

EFFETS STERIQUES LORS DE L'HYDROLYSE DES ENAMINES ET ENEDIAMINES

INFLUENCE DU GROUPEMENT MESITYLE

L. DUHAMEL* et N. MANCELLE

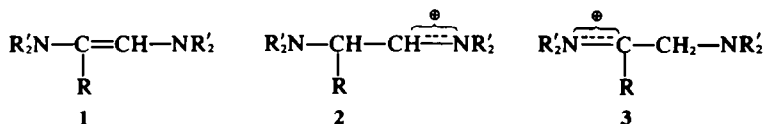
Laboratoire de Chimie Organique de la Faculté des Sciences et des Techniques de Rouen, 76130 Mont Saint Aignan, France

(Received in France 4 March 1975, Received in the UK for publication 22 April 1975)

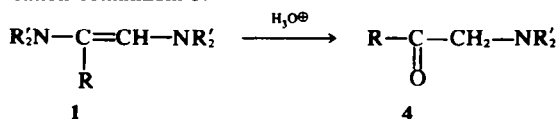
Abstract—The rates of hydrolysis of enamines and enediamines decrease when they are substituted by a mesityl group. Moreover, the addition of the elements of water to the double bond of mesityl substituted enediamines takes place in the opposite sense.

Les énediamines 1, comme les énamines, sont facilement hydrolysables; leur transformation en composés carbonylés est, en général, totale et immédiate par l'action, à température ambiante, d'une solution aqueuse acide.¹⁻³ Il en est ainsi en particulier pour les termes de la série phénylacétique ($R = C_6H_5$, $NR'_2 = N \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} O$ etc.).^{2,4}

Dans le cas des énediamines 1, deux sites sont à envisager pour la fixation de la molécule d'eau, la protonation pouvant conduire à deux cations iminiums, aldiminium 2 et cétiminium 3:



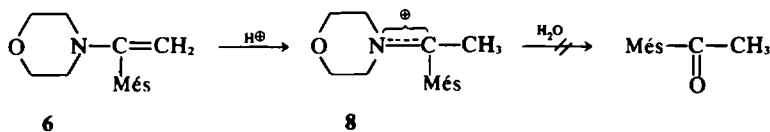
En fait, l'expérience montre, dans tous les cas, que l'hydrolyse est régiospécifique, et conduit toujours à des α -aminocétones 4, résultant de l'addition d'eau sur le cation cétiminium 3.²⁻⁴



Dans ce mémoire, nous décrivons les modifications profondes apportées par la présence d'un groupe mésityle

d'hydrogène dans l'éther anhydre provoquant la précipitation immédiate d'un sel cristallisé. Son spectre de RMN est en faveur d'une structure iminium 8, et est incompatible avec l'isomère énammonium dont on attend la formation initiale, puisque l'agent de protonation est un ion "onium".⁵

Il semble donc que ce soit la grande difficulté pour la molécule d'eau d'atteindre sa cible, le cation 8, dont le carbone électrophile a ses deux faces masquées par les méthyles du mésityle, qui explique la résistance à l'hydrolyse de l'énamine 6:



comme substituant de la double liaison.

Nous avons étudié l'action d'une solution aqueuse acide sur les deux énamines isomères 5 et 6, et sur l'enediamine 7.

La présence d'un groupement mésityle en série énediamine entraîne également un ralentissement de l'hydrolyse; alors qu'en série phénylacétique elle est immédiate, à température ambiante, elle nécessite dans le

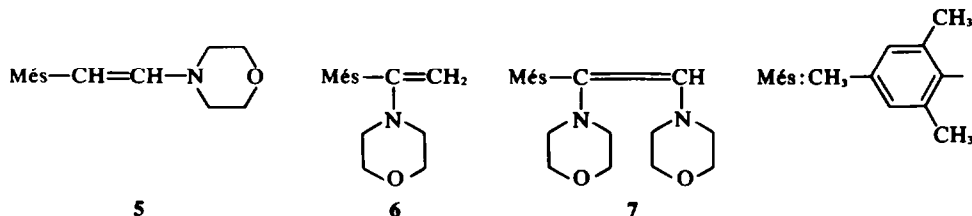
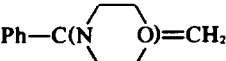
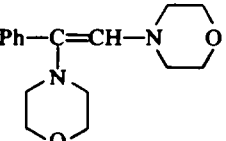








