

CYCLISATION DE SYSTEMES TRIENIQUES—VI FORMATION ET CYCLISATION DE SYSTEMES AZA-HEPTATRIENYLIQUES A PARTIR DE DIALLYLAMINE

G. DAUPHIN, L. DAVID, B. JAMILLOUX, A. KERGOMARD et H. VESCHAMBRE
Université de Clermont - 17 ter, Rue Paul Collomp - 63 - Clermont-Ferrand

(Received in France 19 July 1971; Received in the UK for publication 20 September 1971)

Résumé—La diallylamine et la monoallylamine, en présence de sodium et de traces d'alloocimène conduisent à la diméthyl-3,5 éthyl-2 pyridine (α -parvoline) et à ses dérivés di- et tétrahydrogénés.

Un stade intermédiaire important de la réaction consiste en l'équivalent d'une réaction de crotonisation conduisant à un système aza-3 heptatriényle. La cyclisation peut avoir lieu soit sur ce système (alors que les systèmes carbonés correspondant donnent des cycles à 7 chaînons) soit sur un système aza-2 hexatriényle qui en dériverait.

On a également étudié les transformations dans le même milieu de la méthyldiallylamine et de la diméthallylamine.

Enfin, dans des conditions opératoires analogues à celles de la transformation de la diallylamine, l'imine de la monoallylamine et du méthyl-2 pentène-2 al donne aussi l' α -parvoline ce qui constitue une méthode nouvelle et généralisable de préparation de pyridines.

AU COURS DE publications précédentes, nous avons montré que l'alloocimène¹ (mélange de **1** et **1'**) se cyclisait en un mélange de carbures dont le triméthyl-1,2,4 cycloheptadiène-1,3 (**2**), le triméthyl-1,2,4 cycloheptadiène-2,4 (**2'**) le méthyl-1 éthyl-4 cycloheptadiène-1,3 (**3**) et le triméthyl-1,1,4 cycloheptadiène-3,5 (**3'**), quand on le faisait réagir avec du sodium dans l'isopropylamine et que de même² l'*ortho* dipropénylbenzène (mélange de *cis cis* **4** et *cis trans* **4'**) donnait du méthyl-6 benzo-1,2 cycloheptadiène-1,3 (**5**).

Les réactions se font par l'intermédiaire de carbanions qui ont la propriété de donner des réactions d'isomérisation comme celle de l'octène-1 en *cis* et *trans* octène-2,³ Nous avons cherché à savoir si des amines comportant deux doubles liaisons pouvaient donner des réactions de cyclisation.

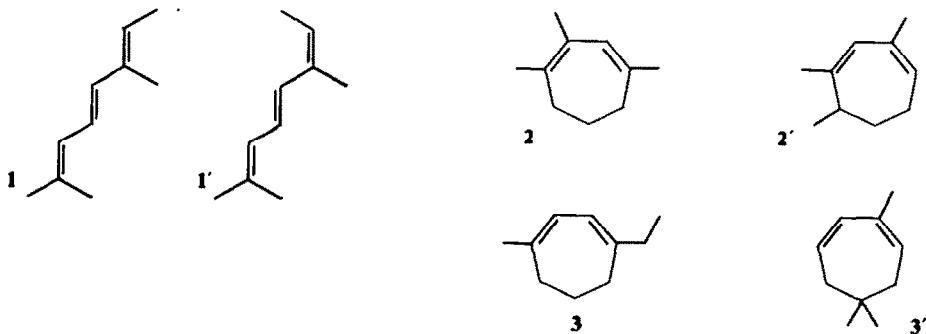


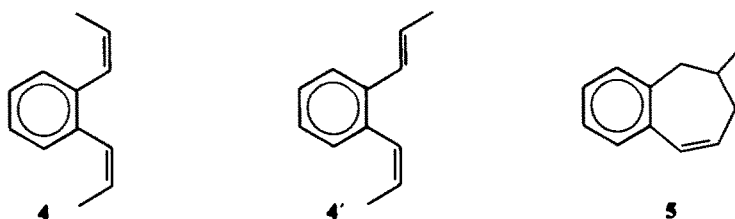
TABLEAU I. PRODUITS DES REACTIONS ETUDIÉES CONDUISANT A L' α -PARVOLINE^a

Produit de départ	Solvant	α -parvoline 8	Dihydro et tétrahydroparvolines	(n-Pr) ₂ NH ₂	NH ₃	Méthyl-2 pentène-2 al
Diallylamine 6	i-Pr NH ₂	45% (35%)	20%	15%	0-16 mole/mole de 6	5% ^b
Monoallylamine	i-Pr NH ₂	33% (20%)	28%		0-31 mole/mole de	
Imine 38	i-PrNH ₂	15%	8% ^b			
Imine 33	aucun	40% (25%)	25%			

^a Dans les 4 premières colonnes, on a indiqué les pourcentages relatifs des composés obtenus et, entre parenthèses, les rendements par rapport aux composés de départ

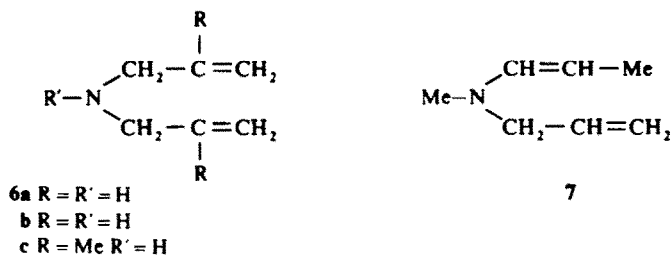
^b Pourcentage en poids par rapport à la diallylamine. L'aldéhyde a été obtenu par extraction du mélange réactionnel préalablement acidifié

La première amine étudiée a été la diallylamine **6a** dont les doubles liaisons ne sont pas conjuguées. Pour qu'une réaction puisse avoir lieu, il faut faire migrer ces doubles liaisons. L'addition de petites quantités d'alcoocimène au mélange de diallylamine et de sodium en présence ou non d'isopropylamine provoque cette migration et une réaction a lieu. Les principaux produits de la réaction sont donnés sur la Tableau 1. Dans les mêmes conditions la monoallylamine donne une réaction très analogue, les produits de la réaction sont donnés également sur le même tableau.



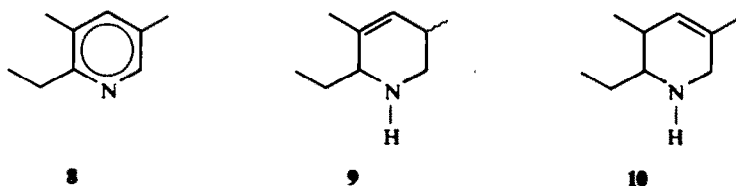
Structure des composés obtenus

Dans tous les cas, le produit de la réaction le plus abondant est la diméthyl-3,5 éthyl-2 pyridine ou α -parvoline **8**, elle est identifiée par comparaison avec un échantillon authentique préparé par la réaction du propanal et de l'ammoniac à 300°. On trouve également un mélange comprenant des tétrahydro- et des dihydropyridines.

