

Journal of Organometallic Chemistry, 373 (1989) 343–352
Elsevier Sequoia S.A., Lausanne – Printed in The Netherlands
JOM20045

***N*-Alkylation d'amines en catalyse homogène. Synthèse de mono- et de diamines cycliques**

G. Bitsi, E. Schleiffer, F. Antoni et G. Jenner *

*Laboratoire de Piézochimie Organique, Chimie Organique Appliquée (UA CNRS 469), EHICS,
Université Louis Pasteur, 1, rue Blaise Pascal, 67008 Strasbourg (France)*

(Reçu le 22 février 1989)

Abstract

Ruthenium compounds are appropriate catalysts in the *N*-alkylation of amines. The synthesis of *N*-alkylated cyclic amines from a cyclic amine and an alcohol or via the condensation between a diol and a primary amine are described. The reaction with cyclic amines is highly selective, especially in the presence of a phosphine, making it a high yielding preparative procedure.

The catalytic condensation between cyclic amines and diols yields either an aminoalcohol (**A**) or a bicyclic diamine (**B**). The temperature, the presence of phosphine, and the ratio of amine to diol are decisive in directing the reaction toward **A** or **B**.

The proposed mechanism involves the dehydrogenation of the alcohol followed by attack of the amine on the aldehyde intermediate.

Résumé

Les composés de ruthénium sont particulièrement indiqués pour la catalyse homogène des réactions de *N*-alkylation. La synthèse d'amines cycliques *N*-alkylées peut être réalisée soit par alkylation d'une amine cyclique par un monoalcool, soit par condensation d'un diol avec une amine primaire. La première méthode est très sélective, surtout en présence d'une phosphine.

La condensation entre les amines cycliques et les diols en présence de catalyseurs de ruthénium peut fournir soit un aminoalcool (**A**), soit une diamine cyclique (**B**). La température, la présence d'une phosphine et le rapport amine/diol sont des paramètres déterminants pour l'obtention de **A** ou de **B**.

Un mécanisme possible considère la deshydrogénation de l'alcool dans une première étape suivie de la réaction de l'amine avec l'intermédiaire aldéhyde.

Introduction

Les amines représentent une classe de composés de grande valeur en pharmacologie, en biochimie et en chimie macromoléculaire. Parmi les innombrables méthodes de synthèse, celles utilisant la catalyse sont relativement récentes. L'une des méthodes les plus simples considère la condensation entre une amine et un alcool:

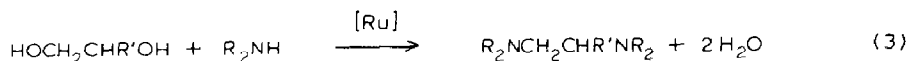
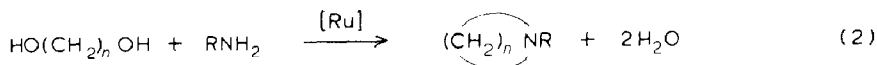
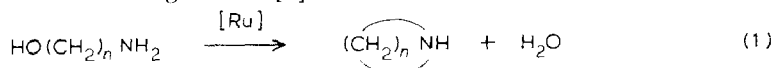


La méthode cependant n'est pas évidente, elle nécessite des processus d'activation et elle est rarement sélective, puisque l'amine secondaire ainsi obtenue peut réagir à son tour:



Par un choix judicieux de l'amine et de l'alcool, on peut réaliser des processus sélectifs. La condensation produisant de l'eau, il est logique de considérer les catalyseurs de déshydratation habituels. Toutefois, les résultats sont peu probants, si on excepte ceux d'un article récent décrivant la condensation amine-alcool en présence d'un phosphate de strontium à température relativement élevée [1] ou la synthèse de pyrazines obtenues par condensation entre les glycols et les diamines en catalyse hétérogène à 320 °C [2].

Ces dernières années ont vu apparaître des procédés de synthèse utilisant des conditions plus douces faisant appel à la catalyse homogène [3–7], les catalyseurs de choix étant les composés de ruthénium. Les réactions examinées consistaient, soit en une cyclisation intra- ou intermoléculaire [5], soit en une condensation entre une amine secondaire et un *gem*-diol [7]:



Nous nous sommes intéressés à ce type de réactions de façon à préciser l'effet de certains paramètres et étudier la possibilité d'une généralisation de la méthode.

