

9. Les β -cétonitriles groupes protecteurs de la fonction amine. Préparation d'amino-alcools

par Mohamed Abarbri et Alain Guignard*

Laboratoire de Synthèse Organique, Faculté des Sciences, Parc Grandmont, F-37000 Tours

et Maurice Lamant

Laboratoire de Synthèse Organique, IRFA, Université Catholique de l'Ouest, BP 808, F-49005 Angers

(31.X.94)

β -Ketonitrile-Derived Protecting Groups of the Amino Function. Synthesis of Amino Alcohols

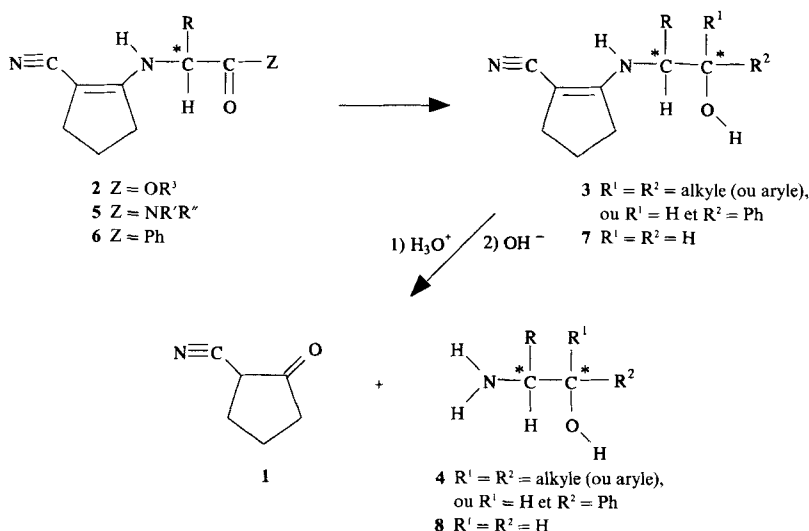
The amino group of natural L-amino acid esters is protected by condensation with 2-oxocyclopentanenitrile (**1**) or 2-formyl-2-phenylacetonitrile (**10**). Only the ester group of the formed cyanoenamino esters **2** and **11** reacts with nucleophilic reagents such as organometallics (RMgX, RLi), borohydrides, or metal amides, whereas the cyanoenamino group is unchanged (*Schemes 1* and *2*). Cyanoenamino alcohols obtained by reduction of cyanoenamino esters **2** are hydrolyzed under acidic conditions to amino alcohols with retention of the configuration of the starting amino acid. This sequence of reactions allows to prepare derivatives of L-tyrosinol from (–)-L-tyrosine (see, e.g., *Scheme 4*). Cyanoenamino esters **11** are readily methylated at the N-atom to give N-methylated cyanoenamino esters (*Scheme 3*). This property is exploited on the way of a multistep procedure to obtain N-methylated amino alcohols homologous to natural (–)-(1*R*,2*S*)-ephedrine.

Introduction. – Nous avons déjà décrit [1] [2] la préparation des amino-alcools **4** à partir d'esters d'amino-acides naturels, dont la fonction amino est masquée sous forme cyanoénamino dérivé du 2-oxocyclopentanenitrile (**1**; *schéma 1*). La fonction ester des cyanoénamino-esters **2** ($Z = OR^3$) peut subir diverses attaques nucléophiles qui ne modifient pas la configuration d'origine. Si le réactif nucléophile 'Nu' mis en jeu est un organométallique (RMgX ou RLi), on obtient des cyanoénamino-alcools optiquement actifs ($R^1 = R^2 = \text{alkyle ou aryle}$), le groupe cyanoénamino restant inchangé [1]. Si 'Nu' est un amidure, l'ester est transformé en amide disubstitué **5** ($Z = NR'R''$) avec conservation de l'activité optique; il est ensuite possible d'accéder, par action du phényllithium (PhLi), aux cétones aromatiques correspondantes **6** ($Z = Ph$), puis par action du NaBH₄ dans l'EtOH, aux alcools secondaires **3** ($R^1 = H$, $R^2 = Ph$) [2]. L'élimination du groupe protecteur 2-cyanocyclopent-1-enyle (Ccp) effectuée par hydrolyse acide conduit finalement aux amino-alcools **4** et au réactif **1** (*schéma 1*). Ces réactions s'effectuent sans racémisation [3].

Dans le présent travail, nous montrons que la structure énaminoitrile est inerte à l'action des hydrures complexes.

Résultats et discussion. – Les cyanoénamino-esters **2** sont obtenus par réaction dans l'eau entre les chlorohydrates d'amino-esters et l'énolate de sodium du 2-oxocyclopentanenitrile (**1**). La fonction ester des cyanoénamino-esters **2** peut être directement réduite en alcool primaire par le LiBH₄ dans le diglyme (oxyde de bis(2-méthoxyéthyle)) anhydre

Schéma 1



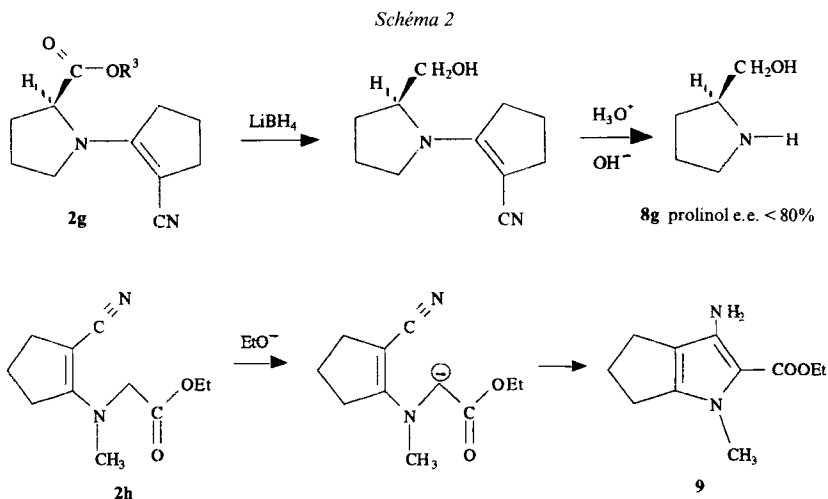
selon la méthode décrite par *Brown* et collaborateurs [4] [5]; on obtient les cyanoénamino-alcools **7** ($R^1 = R^2 = H$) de structure analogue aux composés **3** (schéma 1). Les alcools **7** sont purifiés par chromatographie sur alumine; leur structure est vérifiée par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN- 1H et IR). Les cyanoénamino-alcools **7** sont ensuite hydrolysés en milieu acide pour libérer la fonction amino; les amino-alcools **8** sont obtenus avec des rendements de l'ordre de 50% après purification (schéma 1).

Nous avons ainsi préparé, à partir des cyanoénamino-esters **2b-f**, les amino-alcools **8b-f** issus de quelques L-amino-acides simples (valine (**b**, $R = i\text{-Pr}$), leucine (**c**, $R = i\text{-Bu}$), isoleucine (**d**, $R = s\text{-Bu}$), phénylalanine (**e**, $R = PhCH_2$), et méthionine (**f**, $R = MeSCH_2CH_2$)). Les amino-alcools **8b-f** conservent la configuration d'origine; les valeurs expérimentales de leurs pouvoirs rotatoires sont en accord avec les données de la littérature [6] et ont été plus particulièrement comparées à celles que fournissent les produits commerciaux¹⁾.

L'action des nucléophiles sur le groupe carbonyle des cyanoénamino-esters **2** ou des composés de structure $N\equiv C-C=C-NH-CH(R)-CO-Z$ de même type, semble toujours précédée par la formation de l'anion énamidure correspondant. L'atome de C asymétrique est alors protégé contre l'attaque nucléophile et la racémisation évitée. Cette hypothèse est confirmée par le fait que le cyanoénamino-ester **2g** dérivé de la proline, où l'atome d'N est totalement substitué, est réduit par le $LiBH_4$ avec un taux de racémisation important; le prolinol (**8g**) est obtenu avec un rendement faible ($< 25\%$) et possède une pureté optique de l'ordre de 66 à 80% (schéma 2).

Par ailleurs le cyanoénamino-ester **2h**, obtenu à partir de la sarcosine (*N*-méthylglycine), traité par l'éthylate de sodium est transformé en un dérivé **9** du *N*-méthylpyrrole

¹⁾ Les amino-acides utilisés dans les diverses préparations proviennent tous de la société *Aldrich S.A.* Les valeurs de référence des pouvoirs rotatoires des amino-alcools cités sont extraites du catalogue commercial distribué par cette même société.



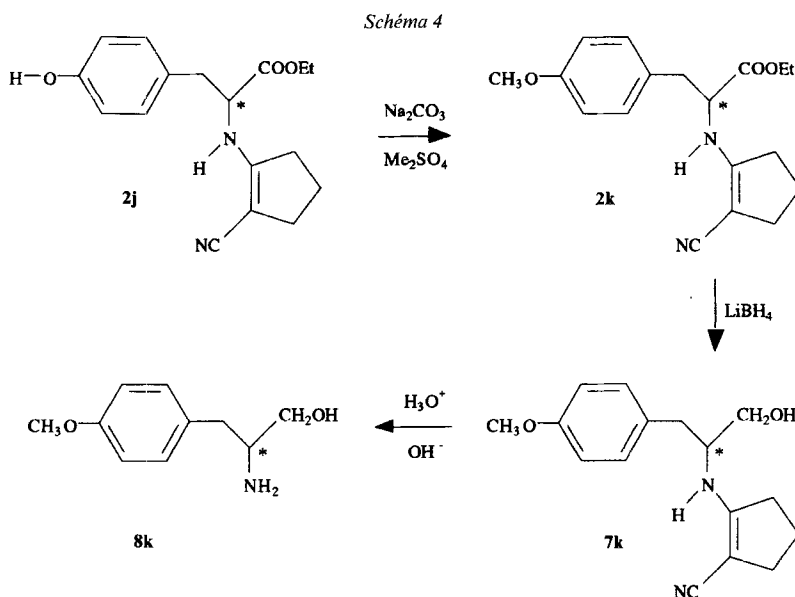
(schéma 2). Lim et collaborateurs [7] ont obtenu des hétérocyclisations semblables sur des cyanoénamino-esters *N*-alkylés utilisés dans la synthèse de pyrrolopyrimidines. A partir de substrats équivalents et par une voie similaire, Pfeiffer et Bauer [8] ont accédé à des dérivés du 1-méthyl-1*H*-indol-3-ol.

