

REACTION D'AMINOMERCURATION—VII

HETEROCYCLISATION INTRAMOLECULAIRE D'AMINES ETHYLENIQUES: ETUDE DES DIFFERENTS PARAMETRES

J. J. PERIE, J. P. LAVAL, J. ROUSSEL* et A. LATTES†

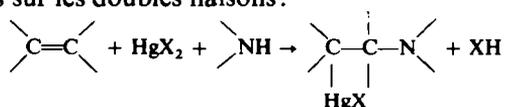
Laboratoire des composés azotés polyfonctionnels, E.R.A. au C.N.R.S. n° 264
Université Paul Sabatier, 118, route de Narbonne—31—Toulouse

(Received in France 16 July 1971; Received in the UK for publication 7 September 1971)

Résumé—Par réaction d'aminomercuration intramoléculaire sur des amines éthyléniques il a pu être synthétisé différents hétérocycles, synthèses dont nous présentons la généralisation. L'étude des différents facteurs suivants a été effectuée: influence de la nature des substituants sur l'atome d'azote, sur la chaîne éthylénique, sur la double liaison; influence de la longueur de la chaîne, rôle du solvant. Les résultats montrent que l'aminomercuration intramoléculaire est stéréospécifique (établi par l'étude en RMN des mercuriques intermédiaires) et qu'il s'agit d'un processus assisté.

La réduction des aminomercuriques conduit à plusieurs produits dont la formation s'explique par extension ou régression de cycles à partir d'aziridiniums bicycliques.

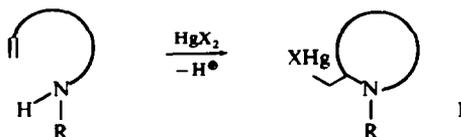
DANS DES PUBLICATIONS antérieures^{1,2,3}, nous avons décrit l'étude détaillée d'une réaction que nous nommons aminomercuration, réaction qui met à profit la réactivité des sels mercuriques sur les doubles liaisons:



Suivant le type d'oléfine ou d'amine employée, cette réaction peut être utilisée: soit comme méthode de N-alkylation après démercuration de l'aminomercurique intermédiaire, soit comme méthode d'amination de double liaison.

Si la double liaison et le groupement amino sont portés par une même chaîne carbonée, suffisamment longue, on peut réaliser suivant le même schéma une aminomercuration intramoléculaire conduisant à un hétérocycle. Nous développons ici les résultats obtenus à partir de cette idée, dont nous avons récemment donné les principes préliminaires.⁴

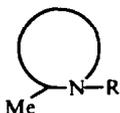
Le schéma ci-dessous montre qu'une amine à n atomes de carbone doit conduire à un hétérocycle mercuré à n-1 atomes, puisque comme nous l'avons précédemment montré,³ le cation XHg^{\oplus} se fixe sur le carbone terminal.



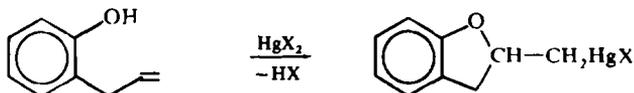
* Laboratoire de chimie Physique II (Professeur Mathis) Université Paul Sabatier.

† les demandes de tirés à part doivent être adressées au Professeur Lattes 118, route de Narbonne—Université Paul Sabatier—31—Toulouse.

Dans une seconde étape, la démercuration de I suivant la méthode décrite,⁵ doit donner l'hétérocycle azoté:



De tels analogues existent en oxymercuration puisque, par exemple, dès 1923, Adams avait réalisé la cyclisation de l'orthoallylphénol par les sels mercuriques⁶ en dihydrobenzofuranne mercuré, suivant la réaction:

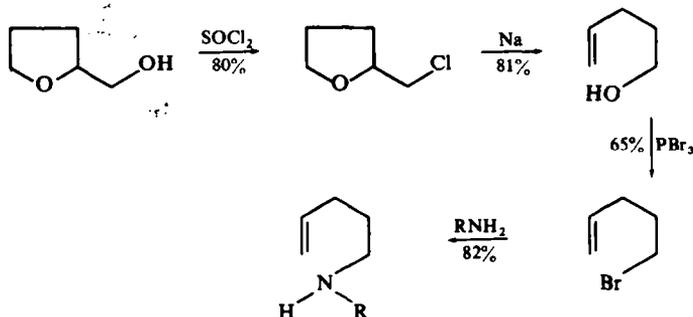


Cette même réaction a été ultérieurement reprise par Sililov⁷ qui en a fait l'étude cinétique, puis elle a été appliquée à d'autres alcools éthyléniques.⁸ Plus récemment Brown l'a généralisée, réalisant ainsi la synthèse de nombreux furannes ou pyranes.⁹ Un type similaire de cyclisation a été également développé par Julia, Colomer et Labia^{10, 11, 12} réaction dans laquelle l'oléfine mercurée réagit en tant que réactif électrophile soit sur une autre double liaison, soit sur un système aromatique.

Les essais préliminaires d'aminomercuration intramoléculeire réalisés avec le N-propyl amino-1 pentène-4 ayant donné des résultats positifs, la réaction a été développée dans plusieurs directions qui seront abordées successivement: étude de la cyclisation du N-propyl amino-1 pentène-4 (1), dans le but, en particulier de déterminer l'influence du solvant; étude de l'effet de la nucléophilie de l'atome d'azote par modification de ses substituants; étude des modifications apportées par une substitution sur la chaîne, ou sur la double liaison; résultats observés en modifiant la longueur de la chaîne carbonée.

Réaction de cyclisation du N-propyl amino-1 pentène-4

L'amine éthylénique nécessaire à ce travail est préparée suivant une synthèse déjà décrite¹³ réalisée à partir de l'alcool tétrahydrofurfurylique.



Un essai préalable de cyclisation intramoléculeire réalisé en solvant aprotique (THF) par le chlorure mercurique, a donné après réduction du mercurique un produit unique la N-propyl méthyl-2 pyrrolidine (2), avec un rendement très satisfaisant (80%).

Bien que les tentatives de séparation du mercurique intermédiaire aient dû être abandonnées en raison de son instabilité, sa structure peut être envisagée à partir de la pyrrolidine obtenue après réduction.



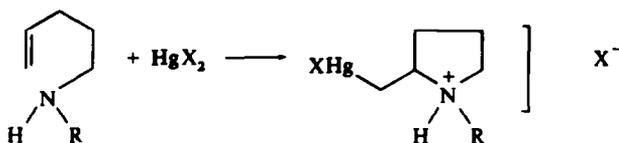
Le cycle à 5 chaînons obtenu, montre que l'attaque de l'atome d'azote se fait sur le carbone 4. Comme le produit est unique, cette attaque suppose la fixation du cation mercurique sur l'atome de carbone terminal.

Afin de déterminer les conditions optima de la cyclisation, nous allons examiner successivement, comme cela l'a déjà été dans l'aminomercuration intermoléculaire,³ l'influence de la stoechiométrie, du sel mercurique et du solvant.

Stoechiométrie de la réaction: étude de la cyclisation par spectrométrie de RMN. Nous avons voulu vérifier si la stoechiométrie établie pour l'aminomercuration intermoléculaire (amine/ $\text{HgX}_2 = 2$) est applicable à la réaction de cyclisation, ou si au contraire celle-ci implique une stoechiométrie différente.

La réaction de cyclisation suivie en RMN, montre que la disparition totale de protons éthyléniques a lieu pour un rapport amine/sel mercurique = 1. La formation du mercurique est également confirmée par la modification des autres signaux

(apparition d'un proton de type $\text{—}\overset{|}{\text{C}}\text{—H}$, déplacement caractéristique des autres signaux). Ce résultat suppose donc que le proton libéré par la réaction, contrairement aux résultats observés en aminomercuration intermoléculaire, reste fixé sur l'aminomercurique plutôt que de protoner une molécule d'amine éthylénique n'ayant pas réagi :



Le même échantillon est ensuite traité par de la soude deutériée ($\text{Na} + \text{D}_2\text{O}$) de façon à vérifier la stabilité du mercurique en milieu basique, Nesmeyanov⁸ ayant signalé l'instabilité des organomercuriques cycliques dans un tel milieu, cependant nécessaire à la démercuration par un hydrure. On ne constate aucune modification du spectre. Afin de confirmer la cyclisation, l'échantillon est ensuite traité par du borohydrure de sodium: la N-propyl méthyl-2 pyrrolidine est bien caractérisée par CPV.

Le spectre d'un autre échantillon du même mercurique, enregistré 2 heures après la cyclisation, met en évidence un fort pourcentage de décomposition; on retrouve les signaux du N-propyl amino-1 pentène-4. Dans presque tous les cas étudiés ultérieurement, cette décomposition partielle du mercurique a été observée; des essais de cyclisation-réduction, même réalisés à -30° ou à l'abri de la lumière, ne modifient que peu le pourcentage de décomposition.

Effet du sel mercurique.

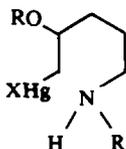
La même cyclisation que celle décrite précédemment, réalisée avec le chlorure et

l'acétate mercurique, donne des résultats identiques; par contre, dans le cas des amines éthyléniques primaires, il en est différemment, comme nous aurons l'occasion de le souligner ultérieurement.

Effet du solvant; aminomercuration intramoléculaire: assistance anchimérique.

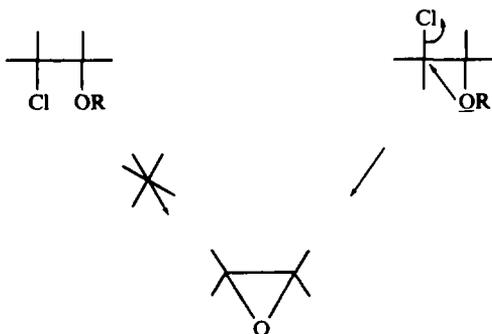
Parmi les solvants envisagés pour cette réaction, notre choix s'est porté en priorité sur les solvants aprotiques, ceci afin d'éviter, comme pour l'aminomercuration intermoléculaire, une réaction d'oxymercuration compétitive. Ainsi, la plupart des cyclisations sont faites dans le THF bon solvant du chlorure mercurique, alors que la plupart des mercuriques cycliques obtenus sont peu solubles dans ce solvant, ce qui présente un double intérêt du point de vue préparatif.

Il semblait cependant intéressant de réaliser ces cyclisations en milieu protique, de façon à voir si la double liaison subit une oxymercuration donnant le produit non cyclique, ou si au contraire la cyclisation est la réaction préférentielle. En fait, bien que l'on s'attende à observer une réaction d'oxymercuration plus rapide,³ la réaction faite dans l'eau, le méthanol ou même l'acide acétique, donne exclusivement le produit de cyclisation intramoléculaire.



