

NOUVELLE METHODE DE DECARBOMETHOXYLATION

F. TEXIER

Département de Chimie, Université d'Oran, Algérie

et

E. MARCHAND et R. CARRIÉ*

Groupe de Recherches de Physicochimie Structurale, Université de Rennes, B.P. 25 A, 35031 Rennes Cédex, France

(Received in France 16 August 1973; Received in the UK for publication 8 April 1974)

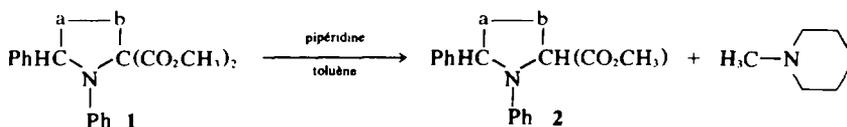
Résumé—La pipéridine est un agent de décarbométhoxylation particulièrement efficace vis à vis des hétérocycles substitués par deux groupements esters méthyliques géminés. La réaction a été généralisée aux esters maloniques et cyanacétiques substitués. Le mécanisme de la réaction est discuté. La pipéridine permet en outre la décarboxylation des acides maloniques et cyanacétiques substitués dans d'excellentes conditions.

Abstract—Heterocycles substituted by two carbomethoxy groups on the same carbon lose one of these groups when reacted with piperidine. This reaction has been extended to substituted malonic and cyanacetic esters. The mechanism of this reaction is discussed. Piperidine also causes the decarboxylation of substituted malonic and cyanacetic acids.

Le remplacement, par un hydrogène, d'un groupement ester lié à un carbone substitué en outre par un groupement nitrile, ester ou cétone, peut constituer une méthode d'accès intéressante à un certain nombre de composés. Un tel remplacement a été réalisé en une seule étape par Krapcho et collaborateurs à l'aide d'une solution de cyanure ou de chlorure de sodium dans le DMSO.¹ Cependant, cette réaction concerne exclusivement les esters

Decarbométhoxylation de composés hétérocycliques

Traités à l'ébullition dans le toluène, avec de la pipéridine, les hétérocycles **1** (pyrrolines-3, oxazolindines, imidazolidines) subissent une décarbométhoxylation et les composés **2** sont obtenus avec d'excellents rendements.^{2,4} La formation de N-méthylpipéridine est mise en évidence à l'aide de la chromatographie de partage gaz liquide (CPV).



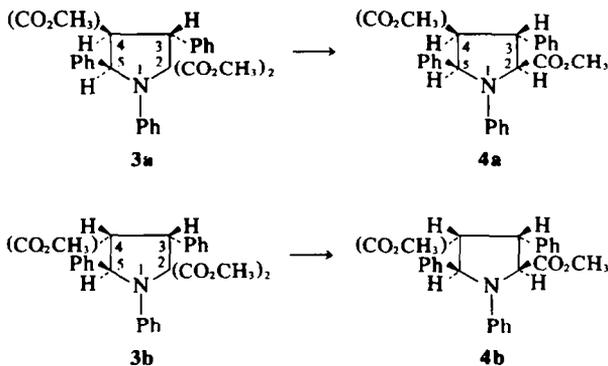
éthyliques et son application aux hétérocycles, ne donne pas toujours des résultats satisfaisants.²

Au cours de nos recherches sur des pyrrolines, nous avons mis en évidence une réaction analogue avec les esters méthyliques, en utilisant la pipéridine dissoute dans le toluène.^{2a} Cette méthode très simple conduit à des produits aisément purifiables. Nous l'avons utilisée pour établir la structure d'oxazolindines et d'imidazolidines.³

L'objet de ce mémoire est de souligner, que cette réaction, dont le mécanisme sera discuté, est non seulement applicable à divers hétérocycles substitués par deux groupements esters géminés mais aussi aux esters maloniques et cyanacétiques à chaîne ouverte.

Les deux pyrrolidines **3a** et **3b**,⁵ traitées dans les mêmes conditions opératoires, conduisent respectivement aux nouvelles pyrrolidines **4a** et **4b** avec d'excellents rendements. Après décarbométhoxylation, le spectre de RMN des composés **4** est caractérisé par deux doublets correspondant aux protons H₂ et H₅.

