

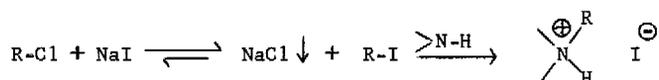
OBTENTION D'UNE DICETONE SPIRANNIQUE PAR CONDENSATION ENAMINIQUE

Marcel MIOGQUE*, Michel DUCHON d'ENGENIERES (†) et Olivier LAFONT

Faculté de Pharmacie, Rue Jean-Baptiste Clément, Châtenay-Malabry, 92290, France.

(Received in France 9 October 1975; received in UK for publication 7 May 1976)

Nous avons chauffé la pyrrolidine, selon (1, 2), avec un chlorure d'alkyle, en présence d'iodure de sodium dans l'acétone à l'ébullition, durant 25 h, afin d'effectuer une N-alkylation selon le schéma :



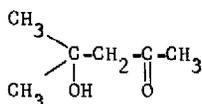
Après traitement final par l'acide chlorhydrique dilué, nous avons recueilli, à côté de la N-alkylpyrrolidine attendue (rendement $\leq 19\%$), un composé cristallisé, non azoté, de formule $C_{15}H_{24}O_2$ ($\approx 0,9$ mole pour 2 moles de pyrrolidine et 1 mole de RX).

Nous avons étudié ses conditions d'obtention, établi sa structure et proposé un mécanisme de formation.

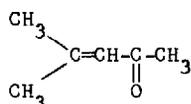
Conditions d'obtention

La réaction se développe à partir des réactifs : pyrrolidine, chlorure d'alkyle, iodure de sodium, acétone. Si on supprime l'un d'entre eux, le composé $C_{15}H_{24}O_2$ ne se forme plus. On peut, en revanche, l'obtenir si on remplace le couple chlorure d'alkyle-iodure de sodium par un iodure d'alkyle ou simplement par de l'acide iodhydrique.

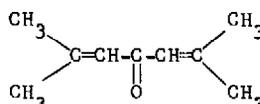
La réaction fait donc intervenir l'acétone, l'acide iodhydrique et la pyrrolidine. Cette dernière, toutefois, bien qu'indispensable, n'apparaît pas dans le bilan, de sorte que, compte tenu de sa facilité à former les énamines (3), nous avons pris comme hypothèse de départ une céto-lisation énaminique de l'acétone qui peut donner naissance au diacétone-alcool 1, à l'oxyde de mésityle 2, à la phorone 3 et à l'isophorone 4 :



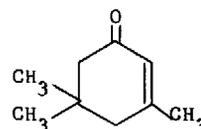
1



2



3



4

Nous avons cherché à reproduire $C_{15}H_{24}O_2$ à partir de chacun des termes 1 à 4 en les chauffant 25 h au bain-marie à 70°C en présence de pyrrolidine et d'un iodure d'alkyle, le mélange étant traité en fin de réaction par l'acide chlorhydrique dilué.

L'oxyde de mésityle 2, tout comme l'acétone, conduit dans ces conditions au composé $C_{15}H_{24}O_2$. Ce passage de 6 à 15 carbones implique nécessairement un clivage de l'oxyde de mésityle : déjà décrite avec des modalités différentes (5), cette rétrocétolisation a été aisément vérifiée en faisant agir l'acide iodhydrique en solution aqueuse sur l'oxyde de mésityle.

On obtient également $C_{15}H_{24}O_2$ à partir de la phorone 3, mais non à partir de l'isophorone 4. Celle-ci peut, en revanche, conduire au produit cherché si on la chauffe avec l'oxyde de mésityle 2, en présence de pyrrolidine et d'un iodoalcane.

Ces expériences établissent donc que $C_{15}H_{24}O_2$ comporte dans sa molécule au moins un reste cyclique fourni par l'isophorone. Elles apportent en outre des indications sur le mécanisme de la réaction qui sera envisagé plus loin.

Structure

L'analyse chimique et la spectrographie de masse ($M/e = 236$) établissent une formule $C_{15}H_{24}O_2$. Le spectre IR comporte une bande à 1700 cm^{-1} (C=O) mais pas de fréquence éthylénique. Le spectre de $^1\text{H RMN}_{\text{CDCl}_3}$ montre une absence complète de couplages entre protons ainsi que la présence de groupes de 3_2 et 3 protons identiques.

Ces indications, jointes à l'hypothèse de présence d'un élément dérivé de l'isophorone, suggèrent la formule spirannique 5.



5

Celle-ci est compatible :

1°) avec le spectre de $^1\text{H RMN}$:

2 singulets : 2,15 ppm (2 ou 4 protons)
2,25 ppm (2 ou 4 protons) attribuables aux méthylènes en α du C=O ;

1 singulet : 1,6 ppm (2 ou 4 protons) attribuable au CH_2 entre deux C tertiaires ;

2 singulets voisins vers 1 ppm (6 ou 12 protons) attribuables à deux ou quatre méthyles non couplés.

2°) avec le spectre de $^{13}\text{C RMN}$ (off-resonance) :

1 singulet de 182 ppm attribuable au C d'un C=O ;

2 singulets à 35,2 et 43,3 ppm attribuables à des C quaternaires (C porteur de 2 CH_3 et C spirannique de 5) ;

3 triplets 53.3-52.4-51.6 ppm attribuables à des C secondaires (méthylènes de 5) ;

2 quadruplets 32.2-30.2 ppm attribuables à des C primaires (méthyles de 5).

