

REACTIONS DE DIAZIRIDINES MONOSUBSTITUEES SUR LE CARBONE CYCLIQUE
 AVEC L'ACETYLENE DICARBOXYLATE DE METHYLE.
 OBTENTION DE DIAZIRIDINES DIASTEREISOMERES PURES.

Bertrand Carboni (a), Loïc Toupet (b) et Robert Carrié (a)

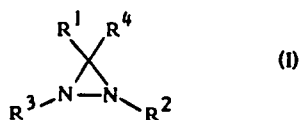
Groupe de Recherches de Physicochimie structurale, U.A. C.N.R.S. 704 (a) et Département de Physique cristalline, U.A. C.N.R.S. 804 (b), Université de Rennes I, Av. du Général Leclerc, 35042 Rennes Cédex, France.

(Received in Belgium 5 January 1987)

Résumé - Les diaziridines (I) réagissent avec l'acétylène dicarboxylate de méthyle pour conduire à des iminoénamines ou des énaminides acycliques selon la nature de R². Lorsque R¹ = H et R² = CH₃, l'un seulement des diastéréoisomères I' est transformé, l'autre isomère I'' est alors obtenu pur. L'établissement de la stéréochimie de I' et de la structure des produits formés permet la discussion du mécanisme réactionnel. Le traitement du mélange des diaziridines I' et I'' avec l'acide picrique conduit au picrate de I'. Celui-ci, traité par le carbonate de sodium permet l'obtention de I' pur.

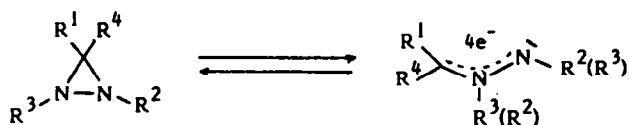
Abstract - Depending on the nature of the substituent R², diaziridines (I) react with dimethylacetylenedicarboxylate to give either iminoenamines or enamidines. When R¹ = H and R² = CH₃, only one diastereoisomer is transformed, i.e. I' and, then, I'' is isolated in a pure form. The knowledge of the stereochemistry of I' and of the structure of the obtained products allow a discussion of the mechanism of the reaction. The addition of picric acid to a mixture of diaziridines I' and I'' leads to the picrate of I' which, on treatment with sodium carbonate, gives this isomer pure.

Dans le domaine des petits hétérocycles, si les résultats concernant la réactivité des époxydes et des aziridines sont nombreux, relativement peu de travaux ont été consacrés aux diaziridines (I).

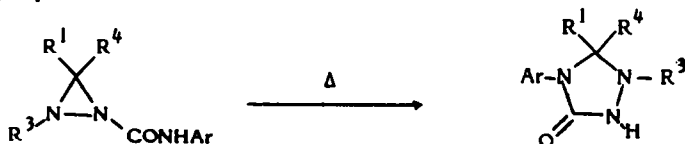


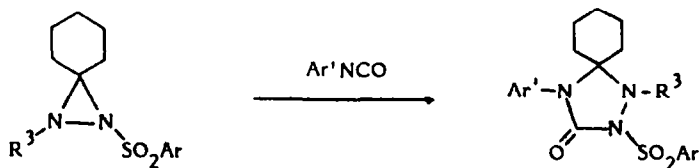
E. Schmitz et collaborateurs, qui ont synthétisé pour la première fois ce type de composés, les ont engagés dans des réactions classiques : hydrolyse, oxydation ou acylation (1). Lorsque R² (ou R³) = H, les additions de type Michael sur des doubles ou triples liaisons activées par des groupements électroattracteurs, acrylonitrile, vinylcétones, vinylsulfones ou acétyléniques électrophiles, sont également signalées (1). L'adduit primaire peut, selon la substitution, évoluer avec rupture du cycle diaziridinique.

L'ouverture thermique de (I) en ylures d'azométhine imine s'effectue, à notre connaissance, uniquement lorsque R² (ou R³) est un groupement électroattracteur (2).

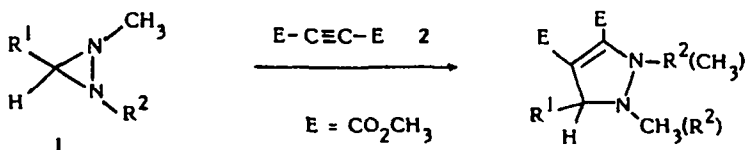


A ce propos, signalons que les N-carbamoyl diaziridines s'isomérisent thermiquement en triazolidinones (3) et que les N-tosyldiaziridines réagissent avec les isocyanates pour conduire au même type d'hétérocycles (4).





Notre but initial était de savoir si les diaziridines N,N' disubstituées **1**, dont nous disposions grâce aux méthodes de synthèse précédemment décrites ⁽⁵⁾⁽⁶⁾, étaient susceptibles de s'ouvrir en dipôles **1,3** piégeables à l'aide d'acétylène dicarboxylate de méthyle **2** et de conduire ainsi à des imidazolidines.



La formation de ces dernières n'est pas observée. Cependant, dès la température ambiante, les diaziridines **1** s'additionnent à l'acétylène dicarboxylate de méthyle pour donner des produits acycliques.

1 - Obtention des iminoénamines **3** et des énamidines **4**

Suivant la nature de R^2 (CH_2Ph ou Ph), on obtient soit des iminoénamines **3**, soit des énamidines **4**. Les rendements sont bons, à l'exception de **1d** pour lequel l'adduit **4d** se dégrade lors de la réaction (tableau I). Lorsqu'on engage un mélange de deux diastéréoisomères **1'** et **1''** ($R^1 \neq \text{H}$ et $R^2 \neq \text{CH}_3$), seul **1'** réagit. L'isomère **1''** pur peut donc être séparé du mélange réactionnel par simple distillation.

