

Synthèse de N-(2-Hydroxyéthyl)iminoglutarimides à partir de N-(2-Bromoéthyl)glutarimides

Tchao Podona, Said Lazar, Gérard Coudert et Gérald Guillaumet

Laboratoire de Chimie Bioorganique et Analytique, URA CNRS n°499,
Université d'Orléans, BP. 6759, 45067 Orléans Cedex 2, France.

(Received in Belgium 23 February 1993)

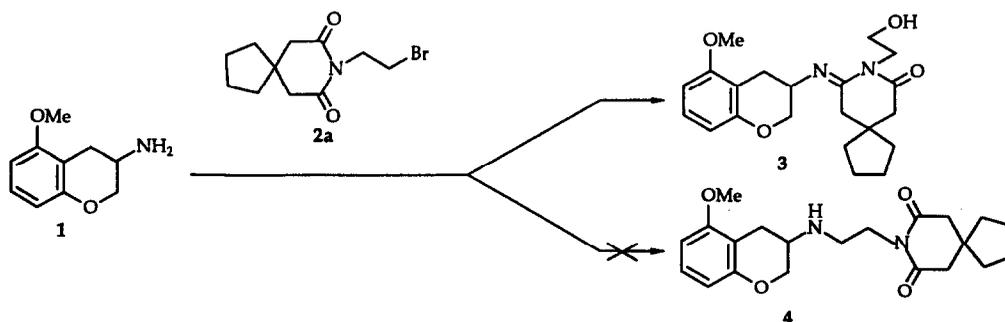
Abstract: The reaction of primary amines with N-(2-bromoethyl)glutarimide derivatives leads to N-(2-hydroxyethyl)iminoglutarimides in good yields. The possible mechanism is proposed.

Résumé : La réaction d'amines primaires et de N-(2-bromoéthyl)glutarimides permet d'obtenir N-(2-hydroxyéthyl)iminoglutarimides correspondants avec de bons rendements. Un mécanisme réactionnel est proposé.

INTRODUCTION

En général, la substitution nucléophile d'un dérivé halogéné par une amine primaire, très souvent effectuée en présence de base, conduit aisément aux produit N-alkylés attendus.¹ Cependant, dans le cadre de nos travaux concernant la synthèse de molécules susceptibles de présenter une activité pharmacologique au niveau du système nerveux central^{2, 3}, l'utilisation de la méthode d'alkylation directe ne nous a pas toujours permis d'aboutir au produit N-alkylé recherché. Ainsi, le traitement du 5-méthoxy-3-amino-2,3-dihydro-2H-1-benzopyrane **1** par le dérivé bromé **2a**, en présence de triéthylamine ou de carbonate de potassium au sein du DMF, engendre avec de bons rendements (68-74%) un composé de structure inattendue, l'iminolactame **3**.³

Schéma 1



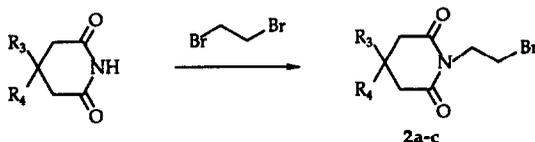
Conditions : Et₃N ou K₂CO₃, DMF, 60°C (68-74%)

Les données de la littérature concernant cette famille d'hétérocycles sont quasiment inexistantes, seuls les articles de Mazurkiewicz⁴ et de Stevens *et al.*⁵ faisant état de l'existence de ces iminolactames.

RESULTATS

Dans le but d'élucider le mécanisme de formation de ces dérivés, plusieurs composés présentant une telle structure ont été préparés à partir de N-bromoalkylglutarimides et d'amines primaires (benzylamine, α -méthylbenzylamine et *n*-hexylamine). Parmi les substrats bromés utilisés, au nombre de trois : 8-(2-bromoéthyl)-8-azaspiro[4,5]décane-7,9-dione **2a**, 1-(2-bromoéthyl)-4,4-diméthyl-pipéridinyl-2,6-dione **2b** et 1-(2-bromoéthyl)-pipéridinyl-2,6-dione **2c**, seul **2b**, engendré par réaction radicalaire, a fait l'objet d'une description dans la littérature.⁶ Pour notre part, les produits **2a-c** ont été obtenus par condensation de l'anion du glutarimide approprié sur le 1,2-dibromoéthane au sein du DMF à 60°C (schéma 2, tableau I).⁷ A noter qu'une récente méthode décrite par Jacquesy *et al.*⁸ permet également d'accéder aux N-alkylimides par N-alkylation du glutarimide ou du succinimide au moyen de dérivés halogénés et tosylés à l'aide d'une catalyse par transfert de phase (K_2CO_3 , benzène ou toluène à reflux, 1% de 18-couronne-6).

