

REDUCTION SELECTIVE PAR LE BOROHYDRURE DE SODIUM
D'UN GROUPE ESTER OU NITRILE DANS LES EPOXYDES
GEM DISUBSTITUES PAR DEUX GROUPES ATTRACTEURS D'ELECTRONS.

J. Mauger et A. Robert *

Laboratoire de Chimie Structurale, U.A. C.N.R.S. 704,
Campus de Beaulieu, 35042 Rennes Cédex, France.

(Received in Belgium 2 March 1988)

Abstract - Sodium borohydride reduced the ester group of the epoxides 1 or one cyano group of 2 selectively within 5 minutes to give new hydroxy- or amino- functionalized epoxides. This unusual reduction of a cyano group has been extended to other α,α -dicyano derivatives.

Le borohydru de sodium est un réducteur doux relativement peu coûteux dont la réactivité peut être modifiée par un choix judicieux des conditions expérimentales (1,2,3). C'est ainsi que la réduction des esters, généralement difficile par NaBH_4 (4), est rendue possible dans un milieu polyéthylèneglycol (5), ou t-butanol-méthanol (6). Ce n'est pourtant que très exceptionnellement qu'un nitrile a pu être réduit en amine par NaBH_4 (7,8). Nous nous proposons de montrer ici que des composés substitués sur un même carbone par un nitrile ou un ester ou par deux groupes nitriles sont facilement réduits par NaBH_4 , respectivement en nitriles alcools ou en nitriles amines (9). Nous montrons, en particulier, que NaBH_4 est un réactif de choix pour réduire de façon sélective un groupe ester ou un groupe nitrile dans les époxydes 1 et 2.

Réduction par NaBH_4 des époxydes nitriles esters 1 en époxydes nitriles alcools 3

Le borohydru de sodium réagit très rapidement avec les époxydes esters 1 dans le THF en présence d'une petite quantité d'eau, ou dans l'éthanol. On obtient, en moins de 5 minutes, à la température ambiante, la réduction totale du groupement ester et on isole ainsi avec de bons rendements les α -cyano- α -hydroxyméthyl époxydes 3 correspondants (schéma 1, tableau I).

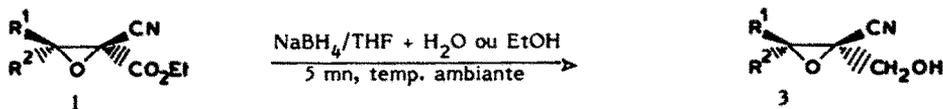


Schéma 1

En revanche, lorsque la réaction des α -cyano- α -éthoxycarbonyl époxydes 1 est conduite au sein du THF anhydre ou de l'acétate d'éthyle, aucune réaction n'est observée après 5 minutes. Dans ces conditions de solvant, la réduction des époxydes esters 1 en hydroxyméthyl époxydes 3 n'est totale qu'au bout d'une heure. Cette observation permet de proposer qu'une espèce alcoxyborohydru ou hydroxyborohydru est l'entité réductrice. Il convient de rappeler que cette hypothèse a déjà été émise pour expliquer certaines réductions inhabituelles par le borohydru de sodium (1).

Par ailleurs, il a déjà été observé que la présence d'un groupement nitrile en α d'un groupement ester permet une réduction facile du groupement ester en alcool par le borohydru de sodium (3). La facilité avec laquelle la réduction s'effectue a été interprétée en considérant l'effet attracteur du groupe nitrile en α qui favorise l'attaque nucléophile du carbone du groupe ester par un ion hydru. Il est en effet connu que parmi les groupements composés d'un ou de deux atomes, le nitrile est

le plus puissant des électroattracteurs (10).

Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons tenté de réduire l'époxyde diester **4** en solution dans l'éthanol par le borohydure de sodium. Après une heure à la température ambiante, aucune réaction n'est observée et l'époxyde de départ est intégralement récupéré. Il en est de même de l'époxyde amide ester **5** qui est également récupéré inchangé après une heure de réaction à la température ambiante (schéma 2).

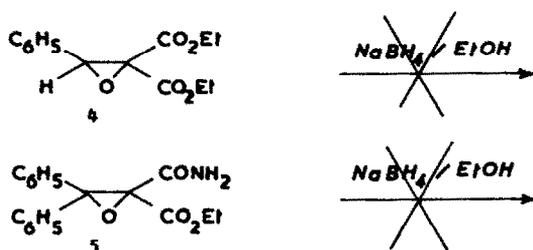


Schéma 2

Afin d'apprécier l'influence de la fonction époxy, il nous a semblé intéressant de comparer la réactivité du groupe ester dans les époxydes **1** à celle du groupe ester pour d'autres dérivés α -cyanés. Nous avons choisi de réaliser l'étude avec le cyanacétate d'éthyle **6** et avec l' α -cyano cinnamate d'éthyle **8**. Nous avons observé que le cyanacétate d'éthyle **6** est totalement réduit en hydracrylonitrile **7** mais seulement après 16 heures de réaction (schéma 3). De même, l' α -cyano cinnamate d'éthyle **8** est totalement réduit par NaBH_4 dans l'éthanol après 2 heures de réaction à la température ambiante (11). Au cours de cette réduction, nous avons mis en évidence, après 5 minutes, la formation d'un produit intermédiaire **9** qui correspond à la réduction de la double liaison éthylénique. Nous avons vérifié que dans un deuxième temps le groupe ester de **9** est totalement réduit en alcool **10** (11)(12) (schéma 3).