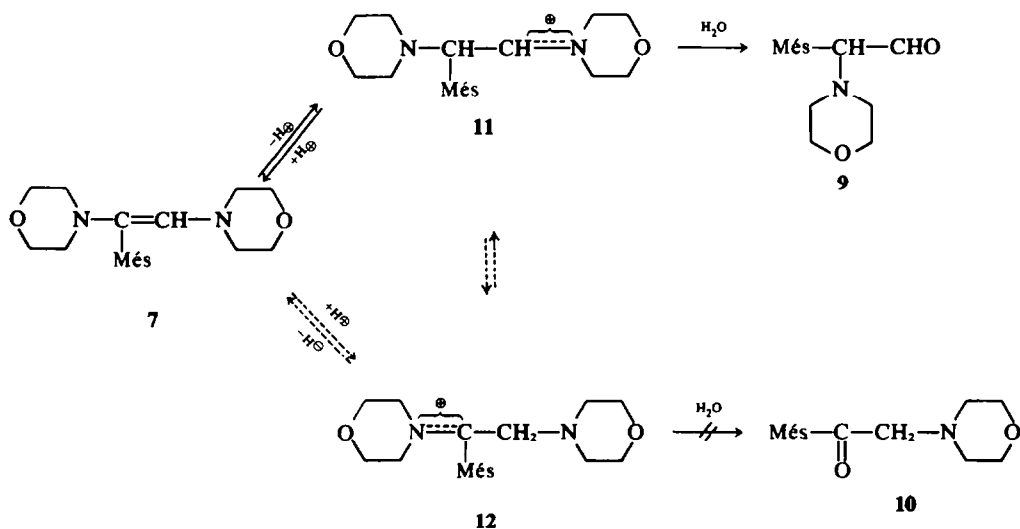
Tableau 1. Hydrolyse des enamines et enediamines par HCl 20%*

Produits initiaux	Produits d'hydrolyse	Température	Temps Contact	Hydrolyse %
	Ph—CO—CH ₃	20°C	immédiat	100
	Ph—CO—CH ₂ —N 	20°C	immédiat	100
Més—CH=CH—N  5	Més—CH ₂ —CHO	20°C reflux reflux	15 min 30 min 3 h	0 60 100
Més—C=CH ₂ N  6	Més—CO—CH ₃	reflux reflux reflux	2 h 11 h 3 h	0 0 0
Més—C=CH—N  N  7	Més—CH—CHO N  9	4°C 20°C 20°C reflux 55°C 55°C	48 h 30 min 2 h 30 min 25 min 1 h	20 0 5 à 10 dégradation 50 100

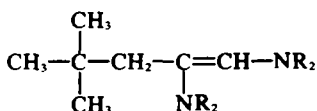
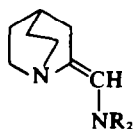
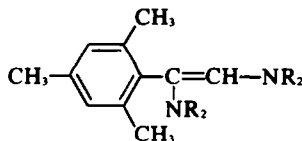
*HCl 20%: solution aqueuse d'acide chlorhydrique concentré, diluée 5 fois.
†HCl concentré.

cas de 7 un chauffage d'une heure à 55°C (Tableau 1). Mais la différence essentielle avec la série phénylacétique réside dans la nature des produits d'hydrolyse. On observe une inversion du sens de l'hydrolyse: l'enediamine 7 conduit quantitativement à l' α -aminoaldéhyde 9, et non à l' α -aminocétone 10. Nos résultats en série énamine ayant montré l'inertie d'un

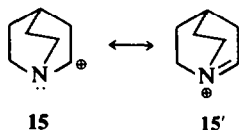
cation cétiminium situé entre les deux méthyles d'un mésityle, il est vraisemblable que, quelles que soient les proportions relatives des deux ions 11 et 12 intermédiaires, les molécules d'eau ayant le choix entre un site électrophile très encombré 12 et un autre assez accessible 11, la réaction emprunte le chemin du cation aldiminium 11:



Ces résultats, ainsi que nos études antérieures sur les effets stériques, nous ont permis de mettre en relief l'influence des facteurs structuraux intervenant au niveau des deux étapes essentielles de l'hydrolyse. Nous avons pu dégager le comportement des trois types d'enediamines 13, 14, 7.