Nous montrons que toutes les réactions décrites ci-dessus, en particulier celles qui conduisent, *via* **12** (cf. **3**), aux amino-alcools **4** ($\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$; cf. **8**), peuvent être réalisées à partir des cyanoénamino-esters **11** de structure analogue à **2**; le groupe protecteur mis en jeu est alors dérivé du 2-formyl-2-phénylacétonitrile (**10**; schéma 3; v. aussi *partie expér.*). Les composés **11** sont obtenus dans les mêmes conditions que **2**, par réaction de l'énolate de sodium du 2-formyl-2-phénylacétonitrile (**10**) [9] sur les chlorohydrates d'amino-esters. Les études analytiques (RMN, HPLC) prouvent que l'isomère (*Z*) des cyanoénamino-esters **11** est le seul produit formé; ces résultats confirment et généralisent ceux de Lim et collaborateurs [7].

Nous montrons en outre que si les composés **2** et **11** conduisent au même type de produits par réaction avec les nucléophiles classiques (v. ci-dessus et [1] [2] pour **2** et *partie expér.* (chap. 4) pour **11**), ils diffèrent essentiellement par les propriétés des anions énamidures. Il est possible d'alkyler l'atome d'*N* des cyanoénamino-esters **11** par réaction du sulfate de méthyle (Me_2SO_4) sur l'anion énamidure correspondant; on obtient les cyanoénamino-esters *N*-méthylés **13** (schéma 3). Les cyanoénamino-esters **2**, où le groupe protecteur dérive du 2-oxocyclopentanenitrile (**1**), donnent des anions qui, dans les mêmes conditions expérimentales, se révèlent inertes vis-à-vis de l'agent alkylant. Par hydrolyse acide des cyanoénamino-esters **13** on accède aux chlorohydrates **14** des *N*-méthylamino-esters optiquement actifs. Ceux-ci conduisent aux (*N*-benzyl-*N*-méthylamino)-esters **15** par action du bromure de benzyle en présence de K_2CO_3 au sein du DMF [10] [11] (schéma 3). Le parcours global nous semble équivalent à ceux décrits par Quitt et collaborateurs [12] ou Olsen [13].

La réactivité des anions énamidures a été exploitée pour réaliser une méthylation sur l'atome d'*N* des cyanoénamino-alcools **12** (schéma 3). La fonction OH de **12** est d'abord protégée par silylation ($\rightarrow \text{PhC}(\text{CN})=\text{CHNHCH}(\text{R})\text{CH}(\text{Ph})\text{OSiMe}_3$). Par

fonction phénol du cyanoénamino-ester **2j** ($R = 4\text{-OHC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$) issu de la (-)-L-tyrosine; l'activité optique est conservée. Le *O*⁴-méthyltyrosinol **8r** ($R = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$) est donc obtenu par la voie suivante (schéma 4). La fonction amine de l'ester éthylique de la (-)-L-tyrosine est bloquée sous forme d'énaminonitrile ($\rightarrow$ **2j**), puis la fonction phénol de la tyrosine est éthérifiée par le Me_2SO_4 en présence de base [11] ($\rightarrow$ **2k**, rendement proche de 100%). Après réduction par $\text{NaBH}_4/\text{LiCl}$ [4] [5] dans le diglyme ($\rightarrow$ **7k**) et déprotection par hydrolyse acide selon [1] [2], on isole le *O*⁴-méthyltyrosinol **8k**, purifiable par distillation sous vide partiel (1–2 Torr). Le rendement global des opérations (déterminé par rapport à l'acide-amino initial) est de l'ordre de 50 %²⁾.



Conclusion. – Le 2-oxocyclopentanenitrile (**1**) et le 2-formyl-2-phénylacétonitrile (**10**) ont été utilisés comme groupe protecteur de la fonction amine des L-amino-esters. Les cyanoénamino-esters **2** respectivement **11** formés sont le point de départ de la préparation d'amino-alcools qui conservent la configuration de l'acide-amino initial. Quand le groupe protecteur introduit est dérivé du 2-formyl-2-phénylacétonitrile (**10**), l'atome d'N des cyanoénamino-esters peut être alkylé à tout moment par le Me_2SO_4 . Cette propriété nous a permis d'accéder à un homologue actif de l'éphédrine.

Partie expérimentale

1. Généralités. – Les solvants utilisés en synthèse sont distillés avant emploi: le THF et l' Et_2O sur Na/benzophénone, le CH_2Cl_2 sur CaH_2 , le CHCl_3 sur CaCl_2 et l' Et_3N sur CaH_2 . Dans le cas où interviennent des réactifs ou solvants sensibles à l'humidité, la verrerie est préalablement séchée à la flamme, et les manipulations sont effectuées

²⁾ La méthode est applicable à la préparation de certains homologues (*O*⁴-alcoxy- et *p*-aryloxy-phénylalaninols, v. *partie expér.*).

sous courant d' N_2 sec. Ccp = 2-cyanocyclopent-1-ényle; CC = chromatographie sur colonne. Spectres IR: spectrographe Nicolet 205 FT-IR; en cm^{-1} . Spectres de RMN- 1H : spectrographe Varian EM 360A ou Bruker AM 200; δ en ppm (standard interne $SiMe_4$ à 0 ppm) et J en Hz. SM: impact électronique (70 eV), spectromètre H.P. 5989A; m/z (intensité rel. en % du pic de base). Microanalyses: effectuées par le service central d'analyse du Centre National de la Recherche Scientifique de Vernaison (Fr).

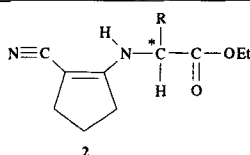
2. Amino-alcools 8, homologues du (+)-L-alaninol. – 2.1. *Chlorohydrates d'amino-esters.* On chauffe pendant 12 h au reflux une sol. d'amino-acide dans EtOH ou MeOH abs. sat. de HCl sec. Après évaporation les cristaux sont repris par l'EtOH ou MeOH abs., et le mélange est encore chauffé à ébullition pendant 6 h. Après évaporation le chlorohydrate d'amino-ester cristallise. Contrôle de pureté par p.f. et $[\alpha]_D$ [6] [15].

2.2. *Cyanoénamino-esters 2 et 11.* On ajoute 0,5 mol d'une sol. d'énolate de sodium obtenue par dissolution de 55 g de 2-oxocyclopentane-1-nitrile (1) dans 250 ml de NaOH 2M à une sol. de 0,5 mol de chlorohydrate de l'amino-ester dans 250 ml d' H_2O . On agite 72 h à temp. amb. Le cyanoénamino-ester 2 se sépare progressivement de la phase aq. Il est ensuite purifié par distillation fractionnée ou par recristallisation dans H_2O /EtOH. Les cyanoénamino-esters 11 sont préparés de même et purifiés par CC (SiO_2). Résultats: tab. 1.

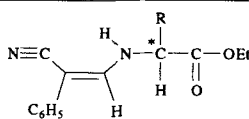
Tab. 1. Cyanoénamino-esters 2 et 11^{a)}

	R	Rdt. [%]	P.e. [°C]/p [Torr]	P.f. [°C]	n_D^{20}	$[\alpha]_D^{20b)}$
2a	Me	80	154/3	34		–169,5
b	Me ₂ CH	72	168/4		1,504	–92
c	Me ₂ CHCH ₂	84		79		–159,5
d	MeCH ₂ CH(Me)	68	173/4		1,506	–78
e	PhCH ₂	88			1,538	+11,6
f	MeSCH ₂ CH ₂	83	210/4		1,539	–73
j	HOC ₆ H ₄ CH ₂	92		109		+37
11a	Me	90			1,575	+4
b	Me ₂ CH	93			1,561	–19,8
c	Me ₂ CHCH ₂	88		54		–16
d	MeCH ₂ CH(Me)	87			1,562	–5,2
e	PhCH ₂	88		73		–76,5
f	MeSCH ₂ CH ₂	86			1,586	–42,7

a)



2



11

b) $c = 2\%$, EtOH.

(S)-2-[N-(2'-Cyanocyclopent-1'-ényl)amino]propanoate d'éthyle (Ccp-Ala-OEt; **2a**; R = Me). IR (pur): 3350 (N–H), 2180 (C≡N), 1740 (C=O), 1625 (C=C). RMN- 1H (60 MHz, $CDCl_3$): 1,24 (t, $^3J = 7$, $MeCH_2O$); 1,47 (d, $^3J = 7$, Me–C(2)); 1,7–2,2 (m, CH_2 de Ccp); 2,3–2,7 (m, 2 CH_2 de Ccp); 4,25 (q, $^3J = 7$, $MeCH_2O$); 4,55 (m, H–C(2)); 5,25 (d, $J = 9$, NH).

