

STEREOCHIMIE DE L'ADDITION DU DIPHENYL-1,3 AZAALLYLLITHIUM AUX ARYLALLENES. DETERMINATION DE LA CONFIGURATION DES METHYLENEPYRROLIDINES PAR RMN

L. VO-QUANG et Y. VO-QUANG*

Laboratoire de Recherches de Chimie organique, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris, 11, rue
Pierre-et-Marie-Curie, 75231 Paris Cedex 05, France

et

M. J. POUET et M. P. SIMONNIN

Laboratoire de Spectroscopie RMN, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris, 11, rue Pierre-et-Marie-Curie,
75231 Paris Cedex 05, France

(Received in France 3 March 1981)

Resumé—La réaction du diphenylazaallyllithium avec les arylallènes conduit principalement à deux méthylène-pyrrolidines épimères au niveau du carbone-2. La configuration de ces méthylène-pyrrolidines a été établie par RMN grâce à la dépendance stéréochimique des couplages vicinaux et isopropylidéniques, aux effets de substituants sur le déplacement chimique des protons du cycle ainsi que par l'étude de leur dérivé N-benzylé. La géométrie Z de la double liaison est déduite des couplages allyliques cisoides et transoides. Cette étude stéréochimique met en évidence la régiosélectivité et la stéréosélectivité de cette addition. Un mécanisme concerté du type cycloaddition ($4\pi s + 2\pi s$) est proposé pour interpréter ces résultats.

Depuis qu'elle a été érigée en principe réactionnel,¹ la cycloaddition polaire anionique d'azaallyllithium aux liaisons multiples est devenue une méthode générale de préparation de pyrrolidines, pyrrolines ou pyrroles. Son champ d'application s'est en effet récemment étendu aux doubles liaisons activées par des organoéléments² et des groupes électroattracteurs (cétones, esters, nitriles, etc.)³ ainsi qu'aux triples liaisons conjuguées (énynes, diynes, ynamides).⁴ Les arylallènes pouvaient être des substrats intéressants à plusieurs titres dans cette réaction: ils ont deux sites réactifs potentiels et leur réactivité vis à vis d'agents nucléophiles est mal connue⁵ car ils peuvent être le siège de dimérisations thermiques⁶ ou basiques⁷ et de transpositions⁸. Seuls les hétérocumulènes ont été testés.⁹

Malgré l'intérêt incontestable de ce type de réaction sur le plan synthétique, très peu de travaux se sont attachés à étudier la stéréochimie de cette addition.^{1,3,10}

Dans une note préliminaire¹¹ nous avons montré que les méthylène-pyrrolidines pouvaient être obtenues à partir des arylallènes et des arylpropynes. Ce mémoire décrit les conditions de préparation de cette nouvelle famille de composés dont très peu de représentants sont connus,¹² ainsi que l'étude RMN qui a permis de préciser leur structure et leur configuration.

RESULTATS EXPERIMENTAUX

Le diphenyl-1,3 aza-2 allyllithium 1 a été préparé de deux manières différentes: à partir de la benzylidène-benzylamine et de l'isopropylamide de lithium (méthode A), ou de la cis-diphénylaziridine N-lithiée (méthode B)⁴. Ce réactif, opposé en proportions stœchiométriques aux arylallènes 2, dans le tétrahydrofurane à -70° , sous argon, conduit après hydrolyse à un mélange de deux méthylène-pyrrolidines 4 et 5 épimères au niveau du C-2, à l'exception de 2c qui fournit la méthylène-pyrrolidine 6c inverse de 4 au niveau du C-4. La formation du quatrième stéréoisomère possible 7 n'a pas été observée. Les rendements en méthylène-pyrrolidines ne dépassent pas 50% et divers produits

secondaires peuvent être décelés dans le milieu réactionnel: dimères d'allènes, benzylidènebenzylamine, imidazolines et polymères (Fig. 1).

Les mêmes cycloadduits 4, 5 et 6 peuvent être préparés directement à partir du diphenyl-1,3 aza-2 allyllithium 1 et des arylpropynes 3. Les rendements varient avec les conditions de préparation du réactif 1 et la substitution du substrat: de 30 à 50% pour la méthode A, ils sont meilleurs et souvent quantitatifs avec la méthode B (par dosage RMN du produit brut de la réaction).

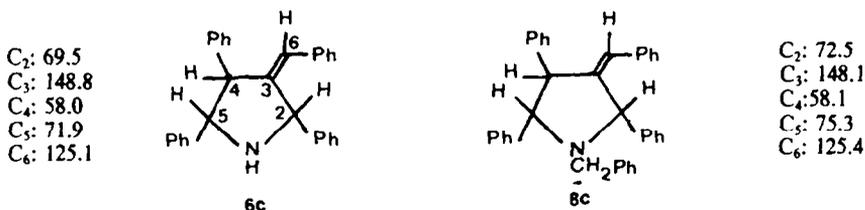
Les deux méthylène-pyrrolidines 4 et 5, issues d'un mélange brut préalablement dosé en RMN, sont séparées et purifiées par chromatographie sur colonne d'alumine. Les isomères trans-2,5 5 sont les produits majoritaires ($5/4 \approx 2$).

La formation de pyrroline-2 peut être mise en évidence lorsque la réaction est conduite à température plus élevée. Elles résultent vraisemblablement du réarrangement en milieu basique des méthylène-pyrrolidines primaires. Pour vérifier cette hypothèse, le produit majoritaire 5a a été soumis à l'action du tertbutylate de potassium dans le diméthylsulfoxyde pendant deux heures à 50° . Le produit principal de cette réaction est la pyrroline-2 10. C'est également le dérivé N-benzylé 11 de cette pyrroline-2 qui est obtenu par benzylation de 5a à température ambiante. En effet, le phénylpropyne 3a et l'azaallyllithium 1, après 6 hr de réaction à température ambiante, sous argon, et traitement par le bromure de benzyle, fournissent, après hydrolyse, le dérivé 11.