Il est logique de penser que la stéréochimie des carbones 3 et 5 n'est pas modifiée lors de la décarbométhoxylation. De plus la stéréochimie du carbone 4 est restée intacte et il n'y a pas d'épimérisation au niveau du C₂ pour les composés **4a** et **4b**. En effet, dans le cas contraire il n'est pas possible d'expliquer pourquoi la décarbométhoxylation de **3a** et **3b** conduit à des



4a*: RMN; δ : 5.17 (H₅, doublet, J = 8,8); 4.43 (H₂, doublet, J = 10.0); de 4.25 à 3.79 (multiplet H₁ et H₄); 3.22 et 3.69 (CH₃ esters).

4b; RMN; δ : 5.23 (H₅, doublet, J = 7.9); 4.71 (H₂, doublet, J = 2.9); 4.09 à 3.60 (H₁ et H₄); 3.35 et 3.83 (CH₃ esters).

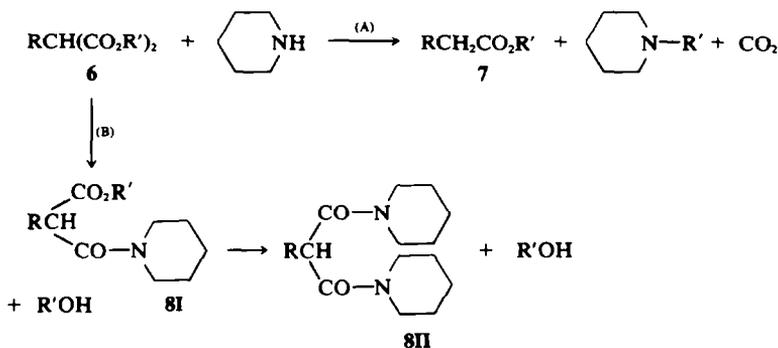
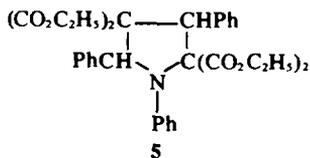
composés différents. Le déplacement chimique des esters en 2 (3.69 et 3.83 ppm) permet d'attribuer les stéréochimies de **4a** et **4b**. (L'ester et le phényle respectivement liés aux C₂ et C₃ sont en trans; s'ils étaient en cis, le méthyle de l'ester aurait un déplacement chimique inférieur à 3.50 ppm,^{2a,6}).

Dans notre laboratoire, cette réaction de décarboxyméthoxylation a été étendue avec succès à d'autres hétérocycles substitués par deux groupes esters géminés. Elle a été utilisée pour déterminer le sens de l'addition du méthylazide au benzylidène malonate de méthyle^{7a} et plus récemment appliquée aux azétidines.^{7b}

Lorsque le cycle est substitué par des esters éthyliques, la pipéridine est pratiquement sans action. Ainsi, la pyrrolidine **5** reste inchangée après 48 h de réaction dans le toluène à l'ébullition. Par contre, l'action de CN⁻ dans le DMSO selon la méthode de Krapcho, est positive mais le rendement reste faible (10%).² La stéréosélectivité observée lors de la décarboxyméthoxylation des pyrrolidines **3a** et **3b** se retrouve pour les azétidines.^{7b} Par contre, la décarboxyméthoxylation des oxazolidines et imidazolidines conduit généralement à un mélange d'épimères.

Décarboxyméthoxylation des composés à chaînes ouvertes

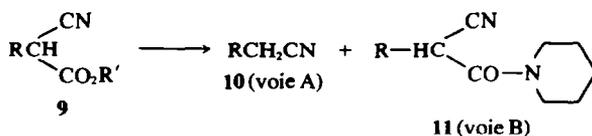
La méthode de décarboxyméthoxylation à l'aide de la pipéridine est applicable aux esters maloniques et cyanacétiques, à chaîne ouverte. L'évolution des esters maloniques **6** en présence de pipéridine est schématisée cidessous.



