

## Synthesis of 2-(N-benzoylimino)-4,4-dimethyl-3-phenylpyrrolidine

Dr.Néji Besbes\*  
Dr. Shaaban Abbas \*\*

(Accepted 5/8/2003)

### □ ABSTRACT □

It has been shown that the nucleophiles attacked the activated aziridines on the less substituted C<sub>3</sub> carbon or on the more substituted C<sub>2</sub> carbon or on the C<sub>2</sub> and C<sub>3</sub> carbons of the heterocycle. However, Stamm has shown that the anion of dihydroanthracene and the anion of xanthene reacted with N-acylaziridines to give products resulting of the ring opening on the C<sub>2</sub> carbon side of aziridine ring.

In this work, we studied the reaction of the N-benzoyl-2,2-dimethylaziridine **1** with a mixture of benzyle cyanide and NaH in THF at room temperature. The structure of a new pyrrolidine **7** achieved by different spectrums data (IR, <sup>1</sup>HNMR, <sup>13</sup>CNMR, SM) and molecular modeling. The single electron transfert mechanism (radicalar mechanism) between the compound **1** and the anion of cyanide benzyle has been proposed to explain the formation of the product **7** (68%). The reaction product formed from the specific homolytic cleavage of the C<sub>2</sub>-N bond of N-acylaziridine **1** ; involving the more stable tertiary radical carbon which is subsequently ring closed and undergo the intramolecular rearrangements to give the corresponding pyrrolidine **7** which stabilised by intramolecular hydrogen bonding.

\* Associate Professor - Département Of Chemistry, Faculty Of Science, In Monastir, University Of Centre, Tunisie. E-Mail : [Besbesneji@Yahoo.Fr](mailto:Besbesneji@Yahoo.Fr)

\*\* Associate Professor At The Département Of Chemistry, Faculty Of Science, Tishreen University, Lattakia- Syria. E-Mail : [Shaabans@Scs-Net.Org](mailto:Shaabans@Scs-Net.Org)

## اصطناع 2-N- (بنزويل ايمينو) - 4 ، 4 - ثنائي ميثيل - 3 - فنيل بيروليدين

الدكتور ناجي بسباس \*

الدكتور شعبان عباس \*\*

( قبل للنشر في 2003/8/5 )

### □ الملخص □

لقد اعتبر الباحثون أن هجوم النوكليوفيلات على الأزيديينات N- المنشطة يحدث على ذرة الكربون C3 الأقل استبدالاً أو على ذرة الكربون C2 الأكثر استبدالاً أو على ذرتي الكربون C2 و C3 للحلقة غير المتجانسة. غير أن الباحث ستام قد بين أن أنيون ثنائي هيدرو الانتراسين وأنيون الكسانتين يتفاعلان مع N - أسيل الأزيديينات ليقود إلى النواتج الموافقة لفتح حلقة الأزيديدين من جهة الكربون C2. قمنا في بحثنا هذا بدراسة تفاعل N - بنزويل -2،2-ثنائي ميثيل الأزيديدين 1 مع مزيج من سيانيد البنزويل و NaH في THF عند درجة حرارة الغرفة، حيث يتشكل البيروليدين 7 بمردود (68%).. إن دراسة بنية المركب 7 ، المحددة بواسطة مختلف الطرق الطيفية <sup>1</sup>HNMR و IR و <sup>13</sup>CNMR و MS و (تؤكد أن فتح حلقة الأزيديدين قد تم من جهة الكربون C2. ولشرح آلية التفاعل، فاننا نقترح أنه قد وقع وفق آلية جذرية ممثلة بانتقال أحادي الكترون بين المركب 1 وأنيون سيانيد البنزويل ليقود للجذر الثالثي الأكثر ثباتاً وذلك بتحطم متجانس للرابطة C<sub>2</sub>-N للمركب N - أسيل الأزيديدين 1 متبعاً بتحلق داخل جزئي ثم باعادة ترتيب داخل جزئية والحصول على المركب 7 الأكثر ثباتاً بسبب الرابطة الهيدروجينية داخل الجزئية.