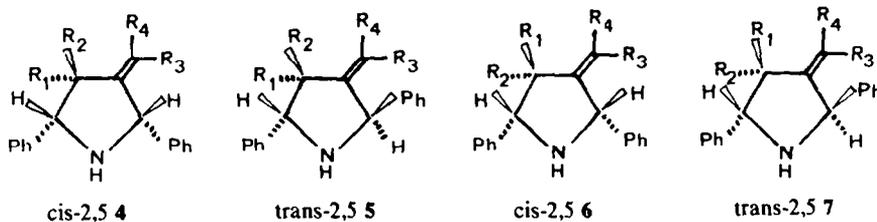
Lorsqu'elles sont isolées, les méthylène-pyrrolidines sont stables. Elles peuvent être conservées plusieurs mois sans dégradation appréciable. Le composé 6c par exemple, maintenu quatre heures dans le benzène- d_6 à 75° , reste inchangé. Par contre, elles sont beaucoup moins stables en solution chloroformique.

Détermination de la structure et de la configuration des méthylène-pyrrolidines 4, 5 et 6

Les structures des méthylène-pyrrolidines 4, 5 et 6 ont été établies sur la base de leur analyse centésimale, de



Déplacement chimique des carbones non-aromatiques des composés 6c et 8c (δ en ppm, solvant; CDCl₃)



carbones chiraux et donc deux couples possibles qui sont effectivement obtenus (4 et 5).

Pour chacun de ces isomères, il n'est pas nécessaire de tenir compte de l'inversion de l'azote puisque ce processus est rapide. En effet, lorsque l'atome d'azote d'une pyrrolidine n'est pas substitué, l'inversion de l'azote est plus rapide que celle du cycle substitué¹⁵ et dans le cas où l'atome d'azote est méthylé, son inversion ne devient lente qu'à -125° .¹⁶

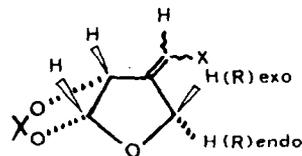
La pseudorotation du cycle à cinq chaînons est également rapide et du fait de la présence d'un carbone sp² en position 3, deux conformères A et B seulement sont à considérer. Les spectres RMN des méthylène-pyrrolidines sont donc des spectres moyennés qui reflètent les populations p_A et p_B de ces deux conformères (Tableaux 1 et 2).

L'examen des modèles moléculaires (Dreiding) montre que les interactions entre les substituants phényles en 2 et 5 sont faibles s'ils occupent des positions trans: les populations des deux conformères doivent être voisines. Par contre, si les phényles-2 et -5 sont en cis (en dessous du plan), le fait d'abaisser l'atome d'azote dans le conformère B les écarte, et donc p_B > p_A, excepté peut-être lorsque la double liaison est substituée par un phényle-6a. Les couplages ³J_{4,5} dépendront non seulement de l'angle dièdre correspondant, mais également des populations des deux conformères A et B. L'angle dièdre (H-C₄-C₅-H) dans les composés cis-4,5 est voisin de $+20^\circ$ et de -20° dans les conformères A et B respectivement, alors que dans les composés trans-4,5 il est d'environ 90° pour le conformère A et 140° pour le conformère B. La courbe de Karplus permet de prévoir

que le couplage vicinal doit être plus grand dans les isomères cis que dans les isomères trans:

$${}^3J_{4,5}^{\text{cis}} = 9.5 \text{ Hz et } {}^3J_{4,5}^{\text{trans}} \approx 7.8 \text{ Hz.}$$

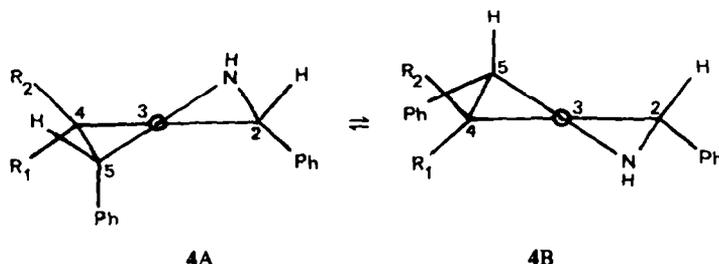
La dépendance stéréochimique du couplage isopropylénique^{17,18} ⁴J_{2,4} permet de définir la configuration relative en 2,4. Les méthylènes-3 furannoses¹⁹ offrent des exemples proches des méthylène-pyrrolidines étudiées. Un couplage [⁴J_{2,4}] compris entre 1 et 1.8 Hz n'est observé qu'avec H₄ endo, c'est-à-dire que [⁴J_{2,4}^{trans}] > [⁴J_{2,4}^{cis}]. Dans les méthylène-pyrrolidines étudiées, un couplage [⁴J_{2,4}] > 2 Hz indique une relation trans entre les protons 2 et 4, alors que s'ils sont cis, [⁴J_{2,4}] est de l'ordre de 1 Hz.



méthylène-3 furannoses¹⁹

La configuration relative des carbones 2 et 5 des amines hétérocycliques $\alpha\alpha'$ disubstituées peut être déduite de l'étude de leurs dérivés N-benzylés^{3,20}: les protons méthyléniques sont isochromes si leurs substituants sont en cis mais anisochromes s'ils sont en trans.

