

REACTION DES CHLOROFORMIATES SUR LES AMINES TERTIAIRES :  
COMPETITION ENTRE N-DEMETHYLATION, DESAMINATION,  
N-DEBENZYLATION ET N-DESALLYLATION

Henriette Kapnang et Georges Charles\*  
Département de Chimie Organique, Faculté des Sciences  
B.P. 812 Yaoundé, République Unie du Cameroun

Abstracts : In ten cases investigated for the title reaction, N-debenzylation and N-deallylation are favoured over deamination and N-demethylation.

Les chloroformiates sont très utilisés pour les réactions de N-déméthylation d'amines tertiaires et, dans quelques cas, pour des réactions de N-désalkylation<sup>1-7</sup>. Cependant, nous avons montré que l'action du chloroformiate de trichloro-2,2,2 éthyle<sup>4</sup> sur la N,N-diméthyl funtumine ou 3 $\alpha$ -diméthylamino pregnane-5 $\alpha$  one-20, dont le cycle A, cyclohexanique, porte un groupement aminé en position axiale, conduisait à une réaction de désamination<sup>8</sup> avec formation d'un dérivé  $\Delta^2$  insaturé.

Par analogie, nous avons voulu examiner le comportement des cyclohexylamines tertiaires N,N-dialkylées, puisque dans ce cas le groupement aminé devrait toujours avoir une conformation favorable à l'élimination, comme dans le cas de la N,N-diméthylfuntumine. Effectivement, l'action du chloroformiate de trichloro-2,2,2 éthyle sur la N,N-di n-propyl cyclohexylamine 1a conduit aux produits de désamination : le cyclohexène et le carbamate 2a (Tableau, réactions I). Nous avons ensuite voulu étendre le champ de cette réaction à d'autres cyclohexylamines tertiaires diversement substituées à l'azote. Nos résultats sont résumés dans le tableau ci-après. Nous avons soumis cinq N,N-dialkylcyclohexylamines (1a - 1e) à l'action des chloroformiates. Dans tous les cas, il se produit exclusivement une réaction de désamination avec un bon rendement en carbamate (60 à 90%).

Cependant, dans le cas de la benzylcyclohexylméthylamine, l'action des chloroformiates conduit, au lieu de la désamination attendue, à une N-débenzylation. Cette débenzylation a lieu quelque soit le chloroformiate utilisé (Tableau, réactions II). On ne décèle, dans les produits de la réaction, ni de produits d'élimination, ni de produits de N-déméthylation. Quelques cas de N-débenzylation par les chloroformiates ont déjà été signalés.<sup>5,9</sup>

Afin de généraliser ce dernier résultat, nous avons étudié le cas de la benzyl di n-pentylamine ; là encore nous observons une réaction de débenzylation (Tableau, réaction III). La comparaison des réactions II et III nous amène

