

SYNTHESE D' α -AMINODIALDEHYDES

BERNARD GARRIGUES* ET MOHAMED LAZRAQ

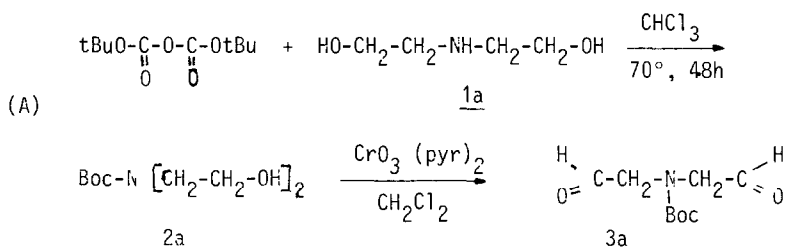
Laboratoire de Synthèse, Structure et Réactivité de Molécules Phosphorées
 associé au C.N.R.S., 118 Route de Narbonne, 31062 Toulouse Cédex

Abstract : The first N-protected aminodialdehydes have been synthesized by oxidation of N-protected aminodiols or from aminodiacids by reduction of N-Boc di (N-methoxy N-methyl) amides.

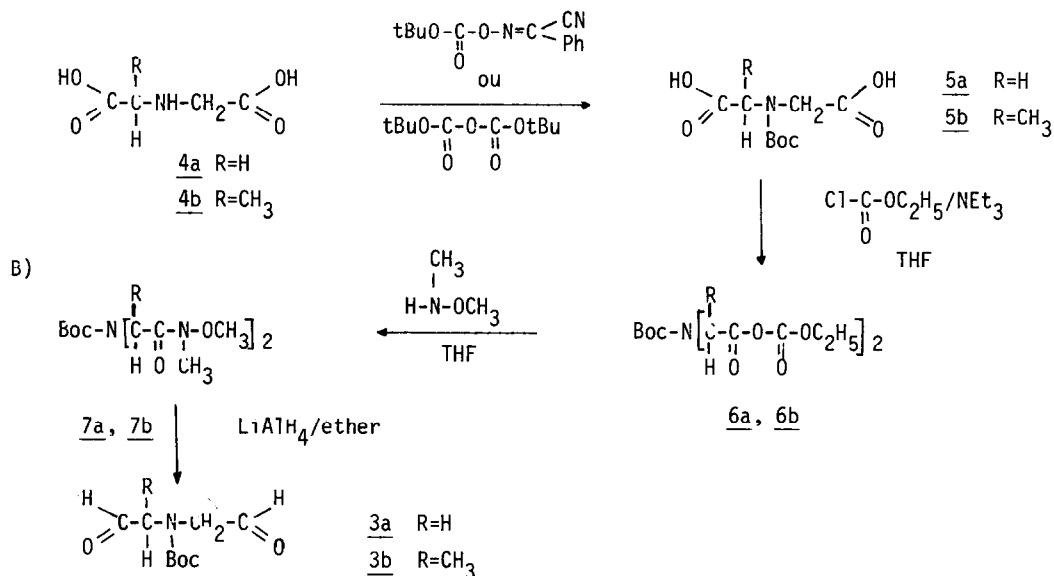
Seuls, sont connus les α -aminoaldéhydes R-NH- $\overset{1}{C}$ -CHO dans lesquels un groupement protecteur a été introduit sur l'atome d'azote : R = tBu-CO (Boc) ¹, R = C₆H₅-CH₂-O-CO (CBz) ², R = Si(CH₃)₂tBu ³. Ces composés sont des inhibiteurs d'enzyme protéolytiques ⁴ et des intermédiaires de synthèse. Quelques peptides inhibiteurs d'enzymes, présentent une fonction aminoaldéhyde sur la chaîne terminale ⁵.

Dans ce travail, nous decrivons la synthèse d' α -aminodialdéhydes ; nous avons choisi comme groupement protecteur de l'atome d'azote le Boc. Deux méthodes de synthèse ont été utilisées.

La première méthode consiste à préparer le N-Boc aminodiol puis à l'oxyder en α -aminodialdéhyde. L'action de l'aminodiol 1a, en présence de ditertiobutyl dicarbonate, conduit au N-Boc aminodiol 2a ⁶ qui est oxydé par le complexe CrO₃(pyr)₂ ⁷ en N-Boc α -aminodialdéhyde 3a ⁸ (schéma A).



