

REACTIVITE DIPOLAIRE-1,3 D'IMINES DERIVEES D' α -AMINO-ACIDES.

M. JOUCLA et J. HAMELIN*

Département de Physique Cristalline et Chimie Structurale,
 E.R.A. du C.N.R.S. n° 389, Université de Rennes, Campus de Beaulieu, 35042 Rennes Cedex

(Received in France 8 May 1978; received in UK for publication 15 June 1978)

Une récente publication de Grigg et Col. (1) relative à la cycloaddition dipolaire-1,3 d'esters dérivés d' α -amino acides nous incite à rapporter nos propres résultats dans ce domaine. Dans le cadre de nos travaux (2) sur la cycloaddition anionique ($3^- + 2$), nous avons étudié la réaction de l'imine 1 (3) avec les oléfines activées 2 par chauffage sous azote dans un solvant aprotique (benzène ou toluène). La réaction conduit quantitativement aux pyrrolidines selon le schéma 1.

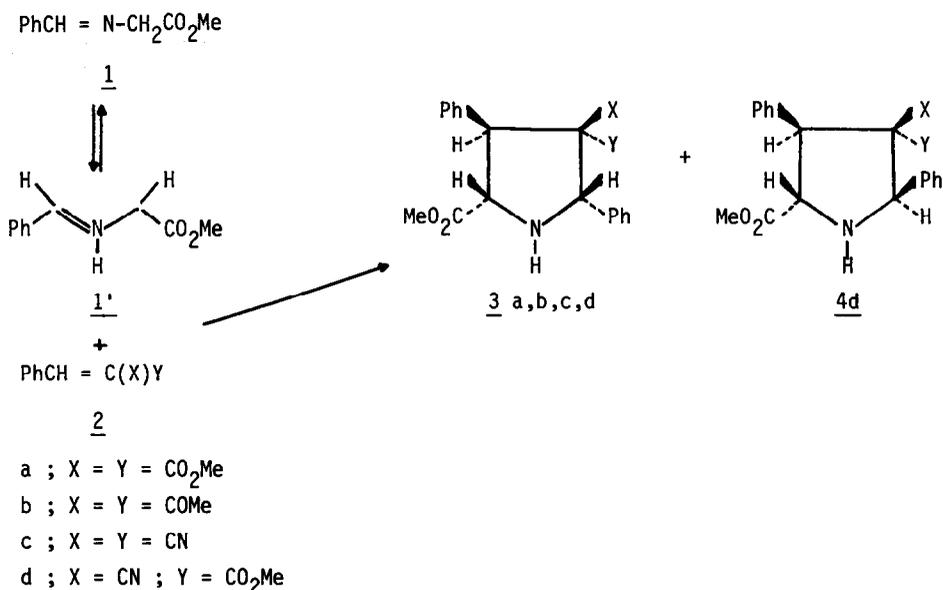


Schéma 1

L'attribution de configuration des pyrrolidines est basée sur les données de RMN H^1 (100 MHz, solvant $CDCl_3$, référence TMS, δ ppm) (tableau I).

Tableau I

	NH	H-2	ou	H-3	H-5	CO ₂ Me (3)	X	Y
<u>3a</u>	3,10	4,23		4,44	5,32	3,69	3,11	ou 3,08
<u>3b</u>	2,72	4,04		4,45	5,44	3,70	1,40	ou 1,29
<u>3c</u>	2,98	4,14		4,45	4,86	3,61	-	-
<u>3d</u>	3,00	4,25		4,82	5,10	3,62	-	3,20
<u>4d</u>	3,00	4,31		4,50	5,00	3,62 ou 3,55		3,62 ou 3,55

Par exemple 3a présente 2 singulets à champ fort pour les hydrogènes des méthyles d'esters, ceci implique que chaque CO₂Me soit en cis d'un phényle sur le carbone vicinal (4), ce qui est réalisé uniquement dans la géométrie 3a. Le même raisonnement est valable pour 3b si l'on considère les déplacements chimiques des méthyles des groupes cétones. Dans le cas particulier de l'oléfine 2d, nous obtenons un mélange de deux pyrrolidines épimères 3d (15 %) et 4d (85 %) après 24 heures à reflux du toluène. 4d ne présente pas de signaux à champ fort pour les méthyles d'esters, et si l'orientation de l'addition est identique à celle obtenue avec les oléfines 2a et 2b, seule la stéréochimie proposée est compatible pour 4d. 3d présente un singulet de méthyle d'ester à champ fort (3,22 ppm) en accord avec la géométrie proposée (l'addition de 2 X = CN, Y = CO₂C₂H₅ nous permet de contrôler que les protons du méthyle de l'ester issu de l'imine ne sont pas blindés). A priori, ce résultat est contraire à l'existence d'une seule géométrie 1' pour l'ylure d'azométhine au moment de la réaction. Cependant, nous avons pu montrer en suivant la réaction dans un tube de RMN scellé (C₆D₆) qu'en réalité 3d est l'adduit primaire qui s'isomérisse dans les conditions de la réaction en 4d thermodynamiquement plus stable, ce qui ne serait pas le cas pour 3a, 3b et 3c. L'ylure d'azométhine en équilibre avec l'imine a donc la géométrie 1' ce qui est en accord avec les conclusions de Grigg (1) relatives à des imines α -disubstituées.

