

ETUDE DE LA STEREOSELECTIVITE DE LA QUATERNARISATION DE
PYRROLIDINES-1, 2 DISUBSTITUEES.

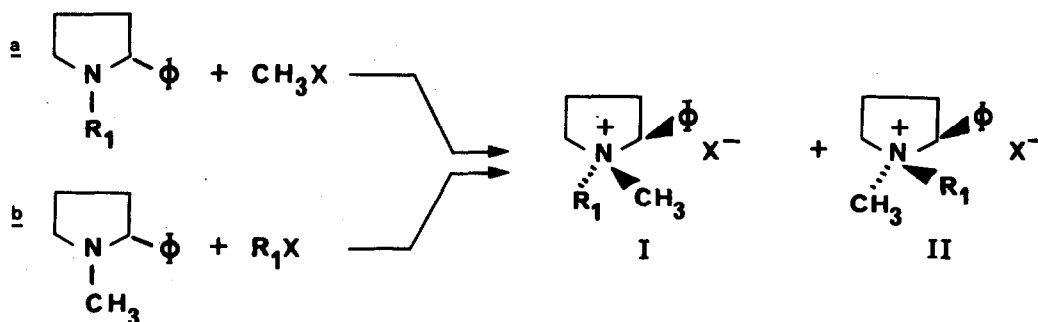
A. Solladié-Cavallo et G. Solladié.*

(Laboratoire de Chimie organique de l'Ecole Nationale Supérieure de
Chimie - Université Louis Pasteur - Boîte postale 296/R8, 1 rue B.
Pascal - Strasbourg).

(Received in France 31 August 1972; received in UK for publication 11 September 1972)

Le problème de la stéréosélectivité de la quaternarisation d'amines tertiaires cycliques a déjà fait l'objet de nombreux travaux (1, 2), mais essentiellement dans le cas de cycles à 6 éléments. Si l'on exclut les tropines (1) et les tropidines (3) de conformation rigide, les cycles à 5 éléments ne furent pratiquement pas envisagés. En effet les seules études concernent les méthyl-2 pyrrolidines N substituées (1, 4).

Dans ce premier travail nous avons choisi comme substrat quelques phényl-2 pyrrolidines N substituées, et étudié la méthylation (réaction a) et l'alkylation (réaction b).



Les réactions ont été effectuées dans l'acétonitrile anhydre, en présence de CO_3Na_2 : 12h à t° ambiante et avec un excès de CH_3X ou de R_1X pour $\text{R}_1 = \text{CD}_3$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$; 10h à t° ambiante précédées de 1h à 40° et avec 1 équ. de R_1X pour $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{-}\phi$ et $\text{CH}_2\text{-CO-}\phi$

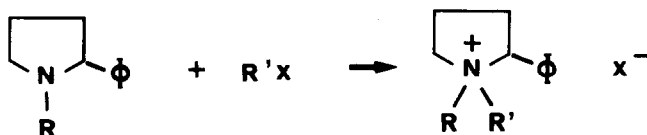
* Auteur à qui toute correspondance doit être adressée.

Les résultats sont réunis dans le Tableau I.

Nous avons identifié les diastéréoisomères grâce aux signaux des groupes N-méthyles. Le signal le plus blindé fut attribué au diastéréoisomère I dans lequel le $\text{CH}_3(\text{N})$ est en position cis par rapport au ϕ car, quelle que soit la conformation du cycle, l'angle entre les deux substituants dans ce cas ne peut être supérieur à 48° (alors qu'en position trans cet angle ne peut être inférieur à 72°) ce qui permet au $\text{CH}_3(\text{N})$ d'être mieux placé dans le cône de blindage du ϕ .

Cette attribution est en accord avec celle de Mc Kenna (5). Par ailleurs, on remarque que lorsqu'on passe, en ce qui concerne le substituant en 2, d'un méthyle à un phényle, le signal le plus blindé, attribué au $\text{CH}_3(\text{N})$ en position cis, subit un blindage de 0,25 ppm en moyenne alors que l'autre signal, attribué au $\text{CH}_3(\text{N})$ en trans ne subit pas de déplacement; ce qui confirme ces attributions.

TABLEAU I



mélange de diastéréoisomères

type de réaction	R	R'X	δ^* de $\text{CH}_3\text{-N}$ ppm	nature des diastéréoisomères et % **	sens prépondér. de l'addition
<u>a</u>	$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	CH_3I	2,70 3,10	I - 66 II - 34	cis/ ϕ
	$\text{CH}_2\text{-}\phi$	CH_3I	2,65 3,20	I - 68 II - 32	cis/ ϕ
<u>b</u>	CH_3	CD_3I	2,75 3,00	I - 35 II - 65	cis/ ϕ
	CH_3	EtI ou Et Br	2,70 3,10	I - 50 II - 50	--
	CH_3	$\phi\text{-CH}_2\text{Br}$	2,65 3,20	I - 63 II - 37	trans/ ϕ
	CH_3	$\phi\text{-CO-CH}_2\text{Br}$	3,10 3,65	I - 77 II - 23	trans / ϕ

* Solvant = $\text{CD}_3\text{-CN}$, référence = TMS, moyenne de plusieurs spectres, variations de $\pm 0,05$ ppm. Spectres effectués sur un Perkin-Elmer R-12 B (60 MHz).

