

LES α -CHLORO-ÈNAMINES—I

ACYLATION DES YNAMINES¹

R. BUYLE et H. G. VIEHE

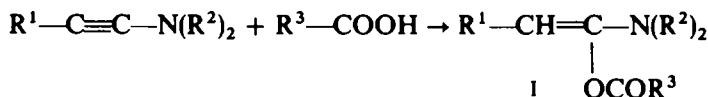
Union Carbide European Research Associates, s.a. 95 rue Gatti de Gamond, Brussels 18, Belgium

(Received in Belgium 14 October 1967; accepted for publication 13 December 1967)

Abstract—Acid chlorides, phosgene, thiophosgene, thionyl chloride and aromatic sulfonyl chlorides readily add to ynamines to give α -chloro-enamines. The α -chloro- β -chlorocarbonyl-enamines (V) are thermally remarkably stable as illustrated by their distillation in vacuum without decomposition. The reaction of ynamines with oxalyl chloride led to 5-disubstituted amino-2,2-dichloro-3 (2H)-furanones (XIX).

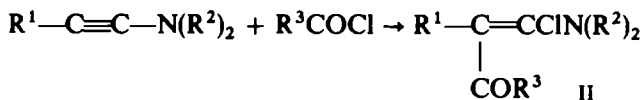
The structure of these α -chloro-enamines was established by hydrolysis, alcoholysis and aminolysis.

IL EST connu que les ynamines peuvent être utilisées dans la synthèse peptidique comme agent de couplage.² Cette réaction s'effectue probablement par l'intermédiaire de l'ester activé I provenant de l'addition de l'acide carboxylique sur l'ynamine, le proton s'additionnant en β et l'anion en α .³

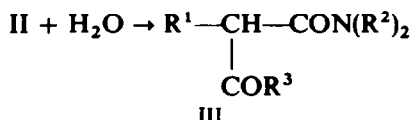


Cette polarisation des ynamines se retrouve d'ailleurs dans leur réaction avec l'acide chlorhydrique⁴ ainsi que dans leur condensation avec les fonctions carbonyles et les bases de Schiff.⁵

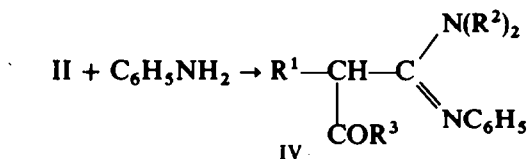
Nous avons observé que les chlorures d'acides s'additionnent quantitativement aux ynamines pour donner les α -chloro- β -acyl-ènamines⁴ II. Ces dérivés sont visqueux, très sensibles à l'humidité et peu solubles dans les solvants non polaires, ils sont difficilement purifiables.



La structure des α -chloro-ènamines II a été prouvée par leur réaction avec l'eau et l'aniline. Il se forme respectivement les céto-amides III et les céto-amidines IV.



(III: a, $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{CH}_3$, $(\text{R}^2)_2 = -(\text{CH}_2)_3-$;
b, $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$)

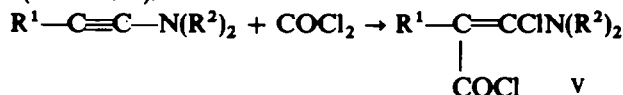


(IV: $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$)

TABLEAU 1. α -CHLORO β -CHLOROCARBONYL-ÉNAMINES

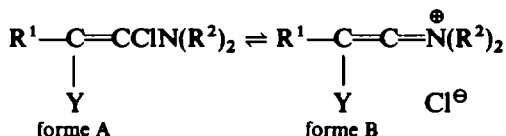
	$\text{R}^1 - \text{C} = \text{CCl} - \text{N(R}^2)_2$		
	COCI		
R^1	$(\text{CH}_3)_3\text{C}$	CH_3	C_2H_5
$(\text{R}^2)_2$	$(\text{CH}_3)_2$	$-(\text{CH}_2)_3-$	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2$
Temp d'ébullition °C/Torr	60-62/2	118-120/0.5	76-78/0.5

Le phosgène s'additionne également quantitativement aux ynamines pour former des α -chloro- β chlorocarbonyl-énamines V qui comme les α,β dichloro-énamines,⁶ sont distillables (Tableau 1).



