

Utilisation du Groupement Cyanométhyle comme Motif Protecteur des Phénols, Amines et Carbamates

Abdelhakim Benarab, Sophie Boyé, Laurence Savelon et Gérard Guillaumet*

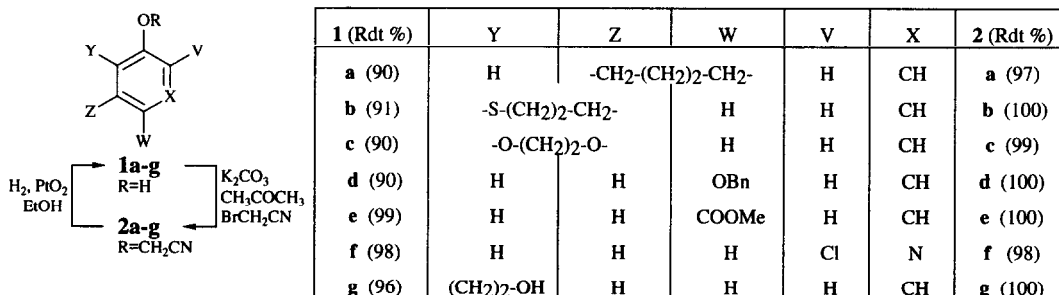
Laboratoire de Chimie Bioorganique et Analytique associé au CNRS, Université d'Orléans,
 B.P. 6759, 45067 Orléans Cedex 2, France. *Fax: (+33) 38 41 70 78

Abstract : The use of the cyanomethyl unit as a protecting group for phenols, primary and secondary amines, and carbamates is described. Optimized conditions for formation and hydrolysis of cyanomethyl in the presence of the other hydrogenolysis-sensitive groups such as *O*- and *N*- benzyl groups are presented.

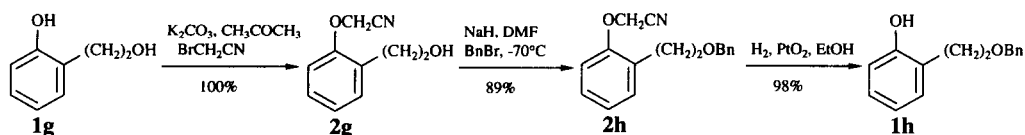
Dans le cadre de nos travaux concernant la synthèse d'hétérocycles oxygénés ou oxygéo-azotés à visée biologique¹, nous nous sommes trouvés confrontés à la nécessité de posséder un motif protecteur des phénols, des amines primaires et secondaires ainsi que des carbamates qui soit relativement stable en milieu acide, tout en permettant sa coupure en présence de divers groupements fonctionnels et d'entités telles que les motifs benzyloxy et aminobenzyle.

Pour répondre aux nécessités énoncées ci-dessus, nous décrivons, dans la présente note, l'utilisation du motif cyanométhyle déjà employé par Overman *et coll.*^{2,3} ainsi que Hugel *et coll.*⁴ Toutefois, les études menées par ces différents auteurs restent limitées puisque concernant uniquement les amines secondaires avec des conditions de déprotection onéreuses (nitrate d'argent, éthanol) et les acides carboxyliques.

Le traitement des phénols **1a-g**⁵ par le bromoacétonitrile dans l'acétone à reflux en présence de carbonate de potassium conduit aux éthers correspondants **2a-g**, une hydrogénolyse douce (PtO₂, H₂) permettant de récupérer les phénols avec des rendements pratiquement quantitatifs.⁶

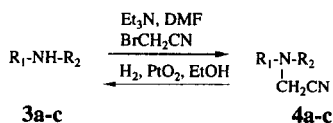


La séquence menée à partir du composé **1g** permet de montrer que le processus de cyanométhylation utilisé est sélectif du groupement hydroxyle des phénols par rapport à celui des alcools primaires.



Par contre, la suite réactionnelle, conduite au départ du produit **2g**, constitue l'exemple inverse, à savoir le blocage sélectif des alcools primaires par rapport aux phénols et ce, par l'intermédiaire du dérivé **2h** préparé selon le procédé de Masamune *et coll.*⁷

Soumises à l'action du bromoacétonitrile en présence de triéthylamine au sein du *N,N*-diméthylformamide, les amines primaires et secondaires **3a-c** conduisent aux produits substitués **4a-c** avec d'excellents rendements et une sélectivité amine/alcool aliphatique totale comme le montre l'exemple mené sur le dérivé **3c**.



3 (Rdt %)	R ₁	R ₂	4 (Rdt %)
a (96)	H	(CH ₂) ₃ Ph	a (86)
b (98)	Bn	CH ₃	b (96)
c (98)	Bn	(CH ₂) ₂ OH	c (94)

Enfin, les carbamates **5a-b** traités par l'éthylate de sodium dans l'éthanol engendrent les anions correspondants qui, par condensation sur le bromoacétonitrile au sein du *N,N*-diméthylformamide, permettent l'obtention des produits cyanométhylés recherchés **6a-b** avec de bons rendements.



5 (Rdt %)	X	6 (Rdt %)
a (85)	H	a (85)
b (95)	Br	b (82)

La déprotection du groupement cyanométhyle est réalisée par hydrogénolyse menée dans l'éthanol en présence de quantité catalytique d'oxyde de platine (2,5% en masse) sous faible pression d'hydrogène (40 psi).

Le processus d'hydrogénation catalytique mis en oeuvre est généralisable pour la déprotection de l'ensemble des fonctions considérées alors que la méthode employée par Overman *et coll.*³ se montre inopérante pour la déprotection des phénols **1a-g** et des carbamates cyanométhylés **6a-b**.

Les conditions opératoires utilisées pour mener à bien la coupure du motif cyanométhyle sont compatibles avec la conservation sur le substrat protégé de groupements et substituants divers tels que carbamates, esters, chlore ou brome. De surcroît, comme le montrent les exemples menés à partir des dérivés **2d**, **4b-c**, les motifs benzyloxy et aminobenzyle ne sont pas altérés lors de l'étape d'hydrogénolyse. Enfin, comme escompté dans l'introduction, les divers produits cyanométhylés préparés au cours de ce travail se révèlent relativement stables en milieu acide aqueux puisque récupérés inchangés après agitation pendant plusieurs jours en présence d'acide chlorhydrique 2N.

Références :

- Flouzat, C.; Bresson, Y.; Mattio, A.; Bonnet, J.; Guillaumet, G. *J. Med. Chem.*, **1993**, *36*, 497-503 et références citées.
- Overman, L.E.; Shun J. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5005-5007.
- Overman, L.E.; Kakimoto, M.; Okazaki, M.E.; Meier, G.P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 6622-6629.
- Hugel, H.M.; Bhaskar, K.V.; Longmore, R.W. *Synth. Commun.*, **1992**, *22*, 693-697.
- Pour la préparation de **1b**, voir : Malen, C.; Danree, B.; Laubie, M. Ger. Offen. 2, 017, 902 (29 octobre 1970); *Chem. Abstr.* **1971**, *74*, 22698p.
Pour la préparation de **1c**, voir : Guillaumet, G.; Hretani, M.; Coudert, G. *J. Heterocycl. Chem.*, **1989**, *26*, 193-197.
- Les composés déjà décrits dans la littérature ont été identifiés par comparaison avec des échantillons authentiques. La structure des dérivés nouveaux a été déterminée par spectrométrie IR, RMN ¹H, SM et par analyse élémentaire (± 0.3 % de la théorie).
- Fukurawa, A.; Sato, H.; Masamune, T. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 4303-4306.