

SYNTHESE ORGANOMETALLIQUE D' α -AMINOESTERS *N,N*-DISUBSTITUES

MIREILLE BOURHIS, JEAN-JACQUES BOSCH et RENE GOLSE

*Laboratoire de Chimie Générale et Minérale, Université de Bordeaux II, Place de la Victoire, 33000
 Bordeaux (France)*

(Reçu le 24 mars 1983)

Summary

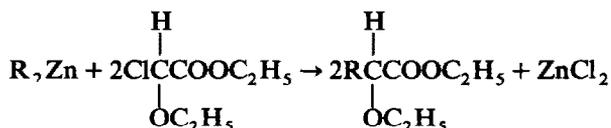
Reaction of organozinc compounds with a particular *gem*-aminoether ester, i.e. methyl-*N,N*-diethylamino methoxyacetate, leads to α -aminoesters. This method allows the synthesis of compounds having potential biological activity, viz. β -unsaturated α -aminoesters.

Résumé

La réaction des organozinciques avec un *gem*-aminoéther ester conduit à des α -aminoesters. Cette technique permet la synthèse de composés à activité biologique potentielle, les α -aminoesters β -insaturés.

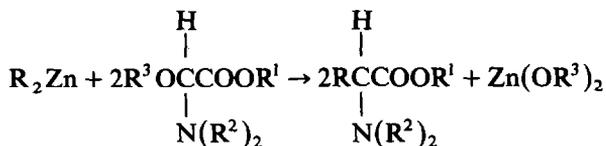
Introduction

Les organozinciques, malgré leur caractère nettement plus covalent que celui des organomagnésiens, présentent un comportement analogue dans les réactions de substitution nucléophile. Mais, à l'inverse des organomagnésiens, ils sont peu actifs sur la fonction ester comme le montre la préparation du réactif de Reformatsky. Ces deux propriétés des organozinciques ont été utilisées simultanément dans leur réaction avec le chloroéthoxy acétate d'éthyle [1]:



Ce travail réalisé dans notre laboratoire laissait entrevoir une nouvelle méthode de synthèse des α -aminoesters. Elle consiste à opposer aux organozinciques, facilement accessibles depuis les travaux de Gaudemar [2,3], un composé qui comporte les

trois fonctions amine, ester et éther liées au même carbone:



Dans des notes préalables [4,5], nous avons indiqué que ce type particulier de *gem*-aminoéther, qui est synthétisé de façon classique par action d'une amine secondaire sur un éther α -halogéné, conduit bien à la formation des α -aminoesters.

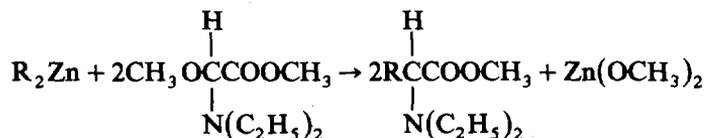
Résultats

Le *gem*-aminoéther ester retenu pour notre expérimentation est le diéthylamino méthoxy acétate de méthyle que nous avons opposé à divers organozinciques.

1. Organozinciques issus d'halogénures d'alkyle

Des conditions opératoires variables ont dû être mises au point selon que l'halogénure envisagé attaque directement le zinc ou est sans action sur ce métal. Dans le premier cas, c'est l'organozincique mixte $RZnX$ qui est opposé au diéthylamino méthoxy acétate de méthyle, dans le second, l'organozincique symétrique R_2Zn . Pour tester cette technique, nous l'avons d'abord appliquée à l'obtention d'homologues d' α -aminoesters connus.

(a). *Organozinciques dérivés d'halogénures usuels (organozinciques symétriques R_2Zn)*. Dans le cas où l'halogénure d'alkyle est sans action ou peu actif sur le zinc [2], il est nécessaire de préparer le magnésien comme intermédiaire. On réalise ensuite l'échange Mg, Zn par addition de $ZnCl_2$ anhydre. Il est important, pour le rendement de la réaction, que la transformation soit totale. Or, $ZnCl_2$ n'est pas toujours soluble dans le solvant requis pour la formation du magnésien; $ZnCl_2$ est alors dissous dans un volume de THF tel qu'il reste soluble dans le milieu réactionnel lors de l'addition ultérieure.