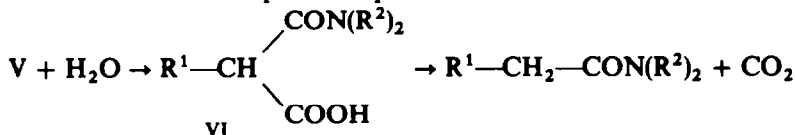
D'une manière générale, les α -chloro-énamines sont des substances très réactionnelles^{6,7} mais encore peu connues. Leur grande sensibilité à l'eau et leur tendance à se mettre en équilibre avec leur structure céténiminium* (forme B) les rendent difficilement isolables à l'état pur.

Toutefois, la présence en β d'un substituant fortement électronégatif tels que Cl et COCl augmente apparemment le caractère covalent de la molécule (forme A) et ces α -chloro-énamines sont distillables.



La structure des α chloro- β -chlorocarbonyl-énamines (V) a été établie par l'analyse élémentaire et la spectroscopie infra-rouge. Le spectre I.R. de V montre une absorption $\text{C}=\text{O}$ à 5.85-5.88 μ et une absorption $-\text{C}=\text{C}-$ à 6.50-6.53 μ .

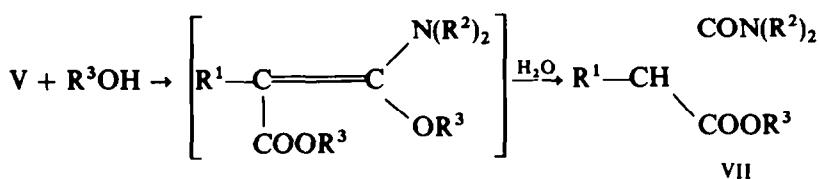
Les α -chloro- β -chlorocarbonyl-énamines réagissent rapidement avec l'eau, les alcools, les amines primaires et secondaires pour donner, après hydrolyse éventuelle respectivement l'amide-acide,[†] VI, l'amide-ester VII, l'amide-amidine VIII et la diamide IX de l'acide malonique correspondant.



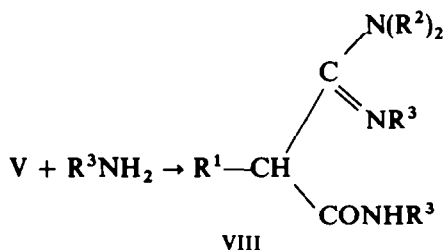
(VI: $\text{R}^1 = (\text{CH}_3)_3\text{C}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$)

* Lorsque $\text{Y}=\text{H}$ ou alkyl la structure céténiminium B semble prédominante et la molécule condense facilement avec des réactifs nucléophiles.⁴

† Les amides-acides VI sont généralement instables; ils se décarboxylent spontanément pour donner l'amide correspondante.



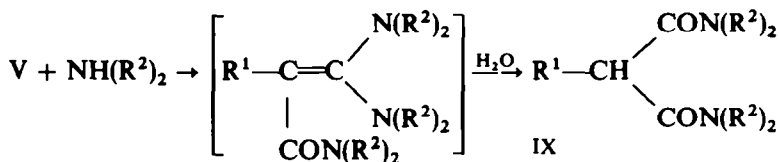
(VII: $R^1 = R^3 = CH_3$, $(R^2)_2 = -(CH_2)_5-$)



(VIII: a, $R^1 = CH_3$, $(R^2)_2 = -(CH_2)_5-$, $R^3 = C_6H_5$;

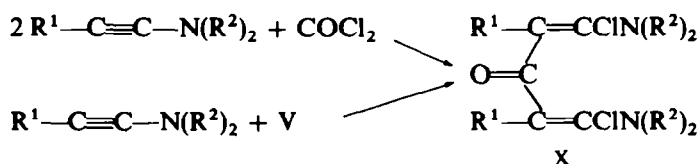
b, $R^1 = R^2 = C_2H_5$, $R^3 = C_6H_5$;

c, $R^1 = R^2 = C_2H_5$, $R^3 = C_6H_5-CH_2$)

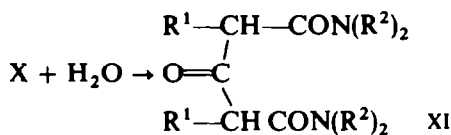


(IX: $R^1 = CH_3$, $(R^2)_2 = -(CH_2)_5-$)

Lorsque la réaction du phosgène sur l'ynamine est effectuée en présence d'un défaut de phosgène (rapport molaire 1:2) la bis α -chloro-énamine X se forme. Le même dérivé est d'ailleurs obtenu par action de l' α -chloro- β -chlorocarbonyl-énamine V sur l'ynamine.



