

HYDROBORATION D'AMINES INSATUREES

VI *. APPLICATION DE LA REACTION D'HYDROBORATION-ALKYLATION DE BROMO-1 PROPARGYLAMINES A LA SYNTHÈSE D'AMINODIÈNES

JEAN-LUC TORREGROSA, MICHEL BABOULENE, VINCENT SPEZIALE et ARMAND LATTES *

Laboratoire des Interactions Moléculaires et Réactivité Chimique et Photochimique, ERA CNRS No. 264, Université Paul Sabatier, 118, Route de Narbonne, 31062 Toulouse-Cedex (France)

(Reçu le 7 mai 1982)

Summary

Essentially brominated aminodiènes are obtained by hydroboration/alkenylation of 1-bromopropargylamines. In a few cases, the migration aptitude of *t*-hexyl groups is different compared to those of brominated alkynes.

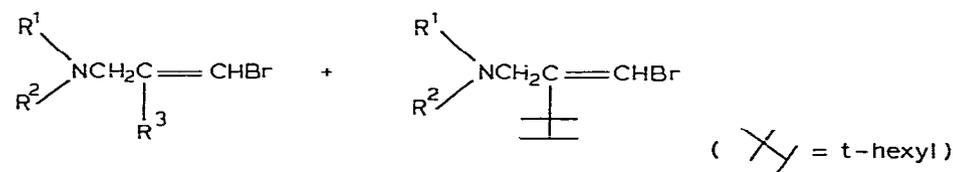
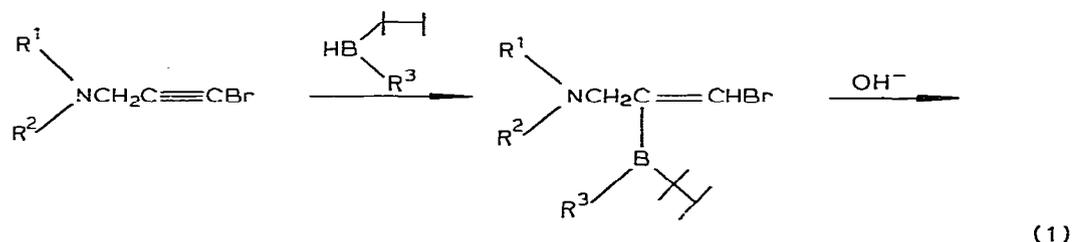
Résumé

La réaction d'hydroboration-alkénylation de bromo-1 propargylamines nous a conduits aux aminodiènes bromés. Dans quelques cas la migration du groupe *t*-hexyle est d'une aptitude différent en comparaison avec des autres alkynes bromés.

Lors de travaux récents [1] nous avons montré que la réaction d'hydroboration-alkylation de bromo-1 propargylamines par des *t*-hexylalkylboranes conduit non pas aux amines éthyléniques *trans* comme le laissait supposer l'étude de cette réaction, par Brown et coll. [2] sur des alcynes, mais à des amines éthyléniques bromées (éq. 1).

La fixation de l'atome de bore sur le carbone interne du système insaturé permet la conservation de l'halogène dans la molécule. De plus, la migration du groupement alkyle ou du groupement *t*-hexyle sur le carbone sp_2 interne et le départ du bore s'effectuent par un simple traitement basique sans qu'il soit nécessaire, comme avec les alcynes, d'ajouter de l'iode.

* Pour Partie V voir réf. 1.



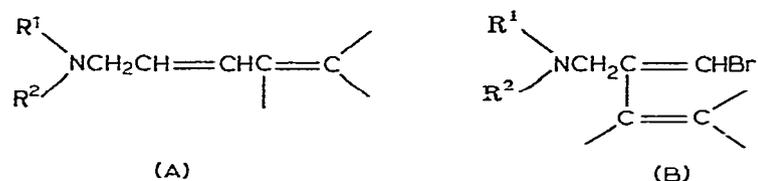
Par contre, la même réaction à partir des boranes cycliques nous a permis d'accéder aux dérivés normaux à savoir, les aminocycloalkylidènes (éq. 2).



La diversité de ces résultats liée à la haute sélectivité des interactions $\text{N} \rightarrow \text{B}$ rend difficile toute prévision dans les produits de la réaction en raison des facteurs stériques et des caractères de dureté et de mollesse respectifs des deux réactifs.

