

# RECHERCHES SUR LA SYNTHÈSE TOTALE DES ALCALOÏDES APPARTENANT A LA SÉRIE DE LA CARPAÏNE ET DE LA CASSINE—II

## UNE SYNTHÈSE TOTALE DE LA PSEUDO-CONHYDRINE DE TYPE BIOGÉNÉTIQUE\*

E. BROWN, J. LAVOUÉ† et R. DHAL

Laboratoire de Synthèse Organique, Faculté des Sciences, 72—Le Mans

(Received in France 22 June 1972; Received in the UK for publication 30 September 1972)

**Résumé**—On décrit la synthèse du t-propyl-6 pipéridinol-3 (dl-pseudo-conhydrine) en 3 étapes à partir de réactions courantes. Ce schéma réactionnel est analogue à celui proposé récemment pour la biosynthèse de la propyl-2 pipéridine (coniine).

**Abstract**—The synthesis is described of t-propyl-3-piperidinol (dl-pseudo-conhydrine) in 3 steps from 4-4-ethylenedioxy heptanal. This reaction is similar to that recently suggested for the biosynthesis of 2-propylpiperidine (coniine).

A titre de réactions modèles relatives à la synthèse totale de la carpaïne, de la cassine et des alcaloïdes apparentés, nous avons décrit<sup>1</sup> des préparations de divers dialcoyl-2,6 pipéridinols-3 du type **6** selon le schéma réactionnel général  $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3 \rightarrow 4 \rightarrow 5 \rightarrow 6$  indiqué ci-contre.

Nous allons décrire ici la synthèse, selon la même méthode, de deux pipéridinols-3 *trans* mono-substitués en position 6: le méthyl-6 pipéridinol-3 **6a** et la *pseudo*-conhydrine **6b**.

### Synthèse du *trans* méthyl-6 pipéridinol-3 **6a**

On connaît une ou deux préparations du méthyl-6 pipéridinol-3,<sup>2,3</sup> la plus simple faisant intervenir l'hydrogénation de l'hydroxy-3 méthyl-6 pyridine.<sup>2</sup>

Par condensation du nitrométhane sur l'éthylènedioxy-4,4 pentanal **1a**<sup>1</sup> en milieu alcalin, on obtient l'éthylènedioxy-5,5 nitro-1 hexanol-2 **2a** avec un rendement quantitatif. Par hydrogénation sous pression modérée (2 atmosphères) en présence de platine d'Adams, le  $\beta$ -nitroalcool précédent fournit le  $\beta$ -aminoalcool **7a** avec un rendement de 95%. Par contre, si l'hydrogénation est conduite en présence de nickel de Raney (W2), le  $\beta$ -aminoalcool **7a** attendu est contaminé par l'hydroxylamine **8** correspondante, laquelle se forme en quantités d'autant plus importantes que le temps d'hydrogénation est plus court. Traité par l'acide chlorhydrique concentré dans l'acétone, le  $\beta$ -aminoalcool **7a** conduit avec un mauvais rendement à un solide cristallisé  $F = 90^\circ$  instable qui est vraisemblablement l'hydroxy-3 méthyl-6 tétrahydro-2,3,4,5

pyridine **5a** résultant de la cyclisation de la  $\delta$ -amino cétone **4a** intermédiaire. Etant donné les difficultés d'obtention et de purification de la pipéridine **5a**, nous avons dû employer la séquence  $2 \rightarrow 3 \rightarrow 4 \rightarrow 5 \rightarrow 6$  pour préparer le *trans*-méthyl-6 pipéridinol-3 **6a** cherché. Hydrolysé par l'acide chlorhydrique concentré en solution dans l'acétone, le dioxolanne **2a** a fourni, avec un rendement brut quantitatif, le  $\beta$ -nitroalcool cétonique **3a** qui est aisément purifiable par distillation moléculaire (le rendement en produit distillé est de 60%).

L'hydrogénation du composé **3a** conduite dans EtOH à  $95^\circ$  sous trois atmosphères en présence de Pd/C actif (à 5% de Pd) donne le *trans*-méthyl-6 pipéridinol-3 **6a** sous forme d'un liquide partiellement cristallisé. Du fait de sa grande volatilité et de sa totale solubilité dans les solvants polaires, tels que l'eau en particulier, le séchage et la purification du pipéridinol **6a** pose des problèmes délicats. Après chromatographie sur alumine suivie de recristallisation dans l'éther anhydre, le produit brut a cependant fourni des cristaux blancs fondant à  $96-97^\circ$ , en accord avec le littérature.<sup>3</sup>

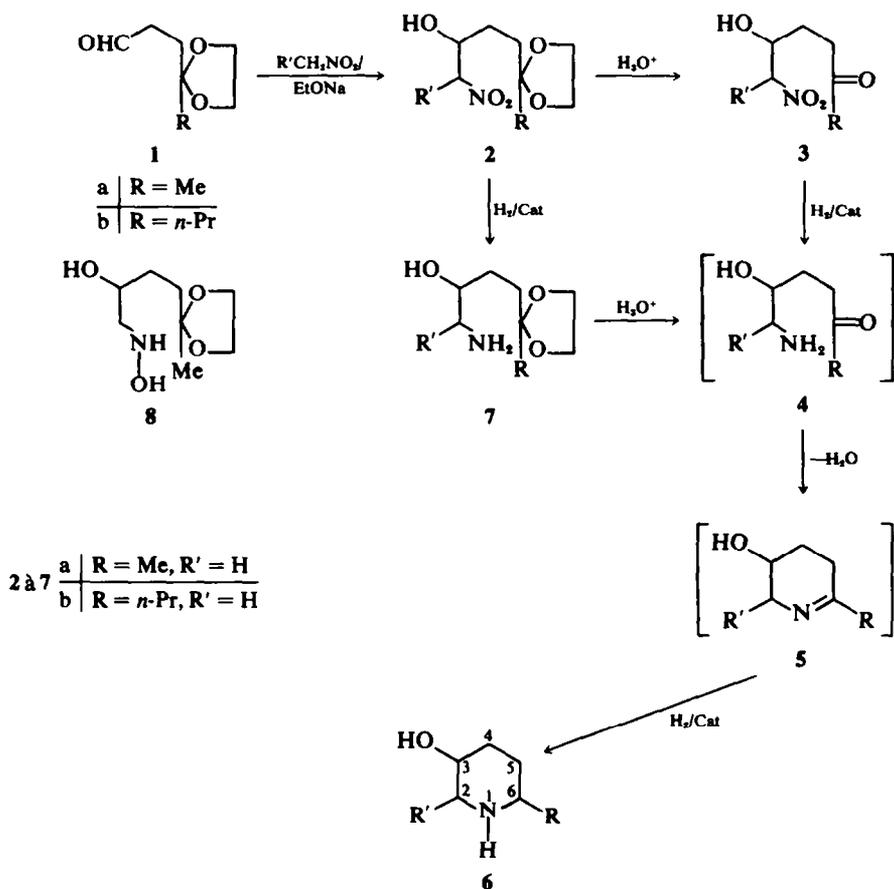
### Synthèse totale de la *pseudo*-conhydrine **6b**