Partie expérimentale

Le trichlorure de ruthénium provient de Degussa, celui de rhodium d'Aldrich et les phosphines sont des produits Fluka. Les alcools et les amines ont été préalablement séchés sur tamis moléculaire, puis introduits sous argon dans une cellule en acier inoxydable avec le catalyseur, la phosphine et le solvant éventuel. Après fermeture, la cellule est équipée d'un collier chauffant, puis placée sur un agitateur magnétique, l'agitation se faisant à l'aide d'un barreau aimanté. Après réaction, on extrait le mélange qui est soumis à l'analyse chromatographique (Carbowax 20M + KOH sur Chromosorb WANW 80–100, 60 °C/4 °C min⁻¹/230 °C) (étalon interne: diglyme).

Les produits sont isolés principalement par chromatographie sur colonne (hexane/éther) et analysés par RMN du proton (60 MHz, CDCl₃). Dans certains

cas, les produits ont été identifiés directement dans le mélange par couplage chromatographie-spectrométrie de masse.

N-Butylpipéridine. RMN: 1.00 (CH₃, 3H), 1.40–1.50 (CH₂, 10H), 2.42 (CH₂-N, 6H)

(Pyrrolidine-1)-2 butane. RMN: 0.95 (CH₃, 6H), 1.35–1.50 (CH₂, 6H), 2.40 (CH₂-N, 4H), 3.30 (CH, 1H).

Morpholino-2 éthanol. *m/z*: 131 (*M*⁺)(18%), 100(100%), 86(7%), 70(25%).

(Pyrrolidine-1)-2 éthanol. RMN: 1.75 (CH₂, 4H), 2.50 (CH₂-N, 6H), 3.60 (CH₂OH, 2H).

(Pipéridine-1)-2 éthanol. RMN: 1.55 (CH₂, 6H), 2.45 (CH₂-N, 6H), 3.62 (CH₂OH, 2H).

(Pyrrolidine-1)-4 butanol-1. RMN: 1.72 (CH₂, 8H), 2.45 (CH₂-N, 6H), 3.55 (CH₂OH, 2H)

(Pyrrolidine-1)-5 pentanol-1. *m/z*: 157 (*M*⁺)(4%), 98(5%), 84(100%), 70(5%).

(Pyrrolidine-1)-6 hexanol-1. *m/z*: 171(*M*⁺)(27%), 140(5%), 126(3%), 110(5%), 96(5%), 84(100%), 70(28%).

(Pyrrolidine-1)-1 propanol-2. *m/z*: 129(*M*⁺)(8%), 114(12%), 84(100%), 70(9%).

Dimorpholino-1,2 éthane. *m/z*: 200(*M*⁺)(2%), 114(9%), 100(100%), 70(10%).

Di(pyrrolidine-1)-1,2 éthane. RMN: 1.80 (CH₂, 8H), 2.51 (CH₂-N, 12H).

Di(pipéridine-1)-1,2 éthane. RMN: 1.68 (CH₂, 12H), 2.50 (CH₂-N, 12H).

Di(pyrrolidine-1)-1,2 propane. RMN: 1.08 (CH₃, 3H), 1.76 (CH₂, 8H), 2.48 (CH₂-N, 10H), 3.40 (CH, 1H). *m/z*: 182(2%), 112(7%), 98(100%), 84(45%), 70(13%).

Di(pyrrolidine-1)-2,3 butane. RMN: 1.06 (CH₃, 6H), 1.70 (CH₂, 8H), 2.42 (CH₂-N, 8H), 3.35 (CH, 2H). *m/z*: 196(*M*⁺)(26%), 126(36%), 110(47%), 97(53%), 84(100%), 71(57%).

Di(pyrrolidine-1)-1,4 butane. RMN: 1.72 (CH₂, 12H), 2.45 (CH₂-N, 12H).

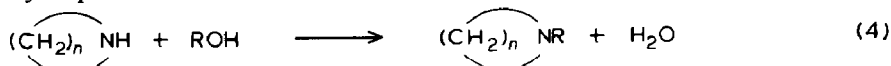
Di(pyrrolidine-1)-1,5 pentane. *m/z*: 210(*M*⁺)(6%), 140(3%), 111(9%), 98(82%), 84(100%), 71(23%).

