

Protonation d'imines et d'énamines α -CF₃: accès à des sels d'énamonium stables

Danièle Bonnet-Delpon et Michèle Ourévitch

CERCOA-CNRS, 2, rue Henry Dunant, 94320 Thiais (France)

(Reçu le 14 octobre 1991; accepté le 26 novembre 1991)

Abstract

Protonation of trifluoromethylated imines and trifluoromethylated tertiary enamines has been observed by NMR spectroscopy and leads in both cases to only a mixture of the two enamonium salts, which are thermodynamically more stable than the corresponding iminium salt. Further neutralisation of the enamonium salts to the corresponding enolisable imines provides stable secondary enamines, despite a lack of any conjugating substituent.

Résumé

L'analyse en spectroscopie RMN de la protonation d'énamines tertiaires et d'imines trifluorométhylées révèle la seule formation de sels d'énamonium, plus stables que le sel d'iminium correspondant. La neutralisation des sels d'énamonium correspondant à des imines énoles conduit aux énamines secondaires, stables à température ambiante malgré l'absence de tout groupement les stabilisant par résonance.

Introduction

Dans le cadre d'une étude sur la réactivité d'énamines tertiaires α -trifluorométhylées et de trifluorométhyl imines, nous avons observé en spectroscopie RMN leur protonation afin de savoir si la présence du groupement CF₃ était capable de déplacer l'équilibre iminium/énamonium vers la formation de ce dernier et, par conséquent de modifier la réactivité de ces ions vis-à-vis d'agents nucléophiles.

Il est en effet connu, que la présence d'un groupement perfluoroalkyl favorise la forme énol des β -dicétones et β -cétosters fluoroalkylés [1] et la forme énamine, même primaire, des β -iminoesters ou β -iminonitriles [2–4].

D'une façon générale, l'équilibre imine-énamine n'est déplacé vers la forme énamine que lorsque un ou plusieurs des trois centres tautomériques (C _{α} , C _{β} ou atome d'azote) possède des substituants permettant une conjugaison [5–7]. De plus, la présence d'un groupement π attracteur en C _{β} favorise la forme énamine [7–9]. Cependant des énamines secondaires non stabilisées par résonance ont pu être obtenues par demétallation d'énamines métallées, mais leur durée de vie est faible [10a–d].

En milieu acide protonique, et à basse température, une énamine tertiaire peut, par *N*-protonation, conduire au sel d'énamonium, mais celui-ci évolue rapidement vers le produit thermodynamique, le sel d'iminium correspondant [11–13], dès que la température s'élève. Une imine, en milieu acide protonique, conduit toujours uniquement au sel d'iminium.

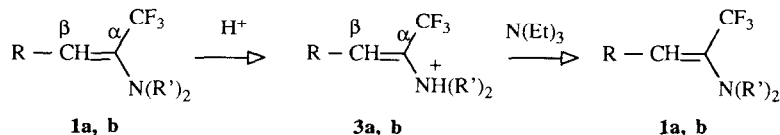
Nous reportons ici une étude RMN qui a permis de déterminer les équilibres imine–énamine et iminium–énamonium dans une réaction de protonation des énamines tertiaires **1a** et **1b** et des imines **2c** et **2d**. Les produits résultant de la neutralisation des sels sont également étudiés.

Résultats et discussion

Protonation d'énamines tertiaires trifluorométhylées et neutralisation (Schéma 1)

Les énamines tertiaires **1a** et **1b** sont préparées par réaction de Wittig à partir de la trifluoroacétylpipéridine et de la trifluoroacétylmorpholine [14]. Les configurations *Z* et *E* ont été attribuées à la fois à partir des constantes de couplages $^3J(\text{CF})$ du carbone C_β , et du déplacement chimique en RMN du ^{19}F [15]. Les énamines **1a** et **1b** sont obtenues respectivement dans un rapport *Z/E* = 50:50 et 70:30. Ce rapport n'est pas un résultat cinétique, compte tenu des conditions isomérisantes de la réaction [14]. En présence d'acide chlorhydrique anhydre et en solution dans CDCl_3 , les énamines **1a** et **1b** conduisent aux seuls sels d'énamonium **3a** et **3b** dans le rapport *Z/E* = 30:70, dans les deux cas (Tableau 1). La stabilité des deux isomères *Z* et *E* des sels d'énamonium est donc différente de celle des énamines correspondantes. Ces sels, stables dans le milieu, ne subissent aucune tautomérisation vers le sel d'iminium correspondant, même après plusieurs semaines.

