

LA CYCLISATION BASIQUE DE N-ALLYLAMIDES DERIVES D'ACIDES
 α -ETHYLENIQUES : UN ACCES RAPIDE AUX ϵ -LACTAMES.

par M. Bortolussi, R. Bloch et J.M. Conia

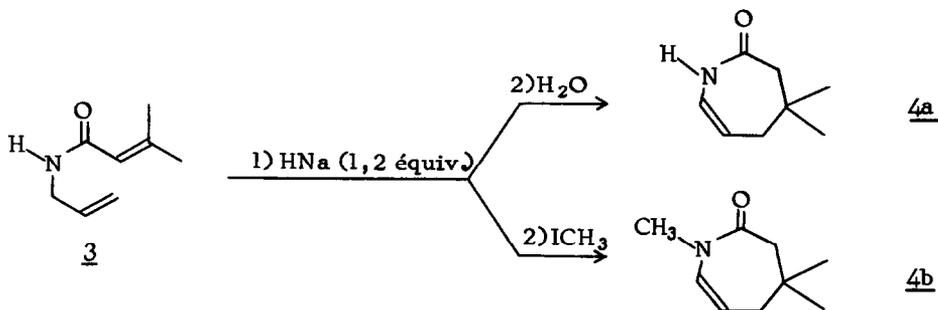
Laboratoire des Carbocycles[✉], Université de Paris-Sud, Bâtiment 420
 91405 ORSAY, France

(Received in France 5 April 1977; received in UK for publication 20 May 1977)

Il a été montré récemment que les N-allylamides 1 dérivés d'acides α -éthyléniques, totalement substitués ou non sur l'azote, se cyclisent thermiquement en alkényl γ -lactames 2 ; c'est une ène-réaction, mettant en jeu le transfert direct d'un hydrogène d'allyle, qui préside à une telle cyclisation (1) :

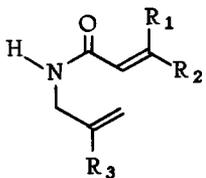
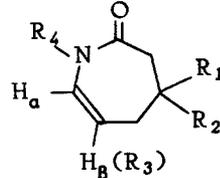
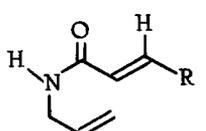
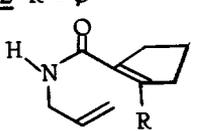
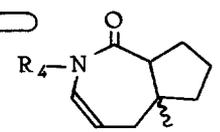


La présente communication expose un nouveau type de cyclisation d'amides du même type (R = H), s'effectuant cette fois en milieu basique et ouvrant une voie facile aux lactames à sept chaînons. Lorsqu'une solution du N-allylamide de l'acide β,β -diméthylacrylique 3 (O,01 mole) dans 30 ml de xylène est chauffée pendant 4 h au reflux du solvant avec un peu plus d'un équivalent d'hydrure de sodium (O,012 mole) puis, après refroidissement, est hydrolysée par 10 ml d'eau, on obtient l' ϵ -lactame 4a, aisément isolable par distillation, avec un rendement de 70%.



[✉] Equipe de Recherche Associée au CNRS.

Tableau. Cyclisation basique de N-allylamides dérivés d'acides α, β -éthyléniques.

Amide	Conditions opératoires [‡]	ϵ -lactame et Rdt ^{***}	Fusion ou ébullition	ν_{CO} cm^{-1}	δ_H oléfiniques $H_a(J)$; $H_\beta(J, J')$ cps (t.d. : triplet dédoublé)
					
<u>3</u> $R_1 = R_2 = CH_3$ $R_3 = H$	A	<u>4a</u> $R_1 = R_2 = CH_3$ 70% $R_3 = R_4 = H$	78-80°/ 10^{-2} mm	1670	m. 5,94; t.d. 5,18 (6, 5)
	B	<u>4b</u> $R_1 = R_2 = R_4 = CH_3$ 70% $R_3 = H$	88-90°/ $3 \cdot 10^{-2}$ mm	1660	d. 5,99 (8); t.d. 5,39 (8, 7)
<u>5</u> $R_1 = CH_3$ $R_2 = \emptyset$ $R_3 = H$	B	<u>6</u> $R_1 = R_4 = CH_3$ 80% $R_2 = \emptyset$ $R_3 = H$	liq.	1660	d. 6,02 (8); t.d. 5,48 (8, 7)
<u>7</u> $R_1 = R_2 = \emptyset$ $R_3 = H$	B	<u>8</u> $R_1 = R_2 = \emptyset$ 73% ^{***} $R_4 = CH_3$ $R_3 = H$	122°	1664	d. 6,05 (8); t.d. 5,70 (8, 6)
<u>9</u> $R_1 = R_2 = R_3 = CH_3$	A	<u>10a</u> $R_1 = R_2 = R_3 = CH_3$ 78% $R_4 = H$	82°	1670	s. 5,88
	B	<u>10b</u> $R_i = CH_3$ 72%	56-57°/ $2 \cdot 10^{-2}$ mm	1656	s. 5,85
					