TABLEAU

Réactions I			
	$\xrightarrow{\text{Cl-COO-R}''}$	HCl +	+ R''-OCO-N $\begin{matrix} \text{CH}_2\text{-R} \\ \text{CH}_2\text{-R}' \end{matrix}$
<u>1a</u>	R=R'=C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , R''=CH <sub>2</sub> CCl <sub>3</sub>	a	<u>2a</u> Rdt 90%
<u>1b</u>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> , R''=" "	b	<u>2b</u> " 60%
<u>1c</u>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> , R''=" "	c	<u>2c</u> " 81%
<u>1d</u>	R=H, R'=i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> , R''=" "	d	<u>2d</u> " 69%
<u>1e</u>	R=H, R'=n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> , R''=" "	e	<u>2e</u> " 74%
<u>1e</u>	R=H, R'=n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> , R''=C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	f	<u>2f</u> " 74%
<u>1e</u>	R=H, R'=n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> , R''=CH=CH <sub>2</sub>	g	<u>2g</u> " 80%
Réactions II			
	$\xrightarrow{\text{Cl-COO-R}''}$	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> Cl	+
<u>3</u>	R''= C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	a	<u>4a</u> Rdt 71%
	CH <sub>2</sub> CCl <sub>3</sub>	b	<u>4b</u> " 75%
	CH=CH <sub>2</sub>	c	<u>4c</u> " 90%
Réaction III			
	$\xrightarrow{\text{ClCOOC}_2\text{H}_5}$	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -Cl	+ C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -O-CO-N $\begin{matrix} (\text{CH}_2)_4\text{-CH}_3 \\ (\text{CH}_2)_4\text{-CH}_3 \end{matrix}$
<u>5</u>			<u>6</u> Rdt 72%
Réaction IV			
	$\xrightarrow{\text{ClCOOC}_2\text{H}_5}$	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -Cl	+ C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -O-CO-N $\begin{matrix} (\text{CH}_2)_4\text{-CH}_3 \\ (\text{CH}_2)_4\text{-CH}_3 \end{matrix}$
<u>7</u>			<u>6</u> Rdt 69%
Réaction VI			
	$\xrightarrow{\text{ClCOOC}_2\text{H}_5}$	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -Cl	+ C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -O-CO-N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{-CH=CH}_2 \end{matrix}$
<u>8</u>			<u>9</u> Rdt 63%
Réaction VI			
	$\xrightarrow{\text{ClCOOCH}_2\text{CCl}_3}$	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -Cl	+
<u>10</u>			<u>4b</u> Rdt 85%

1°) Les réactions ont été effectuées par chauffage à reflux d'une solution benzénique d'amine tertiaire et de chloroformate<sup>4</sup>. Dans le cas du chloroformate de vinyle, le solvant utilisé est le dichloro-1,2 éthane<sup>5</sup>.

2°) Rdt %, rendements en produit isolé par chromatographie sur colonne, non optimisé et calculé par rapport à l'amine tertiaire.

3°) Le cyclohexène, le chlorure de benzyle et le chlorure d'allyle ont été caractérisés par leurs constantes physiques et leurs spectres IR et de RMN <sup>1</sup>H.

à conclure que la réaction de débenzylation est favorisée par rapport à la désamination, par rapport à la déméthylation et par rapport à la désalkylation.

Les dérivés allyliques se comportant souvent comme les dérivés benzyliques, nous avons soumis la N,N-dipentylallylamine à l'action du chloroformiate d'éthyle. La réaction est exothermique et on isole par distillation le chlorure d'allyle ; le carbamate est purifié par chromatographie (Rdt 69%) (Tableau, réaction IV).

Considérant que dans la réaction de von BRAUN du bromure de cyanogène sur les amines tertiaires, la N-désallylation est favorisée par rapport à la N-débenzylation<sup>10a</sup>, nous avons examiné le comportement de l'allyl benzyl méthylamine vis-à-vis du chloroformiate de trichloro-2,2,2 éthyle ; là encore on observe uniquement une N-débenzylation (Tableau, réaction V). Ce résultat est donc contraire à ceux obtenus par la méthode de von Braun<sup>10a</sup>. Une méthode de N-désallylation et de N-débenzylation d'amines tertiaires par les chlorures d'acides en présence de sel de cuivre a été décrite<sup>11</sup>.

Enfin nous avons examiné la compétition entre la N-désallylation et la désamination dans le cas de l'allylcyclohexylméthylamines. Par action du chloroformiate de trichloro-2,2,2 éthyle, nous avons obtenu uniquement une N-désallylation (Tableau VI).

Tous ces résultats permettent de donner, dans les cas étudiés, un ordre de réactivité des différents substituants à l'azote, dans l'action des chloroformiates sur certaines amines tertiaires : N-débenzylation > N-désallylation > désamination des cyclohexyl dialkyl amines > N-déméthylation.

