

DIENAMINES HETEROCYCLIQUES—I

REACTION DE LA BASE DE FISCHER SUR LES ESTERS ACÉTYLÉNIQUES

C. HUBSCHWERLEN et J. P. FLEURY*

Laboratoire de Chimie Organique Générale,† Ecole Supérieure de Chimie, 68093 Mulhouse Cédex, France

et

H. FRITZ

Ciba-Geigy AG, Bâle, Suisse

(Received in France 25 March 1976; Received in the UK for publication 19 July 1976)

Résumé—Les esters acétyléniques réagissent sur la base de Fischer (triméthyl-1,3,3 méthylène-2 indoline) pour conduire à un intermédiaire zwitterionique qui évolue dans le MeOH vers un produit d'addition du type Michael, et dans le CHCl₃ vers une diénamine isomère provenant d'une cyclisation-ouverture. Lors de la réaction avec le propiolate de méthyle, on isole en plus dans le CHCl₃ la base de Fischer ω-carbométhoxylée et dans le CCl₄ une diénamine chlorée provenant de la réaction du zwitterion sur le solvant. Une interprétation de cet effet de solvant est proposée. Certaines de ces diénamines réagissent avec les oximes tosylées pour conduire à des azatriènes. Les structures des produits formés ont été établies sur la base des résultats spectroscopiques. D'importantes variations de déplacement chimique sont observées pour les groupements méthyles du cycle indoline suivant la position *E* ou *Z* du substituant de la base de Fischer.

Abstract—Dimethylacetylenedicarboxylate reacts with Fischer's base (1,3,3-trimethyl-2-methylene indoline) to give a zwitterionic intermediate which undergoes a Michael type addition in MeOH or cyclisation and ring opening in CHCl₃ to yield isomeric dienamines. Methyl propiolate, in addition to both the products observed previously, gives the ω-methoxycarboxylated Fischer's base in CHCl₃, whereas in CCl₄ a chlorinated dienamine is obtained. The solvent effect has been rationalised. Some dienamines react with tosylated oximes yielding azatrienes. The structures of the reaction products have been assigned on the basis of spectral data. A large difference of NMR chemical shift for the methyl groups bonded to the indoline ring has been observed depending upon the *E* and *Z* structure of the substituted Fischer's base.

La formation de liaisons carbone-azote par la réaction d'énamines ou de diénamines sur des dérivés isonitrosomaloniques tosylés **2** a été montrée récemment.^{1,2} La base de Fischer **1a** est particulièrement réactive et conduit à des azadiènes du type **3a**. Dans ce cadre général, nous avons été amenés à envisager la synthèse et la réactivité des diénamines **1** vinylogues de la base de Fischer (Schéma 1) afin d'obtenir de nouveaux types d'azatriènes (**3**; n = 1) fortement colorés.

Une des voies d'accès à ce type de diénamines peut être la réaction de la base de Fischer avec des systèmes acétyléniques électrophiles. En fait, la réaction des énamines sur les dérivés acétyléniques est complexe. On admet en général, que le zwitterion **5**, formé intermédiairement, se cyclise en un cyclobutène **6** pouvant s'ouvrir et conduire à la diénamine **7** que nous appellerons par la suite adduit d'ouverture (Schéma 2). C'est ce type de réaction qui est observé par de

nombreux auteurs avec des énamines acycliques et alicycliques,³⁻⁵ mais aussi avec des diénamines du type N-styryl-dihydropyridine.⁶

La deuxième possibilité réactionnelle, conduisant par tautomérisation du zwitterion **5** à un adduit du type Michael **8**, a été plus rarement observée. En 1947, Johnson⁷ a décrit la synthèse de dérivés **9** obtenus par action de la base de Fischer **1a** sur des cétones α,β-acétyléniques. De tels produits ne peuvent pas être obtenus par l'intermédiaire d'un cycloadduit.

La formation exclusive d'adduit de Michael **8** a été montrée dans le cas particulier de la réaction d'esters acétyléniques sur des énaminocarbonyls dérivant d'amines secondaires;⁸ une prototropie 1,5 est à l'origine de l'évolution de l'intermédiaire **5** vers la diénamine **8**.

Par ailleurs, Acheson⁹ a signalé récemment la réactivité de méthylène-2 ou -4 N-alcoyl-dihydropyridines **10** qui fournissent, avec les systèmes acétyléniques **4**, des adduits **11** du type Michael sans l'intervention de l'intermédiaire cyclobuténique (Schéma 3).

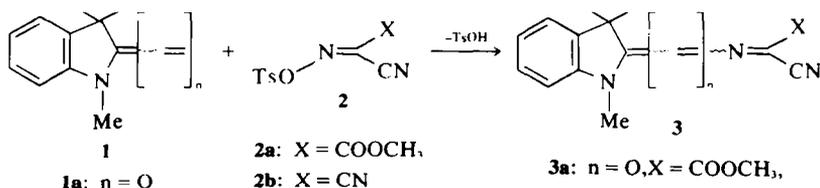


Schéma 1.

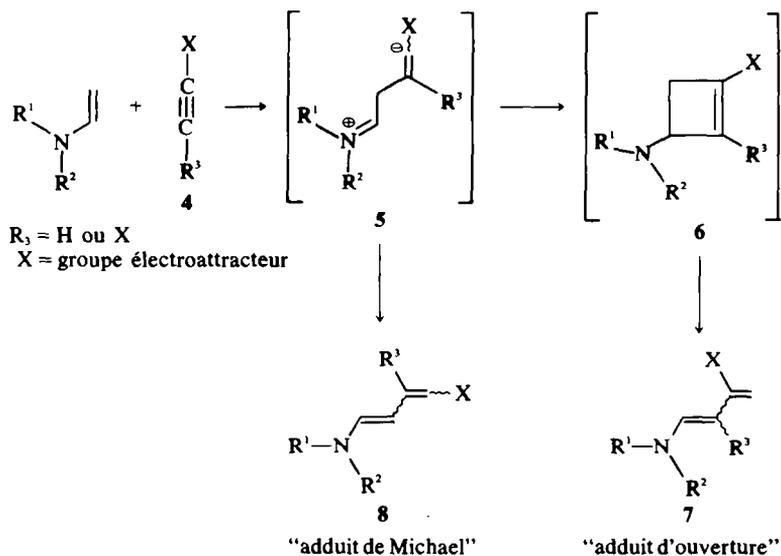


Schéma 2.