Chaque processus doit donc être soumis à l'expérimentation car on sait, en particulier, qu'il n'est pas possible d'établir une échelle absolue d'acidité de Lewis.

Un développement intéressant de ces synthèses concerne des systèmes poly-insaturés. Leur application aux condensations avec des t-hexylalkénylboranes permet d'espérer: soit la formation d'aminodiènes du type A, soit la formation d'aminodiènes bromés du type B. Dans les deux cas, les produits obtenus présentent un très grand intérêt, en particulier ceux de forme B comme synthons de systèmes cycliques fonctionnels. La diversité des produits susceptibles de se

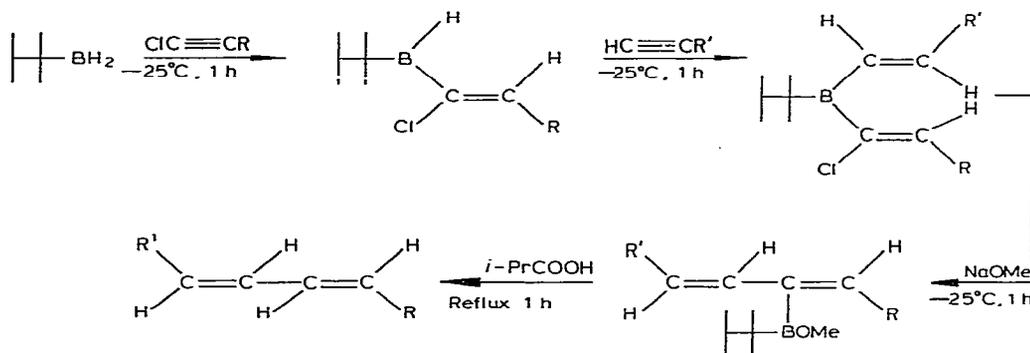


former montre aussi combien les informations apportées par une étude systématique de ces condensations et réarrangements peuvent aider à la compréhension du mécanisme de la réaction d'hydroboration si complexe dans le cas des alcynes fonctionnels.

Il était donc intéressant de remplacer le groupement saturé (alkyle) des t-hexylalkénylboranes précédemment utilisés par un groupement insaturé (alcényle) et donc d'utiliser des t-hexylalkénylboranes.

Etude de la réaction d'hydroboration-alkylation des bromo-1 propargylamines

La première étape des processus envisagés suppose la synthèse de *t*-hexyl-alkénylboranes. D'après les travaux de Negishi et coll. [3], ces dérivés borés, préparés par action du *t*-hexylborane sur un alcyne vrai, ne sont accessibles que dans des cas particuliers et avec de faibles rendements. Par contre, l'introduction d'un halogène sur le carbone *sp* externe du composé acétylénique permet d'obtenir facilement des organohalogénovinylboranes qui se sont avérés être d'excellents agents d'hydroboration d'alcynes et qui ont conduit ces auteurs à proposer une nouvelle voie d'accès à des *trans,trans*-diènes (Schéma 1).



SCHEMA 1

Nous avons donc été amenés pour notre étude à tenir compte à la fois des observations de Negishi et de celles relevées lors de nos travaux antérieurs concernant l'importance du rôle de l'atome d'azote dans l'orientation de cette réaction [4].

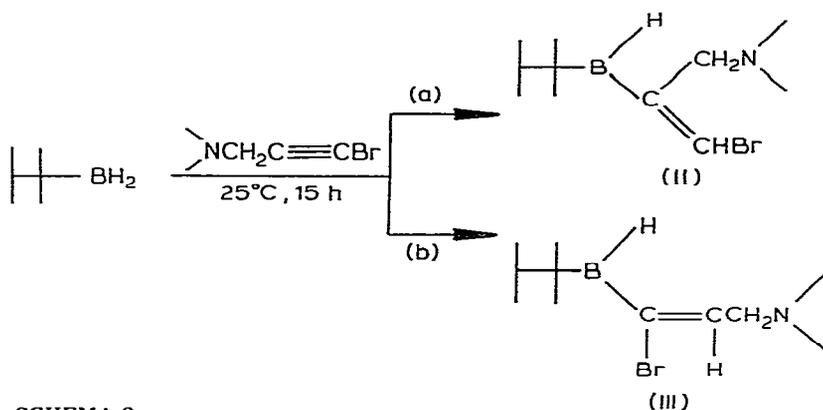
Nous nous sommes limités volontairement à deux amines propargyliques bromées: la *N,N*-diméthyl bromo-1 propargylamine (**1**, $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{Br}$) et la pipéridino bromo-1 propargylamine (**2**, $\text{cyclo-C}_5\text{H}_{10}\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CBr}$) dont la basicité de l'atome d'azote est suffisamment différente pour nous permettre une comparaison des résultats.