(S)-2-[N-(2'-Cyanocyclopent-1'-ényl)amino]-3-méthylbutanoate d'éthyle (Ccp-Val-OEt; **2b**; R = Me₂CH). IR (pur): 3360 (N–H), 2180 (C≡N), 1735 (C=O), 1620 (C=C). RMN- 1H (60 MHz, $CDCl_3$): 0,97, 1,0 (2d, $^3J = 7$ et 7, Me_2CH); 1,30 (t, $^3J = 7$, $MeCH_2O$); 1,6–2,2 (m, CH_2 de Ccp, Me_2CH); 2,2–2,8 (m, 2 CH_2 de Ccp); 4–4,5 (m, $MeCH_2O$, H–C(2)); 5,15 (d, $^3J = 10$, NH).

(S)-2-[N-(2'-Cyanocyclopent-1'-ényl)amino]-4-méthylpentanoate d'éthyle (Ccp-Leu-OEt; **2c**; R = Me₂CHCH₂). IR (CCl_4): 3335 (N–H), 2180 (C≡N), 1735 (C=O), 1620 (C=C). RMN- 1H (60 MHz, $CDCl_3$): 0,97 (d, $^3J = 6$, Me_2CHCH_2); 1,30 (t, $^3J = 7$, $MeCH_2O$); 1,5–2,25 (m, CH_2 de Ccp, Me_2CHCH_2); 2,25–2,8 (m, 2 CH_2 de Ccp); 4–4,6 (m, $MeCH_2O$, H–C(2)); 4,85 (d, $^3J = 10$, NH).

(S)-2-[N-(2'-Cyanocyclopent-1'-ényl)amino]-3-méthylpentanoate d'éthyle (Ccp-Ile-OEt; **2d**; R = MeCH₂CH(Me)). IR (pur): 3350 (N-H), 2180 (C≡N), 1740 (C=O), 1620 (C=C). RMN-¹H (60 MHz, CDCl₃): 0,8–1,15 (m, MeCH₂CH(Me)); 1,33 (t, ³J = 7, MeCH₂O); 1,6–2,2 (m, CH₂ de Ccp, MeCH₂CH(Me)); 2,3–2,8 (m, 2 CH₂ de Ccp); 4,0–4,5 (m, MeCH₂O, H-C(2)); 5,05 (d, ³J = 10, NH).

(S)-2-[N-(2'-Cyanocyclopent-1'-ényl)amino]-3-phénylpropanoate d'éthyle (Ccp-Phe-OEt; **2e**; R = PhCH₂). IR (pur): 3340 (NH), 3020–3060 (=C-H), 2180 (C≡N), 1735 (C=O), 1620 (C=C). RMN-¹H (60 MHz, CDCl₃): 1,23 (t, ³J = 7, MeCH₂O); 1,6–2,2 (m, CH₂ de Ccp); 2,2–2,8 (m, 2 CH₂ de Ccp); 3,20 (d, ³J = 7, PhCH₂); 4,23 (q, ³J = 7, MeCH₂O); 4,5–5,2 (m, NH, H-C(2)); 7,30 (s, 5 H arom.).

(S)-2-[N-(2'-Cyanocyclopent-1'-ényl)amino]-4-(méthylthio)butanoate d'éthyle (Ccp-Met-OEt; **2f**; R = MeSCH₂CH₂). IR (pur): 3330 (N-H), 2180 (C≡N), 1740 (C=O), 1625 (C=C). RMN-¹H (60 MHz, CDCl₃): 1,30 (t, ³J = 7, MeCH₂O); 1,6–2,2 (m, SCH₂CH₂, CH₂ de Ccp); 2,13 (s, MeS); 2,3–2,8 (m, 2 CH₂ de Ccp); 4,23 (q, MeCH₂O); 4,35–4,70 (m, H-C(2)); 5,23 (d, ³J = 10, NH).

(S)-N-(2'-Cyanocyclopent-1'-ényl)prolinate d'éthyle (Ccp-Pro-OEt; **2g**). IR (pur): 2180 (C≡N), 1740 (C=O), 1625 (C=C). RMN-¹H (60 MHz, CDCl₃): 1,30 (t, ³J = 7, Me₂CH₂O); 1,6–2,3 (m, 2 CH₂ de Pro, CH₂ de Ccp); 2,3–2,8 (m, 2 CH₂ de Ccp); 3,5–4 (m, NCH₂ de Pro); 4,25 (q, ³J = 7, MeCH₂O); 4,56 (t, ³J = 7, NCH de Pro).

2-[N-(2'-Cyanocyclopent-1'-ényl)-N-méthylamino]acétate d'éthyle (Ccp-Sar-OEt; **2h**). IR (pur): 2180 (C≡N), 1740 (C=O), 1620 (C=C). RMN-¹H (60 MHz, CDCl₃): 1,30 (t, ³J = 7, MeCH₂O); 1,7–2,3 (m, CH₂ de Ccp); 2,3–2,8 (m, 2 CH₂ de Ccp); 3,20 (s, MeN); 4,13 (s, NCH₂COO); 4,30 (q, ³J = 7, MeCH₂O).

(S)-2-[N-(2'-Cyano-2'-phényléthényl)amino]propanoate d'éthyle (**11a**; R = Me). IR (pur): 3330 (NH), 2192 (C≡N), 1731 (C=O), 1623 (C=C), 1596 (arom.), 1200 (C-O-C). RMN-¹H (60 MHz, CDCl₃): 1,20 (t, ³J = 7, MeCH₂O); 1,40 (d, ³J = 7, Me-C(2)); 3,8–4,4 (m, H-C(2)); 4,20 (q, ³J = 7, MeCH₂O); 5,8–6,3 (m, NH); 7,2 (d, ³J = 13, C=CH); 7,2–7,7 (m, 5 H arom.).

(S)-2-[N-(2'-Cyano-2'-phényléthényl)amino]-3-méthylbutanoate d'éthyle (**11b**; R = Me₂CH). IR (pur): 3321 (NH), 2193 (C≡N), 1731 (C=O), 1623 (C=C), 1596 (arom.), 1200 (C-O-C). RMN-¹H (60 MHz, CDCl₃): 0,97 (d, ³J = 7, Me₂CH); 1,20 (t, ³J = 7, MeCH₂O); 1,8–2,4 (m, Me₂CH); 3,8 (dd, ³J = 7, 10, H-C(2)); 4,15 (q, ³J = 7, MeCH₂O); 5,6–6,1 (m, NH); 7,20 (d, ³J = 13, C=CH); 7,25–7,80 (m, 5 H arom.).

(S)-2-[N-(2'-Cyano-2'-phényléthényl)amino]-4-méthylpentanoate d'éthyle (**11c**; R = Me₂CHCH₂). IR (KBr): 3340 (NH), 2195 (C≡N), 1734 (C=O), 1625 (C=C), 1200 (C-O-C). RMN-¹H (60 MHz, CDCl₃): 0,95 (d, ³J = 6,5, Me₂CHCH₂); 1,26 (t, ³J = 6,5, MeCH₂O); 1,5–1,9 (m, Me₂CHCH₂); 3,8–4,2 (m, H-C(2)); 4,20 (q, ³J = 7, MeCH₂O); 5,5–6,1 (m, NH); 7,20 (d, ³J = 13, C=CH); 7,3–7,6 (m, 5 H arom.).

(S)-2-[N-(2'-Cyano-2'-phényléthényl)amino]-3-méthylpentanoate d'éthyle (**11d**; R = MeCH₂CH(Me)). IR (pur): 3328 (NH), 2193 (C≡N), 1731 (C=O), 1623 (C=C), 1597 (arom.), 1200 (C-O-C). RMN-¹H (60 MHz, CDCl₃): 0,7–1,1 (m, MeCH₂CH(Me)); 1,23 (t, ³J = 7, MeCH₂O); 1,6–2,2 (m, MeCH₂CH(Me)); 3,70 (dd, ³J = 7, 10, H-C(2)); 4,20 (q, ³J = 7, MeCH₂O); 5,7–6,2 (m, NH); 7,10 (d, ³J = 13, C=CH); 7,15–7,7 (m, 5 H arom.).

(S)-2-[N-(2'-Cyano-2'-phényléthényl)amino]-3-phénylpropanoate d'éthyle (**11e**; R = PhCH₂). IR (pur): 3340 (NH), 2192 (C≡N), 1732 (C=O), 1623 (C=C), 1596 (arom.), 1200 (C-O-C). RMN-¹H (60 MHz, CDCl₃): 1,20 (t, ³J = 7, MeCH₂O); 3,10 (d, ³J = 6,5, PhCH₂); 3,9–4,3 (m, H-C(2)); 4,20 (q, ³J = 7, MeCH₂O); 5,8–6,2 (m, NH); 6,9 (d, ³J = 13, C=CH); 7,15–7,6 (m, 10 H arom.).

(S)-2-[N-(2'-Cyano-2'-phényléthényl)amino]-4-(méthylthio)butanoate d'éthyle (**11f**; R = MeSCH₂CH₂). IR (pur): 3320 (NH), 2193 (C≡N), 1732 (C=O), 1624 (C=C), 1596 (arom.), 1200 (C-O-C). RMN-¹H (60 MHz, CDCl₃): 1,30 (t, ³J = 7, MeCH₂O); 2,10 (s, MeS); 2,00–2,35 (m, 2 H-C(3)); 2,4–2,8 (m, 2 H-C(4)); 4–4,4 (m, H-C(2)); 4,20 (q, ³J = 7, MeCH₂O); 6–6,4 (m, NH); 7,20 (d, ³J = 13, C=CH); 7,15–7,7 (m, 5 H arom.).