Schéma 2



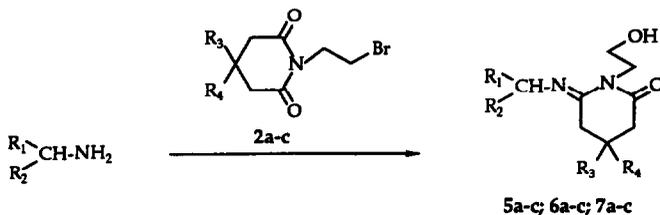
Conditions : NaH, DMF, 60°C, 2 hr (50-63%)

Tableau I : Préparation des dérivés halogénés **2a-c**.

| dérivé halogéné | R ₃ | R ₄ | Rdt% |
|-----------------|-----------------|------------------------------------|------|
| 2a | | -(CH ₂) ₄ - | 63 |
| 2b | CH ₃ | CH ₃ | 56 |
| 2c | H | H | 50 |

En ce qui concerne la formation des iminolactames **5**, **6** et **7**, diverses conditions opératoires sont potentiellement envisageables. En vue d'optimiser les rendements, nous avons choisi celle faisant appel au DMF comme solvant et au carbonate de potassium comme base (schéma 3).⁹ De surcroît, il est intéressant de souligner que l'utilisation de l'acétonitrile en lieu et place du DMF conduit à des rendements sensiblement identiques et ne présente donc pas d'avantages déterminants. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau II.

Schéma 3



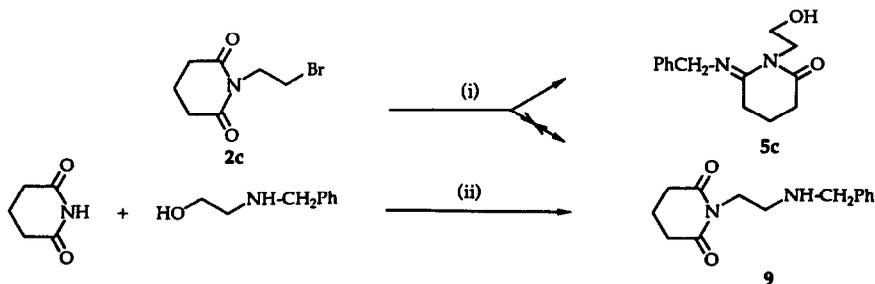
Conditions : K_2CO_3 , DMF, 60°C (68-82%)

Tableau II : Préparation des iminolactames 5a-c, 6a-c et 7a-c.

| iminolactame | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | temps (h) | Rdt (%) |
|--------------|-----------------|--|------------------------------------|-----------------|-----------|---------|
| 5a | H | Ph | -(CH ₂) ₄ - | | 6 | 68 |
| 5b | H | Ph | CH ₃ | CH ₃ | 6 | 74 |
| 5c | H | Ph | H | H | 4 | 74 |
| 6a | CH ₃ | Ph | -(CH ₂) ₄ - | | 6 | 70 |
| 6b | CH ₃ | Ph | CH ₃ | CH ₃ | 6 | 80 |
| 6c | CH ₃ | Ph | H | H | 4 | 82 |
| 7a | H | CH ₃ -(CH ₂) ₄ - | -(CH ₂) ₄ - | | 6 | 80 |
| 7b | H | CH ₃ -(CH ₂) ₄ - | CH ₃ | CH ₃ | 6 | 76 |
| 7c | H | CH ₃ -(CH ₂) ₄ - | H | H | 4 | 80 |

En fait, le dérivé N-alkylé 9 ne peut être isolé qu'en faisant appel à une séquence différente s'articulant sur une réaction de type Mitsunobu¹⁰ et ce, afin de contourner la difficulté née de l'impossibilité d'utiliser l'alkylation directe (schéma 4).

