

PROTONATION ET HYDROLYSE D'ENAMINE. EPIMERISATION DES IMMONIUMS INTERMEDIAIRES

M. BARTHÉLÉMY et Y. BESSIÈRE*

Laboratoire de chimie associé au CNRS No. 32, 24 rue Lhomond, 75231 Paris, Cedex 05, France

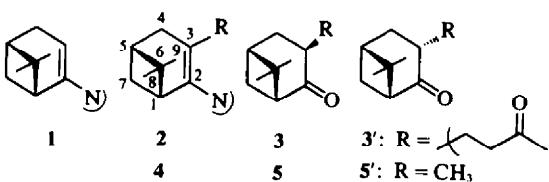
(Received in France 29 September 1975; Received in the UK for publication 2 February 1976)

Résumé—A pH 5 (AcOH-AcONa) la protonation de l'énamine de la triméthyl-3,6,6 norpinanone-2 (méthyl-3-nopinone) donne l'immonium *cis* 6 ($X = \text{OAc}$), qui s'isomérisé en immonium *trans* 6' ($X = \text{OAc}$) thermodynamiquement plus stable. Dans des conditions acides plus fortes (acides chlorhydrique ou perchlorique aqueux) les sels d'énamonium 7 ($X = \text{Cl}$ ou ClO_4^-) sont formés. Ils s'isomérisent, avec une vitesse augmentant avec une acidité décroissante, en sels d'immonium *cis* 6, stables dans ces conditions. L'épimerisation de l'immonium *cis* 6 ($X = \text{Cl}$) se fait également dans des solutions éthérrées d'acide chlorhydrique, la vitesse augmentant également lorsque l'acidité décroît. L'hydrolyse de l'énamine à pH 5 donne les méthyl-3-nopinones, la proportion de l'isomère *trans* le moins stable augmentant avec la température de réaction.

Abstract—At pH 5 (AcOH-AcONa) protonation of the enamine of 3,6,6-trimethylnorpinane 2-one (3-methylnorpipnone) yields the *cis* immonium ion 6 ($X = \text{OAc}$), which isomerizes to the thermodynamically more stable *trans* immonium ion 6' ($X = \text{OAc}$). Under more strongly acid conditions (aqueous hydrochloric or perchloric acids), the enamonium salts 7 ($X = \text{Cl}$ or ClO_4^-) are formed; these isomerize, with a rate increasing with decreasing acidity to the *cis* immonium salts 6, stable under these conditions. Epimerization of the *cis* salt 6 ($X = \text{Cl}$), occurs in ethereal hydrogen chloride, the rate increasing also with decreasing acidity. At pH 5, hydrolysis of the enamine yields 3-methylnorpipnone, the proportion of the less thermodynamically stable *trans* isomer increasing with a rise in reaction temperature.

Par alkylation de l'énamine 1 de la nopinone par la méthyl vinyl cétone, on isole l'énamine 2, qui conduit après hydrolyse à pH 5 à 80° aux dicétones épimères 3 (30%) et 3', l'isomère *trans* 3' étant le moins stable.¹

L'énamine 4 de la méthyl-3-nopinone conduit dans les mêmes conditions aux deux cétones 5 et 5', 5' étant moins stable que 5.² Comme 3 et 3', 5 et 5' sont stables dans le milieu tamponné.



Pour expliquer ces résultats avec protonation des énamines apparemment du côté le plus encombré de la molécule,³ nous avons étudié en détail l'hydrolyse de 4, dont la structure plus simple permet une étude par RMN.

Selon un schéma généralement accepté, la protonation d'une énamine E conduit à un énamonium En, qui se transforme plus ou moins rapidement en un immonium Im plus stable.⁴⁻⁶ En milieu aqueux, l'immonium s'hydrolyse rapidement en composé carbonylé.

Si R₁ et R₂, portés par le carbone en β de l'azote, sont différents la C-protonation peut conduire à deux immoniums Im_a et Im_b. L'existence de ces intermédiaires a été postulée par Ficini *et al.* pour expliquer la formation de cétones diastéréoisomères dans l'hydrolyse d'une énamine bicyclique.^{7,8}

*cis ou trans selon la stéréochimie du substituant sur le cycle pinanique par rapport au pont gem-diméthylé.

