

Transposition de Neber en série tétrahydropyranone

Annie Grouiller et Henri Pacheco (1)

avec la collaboration technique de Geneviève Carret

Service de Chimie Biologique, Bât. 406, INSA, 20, avenue A. Einstein,
69621-Villeurbanne Cedex, France

Reçu le 18 decembre 1975

La transposition de Neber appliquée aux tosylates des oximes des tétrahydropyranones-4 et -3 conduit respectivement aux α amino-acétals **5** et **20**: l' amino-3 diéthoxy-4,4 et l' amino-2 diéthoxy-3,3 tétrahydropyranones. L'hydrolyse du premier donne la pyrazine **6**, celle du second l' amino-cétone **21**. D'autre part, l' amino-acétal **5** permet d'accéder à l'iodure d'acétoxy-4 triméthylammonio-3 tétrahydropyranone (**12**) de conformation préférentielle cis axiale pour le groupement acétoxy et équatoriale pour le groupement triméthylammonio. Le tosylate de l'oxime de la tétrahydropyranone-3 peut aussi subir facilement la transposition de Beckmann en lactame **18** dont l'ouverture conduit à l'acide (amino-3 propoxy) acétique (**19**).

J. Heterocyclic Chem., 13, 853 (1976).

Introduction

Développant depuis plusieurs années le thème: synthèse, structure et activité biologique d' α et β amino-alcools, nous nous intéressons actuellement (2) aux α amino-alcools à squelette tétrahydropyranone, avec une double motivation biochimique:

-l'acétylation de l'hydroxyle alcoolique et la méthylation de la fonction amine conduisent à des composés apparentés à l'acétylcholine.

-les amino-tétrahydropyrannols alcoylés en position 2 sont des analogues d'aminodésoxysucres, précurseurs éventuellement de nucléosides de type puromycine dont il est permis d'attendre des activités variées, telles qu'antibiotique, antivirale. . .

Une voie d'obtention d' α amino-alcools consiste en la réduction d' α amino-cétones. Celles-ci peuvent résulter de la transposition de Neber appliquée aux tosylates des cétooximes correspondantes. Cette technique que nous avons déjà largement utilisée en série flavanone et chromanone (3) a été étendue à la série tétrahydropyranone: le présent mémoire décrit les résultats originaux obtenus à partir des deux cétones, tétrahydropyranones-4 et 3.

Dérives de la tétrahydropyranone-4

Le point de départ de la transposition de Neber (Fig. 1) est une cétone; la synthèse de la tétrahydropyranone-4 (2) était décrite selon trois méthodes que nous avons

Figure 1

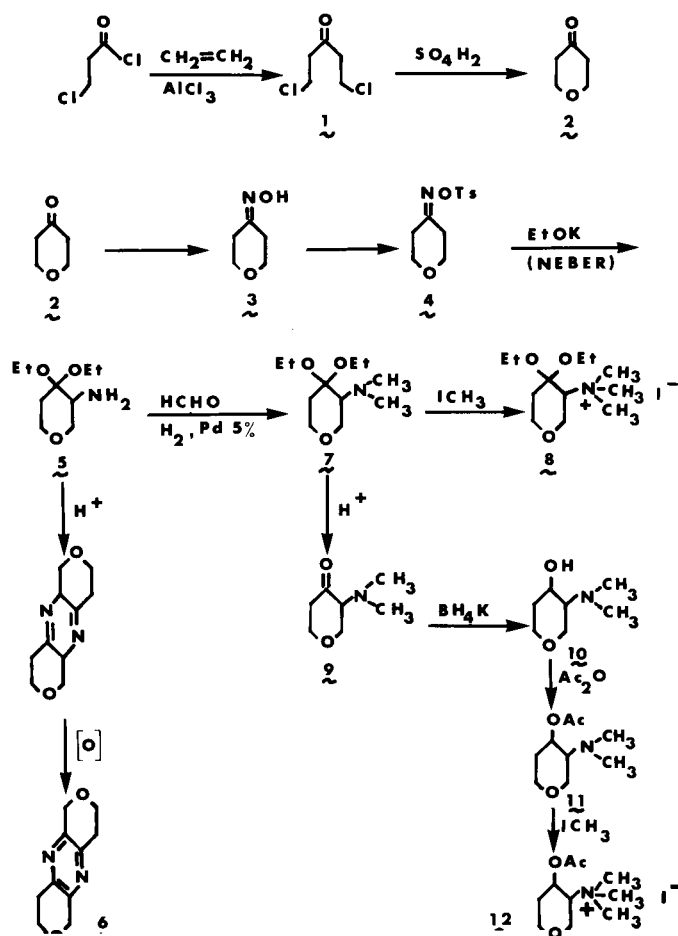
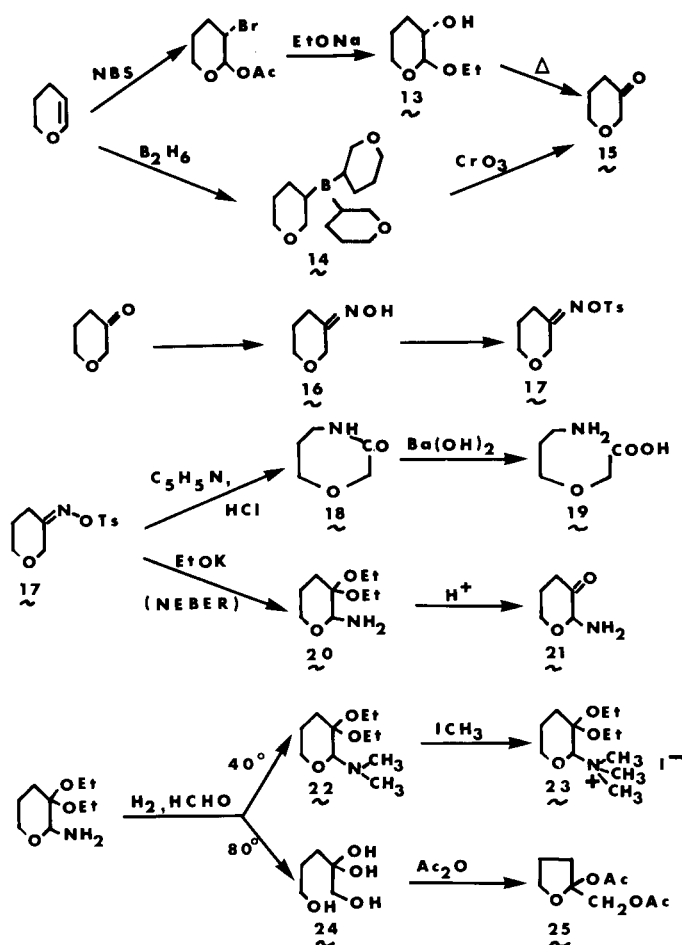