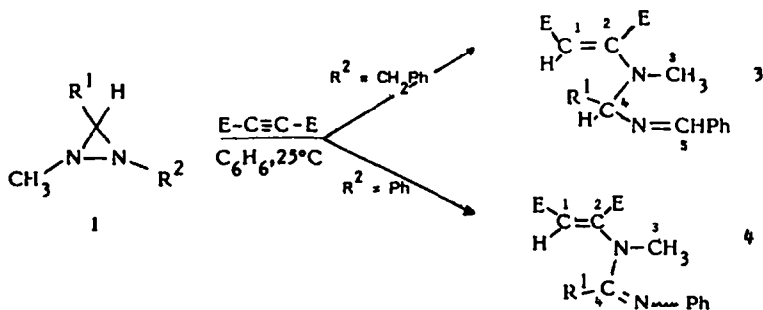


Tableau I
Composés **3** et **4**

Produit de départ	R^1	R^2	Adduits	F(°C)	Rdt (%) ⁽¹⁾
1a	H	CH_2Ph	3a	huile	80
1'b + 1''b	CH_3	CH_2Ph	3b	huile	75 ⁽²⁾
1c	H	Ph	4c	144	71
1'd + 1''d	CH_3	Ph	4d	(³)	-
1'e + 1''e	Ph	Ph	4e	133-3	68 ⁽²⁾

⁽¹⁾ Rendement en produit pur.

⁽²⁾ Rendement évalué par rapport au seul diastéréoisomère réactif **1'**.

⁽³⁾ N'a pas été isolé, caractérisé uniquement en RMN ¹H.

Structure des composés 3 ($R^2 = \text{CH}_2\text{Ph}$)

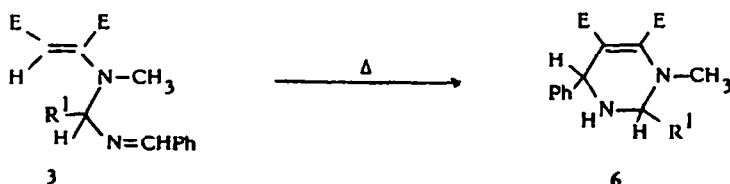
Les caractéristiques de RMN ^1H et ^{13}C (partie expérimentale) permettent de l'établir sans ambiguïté. Par exemple, pour 3a on note :

RMN ^1H : un singulet à 4,81 ppm (H_1), un doublet à 4,62 ppm ($^4J_{\text{HH}} = 1,6 \text{ Hz}$, H_4) et un triplet à 7,90 ppm ($^4J_{\text{HH}} = 1,6 \text{ Hz}$, H_5).

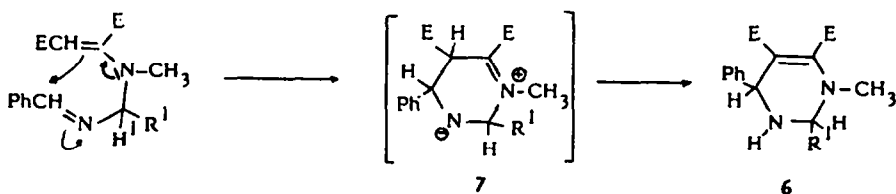
RMN ^{13}C : les déplacements chimiques des carbones 1 et 2 (87,4 et 155,1 ppm) sont en accord avec un motif énamine. Le carbone 4, situé entre deux atomes d'azote, résonne à 74,9 ppm (triplet dont chaque branche est un double quadruplet). C_3 , carbone sp^2 d'une imine, a un déplacement chimique de 160,4 ppm.

Il n'a pas été possible d'établir sans ambiguïté la stéréochimie de la double liaison. Les tentatives d'isomérisation photochimique de 3a réalisées afin d'obtenir un mélange d'isomères cis et trans, et donc de permettre une comparaison du déplacement chimique des protons vinyliques, ont échoué. Toutefois, l'existence d'un couplage $^3J_{\text{CH}} = 10 \text{ Hz}$ entre l'hydrogène vinylique (H_1) et le carbone sp^2 de l'ester substituant le carbone 2 est en faveur d'une structure pour laquelle les deux groupements esters sont en cis ⁽⁷⁾.

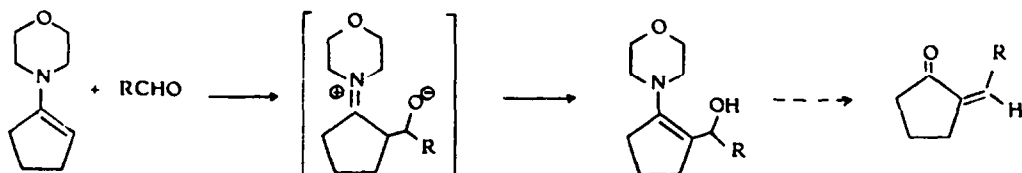
La structure proposée pour 3a et 3b est également confirmée par la nature de leurs produits d'évolution thermique. Après chauffage à 90°C sans solvant, on isole les hétérocycles 6a et 6b avec un rendement de 35 et 26 %.



Leur structure a été établie grâce à leurs caractéristiques spectroscopiques (RMN ^1H et ^{13}C) (voir partie expérimentale). Le mécanisme suivant peut expliquer la formation de 6a et 6b.



Il convient de remarquer que la première étape, addition intramoléculaire d'une énamine à une imine, est à rapprocher de la réaction des aldéhydes avec les énamines ⁽⁸⁾, l'intermédiaire 7 évoluant par migration d'un proton.