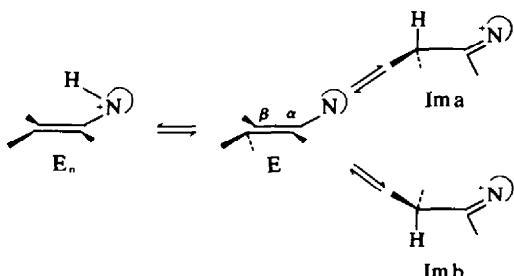


Schéma 1.

La protonation de l'énamine 4 de la méthyl-3-nopinone que nous étudions ici est un exemple particulièrement significatif, avec lequel on oriente à volonté la réaction vers l'énamonium En ou les immoniums Im_a et Im_b, en variant la nature et la concentration de l'acide, la nature du solvant et la température.

RESULTATS

Protonation de 4 à pH 5. Isomérisation et hydrolyse des acétates d'immonium

En suivant grâce à la RMN le comportement de 4 dans le milieu AcOH-AcONa, à température ordinaire, on observe immédiatement après la mise en contact des réactifs un produit unique 6 ($X = \text{OAc}$) correspondant à l'une des formes C-protonées de l'énamine. Puis apparaît la deuxième forme 6' ($X = \text{OAc}$) à côté des produits d'hydrolyse 5 et 5'. Les proportions relatives de 5 et 5' varient avec l'avancement de la réaction. L'évaluation ne peut pas être effectuée directement d'après la RMN du milieu réactionnel car: δCH_3-8 de 5 = δCH_3-8 de 5' et δCH_3-9 de 5' = δCH_3-9 de 6'. On doit prélever des échantillons et doser par RMN le mélange des cétones séparées des immoniums par extraction (Tableau 1).

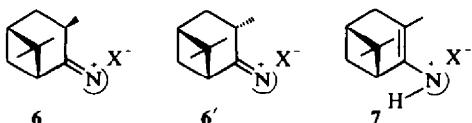


Tableau 1. Hydrolyse de 0.5 mmole de 4 dans 500 µl de solution pH 5

θ	te (1)	t	% 5 (3)	% 5' (3)
20°	20 h	5 h	90	10
		75 h	50	50
		146 h (2)	45	55
50°	15 mn	15 mn	85	15
		2 h	50	50
		8 h (2)	30	70
80°	< 1 mn	25 mn (2)	20	80

(1) Temps nécessaire à l'isomérisation de 6 en 6' ($X = \text{OAc}$).

(2) Hydrolyse totale.

(3) Les pourcentages de 5 et 5' sont calculés par intégration des signaux RMN des méthyles-9.

A 20°, après 5 hr, la cis-méthyl-3 nopolone 5 représente 90% des produits d'hydrolyse et 45% seulement après hydrolyse totale. L'immonium cinétique est donc l'isomère cis 6 formé par la protonation en trans, stériquement favorisée, de l'enamine. Il s'isomérisent ensuite, plus rapidement qu'il ne s'hydrolyse, en 6' plus stable. Dans le cas des cétones c'est au contraire l'isomère cis 5 qui est le plus stable.² Cette différence s'explique par l'intervention d'une contrainte stérique supplémentaire dans la molécule d'immonium entre le méthyle 10 et un méthylène de la pyrrolidine en α de l'azote. Les modèles moléculaires montrent l'importance particulière de cette contrainte lorsque le méthyle-10 est en cis.

La température influe sur les vitesses d'isomérisation et d'hydrolyse. Mais l'isomérisation est la plus sensible puisque la proportion de cétone trans 5', après hydrolyse totale, croît de 55 à 80% quand on élève la température de 20 à 80° (Tableau 1). D'autre part, bien que l'isomérisation soit plus rapide que l'hydrolyse la proportion de cétone cis est importante. L'immonium cis s'hydrolyse donc plus rapidement que l'isomère trans, ceci probablement pour des raisons stériques.⁹

Action de HCl et HClO_4 aqueux. Isomérisation énamonium-immonium

Dans des solutions aqueuses de HCl on observe toujours la formation initiale de l'énamonium 7 ($X = \text{Cl}$) à partir de l'enamine 4, quelle que soit la concentration en acide. L'énamonium, stable dans HCl 12N, s'isomérisent en immonium 6 ($X = \text{Cl}$) dans un milieu moins concentré en acide; dans HCl 10N le temps de demi-réaction est 540 fois plus grand que dans HCl 1N, où $t_{1/2} = 25 \text{ min}$.