La réaction de cyclisation doit donc être considérée comme une mercuration de la double liaison assistée par l'azote, l'accélération de la réaction ainsi produite—ou assistance anchimérique—rendant l'aminomercuration plus rapide. De plus, cette assistance est favorisée dans ce cas, puisqu'on sait qu'elle est maximum lorsque le cycle susceptible de se former comporte 5 chaînons, comme cela a été montré dans la solvolysé de chlorhydrines.¹⁴

Le rapprochement de la réaction de cyclisation avec les réactions assistées, apporte un élément complémentaire: on sait que cette assistance par électrons p ne peut se faire que lorsque les deux groupes concernés sont en conformation anti. Ainsi le même auteur Isaacs¹⁴ a montré sur des substrats rigides, que seules les chlorhydrines *trans* pouvaient conduire à des époxydes, contrairement à ce que l'on observe avec les chlorhydrines *cis*.



Il ressort de ces résultats qu'en ce qui concerne l'aminomercuration intramoléculaire, qui ne peut avoir lieu que par assistance du doublet p de l'azote à la mercuration de

la double liaison, on doit envisager un état de transition dans lequel azote et mercure sont en conformation anti. Nous reviendrons ultérieurement sur ce problème.

Du point de vue préparatif, les cyclisations réalisées dans le THF, le méthanol ou l'eau, donnent des résultats similaires. Par contre, il est normal d'obtenir un faible rendement en produit de cyclisation lorsque celle-ci est faite dans l'acide acétique, la protonation partielle de l'azote anihilant sa nucléophilie.

Le tableau 1 résume nos observations :

TABLEAU 1. CYCLISATION DU N-PROPYLAMINO-1 PENTENE-4 PAR LE CHLORURE MERCURIQUE. RENDEMENTS EN PRODUIT DE CYCLISATION

Solvant	THF	H ₂ O	THF/H ₂ O	MeOH	AcOH
Rendement	75	80	85	85	10

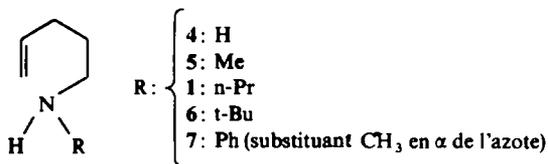
Notons que les meilleurs résultats sont observés pour la cyclisation réalisée dans le mélange THF/H₂O, résultat proche de celui obtenu par Brown¹⁵ dans une étude de solvant en oxymercuration.

Effets des substituants sur l'atome d'azote

Après avoir déterminé les facteurs de la cyclisation sur un modèle unique, nous avons voulu déterminer les paramètres dus à l'amine elle-même et en premier lieu le rôle des substituants de l'atome d'azote.

Ceux-ci peuvent intervenir par deux facteurs: effet de polarité et donc modification de la nucléophilie de l'atome d'azote; effet d'encombrement, l'approche de l'atome d'azote sur la double liaison pouvant être rendue plus ou moins facile suivant son propre environnement.

Notre choix s'est porté sur les substituants suivants :



La synthèse des produits correspondants est décrite dans la partie expérimentale. Notons qu'un trait commun à l'ensemble de ces produits est l'existence d'une bande de vibration NH très élargie, sauf dans le cas où l'atome d'azote est porteur d'un substituant phényle. Ceci nous a conduit à envisager dans ces molécules une interaction entre le NH et la double liaison, interaction qui implique l'existence d'une conformation repliée, favorable à leur cyclisation.

De telles interactions entre système OH, NH et double liaison ou système aromatique ont été récemment rapportées^{16, 17} et se traduisent, comme dans le cas que nous observons, par un élargissement très important de la bande de vibration N—H.

L'étude de la cyclisation de ces différentes molécules permet d'obtenir un certain

nombre d'informations complémentaires sur cette réaction. Les résultats observés sont portés dans le tableau 2.

TABLEAU 2. RENDEMENTS EN HETEROCYCLES OBTENUS DANS LA CYCLISATION D'AMINO-1 PENTENES-4 DIVERSEMMENT SUBSTITUES SUR L'AZOTE (CHLORURE MERCURIQUE DANS LE THF)

R	H*	Me	n-Pr	t-Bu	Ph
Rdt.	+20 +70	50	75	60	0

* résultats obtenus successivement avec le chlorure et l'acétate mercurique.

Dans tous les cas la réaction est considérée comme terminée lorsque le test à la soude est négatif; pour un même sel mercurique, les temps de réaction sont du même ordre de grandeur (voir partie expérimentale).

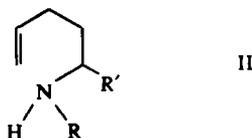
(1) l'ensemble des cinq premiers résultats semble montrer qu'il y a compensation entre l'augmentation de la nucléophilie de l'atome d'azote par le substituant, et l'encombrement de celui-ci: le faible écart observé par exemple entre $R = H$ et $R = t-Bu$, doit correspondre à la fois à l'effet donneur du groupe tertio-butyle et au moindre encombrement de l'hydrogène.

(2) par contre la diminution de la densité électronique de l'azote, dans le cas où le doublet est conjugué, empêche la réaction de cyclisation; nous verrons ultérieurement que ceci n'est pas général, en particulier lorsque cet effet est compensé par une conformation de la molécule très favorable à sa cyclisation.

(3) dans le cas d'amine primaire ($R = H$) nous constatons que la cyclisation ne donne de résultat satisfaisant qu'avec l'acétate mercurique; nous avons vu (*cf.* partie expérimentale) que ceci est dû à la trop grande stabilité du sel formé entre l'azote (dans ce cas très basique) et le chlorure mercurique.

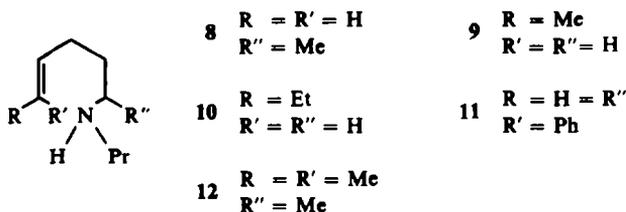
Effets des substitutions sur la chaîne carbonée

Après avoir étudié le principe de l'hétérocyclisation, puis déterminé l'effet des substituants de l'azote, il est intéressant d'introduire des modifications dans la chaîne carbonée, ceci dans plusieurs perspectives: une substitution dans la partie saturée de la chaîne étant susceptible d'influer sur la conformation de l'amine éthylénique, et donc de modifier son aptitude à la cyclisation, nous avons tout d'abord réalisé un modèle du type II qui avait de plus l'avantage de nous permettre

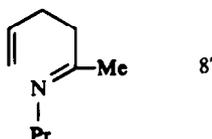


d'observer une éventuelle induction asymétrique; d'autre part, l'hétérocyclisation répondant aux caractéristiques d'une réaction ionique, une inversion totale ou partielle de polarisation de la double liaison peut modifier le type d'hétérocycle obtenu; enfin, l'hétérocyclisation réalisée à partir d'une double liaison de configuration

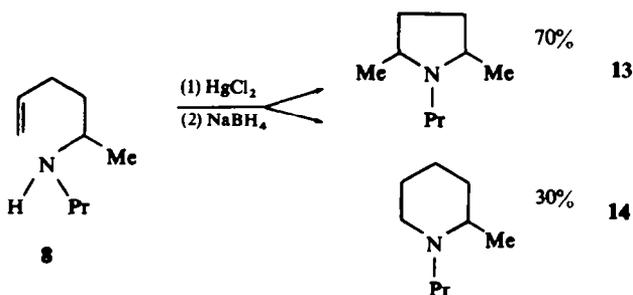
unique, peut éventuellement permettre de déterminer les modes d'attaque de l'azote et du cation mercurique sur la double liaison. Ces différents points sont étudiés à partir des molécules suivantes :



Hétérocyclisation du N-propyl amino-2 hexène-5 (8). Ce produit est obtenu à partir de l'hexène-5 one-2 commerciale (Fluka) par l'intermédiaire de l'imine 8', hydrogénée ensuite par le NaBH₄ dans EtOH. L'hétérocyclisation de cette amine, suivant la méthode habituelle, a montré que l'introduction d'un substituant méthyle sur la



chaîne latérale modifie les résultats par rapport à ceux obtenus avec le N-propyl amino-1 pentène-4. En effet alors que dans le cas de 1 le produit de cyclisation après réduction est unique, la cyclisation puis réduction de l'amine méthylée 8 conduit à un mélange de deux isomères cycliques à 5 et 6 chaînons, la forme pyrrolidine étant prédominante.



Un tel résultat, doit inciter à déterminer la structure du mercurique intermédiaire qui, dans le cas de telles molécules, est soit unique, soit multiple, ainsi que nous le verrons plus loin.

Structure du mercurique intermédiaire. Le spectre de résonance magnétique nucléaire permet tout d'abord de déterminer le pourcentage de cyclisation (90%: détermination basée sur l'intégration des protons éthyléniques). Étudié plus particulièrement dans la zone des méthyles, le spectre montre la présence de deux doublets correspondants au Me fixé sur l'atome de carbone situé en α de l'azote. Les spectres obtenus dans plusieurs solvants et après décomposition partielle du mercurique, montrent qu'il n'existe que ces deux doublets (Fig 1).

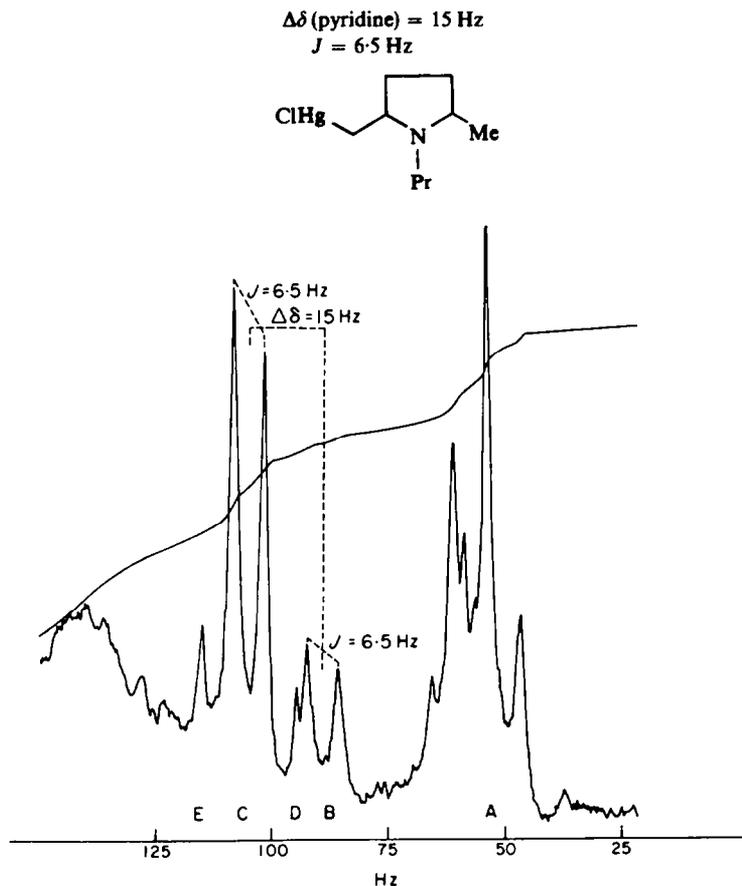


FIG 1. Spectre RMN du mercurique (100 MHz, solvant pyridine, référence TMS). A : signaux méthyle de la chaîne N-Pr. B et C : doublets méthyle du mercurique, en α de l'azote

Ceci permet donc d'établir l'existence d'un seul mercurique existant sous deux formes diastéréoisomères puisque chaque mercurique unique (à 5 ou à 6 chaînons) est susceptible d'exister sous ces deux formes. Inversement, la présence de deux cycles donnerait 4 doublets.