*Dans la suite de l'exposé les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm, le TMS est la référence interne et sauf indication contraire le solvant est CDCl₃. Les constantes de couplage J sont exprimées en Hz. Les fréquences d'adsorption dans l'infra-rouge sont exprimées en cm⁻¹.

Le remplacement d'un groupement ester par un hydrogène (voie A) conduit aux acétates **7** et à la méthyl (ou éthyl) pipéridine (suivant la nature de R'). La formation des amides **8 I** et **8 II** ainsi que celle de l'alcool correspondant, (voie B) entre en compétition avec la réaction selon la voie A.

Les esters cyanacétiques **9** subissent le même type de réactions et les nitriles **10** ainsi que les amides nitriles **11** sont obtenus.



Les résultats obtenus en traitant quelques composés **6** ou **9** figurent au Tableau 1. Les méthodes de déterminations des pourcentages indiqués dans ce tableau sont décrites dans la partie expérimentale.

suffisamment substitué afin d'éviter *a priori* la formation d'amide. Entre autres composés, les composés **14** à **17** ont été particulièrement étudiés.

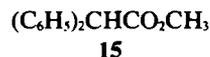
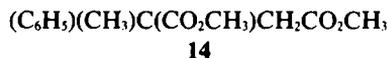


Tableau 1. Comportement de quelques esters maloniques **6** et cyanacétiques **9** en présence de pipéridine. Importance relative de leur évolution selon les voies A et B

Composé 6 ou 9	R	R'	Conditions opératoires ^a		%voie A	%voie B
			Masse Composé 6 ou 9 (en g)	Volume pipéridine (en cm ³)		
6a	H	CH ₃	1	2	15	85 ^b
6b	H	C ₂ H ₅	1	2		> 98 ^b
6c	C ₆ H ₅ -CH ₂	CH ₃	2	4	~ 100	0
6d	C ₆ H ₅ -CH ₂	C ₂ H ₅	2	4	Traces	> 98
9a	H	CH ₃	1	2	50	50
			5	10	15	85
9b	H	C ₂ H ₅	1	2	10	90
			5	10	Traces	> 98
9c	(C ₆ H ₅) ₂ CH	CH ₃	2	4	60	40
9d	(C ₆ H ₅) ₂ CH	C ₂ H ₅	2	4	10	90

^a Toutes les réactions sont effectuées dans 50 cm³ de toluène maintenu à l'ébullition pendant 48 h.

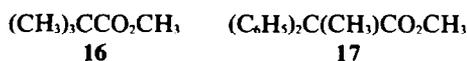
^b 8 I/8 II: 1/2.

Les résultats obtenus mettent en évidence les points suivants. (a) Le remplacement d'un groupe ester méthylique par un hydrogène à l'aide de la pipéridine est plus aisé que celui d'un ester éthylique. (b) Un abaissement de la concentration de l'ester **6** ou **9** (ou de la pipéridine), les proportions ester/pipéridine restant les mêmes, favorise la voie A. (c) Dans une série donnée (malonique ou cyanacétique) l'augmentation de la taille du groupe R favorise également la voie A.

Il est possible d'étendre la réaction à des composés insaturés. Ainsi, chauffé 96 h dissous dans le toluène bouillant en présence de pipéridine, l'ester **12** conduit quantitativement au nitrile **13**.



Les observations relatives aux esters maloniques et cyanacétiques nous ont conduit à étudier le comportement d'esters dont le carbone α ne porte pas de substituants électroattracteurs fonctionnels. Pour certains d'entre eux ce carbone est cependant



Le décarbométhoxylation (de même d'ailleurs que la formation d'amide) n'est pas observée montrant ainsi la nécessité d'un substituant électroattracteur en α de l'ester.

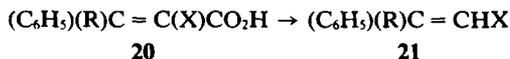
Décarboxylation des esters acide maloniques et des acides cyanacétiques

Il est possible de réaliser la décarboxylation de ces acides qu'ils soient saturés ou non au moyen de la pipéridine ou de la N-méthylpipéridine en solution dans le toluène.

