

Préparation d'aminométhyltributylétains par stannylation de sels d'immonium au moyen du chlorure de tributylstannylmagnésium. Applications à la synthèse de β -aminoalcools

Bernard Elissondo, Jean-Baptiste Verlhac, Jean-Paul Quintard* et Michel Pereyre

Laboratoire de Chimie Organique et Organométallique (UA 35 du CNRS), Université de Bordeaux 1, 351, Cours de la Libération, 33405-Talence Cedex (France)

(Reçu le 23 juillet 1987)

Abstract

Tributylstannylmagnesium chloride reacts with immonium salts and gives non-substituted, α -substituted or α,α -disubstituted aminomethyltributyltins. The reaction, which can be extended to stannylation by tributylstannylalkalis, is not affected by the nature of the anionic part of the immonium salt. Transmetalation of aminomethyltributyltins with butyllithium, followed by condensation with carbonyl compounds, provides a regiospecific route to β -aminoalcohols.

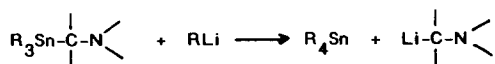
Résumé

Le chlorure de tributylstannylmagnésium réagit avec les sels d'immonium pour donner des aminométhyltributylétains non-substitués, α -substitués ou α,α -disubstitués. La nature de l'anion du sel d'immonium n'a pas d'influence sur la réaction qui peut également être étendue à la stannylation par les tributylstannylalcalins. La transmétallation des aminométhyltributylétains par le butyllithium, suivie de condensation avec des dérivés carbonylés, permet d'accéder de façon régiospécifique à des β -aminoalcools.

Introduction

Les aminométhyltrialkylétains constituent d'intéressants réactifs en synthèse organique [1]. Ils permettent en particulier, par transmétallation, la préparation de lithiens α -aminométhylés [2,3,4] difficilement accessibles par d'autres voies [5]:

* Nouvelle adresse: Laboratoire de Synthèse Organique Sélective et Matériaux (U.A. 475 du CNRS), Faculté des Sciences de Nantes, 2, rue de la Houssinière, 44072-Nantes Cedex (France).



On peut également obtenir des α -aminocétones par réaction directe des aminométhyltrialkylétains avec des chlorures d'acide [6].

Cependant, jusqu'à une date récente, seuls des réactifs non substitués du type $R_3SnCH_2N<$ avaient été décrits. On peut par exemple les obtenir par réaction d'amines secondaires ou de leurs sels avec un halogénométhyltrialkylétain [7,8], méthode peu pratique du fait de la difficulté d'accès au précurseur organostannique. Il est également possible de faire réagir le tributylstannyllithium dans le THF avec divers substrats de la forme $\Sigma CH_2N<$ ($\Sigma = SPh, SO_3Na, NMe_2R, OR$) comme cela a été montré par Peterson et al. [2,3,9] mais cette méthode n'a pas été appliquée (ou n'a pu l'être) à la synthèse d'aminométhyltrialkylétains substitués.

Nous avons récemment proposé d'utiliser la réaction du chlorure de tributylstannylmagnésium, dans l'éther, avec les aminoacétals [10]:



Ce procédé, facile à mettre en oeuvre, a permis l'obtention de certains dérivés α -substitués mais la synthèse de l'aminoacétal n'autorise que l'emploi d'aldéhydes non énoisables; en conséquence la méthode n'est applicable que pour des groupes R^2 limités. En outre elle ne permet pas l'accès aux dérivés α,α -disubstitués car les aminoacétals dérivés de cétones ne sont pas obtenus aussi facilement que ceux dérivés d'aldéhydes.

Nous décrivons ci-dessous une nouvelle méthode, très souple, qui permet d'accéder à une grande variété d'aminoalkyltributylétains non substitués, α -substitués ou α,α -disubstitués. Elle met en jeu l'addition du chlorure de tributylstannylmagnésium aux sels d'immonium [11–14]. Signalons que des aminométhyltrichloroétains ont été obtenus par réaction du dichlorure d'étain avec des sels d'immonium [15]; ils peuvent être transformés ensuite en aminométhyltrialkylétains.

