

## SYNTHESE D'AMINODIACIDES

Bernard GARRIGUES

E.R.A. C.N.R.S. N° 926. Université Paul Sabatier, 118 route de Narbonne ,  
31 062 Toulouse Cédex France

(Received in France 9 November 1983)

Résumé - Nous présentons une méthode générale de synthèse de nouveaux aminodiacides (4), obtenus par hydrolyse d'aminodiester (3).

Abstract - A general method for the synthesis of a new aminodiacids (4) by aminodiester (3) hydrolysis is presented.

C'est en 1862 que Heintz <sup>1</sup> prépara le premier aminodiacide  $\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$ . Ce composé, l'acide aminodiacétique, préparé à l'état de sel de cuivre, fut obtenu, en faisant réagir l'ammoniac sur l'acide chloroacétique. L'acide aminodipropionique racémique  $\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}_2\text{H}$  a été préparé pour la première fois, par la réaction de l'aminopropionitrile en présence d'ammoniac et d'acétaldéhyde, suivie par l'hydrolyse de l'aminodipropionitrile <sup>2</sup>. Une réaction simple pour préparer des aminodiacides consiste à faire réagir une mole d' $\alpha$  aminoacide en présence d'un acide carboxylique  $\alpha$  halogéné. Les isomères de l'acide aminodipropionique furent préparés <sup>3,4</sup> par cette réaction, en faisant réagir l'alanine optiquement active (isomères R ou S) avec l'acide  $\alpha$  bromopropionique chiral (isomère R ou S). En réalité, cette réaction est lente et incomplète <sup>5</sup>, ce qui rend difficile la séparation de l'aminodiacide de l'acide amino qui n'a pas réagi. Dans la présente publication, nous proposons une méthode générale, en deux étapes, qui élimine les problèmes rencontrés précédemment. Ces aminodiacides originaux sont des ligands potentiels tridentés en chimie de coordination et pour des hétéroéléments comme le phosphore,

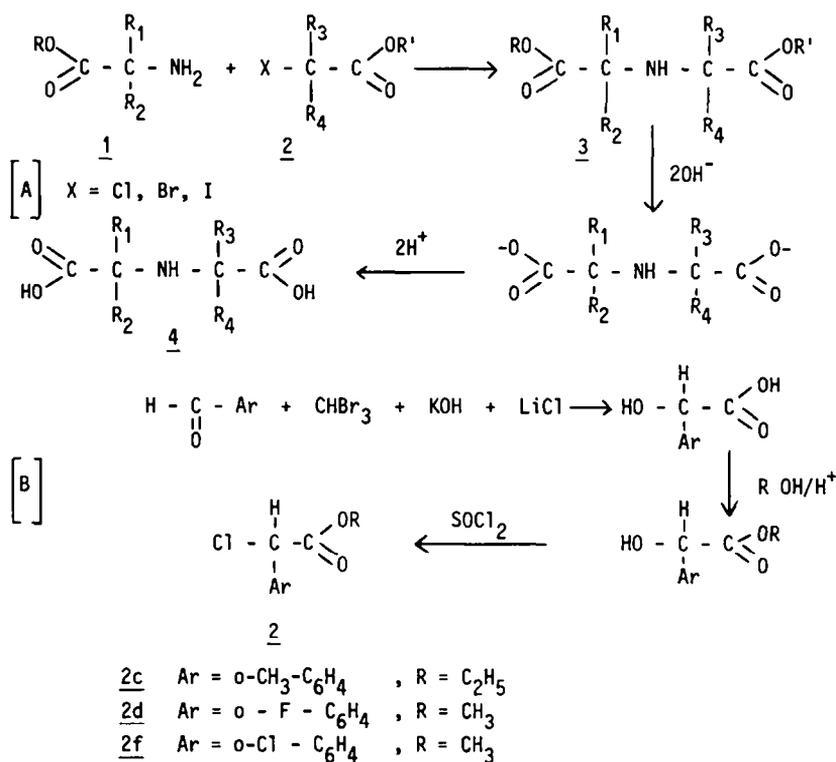
le bore, le silicium. A ce jour, seul l'acide aminodiacétique a été utilisé comme ligand dans la chimie du phosphore <sup>6</sup>.

Nous avons envisagé une synthèse d'aminodiacides (4) nouveaux qui consiste à passer par l'intermédiaire d'un aminodiester (3) qui est ensuite hydrolysé (schéma A).