(a) Synthèse des aminobromovinyl-*t*-hexylboranes

En s'appuyant sur nos travaux précédents [1,4], nous pouvions espérer qu'à l'inverse des résultats de Negishi et coll., le *t*-hexylborane additionnerait son atome de bore sur le carbone *sp* interne de l'amine bromée insaturée (voie a) seule possibilité pour la conservation de l'halogène dans la molécule (Schéma 2).

L'expérience montre qu'effectivement l'hydroboration de l'amine propargylique bromée n'a lieu que selon la voie a. En effet, le spectre de RMN en proton à haut champ de l'organovinylborane II montre la présence d'un singulet (δ 5.30 ppm pour **1**, δ 5.28 ppm pour **2**) relatif aux protons du groupement méthylène situé en α de l'atome d'azote, ce qui ne serait pas le cas pour l'organovinylborane III en raison du proton éthylénique sur le carbone voisin.

Ce type nouveau d'organoborane présente malheureusement une certaine instabilité à l'état pur ne permettant pas sa conservation.



SCHEMA 2

De ce fait et en absence de couplage direct $J(\text{CH}=\text{CH})$ à travers la double liaison, la détermination de sa stéréochimie s'est heurtée à quelques difficultés. Cependant, et en s'appuyant sur nos travaux antérieurs relatifs aux aminobromo-vinyl-*t*-hexylcyclohexylboranes [1] $\text{>NCH}_2\text{C}(=\text{CHBr})\text{B}(\text{C}_6\text{H}_{11})\text{-}t\text{-hexyl}$, nous pensons que globalement l'addition est *trans*.

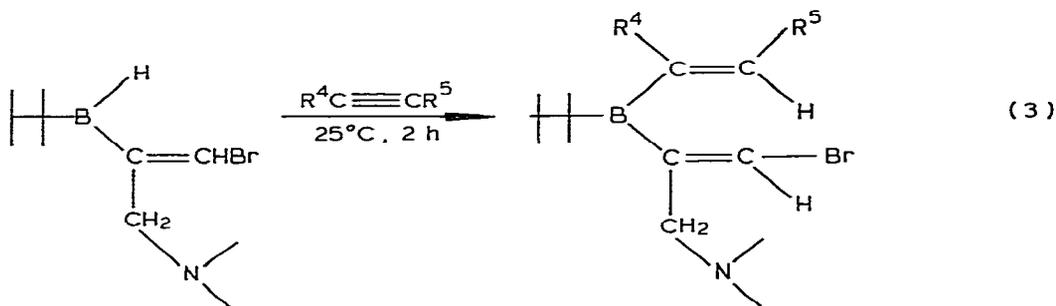
Les conditions de la réaction ont nécessité une mise au point car elles se sont avérées différentes de celles des bromo-1 alcynes. Ainsi, l'addition du *t*-hexylborane sur l'amine propargylique bromée est une réaction lente qui demande, à température ambiante, un temps de contact d'environ une quinzaine d'heures alors que pour les alcynes bromés la réaction est très rapide (1 h) et a lieu à basse température (-25°C).

Nous pouvons supposer, comme nous l'avons déjà indiqué lors de travaux antérieurs sur des amines insaturées [5], que la première étape de cette réaction consiste en une complexation intermoléculaire azote-bore responsable de la régiosélectivité observée.

Nous signalerons enfin que nous n'avons jamais pu mettre en évidence lors de cette synthèse de forme "*gem* diboranes" malgré les conditions de température et les temps de réaction.

(b) Synthèse des aminobromodialkényl-*t*-hexylboranes

Les *t*-hexyldialkénylboranes s'obtiennent facilement par hydroboration d'alcynes au moyen des *t*-hexylmonoalkénylboranes préparés précédemment en laissant les réactifs en contact, à température ambiante, pendant environ 2 h (éq. 3).



Cette réaction d'hydroboration procède conformément aux travaux de Brown et coll. [6] par un mécanisme de *cis* addition. La valeur de la constante de couplage $J(\text{CH}-\text{CR}^4)$ (avec $\text{R}^4 = \text{H}$) de l'ordre de 10 à 12 Hz confirme l'addition *cis*.