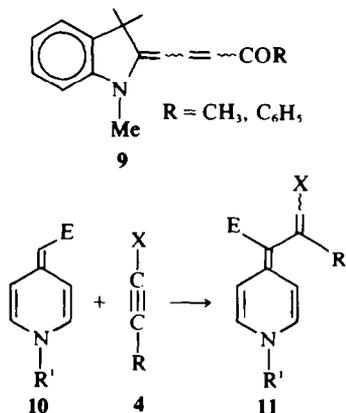
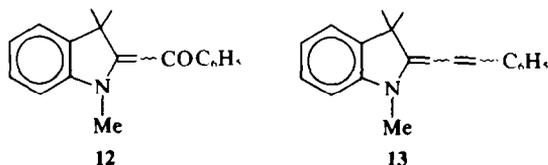


Schéma 3.†

†E = COOCH₃, dans toutes les formules du mémoire.

Brannock *et al.*,³ dans un cas bien particulier, ont observé la transformation de l'adduit d'ouverture 7 en adduit de Michael 8. Ceci sous entend la réversibilité de la voie 5→6→7, qui serait alors en compétition avec la réaction plus lente, mais irréversible, de l'addition polaire.

Nous décrivons dans ce mémoire, les réactions de la base de Fischer sur l'acétylène-dicarboxylate (ADCM) et le propiolate de méthyle en fonction des solvants utilisés. La réactivité des nouvelles diénamines envers les oximes tosylées 2 sera étudiée. L'attribution de structure aux diénamines et azapolyènes formés a nécessité la synthèse de l'énamine acylée 12 déjà décrite,¹⁰ mais dont nous avons précisé la configuration et de la diénamine 13 originale.¹¹



Réaction avec l'acétylène dicarboxylate de méthyle

La réaction de la base de Fischer 1a sur l'acétylène dicarboxylate de méthyle est très vive et conduit essentiellement à trois adduits 1:1 14, 15E et 15Z (Schéma 4).

Dans le méthanol, nous n'observons que l'isomère 14. Par contre, dans le chloroforme, les deux isomères 15E et 15Z sont prépondérants à côté d'une petite quantité de 14

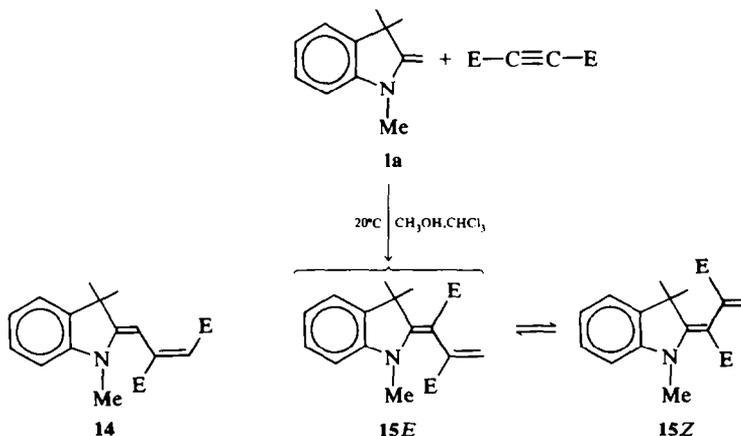


Schéma 4.

(Tableau 1). Les diènamines **15E** et **15Z** sont séparées de l'adduit de Michael **14** par cristallisation, mais ne peuvent être isolées séparément, l'isomérisation de la double liaison se faisant déjà à température ambiante. Les structures de ces dérivés seront justifiées plus loin sur la base des résultats spectroscopiques. Aucune de ces trois diènamines n'est réactive vis à vis des oximes tosylées **2a** ou **2b**.

Tableau 1. Influence du solvant sur les proportions de diènamines **14** et **15**

Solvant	14	15E	15Z
CH ₃ OH 20°	72 ^a	0	0
CHCl ₃ , 20°	13 ^b	56 ^b	31 ^b

^a Rendement en % molaire de produit isolé par rapport à la base de Fischer.

^b Pourcentage de produits formés, mesuré à partir du spectre de RMN du mélange réactionnel.

Réaction avec le propiolate de méthyle

La réaction du propiolate de méthyle sur la base de Fischer, bien que plus lente, est analogue (Schéma 5). Là aussi, la composition du mélange réactionnel dépend du solvant utilisé (Tableau 2).

Dans le méthanol, nous n'observons que les deux isomères **16** et **17** séparables par cristallisation dans le méthanol. La diènamine **16** s'isomérise en **17** très lentement (plusieurs jours à 20°C) en solution méthanolique et plus rapidement (quelques heures à 20°C) dans le chloroforme. On remarque la formation de l'isomère le plus stable **17** à basse température alors qu'au reflux l'isomère **16** prédomine.

Dans le chloroforme, la base de Fischer est consommée en 4 heures et nous observons en chromatographie sur couche mince trois produits: **17**, **18** et **19**. L'adduit **17** est caractérisé par son spectre de RMN. Le dérivé carbométhoxylé **19** est isolé du mélange. Le troisième produit n'est pas stable; il évolue rapidement dans le milieu réactionnel vers un dérivé qui n'a pu être isolé. Mais, il peut être piégé par réaction avec l'oxime tosylée