L'immonium 6 ($X = \text{Cl}$), dont le spectre de RMN se superpose à celui de 6 ($X = \text{OAc}$), est stable quelle que soit la concentration en HCl, $N \leq 12$: il ne subit ni hydrolyse ni isomérisation. Ceci permet une étude cinétique du passage de la forme N-protonée à la forme C-protonée. Pour une même concentration initiale d'énamonium la vitesse d'isomérisation varie en sens inverse de la normalité de la solution acide, et pour une même normalité la vitesse d'isomérisation croît avec la concentration initiale d'énamonium.

Dans HClO_4 12N, 4 donne également l'énamonium 7 ($X = \text{ClO}_4$) stable. Celui-ci s'isomérisent en immonium dans une solution moins concentrée en acide, mais on ne peut pas suivre la réaction par RMN le perchlorate d'immonium précipitant dans le milieu. L'immonium isolé est l'isomère cis 6 ($X = \text{ClO}_4$) lequel ne subit ni isomérisation ni hydrolyse quelle que soit la concentration en acide, $N \leq 12$.

Action de HCl dans l'éther. Isomérisation d'immoniums

Si on traite l'enamine 4 par une solution de HCl dans l'éther éthylique on n'observe pas l'énamonium mais directement la forme C-protonée 6 ($X = \text{Cl}$) qui s'isomérisent en immonium trans 6' ($X = \text{Cl}$), et ceci d'autant plus rapidement que la concentration en acide est faible. Les chlorures d'immonium cristallisent dans l'éther. On les identifie par RMN en évaporant le solvant et en reprenant le résidu par l'eau ou le chloroforme.

Contrairement au chlorure, le perchlorate d'immonium 6 en suspension dans l'éther est stable.

Hydrolyse des immoniums, $X = \text{Cl}, \text{ClO}_4$

Les chlorure et perchlorate d'immonium 6 ($X = \text{Cl}, \text{ClO}_4$) sont stables dans l'eau quelles que soient la température et la concentration en acide correspondant. Par contre à pH 5 (AcOH-AcONa) ils subissent l'isomérisation et l'hydrolyse en donnant les cétones 5 et 5' dans des proportions identiques à celles obtenues à partir de l'acétate d'immonium dans les mêmes conditions de température et de concentration.

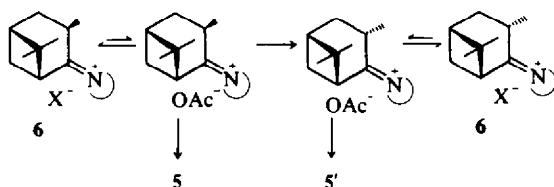
La vitesse d'hydrolyse décroît dans le sens $\text{X} = \text{OAc} > \text{Cl} > \text{ClO}_4$. Avec $\text{X} = \text{ClO}_4$, en arrêtant la réaction avant hydrolyse totale, on isole et identifie le perchlorate d'immonium isomérisé 6' ($X = \text{ClO}_4$). Celui-ci, à pH 5, conduit à la trans-méthyl-3 nopolone 5' pure.

DISCUSSION

L'étude cinétique de l'isomérisation de l'énamonium 7 ($X = \text{Cl}$) en immonium 6 ($X = \text{Cl}$) en solution aqueuse est en accord avec les données de la littérature et le mécanisme indiqué Schéma 1. Le transfert intermoléculaire du proton, de la forme N-protonée (produit cinétique)⁴ à la forme C-protonée, étant assuré par les molécules de solvant libre dans le milieu⁶ est d'autant plus rapide que la concentration en acide est faible.^{5,6}

L'isomérisation de l'immonium 6 en 6', via l'enamine 4, est fonction de la nature du solvant et de l'anion X^- . L'isomérisation est négligeable dans l'eau ou l'éther si $\text{X} = \text{ClO}_4$, alors que l'éther est capable d'établir l'équilibre immonium 6 \leftrightarrow énamine 4 quand $\text{X} = \text{Cl}$. On peut exploiter ce résultat pour préparer la trans-méthyl-3 nopolone 5' pure: l'enamine est traitée par HCl dans l'éther puis hydrolysée dans le milieu tamponné après équilibration totale de 6 en 6'.

L'analogue des résultats d'hydrolyse des immoniums $\text{X} = \text{OAc}, \text{Cl}, \text{ClO}_4$ s'explique de la façon suivante.