13: NR₂ = NEt₂14: NR₂ = NC₄H₉O7: NR₂ = NC₄H₉O

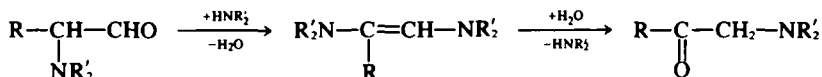
Pour 13, l'hydrolyse est ralentie (Règle des Six),⁶ mais conduit à une α -aminocétone,⁷ pour 14, elle est immédiate et fournit, comme dans le cas de 7, exclusivement un α -aminoaldéhyde.⁸ La comparaison du comportement des enediamines 7 et 13 suggère que le ralentissement relatif de l'hydrolyse du cation cétiminium par rapport au cation aldiminium est insuffisant pour permettre la formation d' α -aminoaldéhyde, à partir de 13, mais suffisant dans le cas de 7. La formation d' α -aminoaldéhyde, dans le cas de 14 et de 7, a une origine différente; pour 7, c'est l'hydrolyse du cation cétiminium qui est empêchée; tandis que pour 14, c'est la formation elle-même du cétiminium qui est inhibée, conformément à la règle de Bredt, au profit de l'aldiminium plus stable.⁸ Grob a signalé des exemples mettant en défaut la règle de Bredt, tels que le cation quinuclidinyl-2 légèrement stabilisé par la mésomérie 15 \leftrightarrow 15', mais il s'agit d'intermédiaires riches en énergie.^{9,10}



15

15'

L'hydrolyse des enediamines étant une étape clef de la transposition des α -aminoaldéhydes en α -aminocétone:^{4,11}



on pouvait se demander quelle serait l'évolution de l' α -aminoaldéhyde 9, dont l'enediamine correspondante ne fournit pas d' α -aminocétone par hydrolyse. Effectivement, dans ce cas particulier, l' α -aminoaldéhyde 9 ne se transpose pas en aminocétone 10. Toutefois, à température ambiante, il se transforme lentement en un mélange complexe constitué essentiellement d'aldéhyde mésitoïque (42%) de coupure, d'enediamine 7 (42%) et d'une petite quantité de cétoénamine 6 (16%).

PARTIE EXPERIMENTALE

Indications générales. Les spectres IR ont été réalisés sur un Perkin Elmer Infracord 237; les spectres de RMN ont été effectués sur un appareil Perkin Elmer R 12, 60 MHz; les déplacements chimiques sont donnés en ppm (solvant CDCl₃, référence interne TMS) et les constantes de couplage en Hz.

Les chromatographies en phase gazeuse (CPV) ont été faites avec un appareil Aerograph 1200 [colonne: longueur 1-80 m; phase stationnaire: mélange de silicone SE 30 (2-5%) et silicone XE 60 (2-5%); support: chromosorb W80-100 mesh, acid-washed].

Les composés caractérisés par leur formule moléculaire ont fourni des résultats analytiques à $\pm 0.3\%$ de la théorie, pour les éléments indiqués. Certains dosages d'azote ont été effectués selon.^{12a}

Enamines 5 et 6 et enediamines 7

Mésityl-2 éthanal.^{13b} L'acide mésitoïque, préparé à partir du

mésitylène selon,^{14a} est transformé en chlorure d'acide par action d'un excès de chlorure de thionyle.¹⁵ Eb: 85-87°/0-4 mm; Rdt: 70%; IR cm⁻¹: 1615 fine, 1800 intense; RMN δ CH₂: 4-15 (s). On réalise la réduction selon Rosenmund par un courant d'hydrogène sur un mélange de 10 g de chlorure d'acide (0-05 M) dans 52 cm³ de xylène anhydre non déthiophéné, en présence de 1-25 g de Pd sur SO₄Ba à 5%.^{14b} empoisonné par 0-15 cm³ de quinoléine S.¹⁶ Durée de la réaction: 4 h. On filtre, concentre et distille. Eb: 135-140°/15 mm; Rdt: 70%; IR cm⁻¹: 1615 très faible, 1715 intense; RMN δ CHO: 9-7 (t) J = 1-5.

Mésityl-1 morpholino-2 éthylène 5. Par amination de l'aldéhyde précédent, selon.¹⁷ Eb: 140-145°/0-5 mm; Rdt: 65% IR cm⁻¹: 1615 faible, 1645 intense; RMN δ C-H: 5-25 (d), 6-05 (d) J = 15; C₁₅H₂₁NO (C, H, N).

Mésityl-1 morpholino-1 éthylène 6. A une solution de 2-6 g de mésityl méthylcétone (1-6 $\times 10^{-2}$ M) et de 4-6 g (5-2 $\times 10^{-2}$ M) de morpholine dans 40 cm³ de benzène anhydre, on ajoute à 10°C, sous azote, goutte à goutte, 16 cm³ d'une solution de TiCl₄ (0-55 M) dans le benzène.¹⁸ On porte à reflux pendant 5 h.¹⁹ On filtre, concentre et distille. Le distillat est traité par une solution d'acide chlorhydrique à 20%, extrait à l'éther, ce qui permet d'éliminer la cétone initiale. On relargue l'énamine 6 par addition de soude en pastilles. On extrait et distille. Eb: 120-125°/0-8 mm; Rdt: 20%; IR cm⁻¹: 1615 intense; RMN δ =CH₂: 3-85 (s), 4-25 (s); C₁₅H₂₁NO (C, H, N).