Figure 2



comparées pour obtenir la meilleure voie d'accès possible:

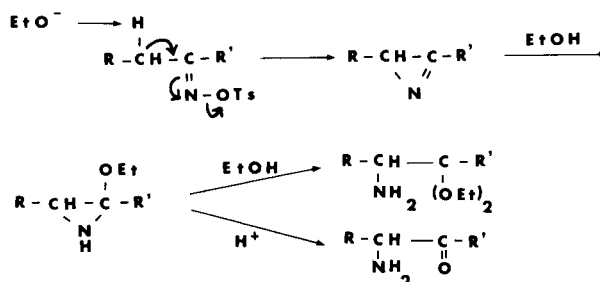
- réduction de la pyrone-4 par hydrogénation (4)
- oxydation du tétrahydropyrannol-4 par le réactif de Jones (5)
- hydrolyse de la dichloro-1,5 pentanone-3 (1) en présence d'acide sulfurique (6).

Le rendement des trois méthodes est semblable, de l'ordre de 40%; mais les précurseurs des deux premières sont d'accès délicat: la pyrone-4 est obtenue par décarboxylation de l'acide chélidonique (4) et le tétrahydropyrannol-4 par une réaction de Prins entre le formaldéhyde et l'allylcarbinol (7). Aussi nous avons retenu la troisième méthode.

L'oxime de la tétrahydropyrannone-4 **3** et son ester tosylique **4** ont été préparés selon la manière classique (4,8,9).

La transposition de Neber du tosylate en α amino-cétone se fait en traitant celui-ci par l'éthylate de potassium. Différents auteurs ont montré que le mécanisme

de cette réaction implique l'élimination induite par la base de l'hydrogène en α le plus acide, avec perte du groupe toxyloxy: l'azirine formée est hydrolysée en éthoxy éthylénimine, puis celle-ci en amino-acétal ou bien dans le cas d'une hydrolyse chlorhydrique en amino-cétone.



En ce qui concerne la tétrahydropyrannone-4, si la transposition de Neber sur le tosylate de son oxime conduit bien à l'acétal **5**, l'acétal-3 diéthoxy-4,4 tétrahydropyranne, ce dernier, hydrolysé en milieu chlorhydrique dilué, se transforme en pyrazine **6** probablement par une condensation de Gutknecht de l' α amino-cétone formée sur elle-même et oxydation à l'air du dérivé dihydropyrazine intermédiaire. L'acétal et la pyrazine ont été caractérisés par leur microanalyse et leurs spectres IR et RMN. Le spectre RMN de l'acétal **5** n'a toutefois pas permis de déterminer la conformation du groupement amino; cependant celle-ci peut être supposée équatoriale. En effet d'après Eliel (11) le tétrahydropyranne s'apparente du point de vue stéréochimique au cyclohexane; or les tables des énergies conformationnelles (11) de ce dernier montrent que l'isomère le plus stable est à 95% celui qui présente le substituant amino équatorial. Cette conformation serait d'ailleurs en accord avec celle généralement observée lorsque la transposition de Neber est appliquée à une cétone cyclique (10).

Pour éviter la formation de la pyrazine **6**, il était donc nécessaire de protéger la fonction amine avant d'hydrolyser l'acétal; dans ce but nous avons procédé à une *N*-méthylation réductrice avec le formol en présence d'hydrogène: le diéthoxy-4,4 diméthylamino-3 tétrahydropyranne (**7**) ainsi obtenu a pu être alors hydrolysé en milieu chlorhydrique en chlorhydrate de diméthylamino-3 tétrahydropyrannone-4 (**9**). Pour accéder à un composé "acétylcholinélike", la fonction cétone de ce dérivé a été réduite par le borohydrure de potassium: le diméthylamino-3 tétrahydropyrannol-4 formé (**10**) a été acétylé et l'azote quaternisé par l'iodure de méthyle.