Schéma 4



Conditions : (i) PhCH_2NH_2 , K_2CO_3 , DMF, 60°C , 4 h (74%); (ii) Ph_3P , DIAD, THF, 1 h (62%)

Etude structurale

La structure de ces iminolactames a été déterminée par des études approfondies en résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton et du ^{13}C , en spectrophotométrie infra-rouge (IR) à transformée de Fourier et en spectrométrie de masse.

En ^1H -RMN, dans le cas de l'imide **2a**, les groupements méthylènes en α des carbonyles sont observés sous forme d'un singulet (4H) à 2,62 ppm tandis que, dans le cas du composé **5a**, ces deux groupements se trouvent sous forme de deux singulets distincts à 2,55 ppm (2H) et 2,60 ppm (2H). Le même phénomène est observé avec les deux autres séries étudiées.

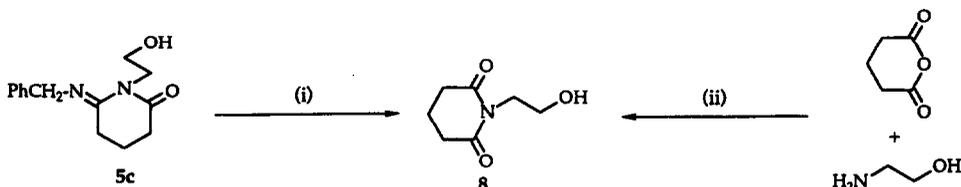
L'analyse en ^{13}C -RMN confirme bien ces données puisque les carbones des deux groupements méthylènes résonnent différemment à 27,4 ppm ($\text{CH}_2\text{-C=N}$) et à 44,1 ppm ($\text{CH}_2\text{-C=O}$). De plus, le carbone du groupement carbonyle (C=O) est observé à 171,07 ppm tandis que celui engagé dans la liaison imine (C=N) est localisé à 154,7 ppm. Par ailleurs, en accord avec les données de la littérature¹¹, le signal correspondant au carbone du motif $\text{-CH}_2\text{OH}$ apparaît à 62,88 ppm.

En IR, dans le cas de l'iminolactame **5a**, une bande d'absorption entre 3600 et 3200 cm^{-1} (OH) a pu être identifiée. Deux autres bandes d'absorption caractéristiques sont présentes à 1665 cm^{-1} (C=O) et 1620 cm^{-1} (C=N) alors que les bandes caractéristiques de l'imide **2a** sont situées à 1715 et 1660 cm^{-1} .

Réactivité de la fonction imine

Pour mettre en évidence l'existence de la fonction imine, le dérivé **5c** est traité par l'acide chlorhydrique au sein d'un mélange dioxane-eau. Cette séquence permet d'accéder à l'imide **8** avec un rendement de 85%. Afin de confirmer la structure de ce dernier, une synthèse univoque de **8** a été réalisée suivant une méthode classique mettant en oeuvre la condensation du 2-aminoéthanol sur l'anhydride glutarique dans la pyridine¹² (schéma 5)

Schéma 5

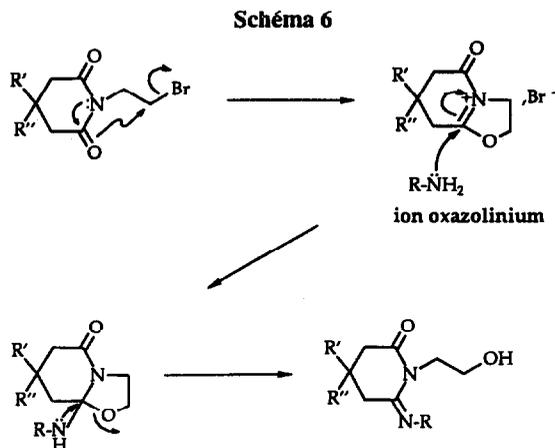


Conditions : (i) dioxane- H_2O , HCl (85%); (ii) pyridine, reflux (30%)

Mécanisme réactionnel

L'examen du schéma 4 montre que le composé **9** est stable au sein du milieu réactionnel, permettant ainsi de supposer, pour expliquer la formation de l'iminolactame, qu'une réaction intramoléculaire a lieu préalablement à la condensation entre l'amine primaire et le dérivé bromé à deux chaînons carbonés.