Structure des composés 4 ($R^3 = \text{Ph}$)

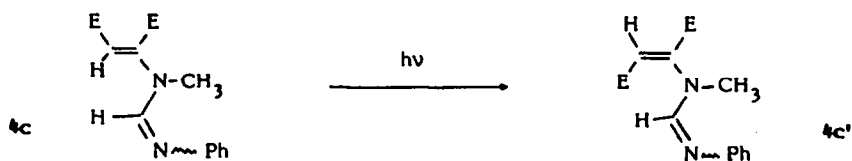
La structure des composés 4 a été établie également sur la base de considérations spectroscopiques (RMN ^1H , ^{13}C) (voir partie expérimentale). Des résultats analogues étant observés pour l'ensemble des énamines 4, nous discuterons uniquement la structure de 4c.

Les caractéristiques spectroscopiques mettent en évidence les éléments structuraux suivants :

- une double liaison carbone-carbone de type énamine. RMN ^1H : hydrogène vinylique porté par C_1 à $\delta = 7,85$; RMN ^{13}C : deux carbones sp^2 C_1 ($\delta = 96,2$) et C_2 ($\delta = 149,9$).

- une double liaison carbone-azote. RMN ^1H : hydrogène lié à C_4 singulet à $\delta = 7,85$; RMN ^{13}C : un carbone sp^2 lié à un atome d'azote, double quadruplet à $\delta = 147,4$ (C_4). Notons également l'existence d'un couplage $^3\text{J}_{\text{CH}} = 10$ Hz entre l'hydrogène vinylique (H_1) et le carbone sp^2 de l'ester substituant le carbone 2. Cette valeur de la constante de couplage, identique à celle observée pour **3**, est en accord avec une structure pour laquelle les deux groupements esters sont en cis.

La stéréochimie cis de la double liaison a été confirmée par irradiation du composé **4c** dans l'acétonitrile. Le déblindage très important (0,93 ppm) du proton vinylique lorsque on passe de **4c** à **4c'** est le résultat de l'anisotropie du groupement ester porté par le carbone sur lequel est fixé cet hydrogène.



II - Discussion des résultats

Avant de discuter le mécanisme de la réaction entre l'acétylène dicarboxylate de méthyle et les diaziridines, il est nécessaire de déterminer la stéréochimie de ces dernières.

A - Stéréochimie des diaziridines

Lorsque R^1 est différent de H et R^2 de CH_3 , un mélange de deux diastéréoisomères **1'** et **1''** ($\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{Ph}$ ou Ph) est obtenu que ce soit par photolyse ou thermolyse des tétrazolines ⁽⁵⁾⁽⁶⁾.



Mannschreck et collaborateurs ont montré que seuls les isomères ayant les deux substituants portés par l'azote en position trans étaient présents ⁽⁹⁾ (si on excepte le cas des composés bicycliques). De plus, étant donné la valeur élevée de la barrière d'inversion (≈ 21 kcal/mole), il n'y a pas possibilité d'équilibration $\text{1}' \rightleftharpoons \text{1}''$ à la température ambiante.


Les caractéristiques RMN ^{13}C des diaziridines sont rassemblées dans le tableau 2.

Nous avons établi de façon non ambiguë la stéréochimie de **1'** et **1''** ($\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{Ph}$ ou Ph). La RMN ^{13}C permet de confirmer l'attribution proposée, au vu de la RMN ^1H , par Akiyama et collaborateurs ⁽⁵⁾. On observe un important blindage du carbone du N-CH_3 pour **1'b**, **1'd** et **1'e** comparativement au même carbone de **1''b**, **1''d** et **1''e** (≈ 9 ppm), le carbone du benzyle de **1'b** étant lui déblindé par rapport à celui de **1''b** (≈ 9 ppm). L'"effet gamma" significatif confirme bien la position cis des deux méthyles dans le cas des diastéréoisomères **1'** ⁽¹⁰⁾.

Remarquons que la valeur de ^3J entre le carbone du méthyle lié à l'azote et l'hydrogène porté par le carbone cyclique dépend de la stéréochimie ($^3\text{J} = 2$ Hz pour **1'**, $\text{J} = 5$ Hz pour **1''**).

A partir de ces observations, il est donc possible de préciser sans ambiguïté la stéréochimie du seul diastéréoisomère **1'** qui réagit avec l'acétylène dicarboxylate de méthyle (méthyle porté par l'azote et hydrogène lié au carbone cyclique en position trans). Ce point est essentiel pour la compréhension du mécanisme de la réaction.

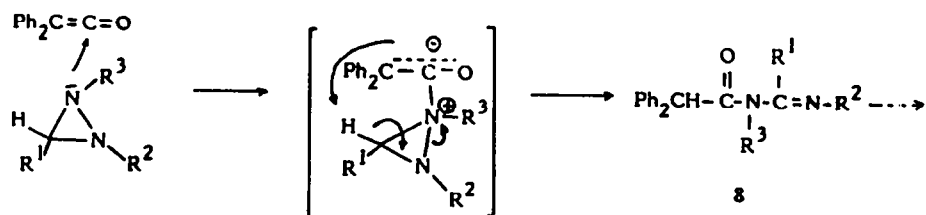
Tableau 2
Caractéristiques RMN ^{13}C (δ et J) des diaziridines I

Composés	R^1	R^2	C cyclique			$\text{N}-\text{CH}_3$			$\text{C}(\text{CH}_3)$			$\text{N}-\text{CH}_2\text{Ph}$			 δ
			δ	1_{J}	3_{J}	δ	1_{J}	3_{J}	δ	1_{J}	2_{J}	δ	1_{J}	3_{J}	
Ia	H	CH_2Ph	57,6	175 (*)		47,9	136	5				64,8	138 (*)		138,01
I'b	CH_3	CH_2Ph	60,1 (*)	(*)	(*)	38,9	135	2	11,7	126	6	64,9	135	5	140,1
I'nb			61,7 (*)	(*)	(*)	47,8	135	5	12,2	126	6	56,1	135	2	139,4
Ic	H	Ph	60,2	176	5	48,1	136	5							154,6
I'd	CH_3	Ph	62,9	175 (*)	(*)	39,3	136	2	12,3	127	6				153,8
I'd			63,9	174 (*)	(*)	47,5	136	5	14,3	127	6				149,3
I'e	Ph	Ph	67,9	176 (*)	(*)	39,9	136	2							153,7
I'ne			69,0	177 (*)	(*)	48,1	136	5							

(*) Système complexe, le couplage n'a pu être mesuré.