Il faut noter que les déplacements chimiques des carbones C_β et C_α reflètent les effets électroniques des substituants et donc, la polarité de la double liaison. Dans les énamines **1a** et **1b**, le carbone C_β , plus blindé que le carbone C_α , porte une plus grande densité de charge électronique (Tableau 1). Cela met en évidence la prédominance de l'effet donneur du groupement amine sur l'effet attracteur du CF_3 . Dans les sels d'énamonium correspondants, cette polarité est inversée ($\delta C_\beta > \delta C_\alpha$).



a: $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_{11}\text{-CH}_2\text{-}$ et $(\text{R}')_2 = \text{-(CH}_2)_5\text{-}$

b: $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5\text{-(CH}_2)_2\text{-}$ et $(\text{R}')_2 = \text{-(CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-}$

Schéma 1.

TABLEAU 1

Protonation des énamines tertiaires **1a** et **1b**

Composés	Z/E	¹⁹ F δ ^a	¹³ C _α δ/βJ(CF) ^b	¹³ C _β δ ³ J(CF)	¹ H _β δ
<i>Enamines</i>					
1a	70	-64.5	138.6/27.0	129.1/4.2	5.8
	30	-60.5	141.6/29.3	120.3/2.0	5.1
1b	50	-64.7	137.2/27.6	130.1/4.3	6.1
	50	-60.7	139.8/29.9	120.3/2.1	5.2
<i>Enamoniiums</i>					
3a	30	-58.3	127.5/31.5	138.8/4.4	5.3
	70	-53.8	129.2/33.5	134.4/2.3	6.4
3b	30	-61.0	126.2/36.2	139.5/5.3	5.4
	70	-57.7	128.5/28.5	126.1/2.5	6.7

^aEn ppm à partir de CFCl₃.^bppm/Hz.

L'addition de triéthylamine aux sels d'énamoniium **3a** et **3b** conduit aux énamines **1a** et **1b** avec conservation du rapport Z/E = 30:70 des sels d'énamoniium, qui diffère de celui des énamines de départ.

L'isomérisation par protonation ne peut s'expliquer que par un équilibre des sels d'énamoniium avec le sel d'iminiium correspondant [16], bien que ce dernier n'ait pas pu être observé en spectroscopie RMN (même lorsque les expériences sont effectuées à -30 °C). Nous avons donc tenté de mettre en évidence un sel d'iminiium en protonant les imines **2c** et **2d**.

Protonation des trifluorométhyl-imines 2c et 2d et neutralisation (Schéma 2)

Les imines **2c** et **2d** ont été préparées à partir de la trifluorométhyl cétone correspondante et de l'isopropylamine en présence de TiCl₄. Il faut noter que seule la forme imine est observée: le groupement CF₃ ne semble pas être suffisamment attracteur pour déplacer l'équilibre vers une forme énamine secondaire.

La protonation de ces imines par l'acide chlorhydrique anhydre à 18 °C ne conduit pas au sel d'iminiium, mais aux sels d'énamoniium **3c** et **3d** respectivement dans des rapports Z/E de 30:70 et 50:50 (Tableau 2). Comme précédemment, nos tentatives pour observer en spectroscopie RMN la formation d'un sel d'iminiium intermédiaire ont été infructueuses. L'observation immédiate des seuls sels d'énamoniium indique que le sel d'iminiium doit avoir une durée de vie trop brève à 18 °C, pour être observable par spectroscopie RMN*.

L'addition de triéthylamine aux sels d'énamoniium **3c** et **3d** conduit cinétiquement aux deux énamines secondaires **1c** et **1d** avec conservation

*A partir d'une imine non énolisable, nous n'avons pas observé la formation d'ion iminiium; la protonation ne s'effectue pas.