Cet alcaloïde, qui se trouve présent dans la grande cigüe (*Conium Maculatum* L.)<sup>4</sup> a été déjà synthétisé selon différentes méthodes<sup>5-9</sup> qui se ramènent toutes à l'hydrogénation d'une pyridine et qui seraient difficilement applicables aux synthèses de pipéridinols-3 naturels plus complexes tels que la cassine ou la propopine.

En ce qui nous concerne, il était nécessaire dans un premier stade que nous puissions mettre au point une préparation du produit de départ, l'éthylènedioxy-4,4 heptanal **1b**. Diverses méthodes

\*Note préliminaire: E. Brown, R. Dhal et J. Lavoué, *Tetrahedron Letters* 2767 (1971).

†Décédé accidentellement le 31 août 1971.



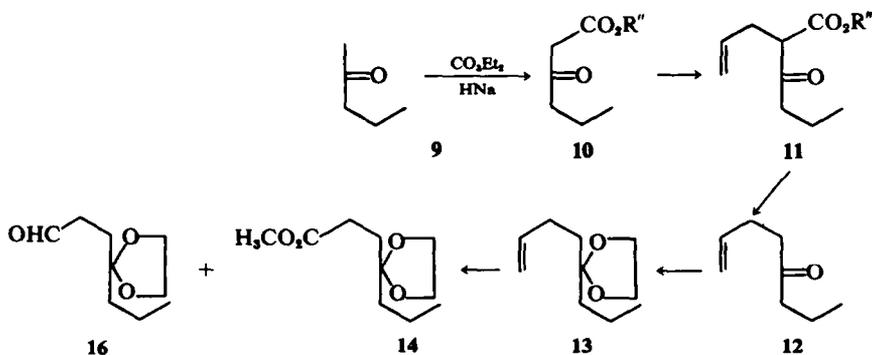
ont été essayées et celles qui nous ont donné les meilleurs résultats sont indiquées ci-après.

Par condensation du carbonate de diéthyle sur la pentanone-2 **9** au moyen de NaH, nous avons obtenu le  $\beta$ -cétoster **10** ( $\text{R}'' = \text{Et}$ ) décrit<sup>10</sup> avec un rendement de 56% en produit distillé. Ce dernier, alcoylé par le bromure d'allyle a fourni le composé **11** ( $\text{R}'' = \text{Et}$ ) lequel a été facilement hydrolysé et décarboxylé en présence de baryte aqueuse pour conduire à l'octène-7 one-4 **12** avec de bons rendements. Cette séquence a été également effectuée à

partir du  $\beta$ -cétoster **10** ( $\text{R}'' = \text{Me}$ ) que nous avons préparé selon la littérature.<sup>11</sup>

Le dioxolanne **13**, aisément accessible à partir de la cétone éthylénique **12**, a été ozonolysé dans le MeOH et après hydrolyse de l'ozonide intermédiaire en présence de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ , nous avons obtenu un mélange de l'aldéhyde **1b** attendu et de l'ester **14** en proportions variables selon les conditions opératoires. Dans certains cas, l'ester **14** est même le produit prépondérant.

Etant donné que l'ozonolyse de doubles liaisons

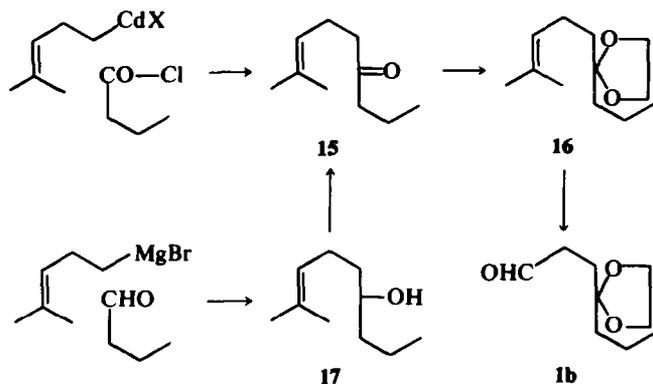


trisubstituées donne de meilleurs rendements en composés carbonylés (aldéhydes ou cétones) que l'ozonolyse de doubles liaisons monosubstituées, nous avons cherché à préparer l'aldéhyde **1b** à partir d'un intermédiaire du type **16**, analogue de **13**.

récemment proposé par Leete pour la biosynthèse de la propyl-2 pipéridine (coniine).<sup>13</sup>

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR ont été enregistrés avec un spectro-



Le cadmien du bromo-5 méthyl-2 pentène-2 réagit sur le chlorure de butyryle pour donner la méthyl-8 nonène-7 one-4 **15** décrite<sup>12</sup> avec un rendement de 45%. Cette dernière a pu être obtenue également par oxydation de Jones de l'alcool **17** résultant de l'addition du magnésien du bromo-5 méthyl-2 pentène-2 sur le butyraldéhyde. Cette méthode, bien que plus longue que la précédente, donne cependant des rendements meilleurs et plus reproductibles. Il convient de noter que nos préparations des composés déjà décrits **15** et **17** sont différentes de celles indiquées dans la littérature.<sup>12</sup> Le dioxolanne **16**, aisément accessible à partir de la cétone **15**, a été ozonolysé en présence de pyridine avec juste la quantité nécessaire d'ozone. Après destruction de l'ozonide par  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , on isole l'aldéhyde **1b** attendu avec un rendement de 70% en produit distillé.

