

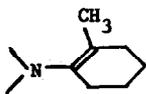
ENAMINES DE LA N-METHYL et N-PHENYL PIPERAZINE
V - ISOMERISATION D'ENAMINES de METHYL-2 CYCLANONES

par H. MAZARGUIL et A. LATTES

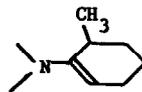
UER de Chimie Organique - 118, route de Narbonne - 31-TOULOUSE(FRANCE)

(Received in France 18 February 1971; received in UK for publication 16 March 1971)

Les énamines de la méthyl-2 cyclohexanone peuvent se présenter sous forme de deux isomères A et B :



(A)



(B)

L'étude des proportions relatives de ces isomères au cours de différentes synthèses ou réactions, a fait l'objet d'un grand nombre de travaux (1,2,3,4,5). Le problème le plus souvent abordé est celui de l'existence d'un équilibre entre les deux formes et, dans cette éventualité, la recherche des limites et des conditions de cet équilibre.

C'est ainsi que, dans le cas de l'énamine de la méthyl-2 cyclohexanone et de la pyrrolidine, le mélange liquide provenant de la préparation directe de cette substance contient 90% d'isomère le moins substitué (3). La faible deutériation de cette énamine observée en C-2 lors de l'hydrolyse par D₂O (6), et les résultats de l'alkylation (7) dans le dioxane, conduisent à envisager l'existence dans certaines conditions d'un équilibre entre les formes A et B.

Des travaux récents (8) ayant montré d'une part l'absence d'isomérisation entre A et B et, d'autre part, la possibilité d'isoler à l'état pur l'isomère le plus substitué d'une énamine (5), montrent au contraire que dans certains cas il n'existe pas d'équilibration entre les deux formes A et B dans les conditions réactionnelles décrites.

Il faut signaler également que des essais d'isomérisation thermique sur une énamine de la N-méthylaniline (100% d'isomère le plus substitué) ont conduit seulement à 2 à 3% de l'isomère le moins substitué (4), tandis que les énamines correspondantes de la morpholine et de la pipéridine (où la délocalisation de la paire d'électrons vers la double liaison cyclohexanique est plus forte que dans celles de la N-méthyl aniline) redonnent par simple distillation un mélange des deux isomères primitifs (5).

Ces conclusions apparemment opposées nous ont amenés à étudier dans différentes conditions le comportement d'un isomère d'une énamine de la méthyl-2 cyclohexanone que nous avons réussi à isoler (5) : la N-phényl N'-(méthyl-2 cyclohexényl-1) pipérazine (I)



Résultats expérimentaux

- L'addition d'un acide fort, comme l'acide trifluoroacétique (solution à 1 pour 1000 dans

CCl_4) conduit en 30 mn à la température ordinaire à 56% de l'isomère (II) ; de plus, ces proportions restant sensiblement constantes pendant 24 heures, on peut en conclure que, dans ces conditions, l'équilibre est atteint rapidement.

- Les acides organiques faibles (acide benzoïque) ne modifient pas la vitesse d'isomérisation par rapport à celle du produit pur placé dans des mêmes conditions de température (voir isomérisation thermique).

- En milieu basique la facilité de l'isomérisation est liée à la faiblesse de la base : on l'observe en présence de N-méthyl aniline, N,N-diméthylaniline, cependant qu'aucune isomérisation n'est observée pour le composé (I) chauffé à 100°C pendant 36 h en présence de triéthylamine ou de N-méthyl pipérazine.

- L'isomérisation thermique conduit à partir de (I) pur, à 50% de l'isomère le moins substitué (II) en 2 heures pour une température de 100°C, et seulement 20% en 3 heures pour un chauffage à 80°C.

- L'étude de cette même isomérisation à la température ordinaire dans différents solvants organiques a montré qu'une solution de (I) dans CDCl_3 ($\epsilon = 4,8$) contient 43% de (II) après 4 jours ; dans CCl_4 pur ($\epsilon = 2,22$) le composé (I) donne en 3 jours 54% de (II). On doit toutefois faire remarquer ici que les énamines réagissent sur CCl_4 en libérant de l'acide chlorhydrique (9). Dans l'acétonitrile ($\epsilon = 36-37$) on obtient 50% de la forme (II) au bout de 9 jours à 45°C. Mais, fait remarquable, aucune isomérisation n'a été observée dans le méthanol sec même après un mois à 45°C.

