

SYNTHESE DE DERIVES MONO- ET BICYCLIQUES DU BORE TETRACOORDONNE ET DES α -AMINODIACIDES

BERNARD GARRIGUES *, MICHEL MULLIEZ et ANNIE RAHARINIRINA

*U.A. C.N.R.S., No. 454, Laboratoire de Synthèse, Structure et Réactivité de Molécules Phosphorées, 118
Route de Narbonne, 31062 Toulouse Cédex*

(Reçu le 6 juin 1985)

Summary

Triethyl- and triphenyl-boranes react with α -aminodiacids, $R^1N(CHR^2COOH)_2$ ($R^1 = H, Me, PhCH_2$; $R^2 = H, Me$), leading to mono- and bi-cyclic compounds. Depending on the experimental conditions and the substitution of the aminodiacid, either can be isolated. Eight compounds were prepared.

Résumé

La réaction du triéthyl- et du triphénylborane avec les α -aminodiacides, $R^1N(CHR^2COOH)_2$ ($R^1 = H, Me, PhCH_2$; $R^2 = H, Me$), conduit à la formation de composés mono- et bicycliques. Suivant les conditions opératoires et la substitution de l'aminodiacide l'un ou l'autre est isolé. Huit composés sont ainsi préparés.

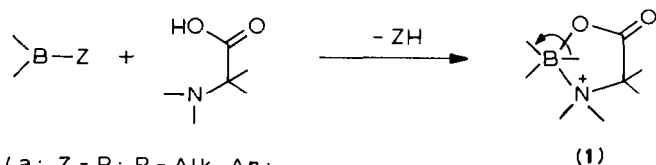
Introduction

Les composés contenant un atome de bore tétracoordonné et un reste α aminoacide sont décrits dans le littérature depuis une vingtaine d'années. Ils ont la formule générale **1** (voir Schéma 1 ci-après) et sont désignés soit comme des boroxazolidones, soit comme des anhydrides mixtes d'aminoacides et des acides dialkyl- ou diarylboriniques, soit enfin comme des dialkyl- ou diarylbore-chelates. Suivant la nomenclature adoptée par l'IUPAC nous les désignerons comme des boroxazolidones.

L'examen de la littérature montre que quatre voies de synthèse ont été décrites. On peut les rassembler suivant le schéma général **1**.

(a) Le groupement partant ($Z = \text{alkyl ou aryl}$) a été utilisé lors de la préparation de la première boroxazolidone [1]; cette synthèse a été ensuite améliorée [2,3]; enfin, elle vient d'être récemment utilisée [4];

(b) une deuxième méthode ($Z = O\text{-}n\text{-}C_4H_9$) consiste à faire réagir différents aminoacides sur le *n*-butyldiphénylborinate [5–7];



- (a: Z = R; R = Alk, Ar;
 b: Z = O-n-C₄H₉;
 c: Z = OB(C₆H₅)₂;
 d: Z = F)

SCHEMA 1

(c) une troisième méthode (Z = OB(C₆H₅)₂) consiste à utiliser le diphenylboroxide [8]; elle a été appliquée aux aminoacides N,N-disubstitués;

(d) une quatrième méthode (Z = F) a permis d'accéder aux B,B-difluoroboroxazolidones [9] par action de l'éthérate de trifluoroborane sur des N-alkyl- α -aminoacides.

La structure cristalline de ces boroxazolidones a été établie. Il a été montré [10] que l'atome de bore est tétrahédrique avec une forte coordination intramoléculaire B \leftarrow N.

Un grand nombre de ces composés présente des propriétés biologiques intéressantes: insecticides [11], anticonvulsives [11], herbicides [1,11] et surtout antitumorales [6,7].

Nous nous proposons dans ce travail de remplacer un α -aminoacide par un α -aminodiacide [12] dans les buts suivants: (i) préparer de nouveaux composés pouvant présenter des propriétés biologiques intéressantes (travail en cours); (ii) après avoir réalisé une première cyclisation suivant le schéma 1 essayer de réaliser une deuxième cyclisation pour accéder à des composés bicycliques; (iii) d'étudier le retour du doublet de l'atome d'azote sur l'atome de bore et ainsi d'essayer de mettre en évidence un équilibre avec un composé tricoordonné du bore; et (iv) enfin, ces hétérocycles présentent un intérêt en synthèse: s'il n'y a pas formation de dérivés bicycliques les fonctions α -amines et α -acides sont bloquées tandis que sur la chaîne substituant l'azote une fonction acide carboxylique demeure libre.