Par condensation du nitrométhane sur l'aldéhyde **1b** en présence de  $\text{EtONa}$ , nous avons obtenu le  $\beta$ -nitroalcool **2b** avec un rendement de 78% en produit brut. Ce dernier, hydrolysé au moyen d'acide chlorhydrique concentré, a fourni l'hydroxy-7 nitro-8 octanone-4 **3b** (80%) laquelle a été hydrogénée en milieu chlorhydrique et en présence de  $\text{Pd/C}$  (à 5% de  $\text{Pd}$ ). Nous avons ainsi obtenu un composé cristallisé,  $F = 135-140^\circ$ , auquel les spectres IR et de RMN, ainsi que l'analyse centésimale, permettent d'attribuer la structure du chlorhydrate du n-propyl-6 pipéridinol-3 **6b**.

Le traitement de ce chlorhydrate par la soude aqueuse, suivi, d'extraction en continu par l'éther, fournit une huile partiellement cristallisée qui, après dissolution dans un mélange d'éther et d'acétone, fournit de la dl-pseudo-conhydrine **6b**,  $F = 90-92^\circ$ , en accord avec la littérature.<sup>5,7</sup>

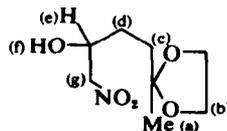
Il convient de noter que la séquence que nous avons utilisée pour la synthèse de la pseudo-conhydrine **6b** est analogue au schéma réactionnel

photomètre Perkin Elmer, 257. Les spectres de RMN ont été enregistrés avec un spectromètre Varian A60. Les déplacements chimiques sont notés en ppm (ou à l'occasion en Hertz), par rapport au TMS, pris comme référence interne. Les points de fusion ont été mesurés avec un microscope à platine chauffante Reichert. Ils ne sont pas corrigés. Les microanalyses ont été effectuées dans les laboratoires du Collège Scientifique Universitaire du Mans. Abréviations utilisées: PR: pression réduite; TA: température ambiante; DM: distillation moléculaire.

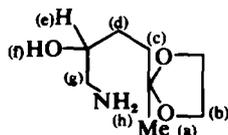
*Ethylènedioxy-5,5 nitro-1 hexanol-2* **2a**. Le mode opératoire est une modification de celui utilisé dans Organic Syntheses pour condenser le nitrométhane sur la cyclohexanone.<sup>14</sup>

Dans un tricol de 250 ml muni d'une agitation magnétique, d'une entrée d'azote et d'une garde à  $\text{CaCl}_2$ , on dissout 1.75 g ( $7.6 \cdot 10^{-2}$  mole) de  $\text{Na}$  dans 15.2 ml d'EtOH sec (solution 5N), puis on ajoute 55 ml d'éther anhydre. Par l'intermédiaire d'une ampoule à rétablissement de pression, on additionne sous agitation 9.30 g (2 équivalents) de nitrométhane, suivis d'une solution de 10.9 g ( $7.6 \cdot 10^{-2}$  mole) d'éthylènedioxy-4,4 pentanal **1a** dans 100 ml d'éther anhydre.

Le mélange est agité une nuit sous azote à TA, puis le sel de sodium est détruit par addition de 4.5 ml d'AcOH glacial et 20 ml d'eau distillée. La phase étherée est décantée, la phase aqueuse saturée en  $\text{NaCl}$  est extraite plusieurs fois à l'éther. Les phases étherées rassemblées sont lavées avec une solution saturée de  $\text{NaCl}$ , séchées ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) et évaporées sous PR à TA. On obtient ainsi 15.4 g (Rdt quantitatif) de produit brut que l'on purifie par distillation moléculaire ( $110^\circ$  sous 0.4 mm). (Calc.  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2$ : C, 46.82; H, 7.37. Tr. C, 46.99; H, 7.54%).  $\nu$  (OH) 3400;  $\nu$  ( $\text{NO}_2$ ) 1550 et 1380;  $\nu$  (C—O) 1050 et 950  $\text{cm}^{-1}$ . RMN ( $\text{CCl}_4$ ) (ppm): (d) 4.65 (s), (f), 4.40 (massif), (g), 3.95 (s), (b), 3.65 (m), (e), 1.70 (massif), (c et d), 1.30 (s), (a).

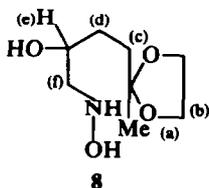


*Amino-1 éthylènedioxy-5,5 hexanol-2 7a* et *éthylène-dioxy-5,5 hydroxylamino-1 hexanol-2 8*. Dans un bouteille de 250 ml, on verse une solution de 8 g ( $3.9 \cdot 10^{-2}$  mole) d'*éthylènedioxy-5,5 nitro-1 hexanol-2 2a* dans 20 ml d'EtOH anhydre. Après avoir ajouté 1 g de Ni de Raney ( $W_2$ ), la bouteille est reliée à un appareil à hydrogéner de Parr et l'hydrogénation est menée, sous agitation, une nuit à TA et sous 2 atmosphères. Après filtration du catalyseur, EtOH est évaporé sous PR à TA. On obtient ainsi 7 g (Rdt quantitatif) d'*amino-1 éthylènedioxy-5,5 hexanol-2 7a* brut, purifiable par distillation moléculaire (65° sous 0.1 mm). (Calc.  $C_8H_{17}NO_3$ : C, 54.83; H, 9.78. Tr. C, 54.64; H, 9.42%).  $\nu$  (OH,  $NH_2$ ) 3390;  $\nu$  (C=O) 1050 et 950  $cm^{-1}$ . RMN ( $CDCl_3$ ) (ppm): ( $\delta$ ) 4 (s), (3H), (f et h); 3.9 (s), (4H), (b); 3.65 (massif), (1H), (e); 2.7 (massif), (2H), (g); 1.65 (massif), (4H), (c et d); 1.30 (s), (3H), (a).