L'obtention de ce dérivé passe vraisemblablement par la formation d'un intermédiaire cyclique à cinq centres qui résulte d'un basculement du doublet libre de l'azote suivi d'un départ de l'atome de brome. Cet ion oxazolinium doit réagir par la suite avec l'amine primaire pour donner l'iminolactame correspondant selon le mécanisme décrit dans le schéma 6.



Des essais préliminaires destinés à mettre en évidence cet intermédiaire par piégeage au moyen de différents nucléophiles n'ont pas donné pour l'instant les informations escomptées permettant de confirmer le mécanisme proposé. Toutefois, une réaction intramoléculaire mettant en jeu une espèce relativement semblable a déjà été décrite par Janssen *et al.*¹³ Par ailleurs dans un cas similaire, la formation d'un ion, N-acétyliminium, résultant d'une N-acétylation d'imine, a été mentionnée par Speckamp *et al.* et utilisée pour la préparation d'énamides et de β -lactames.¹⁴

Il faut noter que la formation des iminolactames dépend de la longueur de la chaîne latérale porteuse de l'atome de brome. En effet, dans le cas des analogues halogénés à quatre et à cinq chaînons carbonés, cette séquence particulière n'est pas mise en évidence et seuls les produits N-alkylés attendus sont obtenus. Par contre, un produit de réarrangement est isolé en faible proportion avec le dérivé halogéné à trois chaînons carbonés (4%), le produit majoritaire restant le produit N-alkylé (56%).³ Ce résultat semble en accord avec le mécanisme proposé faisant appel à la formation d'un intermédiaire ionique cyclique.

En conclusion ces données encourageantes ouvrent de nouvelles perspectives dans la chimie des iminolactames presque inexistante à ce jour dans la littérature.

PARTIE EXPERIMENTALE

Toutes les réactions d'alkylation nécessitant des conditions rigoureusement anhydres ont été réalisées sous atmosphère inerte (argon). Le diméthylformamide a été distillé sur P_2O_5 . Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil PERKIN-ELMER 1700 à transformée de Fourier. Les spectres RMN du 1H et du ^{13}C ont été mesurés respectivement sur des appareils BRUKER AM-300 et BRUKER WSP-200. Les déplacements chimiques ont été exprimés en ppm par rapport au TMS pris comme référence interne. Les lettres s, d, t, q et m utilisées pour préciser la multiplicité des signaux désignent respectivement un singulet, un doublet, un triplet, un quartet et un multiplet. Les spectres de masse ont été effectués sur un appareil NERMAG R 10-10 C. Les microanalyses des composés élaborés ont été réalisées avec une précision de $\pm 0,3\%$. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur gel de silice 60 F₂₅₄ (RIEDEL-DE-HAEN 37333). Le gel de silice utilisé pour la chromatographie sur colonne est le KIESEGEL (70-230 et 230-400 mesh pour la flash chromatographie). Les points de fusion sont pris à l'aide d'un banc de Kofler.

Méthode générale de préparation des dérivés halogénés (2a-c) :

A une solution de glutarimide (1 mmol) dans 3 ml de la DMF, 1,5 mmol (45 mg) de NaH à 80% est ajouté en une seule portion sous atmosphère inerte. Après 15 min, une solution de 1,2-dibromoéthane (5 mmol, 939 mg) dans 1 ml du DMF est additionnée goutte à goutte et le mélange réactionnel est porté à 60°C. L'avancement de la réaction est suivi en CCM (2 h). Le solvant est évaporé sous pression réduite. Après hydrolyse et extraction au CH₂Cl₂, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂).