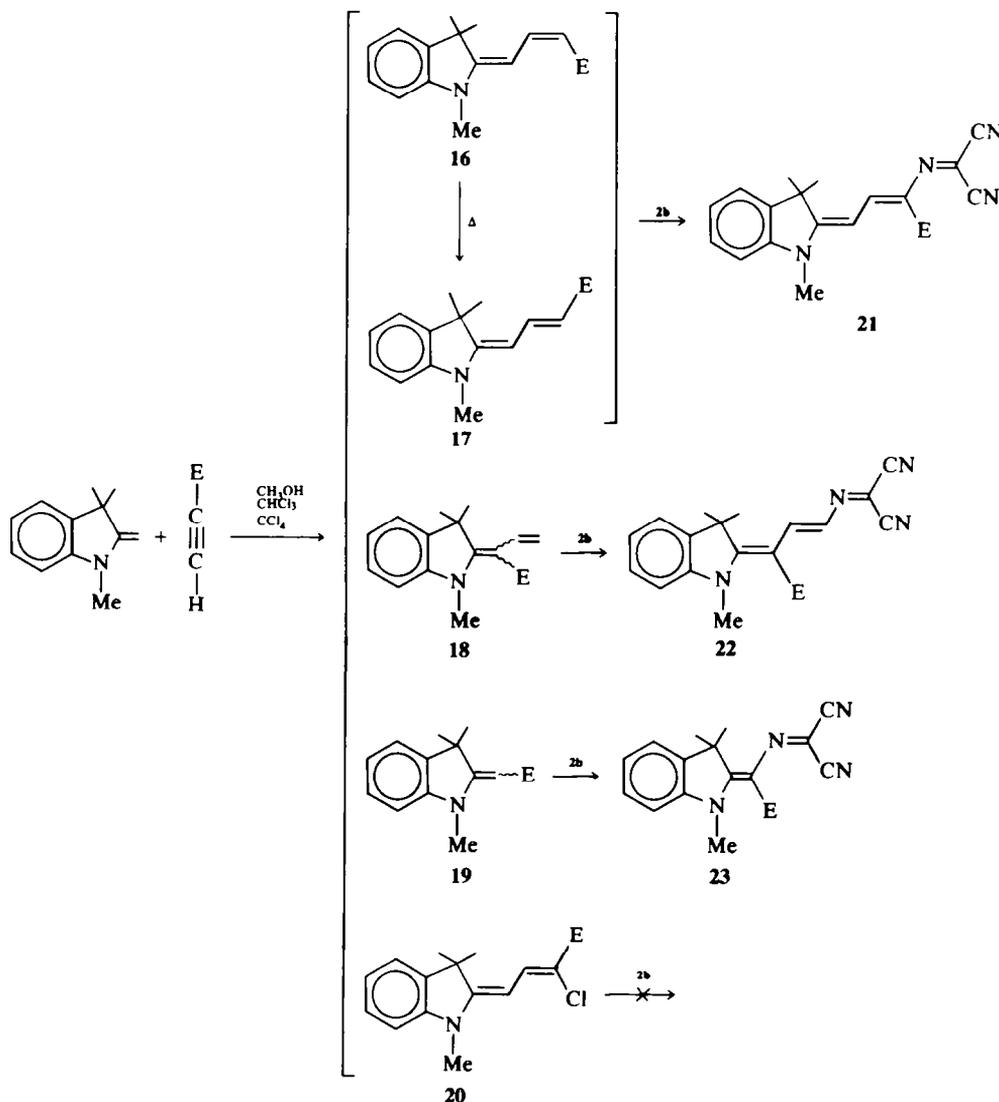


Schéma 5.

Tableau 2. Influence du solvant sur les proportions des diénamines 16-20

Solvant	16	17	18	19	20
CH ₃ OH 20°	24 ^a	54 ^a	0	0	0
CH ₃ OH (reflux) ^c	45 ^a	35 ^a	0	traces	0
CHCl ₃ 20 ^{ac}	0	0	0	60 ^b	0
CCl ₄ 20°	20 ^d	0	0	30 ^d	20 ^d

^a Rendement en % molaire de produit isolé par rapport à la base de Fischer.

^b Rendement en % molaire déterminé après réaction avec l'oxime 2b sur le mélange réactionnel.

^c Présent en quantité faible.

^d Pourcentage de produits formés, mesuré à partir du spectre de RMN du mélange.

^e Un dérivé supplémentaire C₁₄H₁₀N₂O₄ est présent à l'état de traces (Voir Partie Expérimentale).

2b qui fournit l'azatriène 22. Ceci nous permet de lui attribuer la structure 18 (Schéma 5).

Par contre, dans le tétrachlorure de carbone, à côté de l'énamine 19, prépondérante, nous avons identifié l'adduit de Michael 16 et la diénamine chlorée 20. En suivant la réaction par RMN nous avons pu mettre en évidence la formation de chloroforme ainsi que l'apparition d'autres produits de structure non déterminée, mais qui peuvent provenir de la réaction de la base de Fischer sur le solvant.¹²⁻¹⁴

Les trois diénamines 16, 17, 18 ainsi que l'énamine 19 réagissent avec l'oxime 2b pour conduire aux azapolyènes colorés 21, 22 et 23.

Elucidation des structures

Les caractéristiques physiques et spectroscopiques des produits formés sont rassemblées dans les Tableaux 5 et 6. La stéréochimie des doubles liaisons a été déterminée à l'aide de la RMN du ¹H et du ¹³C. Dans ces attributions de structure, les bases de Fischer 12, 13, 19 et 3a nous serviront de substances de référence.

Pour ces quatre modèles on observe, en solution, deux isomères de configuration Z et E s'interconvertissant à température ambiante et dont la séparation n'est pas possible. Mais l'un des deux isomères est toujours

largement majoritaire et de ce fait, nous pouvons, en règle générale, distinguer les signaux dus aux produits majoritaire et minoritaire, en particulier les carbones et les protons en position 10 et 11 (Tableau 5). La comparaison des déplacements chimiques de ces noyaux par rapport à ceux de la base de Fischer conduit aux constatations suivantes (Tableau 3): l'isomère présentant une grande différence de déplacement chimique Δδ pour les atomes de carbone en position 11 accuse une différence Δδ plus faible pour la position 10; pour l'autre isomère les valeurs Δδ sont plus importantes pour l'atome de carbone 10 que pour les positions 11. Le même phénomène est observé pour les protons avec toutefois deux anomalies pour les protons 10 des isomères 13E et 3aE.

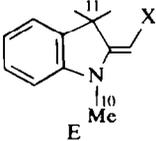
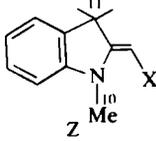
Il s'agit, comme on le constate, d'un déplacement vers les champs faibles sauf pour les carbones 11. Le déblindage du groupement N-CH₃ s'explique en partie par la conjugaison du système N=C-X entraînant un appauvrissement de la densité électronique sur l'azote. Mais l'effet spatial dû au substituant X est également très important en particulier pour les atomes de carbone 11 pour lesquels les variations Δδ ne s'expliquent pas par un effet mésomère. L'effet spatial sera d'autant plus intense que le noyau observé sera proche du substituant.^{22a} Par conséquent, nous attribuons une structure E aux isomères dont les positions 11 sont les plus affectées et une structure Z à ceux dont la position 10 subit une différence de déplacement chimique plus importante. Des ces conclusions, il ressort que l'isomère E est toujours prépondérant.

