

SUR UNE NOUVELLE METHODE DE METHYLATION
DES AMINES PRIMAIRES ET SECONDAIRES

B.L. Sondengam, J. Hentchoya Hémo et G. Charles

Laboratoire de Chimie Organique, Faculté des Sciences,
B.P. 812, Yaoundé, République Unie du Cameroun.

(Received in France 12 December 1972; received in UK for publication 14 December 1972)

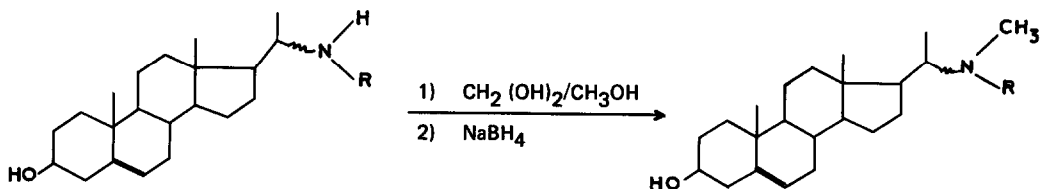
La parution récente d'un article ¹ sur une nouvelle méthode de méthylation des amines primaires et secondaires, nous incite à publier rapidement la méthode ² utilisée couramment dans notre laboratoire à la place de la méthode classique d'ESCHWEILER ³ - CLARKE ⁴ qui nous avait donné des résultats décevants en particulier quant aux rendements et à la pureté des produits obtenus. Une étude critique récente ⁵ de cette méthode a en effet montré, sur l'exemple de la benzylamine, qu'il se formait une quantité importante (de l'ordre de 25 %) de produits secondaires comprenant surtout le dérivé carbonylé (dans cet exemple, le benzaldéhyde), les formamides dérivés de l'amine primaire initiale et de l'amine secondaire intermédiaire, et enfin, de faibles quantités d'amine secondaire N-méthylée et de N-méthylidibenzylamine.

La présente méthode ², mise au point en série stéroïdique, consiste à traiter l'amine primaire ou l'amine secondaire en solution dans le méthanol par un grand excès de formaldéhyde à 35 % puis à réduire le mélange réactionnel obtenu par le borohydrure de sodium.

Contrairement à la méthode de BORCH et HASSID ¹ au cyanoborohydrure, nous n'avons rencontré aucune difficulté en opérant dans le méthanol. Dans tous les cas étudiés, le produit de la réduction est unique ; en particulier, à partir des amines primaires, nous n'avons pas décelé d'amine secondaire monométhylée.

La présente méthode consiste donc essentiellement à remplacer l'acide formique, réducteur utilisé dans la méthode d'ESCHWEILER-CLARKE, par le borohydrure de sodium, ce qui exclue la formation de certains produits secondaires tels que les formamides. Elle possède, sur celle-ci, les avantages d'être douce, simple et rapide, et de conduire à des rendements élevés en amine tertiaire N-méthylée très pure. Elle est particulièrement intéressante dans l'hémisynthèse des composés N-méthylés naturels.

Nous donnons à titre d'exemple, quelques N-méthylations effectuées par la présente méthode au formaldéhyde-borohydrure-méthanol :



I - 20 α ; R = H (holafébrine)

II - 20 α ; R = CH₃ (iréhamine)

III - 20 β ; R = H

IV - 20 β ; R = CH₃

V - 20 α ; R = CH₃ (iréhine)

VI - 20 β ; R = CH₃

Les produits obtenus à partir de l'amine primaire I ou de l'amine secondaire II sont identiques entr'eux et identiques à un échantillon authentique d'iréhine^{6,7} V (C.C.M. ; P.F. ; I.R. ; R.M.N. ; S.M.)⁸.

De même, les produits obtenus à partir de III et de IV sont identiques à l'épiiréhine⁷ VI.

La présente méthode soulève des problèmes intrigants concernant, en particulier, la structure de l'espèce réduite par le borohydrure. En effet, l'étude de la réaction entre une amine primaire et le formol à 35 % a conduit^{9,10} à la mise en évidence de cinq espèces en équilibre, sans compter les espèces protonées. La présence d'un excès de méthanol doit encore augmenter la complexité du système par la formation de dérivés O-méthylés¹¹. Or, il s'avère que, dans la présente méthode, une seule des espèces est prépondérante, sinon unique. Enfin, nous avons vérifié que ce produit intermédiaire est bien réductible, quantitativement, en dérivé N-diméthylaminé.

Les travaux se poursuivent afin d'obtenir de plus amples informations sur le mécanisme des réactions mises en jeu.

REFERENCES

- 1 - R.F. BORCH et A.I. HASSID, J. Org. Chem., 1972, **37**, 1673
- 2 - A titre d'exemple : N-diméthylation de l'holafébrine (I) A une solution de 1g. (3 mmole) de l'amine dans 10ml. de méthanol, on ajoute sous agitation, 3ml. (35mmole) de formaldéhyde à 35 %. On chauffe à reflux 1/2 heure. La réaction est alors complète (C.C.M.). Après refroidissement, on ajoute lentement 400 mg. de borohydrure de sodium. Après une heure d'agitation, la réduction est terminée (C.C.M.). Après évaporation à sec du mélange réactionnel, on extrait le produit au chlorure de méthylène. On obtient 0,950 g. (85 %) de

V, F = 170° identique à l'irépine (C.C.M. ; P.F. ; R.M.N. ; S.M.). De la même manière, III et IV conduisent, avec des rendements comparables, à l'épiirépine ⁷, F = 180°.

- 3 - W. ESCHWEILER, Chem. Ber. 1905, 38, 880
- 4 - H.T. CLARKE, H.B. GILLESPIE et S.Z. WEISHAUS, J. Amer. Chem. Soc., 1933, 55, 4571
- 5 - S.H. PINE et B.L. SANCHEZ, J. Org. Chem. 1971, 36, 829
- 6 - J. SCHMITT, J.P. PANOUSE, H. PLUCHET, P. COMOY, A. HALLOT et P.J. CORNU, Bull. Soc. Chim. Fr., 1963, 2240
- 7 - VAN DE WOUDE G. et L. VAN HOUE, Bull. Soc. Belge, 1967, 76, 566
- 8 - Nous remercions le Professeur D.E.U. EKONG (IBADAN, Nigéria), le Docteur R. GOUTAREL et le Professeur A. CAVE (Gif/Yvette, France) pour les spectres de Masse et de R.M.N.
- 9 - R.G. KALLEN et W. JENKS, J. Biol. Chem. 1966, 241, 5864
- 10 - Ph. LE HENAFF, Bull. Soc. Chim. Fr. 1965, 11, 3113
P.F. FERAUD et Ph. LE HENAFF, Bull. Soc. Chim. Fr. 1968, 1968
- 11 - C.M. McLEOD et G.M. ROBINSON, J. Chem. Soc. 1921, 119, 1470