

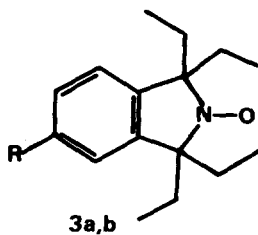
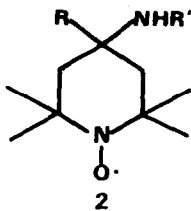
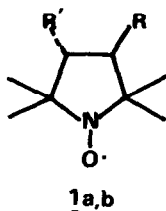
NITROXYDES LXXII : PREPARATION D'AMINES ET D'AMMONIUM QUATERNAIRES NITROXYDES
CURARISANTS POTENTIELS.

René Ramasseul, André Rassat et Paul Rey,

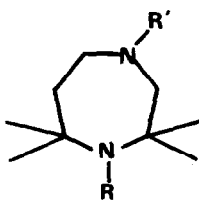
Laboratoire de Chimie Organique Physique, Département de Recherche Fondamentale,
Centre d'Etudes Nucléaires de Grenoble, B.P. 85, F.38041 Grenoble-Cedex, France.

(Received in France 20 December 1974; received in UK for publication 3 February 1975)

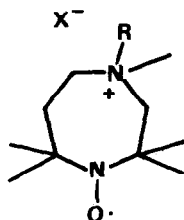
Parmi les radicaux nitroxydes utilisés comme marqueurs de spin, il n'existe que peu d'amines, essentiellement des dérivés des types 1 (a : R = CH₂NH₂, R' = H ¹ ; b : R = NH₂, R' = H ², CN, CO₂H ³), 2 ^{3,4} et 3 (a : R = NH₂ ⁵ ; b : R = N₂-C₆H₄-N(Me)₂ ⁶). On connaît aussi quelques sels d'ammonium quaternaires ⁷⁻¹⁰.



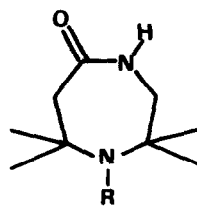
Pour obtenir par résonance paramagnétique électronique (RPE) des informations sur l'environnement de l'azote de l'amine, ou de l'ammonium quaternaire, il nous a paru intéressant de préparer des molécules de types 4 (R = O, R' = alkyl) et 5 où les groupements azotés sont proches l'un de l'autre et dans un même cycle. De plus, l'encombrement des substituants de l'ammonium quaternaire permet d'espérer une activité curarisante pour ces sels ^{11,12}.



4 a: R=O[·], R'=H
b: R=O[·], R=Me
c: R=R=H



5 a: R=Me, X = I
b: R=CH₂CO₂Et, X = Br



6 a: R=H
b: R=O[·]

S.C. Dickerman ¹³ d'une part, et E.G. Rozantsev ^{14,15} d'autre part, les premiers, ont préparé les lactames 6a et 6b qui sont les précurseurs logiques de ces dérivés 4 et 5. Pour obtenir ensuite les nitroxydes de type 4 (R = 0, R' = alkyl) et 5, une première solution consiste à réduire le carbonyle de 6a, à substituer ensuite sélectivement le groupement amine secondaire non encombré de 4c pour oxyder ensuite le groupement amine secondaire encombré en nitroxyde. Dans cette méthode, si les deux groupements amines s'oxydent, on risque d'obtenir un N-oxyde à partir de l'azote tertiaire impropre à une substitution ultérieure. Si enfin l'oxydation se fait au stade de l'ammonium quaternaire, l'isolement du produit peut être particulièrement laborieux ⁷.

Il nous a paru préférable d'introduire le groupement nitroxyde avant réduction. Le nitroxyde lactame 6b réduit par le tétrahydroaluminat de lithium dans l'éther à reflux sous argon, donne un mélange de plusieurs produits parmi lesquels une hydroxylamine (test positif au chlorure de triphényl-1,3,5 tétrazolium ¹⁶) se transformant en nitroxyde à l'air (RPE). Sans isoler de produit, nous avons traité le mélange brut de réduction par le couple aldéhyde formique, acide formique. Par chromatographie sur couche mince (Al₂O₃:NaOH 3 % ; CH₂Cl₂/Et₂O 95:5), on isole alors facilement avec un rendement de 28 % (par rapport à la lactame 6b), le nitroxyde amine tertiaire 4b (IR : 2800 cm⁻¹ (ν_{N-CH₃}); UV (MeOH) : ε₄₃₂ = 8,3, ε₂₃₀ = 2800 ; RPE (LiCl/H₂O) : a_N = 16,3 G ; RMN de l'hydroxylamine correspondante ¹⁷ : δ_{CDC1₃/TMS} = 1,16 (2Me); 1,23 (2Me); 1,74 (CH₂-CH₂-N, triplet, J = 6,5 Hz); 2,29 (N-Me); 2,40 (N-CH₂-C₁); 2,57 ppm (CH₂-CH₂-N, triplet, J = 6,5 Hz). L'iodure de méthyle transforme avec 82 % de rendement, à froid, cette amine tertiaire 4b en iodométhylate 5a, poudre jaune de F = 195° (décomposition) (UV (MeOH) : ε₄₅₀ = 12,3, ε₂₂₀ = 6200) ; RPE (solide) : ΔH = 21 G ; (LiCl/H₂O) : a_N = 16,4 G ; RMN de l'hydroxylamine correspondante ¹⁷ : δ_{CD₃OD/TMS} = 1,23 (2Me) ; 1,33 (2 Me) ; 2,00 (CH₂-CH₂-N⁺, multiplet) ; 3,17 (N⁺(Me)₂) ; 3,48 (N⁺-CH₂-C₁) et 3,57 ppm (CH₂-CH₂-N⁺, multiplet).