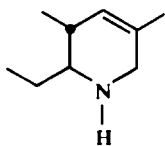
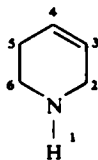
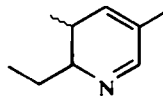


Les deux tétrahydropyridines qui ont été séparées présentent le squelette de la parvoline. En effet, par hydrogénation, elles donnent le même mélange de pipéridines que l' α -parvoline. Par ailleurs, la réduction de l' α -parvoline fournit, en plus des pipéridines, les deux tétrahydropyridines en question.

Les spectres de RMN de ces deux composés sont donnés dans le Tableau 2. Ils comportent des signaux correspondant à un proton éthylénique. Comme les deux tétrahydroparvolines ne présentent pas d'absorption notable en UV jusqu'à 200 nm, elles peuvent avoir pour formule **9**, **10** ou **11**.



Une structure **9** peut être écartée. En effet, sur les deux spectres de RMN, on observe un signal à 3.23 ppm, large à mi-hauteur de 5 Hz. Or, sur le spectre de la tétrahydro-1,2,5,6 pyridine (**12**),⁵ on observe un signal à 3.33 ppm large à mi-hauteur de 5 Hz environ correspondant aux deux protons en 2 et un triplet, centré à 2.95 ppm (couplage de 5 Hz environ) correspondant aux deux protons en 6. Les signaux à 3.23 ppm des deux diméthyl-3,5 éthyl-2 tétrahydropyridines correspondraient donc à deux protons en 6. Le déplacement chimique correspond bien à cette position et de plus, on pourrait attendre pour **9** un signal correspondant plus complexe à cause des couplages.

**11****12****13**

Le spectre de l'un des isomères présente un double triplet centré à 2.62 ppm. On peut admettre qu'il s'agit du proton en 2 couplé d'une part avec les protons méthyléniques du groupe éthyle ($J = 6.8$ Hz), d'autre part avec le proton en 3 ($J = 3.8$ Hz). D'après les modèles de Dreiding, on pourrait attendre des angles diédres correspondant aux deux protons en 2 et 3 de 170° pour la *trans* tétrahydroparvoline **11** et de 50° pour le dérivé *cis* **10**. L'isomère caractérisé par le double triplet correspond donc à la structure *cis* **10**, on attribue la structure *trans* **11** à l'autre isomère.

On a également déterminé les spectres de RMN des deux composés en présence du tris(dipivalomethanato) Europium III. On a donné les valeurs des déplacements chimiques en fonction des concentrations sur le Tableau 2, et les valeurs approximatives des distances des protons à atome d'azote. Les valeurs obtenues sont en accord avec les structures proposées. De plus, aux plus fortes concentrations en réactif de déblindage, le signal des protons en 6 de l'isomère *trans* **11** commence à se dédoubler ce qui est normal compte tenu de la structure fixée par les deux substituants alcoyles en position équatoriale ou pseudo-équatoriale.

On peut encore isoler avec difficulté et en faibles quantités seulement, un composé auquel nous attribuons la structure d'une diméthyl-3,5 éthyl-2 dihydro-2,3 pyridine (**13**). Sur le spectre de RMN on voit deux signaux correspondant chacun à un proton éthylénique, l'un entre 5.7 et 5.9 ppm, l'autre entre 7.6 et 7.7 ppm. On observe également le signal d'un méthyle porté par un carbone sp^2 et un signal complexe correspondant à deux méthyles portés par des carbones sp^3 .

Produits d'hydrogénation de l' α -parvoline et de la tétrahydro-parvoline 11. Comme il a été indiqué précédemment, pour établir la structure de **10** et **11**, nous avons hydrogéné l' α -parvoline qui donne à la fois 4 pipéridines substituées que nous noterons **14**, **15**, **16** et **17** et les tétrahydroparvolines **10** et **11**. Par ailleurs, nous avons également hydrogéné la pipéridéine **11**, elle fournit deux seulement des 4 pipéridines, celles notées **14** et **15**.

Il nous a paru intéressant d'étudier la structure des 4 pipéridines. D'eux d'entre elles, **14** et **15** ont été isolées seulement à l'état de mélange (75% et 25% pour un mélange, 45% et 25% pour l'autre en **15** et **14** respectivement).

TABLEAU 2. SPECTRES DE RMN DES DEUX TETRAHYDROPIPEROLINES 10 ET 11 AVEC OU SANS COMPLEXE A L'EUROPIUM. DEPLACEMENTS CHIMIQUES EN PPM

Protons	Distance HN en Å ^a	10					11				
		0	0.1	0.2	Pente	c:	0	0.1	0.2	0.3	Pente
Me de Et en 2	3.6	0.94	1.67	2.20	7	0.95	1.29	1.78	2.35	5	
Me en 3	3.6	0.85	1.60	2.70	8	0.94	1.20	1.60	2.06	4	
Me éthylénique en 5	3.6	1.62	2.00	2.48	5	1.65	1.80	2.02	2.30	2	
CH ₂ en 6	2.1	3.23	5.55	8.20	24	3.23	4.15	5.50	7.10 ^d	12	
H en 2	2.1	2.62	5.20	7.70	25		3.10	4.50	6.20	16	
H éthylénique en 4	4.4	5.45	6.20	7.10	8	5.23	5.56	6.00	6.56	4	

^a distances des centres des atomes considérés à 0.2 Å près

^b A 40 mg de pipéridines dans 0.4 ml de CCl₄, on ajoute EU (DPM)₃, pour avoir les valeurs indiquées de

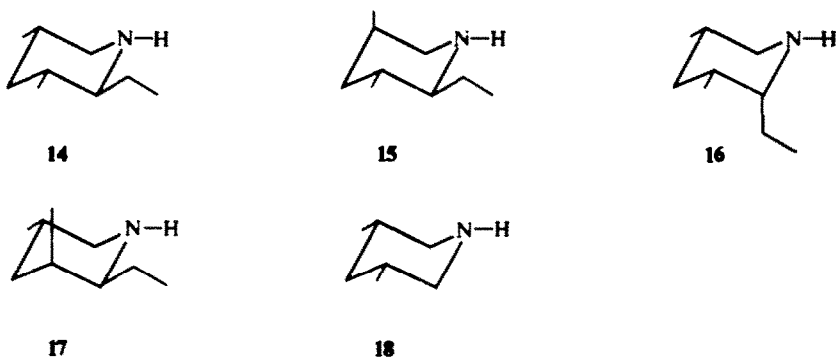
$$c = \frac{n \text{ moles de Eu(DPM)}_3}{n' \text{ moles de pipéridine}}$$