2.3. Réduction des cyanoénamino-esters 2 ou 11 et déprotection des cyanoénamino-alcools 7: amino-alcools 8, procédé général. Une suspension de 3,85 g de NaBH₄ et 4,5 g de LiCl dans 100 ml de diglyme fraîchement distillé est chauffée à 110° sous agitation magnétique. On additionne goutte à goutte une sol. de 0,1 mol de cyanoénamino-ester **2** ou **11** dans 50 ml de diglyme. Le mélange est chauffé pendant 4 à 6 h, puis, après refroidissement, est repris par 250 ml de CH₂Cl₂ et lavé avec 250 ml d'H₂O froide. Les extraits org. sont séchés (Na₂SO₄) et évaporés: liquide visqueux (ca. 100 %; souillé de traces de diglyme non éliminé et de polymères colorés) qui généralement ne cristallise pas. On réalise une purification partielle de 7 par CC (alumine, AcOEt/éther de pétrole 2:3). IR: disparition de la bande à 1730 (C=O, ester); ca. 3300 (large). RMN-¹H: disparition du t vers 1,3 et q vers 4,3 (ester); 2–3 (OH).

L'alcool **7** (0,1 mol) est ensuite chauffé à 85–90° sous agitation pendant 48 h avec 0,15 mol de HCl 2,5M. Le 2-oxocyclopentane-1-nitrile (**1**) (ou le 2-formyl-2-phénylacétonitrile (**10**) libéré est extrait au CH₂Cl₂, puis la phase aq. est alcalinisée par addition d'une sol. de NaOH. L' amino-alcool **8** est généralement libéré sous forme d'une huile brune à faible odeur d'amine. La phase aq. est extraite au CH₂Cl₂, puis l' amino-alcool **8** est purifié par distillation sous un vide de 0,5–2 Torr. Les amino-alcools **8** isolés sont identifiés par spectroscopie (IR, RMN-¹H et SM); et leur pureté vérifiée par CPG (> 98 %). [α]_D: en accord avec les données de la litt. Résultats: *tab. 2*.

Tab. 2. *Amino-alcools 8*

		R	Rdt. [%] ^a	P.e. [°C]/ <i>p</i> [Torr]	<i>n</i> _D ²⁰	P.f. [°C]	[α] _D ^{20b}
8b	(<i>S</i>)-valinol	i-Pr	50–55	97/18	1,4555		+14,4 (+17,0) ^c
c	(<i>S</i>)-leucinol	i-Bu	58–65	109/22	1,4510		+3,8 (+4,0) ^c
d	(<i>S</i>)-isoleucinol	<i>s</i> -Bu	40–45	108/27		29 (30)	+2,9 (+5,4) ^c
e	(<i>S</i>)-phénylalaninol	PhCH ₂	55–60			94 (94)	–24,4 (–22,8) ^d
f	(<i>S</i>)-méthioninol	MeS(CH ₂) ₂	40–42	148/23	1,5187		–13,3 (–12,7) ^c
g	(<i>S</i>)-prolinol	(CH ₂) ₄	15–25	77/2	1,4848		+21,2 (+31) ^c

^a) Déterminé par rapport à l'amino-ester **2**. ^b) Valeurs de la littérature entre parenthèses¹). ^c) *c* = 5% dans l'EtOH abs., *T* = 20°C. ^d) *c* = 1%, HCl 1*M*.

2.4. *Hétérocyclisation du Ccp-Sar-OEt (2h) en 3-amino-1,4,5,6-tétrahydro-1-méthylcyclopenta[b]pyrrole-2-carboxylate d'éthyle (9)*. On prépare 0,12 mol de NaOEt à partir de 2,8 g de Na dans 150 ml d'EtOH abs. Dans la sol. à 20–25°, on ajoute goutte à goutte une sol. de 20,4 g (0,1 mol) de **2h** dans 50 ml d'EtOH abs. La sol. est chauffée à 50° et agitée pendant 6 h (**2h** totalement transformé). La plus grande partie d'EtOH est évaporée, le résidu repris par 200 ml environ d'Et₂O/THF 1:1 et la phase org. lavée 3 fois avec une sol. sat. de NH₄Cl. Après traitement usuel, le **9** est purifié par distillation: liquide jaune (69%: p.e. 172–177°/4 Torr) qui cristallise et brunit à l'air. P.f. 64°. IR (KBr): 3482 et 3343 (NH₂), 1654 (C=O, ester), 1617 (C=C), 1145 (C–O–C). RMN-¹H (60 MHz, CDCl₃): 1,35 (*t*, ³*J* = 7, MeCH₂O); 2,25–2,75 (*m*, 3 CH₂ de Ccp); 3,60 (*s*, MeN); 4,25 (*q*, ³*J* = 7, MeCH₂O); 4,33 (*s*, NH₂). SM: 208 (92, *M*⁺), 162 (100), 134 (28), 133 (10).

3. *Cyanoénamino-esters N-méthylés 13 et N-méthyl-N-benzylamino-esters 15*. – 3.1. *Esters 13*. Un mélange de 50 ml de DMF sec et 0,11 mol de NaH (débarrassé préalablement de son huile) sous un courant de N₂ est refroidi à 0°. On additionne goutte à goutte une sol. de 0,1 mol de cyanoénamino-ester **11** dans 50 ml de DMF sec (→ brun sombre). Après cessation du dégagement d'H₂, on ajoute une sol. de 0,12 mol de Me₂SO₄ dans 10 ml de DMF. Après 3 à 6 h d'agitation à temp. amb. (→ brun clair et transparent), le mélange est repris par 200 ml d'Et₂O, puis lavé 2 fois avec une sol. aq. de NH₄Cl. Après traitement usuel, on récupère un liquide jaune brun (95–100%) purifié par CC(SiO₂). Résultats: *tab. 3*.

Tab. 3. *Cyanoénamino-esters N-méthylés 13*

	R	Rdt. [%]	<i>n</i> _D ²⁰	[α] _D ^{20a}
13a	Me	95	1,570	–13
b	i-Pr	99	1,557	–85
c	i-Bu	97	1,558	–77,3
d	<i>s</i> -Bu	98	1,558	–60
e	PhCH ₂	99	1,588	–50,7

^a) *c* = 2%, EtOH.

(*S*)-2-[*N*-(2'-Cyano-2'-phényléthényl)-*N*-méthylamino]propanoate d'éthyle (**13a**; R = Me). IR (pur): 2187 (C≡N), 1734 (C=O), 1613 (C=C), 1592 (arom.), 1200 (C–O–C). RMN-¹H (60 MHz, CDCl₃): 1,20 (*t*, ³*J* = 7, MeCH₂O); 1,40 (*d*, ³*J* = 7, Me–C(2)); 3,25 (*s*, MeN); 3,80 (*q*, ³*J* = 7, H–C(2)); 4,20 (*q*, ³*J* = 7, MeCH₂O); 7,15 (*s*, C=CH); 7,2–7,7 (*m*, 5 H arom.).

(*S*)-2-[*N*-(2'-Cyano-2'-phényléthényl)-*N*-méthylamino]-3-méthylbutanoate d'éthyle (**13b**; R = Me₂CH). IR (pur): 2190 (C≡N), 1733 (C=O), 1609 (C=C), 1592 (arom.), 1200 (C–O–C). RMN-¹H (60 MHz, CDCl₃): 0,90 (*d*, ³*J* = 7, Me₂CH); 1,20 (*t*, ³*J* = 7, MeCH₂O); 2,1–2,6 (*m*, Me₂CH); 3,35 (*s*, MeN); 4,20 (*q*, ³*J* = 7, MeCH₂O); 3,50 (*d*, ³*J* = 7, H–C(2)); 7,20 (*s*, C=CH); 7,25–7,80 (*m*, 5 H arom.).

(*S*)-2-[*N*-(2'-Cyano-2'-phényléthényl)-*N*-méthylamino]-4-méthylpentanoate d'éthyle (**13c**; R = Me₂CH₂CH). IR (pur): 2188 (C≡N), 1735 (C=O), 1611 (C=C), 1593 (arom.), 1200 (C–O–C). RMN-¹H (60 MHz, CDCl₃): 0,95 (*d*, ³*J* = 6,5, Me₂CH₂CH); 1,26 (*t*, ³*J* = 6,5, MeCH₂O); 1,5–1,9 (*m*, Me₂CH₂CH); 3,35 (*s*, MeN); 3,8–4,2 (*m*, H–C(2)); 4,20 (*q*, ³*J* = 7, MeCH₂O); 7,20 (*s*, C=CH); 7,3–7,6 (*m*, 5 H arom.). SM: 263 (*M*⁺, 2), 191 (13), 190 (93), 91 (100), 42 (10).

(*S*)-2-[*N*-(2'-Cyano-2'-phényléthényl)-*N*-méthylamino]-3-méthylpentanoate d'éthyle (**13d**; R = MeCH₂CH(Me)). IR (pur): 2191 (C≡N), 1735 (C=O), 1609 (C=C), 1593 (arom.), 1200 (C–O–C). RMN-¹H (60 MHz, CDCl₃): 0,7–1,1 (*m*, MeCH₂CH(Me)); 1,23 (*t*, ³*J* = 7, MeCH₂O); 1,7–2,4 (*m*, MeCH₂CH(Me)); 3,25 (*s*, MeN); 3,65 (*d*, ³*J* = 7, H–C(2)); 4,20 (*q*, ³*J* = 7, MeCH₂O); 7,10 (*s*, C=CH); 7,15–7,7 (*m*, 5 H arom.).