Les aminodiester (3) sont obtenus en faisant réagir des esters d'acides aminés (1) préparés par la méthode de Boissonas <sup>7</sup> avec des esters d'acides carboxyliques  $\alpha$  halogénés (2), dont certains (2c, 2d, 2f) ont été préparés en trois étapes <sup>8,9</sup> suivant le schéma B.

La synthèse d'aminodiester conduit à deux diastéréoisomères pour les composés 3b, 3e 3f du tableau 1. Dans les trois cas, nous les avons isolés dans un rapport 50/50, la séparation des deux diastéréoisomères, par chromatographie sur gel de silice a pu être réalisée pour 3b (partie expérimentale).

Tous les aminodiester du tableau 1 ont été hydrolysés par deux équivalents de soude, l'aminodiacide recherché 4 (tableau 2) est alors libéré par addition de deux équivalents d'acide (schéma A). Les deux diastéréoisomères du composé 4f présent dans le rapport 50/50 ont été séparés par différence de solubilité (partie expérimentale).



R	R'	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Rdt	COMPOSE
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	72	<u>3a</u> <sup>10</sup>
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	65	<u>3b</u>
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	H	38*	<u>3c</u>
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	H	42*	<u>3d</u>
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	54	<u>3e</u>
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	47*	<u>3f</u>
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	45	<u>3g</u>
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	66	<u>3h</u>
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	62	<u>3h'</u>
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	15	<u>3i</u>

\* Ce rendement a été obtenu pour X = I ; dans le cas de X = Cl il chute à moins de 10%

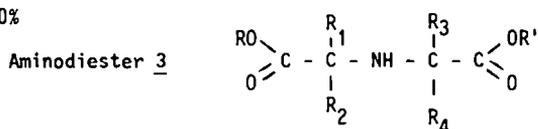


TABLEAU 1

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Rdt	COMPOSE
CH <sub>3</sub>	H	H	H	75	<u>4a</u> <sup>4</sup>
CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	89	<u>4b</u> <sup>2,3</sup>
o-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	H	64	<u>4c</u>
-o-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	H	72	<u>4d</u>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	75	<u>4e</u>
o-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	82	<u>4f</u>
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	81	<u>4g</u>
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	72	<u>4h</u>
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	61	<u>4i</u>

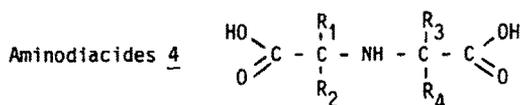


TABLEAU 2

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN <sup>1</sup>H ont été enregistrés sur un appareil Varian T60. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS pris comme référence externe.

Les spectres infrarouge ont été effectués sur un Perkin-Elmer 257.

Les mesures de R<sub>f</sub> ont été réalisées sur des plaques de silice Merck réf. 5554. Les passages sur fritté et séparation sur colonne ont été réalisés à partir de gel de silice Merck ayant pour référence respectivement 7736 et 7734.

Préparation des aminodiacydes 3 (schéma A)

1/100 de mole de chlorhydrate d'ester d'ami-noacide 1 est mélangé à 3/100 de mole de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et à 1/100 de mole d'ester α halogéné (composé 2) dans 10 cc de DMF anhydre, sous barbotage d'argon, à la température ambiante. Le mélange réactionnel est chauffé à 80 °C. L'avancement de la réaction est suivie par CCM (durée de la réaction 1 à 8h). Lorsqu'il ne reste plus de produit de départ l'insoluble est filtré, le DMF évaporé à sec. Il reste alors un liquide dont les méthodes de purification sont indiquées dans chaque cas. Le rendement est de 15 à 70% (tableau 1).

Méthyl-2 aza-3 pentanedioate-1,5 d'éthyle : 3a

Produit purifié sur une colonne de silice

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS)

4,2 (4H, q, J = 7 Hz, H<sub>2</sub>C-CH<sub>3</sub>) 3,4 (2H, s,

H<sub>2</sub>C-N) 3,4 (1H, q, J = 7 Hz, H-C) 2,2 (s, 1H, H-N) 1,33 (3H, d, J = 7 Hz, H<sub>3</sub>C-H) 1,25 (6H, t, J = 7 Hz, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>)

IR liquide ν<sub>N-H</sub> = 3350 cm<sup>-1</sup> ν<sub>C</sub> = 1740 cm<sup>-1</sup>  
R<sub>f</sub> = 0,46 (ACOEt)