^d dédoublement observé

TABLEAU 3. QUELQUES CARACTERISTIQUES DES SPECTRES DE RMN DES DIMETHYL-3,5 ETHYL-2 PIPERIDINES
(δ en ppm par rapport au TMS, J en Hz CDCl_3)

Structures	δ_{6c}	δ_{6a}	δ_{2c}	J_{6c6a}	J_{6c5c}	J_{6c4c}	J_{6c3c}	J_{6c5a}	J_{6c5b}	J_{2c3a}
18	2.90	2.05								
14	3.05	2.20		-11.2		2.2		3.5	10.1	
15	2.80	2.80			3.5					
16	3.05	2.23	2.48	-11.6		2		3.8	10	2.8
				(H _{2c} avec CH ₃ de l'éthyle en 2 $J = 6.8$)						
17	2.73 (large)	2.22		-11.5					10.5	

Les structures sont déterminées grâce aux spectres de RMN donnés dans le Tableau 3. A l'aide des règles données par H. Booth⁶ et rappelées dans le Tableau 4, on peut faire un calcul a priori des déplacements chimiques des protons en 6 (axial et équatorial) pour les 4 diméthyl-3,5 éthyl-2 pipéridines en partant des déplacements connus de la *cis* diméthyl-3,5 pipéridine (18). On admet aussi qu'un substituant éthyle en β (des protons en 6) aura à peu près la même influence qu'un substituant méthyle.



Dans ces conditions, les pipéridines 14 et 18 ne diffèrent que par un éthyle en β pour 14. On en tire les valeurs de 2.89 ppm (2.90-0.01) et 2.08 ppm (2.05 + 0.03) pour les protons en 6 équatorial et axial respectivement de 14. Les autres valeurs calculées a priori, sont données dans le Tableau 4, à l'exception de celles relatives à la pipéridine 17 pour laquelle les règles de Booth ne s'appliquent pas. On tient compte alors du fait que deux pipéridines proviennent de la même pipéridéine (dont on ne suppose pas la structure connue), et qu'elles ont par conséquent la même configuration relative pour les substituants éthyle en 2 et méthyle en 3. Il s'agit donc soit du couple 14 et 15, soit du couple 16 et 17. Or deux pipéridines d'un même couple ont l'une des signaux complexes correspondant chacun à 1 proton à 3.05 et 2.20 ppm (et rien d'autre au-dessus de 2.20 ppm) l'autre un doublet ($J = 3.5$ Hz) correspondant à 2 protons à 2.80 ppm (et aucun autre signal au-dessus de 2.20 ppm). Ces déplacements chimiques sont en bon accord avec les valeurs calculées a priori pour 14 et 15, ce qui fixe l'attribution des structures de ces deux pipéridines. On peut alors interpréter la structure complexe des 3 signaux indiqués avec les couplages donnés dans le Tableau 3.

Cette attribution de structure vérifie celle de la pipéridéine 11. Les deux autres pipéridines résultant de l'hydrogénation de l' α -parvoline devront avoir les structures 16 et 17. L'une d'entre elles comporte 3 signaux complexes correspondant chacun à 1 proton à 3.05, 2.48 et 2.23 ppm (et aucun autre signal au-dessus de 2.23 ppm), l'autre comporte 2 signaux complexes, correspondant chacun à 1 proton à 2.73 et 2.22 ppm (et aucun autre signal au-dessus de 2.22 ppm). Seul le couple des signaux à 3.05 et 2.23 ppm de la première pipéridine correspond aux valeurs calculées a priori d'après les règles de Booth (Tableau 4) pour la structure 16, Cet accord fixe la structure de cette pipéridine, l'autre aura la structure 17. On peut alors interpréter la structure complexe des signaux indiquée avec les couplages donnés dans le Tableau 3. De plus, a titre indicatif, on a donné dans le Tableau 4 les valeurs corrigées, déduites de l'établissement des structures, pour l'influence des substituants éthyle en β .

TABLEAU 4. INFLUENCE DES SUBSTITUANTS ALCOYLES EN α ET β ET CALCUL A PRIORI DES DEPLACEMENTS CHIMIQUES DES PROTONS EN δ DE QUELQUES PIPERIDINS⁶

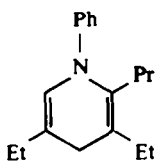
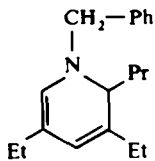
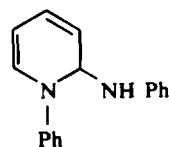
Introduction dans un dérivé du cyclohexane	Méthyle équatorial en α	Méthyle axial en α	Me. éq. β (Et)	Me. ax. β (Et)
Effet sur δ_{H_c}	-0.28	-0.40	-0.01 (+0.15)	+0.08 (+0.15)
Effet sur δ_{H_a} (ppm)	-0.47	+0.20	+0.03 (+0.15)	+0.18 (+0.18)
Structure comparée avec		H_{α} calc.	H_{β} calc.	
14	18	2.89 (2.90 - 0.01)	2.08 (2.05 + 0.03)	
15	14	2.77 (2.89 + 0.28 - 0.40)	2.75 (2.08 + 0.47 + 0.20)	
16	18	2.98 (2.90 + 0.08)	2.23 (2.05 + 0.18)	

Pour établir les structures des pipéridines, on pourrait d'ailleurs donner une autre méthode fondée sur la structure fine des signaux. Ainsi la molécule **16** est la seule à présenter en 2 un proton méthinique équatorial donc résonant à un champ faible (au-delà de 2 ppm) et donnant un double triplet. On trouve un tel signal dans une seule molécule à 2.48 ppm avec des constantes de 6.8 (triplet) et 2.8 Hz.

On attribue par là-même la structure **17** à la pipéridine du même couple. Pour les pipéridines du couple **14** et **15**, la distinction se fait grâce aux couplages différents entre les protons en 6 avec le proton en 5 axial en **14** (d'où $J_{6,5a} = 10.1$ Hz) et le proton en 5 équatorial de **15**.

Hypothèses sur le mécanisme de réaction

Les réactions décrites à partir de mono ou de diallylamine conduisent à des composés cycliques, l' α -parvoline et quelques uns de ses dérivés hydrogénés. La formation de dérivés hydrogénés de pyridines plus ou moins substituées a été décrite dans un certain nombre de cas.

**19****20****21**

Outre la formation déjà citée d' α -parvoline par Tchitchibabine,⁴ on peut indiquer la préparation d'une dihydropyridine **19** à partir d'aniline et de butyraldéhyde en présence d'eau et d'un peu AcOH, la réaction ayant lieu vers 100°. On peut encore citer la formation entre 80 et 100° de la dihydropyridine **20** à partir de l'aldimine de benzylamine et de butanal à laquelle on rajoute du butanal.⁸ Enfin des auteurs⁹ ont étudié la cyclisation de systèmes de type



qui donne vers 30 ou 40° une anilindihydropyridine substituée **21**.