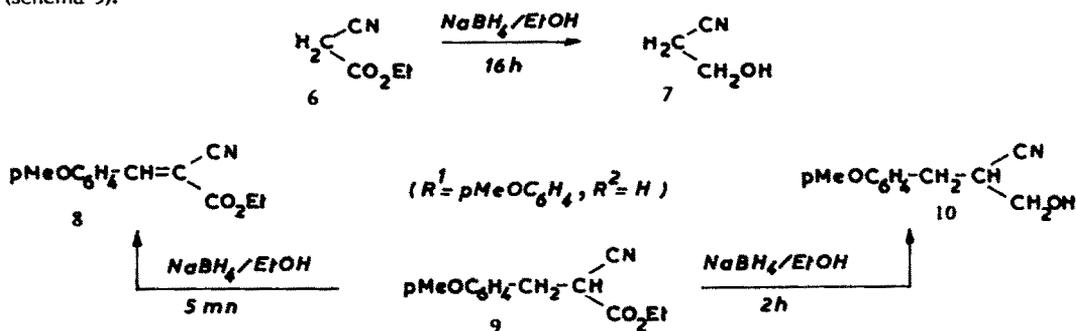


Schéma 3

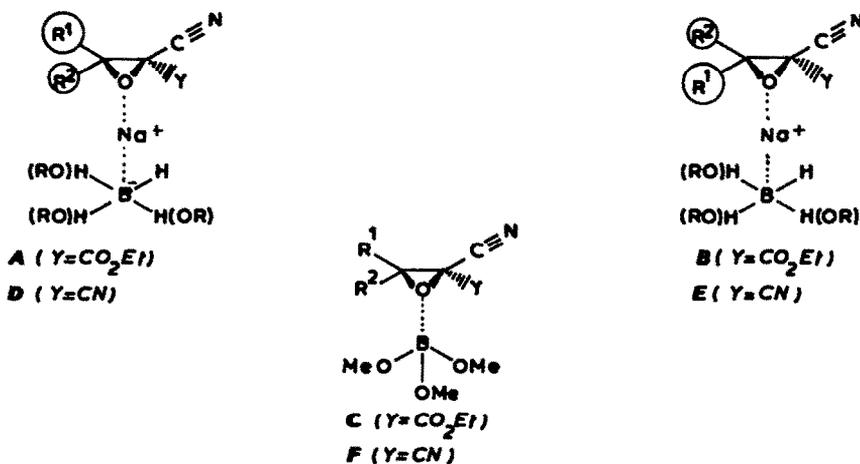
Les α -cyano esters **6** et **9** sont donc réduits en cyano-alcools **7** et **10** mais après des temps de réaction nettement supérieurs à ceux qui permettent la réduction de α -cyano époxydes esters **1** en alcools **3**.

Nous avons également examiné la réactivité relative des groupes esters sur un couple d'époxydes isomères **1** ($R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = \text{CH}_3$ et $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$). L'isomère **1** ($R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = \text{CH}_3$) est intégralement transformé en alcool **3** ($R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = \text{CH}_3$) après 5 mn de réaction à la température ambiante tandis que dans les mêmes conditions de concentration et de température l'isomère **1** ($R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$) n'est complètement transformé en alcool correspondant qu'après 1 h de réaction. Ce résultat est à rapprocher de la plus grande réactivité vis à vis des réactifs nucléophiles du groupement ester en trans par rapport au groupement le plus encombrant (13). Ces observations suggèrent une participation de l'oxygène du cycle de l'époxyde à la réduction du groupement ester. Dans le cas des réductions des époxycétone par le borohydure de zinc ou le borohydure de sodium, une chélation du zinc ou du sodium avec l'oxygène de l'époxyde et l'oxygène cétonique a été proposée pour expliquer l'attaque privilégiée par l'ion hydruure d'une face de la cétone (14,15).

Une association du cation sodium d'un alcoxyborohydruure avec l'oxygène du cycle de l'époxyde **1** permet également de rendre compte des résultats que nous avons observés (schéma 4). En

effet, une association du type A, qui place le réducteur en position proche du groupe ester, peut expliquer la réduction particulièrement aisée de ce groupement. De plus, si R^1 est plus encombrant que R^2 , on comprend que A soit favorisé relativement à B et en conséquence que l'isomère correspondant soit plus facilement réduit.

Schéma 4



Pour étayer cette hypothèse, nous avons examiné la réaction de NaBH_4 avec l'époxyde 1 ($\text{R}^1 = \text{pClC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{H}$) d'une part dans le méthanol et d'autre part dans le méthanol en présence de triméthylborate. On sait que le triméthylborate est un catalyseur qui favorise la réduction par NaBH_4 (2). Pourtant, après 5 minutes de réaction en l'absence de B(OMe)_3 tout l'époxyde 1 ($\text{R}^1 = \text{pClC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{H}$) est réduit en alcool 3 ($\text{R}^1 = \text{pClC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{H}$) tandis qu'en présence de 3 fois la stoechiométrie en B(OMe)_3 , la réduction totale n'est observée qu'après 6 h de réaction. Ce résultat peut s'interpréter en admettant la formation de C qui va ralentir la réduction en diminuant la concentration de la forme complexée A.

Réduction par NaBH_4 des époxydes dinitriles 2 en époxydes nitriles amines 11

Dans les solvants tels que le THF et l'acétate d'éthyle, le borohydrure de sodium ne réagit pas avec les gem dicyano époxydes 2. Même après 2 heures aucune réduction n'est observée. Nous avons donc décidé de modifier le réducteur par addition de méthanol ou d'eau.

Lorsque la réaction des gem dicyano époxydes 2 avec le borohydrure de sodium est conduite dans le THF, en présence de trois fois la quantité stoechiométrique de méthanol sec par rapport au NaBH_4 , on isole, après 5 minutes de réaction, avec des rendements de l'ordre de 50 %, des α -cyano méthylamino époxydes 11 accompagnés d'un mélange de trois autres composés : les deux α -cyano α -méthoxy carbonyl époxydes 1 diastéréoisomères cis et trans de l' α -cyano α -hydroxyméthyl époxyde 3 (schéma 5).