Synthèse d'aminométhyltributylétains par stannylation de sels d'immonium

Le chlorure de tributylstannylmagnésium est facilement obtenu par action du chlorure d'isopropylmagnésium dans l'éther sur l'hydrure de tributylétain [16]. Il s'additionne aisément sur les aldéhydes et les cétones pour conduire aux alcools stanniques correspondants [17]. Une réaction similaire était donc susceptible de se produire avec des sels d'immonium. Effectivement l'addition d'un halogénure d'immonium à une solution étherée de chlorure de tributylstannylmagnésium est exothermique et conduit avec de très bons rendements aux dérivés attendus:

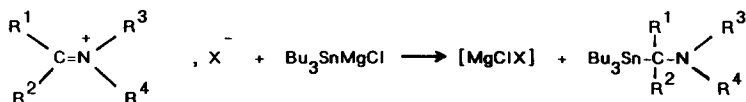


Tableau 1

Obtention d'aminométhyltributylétains par stannylation de sels d'immonium au moyen du chlorure de tributylstannylmagnésium

	Sel d'immonium	Aminométhyltributylétain	Rdt. (%) (isolé)
1	$\text{CH}_2=\text{NMe}_2^+, \text{Cl}^-$	$\text{Bu}_3\text{SnCH}_2\text{NMe}_2$	86
2	$\text{CH}_2=\text{NMe}_2^+, \text{I}^-$	$\text{Bu}_3\text{SnCH}_2\text{NMe}_2$	78
3	$\text{Me}_2\text{CHCH}=\text{N}^+\text{Et}_2, \text{Cl}^-$	$\text{Me}_2\text{CHCH}(\text{SnBu}_3)\text{NEt}_2$	83
4	$\text{Me}_2\text{CHCH}=\text{N}^+(\text{C}_6\text{H}_{11}), \text{Cl}^-$	$\text{Me}_2\text{CHCH}(\text{SnBu}_3)\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})$	89
5	$\text{Me}_2\text{CHCH}=\text{N}^+(\text{Me})(\text{CH}_2\text{Ph}), \text{Cl}^-$	$\text{Me}_2\text{CHCH}(\text{SnBu}_3)\text{N}(\text{Me})(\text{CH}_2\text{Ph})$	83
6	$\text{CyclopentylCH}=\text{N}^+(\text{Me})(\text{CH}_2\text{Ph}), \text{Cl}^-$	$\text{CyclopentylCH}(\text{SnBu}_3)\text{N}(\text{Me})(\text{CH}_2\text{Ph})$	76
7	$\text{PhCH}=\text{N}^+(\text{C}_6\text{H}_{11}), \text{Cl}^-$	$\text{PhCH}(\text{SnBu}_3)\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})$	85
8	$\text{PhCH}=\text{N}^+(\text{C}_6\text{H}_{11}), \text{Br}^-$	$\text{PhCH}(\text{SnBu}_3)\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})$	88
9	$\text{Furan-2-ylCH}=\text{N}^+(\text{C}_6\text{H}_{11}), \text{Br}^-$	$\text{Furan-2-ylCH}(\text{SnBu}_3)\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})$	75

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 1.

Ce procédé présente l'avantage de mettre en jeu des dérivés organiques, les sels d'immonium, qui sont à la fois aisément accessibles et sujets à de nombreuses variations structurales [18]. Comme le montrent les entrées 1 et 2, ainsi que 7 et 8, la nature de l'halogène n'a pas d'influence significative.