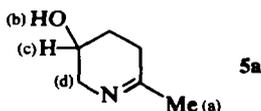


Si l'hydrogénation ci-dessus n'est conduite que pendant 3 h seulement, le produit brut de réaction fournit, par distillation moléculaire (100–110° sous 0.5 mm) un liquide visqueux qui cristallise partiellement.

Les cristaux de l'*hydroxylamine 8* ainsi obtenue sont séparés de l'huile par filtration sur verre fritté, lavés avec un mélange éther/éther de pétrole et ensuite recristallisés dans un mélange  $CH_2Cl_2$ /éther,  $F = 102-104^\circ$ . L'huile résiduelle est constituée essentiellement d'*amino-1 éthylènedioxy-5,5 hexanol-2 7a* (IR, RMN). (Calc.  $C_8H_{17}NO_4$ : C, 50.25; H, 8.96. Tr.: C, 49.90; H, 8.76%). RMN ( $CDCl_3$ ) (ppm): ( $\delta$ ) 3.95 (s), (b); 3.60 (massif), (e); 2.75 (massif), (f); 1.70 (massif), (c et d); 1.35 (s), (a).

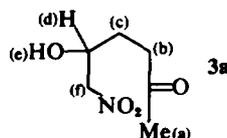


*Méthyl-6 tétrahydro-2,3,4,5 pyridinol-3 5a*. Dans un ballon de 100 ml, on traite 0.7 g ( $4 \cdot 10^{-3}$  mole) d'*amino-1 éthylènedioxy-5,5 hexanol-2 (7a)* par 15 ml d'HCl 2N. Le mélange est agité une nuit sous azote et à TA. La solution est neutralisée par addition de 8 ml de soude 4N, saturée en  $(NH_4)_2SO_4$  et extraite soigneusement au  $CHCl_3$ . Après séchage ( $Na_2SO_4$ ) et évaporation du solvant sous PR à TA, on récupère 0.4 g (quantitatif) de produit brut rouge cristallisé purifiable par sublimation (80° sous 0.1 mm),  $F = 90^\circ$ . Ce produit, très instable, n'a pas fourni d'analyse correcte. Il a cependant pu être caractérisé par son spectre de RMN. RMN ( $CDCl_3$ ) (ppm): ( $\delta$ ) 4.90 (pic), (b); 3.30 à 4.0 (massifs), (c et d); 1.95 (pic), (a).

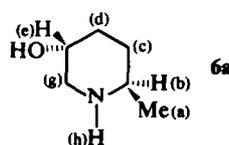


*Hydroxy-5 nitro-6 hexanone-2 3a*. Dans un tricol de

100 ml muni d'une ampoule à addition, d'une entrée d'azote et d'une agitation magnétique sont placés 4 g ( $1.95 \cdot 10^{-2}$  mole) d'*éthylènedioxy-5,5 nitro-1 hexanol-2 2a* en solution dans 8 ml d'un mélange  $H_2O/EtOH$  (50:50). Le mélange est refroidi à 0° à l'aide d'un bain de glace et 4 ml d'HCl concentré sont additionnés. On laisse revenir à TA, sous azote, en agitant pendant  $\frac{1}{2}$  h. Après dilution avec 15 ml d'eau distillée, le mélange est ramené à pH 4–5 à l'aide de  $NaHCO_3$  solide. La phase aqueuse est saturée en NaCl, puis extraite au  $CHCl_3$ . Les phases organiques réunies sont lavées à l'aide d'une solution saturée de NaCl, séchées ( $Na_2SO_4$ ) et évaporées sous PR à TA. On obtient 3 g (95%) d'*hydroxy-5 nitro-6 hexanone-2 3a* brute, purifiable par DM à 75° sous 0.1 mm (Rdt = 60% en produit distillé). (Calc.  $C_8H_{11}NO_4$ : C, 44.72; H, 6.88. Tr.: C, 44.52; H, 7.23%).  $\nu$  (OH) 3400;  $\nu$  (C=O) 1730;  $\nu$  ( $NO_2$ ) 1550 et 1380  $cm^{-1}$ . RMN ( $CDCl_3$ ) (ppm): ( $\delta$ ) 4.45 (massif), (d et f); 4.10 (pic), (e); 2.70 (massif), (b); 2.15 (s), (a); 1.80 (massif), (c).



*t-Méthyl-6 pipéridinol-3 (6a)*. Dans un flacon à hydrogéner de 250 ml, on place 0.5 g ( $3.78 \cdot 10^{-3}$  mole) d'*hydroxy-5 nitro-6 hexanone-2 3a*, 10 ml d'EtOH à 95° et 200 mg de Pd/C (à 5%). La bouteille est reliée à un appareil de Parr et l'hydrogénation est conduite sous 3 atmosphères pendant une nuit, à TA, avec agitation. Après filtration du catalyseur on évapore EtOH sous PR à TA; on isole 0.27 g (76%) de produit brut partiellement cristallisé que l'on recristallise dans l'éther après chromatographie sur alumine et dont le point de fusion  $F = 96-97^\circ$  est en accord avec la littérature.<sup>3</sup> RMN,  $CDCl_3$  (ppm): ( $\delta$ ) 3.65 (massif) (largeur à mi-hauteur ~ 20 cps), (e); 2.5 à 3 (massifs), (b et g); 2.25 (pic), (f et h); 1.30 à 2 (massifs), (c et d); 1.05 (doublet), (a).