TABLEAU 2

Protonation des imines **2c** et **2d** et neutralisation

Composés	Z/E	^{19}F δ^a	$^{13}\text{C}_\alpha$ $\delta/\beta J(\text{CF})^b$	$^{13}\text{C}_\beta$ $\delta/\beta J(\text{CF})$	$^1\text{H}_\beta$ δ
<i>Imines</i>					
2c	–	–73.2	157.5/31.2	–	–
2d	–	–73.8	156.6/31.5	–	–
<i>Enamoniiums</i>					
3c	30	–63.7	128.4/34.7	138.4/4.1	6.5
	70	–59.1	122.0/35.4	142.8/2.5	6.9
3d	50	–64.1	122.2/35.1	137.8/3.9	6.5
	50	–59.5	121.8/35.4	142.2/1.8	7.0
<i>Enamines</i>					
1c	30	–68.1	132.2/29.4	112.5/n.o. ^c	5.0
	70	–64.2	131.6/28.9	102.8/n.o. ^c	4.2
1d	50	–69.3	132.2/30.8	112.7/5.0	5.0
	50	–65.3	132.7/33.9	102.5/1.8	4.2

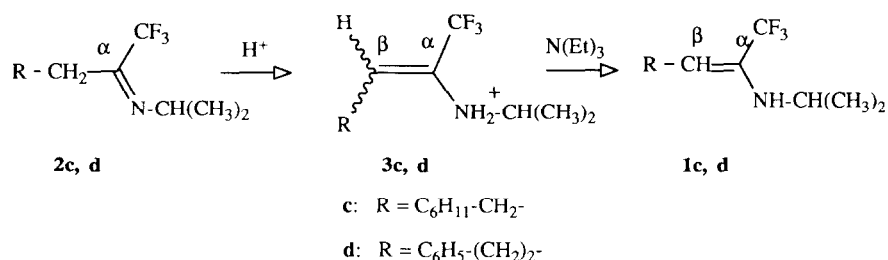
^aEn ppm à partir de CFCl_3 .^bppm/Hz.^cn.o. = non observé.

Schéma 2.

du rapport *Z/E* des sels de départ, comme dans le cas des énamines tertiaires **1a** et **1b**. Ces énamines sont stables dans le milieu à température ambiante pendant plusieurs semaines ($t_{1/2} = 26$ jours). L'isomère *E* évolue plus rapidement vers l'imine que l'isomère *Z*.

En conclusion, ce travail montre qu'il est possible d'accéder d'une part à des énamines secondaires α -trifluorométhylées, stables malgré l'absence de tout groupement les stabilisant par résonance, et d'autre part à des sels d'énamoniium particulièrement stables dont la charge positive semble être localisée sur le carbone C_β . Cela devrait permettre d'orienter l'addition d'agents nucléophiles.

Partie expérimentale

Les spectres RMN ont été effectués sur un appareil Brüker AM-300 équipé d'un calculateur Aspect 3000 et d'un élément de variation de tem-

pérature. Les spectres ^1H et ^{19}F ont été enregistrés à 300.133 MHz et 282.408 MHz dans des tubes de 5-mm de diamètre à une concentration de 0.1 M. Les spectres de ^{13}C ont été enregistrés à 75.469 MHz dans des tubes de 10-mm de diamètre à une concentration de 0.3 M.

Les spectres ont été calibrés avec CHCl_3 : ^1H δ : 7.27 ppm; avec CFCl_3 : ^{19}F δ : 0 ppm; et avec CDCl_3 : ^{13}C δ : 77 ppm. Les déplacements vers les champs faibles sont exprimés positivement.

En général une série d'acquisitions de 16 K points mémoire, suivie d'une correction lorentzienne du FID et d'une transformation sur 64 K points ont permis d'obtenir une résolution minimale de 0.2 Hz/Pt pour ^1H et ^{19}F et 0.5 Hz/Pt pour ^{13}C .

Le degré de substitution des ^{13}C a été déterminé par DEPT. La multiplicité des signaux est donnée relativement aux couplages avec le fluor.

Les expériences de protonation et de déprotonation ont été menées directement dans les tubes de RMN par barbotage de HCl gazeux en quantité équimoléculaire (protonation), puis par addition, sous argon, de triéthylamine en quantité équimoléculaire (déprotonation). Les cristaux de chlorure de triéthylammonium formés surnagent, et n'entravent pas l'observation directe par RMN de la solution d'énamine.

Préparation des imines 2c et 2d

A une solution dans 10 ml d'éther sec, de 4.5 ml d'isopropylamine fraîchement distillée, refroidie par un bain de glace, on injecte à la seringue et sous atmosphère d'argon, 0.6 ml de TiCl_4 . La solution devient rouge orangée. Après 15 min, on ajoute la cétone (5 mmol) en solution dans 10 ml d'éther sec. A la fin de l'addition on retire le bain de glace et on laisse à température ambiante pendant 5 h. Après hydrolyse basique (KOH aqueux à 40%), extraction à l'éther, lavage à l'eau jusqu'à neutralité, séchage sur MgSO_4 et évaporation du solvant, on obtient 4.4 mmol d'imine brute (90%).