<u>11</u> $R = CH_3$	A ou B	←			
<u>12</u> $R = \emptyset$	A ou B	←			
					
<u>13</u> $R = H$	A ou B	←			
<u>14</u> $R = CH_3$					
	A	<u>15a</u> $R_4 = H$ 65%	liq.	1660	massifs 4,35 à 4,95 et 5,37 à 6,23
	B	<u>15b</u> $R_4 = CH_3$ 70%	liq.	1660	massifs 4,59 à 4,98 et 5,34 à 6,12

[‡] Pour les conditions opératoires, voir (3).

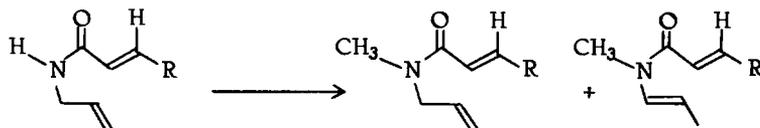
^{**} Rendements en produit distillé ou chromatographié sur silice; voir aussi (3) et (4).

^{***} Dont 22% en l'isomère propénylique trans de l'amide de départ N-méthylé.

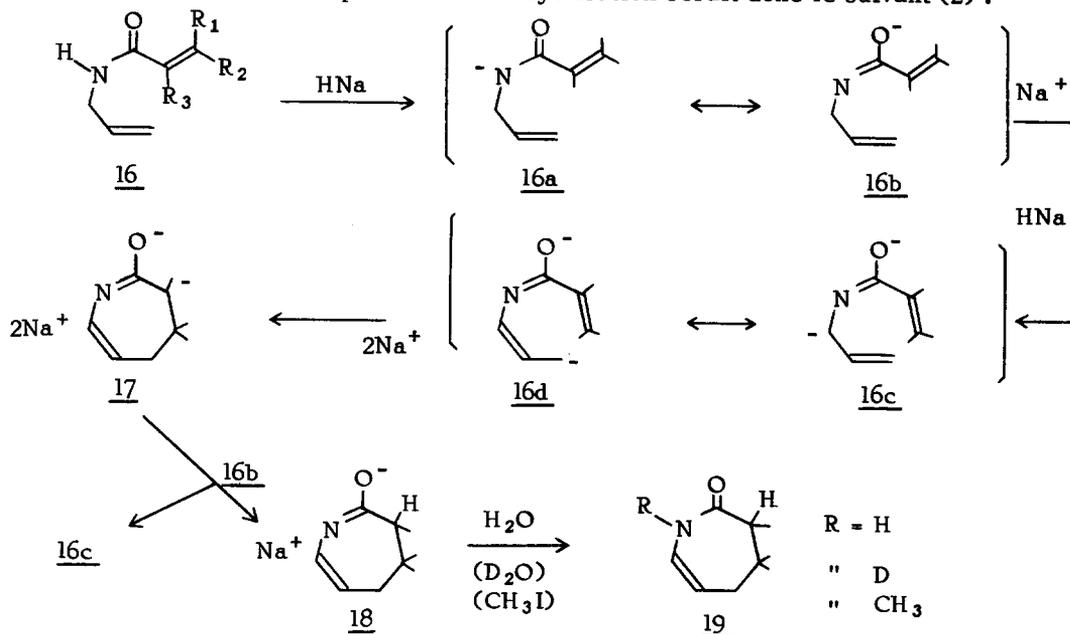
Si la solution refroidie n'est pas hydrolysée mais traitée par un excès d'iodure de méthyle (O, O2 mole), elle conduit alors, avec un rendement analogue, au lactame N-méthylé 4b. L'utilisation, dans ces deux expériences, d'un défaut de HNa (moins d'un équivalent) redonne l'amide original 3 dans le premier cas, l'amide original N-méthylé dans le deuxième.