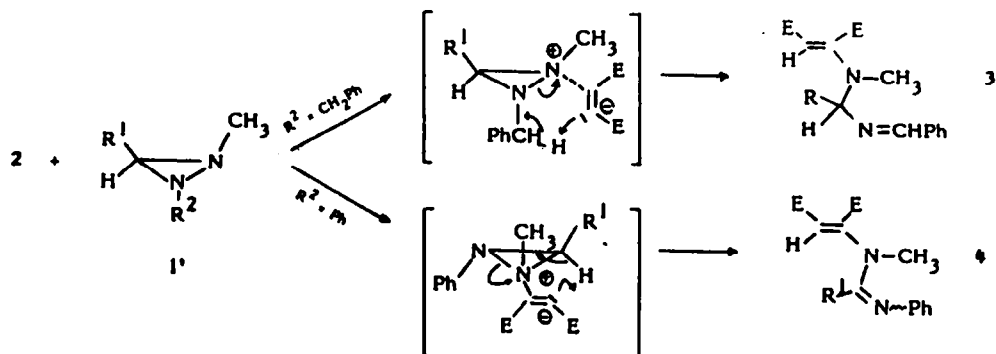
B - Mécanisme proposé

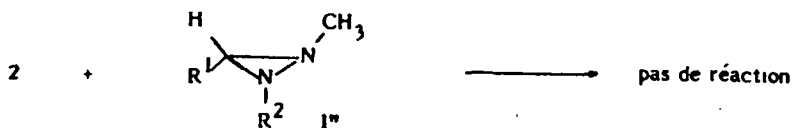
Rappelons tout d'abord les résultats obtenus par M. Komatsu et collaborateurs concernant la réaction de diaziridines avec le diphenylcétène (11). Dans un premier temps, les auteurs invoquent une addition nucléophile d'un des azotes sur le carbone central du cétène, puis une prototropic avec ouverture du cycle et formation de **8** qui évolue ultérieurement dans le milieu.



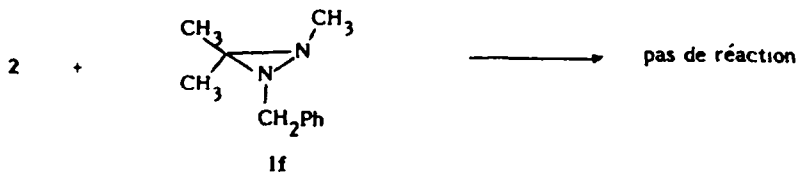
Lorsque R^2 est différent de R^3 ($\text{R}^1 \neq \text{H}$), aucune différence de réactivité n'est observée entre les deux diastéréoisomères, la température de la réaction (reflux du benzène) pouvant être responsable de l'équilibration des deux diaziridines diastéréoisomères.

Nous proposons un mécanisme tout à fait similaire pour la réaction des diaziridines et de l'acétylène dicarboxylate de méthyle.



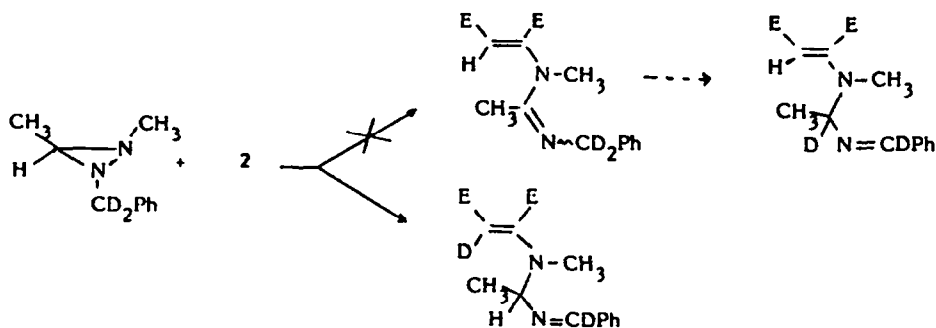


La réaction débute par une attaque de l'azote le plus nucléophile (N-CH₃) de la diazirine sur la triple liaison activée. L'effet stérique des deux groupements R¹ et R² en cis de la paire libre attaquant l'électrophile 2 inhibe complètement la réaction de 1^m. Ce point est confirmé par l'absence de réactivité de 1f avec 2.



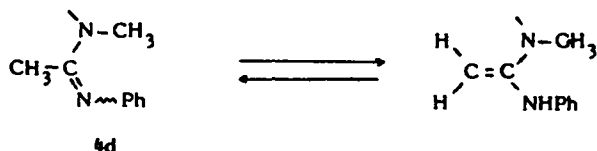
L'intermédiaire zwitterionique formé à partir de 1^f se stabilise en transférant soit un proton porté par le groupement benzyle (obtention de 3) soit un proton porté par le cycle (obtention de 4), la position des hydrogènes correspondant étant favorable à ce transfert.

Lorsqu'il y a compétition éventuelle entre les deux évolutions, seule la formation de 3 est observée (1a → 3a et 1b → 3b), conséquence vraisemblable de la plus grande acidité des hydrogènes benzyliques. Il est possible de vérifier que la formation de 3 (R² = CH₂Ph) ne résulte pas de l'isomérisation du composé 4 correspondant. Le marquage du groupement benzyle avec du deutérium élimine clairement cette possibilité, le deutérium est transféré uniquement en position vinylique.