Di(pyrrolidine-1)-1,6 hexane. RMN: 1.42–1.71 (CH₂, 16H), 2.43 (CH₂-N, 12H). *m/z*: 224(*M*⁺)(32%), 154(39%), 140(50%), 126(12%), 110(48%), 96(19%), 84(100%), 71(55%).

Résultats

Synthèse d'amines cycliques *N*-alkylées

Elle peut être réalisée en catalyse homogène soit par simple alkylation de l'amine cyclique:



soit selon la réaction (2).

Nous avons sélectionné la *N*-alkylation de la pipéridine comme réaction de référence. Le Tableau 1 considère l'influence de divers paramètres (nature du catalyseur, présence d'une phosphine, température, pression).

A l'instar des travaux cités plus haut, le ruthénium est incontestablement le meilleur catalyseur, tant du point de vue de la conversion du substrat que de celui de la sélectivité en *N*-alkylpipéridine. L'ajout d'une phosphine, en particulier la tributylphosphine, améliore le rendement de la réaction. La température optimum se

Tableau 1

N-Alkylation de la pipéridine. Influence des paramètres réactionnels ^a

Alcool	Catalyseur	Phosphine	Température (°C)	Gaz	Conversion (%)	Rdt.(%) en aminoalkylés
Ethanol	–	–	220	–	11	6
Ethanol	Co(OAc) ₂ ·4H ₂ O	–	220	–	50	24
Ethanol	RhCl ₃ ·3H ₂ O	–	220	–	74	30
Ethanol	RuCl ₃ ·3H ₂ O	–	220	–	100	92
Méthanol	RuCl ₃ ·3H ₂ O	–	180	–	17	11
Méthanol	RuCl ₃ ·3H ₂ O	P(C ₄ H ₉) ₃	180	–	25	23
Méthanol	RuCl ₃ ·3H ₂ O	P(C ₆ H ₅) ₃	180	–	21	17
Méthanol	RuCl ₃ ·3H ₂ O	P(C ₄ H ₉) ₃	200	–	70	62
Méthanol	RuCl ₃ ·3H ₂ O	–	220	–	100	88
Méthanol	RuCl ₃ ·3H ₂ O	P(C ₄ H ₉) ₃	220	–	100	100
Méthanol	RuCl ₃ ·3H ₂ O	P(C ₄ H ₉) ₃	180	H ₂ (180 atm)	8	0
Méthanol	RuCl ₃ ·3H ₂ O	P(C ₄ H ₉) ₃	180	N ₂ (480 atm)	29	23

^a Pipéridine (25.3 mmol), alcool (75 mmol), catalyseur (0.25 mmol), phosphine (0.75 mmol), durée (2 h essais avec l'éthanol ou 5 h essais avec le méthanol).

situé vers 220 °C. Dans les deux cas (méthanol et éthanol), la conversion est totale et la sélectivité excellente.

Une haute pression d'azote n'influe pas sur la réaction, tandis que sous une pression d'hydrogène, l'alkylation n'a pas lieu, car l'espèce catalytique est désactivée. Ce résultat peut être explicité dans le cadre du mécanisme réactionnel exposé plus loin.

La généralisation de la réaction effectuée à 220 °C en présence du catalyseur au ruthénium donne les résultats présentés dans le Tableau 2.

Avec les alcools primaires, la réaction se fait facilement, la conversion est totale et la sélectivité élevée. Le butanol-2 conduit à des résultats nettement moins bons, tandis que l'alcool tertiaire ne donne pas de produit alkylé. Ces résultats peuvent être interprétés dans l'hypothèse où le mécanisme d'alkylation comporte la déshydrogénation de l'alcool en aldéhyde par le ruthénium (voir mécanisme).

La condensation entre une amine primaire et un diol (réaction 2) conduit théoriquement aux mêmes produits alkylés. Le Tableau 3 en donne quelques exemples et compare les rendements obtenus par les deux méthodes.

