

NOUVELLE VOIE D'ACCÈS AUX α -(AMINOMÉTHYL) CYCLOHEXÉNONES

F. REZGUI, M.M. ELGAIED

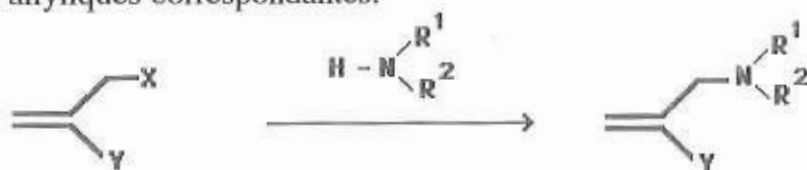
*Laboratoire de chimie organique, Département de chimie,
Faculté des sciences, Campus universitaire, 1060 Tunis, Tunisie.*

(Soumis en janvier 1993, accepté en mai 1993)

Résumé : Les α -(aminométhyl)cyclohexénones sont préparées dans des conditions douces et avec de bons rendements par action d'amines sur la 2-(acétoxyméthyl) cyclohexénone.

Abstract : Reaction of amines with 2-acetoxymethylcyclohexenones in mild conditions, give α -aminomethylcyclohexenones in good yields.

L'action d'une amine primaire ou secondaire sur le 3-pivaloyloxy-2-nitropropène **I** (1), le 3-bromo-2-sulfonylpropène **II** (2, 3, 4) et le 3-acétoxy-2-méthylènepropionate de méthyle **III** (5), conduit aisément aux amines allyliques correspondantes.



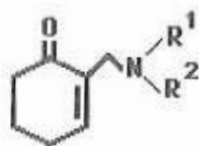
I : X = OCOCtBu , Y = NO₂

III : X = OCOCH₃

II : X = Br , Y = SO₂Me

Y = COOMe

Par contre, les α -(aminométhyl)cyclohexénones **3** (a-d) de structure apparentée aux composés **I**, **II** et **III**, sont peu représentées ; certaines d'entre elles possèdent des activités biologiques diverses (6, 7, 8). Actuellement, elles sont préparées selon les conditions de MANNICH avec de très mauvais rendements (4 à 8 %) (7).

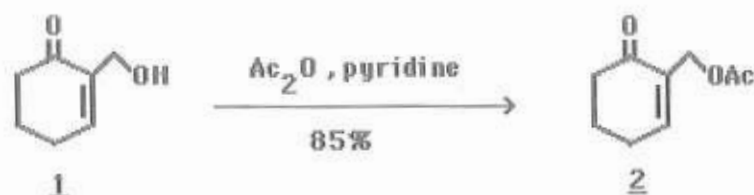


3 (a-d)

Nous rapportons dans cet article, une nouvelle voie de synthèse des composés 3 (a-d) par action d'amines primaires et secondaires sur la 2-(acétoxyméthyl)cyclohex-2-én-1-one 2.

Préparation de la 2-(acétoxyméthyl)cyclohex-2-én-1-one 2

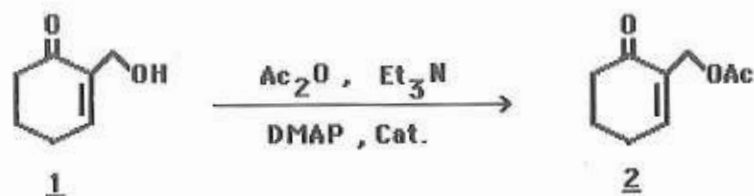
I.TAKAO et Coll. (9) ont préparé le composé 2 en très petite quantité (quelques centaines de milligrammes) par action d'un grand excès (22 équ.) d'anhydride acétique sur la 2-hydroxyméthylcyclohex-2-én-1-one 1 (10) dans la pyridine anhydre.



Lorsque nous avons utilisé cette méthode d'acétylation pour préparer des quantités relativement importantes (plusieurs grammes) d'ester 2, la réaction était incomplète même après 5 jours à température ambiante.