Diméthyl-2,4 aza-3 pentanedioate-1,5 d'éthyle:

3b

Produit purifié sur colonne de silice

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS)

4,16 (4H, q, J = 7 Hz, H<sub>2</sub>C) 3,4 (2H, q, J=7Hz, H-C) 1,92 (1H, s, H-N) 1,33 (6H, d, J = 7 Hz, H<sub>3</sub>C-H) 1,27 (6H, t, J = 7 Hz, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>)

IR liquide ν<sub>NH</sub> = 3350 cm<sup>-1</sup> ν<sub>C</sub> = 1725 cm<sup>-1</sup>  
0

R<sub>f</sub> = 0,79 et 0,72 dans ACOEt pour chaque diastéréoisomère (pourcentage relatif 50/50)

(o-tolylo)-2 aza-3 pentanedioate-1,5 d'éthyle:

3c

Produit purifié par passage sur un fritté de silice

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS)

7,40-7,03 (m, 4H, H<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) 4,72 (1H, s, H-C) 4,15 (4H, q, J = 7 Hz, H<sub>2</sub>C-O) 3,33 (2H, s, H<sub>2</sub>C-N) 2,5 (1H, s, H-N) 2,40 (3H, s, H<sub>3</sub>C-C<sub>6</sub>) 1,23 (3H, t, J = 7 Hz, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>) 1,15 (3H, t, J=7Hz, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>)

IR liquide ν<sub>NH</sub> = 3360 cm<sup>-1</sup> ν<sub>C</sub> = 1740 cm<sup>-1</sup>  
0

R<sub>f</sub> = 0,28 (ACOEt 1, Tol 9)

(Etoxy-carbonyl)-4 o-fluorophényl-2 butanoate de méthyle : 3d

Produit purifié par passage sur une colonne de silice

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS)

7,6-6,9 (4H, m,  $\text{H}_4\text{-C}$ ) 4,83 (1H, s,  $\text{H-C-C}_6\text{H}_5$ )  
4,2 (2H, q,  $J = 7$  Hz,  $\text{H}_2\text{C-O}$ ) 3,71 (3H, s,  $\text{H}_3\text{C-O}$ )  
3,4 (2H, s,  $\text{H}_2\text{C-N}$ ) 2,6 (1H, s,  $\text{H-N}$ ) 1,23  
(3H, t,  $J = 7$  Hz,  $\text{H}_3\text{C-CH}_2$ )

IR liquide  $\nu_{\text{N-H}} = 3350 \text{ cm}^{-1}$   $\nu_{\text{C}} = 1740 \text{ cm}^{-1}$   
Rf = 0,43 (ACOEt 1, Tol 1)  $\text{O}$

(Ethoxy-carbonyl)-4 méthyl-4 phényl-2 aza-3 butanoate de méthyle : 3e

Produit purifié par lavage acido-basique et passage sur un fritté de silice

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS)

La RMN  $^1\text{H}$  à 60 MHz distingue les deux diastéréoisomères (pourcentage 50/50) sur les sites  $\text{H-C-C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{H}_2\text{C-CH}_3$  et  $\text{H-C-CH}_3$ )

7,4 (5H, m,  $\text{H}_5\text{-C}_6$ ) 4,53 et 4,5 (1H, 2s,  $\text{H-C-C}_6\text{H}_5$ ) 4,21 et 4,13 (2H, 2 q,  $J = 7$  Hz,  $\text{H}_2\text{C-CH}_3$ ) 3,7 (s,  $\text{H}_3\text{C-O}$ ) 3,40 et 3,38 (1H, 2q,  $J = 7$  Hz,  $\text{H-C-CH}_3$ ) 2,56 (1H, s,  $\text{H-N}$ ) 1,36 (3H, d,  $J = 7$  Hz,  $\text{H}_3\text{C-H}$ ) 1,3 (3H, t,  $J = 7$  Hz,  $\text{H}_3\text{C-CH}_2$ ).

IR liquide  $\nu_{\text{NH}} = 3340 \text{ cm}^{-1}$   $\nu_{\text{C}} = 1735 \text{ cm}^{-1}$   
Rf = 0,55 (ACOEt 1, Tol 1)  $\text{O}$

(Ethoxy-carbonyl)-4 (o-chlorophényl)-2 méthyl-3 aza-3 butanoate de méthyle : 3f

Le produit a été purifié par passage sur une colonne de silice. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS)

La RMN  $^1\text{H}$  à 60 MHz ne permet pas de mettre en évidence la diastéréoisométrie sur aucun des sites. Cette dernière a pu cependant être mise en évidence pour le composé après hydrolyse (composé 4f).

