



Available online at www.sciencedirect.com



C. R. Chimie 11 (2008) 1283–1288



<http://france.elsevier.com/direct/CRAS2C/>

Mémoire / Full paper

Réarrangement thermique de *N*-acyl-2,2-diméthylaziridines substituées : Une étude mécanistique

Néji Besbes ^{a,*}, Tahra Ayed ^b, Patrick Pale ^c, Bahoueddine Tangour ^b

^a Unité de matériaux, centre de recherche et de technologie, technopole de Bordj Cédria, 2050 Hammam Lif, B.P. 95, Tunisie

^b Unité de recherche chimie théorique et réactivité, institut préparatoire aux études d'ingénieurs d'El Manar, campus universitaire, El Manar, 2092 Tunis, Tunisie

^c Laboratoire de synthèse et réactivité organique (UMR 7123 CNRS), institut de chimie, université Louis-Pasteur, 4, rue Blaise-Pascal, 67000 Strasbourg, France

Reçu le 29 octobre 2007 ; accepté après révision le 21 juillet 2008

Available online 4 September 2008

Résumé

La thermolyse de *N*-acyl-2,2-diméthylaziridines susbtituées **1** conduit à des *N*-méthallylamides **2** et/ou des oxazolines **3** dépendant de leur substitution. Ces résultats suggèrent la formation d'intermédiaires zwitterioniques **1'**, dû à la rupture hétérolytique de la liaison CMe_2-N de l'aziridine. Cet intermédiaire évoluerait d'une part par arrachement d'un proton du groupe méthyle pour donner le *N*-méthallyamide **2** et d'autre part, par cyclisation du carbocation aliphatique tertiaire pour donner l'oxazoline **3**. Les calculs théoriques par la méthode DFT/B3LYP ont confirmé le mécanisme proposé pour la détermination des états de transition. Ceci met en évidence la compétition cinétique/thermodynamique qui régit la formation des produits et confirme que l'oxazoline **3** est le produit cinétique et que le *N*-méthallyamide **2** est le produit thermodynamique. *Pour citer cet article : N. Besbes et al., C. R. Chimie 11 (2008).*

© 2008 Académie des sciences. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Abstract

Thermal rearrangement of substituted *N*-acyl-2,2-dimethyl aziridines : a mechanistic study. The thermolysis of *N*-acyl-2,2-dimethyl aziridines **1** yielded *N*-methallyl amides **2** and/or oxazolines **3** depending on their substitution. These results suggest the intermediate formation of a zwitterion **1'** by heterolytic cleavage of the CMe_2-N bond of aziridines **1**, which could evolve either through hydrogen abstraction from one of the methyl groups or cyclization yielding, respectively, *N*-methallyl amides **2** or oxazolines **3**. Theoretical calculations by the DFT/B3LYP method confirmed the proposed mechanism for the determination of transition states. The kinetic/thermodynamic competition which governs the formation of the products shows that the oxazoline **3** is the kinetic product and the *N*-methallyl amide **2** is the thermodynamic one. *To cite this article: N. Besbes et al., C. R. Chimie 11 (2008).*

© 2008 Académie des sciences. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Mots-clés : *N*-acylaziridines ; Calculs théoriques ; États de transitions ; *N*-méthallylamides ; Oxazolines ; Réarrangement ; Thermolyse ; Zwitterion

Keywords: *N*-Acylaziridines; *N*-Methallyl amides; Oxazolines; Rearrangement; Transition states; Thermolysis; Theoretical calculations; Zwitterion

* Author correspondant.

Adresse e-mail: besbesneji@yahoo.fr (N. Besbes), ppale@chimie.u-strasbg.fr (P. Pale), baha.tangour@laposte.net (B. Tangour).

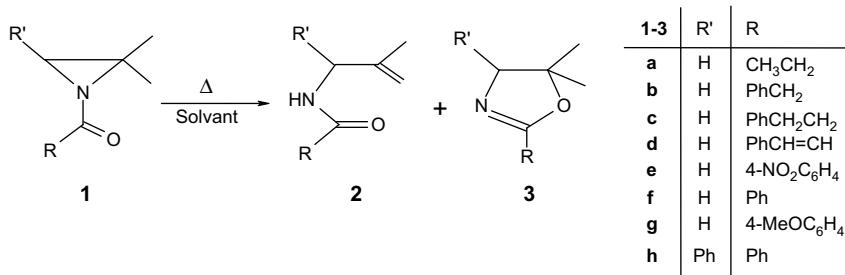


Schéma 1. Réactions de thermolyse de *N*-acylaziridines **1** en *N*-méthallylamides **2** et oxazolines **3**.

