

AMIDE-OXIMES : CONFIGURATION ET BARRIERES DE ROTATION DE DERIVES N,N-DIMETHYLES.

H. GOZLAN, R. MICHELOT[†] et R. RIPS

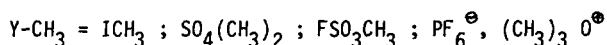
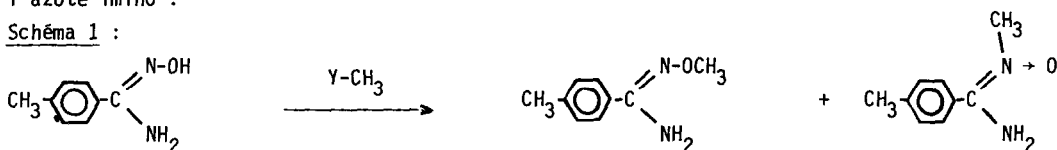
INSERM, Unité de Pharmacologie Chimique, 17 rue du Fer à Moulin, 75005 PARIS

[†]CNRS, Institut de Chimie des Substances Naturelles, 91190 GIF SUR YVETTE

(Received in France 10 December 1974; received in UK for publication 3 February 1975)

L'étude de la méthylation de la méthyl-4 benzamide-oxime 1 a montré que pour cette molécule qui possède virtuellement trois centres nucléophiles, la réaction a lieu sur l'oxygène et sur l'azote imino :

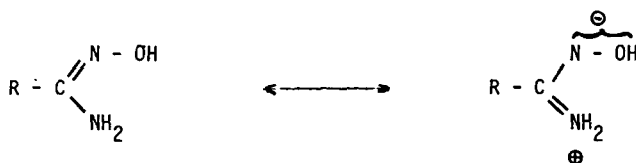
Schéma 1 :



L'orientation de la méthylation serait due à une polarisation de la molécule qui tend à délocaliser, au cours de la réaction, le doublet de l'azote amino vers le groupe oxime (1).

Nous nous sommes alors demandé si cette tendance à la délocalisation pouvait aussi exister en absence de tout réactif électrophile, comme c'est le cas pour des molécules de structure voisine, amides (2) et amidines (3). Pour les amide-oximes, cette délocalisation pourrait alors se représenter par une mésomérie du type suivant :

Schéma 2 :



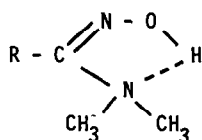
Pour vérifier cette hypothèse, nous nous sommes adressés à des amide-oximes diméthylées sur l'azote amino, car, s'il existe une délocalisation pour les amide-oximes non méthylées, ce phénomène doit "a fortiori" exister pour les dérivés N,N-diméthylés en raison du caractère donneur du groupe méthyle.

Nous avons donc cherché à mettre en évidence par RMN, une barrière d'empêchement à la libre rotation autour de la liaison carbone-azote amino, dans des composés N,N-diméthylés de type 2 et 3 (Schéma 4).

Le choix des dérivés 2 et 3 est motivé par l'existence possible d'une liaison hydrogène intramoléculaire (4) dans 2 (schéma 3) mais pas dans 3. Cette liaison hydrogène doit se traduire

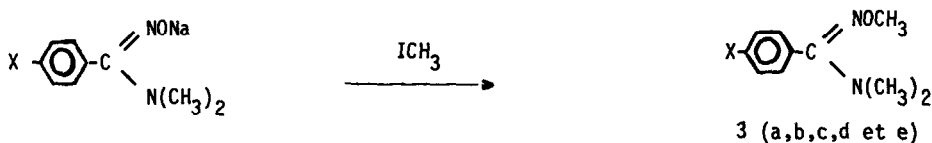
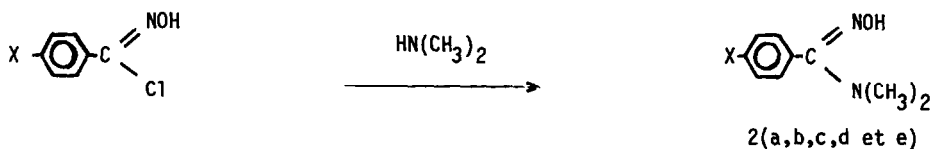
par des valeurs différentes de $\Delta G_C^{\ddagger,+}$ correspondant à la délocalisation du doublet de l'azote amino :

Schéma 3 :



Les composés 2 et 3 ont été synthétisés comme suit :

Schéma 4 :



a : X = CH₃O⁻ ; b : X = CH₃- ; c : X = H- ; d : X = Cl- ; e : X = NO₂-

Dans chaque cas, après recristallisation ou distillation, on n'obtient qu'un seul isomère A.

Les substitutions du noyau aromatique ont été choisies pour examiner l'influence d'une éventuelle conjugaison de ce dernier avec la fonction amide-oxime.

Pour toutes les amide-oximes que nous avons étudiées, le singulet représentant le groupe N,N-diméthyle se dédouble à basse température, ce qui peut correspondre à une restriction de la libre rotation autour de la liaison carbone-azote amino, ou à une isomérisation syn-anti, comme dans le cas des imines et des oximes (5).

Toutefois, on constate, à basse température un peuplement égal des deux sites N méthyle quel que soit le composé étudié, ce qui n'est pas vraisemblable pour des isomères syn et anti. De plus, nous n'avons pas observé deux signaux pour les groupes p-méthoxy ou p-méthyle, comme dans le cas des N-aryl-cétimines syn et anti (5).

D'autre part, nous avons cherché à obtenir un isomère différent de A. En examinant par RMN à basse température, les mélanges réactionnels préparés extemporanément il a été possible d'observer deux isomères A et B.