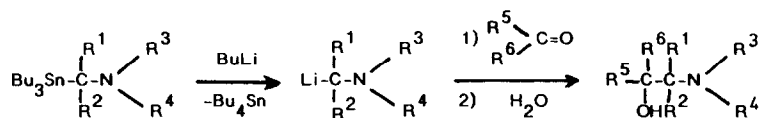
En réalité la méthode s'étend également à d'autres agents de stannylation ainsi que l'ont montré quelques essais au départ du sel d'immonium le plus simple, le sel d'Eschenmoser:

C'est ainsi que Bu_3SnLi dans le THF [19], Bu_3SnNa dans le tétraglyme [20] ou Bu_3SnK dans le DME [21] conduisent à l'aminométhyltributylétain attendu avec

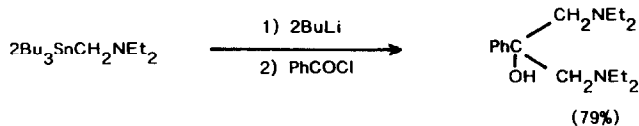
des rendements comparables ou inférieurs à ceux obtenus avec Bu_3SnMgCl dans l'éther. Ce dernier ne conduisant qu'à de très faibles quantités de produits secondaires (tétrabutylétain ou hexabutyl-diétain) est préférable aux tributylstannyl-alcalins, réactifs complexes et souvent capricieux. En outre l'éther diéthylique est moins cher et plus facile à éliminer que les autres solvants oxygénés.

Application à la synthèse régiospécifique de β -aminoalcools

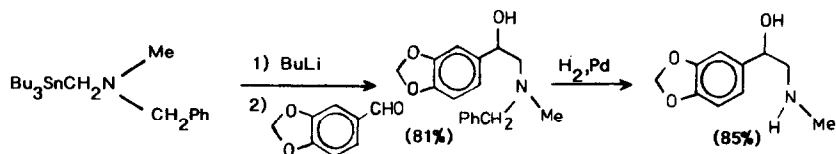
Lorsque la transmétallation des aminométhyltributylétains s'effectue avec de bons rendements, les lithiens correspondants permettent d'atteindre les β -aminoalcools par condensation avec un dérivé carbonylé approprié:



Cette approche a déjà été utilisée avec succès [3] et nous l'avons nous-mêmes employée pour préparer la macromérine et la stovaine à l'aide d'aminométhyltributylétains obtenus par stannylation d'aminoacétals [10]. Nous avons obtenu d'autres résultats qui illustrent les possibilités de la méthode. C'est ainsi qu'un β,β -aminoalcool a été obtenu selon:

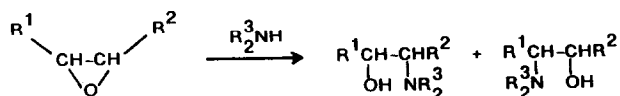


De même un β -aminoalcool portant une fonction amine secondaire a été synthétisé par hydrogénolyse d'un groupe benzyle lié à l'azote, méthode déjà signalée par Peterson et al. [3]:



Bien que les organostanniques utilisés dans les deux exemples ci-dessus aient été synthétisés à partir d'aminoacétals [10] il ne fait aucun doute qu'ils auraient été obtenus avec autant d'efficacité par la méthode faisant intervenir les sels d'immonium.

Un dernier exemple qui met en jeu un organostannique α -substitué effectivement obtenu à partir du sel d'immonium correspondant (entrées 7 ou 8 du Tableau 1), illustre la synthèse régiosélective des β -aminoalcools. Dans ce domaine, la voie traditionnelle, qui fait intervenir l'ouverture d'un oxirane par une amine, est susceptible de conduire à deux régiosomères [22]:



La voie stannique par contre, grâce à un aminométhyltributylétain α -substitué, doit conduire à un seul régioisomère. C'est ainsi que nous avons logiquement obtenu le β -aminoalcool ci-dessous, sous forme d'un mélange de diastéréoisomères, avec un rendement de 81%:

Conclusion

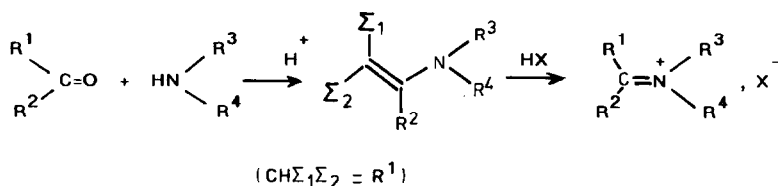
La stannylation des sels d'immonium, par ailleurs faciles d'accès, constitue une méthode de choix pour la synthèse d'aminométhyltrialkylétains en particulier α -substitués et α,α -disubstitués, généralement inaccessibles par d'autres voies. Cette nouvelle méthode d'obtention devrait favoriser l'essor de ces dérivés comme réactifs en synthèse organique, tout spécialement pour la synthèse des α -aminocétones et des β -aminoalcools, molécules particulièrement importantes sur le plan pharmaceutique.