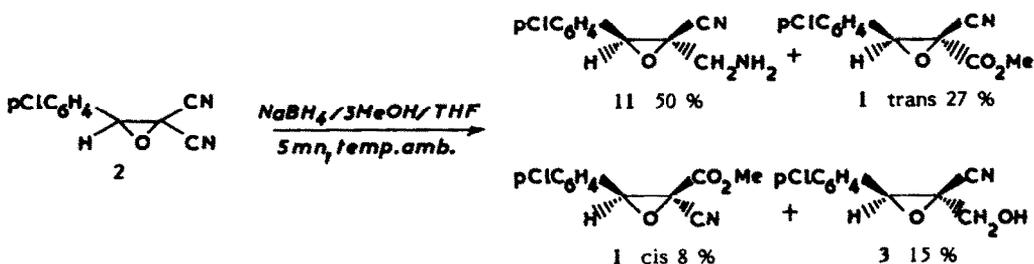
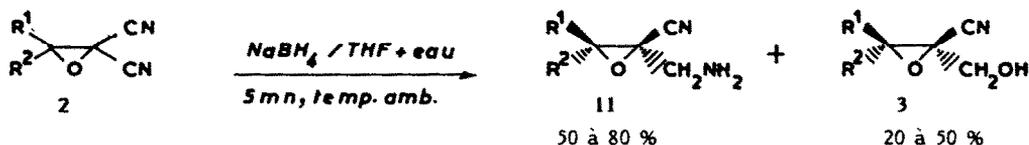


Schéma 5

Nous avons vérifié que les époxydes 1 (trans et cis) proviennent d'une simple méthanolyse de 2 et qu'ils peuvent être obtenus de façon quantitative en traitant 2 par du méthanol en présence de triéthylamine. Pour limiter cette solvolyse on a diminué la quantité de méthanol additionnée. Malheureusement, pour des quantités plus faibles de méthanol, la réactivité diminue. Nous avons décidé de remplacer le méthanol par de l'eau.

Dans le THF en présence d'une faible quantité d'eau, les gem dicyano époxydes 2 réagissent en moins de 5 minutes avec le borohydure de sodium. On isole, après hydrolyse, les amino époxydes 11 avec des rendements de l'ordre de 50 à 80 %, ainsi que les époxydes alcools (20 à 50 %) (schéma 6).



Deux points méritent d'être soulignés :

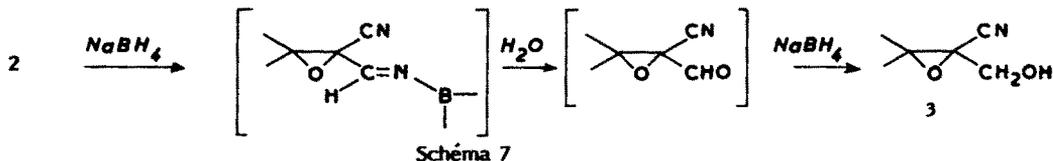
- d'une part l'exceptionnelle rapidité de cette réduction d'un nitrile en amine par NaBH_4 , sans précédent dans la littérature.

- d'autre part la grande chimiosélectivité de la réduction puisque seule la fonction nitrile est réduite tandis que le cycle de l'époxyde n'est pas réduit. Ces résultats infirment les affirmations de Soai et de ses collaborateurs relatives à l'ouverture "sélective" des époxydes par NaBH_4 ⁽¹⁶⁾. Il faut aussi souligner la grande régiosélectivité qui caractérise la réduction des nitriles époxydes 2 par NaBH_4 . En effet, lorsque $\text{R}^1 = \text{Ar}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, un seul aminométhyl époxyde 11 de structure trans est obtenu⁽¹⁷⁾.

L'attribution de la structure 11 trans découle de l'examen des spectres de RMN ^1H . On notera, en particulier, le blindage par un phényle des protons du méthylène dans le composé 11, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}$, conduisant à un $\delta_{\text{CH}_2} = 2,87$ ppm très nettement différent du δ_{CH_2} observé à 3,20 pour les autres époxydes 11, $\text{R}^1 = \text{Ar}$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (tableau II).

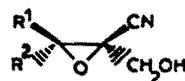
Il est également intéressant de noter que la réduction d'un premier groupe nitrile entraîne un manque de réactivité du second nitrile. Nous ne sommes pas parvenu à réduire les aminométhyl-époxydes 11 en diaminométhyl époxydes, même après 24 heures de réaction.

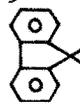
Les époxyalcools 3 qui accompagnent les époxyamines 11 résultent vraisemblablement de l'hydrolyse des iminoépoxydes intermédiaires en époxyaldéhydes (schéma 7). L'hydrolyse pourrait avoir lieu soit dans le milieu réactionnel lorsqu'il contient de l'eau soit en fin de réaction au cours de l'hydrolyse chlorhydrique lorsque le milieu est anhydre. Les époxyaldéhydes seraient instantanément réduits en alcools 3 par NaBH_4 en excès puisque ces intermédiaires n'ont jamais pu être mis en évidence.



Les amino époxydes 11 sont des composés huileux suffisamment purs pour des réactions ultérieures mais ils ne sont pas distillables et ne présentent pas une analyse centésimale correcte. Nous les avons donc purifiés à l'état de dérivés cristallisés : N-dichloroamines 12 ou fumarates 13 (voir partie expérimentale).

Il nous a semblé intéressant de voir dans quelle mesure cette réduction inhabituelle d'un nitrile des époxydes 2 par NaBH_4 pouvait être étendue à d'autres dérivés gem dicyanés. Les composés que nous avons étudié 14, 15, 16, 21, sont tous réduits par NaBH_4 , à l'exception de 15, en amines correspondantes 18, 20 et 22, avec des rendements non optimisés de 30 à 65 % (schéma 8).