1. Introduction

Les hétérocycles à 3 atomes tels que les aziridines ont de tout temps intéressé les chimistes à cause de la multitude de réactions chimiques et biochimiques où elles jouent le rôle de précurseurs ou d'intermédiaires réactionnels [1].

Plusieurs travaux ont montré que les nucléophiles, selon leur nature, attaquent soit le carbone CMe₂ [2] soit le carbone CH₂ [3] ou encore les deux sites carbonés [4] de l'hétérocycle des *N*-acyl-2,2-diméthylaziridines, amenant souvent à des mélanges. Cependant, l'ouverture régiospécifique de l'hétérocycle du côté du carbone le plus substitué CMe₂ a été observée lors de l'utilisation d'acides de Broensted [5] ou d'acides de Lewis [6] ; les *N*-acylaziridines se transforment alors en amides et/ou en oxazolines correspondants.

Dans le but de mieux connaître et comprendre la réactivité intrinsèque des *N*-acylaziridines, nous avons thermolysé, en l'absence de tout autre réactif, diverses *N*-acyl-2,2-diméthylaziridines **1a–h**. Nous avons choisi de multiplier les expériences de thermolyse des aziridines **1a–h** pour détecter les phénomènes pourront régir la régiosélectivité ou la régiospécificité de la rupture de la liaison C–N.

2. Résultats et discussions

Hormis l'aziridine **1h** qui se singularise par la présence d'un substituant phényle sur le carbone C3 de l'hétérocycle, les aziridines étudiées **1a–g** diffèrent par la nature du groupe acyle porté par l'atome d'azote. Les composés **1a–c** portent des substituants éthyle, benzyle et dihydrocinnamoyle ne pouvant pas engendrer une quelconque conjugaison avec le doublet libre de l'azote. Par contre, les aziridines **1d–g** portent des substituants conjugués choisis pour nous renseigner sur les effets électroniques susceptibles d'orienter la réaction de thermolyse étudiée.

Les résultats obtenus montrent clairement que la transformation ou non des *N*-acylaziridines **1** en

N-méthallylamides **2** et/ou oxazolines **3** dépend à la fois de la nature des substituants R et R' et des conditions expérimentales suivies (Schéma 1).

Le reflux dans le toluène pendant deux jours permet dans tous les cas de réaliser une réaction complète et hautement sélective quelque soit la nature des substituants R et R' (Schéma 1). Dans ces conditions, les aziridines **1a–h** sont en effet transformées exclusivement dans ce solvant peu polaire en leurs isomères **2a–h** (Tableau 1).

Les produits de la réaction ont été identifiés par comparaison de leurs spectres IR et RMN ¹H avec ceux des composés connus [5a,7]. Les rendements sont calculés pour les produits isolés, après purification par chromatographie.

Les résultats collectés dans le Tableau 2 montrent que la *N*-cinnamoylaziridine **1d** se transforme partiellement en *N*-méthallyamide **2d** pendant 19 heures dans l'acétone ou la butanone à 56 °C alors que l'aziridine **1h** trisubstituée ne réagit pas dans ces conditions. De plus, l'aziridine **1g**, portant un groupe conjugué électrodonneur sur le phényle, se comporte comme l'aziridine **1h**. Cependant, l'aziridine **1e**, portant un groupe conjugué électroattracteur sur le phényle, conduit au *N*-méthallyamide **2e** de rendement dépendant de la nature du solvant.

Par contre, la *N*-benzoyl-2,2-diméthylaziridine **1f** conduit à un mélange de *N*-méthallylbenzamide **2f** et de 5,5-diméthyl-2-phényloxazoline **3f**, dans ces deux

Tableau 1

Thermolyse de *N*-acylaziridines **1** en *N*-méthallylamides **2** dans le toluène (110 °C, 48 h)

Entrée	Aziridine	2 (%)
1	1a	82
2	1b	100
3	1c	100
4	1d	100
5	1e	100
6	1f	100
7	1g	100
8	1h	100

Tableau 2

Thermolyse de *N*-acylaziridines **1** en *N*-méthallylamides **2** dans l'acétone et la butanone (56 °C, 19 h)

Entrée	Aziridine	Solvant	2 (%)
9	1d	Acétone	26
10	1d	Butanone	26
11	1e	Acétone	7
12	1e	Butanone	13
13	1g	Acétone	0
14	1g	Butanone	0
15	1h	Butanone	0

solvants polaires à des températures et temps variables. Le composé **2f** reste néanmoins le produit majoritaire (Tableau 3).

