

HYDROBORATION D'AMINES INSATUREES

V *. NOUVELLE VOIE D'ACCES AUX AMINOALKYLIDENECYCLOALKANES

JEAN-LUC TORREGROSA, MICHEL BABOULENE, VINCENT SPEZIALE et
 ARMAND LATTES*

*Laboratoire des Interactions Moléculaires et Réactivité Chimique et Photochimique, ERA CNRS No. 264,
 Université Paul Sabatier, 118, Route de Narbonne, 31062 Toulouse Cedex (France)*

(Reçu le 22 octobre 1982)

Summary

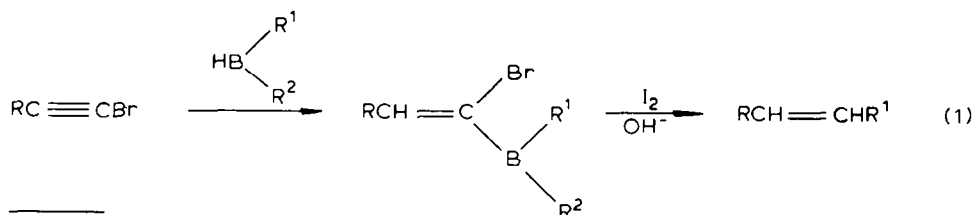
Hydroboration of various 1-bromopropargylamines by borinane and 3,6-dimethylborepane has led to α -bromovinylboranes. Treatment of these compounds with iodine in basic media, only gives aminoalkylidenecycloalkanes with excellent yields.

Résumé

L'hydroboration de bromo-1 propargylamines par deux hydrures cycliques du bore: le borinane et le diméthyl-3,6 borépanne, conduit à des bromovinylboranes. Ceux-ci, traités en milieu basique, par une solution d'iode permettent d'obtenir, avec de bons rendements, les aminoalkylidénecycloalcanes correspondants.

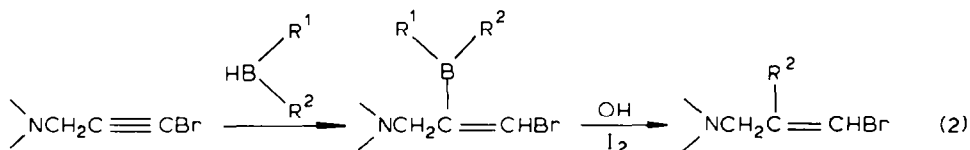
Dans une note récente [1], nous avons rapporté nos premiers résultats concernant l'hydroboration-alkylation d'amines acétyléniques bromées. Par rapport aux mêmes réactions réalisées sur les bromo-1 alcynes nous constatons les différences suivantes:

(1) La régiosélectivité d'hydroboration est souvent inversée. Alors que les bromo-1 alcynes conduisent intermédiairement aux dérivés géminés en 1, puis aux oléfines *trans* (éq. 1) les bromo-1 propargylamines permettent d'obtenir les amines



* Pour partie IV voir réf. 8.

éthyléniques bromées correspondantes, le bore se fixant sur le carbone *sp* interne (éq. 2). Ce fait a été interprété par une interaction acide-base de Lewis entre l'azote et le bore.

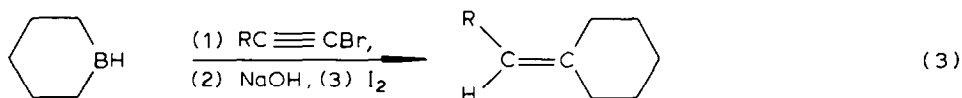


(2) L'aptitude à la migration des groupes alkyles R^1 et R^2 est également anormale: le groupe hexyle, réputé comme ayant la plus faible aptitude à la migration migre parfois préférentiellement dans le cas des amines bromo-1 acétyléniques.

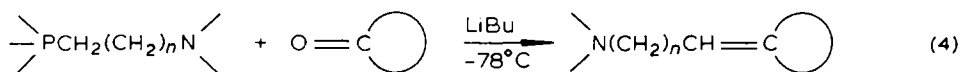
Outre l'intérêt préparatif propre de ces observations: obtention facile d'amines éthyléniques bromées, l'hydroboration-alkylation des bromo-1 propargylamines pouvait conduire à des développements intéressants dans d'autres domaines synthétiques.

En effet, on peut penser que la régiosélectivité de l'addition sera modifiée pour des raisons stériques ou électroniques selon la nature du borane. Nous décrivons ici l'action de boracyclanes sur des bromo-1 alcynes-1 porteur d'un groupe amino en position 3.