Dans toutes ces réactions intervient un stade de cyclisation, dans toutes, sauf la dernière des stades préliminaires de synthèse dans lesquels se forme le squelette azoté ouvert qui se cyclise ensuite.

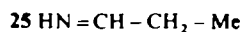
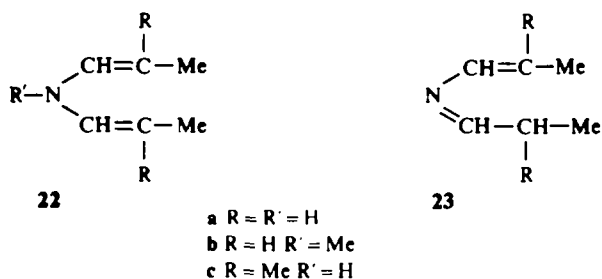
En ce qui concerne notre réaction, nous étudierons successivement ces deux parties de la réaction.

Les étapes de synthèses. Les premiers stades correspondent aux déplacements des doubles liaisons. Le catalyseur d'isomérisation est constitué par les carbanions issus de l'alloocimène que l'on a ajouté, avec du sodium, au milieu réactionnel.³

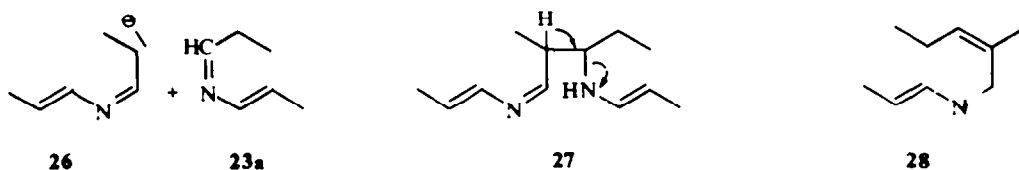
La diallylamine peut ainsi donner une diène-amine **22a** puis une ène-imine **23a**. Nous donnons plus loin des indications sur ces stades d'isomérisation avec d'autres amines insaturées. La monoallylamine peut donner l'énamine **24** et l'imine **25**.

Les stades suivants s'interprètent en partant de l'analogie entre la fonction imine et la fonction carbonyle, on envisagera ici l'équivalent de réactions de crotonisation. Dans le cas de la diallylamine, l'ène-imine **23a** donnerait (sous l'influence des

carbanions de l'alloocimène) un carbanion **26** qui réagirait sur une deuxième molécule d'ène-imine pour donner l'équivalent d'une réaction d'aldolisation avec formation de **27**. Le stade suivant est une réaction d'élimination d'une molécule d'énamine **24** avec formation de la diène-imine **28**. On a ainsi formé le squelette ouvert qui se cyclise en donnant celui de l' α -parvoline. C'est probablement aussi la diène-imine **28** qui donne, comme on l'a vu (Tableau 1), le méthyl-2 pentène-2 al quand les produits de la réaction sont extraits en milieu acide. On pourrait également envisager la formation de **28** à partir de **26** et **25**.



La même diène-imine **28** peut être obtenue à partir de la monoallylamine. Un carbanion **29** issu de l'imine **25** réagirait avec une deuxième molécule d'imine pour donner l'équivalent d'un aldol **30** qui peut perdre une molécule d'ammoniac et donner l'ène-imine **31** du méthyl-2 pentène-2 al. Cette ène-imine **31** pourrait additionner une molécule de monoallylamine (ou d'énamine **24**) pour donner l'équivalent d'un hémiacétal **32** qui perdrait une molécule d'ammoniac pour donner la diène-imine **28** (ou éventuellement **33**).



Dans les formations déjà citées des dihydropyridines **19** et **20**, à partir d'amines et d'aldéhyde, les premiers stades peuvent consister soit en crotonisation au sens strict du terme, soit en réactions analogues sur les imines dérivées des carbonyles correspondants.

Pour compléter l'étude du mécanisme, nous avons préparé directement la diène-imine **33** par action du méthyl-2 pentène-2 al sur la monoallylamine. Elle réagit dans les mêmes conditions que la diallylamine en présence de sodium et de traces d'alloocimène pour donner la parvoline et la tétrahydroparvoline (Tableau 1).

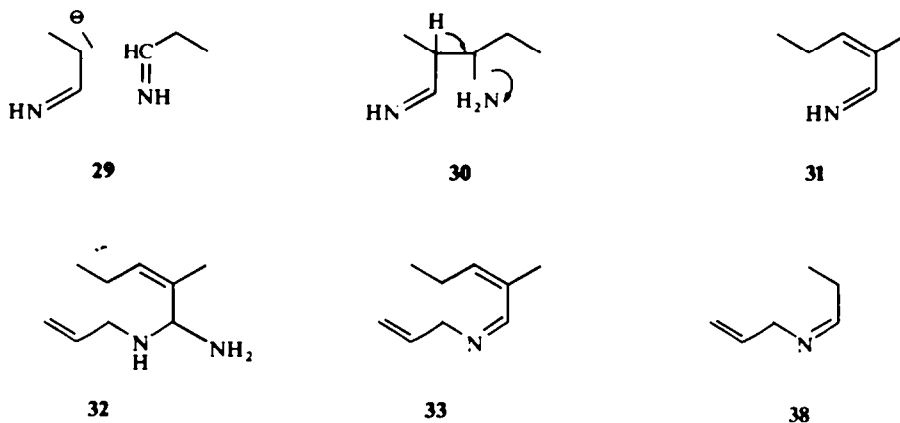
TABLEAU 5. SPECTRES DE RMN DES DIPROPENYLMETHYLAMINES
(δ en ppm par rapport au TMS, J en Hz, Produits purs)

$$\begin{array}{ccccccc}
 & & & \text{Me (N)} & & & \\
 & & & | & & & \\
 \text{Me} & \cdot & \text{C}=\text{C} & \cdot & \text{N} & \cdot & \text{C}=\text{C} & \cdot & \text{Me} & & \mathbf{22b} \\
 & & | & & | & & | & & | & & \\
 & & \text{H}_A & & \text{H}_B & & \text{H} & & \text{H} & & \\
 & & \text{(C)} & & & & & & & &
 \end{array}$$

	δH_A	δH_B	$\delta \text{Me (C)}$	$\delta \text{Me (N)}$	$J_{H_A H_B}$	$J_{H_A H_C}$	$J_{H_B H_C}$
<i>cis-cis</i>	4.40	5.73	1.63	2.92	8.5	7	1.5
<i>trans-trans</i>	4.31	6.02	1.63	2.66	13.4	6.3	1.3
<i>cis-trans</i>				2.81			
Partie <i>cis</i>	4.32	5.68	1.67		8.7	7.1	1.6
Partie <i>trans</i>	4.23	6.12	1.63		13.4	6.4	1.35