Les acides **18a** et **18b** conduisent quantitativement aux composés **19a** et **10**, R = Ph₂CH après 24 h de réaction:



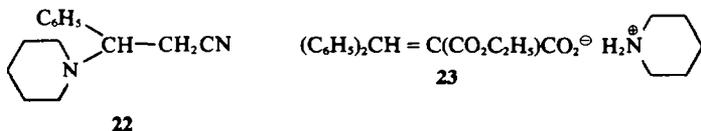
De même la décarboxylation des acides **20** peut être réalisée dans les mêmes conditions (48 h). Avec **20b** et **20c** les composés **21** correspondant sont



a: R = H, X = CN c: R = C₆H₅CH=CH, X = CN

b: R = C₆H₅, X = CN d: R = C₆H₅, X = CO₂CH₃

obtenus avec un rendement quantitatif alors que **20a** donne un mélange des cinnamonnitriles E et Z (66%) accompagné du nitrile **22** (33%). La décarboxylation de **20d** est nettement plus lente et après 48 h de réaction l'analyse du milieu



réactionnel montre l'existence de **21d** (67%) et de **23** (33%). Ce dernier chauffé dans le toluène bouillant se transforme en **21d**.

La pipéridine apparaît donc comme un bon agent de décarboxylation. Les réactions ne sont pas aussi rapides qu'en présence de pyridine, surtout lorsqu'elles sont catalysées.⁸ Mais sauf exception (**20a**) les produits obtenus sont faciles à séparer et à purifier.

Mécanisme de la réaction

L'analyse du mélange réactionnel à l'aide de la CPV permet la mise en évidence et le dosage de la N-méthyl (ou éthyl) pipéridine et de l'alcool méthylique (ou éthylique) formés au cours de la réaction.

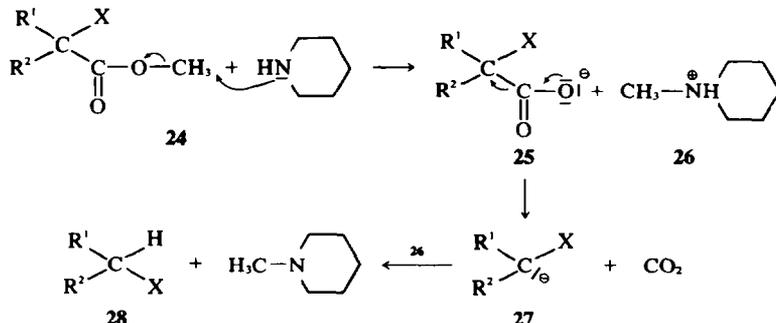
Les résultats expérimentaux conduisent à proposer le mécanisme suivant pour expliquer la décarbométhoxylation des esters méthyliques **24** (voie A). Le mécanisme de la formation compétitive des amides à partir des esters (voie B) est classique et ne sera pas discuté.

La substitution nucléophile de la pipéridine sur le méthyle de l'ester **24** est favorisée par le groupement activant X. Elle conduit à l'ion N-méthyl pipéridinium **26** et à l'ion carboxylique **25** dont la décarboxylation est également facilitée par X. Le carbanion **27** ainsi formé est protoné par **26** et conduit au composé **28** et à la méthyl pipéridine.

Le mécanisme proposé explique la formation de N-méthyl pipéridine et la réalisation de réactions de décarbométhoxylation et de décarboxylation dans les mêmes conditions opératoires. Il permet de comprendre pourquoi la décarbométhoxylation se produit seulement lorsque le carbone portant le groupement ester est substitué par un second groupement X activant. De plus, il explique la plus grande difficulté d'évolution selon la voie A des esters éthyliques comparativement aux esters méthyliques, la substitution nucléophile étant sensi-