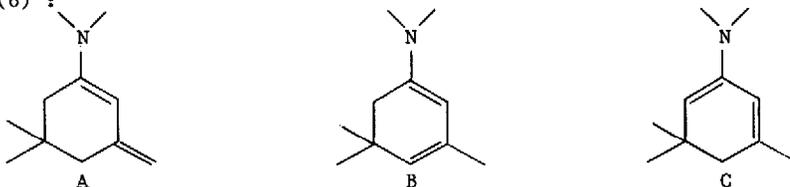
Mécanisme de formation

On peut distinguer trois étapes dont les deux premières (accès à 2 et à 4) évoluent selon un mécanisme énaminique connu (3).

Ces deux étapes ne nécessitent pas la présence de l'acide iodhydrique.

La formation de 5, enfin, comporte la condensation, en présence d'acide iodhydrique (ou générateur d'HI) de l'aminodiène de l'isophorone sur celui de l'oxyde de mésityle. En effet, si on chauffe le mélange de ces deux aminodiènes préparés séparément, la condensation n'a pas lieu, alors que l'addition d'acide iodhydrique au milieu provoque la formation de 5.

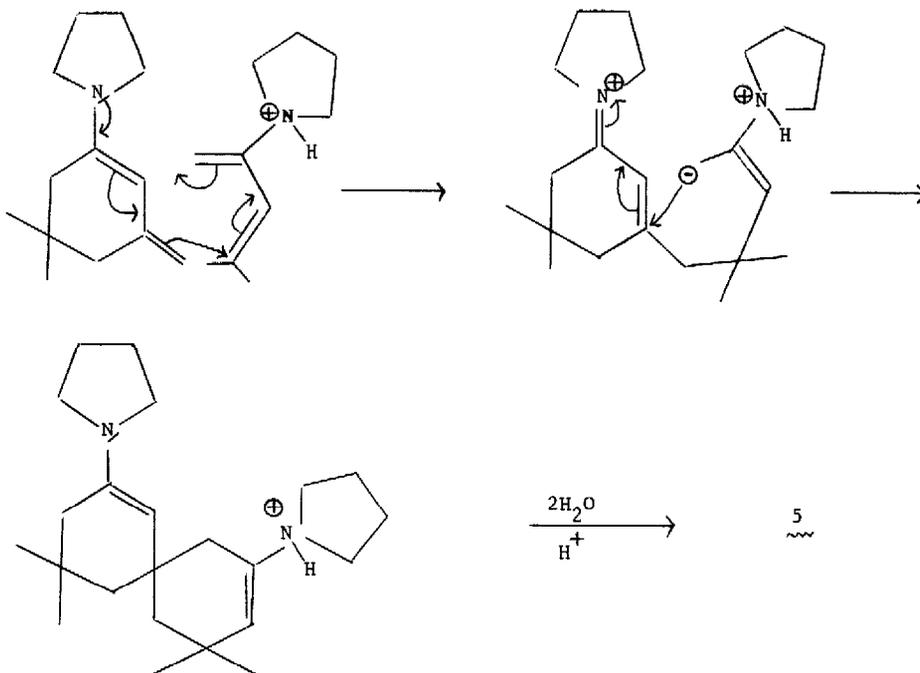
On sait que l'aminodiène de l'isophorone est en réalité un mélange de trois formes tautomères (6) :



Nous avons constaté par étude $^1\text{H RMN}_{\text{CDCl}_3}$ que, dans les conditions de la réaction, la forme majoritaire dans le milieu, est précisément la forme A, nécessaire à l'élaboration de 5 (65 % de A ; 35 % de B ; traces de C).

L'oxyde de mésityle est, lui aussi, dans le milieu à l'état d'aminodiène.

Par ailleurs, les énamines possèdent, qu'elles soient ou non conjuguées à une autre double liaison, un caractère diénophile. De plus, dans certaines conditions, les aminodiènes manifestent une réactivité diénique (3, 7). On peut donc envisager une cycloaddition du type:



La nécessité de la présence d'acide iodhydrique peut s'expliquer par le blocage transitoire du doublet de l'azote de l'aminodiène de l'oxyde de mésityle, renforçant ainsi son caractère de diène conjugué. L'acide iodhydrique peut d'ailleurs être remplacé par un autre acide : l'acide acétique permet aussi la formation de 5 avec, il est vrai, des rendements très inférieurs.

Une interprétation analogue a été proposée par LEONARD et MUSLINER (8) à propos d'une condensation du même type. De plus, l'hypothèse d'un blocage partiel transitoire de l'azote d'un des aminodiènes est en accord avec l'absence de condensation observée lorsqu'un acide (HI ou $AlCl_3$) est ajouté en quantité stoechiométrique.

- 1 - M. MIOCQUE, M. DUCHON d'ENGENIERES et O. LAFONT, Chim. Ther., 1972, 7, 287.
- 2 - M. DUCHON d'ENGENIERES (†), J.L. AVRIL, J. MALDONADO et M. MIOCQUE, Eur. J. Med. Chem. Chim. Thé., 1974, 9, 59.
- 3 - J. COOK, Enamines : synthesis, structure and reactions, Marcel DEKKER, New York, Londres, 1969.
- 4 - V. GRIGNARD, Traité de chimie organique, tome VII, MASSON, 1950, Paris, 853.
- 5 - Organic Reactions, volume 16, John Wiley and Sons, New York, Londres, Sydney, 1968, 7.
- 6 - H. MAZARGUIL et A. LATTES, Bull. Soc. Chim., 1971, P 112.
- 7 - G.A. BERCHTOLD, J. CIABATTONI et A.A. TUNICK, J. Org. Chem., 1965, 30, 3679.
- 8 - N.J. LEONARD et W.J. MUSLINER, J. Org. Chem., 1966, 31, 639.