

BIS (ALCOXYMETHYL) AMINES : PREPARATION ET REDUCTION;
N-DIMETHYLATION SELECTIVE D'AMINES PRIMAIRES

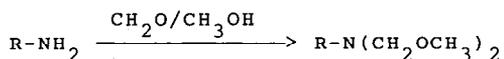
H. KAPNANG, G. CHARLES^{*}, B.L. SONDEGAM et J. HENTCHOYA HEMO

Département de Chimie Organique, Faculté des Sciences
B.P. 812 YAOUNDE, République Unie du Cameroun.

Lors de l'application en série stéroïdique de notre méthode (1) de N-diméthylation d'amines primaires, méthode au formaldéhyde-méthanol-borohydrure, nous avons observé la formation, avant l'addition de borohydrure de sodium, d'un dérivé cristallisé, réductible quantitativement en dérivé N-diméthylé.

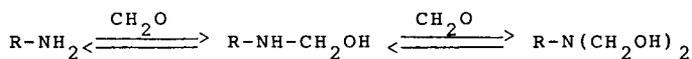
La présente communication a pour objet de préciser la structure de ce composé intermédiaire, et de montrer que sa réduction par le cyanoborohydrure de sodium constitue une méthode de N-diméthylation d'amines primaires de sélectivité comparable à celle de la méthode classique d'ESCHWEILLER-CLARKE (2).

Nous avons obtenu ces produits intermédiaires par chauffage à reflux, pendant une demi-heure, d'une solution dans le méthanol de l'amine primaire et d'un excès de paraformaldéhyde (3). La structure du composé intermédiaire a été déterminée par les méthodes spectroscopiques habituelles (I.R., R.M.N., S.M.) (4); il s'agit de bis(méthoxyméthyl)amines :



Alors que les carbinolamines éthers RR'N-CH₂-OR" dérivés d'amines secondaires RR'NH, de formaldéhyde et d'alcools R"OH sont connus (5) bien qu'assez peu étudiés (6,7,8), ceux dérivant d'amines primaires ne semblent pas avoir été décrits (9).

En ce qui concerne le mécanisme de la réaction, il est connu (10,11,12) que l'action du formaldéhyde en solution aqueuse sur une amine primaire, conduit à de nombreuses espèces en équilibre (au moins six ont été mises en évidence) parmi lesquelles les bis(hydroxyméthyl) amines :

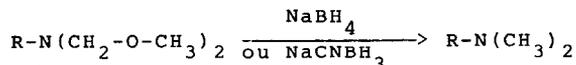


Les bis(hydroxyméthyl)amines sont en général instables mais ont pu être isolées dans quelques cas (13). En présence d'un excès de méthanol, ces carbinolamines conduisent aux éthers correspondants; ces réactions sont bien connues dans le cas des amines secondaires (5,6,7,8). Par analogie, les bis(hydroxyméthyl)amines dérivées des amines primaires doivent conduire aux bis éthers correspondants :



Le fait que la transformation de l'amine primaire en bis(méthoxyméthyl)amine soit complète s'explique par l'action de masse des réactifs en grand excès.

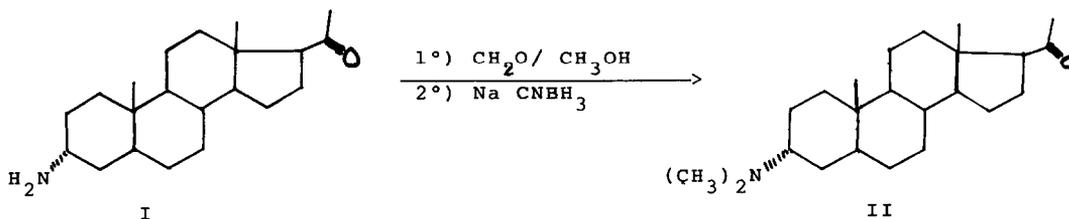
Nous avons ensuite étudié la réduction, par le borohydrure et par le cyanoborohydrure de sodium, des bis(méthoxyméthyl)amines isolées. Dans tous les cas, on obtient presque quantitativement le dérivé N-diméthylaminé :



L'utilisation du cyanoborohydrure de sodium présentait un intérêt particulier du fait de sa plus grande sélectivité; on sait en effet qu'il ne réduit facilement le groupe carbonyle qu'en milieu acide (14), d'où la possibilité de mettre au point une méthode de N-diméthylation sélective d'amines primaires carbonylées. Nous avons choisi comme substrat la funtumine ou amino-3 α pregnane-5 α one-20 et essayé différentes méthodes.

La méthode de BORCH et HASSID (15) de N-méthylation dans l'acétonitrile s'est révélée sélective : elle conduit à la N,N-diméthyl funtumine sans réduction du groupe carbonyle.

D'autre part, nous avons constaté que le dérivé bis(méthoxyméthyl)aminé de la funtumine était réductible sélectivement par le cyanoborohydrure. Nous avons donc soumis directement la funtumine (I) à la N-méthylation dans le méthanol, suivant notre méthode (1) mais en remplaçant le borohydrure par le cyanoborohydrure de sodium; la réaction donne un excellent rendement en N,N-diméthyl funtumine (II), là encore sans réduction du groupe carbonyle (16) :



Cette méthode paraît donc aussi sélective que la méthode classique d'ESCHWEILLER-CLARKE (2); elle présente en outre, aussi bien sur cette dernière méthode que sur celle de BORCH et HASSID (15) des avantages certains : simplicité, rapidité, excellents rendements. Elle est également applicable à la N-méthylation sélective des amines secondaires.