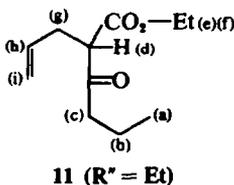


*Préparation de l'oxo-3 hexanoate d'éthyle 10 (R''=Et)*. On s'inspire d'un mode opératoire utilisé par Vlattas<sup>15</sup> pour préparer des  $\beta$ -cétoesters à partir de méthylcétone. Dans un tricol d'un litre muni d'une agitation mécanique, d'un réfrigérant et d'une ampoule à addition sont placés 89.5 g de carbonate de diéthyle et 18.5 g de NaH (à 50% dans l'huile) dans 150 ml d'éther anhydre. Le mélange étant porté au reflux, on ajoute en 2 h environ 37.75 g (0.437 mole) de *pentanone-2* dans 50 ml d'éther anhydre. Après chauffage à reflux pendant encore 2 h, le mélange est refroidi, l'excès éventuel d'hydruure est détruit par 20 ml EtOH absolu et on verse le tout sur 100 g de glace pilée. La phase aqueuse est amenée à pH 5 par addition de 60 ml AcOH. Après séparation de la phase organique, la phase aqueuse est saturée en  $(NH_4)_2SO_4$  puis elle est soigneusement extraite à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées ( $Na_2SO_4$ ) et évaporées sous PR à TA. Le produit brut (74 g) est distillé, conduisant à 39.5 g (56.5%) d'*oxo-3*

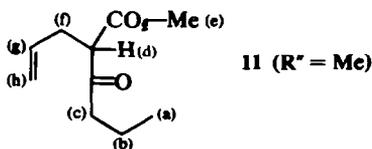
hexanoate d'éthyle (10,  $R''=Et$ ),  $Eb_{0.3} = 65^\circ$ . La littérature<sup>10</sup> indique  $Eb_{20} = 102-103^\circ$ .

Ethoxycarbonyl-5 octène-7 one-4 11 ( $R''=Et$ ). On utilise un mode opératoire inspiré de celui indiqué par Schechter pour préparer des composés analogues.<sup>16</sup>

Dans un tricol de 100 ml muni d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'une ampoule à addition, on prépare une solution d'éthylate de Na à partir de 1.76 g (0.79 mole) de Na et 27.5 ml EtOH absolu. Après refroidissement, 12.5 g (0.79 mole) d'oxo-3 hexanoate d'éthyle 10 ( $R''=Et$ ) sont ajoutés par l'ampoule en 20 min, la température étant maintenue à  $15^\circ$  à l'aide d'un bain d'eau froide. Après agitation pendant  $\frac{1}{2}$  h à TA, 7.5 ml de bromure d'allyle sont ajoutés en une seule portion. Le mélange est agité une heure à TA, laissé au repos une nuit et la réaction est complétée par un reflux d'une heure. Après refroidissement et filtration, le solvant est évaporé sous PR à TA. Le résidu est repris à l'éther et les sels résiduels sont éliminés par filtration. Le produit brut, obtenu par évaporation de l'éther sous PR à TA fournit par distillation 10.7 g (86%) d'éthoxycarbonyl-5 octène-7 one-4 11 ( $R''=Et$ ),  $Eb_{25} = 120^\circ$  (Calc.  $C_{11}H_{18}O_2$ : C, 66.64; H, 9.15. Tr.: C, 66.22; H, 9.23%).  $\nu$  (H—C=) 3100;  $\nu$  (C=O) 1730;  $\nu$  (C=C) 1650;  $\nu$  (C—O) 1040  $cm^{-1}$ . RMN ( $CCl_4$ ) (ppm) ( $\delta$ ) 5.7 (m), aire 1, (h); 5.05 (m), aire 2, (i); 4.15 (quad.), aire 2, (e),  $J = 7$  Hz; 3.4 (tr.), aire 1, (d); 2.5 (massif), aire 4, (c et g); 1.55 (mult.), aire 2, (b); 1.25 (tr.), aire 3, (f), 7 Hz; 0.9 (tr.), aire 3, (a).

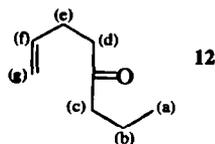


Méthoxycarbonyl-5 octène-7 one-4 11 ( $R''=Me$ ). Le mode opératoire est identique à celui indiqué pour le  $\beta$ -cétostère éthylénique analogue 11 ( $R''=Et$ ), mais en utilisant l'oxo-3 hexanoate de méthyle 10 ( $R''=Me$ ) préparé selon la littérature.<sup>11</sup> Le méthoxycarbonyl-5 octène-7 one-4 11 ( $R''=Me$ ) est obtenue avec un rendement de 73%,  $Eb_{0.66} = 52^\circ$ . (Calc.  $C_{10}H_{16}O_2$ : C, 65.19; H, 8.75. Tr.: C, 65.26; H, 8.94%).  $\nu$  (H—C=) 3100;  $\nu$  (C=O) 1740 (ester);  $\nu$  (C=O) 1730;  $\nu$  (C=C) 1650  $cm^{-1}$ . RMN ( $CCl_4$ ) (ppm): ( $\delta$ ) 5.6 (m), aire 1, (g); 5.05 (m), aire 2, (h); 3.65 (s), aire 3, (e); 3.45 (m), aire 1, (d); 2.45 (massif), aire 4, (c et f); 1.45 (massif), aire 2, (b); 0.9 (tr.), aire 3, (a).

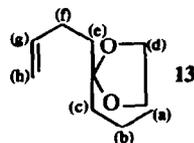


Octène-7 one-4 12. On utilise un mode opératoire inspiré de Wood.<sup>17</sup> Dans un ballon de 500 ml, muni d'une agitation magnétique, on place 9.7 g ( $4.9 \cdot 10^{-2}$  mole) d'éthoxycarbonyl-5 octène-7 one-4 11 ( $R''=Et$ ), 17.5 g d'hydroxyde de baryum (octohydrate) et 200 ml d'eau distillée. Le mélange est chauffé au reflux une nuit sous agitation. Par entraînement à la vapeur, on recueille 250 ml de distillat. La phase organique est séparée et la phase aqueuse extraite à l'éther. Les phases organiques, après séchage ( $Na_2SO_4$ ) et évaporation sous PR à TA

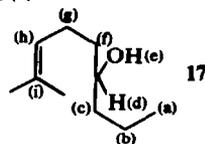
abandonnent 5 g (74%) d'octène-7 one-4 (12) brute que l'on purifie par distillation à pression atmosphérique,  $Eb_{700} = 163^\circ$ . (Calc.  $C_8H_{14}O$ : C, 76.14; H, 11.18. Tr.: C, 75.86; H, 10.84%).  $\nu$  (H—C=) 3100;  $\nu$  (C=O) 1725;  $\nu$  (C=C) 1650  $cm^{-1}$ . RMN ( $CCl_4$ ) (ppm) ( $\delta$ ) 5.7 (m), aire 1, (f); 4.95 (m), aire 2, (g); 2.2 à 2.65 (massifs), aire 6, (c, d et e); 1.55 (sextuplet), aire 2, (b); 0.85 (tr.), aire 3, (a).