Afin de distinguer les facteurs cinétiques et thermodynamiques qui, dans l'hypothèse d'une équilibration des formes isomères, pourraient éventuellement intervenir dans le résultat global, nous avons procédé aux essais suivants :

1°) - Nous avons chauffé un mélange des formes : I/II = 78/22 dans les conditions ci-dessous :

<u>SOLVANT</u>	<u>TEMPERATURE</u>	<u>TEMPS</u>	<u>RAPPORT I/II</u>
Et_3N	85°C	25 h	78/22
sans	id.	id.	67/33
CH_3OH	id.	id.	72/28
CH_3OH	45°C	4 jours	78/22

Ces résultats montrent :

- que les deux solvants utilisés empêchent l'isomérisation ou du moins la limitent considérablement ;
- qu'il ne s'agit pas d'une plus grande stabilisation de (I) car alors (II) devrait s'isomériser en (I) ;
- que les phénomènes observés avec le méthanol traduisent un ralentissement cinétique : l'équilibre ici n'étant pas atteint.

2°) - Nous avons également étudié des solutions méthanoliques de concentrations différentes en énamine (I) que nous avons chauffées à 85°C : les résultats observés dans ces conditions montrent (à la précision des déterminations RMN près) que la dilution ne perturbe que de manière non significative les proportions d'isomères qui restent pratiquement constantes dans le méthanol.

Le composé correspondant de la N-méthyl pipérazine donne les mêmes résultats que ceux indiqués ci-dessus : toutefois, après chauffage pendant 48 h à 120-130°C dans la triéthylamine, on observe 5 à 10% de transposition de la double liaison.

Cas des énamines de la méthyl-2 cyclopentanone - La condensation de la N-méthyl ou de la N-phényl pipérazine avec la méthyl-2 cyclopentanone conduit respectivement à 78 et 66% de l'isomère le moins substitué.

Les proportions des deux formes de ces deux énamines restent sensiblement constantes même dans une solution acide de tétrachlorure de carbone.

Interprétation des résultats

Les différents résultats rapportés ci-dessus montrent que, lorsqu'il est possible d'isoler un isomère pur, l'isomérisation est rapide si le milieu est fortement acide : par contre elle est d'autant plus défavorisée que le milieu est plus basique. Ceci met bien en évidence l'effet catalytique des ions H^+ et par suite le passage par une forme immonium intermédiaire. Ces derniers résultats sont en parfait accord avec ceux rapportés par F. JOHNSON (10). L'absence d'isomérisation en milieu basique fort, même à chaud, nous conduit à penser à une protonation intermoléculaire (la fixation des protons étant assurée par l'amine utilisée comme solvant lorsqu'on opère en milieu basique).

De plus, les solvants acides de faibles constantes diélectriques ($CDCl_3$, ou la solution de CF_3COOH dans CCl_4), ainsi que les solvants non acides (CH_3CN) de fortes constantes diélectriques, toutes conditions propices au développement des entités chargées, sont favorables à une isomérisation rapide.

Le méthanol, solvant protique acide, empêche cette isomérisation malgré une constante diélectrique élevée ; ce dernier résultat étant différent de l'isomérisation cis-trans rapportée par J. SAUER (11) et M.E. MUNK (12) où le méthanol semble être un des solvants les plus favorables. Ainsi, dans ce type d'isomérisation, le mode opératoire proposé par W. GUROWITZ (4) pour obtenir rapidement l'équilibre thermodynamique est mis en défaut. L'importance de la forme limite polaire est aussi limitée par les facteurs stéréoélectroniques qui restent prépondérants. Or, tout comme les oléfines simples, l'isomère (I) des énamines décrites ici ne donne pas de réaction avec les sulfènes à froid dans le dioxanne (14). Ceci montre que dans l'isomère (I) la partie oléfinique présente à la température ordinaire, une réactivité indépendante de l'azote : il ne semble pas y avoir de conjugaison entre le doublet libre et les électrons π et donc pas d'activation de la double liaison. L'absence de mésomérie est également démontrée par le fait qu'il n'y a pas d'échange isotopique des protons en C-6 même 24 h après mélange lorsque le spectre est effectué dans le méthanol deutérié : cet échange étant rapide en C-2 et C-6 avec les énamines de cyclanones non substituées en C-2 (14).