Dans le milieu tamponné à pH 5 l'immonium **6** ($X = Cl$, ClO_4^-) donne une faible quantité d'acétate d'immonium. Celui-ci subit alors l'hydrolyse en **5** et l'isomérisation en immonium trans lequel s'hydrolyse à son tour en **5'** ou échange à nouveau OAc^- avec l'anion X. Les vitesses d'isomérisation et d'échange d'anion \dagger étant grandes devant celle de l'hydrolyse on a ainsi isolé le perchlorate d'immonium trans **6'**. Globalement l'hydrolyse des chlorure et perchlorate d'immonium à pH 5 se traduit par l'hydrolyse de l'acétate correspondant. OAc^- déplaçant plus rapidement l'anion Cl^- que l'anion ClO_4^- la vitesse d'hydrolyse du chlorure d'immonium est plus grande que celle du perchlorate.

Les conclusions déduites de ces expériences avec la méthynopinone permettent d'expliquer des résultats récemment décrits¹⁰ à propos d'hydrindénones: d'une part la formation de deux cétones épimères dans l'hydrolyse (pH 5) d'un sel d'immonium proviendrait de l'isomérisation de l'immonium et non de celle des cétones comme l'indiquent les auteurs. D'autre part, la stéréochimie du produit d'alkylation d'une énamine n'est pas toujours l'image de la stéréochimie de l'alkylation de l'énamine elle-même, mais de la protonation de l'énamine alkylée.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR sont enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 221. Les spectres de RMN sont réalisés sur un appareil Varian A 60. Les déplacements chimiques sont exprimés en unité δ (ppm) et les constantes de couplage en Hz. Les spectres de masse sont enregistrés sur un appareil Varian MAT CH 7. Tous les composés pour lesquels le mot "Analyse" est indiqué suivi d'une formule explicite ont fourni des résultats analytiques correspondant à la formule à $\pm 0.2\%$; les éléments dosés sont indiqués.

Cis-méthyl-3 nopinone 5

Elle est préparée par réduction de l'hydroxyméthylène nopinone selon réf 11.

Enamine 4 de la méthyl-3 nopinone

Un mélange de 2 g (13 mmoles) de **5**, 2 g (26 mmoles) de pyrrolidine, 4 g de tamis moléculaire et 2 ml de benzène est chauffé à 130° pendant 48 hr dans une ampoule scellée. Après filtration et évaporation des solvants on sépare par distillation, sous atmosphère d'azote, 1 g d'énamine **4**. Rdt. 35%. La cétone **5** n'ayant pas réagi est recueillie et recyclée. Eb₆₀ 51-52°; SM, M = 205; IR, $\nu_{C=C}$ 1640 cm⁻¹; RMN, $\delta_{CDCl_3}^{TMS}$ CH₃-9, 0.80 (s); CH₃-8, 1.26 (s); CH₃-10, 1.71 (s).

Hydrolyse de l'énamine 4 à pH 5

La solution tamponnée est préparée par dissolution de 25 g d'acétate de sodium dans 50 ml d'acide acétique et 50 ml d'eau. On chauffe à 20°, 50°, ou 80° un mélange de 1 ml d'énamine **4** et 5 ml de la solution tamponnée. On suit la réaction en effectuant des prélèvements d'abord testés par RMN puis neutralisés rapidement par une solution aqueuse de NaOH 2N et extraits enfin au chloroforme. Après évaporation du solvant on obtient un mélange de **5** et **5'** dosé par intégration des signaux RMN des méthyles-9 (voir Tableau 1). RMN dans la solution tampon: le signal du méthyle 9 de **5** sert de référence. **6** ($X = OAc$) CH₃-9, 0.25 (s); CH₃-8, 0.75 (s); CH₃-10, 0.89 (d, J = 7); **6'** ($X = OAc$) CH₃-9, 0.16 (s); CH₃-8, 0.81 (s); CH₃-10, 0.82 (d, J = 7); **5** CH₃-9, 0 (s); CH₃-8, 0.66 (s); **5'** CH₃-9, 0.15 (s); CH₃-8, 0.66 (s).