Ainsi la transposition de Neber appliquée au tosylate de l'oxime de la tétrahydropyrannone-4 nous a permis d'accéder à l'iodure d'acétoxy-4 triméthylammonio-3 tétrahydropyranne (**12**). Le spectre RMN de ce produit montre que l'isomère *cis* est majoritaire à 76%; la conformation du groupement acétoxy est axiale et celle

du groupement triméthylammonio équatoriale. En effet le signal du proton H-4 facilement identifiable car déblindé est constitué de deux multiplets centrés respectivement à 5,75 et 5,60 ppm, avec un rapport de surface de 3/1 et des largeurs à mi-hauteur de 8 Hz pour le premier et de 18 Hz pour le second: la grande largeur de raie à 18 Hz ne peut correspondre qu'au composé de conformation *trans* diéquatoriale qui est donc en minorité. La petite largeur de 8 Hz concerne l'isomère *cis*. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par d'autres auteurs pour la conformation des deux isomères *cis* et *trans* de l'acétoxy-1 triméthylammonio-2 cyclohexane (12). Le rapport 3/1 des formes *cis* et *trans* est vérifié par l'intégration des deux signaux provenant des groupements acétoxy, l'un axial pour la forme *cis* et l'autre équatorial pour la forme *trans*, qui sont différenciés comme dans le cas des acétates de sucres (13) par leur déplacement chimique à 2,27 ppm pour le premier et 2,18 ppm pour le second. Cette conformation préférentielle est aussi celle du diméthylamino-alcool **10**, puisque la différence d'énergie conformationnelle entre les groupements hydroxyle et diméthylamino est du même ordre de grandeur que celle observée entre les groupements acétoxy et diméthylamino. Par contre on peut se demander si le groupement HN^+Me_2 du chlorhydrate de la diméthylamino-cétone **9** est équatorial ou axial, d'autant plus que l'étude RMN n'a pas pu nous renseigner. Si l'on estime que l'interaction de caractère attractif entre HN^+Me_2 et le doublet libre de l'oxygène hétérocyclique est prépondérante, comme l'ont mis en évidence Booth et coll. (14) dans un chlorhydrate de diméthylamino-chromanone, la conformation axiale serait prépondérante. Elle expliquerait alors la stéréochimie de la réduction par le borohydrure de potassium du chlorhydrate de **9** en **10 cis**: cette réduction se ferait selon une attaque axiale de l'hydrure, de côté le moins encombré, avec ensuite interconversion en conformation préférentielle équatoriale pour le groupement diméthylamino libre et axiale pour le groupement hydroxyle. Cette interprétation expliquerait en outre pourquoi ce n'est pas l'entrée *cis* du réactif qui est prépondérante comme dans le cas des diméthylamino-cyclohexanones non protonées (15).

Dérivés de la tétrahydropyranone-3

La cétone proprement dite, la tétrahydropyranone-3, est habituellement préparée par thermoélimination d'éthanol à partir de l'éthoxy-2 hydroxy-3 tétrahydropyranne (16) (Fig. 2). Nous avons essayé de la synthétiser plus directement: par hydroboration du dihydropyranne suivie d'une oxydation par le réactif de Jones du trialkylborane intermédiaire non isolé. L'hydroboration du dihydropyranne avait déjà été étudiée pour obtenir le tétrahydroxy-3 par oxydation avec l'eau oxygénée

(17). Par contre l'oxydation directe par l'anhydride chromique n'avait jamais été tentée: elle donne un excellent rendement, mais l'extraction à partir du milieu réactionnel de la tétrahydropyranone-3 formée, très soluble dans l'eau, est laborieuse. Aussi nous avons retenu en définitive la première méthode.

L'oxime de la tétrahydropyranone-3 et son ester tosylque sont préparés de la même manière que ceux de la tétrahydropyranone-4.

Le spectre RMN de l'oxime montre qu'elle est à 35% dans une configuration *syn* par rapport au groupement méthylène en 2 et à 65% dans une configuration *anti*: en effet le signal des protons en 2 est constitué de deux singulets situés à 4,48 et 4,10 ppm, avec un rapport de surface de 35/65; or les protons en *cis* par rapport à l'hydroxyle de l'oxime résonnent toujours à un champ plus faible (18). La configuration de cette oxime est confirmée par le signal RMN des protons du méthylène en 4: deux triplets centrés respectivement à 2,70 et 2,47 ppm avec un rapport de surface de 65/35.

Le tosylate de cette oxime, formé par action du chlorure de *p*-toluène sulfonyle en milieu pyridinique, est instable. Il doit être recristallisé dans l'éthanol dès son isolement; sinon il subit spontanément une transposition de Beckmann qui conduit au lactame **18**, la perhydroazépine-1,4 one-3. La structure de ce lactame a été prouvée par son ouverture avec la baryte en acide (amino-3 propoxy)acétique (19). Ce dernier a été identifié par comparaison avec l'acide témoin obtenu par ouverture, dans des conditions semblables, du lactame préparé par condensation de l'acido-3 propanol-1 avec le monochloracétate d'éthyle, selon la technique mise en oeuvre pour la synthèse de la morpholone-3 et de l'acide correspondant (19). Comme la transposition de Beckmann se fait avec migration *anti*, la structure du lactame obtenu quantitativement indique qu'il provient du tosylate *syn* par rapport au méthylène en 2. Ainsi, seul le tosylate présentant cette configuration est isolé à partir du mélange des deux isomères de l'oxime. Le signal RMN de ses protons en 2 est d'ailleurs un singulet unique de déplacement chimique 4,35 ppm.