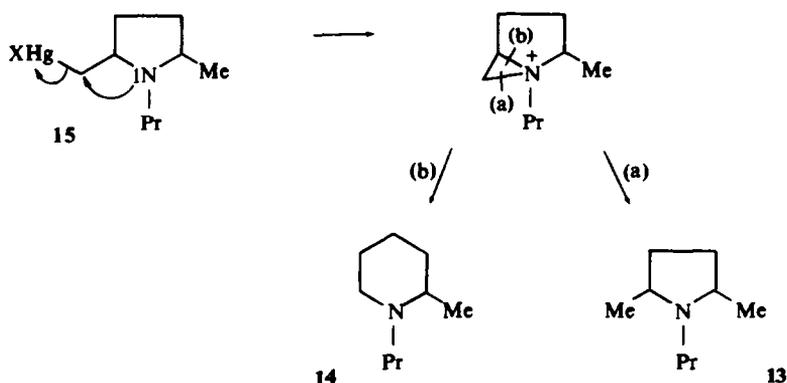
Il est intéressant de noter la différence très nette entre les proportions de ces deux diastéréoisomères, différence déterminée approximativement à partir de la courbe d'intégration: 75% et 25%. Le centre d'asymétrie en α de l'azote dans l'amine éthylénique, induit la formation préférentielle de l'un des deux diastéréoisomères. Par contre le spectre ne permet pas de se prononcer entre les deux cycles possibles,

l'utilisation des satellites du mercure ne pouvant être faite en raison de la dispersion du signal $\rightarrow\text{CH}$.

Réduction du mercurique. C'est seulement l'étude de la réduction du mercurique qui permet de confirmer sa structure: il s'agit du mercurique à 5 chaînons. En effet le mercurique étant unique, l'un des deux produits obtenus après réduction est le résultat d'une transposition, déjà étudiée, par aziridinium.⁵

En modifiant les conditions de réduction (température et agent réducteur) de manière à réduire au maximum la transposition, on constate que le produit prédominant correspond à la forme pyrrolidine. Le mercurique est donc un cycle à 5 chaînons qui, lors de sa réduction, subit la réaction dont le schéma est porté ci-dessous.

Bien que de conformation tendue, cet intermédiaire aziridinium biponté doit être envisagé: de tels intermédiaires ont d'ailleurs été isolés sous forme de sels d'anions peu nucléophiles.¹⁸



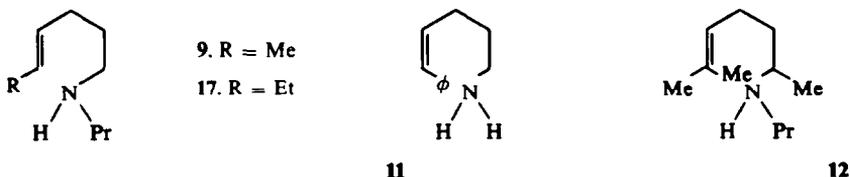
Ainsi l'introduction d'un substituant sur la chaîne latérale, suffit à modifier le processus global de l'hétérocyclisation—réduction. Cependant cette substitution ne modifie pas le mode d'attaque par l'azote du mercurinium. Par contre, la réduction est plus complexe, puisqu'il apparaît dans ce cas une transposition due à l'intermédiaire aziridinium déjà étudié.

Le même intermédiaire étant également possible dans la réduction du mercurique obtenu à partir du N-propyl amino-1 pentène-4, il faut envisager dans ce cas, pour expliquer la présence d'un seul produit: soit l'ouverture unique, soit une réduction très rapide empêchant la formation de l'aziridinium.

Influence des substitutions sur la double liaison

L'introduction de substituants sur la double liaison a été abordée dans le but: de modifier sa polarisation, et donc éventuellement le résultat de l'hétérocyclisation; de déterminer la stéréosélectivité de la réaction, en utilisant des molécules dont les doubles liaisons ne peuvent exister que dans une seule configuration. Ces différents points sont étudiés sur les modèles: ^{9, 17, 11, 12}

Bien qu'apparemment similaires, les molécules 9 et 17 ont donné des résultats différents. Dans les deux cas cependant, l'effet électronique du substituant peut modifier la polarisation de la double liaison par rapport à celle existant dans les



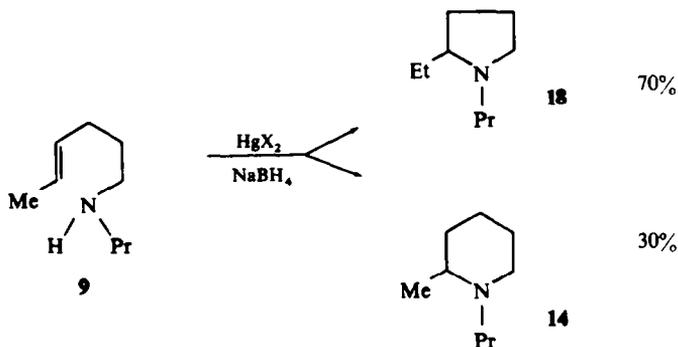
molécules précédemment étudiées, et rendre ainsi possible un mode d'attaque différent du cation mercurique et de l'azote.

Dans le cas de la molécule 11, l'effet donneur d'électrons dû au phényle est encore plus marqué et rend possible une attaque inversée de celle précédemment observée c'est-à-dire, dans ce cas, la formation d'un mercurique cyclique à 6 chaînons.

Il en est de même dans le composé 12 où la présence de deux substituants méthyle sur l'atome de carbone terminal doit également inverser la polarisation de la double liaison.

En fait, on peut prévoir que les possibilités de cyclisation à 5 ou 6 chaînons dépendront de plusieurs facteurs: la polarisation de la double liaison; les particularités liées à l'hétérocyclisation en tant que réaction assistée (possibilités d'approche dans l'espace de la double liaison et de l'atome d'azote, substituants de la chaîne); la tension—ou la stabilité—du cycle formé.

Amines éthyléniques 9 et 17 monoalkylées en fin de chaîne. La réaction hétérocyclisation-réduction suivant le schéma invoqué précédemment, conduit dans ce cas au mélange des deux cycles à 5 et 6 chaînons, la forme à 5 chaînons étant prédominante.



(1) *Structure du mercurique intermédiaire.* L'étude en spectrographie de résonance magnétique nucléaire du mercurique intermédiaire, rendue nécessaire par un tel résultat, amène à un certain nombre d'informations intéressantes, les deux structures possibles pour l'aminomercurique étant les suivantes:



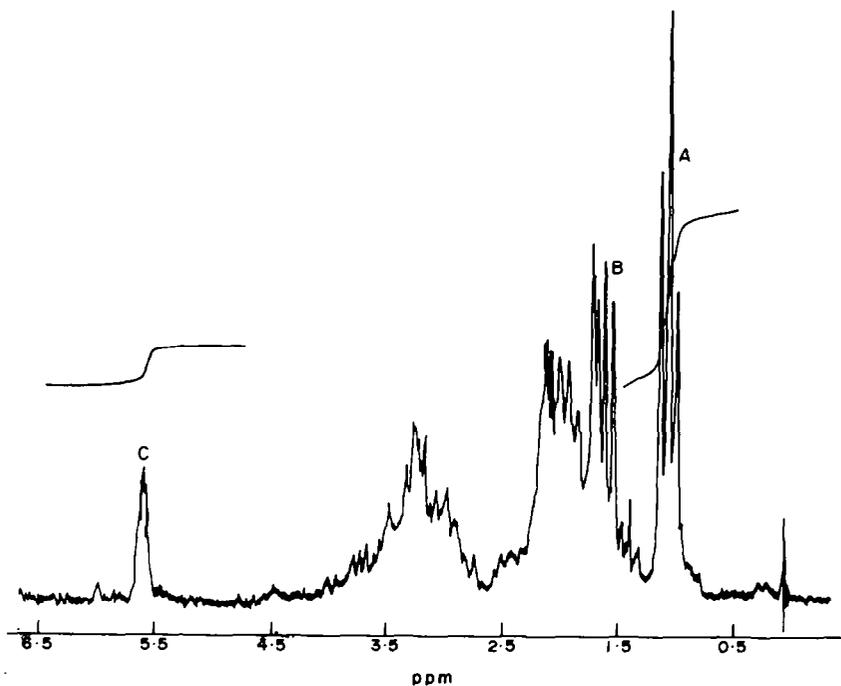


FIG 2. Spectre général du mercurique **19** (100 Mhz, solvant C_6D_6 , référence TMS)
 A: signaux des protons du N-propyle. B: doublet des protons méthyle de la chaîne latérale.
 C: protons éthyléniques de l'amine non cyclisée

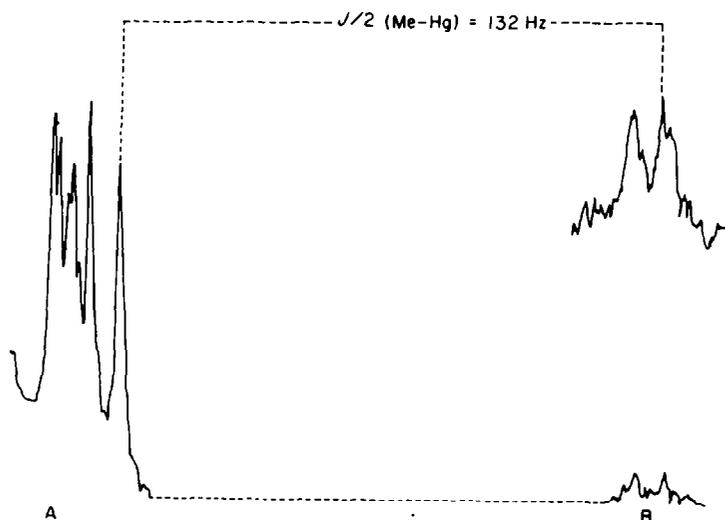
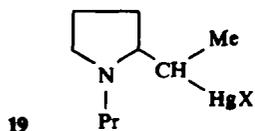
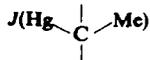


FIG 3. Spectre de RMN du mercurique (100 MHz, solvant pyridine référence TMS)



A: doublet méthyle chaîne latérale
 B: pic satellite de ce doublet



(a) l'étude du spectre dans la zone des méthyles montre qu'il n'existe qu'un seul mercurique: on n'observe qu'un seul doublet correspondant au >CH—Me (Fig 2 et 3).