La comparaison des résultats de la thermolyse des *N*-aryloxy-2,2-diméthylaziridines **1e,f,g** (Tableaux 2 et 3) suggère que la conjugaison du groupe aromatique avec le groupe carbonyle modifie la réactivité. Cependant ce n'est pas le seul critère. La configuration de l'aziridine thermolysée, l'effet de solvatation et la basse température, stabilisant les aziridines **1e** et **1g**, pourraient être à l'origine de l'inhibition de l'effet mésomère.

Il est aussi rapporté dans la littérature [8] que les 6-azabicyclo[3.1.0]hexanes **4** se réarrangent en un mélange d'allylamides **5** et/ou oxazolines **6** de rendement dépendant de la nature du groupe aroyle porté par l'azote du cycle aziridine (Schéma 2).

D'autre part, l'obtention d'un mélange des produits **2f** et **3f** après chauffage de **1f** dans la butanone à reflux pendant seulement 3,5 h (Tableau 3, entrée 18) suggère que ces deux composés se forment en même temps à partir de **1f**. La récupération complète de l'oxazoline **3f**, après un chauffage dans la butanone à reflux pendant deux jours, prouve que celle-ci ne se transforme pas en *N*-méthallyamide **2f** dans ces conditions. Cette hypothèse est confirmée par les résultats de Fanta [8]. En effet, cet auteur a montré que la *N*-méthallyamide **5** et l'oxazoline **6** ne s'isomérisent pas thermiquement en d'autres produits (Schéma 2).

Tableau 3

Thermolyse^a de la *N*-benzoyl-2,2-diméthylaziridine **1f** en *N*-méthallyamide **2f** et oxazoline **3f** en fonction du solvant, de la durée et de la température

Entrée	Solvant	T (°C)	t (h)	2 (%)	3 (%)
16	Acétone	56	19	16	16
17	Butanone	56	19	17	8
18	Butanone	80	3,5	10	4
19	Butanone	80	48	63	23

^a Dans toutes les expériences, 2 mmol de réactif sont dissoutes dans 50 mL de solvant anhydre.

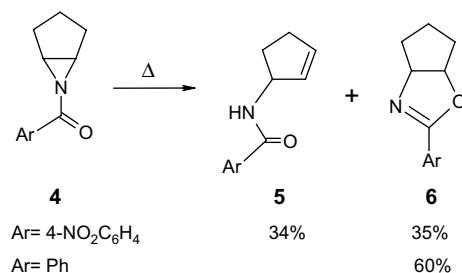


Schéma 2. Formation d'allylamides et d'oxazolines par thermolyse d'aziridines bicycliques.

L'obtention quantitative de la *N*-(1-phényl-méthallyl) benzamide **2h** à partir de la *N*-benzoyl-2,2-diméthyl-3-phénylaziridine **1h** (Tableau 1, entrée 8) est un résultat surprenant puisqu'on pourrait s'attendre à la formation de mélange de *N*-méthallylamides et d'oxazolines résultant de l'ouverture du cycle aziridine **1h** du côté du carbone aliphatique tertiaire et du côté du carbone benzylique secondaire. Néanmoins, l'ouverture hautement régiospécifique du côté du carbone CMe_2 a été déjà remarquée lors de l'isomérisation totale de l'aziridine **1h** par l'acide sulfurique concentré en 5,5-diméthyl-2,4-diphényloxazoline faisant intervenir le carbocation aliphatique tertiaire [5a]. L'absence de produit d'ouverture du côté du carbone CHPh pourrait être interprétée en se basant sur l'étude de la conformation la plus stable de **1h** [9].