R_2Zn opposé au diéthylamino méthoxy acétate de méthyle a conduit, dans tous les cas envisagés, à l' α -aminoester avec de bons rendements (Tableau 1).

(b). *Organozinciques obtenus directement (organozinciques mixtes $RZnBr$)*. Les esters α -halogénés, du fait d'une activation particulière, attaquent directement le zinc dans un solvant approprié. Les organozinciques ont été préparés dans le méthylal selon la technique décrite dans la littérature [6,7]. Le diéthylamino méthoxy acétate de méthyle dilué dans le même solvant est ensuite introduit.

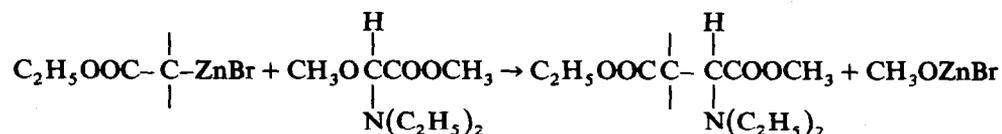


TABLEAU 1

$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \alpha\text{-AMINOESTERS } \text{RCCOOCH}_3 \\ \\ \text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2 \end{array}$			
Produit	R	RMN δ (ppm) appareil Varian A60; solvant CCl_4	IR (film) $\nu(\text{C}=\text{O})$ (cm^{-1})
1	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$	1.00 (9 H, t), 1.45 (4 H, mf), 2.55 (NCH_2 , 4 H, m), 3.35 (NCHCOO , t ^a), 3.57 (COOCH_3 , s).	1740
2	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	0.92 et 0.78 (6 H, 2 d), 0.98 (6 H, t), 1.76–3 (CH, NCH_2 , 6 H), 3.59 (COOCH_3 , s).	1740
3	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$	0.93 et 0.95 (6 H, 2 d), 1.06 (6 H, t), 1.62 (2 H, mf), 1.75 (1 H, mf), 2.54 (NCH_2 , 4 H, m), 3.35 (NCHCOO , t), 3.57 (COOCH_3 , s).	1740
4	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	0.96 (6 H, t), 2.58 (NCH_2 , 4 H, m), 2.90 (2 H, mf), 3.36 (COOCH_3 , s), 3.48 (NCHCOO , t ^a), 7.10 (5 H, s).	1730
5	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_2$	0.76 (12 H, t), 2.06–2.63 (NCH_2 , 10 H), 1.30 (4 H, mf), 3.13 (NCHCOO , t ^a), 3.41 (COOCH_3 , s).	1730
6	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OOCCH}_2$	0.99 (6 H, t), 1.22 (3 H, t), 2.28–2.78 (CH_2COO , NCH_2 , 6 H), 3.63 (COOCH_3 , s), 3.81 (NCHCOO , t ^a), 4.06 (COOCH_2 , q).	1730–1740
7	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OOC}(\text{CH}_3)_2$	0.95 (3 H, t), 1.04 (6 H, t), 1.27 et 1.30 (6 H, 2 s), 2.55 (NCH_2 , 4 H, m), 3.50 (COOCH_3 , s), 3.70 (NCHCOO , s), 4.01 (COOCH_2 , q) ^b .	1730–1740

^a Allure de triplet. ^b Solvant $\text{C}_6\text{D}_6 + \text{CCl}_4$.

On isole les aspartates *N,N*-disubstitués avec un rendement de 65% (Tableau 1). Des auteurs [8] ont également observé que les *gem*-aminoéthers conduisent aux amines tertiaires β -fonctionnelles.

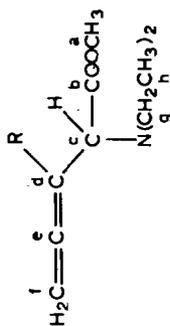
2. Organozinciques vinyliques: synthèse d' α -aminoesters β -éthyléniques.

Les α -aminoesters β -éthyléniques sont d'accès difficile car enclins à s'isomériser dans le milieu de synthèse en aminoesters α -éthyléniques. Nous avons synthétisé ces α -aminoesters β -éthyléniques par voie organozincique, à l'exception du premier terme de la série.