8-(2-bromoéthyl)-8-azaspiro[4,5]décane-7,9-dione 2a :

IR (film) ν (cm⁻¹) : 1715 et 1660 (C=O). ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 1,46-1,54 (m, 4H, CH₂); 1,67-1,76 (m, 4H, CH₂); 2,62 (s, 4H, CH₂-CO); 3,48 (t, 2H, J = 6,9 Hz, CH₂-Br); 4,20 (t, 2H, J = 6,9 Hz, CH₂-N). Anal. C₁₁H₁₆BrNO₂ (274,2) Calc.% : C 48,19; H 5,88; Br 29,15; N 5,11. Tr.% : C 48,08; H 5,74; Br 29,16; N 5,34.

1-(2-bromoéthyl)-4,4-diméthyl-pipéridinyl-2,6-dione 2b :

IR (KBr) ν (cm⁻¹) : 1720 et 1660 (C=O). ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 1,12 (s, 6H, CH₃); 2,54 (s, 4H, CH₂-CO); 3,50 (t, 2H, J = 6,9 Hz, CH₂-Br); 4,21 (t, 2H, J = 6,9 Hz, CH₂-N). Anal. C₉H₁₄BrNO₂ (248,1) Calc.% : C 43,57; H 5,69; Br 32,20; N 5,64. Tr.% : C 43,79; H 5,68; Br 32,22; N 5,72.

1-(2-bromoéthyl)-pipéridinyl-2,6-dione 2c :

IR (film) ν (cm⁻¹) : 1720 et 1670 (C=O). ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 1,89-2,00 (m, 2H, C-CH₂-C); 2,65 (t, 4H, J = 6,8 Hz, CH₂-CO); 3,44 (t, 2H, J = 7 Hz, CH₂-Br); 4,16 (t, 2H, J = 7 Hz, CH₂-N). Anal. C₇H₁₀BrNO₂ (220,1) Calc.% : C 38,20; H 4,58; Br 36,31; N 6,36. Tr.% : C 38,38; H 4,54; Br 36,37; N 6,53.

Méthode générale de synthèse des iminolactames (5a-c, 6a-c, 7a-c) :

A un mélange d'amine (1 mmol) et de N-(2-bromoéthyl) glutarimide (1 mmol) dans 3 ml de DMF sont ajoutés 3 mmol (414 mg) de K₂CO₃. Le mélange réactionnel est chauffé à 60°C. L'avancement de la réaction est suivi en CCM (4-18 h). Après hydrolyse et extraction au CH₂Cl₂, le produit brut est purifié par flash chromatographie sur gel de silice neutralisé au moyen de triéthylamine (éluant : CH₂Cl₂/MeOH).

9-benzylimino-8-(2-hydroxyéthyl)-8-azaspiro[4,5]décane-7-one 5a :

IR (film) ν (cm⁻¹) : 3600-3200 (OH); 1665 (C=O); 1620 (C=N). ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 1,39-1,74 (m, 8H, CH₂); 2,55 et 2,60 (2s, 4H, CH₂-CN, CH₂-CO); 3,78 (t, 2H, J = 5,5 Hz, CH₂-OH); 4,22 (t, 2H, J = 5,5 Hz, CH₂-N); 4,53 (s, 2H, CH₂-Ar); 4,65 (massif, 1H, OH); 7,22-7,38 (m, 5H, Harom). SM (m/e) : 301 (M+1); 194. Anal. C₁₈H₂₄N₂O₂ (300,4) Calc.% : C 71,97; H 8,05; N 9,33. Tr.% : C 72,03; H 7,99; N 9,35.

6-benzylimino-4,4-diméthyl-1-(2-hydroxyéthyl)-pipéridinyl-2-one 5b :

IR (film) ν (cm⁻¹) : 3580-3200 (OH); 1660 (C=O); 1615 (C=N). ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 1,08 (s, 6H, CH₃); 2,48 et 2,52 (2s, 4H, CH₂-CN, CH₂-CO); 3,80 (t, 2H, J = 5,3 Hz, CH₂-OH); 4,25 (t, 2H, J = 5,3 Hz, CH₂-N); 4,55 (s, 2H, CH₂-Ar); 4,57 (massif, 1H, OH); 7,21-7,39 (m, 5H, Harom). SM (m/e) : 275 (M+1); 168. Anal. C₁₆H₂₂N₂O₂ (274,4) Calc.% : C 70,04; H 8,08; N 10,21. Tr.% : C 69,99; H 7,92; N 10,30.