Partie expérimentale

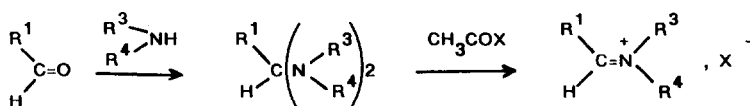
Préparation de sels d'immonium

Les sels d'Eschenmoser ($\text{CH}_2=\text{NMe}_2, \text{X}^-$) sont des produits commerciaux.

Les sels d'immonium utilisés pour les essais 3 à 6 ont été obtenus par la méthode consistant à traiter, à -78°C , les énamines correspondantes [23] au moyen d'une solution anhydre d'acide chlorhydrique dans l'éther [24]:



En ce qui concerne les sels d'immonium utilisés pour les essais 7 à 9, ils ont été obtenus par traitement des aminals dérivés d'aldéhydes avec un halogénure d'acétyle [25]:



Préparation des aminométhyltributylétains

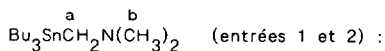
Quel que soit l'exemple choisi le mode opératoire est identique à celui qui va être détaillé ci-dessous dans le cas du diméthylaminométhyltributylétain.

Dans un ballon tricol de 250 ml, préalablement séché, on place 36.38 g d'hydrure de tributylétain (0.125 mole) auquel on ajoute, par un goutte à goutte lent, un équivalent d'une solution étherée de chlorure d'isopropylmagnésium ($\sim 1 \text{ N}$).

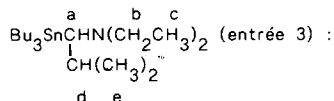
Cette réaction, exothermique, produit un dégagement gazeux de propane. Après complète addition, le milieu réactionnel, blanc laiteux, est porté au reflux à l'aide d'une lampe (100 W) pendant environ deux heures. On additionne alors, à température ambiante, 9.35 g de chlorure d'immonium $\text{Me}_2\text{N}^+\text{CH}_2\text{Cl}^-$ (0.1 mole) à l'aide d'une ampoule à transfert de solide; cette addition du sel se fait par fraction de manière à limiter le reflux induit par cette réaction exothermique. On laisse se poursuivre la réaction sous agitation à température ambiante pendant 2 h, avant d'hydrolyser par addition d'eau à 0°C. Après extraction à l'éther, lavage à l'eau, séchage sur MgSO_4 et évaporation du solvant, le diméthylaminométhyltributylétain est isolé par distillation sous pression réduite (Eb 76°C/0.05 mmHg). On recueille 29.9 g, soit un rendement de 86% par rapport à la quantité de chlorure d'immonium mis en jeu. Le diméthylaminométhyltributylétain est identifié par RMN du proton et de l'étain-119 ainsi que par un dosage des éléments (C, H, N, Sn). Sa pureté est supérieure ou égale à 98%.

Les aminométhyltributylétains correspondant aux entrées 7, 8 et 9 du Tableau 1 n'ont pas été purifiés par distillation mais par chromatographie liquide sur Florisil, éluant pentane (pour éliminer les traces de tétrabutylétain et d'hexabutyldiétain) puis éther.

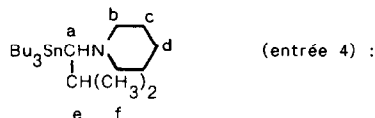
Les caractéristiques des différents produits obtenus sont regroupées ci-dessous:



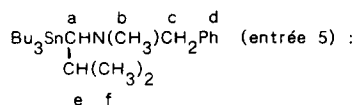
Eb 76°C/0.05 mmHg; RMN ^{119}Sn : -27.0; RMN ^{119}Sn (ppm; $\text{C}_6\text{D}_6/\text{Me}_4\text{Sn}$ ext.): -33.6; RMN ^1H (ppm; CCl_4/TMS int.): 0.7-2.0 (multiplet, 27H, massif butyle); 2.13 (singulet, 6H, b); 2.36 (singulet, 2H, a, $^2J(\text{SnH})$ 22.7 Hz).