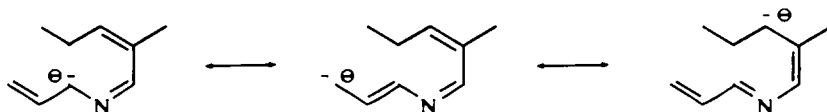
Dans ce cas, le premier stade du mécanisme serait la formation du carbanion **39** qui permettrait l'isomérisation de **33** en **28**. Il s'agit là, d'une nouvelle méthode de formation de pyridines qui pourrait utiliser une imine d'aldéhyde ou de cétone α - β éthylénique du type $R-CO-CH=CH_2 \cdot CH_2R'$ et de monoallylamine ou d'une amine éthylénique. Nous donnons ici un seul exemple d'une telle réaction, mais d'autres ont été déjà expérimentés et seront publiés ultérieurement.

L'ène-imine **38** préparée par action du propanal et de la monoallylamine donne les mêmes composés (Tableau 1) mais la réaction comporte alors des stades de synthèses.



On peut voir sur le Tableau 1 que les réactions de la diallylamine et de la monoallylamine dégagent de l'ammoniac. En effet, si l'on fait un bilan global, 3 moles de diallylamine—soit 6 enchainements à 3 atomes de carbone—donnent 2 moles de parvoline (ou de dérivés d'hydrogénation) et 1 mole d'ammoniac. On voit que la moitié environ de la quantité stoechiométrique est récupérée de même que pour la monoallylamine puisque, dans ce cas, 3 moles d'amine doivent donner 1 mole de parvoline (ou de dérivés d'hydrogénation) et 2 d'ammoniac.

Isomérisation de la N-méthyl diallylamine. La première étape de la formation de la parvoline à partir de la diallylamine consiste dans la migration des doubles liaisons et passage à l'ène-imine **23a**. La condition essentielle est que le groupement R' de **6** soit un hydrogène. Dans le cas contraire la migration des doubles liaisons d'une molécule **6** sera bloquée au niveau de la diénamine **22**. Nous avons voulu vérifier cette hypothèse sur la diallylméthylamine **6b**. Nous l'avons donc traitée dans l'isopropylamine en présence de sodium et d'alloocimène. Nous avons effectivement obtenu les divers isomères de la diénamine **22b**, le *cis cis*, le *trans trans* et le *cis trans*. Les deux premiers isomères seuls avaient été isolés par Price et Snyder¹⁰ dans une réaction d'isomérisation au moyen d'autres bases. Nous avons donc isolé le troisième isomère.



39

La séparation des 3 isomères purs par CPV préparative est possible, la pureté est vérifiée sur les spectres de RMN (Tableau 5). Il faut noter cependant des difficultés pour la séparation et l'analyse. En effet la distillation des produits de la réaction provoque par isomérisation thermique un enrichissement en l'isomère *trans trans* le plus stable. L'analyse par CPV provoque une isomérisation analogue. Ainsi un échantillon d'isomère *cis cis* pur donne aussi les pics correspondant aux deux autres isomères, un échantillon d'isomères *cis trans* donne aussi le pic correspondant à l'isomère *trans trans*. Le pourcentage d'isomère donné par Price et Snyder, correspond donc à un mélange qui a subi une isomérisation thermique du fait de la distillation.

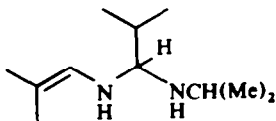
En fait il est possible de suivre l'isomérisation de l'amine en solution à 30% dans l'isopropylamine dans les conditions déjà indiquées. La RMN permet d'analyser les échantillons prélevés au cours du temps.

Un autre composé est d'ailleurs détecté en CPV, sur les chromatogrammes correspondant au début de réaction. Par ailleurs, sur les spectres de RMN des mélanges, on observe en début de réaction un signal à 2.77 ppm qui correspond à un méthyle fixé sur l'azote mais qui n'appartient à aucune des 4 autres molécules. Nous attribuons ce signal de RMN et le pic signalé en CPV à une allylméthylpropénylamine **7**. Le tableau suivant donne l'évolution du mélange en fonction du temps.

	Temps	3h	6h	24h	52h	7 jours
Proportions des différentes isomères	6b	10%				
	<i>cis cis</i>	62.5%	82%	68%	30%	12%
	22b <i>trans trans</i>			12%	56%	80%
	<i>cis trans</i>	16.5%	18%	20%	14%	8%
	7	11%				

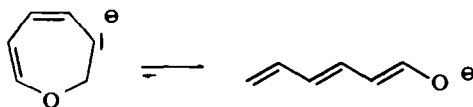
On voit donc que le contrôle cinétique donne d'abord le composé *cis cis*. D'autres isomérisations de même type étaient données dans la littérature.¹¹

Réaction de la diméthallylamine. La réaction de cyclisation de la diallylamine en parvoline passe par le stade équivalent d'une crotonisation. L'intermédiaire **27** subit une réaction d'élimination d'amine, la présence d'un hydrogène en α de la fonction imine étant indispensable. Il était intéressant de constater l'absence d'une réaction de cyclisation si l'on remplaçait cet atome par un groupement méthyle, par exemple.



40

Nous avons donc étudié la réaction de la diméthallylamine **6c** dans l'isopropylamine en présence de sodium et de traces d'alloocimène. Le corps obtenu a été l'imine $(\text{Me})_2\text{CHN}=\text{CH}-\text{CH}(\text{Me})_2$ caractérisée par son spectre de RMN et par comparaison avec un échantillon de synthèse. On peut admettre que la réaction d'isomérisation va jusqu'à l'ène-imine **23c**. Cette imine en présence d'isopropylamine subit une réaction de *trans* alcoylation par l'intermédiaire de l'équivalent d'un cétal **40** qui perd une molécule d'énamine $(\text{Me})_2\text{C}=\text{CH}-\text{NH}_2$.



41

42

Cette dernière énamine pourrait d'ailleurs, par une réaction analogue, conduire à la même imine de l'isobutanal et de l'isopropylamine. S'il en était bien ainsi, on aurait deux moles de cette imine pour une mole de diméthallylamine. En fait on récupère seulement 0,75 mole d'imine pour une de diméthallylamine, on ne peut donc rien affirmer sur l'évolution de l'imine.

