

ADDITION DES YLURES DE CARBONYLE DERIVES DE GEM-DICYANOÉPOXYDES SUR LES BENZYLIDÈNE ANILINES SUBSTITUÉES

A. ROBERT, J. J. POMMERET, E. MARCHAND et A. FOUCAUD

Groupe de recherches de physicochimie structurale, Université de Rennes, B.P. 25 A, Rennes, France.

(Received in France 5 July 1972; Received in the UK for publication 29 September 1972)

Résumé— La réaction des benzylidène-anilines substituées avec les dicyano-1,1 ou cyano-1 éthoxy-carbonyl-1 époxydes conduit aux oxazolidines, dont la structure est établie par RMN. La formation des oxazolidines résulte d'une addition régiospécifique des ylures provenant des époxydes, sur les imines. L'influence des substituants de l'ylure d'une part et des substituants de l'imine d'autre part sur la réaction peut être interprétée par les interactions entre les orbitales frontières.

Abstract— The reaction of substituted benzylidene anilines with 1,1-dicyano or 1-cyano 1-ethoxy-carbonyl epoxides gives oxazolidines, the structures of which is established by NMR spectroscopy. The formation of oxazolidines proceeds *via* regiospecific addition of epoxide derived ylid to imine. The influence of ylid substituents and imine substituents on the reaction may be interpreted by interactions of the frontier orbitals.

L'addition de réactifs nucléophiles aux époxydes se traduit, en général, par une rupture carbone-oxygène du cycle.¹ Ainsi, les bases de Schiff réagissent sur les époxydes, en présence d'acide de Lewis, pour donner des oxazolidines.^{2,3,4} Toutefois, Linn et Ciganek⁵ ont montré qu'en l'absence d'acide, l'oxyde de tétracyanoéthylène réagit sur la benzylidène aniline en donnant une oxazolidine qui résulte d'une rupture carbone-carbone du cycle. Ces auteurs proposent une attaque nucléophile de l'imine sur le carbone de l'époxyde.

Dans le cadre d'une étude concernant les réactions de cycloaddition dipolaires-1,3 à partir d'ylures de carbonyle,^{6,7,8,9} il nous a paru intéressant d'examiner la réaction des époxydes 1 ou 2 avec les benzylidène-anilines substituées 3, afin de préciser le mode d'ouverture de l'époxyde et le mécanisme de l'addition.

Le chauffage de quantités équimoléculaires

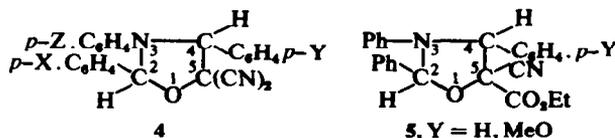
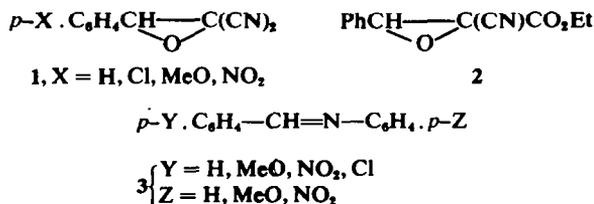
d'époxyde 1 ou 2 et d'imine 3 conduit aux oxazolidines 4 ou 5 avec des rendements de l'ordre de 60%. L'oxazolidine 4 est préparée sous une seule forme stéréoisomère, tandis que deux diastéréoisomères sont obtenus dans le cas de l'oxazolidine 5. Ces diastéréoisomères 5 ne sont pas épimérisés dans les conditions de leur synthèse.

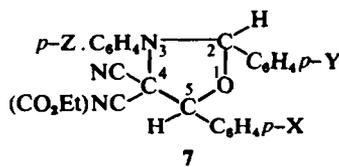
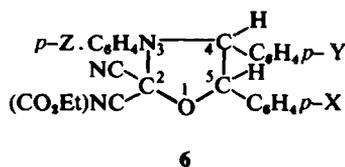
Structure des oxazolidines

L'enchaînement des hétérocycles 4 ou 5 se déduit des spectres de RMN qui excluent les deux autres enchaînements possibles 6 ou 7 (Tableaux 1 et 2).

La formule 6 ne convient pas, puisque les protons portés par les carbones de l'hétérocycle ne sont pas couplés.

Pour éliminer la structure 7, nous avons montré que le proton H₂ provient de l'époxyde de départ (4 ou 5), et non de la benzylidène aniline (7).