Cette attribution de structure est confirmée par différents indices. Des essais de complexation du couple 19 avec des lanthanides ont montré que les C₁₁ de l'isomère E sont plus affectés que le C₁₀. La constatation inverse a été faite pour l'isomère Z. Par ailleurs, Kashima *et al.*¹⁵ ont proposé une relation permettant d'estimer le déplacement chimique du proton H_α de β-amino-énones. Cette formule appliquée au couple 12 montre que le proton H₁₂ devrait effectivement être plus déblindé dans le cas de l'isomère E (Tableau 4).

Enfin, la prédominance des isomères 12E et 19E est en parfaite harmonie avec celle des isomères E dans les enedialkylaminocétone et esters.¹⁶⁻¹⁸

La structure de la diénamine 14 est justifiée en

Tableau 3. Variation de déplacement chimique pour les bases de Fischer substituées

X	No.	Proportions en % ^b	Δδ en ppm ^a				
			C ₁₁	C ₁₀	H ₁₁	H ₁₀	
 E	-CO-C ₆ H ₅	12	86	-7.0	+1.1	+0.78	+0.69
	-COOCH ₃	19	90	-5.6	+0.7	+0.65	+0.55
	-C ₆ H ₅	13	99	-1.3	+0.2	+0.58	+0.55
	-N=C(CN)COOCH ₃	3a	85	-2.4	+1.9	+0.66	+0.92
 Z	-CO-C ₆ H ₅	12	14	-1.5	+7.5	+0.35	+1.04
	-COOCH ₃	19	10	-0.9	0	+0.23	+1.10
	-C ₆ H ₅	13	1	0	+5.6	+0.29	+0.85
	-N=C(CN)COOCH ₃	3a	15	-2.6	+5.5	+0.43	+1.5

^a Δδ = δ - δ₀; δ = déplacement chimique pour les bases de Fischer substituées 12, 19, 13 et 3a. δ₀ = déplacement chimique de la base de Fischer.

^b Déterminé par RMN dans CDCl₃.

^c Non observé.

Tableau 4. Déplacement chimique en ppm du proton H₁₂

	δH_{12} calc	δH_{12} obs
12E	5.94	6.0
12Z	5.84	5.8

RMN ¹³C par l'absence de groupement =CH₂ (spectre off-resonance). Le déblindage du C₁₀ ($\Delta\delta = +5.6$ ppm) prouve la configuration Z de la première double liaison. Le fort déblindage de H₁₂, dû à la proximité du groupement carbonyle sur C₁₄, fixe la configuration E de la liaison C₁₃-C₁₄.

La présence à 30°C de deux groupements =CH₂ prouve l'existence de deux isomères de structure 15E et Z. L'attribution de la structure 15E au produit majoritaire se justifie par le blindage des carbones C₁₁ ($\Delta\delta = -4.3$ ppm) et le déblindage de H₁₁ ($\Delta\delta = +0.64$ ppm). Le proton H₁₄ en position cis par rapport à la première double liaison est déblindé par le groupement carbométhoxylique fixé sur C₁₂.

L'absence de groupe =CH₂ confirme les structures 16 et 17. La configuration E de la double liaison C₂-C₁₂ est prouvée par comparaison des déplacements chimiques des C₁₁ avec ceux de la diènamine 13E. Les constantes de couplage H₁₃-H₁₄ de 15 et 10 Hz fixent les configurations E et Z de la double liaison C₁₃-C₁₄ dans le cas des isomères 16 et 17.

La formule brute de la diènamine 20 est en accord avec l'analyse élémentaire et le spectre de masse. La configuration E de la liaison C₂-C₁₂ est justifiée par le blindage du C₁₁ ($\Delta\delta = -1.3$ ppm). Le déblindage du proton H₁₃, analogue à celui de l'isomère 17, ainsi que l'existence d'un couplage de 4 Hz entre H₁₃ et le carbone COOCH₃ confirment^{22b} la configuration Z de la deuxième double liaison. Enfin, la position de l'atome de chlore sur le carbone terminal est justifiée par le couplage butadiénique H₁₂-H₁₃ de 12 Hz.

Structure des azadiènes

La structure E de l'azadiène majoritaire 3a a déjà été montrée. La proportion des deux isomères est variable avec le solvant: dans le chloroforme nous observons un rapport E/Z de 4, dans le diméthyle sulfoxyde-d₆ un rapport supérieur à 20. Rappelons ici qu'une structure Z avait été proposée pour l'isomère 3a à l'état solide sur la base d'une bande d'absorption de fréquence inférieure à 1590 cm⁻¹. Cette attribution de structure nous paraît pour le moins sujette à caution et, par conséquent, l'utilité de cette bande IR aux environs de 1600 cm⁻¹ est douteuse pour les azapolyènes dérivant de la base de Fischer.

Les données spectroscopiques (IR, UV, RMN) ne permettent pas de justifier la configuration E de l'azadiène 23. Cependant, la formation de complexe avec les lanthanides, montrant que les protons H₁₀ sont plus déplacés que les protons H₁₁, indique d'une façon certaine la structure de 23.

Structure des azatriènes

La structure azatriénique de 21 est établie par ses propriétés spectroscopiques UV-visible analogues aux valeurs déjà connues (λ_{max} 520 à 570 nm) pour certains azatriènes.² Le coefficient d'absorption molaire élevé malgré l'épiconjugaison, le couplage butadiénique H₁₂-H₁₃ très élevé (14 Hz) ainsi que le déblindage du proton H₁₂ confirment la structure E, E.

La structure de l'azatriène 22 est justifiée par comparaison avec les données spectroscopiques de 21. La conjugaison moins forte des nitriles en IR et l'effet hypsochrome de 12 nm sont vraisemblablement dus à la position du groupement ester sur le carbone C₁₂. La RMN ¹H nous indique que le proton H₁₃ est moins déblindé que dans 21 (du fait de l'absence de groupement carbométhoxyle sur C₁₄), alors que le proton H₁₄, lui, est fortement déblindé par la présence du groupement dicyanométhylène amino. Le couplage trans H₁₃-H₁₄ faible (11 Hz) ainsi que le coefficient d'absorption molaire élevé semblent justifier une structure (E, E). Cette hypothèse a été vérifiée par la formation de complexe avec les lanthanides (les protons H₁₀ sont les plus affectés).