Tableau 2

N-Alkylation de la pipéridine ^a

Alcool	Conversion (%)	Sélectivité (%) en <i>N</i> -alkylpipéridine
Méthanol	100	88
Ethanol	100	92
Butanol-1	100	70
Alcool allylique	88	20
Butanol-2	45	16
t-Butanol	7	0

^a Conditions du Tableau 1 (absence de phosphine), durée 5 h sauf pour la réaction avec l'éthanol, 2 h.

Tableau 5

Condensation entre un diol et une amine cyclique. Influence de la température ^a

Réaction	T 120 °C		T 220 °C	
	Conv. (%)	A/B	Conv. %	A/B
Morpholine + éthylène glycol ^b	36	72/28	100	20/80
Pyrrolidine + éthylène glycol	100	60/40	100	40/60
Pipéridine + éthylène glycol	90	95/5	100	0/100
Pyrrolidine + butanediol-1,4	100	70/30	100	3/97
Pyrrolidine + hexanediol-1,6	30	60/40	90	49/51

^a Amine/diol (3/1), RuCl₃·3H₂O (0.12 mmol), P(C₆H₅)₃ (0.36 mmol), durée 15 h. ^b Durée 2 h.

condensation de la morpholine avec l'éthylène glycol en présence de deux systèmes catalytiques associant un composé de ruthénium et une phosphine (Tableau 4), puis appliqué le système le plus actif à la condensation d'autres diols (Tableau 5). On peut observer que les résultats diffèrent d'une réaction à l'autre. Toutefois, à l'exception de la condensation entre la pyrrolidine et l'éthylène glycol, il est possible de dégager des tendances générales:

(1) une élévation de température entraîne une augmentation de la conversion du diol. Cependant les réactions impliquant la pyrrolidine sont généralement totales même à 120 °C, ceci étant probablement lié à la tension du cycle en C₄ qui induit une plus grande réactivité [8],

(2) une augmentation de température favorise la formation de la diamine, l'exemple le plus significatif étant représenté par la réaction entre la pipéridine et l'éthylène glycol où la sélectivité en diamine passe de 5 à 100%.

(b) *Influence du système catalytique* (Tableau 6). D'une façon générale, RuCl₃ se montre supérieur au cluster Ru₃(CO)₁₂, du point de vue de l'activité catalytique. La

Tableau 6

Condensation d'un diol avec une amine cyclique. Influence du système catalytique ^a

Réaction	Catalyseur	Phosphine	T(°C)	Conversion (%)	A/B
Morpholine + éthylène glycol	RuCl ₃ ·3H ₂ O ^b	–	120	52	5/95
	RuCl ₃ ·3H ₂ O ^b	P(C ₄ H ₉) ₃	120	2	100/0
	RuCl ₃ ·3H ₂ O ^b	P(C ₆ H ₅) ₃	120	100	100/0
	Ru ₃ (CO) ₁₂	–	220	73	30/70
	Ru ₃ (CO) ₁₂	P(C ₄ H ₉) ₃	220	100	10/90
	Ru ₃ (CO) ₁₂	P(C ₆ H ₅) ₃	220	100	2/98
Pipéridine + éthylène glycol	RuCl ₃ ·3H ₂ O	–	120	45	0/100
	RuCl ₃ ·3H ₂ O	P(C ₆ H ₅) ₃	120	90	95/5
	RuCl ₃ ·3H ₂ O	–	220	100	0/100
	RuCl ₃ ·3H ₂	P(C ₆ H ₅) ₃	220	100	0/100
	Ru ₃ (CO) ₁₂	P(C ₄ H ₉) ₃	220	100	4/96
Pyrrolidine + butanediol-1,4	Ru ₃ (CO) ₁₂	P(C ₄ H ₉) ₃	220	95	35/65
	RuCl ₃ ·3H ₂ O	–	220	100	68/32
	RuCl ₃ ·3H ₂ O	P(C ₆ H ₅) ₃	220	100	3/97

^a Conditions du Tableau 4. Durée (15 h), solvant (tétrahydrofurane-2 ml). ^b Amine/diol (1/3).