(b) le choix entre les deux formes a pu être fait par l'utilisation des satellites du mercure: en effet, dans la forme **19** trois liaisons séparent les protons du Me et l'atome de mercure, alors que ces atomes sont séparés par 4 liaisons dans le cas de la forme **20**. Or l'étude systématique des couplages $J(\text{Hg—H})$ faite par Kiefer et Waters^{19,20} sur les couplages longue distance (J^4 de l'ordre de 15 à 45 Hz) d'une part, et les valeurs que nous observons généralement pour des J^2 ou J^3 (de l'ordre de 230 à 280 Hz) d'autre part, permettent d'assigner sans ambiguïté la structure **19** au mercurique, puisque la valeur observée ici $J(\text{Hg—Me}) = 264$ Hz est tout à fait compatible avec cette structure (Fig 3).

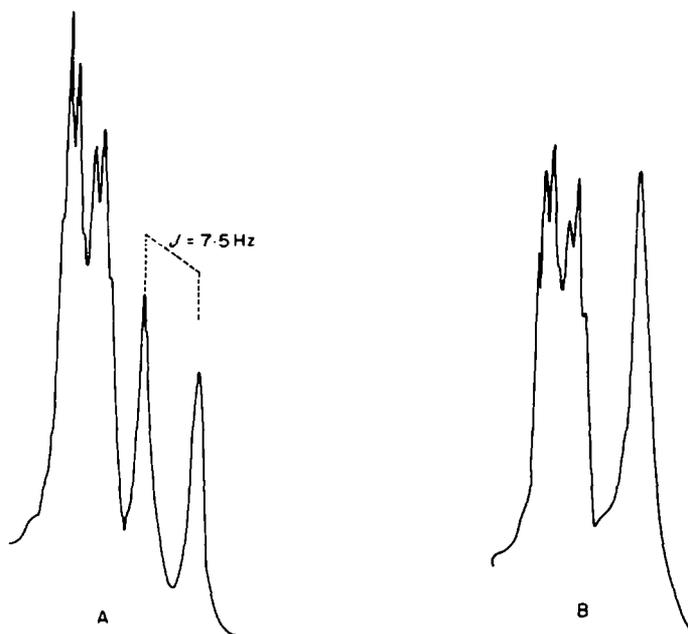


FIG 4. Spectre RMN du mercurique **19** (100 Mhz, solvant pyridine, référence TMS).
Doublet méthyle de la chaîne latérale $J = 7.5$ Hz

A : sans irradiation
B : réduit en singulet par irradiation du proton H_a.

(c) l'interprétation complète du spectre permet de repérer la position du proton H_b dont l'irradiation simplifie l'allure du signal méthyle, qui apparaît alors sous forme de singulet (spectre: 4). Ainsi l'hétérocyclisation d'une amine éthylénique de configuration unique conduit à un seul produit parmi les deux couples de diastéréoisomères: l'hétérocyclisation est donc une réaction stéréospécifique.

Ce résultat sera confirmé par l'étude des autres molécules.

(2) Réduction de l'aminomercurique. L'ensemble de la réaction cyclisation—réduction de l'amine éthylénique conduit donc, par l'intermédiaire d'un mercurique à 5

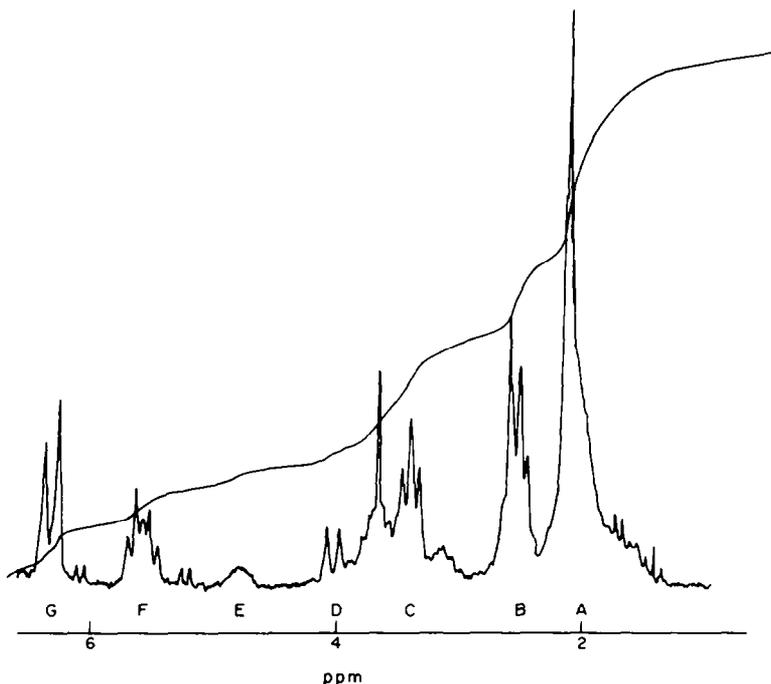
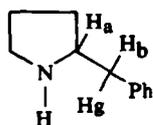


FIG 5. Spectre RMN du mercurique 21 (100 MHz, solvant pyridine, référence TMS)



- A, B, C: signaux des protons CH_2
 D: signal du proton H_6
 E: signal du NH
 F: signal du proton H_a
 G: signaux des protons de l'amine non cyclisée

chaînon, à deux hétérocycles, et ce par le même processus que celui précédemment invoqué.

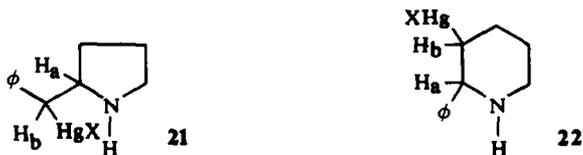
Il a été tout à fait surprenant d'obtenir un résultat différent avec le composé 17: le seul remplacement d'un éthyle par un méthyle—fortuit, le produit nous ayant été aimablement fourni—conduit à un produit unique: le cycle à 5 chaînon. Il semble donc que l'aziridinium intermédiaire formé au cours de la réduction, soit très sensible aux effets de substitution.

Amine éthylénique monoarylée en fin de chaîne 11.

Contrairement à ce que l'on pourrait supposer du point de vue de la polarisation de la double liaison, l'amino-1 phényl-5 pentène-4 conduit à un hétérocycle mercuré à 5 chaînon.

L'attaque du doublet de l'azote se faisant sur le carbone 4 malgré l'apport d'électrons dû au phényle, il semble dans ce cas que la géométrie du cycle soit prédominante sur la polarisation de la double liaison: ceci confirme l'effet d'assistance anchimérique discuté précédemment, responsable de la formation préférentielle du cycle à 5 chaînon.

(1) *Structure du mercurique intermédiaire.* Les deux structures envisageables a priori sont les suivantes:



L'attribution de la structure **21**, au mercurique, par spectrométrie de RMN (Fig 5 et 6), est basée sur l'allure du proton le plus déblindé dont la complexité, résolue par double irradiation, doit être très différente suivant qu'il s'agit de **21** ou de **22**; multiplet pour **21** doublet pour **22**. Inversement le proton H_b à champ fort est simple dans le cas de **21**, plus complexe dans le cas de **22** puisque couplant avec H_a et le CH₂ en α.

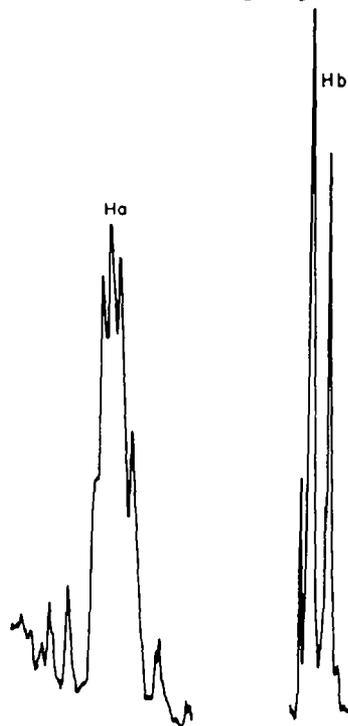
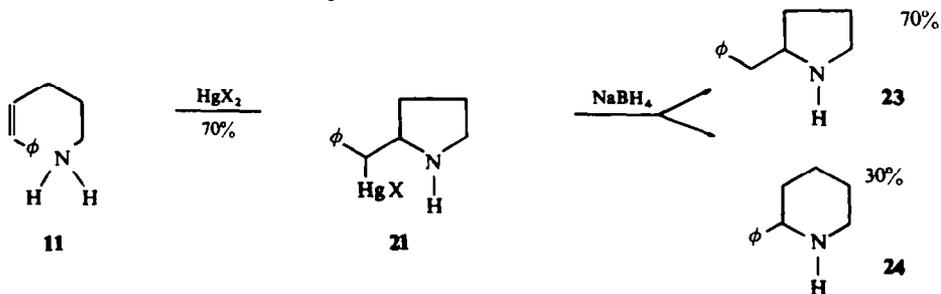


FIG 6. Spectre RMN du mercurique **21** (100 MHz, solvant pyridine, référence TMS)
(signaux des protons H_a et H_b)

(2) *Réduction du mercurique.* La réduction de ce mercurique conduit à un mélange de deux isomères: l'ensemble du processus de cyclisation—réduction peut donc être schématisé dans le cas du composé **11** comme suit :



Amine dialkylée en fin de chaîne, (12).