Nous avons vérifié l'existence de cette conformation privilégiée par des calculs théoriques DFT/B3LYP en utilisant le programme Gaussian 98 [10]. Cette étude théorique montre que l'angle dièdre β formé par les quatre atomes $(\text{O})\text{C}-\text{N}-\text{CMe}$ de l'aziridine **1h** possédant un azote pyramidal [11], est faible et égale à 19,63° (Fig. 1). Un atome d'hydrogène d'un des groupes méthyle est donc proche de l'atome d'oxygène du groupe amide (2,5 Å) et une légère interaction existerait entre ces deux atomes. La liaison CMe_2-N serait ainsi rendue plus fragile et donc plus apte à se couper que la liaison $\text{PhCH}-\text{N}$.

Il est intéressant de noter que quelque soit le ou les produits isomères obtenus, **2** et/ou **3**, leurs structures montrent que leur obtention est toujours une conséquence de l'ouverture régiospécifique du cycle aziridine **1** du côté du carbone CMe_2 .

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour interpréter ces réactions de thermolyse de *N*-acylaziridines **1** [12,13]. Heine a proposé un mécanisme via une coupure hétérolytique de la liaison CMe_2-N du cycle aziridine **1** [12]. La formation d'oxazolines **3** serait

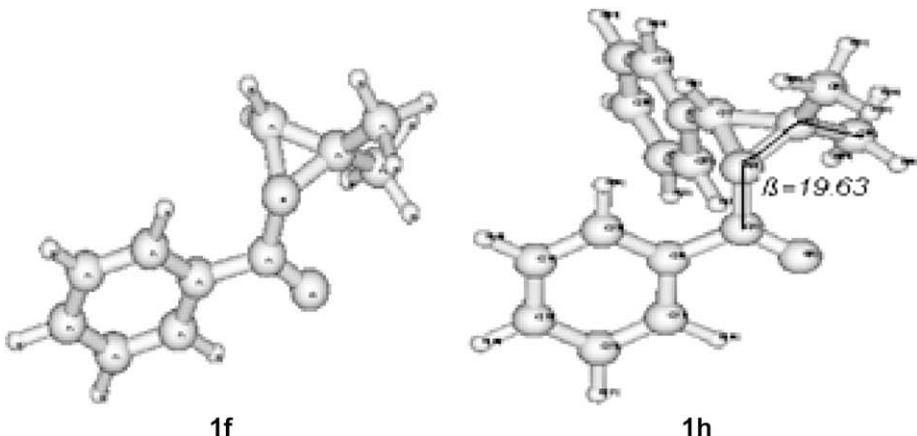


Fig. 1. Conformations les plus stables de **1f** et **1h** déterminées par le programme Gaussian 98.

issue d'une cyclisation intramoléculaire (Schéma 3, *voie a*). Cependant, en se basant sur l'étude cinétique et thermodynamique de la thermolyse de l'aziridine **1e** en *N*-méthallylamide **2e** dans le diglyme à différentes températures (72, 86 et 101 °C), Fanta [13b] a montré que la cinétique de cette réaction est de premier ordre et que son entropie d'activation est largement négative. De ce fait, il a proposé un intermédiaire à six chaînons dans lequel il y aurait une élimination concertée d'un atome d'hydrogène (Schéma 3, *voie b*).

L'analyse de la structure géométrique de **1f** [10] montre sans ambiguïté que la géométrie optimisée de l'aziridine **1f** est en parfait accord avec les données structurales citées dans la littérature [14]. En effet, la longueur de la liaison C–N de l'hétérocycle aziridine ($1,455 \text{ \AA} < d_{\text{C}-\text{N}} < 1,475 \text{ \AA}$) est largement supérieure à celle de la double liaison C=N ($d_{\text{C}=\text{N}} = 1,29 \text{ \AA}$) des imines et proche d'une simple liaison C–N ($d_{\text{C}-\text{N}} = 1,47 \text{ \AA}$) des amines.

Le mécanisme péricyclique de type rétro-ène thermique semble alors difficilement envisageable car il est

contredit par le fait que les *N*-acyl-2,2-diméthylaziridines **1a–h** ne peuvent pas être assimilées à un système diénique conjugué favorisant ainsi un transfert d'hydrogène.