La stéréospécificité de l'addition par rapport à l'oléfine constitue un critère en faveur de la cycloaddition. Pour préciser ce point, nous avons réalisé l'addition de 1 aux fumarate et maléate de méthyle. L'addition est complète après 24 heures à reflux du toluène (schéma 2).

Avec le fumarate de méthyle, on obtient 5 et 5' qui sont séparés par chromatographie sur colonne et identifiés par RMN et analyse élémentaire (5' F = 97°C). Avec le maléate de méthyle, le spectre de RMN du mélange réactionnel brut, révèle l'existence de deux produits majoritaires dont les caractéristiques sont compatibles avec les structures 6 et 6', mais ces deux composés n'ont pu être séparés jusqu'à présent. Cependant, le

spectre de masse montre que l'on obtient uniquement des pyrrolidines ($m/e = 321 (M^+)$; $m/e = 262 (M-CO_2Me)$; $m/e = 177 (M\text{-maléate, retrocycloaddition})$. De plus le spectre RMN montre qu'il n'y a pas de contamination par 5 ou 5', ce qui implique une addition stéréospécifique.

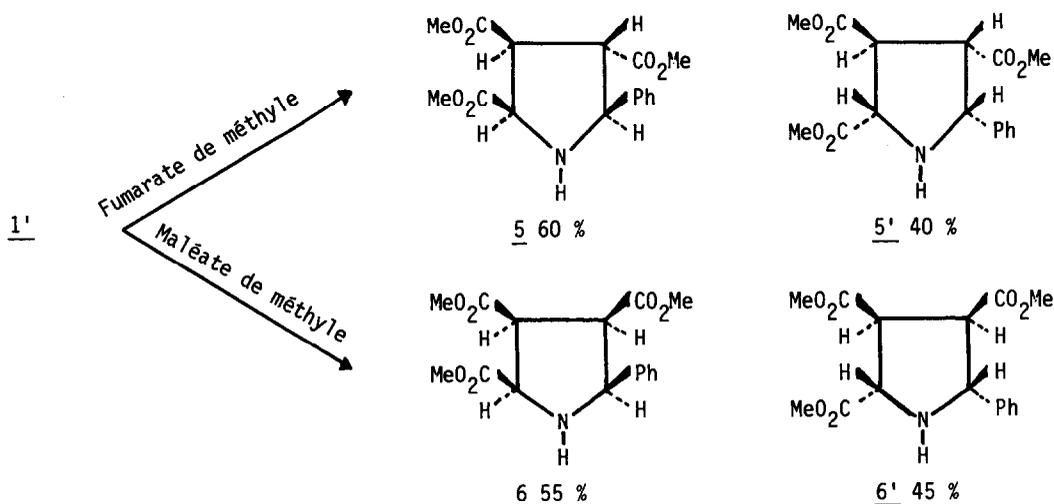
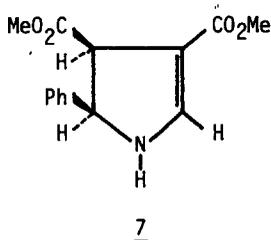


Schéma 2

Nous avons également réalisé la synthèse de l'imine α -diactivée $PhCH = N-CH(CO_2Me)_2$ qui s'additionne d'une manière stéréospécifique aux maléate et fumarate de méthyle à température ambiante dans le benzène.

Enfin l'addition de l'imine $PhCH = N-CH_2CN$ aux fumarate et maléate de méthyle conduit également à des pyrrolidines, mais dans les deux cas, le produit majoritaire est la pyrroline-2 7 résultant de l'élimination de $H-CN$, 7 est identifié par RMN et analyse élémentaire $F = 130^\circ C$.



Ces résultats montrent que les imines dérivées d' α -aminoacides sont en équilibre avec une forme ylure d'azométhine qui s'additionne d'une manière stéréospécifique aux oléfines. Cet équilibre est à rapprocher de la tautomérie oxime-nitronne (5, 6) d'une part et hydrazone-ylure d'azométhine imine d'autre part (7).

Références

- (1) R. GRIGG, J. KEMP, G. SHELDRIK et J. TROTTER, J.C.S. Chem. Comm., 1978, 109.
- (2) S. SINBANDHIT, Thèse de 3e Cycle, Rennes, 1977 et S. SINBANDHIT et J. HAMELIN, J.C.S. Chem. Comm., 1977, 768.
- (3) G. STORK, A.Y.W. LEONG et A.M. TOUZIN, J. Org. Chem., 1976, 41, 3491.
- (4) M. JOUCLA, D. GREE et J. HAMELIN, Tetrahedron, 1973, 29, 2315 et références citées.
- (5) A. LABLACHE-COMBIER, M-L. VILLAUME et R. JACQUESY, Tetrahedron Letters, 1967, 4959.
- (6) M. OCHIAI, M. OBAYASHI et K. MORITA, Tetrahedron, 1967, 23, 2641.
- (7) G. LE FEVRE et J. HAMELIN, Colloque de Chimie Hétérocyclique, Montpellier, 1976.