La transposition de Neber effectuée sur le tosylate de l'oxime de la tétrahydropyranone-3 peut conduire à deux α amino-cétones, l'amino-2 ou l'amino-4 tétrahydropyranone-3. Comme le mécanisme de ce réarrangement suppose que la fonction amine substitue l'hydrogène en α le plus mobile, l'amino-2 tétrahydropyranone-3 doit se former préférentiellement. Nous avons montré en effet que le seul composé obtenu est l'acétal de cette cétone, c'est à dire l'amino-2 diéthoxy-3,3 tétrahydropyranne (20). Trois preuves nous en ont été données:

— le spectre RMN de cet acétal qui présente notamment un singulet de déplacement chimique 4,68 ppm dont

l'intégration correspond à un seul proton: ce singulet correspond au signal d'un groupement méthine en α de l'oxygène hétérocyclique porteur de la fonction amine.

—l'hydrolyse de cet acétal par l'acide chlorhydrique en amino-2 tétrahydropyranone-3 (**21**) caractérisé aussi par son spectre RMN.

—enfin les résultats de la méthylation réductrice de la fonction amine de l'acétal **20** avec le formol:

—lorsqu'elle est faite selon la méthode de Eschweiler-Clarke, c'est à dire avec comme agent réducteur l'acide formique, le seul produit obtenu est comme précédemment en milieu chlorhydrique le produit d'hydrolyse de l'acétal, c'est à dire l'amino-cétone.

—si l'agent réducteur est l'hydrogène en présence de noir de palladium, la *N*-méthylation est très incomplète: un très faible pourcentage de diéthoxy-3,3 diméthylamino-2 tétrahydropyranne (**22**) est obtenu, caractérisé par son dérivé ammonium quaternaire **23**. Par contre si les conditions de température de l'hydrogénation sont poussées, il y a alors certainement à la fois solvolysé de la fonction amine, réduction en alcool primaire de la fonction aldéhydique formée, enfin hydrolyse de la fonction acétal en cétone ou hydrate de cétone, cette hydrolyse étant facilitée par la présence en α non plus d'une amine, mais d'un alcool primaire: en effet en présence d'un groupement amino, la protonation de l'amine entraîne une répulsion électrostatique de l'ion hydroxonium et défavorise l'hydrolyse de l'acétal en empêchant la protonation d'un de ses groupements alcoyles (**20**). L'ensemble de ces trois opérations conduit à l'obtention du céto-polyol **24** caractérisé par ses spectres IR et RMN et surtout par son produit d'acétylation **25** dont la structure tétrahydrofurannique ne peut s'expliquer que par la formule **24** au départ.

Ainsi la faible réactivité de la fonction amine et sa possibilité de solvolysé confirment que la transposition de Neber appliquée au tosylate de l'oxime de la tétrahydropyranone-3 conduit à une amino-2 et non à une amino-4 tétrahydropyranone. Cette α amino-cétone serait très intéressante notamment comme point de départ de la synthèse de nucléosides si sa réactivité était plus importante.

Discussion

Si la transposition de Neber appliquée aux systèmes cycliques flavanone et chromanone nous a conduits effectivement aux α amino-cétones attendues, il n'en est pas de même en série tétrahydropyranone. Dans le cas de la tétrahydropyranone-4, l'amino-cétone formée ne peut pas être isolée car elle se transforme spontanément par condensation sur elle-même en pyrazine. Dans le cas de la tétrahydropyranone-3, le tosylate de l'oxime peut subir, selon les conditions, la transposition de

Beckmann en lactame ou celle de Neber en amino-2 tétrahydropyranone-3. La formation de pyrazine peut s'expliquer par une plus grande réactivité du carbonyle de l'amino-3 tétrahydropyranone-4. En effet ce carbonyle, contrairement à celui d'une amino-3 flavanone ou chromanone-4, n'est pas conjugué avec le doublet libre de l'oxygène hétérocyclique: l'amino-cétone peut alors facilement se condenser sur elle-même. Ce raisonnement restant valable pour la tétrahydropyranone-3, il était logique de s'attendre aussi à la formation de pyrazine à partir de l'amino-2 tétrahydropyranone-3. Comme ce n'est pas le cas, on peut supposer que dans le milieu d'hydrolyse de l'acétal **20**, la fonction cétone n'est pas libérée: elle se présenterait sous forme d'un hydrate analogue à celui observé par Tronchet et coll. (**21**) dans une série voisine et par une équipe de notre laboratoire pour d'autres tétrahydropyranones-3 (**2**). Cet hydrate de cétone serait du même type que celui mis en évidence dans le composé **24**. Par contre il n'existerait qu'en solution aqueuse puisque le produit **21** que nous avons isolé à l'état cristallisé est sous forme cétone.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service de microanalyse du CNRS de Lyon. Les points de fusion ont été pris sur un bloc Köfler et ne sont pas corrigés. Les spectres IR ont été enregistrés avec un spectrophotomètre Beckman Acculab IV: seules les bandes caractéristiques sont données. Les spectres RMN ont été enregistrés avec un spectrographe Varian A 60 (service de RMN de l'Université Claude Bernard Lyon I) à l'exception du spectre du composé **12** enregistré sur un appareil Varian HA 100 (service de spectroscopie et luminescence, section de spectroscopie hertzienne); les résultats sont donnés en 10^{-6} par rapport au TMS (référence interne).