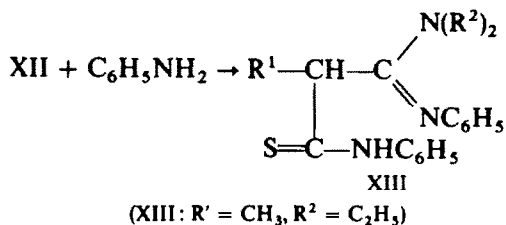
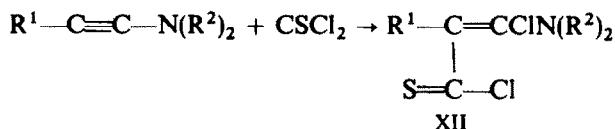
L'hydrolyse de X conduit à la diamide-cétonique XI.



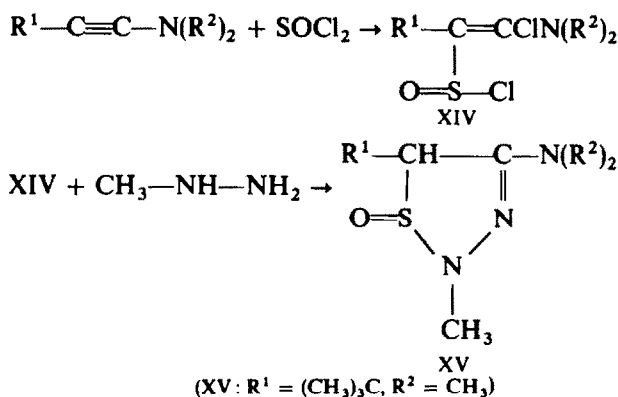
(XI, $R^1 = CH_3$, $(R^2)_2 = -(CH_2)_5-$)

D'autres agents d'acylation, tels que le thiophosgène, le chlorure de thionyle ou le chlorure de p. toluène sulfonyle, réagissent avec les ynamines pour donner des dérivés d'addition 1:1, avec d'excellents rendements.

Les α -chloro- β -chlorothiocabonyl-énamines XII forment par réaction avec l'aniline, les amidine-thioamides XIII.

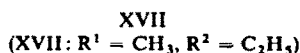
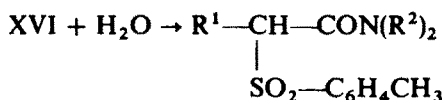
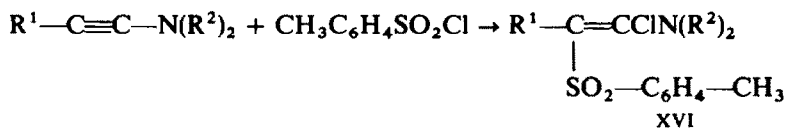


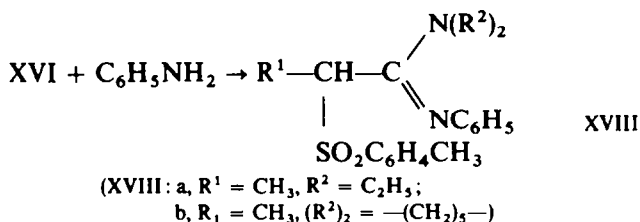
Le produit d'addition XIV du chlorure de thionyle sur l'ynamine est identifié par sa réaction avec la méthylhydrazine. La 5-H-2-méthyl-4 dialkylamino-1,2,3-thiadiazoline-1-oxyde (XV) est isolée.



La structure de XV a été établie par analyse élémentaire et par le spectre de résonance magnétique nucléaire.

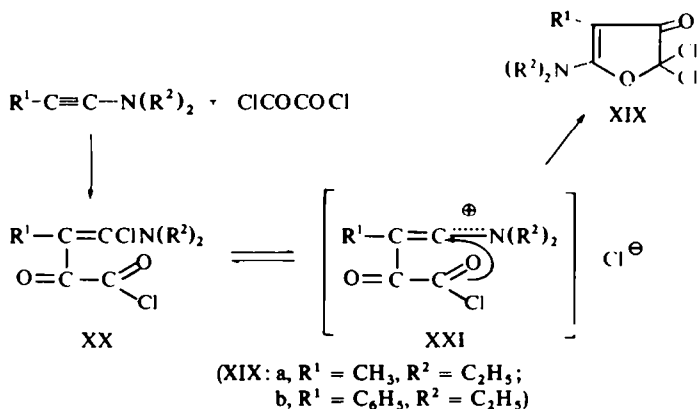
Les α -chloro- β -*p*-toluène-sulfonyl-énamines XVI comme les autres α -chloro-énamines mentionnées sont aisément hydrolysées ou aminolysées en amides XVII ou amidines XVIII.





