

Journal of Organometallic Chemistry, 116 (1976) 15–20
© Elsevier Sequoia S.A., Lausanne — Printed in The Netherlands

STEREOCHIMIE DE LA REACTION MAGNESIENNE SUR DEUX AMINES BROMEES ETHYLENIQUES : *N*-BENZYL *N*-ETHYL AMINO-3 METHYL-2 BROMO-1 PROPENE-1 ET LE *N*-BENZYL *N*-ETHYL AMINO-3 BROMO-1 PROPENE-1

J.C. MADELMONT

INSERM U 71, B.P. 184, Rue Montalembert 63005 Clermont-Ferrand Cédex (France)

P. CAUBERE *

Laboratoire de Chimie organique - Université de Nancy I - Boulevard des Aiguillettes 54037 Nancy Cédex (France)

(Reçu le 9 février 1976)

Summary

The synthesis of vinylorganomagnesium compounds with *N*-benzyl-*N*-ethyl-3-amino-2-methyl-1-bromo-1-propene or with *trans*-*N*-benzyl-*N*-ethyl-1-bromo-1-propene is not stereospecific. The same reaction realised with the *cis* isomer gives two compounds: *cis* product and acetylene derivate.

Résumé

La synthèse d'organomagnésiens vinyliques effectuée à partir du *N*-benzyl *N*-éthyl amino-3 méthyl-2 bromo-1 propène-1 n'est pas stéréospécifique.

La synthèse d'organomagnésiens vinyliques réalisée à partir du *N*-benzyl, *N*-éthyl amino-3 bromo-1 propène-1 *trans* n'est pas stéréospécifique. La même réaction effectuée avec l'isomère *cis* conduit à l'obtention de deux composés: le dérivé *cis* et l'acétylénique.

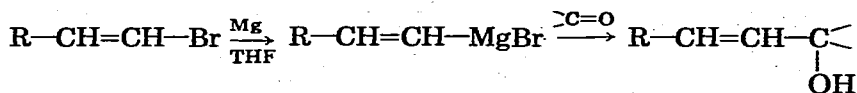
Les magnésiens vinyliques aminés peuvent constituer des intermédiaires de synthèse intéressants. Leur carbonatation ou leur condensation sur les dérivés carbonylés permettent la préparation d'amino-acides et d'amino-alcools éthyléniques.

L'un de nous [1] a obtenu les magnésiens vinyliques aminés dérivés du *N*, *N* diéthyl amino-3 méthyl-2 bromo-1 propène-1 et du *N,N*-diéthyl amino-3 bromo-1 propène-1. Du point de vue préparatif, il était intéressant de connaître la stéréochimie de ces réactions.

Le problème de la stéréospécificité de la réaction de Normant [2] a été envisagé par de nombreux auteurs [3-10].

Ainsi, Martin et Naulet [11] ont montré que les isomères bromés de départ qu'ils ont utilisés sont stables dans les conditions de la réaction magnésienne. Par ailleurs, Naulet et Mechin [12] ont effectué une étude RMN, de la réaction suivante (Schéma 1).

SCHEMA 1

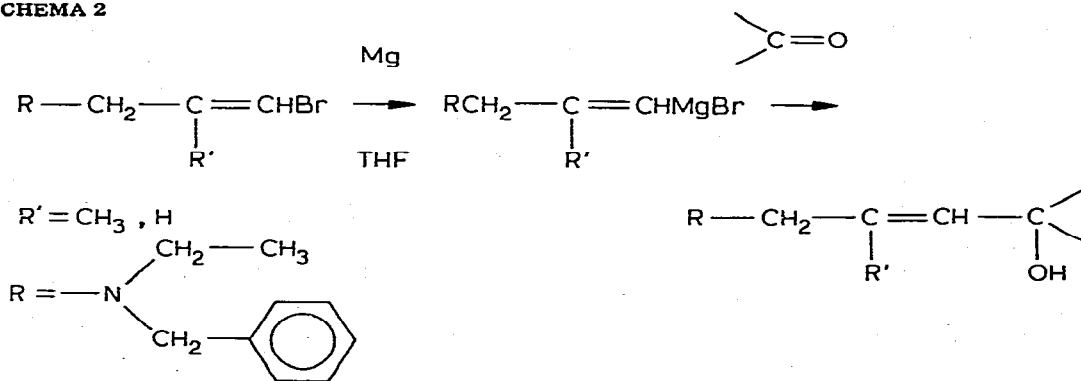


Ces travaux montrent qu'il y a rétention partielle de configuration au cours de la genèse du magnésien et que la réaction de condensation est stéréospécifique.