Le processus suivi peut être schématisé ainsi :

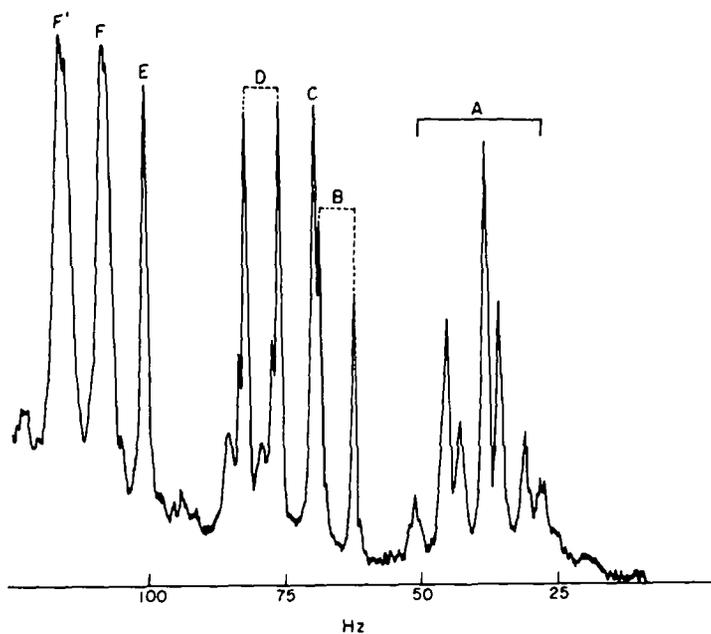
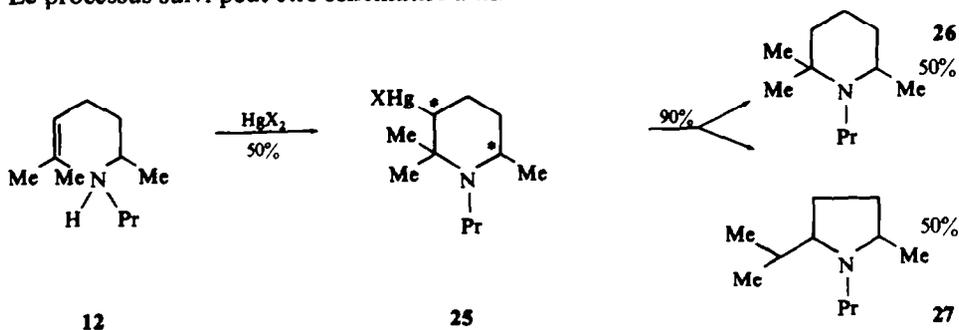
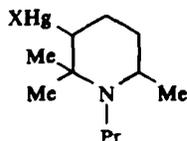


FIG 7. Spectre du mercurique (100 MHz, solvant pyridine, référence TMS). Zone des signaux méthyle



(1) *Structure du mercurique intermédiaire.* L'étude du mercurique en RMN permet en premier lieu de déterminer le pourcentage de cyclisation (basé sur l'intégration des protons éthyléniques). D'autre part, l'étude de la décomposition du produit, également suivie en RMN, montre que le doublet méthyle à champ fort est unique (signal B, Fig 7); en partant de la région à champ fort, une première série de 6 signaux (A) correspond aux Me de type propyle, le triplet élargi correspondant au mercurique,

l'autre à l'amine éthylénique non cyclisée. Le doublet B correspond au Me du mercurique, situé en α de l'atome d'azote, les autres signaux du mercurique (les deux Me géminaux) étant respectivement C et E. Les signaux F et F' correspondent aux signaux des protons des méthyles géminés de l'amine éthylénique non cyclisée. Le doublet dédoublé D n'appartient pas à un autre mercurique: en effet en décomposant le mercurique par chauffage, on constate que le doublet D se déplace vers les champs forts (Fig 8). Si on accélère la démercuration par action d'un hydrure, le doublet se trouve au même déplacement chimique que celui qu'il a dans l'amine éthylénique.

Ce doublet correspond en fait au complexe formé entre sel mercurique et amine non cyclisée:

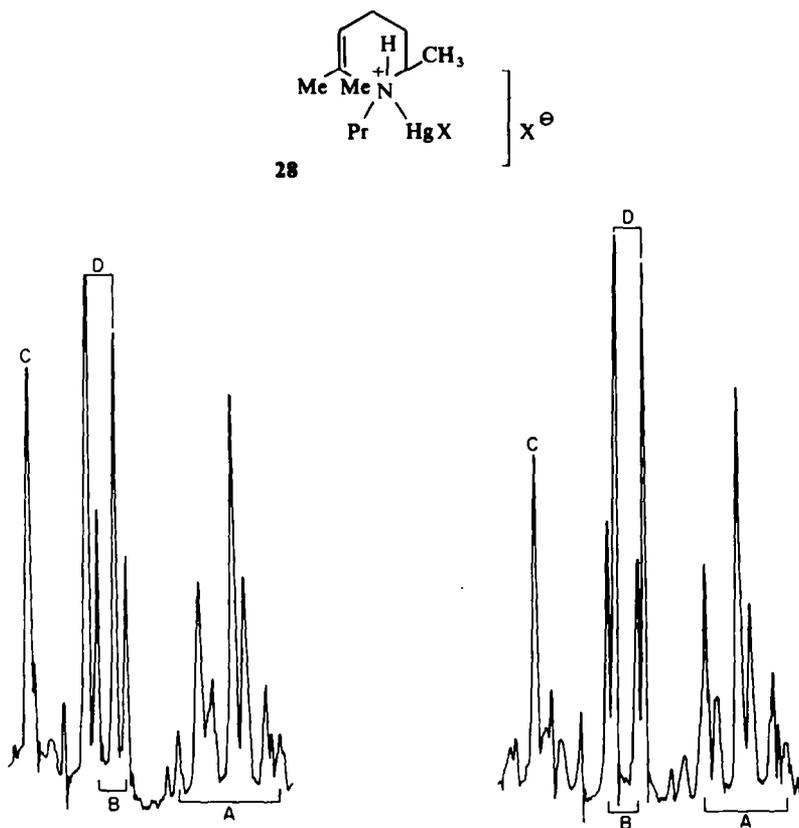
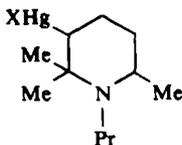


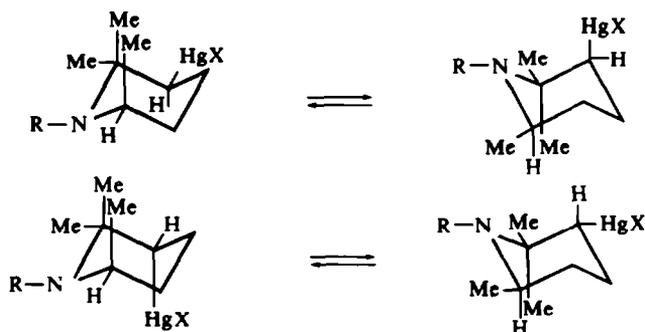
FIG 8. Spectre RMN du mercurique (100 MHz, solvant pyridine, référence TMS). Zone des signaux méthyle, B: doublet méthyle du mercurique, D: doublet méthyle du complexe amine sel mercurique



La démercuration par un hydrure (comme l'effet de chauffage) détruit ce complexe, d'où le déplacement du doublet observé: le mercurique est donc unique.

De plus il est nécessaire de faire trois remarques complémentaires relatives à sa structure.

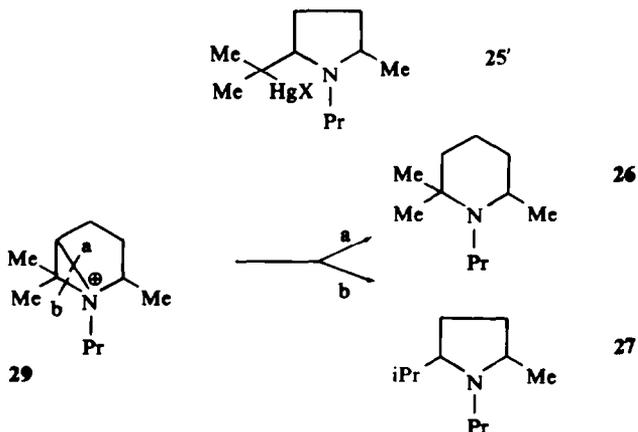
(1) Il est à priori surprenant que le doublet du mercurique qui doit exister sous deux formes diastéréoisomères soit unique, alors que celui attribué au complexe est dédoublé. La cyclisation conduit en fait aux deux mercuriques diastéréoisomères, mais il est possible que le méthyle situé en α de l'atome d'azote, soit préférentiellement en position équatoriale en raison de l'interaction qu'il aurait en position axiale avec l'un des deux gem-diméthyles. Chacun de ces deux équilibres est déplacé vers la droite, le groupement mercure n'ayant qu'une faible préférence pour la position équatoriale.²¹



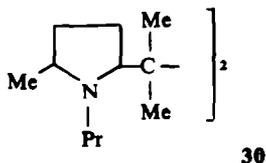
Dans ces conditions, la mise en évidence des deux diastéréoisomères ne pourrait être faite que sur l'hydrogène géminé au mercure.

Par contre, le complexe amine-sel mercurique peut exister sous deux formes diastéréoisomères, l'azote sous forme d'ammonium devenant deuxième centre chiral.

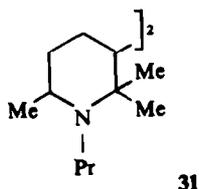
(2) L'attribution de la *conformation cyclique à 6 chaînons pour le mercurique* est basée d'une part sur l'absence de satellites du méthyle qui seraient à coup sûr visibles dans le cas de 25' le signal méthyle étant intense, et d'autre part sur l'abondance relative de l'isomère pipéridinique dans les produits de réduction. Dans ce cas le passage en cycle à 5 chaînons implique une régression de cycle que permet l'intermédiaire déjà invoqué:



(3) Notons enfin, qu'en plus de ces produits, le dimère formé par la jonction des deux radicaux :



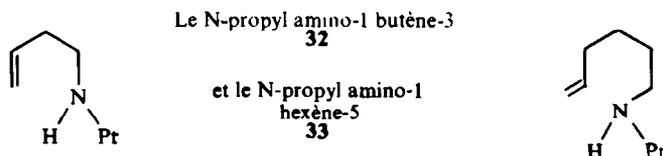
est isolé lors de la réduction partiellement radicalaire⁵ Son isomère 31 (probable d'après la chromatographie en phase gazeuse du mélange réactionnel) n'a pas été séparé.



Modification de la longueur de la chaîne carbonée

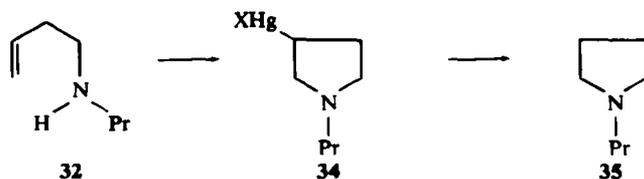
Ayant déterminé un certain nombre de caractéristiques de la réaction d'hétérocyclisation, il nous a paru intéressant de voir l'effet d'une modification de la longueur de la chaîne carbonée de l'amine éthylénique, afin de mieux déterminer les possibilités de cette réaction.

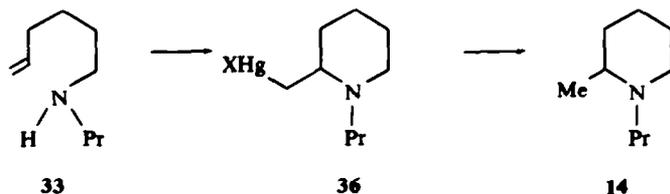
Deux amines éthyléniques ont été utilisées pour étudier ce problème :



Dans le premier cas les caractéristiques de la réaction vues précédemment laissent supposer une cyclisation en azétidine mercurée: dans le second cas on peut envisager, en particulier au stade de la réduction, un cycle à 7 chaînons. On sait cependant que la tension de tels cycles rend leur synthèse délicate, puisque celle-ci se fait essentiellement par voie photochimique.