Résultats et discussion

Nous avons limité notre étude à l'action d'un borane (triéthylborane ou triphénylborane) sur un aminodiacide (schéma 1: voie a); Z = R).

Le chauffage, 15 h à 80°C, dans le DMF du triéthylborane **2** et de l'acide aminodiacétique **a** conduit à la boroxazolidone **3a** (Schéma 2). Sa structure a pu être établie à partir de la RMN ¹H (deux groupements éthyle liés au bore) de la RMN ¹¹B ($\delta(^{11}\text{B})$ 10) et de l'IR (deux bandes C=O à 1730 et 1680 cm⁻¹). La présence d'une fonction carboxyle libre a pu être apportée chimiquement: en présence d'un équivalent de dicyclohexylamine on obtient le sel **3a'** (Schéma 2).

Par chauffage de la boroxazolidone **3a**, cette fois 72 h à 120°C dans le DMF, on obtient après élimination d'une deuxième molécule d'éthane le composé bicyclique **4a** (un seul groupement éthyle lié au bore en RMN ¹H; $\delta(^{11}\text{B})$ 11.8 ppm; enfin une seule bande C=O à 1740 cm⁻¹ en IR). De même, lorsqu'on fait réagir l'acide

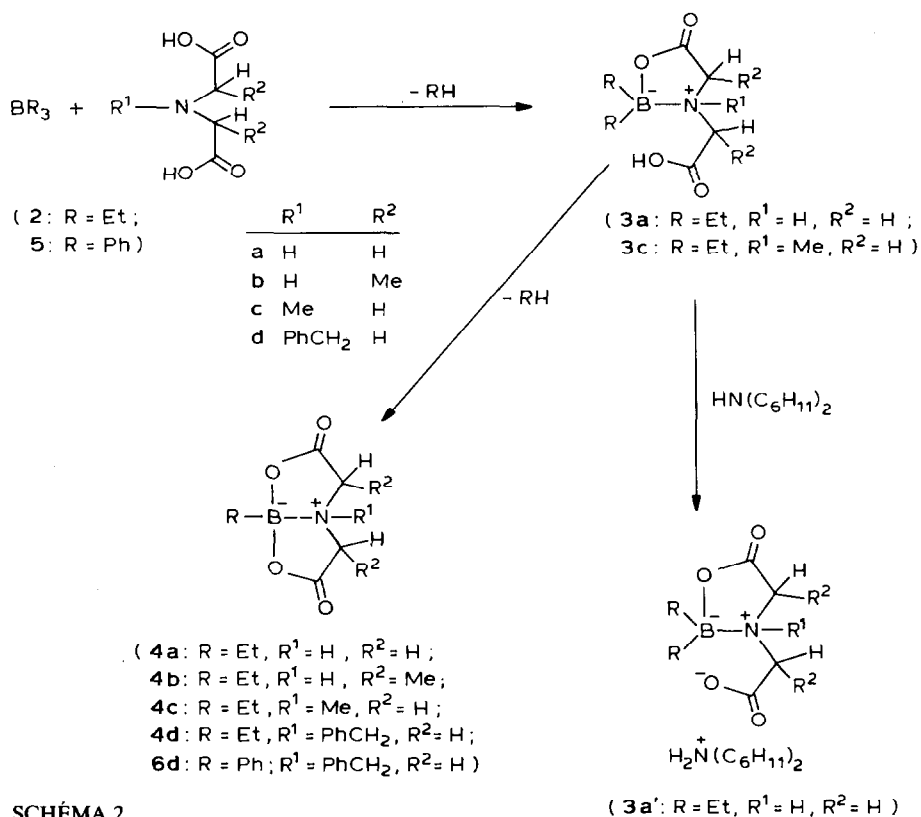


SCHÉMA 2

aminodipropionique **b** sur BEt_3 (15 h à 80°C dans le DMF) on obtient directement après élimination de deux molécules d'éthane le dérivé bicyclique **4b**. Sa structure a été établie à partir de la RMN 1H (un seul groupement éthyle lié au bore) de la RMN ^{11}B (δ (^{11}B) 11.2 ppm) et de l'IR (une seule bande C=O à 1730 cm^{-1}).