\*مخبر الكيمياء النظرية- قسم الكيمياء - كلية العلوم بالمنستير - جامعة الوسط - تونس-. E-Mail :

[Besbesneji@yahoo.fr](mailto:Besbesneji@yahoo.fr)

\*\*مخبر الكيمياء العضوية - قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة تشرين - سوريا- E-Mail : [Shaabans@Scs-Net.Org](mailto:Shaabans@Scs-Net.Org)

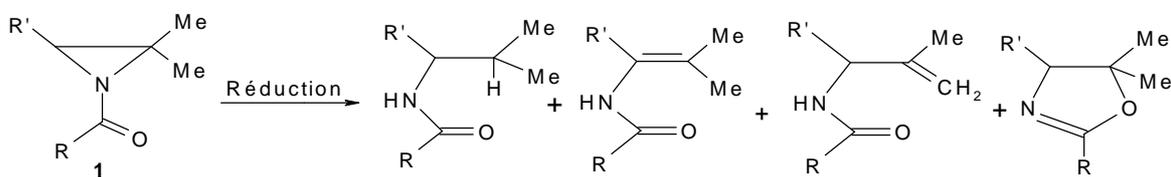
## REUME :

Il a été montré que l'attaque des nucléophiles sur des aziridines N-activées se fait sur le carbone C<sub>3</sub> le moins substitué ou sur le carbone C<sub>2</sub> le plus substitué ou sur les carbones C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub> de l'hétérocycle. Cependant, Stamm a montré que l'anion du dihydroanthracène et de l'anion du xanthène réagissent avec les N-acylaziridines pour conduire à des produits d'ouverture de l'hétérocycle du côté du carbone C<sub>2</sub>.

Dans ce travail, nous avons étudié la réactivité de la N-benzoyl-2,2-diméthylaziridine **1** vis à vis du cyanure de benzyle. La structure du nouveau dérivé de pyrrolidine **7**, déterminée par différentes analyses spectroscopiques (IR, <sup>1</sup>HNMR, <sup>13</sup>CNMR, SM), a montré qu'il résulte de l'ouverture du cycle aziridine du côté du carbone C<sub>2</sub> le plus encombré de l'hétérocycle. Un mécanisme de transfert monoélectronique (mécanisme radicalaire) entre le composé **1** et l'anion du cyanure de benzyle a été alors avancé pour expliquer la formation de ce produit **7** (68%). Le produit de la réaction **7** est formé par coupure homolytique de la liaison C<sub>2</sub>-N du N-acylaziridine **1** pour conduire au carbone radicalaire le plus stable qui se cyclise puis subit un réarrangement intramoléculaire et donne la pyrrolidine **7** qui est stabilisé par une liaison hydrogène intramoléculaire.

## INTRODUCTION :

Les N-acylaziridines se réduisent par le naphthalène de sodium et au moyen d'une électrode de mercure en un mélange de pyrrolidones, d'amides insaturés, d'amides saturés, et/ou d'oxazolines (Schéma 1).[1]



* R' = H;	Naph <sup>-</sup> , Na <sup>+</sup> , 5j	52%	22%	
R = Ph;	e <sup>-</sup> , Hg, -2,8V, 2h30	18%	2%	14%
		31%		
* R' = Ph;	Naph <sup>-</sup> , Na <sup>+</sup> , 5j	44%	11%	
R = Ph;	e <sup>-</sup> , Hg, -2,7V, 2h30	22%	2%	23%
		19%		