6-benzylimino-1-(2-hydroxyéthyl)-pipéridinyl-2-one 5c :

IR (film) ν (cm⁻¹) : 3600-3200 (OH); 1660 (C=O); 1630 (C=N). ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 1,86-1,98 (m, 2H, C-CH₂-C); 2,60 et 2,71 (2t, 4H, J = 6,7 Hz, CH₂-CN, CH₂-CO); 3,79 (t, 2H, J = 4,7 Hz, CH₂-OH); 4,20 (t, 2H, J = 4,7 Hz, CH₂-N); 4,21 (massif, 1H, OH); 4,52 (s, 2H, CH₂-Ar); 7,22-7,41 (m, 5H, Harom). SM (m/e) : 247 (M+1); 140. Anal. C₁₄H₁₈N₂O₂ (246,3) Calc.% : C 68,27; H 7,37; N 11,37. Tr.% : C 68,05; H 7,54; N 11,52.

8-(2-hydroxyéthyl)-9- α -méthylbenzylimino-8-azaspiro[4,5]décane-7-one 6a :

IR (film) ν (cm⁻¹) : 3550-3200 (OH); 1670 (C=O); 1620 (C=N). ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 1,18-1,72 (m, 11H, CH₂, CH₃); 2,45-2,63 (m, 4H, CH₂-CN, CH₂-CO); 3,74-3,87 (m, 2H, CH₂-OH); 4,15-4,32

(m, 2H, CH₂-N); 4,61 (q, 2H, J = 6,5 Hz, CH-CH₃); 5,05 (massif, 1H, OH); 7,19-7,37 (m, 5H, Harom). SM (m/e) : 315 (M+1); 194. Anal. C₁₉H₂₆N₂O₂ (314,4) Calc.% : C 72,58; H 8,33; N 8,91. Tr.% : C 72,53; H 8,32; N 8,94.

4,4-diméthyl-1-(2-hydroxyéthyl)-6- α -méthylbenzylimino-pipéridinyl-2-one 6b :

IR (film) ν (cm⁻¹) : 3550-3180 (OH); 1670 (C=O), 1615 (C=N). ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 0,91 et 1,05 (2s, 6H, CH₃); 1,50 (d, 3H, J = 7,2 Hz, CH₃-CH); 2,30-2,56 (m, 4H, CH₂-CN, CH₂-CO); 3,80-3,83 (m, 3H, CH₂-OH); 4,23-4,27 (m, 2H, CH₂-N); 4,61 (q, 1H, J = 7,2 Hz, CH-CH₃); 7,20-7,38 (m, 5H, Harom). SM (m/e) : 289 (M+1); 168. Anal. C₁₇H₂₄N₂O₂ (288,4) Calc.% : C 70,80; H 8,39; N 9,71. Tr.% : C 70,76; H 8,64; N 9,81.

1-(2-hydroxyéthyl)-6- α -méthylbenzylimino-pipéridinyl-2-one 6c :

IR (film) ν (cm⁻¹) : 3600-3200 (OH); 1660 (C=O), 1615 (C=N). ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 1,50 (d, 3H, J = 7,2 Hz, CH₃-CH); 1,69-1,92 (m, 2H, C-CH₂-C); 2,42-2,79 (m, 4H, CH₂-CN, CH₂-CO); 3,74-3,91 (m, 2H, CH₂-OH); 4,05 (massif, 1H, OH); 4,10-4,32 (m, 2H, CH₂-N); 4,60 (q, 1H, J = 7,2 Hz, CH-CH₃); 7,21-7,39 (m, 5H, Harom). SM (m/e) : 261 (M+1); 140. Anal. C₁₅H₂₀N₂O₂ (260,3) Calc.% : C 69,20; H 7,74; N 10,76. Tr.% : C 69,31; H 7,82; N 10,70.