Les signaux des différents protons des méthylène-pyr-



(Pour la clarté de schéma, la double liaison et ses substituants R₃, R₄ n'ont pas été représentés)

Tableau 1. Paramètres RMN- ^1H des méthylène-pyrrolidines trans-2,5 **5**, **8e**, **9** solvant CDCl_3 , XL 100, δ ppm (réf interne TMS), J Hz, [J] couplage gem $^4J^{\text{cisd}}$ et $^4J^{\text{transd}}$ représentent les valeurs absolues des couplages cisoïde et transoïde

No.	Formule	H ₂	H ₄	H ₅	H _{6a}	H _{6b}	$^4J_{2,4}$	$^4J_{2,6a}^{\text{cisd}}$	$^4J_{2,6b}^{\text{transd}}$	$^4J_{4,6a}^{\text{cisd}}$	$^4J_{4,6b}^{\text{transd}}$	$^3J_{4,5}$	Ph	N-R [J]
5a		4.95	3.67	4.27	4.75	4.65	2.3	2.3	2.7	3.1	2.7	9.7	7.6–6.9	2.41
5b		5.01	—	5.46	5.08	4.66	—	2.4	2.8	—	—	—	7.7–6.6	2.08
5d'		5.35	4.12	4.30	—	—	2.5	—	—	—	—	9.1	7.5–6.7	2.21
5d		5.28	—	5.16	—	6.56	—	—	2.3	—	—	—	7.8–6.5	2.17
5e		5.57	—	5.42	—	—	—	—	—	—	—	—	7.4–6.4	2.03
8e		5.12	—	4.98	—	—	—	—	—	—	—	—	7.4–6.2	3.69 3.30 [14.5]
9		5.71	3.90	4.76	5.01	4.66	<1	1.7	2.7	2.7	1.5	8.7	7.7–6.8	2.38

Tableau 2. Paramètres RMN-¹H des méthylène-pyrrolidines cis-2,5 4, 6c, 8c

No.	Formule	H ₂	H ₄	H ₅	H _{6a}	H _{6b}	⁴ J _{2,4}	⁴ J _{2,6a} ^{cd}	⁴ J _{2,6b} ^{cd}	⁴ J _{4,6a} ^{cd}	⁴ J _{4,6b} ^{cd}	³ J _{4,5}	Ph	N-R
4a		5.20	3.83	4.57	4.86	4.76	1.0	2.0	2.5	3.0	2.5	9.3	7.5-7.1	2.52
4b		5.30	—	5.58	5.15	4.80	—	2.1	2.5	—	—	—	7.7-6.8	2.08
6c		5.11	4.12	4.21	—	5.98	2.1	—	2.2	—	2.3	7.8	7.7-6.7	2.20
4d		5.37	—	5.43	—	6.62	—	—	2.4	—	—	—	7.8-6.5	2.17
4e		5.65	—	5.49	—	—	—	—	—	—	—	—	7.4-6.4	2.22
8c		4.54	4.11	3.64	—	5.86	2.5	—	2.6	—	2.6	8.0	7.7-6.7	3.64

rolidines peuvent être attribués sans ambiguïté grâce aux différents couplages qui ont été systématiquement identifiés par des expériences de double résonance. En effet, les protons 4 et 5 présentent un grand couplage vicinal et l'absence de couplage à longue distance permet de distinguer H₅, alors que les signaux de H₂ et H₄, qui sont couplés entre eux, révèlent un couplage allylique (quand R₂ ou R₃ = H) avec les protons exocycliques.

Étant donné l'importance du courant de cycle des substituants aromatiques, le déplacement chimique de chaque proton 2, 4, 5 doit être fortement influencé par le nombre de phényles situés du même côté du cycle pyrroline. Le déplacement vers les champs forts sera important si le phényle est introduit sur le carbone α, mais plus faible s'il est en β. Le proton-2 n'ayant pas de substituant α, les effets seront plus faibles.

Configuration des composés 6c et 8c

Le traitement de la méthylène-pyrrolidone 6c par le butyllithium à -70°, puis par le bromure de benzyle,

conduit quantitativement au dérivé N-benzylé 8c correspondant. L'observation d'un singulet pour les protons benzyliques de 8c indique que les phényles-2 et -5 sont cis dans les composés 6c et 8c. Cette conclusion suppose que la benzylation s'effectue sans changement de configuration. Ce point a été vérifié expérimentalement: la méthylène-pyrrolidone 6c, traitée par un équivalent de butyllithium à -70°, dans le tétrahydrofurane-d₈, puis par l'eau lourde, redonne le même composé 6c N-déutérié. La configuration relative des carbones-4 et -5 est la même dans les produits 6c et 8c et ils ont la même constante de couplage ³J_{4,5} 7.8 et 8.0 Hz qui suggère une configuration trans-4,5.

La valeur du couplage isopropylidénique ⁴J_{2,4} (2.15 et 2.5 Hz respectivement) dans les composés 6c et 8c permet de leur attribuer une géométrie trans en 2,4.

Ces conclusions sont confirmées par l'influence de la N-benzylation sur les déplacements chimiques des protons du cycle. Dans les deux isomères possibles 8c et 13, qui ont la même configuration relative en 2,5 mais qui

différent au niveau du C-4, la forte interaction stérique entre Ph-2, Ph-5 et CH₂Ph déstabilise les conformères B dans lesquels ces substituants sont du même côté du cycle et favorise les conformères A. Dans le conformère 8c A, H₂ et H₃ sont cis au benzyle, alors que H₄ est trans à ce groupe. Par contre, les trois protons H₂, H₄, H₅ sont cis au benzyle dans 13A. La benzylation de 6c devrait entraîner un fort blindage de H₂ et H₃ et avoir peu d'influence sur H₄ dans le composé 8c, alors que H₂, H₄ et H₅ devraient être blindés dans l'isomère 13. Expérimentalement, seuls les protons H₂ et H₃ sont déplacés à champ fort par benzylation alors que H₄ est peu affecté. On en déduit une géométrie trans pour H₄ et H₃ dans les composés 6c et 8c, en accord avec la valeur du couplage vicinal ³J_{4,5}.

Configuration des composés 4a, 5a et 5d'

Ces trois composés présentant un grand couplage vicinal ³J_{4,5} > 9 Hz ont une configuration cis en 4.5. De plus, 5a et 5d' ont un couplage isopropylidénique ⁴J_{2,4} > 2 Hz: ils ont donc une configuration trans en 2.4. Par contre, la petite valeur du couplage ⁴J_{2,4} dans 4a indique une géométrie cis-2.4.