Les halogénures vinyliques ne sont pas directement convertibles en organozinciques. Par contre, la préparation des magnésiens vinyliques en milieu THF [9] est bien connue. On pratique ensuite, sans difficulté, l'échange avec ZnCl_2 soluble dans le milieu précédent.

(Suite sur la page 198)

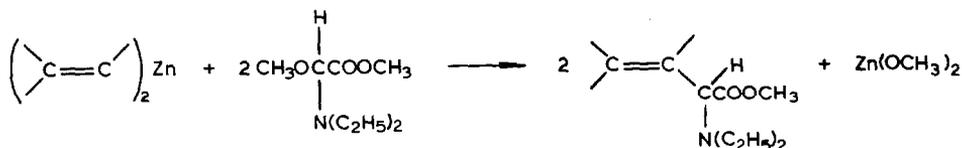
TABLEAU 3

 α -AMINOESTERS β -ALLÉNIQUES

Produit	R	RMN ^1H δ (ppm) appareil Bruker WH 90; solvant CDCl_3	RMN ^{13}C δ (ppm)	IR (film) (cm^{-1})	
				$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{C}=\text{C})$
14	CH_3	1.00 (6 H, t), 1.71 (3 H, t), 2.36 (NCH ₂ , 4 H, m), 3.52 (COOCH ₃ , s), 3.67 (NCHCOO, t), 4.50 (H ₂ C=C=, q).	12.84 (h), 16.49 (i), 44.43 (g), 50.76 (a), 67.86 (c), 75.79 (f), 96.95 (d), 171.63 (b), 207.66 (e).	1740	1950
15	CH_3	0.99 (6 H, t), 1.01 (3 H, t), 2.07 (=CCH ₂ , m), 2.68 (NCH ₂ , 4 H, m), 3.64 (COOCH ₃ , s), 4.00 (NCHCOO, t), 4.76 (H ₂ C=C=, q).	12.11 (i), 14.18 (h), 22.76 (j), 44.67 (g), 50.63 (a), 66.88 (c), 77.54 (f), 103.71 (d), 171.81 (b), 206.93 (e).	1740	1950
16	CH_3	1.01 (9 H, t), 1.46 (2 H, m), 2.04 (=CCH ₂ , m), 2.70 (NCH ₂ , 4 H, m), 3.65 (COOCH ₃ , s), 4.00 (NCHCOO, t), 4.76 (H ₂ C=C=, q).	13.87 (i), 13.99 (h), 20.81 (j), 31.64 (k), 44.49 (g), 50.69 (a), 66.82 (c), 77.05 (f), 101.70 (d), 172.06 (b), 207.05 (e).	1740	1950
17	CH_3	0.97 (3 H, t), 1.00 (6 H, t), 1.38 (4 H, mf), 2.03 (=CCH ₂ , m), 2.64 (NCH ₂ , m), 3.65 (COOCH ₃ , s), 3.98 (NCHCOO, t), 4.74 (H ₂ C=C=, q).	13.99 (i), 14.18 (h), 22.58 (j), 29.27 et 29.88 (k), 44.55 (g), 50.57 (a), 66.76 (c), 76.97 (f), 101.94 (d), 171.75 (b), 207.11 (e).	1740	1950

TABLEAU 3

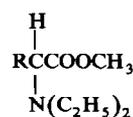
La substitution nucléophile par le radical vinylique concerne ici encore la fonction éther du diéthylamino méthoxy acétate de méthyle.



Lorsque une isomérisie géométrique est possible, la chromatographie en phase gazeuse, couplée à la spectrométrie de masse, ainsi que la RMN du ^{13}C indiquent l'existence des stéréoisomères de configuration *Z* et *E*. L'effet γ [10] observé au niveau de $\text{N}^{13}\text{CHCOO}$ a permis (Tableau 2) de déterminer les proportions de ces stéréoisomères: *Z*: 90%, *E*: 10%.

