma 3.

précédent mémoire. On observe l'existence de conformations privilégiées pour lesquelles la disposition relative des doublets libres et des liaisons polaires est la même pour les deux invertomères.

Grâce au changement de conformation qui accompagne l'inversion de l'atome d'azote, dans les deux cas, les trois doublets libres et les trois doublets de liaisons polaires N-OR', C-N et O-C restent en position gauche lorsqu'on passe d'un invertomère à l'autre. Ce résultat est en parfait accord avec les diverses règles de l'effet "gauche" énoncées par Wolfe.⁵

Les diverses interactions responsables de cet effet sont donc suffisamment fortes pour maintenir ces hétérocycles dans des conformations privilégiées et pour modifier ces conformations lorsque l'atome d'azote s'inverse.

Dans les pyranoses, le substituant électroattracteur porté par le carbone anomère se place préférentiellement en position axiale; ce phénomène, l'effet anomère, a été observé ensuite avec d'autres hétérocycles.⁴ Cet effet

⁵Dans le cas des pyranoses, les interactions réuplissives entre orbitales occupées ne semblent pas avoir d'effet important sur la conformation.⁵ Nous admettrons qu'il en est de même ici.

⁶Les calculs INDO sur les esters nitroniques⁷ montrent que les niveaux énergétiques de ces orbitales permettent une forte interaction. Dans le cas de 1 (R = CN) par exemple, on trouve les résultats suivants: (a) le doublet p_y de l'oxygène est essentiellement localisé dans l'orbitale H-O-1 de niveau énergétique -0.472 ua (H₂O: -0.410 ua) et (b) l'orbitale BV +1 (niveau énergétique +0.150 ua; BV: +0.077 ua) est constituée essentiellement par l'orbitale σ_{N-O}.

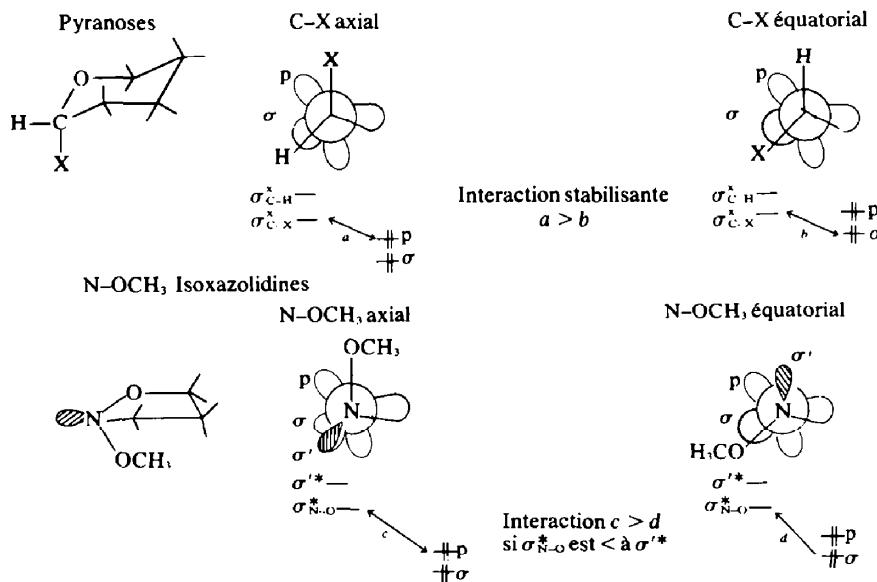


Schéma 4.

semble dû essentiellement à l'interaction de l'orbitale antilaiente de la liaison C-X en position anomère avec les orbitales correspondant aux doublets libres de l'atome d'oxygène cyclique.⁵ Ces deux doublets sont dans des orbitales de niveaux énergétiques différents;⁸ l'interaction stabilisante *a* entre l'orbitale σ_{c-H}^{*} (de niveau énergétique nettement inférieur à σ_{c-H}) et le doublet p est donc supérieure à l'interaction *b* avec le doublet σ d'énergie plus basse, ce qui explique la position axiale préférentielle de la liaison C-X⁺ (Schéma 4).