Ces conclusions sont confirmées par l'effet des phényles sur les déplacements chimiques des protons du cycle. Les composés 5a et 5d' ont la même géométrie en 2, 4, 5 et ne diffèrent que par la présence dans 5d' de deux phényles sur la double liaison exo. Le proton H₃ qui est éloigné de cette double liaison exo a le même déplacement chimique dans 5a et 5d'. Les composés 4a et 5a ne diffèrent que par leur configuration en C-2; les trois protons 2, 4, 5 de 4a, qui ne voient aucun phényle du même côté du cycle, résonnent à champ plus faible que ceux de 5a.

Configuration des composés 4b, 4d, 4e et 5b, 5d, 5e

Le carbone C-4 étant disubstitué, ces molécules ne présentent pas de couplage ³J_{4,5} ni ⁴J_{2,4}. Seuls les déplacements chimiques peuvent être utilisés pour définir leur configuration.

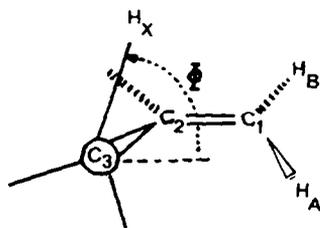
Dans les produits majoritaire 5b, 5d, 5e, les protons H-2 et H-5 résonnent à champ plus fort que dans les produits minoritaires 4b, 4d, 4e. Ce fait est en accord

avec une position trans de Ph-2 et Ph-5 pour les dérivés 5b, 5d, 5e et cis pour les dérivés 4b, 4d, 4e.

L'observation d'un système AB pour la résonance des protons diastéréotopiques du méthylène de 8e, dérivé benzylé de 5e, confirme ces conclusions.

Stéréochimie de la double liaison exo

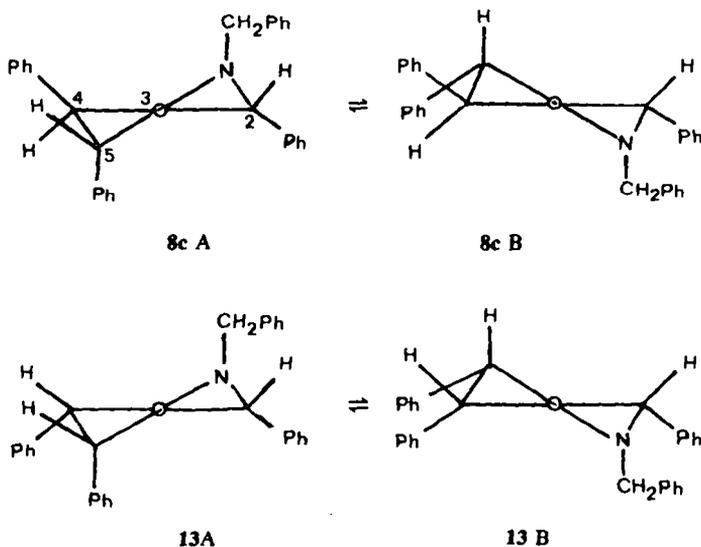
La dépendance conformationnelle des couplages allyliques a suscité beaucoup d'intérêt. De nombreux résultats expérimentaux et le calcul théorique ont permis d'établir que ces couplages, qui sont normalement négatifs, dépendent de l'angle dièdre Φ .²¹



En particulier, pour $\Phi \sim 42^\circ$, les couplages cisoides ⁴J_{AX^{cd}} et transoïde ⁴J_{BX^{td}} ont des valeurs voisines de -1.2 Hz. Pour $\Phi = 0^\circ$, ⁴J_{AX^{cd}} > ⁴J_{BX^{td}} alors que pour $\Phi > 45^\circ$, ⁴J_{BX^{td}} > ⁴J_{AX^{cd}}. Il ressort des résultats de la littérature²¹ que ces couplages sont également influencés par d'autres facteurs tels que la taille du cycle, l'ordre de la liaison C=C, la nature des substituants et leur position.

Dans les modèles moléculaires des méthylène-pyrrolidines, les angles dièdres correspondant à H-2 et H-4 sont légèrement différents et de plus ils ne dépendent que faiblement de la conformation du cycle. Dans tous les cas, ces angles sont compris entre 70° et 90° et on doit attendre ⁴J_{BX^{td}} > ⁴J_{AX^{cd}}. Dans le cas des composés 4a et 5a, le plus grand couplage allylique est observé entre H-4 et H-6a. L'inégalité attendue permet alors de conclure que le proton H-6a occupe un position transoïde par rapport à H-4.

L'examen des résultats (Tableaux 1 et 2) montre que, dans les composés 4a (cis-2,5) et 5a (trans-2,5), les cou-



plages cisoïdes faisant intervenir le proton-2 sont plus petits en valeur absolue que les couplages cisoïdes faisant intervenir le proton-4. Il en est de même pour les couplages transoïdes. Les faibles variations d'angle ne suffisent pas à expliquer les différences expérimentales, compte tenu des courbes représentant 4J en fonction de l'angle dièdre Φ .²¹ Par contre, les couplages allyliques étant influencés par la nature des substituants et leur position, cet effet traduit probablement l'influence de l'azote qui est en α du proton-2, mais en β du proton-4.

Dans les composés cis-2.5 **4d** et **8c**, les grandeurs des couplages allyliques observés indiquent qu'il s'agit de couplage transoïde. La double liaison a donc une configuration Z. Bien que le couplage soit relativement faible dans **6c**, la double liaison est également Z, car **8c** dérive de **6c** par N-benzoylation sans changement de géométrie.

Configuration des pyrrolines-2, 9 et 10

Le blindage du méthyl-3 par un phényle cis dans les composés **9** et **10** et la valeur élevée du couplage $^3J_{2,3} = 9.5$ Hz sont en faveur d'une géométrie cis en positions 2 et 3.¹³ Cette géométrie est confirmée par le fait que le N-benzyle déplace à champ fort le proton H_3 situé du même côté du cycle.