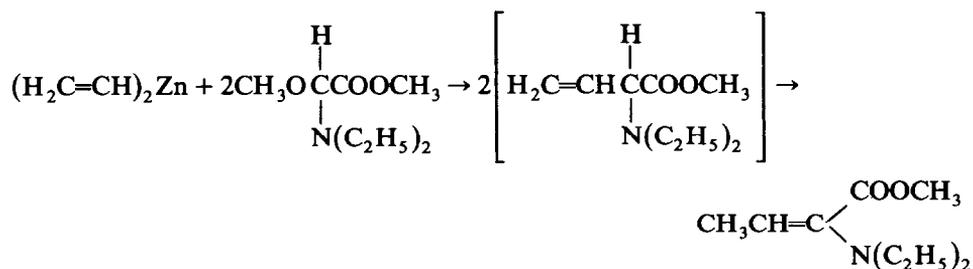
Cas particulier du divinylzinc. Le divinylzinc, préparé dans les mêmes conditions que précédemment, a donné lieu à un résultat particulier. On observe, d'après le spectre IR, que la bande relative à $\nu(\text{C}=\text{O})$ est située à 1720 cm^{-1} , ce qui indique une conjugaison du carbonyle. Cela est d'ailleurs vérifié par la RMN protonique et la spectrométrie de masse qui présentent les signaux relatifs aux groupements de la molécule dont la double liaison a migré en position α de l'ester.

TABLEAU 4



Aminoesters	R	Protocole	Solvant	Eb.(C/mmHg)	Rdt. (%) ^a
1	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$	A	THF	85/15	69
2	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	A	THF	89/30	64
3	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$	A	THF	89/17	66
4	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	A	Et_2O , THF	94/0.6	83
5	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}(\text{CH}_2)_3$	A	THF	$103/8 \times 10^{-2}$	30
6	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OOCCH}_2$	B	méthylal	84/0.4	66
7	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC}(\text{CH}_3)_2$	B	méthylal	96/0.6	65
8	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$	A	THF	91/15	60
9	$\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)$	A	THF	87/15	54
10	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$	A	THF	98/16	67
11	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}$	A	THF	101/16	42
12	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)$	A	THF	74/1.2	34
13	cyclopentényl	A	THF	72/0.5	63
14	$\text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)$	B	THF	$60/2 \times 10^{-2}$	43
15	$\text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)$	B	THF	$68/2 \times 10^{-2}$	41
16	$\text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{C}(\text{C}_3\text{H}_7)$	B	THF	$76/2 \times 10^{-2}$	42
17	$\text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{C}(\text{C}_4\text{H}_9)$	B	THF	$89/2 \times 10^{-2}$	40
18	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{C}^b$	A	THF	76/16	46

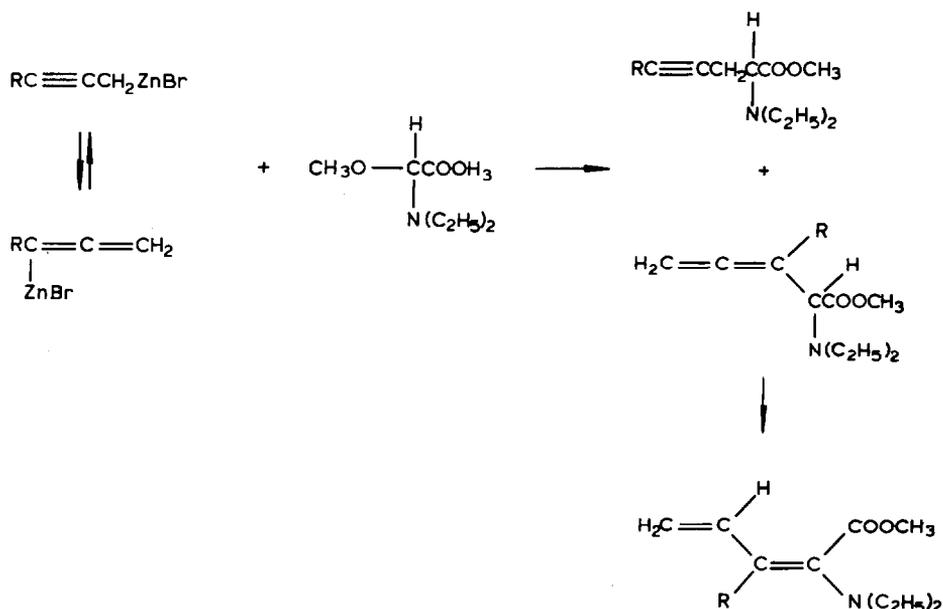
^a Tous ces produits sont originaux; leur microanalyse s'est avérée satisfaisante. ^b Produit transposé.