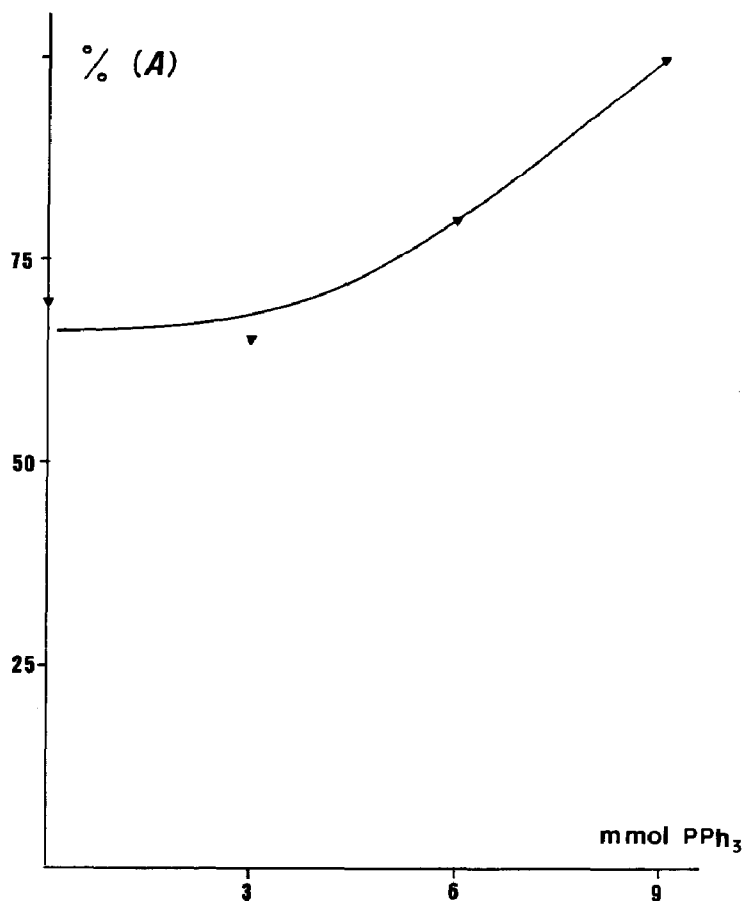


Fig. 1. Influence de la concentration en phosphine sur la sélectivité en aminoalcool (A) dans la condensation entre la pyrrolidine et le butanediol-1,4. Conditions: $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0.13 mmol), amine (19 mmol), amine/diol (1/3), T 120 °C, durée 15 h.

présence d'une phosphine a un effet accélérateur, surtout $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$. A 220 °C, la phosphine oriente la réaction plutôt en faveur de la diamine. En l'absence de phosphine, la diamine est formée préférentiellement dans les condensations entre amines et éthylène glycol. L'influence du rapport phosphine/catalyseur a été étudiée dans la condensation entre la pyrrolidine et le butanediol (Fig. 1). On note qu'à 120 °C, un large excès de phosphine favorise l'amino alcool (A) en accord avec les observations de Marsella [7]. Toutefois, contrairement aux résultats obtenus par cet auteur, l'absence de phosphine ne permet pas la formation sélective de la diamine, l'amino alcool reste prépondérant. A cette fin, nous avons considéré un autre paramètre, le rapport amine/diol.

(c) *Influence du rapport amine / diol.* Ce paramètre n'avait pas encore été pris en compte. Il a pourtant son importance, comme en témoigne le Tableau 7.

Un rapport favorable à l'amine diminue la vitesse à 120 °C (à 220 °C, la conversion est totale, quel que soit le rapport initial), mais favorise la formation de la diamine (B).

(d) *Généralisation.* En adoptant les conditions les plus favorables pour la synthèse de la diamine (B), soit le système $\text{RuCl}_3 + 3\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ comme système

Tableau 7

Condensation d'un diol avec une amine cyclique. Influence du rapport amine/diol. (Conditions du Tableau 5)

Réaction	Conditions	Rapport amine/diol		
		1/3	3/1	
Morpholine + éthylène glycol	120 ° C, 2 h	Conversion (%)	100	36
		A/B	100/0	72/28
	220 ° C, 2 h	Conversion (%)	100	100
		A/B	85/15	20/80
Pipéridine + éthylène glycol	220 ° C, 15 h	Conversion (%)	100	100
		A/B	6/94	6/94
Pyrrolidine + butanediol-1,4	120 ° C, 15 h	Conversion (%)	100	60
		A/B	70/30	70/30
	220 ° C, 15 h	Conversion (%)	100	100
		A/B	57/43	3/97

catalytique, un rapport amine/diol (3/1) et une température de 220 ° C, nous avons considéré la condensation de l'éthylène glycol avec diverses amines cycliques, puis celle entre la pyrrolidine et différents diols de taille croissante (Tableau 8).