DISCUSSION

La réaction du diphenyl-1,3 aza-2 allyllithium **1** avec les arylallènes **2** fournit donc deux méthylène-pyrrolidines **4** et **5** épimères au niveau du carbone-2. L'allénique **2c** conduit à une seule méthylène-pyrrolidine **6c** dont la configuration du carbone-4 est l'inverse des précédentes.

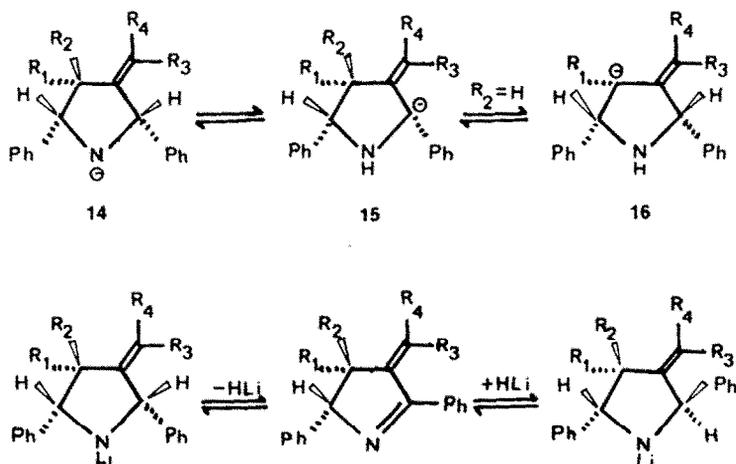
Une interprétation de ces résultats repose sur la discussion préalable de trois points: (a) Les arylallènes **2** sont bien les substrats de cette réaction. Le fait que les arylallènes **2a**, **c**, **d** et les arylpropynes **3a**, **c**, **d**, conduisent aux mêmes produits suggère cette hypothèse. La transposition acétylénique-allénique en milieu basique est bien connue²² et peut même être employée comme méthode de préparation d'aryllallènes en particulier.²³ Nous avons vérifié que cette transposition pouvait avoir lieu dans des conditions proches de celles de l'addition de **1**. En effet, la diphenylpropyne **3c** soumis à l'action du butyllithium à -70° , pendant sept heures, dans le tétrahydrofurane, conduit après hydrolyse à un mélange de diphenylpropyne **3c** (32%), diphenylpropadiène **2c** (55%) et dimère d'allène²⁴ (13%). De plus, le tétraphénylpropyne qui ne peut être isomérisé en allénique

est inactif dans les conditions de la réaction de cycloaddition. (b) La géométrie de l'anion diphenyl-1,3 aza-2 allyllithium **1** a été décrite.^{1,3,10} Par ouverture thermique de la cis-diphénylaziridine N-lithiée et la réaction avec les arylallènes ayant été conduite dans les mêmes conditions¹⁰ l'entité réactive a la configuration (E,E). Le même résultat avait été obtenu en RMN avec l'anion diphenyl-1,3 allyllithium.²⁵ (c) Le produit cinétique de la réaction est certainement l'isomère cis-2.5 **4**. Les proportions des deux épimères constantes quelle que soit la méthode de préparation du réactif **1**, ces proportions reflètent celles de l'équilibre thermodynamique de ces deux stéréoisomères. Ce fait a été vérifié en soumettant l'isomère majoritaire **5** à l'action du butyllithium dans le tétrahydrofurane à -70° pendant plusieurs heures. Après hydrolyse, le mélange résultant est constitué des deux épimères dans les proportions identiques à celles que l'on obtenait en fin de réaction, c'est-à-dire $5/4 \approx 2$. L'isomère trans-2.5 **5** moins encombré que le cis-2.5 **4** est l'isomère thermodynamiquement le plus stable.

Les méthylène-pyrrolidines cis-2.5 **4**, dont le cycle a une stéréochimie analogue à celle³ du produit unique d'addition au stilbène Z, sont vraisemblablement les produits primaires de la réaction. Le diphenyl-1,3 propadiène **2c** offre un cas particulier. Le composé majoritaire isolé **6c** est l'épimère au niveau du carbone-4 du cycloadduit attendu **4c** qui n'a pu être mis en évidence ni dans le milieu réactionnel, ni en tentant l'équilibration de **6c** en présence de butyllithium dans le tétrahydrofurane- d_6 à -70° .

L'épimérisation dans le milieu réactionnel avant l'hydrolyse des cycloadduits anioniques primaires **14** se fait vraisemblablement par l'intermédiaire des carbanions **15** et **16** qui en sont issus par prototropie. La protonation du carbanion le plus stable **15** conduit à la formation des méthylène-pyrrolidines trans-2.5 **5** après hydrolyse. Par contre, dans le cas où $R_2 = H$ et $R_3 = Ph$, la forte interaction stérique entre R_3 et Ph-2 défavorise **15** au profit de **16** qui donne après hydrolyse la méthylène-pyrrolidine **6c**.

L'intervention d'un processus d'élimination-addition de HLi facilitée par la présence de la double liaison exo en position 3 pourrait également expliquer cette épimérisation du carbone-2. Une telle élimination de LiH a été décrite dans la littérature.²⁶ La réduction de la liaison C=N, difficile en général²⁷ pourrait être activée ici par la conjugaison avec la double liaison. Ce processus paraît toutefois moins probable que le précédent à -70° .



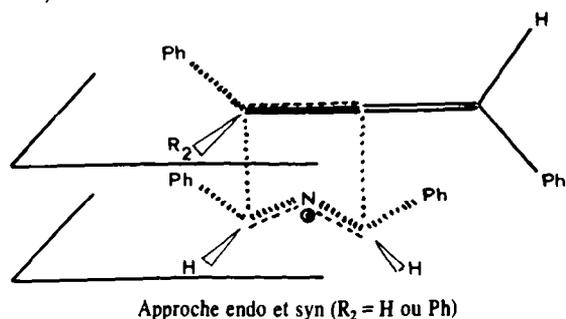
CONCLUSION

Dans ce travail, la configuration des méthylène-pyrrolidines a été établie en s'appuyant sur la dépendance stéréochimique des couplages vicinaux $^3J_{4,5}$ et isopropylidéniques $^4J_{2,4}$, sur les effets des substituants sur le déplacement chimique des protons du cycle, ainsi que sur la forme du signal méthylénique de leurs dérivés N-benzylés. La géométrie de la double liaison exo a été définie en reliant la valeur des couplages allyliques $^4J_{3,4}$ et $^4J_{3,5}$ à l'angle dièdre Φ formé avec le plan de la double liaison. L'influence de l'azote du cycle sur ces couplages a été mise en évidence.