La réaction d'hétérocyclisation-réduction réalisée avec ces deux molécules, montre en fait que le facteur tension de cycle est, dans ces deux cas, prédominant sur la polarisation de la double liaison. On obtient respectivement les cycles à 5 et à 6 chaînons, le produit de chaque réduction étant unique :





Les produits de ces deux réactions sont identifiés sans ambiguïté par leurs spectres de RMN et de masse.

	RMN (100 MHz, C ₆ D ₆)	Spectre de masse
	triplet méthyle (3 H) à 0.8 ppm: Me du propyle (a); doublet méthyle (3 H) centré à 0.98 ppm: (b) 2 singulets méthyle (6 H) à 0.87 et 1.06 ppm (c et d)	<p>pics observés: pic moléculaire: 169 pic 154: pic de base (perte de méthyle) pic 140: perte d'éthyle</p>
	triplet méthyle (3 H) à 0.8 ppm (a) doublet méthyle (3 H) centré à 1.1 ppm: (b); deux doublets méthyle (6 H) centrés à 0.95 ppm (c)	<p>pics observés: pic moléculaire 169 154: perte de méthyle 126: pic de base: perte d'isopropyle (donnant le pic 41 après perte d'un hydrogène).</p>
	triplet méthyle (6 H) centré à 0.8 ppm (a) doublet méthyle (6 H) centré à 0.98 (b) deux singulets méthyle (12 H) à 1.11 et 1.18 ppm (c et d) ⁺	<p>pics observés: 169: M/2 ayant capté un proton 126: pic de base (perte d'isopropyle)</p>

* intégration des autres signaux: conforme.

FIG 9

PARTIE EXPERIMENTALE

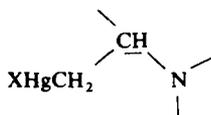
Synthèse et cyclisation du N-propyl amino-1 pentène-4 1

Cette amine est préparée suivant la méthode décrite par Stella.²² Les caractéristiques du produit sont les suivantes: Eb₇₆₀ = 155° (litt.: 155°) IR ν_{C=C}: 3080, 1645 cm⁻¹ 915 et 995 cm⁻¹; n_D²⁵ = 1.428 (litt.: 1.428₇) ν_{NH}: (très élargie) 3310 cm⁻¹.

Cyclisation du N-propyl amino-1 pentène-4. A 13.5 g (0.05 mole) de HgCl₂, dissous dans 50 ml de THF, on ajoute en 10 min, 12.7 g d'amine (0.1 mole); on note une élévation de température: après 10 min d'agitation on observe le dépôt d'huile blanchâtre, un test à la soude montre que la solution ne contient plus d'ion mercurique (en présence d'ion mercurique, formation d'oxyde jaune). Réduction du mercurique: elle est réalisée par addition de 10 ml de soude 2.5 M contenant 1.10⁻² mole de NaBH₄ (1.52 g): on

recueille, après 10 min, 9 g de mercure métallique (90%); le THF est évaporé, la phase aqueuse relarguée à la soude puis extraite à l'éther et la solution étherée est séchée sur potasse. La séparation du solvant résiduel (THF), amine non cyclisée, et pyrrolidine de cyclisation, nécessite une distillation sur colonne à bande tournante. On obtient ainsi un produit pur (Rdt.: 49%). $E_{b_{760}} = 137^\circ$; $n_D^{25} = 1.434_0$; (Calc. $C_8H_{17}N$: C, 75.5; H, 13.4; N, 11.1. Tr.: C, 74.95; H, 13.43; N, 11.16%). Le rendement en produit de cyclisation est déterminé après étalonnage chromatographique (Ucon Polar 100°) des mélanges: THF, pyrrolidine, amine éthylénique. Rdt. 80%. RMN: spectre conforme.

Cyclisation du N-propyl amino-1 pentène-4 suivie par spectrométrie de RMN. A 1 g de chlorure mercurique ($3.7 \cdot 10^{-2}$ mole) dissous dans 2 ml d'acétone deutériée, on ajoute 0.52 g de N-propyl amino-1 pentène-4 ($3.7 \cdot 10^{-2}$ mole). Après 5 min d'agitation, le spectre d'un échantillon de la solution confirme la disparition des protons éthyléniques, un déplacement des protons CH_2 de l'amine éthylénique, et l'apparition d'un signal CH



à 3 ppm.

Au mélange initial sont ensuite rajoutés 2 ml de soude NaOD 2.5 M: un nouveau spectre montre qu'il n'y a eu aucune modification. Après traitement de cette solution par 0.3 g de $NaBH_4$, relargage à la soude, puis extraction à l'éther, la N-propyl méthyl-2 pyrrolidine est mise en évidence par CPV (chromatogramme du mélange avec échantillon authentique).

Cyclisation du N-propyl amino-1 pentène-4 dans l'eau, le mélange eau-THF, l'alcool méthylique, ou l'acide acétique. La méthode est en tous points identique à celle décrite pour la même cyclisation en milieu THF seul; en particulier les rendements sont déterminés par la même méthode. Notons cependant que la séparation du produit de cyclisation (N-propyl méthyl-2 pyrrolidine) est plus facile en absence de THF: dans le cas de la cyclisation dans l'acide acétique, le pH est ramené à 7 avant réduction du mercurique par addition de soude 2.5 M.

Synthèse et cyclisation des amino pentènes-4 diversement substitués sur l'atome d'azote

Amino-1 pentène-4 (4). Ce produit est préparé à partir de l' amino-1 propanol-3, transformé en bromure de (bromo-3 propyl) ammonium $H_3N^+ \cdot (CH_2)_3Br, Br^-$ par action d'acide bromhydrique suivant la méthode décrite par F. Cortese²³ (Rdt. 87%). La deuxième étape est le passage à l'amine acétylénique $HC \equiv C(CH_2)_3NH_2$ par action d'acétylure de sodium dans l'ammoniac liquide sur le bromure de (bromo-3 propyl) ammonium suivant la méthode de Tohier:²⁴ l'amine acétylénique est obtenue avec un rendement de 27%. $E_{b_{760}} = 101^\circ$; $n_D^{25} = 1.450_8$; IR $C \equiv C$ à 2120 cm^{-1} ; bandes de vibration $>NH$ à 3300 et 3360 cm^{-1} . L'hydrogenation catalytique sur palladium désactivé de cette amine donne 82% d' amino-1 pentène-4 dont les caractéristiques sont les suivantes: $E_{b_{760}} = 90^\circ$; $n_D^{25} = 1.431_2$; ν_{NH_2} à 3290 et 3370 cm^{-1} ; $\nu(C=C) = 1640\text{ cm}^{-1}$.

N-méthylamino-1 pentène-4 (5). La méthode est comparable à celle utilisée pour le N-propyl amino-1 pentène-4: 8.8 g de bromo-5 pentène-1 ($6 \cdot 10^{-2}$ mole) et 83.7 g de solution alcoolique de méthylamine à 33% (0.6 mole) sont chauffés à 60° dans une ampoule scellée pendant 90 hr: l'évaporation de l'excès de méthylamine et de l'alcool, conduisant au bromhydrate de l'amine. Après action de la potasse et extraction à l'éther, on sépare le N-méthyl amino-1 pentène-4 (Rdt. 40%). IR: ν_{NH} à 3300 cm^{-1} ; $\nu_{C=C}$ à 1640 cm^{-1} ; $n_D^{25} = 1.435_1$; RMN: conforme.

N-Tertiobutyl amino-1 pentène-4 (6). Cette amine est préparée par action de 73 g de tertiobutylamine (1 mole) sur 14.9 g (0.1 mole) de bromo-4 pentène-1: après 80 hr de reflux, la tertiobutyl amine en excès est chassée. Le bromhydrate de N-tertiobutyl amino-1 pentène-4 est traité par de la potasse 5 N: l'amine est extraite à l'éther, puis distillée après séchage de la solution étherée. On obtient 11.4 g d'amine (Rdt. 81%) dont les caractéristiques sont les suivantes: $E_{b_{65\text{ mm}}} = 69^\circ$; litt. ($E_{b_{50}} = 76.5^\circ$). $n_D^{25} = 1.4295$; IR: $\nu_{NH} = 3350\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{C=C} = \begin{cases} 3060 \\ 1635 \end{cases}\text{ cm}^{-1}$.

N-Phénylamino-2 hexène-5 (7). L'action de l'aniline sur le bromo-4 pentène-1 ne donnant pas de résultats satisfaisants, cette amine a été préparée par action, de l'aniline sur l'hexène-5 one-2; 0.25 mole de cétone (24.5 g) et 0.25 mole d'aniline fraîchement distillée (27.9 g) sont mises au reflux du benzène: l'eau de

déshydratation est entraînée par distillation azeotropique (Dean-Stark). En 3 jours on récupère 79% de la quantité théorique: la réaction est rendue quantitative par addition de tamis moléculaire (4 Å). L'imine obtenue ($\nu_{\text{C=N}}$: 1665 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=C}}$: 1640 cm^{-1} ; RMN: conforme) est ensuite traitée, sans distillation, par du borohydrure de sodium dans l'alcool absolu: après 24 h de reflux l'excès d'hydrure est hydrolysé. On sèche et évapore l'alcool. Le résidu est distillé sous 3 mm: on obtient 33 g d'un produit passant à 90° (Rdt.: 76%) dont le spectre RMN confirme la structure proposée: $\text{Eb}_{3\text{mm}} = 90^\circ$; IR: ν_{NH} (très bien résolue) = 3400 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=C}}$ = 1640 cm^{-1} ; $n_{\text{D}}^{25} = 1.510_1$.

Cyclisation des amines: cyclisation de l'amino-1 pentène-4. Par le chlorure mercurique: 19 g de chlorure mercurique ($7.05 \cdot 10^{-2}$ mole) sont dissous dans 60 ml d'un mélange d'eau et de THF 50-50: on ajoute ensuite goutte à goutte 6 g d'amine ($7.05 \cdot 10^{-2}$ mole): à chaque addition d'amine se forme un précipité blanc (sel de Lewis: amine-sel mercurique) qui n'est que partiellement redissous après 15 hr: l'addition de 1.95 g ($5.3 \cdot 10^{-2}$ mole) de NaBH_4 libre 13.85 g de mercure métallique (98%): après relargage à la soude, la phase organique est extraite à l'éther, séchée et chromatographiée: on observe un pic peu intense par rapport à celui de l'amine éthylénique de départ (le rendement en produit de cyclisation est faible (cf. plus loin sa détermination) par l'acétate mercurique.