Dans le but d'étudier le retour intramoléculaire du doublet de l'azote sur l'atome de bore, nous avons été amenés à effectuer la synthèse de dérivés N-substitués d'aminodiacides. Nous avons utilisé comme précédemment soit le triéthylborane, soit le triphénylborane que nous avons fait réagir sur l'acide N-méthylaminodiacétique **c**, préparé suivant une nouvelle méthode de synthèse que nous avons mise au point [12] ou sur l'acide N-benzylaminodiacétique **d**. Ainsi, en solution dans le DMF, le triéthylborane **2** et l'acide N-méthylaminodiacétique **c** chauffés 15 h à 80°C conduisent à la formation de la boroxazolidone **3c**. Si l'on prolonge le chauffage (72 h à 80°C) il y a élimination d'une deuxième molécule d'éthane et formation du composé bicyclique **4c**.

L'acide N-benzylaminodiacétique **d** a été utilisé, soit avec le triéthylborane **2** soit avec le triphénylborane **5**. Dans le premier cas, après chauffage (72 h à 80°C dans le DMF) la réaction conduit au composé bicyclique **4d**. Dans le deuxième cas, après chauffage (24 h à 60°C dans le DMF) on obtient le composé bicyclique **6d**.

Il ressort de ces résultats, que conformément aux règles de cyclisation d'Ingold [13] la substitution favorise la forme bicyclique.

Il a été montré que dans des borinates dérivant de la diéthanolamine il n'y avait pas de retour du doublet de l'atome d'azote sur le bore lorsque l'azote et le bore sont porteurs de groupements encombrants [14] (c'est à dire que le bore est sous forme tricoordonnée).

Dans le but de mettre en évidence la présence d'un tel composé tricoordonné, nous avons chauffé jusqu'à 120°C des solutions contenant les boroxazolidones **3c**, **4d** et **6d** et suivi l'évolution du spectre de RMN ^{11}B et ^1H en fonction de la température. Dans aucun cas les spectres de RMN ^{11}B et ^1H ne subissent de modifications; ce résultat montre que même à haute température aucune forme tricoordonnée ne peut être détectée dans le milieu.

Si l'on compare nos résultats à ceux obtenus pour des borinates porteurs du ligand diéthanolamine [14], nous concluons que, comme cela a déjà été observé dans le cas où l'atome de bore est remplacé par l'atome de phosphore [15], le groupement carboxyle est un facteur cyclisant très important: directement en favorisant la structure cyclique par contrainte angulaire et indirectement, le retour d'un doublet de l'oxygène sur le bore étant plus difficile en raison de sa conjugaison avec le carbonyle, en renforçant le caractère d'acide de Lewis du bore vis-à-vis du doublet de l'azote.

Partie expérimentale

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le service central d'analyse du CNRS.

Les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer 257, entre lames de CaF_2 , les produits étant en suspension dans le Nujol.

Les spectres de RMN ^1H ont été enregistrés sur un appareil Varian T60 (60 MHz) ou Hitachi R 24 (60 MHz). Les constantes de couplage sont exprimées en Hz.

Les spectres de RMN ^{11}B ont été enregistrés sur un appareil Bruker WP 90. Les déplacements chimiques ont été comptés positivement à champ faible par rapport au signal de BF_3 , OEt_2 pris comme référence.

Mode opératoire général de préparation des composés 3a, 3c, 4b et 4d

Un mélange de 1/100 de mole de triéthylborane et de 1/100 de mole d'amino-diacide en suspension dans 5 cm^3 de DMF anhydre, sous atmosphère inerte est porté à 80°C. Lorsqu'il ne reste plus de produit de départ, au bout de 15 h, le DMF est évaporé à sec. Le liquide visqueux obtenu est trituré dans de l'hexane. Les cristaux obtenus sont essorés, lavés à l'éther et séchés. Le produit **3a** est obtenu cristallisé avec une molécule de DMF. Lorsqu'on opère dans le THF le produit **3a** est obtenu de la même façon, sans molécule de solvant, microanalytiquement pur.