Remarque. Nous avons constaté qu'en mélangeant tous les réactifs (mono-*t*-hexylborane, amine bromée, alcyne) et en les laissant en contact pendant 20 h, dont la première heure à 0°C, le taux de conversion des aminobromo-vinyl-*t*-hexylboranes en aminobromodialkényl-*t*-hexylboranes n'est pas modifié puisque ces derniers sont obtenus quantitativement. Cette façon d'opérer simplifie cette méthode de synthèse et présente un réel avantage pour d'éventuelles applications industrielles.

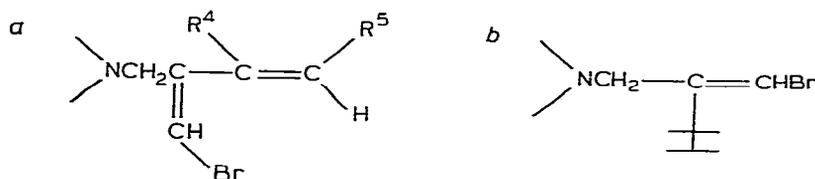
(c) Synthèse des aminodiènes bromés

Conformément à nos précédents travaux sur la réaction d'hydroboration-alkylation de bromo-1 propargylamines par des *t*-hexyldialkylboranes [1] un simple traitement basique de la solution de *t*-hexyldialkylboranes provoque la migration de l'un ou de l'autre des deux groupements de l'atome de bore et le départ de ce dernier sous forme de boronate conduisant soit à des aminodiènes bromés purs soit à un mélange avec des amines éthyléniques bromées résultant de la migration du groupement *t*-hexyle (eq. 4).

Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 1. Les pourcentages ont été déterminés par CPV et par RMN ^1H .

TABLEAU 1

Amines de départ	Aminodiènes bromés ^a			Amines éthyléniques bromées ^b	Rdt. (%)	
	R ⁴	R ⁵	%			
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{N}-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CBr} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ (1)	H	C ₃ H ₇	(3)	40	60 (13)	100
	H	C ₆ H ₅	(4)	100	0	60
	H	<i>t</i> -Bu	(5)	70	30 (13)	70
cyclo-C ₅ H ₁₀ NCH ₂ C≡CBr (2)	H	C ₃ H ₇	(6)	100	0	75
	H	C ₆ H ₅	(7)	60	40 (14)	100
	H	<i>t</i> -Bu	(8)	100	0	60
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	(9)	30	70 (14)	40
	CH ₃	C ₆ H ₅	(10)	100	0	65
	H	CH ₂ CHCl	(11)	85	15 (14)	55
	H	CH ₃ OCH ₂	(12)	100	0	60



Discussion

Si d'une façon générale, les rendements sont bons, la réaction n'est toutefois pas spécifique puisque dans certains cas l'un ou l'autre des deux substituants

I. Synthèse des amines acétyléniques

(a) Cas des amines non bromées

Seul le *N,N*-diméthylamino-3 propyne-1 est commercial. Le pipéridino-3 propyne-1 a été obtenu par substitution nucléophile d'une amine secondaire par le bromure de l'acétylénique correspondant en présence de carbonate de sodium.

Pipéridino-3 propyne-1. Eb. 37°C/3 mmHg, Rdt. 50%, IR: ν (cm⁻¹) 3300 (C≡CH); RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1.5 (m, 6H, CH₂); 2.2 (t, 1H, CH); 2.6 (m, 4H, CH₂); 3.3 (d, 2H, CH₂).

(b) Cas des amines bromées

Le *N,N*-diméthylamino-3 bromo-1 propyne-1 et le pipéridino-3 bromo-1 propyne-1 ont été synthétisés par action de l'hypobromite de sodium sur l'amine acétylénique correspondante.

N,N-Diméthylamino-3 bromo-1 propyne-1 (1). F. 63°C, Rdt. 55%, IR: ν (cm⁻¹) 2200 (C≡C); RMN (CDCl₃): δ (ppm) 2.3 (s, 6H, CH₃); 3.3 (s, 2H, N-CH₂).

Pipéridino-3 bromo-1 propyne-1 (2). F. 44°C, Rdt. 50%, IR: ν (cm⁻¹) 2200 (C≡C); RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1.5 (m, 6H, CH₂); 2.5 (m, 4H, CH₂); 3.3 (s, 2H, N-CH₂).

