



Transformations des énamines α -formylées: synthèse d' α -amino esters N,N -disubstitués

Alexander Yu. Rulev*, Lyudmila I. Larina et Mikhail G. Voronkov

Institut de Chimie Favorsky, Département Sibérien de l'Académie des Sciences de Russie, 1, Rue Favorsky, Irkoutsk 664033, Russie

Reçu le 6 juillet 2000, accepté le 20 octobre 2000

Abstract

2-Dialkylaminoalkanoic esters are prepared in moderate yield by the reaction of N,N -disubstituted 2-amino-2-alkenals with dialkyl phosphonates in the presence of sodium alkoxide. A mechanism involving an α -keto- β -aminophosphonate as an intermediate is proposed. © 2000 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

Keywords: N,N -disubstituted 2-amino-2-alkenal; dialkyl phosphonate; α -amino ester

L'importance des acides α -aminés, utilisés directement en tant que composés biologiquement actifs mais aussi comme synthons de valeur en synthèse organique, est bien connue. En effet, ils présentent de nombreuses activités pharmacologiques en tant qu'analgésiques, spasmolytiques, anesthésiques, anti-hypertensifs, bactéricides et insecticides¹⁻⁸ et ce sont aussi d'intéressants précurseurs dans la préparation de nouveaux agents pharmaceutiques. Toutefois, la chimie des α -amino-acides N,N -disubstitués et de leurs dérivés est très peu documentée dans la littérature et les méthodes mises au point sont souvent protégées par des brevets, compte tenu des propriétés biologiques impliquées.^{6,9-12} Au cours des dernières années l'obtention de ces dérivés a fait l'objet de travaux intéressants mais souvent longs.¹³⁻¹⁶ Le rôle essentiel de cette classe de composés nous a incités à développer de nouvelles méthodes d'accès rapides et efficaces à des dérivés d' α -amino-acides N -protégés.

Nous avons récemment réalisé la synthèse d' α -amino thiol esters avec de bons rendements par réaction de thiols sur des 2-amino-2-alkénals N,N -disubstitués.¹⁷ En raison de l'intérêt que nous portons sur le développement d'une méthodologie permettant l'accès à des fragments $-\text{CH}(\text{NR}_2)\text{C}(\text{O})-$ par simple transformation d'énamines α -formylées sous l'action de nucléophiles, nous avons mis au point une synthèse générale d' α -amino acides N,N -disubstitués à partir du substrat initial **1**. Nous rapportons ici cette nouvelle voie de synthèse aux α -(dialkyl-

* L'autre correspondant. Fax: +(3952) 39.60.46; e-mail: rulev@irioc.irk.ru

amino)esters du type **3** en appliquant la stratégie précédemment utilisée lors de la synthèse des thiol esters correspondants.¹⁷

Il apparaît que le traitement du 2-pipéridino-2-buténal **1a**¹⁸ par le méthylate de sodium dans le méthanol ne conduit pas à l'ester attendu **3aa**. Le spectre de RMN du proton du mélange réactionnel montre essentiellement la présence de produits de polymérisation et de dégradation. Nous pouvons penser que le caractère nucléophile du réactif utilisé doit être suffisamment important pour que celui-ci s'additionne sur le carbonyle du substrat **1**. Nous avons alors considéré les phosphonates de dialkyle **2**, nucléophiles relativement mous et qui réagissent effectivement avec les divers aldéhydes en présence du catalyseur basique.¹⁹ Ainsi, traité par le phosphonate de diméthyle **2a**, le 2-pipéridino-2-buténal **1a** a conduit au 2-pipéridinobuténoate de méthyle **3aa** avec un rendement de 37%. De façon similaire, par action des phosphonates de diméthyle ou de diéthyle sur les énamines α -formylées **1a-d** à température ambiante, sans solvant et en présence des alcoolates de sodium correspondants, nous sommes parvenu à isoler les divers α -amino esters tertiaires **3** avec des rendements qui évoluent entre 30 et 40% (Schéma 1).²⁰ Les rendements moyens que nous obtenons peuvent s'expliquer par une polymérisation due aux conditions basiques utilisées, soit du substrat initial **1**, soit d'un intermédiaire réactionnel. Enfin, aucune réaction entre le phosphonate **2** et l'énamine **1** n'est observée en l'absence de R³ONa.

