

NOUVELLE METHODE DE PREPARATION  
 D'AMINES TERTIAIRES

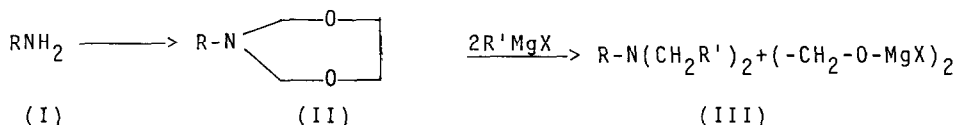
H. Kapnang et G. Charles\*

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

Abstract : Tertiary amines  $R-N(CH_2R')_2$  are obtained by reacting 1,5,3-perhydrodioxazépines derivated from primary amines  $RNH_2$ , with Grignard reagents  $R'MgX$ .

Nous avons décrit précédemment (1) une méthode générale de synthèse, à partir d'amines primaires (I), de perhydrodioxazépines-1,5,3 (II) ; ces dérivés sont réductibles quantitativement par  $NaBH_4$  en dérivés N,N-diméthylaminés dans les mêmes conditions que les carbinolamines éthers (2).

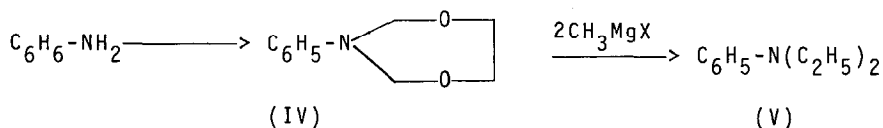
Nous montrons ci-après que l'action d'un excès d'organomagnésien sur les perhydrodioxazépines conduit aux amines tertiaires du type  $R-N(CH_2R')_2$  (III) dont deux des carbones en  $\alpha$  de l'azote proviennent du paraformaldéhyde ; il s'agit donc d'une méthode indirecte de N,N-dialkylation d'amines primaires :



Ainsi, par action de 2,5 équivalents de bromure de n-butyl magnésium sur la cyclohexyl-3 perhydrodioxazépine-1,5,3, facilement préparée à partir de la cyclohexylamine, nous avons obtenu la N,N-dipentylcyclohexylamine (III) ( $R$ =cyclohexyl ;  $R'$ =n-butyl), Rdt=70%. La C.P.G. (3) montre l'absence d'amine primaire et secondaire. La structure de (III) est confirmée par les méthodes spectroscopiques habituelles (IR, RMN, SM).

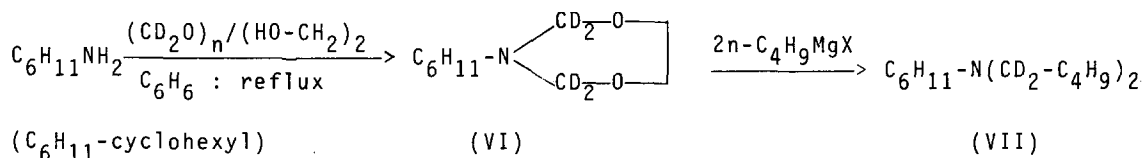
Afin d'examiner le champ d'application de cette méthode, nous avons utilisé les perhydrodioxazépines dérivées d'amines primaires aliphatiques dont le groupement aminé est fixé sur un carbone primaire, secondaire ou tertiaire. On obtient dans tous les cas, l'amine tertiaire attendue (voir tableau).

Nous avons également montré que cette méthode était applicable en série aromatique. Ainsi la perhydrodioxazépine-1,5,3 (IV) (4) dérivée de l'aniline, traitée par un excès d'iodure de méthylmagnésium conduit à la N,N-diméthyl aniline (V), Rdt=70%) :



Nos résultats sont consignés dans le tableau ci-après.

D'autre part, l'utilisation du paraformaldéhyde deutérié, conduit aux tétradeutério-2,2,4,4 perhydrodioxazépines-1,5,3 (VI) permettant ainsi de préparer des amines tertiaires du type  $\text{R-N}(\text{CD}_2\text{R}')_2$  (VII) (5), tétradeutériées sur deux des carbones en  $\alpha$  de l'azote :

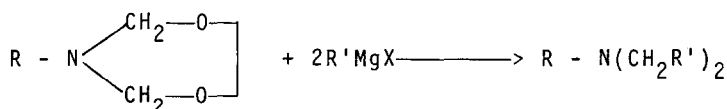


Le spectre RMN  $^1\text{H}$  de (VII) montre bien l'absence totale du pic à  $\delta=2,36$  ppm correspondant aux quatre protons méthyléniques de deux carbones en  $\alpha$  de l'azote. Ce résultat est en accord avec le mécanisme généralement admis pour la réaction de méthylation des amines via les ions iminiums (6a) et plus particulièrement avec le mécanisme proposé récemment (6b) pour la réduction des carbinolamines dans des conditions proches des nôtres.