9-n-hexylimino-8-(2-hydroxyéthyl)-8-azaspiro[4,5]décane-7-one 7a :

IR (film) ν (cm⁻¹) : 3540-3200 (OH); 1670 (C=O); 1625 (C=N). ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 0,88 (t, 3H, J = 7,2 Hz, CH₃-CH₂); 1,28-1,74 (m, 16H, CH₂); 2,50 et 2,51 (2s, 4H, CH₂-CN, CH₂-CO); 3,24 (t, 2H, J = 7,2 Hz, CH₂-N=C); 3,50 (massif, 1H, OH); 3,75 (t, 2H, J = 5,5 Hz, CH₂-OH); 4,14 (t, 2H, J = 5,5 Hz, CH₂-N). SM (m/e) : 295 (M+1); 194. Anal. C₁₇H₃₀N₂O₂ (294,4) Calc.% : C 69,35; H 10,27; N 9,51. Tr.% : C 69,49; H 10,31; N 9,46.

4,4-diméthyl-6-n-hexylimino-1-(2-hydroxyéthyl)-pipéridinyl-2-one 7b :

IR (film) ν (cm⁻¹) : 3550-3100 (OH); 1660 (C=O); 1620 (C=N). ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 0,91 (t, 3H, J = 7,1 Hz, CH₃-CH₂); 1,01 (s, 6H, CH₃); 1,26-1,68 (m, 8H, CH₂); 2,41 et 2,44 (2s, 4H, CH₂-CN, CH₂-CO); 3,24 (t, 2H, J = 7,1 Hz, CH₂-N=C); 3,76 (t, 2H, J = 5,2 Hz, CH₂-OH); 4,16 (t, 2H, J = 5,2 Hz, CH₂-N); 5,45 (massif, 1H, OH). SM (m/e) : 269 (M+1); 168. Anal. C₁₅H₂₈N₂O₂ (268,4) Calc.% : C 67,13; H 10,52; N 10,44. Tr.% : C 67,28; H 10,42; N 10,46.

6-n-hexylimino-1-(2-hydroxyéthyl)-pipéridinyl-2-one 7c :

IR (film) ν (cm⁻¹) : 3600-3200 (OH); 1670 (C=O); 1620 (C=N). ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 0,83 (t, 3H, J = 7,1 Hz, CH₃-CH₂); 1,18-1,95 (m, 10H, CH₂); 2,50 et 2,55 (2t, 4H, J = 7,4 Hz, CH₂-CN, CH₂-CO); 3,18 (t, 2H, J = 7,1 Hz, CH₂-N=C); 3,68 (t, 2H, J = 5,05 Hz, CH₂-OH); 4,06 (t, 2H, J = 5,05 Hz, CH₂-N); 5,40 (massif, 1H, OH). SM (m/e) : 241 (M+1); 140. Anal. C₁₃H₂₄N₂O₂ (240,4) Calc.% : C 64,97; H 10,07; N 11,66. Tr.% : C 65,04; H 10,04; N 10,52.

1-(2-hydroxyéthyl)-pipéridinyl-2,6-dione 8 :

Deux méthodes ont été mises en oeuvre :

a) Une solution du composé 5c (200 mg; 0,8 mmol) dans un mélange de dioxane (1 ml) et d'eau (0,5 ml) en présence d'HCl 2N (0,5 ml) est placée sous agitation à température ambiante pendant une nuit. Après évaporation sous pression réduite, le produit 8 est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : CH₂Cl₂/MeOH : 95/5) et isolé sous forme d'huile avec un rendement de 85%.

b) Un mélange d'anhydride glutarique (500 mg; 4,38 mmol) et de 2-aminoéthanol (535 mg; 8,77 mmol) dans la pyridine (10 ml) est porté à reflux pendant 3 h. Après évaporation, hydrolyse et extraction au CH₂Cl₂, le produit 8 attendu est isolé avec un rendement de 30%.

IR (film) ν (cm⁻¹) : 3530-3200 (OH), 1720 et 1660 (C=O). ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 1,92-2,04 (m, 2H, C-CH₂-C); 2,70 (t, 4H, J = 6,8 Hz, CH₂-CO); 3,40 (massif, 1H, OH); 3,75 (t, 2H, J = 5,3 Hz, CH₂-OH); 4,02 (t, 2H, J = 5,3 Hz, CH₂-N). SM (m/e) : 158 (M+1); 140. Anal. C₇H₁₁NO₃ (157,2) Calc.% : C 53,49; H 7,05; N 8,91. Tr.% : C 53,53; H 6,88; N 9,10.