Les résultats montrent que la réaction est loin d'être sélective. La sélectivité en diamine semble découler de facteurs complexes. On notera que le catalyseur est très actif dans tous les cas, les conversions étant élevées, même dans le cas d'un diol à structure encombrée comme le butanediol-2,3: dans ce cas, la diamine cyclique (B) se forme de façon exclusive.

Mécanisme

Le rôle des catalyseurs de ruthénium dans les réactions d'alkylation par les alcools a été discuté [6,7,9–11]. Les auteurs japonais favorisent l'hypothèse d'un intermédiaire aldéhyde provenant de la déshydrogénation de l'alcool [9–11]. Nous

Tableau 8

Synthèse de diamines cycliques. Influence de la structure de l'amine et du diol ^a

Amine	Diol	Conversion (%)	A/B
Pyrrolidine	éthylène glycol	100	40/60
Pipéridine	éthylène glycol	100	6/94
Morpholine	éthylène glycol	100	20/80
Hexaméthylène imine	éthylène glycol	100	non déterminée
Pyrrolidine	HOCH ₂ CH ₂ OH	100	40/60
Pyrrolidine	HOCH ₂ CH(CH ₃)OH	99	49/51
Pyrrolidine	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	90	20/80
Pyrrolidine	HOCH(CH ₃)CH(CH ₃)OH	85	0/100
Pyrrolidine	HOCH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ OH	100	3/97
Pyrrolidine	HOCH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ OH	96	46/54
Pyrrolidine	HOCH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ OH	90	49/51

^a Conditions (voir texte).

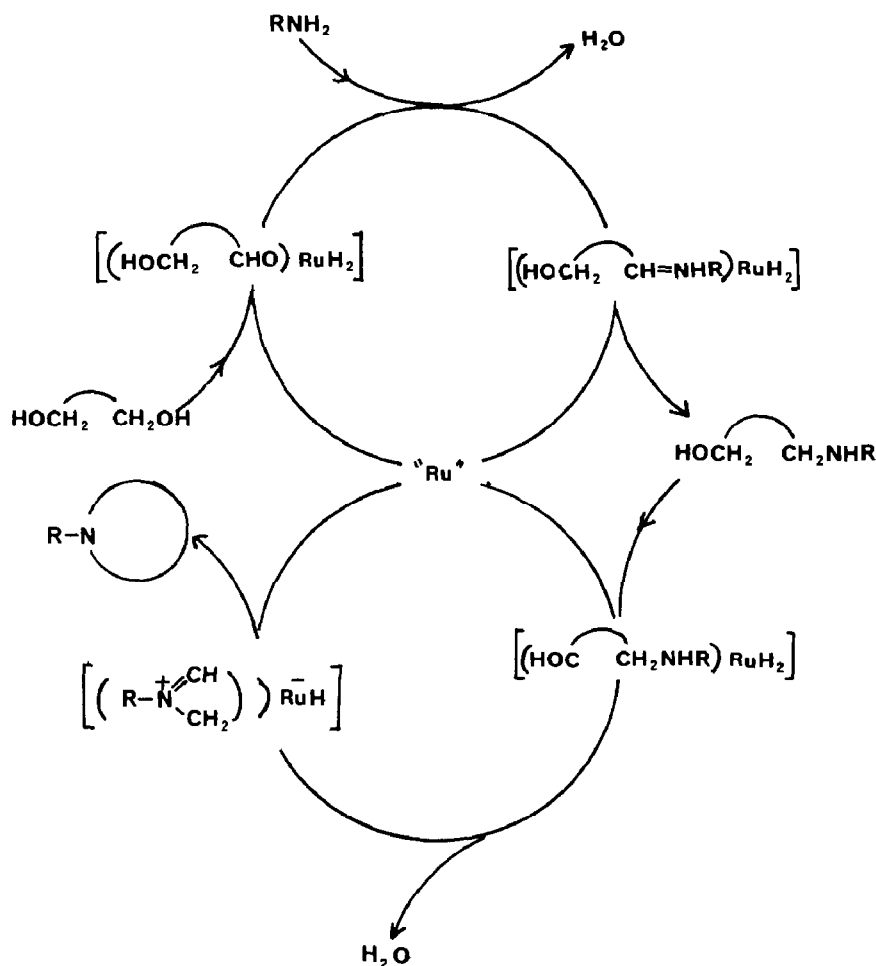


Fig. 2. Proposition d'un schéma mécanistique.