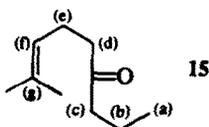
Ethylènedioxy-4,4 octène-7 (13). Dans un tricol de 100 ml, muni d'une agitation mécanique et d'un séparateur azéotropique de Dean et Stark, on place 3 g ( $1.76 \cdot 10^{-2}$  mole) d'octène-7 one-4 12, 2.5 g d'éthylèneglycol, 0.3 g *p*-TsOH et 50 ml d'éther de pétrole. Tout en agitant vigoureusement, le mélange est porté au reflux une nuit avec une solution saturée de NaCl. Après séchage froide est lavée avec une solution saturée de  $NaHCO_3$  et avec une solution saturée de NaCl. Après séchage ( $Na_2SO_4$ ) et évaporation du solvant sous PR à TA, le produit brut (4 g, 98%) est purifié par distillation ( $Eb_4 = 64^\circ$ ) conduisant à 3.2 g (63%) d'éthylènedioxy-4,4 octène-7 13 pur. (Calc.  $C_{10}H_{18}O_2$ : C, 70.55; H, 10.66. Tr.: C, 70.71; H, 10.11%).  $\nu$  (H—C=) 3100;  $\nu$  (C=C) 1650;  $\nu$  (C—O) 1060 et 950  $cm^{-1}$ . RMN ( $CCl_4$ ) (ppm) ( $\delta$ ) 5.7 (m), aire 1, (g); 5 (m), aire 2, (h); 3.85 (s), aire 4, (d); 2.05 (massif), aire 2, (f); 1.3 à 1.8 (massifs), aire 6, (b, c et e); 0.9 (massif), aire 3, (a).



Méthyl-8 nonène-7 ol-4 17. Le mode opératoire est inspiré de celui utilisé par Julia.<sup>18</sup> Dans un tricol de 250 ml, muni d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant droit et d'une ampoule à addition sont placés 5.5 g (0.23 mole) de magnésium en tournures. Par l'intermédiaire de l'ampoule, on additionne lentement une solution de 32.6 g (0.2 mole) de bromo-5 méthyl-2 pentène-2 dans 70 ml d'éther anhydre. Au mélange refroidi, on ajoute une solution de 18 g de butanal dans 50 ml d'éther anhydre. Le mélange est agité 1 h à TA et versé sur 80 g de glace pilée puis traité par 50 ml d' $H_2SO_4$  à 10%. La phase étherée est décantée et la phase aqueuse extraite à l'éther. Les phases étherées rassemblées sont lavées avec une solution saturée de  $NaHCO_3$ , puis avec une solution saturée de NaCl. Après séchage ( $Na_2SO_4$ ) et évaporation du solvant sous PR à TA, on recueille 26 g (83%) de méthyl-8 nonène-7 ol-4 17 brut que l'on purifie par distillation,  $Eb_3 = 86^\circ$ . La littérature<sup>13</sup> indique  $Eb_{10} = 116-118^\circ$ .  $\nu$  (OH) 3350; (C=C) 1640  $cm^{-1}$ . RMN ( $CCl_4$ ) (ppm): ( $\delta$ ) 5.10 (massif), (h); 3.90 (pic), (e); 3.50 (massif), (d); 2.30 (massif), (g); 1.60 (pic), (i); 1.20 à 1.50 (massifs), (b, c et f); 0.9 (massif), (a).



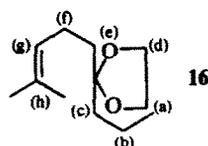
**Préparation de la méthyl-8 nonène-7 one-4 15.** (a) Par action d'un cadmien sur le chlorure de butanoyle. Le mode opératoire est inspiré de celui utilisé par Cason.<sup>19</sup> Dans un tricol d'1 l muni d'une agitation magnétique, d'une ampoule à addition, d'un réfrigérant et d'une entrée d'azote, on place 5.5 g de tournures de magnésium. Par l'intermédiaire de l'ampoule, on ajoute, tout en agitant, une solution de 32.6 g (0.2 mole) de bromo-5 méthyl-2 pentène-2 préparé selon la littérature<sup>18,20</sup> dans 250 ml d'éther anhydre, tout en maintenant un léger reflux, et on poursuit l'agitation pendant 1 h 30 sous courant d'azote. Ensuite, 14.6 g (0.13 mole) de  $\text{CdCl}_2$  sec sont ajoutés lentement, suivis par 300 ml de benzène anhydre et on élimine une partie de l'éther par distillation sous azote. Après avoir recueilli 150 ml de distillat et ajouté 100 ml de benzène anhydre, on porte le mélange au reflux, sous agitation, pendant trois heures, ce qui a pour effet une augmentation notable de la viscosité. Après refroidissement, on ajoute une solution de 17 ml de chlorure de butanoyle dans 70 ml de benzène anhydre. Le mélange est porté au reflux 1 h, agité une nuit à TA, puis la réaction est achevée par un reflux d'1 h. Au mélange refroidi, on ajoute 100 g de glace pilée, puis 30 ml d' $\text{H}_2\text{SO}_4$  N. Après décantation de la phase benzénique, la phase aqueuse est extraite au benzène. Les phases benzéniques rassemblées sont lavées avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$ , puis avec une solution saturée de  $\text{NaCl}$  et enfin séchées ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Après évaporation du solvant sous PR à TA et distillation du produit brut, on obtient 11 g (45%) de méthyl-8 nonène-7 one-4 15,  $\text{Eb}_{10} = 80^\circ$ . La littérature<sup>12</sup> indique  $\text{Eb}_{27} = 104\text{--}108^\circ$ .  $\nu(\text{C}=\text{O})$  1720;  $\nu(\text{C}=\text{C})$  1640  $\text{cm}^{-1}$ . RMN ( $\text{CCl}_4$ ) (ppm) ( $\delta$ ) 5.0 (m), (f); 2.25 (massifs), (c, d et e); 1.6 (pic), (g); 1.4 (massif), (b); 0.9 (pic), (a).