Nos résultats sont en contradiction avec ceux de BORCH et HASSID (15) qui n'obtiennent dans le méthanol, que le produit de départ et des produits partiellement méthylés. Ces auteurs présumant que le mauvais résultat obtenu est dû à la difficulté de formation de l'imine qu'ils supposent être l'intermédiaire réductible en dérivé N-méthylé. A notre avis, il est probable que dans les conditions utilisées, la bis(méthoxyméthyl)amine intermédiaire ne soit pas formée complètement au moment de la réduction.

On connaît de nombreux cas de réduction (17) par les hydrures mixtes de carbinolamines ou de carbinolamine éthers, surtout en série hétérocyclique. D'une façon générale les carbinolamines éthers dérivés des amines secondaires $N-\overset{|}{C}-O-$, réagissent avec les réactifs nucléophiles tels que les amines (7) et les organomagnésiens (8) avec rupture de la liaison C-O.

Remerciements : Nous remercions M. G. TELLER de l'Institut de Chimie de Strasbourg (France) pour les spectres de masses et la détermination des masses exactes, ainsi que M. J. RENARD, Directeur de l'Omnium Chimique, pour un don généreux de funtumine.

Références :

- 1- B.L. SONDEGAM, J. HENTCHOYA HEMO et G. CHARLES Tetrahedron Letters, 261 (1973).
- 2- H.T. CLARKE, H.B. GILLESPIE and S.Z. WEISHAUS, J. Amer. Chem. Soc., **55**, 4571 (1933).
- 3- On peut aussi utiliser un grand excès de formaldéhyde à 35% (voir ref.1). Par contre, le s-trioxane ne réagit pas.
- 4- Les spectres de R.M.N. présentent les caractéristiques suivantes : un singulet à 6 protons vers $\delta=3,20 - 3,27$ ppm(\underline{CH}_3-O) et un singulet à 4 protons vers $\delta=4,28$ ppm($N-\underline{CH}_2-O$).
- 5- C.M. McLEOD and G.M. ROBINSON. J. Chem. Soc., **119**, 1470 (1921).
- 6- T.D. STEWART and W.E. BRADLEY, J. Amer. Chem. Soc., **54**, 4172 (1932).
- 7- H.-F. TSEOU and C.-T. YANG, J. Org. Chem., **4**, 123 (1939).
- 8- J.P. MASON and M. ZIEF, J. Amer. Chem. Soc., **62**, 1450 (1940).
- 9- Les bis(méthoxyméthyl)amines dérivées d'amines primaires stéroïdiques ont été obtenues cristallisées. Celles dérivant d'amines primaires simples

(isopropylamine, tert-butylamine, cyclohexylamine, benzylamine) sont des liquides qui se décomposent plus ou moins quand on les distille sous pression réduite; exemple : $(\text{CH}_3)_2\text{CH-N}(\text{CH}_2\text{-OCH}_3)_2$ $E_{4\text{mm}} = 79^\circ$. Le méthanol peut être remplacé par divers alcools (éthanol, propanol-2 ...) conduisant ainsi aux dérivés bis(alkoxyméthyl)aminés correspondants, $\text{R-N}(\text{CH}_2\text{-O-R}')_2$.

- 10- R.G. KALLEN and W. P. JENCKS, J. Biol. Chem., 241, 5864 (1966).
- 11- P.-J. FERAUD et P. LE HENAFF, Bull. Soc. Chim. Fr., 1968 (1968).
- 12- B. GAUX et P. LE HENAFF, Bull. Soc. Chim. Fr., 2501 (1972).
- 13- K. MIURA, Chem. Pharm. Bull., 13, 529 (1965).
- 14- R.F. BORCH, H.D. DURST, J. Amer. Chem. Soc., 91, 3996 (1969).
- 15- R.F. BORCH et A.I. HASSID, J. Org. Chem., 37, 1673 (1972).
- 16- Voici un exemple de mode opératoire retenu : une solution de 1,92g (6 mmole) de funtumine et de 1,5g (50 mmole) de paraformaldéhyde dans 50ml de méthanol est chauffée 45mn à reflux. La formation du dérivé bis(méthoxy méthyl) aminé est alors complète (CCM). Après refroidissement, on ajoute 1,22g (19 mmole) de cyanoborohydrure de sodium. Après addition d'un peu d'eau, le méthanol est évaporé sous pression réduite et l'amine est extraite au chlorure de méthylène. Après les traitements habituels, on obtient 1,90g (91%) de N,N-diméthyl funtumine, $F=130^\circ$ (18), identique à un échantillon authentique (I.R., R.M.N., P.F. mélange).
- 17- N.G. GAYLORD, "Reduction with complex metal hydrides", Interscience Publishers, Inc., New-York, N.Y., p. 807 (1956).
- 18- M.-M. JANOT, Q. KHUONG-HUU et R. GOUTAREL, C.R. Acad. Sci., Paris, 246, 3076 (1958).