7,66-7,1 (4H, m,  $\text{H}_4\text{-C}$ ) 5,0 (1H, s,  $\text{H-C-C}_6\text{H}_4$ )  
4,06 (q, 2H,  $J = 7$  Hz,  $\text{H}_2\text{C}$ ) 3,66 (3H, s,  $\text{H}_3\text{C-O}$ )  
3,4 (1H, q,  $J = 7$  Hz,  $\text{H-C-CH}_3$ ) 2,73 (1H, s,  $\text{H-N}$ ) 1,33 (3H, d,  $J = 7$  Hz,  $\text{H}_3\text{C-C-H}$ ) 1,2 (3H, t,  $J = 7$  Hz,  $\text{H}_3\text{C-CH}_2$ )

IR liquide  $\nu_{\text{NH}} = 3345 \text{ cm}^{-1}$   $\nu_{\text{C}} = 1735 \text{ cm}^{-1}$   
Rf = 0,63 (ACOEt)  $\text{O}$

(Ethoxy-carbonyl)-4 diméthyl-2,2 aza-3 butanoate de méthyle : 3g

Produit purifié par passage sur un fritté de silice

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS)

4,23 (2H, q,  $J = 7$  Hz,  $\text{H}_2\text{C-CH}_3$ ) 3,75 (3H, s,  $\text{H}_3\text{C-O}$ ) 3,4 (2H, s,  $\text{H}_2\text{C-N}$ ) 2,56 (1H, s,  $\text{H-N}$ )  
1,40 (6H, s,  $\text{H}_3\text{C-C}$ ) 1,33 (3H, t,  $J = 7$  Hz,  $\text{H}_3\text{C-CH}_2$ )

IR liquide  $\nu_{\text{NH}} = 3340 \text{ cm}^{-1}$   $\nu_{\text{C}} = 1735 \text{ cm}^{-1}$   
Rf = 0,54 (ACOEt)  $\text{O}$

(Ethoxy-carbonyl)-4 triméthyl-2,2,4 aza-3 butanoate de méthyle : 3h

Produit purifié par passage sur une colonne de silice

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS)

4,13 (2H, q,  $J = 7$  Hz,  $\text{H}_2\text{C-CH}_3$ ) 3,66 (3H, s,  $\text{H}_3\text{C-O}$ ) 3,5 (1H, q,  $J = 7$  Hz,  $\text{H-C-CH}_3$ ) 1,36 - 1,13 (12H, m,  $\text{H}_3\text{-C}$ )

IR liquide  $\nu_{\text{N-H}} = 3340 \text{ cm}^{-1}$   $\nu_{\text{C}} = 1740 \text{ cm}^{-1}$   
Rf : 0,70 (ACOEt)  $\text{O}$

Triméthyl-2,2,4 aza-3 pentanedioate-1,5 d'éthyle : 3h'

Produit purifié par passage sur une colonne de silice

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS)

4,16 (2H, q,  $J = 7$  Hz,  $\text{H}_2\text{C}$ ) 4,13 (2H, q,  $J = 7$  Hz,  $\text{H}_2\text{C}$ ) 3,35 (1H, q,  $J = 7$  Hz,  $\text{H-C}$ ) 2,3 (1H, s,  $\text{H-N}$ ) 1,36-1,13 (15H, m,  $\text{H}_3\text{C}$ )

IR liquide  $\nu_{\text{NH}} = 3340 \text{ cm}^{-1}$   $\nu_{\text{C}} = 1735 \text{ cm}^{-1}$   
Rf : 0,38 (Tol 1, ACOEt 1)  $\text{O}$

(Ethoxy-carbonyl)-4 tétraméthyl-2,2,4,4 aza-3 butanoate de méthyle : 3i

Produit purifié par passage sur une colonne de silice

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS)

4,16, (2H, q,  $J = 7$  Hz,  $\text{H}_2\text{C}$ ) 3,70 (3H, s,  $\text{H}_3\text{C-O}$ ) 2,1 (1H, s,  $\text{H-N}$ ) 1,27 (3H, t,  $J = 7$  Hz,  $\text{H}_3\text{C-CH}_2$ ) 1,26 (12H, s,  $\text{H}_3\text{C-C}$ ).

