

ANIONS LITHIENS DERIVES D'AZA-2 ALLYLPHOSPHONATES.
SYNTHESE REGIO ET STEREOSPECIFIQUE DE NOUVELLES Δ 1-PYRROLINES.

André Dehnel et Gilbert Lavielle
Laboratoire de Synthèse Organique,
UER de Sciences Fondamentales et Appliquées, 45046, Orléans
Centre de Recherches Sauba, 260 Rue de Rosny
93104 Montreuil

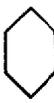
Abstract : Novel Δ ¹-pyrrolins are obtained by the 1,3-cycloaddition of lithio-anions derived from 2-aza-allylphosphonates on activated double bonds; phosphite is then eliminated.

La synthèse d'imines hétérocycliques¹ présentant la fonction imine dans une position déterminée est parfois délicate. C'est ainsi que les alkyl-5 Δ 1-pyrrolines ont été obtenues pour la première fois, très récemment, par une méthode d'élimination sélective.² La condensation des ylures de nitriles³ sur les doubles liaisons serait un excellent mode d'obtention régio-spécifique des Δ 1-pyrrolines, mais ces ylures n'ont été préparés que dans quelques cas particuliers.⁴

Nous proposons, pour accéder aux Δ 1-pyrrolines, un schéma qui formellement équivaut au précédent, utilisant les ylures de nitriles : cycloaddition-1,3 d'un anion aza-2 allylphosphonate 1^{5,6} sur une double liaison activée 2, suivie de l'élimination du phosphite métallique de l'intermédiaire chargé (Schéma). L'ensemble est réalisé en une seule opération et la réaction est regio et stéréospécifique.

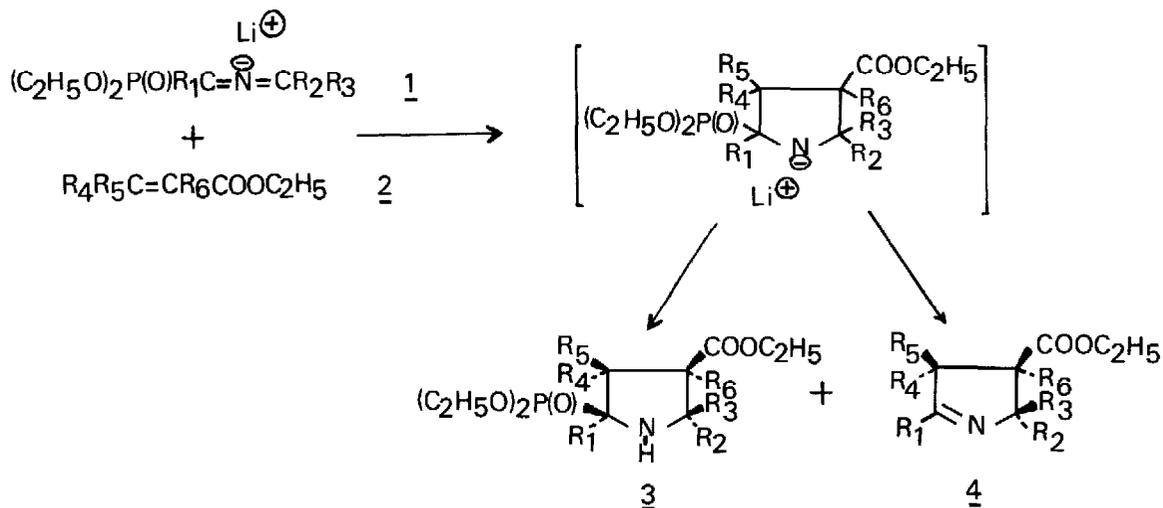
Les anions 1 sont préparés par addition des phosphonates correspondants à une solution de base (n-butyllithium (C₄H₉Li) ou diisopropylamide de lithium (LDA), 1 équivalent) dans le THF à -78°C.⁶ Un équivalent d'ester $\alpha\beta$ -insaturé 2 est ensuite ajouté au milieu à cette température. L'avancement de la réaction est suivi par RMN du proton et l'hydrolyse est effectuée à la température adéquate (Tableau). Les produits 3 et 4 sont séparés par chromatographie (SiO₂; cyclohexane-acétone) ou cristallisés directement sous forme de picrate (éthanol). Les bases sont recristallisées dans l'éther isopropylique.

Tableau

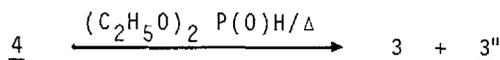
R ₁		R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Conditions de réaction (a)	Rdt %	F°C (picrate)	Rdt %	F°C (picrate)	δ (b) (R ₁)
								3 ⁷			4 ⁷	
<u>a</u>	H	H	C ₆ H ₅	H	H	H	LDA/0	45	123			
<u>b</u>	H	H	C ₆ H ₅	CH ₃	H	H	LDA/-78	58	72(c)			
<u>c</u>	H	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	H	H	C ₄ H ₉ Li (d)/0	18	98	78	152	7,3 s
<u>d</u>	H	CH ₃	C ₆ H ₅	H	H	CH ₃	C ₄ H ₉ Li/0	~15(e)		26	160	7,5 s
<u>e</u>	H	H	C ₆ H ₅		H	H	C ₄ H ₉ Li/-40	13	83(c)	56	152	7,2 s
<u>f</u>	H		C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	H	C ₄ H ₉ Li/0			51(g)	115(c)	2,05 s
<u>g</u>	CH ₃	H	C ₆ H ₅		H	H	C ₄ H ₉ Li (g)/4h à 20				118(c)	1,95 s
<u>h</u>	H		H	H		H	C ₄ H ₉ Li/-78	15	102(c)	49	152	7,2 s
<u>i</u>	H		H		H	H	C ₄ H ₉ Li/-30	~10(h)		45	165	7,1 s

(a) Base utilisée/Temp. d'hydrolyse °C. (b) ¹H RMN: en ppm par rapport au TMS (solvant CCl₄).
(c) F de la base cristalline. (d) L'utilisation du LDA inverse les proportions de 3 et 4.
(e) Produit isolé pur, ne donnant pas de picrate. (f) J=2,7Hz; couplage allylique⁸.
(g) Excès de C₄H₉Li (~20%): présence de deux isomères 50-50. (h) produit non isolé; évalué en RMN.