(*S*)-2-[*N*-(2'-Cyano-2'-phényléthényl)-*N*-méthylamino]-3-phénylpropanoate d'éthyle (**13a**; R = Bz). IR (pur): 2193 (C≡N), 1736 (C=O), 1609 (C=C), 1593 (arom.), 1200 (C–O–C). RMN-¹H (60 MHz, CDCl₃): 1,20 (*t*, ³*J* = 7, MeCH₂O); 3,10 (*d*, ³*J* = 6,5, CPhCH₂); 3,23 (*s*, MeN); 3,7–4,1 (*m*, H–C(2)); 4,20 (*q*, ³*J* = 7, MeCH₂O); 7,05 (*s*, C=CH); 7,15–7,6 (*m*, 10 H arom.).

3.2. Esters **15**. 3.2.1. Chlorohydrates **14**. A 50 ml de HCl 2,5*M* 23,2 g (0,09 mol) de **13a** sont ajoutés. Le mélange est chauffé à 70–80° pendant 24 h sous agitation magnétique. Après refroidissement, on sépare par filtration le **10** solide libéré (p.f. 154°). La phase aq. est extraite 2 fois au CH₂Cl₂, puis H₂O est évaporée. Le résidu est chauffé pendant 6 h avec 50 ml de EtOH abs. (opération faite 2 fois). Après élimination de l'EtOH, on recueille 14,3 g (94,5%) de chlorohydrate du (*S*)-2-(méthylamino)propanoate d'éthyle (**14a**). RMN-¹H (200 MHz, D₂O): 1,49 (*t*, ³*J* = 7,1, MeCH₂O); 1,77 (*d*, ³*J* = 7,25, Me–C(2)); 2,96 (*s*, MeN); 4,29 (*q*, ³*J* = 7,25, H–C(2)); 4,50 (*q*, ³*J* = 7,1, MeCH₂O).

Les chlorohydrates **14b–e** sont obtenus de la même manière. Résultats: *tab. 4*.

Tab. 4. Chlorohydrates **14** des *N*-méthylamino-esters

	R	Rdt. [%]	[α] _D ^{20 a)}
14a	Me	94	–2
b	<i>i</i> -Pr	94	+8,3
c	<i>i</i> -Bu	92	+17
d	<i>s</i> -Bu	90	+14,5
e	PhCH ₂	90	+1,8

a) *c* = 2%, H₂O.

3.2.2. Esters **15**. (*S*)-2-(*N*-Benzyl-*N*-méthylamino)propanoate d'éthyle (**15a**). Le chlorohydrate **14a** (14,3 g, 0,085 mol) est mis en présence de 15 g de bromure de benzyle et 50 ml de DMF sec. On ajoute 35 g de K₂CO₃ anh. (0,25 mol). Le mélange est agité 12 h à temp. amb. On reprend le mélange par 200 ml d'Et₂O et lave 3 fois avec une sol. de NH₄Cl sat. Après évaporation on recueille 16,5 g (88%) de **15a** qui est purifié par distillation sous pression réduite. IR (pur): 3030–3070 (C–H arom.), 1728 (C=O, ester), 1603vw (arom.). RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): 1,31 (*t*, ³*J* = 7, MeCH₂O); 1,34 (*d*, ³*J* = 7, Me–C(2)); 2,29 (*s*, MeN); 3,46 (*q*, ³*J* = 7, H–C(2)); 3,61, 3,75 (2*d*, ²*J* = 13,5 PhCH₂); 4,20 (*q*, ³*J* = 7, MeCH₂O); 7,20–7,40 (*m*, 5 H arom.). SM: 221 (13, *M*⁺), 149 (9), 148 (88), 91 (100), 65 (12), 42 (14). Anal. calc. pour C₁₃H₁₉NO₂ (221,30): C 70,55, H 8,65, N 6,33; tr.: C 70,10, H 8,71, N 6,26.

Les esters **15b–e** sont obtenus de la même manière. Résultats: *tab. 5*.

Tab. 5. (*N*-Benzyl-*N*-méthylamino)esters **15**

	R	Rdt. [%] ^{a)}	[α] _D ^{20 b)}	P.e. [°C]/ <i>p</i> [Torr]	<i>n</i> _D ²⁰
15a	Me	68	–11,5	151/15	1,4925
b	<i>i</i> -Pr	55	–72	125/3	1,4945
c	<i>i</i> -Bu	55	–62,5	138/3	1,4905
d	<i>s</i> -Bu	42	–63,5	137/3	1,4915
e	PhCH ₂	28	–27		1,5425

a) Rendement en produit purifié déterminé par rapport à l'ester **13**. b) *c* = 2%, EtOH.

(*S*)-2-(*N*-Benzyl-*N*-méthylamino)-3-méthylbutanoate d'éthyle (**15b**; R = Me₂CH). IR (pur): 3030–3070 (C–H arom.), 1727 (C=O, ester), 1603vw (arom.). RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): 0,89, 1,05 (2*d*, ³*J* = 6,5 et 6,5, Me₂CH); 1,33 (*t*, ³*J* = 7,1, MeCH₂O); 1,9–2,4 (*m*, Me₂CH); 2,23 (*s*, MeN); 2,85 (*d*, ³*J* = 10,7, H–C(2)); 3,51, 3,77 (2*d*, ²*J* = 13,9, PhCH₂); 4,20 (*q*, ³*J* = 7, MeCH₂O); 7,25–7,45 (*m*, 5 H arom.). SM: 249 (1, *M*⁺), 206 (15), 176 (78), 91 (100), 42 (14). Anal. calc. pour C₁₅H₂₃NO₂ (249,36): C 72,25, H 9,29, N 5,61; tr.: C 72,85, H 9,05, N 5,84.

(*S*)-2-(*N*-Benzyl-*N*-méthylamino)-4-méthylpentanoate d'éthyle (**15c**; R = Me₂CHCH₂). IR (pur): 3030–3070 (C–H arom.), 1728 (C=O, ester), 1603vw (arom.). RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): 0,85, 0,92 (2d, ³J = 7,8 et 7,8, Me₂CHCH₂); 1,32 (t, ³J = 7,3, MeCH₂O); 1,40–2 (m, Me₂CHCH₂); 2,26 (s, MeN); 3,38 (t, ³J = 8, H–C(2)); 3,59, 3,80 (2d, ²J = 13,2, PhCH₂); 4,20 (q, ³J = 7,3, MeCH₂O); 7,15–7,50 (m, 5 H arom.). SM: 263 (1, M⁺), 191 (13), 190 (93), 91 (100), 42 (10). Anal. calc. pour C₁₆H₂₅NO₂ (263,38): C 72,96, H 9,56, N 5,32; tr.: C 72,23, H 9,23, N 5,25.

(*S*)-2-(*N*-Benzyl-*N*-méthylamino)-3-méthylpentanoate d'éthyle (**15d**; R = MeCH₂CH(Me)). IR (pur): 3030–3070 (C–H arom.), 1729 (C=O, ester), 1602vw (C=C arom.). RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, ³J = 8, MeCH₂CH(Me)); 0,89 (d, ³J = 8, MeCH₂CH(Me)); 1,33 (t, ³J = 7,2, MeCH₂O); 1,7–2,1 (m, MeCH₂CH(Me)); 2,23 (s, MeN); 2,99 (d, ³J = 6, H–C(2)); 3,53, 3,76 (2d, ²J = 13,7, PhCH₂); 4,25 (q, ³J = 7,3, MeCH₂O); 7,20–7,45 (m, 5 H arom.). SM: 263 (1, M⁺), 206 (17), 191 (10), 190 (74), 91 (100), 42 (11). Anal. calc. pour C₁₆H₂₅NO₂ (263,38): C 72,96, H 9,56, N 5,32; tr.: C 73,04, H 9,45, N 5,42.

(*S*)-2-(*N*-Benzyl-*N*-méthylamino)-3-phénylpropanoate d'éthyle (**15e**; R = PhCH₂). IR (pur): 3030–3070 (C–H arom.), 1729 (C=O, ester), 1602vw (C=C arom.). RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): 1,25 (t, ³J = 7,1, Me₂CH₂O); 2,32 (s, MeN); 3,10 (2dd, ²J = 13,6, ³J = 7,6 et 6, 2 H–C(3)); 3,65 (dd, ³J = 7,6 et 6, H–C(2)); 3,63, 3,84 (2d, ²J = 13,6, PhCH₂N); 4,18 (q, ³J = 7,1, MeCH₂O); 7,1–7,4 (m, 10 H arom.). SM: 297 (1, M⁺), 224 (48), 206 (77), 91 (100), 65 (12), 42 (18). Anal. calc. pour C₁₉H₂₃NO₂ (297,40): C 76,73, H 7,79, N 4,71; tr.: C 76,76, H 7,75, N 4,44.

4. 2-(*N*-Méthylamino)-1-phénylalkanoles 16³). – 4.1. *Pentanol 12c*. Cyanoénamino-ester **11c** est obtenu selon la méthode décrite en 2.2 à partir de 0,1 mol de chlorohydrate de 4-méthylpentanoate d'éthyle (leucinate d'éthyle) et 0,1 mol d'énolate de sodium du 2-formyl-2-phénylacétonitrile (**10**) préparé selon [9]. Rendement 88%. Solide blanc. P.f. (Kofler) 54°. [α]_D²⁰ = –19,8 (c = 1%, EtOH). IR, RMN-¹H: v. 2.2.