(b) Par oxydation du méthyl-8 nonène-7 ol-4 (17). Le mode opératoire est inspiré de celui utilisé par Djerassi<sup>21</sup> en série stéroïde. Dans un tricol d'1 litre muni d'une agitation magnétique et d'une ampoule à addition, est placée une solution de 25.7 g (0.161 mole) de méthyl-8 nonène-7 ol-4 (17) dans 500 ml d'acétone (fraîchement distillée sur  $\text{KMnO}_4$ ). Le mélange est refroidi à  $0^\circ$  et 4.45 ml de réactif de Jones (préparé à partir de 13.5 g de  $\text{CrO}_3$  et de 12 ml d' $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentré dilués à 50 ml avec de l'eau distillée), sont ajoutés par l'intermédiaire de l'ampoule. Le mélange est agité 10 min et 2 ml de MeOH sont additionnés pour détruire l'excès éventuel d'oxydant. Après décantation du précipité, l'acétone est évaporée sous PR à TA, le résidu est repris par 70 ml d'eau puis soigneusement extrait à l'éther. La phase étherée est lavée avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$ , puis une solution saturée de  $\text{NaCl}$ , séchée ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) et enfin évaporée sous PR à TA. Le produit brut, par distillation ( $\text{Eb}_{10} = 80^\circ$ ) fournit 16 g (64%) de méthyl-8 nonène-7 one-4 15 pure.

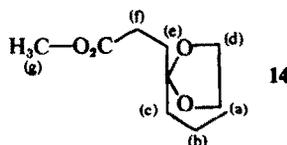
**Ethylènedioxy-4,4 méthyl-8 nonène-7 (16).** On utilise un mode opératoire identique à celui indiqué pour préparer le dioxolane éthylénique analogue 13. L'éthylènedioxy-4,4 méthyl-8 nonène-7 (16) est ainsi obtenu avec un rendement de 87% après distillation ( $\text{Eb}_a = 98\text{--}100^\circ$ ). (Calc.  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2$ : C, 72.68; H, 11.18. Tr.: C, 72.89; H, 11.23%).  $\nu(\text{C}=\text{C})$  1680;  $\nu(\text{C}-\text{O})$  1050 et  $950\text{ cm}^{-1}$ . RMN ( $\text{CCl}_4$ ) (ppm) ( $\delta$ ) 5.05 (m), aire 1, (g); 3.82 (s), aire 4, (d); 1.95

(massif), aire 2, (f); 1.65 (pic), aire 6, (h); 1.45 (massifs), aire 6, (b, c et e); 0.9 (tr.), aire 3, (a).

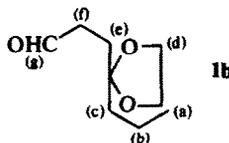


**Ozonolyse de l'éthylènedioxy-4,4 octène-7 13: obtention de l'éthylènedioxy-4,4 heptanoate de méthyle (14).** 4 g d'éthylènedioxy-4,4 octène-7 (13) soumis à l'ozonolyse dans le MeOH selon les conditions habituelles conduisent à 2.5 g (~35%) de produit brut, dont le spectre IR montre l'absence de la bande  $\nu(\text{H}-\text{C})$ . Par distillation

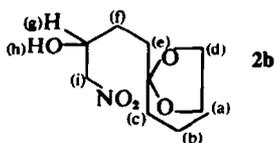
moléculaire ( $65^\circ$  sous 0.07 mm) on isole de l'éthylènedioxy-4,4 heptanoate de méthyle 14 pur. Dans la plupart des cas, le produit brut d'ozonolyse est un mélange difficilement séparable d'ester 14 et d'aldéhyde 1b cherché. L'ester 14 a été caractérisé de la façon suivante: (Calc.  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4$ : C, 59.38; H, 8.97. Tr.: C, 59.46; H, 9.19%).  $\nu(\text{C}=\text{O}, \text{ester})$  1740;  $\nu(\text{C}-\text{O})$  1060 et  $950\text{ cm}^{-1}$ . RMN ( $\text{CCl}_4$ ) (ppm) ( $\delta$ ) 3.85 (s), aire 4, (d); 3.60 (s), aire 3, (g); 2.25 (m), aire 2, (f); 1.9 (massif), aire 2, (e); 1.5 (massifs), aire 4, (b et c); 0.9 (tr.), aire 3, (a).



**Ethylènedioxy-4,4 heptanal 1b.** 10 g ( $5 \cdot 10^{-2}$  mole) d'éthylènedioxy-4,4 méthyl-8 nonène-7 16 soumis à l'ozonolyse dans les conditions habituelles conduisent à 8.2 g de produit brut qui fournissent après distillation 6 g (70%) d'éthylènedioxy-4,4 heptanal 1b pur,  $\text{Eb}_{0.3} = 58^\circ$ . (Calc.  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$ : C, 62.76; H, 9.37. Tr.: C, 62.65; H, 9.11%).  $\nu(\text{H}-\text{C})$  2740;  $\nu(\text{C}=\text{O})$  1720;  $\nu(\text{C}-\text{O})$  1050 et  $950\text{ cm}^{-1}$ . RMN ( $\text{CCl}_4$ ) (ppm) ( $\delta$ ) 9.7 (massif), aire 1, (g); 3.85 (s), aire 4, (d); 2.30 (massif), aire 2, (f); 2 (massif), aire 2, (c); 1.5 (massifs), aire 4, (b + c); 0.9 (massif), aire 3, (a).

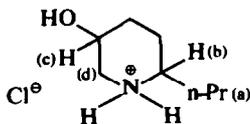


**Ethylènedioxy-5,5 nitro-1 octanol-2 (2b).** Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour préparer l'éthylènedioxy-5,5 nitro-1 hexanol-2 (2a) décrit ci-dessus. Le  $\beta$ -nitroalcool 2b est obtenu à l'état brut, avec un rendement de 78% et il n'a pas été possible de le purifier suffisamment pour obtenir une analyse satisfaisante. L'éthylènedioxy-5,5 nitro-1 octanol-2 2b a donc été caractérisé de la façon suivante:  $\nu(\text{OH})$  3350;  $\nu(\text{NO}_2)$  1550 et 1380;  $\nu(\text{C}-\text{O})$  1050 et  $950\text{ cm}^{-1}$ . RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm) ( $\delta$ ) 4.90 (s), (h); 4.40 (massif), (g); 3.9 (s), (d); 3.70 (m), (g); 1.35 à 1.80 (massifs), (b, c, e et f); 0.9 (pic), (a).