Analyse spectroscopique: **2c**: ^1H RMN δ : 3.8 (1H, m, $J=6.2$ Hz, H_{pr}); 2.37 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CN}$); 1.7 (5H, m); 1.4 (3H, m); 1.2 (6H, d, $J=6.2$ Hz); 0.9 (5H, m) ppm. ^{19}F RMN δ : -73.2 ppm. ^{13}C RMN δ : 157.5 (q, $J=31.2$ Hz, CN); 120.1 (q, $J=279.6$ Hz, CF_3); 51 (CH_{pr}); 37.9 (>CH du cycle); 34.4, 33.2, 32.8, 26.4, 26.1 et 24 (7CH_2); 23.2 (2CH_3) ppm.

2d: ^1H RMN δ : 7.3 (5H, m, C_6H_5); 3.8 (1H, m, $J=6.2$ Hz, H_{pr}); 2.75 (2H, t, $J=7$ Hz, CH_2); 2.5 et 2 (4H, m, 2CH_2); 1.25 (6H, d, $J=6.2$ Hz, 2CH_3) ppm. ^{19}F RMN δ : -73.8 ppm. ^{13}C RMN δ : 156.6 (q, $J=31.5$ Hz, CN); 140.5, 128.4, 128.2 et 126.1 (C_6H_5); 120.05 (q, $J=279.4$ Hz, CF_3); 50.9 (CH_{pr}); 35.6, 28.5, 26.2 (3CH_2); 22.9 (2CH_3) ppm.

Bibliographie

- 1 F. Camps, J. Coll, A. Messeguer et A. Roca, *Tetrahedron*, 33 (1977) 1637.
- 2 C. Portella et M. Iznaden, *J. Fluorine Chem.*, 51 (1991) 1.
- 3 C. G. Krespan, *J. Org. Chem.*, 34 (1969) 42.
- 4 L. F. Lee et Y. L. Sing, *J. Org. Chem.*, 55 (1990) 380.

- 5 H. Ahlbrecht et G. Rauchschalbe, *Tetrahedron Lett.*, 51 (1971) 4897.
- 6 A. de Savignac, M. Bon et A. Lattes, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1972) 3167.
- 7 (a) B. A. Shainyan et A. N. Mirskova, *Russ. Chem. Rev.*, 48 (1979) 107.
(b) P. W. Hickmott, *Tetrahedron*, 38 (1982) 1975, 3363.
- 8 A. Fehlaue, K. P. Grosz, M. Slopianka, W. Sucrow, W. J. S. Lockley et W. Lwowski, *Chem. Ber.*, 109 (1976) 253.
- 9 F. Scavo et P. Helquist, *Tetrahedron Lett.*, 26 (1985) 2603.
- 10 (a) B. de Jeso et J. C. Pommier, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1977) 565; B. de Jeso, J. M. Brocas et J. C. Pommier, *J. Organomet. Chem.*, 120 (1976) 217.
(b) L. Duhamel et J. Y. Valnot, *Tetrahedron Lett.*, 35 (1979) 3319.
(c) R. Knorr et P. Löw, *J. Am. Chem. Soc.*, 102 (1980) 3241.
(d) J. P. Picard, J. M. Aizpurua, A. Elyusufi et P. Kowalski, *J. Organomet. Chem.*, 391 (1990) 13.
- 11 V. G. Granik, *Russ. Chem. Rev.*, 53 (1984) 383.
- 12 H. Matsushita, Y. Tsujino, M. Noguchi et S. Yoshikawa, *Chem. Lett.*, (1976) 1087.
- 13 K. L. Sorgi, C. A. Maryanoff, D. F. McComsey, D. W. Graden et B. E. Maryanoff, *J. Am. Chem. Soc.*, 112 (1990) 3567.
- 14 J. P. Bégué et D. Mesureur, *Synthesis*, (1989) 309.
- 15 J. P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, D. Mesureur et M. Ourévitch, *Magn. Res. Chem.*, 29 (1991) 675.
- 16 R. Carlson, L. Nilsson, C. Rappe, A. Babadjamian et J. Metzger, *Acta Chem. Scand., Ser. B*, 32 (1978) 85.