Composé 3a. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.8 (1H, s, H-N), 4.0-3.6 (4H, m, $\text{H}_2\text{C}-\text{N}$), 1.0-0.0 ppm (10H, m, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{B}$). IR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3200 (NH) 1730 et 1680 (C=O). RMN ^{11}B (DMF), $\delta(^{11}\text{B})$ +10 ppm. F 162°C; Rdt. 82%. Analyse Trouvé: C, 47.81; H, 7.60; B, 5.11; N, 7.12. $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{BNO}_4$ (*M*: 200.01) calc.: C, 48.04; H, 7.56; B, 5.40; N, 6.99%.

Composé 3c. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.2-3.4 (4H, m, $\text{H}_2\text{C}-\text{N}$), 2.8 (3H, s, $\text{H}_3\text{C}-\text{N}$), 1.0-0.0 ppm (10H, m, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{B}$). IR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1740 et 1670 (C=O). RMN ^{11}B (DMF): $\delta(^{11}\text{B})$ +13 ppm. Rdt. 76%; huile.

Composé 4b. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 7.2 (1H, s, H-N), 4.1–3.7 (2H, m, H-C), 1.4 (6H, d, J 7 Hz, $H_3\text{C}$) 1–0 ppm (5H, m, $H_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{B}$). IR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3200 (NH) 1730 (C=O). RMN ^{11}B (DMF), $\delta(^{11}\text{B})$ 10.2 ppm. F 215°C; Rdt. 47%. Analyse. Trouvé: C, 48.26; H, 7.16; N, 7.21. $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{BNO}_4$ (M: 199.0). calc.: C, 48.28; H, 7.09; N, 7.09%.

Composé 4d. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 7.5–7.1 (5H, m, $H_5\text{C}_6$), 4.3–3.4 (6H, m, $H_2\text{C}-\text{N}$), 1.2–0.7 ppm (5H, m, $H_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{B}$). IR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1760 (C=O). RMN ^{11}B (DMF), $\delta(^{11}\text{B})$ 14 ppm. F 195–200°C; Rdt. 42%.

Cas particuliers

Obtention du composé 3a'. A 320 mg (1.17 mmole) de **3a** contenant une molécule de DMF on ajoute en suspension dans 2 cm³ de CH_2Cl_2 0.25 cm³ de dicyclohexylamine. Il se produit un léger échauffement, le composé **3a** se dissout puis après quelques minutes le sel **3a'** cristallise. Le mélange réactionnel est dilué avec un peu d'éther, filtré, séché (masse 0.39 g) Rdt. 87%. F. 179–182°C après recristallisation dans un mélange $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 6.9 (3H, s, HN et H_2N^+), 3.6 (2H, m, $\text{H}_2\text{C}-\text{CO}$), 3.0 (4H, m, $\text{H}_2\text{C}-\text{CO}_2^-$ ($\text{H}-\text{C}(\text{CH}_2)_5)_2\text{N}^+\text{H}_2$), 1.8–1.1 (20H, m, $\text{H}_2\text{C}-\text{H}_2\text{C}$) ppm. IR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3220 (NH) 2490–2420 (NH_2^+) 1725 et 1640 (C=O).

Préparation du composé 4a. 1 g (2/100 de mole) de la boroxazolidone **3a** est chauffé à 120°C dans 5 cm³ de DMF anhydre, sous atmosphère inerte. Au bout de 72 h de chauffage le DMF est évaporé à sec; on obtient le produit qui est purifié par recristallisation dans l'acétonitrile. F 126°C; Rdt. 67%. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 7 (1H, s, H-N) 3.8 (4H, m, H_2C) 1.0–0.2 ppm (5H, m, $H_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{B}$). IR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3200 (NH) 1740 (C=O). RMN ^{11}B (DMF) $\delta(^{11}\text{B})$ 11.8 ppm. Analyse Trouvé: C, 42.01; H, 5.80; B, 5.89; N, 8.25. $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{BO}_4\text{N}$ (M: 170.96) calc.: C, 42.15; H, 5.90; B, 6.32; N, 8.18%.