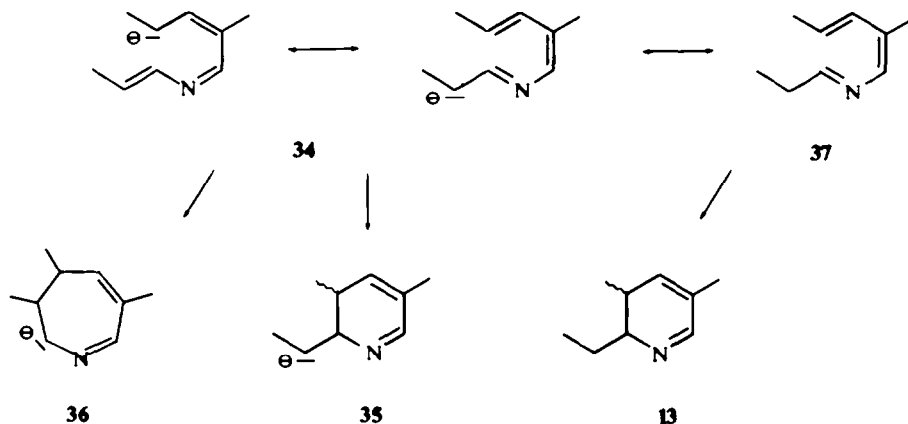
La cyclisation. Deux mécanismes peuvent être proposés pour rendre compte de la cyclisation des systèmes ouverts comme **28**—par exemple—en dihydroparvoline **13**.

On aurait deux réactions électrocycliques possibles, celle du carbanion aza-3 heptatriénylique **34** donnant le carbanion **35** qui, par protonation, donnerait **13** et celle du système aza-3 triénique **37** donnant directement la dihydroparvoline (Schéma 1).

Avant de voir laquelle de ces deux hypothèses est la plus plausible, on doit se demander pourquoi le carbanion **34** ne donne pas le carbanion cyclique **36** à 7 chaînons alors que les carbanions heptatriényliques, donc purement carbonés conduisent régulièrement à des cycloheptadiènes.

On peut rappeler à ce sujet¹² que la dihydro-2,3 oxépine **41** donne un carbanion instable qui s'ouvre en donnant un anion oxahexatriénylique **42**. Par analogie, on

peut donc admettre que le carbanion azépinique **36** est lui aussi instable, il faut simplement remarquer pour le moment l'absence d'interprétation théorique. On peut aussi se demander pourquoi on n'observe pas la cyclisation soit du carbanion aza-4 heptatriénylique **39**, soit de l'aza-3 hexatriène **28**.



SCHEMA 1

Pour répondre à ces questions, il nous a paru intéressant de calculer les orbitales moléculaires des systèmes carbanioniques **34** et **39** et triéniques **28** et **37**. Le calcul a été effectué sur machine¹³ en utilisant pour l'atome d'azote les coefficients¹⁴

$$\begin{aligned}x_N &= \alpha_0 + h_N \beta_0 \\ \beta_{CN} &= k_{CN} \beta_0\end{aligned}$$

avec $h_N = 0.4$ et $k_{CN} = 1.1$. Sur le Tableau 6 on a donné seulement, pour chaque système, les coefficients des OMHO.

On voit que le système carbanionique aza-3 heptatriénylique, présent dans **34** n'a pas de coefficients nuls dans ψ_4 , contrairement aux systèmes purement carbonés correspondant. Le formation de **35** n'est donc pas interdite. Notons cependant que **34** pourrait également donner le squelette de la diméthyl-3,5 éthyl-4 pyridine non isolé des produits de la réaction.

Par contre pour le système aza-4 heptatriénylique présent dans **39**, les coefficients pairs de ψ_4 sont nuls. Seule la formation d'un système à 7 chaînons serait donc possible, mais on a vu que des systèmes oxygénés analogues n'étaient pas stables.

L'examen des coefficients des orbitals ψ_3 pour les systèmes aza-2 hexatriénique --présent dans **37**-- et aza-3 hexatriénique --présent dans **28**-- n'indique par contre aucune impossibilité pour la cyclisation de ces deux triènes, alors que l'expérience autorise seulement l'hypothèse de la cyclisation de **37**.

Cependant, les orbitales moléculaires ainsi calculées ne font pas intervenir les doublets libres de l'azote et par conséquent négligent des phénomènes de conjugaison. Dans les systèmes **28** et **37** on a d'un côté de l'azote une fonction imine et de l'autre une fonction énamine, au moins potentielle. Pour simplifier le problème, on peut raisonner sur le système aza-2 butadiène-1,3. Si le squelette est plan, on a une conjuga-

TABLEAU 6. COEFFICIENTS DE QUELQUES ORBITALES MOLECULAIRES DE PLUS HAUT NIVEAU OCCUPEES DE SYSTEMES AZOTES A 6 OU 7 ATOMES

	X	C	C	N	C	C	C	C	C	C	C	Systèmes présents dans les molécules
ψ_4	-0.78128	0.514157 C	0.402651 N	-0.180754 C	-0.465608 C	0.165801 C	0.335764 C	0.428747				34
ψ_3	-0.465615	0.463649 C	0.196256 C	-0.451942 N	-0.426313 C	0.253444 C	0.544321 C					37
ψ_3	-0.519875	0.587471 C	0.305412 C	-0.389723 C	-0.347883 N	0.247839 C	0.476729 C					28
ψ_4	0	0.5 C	0 C	-0.5 C	0 N	0.5 C	0 C	-0.5 C				39

son analogue à celle du butadiène dont les orbitales moléculaires peuvent être calculées par la méthode de Huckel. Si les deux doubles liaisons sont dans des plans perpendiculaires, l'orbitale du doublet libre de l'azote et les orbitales p des carbones 3 et 4 sont presque parallèles et on a un système d'énamine. On a donc deux types de conjugaison possibles et suivant l'orientation des plans des deux doubles liaisons, l'une des conjugaisons prédominera. On peut admettre que le système adoptera en fait une position intermédiaire et que la position plane ne sera pas la plus stable. Dans ces conditions, on pourrait admettre une cyclisation défavorisée, par absence de planéité pour **28** et **37**.

En ce qui concerne les carbanions, il paraît difficile de faire des évaluations purement qualitatives, on admettra seulement que leurs conformations sont beaucoup moins rigides que celles des polyènes.¹⁵ De plus, se fondant sur l'analogie avec les systèmes carbonés, on pourrait admettre que la cyclisation du carbanion **34** en **35** fait intervenir une perte de conjugaison puisqu'un doublet électronique libre sur le groupement éthyle est isolé dans **35** par rapport au reste des électrons π . En fait, la formation du cycle est favorable au point de vue énergétique, ce qui peut compenser la perte de conjugaison. De plus l'introduction d'un atome d'azote peut changer la stabilité des différents carbanions et il est peu sûr de tirer des conclusions.

On doit donc se demander si des systèmes aza-2 hexatriéniques présents dans **37** sont stables. On ne connaît, en effet, aucun exemple de cyclisation de tels systèmes, alors que des exemples ont été rappelés pour les systèmes aza-1 hexatriéniques.