Zweifel [2] a pu montrer que ces boranes permettaient de préparer avec de bons rendements des alkylidenecycloalkanes (éq. 3).



De tels composés sont très difficiles à obtenir lorsque le groupe R comporte une fonction: c'est le cas notamment des groupes amino. La préparation de ce type de molécules fait en général appel à des réactions de Wittig [3] (éq. 4).



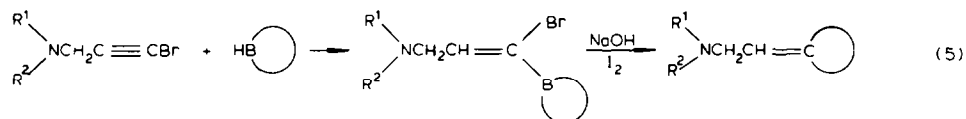
Cette méthode employée dans la synthèse de dérivés à activité pharmacologique présente un intérêt certain mais reste néanmoins limitée en raison à la fois de la difficulté à préparer des aminophosphoranes et des rendements moyens enregistrés lors de leur condensation sur les dérivés carbonylés.

Dans les exemples qui suivent, il apparaît que l'emploi de boranes cycliques provoque une régiosélectivité analogue à celle observée avec les bromo-1 alcynes non aminés, le bore se fixant exclusivement sur le carbone *sp* terminal.

L'hydroboration a été effectuée sur des amines propargyliques bromées par deux hydrures cycliques du bore: le borinanne I et le diméthyl-3,6 borépanne II préparés respectivement par action du diborane sur le pentadiène-1,4 et le diméthyl-2,5 hexadiène-1,5 [4,5].

Le traitement des α -bromovinylboranes ainsi obtenus, par de l'iode en milieu basique, conduit avec d'excellents rendements, uniquement aux aminoalkylidène-

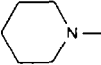
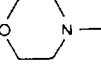
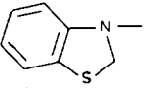
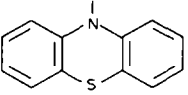
cycloalkanes (éq. 5). Nous n'avons jamais mis en évidence d'autres composés.



Les résultats de cette étude sont rassemblés dans les Tableaux 1 et 2. Ces résultats différents de ceux que nous avons rapportés précédemment sont sans doute à relier au fait que les borinanes ne donnent pas de complexes donneur-accepteur avec les amines acétyléniques soit pour des raisons stériques soit parce qu'ils présentent des différences trop fortes dans leur caractère de dureté. Les différentes structures obtenues par cette méthode permettent d'entrevoir les possibilités synthétiques de cette réaction dans l'utilisation des aminoalkylidèncycloalkanes comme synthons, ou/et dans une recherche de composés biologiquement actifs. C'est donc dans ce double but que nous poursuivons nos travaux.

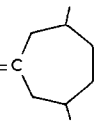
TABLEAU 1

AMINOÉTHYLIDÈNOCYCLOHEXANES PRÉPARÉS ^a: $(\text{CH}_2)_5\text{C}=\text{CHCH}_2\text{R}$, AVEC BORINANNE (I, $(\text{CH}_2)_5\text{BH}$) COMME RÉACTIF D'HYDROBORATION

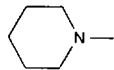
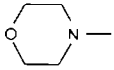
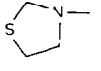
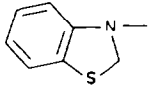
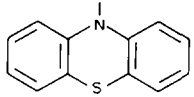
R		Rdt.(%)	IR: $\nu(\text{cm}^{-1})$ $>\text{C}=\text{C}<$	RMN ^1H (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ TMS	
				$>\text{N}-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}=\text{C}<$
$(\text{CH}_3)_2\text{N}-$	III	100	1620	3.3	5.8
	IV	75	1620	3.3	5.8
	V	75	1620	3.4	5.2
	VI	70	1610	3.3	5.4
$\text{C}_6\text{H}_5\text{N}-$	VII	70	1630	3.4	5.3
	VIII	70	1620	4.0	5.4
	IX	75	1620	3.9	5.3

^a Obtenus purs par CPV préparative à l'exception des composés III et V dont les points d'ébullition sont en accord avec ceux de la littérature [6,7].