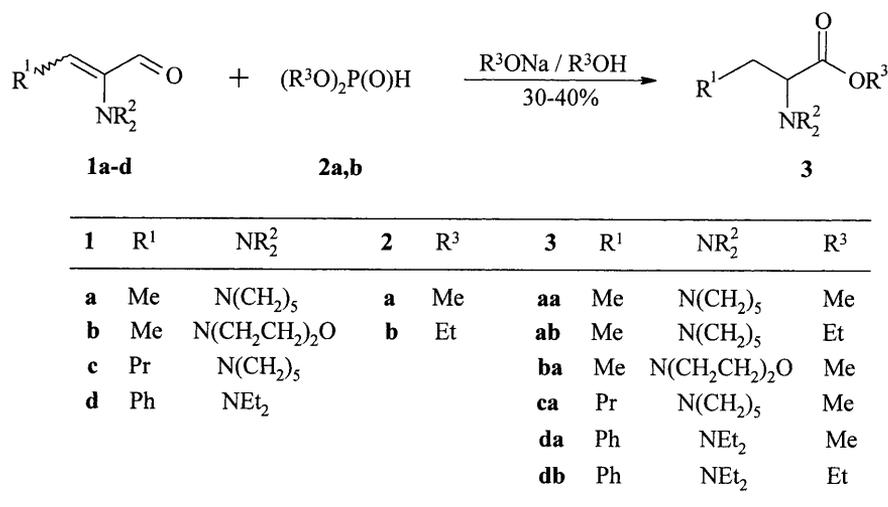


Schéma 1.

Il est intéressant de souligner que cette méthode est applicable à la préparation d' α -amino esters variés: la nature du β -substituant (alkyle ou aryle) ainsi que celle du groupement aminé (cyclique ou acyclique) n'influent pas sur le résultat de la réaction.

En l'absence de détection de tout produit intermédiaire, une interprétation mécanistique complète paraît relativement malaisée, mais nous pouvons cependant proposer un schéma réactionnel analogue à celui avancé dans le cas de la formation des thiol esters à partir des mêmes substrats **1**.¹⁷ La première étape conduirait à la formation d'un produit d'addition du phosphonate de dialkyle **2** sur le carbonyle du substrat de départ. Ce dérivé **4** se transformerait en l'isomère **5** qui est thermodynamiquement plus stable et qui s'isomériserait ensuite en

l'intermédiaire **6**. L'action de l'alcoolate de sodium sur le composé **6** conduirait alors directement à l'ester final **3** (Schéma 2).

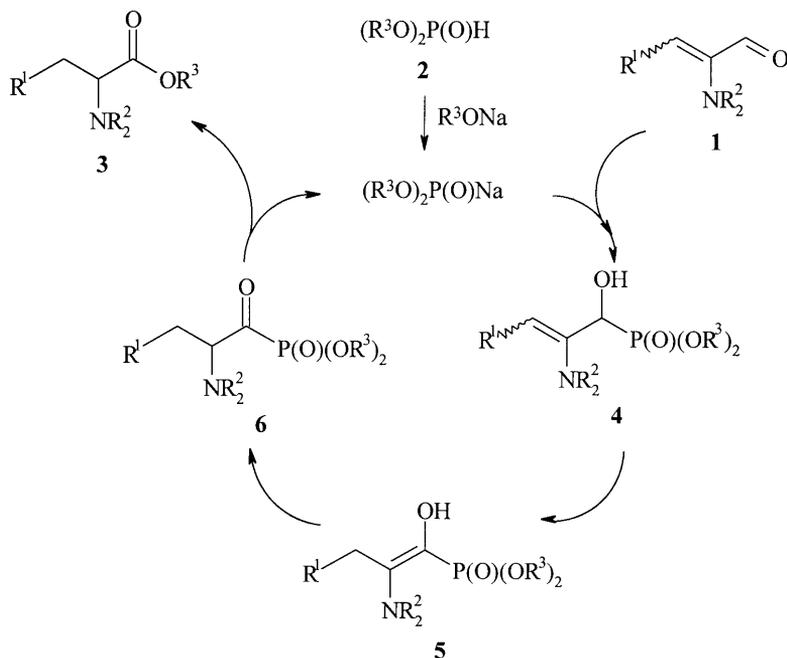


Schéma 2.

En conclusion, les résultats obtenus nous permettent de proposer une nouvelle stratégie de synthèse des α -amino esters N,N -disubstitués à partir des énamines α -formylées et ce en une seule étape. Une étude mécanistique ainsi que le développement de cette méthodologie sont en cours.

Remerciements

Les auteurs remercient M. Iouri Chavashev pour l'aide apportée à l'enregistrement des spectres de masse.