Nous avons étendu l'interprétation précédente aux N-alcoxyisoxazolidines pour lesquelles le groupement OR' lié à l'atome d'azote est également en position axiale. Outre l'existence d'une géométrie favorable aux interactions on suppose que l'orbitale antilaiente σ_{N-O}^{*} (comparable à σ_{c-X}^{*} des pyranoses) est d'énergie nettement inférieure à celle de l'orbitale antilaiente σ^{*} correspondant au doublet libre de l'azote (comparable à σ_{c-H}^{*} des pyranoses) (Schéma 4). L'interaction *c* supérieure à *d* favorise donc, dans ce cas, le conformère axial.

Formation d'invertomères sous contrôle cinétique. Il nous semble que la formation d'invertomères sous contrôle cinétique puisse s'interpréter logiquement en admettant que les diverses interactions responsables de l'effet anomère se manifestent déjà au cours de la réaction.

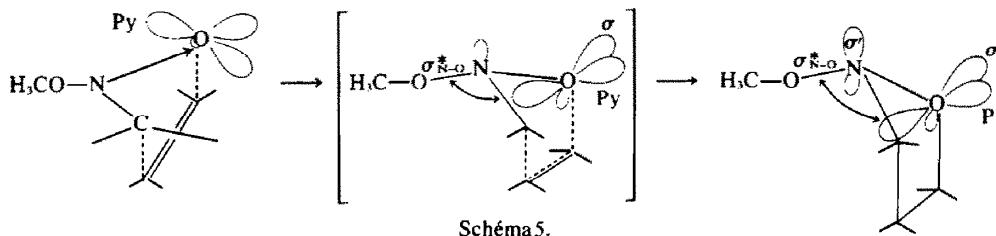
La non équivalence des deux doublets libres de l'atome d'oxygène⁸ est un point fondamental dans l'interprétation de l'effet anomère.

Il nous semble logique de penser que dans l'ester nitronique les deux doublets libres de l'oxygène du dipôle sont dans des orbitales de niveaux énergétiques différents, le doublet de type p_y étant de niveau supérieur à celui de type σ.

La formation d'un seul invertomère, sous contrôle cinétique, peut alors s'interpréter de la manière suivante: la réhybridation du système s'effectue de manière à assurer à chaque instant le meilleur recouvrement possible de l'orbitale σ_{N-O}^{*} avec le doublet p_y de l'oxygène.[‡]

Dans ces conditions, la réaction se développe de telle manière qu'elle conduise à l'invertomère à substituant N-OCH₃ axial comme le montre le schéma 5.

L'effet "gauche" a permis de retrouver les conformations privilégiées des N-alcoxyisoxazolidines. En admet-



tant que les facteurs responsables de cet effet se manifestent déjà au cours de la réaction étudiée, on peut voir dans cette formation d'un seul invertomère la manifestation d'un "effet gauche cinétique".

CONCLUSION

La cycloaddition des esters nitroniques aux oléfines α, β -diactivées et monoactivées conduit sous contrôle cinétique à des isoxazolidines invertomères stables dans les conditions de la réaction. L'existence de conformations privilégiées pour lesquelles, en accord avec les travaux de Wolfe, les doublets libres d'une part, les liaisons polaires d'autre part sont en position gauche, peut s'interpréter de la même manière que l'effet anomère: l'interaction de l'orbitale antilaite de la liaison N-O avec le doublet libre p de l'atome d'oxygène voisin semble avoir une influence déterminante. La formation d'invertomères sous contrôle cinétique peut s'interpréter par une interaction du même type intervenant dès le début de la réaction.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR sont enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre Perkin-Elmer 225, les spectres RMN ont été enregistrés à 100 MHz sur un appareil JNM MH 100 (Jeol). Tous les composés pour lesquels le mot "analyse" est suivi d'une formule explicite, ont fourni des résultats analytiques correspondant à la formule à $\pm 0.30\%$ au plus.

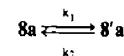
Equilibration thermodynamique des isoxazolidines

La synthèse des diverses isoxazolidines a été décrite précédemment.⁷ Le mode opératoire général de l'équilibration thermodynamique est le suivant:

10⁻² mole d'isoxazolidine sont dissous dans 70 cm³ de toluène anhydre. On maintient la solution à reflux pendant 24 h. Le solvant est alors distillé sous vide. Le spectre de RMN du produit brut ne montre que la présence des deux invertomères. Le second invertomère est ensuite séparé par cristallisation fractionnée dans

dosage des deux invertomères par intégration des signaux des groupements CO₂CH₃ dans le cas de 7b et des signaux des protons H_c pour 8a. L'équilibration est presque complète en 1 h pour 7b et 4 h pour 8a. Les pourcentages à l'équilibre sont déterminés après 24 h à l'ébullition du toluène.