Action de HCl dans l'éther sur l'énamine 6. A 0-05 g (2 $\times 10^{-4}$ M) de cétoénamine 6 en solution dans 8 cm³ d'éther, on ajoute 0-18 cm³ d'une solution (1-1 N) d'HCl dans l'éther. On filtre rapidement et étudie le chlorure précipité par RMN (CDCl₃): δ Més: 2-35 (s) 9 p; 7-05 (s) 2 p; δ CH₃: 3-3 (s) 3 p (signal échangé par addition de D₂O); δ NC₄H₉O: 4-0 (s) 4 p; 4-35 (m) 2 p; 4-90 (m) 2 p.

Dimorpholino-1,2 mésityl-1 éthylène 7. Sa préparation, à partir de l'aminoaldéhyde 9, et ses constantes physiques et spectrales sont décrites.^{12a}

Hydrolyses de 5, 6 et 7: voir tableau pour conditions. **Enediamine 7:** 0-2 g d'enediamine 7 en solution dans 10 cm³ d'acide chlorhydrique à 20% sont chauffés à 55° pendant 1 h. On refroidit brusquement, extrait à l'éther plusieurs fois. La phase acide est traitée par de la soude en pastilles (pH 10), et extraite trois fois à l'éther; la phase étherée est séchée puis concentrée; on recueille l'aminoaldéhyde 9 avec un rendement quantitatif. La CPV de la solution brute indique l'absence d'aminocétone 10. **Enamines 5 et 6:** même mode opératoire. Le produit brut d'hydrolyse est étudié par CPV et RMN.

α -Aminoaldéhyde 9. Il a été préparé par hydrolyse: soit du S-oxyde d'aminomercaptal, Més-CH(NC₄H₉O)-CH(SCH₃)(SOCH₃),^{12a} soit de l' α -aminoacétal suivant obtenu par action du méthylate de sodium sur un bromure d' α -bromoaldiminium.²⁰

Diméthoxy-1,1 mésityl-2 morpholino-2 éthane. A 2-3 g d'énamine 5 (0-01 M), en solution dans 20 cm³ d'éther refroidi à -70°C, on ajoute sous agitation 8 cm³ d'une solution de brome (1-4 M) dans le chlorure de méthylène. L'agitation est maintenue

30 min, puis on laisse revenir à température ambiante, et ajoute à -50°C une solution de méthylate obtenue à partir de 85 cm^3 de méthanol et 2.53 g de sodium (0.11 M) et traite selon.²⁰ F: 68° (isopropanol); Rdt: 62%; RMN $\delta\text{O}-\text{CH}-\text{O}$: 4.85 (d) J 6, δ Més-CH: 3.85 (d) J 6; $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_3$ (C, H, N).

α -Morpholino mésitylacétaldéhyde 9. 0.3 g d'aminocétal précédent (10^{-3} M) en solution dans 8 cm^3 d'acide chlorhydrique concentré sont laissés à $+4^{\circ}\text{C}$ pendant une nuit. On isole, après neutralisation par l'hydroxyde de sodium, l' α -aminoaldéhyde 9 avec un rendement quantitatif. Les constantes physiques de 9 sont données dans.^{12a}

Evolution de l' α -aminoaldéhyde 9. On a étudié par CPV et spectrographie de masse (SM) les produits formés en fonction du temps. Après 4 jours à 20°C , l'aminoaldéhyde 9 a complètement disparu. On caractérise enediamine 7 42% isolée par CPV préparative (CPV, SM, RMN); aldéhyde mésitoïque: 42% (CPV, SM); enamine 6; 16% (CPV, SM). L'aminocétone 10, l'hydroxycétone 16, la formylmorpholine et l'amide 17 qui auraient pu se former^{4,7} n'ont pas été détectés par CPV.

α -Bromotriméthyl-2,4,6 acetophénone, déjà préparée²¹ a été obtenue par action du brome sur la méthylcétone dans l'éther en présence de dioxane.²² Eb: $118-120^{\circ}/0.8\text{ mm}$; Rdt: 82%; IR cm^{-1} : 1615 fine, 1715 très intense; RMN δCH_2 : 4.20 (s).

α -Morpholinotriméthyl-2,4,6 acetophénone 10 obtenue par action de la morpholine sur la cétone bromée précédente.²¹ Eb: $155-160^{\circ}/0.9\text{ mm}$; Rdt: 50%; IR cm^{-1} : 1615 fine, 1710 intense; RMN δCH_2 : 3.55 (s); $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (N).