II. Synthèse des agents d'hydroboration

Le mono-*t*-hexylborane, puis les différents *t*-hexylmonoalkénylboranes utilisés: le *t*-hexylpenténylborane, le *t*-hexyl(phenyléthylényl)borane, le *t*-hexyl(diphényléthylényl)borane, le *t*-hexyl(méthyl-1 phényl-2 éthylényl)borane, le *t*-hexyl(chloro-3 butényl)borane, le *t*-hexyl(*t*-butyléthylényl)borane, le *t*-hexyl(méthoxy-3 propényl)borane ont été obtenus selon les méthodes décrites par Brown et coll. [6].

III. Synthèse des aminodiènes bromés

La méthode suivante est générale et s'applique aux agents d'hydroboration de type *t*-hexylmonoalkénylborane et aux amines acétyléniques bromées.

A 0.01 mole de *t*-hexylmonoalkénylborane fraîchement préparé est ajouté à 25°C et sous courant d'azote 0.01 mole d'amine acétylénique bromée dissoute dans du THF anhydre. On laisse sous agitation 15 h. Au milieu réactionnel est ajouté de la soude 6 *M* jusqu'à pH basique. On laisse sous agitation 10 minutes environ. On extrait au pentane, on sèche sur sulfate de sodium anhydre. Après évaporation du solvant organique, on récupère une huile que l'on purifie par chromatographie sur colonne de silice ou par CPV préparative.

Les analyses élémentaires C, H, N des aminodiènes bromés purifiés sont conformes à leurs formules brutes et atteignent la précision de ±0.5% de la valeur théorique.

Diméthylaminométhyl-2 bromo-1 heptadiène-1,3 (3). IR: ν (cm⁻¹) 1630, 1615 (>C=C<); RMN (CDCl₃): δ (ppm) 1.15 (t, 3H, CH₃); 1.7 (m, 4H, CH₂); 2.5 (s, 6H, CH₃); 3.4 (s, 2H, CH₂); 5.3 (s, 1H, CH); 5.8 (m, 2H, CH=CH).

Diméthylaminométhyl-2 phényl-4 bromo-1 butadiène-1,3 (4). IR: ν (cm⁻¹) 1640, 1615 (>C=C<); RMN (CDCl₃): δ (ppm) 2.4 (s, 6H, CH₃); 3.4 (s, 2H, CH₂); 5.3 (s, 1H, CH); 5.7 (m, 2H, CH=CH); 6.9 (m, 5H, C₆H₅).

Diméthylaminométhyl-2 diméthyl-5,5 bromo-1 hexadiène-1,3 (5). IR: ν

(cm^{-1}) 1630, 1615 (>C=C<); RMN (CDCl_3): δ (ppm) 1.2 (s, 9H, CH_3); 2.3 (s, 6H, CH_3); 2.3 (s, 2H, CH_2); 5.25 (s, 1H, CH); 5.8 (m, 2H, CH=CH).

Pipéridino méthyl-2 bromo-1 heptadiène-1,3 (6). IR: ν (cm^{-1}) 1640, 1615 (>C=C<); RMN (CDCl_3): δ (ppm) 1.2 (t, 3H, CH_3); 1.5 (m, 6H, CH_2); 1.8 (m, 4H, CH_2); 2.5 (m, 4H, CH_2); 3.25 (s, 2H, CH_2); 5.2 (s, 1H, CH); 6.0 (m, 2H, CH=CH).

Pipéridino méthyl-2 phényl-4 bromo-1 butadiène-1,3 (7). IR: ν (cm^{-1}) 1630, 1615 (>C=C<), 1600 (C_6H_5); RMN (CDCl_3): δ (ppm) 1.5 (m, 6H, CH_2); 2.5 (m, 4H, CH_2); 3.25 (s, 2H, CH_2); 5.2 (s, 1H, CH); 5.9 (m, 2H, CH=CH); 6.9 (m, 5H, C_6H_5).

Pipéridino méthyl-2 diméthyl-5,5 bromo-1 hexadiène-1,3 (8). IR: ν (cm^{-1}) 1640, 1620 (>C=C<), RMN (CDCl_3): δ (ppm) 1.2 (s, 9H, CH_3); 1.5 (m, 6H, CH_2); 2.4 (m, 4H, CH_2); 3.3 (s, 2H, CH_2); 5.25 (s, 1H, CH); 5.95 (m, 2H, CH=CH).