Composé 4c. Sous atmosphère d'argon, à 3.03 g (20.66 mole) d'acide *N*-méthylaminodiacétique on ajoute 9 cm³ de DMF et 24 cm³ d'une solution 1*N* de triéthylborane dans le THF. On laisse 3 jours sous agitation à 80°C. La solution est concentrée. Après addition de 10 cm³ de CH_2Cl_2 et de 10 cm³ d'éther le produit cristallise (masse 2.77 g; Rdt. 62%). On épuise avec 10 cm³ d'acétonitrile; après addition de 10 cm³ de chlorure de méthylène le produit cristallise en prismes. F 168°C. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 4.1 (4H, AB, J 18, H_2C) 2.8 (3H, s, $H_3-\text{C}$) 0.8–0.0 (5H, m, $H_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{B}$). IR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1750 (C=O). Analyse Trouvé: C, 45.45; H, 6.52; B, 5.72; N, 7.50. $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{BNO}_4$ (M: 184.98) calc.: C, 45.45; H, 6.54; B, 5.84; N, 7.57%.

Préparation du composé 6d. Sous atmosphère d'argon à 1.5 g (6.7 mole) d'acide *N*-benzylaminodiacétique et 2.2 g (8 mmole) de triphénylborane, on ajoute 15 cm³ de DMF anhydre. On laisse 24 h sous agitation à 60°C. La solution obtenue est concentrée presque à sec et le résidu est repris par 10 cm³ d'acétonitrile. Après quelques heures on filtre le léger dépôt apparu et on ajoute au filtrat 10 cm³ de chlorure de méthylène. On laisse le produit cristalliser à 0°C. On obtient 1.51 g (Rdt. 73%) de produit (F 226–229°C) après recristallisation dans l'acétonitrile. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 7.7–7.5 (10H, m, $H_5-\text{C}_6$), 4.2 (4H, AB, J 18, $\text{H}_2\text{C}-\text{N}$), 3.9 ppm (2H, s, $\text{H}_2\text{C}-\text{Ph}$). IR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1760 (C=O). RMN ^{11}B (DMF): $\delta(^{11}\text{B})$ +12.6 ppm. Analyse Trouvé: C, 66.24; H, 5.25; N, 4.47. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BNO}_4$ (M: 309.12) calc.: C, 66.05; H, 5.22; N, 4.53%.

Bibliographie

- 1 K. Lang, K. Nuetzel et F. Schubert, Ger., Pat., 1.130.445 (1962). Chem. Abstr., 58 (1963) 1488.
- 2 G. Baum, J. Organomet. Chem., 22 (1970) 269.
- 3 R. Köster et E. Rothgery, Liebigs, Ann. Chem., (1974) 112.
- 4 G.H. Nefkens et B. Zwanenburg, Tetrahedron, 39 (1983) 2995.
- 5 H. Skoog, J. Org. Chem., 29 (1964) 492.
- 6 S.H. Tung, K.M. Chang, S.L. Tah, C.C. Liu et S.L. Chang, K'o Hsuch T'ung Pao, 17 (1966) 418; Chem. Abstr., 66 (1967) 37990.
- 7 G. Zhang et G. Yuan, Yougi Huaxue, (1982) 409; Chem. Abstr., 100 (1984) 209939.
- 8 W. Kliegel et J. Graumann, Liebigs. Ann. Chem., (1983) 950.
- 9 J. Halström, E. Nebelin et E.J. Pedlarsen, J. Chem. Res. (S) (1978) 80.
- 10 S.J. Rettig et J. Trotter, Can. J. Chem., 55 (1977) 958.
- 11 K. Nuetzel et K. Lang, Farbenfabriken Bayer A-G Ger. Pat. 1, 097, 446. Jan. 19, 1961; Chem. Abstr., 56 (1962) 1478.
- 12 B. Garrigues, Tetrahedron, 40 (1984) 1151.
- 13 C. Ingold, J. Chem. Soc., 119 (1921) 305.
- 14 R. Contreras, C. Garcia, T. Mancilla et B. Wrackmeyer, J. Organomet. Chem., 246 (1983) 213.
- 15 B. Garrigues, A. Munoz, M. Koenig, M. Sanchez et R. Wolf, Tetrahedron, 33 (1977) 635.