Cétones.

La tétrahydropyranone-4 (**2**) est préparée selon la méthode de Owen et Reese (**6**) par hydrolyse de la dichloro-1,5 pentanone-3; IR (chloroforme): 1725, 1105 cm^{-1} ; RMN (deuteriochloroforme) δ : 2H₃ et 2H₅ 2,4 (triplet J = 6) 2H₂ et 2H₆ 3,9 (triplet J = 6).

La tétrahydropyranone-3 (**15**) est préparée par thermo-élimination d'éthanol à partir de l'éthoxy-2 hydroxy-3 tétrahydropyranne, selon Descotes et coll. (**16**); IR (chloroforme): 1725, 1100 cm^{-1} ; RMN (deuteriochloroforme) δ : 2H₅ 2,12 (multiplet); 2H₄ 2,52 (triplet J = 6); 2H₆ 3,85 (triplet J = 6); 2H₂ 4,0 (singulet).

Oximes.

La cétone **2** ou **15** (25 g. 250 mmoles) est dissoute dans 100 ml d'eau. Après addition de 23 g (330 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine et d'une quantité suffisante de carbonate de sodium pour amener le pH du mélange réactionnel à 8, la solution est chauffée 1 heure à 60°. L'oxime formée est extraite à l'éther; la solution étherée est séchée, puis évaporée: l'huile obtenue est distillée.

Oximino-4 tétrahydropyranne (**3**): 16,7 g (58%), Eb₁₃mm = 111°, F = 87° (éther); IR (chloroforme): 3400, 1630, 1110 cm^{-1} ; RMN (deuteriochloroforme) δ : 2 H₃ et 2H₅ 2,25 et 2,50

(deux triplets $J = 6$); $2H_2$ et $2H_6$ 3,62 et 3,70 (deux triplets $J = 6$); NOH 10,4 (singulet).

Oximino-3 tétrahydropyranne (**16**): 28 g (97%), $Eb_{0,2}$ mm = 80° ; IR (chloroforme): 3400, 1660, 1110 cm^{-1} ; RMN (deuteriochloroforme) δ : $2H_5$ 1,82 (multiplet); $2H_4$ 2,47 et 2,70 (deux triplets $J = 6$); $2H_6$ 3,76 et 3,80 (deux triplets $J = 6$); $2H_2$ 4,10 et 3,48 (deux singulets); NOH 9 (singulet).

Anal. $C_6H_9NO_2$: calculé: C, 52,17; H, 7,82; N, 12,17. trouvé: C, 51,99; H, 7,91; N, 11,79.

Tosylates.

A 29 g (250 mmoles) d'oxime dissoute dans 200 ml de pyridine anhydre on ajoute goutte à goutte à -35° une solution de 63 g (330 mmoles) de chlorure *p*-toluène sulfonyl dans 200 ml de pyridine. Après une nuit de repos au congélateur, on verse le mélange réactionnel sous agitation et refroidissement sur 400 g de glace. Le précipité blanc de tosylate formé est essoré. Un simple lavage avec de l'éthanol anhydre pour éliminer les traces de chlorhydrate de pyridine suffit pour le purifier.

L'ester tosylique de l'oximino-4 tétrahydropyranne est conservé dans un dessiccateur sur anhydride phosphorique tandis que celui de l'oximino-3 tétrahydropyranne est conservé en solution benzénique.

Tosylate de l'oximino-4 tétrahydropyranne (**4**): 65 g (97%), $F = 118^\circ$; IR (chloroforme): 1650, 1610, 1110 cm^{-1} ; RMN (deuteriochloroforme) δ : CH_3 2,42 (singulet); $2H_3$ et $2H_5$ 2,35 et 2,62 (deux triplets $J = 6$); $2H_2$ et $2H_6$ 3,62 et 3,70 (deux triplets $J = 6$); 4H phényl 7,50 et 7,85 (deux doublets $J = 8$).

Tosylate de l'oximino-3 tétrahydropyranne (**17**): 16 g (24%), $F = 101^\circ$; IR (chloroforme): 1650, 1610, 1105 cm^{-1} ; RMN (deuteriochloroforme) δ : $2H_5$ 1,88 (multiplet); $2H_4$ 2,35 (multiplet); CH_3 2,45 (singulet); $2H_6$ 3,68 (triplet $J = 6$); $2H_2$ 4,35 (singulet); 4H phényl 7,30 et 7,80 (deux doublets $J = 8$).

Transposition de Neber.

A une solution de 3,9 g (100 mmoles) de potassium dans 200 ml d'éthanol, on ajoute goutte à goutte sous agitation et à une température comprise entre -5 et 0° : 27 g (100 mmoles) de tosylate soit en poudre s'il s'agit de l'ester tosylique de l'oxime de la tétrahydropyranone-4, soit en solution dans 300 ml de benzène dans le cas de la tétrahydropyranone-3. Après une nuit d'agitation à température ambiante, le précipité de *p*-toluène sulfonate de potassium formé est essoré. Le filtrat est évaporé à sec. Le résidu huileux obtenu est, dans le cas de la tétrahydropyranone-4, repris par de l'eau, purifié par extraction à l'éther et caractérisé par son chlorhydrate obtenu dans l'éther chlorhydrique. Dans le cas de la tétrahydropyranone-3, par suite de son hygroscopicité, il est conservé, à l'état brut, à l'abri de l'humidité.