Parmi les méthodes de synthèse conduisant aux amines tertiaires du type  $\text{R-N}(\text{CH}_2\text{-R}')_2$  citons la méthode classique de N-alkylation des amines primaires par les halogénures d'alkyle ou par les phosphates d'alkyle (7). Cependant, cette méthode conduit souvent à des mélanges contenant outre l'amine tertiaire attendue, des quantités variables d'amine primaire, d'amine secondaire et de sel d'ammonium quaternaire. Il existe aussi de nombreuses méthodes de synthèse d'amines tertiaires à partir des amines secondaires. Parmi celles qui utilisent les composés organomagnésiens citons l'action de ces réactifs sur les N,N-dialkyl formamides (8) ou sur les carbinolamine éthers dérivés des amines secondaires (9, 10). Récemment, a été publiée (11) une méthode de préparation d'amines tertiaires par réduction par  $\text{LiAlH}_4$ , d'amines, de carbamates, d'uréthanes et de lactames en présence d'esters. Notre méthode constitue une extension de la réaction des organomagnésiens sur les oxazolidines (12, 13) et sur les carbinolamine éthers (14), tous ces substrats possédant le groupement fonctionnel O-C-N.

Nos résultats montrent que les perhydrodioxazépines peuvent subir des attaques par les réactifs nucléophiles au niveau de l'atome de carbone du groupement O- $\text{CH}_2$ -N, avec rupture de la liaison O-C. Ainsi l'action de  $\text{NaBH}_4$  conduit aux dérivés N,N-diméthylaminés (2) et celle des organomagnésiens conduit aux dérivés N,N-dialkylés. Cette dernière méthode constitue une bonne méthode de synthèse d'amines tertiaires possédant un carbone supplémentaire, provenant du paraformaldéhyde, sur deux des groupements alkyles.

Tableau



R	R'	Amines tertiaires	
		Eb °C	Rdt % <sup>a</sup>
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	Eb 114 <sup>b</sup>	35
"	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	Eb <sub>3</sub> 70	50
"	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	Eb <sub>9</sub> 160	55
C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -(cyclohexyl)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	Eb <sub>3</sub> 80 <sup>c</sup>	66
"	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	Eb <sub>3</sub> 116	80
"	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	Eb <sub>4</sub> 114	60
"	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	Eb <sub>3</sub> 126	70
"	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	(F = 62)	67
"	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -	Eb <sub>7</sub> 230-34	68
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	Eb <sub>9</sub> 56	51
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	CH <sub>3</sub> -	Eb <sub>11</sub> 95 <sup>d</sup>	70
CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Eb <sub>1</sub> 80-82	70

a) rendement en produit isolé par distillation, non optimisé et calculé par rapport à la perhydrodioxazépines ; b) Lit. (15) : Eb = 114,5 - 115°C ; c) Lit. (16) : Eb<sub>20</sub> = 101 - 102°C ; d) Lit. (17) : Eb<sub>10</sub> = 92°C.

Remerciements : Nous remercions vivement M.G. TELLER de l'Institut de Chimie de Strasbourg pour les spectres de masse.

#### Bibliographie :

- H. KAPNANG et G. CHARLES  
Tetrahedron Lett., 21, 2949 (1980)
- H. KAPNANG, G. CHARLES, B.L. SONDEGAM et J. HENTCHOYA HEMO,  
Tetrahedron Lett., 3459 (1977).
- C.P.G. : colonne inox 2m, φ 2mm, Chromosorb 103, 60-80 mesh, 240°C, gaz vecteur N<sub>2</sub> (2,4 bar).
- Phényl-3 perhydrodioxazépines-1,5,3 : RMN <sup>1</sup>H : δ 3,73 (s, 4H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O) ; δ 5,01 (s, 4H, N-CH<sub>2</sub>-O) ; δ 7,10 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

5. En faisant réagir le bromure de n-butyle magnésium préparé à partir de 0,25 mole de bromure de n-butyle et de 0,25 mole de magnésium sur 0,03 mole de tétradeutéro-2,2,4,4 perhydrodioxazépine-1,5,3 dérivée de la cyclohexylamine nous obtenons la cyclohexyltétradeutéro-1,1,1',1' dipentylamine,  $E_b_6 = 150^\circ\text{C}$  (Rdt = 70 %).
- 6a. P.A.S SMITH, The Chemistry of open-chain organic nitrogen compounds, Vol. I, W.A. Benjamin, N.Y. 1965.
- 6b. A.G. GIUMANINI, G. CHIAVARI, M. MUSIANI et P. ROSSI, Synthesis, 9, 743-746 (1980).
7. R.B. WAGNER et H.D. ZOOK, "Synthetic Organic Chemistry", New York, Wiley and Sons, Inc. London, 4e édition, 1963, p. 665.
8. N. MAXIM et R. MAVRODINEAU, Bull. Soc. Chim. France, (5), 3, 1084 (1936)
9. J.P. MASON et M. ZIEF, J. Am. Chem. Soc., 62, 1450 (1940)
10. A.T. STEWART et C.R. HAUSER, J. Am. Chem. Soc., 77, 1098 (1955)
11. H.L. HOLLAND et G.B. JOHNSON, Tetrahedron Lett., 3395-3396 (1979).
12. M. SENKUS, J. Am. Chem. Soc., 67, 1515-1519 (1945)
13. L.H. GOODSON et H. CHRISTOPHER, J. Am. Chem. Soc., 72, 358-362, (1950)
14. G.M. ROBINSON et R. ROBINSON, J. Chem. Soc., 123, 532-543 (1923).
15. N.B. GODFREY, Jefferson Chemical Co, Inc., US. Patent, 3.210.349 (1965).
16. N.C. DENO et R.E. FRUIT, J. Am. Chem. Soc., 90, 3502-3506 (1968).
17. I. HEILBRON, "Dictionary of Organic Compounds", Eyre and Spottiswoode, London, 4e édition, 1965, Vol. 2, p. 1014.

(Received in France 4 February 1983)