DISCUSSION

Les produits observés dans la réaction des acétyléniques électrophiles sur la base de Fischer proviennent manifestement de deux types de réactions à partir d'un intermédiaire zwitterionique commun du type 5, évoluant suivant la nature du solvant vers une adduit de Michael ou vers un cycloadduit. A notre connaissance, un tel effet de solvant n'a pas encore été signalé pour de tels zwitterions. Seul Huebner *et al.*⁴ ont observé l'influence de solvant sur la proportion des isomères de l'adduit d'ouverture 7. Cependant il est à rapprocher l'effet de solvant observé dans la réaction des énamines sur des alcènes électrophiles¹⁹ et des azulènes sur l'acétylènedicarboxylate de méthyle.²³

Dans notre cas, le zwitterion intermédiaire possède la structure 24 (Schéma 6). Il peut, dans un solvant peu polaire, conduire à l'adduit cyclobuténique 25. Par contre, en milieu protique (méthanol), le zwitterion peut se protoner et évoluer vers l'intermédiaire 26 qui par déprotonation fournira l'adduit de Michael 14. La position trans du groupement carbométhoxylique s'explique vraisemblablement par des raisons d'encombrement stérique et par l'influence d'une liaison hydrogène intramoléculaire au niveau de l'intermédiaire 26.

La configuration Z peut résulter d'un effet cinétique sur l'intermédiaire 26 ou d'un équilibre au niveau du produit final. La présence d'un substituant carbométhoxyle sur le C₁₃ favoriserait, dans ce cas particulier, l'isomère Z.

Pour la réaction avec le propiolate, l'interprétation des résultats est similaire, avec toutefois quelques variantes supplémentaires dues apparemment à la monosubstitution de l'acétylénique (Schéma 7). Ainsi nous isolons deux adduits de Michael 16 et 17, le dernier de structure (E, E) étant le plus stable. Comme le montrent les essais dans le méthanol à différentes températures (Tableau 2), nous observons assez paradoxalement l'isomère 16, le moins stable, à température élevée. Ceci sous entend que les deux diènamines sont des produits cinétiques obtenus à partir de l'intermédiaire 29 évoluant vers deux directions différentes. Par contre dans le chloroforme, qui provoque l'isomérisation rapide de 16 → 17, on n'isole que ce dernier.

Une variante réactionnelle pour le zwitterion 27 apparaît dans le tétrachlorure de carbone: l'attaque du chlore avec expulsion d'un anion CCl₃[⊖], peut être rapprochée de la réactivité de certains carbanions vinyliques décrits par Köbrich.²⁰

La route cyclobuténique est illustrée par la diènamine 18. Quant au dérivé carbométhoxylé 19, son origine reste problématique. L'hypothèse la plus simple serait une attaque de la base de Fischer sur le groupement

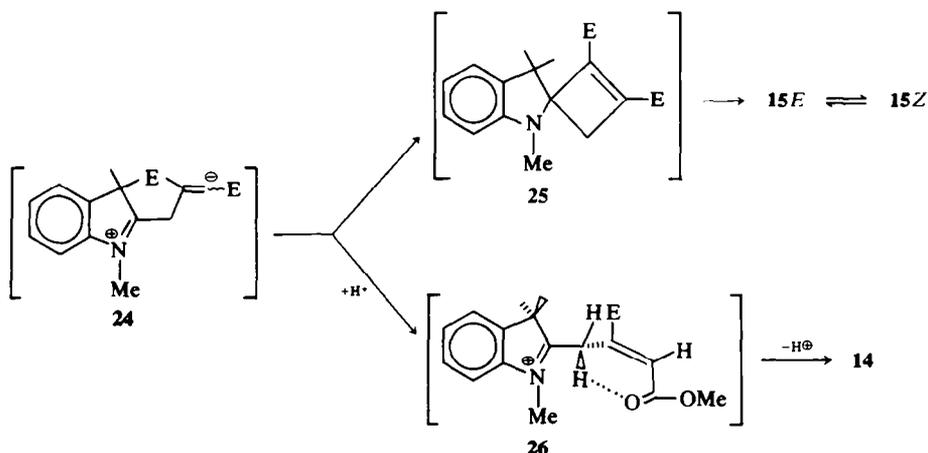


Schéma 6.

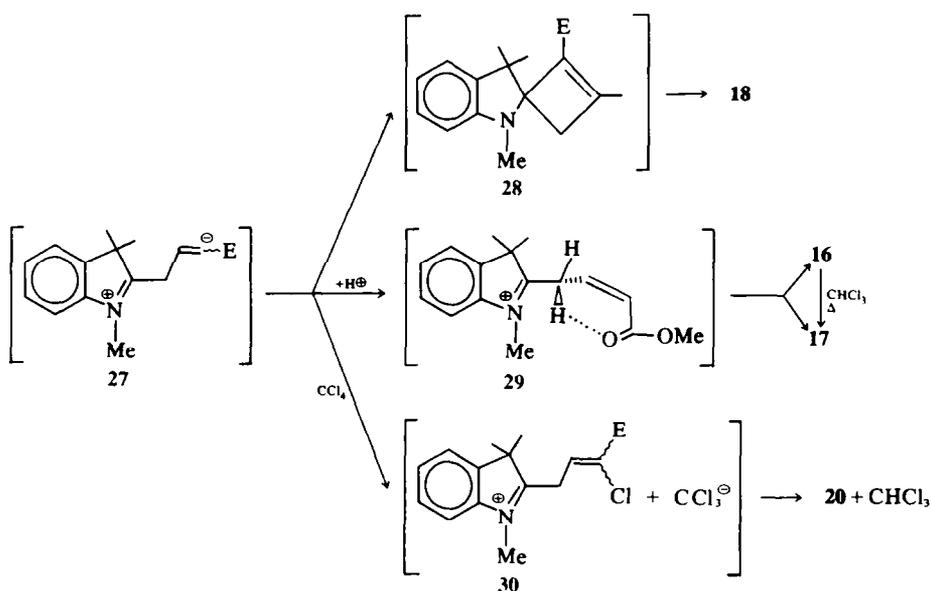


Schéma 7.

carbométhoxyle (Schéma 8). Pour l'instant, aucun indice ne nous permet de confirmer cette hypothèse.

Réactivité vis à vis des oximes tosylées **2b**

Il a été montré que la réactivité des oximes **2b** sur les énamines et les diénamines dépend de facteurs stériques et électroniques.^{1,2} Ainsi, les énamines dont l'hydrogène en β a un déplacement chimique supérieur à 5 ppm ne sont plus réactives vis à vis de **2b**. Dans certaines diénamines par contre, les oximes tosylées **2a** et **2b** réagissent sur le carbone δ moins riche en électrons, mais stériquement beaucoup moins encombré.

