

50376
1978
36

N° d'ordre : 679

50376
1978
36

T H E S E

présentée à

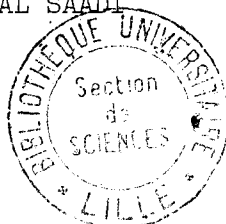
L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE TROISIEME CYCLE CHIMIE ORGANIQUE

par

Hussein AL SAADI



METHODES D'INTRODUCTION DES GROUPES MONO ET DIALKYLAMINO-1 PROPYNYLE

PASSAGE AUX Δ -3 DIHYDROFURANNES ET AUX Δ -3 PYRROLINES.

Soutenue le 1er Avril 1978, devant la Commission d'Examen

Membres du Jury : MM. P. GOUDMAND, Président.

D. COUTURIER, Rapporteur.

C. GLACET, Examineur.

C. LESPAGNOL, Examineur.

G. RICART, Examineur.

J.C. COUTURIER, Membre invité.

DOYENS HONORAIRES de l'Ancienne Faculté des Sciences

MM. R. DEFRETIN, H. LEFEBVRE, M. PARREAU.

PROFESSEURS HONORAIRES des Anciennes Facultés de Droit
et Sciences Economiques, des Sciences et des Lettres

M. ARNOULT, Mme BEAUJEU, MM. BROCHARD, CHAPPELON, CHAUDRON, CORDONNIER, CORSIN, DECUYPER
DEHEUVELS, DEHORS, DION, FAUVEL, FLEURY, P. GERMAIN, GLACET, HEIM DE BALSAC, HOCQUETTE
KAMPE DE FERIET, KOUGANOFF, LAMOTTE, LASSERRE, LELONG, Mme LELONG, MM. LHOMME, LIEBAERT,
MARTINOT-LAGARDE, MAZET, MICHEL, PEREZ, ROIG, ROSEAU, ROUELLE, SAVARO, WATERLOT, WIEMAN,
ZAMANSKI.

PRESIDENTS HONORAIRES DE L'UNIVERSITE
DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

MM. R. DEFRETIN, M. PARREAU.

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE
DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

M. M. MIGEON.

PROFESSEURS TITULAIRES

M. BACCHUS Pierre	Astronomie
M. BEAUFILS Jean-Pierre	Chimie Physique
M. BECART Maurice	Physique Atomique et Moléculaire
M. BILLARD Jean	Physique du Solide
M. BIAYS Pierre	Géographie
M. BONNEMAN Pierre	Chimie Appliquée
M. BONNOT Ernest	Biologie Végétale
M. BONTE Antoine	Géologie Appliquée
M. BOUGHON Pierre	Algèbre
M. BOURIQUET Robert	Biologie Végétale
M. CELET Paul	Géologie Générale
M. COEURE Gérard	Analyse
M. CONSTANT Eugène	Electronique
M. DEBOURSE Jean-Pierre	Gestion des Entreprises
M. DELATTRE Charles	Géologie Générale
M. DELHAYE Michel	Chimie Physique
M. DERCOURT Jean	Géologie Générale
M. DURCHON Maurice	Biologie Expérimentale
M. FAURE Robert	Mécanique
M. FOURET René	Physique du Solide
M. GABILLARD Robert	Electronique
M. GONTIER Gérard	Mécanique
M. GRANELLE Jean-Jacques	Sciences Economiques
M. GRUSON Laurent	Algèbre
M. GUILLAUME Jean	Microbiologie
M. HEUBEL Joseph	Chimie Minérale
M. LABLACHE-COMBIER Alain	Chimie Organique
M. LACOSTE Louis	Biologie Végétale
M. LANSRAUX Guy	Physique Atomique et Moléculaire
M. LAVEINE Jean-Pierre	Paléontologie
M. LEBRUN André	Electronique
M. LEHMANN Daniel	Géométrie

Mme LENOBLE Jacqueline	Physique Atomique et Moléculaire
M. LINDER Robert	Biologie et Physiologie Végétales
M. LOMBARD Jacques	Sociologie
M. LOUCHEUX Claude	Chimie Physique
M. LUCQUIN Michel	Chimie Physique
M. MAILLET Pierre	Sciences Economiques
M. MONTARIOL Frédéric	Chimie Appliquée
M. MONTREUIL Jean	Biochimie
M. PARREAU Michel	Analyse
M. POUZET Pierre	Analyse numérique
M. PROUVOST Jean	Minéralogie
M. SALMER Georges	Electronique
M. SCHILTZ René	Physique Atomique et Moléculaire
Mme SCHWARTZ Marie-Hélène	Géométrie
M. SEGUIER Guy	Electrotechnique
M. TILLIEU Jacques	Physique Théorique
M. TRIDOT Gabriel	Chimie Appliquée
M. VIDAL Pierre	Automatique
M. VIVIER Emile	Biologie Cellulaire
M. WERTHEIMER Raymond	Physique Atomique et Moléculaire
M. ZEYTOUNIAN Radyadour	Mécanique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. BELLET Jean	Physique Atomique et Moléculaire
M. BKOUCHE Rudolphe	Algèbre
M. BODARD Marcel	Biologie Végétale
M. BOILLET Pierre	Physique Atomique et Moléculaire
M. BOILLY Bénoni	Biologie Animale
M. BRIDOUX Michel	Chimie Physique
M. CAPURON Alfred	Biologie Animale
M. CORTOIS Jean	Physique Nucléaire et Corpusculaire
Mme DACHARRY Monique	Géographie
M. DEPREZ Gilbert	Physique Théorique
M. DEVRAINNE Pierre	Chimie Minérale
Mme EVRARD Micheline	Chimie Appliquée
M. GUSSELIN Gabriel	Sociologie
M. GOUDMAND Pierre	Chimie Physique
M. GUILBAULT Pierre	Physiologie Animale
M. HERMAN Maurice	Physique Spatiale
Mme LENMANN Josiane	Analyse
M. LENTACKER Firmin	Géographie
M. LEROY Jean-Marie	Chimie Appliquée
M. LOUAGE Francis	Electronique
M. MAIZIERES Christian	Automatique
Mlle MARQUET Simone	Probabilités
M. MIGEON Michel	Chimie Physique
M. MONTEL Marc	Physique du Solide
M. MONTUELLE Bernard	Biologie Appliquée
M. NICOLE Jacques	Chimie Appliquée
M. PAQUET Jacques	Géologie Générale
M. RACZY Ladislas	Electronique
M. ROUSSEAU Jean-Paul	Physiologie Animale
M. SLIWA Henri	Chimie Organique
M. WATERLOT Michel	Géologie Générale

MAITRES DE CONFERENCES (Et Chargés d'Enseignement)

M. ADAM Michel	Sciences Economiques
M. ANTOINE Philippe	Analyse
M. BART André	Biologie Animale
Mme BATTIAU Yvonne	Géographie

M. BEGUIN Paul	Mécanique
M. BONNELLE Jean-Pierre	Chimie
M. BOSCOQ Denis	Probabilités
M. BREZINSKI Claude	Analyse Numérique
M. BRUYELLE Pierre	Géographie
M. CARREZ Christian	Informatique
M. COQUERY Jean-Marie	Psycho-Physiologie
M. CORDONNIER Vincent	Informatique
M. COUTURIER Daniel	Chimie Organique
M. CRAMPON Norbert	Géologie
M. CROSNIER Yves	Electronique
M. DEBRABANT Pierre	Géologie Appliquée
M. DEGAUQUE Pierre	Electronique
M. DELORME Pierre	Physiologie Animale
M. DE PARIS Jean-Claude	Mathématiques
M. DHAINAUT André	Biologie Animale
M. DELAUNAY Jean-Claude	Sciences Economiques
M. DERIEUX Jean-Claude	Microbiologie
M. DOUKHAN Jean-Claude	Physique du Solide
M. DUBOIS Henri	Physique
M. DUEE Gérard	Géologie
M. DYMENT Arthur	Mécanique
M. ESCAIG Bertrand	Physique du Solide
M. FAKIR Sabah	Algèbre
M. FLAMME Jean-Marie	Technologie de Construction
M. FOCT Jacques	Métallurgie
M. FONTAINE Hubert	Physique
M. FONTAINE Jacques	Electronique
M. FOURNET Bernard	Biochimie
M. GAMBLIN André	Géographie
M. GERVAIS Michel	Gestion des Entreprises
M. GOBLOT Rémi	Algèbre
M. HECTOR Joseph	Géométrie
M. JACOB Gérard	Informatique
M. JOURNEL Gérard	Physique Atomique et Moléculaire
M. KREMBEL Jean	Biochimie
M. LAURENT François	Automatique
Mlle LEGRAND Denise	Algèbre
Mlle LEGRAND Solange	Algèbre
M. LEROY Yves	Electronique
M. LHENAFF René	Géographie
M. LOCQUENEUX Robert	Physique théorique
M. MACKE Bruno	Physique
M. MAHIEU Jean-Marie	Physique Atomique et Moléculaire
M. MESSELYN Jean	Physique Atomique et Moléculaire
M. MIGNOT Fulbert	Analyse Numérique
M. N'GUYEN VAN CHI Régine	Géographie
M. NOTELET Francis	Electrotechnique
M. NUSSEMBAUM Maurice	Sciences Economiques
M. PARSY Fernand	Mécanique
M. PAUPARDIN Colette	Biologie Physiologie Végétales
M. PECQUE Marcel	Chimie Physique
M. PERROT Pierre	Chimie Appliquée
M. PERTUZON Emile	Physiologie Animale
M. PETIT Francis	Chimie Organique
M. PONSOLLE Louis	Chimie Physique
M. POVY Lucien	Automatique
M. RICHARD Alain	Biologie
M. ROGALSKI Marc	Analyse
M. ROY Jean-Claude	Psycho-Physiologie
M. SIMON Michel	Sociologie
M. SOMME Jean	Géographie

Mlle SPIK Geneviève	Biochimie
M. STANKIEWICZ François	Sciences Economiques
M. STERBOUL François	Informatique
M. TAILLEZ Roger	Biologie
M. THERY Pierre	Electronique
M. TOP Gérard	Sciences Economiques
M. TOULOTTE Jean-Marc	Automatique
M. TREANTON Jean-René	Sociologie
M. VANDORPE Bernard	Chimie Minérale
M. VILLETTE Michel	Mécanique
M. WALLART Francis	Chimie
M. WERNER Georges	Informatique
Mme ZIN-JUSTIN Nicole	Algèbre

A MES MAITRES,

LES PROFESSEURS CHARLES GLACET ET DANIEL COUTURIER.

A MES PARENTS,

A MON EPOUSE,

A MES AMIS

ET MON FUTUR ENFANT,

A TOUS CEUX QUI M'ONT AIDE OU ENCOURAGE AU COURS DE MON SEJOUR
EN FRANCE ET DANS LA REALISATION DE CE TRAVAIL.

Ces recherches ont été effectuées dans le laboratoire de Chimie Organique I de l'Université des Sciences et Techniques de Lille.

Je suis heureux d'en rendre hommage à Messieurs les professeurs Charles GLACET et Daniel COUTURIER dont la grande expérience et les Conseils m'ont permis de mener à bien ce travail.

Monsieur le Professeur Pierre GOUDMAND a accepté de venir présider le Jury ; je lui en suis très reconnaissant.

Je remercie également Monsieur le Professeur Charles LESPAGNOL ainsi que Messieurs Jean Claude COUTURIER et Guy RICART qui ont bien voulu faire partie de mon Jury.

S O M M A I R E

=====

INTRODUCTION.....	p. 1
<u>CHAPITRE I</u> - PREPARATION DES HYDROXY-4 ALCYNE-2 YLAMINES ET LEURS ACETATES.....	p. 3
PARTIE THEORIQUE.....	p. 3
PARTIE EXPERIMENTALE.....	p. 10
I - PREPARATION DES DIALKYLAMINO PROPYNES	
II - PREPARATION DES AMINO-1 HYDROXY-4 ALCYNES-2	
III - PREPARATION DES ACETATES DES HYDROXY-4 ALCYNE-2 YLAMINES	
<u>CHAPITRE II</u> - REACTION ENTRE LE CHLOROFORMIATE D'ETHYLE ET LES ACETATES D'AMINO-1 HYDROXY-4 ALCYNES-2.....	p. 22
PARTIE THEORIQUE	p. 22
PARTIE EXPERIMENTALE.....	p. 29
A - L'ACTION DU CHLOROFORMIATE D'ETHYLE (CFE) SUR LES AMINO- ESTERS ACETYLENIQUES PREPARES.	
B - ACTION DU CFE SUR LES AMINOESTERS ETHYLENIQUES.	
C - ACTION DIRECTE DU CFE SUR LES AMINOALCOOLS ACETYLENIQUES.	
D - ACTION DU CFE SUR LES AMINES PROPARGYLIQUES.	

<u>CHAPITRE III</u> - REDUCTION DES ACETYLENIQUES FONCTIONNALISES.....	p 41
PARTIE THEORIQUE	p 41
PARTIE EXPERIMENTALE.....	p 49
A - REDUCTION PAR LE PALLADIUM DE LINDLAR	
B - REDUCTION PAR L'HYDRURE DOUBLE DE LITHIUM ET D'ALUMINIUM.	
<u>CHAPITRE IV</u> - PREPARATION D'ALKYL-2 Δ -3 DIHYDROFURANNES	p 56
PARTIE THEORIQUE.....	p 56
PARTIE EXPERIMENTALE	p 60
<u>CHAPITRE V</u> - PREPARATION DES Δ -3 PYRROLINES	p 64
PARTIE THEORIQUE.....	p 64
PARTIE EXPERIMENTALE.....	p 69
BIBLIOGRAPHIE.....	p 73

INTRODUCTION

On a souvent cherché à fixer un groupement dialkylaminoalkylique et alcénique sur un squelette moléculaire conférant à la molécule une potentialité d'actions pharmacologiques.

L'introduction du groupement amino-3 propyle a été réalisée et étudiée en 1942 pour la première fois par A. MARXER (1) ; cette étude a été sans cesse complétée depuis par A. MARXER et K. MIESCHER (2), D. BRESLOW (3), H. GILMAN (4), et en dernier lieu par J. SADET et P. RUMPF (5) qui se sont surtout attachés à préciser l'influence du solvant lors de la condensation de chlorures de dialkylamino-3 propylmagnésium avec :

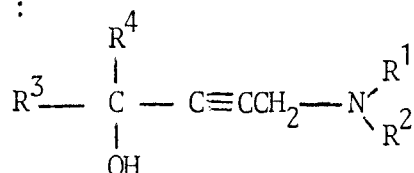
- des nitriles aromatiques et aryloxyacétiques
- des nitriles aliphatiques ou arylaliphatiques
- des dérivés carbonylés.

La fixation du groupement amino-3 propényle a été effectuée en 1965 par P. CAUBERE (6) à partir d'amines bromées. H. NORMANT et Coll. (7) ont, dans une étude générale de métallation des composés à hydrogène mobile cité la réaction du lithien de la diéthylpropargylamine avec le dibromo-1,4 butane.

Les rendements obtenus par P. CAUBERE, J. SADET et P. RUMPF sont extrêmement variables, même en utilisant un large excès de magnésien, et, pour les nitriles aromatiques et aryloxyacétiques en employant du magnésium sublimé.

HENNION et Coll. (8) ont fait réagir des amines primaires, secondaires et tertiaires α acétyléniques -par leur forme lithiée ou sodée dans l'ammoniac, ou magnésienne dans l'éther- avec des dérivés carbonylés. Les aminoalcools-1,4 acétyléniques sont obtenus avec des rendements souvent faibles rarement supérieurs à 60 %.

D. COUTURIER et C. GLACET (9) ayant effectué presque quantitativement la fixation du groupement t-amino-3 propynyle par condensation des magnésiens d'amines propargyliques avec des α -aminoépoxydes, nous avons dans la première partie revu la condensation des dérivés métalliques des amines propargyliques avec la fonction carbonylée pour obtenir les composés de formule :



Les aminoalcools à fonction amine secondaire sont dérivés des tertiaires par désalkylation au moyen de chloroformiate d'éthyle. Ceci constitue notre deuxième chapitre.

Les chapitres suivants traitent de la transformation de ces aminoalcools acétyléniques en Δ -3 pyrrolines, Δ -3 dihydrofurannes et aminoalcools saturés ou éthyléniques Z et E.

CHAPITRE I

PARTIE THEORIQUE

PREPARATION DES HYDROXY-4 ALCYNE-2 YLAMINES ET DE LEURS ACETATES

A - SYNTHESE DES AMINOALCOOLS ACETYLENIQUES 1-4 :

1°) PREPARATION DES AMINES PROPARGYLIQUES 1

Les dialkylamino-1 propynes-2 ont été préparés par réaction d'HOFMANN entre le bromure de propargyle et une amine secondaire. La basicité de l'amine secondaire et la polarisation marquée de la liaison C-Br favorisent la réaction SN_2 qu'il est avantageux d'effectuer à froid. Bien que l'amine formée soit moins basique que l'amine mise en oeuvre, il est prudent d'éviter autant que possible la mise en liberté de l'amine tertiaire ; il suffit d'opérer dans un solvant des réactifs, dans lequel le sel d'ammonium est pratiquement insoluble.

Cette méthode a été utilisée en 1970 par D. COUTURIER et C. GLACET (9) pour préparer le pipéridino-1 propyne-2 1f.

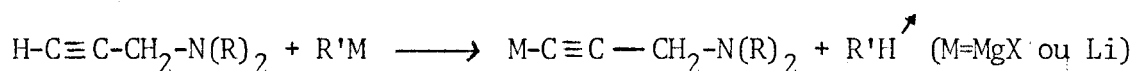
Elle a été reprise pour préparer :

- Le pyrrolidino-1 propyne-2 1e
- Le diéthylamino-1 propyne-2 1b
- Le N-méthyl N-benzylamino-1 propyne-2 1c
- L'(aziridiny1-1)-1 propyne-2 1d est obtenue par une variante

de la préparation de l'allyl-1 aziridine (10a): le rendement de la réaction du chlorure de propargyle avec l'éthylènimine en solution dans le nitrobenzène en présence de soude concassée est de l'ordre de 80 %.

2°) PREPARATION DU DERIVE METALLIQUE :

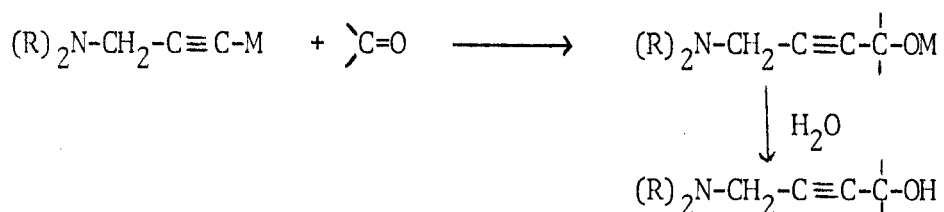
Nous formons le bromure d'amino-1 propargylmagnésium par action de la propargyldialkylamine sur le bromure d'éthyl magnésium, tandis que le dialcoylamino-1 propargyllithium est obtenu à partir du méthyllithium. On a vérifié par mesure du volume d'éthane ou de méthane dégagé que la réaction est quantitative.



La préparation dans le tétrahydrofurane n'offre aucune difficulté ; par contre dans l'éther certains magnésiens formés sont peu solubles, ce qui pose des problèmes de réactivité lors de la condensation. Les lithiens sont préparés dans l'éther.

3°) CONDENSATION :

Elle a été effectuée avec divers dérivés carbonylés dissous dans leur volume de solvant.



Les résultats des diverses expériences sont rassemblés dans le tableau I.

4°) INTERPRETATION :

TABLEAU I

Produits méthode ²	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j
(A)	76	81	74				76	73	90	faible
(B)					73			48		
(C)				68	84	66			33	
(A) : lithien/Et ₂ O			(B) : magnésien/Et ₂ O			(C) : magnésien/THF				

Le magnésien de l'amine propargylique se formant quantitativement, le rendement faible en produits finaux 2h, 2i obtenus par condensation avec la méthyléthylcétone permet d'envisager une réaction parasite de salification d'une forme énolique.

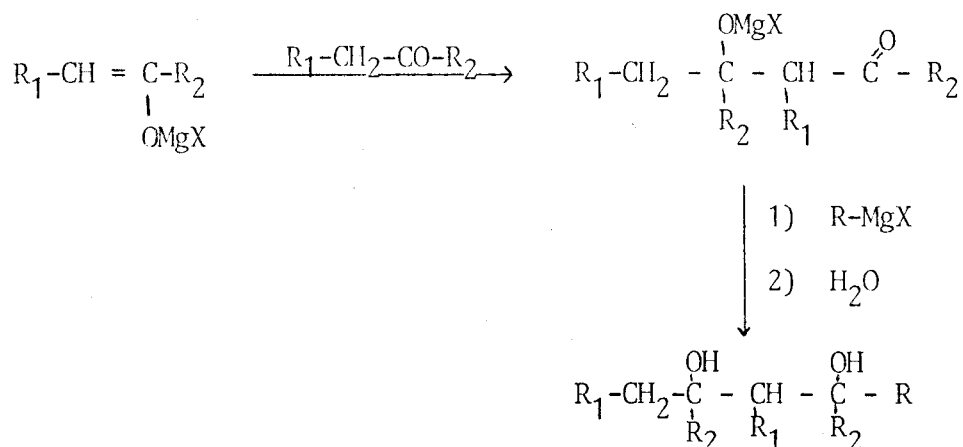


Après l'hydrolyse, on récupère une partie importante du dérivé carbonylé de départ et de l'amine propargylique.

HENNION et Coll. (8) avaient déjà noté que "les Grignards de t-amine propargyliques étaient sensibles aux cétones énolisables ; ainsi, l'emploi de cyclohexanone, désoxybenzoïne, acétophénone et propiophénone ne fournit aucun aminoalcool. Quant à leurs sels de lithium dans l'ammoniac, ils fournissent avec l'acétophénone, l'aminoolcool avec des rendements faibles".

L'obtention de produits lourds et la formation de résines en fin de distillation peut aussi être interprétée par l'énolisation selon le

mécanisme suivant, vérifié par J. SADET et P. RUMPF (5).



La condensation avec un aldéhyde aromatique non énolisable fournit toujours de bons rendements, indépendamment du solvant utilisé (produits 2d-g) ce qui confirme l'hypothèse précédente.

Dans le cas des cétones et aldéhydes énolisables, le solvant va donc jouer un rôle important en favorisant plus ou moins l'énolisation. Il semble donc nécessaire d'éviter au maximum l'énolisation du dérivé carbonyle ; or cette réaction parasite est favorisée par la basicité du solvant (5). Ainsi l'emploi d'éther, moins basique que le tétrahydrofurane, donne une proportion plus importante d'ainoalcool acétylénique (produits 2h, 2i obtenus par les méthodes (B) et (C)).

Les lithiens, qui énolisent moins les dérivés carbonyles que les magnésiens, ont permis la transformation des aldéhydes et cétones aliphatiques avec de très bons rendements (produits 2a-c, 2g-i) ; l'éther plus favorable que le tétrahydrofurane est ici utilisé sans inconvénients puisque les lithiens et les alcoolates correspondants y sont solubles.

B - PREPARATION DES ACETATES DES AMINOALCOOLS ACETYLENIQUES 3 :

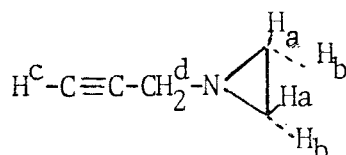
Les aminoalcools insaturés 2 dissous dans le chloroforme sont estérifiés avec le chlorure d'acétyle, en excès plus ou moins fort selon que la fonction

alcool est tertiaire ou secondaire ; la température est maintenue vers 5°C pendant l'addition, puis on abandonne le mélange réactionnel à l'ambiante pendant 24 heures. L'amine est déplacée de son chlorhydrate par une solution aqueuse de bicarbonate de potassium à basse température (-5 à 0°).