En effet, le proton H_2 , fixé sur un carbone entre deux hétéroatomes (4 ou 5), résonne en RMN à un champ plus faible que celui fixé sur un carbone en α d'un seul hétéroatome (une différence de blindage du même ordre s'observe sur des oxazolidines de structure voisine¹⁰). Nous constatons que la benzylidène aniline deutériée conduit à une oxazolidine 8 où le signal correspondant au proton le plus blindé a disparu, tandis que subsiste un singulet à 5.95 ppm. Au contraire, le singulet à champ fort à 5.06 ppm subsiste dans le cas de l'oxazolidine 9.

Nous avons montré que les oxazolidines préparées ont un enchaînement correctement représenté par les formules 4 ou 5. Toutefois, les données actuelles ne nous permettent pas de préciser les configurations relatives des carbones 2 et 4 dans ces composés. En ce qui concerne les oxazolidines esters 5, on observe une différence im-

portante de déplacement chimique entre les protons des groupes esters dans les deux isomères (Tableau 1). Le blindage des protons d'un groupe ester par un groupe phényle en cis est bien établi dans le cas de composés cycliques plans;¹¹ cet effet a également été utilisé pour attribuer la structure de pyrrolidines¹² ou d'oxazolidines.¹³ La différence de blindage observée pour les protons du groupe ester dans les isomères 5 permet de préciser la configuration relative des carbones 4 et 5 des oxazolidines 5. L'isomère pour lequel les protons du groupe ester sont les plus blindés possède un groupe phényle porté par le carbone 4, en cis du groupe ester; dans l'autre isomère ces groupements sont en trans.

Mécanisme de la formation des oxazolidines

Puisque les oxazolidines préparées ont la structure 4 ou 5, leur formation ne peut procéder que par

Tableau 1. Spectres de RMN des oxazolidines 5

Y	F (°C)	$\delta(H_2)$	$\delta(H_4)$	$\delta(O\text{C}\underline{H}_2\text{C}\underline{H}_3)$	$\delta(O\text{C}\underline{H}_2\text{C}\underline{H}_2)$	$\delta(\underline{C}\underline{H}_2\text{O})$
H	135-136	6.25 (s)	5.34 (s)	3.80 (m)	0.90 (t)	—
H	*	6.12 (s)	5.24 (s)	4.26 (q)	1.21 (t)	—
CH ₃ O	127-128	6.10 (s)	5.20 (s)	4.34 (q)	1.32 (t)	3.75 (s)
CH ₃ O	*	6.23 (s)	5.30 (s)	3.85 (q)	0.90 (t)	3.75 (s)

*Oxazolidines incomplètement purifiées.

Tableau 2. Spectres de RMN des oxazolidines 4

X	Y	Z	F (°C)	$\delta(H_2)$	$\delta(H_4)$	$\delta(\underline{C}\underline{H}_2\text{O})$
H	H	H	110	5.99	5.33	—
Cl	H	H	149	5.98	5.33	—
Cl	MeO	H	152	5.95	5.23	—
Cl	NO ₂	H	201	6.00	5.46	—
MeO	H	H	113	5.94	5.28	3.78
NO ₂	H	H	165	6.13	5.39	—
Cl	NO ₂	MeO	155	5.38	5.71	3.63
Cl	MeO	MeO	150	5.65	5.17	{3.63 3.75
Cl	H	MeO	105-7	5.67	5.24	3.57
Cl	MeO	NO ₂	154	5.71	5.40	3.66
H	H	Cl	^a	5.95	5.29	—
MeO	Cl	MeO	168	5.46	5.16	{3.63 3.79
NO ₂	H	MeO	185	5.83	5.30	3.63
NO ₂	Cl	H	185	6.07	5.35	—
NO ₂	H	NO ₂	248	6.15 ^b	5.47 ^b	—
NO ₂	Cl	MeO	180	5.82	5.28	3.68

^aL'oxazolidine 4 correspondante n'a pas été purifiée (expérimentale).

^bSolvant (CD₃)₂CO.