Tableau I - Spectres RMN ¹H et IR des α-cyano α-hydroxyméthyl époxydes 3

R ¹	R ²	Rdt %	δ _{R¹}	RMN (CDCl ₃) δ _{R²}	δ _{CH₂}	δ _{OH}	IR (CCl ₄) ν _{CN} (f)	ν _{OH} (F)
pClC ₆ H ₄	H	80	7,40(m,4) ^a	4,32(s,1)	4,10(s,2)	2,50(s,1)	2240	3595
C ₆ H ₅	H	84	7,40(m,5) ^a	4,30(s,1)	4,02(s,2)	2,72(s,1)	2240	3596
pCH ₃ C ₆ H ₄	H	90	7,27(m,4) ^a 2,40(s,3)	4,30(s,1)	4,02(s,2)	2,67(s,1)	2238	3597
pNO ₂ C ₆ H ₄	H	80	7,92(m,4) ^a	4,50(s,1)	4,20(AB,2) ^b	c	2236	3599
C ₆ H ₅	CH ₃	88	7,35(m,5)	1,75(s,3)	3,95(s,2)	3,17(s,1)	2234	3609
CH ₃	C ₆ H ₅	95	1,96(s,3)	7,32(m,5)	3,47(s) ^d	3,47(s) ^d	2256	3630
C ₂ H ₅	H	80	1,16(t,3) 1,87(m,2)	3,24(t,1)	3,90(AB,2) ^b J = 14 Hz	3,50(s,1)	2236	3590
CH ₃	H	74	1,62(d,3)	3,37(q,1)	3,89(AB,2) ^b J = 14 Hz	3,50(s,1)	2238	3587
CH ₃	CH ₃	72	1,30(s,3)	1,60(s,3)	3,87(s,2)	3,98(s,1)	2242	3620
		90	7,37 à 8,00(m,8)		4,37(AB,2) ^b J = 14 Hz	3,10(s,1) e	2235	3587
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	93	7,32(m,10)		3,52(s,2)	3,85(s,1)	2245	3625

a Centre d'un groupe de 4 raies. b Centre du système AB. c Solvant (CDCl₃ + CF₃CO₂H). d δ_{CH₃} et δ_{OH} confondus. e Solvant (CD₃COCD₃).

Tableau II - Spectres RMN ¹H et IR des amines 11

R ¹	R ²	F°C	Rdt%	Formule brute	δ _{R¹}	RMN (CDCl ₃) δ _{R²}	δ _{CH₂}	δ _{NH₂}	IR (CCl ₄) ν _{CN}	ν _{NH₂}
pClC ₆ H ₄	H	-	60	C ₁₀ H ₉ N ₂ ClO	7,36(m,4)	4,20(s,1)	3,22(AB,2) J=14,4 Hz	1,45(s,2)	2236	3402 3330
C ₆ H ₅	H	-	70	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O	7,37(m,5)	4,15(s,1)	3,12(AB,2) J=14,4 Hz	1,47(s,2)	2236	3402 3340
pCH ₃ C ₆ H ₄	H	-	75	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O	7,25(m,4)	4,16(s,1)	3,17(AB,2) J=14,4 Hz	2,37(s,2) ^a	2236	3395 3338
pNO ₂ C ₆ H ₄	H	-	50	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₃	7,92(m,4)	4,45(s,1)	3,34(AB,2) J=14,4 Hz	1,81(s,2)	2240	3418 3350
C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	76	50	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O	7,25(m,10)	3,10(s,2)	2,82(AB,2)3,22(s,2) J=16,5 Hz	1,62(s,2)	2235	3383 3319
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-	60	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O	7,37(m,10)		2,87(AB,2) J=14,4 Hz	1,49(s,2)	2235	3405 3340
CH ₃ CH ₂	H	-	70	C ₆ H ₁₀ N ₂ O	1,90(m,2) 1,22(t,3)	3,25(t,1)	3,10(AB,2) J=14,4 Hz	2,27(s,2)	2236	3400 3340
C ₆ H ₅	CH ₃	-	50 ^b	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O	7,37(m,5)	1,70(s,3)	3,12(s,2)	1,61(s,2)	2242	
CH ₃	C ₆ H ₅	-		C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O	1,87(s,3)	7,37(m,5)	2,57(s,2)	1,61(s,2)	3420	3352 ^c

a δ_{CH₃}C₆H₄ et δ_{NH₂} confondus. b Rendement global pour les deux isomères cis + trans (20 % cis ; 80 % trans). c Infrarouge effectué sur le mélange cis + trans.