(*S*)-2-[*N*-(2'-Cyano-2'-phényléthényl)amino]-*N*,*N*,4-triméthylpentanecamide (PhC(CN)=CHNHCH(CH₂CHMe₂)CONMe₂; cf. 5). On prépare 0,25 mol de BuLi dans l'Et₂O à –15° [16]. A 0° on y ajoute un volume égal de THF sec en évitant tout échauffement excessif (ballon de 500 ml), et on fait barboter dans la sol. un courant gazeux sec de Me₂NH. On additionne ensuite goutte à goutte 0,1 mol de **11c** dans 50 ml de THF anh. On laisse agiter 1 h après addition complète. Le mélange est hydrolysé par 200 ml d'une sol. sat. de NH₄Cl. Après traitement d'usage on récupère 28,5 g (100%) d'amide, purifié par CC (SiO₂, hexane/AcOEt 3:1). [α]_D²⁵ = +17,8 (c = 2%, EtOH). IR (pur): 3349 (NH), 2189 (C≡N), 1640 (C=O), 1621 (C=C), 1596 (arom.). RMN-¹H (60 MHz, CDCl₃): 1,03 (d, ³J = 6,5, Me₂CHCH₂); 1,5–1,9 (m, Me₂CHCH₂); 3,10, 3,45 (2s, Me₂N); 4,3–4,9 (m, H–C(2)); 5,9–6,5 (m, NH); 7,20–7,90 (m, 5 H arom., C=CH).

(*S*)-3-[*N*-(1'-Benzoyl-3'-méthylbutyl)amino]-2-phénylpropénénitrile (PhC(CN)=CHNHCH(CH₂CHMe₂)-COPh; cf. 6). L'amide précédent (0,09 mol, 25,5 g) dans 50 ml de THF anh. est versé goutte à goutte dans 150 ml de PhLi 1,5M dans l'Et₂O refroidi dans la glace [16]. Après addition, on agite 1 h à temp. amb. puis hydrolyse par 250 ml d'une sol. de NH₄Cl. La cétone finale souillée de traces de biphenyle et de bromobenzène est purifiée par CC (SiO₂, éther de pétrole/AcOEt 9:1): 25,4 g (90%). [α]_D²¹ = +5 (c = 1%, EtOH). IR (pur): 3370 (NH), 2191 (C≡N), 1686 (C=O), 1624 (C=C), 1596 (arom.). RMN-¹H (60 MHz, CDCl₃): 0,8–1,3 (m, Me₂CHCH₂); 1,4–2 (n, Me₂CHCH₂); 5–5,5 (m, H–C(1')); 6–6,5 (m, NH); 6,95–7,90 (m, C=CH, 8 H arom.); 7,9–8,3 (m, 2 H arom.).

(*S*)-3-[*N*-(1'-Hydroxybenzyl)-3'-méthylbutyl]amino]-2-phénylpropénénitrile (**12c**; R = Me₂CHCH₂). Une sol. de la cétone précédente (25 g dans 150 ml de MeOH) est refroidie à –80°. On ajoute par portions 3,5 g de NaBH₄ et laisse agiter pendant 12 h à –80°. Le MeOH est évaporé et le résidu dissous dans 250 ml d'Et₂O. La phase org. est lavée 3 fois à l'H₂O, puis évaporée. On recueille un liquide brun (25 g) qui est purifié par CC (SiO₂, éther de pétrole/AcOEt 7:3). [α]_D²⁵ = +2,5 (c = 1%, EtOH). IR (pur): 3380 (NH, OH), 2189 (C≡N), 1619 (C=C), 1596 (arom.). RMN-¹H (60 MHz, CDCl₃): 0,7–1,1 (m, Me₂CHCH₂); 1,1–1,6 (m, Me₂CHCH₂); 3,2–3,7 (m, H–C(1'), OH); 4,5–4,8 (m, H–C(α)); 6,2–6,5 (m, NH); 7,0–7,8 (m, 10 H arom., C=CH).

4.2. (1*R*,2*S*)-2-Amino-4-méthyl-1-phénylpentan-1-ol (4c; R = Me₂CHCH₂). Une sol. de 16 g (0,05 mol) de **12c** dans 50 ml de HCl 2M est chauffé pendant 24 h à 80°. Le 2-formyl-2-phénylacétonitrile (**10**) libéré est extrait à l'Et₂O. La phase aq. est rendue alcaline par addition d'une sol. de NaOH et l'amino-alcool extrait à l'Et₂O. Après évaporation, le résidu huileux est purifié par distillation sous pression réduite: 4,3 g (45%). P.e. 144–148°/3 Torr. [α]_D²⁵ = –26,8 (c = 2%, EtOH). IR (CCl₄): 3200–3500 (OH, NH₂), 3030–3080 (=C–H). RMN-¹H (60 MHz, CDCl₃): 0,7–1 (m, MeCHCH₂); 1–1,9 (m, Me₂CHCH₂); 2,14 (s, OH, NH₂), 2,8–3,3 (m, H–C(2)); 4,37 (d, ³J = 5, H–C(1), *thréo*, 17%); 4,62 (d, ³J = 6,5 H–C(1), *érythro*, 83%); 7,45 (s, 5 H arom.). SM: 176 (3, M⁺), 86 (100), 77 (15). Anal. calc. pour C₁₂H₁₉NO (196,28): C 74,56, H 9,91, N 7,24; tr.: C 74,47, H 9,85, N 7,22.

³) A titre d'exemple la transformation du cyanoénamino-ester **11c** via **12c** en **4c** et **16c** est décrite.

4.3. 2-(*Méthylamino*)pentanol **16c**. (*1'S,αR*)-2-Phényl-3-{N-[*1'*-(triméthylsilyloxy)benzyl]-3'-méthylbutyl}amino}propénitrile (PhC(CN)=CHNHCH(CH₂CHMe₂)CH(OSiMe₃)Ph). A une sol. de 24 g (0,075 mol) de **12c** dans 100 ml de THF anh. on ajoute 25 g de Et₃N distillée sur CaH₂. Le mélange est refroidi dans la glace et placé sous courant d'N₂ sec. On ajoute goutte à goutte sous agitation 1,2 équiv. de Me₃SiCl (contrôle de la réaction par CCM). Après 4 h le mélange est repris par l'Et₂O anh. et filtré plusieurs fois pour éliminer les sels d'ammonium. Les solvants et l'excès de réactif sont évaporés: éther de triméthylsilyl brut (27,2 g, 95%). IR (pur): 3385 (NH), 2190 (C≡N), 1623 (C=C), 1597 (arom.). RMN-¹H (60 MHz, réf. interne Me₃SiO): 0 (s, Me₃Si); 0,7–1,1 (m, Me₂CHCH₂); 1,1–1,6 (m, Me₂CHCH₂); 3,3–3,7 (m, H–C(1')); 4,5–4,8 (m, H–C(α)); 6,2–6,5 (m, NH); 7,0–7,8 (m, 10 H arom., C=CH).

(*1'S,αR*)-3-{N-Méthyl-N-[*1'*-(triméthylsilyloxy)benzyl]-3'-méthylbutyl}amino}-2-phénylpropénitrile (PhC(CN)=CHN(Me)CH(CH₂CHMe₂)CH(OSiMe₃)Ph). Un mélange de 50 ml de DMF sec et 1,8 g (0,075 mol) de NaH débarrassé préalablement de son huile est refroidi à –10°. On ajoute goutte à goutte une sol. de 25 g (0,065 mol) de l'éther de triméthylsilyl précédent dans 65 ml de DMF sec. Après cessation du dégagement d'H₂, on agite encore 15 min, puis on additionne lentement 9,5 (0,075 mol) de Me₂SO₄ fraîchement distillé. Le mélange est agité 6 h à temp. amb. On reprend par 250 ml d'Et₂O et lave 3 fois avec une sol. sat. de NH₄Cl. On recueille finalement 25 g (95%) de dérivé *N*-méthylé. IR (pur): 2184 (C≡N), 1610 (C=C), 1592 (arom.). RMN-¹H (60 MHz, réf. interne Me₃SiO): 0 (s, Me₃Si); 0,7–1,1 (m, Me₂CHCH₂); 1,1–1,6 (m, Me₂CHCH₂); 3,30 (s, MeN); 3,3–3,7 (m, H–C(1')); 4,5–4,8 (m, H–C(α)); 7,0–7,8 (m, 10 H arom. C=CH).

(*1'S,αR*)-3-{N-[*1'*-(*α*-Hydroxybenzyl)-3'-méthylbutyl]-N-méthylamino}-2-phénylpropénitrile (PhC(CN)=CHN(Me)CH(CH₂CHMe₂)CH(OH)Ph). Le dérivé *N*-méthyle précédent brut est dissous dans 100 ml de THF anh. On refroidit le mélange dans la glace et ajoute 65 ml de Bu₄NF 1M dans le THF. On laisse agiter 6–8 h à temp. amb. Après lavage et traitement usuel, on recueille le cyanoénamino-alcool *N*-méthylé, liquide brun (97%), purifié par CC (SiO₂, éther de pétrole/AcOEt 3:1): cristaux blancs. $[\alpha]_D^{20} = -7$ (*c* = 1%, EtOH). P.f. (Kofler) 146°. IR (KBr): 3400 (OH), 2184 (C≡N), 1610 (C=C), 1592 (arom.). RMN-¹H (200 MHz, réf. interne CDCl₃): 0,875, 0,975 (2d, ³J = 6 et 6, Me₂CHCH₂); 1,50–1,85 (m, Me₂CHCH₂); 2,17 (s, OH); 3,15 (s, MeN, érythro, 83%); 3,26 (s, MeN, thréo, 17%); 3,35–3,41 (m, H–C(1')); 4,68 (d, ³J = 6,4, H–C(α)); 6,61, 6,67 (2s, C=CH); 7–7,5 (m, 10 H arom.).