Ces divers exemples montrent que l'acylation des ynamines conduit à une classe de composés qui peuvent être utilisés comme intermédiaires dans la synthèse d'une variété de produits.

L'acylation des ynamines par le chlorure d'oxalyle est assez particulière. Le produit d'addition est stable et répond à la structure d'une 2,2 dichloro-5-dialkylamino 2H, 3H-furanone (XIX), dont quelques dérivés ont été synthétisés par une autre voie.⁸



La cyclisation observée dans ce cas peut s'expliquer par la formation intermédiaire de l' α -chloro-énamine XX en équilibre avec sa structure céténiminium XXI. Cette dernière se stabilise en formant la furanone XIX.

D'autres dérivés hétérocycliques peuvent être obtenus en partant d' α -chloro-énamines et principalement au départ d' α -chloro- β -chloro-carbonyl-énamines. L'accessibilité par une méthode indépendante des ynamines et la réactivité particulière de ces dernières feront l'objet d'une publication ultérieure.

PARTIE EXPERIMENTALE*

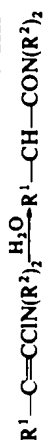
Acylation des ynamines

Par les chlorures d'acide, le phosgène, le thiophosgène, le chlorure de thionyle et le chlorure de p. toluène sulfonyl (voir Tableau 2).

A une solution renfermant 0.1 mole d'un des agents d'acylation mentionnés dans 100 ml d'un solvant aprotique on ajoute en ~ 10 min. 0.1 mole d'ynamine dissout dans 50 ml de même solvant. Le mélange est maintenu à température constante (voir Tableau 2) pendant 1 à 2 h. La solution est ensuite évaporée sous pression réduite et le résidu est utilisé sans autre purification pour les réactions décrites par la suite.

* Réalisée avec le concours de M. W. Rennerts. Les analyses ont été effectuées par Melle. D. Graf et MM. F. Goes et W. Matthys.

TABLEAU 3. HYDROLYSE DES YNAMINES ACYLÉES



No.	R ¹	(R ²) ₂	Y	R ³	R ⁴	Solvant de cristallisation	F° [Eb]/Torr	Analyses					
								% calculés			% trouvés		
								C	H	N	C	H	N
IIIa	CH ₃	-(CH ₂) ₅ -	CO	CH ₃	CH ₃	—	93°/0.2	65.57	9.29	7.65	64.67	9.26	7.63
IIIb	C ₆ H ₅	(C ₂ H ₅) ₂	CO	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Acétate d'éthyle/hexane	112°	77.80	7.12	4.75	77.26	7.08	4.97
VI	(CH ₃) ₃ C	(CH ₃) ₂	CO	Cl	OH	Hexane	127°	57.80	9.10	7.48	57.66	9.24	7.50
XI	CH ₃	-(CH ₂) ₅ -	CO	$\begin{array}{c} \text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CCIN} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CON} \end{array}$	Ether de pétrole	152°	66.24	9.10	9.10	66.32	9.38	9.26
XVII	CH ₃	(C ₂ H ₅) ₂	SO ₂	CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃ C ₆ H ₄	—	164°/0.01	59.38	7.41	4.94	59.42	7.44	5.26