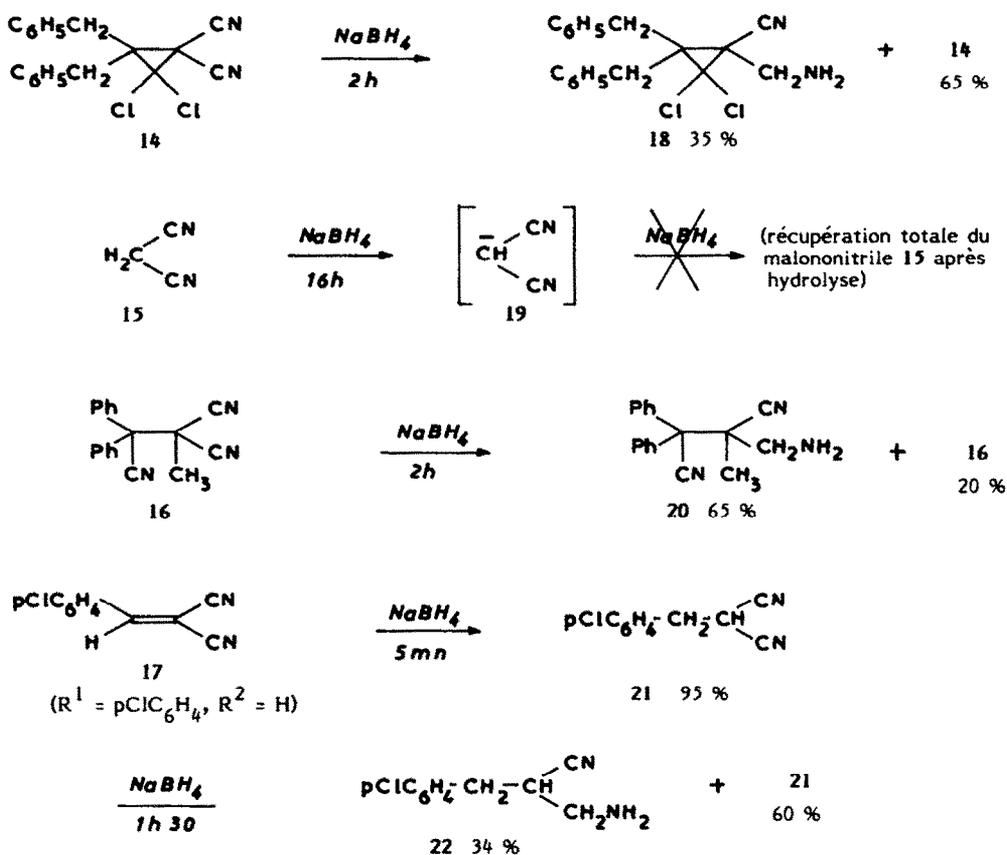


Schéma 8

On peut noter que le manque de réactivité du malonodinitrile 15 est probablement lié à la formation de l'anion 19. C'est également la formation de l'anion phénylcianoacétate qui a été invoquée pour rendre compte de l'inefficacité de $NaBH_4$ à réduire le groupe ester du phénylcianoacétate d'éthyle (11).

On remarquera la grande chimiosélectivité qui caractérise cette réaction. En effet, un seul des trois groupes nitriles présent dans le composé 16 est réduit en amine.

La réduction d'arylidènes malononitriles en méthylamino-2 aryl-3 propionitriles par $NaBH_4$ a été signalée dans un brevet relatif à la synthèse de 2-benzazépines (7), sans que le temps de réaction et les rendements obtenus ne soient précisés. Nous avons réexaminé cette réduction de l'arylidène malononitrile 17, la première étape est une réduction rapide de la liaison éthylénique du composé 17 qui conduit au dinitrile saturé 21, suivie de la réduction d'un groupe nitrile.

Il faut enfin souligner que tous les composés gem dicyanés étudiés (14, 16, 21) sont nettement moins réactifs que les gem dicyano époxydes. On remarque, en effet, que la réduction est toujours incomplète, même après des temps de réaction de 2 heures à la température ambiante tandis que les époxydes 2 sont réduits en époxydes amines 11 après seulement 5 mn de réaction à la température ambiante.

De toute évidence, le pont époxy favorise la réduction. On peut là encore rendre compte de ce résultat en proposant la formation d'un complexe D qui placerait l'espèce réductrice en position proche d'un groupe nitrile. Lorsque $R^1 = \text{aryle}$, $R^2 = H$, la réaction est régiosélective puisque seule l'amine 11 de structure trans est obtenue. Cette régiosélectivité s'interprète bien en remarquant qu'une association de type E est moins favorable que D. Pour étayer l'hypothèse d'une association de $NaBH_4$ avec l'oxygène du cycle, nous avons réalisé la réduction de l'époxyde 2 ($R^1 = pClC_6H_4$, $R^2 = H$) en présence de $B(OCH_3)_3$. Dans ces conditions 8 % de l'époxyde de départ sont récupérés

après 5 mn de réaction à la température ambiante. La réaction de réduction est donc ralentie par l'addition de B(OCH₃)₃. En effet, ces conditions de temps et de température sont suffisantes pour que tout l'époxyde 2 ait réagi en l'absence de B(OCH₃)₃. Cette diminution de la réactivité est en bon accord avec la formation d'un complexe F qui limite la concentration de l'espèce de type D (schéma 4).

En conclusion, ce travail met en évidence l'intérêt que présente NaBH₄ pour réduire des esters α-cyanés ou des dérivés gem dicyanés. La présence d'un nitrile en α active suffisamment le groupe ester ou nitrile pour permettre sa réduction par NaBH₄ en présence d'une faible quantité d'alcool ou d'eau. Les groupements fonctionnels esters et nitriles, généralement difficilement réductibles peuvent être chimiosélectivement réduits par ce réducteur doux. Ces groupements sont encore plus facilement réduits lorsqu'un pont époxy est présent en α (réduction en moins de 5 mn à la température ambiante !). Outre la chimiosélectivité on observe une régiosélectivité importante. C'est ainsi que seules les amines II de structure trans sont obtenues à partir des époxydes 2 (R¹ = Ar, R² = H).

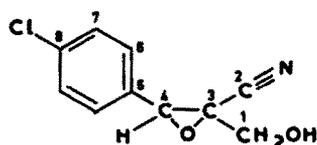
Partie expérimentale

Les spectres RMN₁₃(¹H) sont enregistrés à 80 MHz avec un spectrographe Bruker WP 80 et les spectres de RMN C¹³ avec un spectrographe Bruker QP 80 D.S.. Les résultats sont donnés en 10⁻⁶ (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (référence interne). Les spectres de masse sont enregistrés avec un spectromètre Varian Mat 311, les spectres IR avec un spectromètre Perkin Elmer n° 225. Les points de fusion sont pris à l'aide d'un banc Kofler. Les composés huileux sont purifiés à l'aide d'un four tubulaire à gradient de température.