C - IDENTIFICATIONS STRUCTURALES :

1°) ETUDE EN RMN ¹H DE LA (PROPYNE-2 YL)-1 AZIRIDINE 1d :

TABLEAU II

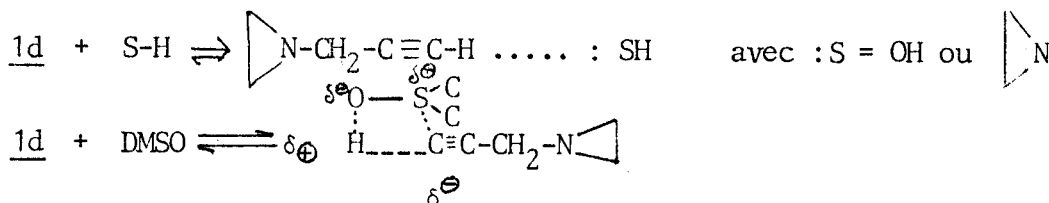


Solvant	H _a	H _b	$\Delta\delta_{\text{H}_a}^{\text{H}_b}$	H _c	H _d
CCl ₄	1,32(m)	1,58(m)	0,26	2,23(t, J=2,5Hz)	3,26(d., J=2,5)
C ₆ D ₆	1,08	1,50	0,42	2,08	3,025
CDCl ₃	1,38	1,72	0,34	2,26	3,23
NH	1,28	1,58	0,30	2,65	3,12
H ₂ O	1,47	1,77	0,30	2,68(t, J=2,5Hz)	3,16
D ₂ O	1,47	1,77	0,30	4,63(s:pic de l'eau)	3,17
(CH ₃) ₂ SO	1,24	1,57	0,33	3,03-3,07	massifs pratiquement confondus
(CD ₃) ₂ SO					
DMSO/H ₂ O	1,23	1,56	0,33	2,92	3,04
NO ₂	1,35	1,67	0,32	2,48	3,22

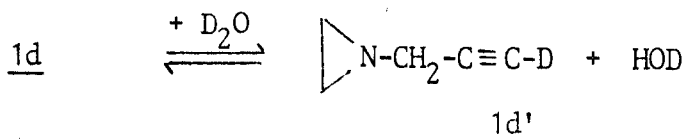
L'inversion de l'atome d'azote engagé dans le cycle aziridine est suffisamment lente à 37° pour permettre la détection en RMN des deux invertomères. Puisque le cycle n'est substitué que sur l'azote l'inversion équilibre les deux invertomères qui ont forcément la même énergie et donc le même pourcentage. Les protons à champ faible sont en position syn par rapport au doublet de l'azote (11).

L'écart des déplacements chimiques entre protons aziridiniques $\Delta\delta$ $\begin{matrix} H_b \\ H_a \end{matrix}$ varie de 0,26 dans CCl_4 à 0,42 dans le benzène où les protons anti par rapport au doublet de l'azote subissent un fort blindage ; les solvants protiques et polaires donnent des écarts s'échelonnant de 0,30 à 0,33.

L'hydrogène acétylénique subit un déblindage dans les solvants basiques comme l'éthylènimine et l'eau ou plus encore comme le diméthylsulfoxyde

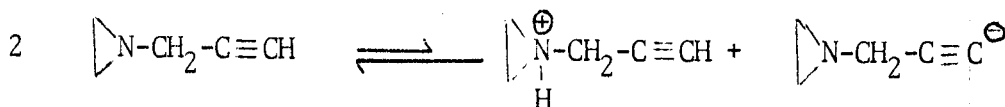


L'emploi simultané du tétrachlorure de carbone et de l'eau lourde permet la substitution isotopique $\equiv CH/\equiv CD$:



Il y a mise en équilibre rapide. Il a été montré (12) que la pyridine aqueuse catalyserait la réaction et que l'étape lente serait l'abstraction du proton par la base.

On envisage alors ici une catalyse par une autre molécule selon :



Le carbanion formé intermédiairement conduirait à l'isotopomère 1d'.

2°) DOSAGE ET ETUDE SPECTRALE DES AMINO-1 HYDROXY-4 ALCYNES-2
2 ET DE LEURS ACETATES 3 :

- Les amines propargyliques étant peu basiques nous avons dosé l'azote des composés 2 et 3 par l'acide perchlorique dans l'acide acétique. L'indice d'hydrogène réalisé en présence de soude alcoolique et avec du nickel de Raney ou du palladium sur charbon est souvent excédentaire, ce qui est caractéristique des amines et alcools propargyliques qui s'hydrogénéolysent facilement.

- En infra-rouge on peut mettre en évidence la vibration OH et sous grande épaisseur pour quelques composés la fréquence de la fonction acétylénique disubstituée voisine de 2225 cm^{-1} .

- La RMN des produits 2 et 3 apporte davantage de renseignements sur leur structure. Le proton de l'hydroxyle des alcools 2 absorbent différemment selon la dilution et l'emploi simultané du tétrachlorure de carbone et de l'eau lourde permet l'échange isotopique OH/OD .

Pour $\text{R}^3 \neq \text{H}$, le méthylène qui porte l'azote apparaît sous la forme d'un singulet (2 et 3 h,i) ; si $\text{R}^3 = \text{H}$, nous observons un doublet : la constante de couplage à longue distance (^5J) à travers la triple liaison est faible et évaluée à 1,66 Hz. Le signal d'un méthinyle benzylique (2 et 3 d-g) est alors sous forme triplet. Pour les composés 2 et 3 a-c, j, le proton du méthinyle est couplé à la fois avec le méthylène voisin et avec le CH_2 propargylique : nous observons alors en structure fine un triplet de triplet, les deux types de constantes de couplages étant nettement différentes ($^3\text{J} = 5,7$; $^5\text{J} = 1,4$). L'irradiation du méthine découple le méthylène en singulet et l'irradiation du CH_2 simplifie le CH benzylique en un singulet tandis que pour le composé 2a on observe le triplet attendu.

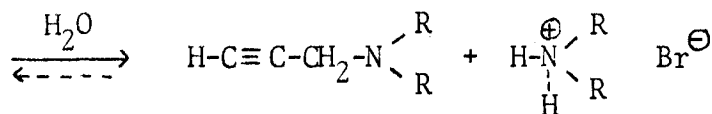
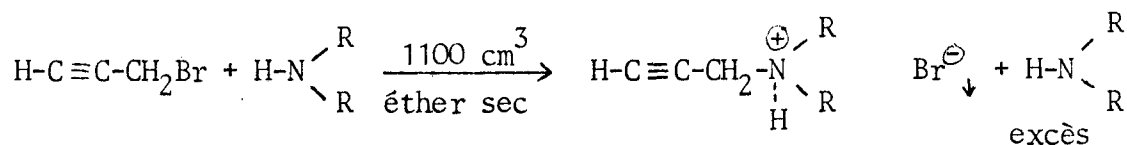
La RMN ^{13}C de 2a confirme sa structure acétylénique.

PARTIE EXPERIMENTALE

Nous avons enregistré les spectres IR sur appareil Beckman 4210 ou Perkin Elmer 21 et les spectres de RMN sur appareil Perkin Elmer R24 B, T60 et A60 de Varian.

I - PREPARATION DES DIALKYLAMINO PROPYNES : $\text{H} - \text{C} \equiv \text{C} - \text{CH}_2 - \text{N} \begin{matrix} \diagup \text{R} \\ \diagdown \text{R} \end{matrix}$

Les dialkylamino-1 propynes-2 sont obtenus par réaction d'Hofmann entre le bromure de propargyle et une amine secondaire :



On ajoute lentement et en agitant 1 mole de bromure de propargyle à une solution de 2.70 moles d'amine secondaire dans 1100 cm³ d'éther refroidi par un bain d'eau et de glace. On abandonne deux heures à froid et dissout les sels par addition d'eau. On libère l'amine tertiaire en ajoutant de l'amine secondaire ou de la potasse. On extrait à l'éther, sèche et distille. La pureté des échantillons obtenus a été contrôlée par CPV sur colonne imprégnée de Carbowax 20M 15 %/KOH 5 %.

Composés <u>1</u>	rendement (%)
diméthylamino-1 propyne-2 <u>1a</u>	75
diéthylamino-1 propyne-2 <u>1b</u>	62
N-méthyl N-benzyl amino-1 propyne-2 <u>1c</u>	81
pyrrolidino-1 propyne-2 <u>1e</u>	54
pipéridino-1 propyne-2 <u>1f</u>	81

Les constantes physiques sont en accord avec celles de la littérature (13).

Cas particulier : Préparation de la (propyne-2 yl)-1 aziridine 1d.

Après plusieurs essais, nous avons retenu la méthode suivante pour cette préparation délicate :

A un mélange d'aziridine (6g) et de soude (2,6g) dans 15 cm³ de nitrobenzène est ajouté goutte à goutte le chlorure de propargyle (3,5 g) dissous dans 6 cm³ de nitrobenzène. Le mélange est agité à l'ambiante pendant une nuit et on termine la réaction par un chauffage d'une heure à 40°.

1d est éliminée sous vide à 20° et est piégée à la température du bain d'acétone carboglace. Par rectification à pression réduite on récupère 2g du composé attendu Rdt : 82 % (10b).

Précautions : On ne doit pas dépasser 130-135° au bain d'huile, car les traces de nitrobenzène entraînées lors de l'élimination de 1d, provoquent aux hautes températures une réaction violente de polymérisation.

Par addition d'un tiers corps tel que le diméthylformamide ayant un point d'ébullition situé à mi chemin entre celui de l'aziridine 1d et le nitrobenzène la distillation devient plus facile.

$$Eb_{130} = 55 \text{ à } 58^\circ ; n_D^{23} = 1,4495$$

II - PREPARATION DES AMINO-1 HYDROXY-4 ALCYNES-2.

1) PREPARATION DES ORGANOMETALLIQUES :

a) Préparation du magnésien :

On forme le bromure d'éthylmagnésium par action du bromure d'éthyle (0.15 mole) sur le magnésium (0.158 atg.) dans 230 cm³ d'éther sec ou de tétrahydrofurane.

b) Préparation du lithien :

On l'obtient par action du bromure de méthyle (0.2 mole) sur le lithium (0.4 atg.) la réaction est lente et effectuée au reflux de l'éther (127 cm³).

2) REACTION DES ORGANO-METALLIQUES AVEC LES DIALKYLAMINES PROPARGYLIQUES :

a) Avec les magnésien :

Nous formons le bromure d'amino-1 propargylmagnésium par action de la dialkylpropargylamine (0.13 mole) sur le bromure d'éthylmagnésium. On a vérifié par mesure du volume d'éthane dégagé que la réaction est quantitative.

b) Avec le lithien :

On a utilisé l'éther comme solvant et préparé le lithien acétylénique à la température ambiante.

3) CONDENSATION :

Après la formation de l'organométallique (fin de dégagement gazeux), on effectue la condensation avec le dérivé carbonyle dissous dans son volume

de solvant, à température ambiante.

La condensation terminée, les alcoolates lithiens sont hydrolysés par un mélange glace, eau ; pour les alcoolates magnésiens on ajoute du chlorure d'ammonium et de l'ammoniaque afin de complexer la magnésie.

Après extraction à l'éther, la phase organique est séchée d'abord à l'aide de K_2CO_3 , puis de Na_2SO_4 ; on élimine le solvant et distille.

4) PRODUITS SYNTHETISES :

Diméthylamino-1 heptyne-2 ol-4 2a $C_9H_{17}NO$.

Le composé a été préparé dans l'éther avec 0,372 mole de butanal ; et après distillation le rendement a été de 76 % en 2a.

$Eb_{0,4} = 84,5^\circ$; $n_D^{23} = 1,4657$; $d_4^{23} = 0,915$.

N % : calc. : 9,02 ; tr. : 8,96

RMN dans CCl_4 : CH_3 , 0,93 (3H, t, $^3J = 7$ Hz) ; $2CH_2$ centrés sur 1,51 (4H, m) ; $N(CH_3)_2$, 2,12 (6H, s) ; $\equiv C-CH_2-$ 3,22 (2H, d, $^5J = 1,4$ Hz) ; $(HO-\overset{|}{C})-H$ 4,23 (1H, triplet de triplet, $J_{H,CH_2} = 5,7$ Hz, $J_{H,CH_2-N} = 1,4$ Hz) ; OH, 5,09 (1H, s).

N-benzyl N-méthyl amino-1 heptyne-2 ol-4, 2b $C_{15}H_{21}NO$

Nous l'avons préparé à partir de 0,1140 mole (8,21 g) de butanal et 0,1257 mole (14 g) de benzylméthylamino-1 propargyl lithium. Après distillation on récupère 81 % de 2b.

$Eb_{0,4} = 132^\circ$; $n_D^{23} = 1,5232$

N % calc. : 5,974. ; tr. : 6,055.

RMN dans $CDCl_3$: CH_3 , 0,95 (3H, t dissymétrique $J = 6$ Hz) ; $2CH_2$ centrés sur 1,63 (4H, m) ; $N-CH_3$, 2,33 (3H, s) ; $\equiv C-CH_2-$ 3,3 (2H, d, $^5J = 1,7$ Hz) ; $CH_2-\emptyset$, 3,56 (2H, s) ; OH, 3,75 (1H, s) ; $-CH-C\equiv$, 4,40 (1H, t, $^3J = 5,8$) ; C_6H_5 , 7,3 (5H, m).

Pipéridino-1 décène-2 ol-4, 2c $C_{15}H_{27}NO$.

Obtenu par addition de 0,1199 mole (13,67 g) d'heptanal sur 0,1312 mole (16,14 g) de pipéridinopropargyllithium.

Rdt : 74 %.

$Eb_{O,3} = 133-134^{\circ}$; $n_D^{23} = 1,4866$.

N % calc. : 5,900 ; tr. : 5,915.

RMN dans $CDCl_3$: 1,85 à 1,13 (16H, m) ; $N \begin{matrix} \diagup CH_2 \\ \diagdown CH_2 \end{matrix}$, 2,49 (4H, m) ; $\equiv C-CH_2$ 3,29 (2H, d, $^5J = 1,75$ Hz) ; $HC-C \equiv$, 4,26 (1H, t, $^3J \sim 6$ Hz) ; -OH, 4,35 (1H, s).

Diméthylamino-1 phényl-4 butyne-2 ol-4 2d $C_{12}H_{15}NO$.

La préparation a été effectuée dans le tétrahydrofurane sur 1/10 de mole de benzaldéhyde. Nous avons distillé 68 % du composé 2d.

$Eb_{O,2} = 124^{\circ}$; $n_D^{23} = 1,5462$; $d_4^{23} = 1,039$.

N % : calc. : 7,40 ; tr. : 7,22.

IR : 2254 cm^{-1} .

RMN dans CCl_4 : $N(CH_3)_2$ 2,08 (6H, s) ; $-CH_2-$ 3,12 (2H, d, $^5J = 1,66$ Hz) ; C-H 5,29 (1H, t, $^5J = 1,66$ Hz) ; OH 5,74 (1H, s) disparaît avec D_2O ; H aromatique entre 7 et 7,5 (5H, m).

Diéthylamino-1 phényl-4 butyne-2 ol-4, 2e, $C_{14}H_{19}NO$.

La préparation a été effectuée dans l'éther à partir de 1/10 de mole de benzaldéhyde. Nous avons distillé 73 % du composé 2e. Dans le tétrahydrofurane nous avons obtenu un rendement de 84 %.

$Eb_{O,2} = 129^{\circ}$

F = 54,3-54,7° (de l'éther de pétrole).

N % : calc. : 6,446 ; tr. : 6,358.

Indice d'hydrogène : calc. : 206,2 ; tr. : 229,2.

Sur nickel de Raney ; on observe un peu d'hydrogénolyse de la fonction azotée.

IR : 2252 cm^{-1} tf.

RMN dans CCl_4 : 2CH_3 0,94 (6H, t, $^3\text{J} = 7$ Hz) , $(-\text{CH}_2-)_2\text{N}$ 2,42 (4H, $^3\text{J} = 7$ Hz) ; $\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 3,3 (2H, d, $^5\text{J} = 1,66$ Hz) ; OH 5,10 (1H, s, disparaît par traitement à D_2O) ; (HO-C)-H 5,24 (1H, t, $^5\text{J} = 1,66$ Hz) ; protons aromatiques entre 7 et 7,5 (5H, m).

Pyrrolidino-1 phényl-4 butyne-2 ol-4 2f $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}$.

On opère dans le tétrahydrofurane sur 1/10 mole de benzaldéhyde ; on a obtenu 66 % du composé 2f.

$\text{Eb}_{0,3} = 180^\circ$.

F = 113-113,5° (de l'alcool).

N % : calc. : 6,51 ; tr. : 6,45.

IR : 2252 cm^{-1} , tf.

RMN dans CCl_4 :

$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array}$ 1,70 (4H, m) ; $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array}$ 2,5 (4H, m) ; $\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{N}$ 3,30 (2H, d, $^5\text{J} = 1,66$ Hz) ; OH 5,24 (1H, s) ; (HO-C)-H 5,24 (1H, t, $^5\text{J} = 1,66\text{Hz}$), dans l'eau lourde l'intégration du pic $\delta = 5,24$ correspond à 1H ; protons aromatiques entre 7 et 7,5 (5H, m).

Pipéridino-1 phényl-4 butyne-2 ol-4 2g $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}$

Il est obtenu par l'action de 0,08 mole (8,48 g) de benzaldéhyde sur 0,0873 mole (10,76 g) de pipéridino-1 propargyllithium.

Rdt : 74 %.

F = 111,7-111,8 (de l'éther, éther de pétrole).

N % : calc. : 6,108 ; tr. : 5,956.

RMN dans $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$: $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array}$ 1,5 (6H, m) ; $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array}$,

2,44 (4H, m) ; $\equiv\text{C}-\text{CH}_2$, 3,21 (2H, d, $^5J = 1,75$ Hz) ; $\text{CH}-\text{C}\equiv$ 5,43 (1H, t, $^5J = 1,6$ Hz) ; C_6H_5 , 7,33 (5H, m).

Pyrrolidino-1 méthyl-4 hexyne-2 ol-4, 2h, $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}$

Avec le lithien :

Le composé a été préparé dans l'éther sur 1/10 mole de méthyl-éthylcétone ; on a obtenu un rendement de 73 % en 2h.

Avec le magnésien :

Dans l'éther ; la distillation a donné 48 % de composé 2h.

$\text{Eb}_{0,7} = 99^\circ$; $n_D^{23} = 1,4872$; $d_4^{23} = 0,9595$.

N % : calc. : 7,54 ; tr. : 7,73.

Indice d'hydrogène : calc. : 125,30 ; tr. : 130.

RMN dans CCl_4 : CH_3 : 1,0 (3H, t, $^3J = 7$ Hz) ; $(\text{HO}-\text{C}-)\text{CH}_3$ 1,4 (3H, s) ;

$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ | \\ \text{---} \text{N} \text{---} \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array}$ et CH_2 du groupe éthyle : centré sur 1,8 (6H, m) ;

$\begin{array}{c} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \\ | \\ \text{---} \text{N} \text{---} \\ | \\ \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \end{array}$: 2,52 (4H, allure triplet) ; CH_2-N : 3,4 (2H, s) ;

$-\text{OH}$: 4,8 (1H, s).

Pipéridino-1 méthyl-4 hexyne-2 ol-4, 2i $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}$.

Par réaction du lithien :

Le composé a été préparé dans l'éther à partir de 0,08 mole de méthyléthylcétone ; on a obtenu 90 % du composé 2i.

Le magnésien préparé dans le tétrahydrofurane fournit 33 % de 2i.

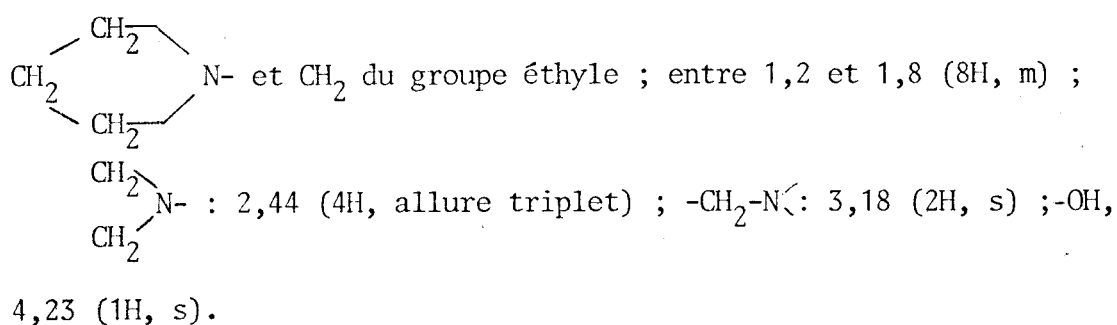
$\text{Eb}_{0,3} = 98^\circ$; $n_D^{23} = 1,4914$; $d_4^{23} = 0,961$.

N % : calc. : 7,17 ; tr. : 7,11.

Indice d'hydrogène : calc. : 113,89 ; tr. : 118.

IR ; 2225 cm^{-1} , tf.

RMN dans CCl_4 : CH_3 : 1,0 (3H, t, $^3J = 7$ Hz) ; $(\text{HO}-\text{C}-)\text{CH}_3$: 1,36 (3H, s) ;



Aziridino-1 heptyne-2 ol-4, 2j C₉H₁₅NO

Il est préparé à partir de 0,0152 mole (1,1 g) de butanal et 0,0153 mole (1,24 g) d'aziridinopropargyllithium . Le produit obtenu avec un rendement faible est impur. La RMN ¹H permet cependant d'affirmer qu'il est présent dans le mélange obtenu à Eb_{0,3} = 84°.

RMN CDCl₃/CH₃ 0,95 (3H, t, ³J = 6 Hz) ; -N¹ 1,4 (2H en trans/doublet)
 -CH₂-CH₂-, 1,56 (4H, m) ; -N¹ , 1,73 (2H en cis/doublet) ; ≡C-CH₂, 3,23
 (2H, d, ⁵J = 1,75 Hz) ; -CH-C≡ , 4,29 (1H, aspect t, ³J = 5,8 Hz) ;
 -OH, 4,61 (1H, s).

III - PREPARATION DES ACETATES DES HYDROXY-4 ALCYNE-2 YLAMINES 3

On a préparé les esters en faisant agiter le chlorure d'acétyle (1,8 équivalent pour les alcools secondaires et 3 équivalents pour les tertiaires dans 700cm³ de chloroforme) sur les aminoalcools 2 (1 mole dans 1300cm³ de chloroforme) en présence de triéthylamine (0,5 mole).

La réaction est effectuée à 5° ; on laisse ensuite le réacteur à l'ambiante pour une nuit. Après un traitement au bicarbonate de potassium on isole et rectifie les esters 3 par distillation.

N-méthyl N-benzylamino-1 acétoxy-4 heptyne-2 , 3b C₁₇H₂₃NO₂.

Lors de son estérification par le chlorure d'acétyle, l'aminoalcool 2b fournit 2 composés : Eb_{0,12} = 116-117°.

- 3b avec un rendement de 80 %.

- 15 % de N-méthylacétamido-1 acétoxy-4 heptyne-2 3b'. La formation de ce dernier composé sera expliqué au chapitre suivant.

IR : $\nu_{C\equiv C}$ 2230 cm⁻¹ tf ; amide ester $\nu_{C=O}$ 1650-1740 cm⁻¹.

La RMN a été effectuée sur le brut dans CCl₄.

Spectre de 3b : CH₃ 0,96 (3H, t, ³J = 6 Hz) ; CH₂ - 1,63 (4H, m) ; O-C-CH₃ , 2 (3H, s) ; N-CH₃ , 2,28 (3H, s) ; \equiv C-CH₂ - 3,27 (2H, d, ⁵J=1,6Hz) ; CH₂-Ø 3,5 (2H, s) ; CH-C \equiv , 5,35 (1H, t, ³J=6Hz) ; C₆H₅ , 7,23 (5H, m).

Le composé 3b' a été synthétisé par addition de chlorure d'acétyle (0,712 g) dissous dans 20 cm³ d'éther à 0,64 g (0,0045 mole) de N-méthylamino-1 hydroxy-4 heptyne-2 dilué de 40 cm³ d'éther et en présence de 0,916 g de triéthylamine . Après un contact de 3 heures à température ambiante on isole et rectifie l'amidoester.

Rdt : 75 %.

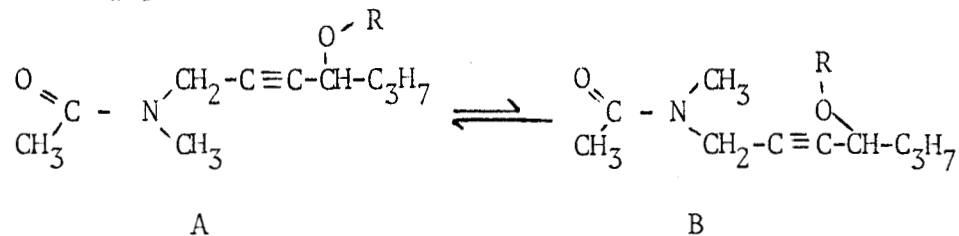
Eb_{0,15} = 118°.