+) : $\Delta G_C^{\ddagger,+}$: enthalpie libre d'activation à la température de coalescence.

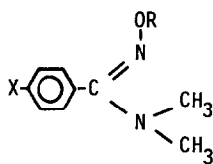
L'isomère B ne donne pas de signal N,N-diméthyle dédoublé jusqu'à -90°C , et par retour à la température ambiante, il conduit à l'isomère A de façon irréversible. La transformation est d'autant plus rapide que la température est élevée, par exemple, le temps de demi transformation de 2b, dans CDCl_3 est de 90 minutes à 50°C et de 25 minutes à 70°C .

Enfin, lors de l'addition progressive d'une solution de $\text{Eu}(\text{thd})_3$ (0,14 mole/litre) dans CDCl_3 , à une solution du mélange des deux isomères (0,5 mole/litre, 60 % A et 40 % B) dans CDCl_3 , on constate que le signal du groupe N,N-diméthyle de B se déplace à champ faible plus rapidement que le signal correspondant de A. Le déplacement est de 45,5 ppm par millimole de sel d'Europium pour B, alors qu'il n'est que de 11,7 ppm par millimole de sel d'Europium pour A.

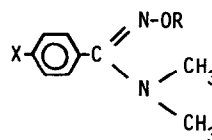
Or, dans les conditions utilisées, l'interaction a probablement lieu sur l'oxygène, comme dans le cas des oximes (6), et de ce fait, le plus grand déplacement doit être attribué à l'isomère syn, car le groupe N,N-diméthyle est dans cette configuration plus près de l'oxygène.

Nous pensons donc que la configuration des isomères A et B est respectivement anti- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ et syn- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$

Schéma 5 :



Anti A



Syn B

Pour les isomères anti A, l'ensemble de ces arguments permet de conclure que le dédoublement à basse température du signal N,N-diméthyle des composés 2 et 3 est bien dû à une restriction de la libre rotation autour de la liaison carbone-azote amino.

En ce qui concerne les isomères syn B, l'absence de dédoublement à basse température de leur signal N,N-diméthyle peut être expliqué par la non planéité des groupes oxime et amino, ainsi que l'ont suggéré certains auteurs, lors de la mesure de moments dipolaires de benzamide-oximes N,N-substituées de configuration syn (9). Cette non planéité qui rend plus difficile la délocalisation du doublet de l'azote amino, est probablement due à une importante compression stérique interne entre l'un des méthyles et l'oxygène. Une étude à haut champ pour évaluer l'énergie de la barrière de rotation de ces composés syn est en cours.

Les valeurs de ΔG_C^\ddagger que nous avons déterminées (Tableau 1), sont inférieures à celles des amides (2), des amidines (3) et légèrement supérieures à celles des guanidines (7) de structure voisines.

Tableau 1 :

| X - | Composés 2 | | | Composés 3 | | |
|--------------------|-------------------|-------|--|-------------------|-------|--|
| | T _C °C | Δν Hz | ΔG _C [‡] Kcal/mole | T _C °C | Δν Hz | ΔG _C [‡] Kcal/mole |
| CH ₃ O- | - 84,5 | 12,0 | 9,6 | - 79,5 | 21,0 | 9,6 |
| CH ₃ - | - 80,5 | 14,0 | 9,8 | - 76,5 | 21,0 | 9,8 |
| H- | - 80,0 | 14,5 | 9,7 | - 76,0 | 21,0 | 9,8 |
| Cl- | - 82,5 | 13,0 | 9,7 | - 79,0 | 20,5 | 9,7 |
| NO ₂ - | - 78,5 | 14,0 | 9,9 | - 77,5 | 21,0 | 9,8 |

Les mesures ont été effectuées sur un appareil Jéol C60 HL, dans CD₂Cl₂, à la concentration de 0,25 mole/litre.

ΔG_C[‡], a été calculée à partir de T_C et de Δν selon (8). L'incertitude sur la mesure est de 0,3 Kcal./mole.

Il est à noter qu'il y a peu ou pas d'influence du substituant du noyau aromatique sur la valeur de ces ΔG_C[‡]. Ceci semble indiquer que ce substituant n'influe pas de façon notable sur la délocalisation du doublet de l'azote amino.

Les valeurs de ΔG_C[‡] sensiblement égales pour 2 et 3, sont en accord avec l'attribution d'une configuration anti pour ces deux isomères, configuration dans laquelle ne peut plus exister de liaison hydrogène (Schéma 3).

REFERENCES

- (1) H. Gozlan, R. Michelot et R. Rips, C.R.Acad.Sc.Paris (C), 278, 363 (1974)
- (2) a. H. Kessler ; Angew.Chem.inter.Ed., 9, 219 (1970) et références citées.
b. W.E. Stewart et T.H. Siddal, III, Chem.Rev., 70, 517 (1970) et références citées.
- (3) a. Z. Rappoport et R. Ta-Shma, Tetrahedron Lett., 52, 5281 (1972)
b. G. Schwenker et H. Roßwag, Tetrahedron Lett., 22, 2691 (1968)
- (4) K.R. Manolov, Monatsh.Chem., 99, 2416 (1968)
- (5) D.Y. Curtin, E.J. Grubbs et C.G. McCarty, J.Amer.Chem.Soc., 88, 2775 (1966)
- (6) C. Beauté, Z.W. Wolkowski et N. Thoai, Chem.Comm., 700 (1971)
- (7) H. Kessler, Tetrahedron Lett., 15, 2041 (1968).
- (8) H.S. Gutowski et C.H. HoIm, J.Chem.Phys., 25, 1228 (1956)
- (9) J. Barassin, J. Armand et H. Lumbroso, Bull.Soc.Chim., 3409, (1969)