

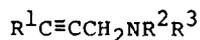
SYNTHESE DE BASES DE MANNICH ACETYLENIQUES CYCLIQUES

Roland Epsztein* et Nicole Le Goff

Laboratoire de Chimie Organique Biologique, Université Paris-Sud,
Centre d'Orsay, bt 420, 91405 Orsay Cédex, France.

Summary : Terminal acetylenes can be converted in excellent yields into Mannich bases by reacting them with gem-aminoethers instead of formaldehyde and a secondary amine. This provides a possibility of preparing cyclic aminoacetylenes from ω -acetylenic secondary amines, via the derived gem-aminoethers, using high dilution technique.

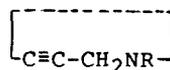
La réaction de Mannich qui consiste à traiter un composé possédant un hydrogène mobile par une amine secondaire et le formol constitue une voie d'accès avantageuse vers diverses amines tertiaires.¹ En série acétylénique en particulier, elle a permis d'obtenir une grande variété de composés de structure 1.



1



2



3

Nous nous sommes proposé d'adapter cette méthode à la préparation, à partir d'une amine secondaire 2 portant un reste acétylénique terminal, d'amines macrocycliques 3 par combinaison avec une molécule de formol.

Afin de limiter au maximum la formation de polymères, il est essentiel d'opérer en milieu très dilué.² Dans ces conditions, pour conserver à la réaction une vitesse acceptable, il est nécessaire de préparer d'abord un intermédiaire dans lequel le formol serait lié à l'amine de façon à rendre le processus monomoléculaire.



4



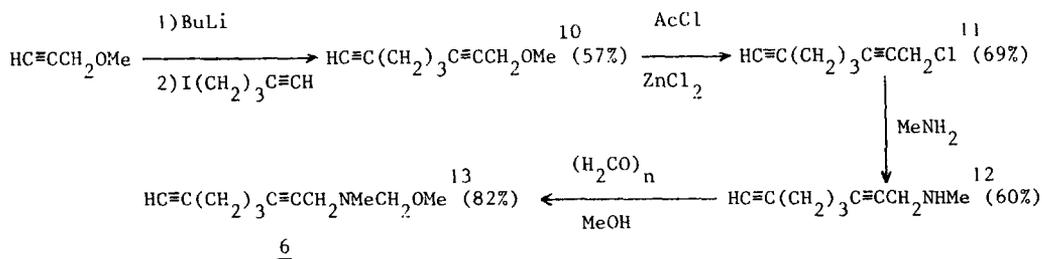
5

sible le gem-aminoalcool 4. Un tel composé est trop instable pour pouvoir être utilisé dans notre cas. Il est également connu qu'en présence d'un alcool, cet intermédiaire se transforme en gem-aminoéther plus stable.³ Il y a un certain nombre d'années, Iwai et coll.⁴ avaient fait réagir des composés de ce type sur des magnésiens acétyléniques, obtenant ainsi diverses amines 1.

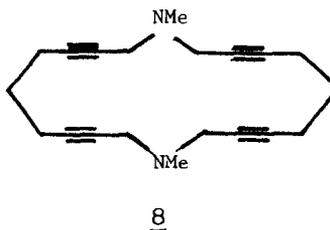
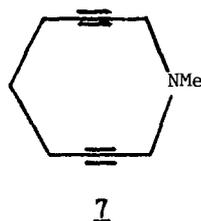
Nous avons essayé de réaliser cette réaction plus simplement par voie catalytique, en présence d'ions Cu^+ . Effectivement, en traitant un hydrocarbure acétylénique par un léger excès d'un gem-aminoéther⁵ dans des conditions proches de celles de la réaction de Mannich, c'est-à-dire chauffage pendant une à deux heures au reflux dans le dioxane en présence d'iodure cuivreux, nous avons obtenu avec des rendements de l'ordre de 90% les amines 1 figurant dans le tableau ci-dessous.

| Aminoéther | Alcyne | Amine obtenue |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $\text{BuOCH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4$ | $\text{C}\equiv\text{CH}$ | $\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4$ ⁶ |
| " | $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{C}\equiv\text{CH}$ | $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4$ ⁷ |
| $\text{BuOCH}_2\text{NMe}_2$ | $\text{C}\equiv\text{CH}$ | $\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{NMe}_2$ ⁸ |
| " | $\text{HC}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{C}\equiv\text{CH}$ | $\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{NMe}_2$ ⁹ |

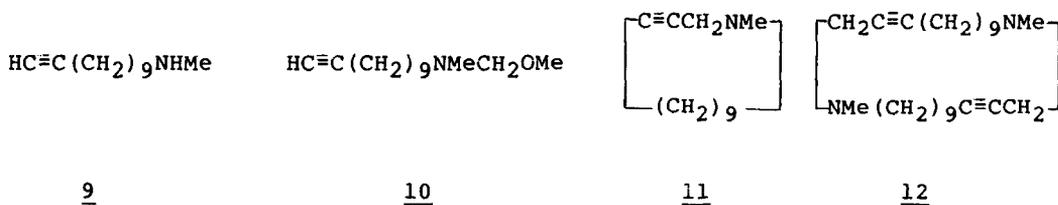
Le succès de cette variante de la réaction de Mannich nous a permis d'envisager la synthèse d'amines acétyléniques cycliques. Nous avons d'abord préparé le gem-aminoéther 6 par la suite d'opérations ci-dessous.