L'hydrolyse partielle conduit au N-méthylacétamido-1 hydroxy-4 heptyne-2 3b''.

Spectre de RMN de l'amidoester 3b' et de l'amidoalcool 3b'' :

On distingue à 37° 2 formes isomères prépondérantes : La rotation autour de la liaison C - N étant suffisamment lente. A 68° l'échange devient plus rapide et l'individualisation n'est plus observable ; on a alors un spectre moyen.

A froid le substituant le plus volumineux adopte la position anti par rapport au méthyle du carbonyle qui résonne dans cette géométrie à à champ plus élevé (14).



3b' (R = CH₃CO) ; 3b'' (R = H)

A la température des mesures RMN : 37° on observe une prépondérance de la forme A. $\left[\begin{array}{c|c} \text{A/B: } 3b' & 65/37 \\ \hline & 3b'' & 62/38 \end{array} \right]$

	$\equiv\text{C}-\text{CHOR}$		$\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$		$>\text{NCH}_3$		CH_3CO_2-		$\text{CH}_3-\text{CON}<$		CH_3-	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
$3b'$ CDCl ₃ T = 37°	5,40	5,40 (t,t) $^3J=6$	4,3	4,13 $^5J=1,2$	3,10	3	2,10	2,10	2,13	2,15	0,97	0,97 t, $^3J=6$
$3b''$ CDCl ₃ /D ₂ O T = 37°	4,38	4,38 t, $^3J=6$	4,25	4,10	3,09	2,99			2,11	2,17	0,95	0,95 $^3J=6$
$3b''$ CDCl ₃ /D ₂ O T = 68°	4,38		4,21		3,06				2,12		0,95	

Diéthylamino-1 acétoxy-4 phényl-4 butyne-2 $3e$ C₁₆H₂₁O₂

Rendement au départ de $2e$: 91 %.

E_b_{0,05} = 110° ; n_D²⁴ = 1,9095

N % calc. : 5,400 ; tr. : 5,403

IR : ester : ν 1745 cm⁻¹

RMN dans CCl₄:

CCN(CC)C#CC(=O)C, 1,02 (6H, t, $^3J=7\text{Hz}$) ; CC(=O)C, 2 (3H, s) ; CCN(CC)C#C, 2,51

(4H, q, $^3J=7\text{Hz}$) ; $\equiv\text{C}-\text{CH}_2$, 3,44 (2H, d, $^5J=1,8\text{Hz}$) ; $-\text{CH}-\text{C}\equiv$, 6,42 (1H, t, $^5J=1,8\text{Hz}$) ; C₆H₅, 7,35 (5H, m).



Pyrrolidino-1 acétoxy-4 phényl-4 butyne-2 3f C₁₆H₁₉NO₂

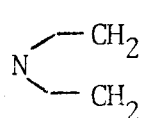
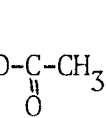
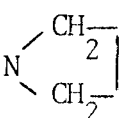
Rdt : 87 %

Eb_{0,2} = 137° ; n_D²⁴ = 1,5288.

N % calc. : 5,443 ; tr. : 5,385.

IR : $\nu_{C\equiv C}$ 2250 cm⁻¹ tf ; ν_{ester} 1740 cm⁻¹.

RMN dans CDCl₃ :

 1,78 (4H, m) ;  , 2,04 (3H, s) :  2,62

(4H, m) $\equiv C-CH_2$, 3,48 (2H, d, ⁵J = 1,8 Hz) ; $-CH-C\equiv$, 6,5 (1H, t, ⁵J = 1,8Hz) ; C₆H₅ 7,37 (5H, m).

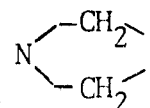
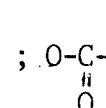
Pipéridino-1 acétoxy-4 phényl-4 butyne-2 3g C₁₇H₂₁NO₂

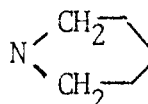
Rdt : 91 %.

Eb_{0,25} = 145°

N % calc. : 5,162 ; tr. : 5,024.

IR : ν_{ester} 1740 cm⁻¹.

RMN dans CDCl₃ :  1,53 (6H, m) ;  , 2,06 (3H, s) ;

 , 2,48 (4H, m) ; $\equiv C-CH_2$ 3,35 (2H, d, ⁵J = 1,8 Hz) ;

$\equiv C-CH$ 6,53 (1H, t, ⁵J = 1,8 Hz) ; C₆H₅, 7,41 (5H, m).

Pyrrolidino-1 acétoxy-4 méthyl-4 hexyne-2 3h C₁₃H₂₁NO₂

Rdt : 80 %.

Eb_{0,6} = 87° ; n_D²² = 1,4705.

N % calc. : 6,272 ; tr. : 6,05.

IR : $\nu_{C\equiv C}$ 2230 cm^{-1} tf ; ester 1740 cm^{-1} F.

RMN dans CCl_4 : CH_3 , 1 (3H, t, $^3J = 7,4$ Hz) ; $\text{CH}_3\text{-C-}$ 1,62 (3H, s) ;

$\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_2 \\ | \\ \diagdown \text{CH}_2 \end{array}$ + $-\text{CH}_2\text{-C-}$, 1,67 à 1,9 (6H, m) ; $\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$, 1,97 (3H, s) ;
 $-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_2 \\ | \\ \diagdown \text{CH}_2 \end{array}$ 2,57 (4H, allure t, $^3J = 5,5$ Hz) ; $\equiv\text{C-CH}_2$, 3,41 (2H, s).

Pipéridino-1 acétoxy-4 méthyl-4 hexyne-2 3i $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_2$

$\text{Eb}_{\text{O},25} = 88^\circ$; $n_{\text{D}}^{24} = 1,4739$. (Rdt:70%).

N % calc. : 5,902 ; tr. : 5,812.

IR : $\nu_{C\equiv C}$ 2230 cm^{-1} tf ; ester : 1740 cm^{-1} F

RMN dans CCl_4 : CH_3 1 (3H, t, $^3J = 7,2$ Hz) ; $-\text{CH}_2\text{-C}$ + $\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_2 \\ | \\ \diagdown \text{CH}_2 \end{array}$ 1,59 à 1,3 (8H, m) ; $\text{CH}_3\text{-C-}$, 1,62 (3H, s) ; $-\text{CO-CH}_3$, 1,96 (3H, s) ; $-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_2 \\ | \\ \diagdown \text{CH}_2 \end{array}$, 2,43 (4H, m) ; $\equiv\text{C-CH}_2$, 3,25 (2H, s).

Diméthylamino-1 phényl-4 acétoxy-4 butyne-2 3d $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$

2d : 0,0317 mole (6g) dans 42 cm^3 de CHCl_3 ; CH_3COCl : 0,0570 mole (4,48 g) dans 25 cm^3 de solvant ; Et_3N : 0,0158 mole (1,6g). Rdt = 96 %.

$\text{Eb}_{\text{O},33} = 115-116^\circ$; $n_{\text{D}}^{23} = 1,5178$.

N % calc. : 6,056 ; tr. : 6,088.

IR : $\nu_{C\equiv C}$ 2230 cm^{-1} tf ; ester 1740 cm^{-1} F

RMN : OCOCH_3 2,02 (s) ; $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 2,25 (s) ; $\equiv\text{C-CH}_2$ 3,3 (d, $^5J \sim 1,8$ Hz) ; $-\text{CH-C}\equiv$ 6,52 (t) C_6H_5 7,41 (m) (CHCl_3)

Pipéridino-1 acétoxy-4 décène-2 cis 11c ($\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{NO}_3$)

Il résulte de l'action de 0,0638 mole (5,01 g) de AcCl dans 25 cm^3 de CHCl_3 sur 0,0355 mole (8,5 g) d'alcool 10c dans 46 cm^3 du même solvant en présence de 1,79 g de Et_3N à 5° ; on laisse à 20° pendant 24 h et hydrolyse par KHCO_3 aqueux. Rdt = 92 %.

$\text{Eb}_{\text{O},12} = 105-106$; $n_{\text{D}}^{23} = 1,4659$.

N % calc. : 4,977 ; tr. : 4,923.

IR : ν 1735 cm^{-1} (ester).

RMN dans CDCl_3 : $\text{CH}_3\text{-C-}$ 0,9 (t, $^3\text{J} \sim 5$ Hz) ; $\text{OC}^{\text{O}}\text{-CH}_3$ 1,99 (s) ;
 $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ 2,35 (m) ; $=\text{C-CH}_2\text{-N}$ 3,05 (m) ; $\text{CH} + \text{CH}=\text{CH}$ 5,53 (m).

Préparation du diacétoxy-1,4 phényl-1 butyne-2 ($\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_4$).

Il est préparé par action de 0,0135 mole (3g) de chloro-1 acétoxy-4 phényl-4 butyne-2 5g sur 6g d'acétate de sodium dissous dans 9 cm^3 d'eau en présence de 0,13 g de chlorure de triéthyl benzylammonium ; on porte à reflux pendant 24 heures ; le rendement après extraction à l'éther est de 77 %.

$\text{Eb}_{0,3} = 130^\circ$; litt. : $\text{Eb}_{0,4} = 148^\circ$ (*)

IR : ester 1740 TF.

RMN (CCl_4) : δ : 2,02 : CH_3COO ; 4,15 : $\text{CH}_2\text{-C}\equiv$ (d, $^5\text{J} \sim 1,8$) ;
 6,45 : $\text{CH-C}\equiv$ (t) ; 7,38 : C_6H_5 .

-O-O-O-O-O-O-

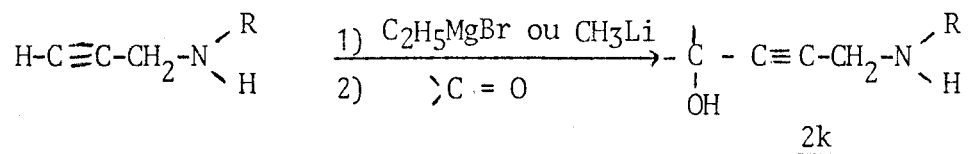
(*) H. FIESSEL et K. SASSE, Chem. Ber., 1956, 89, 1775.

CHAPITRE II

PARTIE THEORIQUE

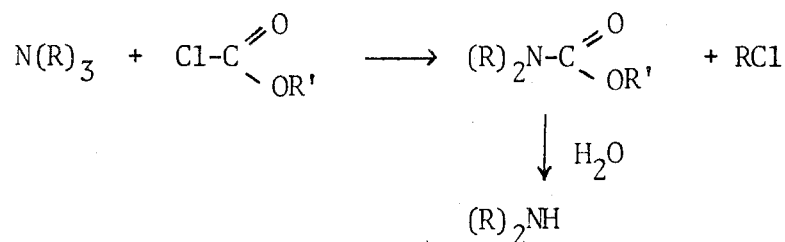
REACTION ENTRE LE CHLOROFORMIATE D'ETHYLE ET LES ACETATES D'AMINO-1 HYDROXY-4 ALCYNES-2

Nous avons envisagé la préparation des amino-1 hydroxy-4 alcynes-2 par la réaction étudiée au Chapitre I.



Les rendements sont toujours très faibles, que l'on métalle par du magnésium ou par du lithium. Nous nous sommes orientés alors, vers une méthode de déalkylation des aminoalcools tertiaires.

Les chloroformiates ont été utilisés (15) pour réaliser une telle transformation selon la suite de réactions :

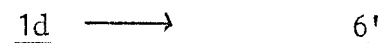
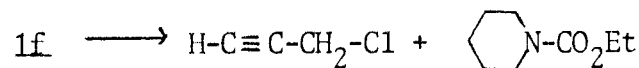
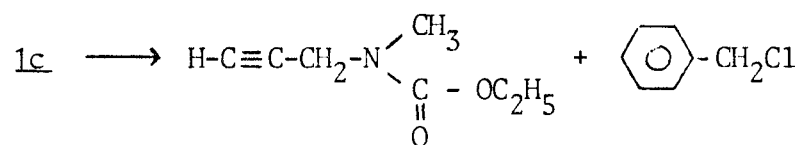


Lorsque l'amine est dissymétrique , on peut obtenir des mélanges par coupure des différentes liaisons N-R, on peut encore choisir des substituants particuliers pour réaliser une coupure sélective et obtenir :

- Soit une déalkylation en passant par le carbamate d'amine secondaire.
- Soit une désamination et former le chlorure de la chaîne principale. Cette dernière possibilité a été exploitée récemment (15f) pour la préparation de chlorures allyliques.

A - REACTION DES AMINO-3 PROPYNES-1 AVEC LE CHLOROFORMIATE D'ETHYLE.

Pour vérifier l'influence de la fonction acétylénique sur la réaction nous avons choisi le méthyl, benzylamino-3 propyne 1c le pipéridino-3 propyne 1f et l'aziridino-3 propyne 1d. Ces composés subissent des coupures sélectives et il apparaît que la mobilité du groupe benzyle est bien supérieure à celle du groupe propargyle. Le cycle aziridino est ouvert comme dans le cas des alkyl-1 éthylènimines (16)

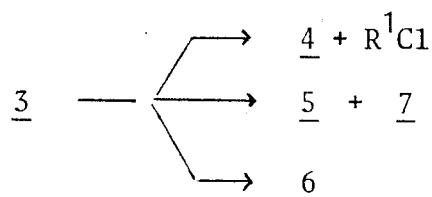


B - REACTION DES ACETATES DES AMINO-1 HYDROXY-4 ALCYNES-2 3

Dans la majeure partie des cas, il est impératif de bloquer la fonction

hydroxyle sous forme d'acétate ; nous évitons la consommation d'une mole de chloroformiate et aussi la formation de mélanges de molécules hydroxylées et estérifiées.

Nous observons les réactions suivantes lorsque l'ester 3 est traité avec 1,5 à 2 équivalents de chloroformiate dans le benzène à reflux pendant une à trois heures :

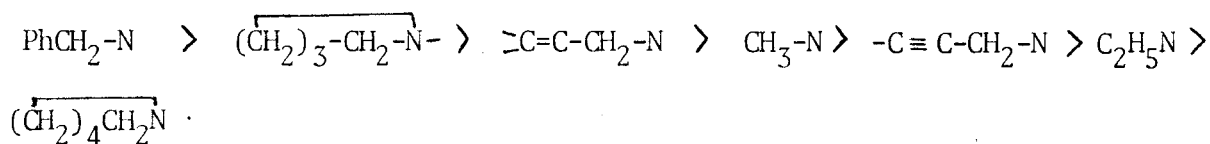


Le temps de contact pour le dérivé N-diéthylié 3e doit être prolongé d'environ six heures.

Acétate <u>3</u>	produits				$\begin{array}{c} b \quad a \\ C \equiv C - C \begin{array}{l} \nearrow N \nearrow R_1 \\ \downarrow R_2 \end{array} \\ \% \text{ coupure } a/b \end{array}$
	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	
a	39	14		15	73/27
b	92				~ 100
c		90		91	~ 0
d					56/44
e	36	48		29*	43/57
f			80	6	93 / 7
g		76		81	~ 0
h			81	7	92 / 8
i		81		80	~ 0

* récupéré

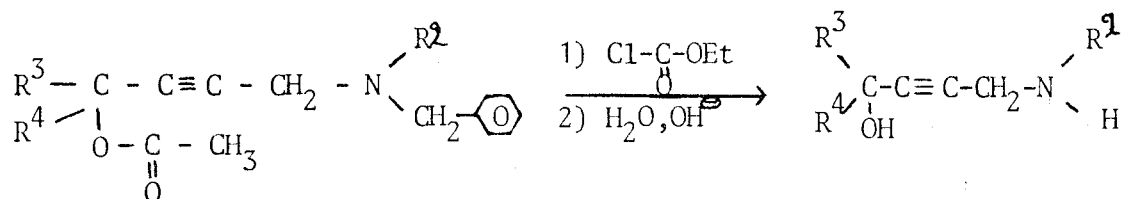
En considérant le temps nécessaire à la disparition de l'amine tertiaire 3 ainsi que les coupures compétitives, nous proposons pour les différents systèmes étudiés le classement dans l'ordre décroissant de l'aptitude à la rupture C-N.



Nous retrouvons ainsi et complétons les résultats de KOMETANI et Coll. (15e) et GOUIN et Coll. (15f).

Du point de vue pratique :

1) le passage à l'amine secondaire sera réalisé au départ de l'amine tertiaire benzylique.

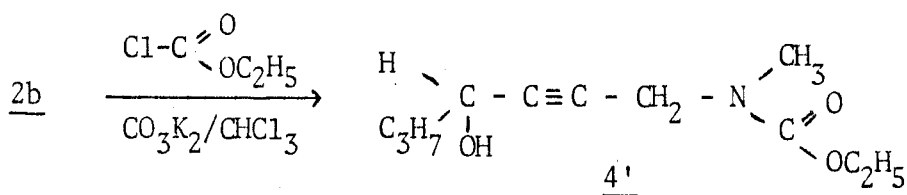


Ces aminoalcools à amine secondaire sont peu accessibles par d'autres méthodes.

2) L'ouverture des cycles pyrrolidines et aziridines donne accès à des carbamates d'amines secondaires ω-chloré propargyliques 6 et 6'.

3) On obtient un chlorure propargylique fonctionnalisé 5 par élimination de pentaméthylène carbamate d'éthyle.

C - REACTION DES AMINO-1 HYDROXY-4 ALCYNES-2 2 :

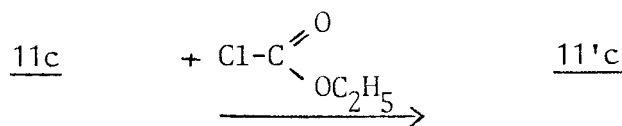


Les résultats de l'action directe du chloroformiate sur les aminoalcools sont compliqués par l'estérification pas toujours sélective de la fonction hydroxyle avec libération d'acide chlorhydrique salifiant une partie

de l'amine n'ayant pas réagi. Dans le chloroforme et en présence de carbonate de potassium le N-méthyl N-benzylamino-1 hydroxy-4 heptyne-2 2b est cependant transformé en N-méthyl N-(hydroxy-4 heptyne-2 yl) uréthane 4'.

D - REACTIONS DES ACETATES D'AMINO-1 HYDROXY-4 ALCENES-2 11 :

Nous avons obtenu un chlorure allylique dans la réaction suivante :

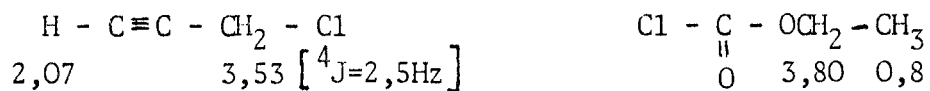


Par contre la réaction de l'alcool libre 10c dissous dans le chloroforme et en présence de bicarbonate de potassium donne un mélange de 10'c, de dihydrofuranne 12c et de pentaméthylène uréthane.

Nous étudierons plus en détail la préparation des Δ-2, dihydrofurannes dans le prochain chapitre.

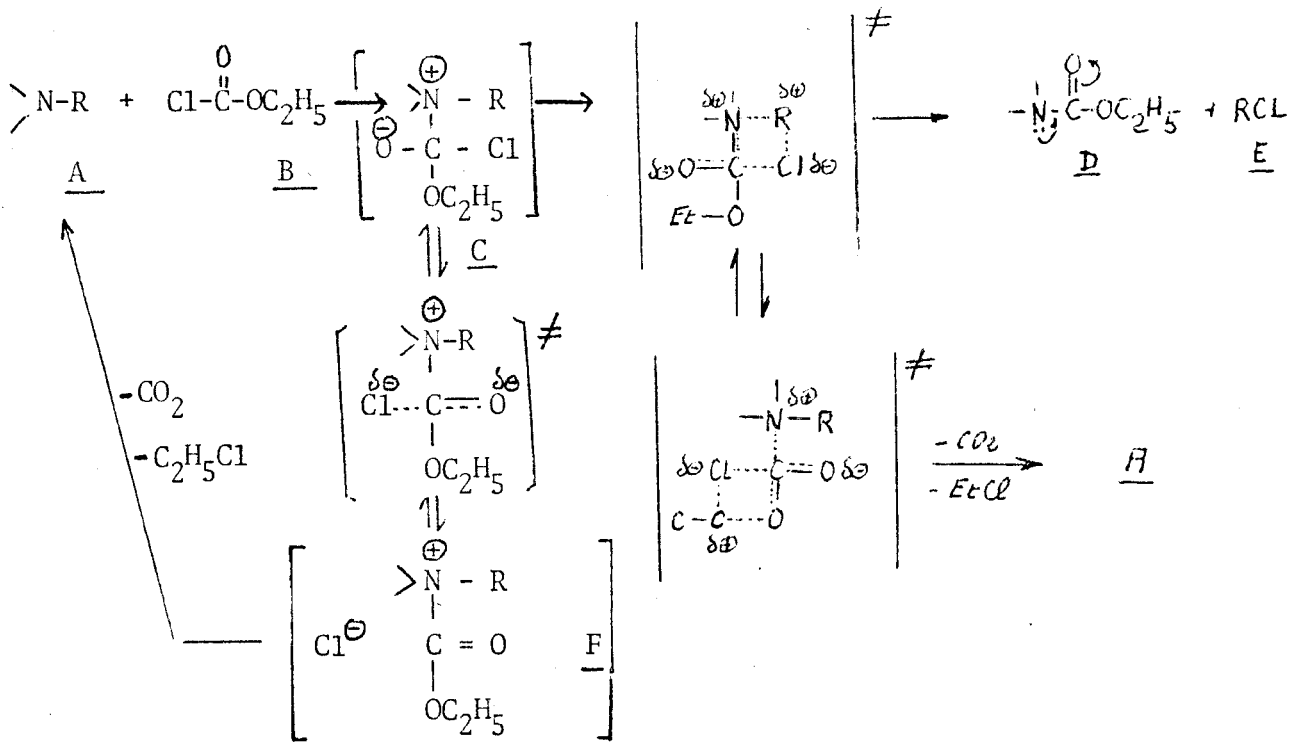
DISCUSSION

Nous avons également suivi la réaction du chloroformiate d'éthyle avec le pipéridino-3 propyne par RMN. Nous observons la formation du chlorure de propargyle, du carbamate de pipéridine et aussi du chlorure d'éthyle en suivant la modification de massifs spécifiques.



Il se forme environ 10 % de chlorure d'éthyle. Cela se vérifie aussi avec le composé 3g.

Les différents résultats bibliographiques ainsi que nos propres observations peuvent être justifiés par le mécanisme réactionnel suivant.



L'étape initiale est sans doute l'attaque nucléophile de l'amine A sur le carbonyle du chloroformiate B. On conçoit alors qu'il y ait une réactivité affaiblie lorsque l'azote de l'amine est encombré.

L'oxanion évolue suivant :

1) Elimination d'un ion chlorure. On obtient l'intermédiaire F qui se décompose alors en amine de départ A, en gaz carbonique et chlorure d'éthyle.

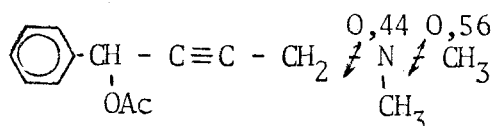
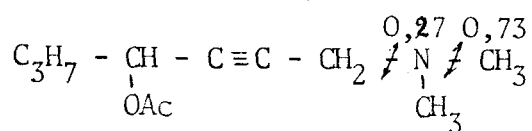
Cette réaction a été observée avec toutes les amines, exceptées les N-benzylamines, en particulier lors du chauffage dans le milieu réactionnel de F préparé initialement (15e).

On constate par ailleurs que les chlorures de N-[éthoxy carbonyl]-ammonium conduisent aux carbamates avec de moins bons rendements qu'au départ des amines et chloroformiate qui leur ont donné naissance (15e). F n'est donc pas l'intermédiaire principal dans la formation de D et E.

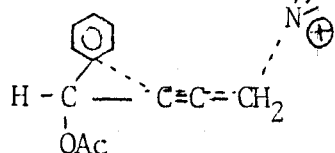
2) Par augmentation de température et diminution de la polarité du solvant, on favorise le passage au carbamate D et au chlorure E.

Ceci suggère le passage par un intermédiaire dans lequel le chlorure n'est pas libre. On a alors soit une permutation cyclique à quatre centres, soit une paire d'ions intimes évoluant vers deux directions possibles par des substitutions en β . Il se forme le carbamate D et le chlorure E d'une part ou l'amine A, du gaz carbonique et du chlorure d'éthyle d'autre part. D étant stabilisé par mésomérie il est vraisemblable que l'on aît à ce stade, un chemin préférentiel vers D + E.