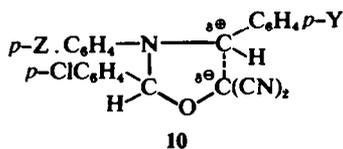
Tableau 3. Composition des mélanges obtenus après 5 h d'ébullition dans le toluène des époxydes 1 et de la benzylidène aniline

Epoxyde 1 X	Oxazolidine 4 formée %	Époxyde 1 restant %
OMe	100	0
H	62	38
Cl	60	40
NO ₂	10	90

concentration et de température, il n'y a pas d'influence notable de la polarité du solvant sur la réactivité. Le rapport oxazolidine formée/époxyde restant, est sensiblement le même après 5 h à 110° dans le toluène ou dans le nitrobenzène.

Nous avons étudié, dans le cas de l'époxyde (1, X = Cl), l'influence de la nature des substituants Y et Z de la base de Schiff sur sa réactivité. (Tableau 4).

Si la réaction est une réaction concertée,¹⁶ il est vraisemblable que les nouvelles liaisons ne se développent pas de façon synchrone¹⁸ et l'état de transition peut ressembler à 10.



On constate en effet que la réaction est plus rapide lorsque les substituants Y ou Z sont de nature à stabiliser la charge partielle δ^+ sur 10. Toutefois, les résultats du Tableau 4 s'expliquent au moins aussi bien en considérant l'énergie d'interaction entre les orbitales frontières du dipôle et du dipolarophile, à condition d'admettre la disposition relative des orbitales frontières indiquée dans le Schéma 2.

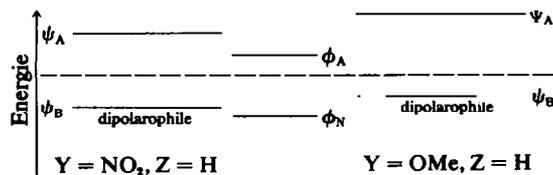
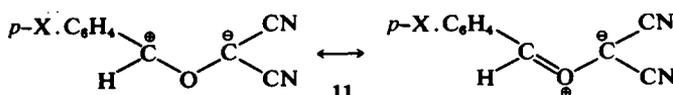


SCHÉMA 3



ϕ_N et ψ_B sont, respectivement, la plus haute orbitale occupée du dipôle et celle du dipolarophile. ϕ_A et ψ_A les plus basses orbitales vacantes, respectivement pour le dipôle et le dipolarophile.

Action des substituants sur le dipolarophile. Un groupe électrodonneur, fixé sur le dipolarophile, élève l'énergie de ψ_B (et de ψ_A); inversement, un électroattracteur abaisse l'énergie de ψ_B (et ψ_A). Il en résulte que, si $\phi_N - \psi_A > \psi_B - \phi_A$ (Schéma 2) un groupe électrodonneur, Y = OMe par exemple, fixé sur le dipolarophile diminue $\psi_B - \phi_A$ et stabilise l'état de transition de la réaction; inversement, un groupe électro attracteur fixé sur le dipolarophile abaisse ψ_B (et ψ_A). Le terme $\psi_B - \phi_A$ (qui est le terme déterminant, parce que plus faible que $\phi_N - \psi_A$) est augmenté¹⁹ et l'état de transition est déstabilisé.

Ainsi, les résultats du Tableau 4 s'expliquent bien: le composé 3 le plus réactif est celui pour lequel Y = Z = OMe; la présence simultanée de groupes Y et Z donneurs (OMe) et attracteurs (NO₂) conduit à une base de Schiff peu réactive.

Action des substituants sur le dipôle. L'époxyde 1, X = NO₂ ne donne pas de cycloaddition avec les dipolarophiles [acétylène dicarboxylate de méthyle, fumarate et maléate de méthyle,^{6,7} ou benzaldéhydes substitués^{8,9}] sauf avec les imines. Or, nous avons montré que l'addition des aldéhydes aux ylures de carbonyle obtenus à partir des époxydes 1 peut s'interpréter en admettant une séparation telle que $\phi_N - \psi_A < \psi_B - \phi_A$ (inverse du Schéma 2).⁹ Dans ce cas on comprend que l'ylure (11, X = NO₂) soit moins réactif que celui qui est formé à partir de l'époxyde (1, X = OMe). D'autre part, le substituant X = NO₂, qui déstabilise l'ylure 11, rend la formation de ce dernier plus difficile que le

Tableau 4. Pourcentage relatif d'oxazolidine formée et d'époxyde restant après 5 h d'ébullition dans le toluène de l'époxyde 1, X = Cl et de l'imine 3

Imine 3		Oxazolidine formée %	Époxyde restant %
Y	Z		
OMe	OMe	73	27
H	OMe	64	36
OMe	H	63	37
H	H	60	40
OMe	NO ₂	34	66
NO ₂	OMe	44	56
NO ₂	H	40	60

substituant X = OMe. On explique ainsi pourquoi la cycloaddition n'est pas observée avec 1, X = NO₂.