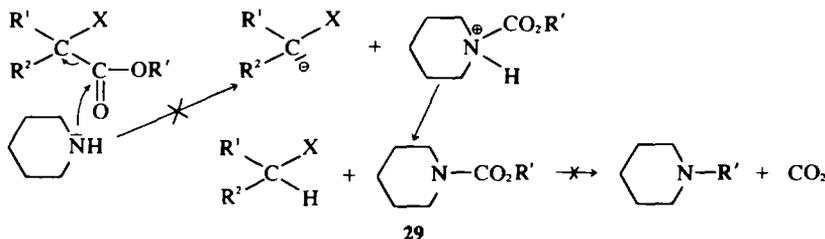
ble aux effets stériques. Enfin ce mécanisme permet d'interpréter le comportement de l'ester en fonction de la substitution du carbone α; la première phase de la voie B conduisant à l'amide est l'addition nucléophile de la pipéridine sur le carbone du carbonyle, cette réaction est d'autant plus difficile que le carbone α est encombré, ce qui, par voie de conséquence, favorise le départ de l'ester selon la voie compétitive A.

La stéréochimie de la décarbométhoxylation des pyrrolidines **3a** et **3b** est en accord avec le mécanisme proposé et notamment avec la formation transitoire d'un carbanion (formule générale **27**). Comme nous l'avons déjà souligné les réactions se sont effectuées sans épimérisation au niveau des carbones 2 et 4 et relèvent donc d'un contrôle cinétique. Il est vraisemblable que les carbanions intermédiaires ayant un azote en α soient pyramidaux⁹ avec une conformation privilégiée où le groupement ester lié au carbone 2 est en trans du phényle substituant le carbone 3. La protonation irréversible de ces carbanions conduit

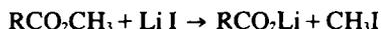


aux composés **4a** et **4b** suivant que l'on parte de **3a** ou de **3b**.

Le mécanisme suivant qui peut être *a priori* proposé doit être rejeté. En effet le composé **29** qui se formerait transitoirement, est stable dans les conditions expérimentales, et ne conduit pas à la pipéridine N-substituée correspondante.



La coupure d'un ester par l'iodure de lithium, selon le schéma:



peut être réalisée dans différents solvants au reflux et la réaction est souvent utilisée lorsque l'hydrolyse de l'ester est délicate ou difficile.¹⁰ On observe dans ce cas une substitution nucléophile de l'ion I^- sur le méthyle de l'ester tout à fait comparable au premier stade du mécanisme que nous avons proposé avec la pipéridine. Il faut toutefois remarquer que l'attaque nucléophile de I^- contrairement à celle de la pipéridine ne nécessite pas la présence d'un substituant électroattracteur en α de l'ester. De plus, l'iodure de lithium provoque la coupure des esters éthyliques¹⁰ et est susceptible de decarbométhoxyler les esters méthyliques portant en α un substituant électroattracteur.¹¹ Il ne semble pas que ce dernier point ait fait l'objet d'une étude systématique.

Conclusion

La pipéridine est un réactif de choix facile à utiliser, pour provoquer la decarbométhoxylation sélective de composés dont le carbone qui porte l'ester est également substitué par un autre groupement électroattracteur. La méthode est d'autant plus efficace que le carbone en α est plus substitué et donne d'excellents résultats en série hétérocyclique. Le mécanisme de la réaction montre qu'elle est difficilement applicable aux esters éthyliques et de ce fait, elle apparaît comme complémentaire de la méthode décrite par Krapcho et collaborateurs.¹

PARTIE EXPERIMENTALE

Les composés pour lesquels le mot "Analyse" est indiqué suivi d'une formule moléculaire explicite ont

fourni des résultats analytiques (carbone, hydrogène, azote), correspondant à la formule à $\pm 0.3\%$ au plus.

Decarbométhoxylation d'oxazolindines, d'imidazolindines et de pyrroline-3

Elles ont été décrites précédemment.²⁻⁴ La decarbométhoxylation de pyrrolines-3 a été reprise afin de

mettre en évidence et de doser la N-méthyl pipéridine à l'aide de la CPV (Appareil Aerograph 1520, détecteur à ionisation de flamme). L'analyse est effectuée sur colonne Carbowax 20 M (10%) sur Chromosorb W 60/80, longueur 10 pieds, diamètre 1/8 pouce, température 68°, débit d'azote 24 cm^3/min , temps de rétention de la N-méthyl pipéridine: 3 min 20s. Cette dernière est identifiée par comparaison avec un échantillon commercial. Le dosage est effectué en utilisant la méthode de l'étalon interne (l'étalon interne est le benzène, temps de rétention 4 min 05 s).