Ajouté très lentement à une suspension d'iodure cuivreux dans du dioxane contenant un excès de N-méthylpipéridine au reflux, 6 a fourni les deux composés hétérocycliques 7¹⁴ et 8¹⁵ avec des rendements respectivement de 40 et 12%. Le restant du produit de réaction était un polymère pouvant, en fait, résulter d'une altération de 7 qui s'est d'ailleurs révélé peu stable, probablement en raison de la proximité spatiale des deux triples liaisons.



Nous avons également effectué la cyclisation du composé 10¹⁷ dérivant de l'amine 9¹⁶ elle-même préparée à partir du chlorure correspondant.¹⁸ Le monomère 11¹⁹ et le dimère 12²⁰ ont été obtenus avec des rendements respectivement de 50 et 13%.



En conclusion, nous décrivons ici une variante de la réaction de Mannich qui peut apporter dans certains cas une augmentation sensible des rendements et qui ouvre la voie à la série, à notre connaissance nouvelle, des bases de Mannich acétyléniques cycliques.

Références et notes.

1. M. Tramontini, *Synthesis*, 703-775 (1973).
2. H. Hunsdiecker, *Chem. Ber.*, 75, 1190 (1942).
3. G.M. Robinson et R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, 123, 533 (1923).
4. I. Iwai et Y. Yura, *Chem. Pharm. Bull.*, 11, 1049 (1963).
5. Aisément préparé en dissolvant le trioxyméthylène dans un excès de butanol contenant un équivalent d'amine secondaire.

6. K. Schlögl et H. Pelousek, Monatsh.Chem., **92**, 51 (1961).
7. Eb₁₂ 110°. RMN (CDCl₃, TMS, δppm), CH₂C≡, 2,18 (m, 2H); N $\begin{matrix} \text{CH}_2^- \\ \diagup \\ \text{CH}_2^- \end{matrix}$, 2,60 (m, 4H); ≡CCH₂N, 3,35 (t, 2H).
8. Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco, Br.Brit. 1.055.548 du 18-01-1967, C.A. **66**, 105003 (1967).
9. J.-P. Guermont, C.R.Acad.Sci., **237**, 1098 (1953). Dans les conditions usuelles cette réaction nécessite un chauffage prolongé; après 2 h de reflux il reste environ 50% d'hydrogène acétylénique non transformé.
10. Eb₁₂ 83°. RMN, HC≡, 1,99 (t, 1H); OCH₃, 3,37 (s, 3H); OCH₂, 4,09 (t, 2H).
11. Eb₁₅ 90°. RMN, HC≡, 1,97 (t, 1H); ClCH₂, 4,13 (t, 2H).
12. Eb₁₅ 100-103°. RMN, HN, 1,24 (s, 1H); HC≡, 1,96 (t, 1H); CH₃N, 2,31 (s, 3H); CH₂N, 3,31 (t, 2H).
13. Eb_{0,01} 68°. RMN, HC≡, 1,97 (t, 1H); CH₃N, 2,42 (s, 3H); OCH₃, 3,31 (s, 3H); NCH₂C≡, 3,38 (m, 2H); NCH₂O, 4,05 (s, 2H).
14. Eb_{0,01} (Kugelrohr Büchi) 100°. RMN, CH₂CH₂CH₂, 1,75 (m, 2H); CCH₂C≡, 2,35 (m, 4H); CH₃N, 2,51 (s, 1H); NCH₂, 3,45 (m, 4H).
15. Eb₁₀₋₄ (Kugelrohr) 150°. F (CH₂Cl₂/AcMe), 115°. RMN, CH₂CH₂CH₂, 1,70 (m, 4H); CCH₂C≡, 2,35 (m, 8H); CH₃N, 2,32 (s, 6H); NCH₂, 3,38 (t, 8H). Masse moléculaire déterminée par spectroscopie de masse 294.
16. Rendement 60%. Eb₁₂ 118°. RMN, HN, 0,92 (s, 1H); HC≡, 1,92 (t, 1H); CH₃N, 2,42 (s, 3H).
17. Rendement brut 92%. RMN, HC≡, 1,92 (t, 1H); CH₃N, 2,44 (s, 3H); OCH₃, 3,31 (s, 3H); NCH₂O, 4,07 (s, 2H).
18. I. Marszak, J.-P. Guermont et R. Epszstein, Bull.Soc.Chim., 1807 (1960).
19. Eb_{0,05} 81°. RMN, CH₃N, 2,24 (s, 3H); NCH₂C≡, 3,23 (t, 2H).
20. Eb₁₀₋₄ (Kugelrohr) 150°; F (AcMe) 98°. RMN, CH₃N, 2,27 (s, 6H); NCH₂C≡, 3,28 (t, 4H), M (spectroscopie de masse) 386.

(Received in France 25 April 1985)