Par contre, dans le cas des imines, la disposition du Schéma 2, montre que la présence d'un groupe attracteur (X = NO₂) sur l'ylure 11 stabilise l'état de transition de la cycloaddition. Le groupe NO₂ présente donc ici deux effets contradictoires (Schéma 3): il défavorise la formation de l'ylure, mais il rend cet ylure plus réactif vis à vis des imines. On peut donc expliquer que la cycloaddition devienne possible.

La disposition relative des orbitales frontières représentée par le Schéma 2 permet donc de rationaliser l'ensemble des effets de substituants que nous avons observés. L'addition des benzylidène-anilines 3 aux ylures de carbonyle 11 serait alors le premier exemple de cycloaddition dipolaire-1,3 pour laquelle $\phi_N - \psi_A > \psi_B - \phi_A$.¹⁹

Alors que la plupart des dipôles-1,3 réagissent mal avec les imines,¹⁸ il est intéressant de noter que, vis à vis des ylures de carbonyle dérivant des époxydes 1, les imines 3 sont de bien meilleurs dipolarophiles que l'acétylène dicarboxylate de méthyle ou le maléate et le fumarate de méthyle.⁷ On constate, en outre, un seul sens d'addition qui respecte la polarité des réactifs.

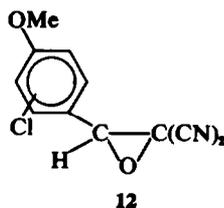
PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont déterminés au banc Kofler ou sur une platine chauffante équipée d'un microscope. Les spectres IR sont enregistrés avec un spectrophotomètre Perkin-Elmer n° 225. Les spectres RMN sont enregistrés à 100 MHz à l'aide des appareils Jeolco 4 H 100 ou M.H. 100. Le TMS est la référence interne et CDCl₃ le solvant (sauf indication contraire).

Epoxydes 1 et 2. Nous avons déjà décrit la synthèse des époxydes 2 et 2a.^{11,20} Les époxydes 1⁷ sont aisément obtenus par le procédé suivant: 2 g du composé éthylénique $p\text{-X.C}_6\text{H}_4=\text{C}(\text{CN})_2$ sont dissous dans 50 ml

MeCN; 2 ml de H₂SO₄ 2 N sont ajoutés, puis en 10 mn, 30 ml d'hypochlorite de sodium 2.25 N. Au cours de cette addition, le pH est maintenu aux environs de 7 par H₂SO₄ 2 N. Le milieu réactionnel est étendu d'eau et l'époxyde 1 qui précipite est en général suffisamment pur pour les réactions ultérieures. Les époxydes 1, X = H ou X = OMe sont recristallisés dans un mélange éther-éther de pétrole.

Lorsque X = OMe, l'époxydation s'accompagne d'une chloration du noyau aromatique si la réaction est menée à un pH < 7.0. On peut alors isoler l'époxyde 12. F = 134-5° (EtOH); $\nu_{\text{C=N}}$, 2253 cm⁻¹ (CCl₄). RMN (CDCl₃) δ H 4.67 ppm δ MeO 3.93 ppm. (Calc. C₁₁H₇N₂O₃Cl C, 56.26; H, 2.98; N, 11.93. Tr. C, 56.10; H, 3.20; N, 12.03%.)



12

Benzylidènes anilines 3. Les benzylidènes anilines 3 sont préparées en faisant réagir des quantités équimoléculaires de benzaldéhyde et d'aniline substituées, à l'ébullition du benzène durant 2 h. L'eau formée au cours de la réaction est éliminée par un séparateur de Dean et Stark. Les composés 3 sont recristallisés dans de EtOH.

La benzylidène aniline deutériée PhCD=N—Ph est obtenue par condensation de l'aniline avec de l'aldéhyde benzoinique deutérié.²¹ $\nu_{\text{C-D}}$ = 2166 cm⁻¹; F = 52° (EtOH), Rdt % = 75.