Eb 103°C/0.05 mmHg; RMN ^1H : 0.9-1.9 (multiplet, 40H, massif butyle + c, d, e) dont 0.95 (doublet, 6H, e, 3J 5.7 Hz); 2.29 (quadruplet, 4H, b, 3J 6.9 Hz); 2.49 (doublet, 1H, a, 3J 8.9 Hz, $^2J(\text{SnH})$ 25.6 Hz).

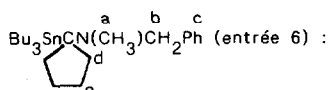


Eb 131°C/0.05 mmHg; RMN ^{119}Sn : -27.0; RMN ^1H : 0.9-1.9 (multiplet, 40H, massif butyle + c, d, e, f) dont 0.97 (doublet, 6H, f, 3J 6.1 Hz) et 1.46 (massif étroit, 6H, c, d); 2.5 (multiplet, 5H, a, b).

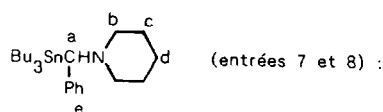


Eb 147°C/0.05 mmHg; RMN ^1H : 0.9-1.9 (multiplet, 34H, massif butyle + e, f) dont 1.01 (doublet, 6H, f, 3J 5.3 Hz); 2.18 (singulet, 3H, b); 2.61 (doublet, 1H, a, 3J

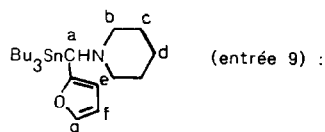
9.7 Hz, $^2J(\text{SnH})$ 26.7 Hz); 3.37 (doublet, 1H, c, 2J 13.3 Hz); 3.59 (doublet, 1H, c, 2J 13.3 Hz); 7.19 (singulet, 5H, d).



Eb 156–157°C/0.05 mmHg; RMN ^1H : 0.9–1.9 (multiplet, 35H, massif butyle + d, e); 2.21 (singulet, 3H, a); 3.43 (doublet, 1H, b, 2J 11.6 Hz); 3.62 (doublet, 1H, b, 2J 11.6 Hz); 7.16 (singulet, 5H, c).



RMN ^1H : 0.9–1.9 (multiplet, 33H, massif butyle + c, d); 2.31 (multiplet, 4H, b); 3.32 (singulet, 1H, a, $^2J(\text{SnH})$ 24.7 Hz); 7.02 (singulet, 5H, e).



RMN ^1H : 0.9–1.9 (multiplet, 33H, massif butyle + c, d); 2.21 (multiplet, 4H, b); 3.29 (singulet, 1H, a, $^2J(\text{SnH})$ 23.6 Hz); 6.26 (singulet, 2H, e, f); 7.29 (singulet, 1H, g).

Synthèse de β -aminoalcools

$\text{PhC}(\text{OH})(\text{CH}_2\text{NEt}_2)_2$. A 2×10^{-2} mole (7.5 g) de diéthylaminométhyltributyl-étain [10] en solution dans 50 ml de THF anhydre et porté à -78°C , on additionne avec une seringue 12.5 ml d'une solution de butyllithium dans l'hexane (1.6 M; 2×10^{-2} mole). Le milieu se colore en jaune. On laisse pendant 15 min sous agitation avant d'introduire 1.4 g (0.01 mole) de chlorure de benzoyle. Le milieu est agité pendant 1 h en laissant la température remonter à -35°C , température à laquelle il est hydrolysé par une solution d'acide chlorhydrique 2 N. Après extraction du tétrabutylétain à l'éther, la phase aqueuse est traitée par une solution de soude 2 N puis ramenée à neutralité avant d'être extraite à l'éther. La phase étherée est lavée puis séchée sur sulfate de magnésium. L'évaporation du solvant laisse 2.2 g de diaminoalcool. RMN ^1H : 0.89 (triplet, 12H, 3J 6.9 Hz); 2.31 (quadruplet, 8H, 3J 6.9 Hz); système AB centré à 2.68 (4H); 4.61 (singulet large, 1H, échangeable avec D_2O); 7.17 (multiplet, 5H).