Amino-3 diéthoxy-4,4 tétrahydropyranne (**5**): 14,7 g (78%); RMN (deuteriochloroforme) δ : $2CH_3$ 1,31 et 1,37 (deux triplets $J = 8$); NH_2 1,9 (multiplet); $2H_5$ 2,4 (triplet $J = 6$); H_3 2,9 (multiplet); $2 OCH_2$, $2H_2$ et $2H_6$ 3,60 à 4,10 (multiplet); Chlorhydrate: $F = 177^\circ$.

Anal. $C_9H_{20}NO_3Cl$: calculé: C, 47,89; H, 8,87; N, 6,20. trouvé: C, 47,68; H, 8,85; N, 6,41.

Lorsque l'oximino-3 diéthoxy-4,4 tétrahydropyranne est dissous dans de l'acide chlorhydrique dilué, il se forme peu à peu des cristaux de pyrazine **6**: $F = 170^\circ$ (éthanol); IR (chloroforme): bande multiple de 1380 à 1470, 1160 et 1110 cm^{-1} ; RMN (DMSO- d_6) δ : $2H_5$ et $2H_5'$ 2,95 (triplet $J = 6$); $2H_6$ et $2H_6'$ 4,06 (triplet $J = 6$); $2H_2$ et $2H_2'$ 4,71 (singulet).

Anal. $C_{10}H_{12}N_2O_2$: calculé: C, 62,50; H, 6,25; N, 14,58. trouvé: C, 62,40; H, 6,44; N, 14,41.

Amino-2 diéthoxy-3,3 tétrahydropyranne (**20**): 16 g (85%); RMN (deuteriochloroforme) δ : $2 CH_3$ 1,22 et 1,28 (deux triplets $J = 8$); NH_2 1,82 (multiplet); $2H_5$ 1,9 (multiplet); $2H_4$ 2,5 (multiplet); $2 OCH_2$ et $2H_6$ 3,7 (multiplet); H_2 4,7 (singulet).

Lorsque l'oximino-2 diéthoxy-3,3 tétrahydropyranne est chauffé 2 heures dans de l'acide chlorhydrique normal, l'évaporation à sec de la solution conduit à un composé huileux, le chlorhydrate d'oximino-2 tétrahydropyranone-3 **21** qui cristallise dans le mélange éthanol-éther: $F = 110^\circ$; IR (bromure de potassium): 1740 cm^{-1} ; RMN (DMSO- d_6) δ : $2H_5$ 1,9 (multiplet); $2H_4$ 2,5 (multiplet); $2H_6$ 3,6 (multiplet); H_2 4,05 (singulet); NH_3^+ 6,07 (multiplet).

Anal. $C_5H_{10}ClNO_2$: calculé: C, 39,60; H, 6,60; N, 9,24. trouvé: C, 39,70; H, 6,50; N, 9,30.

N-Méthylation.

A 19 g (100 mmoles) d'oxime dissous dans 600 ml d'éthanol à 95° , on ajoute 160 ml d'aldéhyde formique en solution aqueuse à 30% et 6 g de palladium à 10% sur charbon. Après l'absorption de 0,2 mole d'hydrogène à 40° et sous pression ordinaire, le catalyseur est filtré. La solution est évaporée à sec. Le diméthylamino-acétal obtenu est caractérisé par son dérivé ammonium quaternaire préparé par chauffage à reflux 1/2 heure de la solution d'acétal dans le minimum d'éthanol avec de l'iodure de méthyle; le mélange réactionnel refroidi est ensuite additionné d'éther anhydre jusqu'à formation d'un trouble: il se forme peu à peu une huile qui cristallise au froid.

Iodure de diéthoxy-4,4 triméthylammonio-3 tétrahydropyranne (**8**): $F = 126^\circ$ (éthanol-éther).

Anal. $C_{12}H_{26}INO_3$: calculé: C, 40,10; H, 7,24; N, 3,90. trouvé: C, 40,13; H, 7,34; N, 4,01.

Iodure de diéthoxy-3,3 triméthylammonio-2 tétrahydropyranne (**23**): $F = 128^\circ$ (éthanol-éther).

Anal. $C_{12}H_{26}INO_3$: calculé: C, 40,10; H, 7,24; N, 3,90. trouvé: C, 40,16; H, 7,34; N, 3,92.

Le spectre RMN de ces deux produits est semblable à celui des amino-acétals correspondants, avec en plus un singulet à 3,45 pour le groupement triméthylammonio.

Iodure d'acétoxy-4 triméthylammonio-3 tétrahydropyranne (**12**).

Chlorhydrate de diméthylamino-3 tétrahydropyranone-4 (**9**).

Une solution de 11 g (50 mmoles) d'acétal **7** dans 120 ml d'acide chlorhydrique normal est chauffée à reflux 2 heures. Après évaporation à sec de la solution, le résidu est traité par le chloroforme pour éliminer l'acétal qui n'a pas réagi. 8,1 g (90%), $F = 120^\circ$ (éthanol-éther); IR (bromure de potassium): 1730, 1100 cm^{-1} .