TABLEAU 2

AMINOÉTHYLIDÈNECYCLOHEPTANES PRÉPARÉS ^a: $RCH_2CH=C$ 

AVEC DIMÉTHYL-3,6 BOREPANNE (II) COMME RÉACTIF D'HYDROBORATION

R		Rdt.(%)	IR: $\nu(\text{cm}^{-1})$ $>C=C<$	RMN ^1H (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ TMS	
				$>N-CH_2-$	$-CH=C<$
$(\text{CH}_3)_2N-$	X	100	1620	3.3	6.2
 N-	XI	70	1625	3.3	5.8
 N-	XII	70	1620	3.4	5.3
 N-	XIII	65	1610	3.3	5.4
C_6H_5N-	XIV	80	1630	3.4	5.3
 N-	XV	70	1620	3.9	5.4
	XVI	75	1620	3.9	5.4

^a Obtenus purs par CPV préparative.

Partie expérimentale

Les chromatogrammes en phase vapeur ont été réalisés: (a) dans un but analytique au moyen d'un appareil Intersmat 16 CF 112 sur colonne SE 30 à 5% de trois mètres et Ucon Polar à 3%, 6% en KOH de deux mètres. (b) dans un but préparatif au moyen d'un appareil Carlo Erba sur colonne SE 30 à 10% de deux mètres.

Les spectres IR ont été enregistrés sous forme de film à l'aide des spectrographes Beckman IR 20 A et Perkin-Elmer 683.

Les spectres de RMN de ^1H ont été effectués à l'aide des appareils Varian T60 et Cameca 250 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés par rapport au TMS pris comme référence interne. La multiplicité des signaux est indiquée par les abréviations suivantes: s, singulet; t, triplet; q, quadruplet; m, multiplet.

I. Synthèse des amines acétyléniques

(a) Cas des amines non bromées. Seul le *N,N*-diméthylamino-3 propyne-1 est

commercial. Le pipéridino-3 propyne-1, le phénothiazino-3 propyne-1, l'indolino-3 propyne-1, le (phényl-4 pipérazino)-3 propyne-1 et le thiazolidino-3 propyne-1 ont été obtenus par substitution nucléophile de l'amine secondaire correspondante par le bromure de propargyle en présence de carbonate de sodium.

Le morpholino-3 propyne-1 a été obtenu selon le même procédé mais en utilisant deux équivalents d'amine.

Pipéridino-3 propyne-1. Rdt. 50%; Eb 37°C/3 mmHg; IR: $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3300 ($\text{C}\equiv\text{CH}$); RMN: (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1.5 (m, 6H, CH_2); 2.2 (t, 1H, CH); 2.6 (m, 4H, CH_2); 3.3 (d, 2H, CH_2).

Phénothiazino-3 propyne-1. Rdt. 85%; F 42°C; IR: $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3320 ($\text{C}\equiv\text{CH}$); 1600 (C_6H_4); RMN: (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 2.3 (t, 1H, CH); 4.4 (d, 2H, CH_2); 7.1 (m, 8H, C_6H_4).

Indolino-3 propyne-1. Rdt. 80%; IR: $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3300 ($\text{C}\equiv\text{CH}$); 1600 (C_6H_4); RMN: (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 2.1 (t, 1H, CH) 3.0 (m, 2H, CH_2); 3.4 (m, 2H, CH_2); 3.9 (d, 2H, CH_2); 6.9 (m, 4H, C_6H_4).

(Phényl-4 pipérazino)-3 propyne-1. Rdt. 70%; IR: $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3310 ($\text{C}\equiv\text{CH}$); 1600 (C_6H_5); RMN: (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 2.2 (t, 1H, CH); 2.6 (m, 8H, CH_2); 3.2 (d, 2H, CH_2); 6.9 (m, 5H, C_6H_5).

Thiazolidino-3 propyne-1. Rdt. 90%; IR: $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2290 ($\text{C}\equiv\text{CH}$); RMN (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 2.2 (t, 1H, CH); 2.9 (m, 6H, CH_2); 3.3 (d, 2H, CH_2).

Morpholino-3 propyne-1. Rdt. 95%; IR: $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3300 ($\text{C}\equiv\text{CH}$); 2220 ($\text{C}=\text{C}$); RMN: (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 2.2 (t, 1H, CH); 2.6 (t, 4H, CH_2); 3.4 (d, 2H, CH_2); 3.7 (t, 4H, CH_2).

(b) *Cas des amines bromées.* Elles ont été synthétisées par action de l'hypobromite de sodium sur l'amine acétylénique correspondante pendant 20 h.

N,N-Diméthylamino-3 bromo-1 propyne-1. Rdt. 55%; F 63°C; IR: $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2200 ($\text{C}\equiv\text{C}$); RMN: (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 2.3 (s, 6H, CH_3); 3.3 (s, 2H, CH_2).