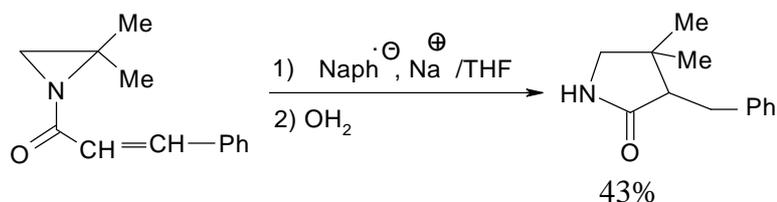
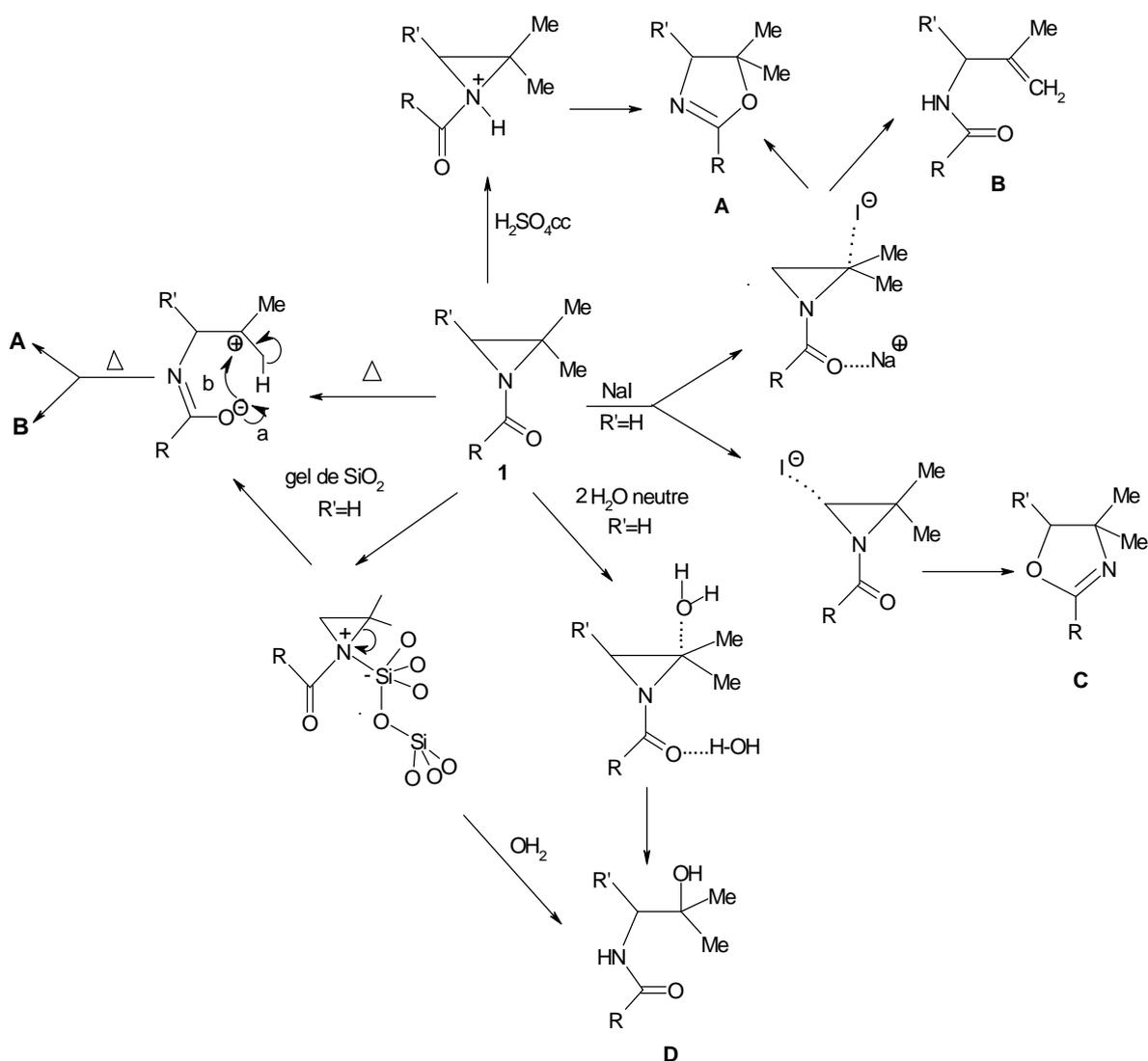
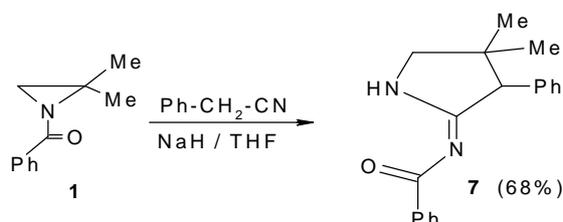


Schéma 1

## RESULTATS ET DISCUSSION :

Suite à nos travaux sur la réduction chimique de N-acylaziridines, nous avons utilisé l'anion du cyanure de benzyle comme donneur d'électron et la N-benzoyl-2,2-diméthylaziridine **1** comme substrat. Nous avons obtenu uniquement la 2-(N-benzoylimino)-4,4-diméthyl-3-phénylpyrrolidine **7** résultante de l'addition du réactif sur le carbone C<sub>2</sub> le plus substitué de l'hétérocycle (Schéma 2).