Equilibration de l'énamonium 7 (X = Cl) en immonium 6 (X = Cl) en solution aqueuse

On ajoute 100 μ l (0.11 g, 0.5 mmole) d'énamine **4** à 500 μ l d'une

solution aqueuse d'acide chlorhydrique 12N, 10N ou 1N. Le mélange est agité rapidement puis introduit dans un tube de RMN avec 5 mg de chlorure de tétraméthylammonium (TMACl) utilisé comme référence interne. On observe immédiatement le spectre correspondant au chlorure d'énamonium **7**; $\delta_{\text{eau}}^{TMACl}$ CH₃-9, -2.43 (s); CH₃-8, -1.90 (s); CH₃-10, -1.30 (s); puis au cours du temps, dans les cas 10N et 1N, les signaux du chlorure d'immonium **6**, $\delta_{\text{eau}}^{TMACl}$ CH₃-9, -2.32 (s); CH₃-8, -1.83 (s); CH₃-10, -1.69 (d, J = 6.5). Les proportions de **6** et **7** sont calculées par intégration des signaux des méthyles-9. Les solutions 0.53 M en énamonium **7** sont préparées par addition de 200 μ l d'énamine **4** à: 1.8 ml de HCl 1.72 N (= solution 1N), temps de demi-réaction 6 min; 1.8 ml de HCl 2.83N (= solution 2N), 9 min; 1.8 ml de HCl 3.94N (= solution 3N), 13 min; 1.8 ml de HCl 5.05N (= solution 4N), 21 min. Les solutions 3N en HCl et de concentration variable en énamonium **7** sont préparées par addition de 200 μ l de **4** à: 0.8 ml de HCl 5.1N (= solution 1M), temps de demi-réaction 8 min; 1.8 ml de HCl 3.95N (= solution 0.5M), 12 min; 2.8 ml de HCl 3.60N (= solution 0.35M), 15 min; 3.8 ml de HCl 3.44N (= solution 0.27M), 16 min.

Equilibration des chlorures d'immonium 6, 6' dans l'éther

On introduit 100 μ l de **4** dans la solution dosée de HCl dans l'éther, agitée magnétiquement. Les chlorures d'immonium précipitent. L'isomérisation **6**, **6'** est bloquée par addition d'eau. L'éther est ensuite évaporé rapidement; on recueille le résidu aqueux, additionné de 5 mg de TMACl, dans un tube RMN et dose **6** et **6'** par intégration des signaux de leur méthyle-9. 0.5 mmole de **6** dans 5 ml de Et₂O/HCl 0.05N donne 100% de **6'** en 40 min; 0.5 mmole de **6** dans 5 ml de Et₂O/HCl 0.35N donne 0% de **6'** en 40 min. Si on ajoute 60 ml d'éther à cette solution on a 60% de **6'** en 40 min. **6** $\delta_{\text{eau}}^{TMACl}$, voir ci-dessus. **6'** $\delta_{\text{eau}}^{TMACl}$ CH₃-9, -2.40 (s); CH₃-8, -1.60 (s); CH₃-10, -1.58 (d, J = 7). On peut enregistrer les spectres RMN de **6** et **6'** dans le *d*-chloroforme; on évapore rapidement l'éther, sans addition d'eau, et reprend le solide cristallisé, très hygroscopique, par CDCl₃. **6** $\delta_{CDCl_3}^{TMS}$ CH₃-9, 0.96 (s); CH₃-8, 1.41 (s); CH₃-10, 1.60 (d, J = 6.5). **6'** $\delta_{CDCl_3}^{TMS}$ CH₃-9, 0.94 (s); CH₃-8, 1.50 (s); CH₃-10, 1.60 (d, J = 6.5).

Perchlorate d'énamonium 7 (X = ClO₄)

100 μ l d'énamine **4** (0.5 mmole) et 5 mg de perchlorate de tétraméthylammonium (référence interne) sont ajoutés à 500 μ l d'une solution aqueuse d'acide perchlorique 12N. On observe en RMN les signaux du perchlorate d'énamonium **7**. $\delta_{\text{eau}}^{TMAClO_4}$ CH₃-9, -2.35 (s); CH₃-8, -1.82 (s); CH₃-10, -1.30 (s).

Perchlorate d'immonium 6 (X = ClO₄)

700 μ l de **4** (3.5 mmoles) sont additionnés à 500 μ l d'acide perchlorique 12N (6 mmoles). On observe immédiatement la formation d'un précipité. On dilue avec 5 ml d'eau et, après 10 min, essore le produit cristallisé. Celui-ci est recristallisé dans un mélange éthanol-éther 1/1. On obtient 1 g de **6** (X = ClO₄). Rdt 90%. F = 155-156°; Anal. (C, H, N, O) C₁₂H₂₄ClO₄; IR, $\delta_{CHCl_3}^{CHCl_3}$ 1630 cm⁻¹; RMN $\delta_{CDCl_3}^{TMS}$, CH₃-9, 0.95 (s); CH₃-8, 1.42 (s); CH₃-10, 1.57 (d, J = 6.5).