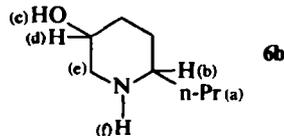
**Hydroxy-7 nitro-8 octanone-4 (3b).** On utilise le même mode opératoire que pour la préparation du  $\beta$ -nitroalcool analogue 3a. Ainsi, 3 g ( $1.3 \cdot 10^{-2}$  mole) d'éthylènedioxy-5,5 nitro-1 octanol-2 (2b) distillé moléculairement, par hydrolyse en milieu chlorhydrique fournissent 2 g (80%) d'hydroxy-7 nitro-8 octanone-4 (3b) brute. Ce composé n'a pu être purifié suffisamment pour fournir une analyse correcte et a dû être utilisé brut dans la suite de la synthèse.  $\nu$  (OH) 3350;  $\nu$  (C=O) 1720;  $\nu$  (NO<sub>2</sub>) 1550 et 1380  $\text{cm}^{-1}$ .

**(dl)-pseudo-Conhydrine (6b).** Dans un flacon à hydrogéner de 250 ml on place 1 g ( $5.3 \cdot 10^{-3}$  mole) d'hydroxy-7 nitro-8 octanone-4 3b brute, 15 ml EtOH absolu, 0.1 g de Pd/C (à 5%) et 0.6 ml (1.5 éq.) d'HCl 12N. La bouteille est reliée à un appareil à hydrogéner de Parr. Le système est purgé à l'hydrogène et l'hydrogénation est conduite sous 3 atmosphères pendant une nuit à TA, sous agitation. Après filtration du catalyseur, la solution est évaporée sous PR à TA. Le produit brut obtenu, après traitement avec un mélange acétone/éther (50/50) abandonne 600 mg de chlorhydrate du n-propyl-6 pipéridinol-3 (6b) cristallisé, F = 135–140°. La littérature indique F = 212–213<sup>22</sup> pour l'un des isomères optiques du chlorhydrate. (Calc. C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>ClNO: C, 53.47; H, 10.10. Tr. C, 53.69; H, 10.17%).  $\nu$  (OH) 3400;  $\nu$  (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>) 2300 à 2600;  $\nu$  (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>) 1575  $\text{cm}^{-1}$ . RMN (CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  4.2 (massif), (c); 2.8 à 3.8 (massifs), (b et d); 0.95 (pic), (a).



Le chlorhydrate précédent (600 mg) est dissous dans 20 ml de soude à 10% et le mélange est agité  $\frac{1}{2}$  h à TA. Après saturation en NaCl, la phase aqueuse est extraite en continu à l'éther pendant trois jours. La phase étherée est séchée (MgSO<sub>4</sub>), filtrée et évaporée sous PR à TA, abandonnant ainsi 450 mg (Rdt quantitatif) d'une huile qui cristallise partiellement au cours du temps. Après traitement par un mélange éther/acétone (90:10), on isole des cristaux de (dl)pseudo-conhydrine (6b), F =

90–92°, en accord avec la littérature.<sup>7</sup> RMN (CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  3.95 (pic), (c et f); 3.70 (massif), (d); 2 à 3 (massifs), (b et e); 0.85 (pic), (a).



## BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup>E. Brown et R. Dhal, *Bull. Soc. Chim. Fr.* sous presse.
- <sup>2</sup>I. G. Farbenind A. G., *Brevet allemand n° 568 759*, (1929).
- <sup>3</sup>B. Belleau et Y. K. Au-Young, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 64 (1963).
- <sup>4</sup>R. R. Paris et H. Moyses, *Matière Médicale*, Paris, **2**, 483 (1967).
- <sup>5</sup>W. Gruber et K. Scholgl, *Monatsh.* **80**, 499 (1949).
- <sup>6</sup>F. Sorm et J. Sicher, *Collect. Czechoslov. Chem. Comm.* **14**, 331 (1949).
- <sup>7</sup>L. Marion et W. F. Cockburn, *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 3402 (1949).
- <sup>8</sup>W. Gruber et K. Scholgl, *Monatsh.* **81**, 83 (1950).
- <sup>9</sup>T. R. Govindachari et S. Rajappa, *J. Chem. Soc.* 1306 (1958).
- <sup>10</sup>B. Kagan et Y. Heng Suen, *Bull. Soc. Chim. Fr.* (6), 1819 (1966).
- <sup>11</sup>L. Weiler, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 6702 (1970).
- <sup>12</sup>J. Colonge, G. Descotes et R. Mugnier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* (10), 2733 (1965).
- <sup>13</sup>E. Leete et J. O. Olson, *Chem. Comm.* 1651 (1970).
- <sup>14</sup>H. J. Dauben Jr., H. J. Ringold, R. H. Wade, D. L. Pearson et A. G. Anderson Jr., *Organic Syntheses*, Coll. Vol. IV, 221. Wiley, New York (1963).
- <sup>15</sup>I. Vlattas, I. T. Harrison, L. Tökés, J. H. Fried et A. D. Cross, *J. Org. Chem.* **33**, 4176 (1968).
- <sup>16</sup>M. S. Schechter, N. Green et F. B. Laforge, *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 3165 (1949).
- <sup>17</sup>H. B. Wood Jr. et E. C. Horning, *Ibid.* **75**, 5511 (1953).
- <sup>18</sup>M. Julia, S. Julia et R. Guégan, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1072 (1960).
- <sup>19</sup>J. Cason, *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 2078 (1946).
- <sup>20</sup>G. W. Cannon, R. C. Ellis et J. R. Leal, *Organic Syntheses* Vol. 31, 74. Wiley, New York.
- <sup>21</sup>C. Djerassi, R. R. Engle et A. Bowers, *J. Org. Chem.* **21**, 1547 (1956).
- <sup>22</sup>Löffler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **42**, 118 (1909).