Pour des raisons identiques les diénamines **16** et **17** réagissent en position δ alors que pour la diénamine **18** seule la position δ est possible pour une substitution. Pour les diénamines **14** et **20**, la non réactivité de la position β s'explique par une densité électronique insuffisante comme le montrent les déplacements chimiques des atomes de carbone et d'hydrogène en position 12 ($\delta H_{12} > 5.5$ ppm, $\delta C_{12} > 83$ ppm). Quant aux diénamines **15E** et **15Z**, la non planéité (vérifiée sur un modèle moléculaire) du système vinylique terminal empêche une conjugaison avec l'azote et de ce fait explique la non réactivité. Nous décrirons dans une publication ultérieure les preuves spectroscopiques de cette non planéité.

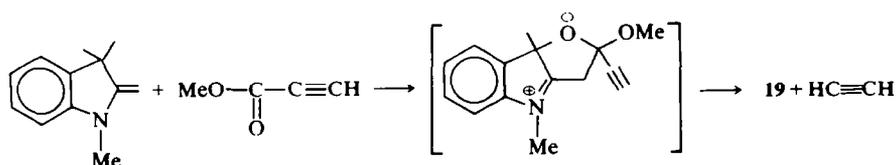


Schéma 8.

PARTIE EXPERIMENTALE

Méthodes générales

Les points de fusion ont été déterminés en tube capillaire sur un appareil Mettler FP5, sauf pour les azatriènes (appareil Büchi). Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin Elmer 21 (produits solides dispersés dans KBr, valeurs en cm^{-1} suivies du sigle F pour les bandes intenses, m pour les intensités moyennes). Les spectres UV-visible ont été déterminés sur un appareil Varian Techtron 635. Les spectres de RMN ^1H ont été mesurés avec des appareils Varian A 60 A (température 37° , déplacement chimique en ppm par rapport à la référence interne TMS). Les spectres de RMN ^{13}C ont été enregistrés sur un appareil Varian XL-100/15 opérant par transformée de Fourier à 25.2 MHz. La multiplicité des signaux apparaît par découplage off-resonance. Les microanalyses ont été déterminées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S., division de Strasbourg et ont fourni des résultats correspondant à $\pm 0.3\%$ de la valeur calculée pour les formules brutes citées.

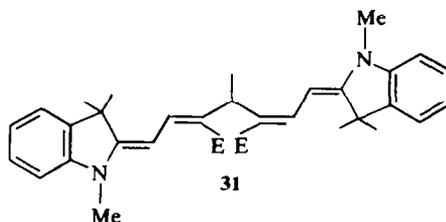
Formation des diènamines

Triméthyl - 1,3,3 (diméthoxycarbonyl - 2',3' - allylidène) - 2 indoline 14. A 5 g (0.03 mole) de base de Fischer 1 ($n=0$) fraîchement distillée, en solution dans 40 cm^3 de méthanol, on ajoute 4.1 g (0.03 mole) d'ADCM dans 10 cm^3 de méthanol. La réaction dure 3 h à 20°C . La diènamine 14 précipite vers 0°C . On la recrystallise dans le méthanol. (Rdt: 6.5 g soit 72%. Analyse $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4$).

Triméthyl - 1,3,3 (méthoxycarbonyl - 3' - allylidène) - 2 indoline (E,Z) et (E,E) 16 et 17. On ajoute 2.4 g (0.03 mole) de propiolate de méthyle dans 10 cm^3 de méthanol à 5 g (0.03 mole) de base de Fischer dans 40 cm^3 de méthanol. La réaction s'effectue en 12 h à 20°C ou 2 h au reflux dans le méthanol. Les deux diènamines

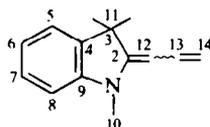
précipitent au refroidissement. (Rdt: 6.6 g soit 90%). Le mélange est repris dans 50 cm^3 de méthanol chaud, et la diènamine 16 moins soluble cristallise lentement à température ambiante. La diènamine 17 cristallise vers -10°C et est recrystallisée dans le méthanol. (Analyse $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$).

Dans les eaux mères on isole après chromatographie sur colonne (éluant chloroforme) environ 500 mg d'un dérivé correspondant à l'analyse élémentaire $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4$ et dont les caractéristiques spectroscopiques concordent avec la structure 31.



$F = 204.9^\circ$, RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$: 1.55 (3H, d, $\text{CH}_3\text{-CH}$); 1.6 (12H, s, $2x(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 3.1 et 3.15 (6H, s, $2x\text{-N-CH}_3$); 3.8 (6H, s, $2x\text{OCH}_3$); 4.3 (1H, q, CH-CH_3); 5.7 et 6.8 (2H, d, $2x\text{N-C=C-H}$); 7.4 et 7.9 (2H, d, $2x\text{H-C=C-E}$). RMN $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$: 18.7 ($\text{CH}_3\text{-CH}$); 18.8 ($\text{CH}_3\text{-CH}$); 28.6 ($2x(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 29.3 ($2x\text{N-CH}_3$); 92.5 et 94.6 ($2x\text{N-C=C}$); 106.2 et 106.3 ($2x\text{C=C-E}$); 144.7 et 144.9 ($2x\text{C=C-E}$). IR: 1685 cm^{-1} (m, C=O); 1575 cm^{-1} (F, C=C). Spectre de masse: m/e 540 (P, 41%), 525 (P- CH_3 , 18%), 481 (P-COO CH_3 , 15%), 367 (100%). Le fragment 367 correspond au radical 32 provenant du départ d'un reste $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}$ (base de Fischer). Il constitue une bonne confirmation de la structure proposée.