A la lumière des résultats de la littérature et de nos travaux, nous pouvons avancer un mécanisme purement ionique. La première étape de la réaction serait ainsi une rupture hétérolytique de la liaison CMe₂–N du cycle aziridine. L'intermédiaire zwitterionique **1'** ainsi formé pourrait évoluer soit par cyclisation de la partie amide vers le carbocation aliphatique tertiaire pour conduire à l'oxazoline **3** (Schéma 4, *voie a*). Soit par arrachement d'un proton d'un des groupes méthyle par l'anion amidate pour conduire après prototropie au *N*-méthallylamide **2** (Schéma 4, *voie b*).

La compétition entre la nucléophilie et la basicité de cet zwitterion **1'** est particulièrement apparente avec la formation de **2f** et **3f** à partir de **1f**. **2f** est bien le produit majoritaire comme le montre les résultats du Tableau 3.

Pour se rapprocher plus de la réalité, nous avons jugé nécessaire de notre part d'étudier théoriquement les composés intervenant dans la thermolyse de l'aziridine **1f** sans les modéliser dans le but de comprendre l'origine de la régiosélectivité [10]. Afin d'approfondir cette hypothèse, nous avons calculé les énergies d'activation à travers la détermination de la structure des états de transition.

La rupture de la liaison CMe₂–N de l'aziridine **1f** forme un complexe activé **ET1**. Dans **ET1** l'oxygène est devenu plus négatif (-0.42) alors que le carbone CMe₂ est légèrement positif (0.01). En effet, cet état de transition **ET1** est proche du zwitterion **1'** proposé dans le Schéma 4, permettra à l'oxygène de se rapprocher à la fois du carbone C2 ($d_{\text{O}-\text{C}_2} = 2,99 \text{ \AA}$) de

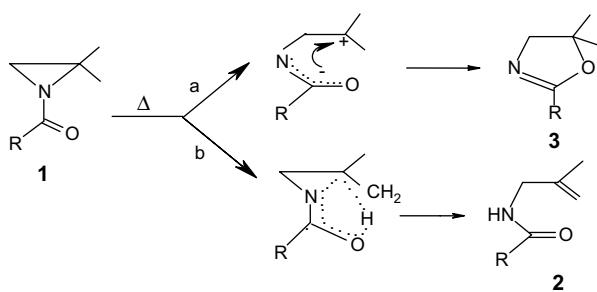
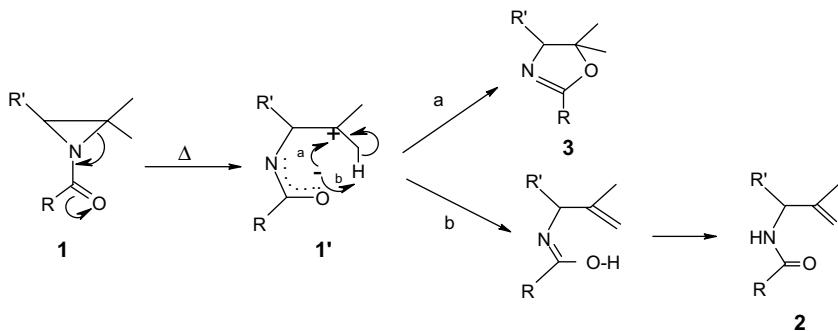


Schéma 3. Mécanismes proposés par Fanta et Heine relatifs à l'isomérisation thermique de **1** en produits **2** et **3**.

Schéma 4. Compétition entre l'attaque nucléophile et l'arrachement du proton du zwitterion $1'$.

l'hydrogène d'un des groupes méthyles ($d_{\text{O}-\text{H}} = 1,50 \text{ \AA}$).