Lorsqu'on étudie, par exemple, l'équilibre suivant:



La vitesse de transformation de 8a est:

$$-\frac{d[8a]}{dt} = k_1[8a] - k_2[8'a].$$

L'intégration de cette équation différentielle conduit à la relation:

$$\text{Log} \left[\frac{1}{\rho} - \frac{1}{\rho_\infty + 1} \right] = \text{Log} \frac{\rho_\infty}{\rho_\infty + 1} - k_2(\rho_\infty + 1)t$$

avec

$$\rho = \frac{[8'a]}{[8a]} \quad \text{et} \quad \rho_\infty = \frac{[8'a]_\infty}{[8a]_\infty}.$$

ρ et ρ_∞ sont les rapports des concentrations respectivement à l'instant t et à l'équilibre.

La droite

$$\text{Log} \left[\frac{1}{\rho} - \frac{1}{\rho_\infty + 1} \right] = f(t)$$

a donc une pente égale à $k_2(\rho_\infty + 1)$. On en déduit donc k_2 puis $k_1 = k_2 \cdot \rho_\infty$.

Le ΔG^\ddagger , à la température T correspondant à la transformation de 8a en 8'a, est relié à k₂ par la relation:

$$k_2 = \frac{kT}{h} \cdot e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{kT}}$$

Exemple: Composé 8a, température 110°, $\rho_\infty = 1.22$

t(min)	15	30	45	60	75	90	105	120
ρ	0.12	0.27	0.40	0.53	0.66	0.74	0.80	0.90
$\text{Log} \left[\frac{1}{\rho + 1} - \frac{1}{\rho_\infty + 1} \right]$	-0.815	-1.088	-1.332	-1.594	-1.884	-2.085	-2.253	-2.579
$k_2 \times 10^4$	1.08	1.22	1.22	1.24	1.29	1.24	1.18	1.24

l'éther. Les différentes isoxazolidines sont recristallisées dans le méthanol sauf 1'a qui est recristallisé à l'aide du mélange acétone-éther de pétrole. 8'a Analyse C₁₀H₁₁NO₂; 11'a Analyse C₉H₁₂N₂O₂; 7'b Analyse C₉H₁₀N₂O₂; 11'b Analyse C₁₀H₁₁NO₂; 8'b Analyse C₉H₁₀N₂O₂.

Determination des barrières d'inversion

On dissout rapidement 1 g d'isoxazolidine dans 30 cm³ de toluène bouillant. On préleve ensuite régulièrement 2 cm³ de solution (toutes les 5 min dans le cas de 7b et toutes les 15 min dans le cas de 8a). Après distillation du toluène sous vide, à une température inférieure à 20°, le spectre RMN du résidu permet le

soit

$$k_2 = 1.21 \pm 0.13 \times 10^{-4} \text{ sec}^{-1}$$

$$k_1 = 1.48 \pm 0.16 \times 10^{-4} \text{ sec}^{-1}$$

$$\Delta G_{110^\circ}^\ddagger (8a \rightarrow 8'a) = 29.3 \pm 0.1 \text{ kcal mole}^{-1}$$

Dans le cas de 7b → 7'b, on trouve:

$$k_1 = 1.25 \pm 0.30 \times 10^{-3} \text{ sec}^{-1}$$

$$\Delta G_{110^\circ}^\ddagger (7b \rightarrow 7'b) = 27.7 \pm 0.2 \text{ kcal mole}^{-1}$$

BIBLIOGRAPHIE

- ¹R. Grée et R. Carrié, *Tetrahedron Letters* 4117 (1971); *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1314 (1975).
- ²R. Grée et R. Carrié, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1319 (1975).
- ³R. Grée, F. Tonnard et R. Carrié, mémoire précédent.
- ⁴J. C. Martin, *Ann. Chim.* 6, 205 (1971).
- ⁵C. Romers, C. Altona, H. R. Buys et E. Havinga, *Topics in Stereochem.* 4, 39 (1969); S. David, O. Eisenstein, W. J. Hehre, L. Salem et R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 3806 (1973).
- ⁶S. Wolfe, *Accounts Chem. Res.* 102 (1972).
- ⁷R. Grée et R. Carrié, *Tetrahedron Letters* 2987 (1972).
- ⁸W. L. Jorgensen et L. Salem, *The Organic Chemist's Book of Orbitals*. Academic Press, New York (1973).