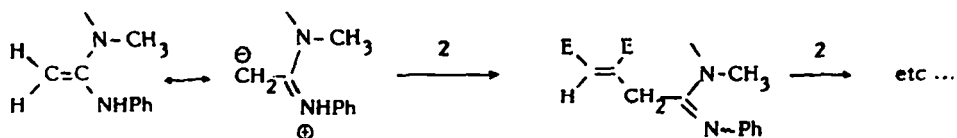


Remarque : Dans le cas de 1d, il n'est pas possible d'isoler le composé 4d. La RMN ¹H montre que le produit formé transitoirement disparaît rapidement en même temps que l'acétylène dicarboxylate de méthyle pourtant en excès.

L'existence d'un équilibre amidine ⇌ amina de cétène, déjà signalé dans la littérature⁽¹¹⁾, peut expliquer ce comportement.



L'aminal résultant de l'isomérisation de 4d réagit avec 2 pour donner un nouvel aminal susceptible d'additionner ultérieurement une seconde molécule d'acétylénique.



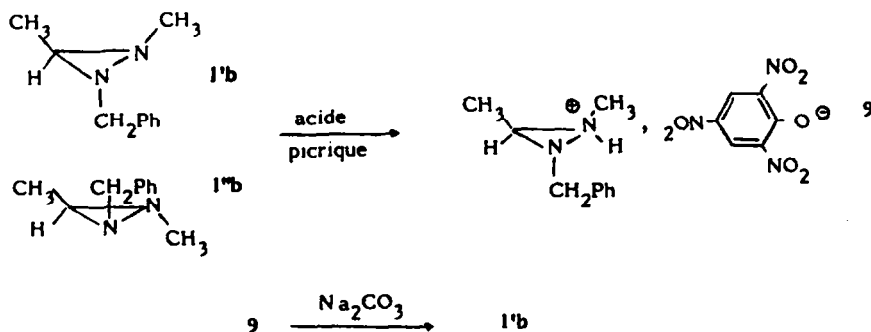
III - Obtention des deux diastéréoisomères 1'b et 1''b purs

Mannschreck et collaborateurs ont établi qu'il était possible de séparer les diaziridines diastéréoisomères par chromatographie sur couche mince ⁽¹²⁾. Ils ont également réussi à séparer les diaziridines énantiomères en utilisant l'acétate de cellulose ⁽⁹⁾.

Nous avons montré qu'il était possible, tout au moins dans le cas de 1b, d'obtenir aisément les deux diastéréoisomères purs sans mettre en œuvre des techniques chromatographiques.

- La réaction d'un mélange 1'b et 1''b avec l'acétylène dicarboxylate de méthyle permet de récupérer le diastéréoisomère 1''b qui n'a pas réagi par simple distillation du produit brut (voir précédemment).

- L'autre diastéréoisomère 1'b peut, lui aussi, être obtenu pur très aisément. L'addition d'un équivalent d'acide picrique à une solution étherée de 1'b et 1''b (mélange 50/50) provoque la précipitation exclusive du picrate 9. Traité par une solution de carbonate de sodium, il redonne la diaziridine 1'b, exempte de 1''b. L'obtention de 9 avec un rendement de 65 % peut logiquement s'expliquer par l'inversion plus facile de l'azote portant CH₂Ph, après protonation de l'autre atome d'azote, conduisant ainsi au cation thermodynamiquement le plus stable.



La stéréochimie du picrate 9 a été déterminée à l'aide de la diffraction des rayons X (figure 1).

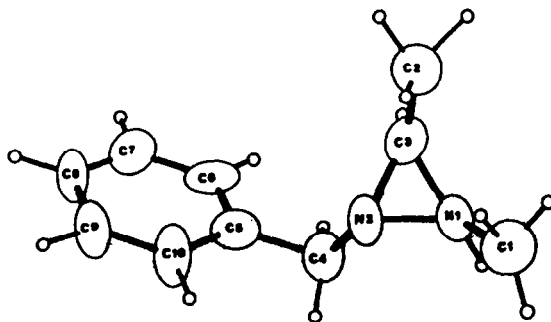


Figure 1 - Représentation ORTEP du cation diaziridinium de 9.

Partie expérimentale

I - Synthèse des produits de départ

La préparation des diaziridines utilisées au cours de cette étude a été décrite précédemment.

1a, 1b et 1f sont préparés en utilisant la méthode de Schmitz et collaborateurs (13). Les résultats sont les suivantes : R¹, R², Rdt (%), Eb₁₀-2 (°C). 1a ; H, CH₂Ph, 13, 30-5 ; 1b ; CH₃, CH₂Ph, 40, 55-60 ; 1f ; CH₃, CD₂Ph, 40, 55-60 (produit totalement dideutérioré à la précision de la RMN² ¹H). 1c, 1d et 1e sont préparés par photolyse des tétrazolines correspondantes (14) ; R¹, R², Rdt (%), Eb₁₀-2 (°C) ; 1c ; H, Ph, 85, 50-3 ; CH₃, Ph, 70, 65-70 ; Ph, Ph, 89, 105-108.

La benzylamine, PhCD₂NH₂, utilisée dans la préparation de 1f a été synthétisée selon la méthode de Wenrod et Milne (14) par réduction de la benzamide avec LiAlD₄.

II - Obtention des énamides 3 et énamidines 4

Synthèse de 3a

296 mg (2 mmoles) de diaziridine 1a sont dissous dans 2 cm³ de benzène anhydre. Après addition de 285 mg (2 mmoles) d'acétylène dicarboxylate de méthyle, on abandonne le mélange pendant 24 heures à la température ambiante. Le benzène est distillé et le mélange réactionnel chauffé à 40°C pendant une heure sous vide (10⁻² mm Hg) afin d'éliminer la diaziridine 1a qui n'a pas réagi (~ 10 %, dosage RMN¹ H du brut). On obtient ainsi 460 mg d'une huile légèrement orangée 3a (pure RMN¹ H). Rdt = 80 %. 3a ne peut être distillé sans décomposition.