α -Acetoxytriméthyl-2,4,6 acetophénone obtenue selon.²³ Eb: $115-120^{\circ}/0.8\text{ mm}$; Rdt: 40% IR cm^{-1} : 1615 fine, 1725 et 1755 intenses; RMN δCH_2 : 4.9 (s); $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (C, H).

α -Hydroxytriméthyl-2,4,6 acetophénone 16. A 0.5 g d'acétoxycétone précédente (0.002 M) dans 10 cm^3 d'éthanol, on ajoute à 20°C , 5 cm^3 d'une solution aqueuse de soude à 20%. On suit l'hydrolyse par CPV. Après 10 min, la réaction est terminée. On évapore l'éthanol, extrait à l'éther, sèche et évapore. F = 83° ; Rdt: 80%; IR cm^{-1} ($\text{CCl}_2=\text{CCl}_2$): 1620 fine, 1710 intense, 3500 étroite; RMN δCH_2 : 4.5 (s); $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (C, H).

Mésitoilmorpholine 17. Eb: $165^{\circ}/0.5\text{ mm}$; Rdt: 70%; IR cm^{-1} : 1615 fine, 1645 intense; $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (C, H, N).

BIBLIOGRAPHIE

¹P. A. S. Smith, *The Chemistry of Open Chain Organic Nitrogen Compounds*, Vol. 1, 314 Benjamin (1965).

²L. Duhamel, P. Duhamel, H. Malandain et D. Lefevre, *Bull. Soc. Chim.* 4642 (1967).

³P. Duhamel, L. Duhamel, J. L. Klein et A. Jarry, *Ibid.* 3883 (1969).

⁴A. Kirmann, L. Duhamel et P. Duhamel, *Ibid.* 1732 (1966).

⁵L. Alais, R. Michelot et B. Tchoubar, *C.R. Acad. Sci.* 273C 261 (1971).

⁶M. S. Newman, *J. Am. Chem. Soc.* 72, 4783 (1950); M. S. Newman, *Steric Effects in Organic Chemistry*, pp. 206, 243. Wiley, New York (1963).

⁷L. Duhamel, P. Duhamel et A. Jarry, *Bull. Soc. Chim.* 1797 (1970); L. Duhamel, P. Duhamel et A. Jarry, *Tetrahedron Letters* 1053 (1970).

⁸L. Duhamel, P. Siret et F. Mulot, *C. R. Acad. Sci.* 279C, 1159 (1974).

⁹G. Köbrich, *Angew. Chem. Internat. Ed.* 12, 464 (1973).

¹⁰C. A. Grob, *Ibid.* 4, 441 (1965).

¹¹L. Duhamel, P. Duhamel, *Bull. Soc. Chim.* 1999 (1969).

¹²P. Duhamel, L. Duhamel, N. Mancelle, *Bull. Soc. Chim.* 331 (1974); ^aP. Duhamel, L. Duhamel, N. Mancelle, *Tetrahedron Letters* 2991 (1972); ^cN. Mancelle, *Thèse 3ème Cycle*, Rouen (1973).

¹³F. Pellerin, *Bull. Soc. Chim.* 283 (1959); ^bJ. F. Locquette, *D.E.A.* Rouen (1969).

¹⁴E. C. Horning, *Organic Syntheses, Collective Vol. 3*, "p. 557; ^bp. 685.

¹⁵R. E. Lutz et D. F. Hinkley, *J. Am. Chem. Soc.* 72, 4091 (1950).

¹⁶W. J. Hickinbottom, *Reactions of Organic Compounds*, p. 373. Longmans, Londres (1959).

¹⁷R. Dulou, E. Elkik et A. Veillard, *Bull. Soc. Chim.* 967 (1960).

¹⁸W. A. White et H. Weingarten, *J. Org. Chem.* 32, 213 (1967).

¹⁹W. L. F. Armarego, *J. Chem. Soc. C* 986 (1969).

²⁰P. Duhamel, L. Duhamel, C. Collet et A. Haïder, *C.R. Acad. Sci.* 273C (1972) 1461; L. Duhamel, P. Duhamel, C. Collet, A. Haïder et J. M. Poirier, *Tetrahedron Letters* 4743 (1972).

²¹W. G. Dauben et J. B. Rogan, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 4135 (1956).

²²V. P. Kravets, G. I. Cherveniyuk et G. V. Grinev, *Zhur. Org. Khim.* 2, 1244 (1966).

²³Y. L. Pascal, *Ann. Chim. Paris* 3, 274 (1968).