3) Par comparaison des pourcentages de coupures ci-après :



On constate un effet d'assistance du phényle, qui favorise la coupure $\equiv \text{C} - \text{CH}_2 \nearrow \text{N} < :$



CONCLUSION :

La réaction de déalkylation des amines tertiaires par le chloroformiate d'éthyle nous a permis d'obtenir avec une bonne sélectivité :

- Des monoalkylamino-1 hydroxy-4 alcynes-2 par élimination de chlorure de benzyle et hydrolyse du carbamate intermédiaire.
- Des chloro-1 acétoxy-4 alcynes-2 par élimination du reste pipéridino. Il est à remarquer que la réaction s'effectue sans transposition de la fonction acétylénique (ou éthylénique) voisine.

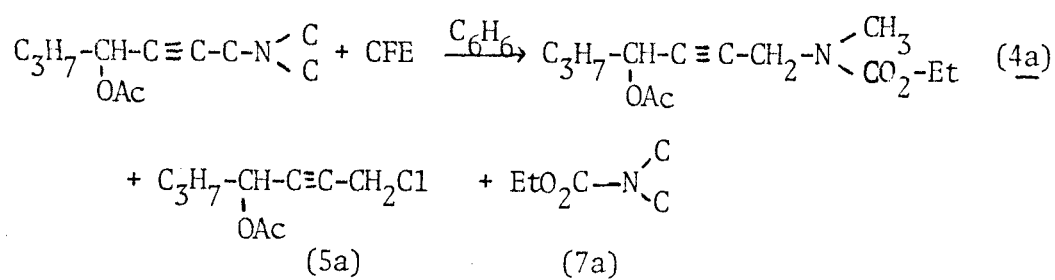
A partir des mélanges obtenus après réaction des dialkylamino-1 acétoxy-4 alcynes-2, nous avons retrouvé et complété la série selon laquelle la réaction de déalkylation intervient.

PARTIE EXPERIMENTALE

A - L'ACTION DU CHLOROFORMIATE D'ETHYLE (CFE) SUR LES AMINOESTERS
ACETYLENIQUES PREPARES

Dans un réacteur muni d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant on introduit 1,5 mole de chloroformiate d'éthyle dans 1000 cm³ de benzène; on ajoute goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome sur le CFE préalablement chauffé vers 80°C, 1 mole d'ainoester dans 600 cm³ de benzène. On abandonne la réaction 3 à 5 heures à la même température, ensuite on laisse pendant 24 heures à la température ambiante, puis on hydrolyse en milieu acide par HCl.

1) Action du CFE sur diméthylamino-1 acétoxy-4 butyne-2 3a



Un mélange d'ainoester 0,0126 mole (2,5)g dans 12 cm³ de C₆H₆ et de CFE 0,0212 mole (2,3 g) dans 10 cm³ de benzène, est porté à reflux pendant 7 heures. On a obtenu trois composés par distillation :

- Le carbamate ester, Eb_{1,3} = 135° 4a ; avec un Rdt = 39 %.
- Le dérivé chloré ester, Eb_{1,3} = 90° 5a ; avec un Rdt = 15 %.
- Le carbamate de méthyle

Les rendements sont également calculés par RMN du mélange non distillé.

RMN dans CDCl_3 : carbamate ester (4a).

$\text{CH}_3\text{-(C)}_2\text{-}\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}$ - 0,95 (3H, t, $^3\text{J} \sim 6,7$ Hz) ; $\text{CH}_3\text{-C-CO}_2$ 1,27 (3H, t, $^3\text{J} \sim 7\text{Hz}$) ;
 $\text{C-(CH}_2)_2\text{-}\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}$ - 1,67 (4H, m) ; OC-CH_3 2,07 (3H, s) ; $\text{-N-}\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CC}_2}{\text{C}}}$ 2,93 (3H, s) ;
 $\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$ 4,11 (2H, d, $^5\text{J} \sim 1,8$ Hz) ; $\text{CO}_2\text{-CH}_2\text{-C}$ 4,15 (2H, q, $^3\text{J} \sim 7\text{Hz}$) ;
 -CH- 5,36 (1H, m).

RMN dans CDCl_3 : dérivé chloré ester (5a).

$\text{CH}_3\text{-(C)}_2\text{-}\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}$ - 0,95 (3H, t, $^3\text{J} \sim 6,8$ Hz) ; $\text{C-(CH}_2)_2\text{-}\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}$ - 1,67 (4H, m) ;
 OCOCH_3 2,07 (3H, s) ; $\equiv\text{C-CH}_2\text{Cl}$ 4,18 (2H, d, $^5\text{J} \sim 1,8$ Hz) ; -CH- 5,41
 (1H, m).

Action sur le benzylamino-1 acétoxy-4 heptyne-2 3b

La réaction de 0,0272 mole (7g) d'aminoester et 0,0408 mole (4,43 g) de CFE donne deux dérivés à savoir :

- Le carbamate ester $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$ 4b $\text{Eb}_{0,2} = 112-113^\circ$
avec un Rdt = 92 %.
- Le chlorure de benzyle $\text{Eb}_{15} = 69-70^\circ$
avec un Rdt de 60 %.

IR : ν carbamate 1700 cm^{-1} F ; ν ester 1740 cm^{-1} F ; $\nu\text{C}\equiv\text{C}$ 2240 cm^{-1} tf.

RMN : (4b)

	dans CCl_4	dans C_6D_6
$\text{CH}_3\text{-C-C-}\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}$ -	0,96 (3H, t, $^3\text{J} \sim 6,30\text{Hz}$)	0,75
$\text{CO}_2\text{-C-CH}_3$	1,26 (3H, t, $^3\text{J} \sim 7\text{Hz}$)	0,97
$\text{C-(CH}_2)_2\text{-}\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}$ -	1,63 (4H, m)	1,53
OCOCH_3	2,02 (3H, s)	1,67
$\text{N-}\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}$	2,92 (3H, s)	2,73
$\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$	4,09 (2H, d, $^5\text{J} \sim 1,75\text{Hz}$)	3,90
$\text{N-}\overset{\text{CO}_2\text{-CH}_2}{\text{C}}$	4,1 (2H, q, $^3\text{J} \sim 7\text{ Hz}$)	3,97
$\text{-CH-C}\equiv$	5,33 (1H, aspect t, $^3\text{J} \sim 5,75\text{Hz}$)	5,46

Préparation du méthylamino-1 heptyne-2 ol-4 2k (C₈H₁₅NO)

a) Par hydrolyse basique de N- (acétoxy-4 heptyne-2) yl N-méthyl carbamate d'éthyle 4b.

On chauffe à reflux 0,0078 mole (2 g) de carbamate ester 4b dans une solution de 2,6 g de potasse dans 2 cm³ d'eau et 7,6 cm³ de méthanol. Au bout de 2 heures de reflux on ajoute 7 cm³ d'eau ; la réaction est alors abandonnée sous reflux une nuit. On chasse ensuite le méthanol, extrait par le chloroforme et distille. Rendement = 95 %.

Eb_{0,3} = 87-88° ; n_D²³ = 1,4760

N % calc. : 9,920 ; tr. : 9,511.

IR : ν C \equiv C 2230 cm⁻¹ F.

RMN dans CDCl₃

CH₃-C 0,93 (t, ³J~6Hz) ; (CH₂)₂ 1,4 (m) ; NCH₃ 2,63 (s) ; OH + NH 3,32 (s) ; C-CH₂-N 3,4 (d, ⁵J~1,8 Hz) ; -CH- 4,32 (m).

b) Par hydrolyse basique du N- (hydroxy-4 heptyne-2) yl N-méthylcarbamate d'éthyle.

Même mode opératoire et seules varient les proportions : 0,0069 mole (1,47 g) de carbamate, 1,95 g de potasse dans 8,7 cm³ d'eau et 6,5 cm³ de méthanol. Rendement = 82 %.

Remarque :

Ce produit 4b contient un peu d'acétamide 3b' : dans CCl₄ le CH₃-N_{Ac} résonne à 3,03 et 2,92 alors que dans le benzène on observe un signal à 2,43, l'autre signal se confondant avec le méthyle du carbamate. Son hydrolyse basique conduit aussi au produit 2k.

Action du CFE sur diméthylamino-1 phényl-4 acétoxy-4 butyne-2 3d

La réaction de 0,0268 mole (6,2 g) de l'ainoester dans 16 cm³ de benzène sur 0,0402 mole (4,36 g) du CFE dans 27 cm³ de benzène, donne trois composés après 7h au reflux du benzène.

Du mélange non distillé dans CDCl₃ nous avons repéré les différents massifs et attribués aux produits respectifs.

RMN : carbanate ester 4d

CH₃-C-CO₂ 1,27 (3H, t, ³J ~ 7 Hz) ; OCOCH₃ 2,07 (3H, s) ; ≡C-C-N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CO}_2 \end{matrix}$ 2,93 (3H, s) ; -C-N $\begin{matrix} \text{C} \\ \text{CO}_2 \end{matrix}$ -CH₂ 4,18 (2H, q, ³J ~ 7 Hz) ; ≡C-CH₂-N 4,22 (2H, d, ⁵J ~ 1,8 Hz) ; -CH-C≡ 6,21 (1H, t, ⁵J ~ 1,8 Hz) ; C₆H₅-C- 7,41 (5H, m).

RMN : dérivé chloré ester 5d

OCOCH₃ 2,07 (3H, s) ; ≡C-CH₂Cl 4,1 (2H, d, ⁵J ~ 1,8 Hz) ; -CH-C≡ 6,21 (1H, t, ⁵J ~ 1,8 Hz) ; C₆H₅-C- 7,41 (5H, m).

RMN : diméthyl uréthane 7d.

CH₃-C-CO₂ 1,27 (3H, t, ³J ~ 7 Hz) ; (CH₃)₂-N-CO₂C 2,8 (6H, s) ; >N-CO₂-CH₂-C 4,18 (2H, q, ³J ~ 7 Hz).

Action sur le diéthylamino-1 phényl-4 acétoxy-4 butyne-2 3e

0,0309 mole (8 g) de cet aminoester et 0,0470 mole (5,1 g) de CFE fournissent :

- Le carbamate d'éthyle $C_7H_{15}NO_2$ 7e, $Eb_{0,2} = 29-30^\circ$, le Rdt = 29 %
 -Le dérivé ester $C_{12}H_{11}O_2Cl$ 5e, $Eb_{0,1} = 103-104^\circ$, le Rdt = 48 %
 -Le carbamate ester $C_{17}H_{21}O_4$ 4e, $Eb_{0,1} = 143-144^\circ$, le Rdt = 36 %.

IR : (7e) carbamate 1705 cm^{-1}

RMN : (7e) (dans CCl_4)

$N(CH_3)$ 1,11 (6H, t, $^3J \sim 7,75\text{ Hz}$) ; CH_3-C-CO_2 1,24 (3H, t, $^3J \sim 7,2\text{ Hz}$) ;
 $N(CH_2-C)_2$ 3,23 (4H, q, $^3J \sim 7\text{ Hz}$) ; $C-CH_2-CO_2$ 4,05 (2H, q, $^3J \sim 7\text{ Hz}$).

IR : (5e) $\delta C-Cl$ 755 cm^{-1} F ; δ ester 1740 cm^{-1} TF.

RMN : (5e) (dans CCl_4).

$O-CO-CH_3$ 2,02 (3H, s) ; $\equiv C-CH_2Cl$ 4,12 (2H, d, $^5J \sim 1,9\text{ Hz}$) ;
 $CH-C\equiv$ 6,47 (1H, t, $^5J \sim 1,85\text{ Hz}$) ; C_6H_5-C- 7,36 (5H, m).

IR : (4e) : carbamate 1700 cm^{-1} TF ; ester 1740 cm^{-1} F.

RMN : (4e) ($CDCl_3$)

$N-C-CH_3$ 1,15 (3H, t, $^3J \sim 7,85\text{ Hz}$) ; CO_2-C-CH_3 1,27 (3H, t, $^3J \sim 6,5\text{ Hz}$) ;
 $OC-CH_3$ 2,1 (3H, s) ; $N-\overset{CH_2}{\underset{CO_2}{\text{C}}}$ 3,40 (2H, q, $^3J \sim 7,2\text{ Hz}$) ; $-N-CO_2-CH_2-$
 4,15 (2H, q, $^3J \sim 7\text{ Hz}$) ; $\equiv C-CH_2$ 4,18 (2H, d, $^5J \sim 1,78\text{ Hz}$) ; $-CH-C\equiv$
 6,48 (1H, t, $^5J \sim 1,8\text{ Hz}$) ; C_6H_5 7,4 (5H, m).

Action sur le pyrrolidino-1 phényl-4 acétoxy-4 butyne-2 3f

Les réactants sont additionnés selon les proportions suivantes :
 0,0340 mole (8,75 g) d'aminocarbonate et 0,0511 mole (5,55 g) de CFE. En fin
 de réaction on obtient 80 % du dérivé (ester carbamate chloré) $C_{19}H_{24}O_4NCl$
6f qui n'est pas susceptible d'être distillé, et une trace de carbamate
 de pyrrolidine 6 %.

IR : $\delta C\equiv C$ 2230 cm^{-1} tf ; δ carbamate 1700 cm^{-1} TF ; δ ester 1740 cm^{-1} TF ;
 $\delta C-Cl$ 755 F .

RMN dans CDCl_3 (6f).

$\text{CO}_2\text{-C-CH}_3$ 1,23 (3H, t, $^3\text{J} \sim 7\text{Hz}$) ; $\text{N-C(CH}_2)_2\text{-CCl}$ 1,9 (4H, m)
 OC(=O)-CH_3 2,05 (3H, s) ; $\text{-N-CH}_2\text{-CO}_2$ 3,4 (2H, t, $^3\text{J} \sim 6,3\text{ Hz}$) ; $\text{-CH}_2\text{Cl}$
 3,5 (2H, t, $^3\text{J} \sim 6\text{Hz}$) ; $\text{N-CO}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 4,14 (2H, q, $^3\text{J} \sim 7,1\text{ Hz}$) ; $\text{C-CH}_2\text{-}$
 4,17 (2H, d, $^5\text{J} \sim 1,8\text{ Hz}$) ; $\text{-CH-C}\equiv$ 6,45 (1H, t, $^5\text{J} \sim 1,8\text{ Hz}$) ;
 $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C-}$ 7,39 (5H, m).

RMN : dans CDCl_3 : tétraméthyl uréthane.

$\text{CH}_3\text{-C-CO}_2$ 1,24 (3H, t, $^3\text{J} \sim 7\text{Hz}$) ; $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$ 1,85 (4H, m) ;
 $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$ 3,32 (4H, m) ; $\text{C-CH}_2\text{-CO}_2$ 4,07 (2H, q, $^3\text{J} \sim 7\text{Hz}$).

Action sur le pipéridino-1 phényl-4 acétoxy-4 butyne-2 3g

Les deux composés suivants, dérivent de l'action de 0,0274 mole (7g) de cet aminoester avec 0,0411 mole (4,46 g) de CFE.

- Le dérivé chloré ester $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Cl}$ 5g $\text{Eb}_{0,1} = 102-103^\circ$, avec un Rdt=76 %.
- Le carbamate de pipéridine 7g $\text{Eb}_{0,1} = 44^\circ$, avec un Rdt = 81 %.

RMN : dans CDCl_3 (5g).

OCOCH_3 2 (3H, s) ; $\equiv\text{C-CH}_2\text{Cl}$ 4,11 (2H, d, $^5\text{J} \sim 1,85\text{ Hz}$) ;
 $\text{-CH-C}\equiv$ 6,48 (1H, t, $^5\text{J} \sim 1,85\text{ Hz}$) ; $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C-}$ 7,36 (5H, m).

IR : pour le chloro ester (5g)

C-Cl 755 cm^{-1} F ; ester 1740 cm^{-1} TF.

Action sur le pyrrolidino-1 méthyl-4 acétoxy-4 hexyne-2 3h

On ajoute 0,0329 mole (7,35 g) de cet aminoester sur 0,0493 mole (5,35 g) de CFE. Après distillation trois composés sont isolés :

- L'ester carbamate chloré 6h en quantité importante soit un rendement de 81 % , $Eb_{0,3} = 135^\circ$.
- Le dérivé chloro méthyl ester $C_9H_{13}O_2Cl$ 5h et le carbamate de pyrrolidine en quantité beaucoup plus faible soit un rendement de 7 % pour chaque composé.

IR : δ -C-Cl 760 cm^{-1} ; carbamate 1695 cm^{-1} TF ; ester 1735 cm^{-1} F

RMN : dans $CDCl_3$ (6h).

$CH_3-C-\overset{\overset{C}{|}}{C}-$ 1 (3H, t, $^3J \sim 7,25\text{ Hz}$) ; $N-\overset{\overset{O}{||}}{C}-C-CH_3$ 1,27 (3H, t, $^3J \sim 7\text{ Hz}$) ;
 $-\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}-$ 1,63 (3H, s) ; $C-CH_2-\overset{\overset{C}{|}}{C}- + N-\overset{\overset{C}{|}}{C}(CH_2)_2-CCl$ 1,67 à 1,93 (6H, m) ;
 $OC-\overset{\overset{O}{||}}{C}-CH_3$ 2,03 (3H, s) ; $-N-\overset{\overset{CH_2}{|}}{C}$ 3,43 (2H, t, $^3J \sim 6,7\text{ Hz}$) ; $-CH_2Cl$ 3,6
 (2H, t, $^3J \sim 6,2\text{ Hz}$) ; $\equiv C-CH_2-$ 4,16 (2H, s) ; $N-\overset{\overset{O}{||}}{C}-CH_2-$ 4,18 (2H, q,
 $^3J \sim 7,1\text{ Hz}$).

Analyse % calc. : C 57,90 H 7,89 N 4,22 Cl 10,69
 ($C_{16}H_{26}O_4NCl$) tr. : 58,08 7,90 4,30 10,48

Action sur le pipéridino-1 méthyl-4 acétoxy-4 hexyne-2 3i

L'addition de cet aminoester 0,0224 mole (5,30 g) sur le CFE 0,0341 mole (3,7 g), conduit à la formation d'un mélange constitué de deux composés :

- Le dérivé chloro méthyl ester $C_9H_{13}O_2Cl$ avec un Rdt = 81 % 5i
- Le carbamate de pipéridine $C_8H_{15}O_2N$ avec un Rdt = 80 % 7i

Le point d'ébullition du mélange est : $Eb_{0,25} = 51-52^\circ$.

IR : (5i + 7i)
 δ C-Cl 755 cm^{-1} ; carbamate 1695 cm^{-1} TF ; ester 1742 cm^{-1} F.

RMN : sans solvant (5i) (dérivé chloro ester).

$CH_3-C-\overset{\overset{C}{|}}{C}-$ 1 (3H, t, $^3J \sim 7\text{ Hz}$) ; $-\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}-\overset{\overset{C}{|}}{C}-$ 1,62 (3H, s) ; $C-CH_2-\overset{\overset{C}{|}}{C}-$ 1,36 à
 1,74 (2H, m) ; $OCOCH_3$ 1,97 (3H, s) ; $\equiv C-CH_2Cl$ 4,27 (2H, s).

Le carbamate de pipéridine a été identifié par son spectre de RMN déjà étudié par ailleurs.

B - ACTION DU CFE SUR 1' AMINOESTER ETHYLENIQUE 11c

Pipéridino-1 acétoxy-4 décène-2 cis

On fait agir 0,0284 mole (8 g) de cet aminoester sur 0,0428 mole (4,65 g) de CFE. On abandonne la réaction pendant trois heures à 80°C. Puis on hydrolyse en milieu acide (HCl). Après la distillation on obtient les produits suivants :

- Le dérivé chloro ester, $Eb_{0,12} = 77-78^\circ$ $\underline{11'c}$ $n_D^{23} = 1,4539$,
($C_{12}H_{21}ClO_2$) avec un Rdt = 90 %
- Le carbamate de pipéridine, $Eb_{0,12} = 42-44^\circ$ $\underline{7c}$ $n_D^{23} = 1,4574$,
avec un Rdt = 91 %.

RMN : dans CCl_4 (dérivé chloro ester (5c))

$CH_3-C_5-\overset{|}{C}-$ 0,9 (3H, t, $^3J \sim 5,6$ Hz) ; $C-(CH_2)_5-\overset{|}{C}-$ 1,23 (10H, m) ;
 $OCOCH_3$ 1,98 (3H, s) ; $=C-CH_2Cl$ 4,16 (2H, t, $^3J \sim 7$ Hz) ; $-CH-$
 5,31 (1H, m) ; $\overset{H}{C} = \overset{H}{C}$ 5,45 (2H, m).

C - ACTION DIRECTE DU CFE SUR LES AMINOALCOOLS ACETYLENIQUES OU ETHYLENIQUES

Les réactions se font en utilisant les proportions choisies suivantes : 1 mole d'aminoalcool et 4 moles de CFE dans 2000 cm^3 de chloroforme en présence de 8 moles de bicarbonate de potassium.

Action sur le benzyl méthyl amino-1 heptyne-2 ol-4. 2b

On place dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant, 0,0086 mole (2g) d'aminoalcool, 20 cm^3 de chloroforme et 7 g de bicarbonate de potassium, on ajoute 0,0350 mole (3,8 g) de CFE, et on laisse la réaction au reflux

du chloroforme durant 24 heures.

L'élimination du KHCO_3 se fait par addition de 15 cm^3 d' H_2O dans le milieu réactionnel. Après distillation on obtient le méthyl [hydroxy-4 heptyne-2yl] uréthane $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$, avec un rendement égal à 82 %.

$$\text{Eb}_{0,3} = 120^\circ$$

RMN : dans CCl_4

$\text{CH}_3\text{-C}_2\text{-}\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}$ 0,95 (3H, t, $^3\text{J} \sim 6,5 \text{ Hz}$) ; $\text{CO}_2\text{-C-CH}_3$ 1,27 (3H, t, $^3\text{J} \sim 7 \text{ Hz}$) ;
 $\text{C-(CH}_2)_2\text{-}\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}$ 1,57 (4H, m) ; $\text{-N}\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CO}_2 \end{matrix}$ 2,93 (3H, s) ; $\text{-C-C}\equiv$ 3,7 (1H, s) ;
 $\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$ 4,09 (2H, d, $^5\text{J} \sim 1,8 \text{ Hz}$) ; $\text{-N}\begin{matrix} \text{OH} \\ \text{CO}_2 \end{matrix}\text{-CH}_2$ 4,14 (2H, q, $^3\text{J} \sim 7 \text{ Hz}$) ;
 $\text{-CH-C}\equiv$ 4,44 (1H, t, $^5\text{J} \sim 1,8 \text{ Hz}$).

Action sur le pipéridino-1 méthyl-4 hexyne-2 ol-4 2i

En utilisant toujours le même appareillage on mélange 0,0153 mole (3g) d'aminoalcool dans 30 cm^3 de chloroforme et 12,27 g de KHCO_3 . On ajoute 0,0612 mole (6,65 g) de CFE, puis on chauffe au reflux pendant 20 heures. Après l'élimination de KHCO_3 , on obtient par distillation 91 % de pentaméthylène uréthane 7c et un mélange de plusieurs produits (indistillables) qui contient un dérivé halogéné.

Action sur le pipéridino-1 décène-2 ol-4 10c

Dans cette réaction on utilise les proportions qui suivent : 0,0165 mole (3,95 g) d'aminoalcool éthylénique dans 30 cm^3 de chloroforme et 13,23 g de bicarbonate de potassium. On ajoute rapidement 0,0660 mole (7,17 g) de CFE, et chauffe deux heures à reflux du chloroforme. On élimine le bicarbonate de potassium par addition de 30 cm^3 d'eau. A la distillation on recueille trois composés. Les deux

premiers composés ont même point d'ébullition $Eb_{0,7} = 54-58^\circ$.

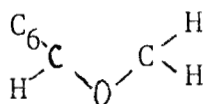
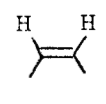
- a) Le pentaméthylène carbamate d'éthyle avec un Rdt = 95 %
 b) 1'hexyl-2 Δ-3 dihydrofuranne 12c avec un Rdt = 38 %

le troisième composé est le carbonate neutre insaturé chloré
 $(C_{13}H_{23}O_2Cl)$: $Eb_{0,25} = 101-102^\circ$; $n_D^{23} = 1,4542$.

IR : carbonate 1740 cm^{-1} F.