Anal. $C_7H_{14}ClNO_2$: calculé: C, 46,80; H, 7,80; N, 7,80. trouvé: C, 46,59; H, 7,87; N, 7,95.

Diméthylamino-3 tétrahydropyranol-4 (**10**).

Une solution de 4,5 g (25 mmoles) de chlorhydrate **9** dans 150 ml de méthanol est ajoutée goutte à goutte à 0° en 1 heure à une solution de 7 g (130 mmoles) de borohydrure de potassium et 7 g (83 mmoles) de bicarbonate de sodium dans 180 ml d'eau. Après 6 heures d'agitation à température ambiante et une nuit de repos, la solution est évaporée à sec. Le résidu est séché en présence d'anhydride phosphorique, puis extrait avec de l'éthanol chaud pour éliminer les sels minéraux. 2,7 g (75%); IR (chloroforme): 3400, 1100 cm^{-1} . Le diméthylamino-alcool obtenu est caractérisé par son chlorhydrate: $F = 206^\circ$ (éthanol-éther).

Anal. $C_7H_{16}ClNO_2$: calculé: C, 46,28; H, 8,81; N, 7,71. trouvé: C, 46,05; H, 8,61; N, 7,40.

Acétoxy-4 diméthylamino-3 tétrahydropyranne (11).

Une solution de 3,6 g (25 mmoles) d'alcool **10** dans 100 ml de chloroforme est chauffée à reflux 4 heures avec 40 ml d'anhydride acétique. Le produit est récupéré par évaporation sous vide poussé. 4,6 g (98%); IR (chloroforme): 1740, 1250, 1110 cm^{-1} . Ce dérivé acétylé est caractérisé par son chlorhydrate: $F = 182^\circ$ (éthanol-éther).

Anal. $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$: calculé: C, 48,32; H, 8,05; N, 6,26. trouvé: C, 48,12; H, 7,99; N, 5,95.

Iodure d'acétoxy-4 triméthylammonio-3 tétrahydropyranne (12).

Une solution de 4,7 g (25 mmoles) de dérivé acétylé **11** dans 80 ml d'éthanol est chauffée 1/2 heure à reflux avec 50 ml d'iodure de méthyle; après refroidissement du mélange réactionnel, de l'éther anhydre est ajouté jusqu'à trouble: une huile se forme, qui cristallise au froid. 4,7 g (57%), $F = 204^\circ$ (éthanol-éther); IR (bromure de potassium): 3440, 1740, 1235, 1110 cm^{-1} ; RMN (deuteriochloroforme) δ : 2H_5 2,05 (multiplet); OCOCH_3 équatorial 2,18 (singulet); OCOCH_3 axial 2,27 (singulet); N^+ (CH_3)₃ 3,30 (singulet); 2H_2 , 2H_6 et H_3 3,6 à 4,5 (multiplet); H_4 axial 5,60 (multiplet) $\delta W_{1/2} = 18$ Hz; H_4 équatorial 5,75 (multiplet) $\delta W_{1/2} = 8$ Hz.

Anal. $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{INO}_3$: calculé: C, 36,49; H, 6,08; N, 4,25. trouvé: C, 36,53; H, 6,14; N, 4,21.

Acide (amino-3 propoxy) acétique (19).

Perhydroxazépine-1,4 one-3 (18).

A une solution de 19 g (250 mmoles) d'amino-3 propanol-1 rectifié dans 50 ml de dioxanne on ajoute par petites portions 5,8 g (250 mmoles) de sodium, en chauffant à la fin de l'addition. Quand le sodium a disparu, on ajoute goutte à goutte, en refroidissant, 31 g (250 mmoles) de monochloracétate d'éthyle. Puis on chauffe 2 heures à reflux. Le chlorure de sodium formé est essoré, le dioxanne évaporé et le lactame obtenu est extrait au benzène bouillant d'où se dépose une huile épaisse incristallisable. 12,6 g (44%); IR (chloroforme): 3440, 1670, 1110 cm^{-1} ; RMN (deuteriochloroforme) δ : NH 7,5 (singulet); 2H_2 4,05 (singulet); 2H_7 3,72 (triplet $J = 6$); 2H_5 3,52 (triplet $J = 6$); 2H_6 1,3 (multiplet).

Acide (amino-3 propoxy) acétique (19).

Un mélange de 11,5 g (100 mmoles) de lactame et de 60 g de baryte dans 1 litre d'eau est porté à ébullition pendant 5 heures. Après addition d'acide sulfurique jusqu'à obtention d'un pH égal à 5, le précipité de sulfate de baryum formé est essoré à chaud; le filtrat est concentré jusqu'à consistance sirupeuse. L'amino-acide est précipité par addition d'éthanol et recristallisé dans l'éthanol aqueux. 4,1 g (31%), $F = 250^\circ$ déc.; IR (bromure de potassium): 3440, 1610, 1420 cm^{-1} ; RMN (acide trifluoroacétique) δ : OCH_2CO 4,1 (singulet); 2H_1 3,65 (multiplet); 2H_3 2,1 (multiplet); 2H_2 1,2 (multiplet).