Pipéridino-3 bromo-1 propyne-1. Rdt. 50%; F 44°C; IR: $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2200 ($\text{C}\equiv\text{C}$); RMN: (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1.5 (m, 6H, CH_2); 2.5 (m, 4H, CH_2); 3.3 (s, 2H, CH_2).

Phénothiazino-3 bromo-1 propyne-1. Rdt. 70% (huile); IR: $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1600 (C_6H_4); RMN (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 4.4 (s, 2H, CH_2); 7.1 (m, 8H, C_6H_4).

Indolino-3 bromo-1 propyne-1. Rdt. 60% (huile); IR: $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1600 (C_6H_4); RMN: (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 2.9 (m, 2H, CH_2); 3.3 (m, 2H, CH_2); 4.0 (s, 2H, CH_2); 6.9 (m, 4H, C_6H_4).

(Phényl-4 pipérazino)-3 bromo-1 propyne-1. Rdt. 65% (huile); IR: $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1600 (C_6H_5); RMN: (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 2.6 (m, 8H, CH_2); 3.1 (s, 2H, CH_2); 6.9 (m, 5H, C_6H_5).

Thiazolidino-3 bromo-1 propyne-1. Rdt. 50% (huile); IR: $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2120 ($\text{C}=\text{C}$); RMN: (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 2.9 (m, 6H, CH_2); 3.2 (s, 2H, CH_2).

Morpholino-3 bromo-1 propyne-1. Rdt. 60% (huile); IR: $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2220 ($\text{C}=\text{C}$); RMN: (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 2.6 (t, 4H, CH_2); 3.3 (s, 2H, CH_2); 3.7 (t, 4H, CH_2).

II. Synthèse des agents d'hydroboration

Les différents agents d'hydroboration cycliques utilisés: le borinanne I et le borépanne II ont été obtenus selon la méthode de Brown et coll. [4,5].

III. Synthèse des aminoalkylidèncycloalkanes

La méthode suivante est générale et s'applique aux agents d'hydroboration

hétérocycliques et aux amines acétyléniques bromées.

A 0.01 mole de borane fraîchement préparé, on ajoute 0.01 mole d'amine bromée. On laisse 20 h sous agitation à + 25°C. Puis 5 cm³ d'alcool méthylique sont additionnés pour détruire l'excès d'hydruure. Après une demi-heure d'agitation on ajoute 5 cm³ de soude 6 M puis 0.01 mole d'iode dans 5 cm³ de THF. La décoloration est immédiate. On extrait au pentane et on sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, l'aminoalkylidèncycloalkane est obtenu pur soit par distillation soit par CPV préparative.

Les analyses élémentaires C, H, N de ces dérivés sont conformes à leurs formules brutes et atteignent la précision de $\pm 0.5\%$ de la valeur théorique.

(a) *Aminoéthylidène cyclohexane*

(*N,N*-Diméthylamino-2 éthylidène-1) cyclohexane (III). Eb 75°C/11 mmHg, Litt. [6,7]; Eb 73-75°C/11 mmHg; IR: $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1620 (>C=C<); RMN: (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1.4 (m, 10H, CH_2); 2.4 (s, 6H, CH_3); 3.3 (d, 2H, CH_2); 5.8 (m, 1H, CH).

(Pipéridino-2 éthylidène-1) cyclohexane (IV). IR: $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1620 (>C=C<); RMN: (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1.4 (m, 16H, CH_2); 2.2 (m, 4H, CH_2); 3.3 (d, 2H, CH_2); 5.8 (m, 1H, CH).

(Morpholino-2 éthylidène-1) cyclohexane (V). Eb 114°C/1 mmHg, Litt. [6] 68-69°C/0.05 mmHg; IR: $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1620 (>C=C<); RMN (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1.4 (m, 10H, CH_2); 2.6 (t, 4H, CH_2); 3.4 (d, 2H, CH_2); 3.8 (t, 4H, CH_2); 5.2 (m, 1H, CH).

(Thiazolidino-2 éthylidène-1) cyclohexane (VI). IR: $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1610 (>C=C<); RMN: (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1.3 (m, 10H, CH_2); 2.9 (m, 6H, CH_2); 3.3 (d, 2H, CH_2); 5.4 (m, 1H, CH).

[(Phényl-4 pipérazino)-2 éthylidène-1] cyclohexane (VII). IR: $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1630 (>C=C<), 1600 (C_6H_5); RMN: (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1.3 (m, 10H, CH_2); 2.8 (m, 8H, CH_2); 3.4 (d, 2H, CH_2); 5.3 (m, 1H, CH); 7.05 (m, 5H, C_6H_5).