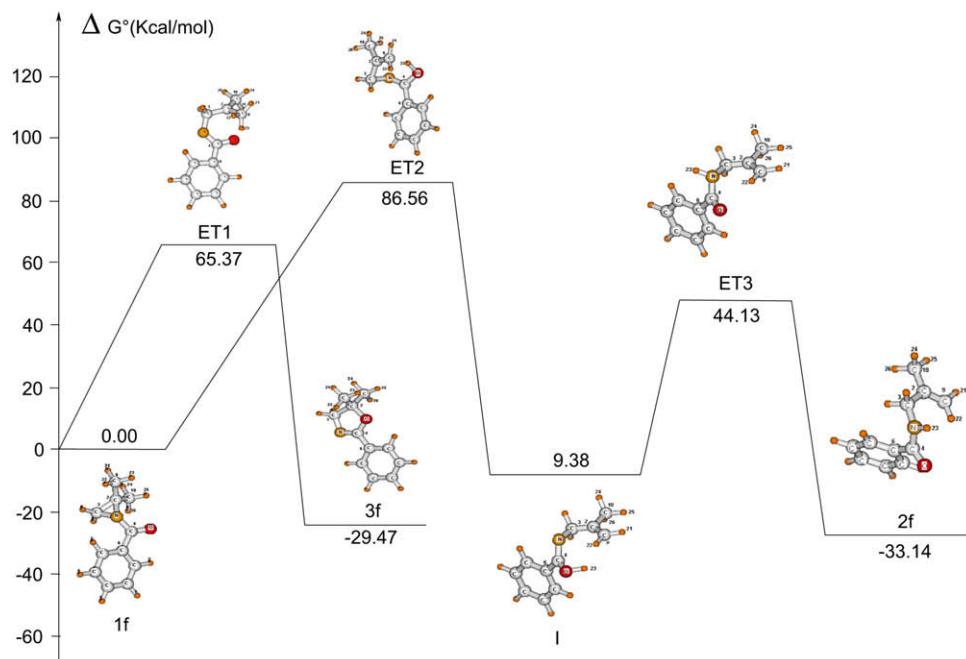
La formation des produits $2\mathbf{f}$ et $3\mathbf{f}$ avec des rendements différents révèle que la réaction de thermolyse de l'aziridine $1\mathbf{f}$ peut s'interpréter par une compétition cinétique/thermodynamique (Fig. 2). L'attaque rapide de l'oxygène du groupe carbonylique sur le carbone CMe_2 formerait l'oxazoline $3\mathbf{f}$ qui est le produit cinétique de cette réaction.

En compétition avec cette action, la réaction peut passer à travers l'état de transition **ET2** qui est caractérisé par la formation avancée de la liaison OH. Une tautomérisation acide imidique/amide permet d'aller à l'état de transition **ET3** à travers le passage par

l'intermédiaire réactionnel **I**. Dans **ET3**, les principales liaisons NH, C=C, C=O sont presque formées et cet état permet de passer facilement au *N*-méthallylamide $2\mathbf{f}$, produit thermodynamique de la réaction (Fig. 3).

3. Conclusion

Au vue de nos résultats présentés ici et des résultats de la littérature, nous avons présenté dans un premier stade un mécanisme purement ionique passant par un zwitterion pour expliquer la formation des divers produits observés lors du réarrangement thermique de *N*-acylaziridines. Nous avons ensuite étayé ce

Fig. 2. Profil énergétique de la thermolyse de la *N*-benzoyl-2,2-diméthylaziridine $1\mathbf{f}$.

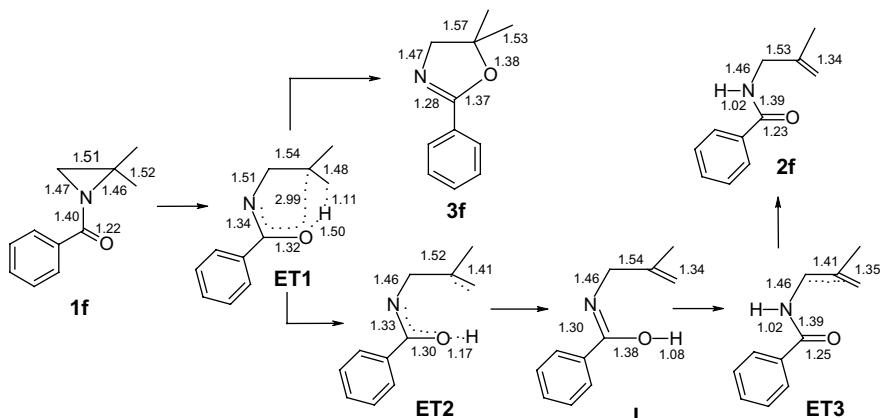


Fig. 3. Principales caractéristiques géométriques (distances en Å) des composés intervenant dans la réaction de thermolyse du *N*-benzoyl-2,2-diméthylaziridine **1f**.

mécanisme par une contribution théorique qui fait intervenir trois étapes de transition et un intermédiaire réactionnel.

Remerciements

Nous remercions le professeur André Laurent de l'Université Claude Bernard Lyon I pour l'intérêt qu'il a apporté à l'origine de ce travail.