Tableau 5. Propriétés spectroscopiques de la base de Fischer, de ses dérivés substitués et des diènamines qui en dérivent



	1 $n=0$	12E	12Z	19E	19Z	13E	13Z	16	17	15E	15Z	14	20	
PF($^\circ\text{C}$)	—	136		105		107		102	109	111		80	144	
IR(cm^{-1}) $\nu\text{C} = 0^\circ$	—	1620 F		1685 F		—		1710 m	1705 F	1700 à 1720 F		1732 F 1710 m	1710 F	
RMN ^1H	H_{11}^b	1.07	1.85	1.42	1.72	1.30	1.65	1.36	1.57	1.58	1.71	1.4	1.42	1.58
	H_{10}	2.55	3.24	3.59	3.10	3.65	3.10	3.4	3.20	3.12	3.0	3.2	2.95	3.24
	H_{12}	3.58	6.00	5.82	4.88	4.76	5.35 (11)	5.25 (13)	6.8 (13)	5.47 (13)	—	—	6.32	5.55 (12)
	H_{13}	—	—	—	—	—	—	—	7.28	7.95	—	—	—	8.14 (12)
	H_{14c}^c	—	—	—	—	—	6.25 (15)	—	—	5.6 (15)	6.4 (2)	—	—	—
H_{14t}^c	—	—	—	—	—	—	—	5.3 (10)	—	5.2 (2)	5.6 (2)	5.75	—	
RMN ^{13}C	$\text{C}_{11}^{b,d}$	29.9	22.9	28.4	24.3	29.0	28.6	29.9	28.9	28.7	25.6	28.8	29.1	28.6
	C_{10}	28.6	29.7	36.1	29.3	—	28.8	34.2	29.5	29.3	37.2	37.2	34.2	29.4
	C_{12}	73.1 (t)	90.9 (d)	88.9	83.6 (d)	80.7	96.3 (d)	95.6	94.9 (d)	93.9	95.2 (s)	97.2	86.8 (d)	91.1 (d)
	C_{13}	—	—	—	—	—	125	—	143.4 (d)	142.0	135-140	—	143.8 (d)	135.1 (d)
	C_{14}	—	—	—	—	—	124.0 (d)	—	105.1 (d)	110.3	131.0 (t)	125.4	115.4 (d)	111.5 (s)

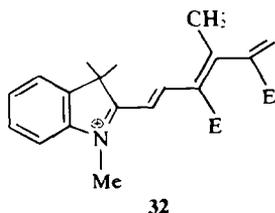
^aF = forte, m = moyenne.

^b δ en ppm/TMS dans CDCl_3 (sauf pour 16 dans CD_3OD). s = singulet, d = doublet, t = triplet (les valeurs des couplages sont indiquées en Hz entre parenthèses).

^c H_{14c} est le proton en position cis par rapport à la première double liaison.

^dLa multiplicité des signaux résulte du spectre off-resonance.

^eNon observé.



32

Le dérivé **31** peut être synthétisé à partir des diénamines **16** ou **17** et d'acétaldéhyde. Dans le mélange réactionnel base de Fischer-ester propiolique, il pourrait se former de manière identique, soit à partir d'aldéhyde acétique, soit éventuellement d'ester formylacétique, tous deux issus de propiolate de méthyle.

La diénamine **16** en solution dans le chloroforme (2 g dans 50 cm³) s'isomérisse quantitativement en **17** après 15 h à 37°C. En solution méthanolique au reflux, l'isomérisation est effectuée en 48 h.

Triméthyl - 1,3,3(diméthoxycarbonyl - 1',2' - allylidène) - indoline **15E** et **Z**. Les deux diénamines sont obtenues dans les mêmes conditions que **14** en remplaçant le méthanol par le chloroforme. Après 4 h de réaction, le solvant est éliminé. Le résidu visqueux est repris par 50 cm³ de méthanol à chaud. Les diénamines **15Z** et **E** cristallisent vers 0°C (Rdt: 4.5 g soit 50%. Analyses C₁₈H₂₁NO₄). Une réaction effectuée dans le deutérochloroforme et suivie en RMN nous montre que la diénamine **14** est le seul sous-produit.

Réaction de la base de Fischer sur le propiolate de méthyle dans le chloroforme. A 5 g (0.03 mole) de base de Fischer dans 40 cm³ de CHCl₃, on ajoute 2.4 g (0.03 mole) de propiolate de méthyle. Après 4 h de réaction à 20°C, on évapore le solvant et on reprend le résidu visqueux par 30 cm³ de méthanol à chaud. L'énamine **19**

précipite à température ambiante (1.0 g). Ce produit est identique à un échantillon authentique préparé par traitement de la base de Fischer par le chloroformate de méthyle selon Ref. 10. Les pourcentages d'énamines **19** et des sous produits **17** et **18** sont déterminées d'après les quantités d'azapolyènes formées par réaction de l'oxime **2b** sur le mélange réactionnel.

Réaction de la base de Fischer sur le propiolate de méthyle dans le CCl₄. En opérant dans les mêmes conditions que dans le cas du CHCl₃, nous isolons après reprise du résidu huileux au méthanol, la diénamine chlorée **20**. (Rdt: 2 g soit 23%. Analyses C₁₈H₁₈NO₂Cl). Une prise du mélange réactionnel étudiée en RMN nous permet d'identifier l'énamine **19** et la diénamine **16** et d'en évaluer les proportions respectives.

Réaction avec les oximes **2b**

Triméthyl - 1,3,3 (dicyano - 5',5' - méthoxycarbonyl - 3' aza - 4' triénylidène)-2 indoline **21**. L'O-(p-toluènesulfonyl)isonitrosomalodinitrile **2b** a été préparé selon la méthode de Biehler.²¹ Dans un ballon à trois tubulures muni d'un tube à CaCl₂, d'un agitateur et d'une ampoule à brome, on place 1.25 g (5 × 10⁻³ mole) d'oxime **2b** dans 100 cm³ d'éther sec. On ajoute lentement, sous agitation une solution de 1.3 g (5 × 10⁻³ mole) de diénamine **16** ou **17** et de 0.5 ml (5 × 10⁻³ mole) de pyridine sèche dans 50 cm³ d'éther sec. On laisse réagir 24 h, puis on filtre l'azatriène **21** et le sel de pyridinium. On lave à l'eau; l'azatriène est séché au dessiccateur et recristallisé dans le méthanol. Rdt: 2.5 g soit 75%. Analyses C₁₉H₁₈N₄O₄.