TABLEAU 4. AMINOLYSE DES YNAMINES ACYLÉES



No.	R ¹	(R ²) ₂	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	Solvant de cristallisation	F [°]	Analyses					
									% calculés			% trouvés		
									C	H	N	C	H	N
IV	CH ₃	(C ₂ H ₅) ₂	CO	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	Ether de pétrole	47°	73.19	8.95	11.36	72.86	9.11	11.50
VIIIa	CH ₃	—(CH ₂) ₅ —	CO	Cl	NHC ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Hexane	131°	75.23	7.47	12.52	75.33	7.77	12.34
VIIIb	C ₂ H ₅	(C ₂ H ₅) ₂	CO	Cl	NHC ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Ether de pétrole	84°	74.79	8.01	12.45	74.52	8.17	12.75
VIIIc*	C ₂ H ₅	(C ₂ H ₅) ₂	CO	Cl	NHCH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	Benzène-hexane	164°	68.77	7.96	10.45	69.00	8.13	10.21
XIII	CH ₃	(C ₂ H ₅) ₂	CS	Cl	NHC ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Ether de pétrole	161°	70.80	7.37	12.38	70.62	7.53	12.57
XVIIIa	CH ₃	(C ₂ H ₅) ₂	SO ₂	CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	Ether de pétrole	80°	67.01	7.26	7.83	66.88	7.42	8.05
XVIIIb	CH ₃	—(CH ₂) ₅ —	SO ₂	CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	Ether de pétrole	94°	68.10	7.03	7.57	67.91	7.11	7.05

* Isolé sous forme de chlorhydrate.

et extrait à l'acétate d'éthyle. La solution organique est ensuite évaporée sous pression réduite afin d'éliminer les solvants et l'excès d'amine. L'amidine est cristallisé dans le solvant approprié (voir Tableau 4). Les rendements varient de 60 à 70 %.

Par les amines secondaires. Dans la solution de 0.05 mole de Vb dans 100 ml d'éther, on introduit 8.5 g (0.1 mole) de pipéridine dissous dans 50 ml d'éther. Le mélange est maintenu à température ambiante, sous agitation. Après 1 h le mélange est traité par 5 ml d'eau. Par évaporation de la solution étherée sous pression réduite, on obtient le bis N, N-pentaméthylène méthyl malonamide IX; rendement 79%. Après recristallisation de l'éther de pétrole, F. 94°. ($C_{14}H_{24}N_2O_2$ Calc: C, 66.68; H, 9.52; N, 11.11. Tr: C, 66.35; H, 9.77; N, 11.36%).

Préparation de la 5-H-2-méthyl-4-N, N diméthyl amino-5-t-butyl-1,2,3-thiadiazoline-1-oxyle XV

A une solution contenant 24.4 g (0.1 mole) de XIV dans 200 ml de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte, sous agitation, 15 g (0.3 mole) de méthylhydrazine dans 100 ml de même solvant. Le mélange est refroidi au bain de glace au cours de l'addition, puis maintenu à température ambiante pendant 5 h. Après filtration du chlorhydrate de méthylhydrazine, la solution est évaporée sous pression réduite. Le résidu est distillé. La fraction qui distille de 90 à 100° sous 0.3 Torr est reprise à l'hexane chaud. Par refroidissement la thiadiazoline-oxyle XV précipite, on la recristallise dans l'éther de pétrole; F. 120°; rendement: 34%. $C_9H_{19}N_3OS$ Calc: C, 49.77; H, 8.75; N, 19.36; S, 14.75. Tr: C, 49.50; H, 8.84; N, 19.28; S, 14.70%).

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ XIX^e communication sur les acétylènes hétérosubstitués. (XVIII^e A. Hubert et H. G. Viehe *J. Chem. Soc.* in press).
- ² R. Buyle et H. G. Viehe, *Angew. Chem.* **76**, 572 (1964); *Ibid.* Intern. Edit. **3**, 582 (1964); F. Weygand, W. König, R. Buyle et H. G. Viehe, *Chem. Ber.* **98**, 3632 (1965).
- ³ A. S. Van Mourik, E. Harryvan et J. F. Arens, *Rec. Trav. Chim.* **84**, 1344 (1965).
- ⁴ H. G. Viehe, R. Buyle, R. Fuks, R. Mérényi et J. F. Oth, *Angew. Chem.* **79**, 53 (1967); *Ibid.* Intern. Edit. **6**, 77 (1967).
- ⁵ R. Fuks, R. Buyle et H. G. Viehe, *Angew. Chem.* **78**, 594 (1966); *Ibid.* Intern. Edit. **5**, 585 (1966).
- ⁶ A. J. Speziale et L. R. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 1868 (1962).
- ⁷ H. Eilingsfeld, M. Seefelder et H. Weidinger, *Chem. Ber.* **96**, 2899 (1963); J. Ficini et C. Barbara, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 871 (1964).
- ⁸ A. J. Speziale et L. R. Smith, *J. Org. Chem.* **27**, 4361 (1962).