IR liquide  $\nu_{\text{NH}} = 3350 \text{ cm}^{-1}$   $\nu_{\text{C}} = 1730 \text{ cm}^{-1}$   
Rf = 0,5 (ACOEt 1, Tol 1)  $\text{O}$

Préparation des aminodiacydes 4 (réaction A)

0,01 M d'aminodiacydes (tableau 1) est dissous dans 10ml de méthanol à la température ambiante. On ajoute à cette solution 20 ml de soude 1N. La solution est laissée sous agitation 1 heure puis on ajoute 20 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  1N, la réaction est instantanée. L'évaporation à sec du solvant laisse cristalliser une poudre.  $\text{NaSO}_4$  est éliminé par dissolution du résidu dans le

minimum d'eau et addition de 10cc de méthanol. Un précipité blanc de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  se dépose, il est éliminé par filtration, le filtrat évaporé à sec donne un précipité blanc qui correspond à l'aminodiacide recherché brut qui est purifié comme indiqué ci-après. Rendement de 60 à 90% (tableau 2).

Acide méthyl-2 aza-3 pentanedioïque-1,5 : 4a

Recristallisé dans un mélange, DMF méthanol  
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , TMS).

3,95 (1H, q, J = 7 Hz,  $\underline{\text{H}}\text{-C}$ ) 3,85 (2H, s,  $\underline{\text{H}}_2\text{-C}$ )  
1,56 (3H, d, J = 7 Hz  $\underline{\text{H}}_3\text{C}$ )

IR (nujol)  $\nu_{\text{C}} = 1740$  et  $1630 \text{ cm}^{-1}$



Acide diméthyl-2,4 aza-3 pentanedioïque-1,5:4b

Recristallisé dans un mélange éthanol, DMF.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , TMS)

On observe un dédoublement du signal  $\underline{\text{H}}\text{-C}$  dû à l'existence de deux diastéréoisomères dans un

rapport 50/50

4,00 (1H, q, J = 7 Hz,  $\underline{\text{H}}\text{-C}$ ) 3,8 (1H, q, J = 7Hz  
 $\underline{\text{H}}\text{-C}$ ) 1,55 (6H, d, J = 7 Hz  $\underline{\text{H}}_3\text{C}$ )

IR (nujol)  $\nu_{\text{C}} = 1725$  et  $1610 \text{ cm}^{-1}$



Acide (o-tosyle)-2 aza-3 pentanedioïque-1,5:4c

Recristallisé dans un mélange méthanol, DMF

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , TMS)

7,29 (4H, s,  $\underline{\text{H}}_4\text{C}$ ) 5,09 (1H, s,  $\underline{\text{H}}\text{-C}$ ) 3,59 (2H, s,  
 $\underline{\text{H}}_2\text{C}$ ) 2,38 (3H, s,  $\underline{\text{H}}_3\text{C}$ )

IR (nujol)  $\nu_{\text{C}} = 1725$  et  $1630 \text{ cm}^{-1}$



Acide (o-Fluorophényl)-2 aza-3

pentanedioïque-1,5 : 4d

Recristallisé dans l'éthanol

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , TMS)

7,66-7,13 (4H, m,  $\underline{\text{H}}_4\text{-C}$ ) 5,15 (1H, s,  $\underline{\text{H}}\text{-C-C}_6\text{H}_5$ )  
3,6 (2H, s,  $\underline{\text{H}}_2\text{C}$ )

IR (nujol)  $\nu_{\text{C}} = 1710$  et  $1640 \text{ cm}^{-1}$



Acide méthyl-2 phényl-4 aza-3 pentanedioïque-1,5 : 4e

Purifié par un lavage à chaud dans le DMF

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , TMS)

On observe un dédoublement des signaux  $\underline{\text{H}}\text{-C-C}_6\text{H}_5$  (l'autre branche étant masquée par le signal de  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\underline{\text{H}}\text{-C-CH}_3$  et  $\underline{\text{H}}_3\text{C}$ . Le pourcentage des deux diastéréoisomères est de 50/50

7,42 (5H, s,  $\underline{\text{H}}_5\text{-C}$ ) 4,86 (0,5 H, s,  $\underline{\text{H}}\text{-C-C}_6\text{H}_5$ )  
3,75 et 3,54 (1H, 2s,  $\underline{\text{H}}\text{-C-CH}_3$ ) 1,53 et 1,44  
(3H, 2d, J = 7Hz,  $\underline{\text{H}}_3\text{C}$ )