Piégeage de la diénamine **18** lors de la réaction du propiolate de méthyle sur la base de Fischer dans le CHCl₃. Aussitôt après la disparition de la base de Fischer dans le mélange réactionnel, on coule goutte à goutte 7.5 g (0.03 mole) d'oxime **2b** et 2.4 cm³ (0.03 mole) de pyridine sèche en solution dans 50 cm³ de chloroforme. Après 12 h de réaction, la solution chloroformique

Tableau 6. Propriétés spectroscopiques d'azadiènes et d'azatriènes dérivant de la base de Fischer

		3a(E)	3a(Z)	23	21	22
PF(°C)		196-98		163	205	150-55
IR νCN		2190		2200 F	2200 F	2220 F
				2180 F	2180 m	2200 m
	νC = c	1570		1560 m	1578 F	1568 m
νC = o		1720		1745 F	1560 F	1528 F
UV λ max(nm) ^b		458		449	557	545
	ε	57,000		43,400	62,700	61,600
RMN ¹ H	H ₁₁	1.73	1.50	1.63	1.68	1.66
	H ₁₀	3.47	4.05	3.50	3.55	3.42
	H ₁₂	7-7.5		—	6.6 (14)	—
	H ₁₃	—	—	—	8.14 (14)	7.92 (11)
	H ₁₄	—	—	—	—	7.80 (11)
RMN ¹³ C	C ₁ ^{c,d}	27.5	27.3	26.7	26.8	27.4
	C ₁₀	30.5	34.1	33.9	31.8	35.5
	C ₁₂	113.5	112.9	118.1	100.5 (d)	102.1 (s)
	C ₁₃	—	—	—	144.6 (d)	146.7 (d)
	C ₁₄	108.4 ^e	—	84.3 ^e	125.6 (s)	134.3 (d)
	C ₁₆	—	—	—	82.5	93.2

^a F = forte, m = moyenne.

^b En solution dans l'éthanol 96.

^c δ en ppm/TMS dans CDCl₃; s = singulet, d = doublet; les constantes de couplage sont indiquées en Hz entre parenthèses.

^d La multiplicité des signaux résulte du spectre off-résonance.

^e C₁₄ représente le carbone C(X)CN.

est lavée à l'eau et séchée sur diérite. Les azatriènes **21** et **22** sont séparés de l'azadiène **23** par chromatographie en phase liquide sur colonne Merck prête à l'emploi (type C, gel de silice 60, éluant n heptane, chloroforme, acétate d'éthyle 1:1:1). Rdt.: **21** + **22**: 20%; **23**: 60%. L'azatriène **21**, beaucoup moins soluble que **22**, est isolé par recristallisation dans le méthanol. Les eaux mères sont concentrées, l'isomère **22** cristallise; il est recristallisé plusieurs fois dans le méthanol. (Analyses C₁₀H₁₈N₄O₂ pour **21** et **22** et C₁₇H₁₈N₄O₂ pour **23**).

Détermination des configurations de doubles liaisons à l'aide des lanthanides

Les configurations de l'énamine **19**, de l'azadiène **23** et de l'azatriène **22** ont été déterminées par formation de complexe avec l'euprium(III) tris - (heptafluoro - 1,1,1,2,2,3,3 diméthyl - 7,7 octadiénoate)=Eu(fod)₃ dans le cas de la RMN ¹H et avec l'Yb(fod)₃ dans le cas de la RMN ¹³C (pour l'énamine **19**).

Des quantités croissantes de dérivés lanthanidiques sont ajoutées dans la solution deutérochloroformique. On note pour chaque pic les variations successives de déplacement chimique: $\Delta_n = \delta_n - \delta_0$ (δ_n = déplacement chimique après la nième addition d'Eu(fod)₃; δ_0 = déplacement chimique normal du proton considéré). L'homogénéité des attributions est vérifiée par la constance du rapport Δ_{n+1}/Δ_n pour tous les pics.

REFERENCES

¹J. P. Schoeni et J. P. Fleury, *Tetrahedron* **31**, 671 (1975).

²A. Christen, Thèse Docteur-Ingénieur Mulhouse (1975).

³K. C. Brannock, R. D. Burpitt, V. W. Goodlett et J. G. Thweatt, *J. Org. Chem.* **28**, 1464 (1963); *Ibid.* **29**, 818 (1964).

⁴C. F. Huebner, L. Dorfman, M. M. Robison, E. Denoghue, W. G. Pierson et P. Strachan, *J. Org. Chem.* **28**, 3134 (1963).

⁵A. G. Cook, "Enamines" Dekker, New York, London, 1969, pp. 129, 230 et 370 (pour la revue des travaux jusqu'en 1967).

⁶P. S. Mariano, M. E. Osborn et E. Krochmal, *Tetrahedron Letters* 2441 (1975).

⁷A. W. Johnson, *J. Chem. Soc.* 1626 (1947).

⁸N. Anghelide, C. Draghici et D. Raileanu, *Tetrahedron* **30**, 623 (1974).

⁹R. M. Acheson et J. Wollard, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 744 (1975).

¹⁰M. Coenen, *Ber.* **82**, 66 (1949).

¹¹C. Hubschwerlen et J. P. Fleury, non publié.

¹²M. Coenen, *Angew. Chem.* **61**, 11 (1949).

¹³J. Bourson, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 644 (1975).

¹⁴F. M. Hamer, *The Cyanine Dyes and Related Compounds*, p. 150. Interscience, New York (1964).

¹⁵C. Kashima, H. Aoyama, Y. Yamamoto, T. Nishio et K. Yamada, *J. Chem. Soc. Perkin II*, 665 (1975).

¹⁶R. Huisgen, K. Herbig, A. Siergl et H. Huber, *Chem. Ber.* **99**, 2526 (1966).

¹⁷G. O. Dudek et R. H. Holm, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 3914 (1961).

¹⁸A. G. Sánchez et J. Bellanato, *J. Chem. Soc. Perkin II* 1561 (1975).

¹⁹A. G. Cook, "Enamines" Dekker, New York, London, 1969, pp. 213 et 359 (pour la revue des travaux jusqu'en 1967).

²⁰G. Köbrich, A. Akhtar, F. Ansari, W. E. Breckoff, H. Büttner, W. Drischel, R. H. Fischer, K. Flory, H. Fröhlich, W. Goyert, H. Heinemann, I. Hornke, H. R. Merkle, H. Trapp et W. Zündorf, *Angew. Chem.* **79**, 15 (1967).

²¹J. M. Biehler, J. Perchais et J. P. Fleury, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2711 (1971).

^{22a}T. Clerc, E. Pretsch et S. Sternhell, ¹³C Kernresonanzspektroskopie. Methoden der Analyse in der Chemie. Band 16. Akademische Verlagsgesellschaft Frankfurt am Main (1973);

^bV. Voegeli, W. V. Philipsborn, *Org. Magn. Resonance* **7**, 617 (1975).

²³K. Hafner, H. Diehl et H. U. Süss, *Angew. Chem.* **88**, 121 (1976).