$(\text{CH}_2\text{O})\text{C}_6\text{H}_3\text{C}(\text{OH})\text{HCH}_2\text{NHMe}$. A 2×10^{-2} mole (8.5 g) de *N*-méthyl-*N*-benzylaminométhyltributylétain [10] en solution dans 70 ml de THF anhydre et porté à -78°C on additionne 12.5 ml d'une solution 1.6 M de butyllithium puis, après 15 min à -78°C , 3 g de piperonal (0.02 mole) dans 10 ml de THF. Après avoir laissé remonter lentement la température on hydrolyse avec une solution d'HCl 2 N, extrait à l'éther, puis neutralise avec une solution de soude jusqu'à pH basique. On extrait alors l'aminoalcool *N*-benzylé à l'éther puis sèche la phase étherée sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant on obtient une

- 12 M. Pereyre, B. Elissondo et J.P. Quintard in B.M. Trost et W. Bartmann (Eds.), *Selectivity, a Goal for Synthetic Efficiency*, Verlag Chemie, Weinheim, 1983 p. 191.
- 13 B. Elissondo, M. Pereyre et J.P. Quintard (CNRS), U.S. Pat., 4, 617, 409, 1986.
- 14 J. Quintard, A. Duchene, G. Dumartin, B. Elissondo et J.B. Verlhac, *Silicon, Germanium, Tin, Lead Compounds*, 9 (1986) 241.
- 15 A. Tzschach, W. Uhlig et K. Kellner, *J. Organomet. Chem.*, 266 (1984) 17.
- 16 J.C. Lahournère et J. Valade, *J. Organomet. Chem.*, 22 (1970) 63.
- 17 J.C. Lahournère et J. Valade, *C.R. Acad. Sci, Paris, ser. C*, 270 (1970) 2080.
- 18 H. Böhme et M. Haake in H. Böhme et H.G. Viehe (Eds.), *Iminium Salts in Organic Synthesis, Advances in Organic Chemistry*, Vol. 9, Interscience, New-York, 1976.
- 19 W.C. Still, *J. Am. Chem. Soc.*, 100 (1978) 1481.
- 20 K.R. Wursthorn, H.G. Kuivila et G.F. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, 100 (1978) 2279.
- 21 R.J.P. Corriu et C. Guerin, *J. Organomet. Chem.*, 197 (1980) C19.
- 22 Par exemple: R.E. Parker et N.S. Isaacs, *Chem. Rev.*, 59 (1959) 737.
- 23 M.J. Muen et H.O. House, *Organic Syntheses*, 53 (1973) 48; G. Opitz, H. Hellmann, H. Mildemberger et H. Suhr, *Liebigs Ann. Chem.*, 649 (1961) 36 et 47; E. Benzing, *Angew. Chem.*, 71 (1959) 521; R. Dulou, E. Elkik et A. Veillard, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1960) 967.
- 24 R.L. Peterson, J.L. Johnson, R.P. Holysz et A.C. Hott, *J. Am. Chem. Soc.*, 79 (1957) 1115; L. Allais, P. Angibeaud, R. Michelot et B. Tchoubar, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1970) 539; G. Opitz, R. Hellmann, H.W. Schubert, *Liebigs Ann. Chem.*, 623 (1959) 112 et 117.
- 25 H. Böhme et K. Hartke, *Chem. Ber.*, 93 (1960) 1305; H. Böhme et G. Auterhoff, *Chem. Ber.*, 104 (1971) 2013.
- 26 J.M. Berge et S.B. Roberts, *Synthesis*, (1979) 471.