** Les mêmes réactions effectuées dans le benzène ne donnèrent pas de variations notables des % de diastéréoisomères.

L'examen du tableau I met en évidence que:

1) L'addition est *cis* par rapport au phényle (*cis*/ Φ) dans le cas de la méthylation et de la tridéutérométhylation avec une faible variation de la stéréosélectivité quelque soit le substituant déjà fixé sur l'azote (lignes 1, 2, 3).

2) Il y a inversion progressive du sens de l'addition lors de l'alkylation (lignes 3, 4, 5, 6).

Il apparaît donc que l'état de transition (note 1) T_a est le plus stable pour les réactions de type \underline{a} , alors que dans les réactions de type \underline{b} selon la nature du substituant introduit on passe progressivement de T_a à T_b (schéma 1).

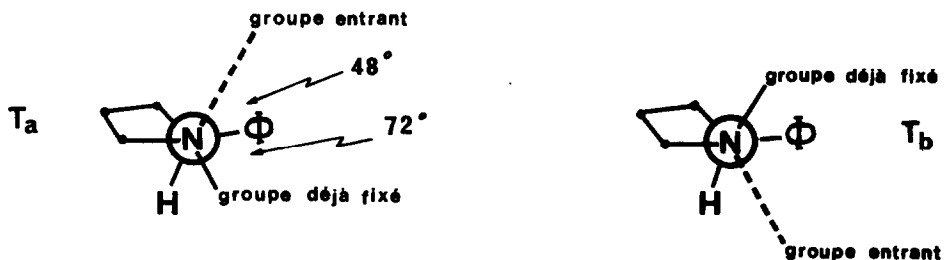
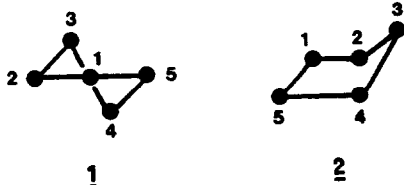


schéma 1 (note 1)

Il est encore difficile de dire quel type d'interaction (note 2) est responsable du sens de la stéréosélectivité, mais il semble que le groupe entrant joue un rôle et que ce rôle peut être déterminant du moins lorsqu'un phényle est présent sur le cycle. Mc Kenna et ses collaborateurs, en effet, ne constatèrent pas d'inversion du sens de l'addition dans les méthyl-2 pyrrolidines N substituées (4).

NOTES ET REFERENCES

(Note 1) L'écriture choisie traduit certains points qui peuvent être considérés comme assurés : a) les deux sites les plus substitués (N et C_2) se placent de façon à minimiser les énergies de Pitzer et de Van der Waals, c'est à dire en position 3 et 4 dans les deux conformations les plus envisageables pour le cycle:



soit 1 et 2. b) la liaison N---C en formation est plus longue qu'une liaison N-C totalement formée (6). c) l'hybridation de l'azote est proche de sp^3 .

Evidemment un seul énantiomère est représenté et l'inversion de cycle, quoique non représentée, n'est pas exclue.

(Note 2) Même en admettant que le facteur déterminant dans la différence d'énergie entre les deux états de transition est essentiellement de nature Van der Waals, il n'en reste pas moins deux groupes d'interactions, l'un se rapportant au substituant déjà fixé sur l'azote et l'autre au substituant entrant. De plus lorsque les uns sont maxima dans l'état de transition les autres sont minima et réciproquement dans l'autre état de transition. Par ailleurs un facteur entropie de mélange peut intervenir pour tout substituant n'ayant pas d'axe C_3 , c'est à dire pour $R=CH_2-CH_3$, $CH_2-\phi$...

- (1) "Selective Organic Transformations", vol. 1, B.S. THYAGARAJAN, Wiley-Interscience 1970, (p. 89 et suivantes)
- (2) "Topics in Stereochemistry", vol. 5, E. L. ELIEL et N. L. ALLINGER, Wiley-Interscience 1970, (p. 275 et suivantes)
- (3) J. H. SUPPLE et E. EKLUM, J. amer. chem. Soc. 1971, 93, 6684 (et références incluses)
- (4) J. Mc KENNA, J. Mc KENNA, A. TULLEY et J. WHITE, J. chem. Soc., 1965, 1711.
- (5) J. K. BECCONSALL, R. A. Y. JONES et J. Mc KENNA, J. chem. Soc., 1965, 1726.
- (6) T. M. BARE, N. D. HERSHEY, H. O. HOUSE et C. G. SWAIN, J. org. Chem., 1972, 37, 997.