RMN : dans CCl_4 (hexyl-2 Δ-3-dihydrofuranne) :

CH_3-C_5- 0,90 (3H, t, $^3J \sim 5$ Hz) ; $-(CH_2)_5-$ 1,35 (10H, m) ;

 4,57 (3H, m) ;  5,76 (2H, m)

RMN : dans CCl_4 carbonate neutre éthylénique ω-chloré

CH_3-C_5-C- 0,9 (3H, t, $^3J = 5,2$ Hz) ; $CH_3-C-CO_2 + -(CH_2)_5-$ 1,07 à 1,72
 (13H, m) ; $C-CH_2-CO_2 + =C-CH_2Cl$ 3,9 à 4,37 (4H, m) ; $-CH-C =$
 5,33 (1H, m) ; $-C = C-$ 5,69 (2H, m).

D - ACTION DU CFE SUR LES AMINES PROPARGYLIQUES

On a employé la méthode utilisée antérieurement avec les aminoesters.
 Pour 1 mole d'amine propargylique dans 400 cm^3 de benzène, on ajoute
 1,5 mole de CFE dans 800 cm^3 de benzène. L'hydrolyse est réalisée en
 milieu acide (HCl).

Sur le pipéridino-1 propyne-2

Après avoir chauffé au léger reflux 0,0608 mole (6,6 g) de CFE dans 33 cm³ de benzène, on ajoute 0,0325 mole (4g) de pipéridine propargylique dans 16 cm³ de benzène. Après trois heures de reflux, on laisse pendant vingt quatre heures à température ambiante. Il se forme dans ce cas, après distillation deux composés ;

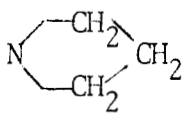
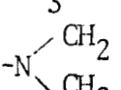
- Le chlorure de propargyle : Eb = 70-71° ; Rdt = 53 %.
- Le pentaméthylène carbamate d'éthyle : Eb₁₈ = 92-93° ; Rdt = 77 %.

IR : $\nu_{\text{C-Cl}}$ 770 cm⁻¹ ; $\nu_{\text{carbamate}}$ 1690 cm⁻¹

RMN : chlorure de propargyle dans C₆H₆.

H-C≡ 1,99 (1H, t, ⁴J = 2,6 Hz) ; ≡C-CH₂Cl 3,45 (2H, d, ⁴J = 2,6 Hz)

RMN : carbamate dans CCl₄.

CH₃-C-CO₂ 1,21 (3H, t, ³J = 7Hz) ;  1,50 (6H, m) ;
 3,35 (4H, m) ; C-CH₂-CO₂ 4,04 (2H, q, ³J = 7Hz).

Sur le benzyl méthyl amino-1 propyne-2

L'addition de 0,0251 mole (4g) de cette amine propargylique dans 16 cm³ de benzène sur 0,0376 mole (4,09 g) de CFE dans 22 cm³ de benzène. Après cinq heures de reflux, puis vingt quatre heures à température ambiante, il en résulte après distillation deux produits :

- Le chlorure de benzyle : Eb₁₅ = 70-71° ; Rdt = 82 %
- Le (propyne-2 yl) méthyl uréthane : Eb₁₄ = 81-82° ; Rdt = 75 %

IR : $\nu_{\text{C-Cl}}$ 695 cm⁻¹ ; $\nu_{\text{carbamate}}$ 1695 cm⁻¹.

RMN : chlorure de benzyle (dans CCl_4).

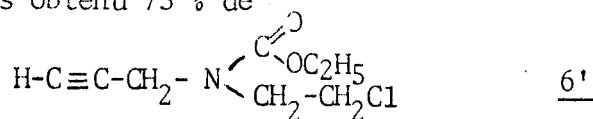
$\text{Ph-CH}_2\text{Cl}$ 4,49 (2H, s) ; $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C-Cl}$ 7,28 (5H, m).

RMN : (propyne-2 yl)méthyl uréthane (dans CCl_4).

$\text{CO}_2\text{-C-CH}_3$ 1,22 (3H, t, $^3\text{J}=7$ Hz) ; $\text{H-C}\equiv\text{C-}$ 2,2 (1H, t, $^4\text{J}=2,3$ Hz) ;
 $-\text{N}^{\text{CH}_3}$ 2,9 (3H, s) ; $\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$ 3,99 (2H, d, $^4\text{J}=2,3$ Hz) ; $\text{CO}_2\text{-CH}_2\text{-}$
 4,06 (2H, q, $^3\text{J}=7$ Hz).

Action sur l'aziridino-1 propyne-2

La réaction de 0,0197 mole (1,6 g) de cette amine dans 7 cm^3 de benzène sur 0,0296 mole (3,22 g) de CFE dans 16 cm^3 de benzène est effectuée à la température ambiante durant vingt quatre heures. Par distillation nous avons obtenu 73 % de



$\text{Eb}_{16} = 120\text{-}121^\circ$

IR : $\nu\text{C-Cl}$ 650 cm^{-1} L ; $\delta\text{carbamate}$ 1695 cm^{-1} F ; $\delta\text{C}\equiv\text{C}$ 2110 cm^{-1} fa ;
 $\nu\text{H-C}\equiv$ 3297 cm^{-1} F.

RMN dans CDCl_3

$\text{CO}_2\text{-C-CH}_3$ 1,28 (3H, t, $^3\text{J}=7$ Hz) ; $\text{H-C}\equiv$ 2,3 (1H, t, $^4\text{J}=2,5$ Hz) ;
 $\text{N}^{\text{(CH}_2)_2}\text{Cl}$ 3,68 (4H, s) ; $\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$ 4,18 (2H, d, $^4\text{J}=2,5$ Hz) ;
 $\text{CO}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 4,19 (2H, q, $^3\text{J}=7$ Hz).

Analyse %	calc. :	C	50,65	H	6,38	N	7,38	Cl	18,71
$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2\text{NCl}$	tr. :		50,60		6,54		7,34		18,54

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-

CHAPITRE III

PARTIE THEORIQUE

REDUCTION DES ACETYLENIQUES FONCTIONNALISES

A - OBTENTION DES SATURES

Par action du nickel de Raney on obtient les amino-1 alcanols-4.

La fixation des aminopropynes métallés suivi d'une réduction permet donc l'introduction du reste amino-3 propyle. Cette méthode évite la préparation et le stockage des γ amines chlorées (1 à 5).

Les amino-1 alcanols-4 ont été transformés en pyrrolidines α -substituées par Ch. DUMAS (17).

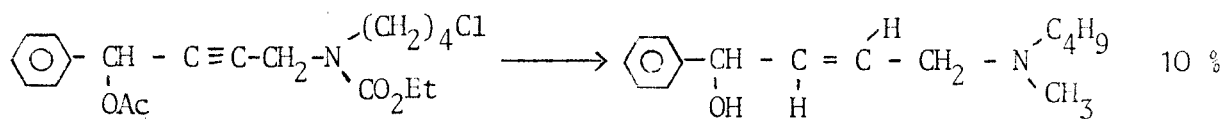
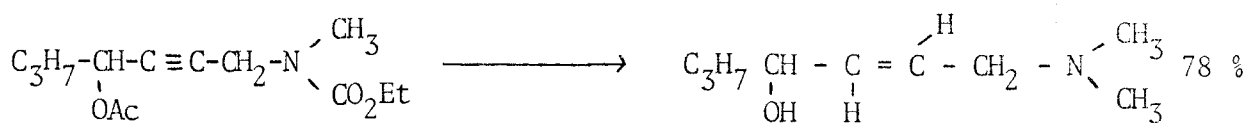
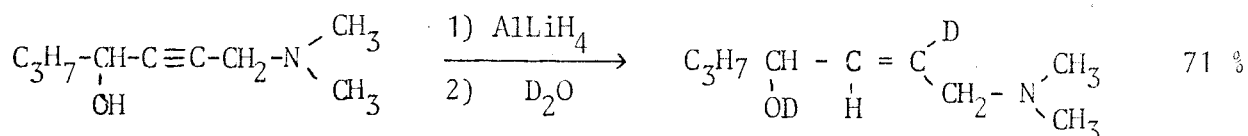
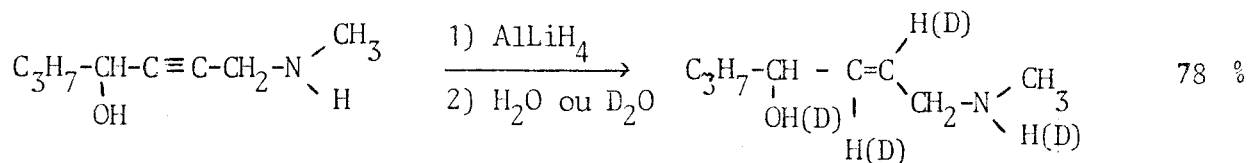
B - REDUCTION PARTIELLE

a) Par le palladium de Lindlar (18) on obtient avec de bons rendements l'éthylénique Z.

b) Par AlLiH_4

Les alcynes se réduisent difficilement en alcènes par AlLiH_4 (19) On doit chauffer au reflux du diglyme pour réduire l'hexyne-3 en hexène-3 trans. Cependant, la présence d'un groupe hydroxyle propargylique (ou d'un groupe pouvant se transformer en hydroxyle) rend la transformation plus facile. On obtient généralement des alcénols trans et dans certaines conditions des allènes (20).

Nous avons soumis à l'action de l'aluminohydruure de lithium des aminoalcools acétyléniques à fonction amine secondaire et tertiaire ainsi que des dérivés acétates ou carbamates.



Nous constatons que la stéréochimie de la réaction n'est pas modifiée lorsque les fonctions amines et alcools sont masquées en carbamate et en ester.

Il est bien connu que ces fonctions sont facilement réduites dans les conditions opératoires retenues ici : reflux de l'éther ou du tétrahydrofuranne. Dans ces conditions nous pouvons porter notre attention uniquement sur la réduction des aminoalcools acétyléniques.

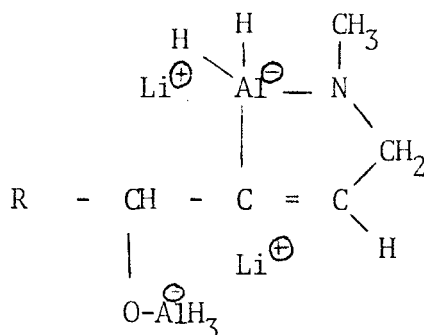
Le composé à fonction amine tertiaire est transformé après réduction et hydrolyse à l'eau lourde en un seul isotopomère, le deutéron est porté par le carbone insaturé le plus proche de l'atome d'azote ; la réaction d'addition est régiospécifique.

Le composé à fonction amine secondaire conduit dans les mêmes conditions à un mélange d'isotopomères ; les deutérons se répartissent sur les deux carbones éthyléniques : la réaction d'addition de l'aluminohydruure de lithium sur la triple liaison des hydroxy-4 alcyne-2 ylamines secondaires n'est plus régiosélective.

Un intermédiaire tel que [A] a déjà été postulé (20). Il a été montré en effet que les alcoxyhydrures d'aluminium additionnaient les triples liaisons carbone-carbone par un processus concerté ou non, conduisant à un intermédiaire vinylaluminium. Il s'effectue une trans addition car l'addition intramoléculaire en cis est géométriquement très défavorisée (21).

La décomposition du vinylaluminium par l'eau lourde introduit bien le deutéron sur le carbone éthylénique le plus proche de l'azote. Il est également connu qu'une telle hydrolyse conserve la géométrie de l'ensemble.

La présence des deux isotopomères dans la réduction des composés à fonction amine secondaire nous fait envisager une possibilité concurrente passant par l'intermédiaire :



La régiosélectivité ainsi que la stéréospécificité est également constatée dans la réaction des magnésiens avec les alcools ou amines tertiaires propargyliques (22).

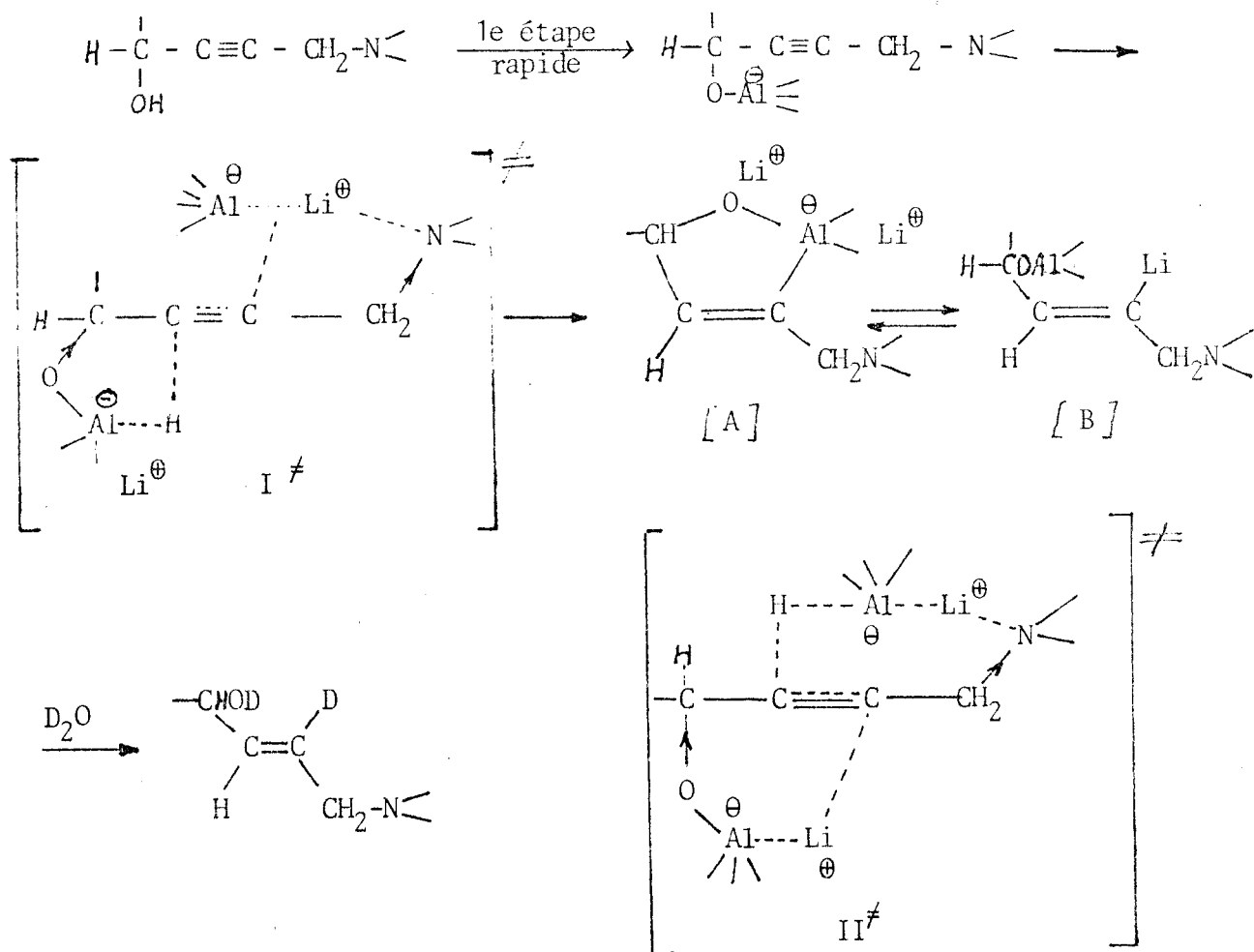
Ces auteurs constatent en plus un accroissement de la réactivité dans le cas des amino-1 alcyne-2 ols-4.

DISCUSSION

A) CAS DES HYDROXY-4 ALCYNE-2 YLAMINES TERTIAIRES :

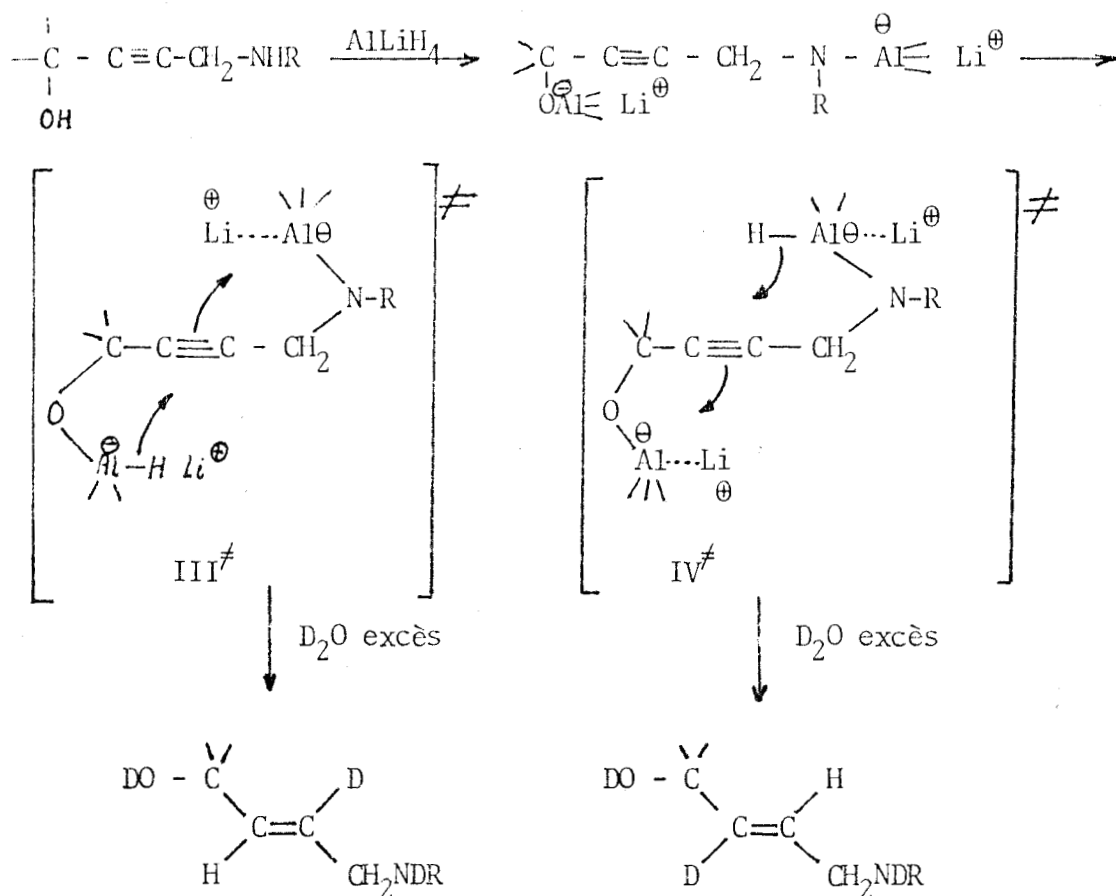
La relative facilité d'addition de l'aluminohydrure de lithium sur la triple liaison est attribuable à l'effet cumulatif des pouvoirs activants des deux fonctions basiques. Cette activation peut s'expliquer par l'assistance électrophile du métal complexé sur la fonction amine tertiaire qui favorise l'attaque intramoléculaire de l'hydrure lié avec l'aluminium de l'alcoolate. Les effets électroniques de la fonction

" Complexe amine - lithium ", assimilable à un ion ammonium (attracteur) et de la fonction alcoolate (donneur) polarisent dans le même sens la triple liaison. Si un état de transition de type II[≠] (assistance électrophile du métal de la fonction alcoolate) ne peut être formellement écarté, il faut cependant remarquer que de part sa géométrie, il possédera une énergie d'activation supérieure au complexe activé I[≠].



B) CAS DES HYDROXY-4 ALCYNE-2 YLAMINES SECONDAIRES :

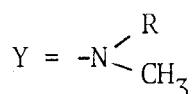
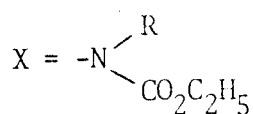
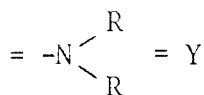
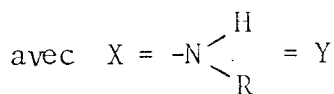
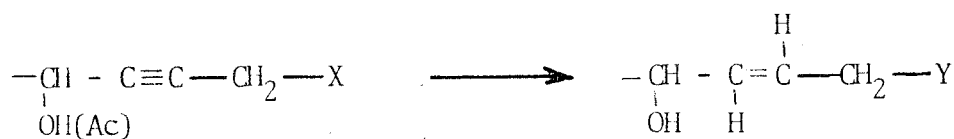
La première étape, rapide, est le passage à l'alcoolate-amidure acétylénique 1-4. L'addition de l'hydrure double d'aluminium et de lithium sur la triple liaison est expliquée par le rôle activant des fonctions alcool et amine : assistance électrophile du métal de l'amidure (III[≠]) ou de l'alcoolate (IV[≠]). La RMN ¹³C en découplage total du mélange d'isotopomères obtenus après hydrolyse à l'oxyde de deutérium, montre que les carbonés insaturés protonés absorbent sensiblement avec la même intensité ;



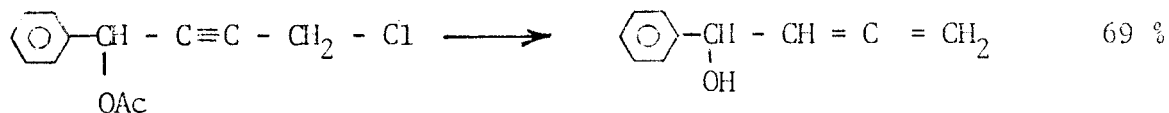
cette donnée implique que les deux états de transition rendant compte des deux modes d'addition sur la triple liaison, mettent en jeu des énergies d'activation voisines.

Les configurations obtenues pour les doubles liaisons des produits éthyléniques, dont la plupart ont été testés par IR $\left[\nu_{\text{C-H}} \right]$ (vibration de déformation des alcènes disubstitués trans) $\neq 970 \text{ cm}^{-1}$, RMN ^1H et ^{13}C et comparaison avec les dérivés cis obtenus par réduction catalytique des alcynes, sont toutes compatibles avec un mécanisme d'ANTI-addition de l'aluminohydrure de lithium sur la triple liaison (en supposant que l'hydrolyse de l'organoaluminique vinylique formé ne modifie pas la configuration de la double liaison).

La réduction par AlLiH_4 d'alcools (ou dérivés) propargyliques γ fonctionnalisés, conduit aux éthyléniques trans correspondants.



Nous avons également réduit l'acétate de chlorhydrine et obtenu un alcool allénique

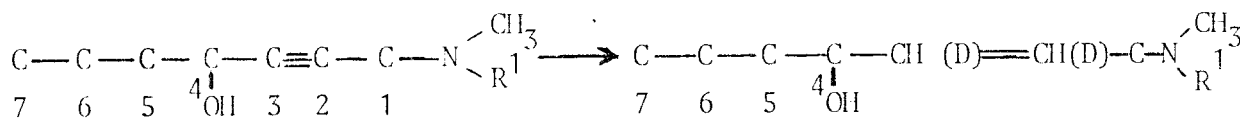


Il s'agit d'un cas particulier d'une réaction plus générale.

On obtient des allénols (20, 23) par réduction à l'aluminohydrure des composés de type $\begin{array}{c} \text{---CH---C}\equiv\text{C---CH}_2\text{X} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$

avec $X = \text{RO-}, \text{Cl}, \begin{array}{c} + \\ \text{---N} \\ \diagdown \end{array}$

C) Etude par RMN ^{13}C des mono ou dialkylamino-1 hydroxy-4 heptynes-2 et de leurs produits de réduction.



Fonction	CH ₃	R ¹ =CH ₃ ou H	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇
C≡C	35,97	—	41,48	82,24	87,32	62,49	41,07	19,85	14,98
C≡C	44,82	44,82	48,84	78,70	89,49	62,13	41,62	19,73	15,10
$\begin{matrix} \text{H} & & \text{H} \\ & \backslash & / \\ & \text{C}=\text{C} \end{matrix}$	45,98	45,98	57,20	127,28	139,02	67,84	40,97	19,68	15,35
$\begin{matrix} \text{H} \\ \\ \text{C}=\text{C} \\ \\ \text{H} \end{matrix}$	36,50	—	53,43	128,95	136,82	72,84	40,39	19,69	14,86
$\begin{matrix} \text{H} \\ \\ \text{C}=\text{C} \\ \\ \text{H} \end{matrix}$	45,91	45,91	62,48	127,11	139,29	72,04	40,88	19,82	15,28
$\begin{matrix} \text{H} \\ \\ \text{C}=\text{C} \\ \\ \text{D} \end{matrix}$	45,92	45,92	62,39	{ 125,81 126,81 127,80	{ 139,12 136,12	71,99	40,81	19,83	15,26
$\begin{matrix} \text{H}(\text{D}) \\ \\ \text{C}=\text{C} \\ \\ \text{H}(\text{D}) \end{matrix}$ (*)	35,55	—	52,93	{ 128,55 127,39 126,23 127,62	{ 136,12 134,71	71,39	39,57	18,75	14,06

Les spectres sont enregistrés sur R₃₂ de Perkin Elmer ou (*) sur CFT 20 de Varian.