Ces facteurs stéréoélectroniques interviennent par ailleurs dans les proportions d'isomères obtenus au cours des préparations :

- si le doublet ne se conjugue pas avec la liaison oléfinique, c'est l'oléfine la plus substituée que l'on obtient (cas des énamines aromatiques (4)).

- lorsque la conjugaison entre le doublet de l'azote et les électrons π est possible (énamine de la pyrrolidine et de la méthyl-2 cyclohexanone) on obtient l'isomère le moins substitué car ici l'encombrement stérique l'emporte.

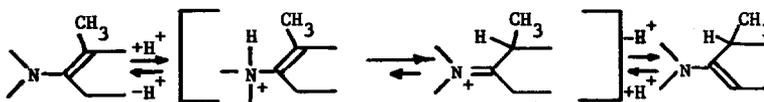
- Pour les énamines de la méthyl-2 cyclohexanone où l'encombrement stérique a moins d'importance (morpholine, pipéridine, N méthyl et N phényl pipérazine) les deux formes coexistent avec sensiblement des proportions identiques.

Enfin, pour le mélange d'énamines isomères de la méthyl-2 cyclopentanone, on n'observe pas

de variation en milieu acide : ceci peut certainement être attribué au fait que la forme immonium est plus favorisée dans les énamines de cyclopentanones que dans les énamines de cyclohexanones et donc que l'équilibre est plus facilement atteint dès le départ. Cette interprétation est encore confirmée par le fait qu'il ne nous a pas été possible d'isoler un composé de la forme (III) avec la N phényl pipérazine.



En conclusion, dans le cas d'isomérisation d'énamines de cyclanones, la réaction semble impliquer, tout comme dans celui d'isomérisations cis-trans d'énamines étudiées par J. SAUER (11), la formation de cet immonium dont la vitesse de formation dépend de la géométrie du cycle et de la disponibilité du doublet. La déprotonation de cet immonium conduit à l'une et l'autre des énamines.



Remerciements - Les auteurs remercient très vivement M. Z. WELVART pour ses très utiles et très constructives discussions.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) - G. STORK, A. BRIZZOLARA, H. LANDESMAN, J. SZMUSKOVICZ, R. TERRELL, J. amer. Chem.Soc., 85, 207 (1963)
- 2) - G. STORK, Abstracts of Sixteenth National organic Symposium, June 15-17 (1959) Seattle, Washington, p. 45
- 3) - W.D. GUROWITZ et M.A. JOSEPH, Tetrahedron Letters, 4433 (1965)
- 4) - W.D. GUROWITZ et M.A. JOSEPH, J. Org. Chem., 32, 3289 (1967)
- 5) - H. MAZARGUIL et A. LATTES, Bull. Soc. Chim., Fr., 319 (1969)
- 6) - S.K. MALHOTRA et F. JOHNSON, Tetrahedron Letters 4027 (1965)
- 7) - N.F. FIRRELL, P.W. HICKMOTT, Chemical communications, 544 (1969)
- 8) - a) F.P. COLONNA, M. PORCHIASSIN, A. RISALITTI, E. VALENTIN, Tetrahedron Letters, 571, (1970)
b) F.P. COLONNA, M. PORCHIASSIN, G. PITACCO, A. RISALITI et E. VALENTIN, Tetrahedron, 26 5289 (1970)
- 9) - E. ELKIK, P. VANDESCAL, C.R. 264, 1779 (1967)
- 10) - F. JOHNSON, International Symposium on enamine chemistry, Salford, 15-16, juillet 1969
- 11) - J. SAUER et H. PRAHL, Tetrahedron Letters, 2863 (1966)
- 12) - M.E. MUNK et H.K. KIM, J. Org. Chem., 30, 3705 (1965)
- 13) - H. MAZARGUIL et A. LATTES, Bull. Soc. Chim. Fr., 3713 (1969)
- 14) - H. MAZARGUIL et A. LATTES, Bull. Soc. Chim. Fr., à paraître.