(Indolino-2 éthylidène-1) cyclohexane (VIII). IR: $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1620 (>C=C<), 1600 (C_6H_4); RMN: (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1.3 (m, 10H, CH_2); 3.0 (m, 2H, CH_2); 3.3 (m, 2H, CH_2); 4.0 (d, 2H, CH_2); 7.0 (m, 4H, C_6H_4).

(Phénothiazino-2 cyclohexylidène-1) cyclohexane (IX). IR: $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1620 (>C=C<), 1600 (C_6H_4); RMN: (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1.4 (m, 10H, CH_2); 3.9 (d, 2H, CH_2); 5.3 (m, 1H, CH); 7.1 (m, 8H, C_6H_4).

(b) *Aminoéthylidène cycloheptane*

(*N,N*-Diméthylamino-2 éthylidène-1)-1 diméthyl-3,6 cycloheptane (X). IR: $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1620 (>C=C<); RMN: (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 0.9 (d, 6H, CH_3); 1.4 (m, 10H, CH_2); 2.3 (s, 6H, CH_3); 3.3 (d, 2H, CH_2); 6.2 (m, 1H, CH).

(Pipéridino-2 éthylidène-1)-1 diméthyl-3,6 cycloheptane (XI). IR: $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1625 (>C=C<); RMN: (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 0.9 (d, 6H, CH_3); 1.4 (m, 16H, CH_2); 2.2 (m, 4H, CH_2); 3.3 (d, 2H, CH_2); 5.8 (m, 1H, CH).

(Morpholino-2 éthylidène-1)-1 diméthyl-3,6 cycloheptane (XII). IR: $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1620 (>C=C<); RMN: (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 0.9 (d, 6H, CH_3); 1.4 (m, 10H, CH_2); 2.6 (t, 4H, CH_2); 3.4 (d, 2H, CH_2); 3.8 (t, 4H, CH_2); 5.3 (m, 1H, CH).

(Thiazolidino-2 éthylidène-1)-1 diméthyl-3,6 cycloheptane (XIII). IR: $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1610 (>C=C<); RMN (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1.0 (d, 6H, CH_3); 1.3 (m, 10H, CH_2); 2.9 (m, 6H, CH_2); 3.3 (d, 2H, CH_2); 5.4 (m, 1H, CH).

[(Phényl-4 pipérazino)-2 éthylidène-1]-1 diméthyl-3,6 cycloheptane (XIV). IR: $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1630 (>C=C<), 1600 (C_6H_5); RMN: (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1.0 (d, 6H, CH_3); 1.3 (m, 10H, CH_2); 2.8 (m, 8H, CH_2); 3.4 (d, 2H, CH_2); 5.3 (m, 1H, CH); 7.05 (m, 5H, C_6H_5).

(Indolino-2 éthylidène-1)-1 diméthyl-3,6 cycloheptane (XV). IR: $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1620 (>C=C<), 1600 (C_6H_4); RMN: (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 0.9 (d, 6H, CH_3); 1.4 (m, 10H, CH_2); 2.9 (m, 2H, CH_2); 3.3 (m, 2H, CH_2); 3.9 (d, 2H, CH_2); 7.0 (m, 4H, C_6H_4).

(Phénouthiazino-2 éthylidène-1)-1 diméthyl-3,6 cycloheptane (XVI). IR: $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1620 (>C=C<), 1600 (C_6H_4); RMN (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 0.9 (d, 6H, CH_3); 1.4 (m, 10H, CH_2); 3.9 (d, 2H, CH_2); 5.4 (m, 1H, CH); 7.0 (m, 8H, C_6H_5).

Bibliographie

- 1 J.L. Torregrosa, M. Baboulène, V. Spéziale et A. Lattes, *Tetrahedron Lett.*, (1982) 2785.
- 2 G. Zweifel et R.P. Fisher, *Synthesis*, (1972) 557.
- 3 J.R. Tretter, E. Lyne, U.S. Patent, 3,354,155 (1967); idem 3,509,175 (1970).
- 4 E. Negishi, P.L. Burke et H.C. Brown, *J. Amer. Chem. Soc.*, 94 (1972) 7431.
- 5 E. Negishi et H.C. Brown, *J. Amer. Chem. Soc.*, 95 (1973) 6757.
- 6 A. Marxer et T. Leuter, *Helv. Chim. Acta*, 61 (1978) 1708.
- 7 M. Mousseron, R. Jacquier et A. Fontaine, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1956) 1737.
- 8 A. Lattes et al., *Tetrahedron*, sous presse.