Références

- [1] (a) B. Merelli, S. Hamm, A. Carlin-Sinclair, J.-C. Cherton, *J. Chromatogr.*, B 826 (2005) 138 ;
 (b) M. De Castro, C.H. Marzabadi, *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 6501 ;
 (c) N. Besbes, Bel Hadj Amor, B. Baccar, *Synth. Commun.* 32 (2002) 1709 ;
 (d) I. Ungureanu, P. Klotz, A. Schoenfelder, A. Mann, *Tetrahedron Lett.* 42 (2001) 6087.
- [2] (a) N. Besbes, *Tetrahedron Lett.* 40 (1999) 6569 ;
 (b) P. Assithianakis, H. Stamm, *Chem. Ber.* 120 (1987) 855.
- [3] (a) B. Buchholz, H. Stamm, *Isr. J. Chem.* 27 (1986) 17 ;
 (b) H.W. Heine, *Tetrahedron Lett.* 20 (1967) 1859 ;
 (c) H.W. Heine, M.F. Fetter, E.A. Nicholson, *J. Am. Chem. Soc.* 81 (1959) 2202.
- [4] N. Besbes, *Tetrahedron Lett.* 39 (1998) 4275.
- [5] (a) N. Besbes, *Bull. Pol. Acad. Sci. Chem.* 49 (2001) 313 ;
 (b) K. Bellos, H. Stamm, *J. Org. Chem.* 63 (1998) 7749.
- [6] (a) N. Besbes, P. Pale, *J. Mar. Chim. Heterocycl.* 1 (2002) 60 ;
 (b) G. Cardillo, L. Gentilluci, A. Tolomelli, *Chem. Commun.* (1999) 167 ;
- (c) H. Stamm, A. Onistschenko, B. Buchholz, T. Mall, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 193.
- [7] (a) N. Besbes, *Egypt J. Chem.* 40 (1997) ;
 (b) D. Archier-Jay, N. Besbes, A. Laurent, E. Laurent, R. Tardivel, S. Lesniak, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4 (1989) 537.
- [8] P.E. Fanta, R.J. Smat, J.R. Krikau, *J. Heterocycl. Chem.* 5 (1968) 419.
- [9] N. Besbes, *J. Soc. Alger. Chim.* 7 (2) (1997) 313.
- [10] (a) N. Besbes, T. Ayed, B. Tangour, 32^{ème} Congrès Des Chimistes Théoriciens d'Expression Latine, 1–6 Septembre 2006, Carthage, Tunisie ;
 (b) T. Ayed, N. Besbes, B. Tangour, 6^{èmes} Journées de Chimie Quantique d'Algérie -Constantine, 18–19 mai 2003 ;
 (c) Programme Gaussian 98, Gaussian Corp., Carnegie Office Park, Building 6, Pittsburgh, PA, USA.
- [11] (a) S.J. Cho, C. Cui, J.Y. Lee, J.K. Park, S.B. Suh, J. Park, B.H. Kim, K.S. Kim, *J. Org. Chem.* 62 (1997) 4068 ;
 (b) P.-Y. Lin, K. Bellos, H. Stamm, A. Onistschenko, *Tetrahedron* 48 (1992) 2359.
- [12] H.W. Heine, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1 (1962) 528.
- [13] (a) P.E. Fanta, E.N. Walsh, *J. Org. Chem.* 31 (1966) 59 ;
 (b) P.E. Fanta, M.K. Kathan, *J. Heterocycl. Chem.* 1 (1964) 293 ;
 (c) D.V. Kashelikar, P.E. Fanta, *J. Am. Chem. Soc.* 82 (1960) 4930 ;
 (d) P.E. Fanta, A.S. Deutsch, *J. Org. Chem.* 23 (1958) 72.
- [14] (a) D. Ferraris, W.J. Drury III, C. Cox, T. Lectka, *J. Org. Chem.* 63 (1998) 4568 ;
 (b) R. Ben Cheikh, R. Chaabouni, A. Kallel, *Acta Crystallogr.*, C 48 (1992) 283 ;
 (c) K. Quinze, A. Laurent, P. Mison, *J. Fluorine Chem.* 44 (1989) 211 ;
 (d) J. Werry, H. Stamm, P.-Y. Lin, R. Falkenstein, S. Gries, H. Irngartinger, *Tetrahedron* 45 (1989) 5015.