Dans le but d'augmenter la vitesse de la réaction, nous avons alors ajouté une quantité catalytique (2 %) de 4-diméthylaminopyridine (DMAP) ou de 4-pyrrolidinopyridine (PPY) ; ces réactifs sont utilisés communément comme catalyseurs dans les réactions d'acétylation des alcools tertiaires (11, 12).

Nous avons alors obtenu le résultat escompté. En effet, l'anhydride acétique (2 équ.) réagit rapidement (30 mn) sur l'alcool 1 dans la triéthylamine anhydre en donnant l'ester 2 avec un rendement de 81 %.



Préparation des amines allyliques

Les amines secondaires (diméthylamine, diéthylamine, pyrrolidine et morpholine) utilisées en excès (2,5 équ.), réagissent à température ambiante sur la 2-(acétoxyméthyl)cyclohex-2-én-1-one 2 dans le THF selon un mécanisme $\text{S}_{\text{N}}2$ pour conduire, avec de bons rendements, aux amines allyliques correspondantes 3 (a-d) (Tableau 1).

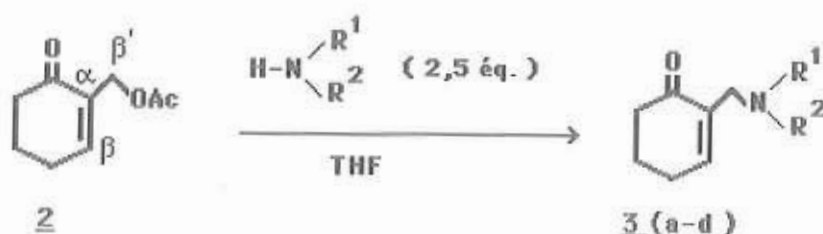
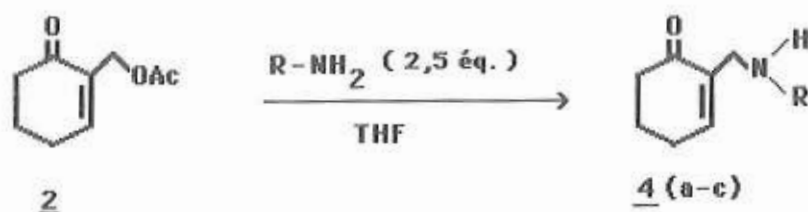


TABLEAU 1

3	a	b	c	d
R ¹	Me	Et	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -
R ²	Me	Et	-	-
Rdt (%)	78	70	75	73

De telles amines légèrement encombrées, attaquent préférentiellement le carbone β' (S_N2) plus dégagé que le carbone β (S_N'2). D'ailleurs, les amines primaires à chaîne ramifiée (isobutylamine, t-butylamine et cyclohexylamine) réagissent sur l'ester **2** dans les mêmes conditions que précédemment et selon le même mécanisme pour donner les amines allyliques **4** (a-c).



Ces amines sont suffisamment encombrées et leur action sur la 2-(acétoxyméthyl)cyclohex-2-én-1-one **2**, est comparable à celle des amines secondaires décrites ci-dessus.

Les amines allyliques **4** (a-c) préparées selon cette méthode, sont regroupées dans le tableau 2.

TABLEAU 2

4	a	b	c
R	t-Bu	c-C ₆ H ₁₁	i-Bu
Rdt (%)	62	78	67

Enfin, l'action d'une amine primaire, à chaîne carbonée linéaire peu encombrée, sur l'ester **2** dans le THF, conduit à un mélange de plusieurs produits ne présentant aucun intérêt synthétique.

En conclusion, nous avons nettement amélioré les conditions opératoires d'obtention de l'acétate **2** dont la réaction avec les amines secondaires et primaires encombrées, constitue une méthode efficace de préparation des α -(aminométhyl)cyclohexénones.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

L'avancement et la fin des réactions de préparation des α -(aminométhyl)cyclohexénones sont contrôlés par CCM (silice 70-230 mesh ASTM, éther - éther de pétrole 2:1).