RMN¹ H, δ (C₆D₆) : 2,45 (s, 3H) ; 3,48 (s, 3H) ; 3,65 (s, 3H) ; 4,62 (d, J = 1,6, 2H) ; 4,90 (s, 1H) ; 7,00 - 7,25 (m, 3H) ; 7,60 - 7,75 (m, 2H) ; 7,90 (t, J = 1,6, 1H).

RMN¹³ C, δ (C₆D₆) : 36,8 (q, ¹J = 138, chaque branche est un quadruplet, C₂) ; 50,5 (q, ¹J = 148) ; 52,8 (q, ¹J = 149) ; 74,9 (t, ¹J = 147, chaque branche est un doublet, ³J = 13, chaque doublet étant un quadruplet, ²J = 3, C₁) ; 87,4 (d, ¹J = 162, C₁) ; 128,4, 128,9, 136,5, 136,1 (carbones aromatiques). 135,1 (m, C₂) ; 160,4 (d, ³J = 157, chaque branche est un multiplet, C₂) ; 165,7 (d, ³J = 10, chaque branche est un quadruplet, ²J = 4) ; 167,6 (quadruplet, ²J = 4).

IR, ν (Nujol) : 1700 et 1745 (C=O) ; 1645 (C=N).

Spectrométrie de masse : C₁₅H₁₈N₂O₄ ; M⁺ : masse calculée 290,127 ; masse trouvée 290,125.

Synthèse de 3b

650 mg (4 mmoles) de diaziridine 1b (mélange de deux diastéréoisomères en proportions égales) sont dissous dans 5 cm³ de benzène anhydre. Après addition de 560 mg (4 mmoles) d'acétylène dicarboxylate de méthyle, on abandonne le mélange pendant 24 heures à la température ambiante. Le solvant est distillé et l'huile orangée obtenue est fractionnée le plus rapidement possible sous vide (10⁻² mm Hg). On recueille une première fraction 1^b Eb₁₀-2 = 50-55°C, m = 270 mg. Le résidu de distillation (450 mg) se révèle être le produit 3b quasiment pur (RMN¹ H). Rdt = 75 % (par rapport à 1^b).

RMN¹ H, δ (CDCl₃) : 1,47 (d, J = 5,6, 3H) ; 2,90 (s, 3H) ; 3,63 (s, 3H) ; 3,93 (s, 3H) ; 4,70 (s, 1H) ; 4,83 (q, J = 5,6, 1H) ; 7,20 - 7,80 (m, 5H) ; 8,15 (m, 1H).

RMN¹³ C, δ (CDCl₃) : 20,9 (q, ¹J = 129, chaque branche est un doublet, ²J = 2) ; 30,8 (q, ¹J = 139, chaque branche est un doublet, ³J = 4, C₂) ; 50,6 (q, ¹J = 146) ; 52,7 (q, ¹J = 148) ; 78,8 (d, ¹J = 142, chaque bande est un multiplet, C₄) ; 85,2 (d, ¹J = 163, C₁) ; 128,7 ; 131,4 ; 135,6 (carbones aromatiques) ; 154,3 (m, C₂) ; 160,6 (d, ³J = 156, chaque branche est un multiplet) ; 166,1 (d, ³J = 10, chaque branche est un quadruplet, ²J = 4) ; 168,1 (quadruplet, ²J = 4).

Spectrométrie de masse : C₁₆H₂₀N₂O₄ ; M⁺ : masse calculée 304,142, masse trouvée 304,142.

Synthèse de 4c

A une solution de 134 mg (1 mmole) de diaziridine 1c dans 2 cm³ de benzène anhydre, on ajoute, sous azote, 156 mg (1,1 mmole) d'acétylène dicarboxylate de méthyle. Le mélange est abandonné 2 jours à la température ambiante. Un précipité apparaît en fin de réaction. Après évaporation du solvant sous pression réduite et recristallisation dans l'éther anhydre, on obtient 195 mg de cristaux. F = 144°C ; Rdt = 71 %.

RMN¹ H, δ (C₆D₆) : 2,79 (s, 3H) ; 3,42 (s, 3H) ; 3,58 (s, 3H) ; 5,10 (s, 1H) ; 6,90 - 7,28 (m, 5H) ; 7,85 (s, 1H).

RMN ^{13}C , δ (CDCl_3) : 31,8 (q, $^1\text{J} = 141$, chaque branche est un doublet, $^3\text{J} = 3$, C_3) ; 53,6 (q, $^1\text{J} = 148$) ; 53,4 (q, $^1\text{J} = 148$) ; 96,2 (d, $^1\text{J} = 165$, C_1) ; 121,2 ; 124,9, 129,4 (carbones aromatiques) ; 147,4 (d, $^1\text{J} = 181$, chaque branche est un quadruplet, $^3\text{J} = 2$, C_4) ; 149,4 (m) et 149,9 (m) (C_2 et C aromatique lié à l'azote) ; 164,8 (d, $^3\text{J} = 10$ chaque branche est un quadruplet, $^3\text{J} = 4$) ; 166,5 (quadruplet, $^3\text{J} = 4$).

Analyse : $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$, Calc. % : C 60,86 H 5,83 N 10,13
Tr. 60,79 6,01 9,85

Réaction de 1d avec l'acétylènedicarboxylate de méthyle

Dans les conditions identiques à celles décrites pour 1c en opérant sur 2 mmoles de diaziridine 1d (mélange de diaziridines diastéréoisomères en proportion identique) et 4 mmoles de 2, on obtient après distillation du solvant, 510 mg d'huile jaune. Elle est analysée en RMN ^1H . La faible stabilité de 4d empêche toute purification. Très rapidement il se dégrade et conduit à un mélange de produits qui n'ont pas été identifiés.