Anal. $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_3$: calculé: C, 45,11; H, 8,27; N, 10,53. trouvé: C, 44,92; H, 8,05; N, 10,30.

L'amino-acide, produit d'ouverture du lactame issu de la transposition de Beckmann, a été purifié, avant recristallisation, par passage sur résine cationique Dowex AG 50 et élution par une solution ammoniacale normale.

Acétoxy-2 acétoxy-méthyl-2 tétrahydrofuranne (25).

Lorsque la *N*-méthylation réductrice de l'amino-acétal **20** est effectuée non plus à 40° , mais à 80° , on obtient le composé **24** dont l'acétylation dans le chloroforme avec de l'anhydride

acétique donne le dérivé acétylé tétrahydrofurannique **25**. $E_b_{13\text{mm}} = 115^\circ$; IR (chloroforme): 1704, 1250, 1220, 1060 cm^{-1} ; RMN (deuteriochloroforme) δ : 2H_5 et CH_2OAc 4,08 (multiplet); 2OCOCH_3 2,1 (singulet); 2H_3 et 2H_4 1,75 (multiplet).

Anal. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_5$: calculé: C, 53,46; H, 6,93. trouvé: C, 53,23; H, 7,18.

Remerciements.

Nous tenons à remercier Monsieur le Professeur Huet (Chimie Organique IV de l'Université Claude Bernard Lyon I) de nous avoir aidé dans l'interprétation de la stéréochimie de la réduction de **9** en **10**.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Equipe de recherche associée du CNRS No 560.
- (2) D. Anker, D. Descours et H. Pacheco, *C. R. Acad. Sci. Paris*, **277C**, 215 (1973); D. Descours, D. Anker et H. Pacheco, *ibid.*, **279C**, 767 (1974).
- (3) A. Grouiller et H. Pacheco, *ibid.*, **272C**, 2085 (1971); N. Sarda, A. Grouiller, H. Pacheco et A. Cier, *Bull. Soc. Chim. France*, **8**, 3183 (1972); N. Sarda, A. Grouiller et H. Pacheco, *C. R. Acad. Sci. Paris*, **279C**, 281 (1974).
- (4) R. Cornubert, R. Delmas, S. Monteil et J. Viriot, *Bull. Soc. Chim. France*, **36** (1950).
- (5) R. M. Kanojia et R. E. Adams, *Org. Prep. Proc. Int.*, **4**, 59 (1972).
- (6) G. R. Owen et C. B. Reese, *J. Chem. Soc. (C)*, 2401 (1970).
- (7) E. Hanschke, *Chem. Ber.*, **88**, 1053 (1955); S. Olsen et R. Bredock, *ibid.*, **91**, 1589 (1958).
- (8) M. I. Farberov, E. P. Tepenitsyne et N. K. Shemyakina, *Dok. Akad. Nauk SSSR*, **99**, 793 (1954); *Zh. Obshch. Khim.*, **25**, 133 (1955).
- (9) A. Kasahara, *Nippon Kagaku Zasshi*, **80**, 416 (1959).
- (10) C. O'Brien, *Chem. Revs.*, **64**, 81 (1964).
- (11) E. L. Eliel, "Stereochemistry of Carbon Compounds." Mc Graw Hill Book Company, New York (1962); E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal et G. A. Morrison, "Conformational Analysis," John Wiley and Sons Inc., New York (1967).
- (12) J. B. Kay et J. B. Robinson, *J. Chem. Soc. (C)*, 248 (1969).
- (13) R. U. Lemieux, R. K. Kullnig, H. J. Bernstein et W. G. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 6098 (1958).
- (14) H. Booth, D. Hückle et I. M. Lockhart, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, 227 (1973).
- (15) C. Benard, M. T. Maurette et A. Lattes, *Tetrahedron Letters*, **25**, 2305 (1973).
- (16) G. Bakassian, F. Chizat, D. Sinou et G. Descotes, *Bull. Soc. Chim. France*, **2**, 621 (1969).
- (17) J. Goré et F. Guigues, *ibid.*, 3521 (1970); G. Zweifel et J. Plamondon, *J. Org. Chem.*, **35**, 898 (1970).
- (18) G. J. Karabatsos et R. A. Taller, *Tetrahedron*, **24**, 3347 (1968).
- (19) P. Vieles et J. Seguin, *Bull. Soc. Chim. France*, 287 (1953).
- (20) M. L. Wolfrom, F. Shafizadeh et R. K. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 4885 (1958).
- (21) J. M. J. Tronchet et J. Tronchet, *Helv. Chim. Acta*, **53**, 1174 (1970).

English Summary.

The Neber rearrangement applied to the oxime tosylates of the 4- and 3-tetrahydropyranones gives the α -aminoacetals **5** and **20**, as well as 3-amino-4,4-diethoxy and 2-amino-3,3-diethoxy-tetrahydropyranes. The hydrolysis of the former gives the pyrazine **6** and the latter gives the aminoketone **21**. On the other

hand the aminoacetal **5** allows one to obtain the 4-acetoxy-3-trimethylammonium tetrahydropyran iodide (**12**) with a preferential *cis* axial acetoxy equatorial trimethylammonium conformation. The oxime tosylate of the 3-tetrahydropyranone readily undergoes the Beckman rearrangement into lactam **18** whose open chain product is the (3-aminopropoxy)acetic acid (**19**).