Les structures de tous les composés, purifiés par chromatographie, sont identifiées par IR sur un appareil Perkin-Elmer 681 et RMN ^1H sur un appareil Jeol FX60 MHz. Les spectres RMN ^1H ont été réalisés sur des échantillons en solution dans CCl_4 ou CDCl_3 ; le TMS servant comme référence interne.

I. Préparation de la 2-acétoxyméthylcyclohex-2-én-1-one **2**

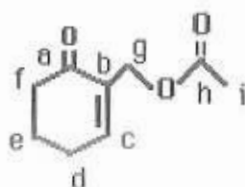
Dans un erlen équipé d'un réfrigérant surmonté d'une garde desséchante, on introduit à 0°C , 6,3g (50 mmoles) du 2-hydroxyméthylcyclohex-2-én-1-one **1**, 10,2 g (100 mmoles) d'anhydride acétique dans 9 g (100 mmoles) de triéthylamine anhydre et 0,12 g (1mmole) de DMAP.

Après quelques minutes, le bain de glace est retiré et le mélange est agité pendant 30 mn à température ambiante.

L'avancement et la fin de la réaction sont contrôlés par TLC (éluant : éther - éther de pétrole 3 : 1). Les produits de la réaction sont révélés à l'aide d'une lampe U.V. (254 nm).

On ajoute une solution d'acide chlorhydrique 1,5 N puis on extrait plusieurs fois au chlorure de méthylène. La phase organique est lavée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium puis avec une solution saturée de chlorure de sodium. Après les traitements habituels, le résidu obtenu est purifié sur une colonne de gel de silice (éluant : éther - chlorure de méthylène 1 : 1).

Rdt : 81 %

IR (CHCl₃) : 1740 cm⁻¹ (C=O) ; 1680 cm⁻¹ (C=O)RMN ¹H (CCl₄) :

c : 6,82 (t, J = 4 , 1H)
 g : 4,53 (m, 2H)
 d,f : 2,5-2,16 (m, 4H)

e : 2,16-1,76 (m, 2H)
 i : 2,0 (s, 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃ / TMS) :

a : 197,65
 h : 170,45
 b : 148,40
 c : 134,476
 g : 61,22

i : 38,19
 f : 25,83
 d : 22,83
 e : 20,75

II. Préparation d' α -(aminométhyl)cyclohexénones

Mode opératoire type

On introduit dans un erlen équipé d'un réfrigérant surmonté d'une garde desséchante, 2 g (12 mmoles) de 2-(acétoxyméthyl)cyclohex-2-én-1-one 2 dans 10 ml de THF et 2,13 g (30 mmoles, 2,5 éq.) de pyrrolidine fraîchement distillée. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 4h puis filtré.

On ajoute 40 ml de chlorure de méthylène et lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage et évaporation du solvant, on purifie par chromatographie (silice, éther-éther de pétrole 1:1 puis éther-chlorure de méthylène 1:1) pour récupérer l'amine 3c pure.

Les temps de réaction et les rendements des amines 3 (a-d) et 4 (a-c) obtenus sont portés dans le tableau 3.

TABLEAU 3

Amine	<u>3a</u>	<u>3b</u>	<u>3c</u>	<u>3d</u>	<u>4a*</u>	<u>4b</u>	<u>4c</u>
Temps de réaction (h)	14	20	4	5	24	20	10
Rdt (%)	78	70	75	73	62	78	67

* Réaction réalisée à 50°C en présence de 4 équivalents d'amine.

