

SITES DE PROTONATION ET BASICITE DES ENAMINES TERTIAIRES

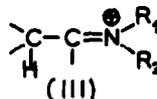
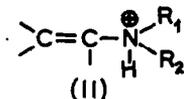
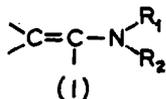
José Elguero, Robert Jaquier et Georges Tarrago

Service Chimie M.P.C. 1, Faculté des Sciences
ENSCM, 8, Rue de l'Ecole Normale, Montpellier

(Received 1 November 1965)

La plus grande basicité des énamines tertiaires par rapport aux amines saturées correspondantes paraissait bien établie, et était même utilisée comme critère de la présence d'une insaturation en de l'atome d'azote (1-8). Dans deux mémoires récents, Stamhuis, Maas et Wynberg (9, 10) parviennent cependant à une conclusion diamétralement opposée, et contestent la validité de cette méthode d'identification structurale. Nous allons analyser les raisons de cette contradiction, et à cette occasion publier nos résultats expérimentaux préliminaires dans ce domaine.

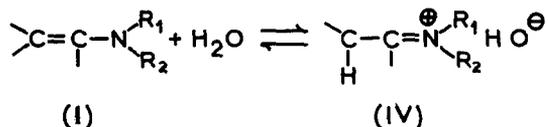
Le problème de la basicité des énamines a généralement été incomplètement ou mal posé jusqu'à présent. Une énamine (I) peut donner naissance à deux acides conjugués : N-protoné (II) et C-protoné (III), qui doivent avoir des pK_a différents. Il est donc impossible de discuter de la basicité d'une énamine indépendamment de son mode de protonation.



Dans le cas particulier où la C-protonation est rendue impossible parce qu'entraînant une violation de la règle de Bredt, les acides conjugués N-protonés (II) ont des pK_a effectivement plus faibles que ceux des composés saturés correspondants (11, 12). Ce résultat est normal, l'effet attracteur de la double liaison et la stabilisation par résonance de la base (I) contribuant tous deux à une diminution de la basicité.

Revenons au cas général. Les pK_a donnés dans les références précédemment mentionnées (1-8) se réfèrent explicitement aux acides conjugués (III). Il est en effet bien établi que les dérivés stables obtenus par action des acides sur les énamines tertiaires (I) sont des sels d'ammonium (III) (13-15).

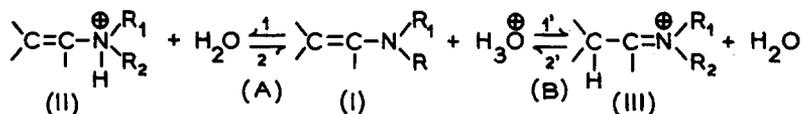
Il semble d'autre part admis (1, 6) que la plus grande basicité des énamines provient de l'intervention en solution aqueuse d'un équilibre entre (I) et un hydroxyde d'ammonium quaternaire (IV), plus basique qu'une amine tertiaire :



Ceci n'explique rien. Toutes les bases azotées doivent donner des équilibres analogues et le véritable problème est en fait de déterminer les facteurs qui contribuent à les déplacer plus ou moins vers la droite.

On peut également s'interroger sur la véritable signification des pK_a donnés dans la littérature (1-8). En effet, la formation d'un dérivé N-protoné (II) évoluant ensuite plus ou moins rapidement en donnant la forme C-protonée (III) stable a été expérimentalement mise en évidence dans certains cas, soit en phase solide (16, 17), soit en solution méthanolique (18). Les résultats obtenus paraissent indiquer qu'une C-protonation directe est possible (17).

En solution aqueuse, les équilibres (A) et (B)



peuvent en principe intervenir (*). Deux autres équilibres sont en outre susceptibles de jouer un rôle : la formation d'une pseudo-base (ou carbinolamine) et sa dissociation en amine secondaire et dérivé carbonylé (19, 20). Enfin, la transformation de la forme N-protonée (II) en forme C-protonée (III) plus stabilisée par résonance peut se produire soit par échange protonique intermoléculaire, soit par transfert intramoléculaire du proton.

En fait, la nature des équilibres impliqués dans le cas de chaque énamine particulière n'est pas connue, et la plupart des pK_a de la littérature sont vraisemblablement composites. Cependant, leurs valeurs élevées, et notamment le $pK_a > 12$ de la déhydro-9,10 quinuclidine (2), paraissent bien indiquer qu'en ce qui concerne les équilibres (B), les énamines tertiaires sont plus basiques que les amines correspondantes, sans doute en raison de la plus grande stabilisation par résonance des acides conjugués (III) (**).