Cette étude stéréochimique de la réaction du diphenyl-1,3 aza-2 allyllithium **1** et des arylallènes **2** permet d'établir trois résultats expérimentaux importants (a) Une seule double liaison est attaquée en partant aussi bien d'aryllallène **2** ou d'arylpropyne **3** et de deux équivalents d'azaallyllithium **1**, que du monoadduit **5** préalablement isolé. C'est la double liaison conjuguée avec au moins un phényle qui est le site de l'addition. Le même phénomène avait été remarqué avec les alcènes.¹ Le triphényllallène **2d** possède deux sites réactifs, mais la double liaison disubstituée est largement préférentielle. (b) Bien que quatre méthylène-pyrrolidines stéréoisomères soient possibles, deux seulement sont obtenues: **4** et **5** épimères au niveau du carbone-2, ou une seule **6c** dont le carbone-4 est l'inverse des deux précédentes. (c) La double liaison exo a une configuration *Z* dans les produits d'addition.

Ces résultats s'interprètent bien par l'hypothèse d'une cycloaddition concertée de type $(4\pi s + 2\pi s)$ de l'anion diphenyl-1,3 aza-2 allyle (E,E) conduisant à la formation des méthylène-pyrrolidines cis-2,5 **4** les plus encombrées. Une épimérisation rapide au niveau du carbone-2 (ou exceptionnellement du carbone-4) serait responsable de la formation des méthylène-pyrrolidines trans-2,5 **5** (ou **6c**). Cette épimérisation n'est pas observée avec les alcènes;^{1,3,10} elle est facilitée dans le cas des méthylène-pyrrolidines par la présence de la double liaison exo-3.

Cette hypothèse permet de rendre compte des différents aspects de la sélectivité mise en évidence dans cette réaction: régiosélectivité, stéréospécificité et approche préférentielle endo (par rapport aux substituants de la double liaison attaquée) et syn²⁸ (par rapport au substituant de la double liaison n'entrant pas en réaction).



La réaction du diphenyl-1,3 aza-2 allyllithium et des arylallènes peut être ainsi rapprochée de celle des alcènes^{1,3} et, par sa sélectivité, à la cycloaddition dipolaire-1,3 aux alléniques.²⁹

Remerciements—Les auteurs remercient très vivement Monsieur le Professeur P. Cadot pour les discussions fructueuses au cours de ce travail et pour ses suggestions à la lecture du manuscrit.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés au banc Köfeler préalablement étalonné. Les microdosages d'azote, effectués par le Service Central d'Analyse du Centre National de la Recherche Scientifique, ont donné des résultats conformes aux formules moléculaires proposées à $\pm 0,3\%$ près au plus. Les spectres infrarouges ont été réalisés avec un spectromètre Perkin-Elmer A 257 (± 2 cm⁻¹). Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés sur les appareils Varian A 60 et XL 100, en solution dans le deutériochloroforme. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane pris comme référence.

Diphényl-1,3 aza-2 allyllithium 1 (méthode B)

Une quantité de 0,5 g (0,0025 mmole) de cis-diphénylaziridine est dissoute dans 15 ml de tétrahydrofurane anhydre. Sous argon et sous agitation, on ajoute 0,0025 mole de butyllithium (Merck, dans l'hexane). Le mélange réactionnel est porté à l'ébullition pendant une heure, pratiquement jusqu'à la fin de dégagement du butane. Le diphénylazaallyllithium, qui apparaît légèrement coloré à l'introduction du butyllithium, se présente à la fin sous une belle couleur pourpre.

Cycloaddition du diphénylazaallyllithium. Mode opératoire général

A une solution de 0,0025 mole de diphénylazaallyllithium **1**, refroidie à -70° , on ajoute 0,0025 mole d'acétylénique ou d'allénique dissoute dans 5 ml de tétrahydrofurane anhydre. Le mélange réactionnel est agité sous argon pendant 7 hr à -70° (16 hr à température ambiante dans le cas du tétraphényllallène). Après hydrolyse et extraction à l'éther, la couche organique est séchée sur du sulfate de sodium et le solvant évaporé. On introduit 1 ml de tétrachlorure de carbone et tire sous vide; le résidu restant, exempt de toute trace de tétrahydrofurane, est systématiquement dosé en RMN. Il est ensuite traité par l'éther de pétrole pour cristalliser les produits solides. Les constituants des mélanges sont en général séparés et purifiés par chromatographie sur colonne d'alumine (Merck, standard, activité II-III) avec l'éther de pétrole ou le tétrachlorure de carbone comme éluants.

Les caractéristiques des hétérocycles obtenus sont exposés dans le Tableau 3. Les rendements des produits isolés et purifiés correspondent aux meilleurs résultats, c'est-à-dire à la cycloaddition du diphénylazaallyllithium aux acétyléniques: phényl-1 propyne **3a**,³⁰ diphenyl-1,3 propyne **3c**,²³ triphényl-1,1,3 propyne **3d**¹¹ et aux alléniques: diphenyl-1,1 allène **2b**,³² tétraphényllallène **2e**.³³

N-benzyl phénylméthylène-3 triphényl-2,4,5 pyrrolidine 8c C₃₆H₃₁N

Une quantité de 0,39 g (0,001 mole) de pyrrolidine **6c** est dissoute dans 10 ml de tétrahydrofurane anhydre. On refroidit la solution à -70° et introduit 0,001 mole de butyllithium. Après une demi-heure d'agitation sous argon, une quantité de 0,17 g (0,001 mole) de bromure de benzyle est ajoutée et l'agitation maintenue 4 hr à cette température avant l'hydrolyse et l'extraction à l'éther. La couche organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium et le solvant évaporé. Le traitement du résidu restant à l'éther de pétrole permet d'obtenir 0,25 g de pyrrolidine N-benzylée **8c**. $F = 134^\circ$. Rdt: 52%. IR, $\nu_{C=C}$ 1670 cm⁻¹.