Schéma

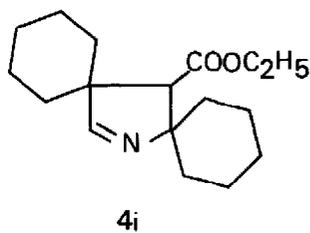
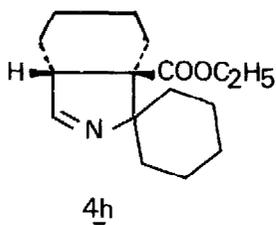


Les groupements encombrants de 3 : phosphonate, ester carboxylique et phényle semblent être en position *cis*.¹⁰ Il est donc probable que les anions 1 présentent les deux substituants phosphonate et phényle en *cis* lors de la cycloaddition, cette dernière étant stéréospécifique.¹¹ La structure de 4 a été corrélée à celle de 3 après addition de phosphite sur la liaison imine.¹³



Le mélange obtenu contient généralement 3 et son épimère au niveau du carbone portant le phosphonate 3''.¹⁰

La méthode décrite donne naissance à de nouvelles Δ^1 -pyrrolines et, quand on utilise des substituants cyclohexanes à d'intéressants dérivés spiranniques (4h, 4i). Des travaux sont en cours pour en exploiter l'efficacité et la spécificité.



Références et Notes

1. Pour une revue documentée sur le sujet voir : O. Cervinka dans "Enamines", Editeur A.G. Cook, Marcel Dekker, New-York, Chap. 7, 1969.
 2. R.A. Bartsch, G.J. Bracken et I. Yilmaz, Tetrahedron Lett., 2109 (1979).
 3. R. Huisgen, Angew. Chem. Internat. Edn., 2, 565 (1963).
 4. a) R. Huisgen, R. Sustmann et K. Bunge, Chem. Ber., 105, 1324 (1972).
b) A. Padwa, A. Ku, A. Mazzu et S.I. Wetmore Jr., J. Am. Chem. Soc., 98, 1048 (1976).
 5. a) Pour une revue sur les cycloadditions-1,3 anioniques voir : Th. Kauffmann, Angew. Chem. Internat. Edn., 13, 627 (1974).
b) R. Grigg, J. Kemp, G. Sheldrick et J. Trotter, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 109 (1978).
 6. Pour la préparation et l'utilisation des aza-2 allylphosphonates voir : R.W. Ratcliffe et B.G. Christensen, Tetrahedron Lett., 4645 (1973).
A. Dehnel, J.P. Finet et G. Lavielle, Synthesis, 474 (1977).
A. Dehnel et G. Lavielle, Bull. Soc. Chim. Fr., II 95 (1978).
S.F. Martin et G.W. Phillips, J. Org. Chem., 43, 3792 (1978).
 7. Pour tous les composés décrits, les données spectrales et analytiques sont en plein accord avec les structures.
 8. Th. Batherham, Austr. J. Chem., 22, 725 (1969).
 9. Les conditions opératoires utilisées peuvent avoir provoqué une isomérisation partielle, ce qui explique la présence des deux isomères. D'autre part, tous les composés 3 et 4 (R₆=H) se transforment en isomères trans 3' et 4' (ester et phényle en trans) par action du couple éthylate-éthanol.¹⁰
 10. Pour tous les composés 3, l'éthyle de l'ester est blindé par le phényle : $0,7 < \delta(\text{CH}_3) < 0,85$. Pour les isomères trans 3' correspondants $1,1 < \delta(\text{CH}_3) < 1,15$. La position du groupe phosphonate dans 3, 3' et 3'' est déduite de l'étude des effets de blindage du méthyle en C₂ (composés a, b, c) sur les protons voisins. L'étude détaillée en RMN du ²¹H et du ¹³C sera publiée ultérieurement avec G.J. Martin et C. Rabiller.
 11. Cependant, la réaction ne semble pas concertée; 1 se condense sur les doubles liaisons activées et la formation d'un adduit de type Michaël est favorisée dans ce cas :

$$(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P/O} - \text{CH} \begin{array}{l} \diagup \ominus \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{Li}^{\oplus} \\ \text{N} = \text{CHC}_6\text{H}_5 \end{array}$$
- La spécificité serait due à un effet de coordination du Li[⊕] qui bloquerait les rotations autour des différentes liaisons.^{5a} Nous avons isolé un tel intermédiaire en opérant la condensation dans l'éthanol avec des quantités catalytiques de sodium.¹²
12. G. Stork, A.Y.W. Leong et A.M. Touzin, J. Org. Chem., 41, 3491 (1976).
 13. a) R. Tyka, Tetrahedron Lett., 677 (1970).
b) E.W. Petrillo Jr et E.R. Spitzmiller, Tetrahedron Lett., 4929 (1979).

(Received in France 23 December 1979)