A ce sujet la formation de la dihydropyridine **20** est intéressante. En effet, elle suppose soit l'absence d'isomérisation de l'imine du butanal et de la benzylamine passant de la structure aza-1 butadiénique à la structure aza-2 butadiénique qui aurait pourtant été conjuguée avec le noyau aromatique, soit l'absence de cyclisation de l'imine isomérisée.

Les discussions précédentes n'amènent pas d'arguments décisifs en faveur de l'un ou l'autre mécanisme de cyclisation. Cependant, la comparaison des conditions expérimentales pour les différentes cyclisations de systèmes azotés est intéressante.

Il faut tout d'abord rappeler, dans le cas des systèmes carbonés la grande facilité de cyclisation des carbanions heptatriényliques par rapport à celle des triènes. En effet, le carbanion le plus simple se cyclise à -30° ¹⁵ alors que les triènes se cyclisent au moins vers 100° . Or notre préparation de parvoline a lieu à la température ordinaire et des essais à 0° ont indiqué une vitesse encore grande. La vitesse devient très faible à -25° .

Par contre les cyclisations connues qui conduisent aux dihydropyridines **19** et **20** ont lieu vers 80° ou 100° . Seule la formation de **21** a lieu un peu au-dessus de la température ambiante mais il s'agit ici d'un cas très particulier. Ainsi la faible énergie d'activation observée pour la réaction de la diallylamine nous fait préférer le mécanisme de cyclisation du carbanion **34**.

Un dernier point doit être abordé, celui de la formation de pyridine, alors qu'on attendrait plutôt celle de dihydropyridine. Une partie de la parvoline pourrait provenir d'une réaction d'oxydoréduction de cette dihydropyridine avec formation d'une mole de parvoline pour une de tétrahydropyridine. Mais la parvoline est obtenue, dans le cas diallylamine avec un rendement de 45%, les dihydro et tétrahydroparvolines avec un rendement de 20% seulement. Une partie de la parvoline proviendrait donc d'une aromatisation de la dihydroparvoline. Ceci s'expliquerait

facilement par les propriétés aromatisantes connues des carbanions de l'alloocimène.³ Cette aromatisation peut aussi expliquer la formation de di-*n*-propylamine par réduction de la diallylamine.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres UV ont été déterminés sur un spectrophotomètre Cary 15, les spectres IR sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 337, les spectres de RMN sur Varian A. 60. Ils sont donnés en ppm par rapport au TMS. Les CPV analytiques ont été effectuées sur un appareil F et M 500 et un appareil Interstat IGC 15.

Les CPV à l'échelle préparative ont été effectuées sur un Aerograph Autoprep A. 700.

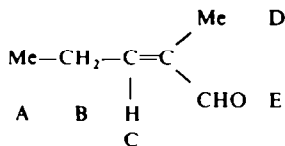
Structure des composés obtenus à partir de la diallylamine et de la monoallylamine

Dans un ballon muni d'un réfrigérant surmonté d'un tube à CaCl₂, on laisse agiter pendant 48 hr, 97 g de diallylamine (1 mole) 180 g d'isopropylamine, 7 g de Na (lavé à l'éther) en petits morceaux et 2 g d'alloocimène. Pour la réaction de la monoallylamine on prend 114 g d'amine (2 moles) le reste sans changement. Le produit de la réaction est séparé du sodium puis distillé à la pression ordinaire. En tête passe la dipropylamine identifiée par comparaison du spectre infra-rouge avec celui d'un échantillon authentique. On distille ensuite sous vide et l'on obtient un mélange dont les constituants sont séparés par CPV préparative. Colonne: 6 m, $\frac{3}{8}$ pouce, SE sur chromosorb W 60/80, temp.: 130°, gaz vecteur: H₂, débit 130 cm³/Mn. Temps de rétention en CPV analytique: Colonne: 2.5 m, $\frac{3}{8}$ pouce, SE sur chromosorb W 60/80, temp.: 100°, gaz vecteur: H₂, débit 30 cm³/mn, tétrahydroparvolines: **11**: 7.04 mn, **10**: 7.52 mn, α -parvoline **8**: 9.50 mn.

α -Parvoline, (Ethyl-2 diméthyl-3,5 pyridine) **8**. UV (éthanol): λ_{\max} 212 et 270 nm; ϵ_{\max} 6500 et 4300. RMN (CCl₄): Me (éthyle) vers 1.22; Me en 3 et 5: 2.22; CH₂ (éthyle) 2.72; H₄ 7.08, H₆ 8.08, $J_{\text{CH}_2-\text{Me}} = 7.5$ Hz.

Dihydroparvoline Spectre RMN (CCl₄): Me (éthyle) vers 1 ppm: Me en 3: 1.01 ppm: Me en 5: vers 1.9 ppm. UV (éthanol): λ_{\max} : 254 nm, ϵ : 2000 environ.

Tétrahydroparvolines. (Calc. C₉H₁₁N: C, 77.63; H, 12.31; N, 10.06. Tr. **11**: C, 78.43; H, 12.35; N, 9.22. Tr. **10**: C, 78.00; H, 11.60; N, 10.10%). RMN (CDCl₃) voir Tableau 2. Si le produit de la réaction est repris par l'eau acidulée on peut isoler par extraction à l'éther, avec rendement d'environ 5% du méthyl-2 pentène-2 al. Il est identifié par comparaison de son spectre de RMN avec celui d'un échantillon authentique préparé par crotonisation de propionaldéhyde. RMN (CCl₄):



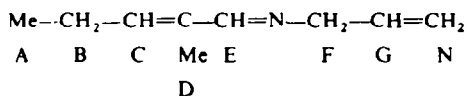
$\delta_{\text{A}} = 1.12$; $\delta_{\text{B}} = 2.37$; $\delta_{\text{C}} = 6.40$; $\delta_{\text{D}} = 1.70$; $\delta_{\text{E}} = 9.33$; $J_{\text{AB}} = 7.5$ Hz, $J_{\text{BC}} = 7.2$ Hz, $J_{\text{CD}} = 1.5$ Hz.