N-benzyl diphenylméthylène-3 tétraphényl-2,4,4,5 pyrrolidine 8e C₄₈H₃₉N

De la même manière, 0,54 g (0,001 mole) de pyrrolidine **5e** mène à 0,35 g de pyrrolidine N-benzylée **8e**. $F = 230^\circ$. Rdt: 56%. IR, $\nu_{C=C}$ 1650 cm⁻¹.

N-tosyl méthylène-3 p-chlorophényl-4 diphenyl-2,5 pyrrolidine 9 C₂₉H₂₆ClNO₂S

La cycloaddition du diphénylazaallyllithium à 0,38 g (0,0025 mole) de p-chlorophényl-1 propyne,³⁴ effectuée selon le mode opératoire général, fournit 0,28 g de méthylène-3 p-chlorophényl-4 diphenyl-2,5 pyrrolidine **9** ($R_1 = p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$; $R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$), C₂₉H₂₆ClNO₂S. $F = 94^\circ$. Rdt: 28%. IR, $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: NH 3330; C=C 1660, 890

Tableau 3. Cycloadditions de diphenylazaallyllithium

No.	Hétérocycle obtenu	Formule	No.	F°	Rdt %	IR cm ⁻¹		
						ν NH	ν C=C	Δ CH ₂
3a	Méthylène-3 triphényl-2,4,5 pyrrolidine	C ₂₃ H ₂₁ N	4a	85	18	3340	1660	890
			5a	70	32	3315	1660	890
2b	Méthylène-3 tétraphényl-2,4,4,5 pyrrolidine	C ₂₉ H ₂₅ N	4b	133	12	3320	1655	900
			5b	122	33	3315	1655	890
3c	Phénylméthylène-3 triphényl-2,4,5 pyrrolidine	C ₂₉ H ₂₅ N	6c	148	40	3310	1670	
3d	Diphénylméthylène-3 triphényl-2,4,5 pyrrolidine	C ₃₅ H ₂₉ N	4d	*	7			
			5d	228	13	3315		
	Phénylméthylène-3 tétraphényl-2,4,4,5 pyrrolidine	—	4d'	*	11			
			5d'	**	23	3320	1650	
2e	Diphénylméthylène-3 tétraphényl-2,4,4,5 pyrrolidine	C ₄₁ H ₃₃ N	4e	*	17			
			5e	220	40	3305	1650	

*Non isolé, identifié dans le mélange; **huile.

RMN, δ ppm: 7.6-6.9 (14H); 4.94 (1H); 4.76 (1H); 4.63 (1H); 4.20 (1H); 3.64 (1H); 2.32 (1H)
J Hz: 2.4; 2.7; 2.5; 3.1; 2.7; 9.8

Une quantité de 0.11 g (0.0003 mole) de cette pyrrolidine est dissoute avec 0.6 g de chlorure de p-tosyle dans 4 ml de soude 10%. Après 15 hr d'agitation, le mélange réactionnel est hydrolysé et le résidu huileux, recristallisé dans l'éthanol, donne 0.05 g de pyrrolidine N-tosylée 9. F = 138°. Rdt: 30%. IR, ν C=C 1655, 890 cm⁻¹.

Méthyl-4 triphényl-2,3,4 pyrroline-2 10

Une solution de 0.32 g (0.001 mole) de méthylène-3 triphényl-2,4,5 pyrrolidine 5a et 0.6 g de tertibutylate de potassium sublimé dans 5 ml de diméthylsulfoxyde est chauffée pendant deux heures à 50°. Après hydrolyse, extraction à l'éther, séchage de la couche organique sur du sulfate de sodium et évaporation du solvant, le résidu brut est séparé par chromatographie sur colonne d'alumine. Le tétrachlorure de carbone permet d'isoler 0.19 g de pyrroline-2 10. IR, ν cm⁻¹: NH 3300; C=C 1620 RMN, δ ppm: 8.1-6.9 (15H); 4.43 (1H); 3.08 (1H); 0.60 (3H) J Hz: ³J_{4,5}: 9.5; ³J_{H-Me}: 7.0.

N-benzyl méthyl-3 triphényl-1,2,4 pyrroline-2 11 C₃₀H₂₇N

La cycloaddition du diphenylazaallyllithium selon le mode opératoire général est effectuée avec 0.3 g (0.0025 mole) de phényl-1 propyne 3a. A la fin de l'agitation, on introduit 0.17 g (0.001 mole) de bromure de benzyle et l'agitation est maintenue à température ambiante pendant 15 hr. Après hydrolyse et extraction à l'éther, la couche organique est séchée sur sulfate de sodium et le solvant évaporé. Traité par l'éther de pétrole, le résidu respant fournit 0.28 g de pyrroline-2 N-benzylée 11, F = 226°. Rdt 28%. IR, ν C=C 1620 cm⁻¹. RMN, δ ppm: 7.7-6.6 (20H); 4.48 (1H); 3.78 (1H); 3.35 (1H); 0.59 (3H) J Hz: ³J_{4,5}: 9.5; ³J_{H-Me}: 7.0; ³J: 14.0.