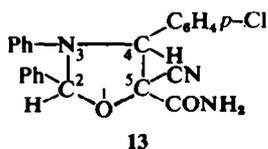
Oxazolidines 4. 10⁻² mole d'époxyde 1 et 10⁻² mole de benzylidène aniline 3 sont chauffés à reflux 48 h dans 30 ml de toluène, sous atmosphère d'azote. L'huile obtenue après évaporation du solvant est reprise par de l'éther. L'addition d'éther de pétrole permet de séparer un goudron. L'évaporation du solvant à température ambiante, conduit à une masse plus ou moins bien cristallisée, qui,

Table 5. Analyses et spectres IR des oxazolidines 4

X	Y	Z	F (°C)	Rdt %	C%		H%		N%		O%		IR (CCl ₄) (cm ⁻¹) $\nu_{\text{C=N}}$ (f)
					Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	
H	H	H	110	65	78.64	78.33	4.84	4.87	11.96	11.83	4.55	4.86	2246
Cl	H	H	149	57	71.59	71.38	4.15	4.30	10.89	10.65	4.15	4.39	2248
Cl	OMe	H	152	68	69.31	69.49	4.33	4.55	10.11	10.12	7.70	7.80	2242
Cl	NO ₂	H	201	68	64.11	64.26	3.48	3.53	13.01	13.08	11.15	11.36	2244
NO ₂	H	H	165	71	69.70	69.71	4.04	3.93	14.14	14.08	12.12	12.19	2242
OMe	H	H	113	32	75.59	75.25	4.98	4.94	11.00	11.06	—	—	2245
Cl	NO ₂	OMe	155	27	62.47	62.56	3.68	3.70	12.14	12.22	—	—	2247
Cl	OMe	OMe	150	38	67.26	67.15	4.48	4.53	9.41	9.67	—	—	2247
Cl	H	OMe	105-7	27	69.23	69.24	4.32	4.42	10.09	10.03	—	—	2247
Cl	OMe	NO ₂	154	10	62.47	62.31	3.68	3.76	12.14	11.87	—	—	2247
NO ₂	H	OCH ₃	185	29	67.60	67.60	4.22	4.32	13.14	13.11	—	—	2247
NO ₂	H	NO ₂	248	*	62.58	62.60	3.40	3.42	15.87	15.51	—	—	2247
NO ₂	Cl	H	185	75	64.03	63.94	3.48	3.65	12.99	12.94	—	—	2247
NO ₂	Cl	CH ₃ O	180	59	62.47	62.27	3.68	3.70	12.14	12.76	—	—	2247
OMe	Cl	CH ₃ O	168	—	67.26	66.91	4.46	4.57	9.41	9.46	—	—	2247

*Après 72 h d'ébullition dans du toluène, il reste 60% d'époxyde de départ (recristallisé dans le CHCl₃ et l'éther de pétrole).

d'après le spectre de RMN est de l'oxazolidine 4 pratiquement pure. On note cependant la présence d'un singulet de faible intensité vers 5.5 ppm qui pourrait correspondre à une oxazolidine provenant d'une décyanuration de 4. Les oxazolidines 4 sont recristallisées dans un mélange éther-éther de pétrole, ou dans de EtOH. Le rendement de la recristallisation est souvent faible lorsque Z est différent de H (Tableau 5). L'oxazolidine 4 pour laquelle X = H, Y = Cl, Z = H, est obtenue sous forme d'huile, nous avons tenté de la purifier par chromatographie couche épaisse, sur gel de silice. Dans ces conditions, l'un des groupes nitriles est hydrolysé en amide et c'est le composé 13 qui est obtenu. Nous avons déjà observé une hydrolyse d'un groupe nitrile au cours de chromatographie sur gel de silice de tétrahydrofurannes sub-



stitués par deux groupes nitriles.⁷ F = 192° (EtOH); $\nu_{C=O}$ 1730 cm^{-1} ν_{N-H} 3520, 3467, 3405 cm^{-1} (CCl_4) RMN (CD_2COCD_2) δ_{H_2} 6.12 ppm; δ_{H_4} 5.37 ppm; (Calc. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$ C, 68.31; H, 4.45; N, 10.39. Tr. C, 68.00; H, 4.51; N, 10.46%). Les époxydes 1 pour lesquels X = NO_2 réagissent plus lentement avec les imines 3 et le temps de chauffage à reflux dans le toluène doit être porté à 72 h.