De même, par action du bromoacétate d'éthyle sur l'amine 4b, on obtient le bromure d'ammonium quaternaire 5b (F ≈ 130°, IR (nujol) : 1740 cm⁻¹ (ν_{C=O}); UV (MeOH) : ε₄₅₀ = 12, ε₂₃₂ = 1900 ; RPE (solide) : ΔH = 17,5 G ; (LiCl/H₂O) : a_N = 16,5 G ; RMN de l'hydroxylamine correspondante ¹⁷ δ_{CD₃OD/TMS} = 1,27 (2 Me) ; 1,33 (O-CH₂-CH₃, triplet, J = 7,5 Hz) ; 1,37 (2 Me) ; 2,12 (multiplet, CH₂-CH₂-N⁺) ; 3,47 (N⁺-CH₃) ; 3,77 (N⁺-CH₂-C₁) ; 3,85 (multiplet, -CH₂-CH₂-N⁺) ; 4,33 (quadruplet, O-CH₂-CH₃, J = 7,5 Hz) et 4,62 ppm (N⁺-CH₂-CO₂-).

Ainsi, les amines 4 offrent de nombreuses possibilités synthétiques, et pourront permettre l'obtention de composés utiles pour le marquage de spin dans le domaine des curarisants.

Références

1. J.C. Hsia, et L.H. Piette, Archives of Biochemistry and Biophysics, 1969, 129, 296.
2. L.A. Krinitskaya, E.G. Rozantsev, et M.B. Neiman, Izv. Akad. Nauk. SSSR, ser. Khim., 1965, 115.
3. A. Rassat et P. Rey, Bull. Soc. Chim. France, 1967, 815.
4. E.G. Rozantsev, et Yu. V. Kokhanov, Izv. Akad. Nauk. SSSR, ser. Khim., 1966, 1477.
5. V.D. Sholle, V.A. Golubev, et E.G. Rozantsev, Izv. Akad. Nauk. SSSR, ser. Khim., 1972, 1204
6. A.M. Giroud, A. Rassat et H.U. Sieveking, Tetrahedron Letters, 1974, 635.
7. R.D. Kornberg, et H.M. Mc Connell, Biochemistry, 1971, 10, 1111.
8. P. Ferruti, D. Gill, M.P. Klein, H.H.Wang, G. Entine, et M. Calvin, J. amer. chem. Soc., 1970, 92, 3704.
9. K.K. Fox, Trans. Faraday Soc., 1971, 67, 2802.
10. W.L. Hubbell, et H.M. Mc Connell, J. amer. chem. Soc., 1971, 93, 314.
11. Rational Elements in the Development of superior Neuromuscular Blocking Agents, par M.Martin-Smith, dans Drug Design, Ariëns Ed., Academic Press, New York, 1971, volume II, p. 453.
12. L.E. Craig, Chem. Rev., 1948, 42, 285.
13. S.C. Dickerman, et H.G. Lindwall, J. Org. Chem., 1949, 14, 530.
14. E.G. Rozantsev, et R.A. Papko, Izv. Akad. Nauk. SSSR, ser Khim., 1962, 2254 ; 1963, 764.
15. Il ne nous a pas été possible de reproduire la préparation du lactame 6b¹⁴ directement à partir de la cétone correspondante, le tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridone-4 oxyle-1. Nous avons obtenu aisément 6b par réaction de Beckmann sur l'oxime correspondante.^{19,20}
16. G.A. Snow, J. Chem. Soc., 1954, 2588 ; A.R. Forrester, et S.P. Hepburn, J. Chem. Soc.(C), 1970, 1277.
17. Les composés radicalaires sont caractérisés en RMN haute résolution en les transformant en hydroxylamine selon le procédé indiqué en ¹⁸.
18. A. Rassat, et P. Rey, Tetrahedron, 1974, 30, 3315.
19. E.G. Rozantsev et M.B. Neiman, Tetrahedron, 1964, 20, 131.
20. R. Brière, H. Lemaire et A. Rassat, Bull. Soc. Chim. France, 1965, 3273 .