Essai d'équilibration de la phénylméthylène-3 triphényl-2,4,5 pyrrolidine 6c

A une solution de 0.04 g (0.0001 mole) de pyrrolidine 6c dans 0.5 ml de tétrahydrofurane deutérié, est ajouté 0.0001 mole de butyllithium. Après 12 minutes d'agitation, le mélange est traité par de l'eau lourde et examiné en RMN. Il contient 45% de pyrrolidine 6c et 55% d'un isomère, probablement une pyrroline-2 17, en négligeant la faible quantité de produits non identifiés (< 5%). 17, RMN, δ ppm 7.7-6.8 (20H); 6.54 (1H); 5.24 (1H); 4.54 (1H); 4.36 (1H); 2.23 (1H) J Hz: ³J_{3,4}: 4.5; ⁴J: 2.0 et 2.2.

BIBLIOGRAPHIE

¹T. Kauffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* 13, 627 (1974) et réfs citées.

²T. Kauffmann, H. Ahlers, A. Hamsen, H. Schulz, H. J. Tilhard et A. Vahrenhorst, *Angew. Chem. Int. Ed.* 16, 119 (1977) et réfs citées.

³S. Sinbandhit, Thèse de 3ème cycle, Rennes, 1977. S. Sinbandhit et J. Hamelin, *J. C. S. Chem. Comm.* 768 (1977).

⁴L. Vo-Quang et Y. Vo-Quang, *J. Heterocyclic Chem.* (sous presse) et réfs citées. L. Vo-Quang, H. Gaessler et Y. Vo-Quang, *Angew. Chem.* (sous presse).

⁵M. C. Caserio, *Selective Organic Transformations* (Edité par B. S. Thyagarajan), Vol. 1, p. 239. Wiley, New York 1970.

⁶P. Capdevielle et J. Rigaudy, *Tetrahedron* 35, 2093 (1979) et réfs citées.

⁷P. Beltramme, S. Carra, P. Macchi et M. Simonetta, *J. Chem. Soc.* 4386 (1964).

⁸S. Patai, *The Chemistry of Ketenes, Allenes and Related Compounds*. Wiley-Interscience, New York 1980.

⁹T. Kauffmann et R. Eidschink, *Chem. Ber.* 110, 651 (1977).

¹⁰T. Kauffmann, K. Habersaat et E. Koppelman, *Ibid.* 110, 638 (1977).

¹¹L. Vo-Quang et Y. Vo-Quang, *Tetrahedron Letters* 939 (1980).

¹²S. Umio, M. Hitomi, H. Nojima, N. Kumadaki, I. Ueda, T. Kanaya et Y. Deguchi, *J. Medicinal Chem.* 15, 891 (1972); S. Ohki, N. Ozawa, Y. Yabe et H. Matsuda, *Chem. Pharm. Bull.* 24, 1362 (1976).

¹³A. Padwa et L. Hamilton, *J. Heterocyclic Chem.* 4, 118 (1967); P. B. Woller et N. H. Cromwell, *J. Org. Chem.* 35, 888 (1970).

¹⁴R. L. Shriner, R. C. Fuson, D. Y. Curtin et T. C. Morrill, *The Systematic Identification of Organic Compounds*, 6th Edn. Wiley, New York 1979.

¹⁵J. B. Lambert et W. L. Oliver, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 7774 (1969). J. B. Lambert, W. L. Oliver Jr. et B. S. Packard, *ibid.* 93, 933 (1971).

¹⁶J. M. Lehn et J. Wagner, *Tetrahedron* 26, 4227 (1970).

¹⁷Terme suggéré par H. C. Beyerman, D. W. Reinhoudt, A. Sinnema et A. van Veen, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 85, 347 (1966).

¹⁸M. Barfield et B. Chakrabarti, *Chem. Rev.* 69, 757 (1969).

¹⁹J. M. Tronchet, F. Barbalat-Rey, J. M. Bourgeois, R. Graf et J. Tronchet, *Helv. Chim. Acta* 55, 803 (1972).

²⁰R. K. Hill et T. Chan, *Tetrahedron* 21, 2015 (1965).

²¹M. Barfield, R. J. Spear et S. Sternhell, *Chem. Rev.* 76, 593 (1976).

²²R. J. Bushby, *Quart. Rev.* 24, 585 (1970); J. H. Wotiz in H. G. Viehe, *Chemistry of Acetylenes*, p. 365. Marcel Dekker, New York (1969); W. D. Huntsman in S. Patai, *The Chemistry of Ketenes, Allenes and Related Compounds*, p. 521. Wiley-Interscience, New York 1980.

²³T. L. Jacobs et D. Danker, *J. Org. Chem.* 22, 1424 (1957).

²⁴E. V. Dehmlow, *Chem. Ber.* 100, 3260 (1967). H. A. Staabet et H. A. Kurmeier, *Chem. Ber.* 101, 2697 (1968).

²⁵H. H. Freedman, V. R. Sandel et B. P. Thill, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 1762 (1967).

- ²⁶L. Hu, B. Mauze et L. Miginiac, *C. R. Acad. Sci. Paris* **284**, 195 (1977).
- ²⁷M. Fieser et L. F. Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, vol. 4, p. 304. Wiley, New York 1973.
- ²⁸Par analogie avec la cycloaddition dipolaire-1.3. Ce terme se réfère à l'attaque d'un dipôle-1.3 sur l'une des deux faces diastéréotopiques d'une double liaison, voir G. Bianchi, C. de Micheli, A. Gamba et R. Gandolfi, *J. Chem. Soc. Perkin I* 137 (1974).
- ²⁹P. Battioni, L. Vo-Quang et Y. Vo-Quang, *Bull. Soc. Chim. Fr. II*, 401, 415 (1978).
- ³⁰Y. Vo-Quang, *Ann. Chim.* **7**, 785 (1962).
- ³¹H. Wielandt et H. Kloss, *Ann. der Chim.* **470**, 201 (1929).
- ³²L. Skattebøl, *Acta Chem. Scand.* **17**, 1683 (1963); R. Barlet et Y. Vo-Quang, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3729 (1969).
- ³³W. Tadros, A. B. Sakla et A. A. Helmy, *J. Chem. Soc.* 2687 (1961).
- ³⁴L. Vo-Quang et P. Cadiot, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1525 (1965).