(1*R*,2*S*)-4-Méthyl-2-(méthylamino)-1-phénylpentan-1-ol (**16c**; R = Me₂CHCH₂). Un mélange de 20,5 g (0,06 mol) du cyanoénamino-alcool *N*-méthylé précédent et 75 ml de HCl 2M est chauffé à 75° pendant 36 h sous agitation magnétique. Après refroidissement on filtre le 2-formyl-2-phénylacétonitrile (**10**) formé, et extrait la phase aq. 2 fois à l'Et₂O. La phase aq. est alcalinisée par addition d'une sol. de NaOH et l'amino-alcool extrait 3 fois à l'Et₂O. On recueille un liquide visqueux (6,8 g, 55%) qui cristallise. On purifie par recristallisation dans l'Et₂O anh. 5 g (40%). P.f. (Kofler) 70–72°, $[\alpha]_D^{20} = -5$ (*c* = 1%, EtOH); $[\alpha]_D^{20} = -20$ (*c* = 5%, HCl 1M). IR (pur): 3400 et 3315 (OH, NH), 1603w (C=C arom.), 1584w. RMN-¹H (200 MHz, réf. interne CDCl₃): 0,69, 0,85 (2d, ³J = 6,6 et 6,6, Me₂CHCH₂); 0,95–1,30 (m, Me₂CHCH₂); 1,40–1,60 (m, Me₂CHCH₂); 2,4–2,6 (m, NH, OH); 2,38 (s, MeN, thréo); 2,54 (s, MeN, érythro); 2,7–2,8 (m, H–C(2)); 4,30 (d, ³J = 7,4, H–C(1), thréo, 14%); 4,90 (d, ³J = 3,6, H–C(1), érythro, 86%); 7,3 (m, 5 H arom.). SM: 208 (1, [M + 1]⁺), 100 (100), 77 (11), 58 (41), 44 (40). Anal. calc. pour C₁₅H₂₂ClNO (chlorohydrate, 243,83): C 64,03, H 9,09, Cl 14,60, N 5,74; tr.: C 63,80, H 9,12, Cl 14,76, N 5,70.

5. *O*⁴-Alkyltyrosinols. – 5.1. *L*-Tyrosinate d'éthyle. On chauffe 90,5 g de *L*-tyrosine pendant 8 h dans 500 ml d'EtOH abs. sat. de HCl sec. Après évaporation de l'EtOH, on isole les cristaux blancs de chlorohydrate d'amino-ester. Rdt. 100%. P.f. (Kofler) 164° [6] [15]: 166°.

5.2. (*S*)-2-[N-(2'-Cyanocyclopent-1'-ényl)amino]-3-(4-hydroxyphényl)propanoate d'éthyle (Ccp-Tyr-OEt); **2j**). Le chlorohydrate précédent est dissous dans 200 ml d'H₂O dist. et additionné à une sol. aq. d'énolate de sodium de **1** (préparée à partir de 55 g de **1** et 200 ml de NaOH 2,5M). Le mélange est agité 48 h à temp. amb.; on obtient un solide blanc jaunâtre: 138 g (92%) de **2**; purifié par recristallisation dans H₂O/EtOH. P.f. (Kofler) 109°. $[\alpha]_D^{20} = +37$ (*c* = 2,5%, EtOH). IR (KBr): 3300 (NH, OH), 2180 (C≡N), 1735 (C=O), 1630 (C=C), 1200 (C–O–C). RMN-¹H (60 MHz, CDCl₃): 1,27 (t, ³J = 7, MeCH₂O); 1,6–2,2 (m, CH₂ du Ccp); 2,2–2,8 (m, 2 CH₂ du Ccp); 3,12 (d, ³J = 6, PhCH₂); 4,25 (q, ³J = 7, MeCH₂O); 4,5–5,2 (m, H–C(2), NH); 6,95 (m, 4 H arom.). SM: 300 (17, M⁺), 227 (24), 193 (62), 165 (25), 119 (100), 107 (95), 91 (16), 77 (14), 65 (26).

5.3. Alkylation de **2j**. (2*S*)-2-[N-(2'-Cyanocyclopent-1'-ényl)amino]-3-(4-méthoxyphényl)propanoate d'éthyle (**2k**). On prépare sous N₂ une sol. d'NaOEt à partir de 3,5 g (0,15 mol) de Na et 100 ml d'EtOH abs. Le cyanoénamino-ester **2j** (0,1 mol, 30 g) dans 200 ml de DMF sec est ajouté goutte à goutte et le mélange agité 15 min à temp. amb. On additionne lentement 20 g (0,15 mol) de Me₂SO₄. Le mélange s'échauffe, puis est laissé 6 h à temp. amb. sous agitation. Après évaporation le résidu est repris par 200 ml de CH₂Cl₂ et la sol. lavée à l'H₂O et évaporée. Il reste un liquide brun visqueux (100%) qui ne cristallise pas et qui est purifié par CC (alumène, CCl₄): 28,4 g (90,5%) d'un liquide jaune clair, **2k** qui cristallise. P.f. 63–64°. $[\alpha]_D^{21} = +26,5$ (*c* = 5,8%, EtOH). IR: 3300 (NH),

2180 (C≡N), 1735 (C=O), 1630 (C=C), 1200 (C–O–C). RMN-¹H (60 MHz, CDCl₃): 1,23 (t, ³J = 7, MeCH₂O); 1,5–2,1 (m, CH₂ de Ccp); 2,1–2,8 (m, 2 CH₂ de Ccp); 3,13 (d, ³J = 7, C₆H₄CH₂); 3,83 (s, MeOC₆H₄); 4,20 (q, ³J = 7, MeCH₂O); 4,5–4,9 (m, H–C(2)); 4,9–5,4 (m, NH); 6,5–7,4 (m, 4 H arom.). SM: 314 (12, M⁺), 193 (10), 121 (100), 122 (14).

(S)-2-[N-(2'-Cyanocyclopent-1'-ényl)amino]-3-[4-(isopropoxy)phényl]propanoate d'éthyle (**2m**; R³ = Et, R = 4-(Me₂CHO)C₆H₄CH₂). On opère comme pour la préparation de **2k**, en utilisant **2j** (0,075 mol, 22,5 g) et i-PrI (48 h à temp. amb.: liquide brun jaune. La CC (alumine, éther de pétrole/AcOEt 1:1) donne 24,7 g (96,3%) d'un liquide jaune clair **2m'**, [α]_D²¹ = +12,7 (c = 3,4%, EtOH). IR: 3350 (NH), 2180 (C≡N), 1735 (C=O), 1615 (C=C olef.), 1605 (C=C arom.). RMN-¹H (60 MHz, CDCl₃): 1,23 (t, ³J = 7, MeCH₂O); 1,30 (d, ³J = 7, Me₂CHO); 1,5–2,1 (m, CH₂ de Ccp); 2,1–2,8 (m, 2 CH₂ de Ccp); 3,10 (d, ³J = 6, C₆H₄CH₂); 4,23 (q, ³J = 7, MeCH₂O); 4,3–4,9 (m, H–C(2), Me₂CHO); 5,1 (d, ³J = 10, NH); 6,6–7,4 (m, 4 H arom.). SM: 342 (6, M⁺), 149 (44), 119 (16), 107 (100).

(S)-2-[N-(2'-Cyanocyclopent-1'-ényl)amino]-3-[4-(4'-nitrophénoxy)phényl]propanoate d'éthyle (**2n**; R³ = Et, R = 4-(NO₂C₆H₄O)C₆H₄CH₂). A une sol. de 0,05 mol de NaOEt (3,6 g de NaOEt en poudre) dans 75 ml de DMF sec on additionne une sol. de 15 g (0,05 mol) de **2j** dans 75 ml de DMF sec. Le mélange est agité pendant 15 min à temp. amb. On additionne ensuite 7,05 g (0,05 mol) de fluoro-4-nitrobenzène dans 50 ml de DMF, et on maintient à temp. amb. sous agitation pendant 6 à 8 h. Après évaporation le résidu est redissous dans 250 ml de CH₂Cl₂ et la sol. lavé avec une sol. de NH₄Cl et puis évaporée 21 g (100%) d'un liquide brun visqueux. Le produit brut recristallisé dans l'EtOH abs. (la sol. est laissée au repos 3 jours) donne des cristaux jaunes. Rdt. 85%. P.f. 89°. [α]_D²² = +13,8 (c = 2%, EtOH). RMN-¹H (60 MHz, CDCl₃): 1,30 (t, ³J = 7, MeCH₂O); 1,6–2,2 (m, CH₂ de Ccp); 2,2–2,9 (m, 2 CH₂ de Ccp); 3,27 (d, ³J = 7, C₆H₄CH₂); 4,30 (q, ³J = 7, MeCH₂O); 4,6–5,3 (m, H–C(2), NH); 6,9–7,6 (m, 6 H arom.); 8,1–8,6 (m, 2 H arom.).

5.4. Réduction des esters **2k**, **m**, **n**. (S)-2-[N-(2-Hydroxy-1-(4-méthoxybenzyl)éthyl)amino]cyclopent-1-ène-1-carbonitrile (**7k**). A une sol. de 31,4 g (0,1 mol) de **2k** dans 150 ml de diglyme sec fraîchement distillé on ajoute 3,85 g de NaBH₄ et 4,5 g de LiCl. On chauffe 6 h à 110° sous agitation. Après refroidissement, le mélange est versé dans 500 ml d'H₂O froide, le produit extrait au CH₂Cl₂ et la phase org. séchée (Na₂SO₄) et évaporée: ca. 30 g (100%) d'un liquide brun visqueux qui ne cristallise pas (le produit n'a pas été purifié et est utilisé ainsi pour la suite). IR: disparition de la bande à 1730 (C=O, ester); 3300 (large, OH, alcool).