A 10.3 g d'acétate mercurique ($3.24 \cdot 10^{-2}$ mole) dissous dans 60 ml d'un mélange eau-THF, on ajoute en 10 min 2.75 g d'amino-1 pentène-4 ($3.24 \cdot 10^{-2}$ mole). Dès la fin de l'addition la coloration jaune due au produit d'hydrolyse de l'acétate mercurique a totalement disparu. L'addition de 0.92 g de NaBH_4 ($2.42 \cdot 10^{-2}$ mole) dissous dans 10 ml de soude 2.5 M provoque la formation de la quantité théorique de mercure métallique. La phase organique, traitée comme précédemment et chromatographiée, montre un fort pourcentage de cyclisation. Les trois produits (THF, amine éthylénique résiduelle, produit de cyclisation) sont séparés par chromatographie gazeuse préparative (Ucon-Polar; gaz vecteur; azote, débit 100 ml/minute, température; 70°). On isole ainsi la méthyl-2 pyrrolidine, $\nu_{\text{NH}} = 3260 \text{ cm}^{-1}$; $n_{\text{D}}^{25} = 1.432_1$; Spectre RMN: conforme. Par étalonnage chromatographique de mélanges THF, produit de cyclisation, amine éthylénique, les rendements peuvent être déterminés: Rdt. $[\text{HgCl}_2] = 20\%$; Rdt. $[\text{Hg}(\text{OAc})_2] = 70\%$.

Cyclisation du N-méthyl amino-1 pentène-4. La réaction est réalisée par l'acétate mercurique dans le mélange eau-THF, la démercuration par NaBH_4 est quantitative: le produit de cyclisation N-méthyl méthyl-2 pyrrolidine est séparé de l'amine non cyclisée en chromatographie préparative (colonne SE 30, 5%, débit 120 ml/min, température: 70°). Le produit de cyclisation est caractérisé sans ambiguïté par son spectre de RMN: le rendement de la cyclisation est déterminé par le dosage chromatographique précédemment décrit (Rdt: 50%). Spectre de RMN: doublet méthyle (a) 3 H à $\delta = 0.85$ ppm: singulet méthyle (b) 3 H à $\delta = 2$ ppm: triplet CH (1 proton) à $\delta = 2.9$ ppm. Spectre de masse conforme: pic moléculaire: 99 et pic 83: perte d'un méthyle dans le pic M-1 (pic de base du spectre).

Cyclisation du N-tertiobutyl amino-1 pentène-4. La méthode est identique à celle pratiquée dans la cyclisation précédente: dans ce cas le chlorure ou l'acétate mercurique conduisent à des résultats comparables. La réduction par NaBH_4 donne 80% de mercure métallique: la chromatographie gazeuse permet de mettre en évidence le produit de cyclisation dont le temps de rétention est trop voisin de celui de l'amine éthylénique pour qu'une séparation chromatographique soit possible (colonnes Ucon-Polar 20%, 10 pieds; SE 30, 20%, 10 pieds). Les produits sont séparés par l'intermédiaire du dérivé benzoylé du N-tertiobutyl amino-1 pentène-4 non cyclisé (F° : 186° recristallisé dans le mélange eau-alcool): après filtration de celui-ci la phase aqueuse est saturée de soude. Le produit d'extraction à l'éther est ensuite distillé après séchage. On isole ainsi 0.75 g de N tertio-butyl méthyl-2 pyrrolidine. $\text{Eb}_{760} = 129^\circ$: spectre RMN conforme: $n_{\text{D}}^{25} = 1.422_0$ (Calc. $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}$: C, 76.53; H, 13.56; N, 9.92. Tr: C, 75.91; H, 13.71; N, 9.9%). Spectre de masse: conforme. Le rendement de la cyclisation déterminé par la méthode précédente est de 60%.

Essai de cyclisation du N-phényl amino-2 hexène-5. Par le chlorure mercurique: A 13.5 g de chlorure mercurique ($5 \cdot 10^{-2}$ mole) dissous dans un mélange eau-THF, on ajoute 8.75 g d'amine ($5 \cdot 10^{-2}$ mole) dissoute dans 10 ml de THF: à chaque goutte d'amine ajoutée, il se forme un précipité blanc bien cristallisé (sel amine-chlorure mercurique) non redissous après 20 h. L'analyse chromatographique du mélange réactionnel après démercuration par NaBH_4 montre l'existence de la seule amine éthylénique. Par l'acétate mercurique: Les sels amines aromatiques-sel mercurique étant moins stables avec l'acétate (et donc susceptibles de se dissocier pour donner le mercurique de cyclisation) la manipulation est reproduite avec ce sel: on obtient un résultat identique: absence de cyclisation.

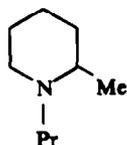
Synthese et cyclisation du N-propyl amino-2 hexène-5 (8)

Cette amine est préparée à partir de l'hexène-5 one-2 commerciale: la première méthode utilisée est la

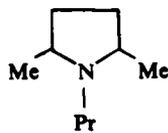
même que celle décrite pour le N-propyl amino-1 pentène-4; l'alcool obtenu après réduction par LAH de la cétone (Rdt.: 83%, n_D^{25} : 1.429₃, spectre RMN conforme) est transformé en bromo-5 pentène-1 par action de PBr₃ dans la pyridine (Rdt. 77%), Eb₇₆₀ = 138°, spectre RMN conforme). Celui-ci est ensuite traité par la propylamine pour donner le N-propyl amino-2 hexène-5 (Rdt. 85%) dont les caractéristiques sont les suivantes: Eb₇₆₀ = 164°, n_D^{25} = 1.433₁; Spectre RMN conforme: IR: ν_{NH} = 3290 cm⁻¹, $\nu_{C=C}$ = 1640 cm⁻¹.

Etude du spectre de RMN de l'aminomercurique résultant de la cyclisation du N-propyl amino-2 hexène-5. L'échantillon est préparé de la façon suivante: on dissout 0.2 g de chlorure mercurique (7.4.10⁻³ mole) dans 1 ml d'acétone deutérée: l'addition de 0.11 g d'amine (7.4.10⁻³ mole), provoque la formation d'une huile après cinq minutes d'agitation avec une spatule. L'acétone est évaporée, l'huile dissoute dans la pyridine D5. Les spectres sont faits à 100 MHz, l'étalon interne étant le TMS.

Cyclisation. Celle-ci est réalisée d'après la méthode précédemment décrite: rapport amine/sel mercurique = 1, solvant THF/eau, 50/50: les différents types de réductions réalisées sont les suivants: réduction par NaBH₄ en milieu basique. Après extraction et séchage, la phase organique chromatographiée présente deux produits nouveaux A et B dans les proportions 33% de A, 66% de B. réduction à -30° par LAH dans l'éther: les proportions des produits A et B sont modifiées: 25% de A, 75% de B. La distillation sur colonne à bande tournante type Buchi permet de séparer les produits A et B et de les doser de façon précise par chromatographie, dans le mélange de la réaction (valeurs indiquées plus haut). Rdt. en produits de cyclisation: 60%. Les structures de A et de B sont déterminées par RMN sans ambiguïté. A (14):



14

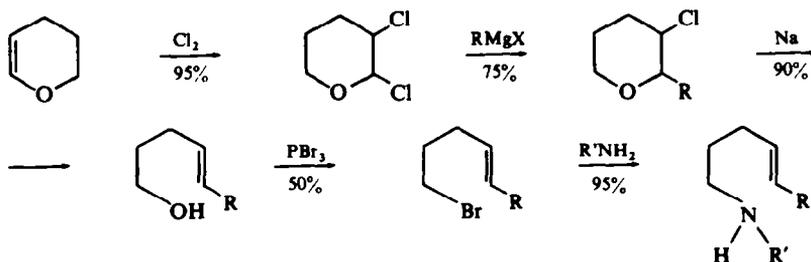


13

Eb₇₆₀ = 137°; n_D^{25} = 1.445₅; (Calc. C₉H₁₉N; C, 76.53; H, 13.56; N, 9.92. Tr: C, 75.05; H, 13.41; N, 9.83%). Spectre de RMN: (100 MHz, solvant C₆D₆): doublet méthyle (3 H) à 1.05 ppm, triplet méthyle (3 H) à 0.95 ppm. B (13): Eb₇₆₀ = 158°; n_D^{25} = 1.437₀; (Calc. C₉H₁₉N; C, 75.91; H, 13.71; N, 9.99. Tr: C, 76.53; H, 13.56; N, 9.92%). Spectre de RMN (100 MHz): solvant C₆D₆: 1 doublet méthyle (3 H) à 0.75 ppm: Me du propyl: 2 doublets méthyle (3 H + 3 H) respectivement à 0.85 ppm et 1.15 ppm correspondant aux deux méthyles en α de l'azote (signaux complexes, en raison de l'existence probable des deux diastéréoisomères).

Synthèse du N-propyl amino-1 hexène-4 (9).

Cette synthèse basée sur la séquence suivante a déjà été décrite jusqu'au stade alcool par Riobé²⁵ les étapes ultérieures par Stella.²²



Les caractéristiques de l'amine obtenue dans le cas où R = Me sont les suivantes: * Eb_{56mm} = 75°: IR: ν_{NH} 3300 cm⁻¹; $\nu_{C=C}$ 1640 cm⁻¹; 965 cm⁻¹. n_D^{25} = 1.390₃; Spectre RMN: conforme.

Cyclisation du N-propyl amino-1 hexène-4. La méthode est en tous points identique à celle déjà décrite; l'acétate et le chlorure mercurique donnent des résultats similaires. On procède à la séparation des produits de réduction par distillation sur colonne Buchi.

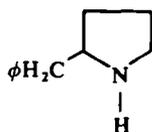
* L'amine correspondant à R = C₂H₅ nous a été aimablement fournie par Tordo et Stella (Laboratoire de M. le Professeur Surzur, Marseille).

N-Propyl éthyl-2 pyrrolidine (18). $E_{b760} = 160^\circ$; $n_D^{25} = 1.439_2$; (Calc. $C_9H_{19}N$: C, 76.53; H, 13.56; N, 9.92. Tr: C, 76.32; H, 13.76; N, 10.31%). Spectre RMN: conforme.

N-Propyl méthyl-2 pipéridine (14). $E_{b760} = 171^\circ$; $n_D^{25} = 1.445_3$; (Calc. $C_9H_{19}N$: C, 76.53; H, 13.56; N, 9.92. Tr: C, 76.88; H, 13.38; N, 10.41%). Spectre RMN: conforme. Le rendement global de la cyclisation est de 45% (après séparation des produits): les pourcentages des deux isomères sont déterminées par chromatographie gazeuse, après étalonnage à partir de mélanges connus de produits purs. L'échantillon pour étude du spectre de RMN du mercurique est préparé suivant la méthode pratiquée pour le *N*-propyl amino-2 hexène-5. Le produit de cyclisation unique obtenu à partir du *N*-propyl amino-1 heptène-4 séparé de l'amine non cyclisée par chromatographie gazeuse préparative (colonne Ucon-Polar 30 pds. Débit 85 ml/min, température 90°) est identifiée par ses spectres de RMN et de masse. $n_D^{25} = 1.441_2$; Rdt. 40%.