Synthèse des alcools 3

Aux époxydes 2 (5 mmoles) préparés selon la littérature (18) en solution dans l'éthanol (30 ml) on additionne 0,2 g de borohydure de sodium (5 mmoles). Après 5 minutes d'agitation à température ambiante, le milieu est acidifié par 100 ml d'acide chlorhydrique (0,4 N) puis extrait par l'éther (2 x 50 ml). La phase étherée est lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de sodium anhydre et évaporée. On isole ainsi l'époxyde alcool 3 correspondant, pratiquement pur. Les caractéristiques de ces alcools sont rassemblées dans les tableaux I et III. Les alcools non cristallisés sont purifiés à l'aide d'un four tubulaire à gradient de température. Les autres sont recristallisés dans le toluène.

Les déplacements chimiques₂ et les constantes de couplage observées en RMN¹³C sont donnés pour l'alcool 3 (R¹ = pClC₆H₄, R² = H) :



3 R¹ = pClC₆H₄, R² = H

δ _{C1}	= 62,0 (t, J = 147 Hz)
δ _{C2}	= 115,4
δ _{C3}	= 57,7
δ _{C4}	= 60,2 (d, J = 182 Hz)
δ _{C5}	= 130,2
δ _{C6}	= 127,9 (d, J = 164 Hz)
δ _{C7}	= 129,1 (d, J = 168 Hz)
δ _{C8}	= 133,9

Synthèse des époxydes amines 11, amines chlorés 12

Synthèse des époxydes amines 11. 5 ml d'eau sont additionnés à 0,2 g de NaBH₄ (5 mmoles en suspension dans le THF (15 ml). Après 30 secondes d'agitation, le milieu étant devenu homogène, l'époxyde 1 (5 mmoles) en solution dans 20 ml de THF est additionné. Après 5 minutes d'agitation à température ambiante, le milieu est hydrolysé par 100 ml d'acide chlorhydrique (0,4 N) puis extrait par l'éther (2 x 50 ml). La phase étherée est lavée, séchée sur sulfate de sodium puis évaporée. L'huile récupérée est caractérisée par RMN comme étant l'époxyde alcool 3 correspondant. La phase aqueuse acide est alors rendue basique par la soude N puis extraite par l'éther. La phase étherée est lavée, séchée sur sulfate de sodium puis évaporée. Les amines 11 ainsi récupérées se présentent sous forme d'huile non distillable (sauf quand R¹ = R² = C₆H₅CH₂ qui est cristallisé). Les caractéristiques spectrales des amines 11 sont rassemblées dans le tableau II.

Synthèse des époxydes amines chlorés 12. On modifie le mode opératoire précédent en rendant basique la phase acide par l'hypochlorite de sodium. Après addition de glace, un précipité apparaît. Il est essoré puis lavé à l'eau et recristallisé dans l'éthanol. Les caractéristiques des époxydes 12 sont rassemblées dans le tableau IV. Le spectre RMN C¹³ (CHCl₃ - CF₃CO₂H) de 12 (R¹ = pClC₆H₄, R² = H) est donné à titre d'exemple.

Tableau III - Caractéristiques physiques des époxydes alcools 3



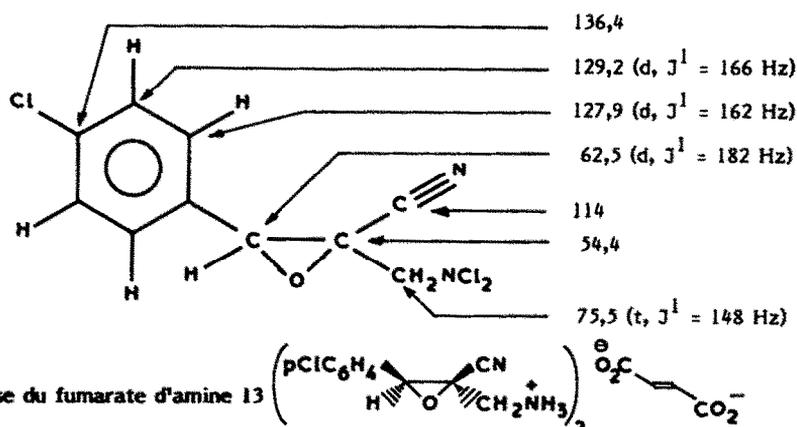
R ¹	R ²	F°C ou Eb°/mbar	Formule brute	Masse calc./tr.	Analyse calc./tr.		
					C %	H %	N %
pClC ₆ H ₄	H	81	C ₁₀ H ₈ NClO ₂	209,0243	57,416	3,828	6,699
				209,025	57,58	3,92	6,58
C ₆ H ₅	H	46	C ₁₀ H ₉ NO ₂	175,0633	68,571	5,143	8,000
				175,065	68,14	5,13	7,74
pCH ₃ C ₆ H ₄	H	110/2x10 ⁻²	C ₁₁ H ₁₁ NO ₂	189,0790	-	-	-
pNO ₂ C ₆ H ₄	H	91	C ₁₀ H ₈ NO ₄	220,0484	54,546	3,636	12,727
				220,048	54,40	3,80	12,92
C ₆ H ₅ 	CH ₃	100/2x10 ⁻²	C ₁₁ H ₁₁ NO ₂	189,0790	69,841	5,820	7,407
				189,077	69,34	5,87	7,05
				153	C ₁₆ H ₁₁ NO ₂	-	77,108
					76,83	4,49	5,40