RMN ^1H , δ (C_6D_6) (signaux attribués à 4d dans le produit brut de la réaction) : 1,44 (s, 3H) ; 2,40 (s, 3H) ; 3,47 (s, 3H) ; 3,61 (s, 3H) ; 5,34 (s, 1H) ; 6,89 - 7,30 (m, 5H).

Synthèse de 4e

Le mode opératoire décrit pour 4c reste valable. A partir de 320 mg (1,5 mmoles) de composé 1c (mélange 50-50 de deux diastéréoisomères), et de 193 mg (1,5 mmoles) de 2 dans 2 cm³ de benzène anhydre, on recueille, après distillation du solvant, 530 mg d'huile brute. Cette huile est fractionnée au four rotatif sous pression réduite (10⁻² mm Hg) le plus rapidement possible.

1^ee, Eb₁₀₋₂ = 95-100°C (100 mg), est ainsi obtenu pur. Le résidu de la distillation est repris avec un mélange éther-pentane et abandonné au réfrigérateur. Les cristaux formés sont essorés. L'analyse RMN montre qu'il s'agit de 4e (181 mg) pur. F = 122-3°C. Rdt = 68 % (par rapport à 1^ee).

RMN ^1H , δ (C_6D_6) : 2,41 (s, 3H) ; 3,45 (s, 3H) ; 3,49 (s, 3H) ; 5,30 (s, 1H) ; 6,65 - 7,20 (m, 10H).

Analyse : $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ Calc. % C 68,17 H 5,72 N 7,95
Tr. 67,72 5,62 7,94

III - Isomérisation photochimique de l'énamidine 4c

On irradie à la température ambiante avec une lampe Phillips haute pression (125 watts) un tube de RMN (5 mm) contenant une solution du composé 4c dans CD_3CN (60 mg dans 0,5 cm³). Après 1 h 30, la RMN ^1H montre que la solution contient un mélange d'isomères géométriques 4c et 4^c ($\approx 50/50$).

4c. RMN ^1H , δ (CD_3CN) : 3,26 (s, 3H) ; 3,64 (s, 3H) ; 3,82 (s, 3H) ; 5,42 (s, 1H) ; 6,92 - 7,40 (m, 5H).

4^c. RMN ^1H , δ (CD_3CN) : 3,16 (s, 3H) ; 3,70 (s, 3H) ; 3,78 (s, 3H) ; 6,35 (s, 1H) ; 6,90 - 7,43 (m, 5H).

IV - Evolution thermique des composés 3a et 3b

L'huile brute de la réaction de 2 mmoles de 1a ou 1b et 2 mmoles de 2 est chauffée sans solvant pendant 20 mn à 90°C. L'addition de 10 cm³ d'éther et de quelques gouttes de méthanol provoque la précipitation de cristaux légèrement jaunes.

6a, m = 200 mg, F = 140-2°C. Rdt = 35 %.

RMN ^1H , δ (CDCl_3) : 1,81 (s large, 1H) ; 2,88 (s, 3H) ; 3,57 (s, 3H) ; 3,76 et 3,84 (système AB, J = 12,5, 2H) ; 3,96 (s, 3H) ; 4,97 (s, 1H) ; 7,25 - 7,33 (m, 5H).

RMN ^{13}C , δ (CDCl_3) : 36,5 (q, $^1\text{J} = 138$) ; 51,0 (q, $^1\text{J} = 147$) ; 52,6 (d, $^1\text{J} = 142$, chaque branche est un multiplet) ; 52,9 (q, $^1\text{J} = 147$) ; 59,6 (triple multiplet, $^1\text{J} = 153$) ; 94,8 (d, $^2\text{J} = 5$) ; 127,1 ; 128,2 ; 128,6 ; 142,5 (carbones aromatiques) ; 148,9 (m) ; 165,7 (m), 166,6 (m).

Analyse : $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$, Calc. % C 62,06 H 6,25 N 9,25
tr. 61,94 6,45 9,40

6b, m = 80 mg, F = 150°C. Rdt = 28 %.

RMN ^1H , δ (CDCl_3) : 1,32 (d, J = 6,0, 3H) ; 2,70 (s, 3H) ; 3,15 (s large, 1H) ; 3,42 (s, 3H) ; 3,78 (q, J = 6,0, 1H) ; 3,84 (s, 3H) ; 4,74 (s, 1H) ; 7,11 - 7,29 (m, 5H).

RMN ^{13}C , δ (CDCl_3) : 18,8 (q, $^1\text{J} = 128$) ; 35,9 (q, $^1\text{J} = 138$) ; 51,0 (q, $^1\text{J} = 146$) ; 52,6 (d, $^1\text{J} = 140$, chaque branche est un multiplet) ; 52,9 (q, $^1\text{J} = 148$) ; 63,8 (double multiplet, $^1\text{J}_3 = 150$) ; 96,4 (d, $^1\text{J} = 5$) ; 126,8 ; 127,0 ; 128,2 ; 143,1 (carbones aromatiques) ; 150,1 (m) ; 166,1 (q, $^1\text{J} = 4$) ; 166,6 (dq, $^1\text{J} = 4$ et $^2\text{J} = 4$).

Analyse : $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ % calc. C 63,14 H 6,62 N 9,20. Tr. C 63,43 H 6,81 N 9,10.

V - Synthèse du picrate 9. Obtention de 1'b pur

A 160 mg (1 mmole) d'un mélange (1/1) des deux diastéréoisomères 1'b et 1'b' dissous dans 2 cm^3 d'éther, on ajoute une solution de 230 mg (1 mmole) d'acide picrique dans 5 cm^3 d'éther. Après une nuit à 0°C, les cristaux sont essorés et lavés avec un peu d'éther. 9 ne peut être conservé sans décomposition au delà de quelques jours à température ambiante. m = 254 mg, Rdt = 65 %.