L'attribution sans ambiguïté des différents signaux est basée :

- 1) Sur les déblindages provoqués par la présence dans ces molécules des groupes OH et -N
- 2) Sur les spectres "off resonance" où les découplages résiduels permettent l'identification des C primaires, secondaires ou tertiaires.

A l'examen de ce tableau on constate que l'introduction d'un deuxième méthyle sur l'azote:

- déblindé C_1 et plus faiblement C_3
- blindé C_2 et un peu C_4

l'effet étant plus accentué en série éthylénique.

Un deutéron sur un carbone vinylique perturbe peu les déplacements chimiques des carbones.

Le carbone deutéré est ici blindé d'environ 0,3 ppm tandis que les carbones voisins sont blindés de 0,1 ppm. Ceci est en accord avec la littérature (24).

L'irradiation large bande des protons permet de repérer les triplets des carbones deutériés $J_{CD} \sim 23\text{Hz}$.

D)- Chromatographie en phase vapeur des produits de la série k sur une colonne carbowax 20 M (15 %) dopée à la potasse (5 %) chromatographe GIRDEL série 3000 ; débit H_2 : 20cc/mn ; longueur colonne : 1,5 m ; t° colonne : 170° .

Temps en mn	(1,48)	1,66	1,84	2,22	3,43
Composés série k	(8a)	saturé	<u>10</u>	<u>8</u>	<u>2</u>

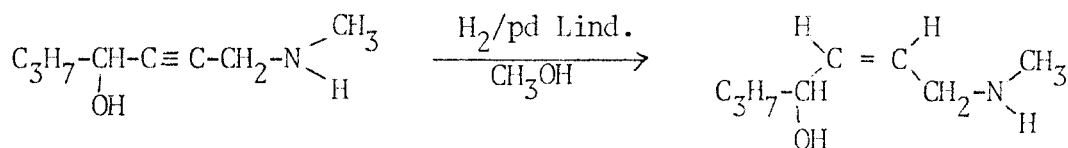
Série a t° colonne 160°

Temps en mn	1,63	2,11	3,24
Composés série a	<u>10</u>	<u>8</u>	<u>2</u>

PARTIE EXPERIMENTALE

A - REDUCTION PAR LE PALLADIUM DE LINDLAR

La réduction est réalisée dans le méthanol à la température ambiante dans une fiole soumise à une agitation mécanique permanente ce qui permet l'obtention du dérivé (cis) éthylénique.

1 - Réduction du méthylamino-1 heptyne-2 ol-4 ($C_8H_{15}NO$)

La réduction a lieu à partir de 0,0347 mole soit (4,9 g) de l'aminoalcool acétylénique ($C_8H_{15}NO$) et 0,98 g de palladium de Lindlar, en présence de méthanol. Le rendement est de 89 % de méthylamino-1 heptène-2 ol-4 ($C_8H_{17}NO$) 10k sous forme cis.

$$Eb_{0,5} = 75-76^\circ ; n_D^{23} = 1,4700$$

$$N \% \text{ Calc.} : 9,582 ; \text{tr.} : 9,779.$$

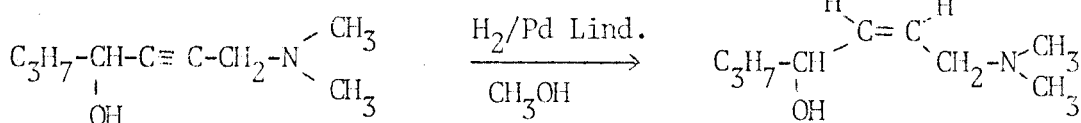
$$IR : \nu_{CH} 3010 ; \nu_{C=C} 1645 \text{ cm}^{-1} \text{ f et } \nu_{NH} ; \int_{CH} \text{ cis } 750 \text{ f.}$$

RMN : dans $CDCl_3$.

$$CH_3-C_2-C- 0,95 (3H, \text{ aspect t, } ^3J \sim 5,4 \text{ Hz}) ; C-(CH_2)_2-C- 1,41 (4H, m) ;$$

$$N-CH_3 2,42 (3H, s) ; =C-CH_2-N 3,22 (2H, t, \text{ dissymétrique}) ; -C- + N \begin{array}{l} \diagup CH_3 \\ \diagdown H \end{array}$$

$$3,32 (2H, s) ; -CH-C= 4,37 (1H, m) ; \overset{H}{C} = \overset{H}{C} 5,61 (2H, m).$$

2 - Réduction du diméthylamino-1 heptyne-2 ol-4 ($C_9H_{17}NO$)

A partir de 0,0129 mole soit (2g) d'aminoalcool acétylénique et 0,4 g de palladium de Lindlar, dans 10 cm³ de méthanol. Le diméthylamino-1 heptène-2 ol-4 (C₉H₁₉NO) 10a est obtenu par distillation. Rendement = 1,86 g, soit 92 %.

$$Eb_{O,4} = 58^{\circ}$$

$$N \% \text{ tr.} : 8,82 ; \text{calc.} \% : 8,90$$

$$IR : \nu_{CH} 3020 ; \nu_{C=C} 1650 \text{ tf} ; \delta_{CH} \text{ cis } 750 \text{ f}$$

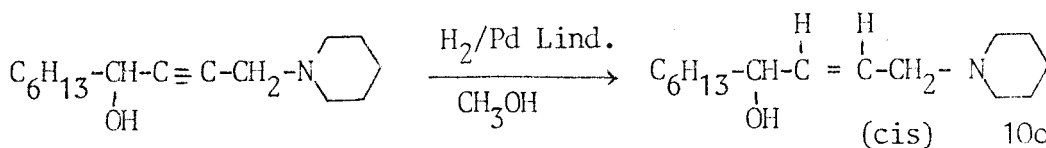
RMN : dans CCl₄

$$CH_3-C_2-C- 0,95 (3H, t, {}^3J_{\nu} 5,4 \text{ Hz}) ; C-(CH_2)_2-C- 1,36 (4H, m) ;$$

$$N \begin{matrix} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{matrix} 2,18 (6H, s) ; =C-CH_2-N 2,89 (2H, t \text{ dissymétrique}) ; -CH-$$

$$4,27 (1H, m) ; \underset{OH}{C} 4,93 (1H, s) ; C = \overset{H}{C} = \overset{H}{C} 5,51 (2H, m).$$

3 - Réduction du pipéridino-1 décène-2 ol-4 (C₁₅H₂₇NO)



On réalise un mélange de 0,0168 mole soit (4g) d'aminoalcool acétylénique et 0,5 g de palladium de Lindlar dans 16 cm³ de méthanol. Cette réduction donne le pipéridino-1 décène-2 ol-4, avec un rendement = 99 %.

$$Eb_{O,12} = 105-106^{\circ}$$

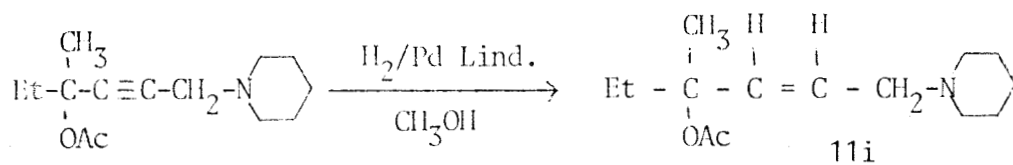
$$N \% \text{ tr.} : 5,78 ; \text{calc.} : 5,85$$

RMN : dans CDCl₃.

$$CH_3-C_5-C- 0,9 (3H, t, {}^3J_{\nu} 5 \text{ Hz}) ; -(CH_2)_5- + N \begin{matrix} \diagup CH_2 \\ \diagdown CH_2 \end{matrix} 1,05 \text{ à}$$

$$1,87 (16H, m) ; N \begin{matrix} \diagup CH_2 \\ \diagdown CH_2 \end{matrix} 2,45 (4H, m) ; -\underset{OH}{C}- 2,27 (1H, s) ;$$

$$=C-CH_2-N 2,97 (2H, m) ; -CH- 4,33 (1H, m) ; \overset{H}{C} = \overset{H}{C} 5,72 (2H, m).$$

4 - Réduction du pipéridino-1 méthyl-4 acétoxy-4 hexyne-2 (C₁₄H₂₃NO₂)

Dans une fiole on introduit 0,0109 mole (2,6 g) d'ainoester acétylénique et 0,5 g de palladium de Lindlar dans 13 cm³ de méthanol, on suit l'évolution de la réaction au moyen du volume d'hydrogène consommé et par CPV. (C₁₄H₂₅NO₂) 11i. Rendement = 55 %.

$$\text{Eb}_{0,35} = 90^\circ.$$

$$\text{N \% tr.} : 5,96 ; \text{calc.} : 5,85 .$$

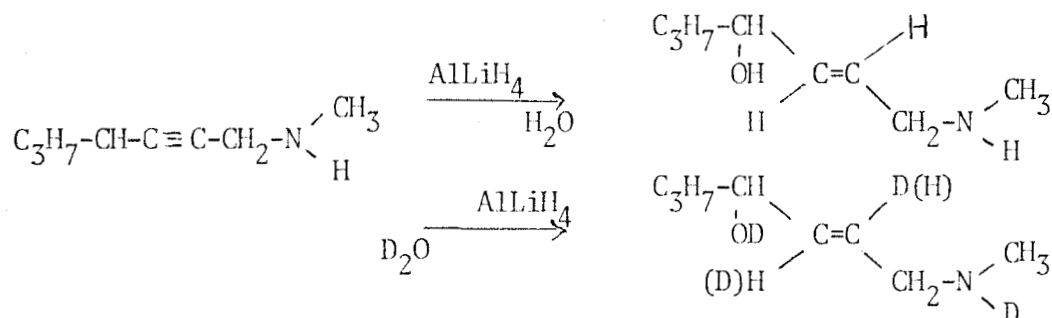
$$\text{IR} : \nu_{\text{CO}} \quad 1740 \text{ cm}^{-1} \text{ F.}$$

RMN : CDCl₃

CH₃C: 1, (t, ³J=6,5) ; CH₃: 1,7 (s) ; CH₃COO: 2 (s) ; CH₂N: 2,5 ;
CH₂-C=: 3 (m) ; CH=CH: 5,5 (m).

B - REDUCTION PAR L'HYDRURE DE LITHIUM ALUMINIUM

La réduction a lieu dans un réacteur muni d'un agitateur mécanique, d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome. On ajoute goutte à goutte 1 mole d'ainoalcool acétylénique dans 1150 cm³ de tétrahydrofurane à l'aide de l'ampoule sur 1,25 mole de AlLiH₄ dans 1164 cm³ de tétrahydrofurane on refroidit si nécessaire, après addition on abandonne la réaction 9 heures à reflux du tétrahydrofurane. Lorsque la réaction est totale on procède à l'hydrolyse [5 moles (H₂O ou D₂O)], suivit d'une filtration, on obtient par distillation le dérivé éthylénique trans.

1) Réduction des aminoalcools acétyléniques secondaires ou tertiairesa) Méthylamino-1 heptyne-2 ol-4 (C₈H₁₅NO) 8k

On a réalisé cette réduction par addition de 0,0071 mole (1g) d'aminoalcool acétylénique dans 10 cm³ de tétrahydrofurane, sur 0,40 g de AlLiH₄ dans 8 cm³ de tétrahydrofurane puis on hydrolyse selon deux manières :

- Par H₂O ; (0,8 H₂O + 2 cm³ THF) on obtient après distillation le méthylamino-1 heptène-2 ol-4 trans (C₈H₁₇NO) 8k avec un rendement de 70 %.

Eb_{0,15} = 70° ; n_D²³ = 1,4699.

IR : ν_{CH} 3030 tf ; ν_{C=C} et ν_{NH} 1640 tf ; ∫_{=CH trans} 975 F

RMN : dans CDCl₃

CH₃-C₂-C- 0,95 (3H, aspect t, ³J ~ 4,2 Hz) ; -(CH₂)₂- 1,45 (4H, m) ;
 -N^{CH₃} 2,39 (3H, s) ; =C-CH₂-N 3,16 (2H, m) ; -C- + N^H 3,38
 (2H, s) ; -CH- 4,04 (1H, m) ; C=C 5,63 (2H, m). ^{OH}

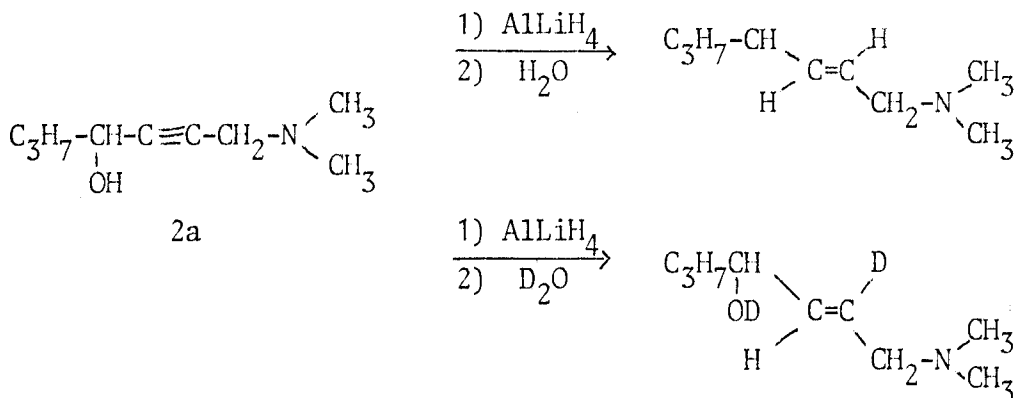
- Par D₂O ; (0,8 cm³ D₂O + 2cm³ THF) le rendement a été 78 % de méthylamino-1 heptène-2 ol-4 deutérié, (C₈H₁₄D₃NO) sous forme trans. Il s'agit en fait d'un mélange d'isotopomères d-2 et d-3, N- et O-deutériés.

IR : $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1650 tf ; $\nu_{\text{C}=\text{H trans}}$ 965 tf ; $\nu_{\text{CD trans}}$ 715 tf.

RMN : dans CDCl_3 .

$\text{CH}_3\text{-C}_2\text{-C-}$ 0,95 (3H, aspect t, $^3J \sim 4,3$ Hz) ; $-(\text{CH}_2)_2$ 1,45 (4H, m) ;
 $-\text{N}^{\text{CH}_3}$ 2,39 (3H, s) ; $=\text{C-CH}_2\text{-N}$ 3,18 (2H, t, $J \sim 3\text{Hz}$) ; $-\text{CH-}$
 4,05 (1H, m) ; $\underset{\text{D}}{\text{C}=\overset{\text{H}}{\text{C}}}$ 5,67 (1H, m).

b) *Diméthylamino-1 heptyne-2 ol-4* ($\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}$)



La réduction est faite par addition de 0,0129 mole soit (2g) d'aminoalcool acétylénique dans 20 cm³ de tétrahydrofurane sur 0,0161 mole soit (0,61 g) dans 15 cm³ de tétrahydrofurane.

- Hydrolyse par l'eau ordinaire (1,5 cm³ H₂O + 2 cm³ THF), le rendement après distillation est 70 % du dérivé éthylénique trans correspondant ($\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}$).

$\text{Eb}_{0,4} = 70^\circ$.

IR : $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1660 tf ; $\nu_{\text{CH trans}}$ 980 F.

RMN : dans CCl_4

$\text{CH}_3\text{-C}_2\text{-C-}$ 0,95 (3H, t, $^3J \sim 6\text{Hz}$) ; $-(\text{CH}_2)_2$ - 1,4 (4H, m) ; $-\text{N}\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$
 2,17 (6H, s) ; $=\text{C-CH}_2$ 2,85 (2H, m) ; $-\text{CH-}$ 3,97 (1H, m) ;
 $-\text{C-}$ 4,4 (1H, s) ; $\underset{\text{H}}{\text{C}=\overset{\text{H}}{\text{C}}}$ 5,58 (2H, m).

- Hydrolyse par un excès d'eau lourde ($1,5 \text{ cm}^3 \text{ D}_2\text{O} + 2 \text{ cm}^3 \text{ THF}$).

Cette réduction donne par distillation le diméthylamino-1 deutério-2 heptène-2 ol-4 trans O deutérié ($\text{C}_9\text{H}_{17}\text{D}_2\text{NO}$). Rendement = 71 %.

$\text{Eb}_{0,3} = 69-70^\circ$.

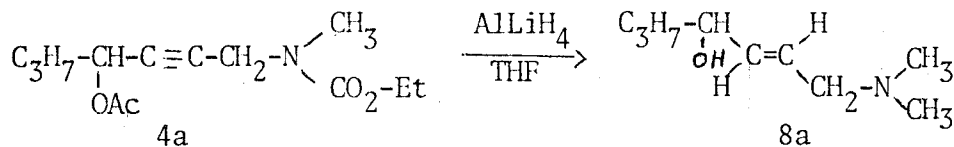
N % tr. : 8,55 ; calc. : 8,79 .

IR : $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1650 tf ; $\int_{=\text{CH}}$ trans 980 tf ; \int_{CD} trans 710 tf.

RMN: dans CCl_4

$\text{CH}_3\text{-C}_2\text{-C-}$ 0,94 (3H, t, $^3\text{J} \sim 5,2 \text{ Hz}$) ; $\text{-(CH}_2\text{)}_2$ 1,39 (4H, m) ; $\text{N(CH}_3\text{)}_2$ 2,16 (4H, s) ; $=\text{C-CH}_2\text{-N}$ 2,84 (2H, s) ; -CH- 3,97 (1H, m) ; $\text{C}=\text{C}^{\text{H}}$ 5,55 (1H, m).

2) Réduction du N-méthyl-N-(acétoxy-4 heptyne-2) carbamate d'éthyle ($\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_4$)



Dans un réacteur on introduit 0,0263 mole (1g) de AlLiH_4 dans 20 cm^3 de tétrahydrofurane et on y verse goutte à goutte 0,0078 mole (2g) de carbamate ester dans 20 cm^3 de tétrahydrofurane. On laisse à reflux pendant 12 heures; à la suite d'une filtration précédée d'une hydrolyse ($2 \text{ cm}^3 \text{ H}_2\text{O} + 4 \text{ cm}^3 \text{ THF}$) on a distillé 78 % de diméthylamino-1 heptyne-2 ol-4 trans ($\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}$).

$\text{Eb}_{0,35} = 73-74^\circ$.

N % calc. : 8,50 ; tr. : 8,51

Les spectres infrarouges et RMN sont identiques à ceux du produit obtenu par réduction de 2a.

Réduction par $AlLiH_4$ du phényl-1 acétoxy-1 chloro-4 butyne-2.


La réduction a été réalisée dans des conditions identiques aux précédentes. On additionne durant une heure 0,0061 mole (1,37 g) de chloro ester dans 5 cm³ d'éther sur 0,0147 mole (0,57 g) de $AlLiH_4$ dans 20 cm³ du même solvant. On porte 2 heures à reflux. La réduction donne après distillation 69 % de phényl-1 ol-1 butadiène-2,3 ($C_{10}H_{10}O$).

$Eb_{18} = 131-132^\circ$; $n_D^{23,5} = 1,5591$. Litt. $Eb_{3,5} = 97^\circ$ (*)

IR : vib. de valence : 1958 cm⁻¹.

RMN dans $CDCl_3$: -C-OH 2,23 (s) ; =C=CH₂ 4,9 ; -CH- + -CH=C= 5,13 à 5,56 (m) ; C_6H_5 7,36 (m).

Masse : 146 (7) M⁺ ; 145 (12) ; 129 (5) ; 128 (14) ; 127 (20) ; 107 (100) ; 89 (2) ; 69 (7) ; 51 (24).

La coupure α (perte de $\cdot OH$) fournit le pic 129. Des trois coupures β , la perte du radical allène conduit à l'ion fragment 107 (pic de base) stabilité par résonance -CHOH ; les autres coupures β libèrent les ions mésomères 69 $(CH_2=C=CH-CH=OH^+)$ et 145 $(Ph-\overset{OH}{C}-CH=C=CH_2)$. Les ion 69, 145 et 146 donnent respectivement par perte d'eau les fragments 51, 127 et 128.

-O-O-O-O-O-O-O-

(*) A.A. PETROV, KH. V. BAL'YAN, YU. I. KHERUZE et T.V. YAKOVLEVA, Zhur. Obshchër. Khim., 1959, 29, 2101 (C.A. 54 8677h).

CHAPITRE IV

PARTIE THEORIQUE

PREPARATION D' α -ALKYL Δ -3 DIHYDROFURANNE 12

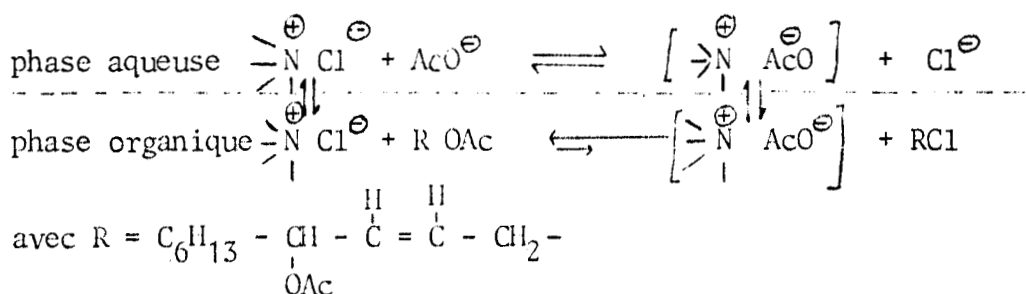
Lors de la réaction du CFE avec le pipéridino-1 hydroxy-4 décène-2 2c, nous n'avons pas décelé de chlorhydrine-1,4 insaturée. Par contre il a été isolé l'hexyl-2 Δ -3 dihydrofuranne 12c. Nous envisageons ici sa préparation sélective selon les méthodes suivantes :

- A) Passage au glycol par hydrolyse ou réduction par $AlLiH_4$ des diacétates, puis cyclisation.
- B) Hydrolyse acide ou basique du chloro-1 acétoxy-4 décène-2 11'c.

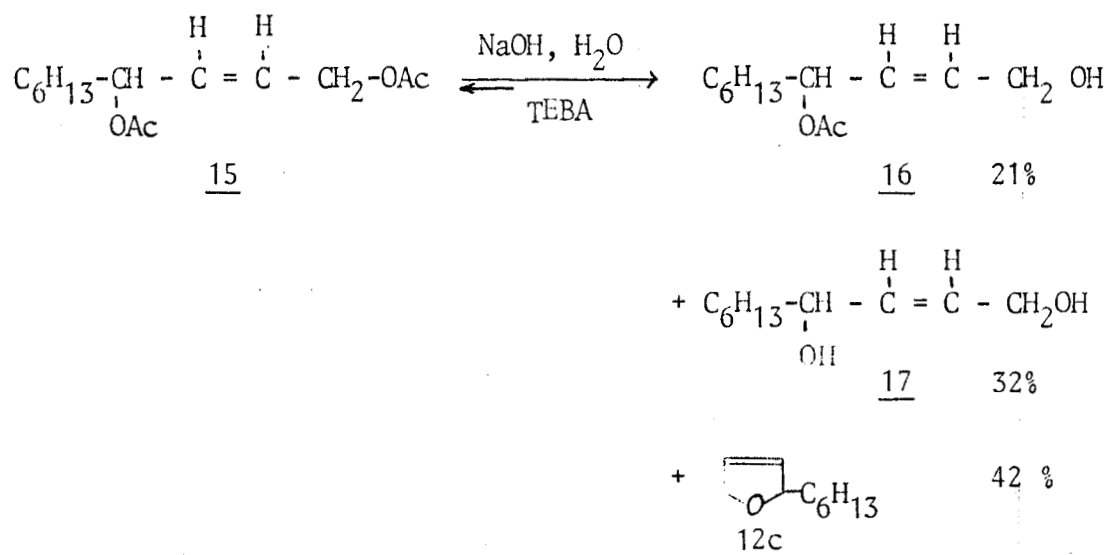
A - CYCLISATION AU DEPART DU DIACETOXY-1,4 DECENE-2.