Tableau IV - Caractéristiques des amines N,N-dichlorées 12



R ¹	pClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	pCH ₃ C ₆ H ₄	pNO ₂ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅	
R ²	H	H	H	H	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅	
F°C	102	110	99	84	82	130	
Rdt %	73	65	60	60	50	70	
IR Nujol ν _{CN(f)} cm ⁻¹	2248	2244	2246	2244	2245	2244	
RMN (CDCl ₃ + CF ₃ CO ₂ H) R ¹	7,40(m, 4)	7,41(m, 5)	7,35(m, 4)	7,97(m, 4)	7,37-7,02(m, 10)	7,42(m, 10)	
δ ppm	R ²	4,30(s, 1)	4,30(s, 1)	4,25(s, 1)	4,52(s, 1)	3,16(AB,2)	
	CH ₂	4,10(AB,2)	4,05(AB,2)	4,05(AB,2)	4,17(AB,2)	4,17(s, 2)	3,82(AB,2)
		J = 14,4Hz	J = 14,4Hz	J = 14,4Hz	J = 14,4Hz	J = 14,4Hz	
Formule	C ₁₀ H ₇ N ₂ Cl ₃ O	C ₁₀ H ₈ N ₂ Cl ₂ O	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ Cl ₂ O	C ₁₀ H ₇ N ₃ Cl ₂ O ₃	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ Cl ₂ O	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ Cl ₂ O	
Analyse	C	43,478	49,587	51,563	41,812	62,428	60,377
		43,45	49,98	51,40	41,77	62,04	60,40
calc./tr.	H	2,536	3,306	3,906	2,439	4,624	3,774
		2,57	3,19	3,86	2,41	4,77	3,89
	N	10,145	11,570	10,938	14,634	8,093	8,805
		9,85	11,51	10,88	14,54	7,79	9,02

Synthèse des époxydes amines chlorés 12. On modifie le mode opératoire précédent en rendant basique la phase acide par l'hypochlorite de sodium. Après addition de glace, un précipité apparaît, il est essoré puis lavé à l'eau et recristallisé dans l'éthanol. Les caractéristiques des époxydes 12 sont rassemblées dans le tableau IV. Le spectre RMN C¹³ (CHCl₃ - CF₃CO₂H) de 12 (R¹ = pClC₆H₄, R² = H) est donné à titre d'exemple.



0,5 g d'amine 11 ($R^1 = \text{pClC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$) et 0,14 g d'acide fumarique (stoechiométrie) sont portés à ébullition dans 20 ml d'éthanol puis refroidis. Le fumarate d'amine précipite puis il est recristallisé dans l'éthanol (Rdt = 94 %).

RMN (^1H) (DMSO/TMS) : $\delta_{\text{pClC}_6\text{H}_4} = 7,50$ (m, 8) ; $\delta_{\text{H}_{\text{H}}} = 6,60$ (s, 2) ; $\delta_{\text{CH}} = 4,60$ (s, 2) ; $\delta_{\text{CH}_2} = 3,25$ (s, 4).

Anal. (calc. %) C 54,135 ; H 4,135 ; N 10,526 ; Cl 13,158 ; (tr. %) C 53,93 ; H 4,20 ; N 10,66 ; Cl 13,51.

Synthèse du méthylamino cyclopropane 18

1 g du cyclopropane 14 (3 mmoles) préparé selon la littérature (19) en solution dans 15 ml de THF est additionné à 0,2 g de NaBH_4 (5 mmoles) dans 15 ml de THF et 5 ml d'eau. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le milieu est acidifié par 100 ml d'acide chlorhydrique (0,4 N) puis extrait par l'éther (2 x 50 ml). La phase aqueuse est alors rendue basique par la soude normale puis extraite par l'éther (2 x 50 ml). La phase étherée est lavée, séchée puis évaporée. L'amine libre ainsi récupérée est caractérisée par ses spectres RMN et IR (Rdt = 35 %).

RMN (^1H) (CDCl_3) : $\delta_{\text{C}_6\text{H}_5} = 7,37 - 6,85$ (m, 10) ; $\delta_{\text{CH}_2\text{NH}_2} = 3,27$ (s, 2) ; $\delta_{\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2}$ en trans/CN = 3,17 (s, 2) ; $\delta_{\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2}$ en cis/CN = 2,90 (AB, 2, $J = 16$ Hz) ; $\delta_{\text{CH}_2\text{NH}_2} = 1,69$ (s, 2).

IR (CCl_4 cm^{-1}) : 3410 F ; 3343 (F) ; 2240 (f).

L'amine libre en solution dans l'éther est transformée en son chlorhydrate par addition d'acide chlorhydrique gazeux. Le précipité obtenu est recristallisé dans l'alcool éthylique (F = 157°C). Anal. (calc. %) : C 60,000 ; H 5,000 ; N 7,368 ; Cl 27,632 ; (tr. %) C 58,72 ; H 4,87 ; N, 7,09 ; Cl 28,10.

Synthèse du dicyano-2,3 méthyl-2 diphenyl-3,3 propanamine-1 20

0,5 g du trinitrile 16 (1,8 mmoles) préparé selon la littérature (20) en solution dans 20 ml de THF est additionné à 0,2 g de NaBH_4 (5 mmoles) dans 20 ml de THF et 5 ml d'eau. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le milieu est acidifié par 100 ml d'acide chlorhydrique (0,4 N) puis extrait par l'éther (2 x 50 ml). La phase aqueuse est ensuite rendue basique par la soude normale puis extraite par l'éther (2 x 50 ml). La phase étherée est lavée, séchée puis évaporée. L'huile récupérée (0,35 g) est caractérisée par RMN comme étant l'amine 20 (Rdt = 65 %).

RMN (^1H) (CDCl_3) : $\delta_{\text{C}_6\text{H}_5} = 7,77 - 7,25$ (m, 10) ; $\delta_{\text{CH}_2\text{NH}_2} = 3,12$ (AB, 2, $J = 14,4$ Hz) ; $\delta_{\text{CH}_3} = \delta_{\text{NH}_2} = 1,67$ (s, 5).