Perchlorate d'immonium 6' (X = ClO₄)

Une solution de 400 mg de perchlorate d'immonium **6** dans 2 ml de solution tamponnée à pH 5 est chauffée à 80° pendant 25 min. On ajoute ensuite 10 ml d'eau et essore le produit cristallisé. Après recristallisation dans le mélange éthanol-éther on obtient 80 mg de perchlorate d'immonium **6'** (X = ClO₄). F = 153-154°; Anal. (C, H, N, O) C₁₂H₂₄NCIO₄; IR, $\nu_{CHCl_3}^{CHCl_3}$ 1640 cm⁻¹; RMN $\delta_{CDCl_3}^{TMS}$, CH₃-9, 1.06 (s); CH₃-8, 1.13 (s); CH₃-10, 1.52 (d, J = 6.5).

Hydrolyse des immoniums 6 (X = OAc, Cl, ClO₄) à pH 5, 80°

X = OAc. Une solution de 300 μ l d'énamine **4** dans 1.5 ml de solution tamponnée est chauffée à 80° pendant 25 min. On neutralise par 10 ml de NaOH 2N et extrait au chloroforme. Après évaporation du solvant on obtient 232 mg (Rdt 95%) d'un mélange de cétones **5** (20%) et **5'** (80%) dosé par intégration des signaux RMN du méthyle-9. On effectue les spectres en solution dans CDCl₃; la différence de déplacement chimique entre les méthyles-9 de **5** et **5'** y est plus grande que dans CCl₄ (5, 11°¹²). cis-Méthyl-3 nopinone **5**. $\delta_{CDCl_3}^{TMS}$, CH₃-9, 0.75 (s); CH₃-8, 1.32 (s);

[†]Si on ajoute au mélange énamine **4** + solution pH 5 une quantité stoichiométrique (par rapport à l'énamine) d'acide perchlorique, le perchlorate d'immonium précipite immédiatement.

CH_3 -10, 1.16 (d, $J = 6.5$), trans-méthyl-3 nopolone 5'. $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$, CH_3 -9, 0.90 (s); CH_3 -8, 1.32 (s); CH_3 -10, 1.33 (d, $J = 7$).

$X = \text{Cl}$. On agite pendant 20 min, à température ordinaire, un mélange de 300 μl d'énamine 4 et de 1.65 ml de HCl aqueux 1N. L'eau est ensuite évaporée sous le vide de la pompe à palettes. Le résidu d'immonium 6 ($X = \text{Cl}$), repris par 1.5 ml de solution tampon, est chauffé à 80° pendant 75 min. On opère ensuite comme ci-dessus. On obtient 220 mg (Rdt 90%) d'un mélange de 5 (20%) et 5' (80%).

$X = \text{ClO}_4$. Une solution de 270 mg de 6 ($X = \text{ClO}_4$) dans 1 ml de solution tampon est chauffée à 80° pendant 2 hr. On isole 140 mg (Rdt 90%) d'un mélange de 5 (20%) et 5' (80%).

BIBLIOGRAPHIE

- ¹Y. Bessière-Chrétien et B. Meklati, *Ibid.* 2591 (1971).
- ²E. J. Stahhuis, W. Maas et H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **30**, 2160 (1965).
- ³J. Elguero, R. Jacquier et G. Tarrago, *Tetrahedron Letters* 4719 (1965).
- ⁴L. Alais, R. Michelot et B. Tchoubar, *C.R. Acad. Sci. C273*, 261 (1971).
- ⁵J. Ficini et A. Krief, *Tetrahedron Letters* 1397 (1970).
- ⁶J. Ficini et A. M. Touzin, *Ibid.* 2097 (1972).
- ⁷M. Barthélémy et Y. Bessière-Chrétien, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 600 (1974).
- ⁸F. Weisbuch et G. Dana, *Tetrahedron* **30**, 2873 (1974).
- ⁹Y. Bessière-Chrétien et B. Meklati, *C.R. Acad. Sci. C269*, 1315 (1969).
- ¹⁰Y. Bessière-Chrétien et J. P. Bras, *Ibid. C271*, 200 (1970).

¹Travaux non publiés.

²Y. Bessière-Chrétien et C. Grison, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1454 (1971).