Cependant, l'étude stéréochimique par RMN de ces auteurs n'aborde que partiellement le cas des amines bromovinylées. En effet, d'une part le dérivé carbonylé condensé conduit dans ce cas à des transpositions, il est donc impossible de conclure à ce niveau, d'autre part, la technique (étude du spectre de RMN dans le THF) ne permet pas de mettre en évidence la formation de dérivé secondaire (acétylénique par exemple).

Nous rapportons ici l'étude de la stéréochimie de la réaction suivante (Schéma 2) en examinant la structure de dérivé de condensation obtenu.

SCHEMA 2



Amines trisubstituées

Dans le cas des amines trisubstituées ($\text{R}' = \text{CH}_3$) nous avons procédé à partir d'isomère *Z* pur et d'un mélange, *Z/E* de proportions connues [13]; les résultats sont mentionnés dans les Tableaux 1 et 2.

Le Tableau 1 montre que:



Dans le Tableau 2 les essais no. 6, 8, 9, 10 indiquent qu'un mélange d'amines

TABLEAU 1

CONDENSATION DE QUELQUES CETONES 0.02 M SUR LE MAGNESIEN DE L'AMINE BROMEE ETHYLENIQUE TRISUBSTITUEE Z 0.02 M

Essai	Cétone condensée	Alcool formé Z/E (%)
1	Acétone ^a	79.5
2	Cyclohexanone ^{a,b}	83
3	Acétophénone ^{a,b}	83.5
4	Benzophénone ^c	86.0
5	Fluorénone ^c	79.4

^a Dosé par CPV (Carbowax 20 M 10% 1 m et 2 m). ^b La chromatographie en phase liquide sur silice donne les mêmes résultats ($\pm 3\%$) sur les essais 2 ou 3. ^c Dosé après séparation en chromatographie en phase liquide sur colonne de silice.

bromées Z/E = 60/40 conduit à un mélange d'alcools 65/35.

Il semble donc que l'on ait une plus grande rétention globale à partir du dérivé halogéné Z qu'à partir de son stéréoisomère.

En effet, compte tenu des résultats du Tableau 1 pour obtenir alcool Z/alcool E = 65/35 à partir du mélange d'amines bromées Z/E = 60/40 il faut admettre pour les essais 6, 8, 9, 10 que:

Dérivé bromé E $\xrightarrow{\text{Mg puis } \overset{\text{C=O}}{\curvearrowright}}$ Alcool Z + E avec E/Z = 60/40

Donc apparemment ainsi que l'ont montré Mechin et Naulet [12] avec les dérivés éthyléniques disubstitués, la stéréochimie de la réaction est moins bien conservée à partir des amines E qu'à partir des amines Z.

Amines disubstituées

Dans le cas des amines éthyléniques disubstituées (R' = H) nous avons réalisé nos essais stéréochimiques à partir des isomères Z et E purs.

Les résultats obtenus sont répertoriés dans les Tableaux 3 et 4.

Nous en tirons les conclusions suivantes:

(-) Qualitativement:

(1) L'amine bromée Z (cis) conduit à la formation d'amine acétylénique (essai no. 11).

TABLEAU 2

CONDENSATION DE QUELQUES CETONES 0.02 M SUR LE MAGNESIEN DU MELANGE D'AMINES BROMEES ETHYLENIQUES TRISUBSTITUEES 0.02 M Z/E = 60/40

Essai	Cétone condensée	Alcool formé Z/E (%)
6	Acétone ^a	65
7	Cyclohexanone ^a	56
8	Acétophénone ^a	66
9	Benzophénone ^b	65
10	Fluorénone ^b	65

^a Dosé par CPV (Carbowax 20 M 10% 1 m et 2 m). ^b Dosé après séparation en chromatographie en phase liquide sur colonne de silice.