Références

1. Goodson, L. H.; Moffett, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3219–3221.
2. Jones, E. M. *US Patent* 2 582 255 (**1952**); *Chem. Abstr.* **1952**, *46*, 11233g.
3. Klosa, J. *Arch. Pharm.* **1952**, *285*, 332–338; *Chem. Abstr.* **1954**, *48*, 2705f.
4. Blanchard, P.; Giudicelli, R. *Thérapie* **1959**, *14*, 731–737; *Chem. Abstr.* **1961**, *55*, 13674g.
5. Lingwood, R. N. G. *British Patent* 1 102 011 (**1968**); *Chem. Abstr.* **1968**, *69*, 18834j.
6. Schnettler, R. A. *US Patent* 3 528 977 (**1970**); *Chem. Abstr.* **1970**, *73*, 120898c.
7. Massarani, E.; Nardi, D.; Tajana, A.; Degen, L. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 633–635.
8. Himmelreich, R. G.; Spiess, W. *Eur. Patent Appl.* 29618 (**1981**); *Chem. Abstr.* **1981**, *95*, 132699f.
9. Brancaccio, G.; Larizza, A. *Gazz. Chim. Ital.* **1964**, *94*, 37–47; *Chem. Abstr.* **1964**, *61*, 4255d.

10. Drake, W. V.; McElvain, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 697–700.
11. Susumu, S.; Yasuyuki, K. *Japanese Patent* 20(*57); *Chem. Abstr.* **1958**, *52*, 2089h.
12. Breslav, M. S.; Galkin, O. M.; Kalej, U. O. *Russ. Patent* SU 1 728 224 (**1992**); *Chem. Abstr.* **1994**, *120*, 164900r.
13. Katritzky, A. R.; Urogdi, L.; Mayence, A. *Synthesis* **1989**, 323–327.
14. Coldham, I.; Middleton, M. L.; Taylor, P. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2951–2952.
15. Miyashita, K.; Miyabe, H.; Kurozumi, C.; Tai, K.; Imanishi, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12125–12136.
16. Chruma, J. J.; Sames, D.; Polt, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5085–5086.
17. Rulev, A. Yu.; Larina, L. I.; Keiko, N. A.; Voronkov, M. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1567–1570.
18. Les énamines α -formylées **1a–d** ont été synthétisées par réaction des 2-halo-2-alkénals avec les amines secondaires comme décrit dans la littérature: Keiko, N. A.; Rulev, A. Yu.; Kalikhman, I. D.; Voronkov, M. G. *Synthesis* **1989**, 446–447; Rulev, A. Yu.; Keiko, N. A.; Voronkov, M. G. *Izv. Akad. Nauk Ser. Khim.* **1996**, 135–138 (Eng. transl.: *Russ. Bull. Chem.* **1996**, *45*, 125–128).
19. Nifant'ev, E. E. *Khimiya Hydrophosphoryl'nykh soedinenii*; Nauka: Moskva, 1983; pp. 46–107.
20. Mode opératoire général: On place dans un ballon 10 mmol de substrat **1** et 10 mmol de nucléophile **2**. On additionne goutte à goutte une solution concentrée d'alcoolate de sodium dans l'alcool correspondant pendant 5 à 15 minutes. On laisse agiter le mélange réactionnel à température ambiante pendant 2 heures et on distille sous pression réduite. Le distillat récupéré correspond à un mélange composé de l'ester **3** et de phosphonate initial **2**. La purification de l'ester **3** a été effectuée soit par CPG préparative, soit par une séquence hydrochloration (par HCl sec dans ether)–déhydrochloration (par la solution diluée de NaHCO₃). Les esters **3** ont été identifiés par analyse de leurs spectres RMN ¹H, ¹³C, SM et IR. Par exemple, 2-pipéridinobutanoate de méthyle **3aa**: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0.87 (t, *J*=7.3 Hz, 3H), 1.35–1.60 (m, 6H), 1.60–1.80 (m, 2H), 2.40–2.55 (m, 4H), 3.01 (dd, *J*=8.6, 6.2 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): 10.82 (CH₃), 22.62 (CH₂), 24.71, 26.51 (CH₂, pipéridine), 50.83 (NCH₂), 50.91 (OCH₃), 70.20 (CH), 173.04 (C=O). IR (ν , cm⁻¹): 1720; MS (*m/z*): 185 (1, M⁺), 126 (100). Anal. calc. pour C₁₀H₁₉NO₂: C 64.83, H 10.34, N 7.56. Tr: C 65.02, H 10.29, N 7.68.