1-(2-benzylaminoéthyl)-pipéridinyl-2,6-dione 9 :

La triphénylphosphine (2,43 g, 9,26 mmol) est additionnée à une solution de glutarimide (0,97 mg, 8,6 mmol) et de N-benzyléthanolamine (1 g, 6,6 mmol) dans le THF (10 ml). Après 15 min, 1,87 g (9,26 mmol) d'azodicarboxylate de diisopropyle $[(CH_3)_2CHO_2CN=NCO_2-CH(CH_3)_2]$ sont ajoutés goutte à goutte. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 1 h puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit N-alkylé 9 attendu est obtenu sous forme d'huile (62%) après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : $CH_2Cl_2/MeOH$: 8/2).

IR (film) ν (cm^{-1}) : 3300 (NH), 1720 et 1670 (C=O). 1H -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm) : 1,64 (massif, 1H, NH); 1,88-2,00 (m, 2H, C- CH_2 -C); 2,70 (t, 4H, J = 6,8 Hz, CH_2 -CO); 2,78 (t, 2H, J = 6,3 Hz, CH_2 -NH); 3,77 (s, 2H, CH_2 -Harom); 3,94 (t, 2H, J = 6,3 Hz, CH_2 -NCO); 7,20-7,6 (m, 5H, Harom). SM (m/e) : 247 (M+1); 139. Anal. $C_{14}H_{18}N_2O_2$ (246,3) Calc. % : C 68,27; H 7,37; N 11,37. Tr. % : C 68,43; H 7,36; N 11,28.

REMERCIEMENT

Les auteurs tiennent à remercier le Groupe de Recherche Servier pour son support financier.

REFERENCES

1. Mitsunobu, O. In *Comprehensive Organic Synthesis* (1st edition), Ed. Trost, B. M., Pergamon Press, New York, 1991, 6, pp. 65-72.
2. a) Cossery, J. M.; Gozlan, H.; Spampinato, U.; Perdicakis, C.; Guillaumet, G.; Pichat, L.; Hamon, H. *Eur. J. Pharmacol.* 1987, 140, 143-155.
b) Al Neirabeyeh, M.; Reynaud, D.; Podona, T.; Ou, L.; Perdicakis, C.; Coudert, G.; Guillaumet, G.; Pichat, L.; Gharib, A.; Sarda, N. *Eur. J. Med. Chem.* 1991, 26, 497-504.
3. Podona, T.; Guardiola, B.; Caignard, D. H.; Adam, G.; Pfeiffer, B.; Renard, P.; Guillaumet, G. *J. Med. Chem.*, manuscrit en préparation.
4. Mazurkiewicz, R. *Polish J. Chem.*, 1988, 62, 115-125.
5. Stevens, T. E.; Graham, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 183-184.
6. Lüning, U.; McBain, D., S.; Skell, P., S. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 2077-2081.
7. Temple, D. L.; Yevich, J. P. US Patent 4,411,901, 1983. C.A. 1983, 99: 195001a.
8. Gesson, J-P.; Jacquesy, J-C.; Rambaud, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1992, 129, 227-231.
9. Henning, R.; Lattrell, R.; Gerhards, H. J.; Leven, M. *J. Med. Chem.* 1987, 30, 814-819.
10. Mitsunobu, O. *Synthesis* 1981, 1-29.
11. Levy, G., C.; Lichter, R., L.; Nelson, G., L. In *Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* (2nd edition), Eds. John Wiley & Sons, New York, 1980, pp. 50-101.
12. Wu, Y. H.; Smith, K. R.; Rayburn, J. W.; Kissel, J. W. *J. Med. Chem.* 1969, 12, 876-881.
13. Stokbroekx, R. A.; Vandenberg, J.; Heertum, A. V.; Van Laar, G.; Vander Aa, M.; Van Bever, W.; Janssen, P. *J. Med. Chem.* 1973, 16, 782-786.
14. Speckamp, W., N.; Hiemstra, H. *Tetrahedron* 1985, 41, 4367-4416.