TABLEAU 3

CONDENSATION DE QUELQUES CETONES 0.02 M SUR LE MAGNESIEN DE L'AMINE BROMEE ETHYLENIQUE DISUBSTITUEE Z (0.02 M)

Essais	Réactifs	Produits obtenus
11	Eau ^a	Amine éthylénique + Amine acétylénique (78%) (22%)
12	Acétone ^b	Alcool Z + Alcool acétylénique
13	Cyclohexanone ^b	Alcool Z + Alcool acétylénique
14	Acétophénone ^b	Alcool Z + Alcool acétylénique
15	Benzophénone ^b	Alcool Z + Alcool acétylénique
16	Fluorénone ^c	Alcool Z + Alcool acétylénique

^a Dosage effectué par RMN sur les signaux des protons éthyléniques et acétyléniques, allyliques et propargyliques. ^b Les proportions d'alcools acétyléniques varient selon les essais, de 30% à 55% (évaluées par CPV) par rapport aux produits formés. ^c Les proportions d'alcools acétyléniques sont de l'ordre de 55% par rapport aux produits formés (évalués à partir des produits isolés).

(2) Corrélativement nous trouvons les alcools acétyléniques après condensation de cétones sur le réactif de Normant dérivé de l'amine éthylénique bromée Z (*cis*) (essai no. 12–16). Nous constatons dans ce cas que la structure de l'alcool éthylénique est identique à celle de l'amine de départ.

(3) L'amine bromée E (*trans*) conduit après les mêmes traitements aux alcools normaux de condensation (essais no. 17–22). Dans ce cas, la stéréochimie n'est pas conservée (rétention 70–80%).

Remarque: Le fait que l'amine bromée E (*trans*) conduite à un mélange d'alcools éthyléniques après condensation du dérivé carbonyle montre que l'isomérisation s'effectue pendant la genèse du magnésien. En effet, si elle avait lieu avant, l'amine bromée Z (*cis*) ainsi formée permettrait d'obtenir le dérivé acétylénique.

(b) *Quantitativement:*

Nous avons noté que l'amine bromée Z (*cis*) conduit à la formation de 22% d'amine acétylénique.

L'analyse par CPV des prélèvements effectués $\frac{1}{2}$ h, 2 h, 3 h, 6 h, 8 h après l'addition de l'amine montre que ce pourcentage une fois atteint (environ 1 h 30 après le début de la réaction) ne varie plus.

TABLEAU 4

CONDENSATION DE QUELQUES CETONES 0.02 M SUR LE MAGNESIEN DE L'AMINE BROMEE ETHYLENIQUE DISUBSTITUEE E (0.02 M)

Essais	Réactifs	Produits obtenus
17	Eau	Amine éthylénique d'hydrolyse
18	Acétone ^a	Alcool E + Z (E/Z = 85%)
19	Cyclohexanone ^a	Alcool E + Z (E/Z = 74%)
20	Acétophénone ^a	Alcool E + Z (E/Z = 75%)
21	Benzophénone ^a	Alcool E + Z (E/Z = 80%)
22	Fluorénone ^b	Alcool E + Z (E/Z = 70%)

^a Dosage effectué par CPV. ^b Dosage effectué sur les produits isolés par chromatographie en phase liquide.

Ce résultat laisse à penser qu'il s'agit d'une transélimination d'acide bromhydrique par l'organométallique.

Yoshino et Manabe [5] se sont trouvés devant un phénomène semblable lorsqu'ils ont étudié la stéréochimie de la réaction magnésienne sur le *trans* β et le *cis* β bromostyrène.

Dans le cas de l'amine éthylénique bromée disubstituée nous ne retrouvons que partiellement les résultats de Mechnin et Naullet [12] par contre nous aboutissons aux mêmes conclusions que Yoshino et Manabe sur le β bromostyrène [5].

Partie expérimentale

Préparation des amines bromées éthyléniques

Les mélanges *Z* + *E* sont préparés soit par action du tribromo-1,2,3 méthyl-2 propane sur la *N*-benzyl *N*-éthylamine dans le cas de l'amine éthylénique trisubstituée, soit par action du dibromo-1,3 propène-1 sur la *N*-benzyl *N*-éthyl amine dans le cas de l'amine éthylénique disubstituée [1].