Comment interpréter dans ces conditions la conclusion diamétralement opposée proclamée par Stahuis, Maas et Wynberg qui viennent de déterminer les pK_a d'énamines tertiaires dérivant de l'aldéhyde isobutyrique tant à partir de cinétiques d'hydrolyse (9) que par potenti-

(*) - Le processus 2', qui implique une attaque nucléophile en β de l'azote chargé, constitue un type particulier de réaction d'Hofmann. Il ne semble pas que l'analogie entre la régénération des énamines à partir des sels d'immonium d'une part, et la réaction d'élimination d'Hofmann, d'autre part, ait été déjà signalée. Notons que si, au lieu d'impliquer un mécanisme E2, les réactions 2' sont du type E1cB, il devient impossible de définir un pK_a pour les acides conjugués (III). Ce point est en cours d'étude.

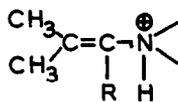
(**) - Une réserve doit cependant être faite concernant le rôle éventuel d'un encombrement stérique à la solvation. On ignore encore son importance pour les produits (III), mais on sait maintenant que ce facteur est susceptible d'intervenir de façon non négligeable dans le cas des amines tertiaires (21).

métrie (10). Ces auteurs, se basant essentiellement sur leur étude des vitesses d'hydrolyse (9,22) proposent un mécanisme comprenant les étapes suivantes : N-protonation rapide de la base (équilibre A) ; formation lente de (III) (réaction 1') constituant l'étape déterminant la vitesse ; réaction rapide de (III) avec l'eau pour donner les produits d'hydrolyse. Bien que vraisemblablement composites, les pK_a en question se rapprochent clairement des constantes thermodynamiques des acides conjugués N-protonés (II). Il n'y a donc pas lieu de s'étonner de leurs valeurs relativement peu élevées, qui ne sont aucunement en contradiction avec les données de la littérature, celles-ci concernant dans le cas général, et avec les réserves que nous avons formulées, les acides conjugués C-protonés (III).

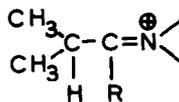
Cependant, la caractérisation d'une double liaison placée en α d'un azote par mesure des pK_a ne sera significative que dans la mesure, difficilement appréciable d'ailleurs, où les valeurs expérimentales constitueront une approximation suffisante des véritables constantes des acides conjugués C-protonés.

Une étude par RMN de solutions aqueuses, à différents pH, d'énamines tertiaires a donc été entreprise (*).

Le spectre d'une solution fraîchement préparée de la N-morpholinoénamine de l'aldéhyde isobutyrique dans ClH 6N montre la présence à la fois de la forme N-protonée (V, R=H) et, avec une concentration nettement plus faible, de la forme C-protonée (VI, R=H) :



(V)



(VI)

(*) - Les spectres ont été enregistrés sur Varian A60 (Laboratoire de RMN de la Faculté des Sciences de Montpellier). Les glissements chimiques sont donnés en cps par rapport au chlorure de tétraméthylammonium interne.

En nous limitant aux signaux des méthyles, (V, R-H) est caractérisé par deux doublets à 78 et 84 cps ($J \sim 2$ cps) et (VI, R-H) par un doublet à 114 cps ($J = 7$ cps). Rapidement apparaît dans le milieu un autre doublet à 130 cps ($J = 7$ cps) identifiant l'aldéhyde isobutyrique et/ou son hydrate (*); l'hydrolyse est pratiquement totale en 2 heures. La vitesse d'hydrolyse augmente lorsque l'acidité diminue; pour les concentrations inférieures à 6N, il n'a jamais été possible de mettre en évidence la forme C-protonée, en accord avec les résultats de Stamhuis et Maas (9,22)

Dans le cas de l'énamine N-diméthylée du même aldéhyde, la forme C-protonée n'apparaît que dans les solutions chlorhydriques de normalité supérieure à 1,5. En solution 3N par exemple, (VI, R-H) donne un doublet à 118 cps ($J = 7$ cps) (C-méthyles) et deux doublets mal résolus à -22 et -28 cps ($J \sim 1$ cps) (N-méthyles (**)); il faut, pour que le ralentissement de l'échange protonique permette le dédoublement de ce signal, passer à une solution 6N; les $\overset{+}{N}-CH_3$ donnent alors un doublet à -14 cps ($J = 5$ cps). La vitesse d'hydrolyse est notablement plus faible que dans le cas précédent, les formes N- et C-protonées coexistant encore après plusieurs jours.