La présence de la fonction amidine  $>C=N-C=O$  et d'un hydrogène acide NH dans la structure de ce nouveau composé **7** est confirmée par comparaison de ses différents spectres (IR,  $^1\text{H}$ NMR,  $^{13}\text{C}$ NMR, SM) par rapport à ceux des pyrrolidines décrites dans la littérature.[2,3b]

Un mécanisme ionique[4](Schéma 3) n'est pas envisageable pour expliquer la formation du pyrrolidine **7** car la réaction est conduite en milieu anhydre et dans un solvant aprotique.

Nous avons ainsi proposé un mécanisme radicalaire analogue à celui de Stamm[3] et dont la première étape rapide est un transfert monoélectronique entre le carbanion du cyanure de benzyle et le carbone du groupe carbonyle de l'aziridine **1**. Le radical anion cétyle **2** subit la coupure homolytique de la liaison  $\text{C}_2\text{-N}$  pour conduire au radical tertio-butyle **3** qui se combine avec le radical benzylique pour donner l'anion amidate **4** (Schéma 4). La cyclisation intramoléculaire conduit à un intermédiaire instable **5** qui subit la migration du groupe benzoyle et donne successivement les anions **6** et **8**. L'hydrolyse du brut réactionnel conduit à un mélange de 36% de **7** et 51% de **9**. Après chromatographie sur silice, nous récupérons uniquement la pyrrolidine **7** avec un rendement de 68%.