(S)-2-[N-(2-Hydroxy-1-(4-isopropoxybenzyl)éthyl)amino]cyclopent-1-ène-1-carbonitrile (**7m**; R¹=R²=H, R = 4-(Me₂CHO)C₆H₄CH₂). L'ester **2m** (24,5 g) est réduit dans les conditions décrites ci-dessus: 24,7 g d'un produit brun contenant des traces de diglyme. Purification par CC (alumine neutre, AcOEt) donne 21,7 g (96%) d'un liquide visqueux encore coloré qui ne cristallise pas. IR (pur): 3350 (large, NH, OH), 2180 (fine, C≡N), 1620 (fine, C=C), 1605 (fine, C=C arom.). RMN-¹H (60 MHz, CDCl₃): 1,33 (d, ³J = 7, Me₂CHO); 1,5–2,1 (m, CH₂ de Ccp); 2,1–3,0 (m, 2 CH₂ de Ccp, CH₂OH); 3,47 (d, ³J = 10, NH); 3,77 (d, ³J = 8, C₆H₄CH₂); 4,53 (m, Me₂CHO); 6,7–7,5 (m, 4 H arom.).

(S)-2-[N-(2-Hydroxy-1-[4-(4-nitrophénoxy)benzyl]éthyl)amino]cyclopent-1-ène-1-carbonitrile (**7n**; R¹=R²=H, R = 4-(NO₂C₆H₄O)C₆H₄CH₂). L'ester **2k** (16,5 g, 0,039 mol) est réduit dans les conditions décrites ci-dessus (1,7 g de LiCl, 1,5 g de NaBH₄, 6 h à 120°): 15 g (100%) d'un liquide brun visqueux, purifié par CC (alumine). IR: 3350 (large, NH, OH); 2180 (fine, C≡N), 1620 (fine, C=C). RMN-¹H (60 MHz, CDCl₃): 1,6–2,2 (m, CH₂ de Ccp); 2,2–2,8 (m, 2 CH₂ de Ccp); 3,30 (d, ³J = 7, C₆H₄CH₂); 3,3–3,8 (m, CH₂OH); 3,9–4,5 (m, CHN); 4,90 (d, ³J = 10, NH); 6,9–7,6 (m, 6 H arom.); 8,1–8,6 (m, 2 H arom.).

5.5. Déblocage de la fonction amine de **7k**, **m**, **n**. (S)-O⁴-Méthoxytyrosinol (**8k**). Pendant 24 h **7k** (30 g) est chauffé à 80° sous agitation magnétique, en présence de 50 ml de HCl 2,2M. Après refroidissement, le **1** libéré est extrait 3 fois au CH₂Cl₂. La phase aq. est alcalinisée par addition d'une sol. de NaOH et l'amino-alcool brun extrait au CH₂Cl₂. Après évaporation on recueille 12,6 g (69,5%) de solide brun, purifié partiellement par recristallisation dans EtOH/Et₂O. La purification par distillation est possible sous bon vide et donne un liquide visqueux incolore qui cristallise: 8,3 g (46%). P.e. 168°/2 Torr. P.f. 87°. [α]_D²⁶ = +48,6 (c = 2%, HCl 1M). RMN-¹H (60 MHz, CDCl₃): 2,6 (m, OH, NH₂, MeOC₆H₄CH₂); 2,1–3,1 (m, H–C(2)); 3,1–3,7 (m, CH₂OH); 3,77 (s, MeOC₆H₄CH₂); 6,85 (d, ³J = 10, 2 H arom.); 7,20 (d, ³J = 10, 2 H arom.). SM: 181 (1, M⁺), 122 (17), 121 (11), 60 (100). Anal. calc. pour C₁₀H₁₅NO₂ (181,24): C 66,27, H 8,34, N 7,73; tr.: C 66,16, H 8,26, N 7,44.

4) Ester méthylique **2n'** correspondant (R³ = Me, R = 4-(NO₂C₆H₄O)C₆H₄CH₂): P.f. (Kofler) 118°. [α]_D²² = +10° (c = 2%, EtOH). RMN-¹H (60 MHz, CDCl₃): 1,6–2,2 (m, CH₂ de Ccp); 2,2–2,9 (m, 2 CH₂ de Ccp); 3,23 (d, ³J = 7, C₆H₄CH₂); 3,80 (s, COOMe); 4,6–5,3 (m, CHNH); 6,9–7,6 (m, 6 H arom.); 8,1–8,6 (m, 2 H arom.).

(S)-O⁴-Isopropoxytyrosinol (**8m**; R¹=R²=H, R = 4-(Me₂CHO)C₆H₄CH₂). Pendant 24 h **7m** est chauffé à 80° sous agitation magnétique en présence de 50 ml de HCl 2M. Le **1** libéré est extrait 3 fois à l'Et₂O. La phase aq. est rendue alcaline par addition d'une sol. de NaOH et extraite 3 fois à l'Et₂O. Après évaporation on recueille 9,4 g (60 %) d'un liquide brun à odeur d'amine qui est purifié par distillation: 5 g (32 %) d'un liquide jaune pâle visqueux qui cristallise lentement. P.e. 151–154°/3 Torr. P.f. 64°. $[\alpha]_D^{25} = -32$ (*c* = 2 %, HCl 1M). RMN-¹H (60 MHz, CDCl₃): 1,30 (*d*, ³*J* = 7, Me₂CHO); 2,20 (*s*, NH₂, OH); 2,63 (*d*, ³*J* = 5, C₆H₄CH₂); 2,8–3,3 (*m*, H–C(2)); 2,8–3,85 (*m*, CH₂OH); 4,53 (*sept.*, ³*J* = 7, Me₂CHO); 6,83 (*d*, ³*J* = 9, 2 H arom.); 7,17 (*d*, ³*J* = 9, 2 H arom.). Anal. calc. pour C₁₂H₁₉NO₂ (209,29): C 68,86, H 9,75, N 6,69; tr.: C 68,67, H 9,28, N 6,49.

(S)-O⁴-(4-Nitrophénoxy)tyrosinol (**8n**; R¹=R²=H, R = 4-(NO₂C₆H₄O)C₆H₄CH₂). Comme décrit ci-dessus pour **8m**, avec 15 g (0,039 mol) de **7n** et 50 ml de HCl 2M (36 h à 90°). Après extraction de l'amino-alcool libéré par l'Et₂O la phase aq. reste fortement colorée par la présence de polymères: 9,3 g (83 %) de **8n**, liquide brun clair visqueux à légère odeur d'amine, cristallisant lentement: 8,5 g (75 %). L'amino-alcool **8n** recristallisé dans l'EtOH donne des cristaux jaunes. P.f. 119°. $[\alpha]_D^{26} = +36$ (*c* = 2 %, HCl/EtOH 1M): IR (CCl₄): 3000–3700 (large, OH, NH₂), 1600 et 1590 (arom.). RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃): 2,15 (*s*, OH, NH₂); 2,73 (*d*, ³*J* = 5,7, C₆H₄CH₂); 3,17 (*m*, H–C(2)); 3,56 (*d*, ³*J* = 6,15, CH₂OH); 7,02 (*m*, 4 H arom.); 7,27 (*m*, 2 H arom.); 8,20 (*m*, 2 H arom.). Anal. calc. pour C₁₅H₁₆N₂O₄ (288,31); C 62,49, H 5,59, N 9,72; tr.: C 62,66, H 5,73, N 9,55.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] M. Lamant, A. Guignard, *C. R. Acad. Sci., Ser. C* **1975**, 281, 123.
- [2] A. Guignard, M. Lamant, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 1279.
- [3] A. Guignard, M. Lamant, *C. R. Acad. Sci., Ser. C* **1977**, 285, 203.
- [4] H. C. Brown, B. C. Subba Rao, *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 1136.
- [5] H. C. Brown, S. Krishnamurphy, *Aldrichim. Acta* **1979**, 12.
- [6] S. Itsuno, A. Hirao, S. Nakahama, N. Yamazaki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 1673; A. I. Meyers, G. S. Poindexter, Z. Brich, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 892; G. S. Poindexter, A. I. Meyers, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3527; H. Seki, K. Koga, H. Matsumo, S. Ohki, I. Matsumo, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, 13, 995.
- [7] M. I. Lim, R. S. Klein, J. J. Fox, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3826.
- [8] G. Pfeiffer, H. Bauer, *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 564.
- [9] M. Lamant, M. Le Moine, *Bull. Soc. Chim.* **1962**, 2150.
- [10] M. T. Reetz, M. W. Drewes, A. Schmitz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, 1143.
- [11] S. S. Wang, B. F. Gisin, D. P. Winter, R. Makofske, I. D. Kulesha, C. Tzougraki, J. Meienhofer, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1286.
- [12] P. Quitt, J. Hellerbach, K. Vogler, *Helv. Chim. Acta* **1963**, 46, 327.
- [13] R. K. Olsen, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1912.
- [14] E. Fourneau, 'Traité de chimie organique V. Grignard', Masson, Paris, 1950, Vol. XII, p. 548.
- [15] J. P. Greestein, M. Winitz, 'Chemistry of Amino Acids', J. Wiley, London, 1961, Vol. II, p. 932.
- [16] A. I. Vogel, 'Practical Organic Chemistry', 3rd edn., Longman, London, 1956.