Préparation et cyclisation de l' amino-1 phényl-5 pentène-4 (11). Cette amine est obtenue par action du bromhydrate du bromo-3 amino-1 propane $Br^- + NH_3CH_2CH_2CH_2Br$ décrit précédemment, sur le phénylacétylène: le bromhydrate (110 g: 0.5 mole) est ajouté à 0.5 mole de phénylacétylure de lithium lui-même obtenu par action du lithium sur le phénylacétylène dans l'ammoniac liquide; on isole par distillation 8.6 g d'amine acétylénique (Rdt.: 11%) hydrogénée ensuite sur palladium désactivé dans l'alcool en amino-1 phényl-5 pentène-4. (Rdt. 100%). Ce produit, après évaporation de l'alcool, chromatographié dans plusieurs conditions, est unique. Ces deux produits sont caractérisés par leurs spectres IR et de RMN. $C_6H_5C\equiv C-(CH_2)_3NH_2$, $E_{b20\text{ mm}} = 128$; IR ν_{NH} 3300, 3380; RMN conforme, $\nu_{C\equiv C}$: 2230; $C_6H_5CH=CH-(CH_2)_3NH_2$, $n_D^{25} = 1.544_2$; IR ν_{NH} 3290, 3380 cm^{-1} ; $\nu_{C=C}$: 1650 et 698 cm^{-1} ; RMN conforme $J_{(CH=CH)} = 11.5$ Hz.

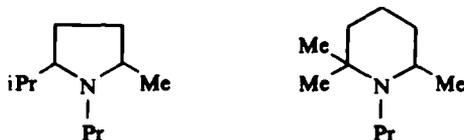
Cyclisation de l' amino-1 phényl-5 pentène-4. Est réalisée suivant la méthode habituelle (par l'acétate mercurique dans ce cas): la chromatographie du mélange traité comme précédemment montre la présence de trois pics: amine éthylénique et produits de cyclisation dont l'un très prépondérant. Les produits sont séparés par chromatographie gazeuse préparative (colonne Ucon-Polar: 30 pieds, débit d'azote 80 ml/min, température: 120°). Les caractéristiques de ce produit sont les suivantes: Rdt.: 80%; $n_D^{25} = 1.531_0$; IR $\nu_{NH} = 3320$ cm^{-1} ; RMN = conforme



Synthèse et cyclisation du N-propyl amino-2 méthyl-6 heptène-5 (12). Le reflux en 60 h, de 25.2 g (0.2 mole) de méthyl-6 heptène-5 one-2 (Fluka) et de 23.6 g de propylamine (0.4 mole) sur 60 g de tamis moléculaire 4 Å, donne après évaporation du solvant, l'imine (0.192 mole. Rdt.: 97%). E_{b760} : 109° ; $n_D^{25} = 1.453_1$; RMN: conforme; IR: $\nu_{C=C}$: 1640 cm^{-1} ; $\nu_{C=N}$: 1660 cm^{-1} .

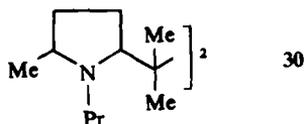
Cette imine hydrogénée par $NaBH_4$ dans EtOH absolu durant 50 h à 40° puis hydrolyse de l'excès d'hydruure par 15 ml d'HCl à 10%, donne quantitativement le *N*-propyl amino-2 méthyl-6 heptène-5: $E_{b12\text{ mm}} = 77^\circ$; $n_D^{25} = 1.446_2$; $\nu_{NH} = 3300$ cm^{-1} (très élargie), $\nu_{C=C} = 1640$ cm^{-1} ; Spectre RMN: conforme.

Cyclisation du N-propyl amino-2 méthyl-6 heptène-5. Méthode habituelle: la réaction (suivie par disparition du mercure minéral) nécessite plusieurs heures contrairement aux précédentes. La chromatographie du mélange réactionnel montre la présence de 5 produits dont l'amine éthylénique non cyclisée: on sépare ces produits par chromatographie préparative (colonne SE 30: 30%, 10 pieds $T^\circ = 140^\circ$, débit d'azote: 80 ml/min. Les deux premiers produits en quantités équivalentes sont identifiés par leurs spectres de RMN et de masse. Il s'agit de:



L'un des deux autres produits (10% dans le mélange pour l'ensemble des deux produits) est identifié: il s'agit de 30 formé par la jonction de deux radicaux, lors de la réduction; le rendement global en produits de cyclisation est de 50%.

Pour 26, 27, 30 les spectres de RMN et de masse sont en accord avec les structures proposées (Fig 9).

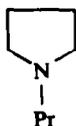


Synthèse et cyclisation du N-propyl amino-1 butène-3 et du N-propyl amino-1 hexène-5

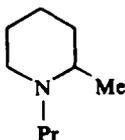
Synthèse du N-propyl amino-1 butène-3 (32). Est préparé par action de la propylamine sur la bromo-4 butène-1 commercial (Fluka) (Rdt. 82%). $Eb_{760} = 115^\circ$; $n_D^{25} = 1.426_4$; IR: $\nu_{NH} = 3290 \text{ cm}^{-1}$ (élargie), $\nu_{C=C} = 1640 \text{ cm}^{-1}$; RMN: conforme.

Synthèse du N-propylamino-1 hexène-5 (33). Est préparé par action de la propylamine sur le bromo-6 hexène-1 commercial (Fluka) suivant la méthode précédemment décrite (Rdt.: 53%). Les caractéristiques de ce produit sont les suivantes: $Eb_{760} = 175^\circ$; IR: $\nu_{NH} = 3290 \text{ cm}^{-1}$ (élargie), $\nu_{C=C} = 1640 \text{ cm}^{-1}$; Spectre RMN conforme: $n_D^{25} = 1.436_2$.

Cyclisations. Cyclisation du N-propyl amino-1 butène-3 (32). On ajoute en 70 min 2.26 g d'amine éthylénique ($2 \cdot 10^{-2}$ mole) à 5.4 g ($2 \cdot 10^{-2}$ mole) de chlorure mercurique dissous dans du THF: la réduction par NaBH_4 est faite suivant la méthode habituelle: après une heure d'agitation (test à la soude faiblement positif), on recueille 3.6 g (90%) de mercure métallique. La chromatographie en phase vapeur de la phase organique traitée comme précédemment met en évidence l'apparition d'un nouveau produit. Le produit de cyclisation est séparé par chromatographie en phase gazeuse sur colonne Ucon-Polar à 70° , débit de gaz vecteur: 100 ml/min, Rdt. de la cyclisation: 70%. La structure est établie par RMN (60 MHz, C_6D_6). 1 seul triple méthyle (3 H) à 1.05 ppm, 2 massifs CH_2 (4 H) centré à 1.9 ppm, (4 H) centré à 2.9 ppm.



Cyclisation des N-propyl amino-1 hexène-5 (33). La technique est identique à celle pratiquée pour 32. La cyclisation est incomplète après 8 hr de réaction (test à la soude): après réduction par NaBH_4 (Rdt. (Hg) = 95%): la phase organique est séchée et chromatographiée: le produit de cyclisation est séparé des traces de solvant et de l'amine non cyclisée par chromatographie gazeuse préparative (colonne SE 30 à 30%, température 120° , débit de gaz vecteur: 110 ml/min). $n_D^{25} = 1.445_3$; Rdt. de cyclisation: 50%. Le spectre RMN est en accord avec la structure proposée: doublet (a) méthyle (3 H) à 1.05 ppm, triplet (b) méthyle (3 H) à 0.95 ppm, intégration des autres signaux: conforme.



BIBLIOGRAPHIE

- 1 A. Lattes, J. J. Perie, *C.R. Acad. Sci.* **262**, 1591 (1966)
- 2 A. Lattes, J. J. Perie, *Tetrahedron Letters* 5165 (1967)
- 3 J. J. Perie, A. Lattes, *Bull. Soc. Chim.* 583 (1970)
- 4 J. J. Perie, J. P. Laval, A. Lattes, *C.R. Acad. Sci.* **272**, 1141 (1971)
- 5 J. J. Perie, A. Lattes, *Bull. Soc. Chim.* 1378 (1971)
- 6 R. Adams, L. Mills, *J. Am. Chem. Soc.* **45**, 1843 (1923)

- ⁷ E. Sililov, H. Vasil'kevich, *Ukr. Khim. Zh.* **2**, 1044 (1966)
- ⁸ A. H. Nesmeyanov, H. Loutsenko, *Izvest. Akad. Nauk. S.S.S.R., Otdel. Khim. Nauk.* **4**, 296 (1943)
- ⁹ H. C. Brown, P. Geoghegan, *Organometal. in Chem. Synthesis* **1**, 7 (1970)
- ¹⁰ M. Julia, S. Julia, E. Colomer, *Bull. Soc. Chim.* 2397 (1966)
- ¹¹ M. Julia, R. Labia, *Tetrahedron Letters* 501 (1969)
- ¹² M. Julia, R. Labia, *C.R. Acad. Sci.* 269. 1654 (1969).
- ¹³ L. Stella, *Thèse D.E.A., Marseille* (1968)
- ¹⁴ W. Isaacs, *Chem. in Brit.* **6**, 210 (1970)
- ¹⁵ H. C. Brown, P. Geoghegan, *J. Org. Chem.* **35**, 1844 (1970)
- ¹⁶ F. Mathis, in *Structures et Propriétés Moléculaires, Monographies de chimie organique*, Masson, Paris, Ch. VI, 492 (1970).
- ¹⁷ M. Oki, H. Iwamura, *Tetrahedron* **24**, 1905 (1968)
- ¹⁸ C. F. Hammer, S. R. Heller, *Chem. Comm.* **24**, 919 (1966)
- ¹⁹ E. Kiefer, W. Waters, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 5127 (1968)
- ²⁰ E. Kiefer, W. Gericke, *Ibid.* **90**, 5131 (1968)
- ²¹ F. Jensen, L. Gale, *Ibid.* **82**, 145 (1960)
- ²² J. M. Surzur, P. Tordo, L. Stella, *Bull. Soc. Chim.* 111 (1970)
- ²³ F. Cortese, *Organic Syntheses Coll. II*, 91 (1959)
- ²⁴ J. Tohier, *Thèse DEA, Paris* (1960)
- ²⁵ O. Riobe, *Ann. Chim.* **12**, 593 (1949)