

DIMERISATION ACIDOCATALYSEE DE (1-H)-DIAZEPINES-1,2 (1).

Béatrice WILLIG et Jacques STREITH*

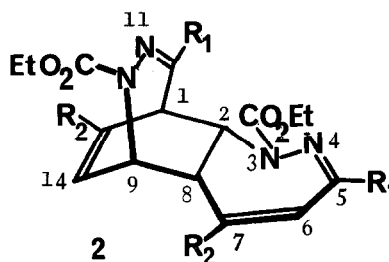
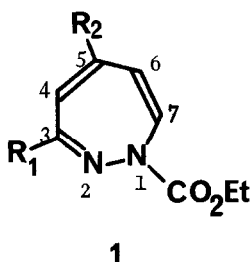
Laboratoire Associé au C.N.R.S. (L.A. 135)

ECOLE SUPERIEURE DE CHIMIE DE MULHOUSE

68093-MULHOUSE Cedex - FRANCE

(Received in France 4 September 1973; received in UK for publication 10 September 1973)

Au départ de (1-H)-diazépines-1,2 une série de systèmes polyhétérocycliques nouveaux ont pu être synthétisés au moyen de réactions de cycloaddition (2,3,4). Nous décrivons ci-après la dimérisation acido-catalysée des diazépines 1, qui consiste en une cycloaddition de Diels-Alder d'un type inédit.



- | | | |
|-----------------------|---------------------------|-----------------------------|
| a) $R_1 = R_2 = H$ | b) $R_1 = H ; R_2 = CH_3$ | c) $R_1 = H ; R_2 = C_6H_5$ |
| d) $R_1 = R_2 = CH_3$ | e) $R_1 = CN ; R_2 = H$ | |

L'éthoxycarbonyl-1 méthyl-5 diazépine-1,2 1b, laissée en solution dans l'acide formique à température ambiante, disparaît après quelques heures pour conduire, avec un rendement de 87%, à la formation d'un composé cristallisé incolore, $F = 155^\circ$. Les caractéristiques chimiques de cette substance sont en accord avec la structure d'un dimère endo 2b (Schéma 1) (5) :

IR (KBr) : $\nu(C=O)$ 1725 et 1710 cm^{-1} ; $\nu(C=N)$ 1650 cm^{-1} ;
 $\nu(C=C)$ 1620 cm^{-1} .

UV (MeOH): λ_{max} 235 nm (ϵ 11.600) et 308 nm (ϵ 1600).

Le spectre de masse présente un pic moléculaire à 360 u.m. (6).

Le spectre de RMN, mesuré à 100 MHz et en appliquant la technique de double irradiation pour la détermination des constantes de couplage, est détaillé dans le Tableau 1 (7). De tous les dimères théoriquement possibles, et résultant d'une cycloaddition [$4\pi + 2\pi$] de deux molécules de diazépine 1b, seul

le dimère 2b est en accord avec les données de la RMN. On note en particulier l'absence de couplage entre H(1) et H(2); ce résultat est compatible avec la configuration endo (Schéma 1), l'angle dièdre H(1)-C(1)-C(2)-H(2) étant de 90°. Avec une configuration exo (angle dièdre de 60°), la constante de couplage $J_{1,2}$ ne serait pas nulle.

Par hydrogénation catalytique à pression normale, on obtient les dérivés dihydro-6,7 et tétrahydro-4,5,6,7 du dimère 2b, dont les valeurs spectrales de RMN sont également en accord avec les structures proposées. Enfin, l'hydrogénation catalytique sous 100 atmosphères conduit au dérivé hexahydro-4,5,6,7, 13,14, la liaison imine ne réagissant pas (double liaison Δ^{11}).

La dimérisation de la diazépine 1b est réalisée également avec un bon rendement (76%) à l'aide de BF_3 ; enfin elle a lieu par action de $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (rendement 30%). La diazépine 1c, sous l'action de BF_3 ou de HCO_2H , conduit au dimère 2c, $F = 94-95^\circ$, avec un rendement de 50%. Nos résultats préliminaires montrent que seules des diazépines éthoxycarbonylées en position 1 semblent dimériser sous l'action des acides. Par ailleurs les diazépines 1a, 1d et 1e, qui ne comportent ni méthyle ni phényle en position 5, réagissent plus lentement que 1b et 1c, et conduisent aux dimères correspondants 2a, 2d et 2e avec de faibles rendements.