IR (nujol)  $\nu_{\text{C}} = 1720$  et  $1620 \text{ cm}^{-1}$



Acide (o-chlorophényl)-2 méthyl-4 aza-3

pentanedioïque-1,5 : 4f

Produit purifié par lavage à chaud dans le DMF  
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , TMS)

La synthèse conduit à un mélange de diastéréoisomères dans un rapport 50/50. Les deux diastéréoisomères ont pu être séparés par différence de solubilité dans le méthanol. Diastéréoisomère soluble dans le méthanol à température ordinaire

7,55 (4H, m,  $\underline{\text{H}}_4\text{-C}_6$ ) 5,35 (1H, s,  $\underline{\text{H}}\text{-C-C}_6\text{H}_5$ )  
3,91 (1H, q, J = 7 Hz,  $\underline{\text{H}}\text{-C-CH}_3$ ) 1,66 (3H, d,  
J = 7 Hz,  $\underline{\text{H}}_3\text{-C}$ )

Diastéréoisomère insoluble dans le méthanol à température ordinaire

7,40 (4H, m,  $\underline{\text{H}}_4\text{-C}_6$ ) 5,22 (1H, s,  $\underline{\text{H}}\text{-C}_6\text{H}_5$ ) 3,72  
(1H, q, J = 7 Hz,  $\underline{\text{H}}\text{-C-CH}_3$ ) 1,44 (3H, d,  
J = 7 Hz,  $\underline{\text{H}}_3\text{C}$ )

IR (nujol)  $\nu_{\text{C}} = 1740$  et  $1635 \text{ cm}^{-1}$



Acide diméthyl-2,2 aza-3 pentanedioïque-1,5:4g

Purifié par un lavage à chaud dans le DMF

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , TMS)

3,8 (2H, s,  $\underline{\text{H}}_2\text{C}$ ) 1,56 (6H, s,  $\underline{\text{H}}_3\text{C}$ )

IR (nujol)  $\nu_{\text{C}} = 1710$  et  $1600 \text{ cm}^{-1}$



Acide (o-chlorophényl)-2 méthyl-2 aza-3

pentanedioïque-1,5 : 4h

Recristallisé à chaud dans le DMF

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , TMS)

3,90 (1H, d, J = 7 Hz,  $\underline{\text{H}}\text{-C}$ ) 1,56 (6H, s,  $\underline{\text{H}}_3\text{C}$ )  
1,54 (3H, d, J = 7 Hz,  $\underline{\text{H}}_3\text{C-C-H}$ )

IR (nujol)  $\nu_{\text{C}} = 1720$  et  $1620 \text{ cm}^{-1}$



Acide tétraméthyl-2,2,4,4 aza-3 pentanedioïque-1,5 : 4i

Recristallisé à chaud dans le DMF

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , TMS)

1,55 (12H, s,  $\underline{\text{H}}_3\text{C}$ )

IR (nujol)  $\nu_{\text{C}} = 1720$  et  $1610 \text{ cm}^{-1}$



#### BIBLIOGRAPHIE

- 1 W. Heintz, Ann., 122, 257 (1862).
- 2 G. Stadnikoff, Ber., 40, 1014, 4350 (1907).
- 3 P. Karrer et R. Appenzeller, Helv. Chim. Acta, 25, 595 (1942).
- 4 A. Sangster, S. Thomas et N. Tingling, Tetrahedron, 31, 1135 (1975).
- 5 E. Abderhalden et E. Haase, Physiol. Chem. 202, 49 (1931).

- 6 D. Boyer, L. Lamande, B. Garrigues et A. Munoz  
Phosphorus and Sulfur, 14, 335 (1983).
- 7 R.A. Boissonas, S. Gutmann, P.Á. Jacquemound  
et J.P. Waller, Helv. Chim. Acta, 39, 1421  
(1956).
- 8 E. Compere, J. Org. Chem., 33, 2565 (1968).
- 9 E.L. Eliel, M.T. Fisk et T. Prosser, Organic  
Syntheses Coll. Vol. IV, J. Wiley et Sons  
Inc. New York (1963) p. 169.
- 10 E. Abderhalden et E. Haase  
Z. Physiol Chem., 202, 49 (1931).