inclinons vers cette opinion: en effet, comme évoqué plus haut, il n'y a pas de réaction avec les alcools qui ne peuvent subir cette oxydation (t-butanol), en outre une pression d'hydrogène inhibe l'alkylation. Dans le cas des condensations éthylèneglycol-diamines, Marsella propose un intermédiaire *N,N*-dialkylethanolamine dont l'évolution dépendrait de la présence d'une phosphine [7].

Pour notre part, nous proposerons un mécanisme essentiellement similaire à celui de Watanabe [6] qui comporte deux cycles spécifiques (Fig. 2):

- (1) le premier cycle consisterait, après déshydrogénation d'une des deux fonctions du diol, dans la condensation de l'intermédiaire aldéhyde avec l'amine pour conduire à un intermédiaire imine qui libérerait l'aminoalcool (A) par restitution d'hydrogène
- (2) cependant le cycle se poursuit par déshydrogénation de A et cyclisation finale libérant le produit aminoalkylé (B) et régénérant l'espèce active ruthenium.

Conclusion

La synthèse des amines cycliques *N*-substituées par condensation d'une amine cyclique avec un alcool ou un diol d'une part, d'une amine primaire avec un diol d'autre part, s'effectue aisément en présence de catalyseurs au ruthénium. La sélectivité de la réaction, très variable, dépend de la structure de l'amine et de l'alcool, ainsi que de nombreux facteurs (température, présence d'une phosphine, rapport de concentration amine/alcool). Le mécanisme réactionnel semble faire appel à l'aptitude déshydrogénante du ruthénium vis-à-vis de l'alcool suivie de l'interaction aldéhyde-amine.

Il est nécessaire d'améliorer la sélectivité de ces réactions de *N*-alkylation. Un résultat intéressant a été récemment publié et concerne la synthèse sélective de pipérazines par condensation d'un *gem*-diol avec une diamine-1,2 en présence d'un système catalytique associant un cluster de ruthénium et une phosphine [12].

Remerciements

Les auteurs ont apprécié la serviabilité de P. Wehrung pour l'enregistrement des spectres de masse.

Bibliographie

- 1 J.W. Labadie et D.D. Dixon, *J. Mol. Catal.*, 42 (1987) 367.
- 2 L. Forni et S. Nestori, dans M. Guisnet et al. (Eds.), *Heterogeneous Catalysis and Fine Chemicals*, Elsevier, Amsterdam, 1988, p. 291-298.
- 3 R. Grigg, T.R. Mitchell, S. Sutthivaiyakit et N. Tongpenai, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, (1981) 611.
- 4 A. Arcelli, Bui-The-Khai et G. Porzi, *J. Organomet. Chem.*, 235 (1982) 93.
- 5 S.I. Murahashi, K. Kondo et T. Hakata, *Tetrahedron Lett.*, 23 (1982) 229.
- 6 Y. Watanabe, Y. Tsuji, H. Ige, Y. Ohsugi et T. Ohta, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 3359.
- 7 J.A. Marsella, *J. Org. Chem.*, 52 (1987) 467.
- 8 G. Jenner, G. Bitsi et E. Schleiffer, *J. Mol. Catal.*, 39 (1987) 233.
- 9 S.I. Murahashi, K. Ito, T. Naota et Y. Maeda, *Tetrahedron Lett.*, 22 (1981) 5327.
- 10 Y. Watanabe, Y. Tsuji et Y. Ohsugi, *Tetrahedron Lett.*, 22 (1981) 2667.
- 11 Y. Tsuji, K.T. Huh, Y. Ohsugi et Y. Watanabe, *J. Org. Chem.*, 50 (1985) 1365.
- 12 G. Jenner et G. Bitsi, *J. Mol. Catal.*, 45 (1988) 165.