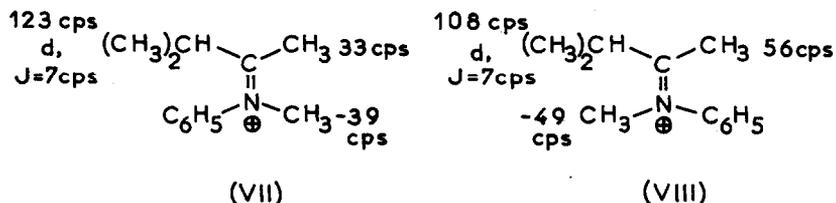
Nous avons enfin étudié la N-méthylanilinoénamine de l'isopropylméthylcétone. Dans ClH 12N, on observe dans une solution fraîchement préparée :

- la forme N-protonée (V, R-CH₃), avec des pics à 84 et 91 cps (C-CH₃), 66 cps (R-CH₃) et -12 cps ($\overset{+}{N}-CH_3$);

- deux isomères géométriques C-protonés (VII) et (VIII), pour lesquels nous proposons les attributions suivantes :

(*) - En solution acide, les signaux des méthyles de l'aldéhyde isobutyrique et de son hydrate sont pratiquement confondus (23).

(**)- Le fait que les deux N-méthyles ne soient pas équivalents élimine la possibilité d'une structure carbinolamine.



en admettant que le méthyle syn par rapport au phényle est le plus blindé (cf. 24) ;

- l'isopropylméthylcétone avec un doublet à 128 cps (J = 7 cps) et un doublet mal résolu à 60 cps.

Dans cette solution 12N, la forme N-protonée n'est plus observable après environ 5 minutes, mais les deux formes C-protonées n'ont pratiquement pas évolué après 5 jours. En solution 3N, seul l'isomère (VII) (accompagné de la cétone d'hydrolyse) est observé, mais son hydrolyse est totale en 15 minutes environ.

Toutes les attributions précédentes ont été confirmées par étude des solutions de DCl dans D₂O, ce qui, outre l'élimination de certains couplages, présente l'avantage de ralentir notablement l'hydrolyse (cf. 9).

Des recherches en cours démontrent également l'intervention d'une N-protonation, avant évolution vers la forme C-protonée stable, dans le cas des pyrazolines-3 (25).

REFERENCES

1. R. Adams et J.E. Mahan, J. Amer. Chem. Soc., 64, 2588 (1942)
2. N.J. Leonard, A.S. Hay, R.W. Fulmer et V. W. Gash, J. Amer. chem. Soc., 77, 439 (1955)
3. N.J. Leonard, P.D. Thomas et V. W. Gash, J. Amer. Chem. Soc., 77, 1552 (1955)
4. N.J. Leonard et A.G. Cook, J. Amer. Chem. Soc., 81, 5627 (1959)

5. H.C. Brown, D.H. Mc Daniel et O. Häfliger, in E.A. Braude et F.C. Nachod, Determination of organic structures by physical methods, 1, p. 582 et 649, Academic Press, 1955
6. J. Szmuszkowicz, in Advances in organic chemistry, 4, p. 94, Interscience publ., 1963
7. A. Albert, in A. R. Katritzky, Physical methods in heterocyclic chemistry, 1, p. 53, Academic Press, 1963
8. J.F. King, in A. Weissberger, Technique of organic chemistry, 11, part one, p. 349, Interscience Publ., 1963
9. E.J. Stamhuis et W. Maas, J. Org. Chem., 30, 2156 (1965)
10. E.J. Stamhuis, W. Maas et H. Wynberg, J. Org. Chem., 30, 2160 (1965)
11. V. Prelog et O. Häfliger, Helv. Chim. Acta, 32, 1851 (1949)
12. C.A. Grob, A. Kaiser et E. Renk, Chem. and Ind., 598 (1957)
13. N.J. Leonard et V. W. Gash, J. Amer. Chem. Soc., 76, 2781 (1954)
14. G. Opitz, H. Hellmann et H.W. Schubert, Ann. Chem., 623, 117 (1959)
15. O. Cervinka, A.R. Katritzky et F. J. Swinbourne, Coll. Czech. Chem. Comm., 30, 1736 (1965)
16. G. Opitz et W. Merz, Ann. Chem., 652, 139 (1962)
17. G. Opitz et A. Griesinger, Ann. Chem., 665, 101 (1963)
18. J.L. Johnson, M.E. Herr, J.G. Babcock, A.E. Fonken, J.E. Stafford et F.W. Heyl, J. Amer. Chem. Soc., 78, 430 (1956)
19. D. Beke, in A.R. Katritzky, Advances in heterocyclic chemistry, 1, p. 167, Academic Press, 1963
20. Référence 8, p. 346
21. Référence 8, p. 342
22. E.J. Stamhuis et W. Maas, Rec. Trav. Chim. P.B., 82, 1155 (1963)
23. J. Hine et J.G. Houston, J. Org. Chem., 30, 1328 (1965)
24. G.J. Karabatsos et R.A. Taller, J. Amer. Chem. Soc., 85, 3624 (1963)
25. J.L. Aubagnac, J. Elguero et R. Jacquier, Tetrahedron Letters, 1171 (1965)