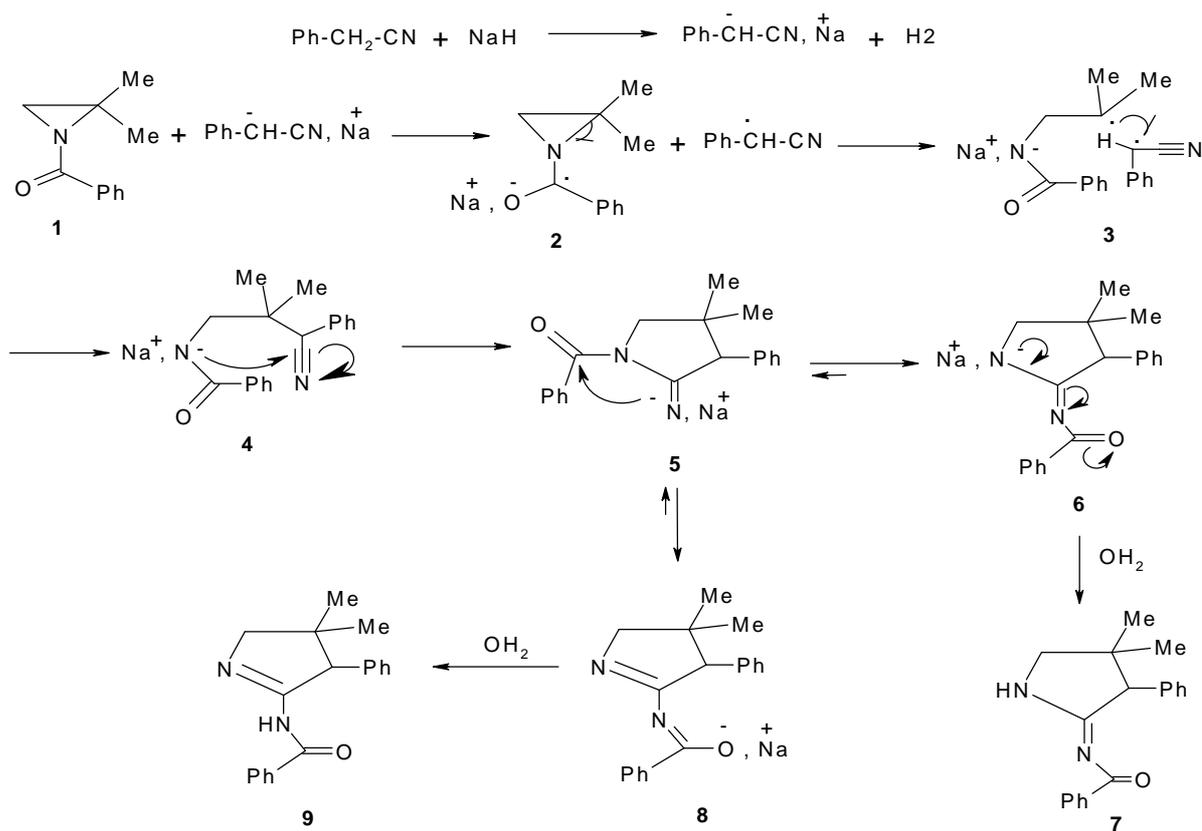


Schéma 4

En comparant notre résultat à ceux de l'action de l'anion du diphenylacétonitrile sur la N-benzoyléthylèneimine[3b], nous pouvons conclure que le composé **9** s'est réarrangé sur silice[5] en son isomère **7** plus stable par la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire qui est confirmée par une par modélisation moléculaire (Figure 1).

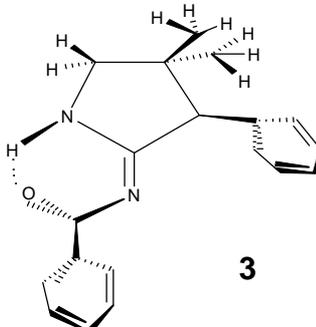


Figure 1 : Conformation la plus stable de la pyrrolidine **7**

L'absence d'amides saturés et d'amides insaturés montre que la combinaison radicalaire est plus rapide que la dismutation et l'arrachement d'atome d'hydrogène du THF (Schéma 5).

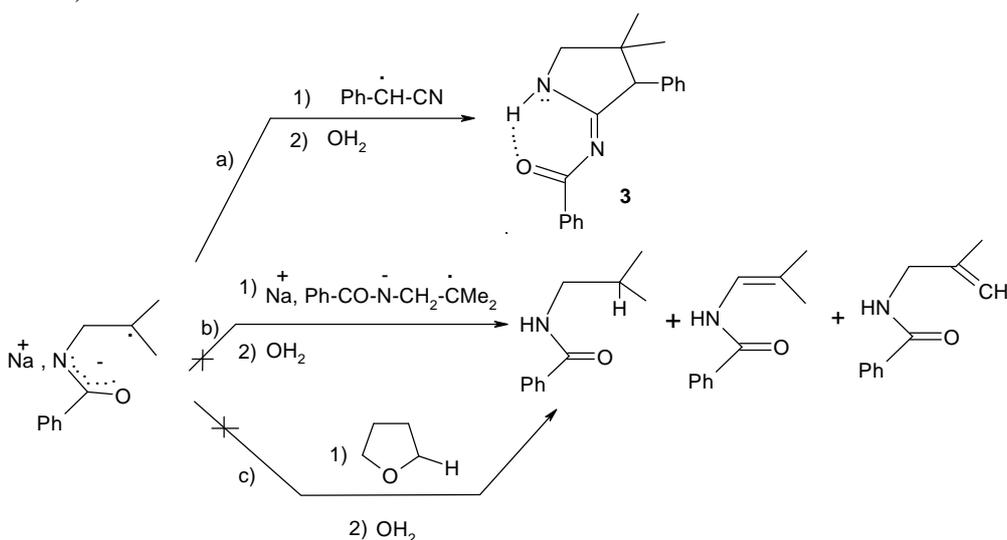


Schéma 5 : différents réarrangements possibles de l'intermédiaire radical anion amidate.

De même, Stamm[3] a obtenu des pyrrolidones par action des méthylènes activés à la fois par un groupe éthoxycarbonyle et par un groupe nitrile sur la N-benzoyl-2,2-diméthylaziridine **1** ; l'attaque de l'anion amidate **4** sur le groupe éthoxycarbonyle est suivie du départ du groupe benzoyle. Cependant, pour des carbanions substitués uniquement par un groupe nitrile, cet auteur a montré que cet intermédiaire **4** s'hydrolyse rapidement en amides non cycliques (Schéma 5).

## CONCLUSION :

L'extension du cycle aziridine en dérivés de pyrrolidines dépend de la nature des carbanions activés et des N-acylaziridines.