Il est bien établi<sup>5,12</sup> que la réaction des chloroformiates ClCOOR' sur les amines tertiaires R'R''N conduit aux chlorures de N-alkoxycarbonylammonium, R'R''N<sup>+</sup>-COOR' Cl<sup>-</sup>. Les résultats présentés ici permettent de penser que l'ion chlorure est suffisamment nucléophile pour donner, selon les substrats, soit une réaction d'élimination, soit une réaction de substitution (désalkylation), cette dernière étant favorisée au niveau du groupement supportant le mieux une déficience électronique.

Compte tenu du fait que les carbamates dérivés du chloroformiate de trichloro-2,2,2 éthyle et du chloroformiate de vinyle peuvent être facilement transformés en amines secondaires avec de bons rendements<sup>13,14</sup>, les réactions décrites ci-dessus constituent une méthode indirecte de préparation d'amines secondaires symétriques ou dissymétriques.

D'autre part, le groupe benzyle en tant que groupement protecteur d'une amine secondaire peut être facilement éliminé par les chloroformiates conduisant ensuite facilement à l'amine secondaire<sup>13,14</sup>. Cette méthode de débenzylation peut être intéressante par rapport à la débenzylation par hydrogénéolyse<sup>10b</sup> dans le cas d'interférence avec une double liaison éthylénique. Le groupement allyle a été également préconisé comme groupement protecteur des amines

secondaires<sup>15</sup> et primaires<sup>16</sup> ; la déprotection consiste à isomériser le groupement allyle en groupement propènyle puis à hydrolyser. La présente méthode de N-désallylation par les chloroformiates constitue donc également une méthode de déprotection en deux étapes, d'une amine secondaire protégée par un groupement allyle. Cependant, il est préférable de choisir un carbamate (de vinyle ou de trichloro éthyle) facile à transformer en amine secondaire.

#### REFERENCES

1. J.D. HOBSON et J.G. Mc CLUSLEY,  
J. Chem. Soc. C, 2015 (1967).
2. M.M. ABDEL-MONEM et P.S. PORTOGHESE,  
J. Med. Chem., 15, 208 (1972)
3. K.E. RICE, J. Org. Chem., 40, 1850 (1975).
4. T.A. MONTZKA, J.D. MATISKELLA et R.A. PARTYKA,  
Tetrahedron Lett. 1325 (1974).
5. R.A. OLOFSON, R.C. SCHNUR, L. BUNES et J.P. PEPE,  
Tetrahedron Lett. 1567 (1977).
6. G.A. BRINE, K.G. BOLDT, C.K. HART et F.I. CARROLL,  
Org. Prep. Proc. Int., 8, 103 (1976).
7. J.C. KIM, Org. Prep. Proc. Int., 9, 1 (1977)
8. H. KAPNANG et G. CHARLES,  
Tetrahedron Lett. 21, 2951 (1980).
9. M.G. REINECKE, et R.G. DAUBERT,  
J. Org. Chem. 38, 3281 (1973).
10. R. ADAMS, Organic Reactions, J. WILEY and Sons, N.Y.,  
3eme édition, Vol. VII, 1963 a) p. 207 b) p. 275.
11. P. CAUBERE et J.C. MADELMONT,  
C.R. Acad. Sc. PARIS, 275, 1305 (1972).
12. J.V. PAUKSTELIS et MOON-GEU KIM,  
J. Org. Chem., 39, 1499 (1974).
13. T.B. WINDHOLZ, D.B.R. JOHNSTON,  
Tetrahedron Lett. 2555 (1967).
14. R.A. OLOFSON, Y.S. YAMAMOTO and D.J. WANCOWICZ,  
Tetrahedron Lett. 1563 (1977).
15. B. MOREAU, S. LAVIEILLE et A. MARQUET,  
Tetrahedron Lett. 2591 (1977) et références citées.
16. B.C. LAGUZZA et B. GANEM,  
Tetrahedron Lett. 22, 1483 (1981).

(Received in France 22 March 1983)