Données spectroscopiques

Amines	IR (cm ⁻¹)	RMN ¹ H
<u>3a</u>	1670 (C=O)	6,7-7,0 (1H, m, C ₃ -H); 2,97 (2H, m, CH ₂ N) 2,17 (6H, s, N(CH ₃) ₂); 1,7-2,6 (6H, m, (CH ₂) ₃)
<u>3b</u>	1670 (C=O)	6,73-7,0 (1H, m, C ₃ -H); 3,03 (2H, m, C ₂ -CH ₂ N) 2,17-2,5 (4H, m, CH ₂ -C=O et CH ₂ -C=C) 2,4(4H, q, J=7, CH ₃ -CH ₂ N); 1,7-2,17(2H, m, C ₃ -CH ₂) 0,97 (6H, t, J=7, (CH ₃ -CH ₂) ₂ -N)
<u>3c</u>	1670 (C=O)	6,9 (1H, t, J=4, C ₃ -H); 3,2 (2H, m, C ₂ -CH ₂ N) 2,17-2,8 (8H, m, CH ₂ -C=O, CH ₂ -C=C, CH ₂ NCH ₂) 1,93-2,17 (2H, m, C ₄ -CH ₂) 1,57-1,93(4H, m, (CH ₂) ₂ CH ₂ N)
<u>3d</u>	1670 (C=O)	6,8 (1H, t, J=4, C ₃ -H); 3,43-3,63 (4H, m, CH ₂ OCH ₂) 3,0 (2H, m, C ₂ -CH ₂ N) 2,2-2,56(8H, m, CH ₂ -C=O, CH ₂ -C=C et CH ₂ NCH ₂) 1,8-2,2 (2H, m, C ₄ -CH ₂)
<u>4a</u>	1670 (C=O)	6,9 (1H, t, J=4, C ₃ -H); 3,23 (2H, m, C ₂ -CH ₂ N) 2,23-2,6 (4H, m, CH ₂ -C=O et CH ₂ -C=C) 1,83-2,17 (2H, m, C ₄ -CH ₂); 1,1 (9H, s, (CH ₃) ₃)
<u>4b</u>	1670 (C=O)	6,9 (1H, t, J=4, C ₃ -H); 3,37 (2H, m, C ₂ -CH ₂ N) 2,23-2,6 (4H, m, CH ₂ -C=O et CH ₂ -C=C) 1,0-2,2 (13H, m, C ₄ -CH ₂ et <i>c</i> -C ₆ H ₁₁)
<u>4c</u>	1670 (C=O)	6,8(m,1H,C ₃ -H);3,28(2H,m,C ₂ -CH ₂ N) 2,0-2,6 (8H, m, CH ₂ -C=O, CH ₂ -C=C, C ₄ -CH ₂ , NCH ₂ (iPr)); 1,3-1,5 (1H, m, CH-(CH ₃) ₂); 0,9 (6H, d, J=6, (CH ₃) ₂)

Références

1. SEEBACH, D. ; CALDERARI, G. et KNOCHEL, P., *Tetrahedron*, 1985, 41, 4861.
2. AUVRAY, P. ; KNOCHEL, P. et NORMANT, J. F., *Tetrahedron*, 1988, 44, 6095.
3. DOOMES, E. et OVERTON B. M. ; *J.Org.Chem.*, 1987, 52, 1544.
4. AUVRAY, P. ; KNOCHEL, P. et NORMANT J. F., *Tetrahedron*, 1988, 44, 4495.
5. FOUCAUD, A. et EL GUEMMOUT, F., *Bull.Soc.Chim.Fr.*, 1989, 3, 403.
6. KATO, T. ; ISHII, H. ; KAWAI, K. et SAWA, Y., *Chem.Pharm.Bull.*, 1984, 32 2279.
7. HANS, M. et PETRA, A., *Arch.Pharm.*, 1986, 319, 303.
8. HANS, M. et PETRA, A., *Chem.Sci.*, 1987, 42, 1035.
9. TAKAO, I. ; KUNIMOTO, K. ; MASANOBU, S. ; KIYOHURO, N. et TAKEMITSU, N., *Chemical Abstract*, 1987, 106, 49660 m.
10. SMITH A.B., III ; DORSEY, B.D. ; OHBA, M. ; LUPO, A. T., Jr. et MALAMAS, M.S. *J.Org.Chem.*, 1988, 53, 4314.
11. HOFLE, G. ; STEGLICH, W. et VORBRUGGEN, H., *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.*, 1978, 17, 569.
12. HASSNER, H. ; KREPSKI, L.R. et ALEXANIAN, V., *Tetrahedron*, 1978, 34, 2069.