## REMERCIEMENTS :

Ce travail a été réalisé en collaboration du professeur Helmut Stamm de la Faculté de Pharmaco-Chimie de l'Université de Heidelberg en Allemagne que nous remercions vivement.

## REFERENCES ET NOTES :

- .....
1. a) G. Bentz, N. Besbes, A. Laurent, H. Stamm, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 2511 b) D. Archier-Jay, N. Besbes, A. Laurent, E. Laurent, H. Stamm, R. Tardivel, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 2271 c) D. Archier-Jay, N. Besbes, A. Laurent, E. Laurent, S. Lesniak, R. Tardivel, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1989**, 537 d) E. Laurent, A. Laurent, N. Besbes, R. J. Aleppo Univ., **1989**, 11, 31 e) N. Besbes, *Tishreen Univ. R. J.*, **1995**, 17, 169.
  2. Un mélange de **1** (2mmol), PhCH<sub>2</sub>-CN (2mmol) et (2 mmol) de NaH dans 200ml de THF anhydre est agité pendant 8 jours puis traité selon la méthode expérimentale décrite dans la littérature[3b]. Le brut est formé de 13% de **1**, 36% de **7** et 51% de **9**.  
N-benzoyl-2,2-diméthylaziridine **1** IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : 1665 (C=O). RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 60MHz) : 1,23 (s, 6H), 2,30 (s, 2H), 7,33-8,20 (m, 5H).  
Brut : <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 60MHz) : 0,66 (s), 0,71 (s), 1,11 (s), 1,23 (s), 2,26 (s), 3,29 (s), 3,36 (s), 3,65 (s), 3,81 (s), 6,20 (sl), 6,60-8,30 (m).  
2-(N-benzoylimino)-4,4-diméthyl-3-phénylpyrrolidine **7**: Rdt: 68%, F: 158°C. IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3300 (NH), 1615, 1580, 1555 (C=N-C=O). <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 60MHz) : 0,70 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 3,36 (s, 2H), 3,73 (s, 1H), 6,60-7,60 (m, 8H), 7,83-8,30 (m, 2H), 9,76 (sl, 1H). RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) : 22,88 (q), 27,57 (q), 40,02 (s), 58,16 (t), 62,03 (d), 126,88 (d), 127,71 (d), 127,97 (d), 128,15 (d), 129,19 (d), 131,46 (d), 135,55 (s), 136,90 (s), 175,10 (s), 178,78 (s). SM (70 eV) : 293 (7,8), 292 (39,2; M<sup>+</sup>), 290 (20,3), 277 (22,3), 215 (10,5), 200 (6,3), 171 (16,3), 149 (4,3), 135 (5,3), 134 (8,5), 131 (8,1), 117 (8,4), 116 (6,2), 106 (8,6), 105 (100), 91 (10,0), 78 (7,1), 77 (57,2), 69,9 (6,7), 55 (8,4), 50,9 (10,9), 40,9 (5,0), 39 (4,7), 28 (9,5), 27 (3,7).
  3. a) H. Stamm, P. Assithianakis, B. Buchholz, R. Weiss, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 5021 b) A. Woderer, P. Assithianakis, W. Weisert, D. Speth, H. Stamm, *Chem. Ber.*, **1984**, 117, 3348 c) H. Stamm, A. Sommer, A. Woderer, W. Weisert, T. Mall, P. Assithianakis, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 4946 d) P. Assithianakis, H. Stamm, *Chem. Ber.*, **1987**, 120, 855.
  4. a) N. Besbes, *Egypt. J. Chem.*, **1997**, 40, 395 b) N. Besbes, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 4275 c) N. Besbes, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 6569 d) N. Besbes, *Bull. Pol. Ac. Sc. Chem.*, **2001**, 49, 313 e) N. Besbes, P. Pale, *Journal Marocain de Chimie Hétérocyclique (JMCH)*, accepté le 22 Novembre **2002** pour publication au Vol. 1, **2002**.
  5. a) S. Manfredini, D. Simoni, V. Zanirato, A. Casolari, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 3997 b) R. Besbes, A. Reliquet, F. Reliquet, J. C. Meslin, *Phosphorus, Sulfur, and silicon*, **1993**, 79, 123.

///