1) HYDROLYSE BASIQUE.

Le diester a été synthétisé par réaction de 11'c avec l'acétate de sodium. On catalyse par le chlorure de triéthyl benzylammonium (TEBA) (25) et réalise ainsi entre les deux phases les échanges suivants :

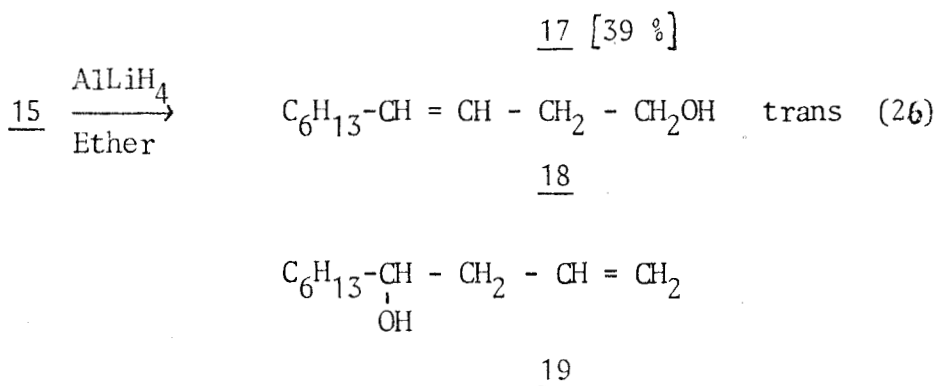


L'hydrolyse basique du diester fournit les produits suivants :



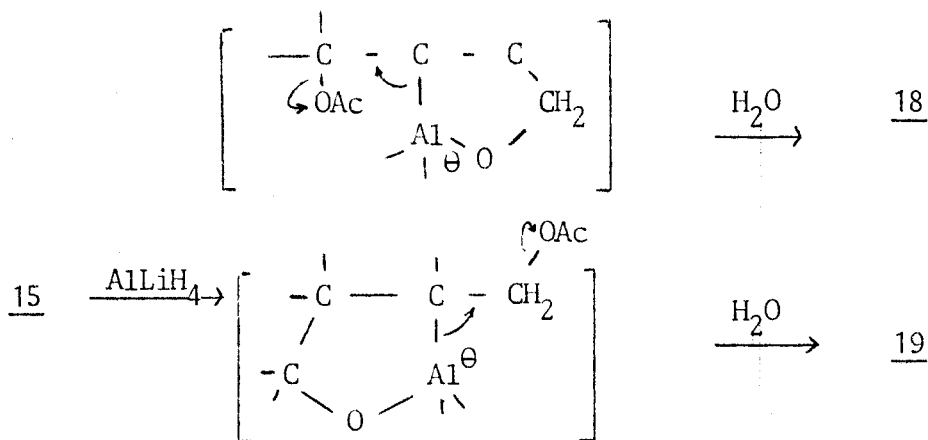
2) REDUCTION PAR AlLiH_4 .

La réduction du diacétate fournit aussi un mélange :

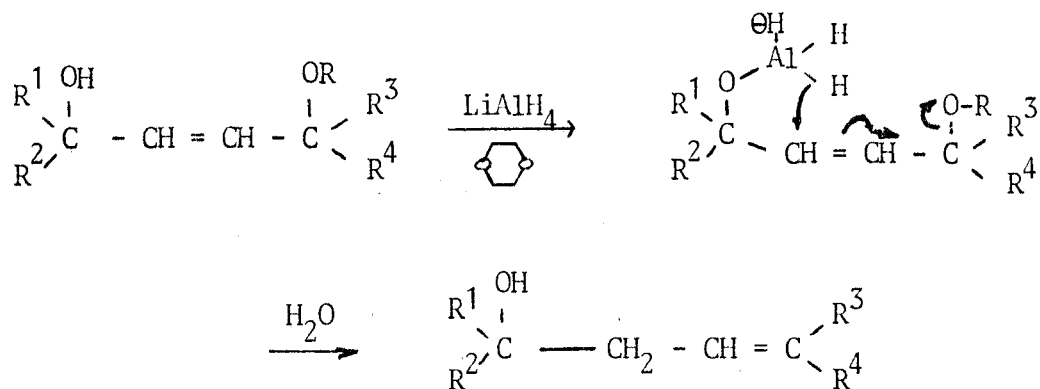


[Rdt en 18 + 19 : 16 % avec 18/19 ~ 45/55]

La fraction de tête de distillation contient vraisemblablement les alcools β -éthyléniques 18 et 19. Le glycol attendu 17 est identifié par IR et RMN.



Il est connu que l'enchaînement éthylénique des alcools allyliques est plus sensible à l'attaque des ions hydrures lorsqu'il possède en α un groupe à caractère électro attracteur. C'est ainsi que les alcoxy-4 ène-2 ols-1 donnent par réaction d'élimination, un alcool β insaturé (26)

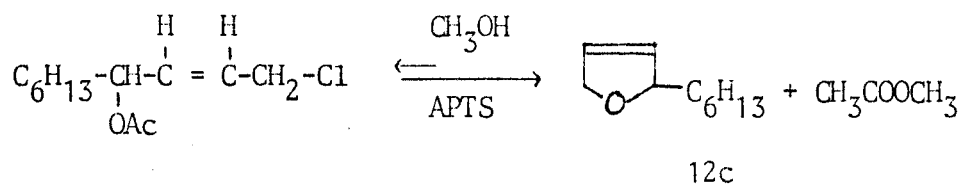


La formation des monoalcools insaturés isomères résulterait donc par ce mécanisme de l'hydrogénation non sélective de l'un ou l'autre des acétates.

L'accès au Δ -3 dihydrofuranne étant limité par l'une ou l'autre de ces réactions, nous avons envisagé plutôt sa préparation par l'intermédiaire du dérivé chloré.

B - CYCLISATION AU DEPART DU CHLORO-1 ACETOXY-4 DECENE-2 CIS 11'c

1) EN MILIEU ACIDE



La transestérification est favorisée par la distillation azéotrope du mélange acétate de méthyle, méthanol.

Après neutralisation des acides au moyen de bicarbonate de potassium on isole 89% de 12c.

2) HYDROLYSE BASIQUE

La saponification par la potasse d'acétoxy-3 chloro-1 propane conduit à la formation d'oxétanne (27).

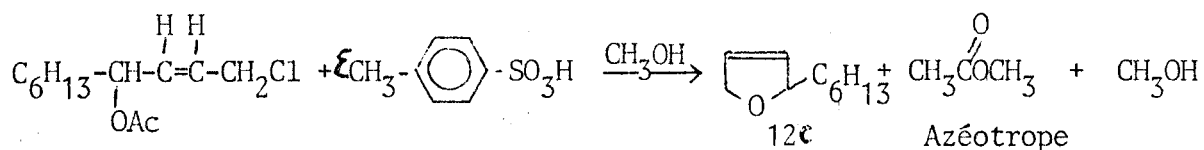
Nous avons préféré utiliser le TEBA en présence de soude (25).

Nous avons obtenu l'hexyl-2 Δ -3 dihydrofuranne 12c avec un rendement de 98 %. Nous n'avons pu déceler d'intermédiaires.

PARTIE EXPERIMENTALE

PREPARATION DE L'HEXYL-2 Δ-3 DIHYDROFURANNE

Ce produit a été formé par cyclisation du décène-2 cis 1,4 disubstitués comme suit :

1) Cyclisation du chloro-1 acétoxy-4 décène-2 (C₁₂H₂₁ClO₂) 5c

Le chloroester est cyclisé par élimination de l'azéotrope (méthanol/acétate de méthyle) vers 54°. En utilisant 0,0064 mole (1,5 g) de chloroester avec 0,016 g d'acide paratoluène sulfonique dans 1,4 g de méthanol; on suit l'évolution de la réaction par CPV. On neutralise par le bicarbonate de potassium (0,015 g) dissous dans 0,5 cm³ d'eau. Après extraction à l'éther, la distillation donne un rendement de 89 % d'hexyl-2 Δ-3 dihydrofuranne (C₁₀H₁₈O) 12c (*)

$$\text{Eb}_{20} = 90-91^\circ$$

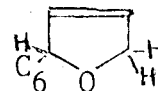
$$n_D^{23} = 1,4467.$$

$$\text{IR} : \nu_{\text{C}=\text{C}} 1690 \text{ F}, \nu_{=\text{CH}} 680 \text{ f.}$$

RMN : dans CCl₄

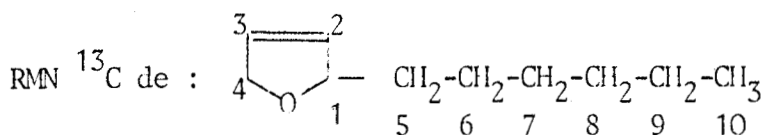
$$\text{CH}_3-\text{C}_5 \quad 0,9 \text{ (3H, t, } ^3\text{J} = 5,1 \text{ Hz)} ; -(\text{CH}_2)_5- \quad 1,37 \text{ (10H, m)} ;$$

$$4,4 \text{ à } 4,88 \text{ (3H, m)} ; \text{C}_6 \quad 5,76 \text{ (2H, m).}$$



(*) SHONO TATSUYA, Japan, 72 27, 511 (C.A. 77 139 803 x).

Analyse %	calc. :	C	77,86	H	11,76	O	10,37
(C ₁₀ H ₁₈ O)	tr. :		75,00		11,30		11,48



atomes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	86,73	131,19	127,48	75,54	37,21	26,33	30,56	32,96	23,74	15,09

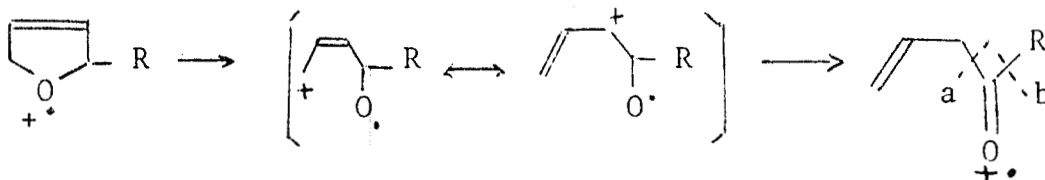
Nous avons constaté un bon accord entre les valeurs expérimentales et les valeurs calculées selon les méthodes de LINDEMAN et ADAMS (28) pour les carbones de la partie aliphatiques et de DERMAN et coll. pour les carbones éthyléniques (29).

Masse : 154 (0,3) M⁺ ; 113 (1,7) ; 70 (6) ; 69 (100) ; 41 (97) ; 29 (57).

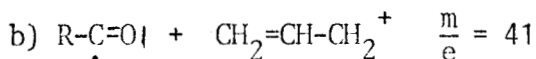
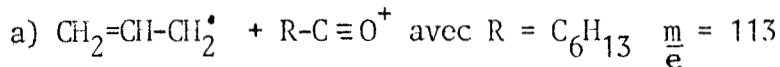
Le pic de base m/e = 69 représente un ion formé par la perte du radical C₆H₁₃ à partir de l'ion moléculaire.

La stabilité de l'ion fragment est justifiée par résonance.

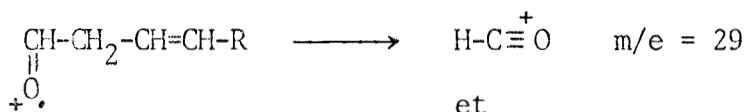
Le pic à $\frac{m}{e} = 41$ peut correspondre au cation allylique par les fragmentations suivantes :



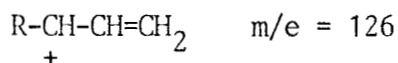
On aurait alors les fragments correspondants :

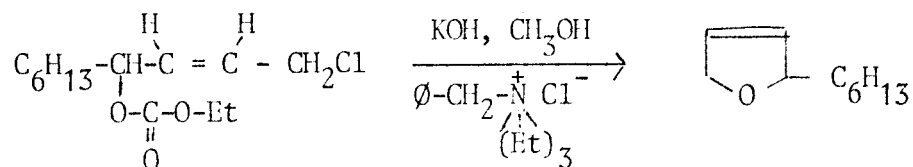


Par l'autre ouverture possible de l'ion moléculaire on aurait



et



2) Cyclisation du chloro-1 carbonate d'éthyl-4 décène-2 (C₁₃H₂₃ClO₃)

A partir de 0,0057 mole (1,5 g) de chlorocarbonate avec 1,25 g de potasse dans 3 cm³ d'eau, 1,5 cm³ de méthanol en présence de 0,07 g de chlorure de triéthyl benzylammonium. Après 20 heures d'agitation à température ambiante, on a recueilli 1'hexyl-2 Δ-3 dihydrofuranne, avec un rendement de 98 %.

3) Cyclisation par saponification du diacétoxy-1,4 décène-2 cis (C₁₄H₂₄O₄)

Le diester est obtenu par réaction de l'acétate de sodium (10g) et du chloro-1 acétoxy-4 décène-2 0,0165 mole (3,85 g) à reflux de l'eau pendant 24 heures et en présence de chlorure de triéthylbenzylammonium (0,16 g). Rdt:91%.

$$\text{Eb}_{0,25} = 97^\circ ; n_D^{23} = 1,4449. \text{ Litt. } \text{Eb}_{13} = 162^\circ ; n_D^{23} = 1,4422 (*)$$

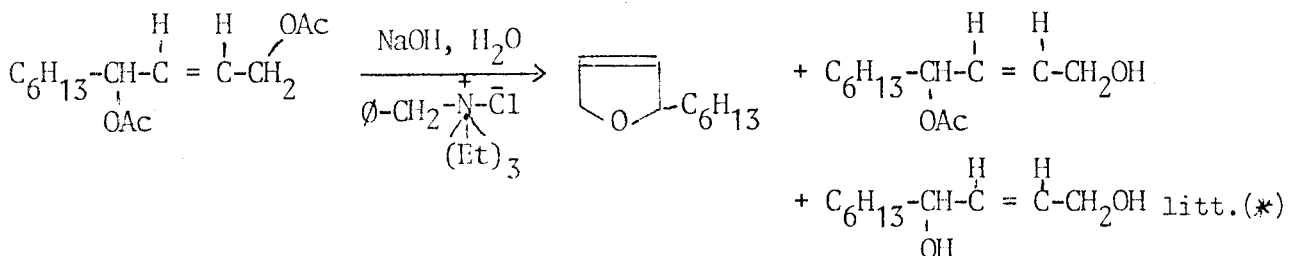
RMN : dans CCl₄.

$$\text{CH}_3 \text{ O},9 \text{ (3H, t, } ^3\text{J} = 5,3) ; -(\text{CH}_2)_5 \text{ 1,35 (10H, m)} ; \text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O} \text{ 1,98 et } 1,99 \text{ (6H, 2s)} ; =\text{CCH}_2-\text{O} \text{ 4,68 (2H, m)} ; \text{CH}=\text{CH} + \text{CHO} : \text{ 5,47 (m)}.$$

Analyse % calc. : C 65,60 H 9,44

tr. : 65,60 9,51

On effectue ensuite l'hydrolyse du diester :



(*) M. GOUGE, Ann. Chim., 1951, 6, 648.

Dans un ballon, on fait l'hydrolyse basique de 0,0020 mole (0,52 g) de diacétate dans 5 cm³ d'éther par 0,6 g d'hydroxyde de sodium dans 1,4 cm³ d'eau, en présence de 0,025 g de chlorure de triéthylbenzylammonium; on agite pendant 6 heures à 20°; on suit la réaction par CPV. Par distillation on obtient deux fractions :

Fraction n° 1 : Contient l'hexyl-2 Δ-3 dihydrofuranne. Rendement = 42 %.

Fraction n° 2 : Contient un mélange de deux composés, Eb_{0,7} = 110-115°.

- Acétoxy-4 décène-2 ol-1 cis (C₁₂H₂₂O₃) avec un rendement de 21 %.

RMN : dans CCl₄/17.

CH₃-C₅-C- 0,9 (3H, t, ³J_v 5 Hz) ; -(CH₂)₅ 1,35 (10H, m) ; CH₃-C(=O)-O 1,99 (3H, s) ; =C-CH₂-O 4,05 (2H, m) ; OH : 4,34 (s) ; CHO + CH=CH 5,50.

- Décène-2 diol-1,4 cis (C₁₀H₂₀O₂) avec un rendement de 32 %.

IR : δ_{CH} 3020 f ; ν_{C=C} 1640 tf ; δ_{CH cis} 720 f.

RMN: dans CCl₄ (produit obtenu par réduction du diester avec ALiH₄)

CH₃-C₅-C- 0,9 (3H, t, ³J_v 5 Hz) ; -(CH₂)₅ 1,35 (10H, m) ; =C-CH₂- 4,06 (2H, m) ; -CH- 4,22 (1H, m) ; 2 (OH) 4,41 (2H, s) ; $\begin{matrix} \text{H} & \text{H} \\ \text{C} = & \text{C} \end{matrix}$ 5,55 (2H, m).

Préparation de dichloro-1,4 décène-2 (cis) (C₁₀H₁₈Cl₂)

Au diol-1,4 décène-2 17 0,0025 mole (0,44 g) dans 4,6 cm³ de CCl₄, on ajoute 1,75 g de Ph₃P. On agite pendant 20 mn ; quand tout se dissout on porte 1h30 à reflux du solvant puis on ajoute 6 cm³ de pentane afin d'éliminer l'oxyde de triphénylphosphine par filtration. Rendement = 58 %.

Eb_{0,8} = 78-79°.

IR : ν_{C=C} 1660 cm⁻¹ ; δ_{C-Cl} 680 cm⁻¹

RMN dans C₆D₆ : CH₃-C₅-C- 0,89 (t, ³J_v 5 Hz) ; -(CH₂)₅ 1,21 (m) ; =C-CH₂-Cl 3,6 (m) ; -CH- 4,51 (m) ; CH=CH 5,43 (m).

-o-o-o-o-o-o-o-o-

CHAPITRE V

PARTIE THEORIQUE

PREPARATIONS DE Δ -3 PYRROLINES

Les Δ -3 pyrrolines sont généralement obtenues avec des rendements médiocres par les méthodes suivantes :



- 2) Réduction partielle des pyrroles (31)
- 3) Réarrangement des vinyl-2 aziridines (32)
- 4) Cyclisation des amines bis propargyliques au moyen de sodium dans l'ammoniac liquide (33).
- 5) Réduction par le Zn/CH₃COOH des dihydro-3,6 oxazines-1,2 (32a).

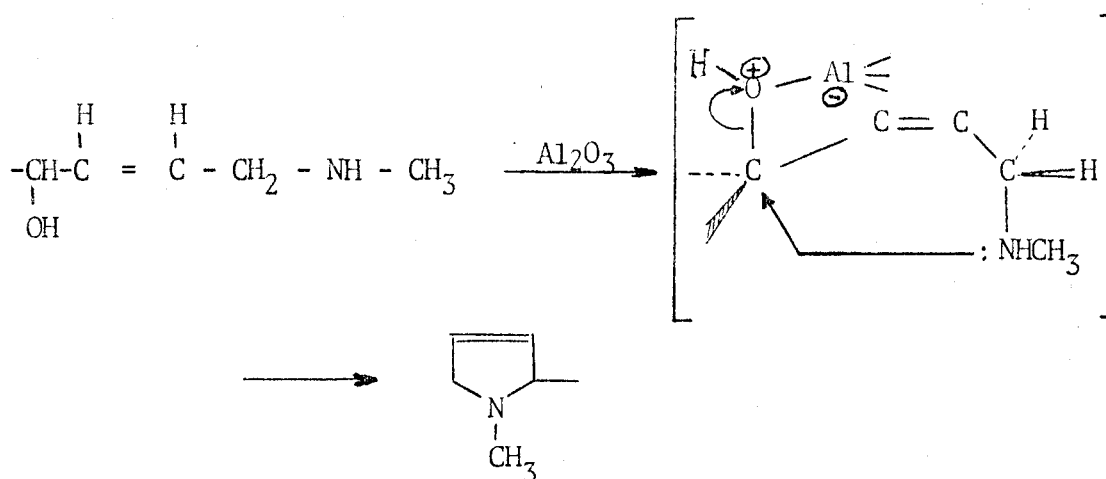
Les monoalkylamino-1 alcènes-2 ols-4 forme **2** 10 étaient susceptibles de se transformer en Δ -3 pyrrolines 13. Nous avons essayé trois méthodes différentes pour cycliser ces aminoalcools.

- 1) Deshydratation sur alumine.
- 2) Passage au chlorhydrate d'amine chloré par le chlorure de thionyle, la libération de cette amine chlorée devant former les Δ -3 pyrrolines.
- 3) Cyclisation à l'aide du triphényl phosphine-CCl₄.

Les rendements sont en général médiocres et on obtient un mélange renfermant la Δ -3 pyrroline souillée du pyrrole correspondant en quantité variable selon la méthode employée pour cycliser.

I - DESHYDRATATION EN PHASE LIQUIDE SUR ALUMINE (34) :

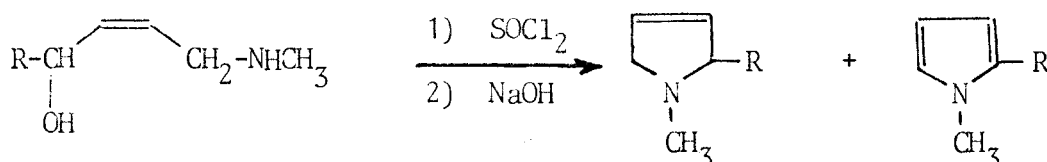
Nous obtenons un mélange de Δ -3 pyrroline et de pyrrole dans un rapport 78/22.



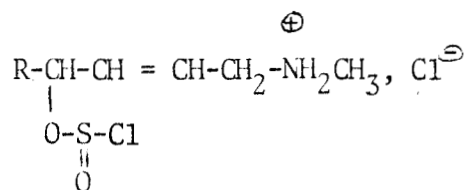
II - CYCLISATION EFFECTUEE PAR LES REACTIONS SUCCESSIVES DE SOCl₂ ET NaOH :

Les hétérocycles formés ayant des points d'ébullition peu élevés, le benzène a été choisi comme solvant pour pouvoir être éliminé facilement.

Nous obtenons environ 35 % d'un mélange de pyrroline et de pyrrole après que les chlorures d'amines éthyléniques chlorées aient été détruits par la soude



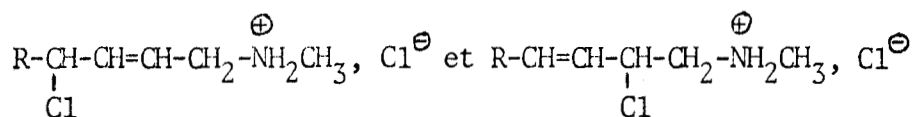
Comme dans le cas des aminoalcools saturés (35) la première étape est sans doute la formation d'un chlorosulfite



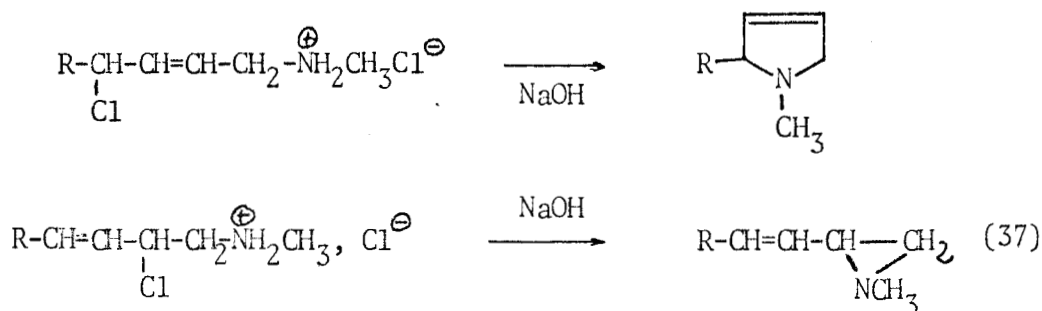
que nous nous sommes efforcés de fabriquer à froid $\theta < 15^\circ$.

Plusieurs voies sont alors envisagées pour expliquer la formation de la pyrroline et du pyrrole.

- 1) Soit SN_2 ou SN'_2 , soit SN_i ou SN'_i (36) conduisant à partir du racémique respectivement aux mêmes produits :



- 2) Par addition de soude on observerait :



La cyclisation des amines α (37) et γ (30) halogénées est bien connue.