L'amine a été caractérisée sous forme de fumarate recristallisé. Les 0,35 g de l'amine sont repris par 20 ml d'éthanol puis portés à ébullition en présence de 0,08 g d'acide fumarique, par refroidissement le fumarate de l'amine cristallise ; F = 156°C (EtOH).

RMN (^1H) ($\text{CDCl}_3 + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$) : $\delta_{\text{C}_6\text{H}_5} = 7,47$ (m, 20) ; $\delta_{\text{CH}} = 7,02$ (s, 2) ; $\delta_{\text{CH}_2} = 4,26$ (AB, 4, $J = 12$ Hz) ; $\delta_{\text{CH}_3} = 1,27$ (s, 6).

IR (Nujol) : $\nu_{\text{NH}} = 3400$ cm^{-1} (f) ; $\nu_{\text{CN}} = 2243$ cm^{-1} (f) ; $\nu_{\text{CO}} = 1660$ cm^{-1} (F).

Masse $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3$; M^+ : calc. 275,1422 ; tr. 275,141.

Réduction du benzylidène malononitrile 17. Synthèse du benzylmalononitrile 21 et de la cyano-2 parachlorophényl-3 propanamine 22

2 g de 17 (13 mmoles) en solution dans 20 cc de THF sont additionnés à 0,4 g de NaBH_4 (10 mmoles) dans 20 cc de THF et 5 ml d'eau. Après 5 minutes d'agitation à température ambiante,

le milieu est acidifié par 100 ml d'acide chlorhydrique (0,4 N) puis extrait par l'éther (2 x 50 ml). La phase étherée est lavée, séchée puis évaporée. 1,95 g d'une huile qui cristallise lentement est récupérée et recristallisée dans l'éthanol. Le parachlorobenzylmalonitrile **21** est caractérisé par ses spectres IR et RMN (Rdt = 95 %).

RMN (¹H) (CDCl₃/TMS) : δ_pC₆H₄ = 7,27 (m, 4), δ_{CH} = 3,98 (t, 1), δ_{CH₂} = 3,23 (d, 2).

IR (Nujol) : ν_{CN} = 2238 cm⁻¹ (f).

Pour obtenir l'amine **22**, on augmente le temps de réaction avec NaBH₄ (1 h 30). Après acidification du milieu et extraction par l'éther, les phases aqueuses sont rendues basiques par la soude N, puis extraites par l'éther (2 x 50 ml). La phase étherée est lavée, séchée puis évaporée. On isole ainsi 0,7 g de l'amine **22** (34 %).

RMN (¹H) (CDCl₃/TMS) : δ_pC₆H₄ = 7,20 (m, 4), δ_pC₆H₄CH₂ = δ_{CH₂}NH₂ = δ_{CH} = 2,87 (s, 5) ; δ_{NH₂} = 2,35 (s, 2).

IR (CCl₄) : ν_{NH_s} = 3412 cm⁻¹ (F), ν_{NH_s} = 3342 cm⁻¹ (F), ν_{CN} = 2240 cm⁻¹ (f).

L'amine **22** a été en outre analysée sous forme de trifluoroacétate (F = 140°C). Anal. (calc. %) : C 46,753 ; H 3,896 ; N 9,091 ; Cl 11,364 ; F 18,508 ; (tr. %) : C 46,81 ; H 3,86 ; N 9,06 ; Cl 11,71 ; F 18,36.

Références

- (1) Brown, H.C. ; Krishnamurthy, S. *Tetrahedron* 1979, **35**, 567.
- (2) Brown, H.C. ; Narasimhan, S. *J. Org. Chem.* 1984, **49**, 3891.
- (3) House, H.O. "Modern Synthetic Reactions", The Benjamin/cummings Company, 1972, p. 45.
- (4) Brown, M.S. ; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* 1963, **28**, 3261.
- (5) Santaniello, E. ; Fiecchi, A. ; Manzocchi, A. ; Ferraboschi, P. *J. Org. Chem.*, 1983, **48**, 3074.
- (6) Soai, K. ; Oyamada, H. ; Ookawa, A. *Synth. Comm.* 1982, **12**, 463.
- (7) Meschino, J.A. Mc Neil Laboratory Inc., U.S. Patent 3,483,186, Déc. 1969 ; *Chem. Abst.* 1970, **72**, 121 383.
- (8) Ellzey Jr., S.E. ; Wittman III, J.S. ; Connick Jr., W.J. *J. Org. Chem.* 1965, **30**, 3945.
- (9) Mauger, J. ; Robert A. Communication préliminaire, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1986, 395.
- (10) Sheppard, W.A. "The Chemistry of the Cyano Group", Z. Rappoport, S. Patai, Interscience 1970.
- (11) Meschino, J.A. ; Bond, C.H. *J. Org. Chem.* 1963, **28**, 3129.
- (12) Le Moal, H. ; Carrié, R. ; Bargain M. *Compt. Rend. Acad. Sci.* 1960, **251**, 2541.
- (13) Robert, A. ; Foucaud, A. *Bull. Soc. Chim. France* 1969, 4528.
- (14) Pierre, J.L. ; Chautemps, P. *Tetrahedron Letters* 1972, 4371.
- (15) Nakata, T. ; Tanaka, T. ; Oishi, T. *Tetrahedron Lett.* 1981, **22**, 4723.
- (16) Soai, K. ; Ookawa, A. ; Oyamada, H. ; Takase, M. *Heterocycles*, 1982, **19**, 1371.
- (17) Les spectres de RMN des mélanges réactionnels suggèrent la présence de traces des amino époxydes de structure cis.
- (18) Robert, A. ; Foucaud, A. *Bull. Soc. Chim. France*, 1969, 2531.
- (19) Nanjo, K. ; Suzuki, K. ; Sekiya, M. *Chem. Lett.* 1977, 553.
- (20) Gadreau, C., Thèse de Doctorat, Rennes, 1975.