RMN ^1H , δ (CDCl_3) : 1,73 (d, J = 5,4, 3H) ; 3,06 (s, 3H) ; 4,22 (q, J = 5,4, 1H) ; 4,15 et 4,40 (système AB, J = 13,0, 2H) ; 7,36 (s, 5H) ; 8,8 (s, 2H).

150 mg de 9 sont mis en suspension dans 5 cm^3 d'éther. Après addition de 2 cm^3 d'une solution 2N de carbonate de sodium, la phase étherée est séparée et séchée sur carbonate de sodium. Le solvant est distillé sous vide et le produit brut est contrôlé en RMN ^1H . Seul le diastéréoisomère 1'b est présent. Après distillation ($\text{Eb}_{10}^{-2} = 50-55^\circ\text{C}$), on obtient 30 mg d'huile. Rdt = 50 %.

VI - Analyse aux rayons X du composé 9 (15)

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$; M_r = 391,2 ; monoclinique P2₁/c ; a = 7.086(5), b = 24.104(8), c = 10.740(6) Å, $\beta = 91.21(8)^\circ$, V = 1834(1) Å³, ρ (λ MoK α) = 0.99 cm^{-3} . L'enregistrement réalisé sur un diffractomètre automatique CAD-4 ENRAF-NONIUS ($\lambda = 0.71073$ Å, balayage $\omega/2\theta = 1$, $\epsilon_{\text{max}} = 1$, dérivé des réflexions standards < 2 %) a fourni 3361 réflexions dont 989 uniques ($R_{\text{INT}} = 0.073$) avec $1 > \sigma$ (1). La structure est résolue au moyen des Méthodes Directes qui permettent de localiser les 28 atomes non hydrogène parmi les 30 premiers pics de la carte de Fourier. Après affinements en mode isotrope puis anisotrope, les atomes d'hydrogène sont mis en évidence à l'aide d'une différence de Fourier (entre 0.38 et 0.24 $\text{e}\text{\AA}^{-3}$), mais leur position n'a pas été affinée.

Le meilleur affinement par matrice complète (x, y, z, β pour les atomes non-hydrogène, atomes d'hydrogène fixés) a donné : R = 0,090, $R_w = 0,082$, S = 7,02.

Ces valeurs élevées peuvent s'expliquer par une légère insuffisance des données disponibles et une agitation importante du motif picrate.

Bibliographie

- 1 - E. SCHMITZ, Adv. Heterocycl. Chem., 1963, 2, 83 et 1979, 24, 83 et références citées. H.W. HEINE, P.G. WILLARD, T.R. HOYE, J. Org. Chem., 1972, 37, 2980 et H.W. HEINE, T.R. HOYE, P.G. WILLIARD, R.C. HOYE, J. Org. Chem. 1973, 38, 2984. M. KOMATSU, N. NISHIKAZE, M. SAKAMOTO, Y. OHSHIRO, T. AGAWA, J. Org. Chem., 1974, 39, 3198.
- 2 - R. GRASHEY dans "1,3 Dipolar Cycloaddition Chemistry", (A. Pawda, Ed.), Vol. 1, John Wiley and Sons, New York, 1984, p. 754.
- 3 - A. NABEYA, J. SAITO et H. KOYAMA, J. Org. Chem., 1979, 44, 3935.
- 4 - L.S. LEHMAN, L.M. BACLAWSKI, S.A. HARRIS, H.W. HEINE, J.P. SPRINGER, W.I.A. WANDEN HEUVEL et B.H. ARISON, J. Org. Chem., 1981, 46, 320.
- 5 - T. AKIYAMA, T. KITAMURA, T. ISIDA et M. KAWANISI, Chem. Letters, 1974, p. 185.
- 6 - B. CARBONI et R. CARRIE, Tetrahedron, 1984, 40, 4115.
B. CARBONI, F. TONNARD et R. CARRIE, Bull. Soc. Chim. Fr., sous presse.
- 7 - U. VOGELI, W. VON PHILIPSBORN, Org. Magn. Res. 1975, 7, 617.
U. VOGELI, W. VON PHILIPSBORN, K. NAGARAJAN et M.D. NAIR, Helv. Chim. Acta 1978, 61, 607.
- 8 - L. BIRKOFER, S. MANKIM et H.D. ENGELS, Chem. Ber., 1962, 95, 1495.
- 9 - A. MANNSCHRECK, R. RADEGLIA, E. GRUNDEMANN et R. OHME, Chem. Ber., 1967, 100, 1778.
- 10 - F.W. WEHRLI et T. WIRTHLIN, "Interpretation of carbon-13 NMR Spectra", Heyden, London, 1978.
- 11 - M. KOMATSU, Y. OHSHIRO et T. AGAWA, Tetrahedron Letters, 1972, p. 3999.
M. KOMATSU, N. NISHIKAZE, M. SAKAMOTO, Y. OHSHIRO et T. AGAWA, J. Org. Chem., 1974, 39, 3198.
- 12 - H. HAKLI, M. MINTAS et A. MANNSCHRECK, Chem. Ber., 1979, 112, 2028.
- 13 - E. SCHMITZ, R. OHME et R.D. SCHMIDT, Chem. Ber., 1962, 95, 2714.
- 14 - T.A. WENROD et G.W.A. MILNE, Tetrahedron, 1968, p. 5781.
- 15 - a) The atomic co-ordinates for this work are available on request from the Director of the Cambridge Crystallographic Data Centre, University Chemical Laboratory, Lensfield Road, Cambridge CB2 1EW. Any request should be accompanied by the full literature citation for this communication.
b) Supplementary data include atom coordinates, bond lengths and bond angles.