Pipéridino méthyl-2 diphényl-3,4 bromo-1 butadiène-1,3 (9). IR: ν (cm^{-1}) 1640, 1620 (>C=C<); 1600 (C_6H_5); RMN (CDCl_3): δ (ppm) 1.5 (m, 6H, CH_2); 2.4 (m, 4H, CH_2); 3.2 (s, 2H, CH_2); 5.2 (s, 1H, CH); 5.8 (s, 1H, CH); 6.9 (m, 5H, C_6H_5); 7.2 (m, 5H, C_6H_5).

Pipéridino méthyl-2 phényl-4 méthyl-3 bromo-1 butadiène-1,3 (10). IR: ν (cm^{-1}) 1630–1610 (>C=C<); 1600 (C_6H_5); RMN (CDCl_3): δ (ppm) 0.6 (s, 3H, CH_3); 1.4 (m, 6H, CH_2); 2.3 (m, 4H, CH_2); 3.2 (s, 2H, N-CH_2); 5.3 (s, 1H, CH); 6.5 (s, 1H, CH); 6.8 (m, 5H, C_6H_5).

Pipéridino méthyl-2 chloro-5 bromo-1 hexadiène-1,3 (11). IR: ν (cm^{-1}) 1640, 1620 (>C=C<), RMN (CDCl_3): δ (ppm) 0.8 (d, 3H, CH_3); 1.4 (m, 6H, CH_2); 2.4 (m, 4H, CH_2); 3.3 (s, 2H, CH_2); 3.8 (m, 1H, CH); 5.2 (s, 1H, CH); 6.1 (m, 2H, CH=CH).

Pipéridino méthyl-2 méthoxy-5 bromo-1 pentadiène-1,3 (12). IR: ν (cm^{-1}) 1630, 1610 (>C=C<), 1100 (-C-O-C-); RMN (CDCl_3): δ (ppm) 1.5 (m, 6H, CH_2); 2.5 (m, 4H, CH_2); 3.1 (s, 2H, CH_2); 3.3 (s, 3H, CH_3); 3.5 (t, 2H, CH_2); 5.3 (s, 1H, CH); 5.9 (m, 2H, CH=CH).

N,N-Diméthylaminométhyl-2 triméthyl-3,3,4 bromo-1 pentène-1 (13). IR: ν (cm^{-1}) 1610 (>C=C<); RMN (CDCl_3): δ (ppm) 0.9 (d, 6H, CH_3); 1.1 (s, 6H, CH_3); 1.6 (m, 1H, CH); 2.25 (s, 6H, CH_3); 3.3 (s, 2H, CH_2); 5.3 (s, 1H, CH).

Pipéridino méthyl-2 triméthyl-3,3,4 bromo-1 pentène-1 (14). IR: ν (cm^{-1}) 1630 (>C=C<); RMN (CDCl_3): δ (ppm) 0.8 (d, 6H, CH_3); 1.0 (s, 6H, CH_3); 1.5 (m, 7H, CH_2 , CH); 2.4 (m, 4H, CH_2); 3.15 (s, 2H, CH_2); 5.0 (s, 1H, CH).

Bibliographie

- 1 J.L. Torregrosa, M. Baboulene, V. Speziale et A. Lattes, *Tetrahedron Letters*, (1982) 2785.
- 2 (a) E. Negishi, J.J. Katz et H.C. Brown, *Synthesis*, (1972) 555; (b) G. Zweifel et H. Arzoumanian, *J. Am. Chem. Soc.*, 89 (1967) 5086; (c) G. Zweifel, R.P. Fisher, J.T. Snow et C.C. Whitney, *ibid.*, 93 (1971) 6309.
- 3 E. Negishi et T. Yoshida, *Chem. Commun.*, (1973) 606.
- 4 J.L. Torregrosa, M. Baboulene, V. Speziale et A. Lattes, *Tetrahedron*, sous presse.
- 5 M. Baboulene, J.L. Torregrosa, V. Speziale et A. Lattes, *Bull. Soc. Chim., Fr.*, (1980) 565.
- 6 (a) H.C. Brown, *Hydroboration*, W.A. Benjamin, New-York, 1962; (b) H.C. Brown, *Organic synthesis via boranes*, John Wiley, New-York, 1975.