L'amine trisubstituée *Z* est obtenue par l'intermédiaire d'un dérivé tritylé cristallisé [13].

Les amines disubstituées *Z* et *E* sont isolées du mélange par chromatographie sur colonne de silice.

Préparation des magnésiens, condensation des dérivés carbonylés essais stéréochimiques

La réaction est réalisée dans le THF: après activation du magnésium, par le bromure d'éthyle, l'addition de l'amine bromée diluée dans son volume de THF entraîne une élévation de température (45–55°C). L'addition terminée on coule 10 ml de THF et laisse 1 h à reflux.

A la suspension bien agitée du magnésien à 0°C, on condense une quantité équimolaire de cétone, diluée dans son volume de THF. On laisse 12 h à température ambiante. On hydrolyse à 0°C en jettant sur un mélange NH₄OH/NH₄Cl et extrait à l'éther.

Caractéristiques spectrales, dosage

Identification et dosage des amino-alcools éthyléniques trisubstitués. Les alcools ont été préparés à partir d'un mélange de dérivés bromés (*Z* + *E*) et séparés par chromatographie sur colonne de silice.

Les structures de chacun des isomères ont été établies par l'étude des déplacements chimiques des signaux des groupements CH₂ et CH₃ provoqués par Eu-(dpm)₃.

Pour les essais stéréochimiques, les dosages ont été effectués par CPV (carbowax 20 M 10% 1 m et 2 m) et à partir des produits isolés par chromatographie sur colonne de silice dans le cas où la CPV n'autorisait pas la séparation.

Nous avons vérifié dans le cas où les deux modes de dosage étaient possibles que les résultats étaient les mêmes à $\pm 3\%$.

Identification et dosage des amino-alcools éthyléniques disubstitués. Les alcools préparés à partir d'un mélange de dérivés bromés (*Z* + *E*) ont été séparés par chromatographie sur colonne de silice.

Nous avons isolé: les isomères *Z* (*cis*) et *E* (*trans*) que nous avons identifiés par leurs constantes de couplage J (*cis*) < J (*trans*); l'alcool acétylénique de condensation que nous avons identifié par comparaison avec l'authentique.

Pour les essais stéréochimiques, les dosages ont été effectués par CPV (carbowas 20 M 10% 1 m et 2 m, 3% 0.5 m) et à partir des produits isolés sur colonne de silice dans le cas où la CPV n'autorisait pas la séparation.

Nous avons vérifié dans le cas où les deux modes de dosage étaient possibles que les résultats se recouvraient à ± 3 ou 4%.

Bibliographie

- 1 P. Caubère, Bull. Soc. Chim. Fr., (1964) 144.
- 2 H. Normant, C.R. Acad. Sci. Paris, 239 (1954) 1510.
- 3 H. Normant et P. Maitte, Bull. Soc. Chim. Fr., (1956) 1439.
- 4 T. Yoshino et Y. Manabe, J. Amer. Chem. Soc., 85 (1963) 2860.
- 5 T. Yoshino, Y. Manabe et Y. Kikuschi, J. Amer. Chem. Soc., 86 (1964) 4670.
- 6 A.N. Nesmeyanov, A.E. Borisov et M.A. Osipova, Akad. Dokl. Nauk SSSR, 169 (1966) 602.
- 7 D. Seyferth et R.B. King, Organometal. Chem. Rev., B, 3 (1967) 42.
- 8 G.J. Martin et M.L. Martin, Bull. Soc. Chim. Fr., 1635 (1966)
- 9 G.J. Martin, B. Mechin et M.L. Martin, C.R. Acad. Sci., Paris, Sér. C, 267 (1968) 986.
- 10 G.J. Martin et M.L. Martin, C.R. Acad. Sci., Paris, 256 (1963) 3099.
- 11 G.J. Martin et N. Naulet, Bull. Soc. Chim. Fr., (1970) 4001.
- 12 B. Mechin et N. Naulet, J. Organometal. Chem., 39 (1972) 229.
- 13 J.C. Madelmont, Doctorat d'Etat, Nancy, 1975.