La deuxième méthode de synthèse des N-Boc α aminodialdéhydes 3a et 3b a été réalisée en quatre étapes. L'azote des aminodiacides 4a (R=H) et 4b (R=CH₃) est protégé par action soit du tBuO-C(O)-O-N=C(CN)Ph ⁹ (BOC-ON), soit du ditertiobutyl dicarbonate. Les N-Boc aminodiacides obtenus 5a ¹⁰ et 5b réagissent avec le chloroformiate d'éthyle, en présence de triéthylamine, pour conduire aux N-Boc aminodiamhydrides 6a ¹¹ et 6b ¹¹ qui, par action de la di-O,N-méthylhydroxylamine, permettent d'obtenir les N-Boc di(N-méthoxy N-méthylamides) 7a ¹² et 7b. La dernière étape consiste à réduire 7a et 7b par LiAlH₄ ^{1,13} en N-Boc α -aminodialdéhydes 3a ⁸ et 3b ¹⁴ (schéma B). Ces produits sont en cours d'évaluation pharmacologique.



BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- 1 J.A Fehrentz et B. Castro, *Synthesis*, 677 (1983).
- 2 A. Ito, R. Takahashi et Y. Baha, *Chem. Pharm. Bull.* **23**, 3081 (1975).
- 3 R. Labia et C. Morin, *Chem. Letters*, 1007 (1984).
- 4 H. Umezawa, *Enzyme Inhibitions of Microbial Origin.*, University Park Press, Baltimore, (1972)
- 5 T. Aoyagi, T. Takenchi, A. Matsuzaki, K. Kawamura, S. Kando, M. Hamada, K. Maeda et H. Umezawa. *J. Antibiotics* **22**, 283 (1969) ; T. Takeuchi et Y. Okami, *ibid.*, **26**, 787 (1973), H. Umezawa, *Enzyme Engineering* **6**, 11 (1982).
- 6 RMN ^1H (CDCl_3) $\delta^1\text{H}$: 4,5 (2H, s, H-O) 3,7 (4H, t, J = 7 Hz, $\text{H}_2\text{C-N}$) 3,3 (4H, t, J = 7 Hz, $\text{H}_2\text{C-O}$) 1,5 (9H, s, H_3C) IR (Nujol) νcm^{-1} : 1670 (C=O) Rdt = 88% , huile, (C,H,N)
- 7 J.C. Collins, W.W. Hess et F.J. Frank. *Tetrahedron Lett.*, 3363 (1968).
- 8 10 CrO_3 (pyr) $_2$.1 célite, CH_2Cl_2 , 48h à 20 °C. RMN ^1H (CDCl_3) $\delta^1\text{H}$: 9,2 (2H, s, H-C) 4,3 (4H, s, H_2C) 1,5 (9H, s, H_3C) IR (liquide) νcm^{-1} : 2750 (C-H) 1750 (C=O aldéhyde) et 1700 (C=O urétane) Rdt = 65% , liquide, (C,H,N)
- 9 M. Itoh, D. Hagiwara et T. Kamitya, *Tetrahedron Lett.*, 4393 (1975).
- 10 Soit BOC-ON + 4a + 2 NEt_3 dans eau, dioxane (50/50), 2 heures à 20 °C. Soit 4a + tBuOC(O)O-C(O)-OtBu + 2 NEt_3 dans eau dioxane 72h, température ambiante. RMN ^1H (CDCl_3) $\delta^1\text{H}$: 8,4 (2H, s, H-O) 3,9 (4H, s, H_2C) 1,2 (9H, s, H_3C). IR (nujol) 1665 cm^{-1} (C=O urétane) Rdt 76% , huile, (C,H,N)
- 11 5a + 2 NEt_3 + 2 Cl-C(O)OEt à -15 °C dans le THF (2 heures) le produit n'a pas été isolé $\overline{\text{TT}}$ est conservé en solution
- 12 A 2 $\text{CH}_3\text{O-NHCH}_3$, HCl + 2 NEt_3 dans le THF on ajoute 6a en solution dans le THF, 24h à 20 °C. RMN ^1H (CDCl_3) 3,8 (4H, s, H_2C) 3,6 (6H, s, $\text{H}_3\text{C-O}$) 1,7 (6H, s, $\text{H}_3\text{C-N}$) 1,5 (9H, s, $\text{H}_3\text{C-C}$) ; IR (liquide) νcm^{-1} : 1740 (C=O amide) 1690 (C=O urétane). Rdt = 65% , liquide, (C,H,N).
- 13 S. Nahm et S.M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3815 (1981).
- 14 7a + LiAlH_4 , éther 24 heures au reflux. RMN ^1H (CDCl_3) $\delta^1\text{H}$: 9,2 (2H, s, H-C) 4,3 (2H, s, H_2C) 4,2 (1H, q, J = 7 Hz, H-C) 1,5 (9H, s, H_3C) 1,3 (3H, d, J = 7 Hz, H_3C). IR (liquide) , νcm^{-1} : 2750 (C-H) 1750 (C=O aldéhyde) et 1700 (C=O urétane). Rdt = 56% , liquide, (C,H,N)