Les conditions opératoires retenues ici sont alors compatibles avec la formation de ces différents composés.

- 3) Certaines vinylaziridines sont assez instables pour se transformer au sein du milieu réactionnel, soit en pyrroline-3, soit en imine éthylénique par coupure de la liaison C-N (32b).

Il est à noter que le réarrangement thermique des vinylaziridines conduit à la formation par coupure de la liaison du cycle à une pyrroline-2 (32c).

- 4) Les Δ -2 et Δ -3 pyrrolines se transforment en pyrrole (32c, 38).

L'étude bibliographique permet de choisir un chemin réactionnel préférentiel en réduisant fortement la probabilité d'un passage par les vinylaziridines.

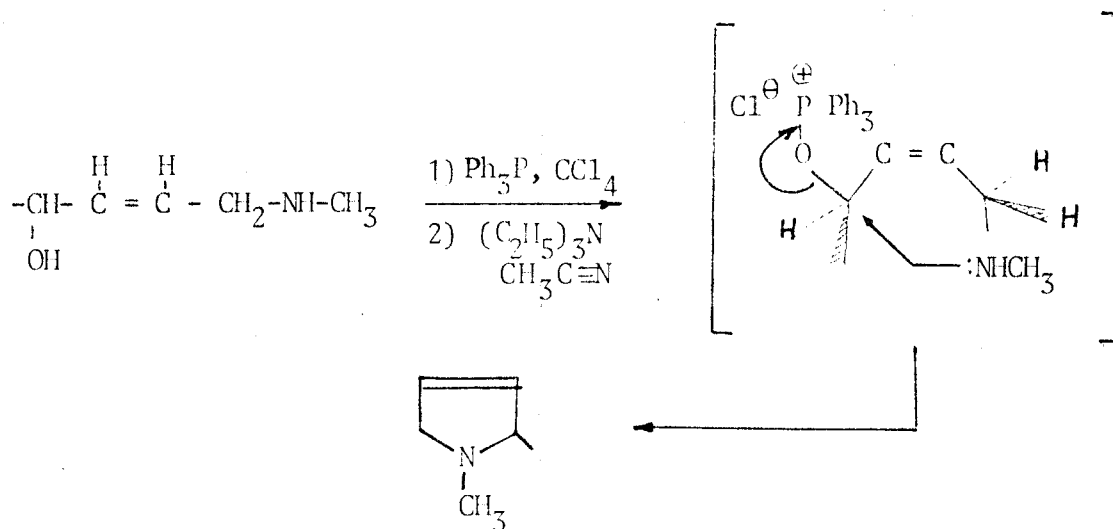
Des études (39) ont montré que la réaction du chlorure de thionyle sur les alcools allyliques en présence d'ions chlorures solubles (ammonium chlorure) se faisait exclusivement par un mécanisme d'attaque SN_2 de l'ion chlorure sur le chlorosulfite. La structure allylique est préservée sans transposition.

Le mécanisme SN_1 est d'ailleurs défavorisé par rapport au mécanisme SN_2 en milieu polaire (39a, 40).

Nous n'avons par ailleurs pu mettre en évidence la présence de vinylaziridine. Il faut remarquer que l'ouverture thermique des vinyl-2 aziridines (N-alkylées et C-monosubstituées) intervient vers 200° et qu'à aucun moment nous n'avons chauffé à plus de 120° .

III - CYCLISATION A L'AIDE DU TRIPHENYLPHOSPHINETETRACHLORURE DE CARBONE DANS L'ACETONITRILE (37d).

Le rendement de la transformation voisine les 20 %. Le rapport pyrroline-3 sur pyrrole est de 60/40 : il est évalué par RMN et vérifié par CPV analytique.



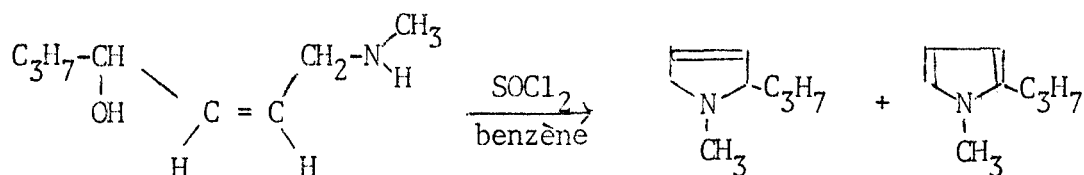
Les alcools allyliques pouvant être convertis en chlorures allyliques avec très peu de transposition (41a) nous n'envisageons pas ici la possibilité d'obtenir des aziridines vinyliques (32b, 37d, 41b).

-0-0-0-0-0-0-0-0-

PARTIE EXPERIMENTALE

PREPARATION DE METHYL-1 PROPYL-2 Δ-3 PYRROLINE

Par hétérocyclisation du méthylamino-1 heptyne-2 ol-4 (cis) (C₈H₁₇NO) nous avons obtenu un mélange de Δ-3 pyrroline et pyrrole correspondant.

1) Cyclisation par SOCl₂ :

a) Dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant, on ajoute à l'aminoalcool 0,0097 mole (1,4 g) dans 5 cm³ de benzène, le chlorure de thionyle 0,0109 mole (1,3 g) dans 6 cm³ de benzène et en maintenant la température inférieure à 15°.

La réaction est abandonnée 20 heures à température ambiante, puis portée à reflux une heure. On chasse 6 cm³ de benzène sous vide partiel pour éliminer l'excès de SOCl₂ et HCl, on rajoute 15 cm³ de benzène plus 2 cm³ d'éther, puis on additionne 2g de potasse en pastille plus 10 cm³ d'eau. On laisse 24 heures à léger reflux, et salifie par 5,5 cm³ d'HCl plus 5 cm³ d'eau en refroidissant. Le mélange de chlorhydrate, décomposé par 7g de KOH est extrait à l'éther. La distillation donne un mélange de deux produits Eb₂₃₀ = 80-85°.

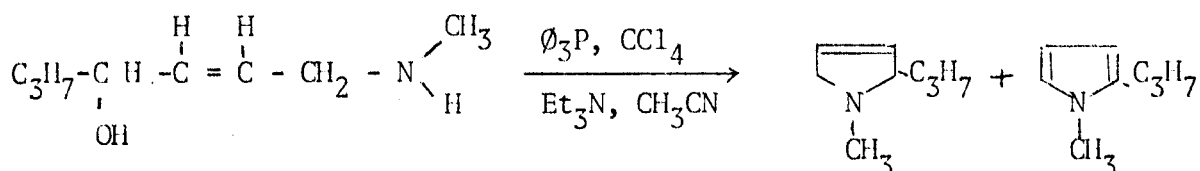
Méthyl-1 propyl-2 Δ-3 pyrroline C₈H₁₅N avec un rendement de 24 % et méthyl-1 propyl-2 pyrrole C₈H₁₃N avec un rendement de 12 %.

b) La manipulation est conduite dans les mêmes conditions qu'auparavant ; la seule différence c'est qu'on a maintenu à reflux pendant 3 heures (après addition de potasse) au lieu de 24 heures.

Rendement de méthyl-1 propyl-2 Δ-3 pyrroline 33 %

Rendement de méthyl-1 propyl-2 pyrrole 2 %.

2) Cyclisation par $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3/\text{CCl}_4$:



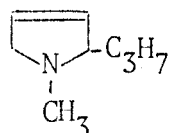
La cyclisation a été réalisée en ajoutant 1,6 g de triphénylphosphine par petite quantité sur 0,0050 mole (0,72 g) d'aminoalcool dans 1,1g de tétrachlorure de carbone, 0,51 g de triéthylamine et 5 cm³ d'acétonitrile.

Ce mélange est abandonné pendant 24 heures à la température ambiante avec une agitation, soumis à une filtration suivi d'une purification à l'aide de pentane. Par distillation on a obtenu un mélange (Eb₆₃ = 70°) de :

Méthyl-1 propyl-2 Δ-3 pyrroline avec un rendement de 9 %.

méthyl-1 propyl-2 pyrrole avec un rendement de 7 %.

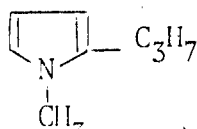
-N-méthyl propyl-2 Δ-3 pyrroline



RMN : dans CCl₄.

CH₃ 0,95 (3H, m) ; CH₂ 1,40 (4H, m) N-CH₃ 2,37 (3H, s) ; H-5 3,22 (2H, m) ; H₂ 3,75 (H, q) partie X d'un système ABX, $\begin{array}{c} \text{C}=\text{C} \\ | \quad | \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$ 5,63 (2H, aspect singulet W 1/2 = 2,6 Hz).

N-méthyl propyl-2 pyrrole

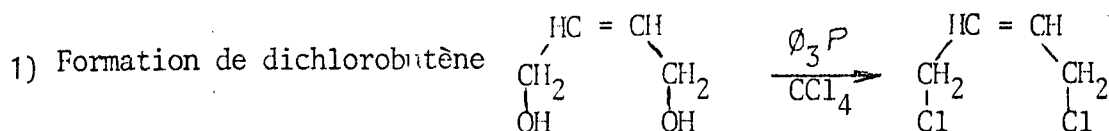
Litt. $Eb_8 = 52-53$; $d_4^{20} = 0,8988$; $n_D^{20} = 1,4868$ (42a).

RMN : principaux massifs repérés sur le mélange.

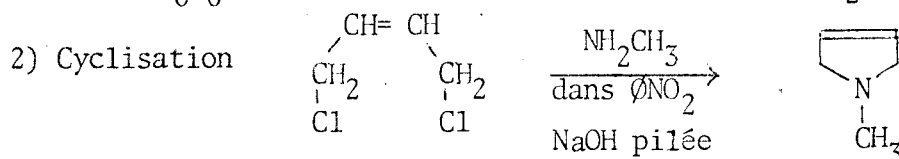
 $CH_2-C=$ 2,47 (2H, m) ; $N-CH_3$ 3,48 (3H, s) ; $=CH-CH=$ 5,43 à 5,90 ;
 $N-CH=$ 6,33 aspect triplet $^3J=4,5$ (42b).

PREPARATION DU N-METHYL PYRROLINE PAR CYCLISATION A PARTIR DU DIOL.

Nous avons synthétisé cette pyrroline pour avoir des valeurs de déplacements chimiques qui ont servi de repère dans l'attribution de la N-méthyl propyl-2 Δ -3 pyrroline. La cyclisation se déroule en deux étapes :



Dans un réacteur on introduit 0,15 mole (13,2 g) de butènediol et 220 cm³ de tétrachlorure de carbone. On y ajoute par petites portions 102 g (0,389 mole) de triphénylphosphine. Après 1h30 à reflux on purifie par le pentane à la suite d'une filtration on distille 55 % de dichlorobutène.

 $Eb_{19} = 57^\circ$.RMN(C₆D₆) : δ : 5,34 : m, CH=CH ; 3,55 : m, CH₂Cl.

A 2,3 g (0,074 mole) de méthylamine dans 20 cm³ de nitrobenzène pris dans un ballon, on y verse 2g (0,016 mole) de dichlorobutène dans 10 cm³ de nitrobenzène et 3,4 g (0,085 mole) de soude. On laisse la réaction pendant une heure tout en refroidissant. Le rendement = 28 % après distillation.

 $Eb = 78-80^\circ$

RMN : dans CCl_4 .

N-CH_3 2,39 (3H,s), $\text{CH}_2\text{-N}$ 3,38 (4H, s) ; CH=CH , 5,65 (2H, s).

Les constantes et la RMN sont en accord avec les valeurs trouvées par LEHN et Coll. et C. GIAMICIAM (43).

Pour le N-méthyl pyrrole, $\delta\text{NCH}_3 = 3,50$ (44a), $\delta\text{-CH=}$ = 5,93 et $\delta = \text{CH-N} = 6,41$ (44b).

-O-O-O-O-O-O-O-

C O N C L U S I O N
=====

La réaction de déalkylation des amines tertiaires par le chloroformiate d'éthyle nous a permis d'obtenir avec une bonne selectivité:

- des monoalkyl amino-1 hydroxy-4 alcynes-2 par élimination de chlorure de benzyle et hydrolyse du carbamate intermédiaire.
- des chloro-1 acétoxy-4 alcynes-2 par élimination du reste pipéridino. Il est à remarquer que la réaction s'effectue sans transposition de la fonction acétylénique ou éthylénique voisine.

A partir des mélanges obtenus après réaction des dialkylamino-1 acétoxy-4 alcynes-2, nous avons retrouvé et complété la série selon laquelle la réaction de déalkylation intervient.

-O-O-O-O-O-O-O-

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - A. MARXER, *Helv. Chim. Acta*, 1941, 24, p. 209 E ; l'article est résumé dans C.A. Vol. 36 tome 2 page 5134.
- 2 - K. MIESCHER et A. MAXER, U.S.P., 2.411, 664, 1946 ; C.A., 41 tome 2, 6276 e.
- 3 - D. BRESLOW, H. WALKER, *J. amer. Chem. Soc.*, 1945, 67, p. 1472.
- 4 - a) H. GILMAN, F.J. MARSHALL et R.A. BENKESER, *J. amer. Chem. Soc.*, 1946, 68, 1849.
b) H. GILMAN et L.L. HECK, *Ber.*, 1929, 62B, p. 1379.
- 5 - a) J. SADET et P. RUMPF, *C.R. Acad. Sci.*, 254, (1962), p. 3105.
b) J. SADET et P. RUMPF, *Bull. Soc. Chim. France*, 1973, p. 2016.
- 6 - P. CAUBERE, a) *Bull. Soc. Chim. France*, 1964, 155-58.
b) *C.R. Acad. Sci.*, 1965, 260, p. 193.
- 7 - H. NORMANT, T. CUVIGNY, J. NORMANT et B. ANGELO, *Bull. Soc. Chim. France*, 1965, p. 3446.
- 8 - a) G.F. HENNION et E.G. TEACH, *J. amer. Chem. Soc.*, 1953, 75, 4297.
b) G.F. HENNION et J.M. CAMPBELL, *J. Org. Chem.*, 1956, 21, 791.
c) G.F. HENNION et A.C. PERRINO, *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 1073.
- 9 - D. COUTURIER et C. GLACET, *C.R. Acad. Sci.*, 268, p. 111. (1969).
- 10 - a) H.J. DISHBURGER (to the Dow Chemical Co.) U.S. 3, 231, 563, (1966) .
b) H. BESTIAN *Ger. Offen.* 2,136,827 (C.A. 78 124260q).
- 11 - a) P. BARET, H. HANDEL et J.L. PIERRE, *Org. Magnetic Resonance*, 1964, 6, 35 et réf. citées.
b) H. SAITÔ, K. NUKADA, T. KOBAYASHI et K. MORITA, *J. Amer. Chem. Soc.* 1967, 89, 6605.
- 12 - a) P. BALLINGER et F.A. LONG, *J. amer. Chem. Soc.*, 1959, 81, 3148.
b) H.B. CHARMAN, G.V.D. THIERS et M.M. KREEVOY, *J. amer. Chem. Soc.*, 1959, 81, 3149.

- 13 - I. MARSZAK, J.P. GUERMONT et R. EPSZTEIN, Mem. Serv. Chim. Etat, 1951, 36, p. 301.
- 14 - W.E. STEWART et T.H. SIDDALL, Chemical Reviews, 1970, 70, 517.
- 15 - a) J. KNABE, Arch. Pharm. 1956, 289, 479. b) V. SEIDLOVÁ et M. PROTIVA, Collection CZECHOSLOV. Chem. Commun., 1967, 32, 2826. c) J. KNABE et H. GOHMERT, 1970, 303, 525 et références citées. d) T.A. MONTZKA, J.D. MATISKELLA et R.A. PARTYKA Tetrahedron Letters, 1974, p. 1325 et références citées. e) T. KOMETANI, S. SHIOTANI et K. MITSUHASHI, Chem. Pharm. Bull., 1976, 24, 342. f) R. MORNET et L. GOUIN, Tetrahedron Letters, 1977, p. 167 et Synthesis, 1977, p. 786. g) S. TAKEUCHI, M. SHIMIZU et S. MATSUI, Japan Kokai, 76, 48, 621 (C.A. 85 177039a). h) J.C. KHIM, Org. Prep. Proced. int., 1977, 9, 1.
- 16 - J.E. DOLFINI et D.M. DOLFINI, Tetrahedron Letters, 1965, p. 2053.
- 17 - C. DUMAS, Thèse Doc. Ing., Lille 1977.
- 18 - E.N. MARVELL et T. LI, Synthesis, 1973, 457.
- 19 - E.F. HAGOON et L.H. SLAUGH, Tetrahedron, 1967, 23, 4509.
- 20 - J.S. PIZEY, Synthetic Reagents 1, 232, Ellis Horwood Publisher J. Wiley and Sons (1974).
- 21 - E.I. SNYDER, J. Org. Chem., 1967, 32, 3531.
- 22 - R. MORNET et L. GOUIN, Bull. Soc. Chim., 1977, p. 737.
- 23 - a) A. CLAESSEON et G. BOGENTOF, Acta Chem. Scan., 1972, 26, 2540. b) A. CLAESSEON Acta, chem. Scan., 1975, B 29, 609. c) E. GALANTAY, I. BACSO et H. COOMBS, Synthesis, 1974, 344. d) R.I. KRUGLIKOVA, L.G. BALAEVA, N.A. POLTEVA, B.B. UNKOOSKII, Zh. Org. Khim., 1974, 10, 956. (CA. 81, 49179 b).
- 24 - F.W. WEHRLI et T. WIRTHLIN, Interpretation of ¹³C NMR Spectra Heyden London 1976, 108.
- 25 - J. DOCKX, Synthesis, 1973, 441.
- 26 - A. CLAESSEON et C. BOGENTOF, Synthesis 1973, 539.
- 27 - C.R. NOLLER, Org. Synth., Vol III, 1955, 835.

- 28 - L.P. LINDEMAN et J. Q. ADAMS, Anal. Chem., 1971, 43, 1245.
- 29 - D.E. DERMAN, M. JAUTELAT et J. D. ROBERTS, J. Org. Chem., 1971, 36, 2757.
- 30 - a) J.M. ROBBIT, C.H. AMUNDSEN et R.L. STEINER, J. Org. Chem., 1960, 25 2230. b) P.E. SONNET, J. Org. Chem., 1968, 33, 3662.
- 31 - G.G. EVANS, J. amer. Chem. Soc., 1951, 73, 5230.
- 32 - a) P. SCHEINER, J. Org. Chem., 1967, 32, 2628. b) A. SAULEAU, J. SAULEAU, H. BOURGET et J. HUET, C.R. Acad. Sci., 1974, 279, 473. c) D. BOREL, Y. GELAS-MIALHE et R. VESSIERE, Can. J. Chem., 1976, 54, 1590.
- 33 - G. F. HENNION et C.V. DIGIOVANNA, J. Org. Chem., 1965, 30, 2645.
- 34 - a) I. SCRIABINE Bull. Soc. Chim., 1947, 454. b) C. GLACET et T.M. DERAM, C.R. Acad. Sci., 1954, 239, 889. c) C. GLACET et J.C. COUTURIER, Bull. Soc.Chim., 1962, 2097.
- 35 - a) G.F. WOOD et H. SANDERS, J. amer. chem. Soc., 1946, 68, 2111. b) C. GLACET et G. BECUE, C.R. Acad. Sci., 1967, 264, 103.
- 36 - J.S. PIZEY, Synthetic reagents, J. WILEY and Sons, N.Y. 1974, vol I, 321.
- 37 - a) W.P. WYSTRACH et F.C. SHAEFER, J. amer. Chem. Soc., 1956, 78, 1263. b) H.W. HEINE, B.L. KAPUR et C.S. MITCH, J. amer. Chem. Soc., 1954, 76, 1173. c) O.C. DERMER et G.E. HAM, Ethylénimines and other aziridines. d) R. APPEL et R. KLEINSTUCK, Chem. Ber., 1974, 107, 5.
- 38 - J.C. POMMELT et J. CHUCHE, Can. J. Chem., 1976, 54, 1571.
- 39 - a) R.H. DEWOLFE et W. G. YOUNG, Chem. Rev., 1956, 56, 753. b) W.G. YOUNG, F.F. CASERIO Jr. et D.D. BRANDON Jr., J. amer. Chem. Soc., 1960, 82, 6163.
- 40 - a) P.B.D. DE LA MARE, Molecular Rearrangements, Vol I (De Mayo) 1963, 82, Interscience Publishers, N.Y. b) D.G. CLEMENS, Diss. Abs. 1967, 27B, 3030.
- 41 - a) E.W. COLLINGTON et A.I.M. MEYERS, J. Org. Chem., 1971, 36, 3044. b) ILOKADA, K. ICHIMURA et R. SUDO, Bull. Chem. Soc. Japan, 1970, 43, 1185.

- 42 - a) I. I. IBRAGIMOV, A.N. KOST et M.M. GUSEINOV, Khim. Geterotsykl. Soedin, 1976, 6, 790. (CA 85 123 704v).
b) F. YA. PERVEEV et L.N. GONOBABLEV, Zh. Org. Kim., 1969, 5, 1517 (J. Org. Chem. of URSS 1969, p. 1484).
- 43 - a) J.M. LEHN et J. WAGNER, Tetrahedron, 1970, 26, 4227.
b) G. GIAMICIAN et P. MAGNAGHI, Chem. Ber. 1885, 18, 725.
- 44 - a) J.C.N. MA et EW WARNHOFF, Can. J. Chem., 1965, 43, 1849.
b) M. CHALAYE, C.R. Acad. Sci. ser. B, 1966, 263, 1227.

-o-o-o-o-o-o-o-

- . Propargylamines tertiaires utilisées . -

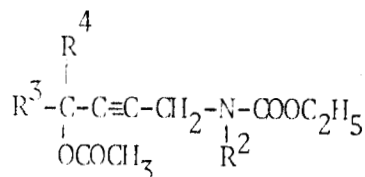
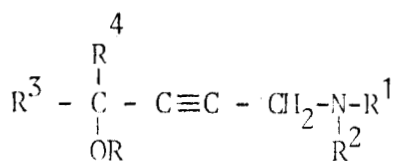


1

	a	b	c	d	e	f
R ¹	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph			
R ²	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₄	(CH ₂) ₅



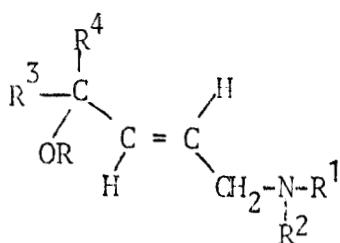
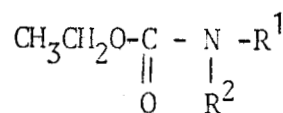
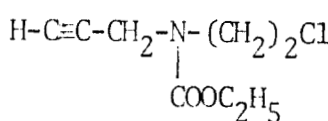
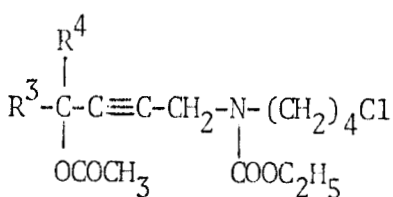
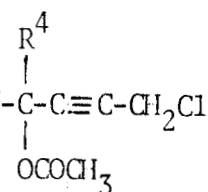
-. Principaux produits synthétisés.-



4

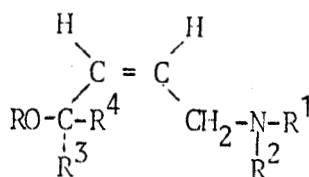
2 R=H

3 R=CH₃CO



8 R=H

9 R=CH₃CO

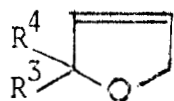


10 R=H

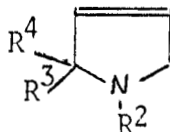
10' R=CO₂Et } Cl à la pla-

11 R=CH₃CO

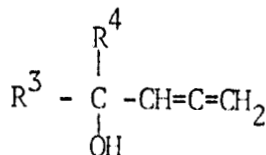
11' R=CH₃CO } ce de NR¹R²



12



13



14

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k
R ¹	CH ₃	CH ₂ Ph		CH ₃	C ₂ H ₅						H
R ²	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₄	(CH ₂) ₅	(CH ₂) ₄	(CH ₂) ₅	(CH ₂) ₂	CH ₃
R ³	H	H	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H
R ⁴	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	n-C ₆ H ₁₃	Ph	Ph	Ph	Ph	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇

B.I.S.
LILLE