Oxazolidine 9. 1 g de benzylidène aniline et 1 g de dicyano-1,1 méthyl-2 phényl-2 époxyde sont dissous dans 30 ml de toluène et chauffés à reflux durant 5 jours. Dans ces conditions, 40% de l'époxyde de départ n'ont pas réagi, mais on peut isoler le composé 9, F = 206° (EtOH) (25%); $\nu_{C=N}$ 2246 cm^{-1} (CCl_4) (Calc. C, 78.90; H, 5.20; N, 11.51; O, 4.38. Tr. C, 78.89; H, 5.12; N, 11.47; O, 4.61%).

Oxazolidines 5. Des quantités équimoléculaires d'époxyde 2 et d'imine 3 sont portées à 170–180° sous atmosphère d'azote, durant 3 h. Le spectre de RMN de l'huile brute obtenue montre qu'elle contient surtout les deux oxazolidines isomères 5. (On note également la présence de deux singulets de plus faible intensité vers 5.8 ppm). Lorsque cette huile est reprise par de EtOH, un précipité se forme. Après plusieurs cristallisations dans de

EtOH, l'un des isomères correspondant à l'oxazolidine 5 est obtenu à l'état pur: 5: Y = H; F = 135°; Rdt 25%; IR (CCl_4) $\nu_{C=O}$ 1782 (F), 1771 (e), 1748 (F); ν_{CN} 2241 (f) (Calc. C, 75.38; H, 5.52; N, 7.03. Tr. C, 75.10; H, 5.53; N, 7.26%). 5: Y = OMe; F = 128°; Rdt 30%; IR (CCl_4) $\nu_{C=O}$ 1782 (F), 1765 (e), 1755 (F); ν_{CN} 2244 (f). (Calc. C, 72.73; H, 5.83; N, 6.52; O, 14.92. Tr. C, 72.64; H, 5.74; N, 6.41; O, 14.99%).

REFERENCES

- ¹A. Rosowsky, *Heterocyclic Compounds with Three and Four Membered Rings* (Edited by A. Weisberger) part 1. Wiley, N.Y. (1964).
- ²R. Oda, M. Okana, S. Tokiura et A. Miyasu, *Bull. Chem. Soc. Japan* **35**, 1216 (1962).
- ³M. E. Dereig, J. V. Earley, R. I. Fryer, R. J. Lopresti, R. M. Schweiniger, L. H. Sternbach et H. Wharton, *Tetrahedron* **27**, 2591 (1971).
- ⁴S. Hayashi, M. Furukawa, Y. Fujino, H. Okabe, T. Nakao, *Chem. Pharm. Bull.* **19**, 2404 (1971).
- ⁵W. J. Linn et E. Ciganek, *J. Org. Chem.* **34**, 2146 (1969).
- ⁶A. Robert, J. J. Pommeret et A. Foucaud, *C.R. Acad. Sci. Paris* **270** C, 1739 (1970).
- ⁷J. J. Pommeret et A. Robert, *Tetrahedron* **27**, 2977 (1971).
- ⁸A. Robert, J. J. Pommeret et A. Foucaud, *Tetrahedron Letters* 231 (1971).
- ⁹A. Robert, J. J. Pommeret et A. Foucaud, *Tetrahedron* **28**, 2085 (1972).
- ¹⁰F. Texier et R. Carrie, *C.R. Acad. Sci. Paris* **269** C, 709 (1969).
- ¹¹A. Robert, *Ibid.* **263** C, 1439 (1966).
- ¹²P. B. Woller et N. H. Cromwell, *J. Org. Chem.* **35**, 888 (1970).
- ¹³R. Huisgen, V. Martin-Ramos et W. Sheer, *Tetrahedron Letters* 477 (1971).
- ¹⁴A. Robert et A. Foucaud, *Bull. Soc. Chim.* 2537 (1969); *Ibid.* 212 (1970).
- ¹⁵J. W. Lown et K. Matsumoto, *Can. J. Chem.* **50**, 534 (1972).
- ¹⁶R. Gompper, *Angew. Chem. Inter. Edit.* **8**, 312 (1969).
- ¹⁷J. J. Pommeret et A. Robert, *C.R. Acad. Sci. Paris* **272** C, 333 (1971).
- ¹⁸R. Huisgen, *Angew. Chem. Inter. Edit.* **2**, 633 (1963).
- ¹⁹R. Sustmann, *Tetrahedron Letters* 2717 (1971).
- ²⁰A. Robert et A. Foucaud, *Bull. Soc. Chim.* 2531 (1969).
- ²¹K. B. Wiberg, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 5371 (1954).