Dans le cas particulier où le groupement vinylique ne comporte ni conjugaison de la double liaison avec des groupements alkyle ni encombrement stérique, une migration se produit; attribuable à une certaine basicité du milieu de synthèse organométallique. C'est l' α -aminoester α -éthylénique qu'on isole. La transposition prototropique en milieu basique a fait l'objet de nombreuses études [11-16]. Nous observons ici un nouvel exemple de transposition prototropique qui concerne les *N,N*-diéthylaminoesters β -éthyléniques.

3. Organozinciques dérivés des halogénures α -acétyléniques disubstitués: synthèse d'allényl-glycines

Des chercheurs [17] ont tenté de préparer les α -aminoesters alléniques par transposition de Stevens relative aux sels d'ammonium acétyléniques disubstitués. Pour une large part, les aminoesters alléniques auxquels elle conduit s'isomérisent dans le milieu réactionnel en diènes conjugués. Le milieu propre à la synthèse organozincique est faiblement basique et par suite peu propice à une telle isomérisation. La préparation des organozinciques dérivés des halogénures α -acétyléniques disubstitués procède par attaque directe du zinc. L'halogénure agit en milieu THF et à basse température. Gaudemar et ses collaborateurs ont montré [3,18] que les



SCHEMA 1

organozinciques obtenus dans ces conditions sont des mélanges d'isomères acétyléniques et alléniques en état d'équilibre. D'autres auteurs [19,20] les ont opposés à des *gem*-aminoéthers: $R''OCHRNR'_2$ ($R = H$, $R = C_6H_5$); ils ont recueilli le mélange des amines alléniques et acétyléniques avec prédominance de l'isomère allénique.

La réaction des organozinciques dérivés des halogénures α -acétyléniques di-substitués était susceptible d'évoluer selon le schéma 1.

Nous avons obtenu, de façon exclusive, des allényl-glycines exemptes d'isomères acétyléniques ou diéniques conjugués (Tableau 3).

Conclusion

Nous proposons une nouvelle méthode de synthèse directe, par voie organométallique, d' α -aminoesters *N,N*-disubstitués. Ce procédé est intéressant car il permet en particulier la préparation de dérivés β -insaturés, éthyléniques ou alléniques, difficilement accessibles par d'autres techniques.

Partie expérimentale

Les spectres IR ont été enregistrés sur spectrophotomètre Unicam SP 1000. Les spectres de RMN 1H ont été enregistrés soit sur appareil Varian A 60 (solvant CCl_4 , référence TMS) soit sur un appareil Bruker WH 90 (solvant $CDCl_3$, référence TMS). Les spectres de RMN ^{13}C ont été enregistrés sur appareil Bruker 15,08 MHz (solvant $CDCl_3$, référence TMS). Les spectres de masse ont été effectués à l'aide d'un appareil VG Micromass type 16 F opérant à 70 eV avec couplage chromatographie en phase gazeuse. On utilise une colonne ($1/8'' \times 1.6$ m) de carbowax 20 M 10% sur Chromosorb W 80-100 Mesh à 140°C.

Matières premières: les composés suivants ont été préparés d'après les méthodes décrites dans la littérature: diméthoxy acétate de méthyle [21], diéthylamino méthoxy acétate de méthyle [22], bromo-2 butène-2 [23], bromo-2 méthyl-3 butène-2 [24], bromo-1 méthyl-2 propène-1 [25], bromo-1 cyclopentène [26], dérivés bromés α -acétyléniques $RC\equiv CCH_2Br$ [27]. Les autres composés de départ sont des produits commerciaux.

Les α -aminoesters ont été synthétisés, sous atmosphère d'argon, suivant deux protocoles expérimentaux différents selon que l'halogénure d'alkyle est sans action sur le zinc (protocole A) ou bien attaque directement ce métal (protocole B).