Produits d'hydrogénation de l' α -parvoline et de la tétrahydroparvoline **11**

L'hydrogénation de la tétrahydroparvoline est effectuée sur: Tétrahydropyridine **11**: 1.2 g; PtO₂: 30 mg; AcOH: 60 ml. Quand hydrogénation est terminée, on neutralise par NaOH, extrait à l'éther et distille. On récupère un mélange de **14** (75%) et **15** (25%). Pour hydrogéner l' α -parvoline, on prend 7 g de ce corps et 280 cm³ d'EtOH anhydre, on ajoute 23 g de Na et on laisse bouillir 2 hr. Puis on ajoute environ 80 cm³ d'eau avec une ampoule à brome, on distille EtOH et on entraîne les bases à la vapeur d'eau. Après avoir neutralisé avec HCl on évapore à sec, on reprend par un minimum de solution de soude, on extrait à l'éther et on distille. La séparation des produits d'hydrogénation est effectuée sur le chromatographe F et M utilisé à l'échelle préparative. Colonne: 2.50 m, $\frac{3}{8}$ pouce, UCON (20%) et KOH (20%) sur chromosorb W 45/60, T = 80°, gaz vecteur: H₂. Temps de rétention (mn) et pourcentage des produits obtenus: **15** 8.60 (8%); **14** 8.65 (25%); **16** 9.56 (11%); **17** 10.68 (18%); **11** 12.43 (28%); **10** 13.40 (10%). Pipéridines isomères (Calc. C₉H₁₁N: C, 76.52; H, 13.56; N, 9.92. Tr **14** et **15**: C, 77.00; H, 13.23; N, 10.02. Tr **16**: C, 76.02; H, 13.19; N, 10.10. Tr **17**: C, 76.33; H, 13.32; N, 10.15%).

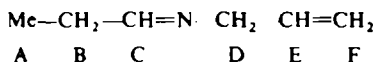
Produits de la réaction de la n-allylméthyl-2 pentène-2 imine 33.

Elle est préparée en condensant du méthyl-2 pentène-2 al sur de l'allylamine selon.¹⁷ RMN (CDCl₃)



$\delta_A = 1.01$, $\delta_B = 2.22$, $\delta_C \simeq \delta_G \simeq 6$, $\delta_D = 1.84$, $\delta_E = 7.78$, $\delta_F = 4.06$, $\delta_H = 5.05$, $J_{AB} = 7.5$ Hz, $J_{FG} = 5.3$ Hz. Les signaux des protons C, G, H forment des massifs complexes. La réaction de cette imine est effectuée dans les mêmes conditions que celle de la diallylamine en présence de Na et de traces d'alcoocimène mais en absence d'isopropylamine. Sa durée est de 12 H. Les produits sont donnés sur le Tableau 1.

Produits de la réaction de la n-dallyl propanimine 28 Elle est préparée par condensation du propionaldéhyde sur l'allylamine selon.¹⁷ RMN (pur):



$\delta_A = 1.03$, $\delta_B = 3.95$, $\delta_C = 7.67$, $\delta_D = 2.20$, $\delta_E = 5.95$, $\delta_F = 5.06$, $J_{AB} = 7$ Hz. Les signaux des protons B, C, D, E, F forment des massifs complexes. Les conditions opératoires de la réaction de la N-allylpropanimine sont les mêmes que celles de la réaction de la diallylamine en présence de sodium, d'isopropylamine et de traces d'alcoocimène. L' α -parvoline et la tétrahydroparvoline obtenues au cours de la réaction de cette imine sont isolées par CPV préparative dans des conditions déjà décrites pour la réaction de la diallylamine. Elles sont identifiées par comparaison de leurs spectres de RMN avec ceux des échantillons déjà obtenus.

Isomérisation de la n-méthyl diallylamine

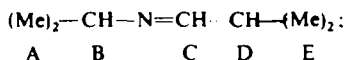
Les conditions opératoires sont les mêmes que pour la réaction de la diallylamine à partir de 109 g d'amine (1 mole) 240 g d'isopropylamine 7 g de Na et 4 g d'alcoocimène.

La séparation des diénamines est effectuée par CPV avec une colonne remplie d'Ucon (20%) et KOH (20%) sur chromosorb W 45/60 T = 115°, H₂ gaz vecteur. Temps de rétention. Intermédiaire 7 1, 2, diénamines **22b**: *cis cis* 3,6; *cis trans* 5,1; *trans trans* 7,2. UV (isooctane): λ_{max} (ϵ_{max}): *cis cis*, 257 nm (9900), *cis trans* 258 nm (11.600), *trans trans* 254 nm (10.600).

Réaction de la diméthallylamine

Mêmes conditions que précédemment avec 125 g de diméthallylamine.

N-Isopropyl méthyl-2 propanimine. Identifiée par comparaison de son spectre de RMN avec celui d'un échantillon authentique préparé par condensation de l'isopropylamine sur l'isobutyraldéhyde. RMN (CDCl₃):



$\delta_A = 1.17$, $\delta_B = 3.27$, $\delta_C = 7.51$, $\delta_D = 2.36$, $\delta_E = 1.05$, $J_{AB} = 5$ Hz, $J_{CD} = 5.5$ Hz, $J_{DE} = 5$ Hz.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 L. David et A. Kergomard, *Ind. Chim. Belges* **32**, 744 (1967); L. David et A. Kergomard, *Tetrahedron* **27**, 653 (1971)
- 2 L. David et A. Kergomard, *C.R. Acad. Sc. Paris* **268**, 986 (1969); L. David et A. Kergomard, *Tetrahedron* **26**, 5045 (1970)
- 3 L. David, A. Kergomard et S. Vincent, *C.R. Acad. Sc. Paris* **266**, 332 (1968)
- 4 A. E. Tchitchibabine et M. P. Oparina, *J. Prakt. Chem.* **107**, 145 (1924)
- 5 N. S. Bhacca, L. F. Johnson et J. N. Shoolery, *N.M.R. Spectra Catalog*, vol. 1, Varian Ass. (1962)
- 6 H. Booth, J. H. Little et J. Fremey, *Tetrahedron* **24**, 270 (1968)
- 7 D. Craig, L. Schaeffgen et N. P. Tyler, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 1624 (1948)
- 8 T. M. Patrick Jr., *Ibid.* **74**, 2984 (1952)
- 9 E. N. Marvell, G. Caple et I. Shahidi, *Ibid.* **92**, 5641 (1970)
- 10 C. C. Price et W. H. Snyder, *Tetrahedron Letters* **69** (1962)

- ¹¹ M. Riviere et A. Lattes, *Bull. Soc. Chim. France* 2539 (1967)
- ¹² H. Kloosterziel, J. A. A. Van Drunen et P. Galama, *Chem. Comm.* 885 (1969)
- ¹³ Les paramètres ont été calculés par MM. Roux et Daumin (Programmeurs au laboratoire de calcul de l'Université) que nous remercions très vivement
- ¹⁴ A. Streitwieser, *Molecular Orbital Theory for Organic Chemists*, J. Wiley, New-York, chap. 5 (1961)
- ¹⁵ R. Hoffmann et R. A. Olofson, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 943 (1966)
- ¹⁶ R. B. Bates, W. H. Deines, D. A. McCombs et D. E. Potter, *Ibid.* **91**, 4608 (1969)
- ¹⁷ R. Tiollais, *Bull. Soc. Chim. France* 708 (1947)