Le tableau rassemble quelques exemples de cyclisation d'amides analogues à 3, préalablement préparés à partir des chlorures d'acides correspondants et d'allylamine ou de méthallylamine ; les ϵ -lactames formés ont été identifiés par leurs spectres (IR, RMN, SM). D'autres essais, à partir d'amides variés ont permis de préciser les conditions de la réaction :

- on a vu que l'utilisation d'un peu plus d'un équivalent d'hydrure de sodium est nécessaire à la cyclisation ; si moins d'un équivalent de base est utilisé et la méthylation subséquente par ICH₃ conduite normalement, seul le N-méthylamide non cyclisé est obtenu ;
- la cyclisation n'a lieu que si l'azote est porteur d'un hydrogène : les N-allyl N-méthylamides, par exemple, ne donnent lieu à aucune réaction dans les conditions décrites ;
- la double liaison du reste acide de l'amide, conjuguée au groupement carbonyle, semble devoir être disubstituée en β de C=O : à partir des amides 11, 12 et 13, qui sont les analogues respectivement de 3, 5 et 14 avec un H en β au lieu d'un méthyle, seul est obtenu après méthylation le mélange, en proportions variables, de l'amide original (N-méthylé) et de l'isomère formé par déplacement de la double liaison du reste amine de l'amide :



Un mécanisme probable de la cyclisation serait donc le suivant (2) :



L'arrachement du proton de N-H par la base conduit d'abord à l'ion mésomère 16a - 16b, ce que confirment la non cyclisation des amides totalement substitués sur l'azote et la seule méthylation sur l'azote alors observée lorsqu'un seul équivalent de base est utilisé. L'hydrure de sodium en léger excès peut alors arracher l'un des protons, devenus particulièrement mobiles, de 16b pour conduire au dianion 16c, éminemment stabilisé par conjugaison. La formation d'un tel dianion cadre bien avec le déplacement de la double liaison allylique observé lorsque la cyclisation n'a pas lieu (cas 11 et 13). Ce dianion, sous sa forme 16d, par "Michael" interne donne naissance au dianion cyclique 17 qui peut à son tour arracher un proton mobile d'autres anions 16b et relancer la séquence en donnant "l'énolate" 18 ; celui-ci, avec l'eau, conduit à l' ϵ -lactame 19, avec l'eau lourde à l' ϵ -lactame deutérié exclusivement sur l'azote et avec ICH_3 au N-méthyl ϵ -lactame. Le rôle d'acide joué par l'anion 16b et le rôle de base joué par le dianion 17 sont confirmés par le fait qu'un excès de base (10 à 20%) est suffisant pour mener à bien la cyclisation totale.

Nous continuons l'examen de cette cyclisation pour en préciser le mécanisme et élucider notamment l'importance, réelle mais mal comprise, des substituants de la double liaison du reste acide, le rôle de la nature de la base non moins obscur (pas de cyclisation observée avec LiH, KH et NaNH_2) et pour donner quelques applications de cette synthèse très simple des ϵ -lactames.

REFERENCES ET NOTES

- 1) M. Bortolussi, R. Bloch et J.M. Conia, Tetrahedron Letters, 4171 (1973) et Bull. Soc. chim. France, 2731 (1975).
- 2) Des mécanismes analogues ont été proposés pour la cyclisation d'hydrocarbures heptatriéniques en hydrocarbures cycloheptadiéniques : a) L. David et A. Kergomard, Tetrahedron, 26, 5045 (1970) et références citées ; b) E.A. Zuech, D.L. Crain et R.F. Kleinschmidt, J. org. Chem., 33, 771 (1968).
- 3) Opérations A : on chauffe l'amide original (O, O1 mole) pendant 14 h (sauf 3 pour lequel 4 h suffisent) en solution xylénique bouillante en présence d'HNa (O, O12 mole) ; après refroidissement on reprend à l'eau, décante et isole l' ϵ -lactame par chromatographie sur colonne de silice (4a est distillable).
Opérations B : après refroidissement de la solution xylénique on ajoute un excès d' ICH_3 (O, O3 mole) et on porte à reflux 1 h, filtre et isole l' ϵ -lactame par distillation du filtrat sous vide (lactames 4b, 10b) ou par chromatographie sur colonne de silice (lactames 6, 8, 15b).
- 4) Les analyses pondérales des produits nouveaux décrits dans cette communication sont en accord avec leur formule.