	δ (ppm)	J (Hz)
H(5)	7,15	$J_{5,6}: 4,0$
H(12)	6,9	$J_{12,1}: 6,5$
H(6)	5,5	$J_{6,5}: 4,0$
H(2)	5,4	$J_{2,8}: 10,5$; $J_{2,1}: 0$
H(14)	5,25	$J_{14,9}: 7,5$; $J_{14,\text{Me}(13)}: 1,5$; $J_{14,1}: 1,5$
H(9)	4,85	$J_{9,14}: 7,5$; $J_{9,8}: 2,0$
H(8)	3,45	$J_{8,2}: 10,5$; $J_{8,9}: 2,0$
H(1)	2,60	$J_{1,12}: 6,5$; $J_{1,14}: 1,5$; $J_{1,2}: 0$,
Me(7)	1,98	
Me(13)	1,78	$J_{\text{Me}(13),1}: 1,5$

Tableau 1. Spectre de RMN mesuré à 100 MHz du dimère 2b; déplacements chimiques et constantes de couplage.

L'effet accélérateur des acides de Lewis, dans les cycloadditions de Diels-Alder avec des diénophiles tels que l'acroléine, est connu (8). Cet effet est interprété en utilisant les niveaux d'énergie et les coefficients des orbitales frontière (9): la coordination du carbonyle du diénophile avec un acide de Lewis provoque un abaissement important de l'énergie de l'orbitale frontière BV du diénophile, et partant une meilleure interaction avec l'orbitale HO du diène. On sait de plus que le rapport endo/exo croit sous l'action d'un acide de Lewis; dans l'exemple de l'acroléine, le coefficient orbitalaire du carbonyle augmente, ce qui assure une meilleure interaction secondaire des orbitales, HO du diène et BV du diénophile, dans l'état de transition endo (10, 11).

La dimérisation des diazépines est une cycloaddition de Diels-Alder entre un diène, qui peut être activé par des substituants méthyle ou phényle comme dans les diazépines 1b et 1c (8), et la double liaison d'une ènamine éthoxycarbonylée à l'atome d'azote. A notre connaissance il s'agit là des premiers exemples d'une ènamine jouant le rôle d'un diénophile. Les acides de Lewis ou les acides protonés viennent sans doute se coordiner, soit sur l'atome d'azote de l'ènamine, soit sur l'atome d'oxygène du carbonyle, déclenchant ainsi la cycloaddition de Diels-Alder. Notons enfin qu'on n'observe pas de dimérisation par simple activation thermique des diazépines; au delà de 80-100° celles-ci sont détruites, polymérisent ou conduisent à des diènamino-nitriles (12).

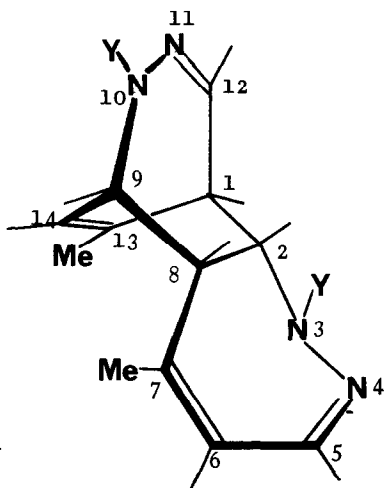


Schéma 1

REFERENCES

- (1) Partie de la thèse de Docteur-Ingénieur de Béatrice WILLIG, Université Louis Pasteur de Strasbourg et Centre Universitaire du Haut-Rhin; Mulhouse, le 22 juin 1973. Cette communication constitue une partie de la conférence présentée par J. Streith au 4ème Congrès International de Chimie Hétérocyclique, Salt-Lake City, 9-13 juillet 1973.
- (2) G. Taurand et J. Streith, Tetrahedron Letters, 3575 (1972).
- (3) T. Sasaki, K. Kanematsu, A. Kakehi, I. Ichikawa et K. Hayakawa, J. Org. Chem., 35, 426 (1970).
- (4) J.P. Luttringer et J. Streith, Tetrahedron Letters, article précédent.
- (5) Les analyses élémentaires et spectrales (IR; UV; RMN et SM) sont en accord avec les structures proposées pour les composés décrits.
- (6) Le bombardement électronique du dimère 2b provoque une fragmentation du type "rétro-Diels-Alder"; on observe en effet un pic d'intensité 100% à 180 u.m. ; les pics de masse inférieure à 180 u.m. correspondent à ceux qui sont observés pour la diazépine 1b.
- (7) Nous remercions les Drs. W. ARNOLD et H. FRITZ de Bâle pour la mesure et la discussion des spectres de RMN du dimère 2b.
- (8) H. Wollweber " Diels-Alder-Reaktion", Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1972, p. 118-137.
- (9) K.N. Houk, J. Amer. Chem. Soc., 95, 4092 (1973).
- (10) K.N. Houk, ibid., 95, 4094 (1973).
- (11) Nguyen Trong Anh et J. Seyden-Penne, Tetrahedron, sous presse.
- (12) J. Streith, J.P. Luttringer et M. Nastasi, J. Org. Chem., 36, 2962 (1971).
-