Protocole A

L'halogénure envisagé n'attaque pas directement le zinc: sous atmosphère d'argon, on prépare le magnésien avec 0.25 mole d'halogénure d'alkyle puis on réalise un échange avec $ZnCl_2$ (0.125 mole) dissous dans un volume de THF tel que ce sel demeure en solution lorsqu'on l'introduit dans le milieu réactionnel. L'agitation est poursuivie pendant 2 h. On obtient ainsi R_2Zn . Puis, tout en refroidissant le réacteur par de l'eau glacée, on ajoute lentement 0.21 mole de diéthylamino méthoxy acétate de méthyle dilué de 50 cm^3 de solvant. On continue d'agiter pendant 0.5 h à la température ambiante. Le mélange réactionnel est versé dans une solution saturée et glacée de chlorure d'ammonium. Après extraction à l'éther, la phase étherée est séchée sur sulfate de sodium anhydre. On élimine le solvant et on distille le résidu.

Protocole B

L'halogénure, du fait d'une activation particulière, attaque directement le zinc dans un solvant approprié.

Le zinc en poudre grossière (Merck) est préalablement activé. Il est traité par une solution d'HCl à 5%. Le métal est rapidement lavé à l'eau puis à l'acétone et à l'éther qui est éliminé sous vide. L'organozincique est ensuite préparé comme indiqué dans la littérature. On obtient RZnBr. La réaction avec le diéthylamino méthoxy acétate de méthyle est effectuée selon les conditions précisées à propos du protocole A.

Remerciements

Les auteurs remercient MM. M. Pétraud et B. Barbe qui, dans le cadre du C.E.S.A.M.O. (Centre d'Etude Structurale d'Analyse des Molécules Organiques, Université de Bordeaux I) ont bien voulu se charger des déterminations structurales.

Bibliographie

- 1 R. Golse, A. Liermain et H. Bussière, *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 101 (1962) 233.
- 2 M. Gaudemar, *C.R. Acad. Sci. Paris*, 246 (1958) 1229.
- 3 M. Gaudemar, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1962) 974.
- 4 R. Golse, M. Bourhis et J.J. Bosc, *C.R. Acad. Sci. Paris*, 287 (1978) 585.
- 5 M. Bourhis, R. Golse et J.J. Bosc, *C.R. Acad. Sci. Paris*, 289 (1979) 379.
- 6 M. Gaudemar et J. Curé, *C.R. Acad. Sci. Paris*, 262 (1966) 213.
- 7 F. Gaudemar-Bardone et M. Gaudemar, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1969) 2088.
- 8 G. Courtois et P. Miginiac, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1982) 395.
- 9 H. Normant, *C.R. Acad. Sci. Paris*, 239 (1954) 1510.
- 10 J.B. Stothers, *Appl. Spectrosc.*, 26 (1972) 1.
- 11 K.L. Rinehart Jr. et L.J. Dolby, *J. Org. Chem.*, 22 (1957) 13.
- 12 C. Price et W.H. Snyder, *Tetrahedron Letters*, (1966) 2863.
- 13 P. Caubère et M.F. Hochu, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1968) 459.
- 14 M. Rivière et A. Lattes, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1968) 4430.
- 15 S.J. Rhoads, J.K. Chattopadhyay et E.E. Waali, *J. Org. Chem.*, 35 (1970) 3352.
- 16 M. Rivière et A. Lattes, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1972) 730.
- 17 A.T. Babayan, S.T. Kocharyan et S.M. Ogandzhanyan, *Dokl. Akad. Nauk. Arm.*, 58 (1974) 100; *Chem. Abstr.*, 81 (1974) 359.
- 18 M. Bellasoued, Y. Frangin et M. Gaudemar, *J. Organometal. Chem.*, 166 (1979) 1.
- 19 C. Nivert et L. Miginiac, *C.R. Acad. Sci. Paris*, 272 (1971) 1966.
- 20 G. Courtois, M. Harama et L. Miginiac, *J. Organometal. Chem.*, 198 (1980) 1.
- 21 E. Bisagni et J.P. Marquet, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2 (1968) 640.
- 22 H. Gross et J. Frieberg, *Chem. Ber.*, 99 (1966) 3260.
- 23 F.G. Bordwell et P.S. Landis, *J. Amer. Chem. Soc.*, 79 (1957) 1593.
- 24 E.A. Braude et E.A. Evans, *J. Chem. Soc.*, 5 (1955) 3331.
- 25 L.F. Hatch et K.E. Harwell, *J. Amer. Chem. Soc.*, 5 (1953) 6002.
- 26 P. Maitte, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1959) 499.
- 27 R. Couffignal, M. Gaudemar et P. Perriot, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1967) 3909.