Les dosages montrent que la decarbométhoxylation est quantitative aux erreurs d'expérience près.

Decarbométhoxylation des pyrrolidines **3a** et **3b**

Une solution de 500 mg de pyrrolidine **3a** ou **3b** dans 30 cm^3 de toluène est maintenue 48 h à l'ébullition avec 1 cm^3 de pipéridine. Le mélange réactionnel est étudié à l'aide de la CPV. La détermination de la quantité de N-méthyl pipéridine formée montre que la decarbométhoxylation est quantitative.

Le toluène, la pipéridine et la méthyl pipéridine formée sont distillés sous pression réduite. L'addition de méthanol au résidu permet d'obtenir respectivement 320 et 360 mg de pyrrolidines **4a** et **4b** (Rdt 72 et 80%). Recristallisés dans le méthanol; elles ont les caractéristiques suivantes (pour la RMN voir la partie théorique).

4a; F: 185°; IR (Nujol): $\nu_{\text{C=O}} = 1741$. Analyse: $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_4$.

4b; F: 162°; IR (Nujol): $\nu_{\text{C=O}} = 1731$. Analyse: $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_4$.

Réaction des esters maloniques **6** avec la pipéridine

Les réactions sont conduites comme il est précisé dans le Tableau 1 (Partie théorique).

Malonate de méthyle 6a. Le produit de la réaction est analysé à l'aide de la CPV sur Carbowax 20 M dans les conditions décrites précédemment à l'exception de la température (62 au lieu de 68°C). On caractérise l'acétate de méthyle (temps de rétention $\tau = 2$ min 30 s), la N-méthyl pipéridine ($\tau = 3$ min 50 s) et le méthanol (4 min 10 s). Ces deux derniers n'étant pas complètement séparés et l'acétate de méthyle étant relativement volatil les pourcentages d'évolution selon les voies A et B sont

évalués de la manière suivante. Le toluène est distillé sous pression réduite. On obtient ainsi 1.3 g de résidu huileux qui est analysé par CPV: colonne XE-60 à 1% sur Chromosorb P (100/120) silanisé, longueur 3 pieds, diamètre 1/8 pouce, température 187°, débit 24 cm³/min. On caractérise le malonate de méthyle restant $\tau = 11$ s, (10%), l'amide ester **8 I** (R = H, R' = CH₃), $\tau = 1$ min 12 s (30%) et le diamide **8 II** (R = H), $\tau = 8$ min 16 s (60%). Les pourcentages relatifs de ces trois composés sont approximatifs et déduits directement de l'aire des pics d'élution sans étalonnage préalable. Ils permettent d'évaluer les pourcentages d'évolution selon la voie A ou B figurant au Tableau 1. **8 I**: R = H, R' = CH₃; RMN (CDCl₃): 3.37 (CO₂CH₃); 3.49 (CH₂ CO₂CH₃); 3.50 et 1.60 (massifs des CH₂ pipéridiniques) **8 II**: R = H, Eb.: 170°; Analyse C₁₃H₂₂N₂O₂; RMN (CDCl₃); massifs à 3.50 [10H, CH₂ (CON)]₂ et 4 CH₂ pipéridiniques] et à 1.60 (12H pipéridiniques).

Malonate d'éthyle 6b. La CPV sur Carbowax 20 M (conditions précédentes) ne met pas en évidence l'acétate d'éthyle. Par contre, l'éthanol est caractérisé ($\tau = 4$ min 50 s). Après distillation du toluène, le résidu est analysé par CPV sur colonne XE 60 (conditions décrites pour le malonate de méthyle). On caractérise le malonate d'éthyle ($\tau = 13$ s ~ 10%), l'amide ester **8 I** (R = H, R' = C₂H₅), $\tau = 1$ min 19 s, 30%) et le diamide **8 II** (R = H, $\tau = 8$ min 16 s, 60%). **8 I**, R = H, R' = C₂H₅; RMN (CDCl₃): 4.15 (CO₂CH₂CH₃); 1.26 (CO₂CH₂-CH₃); 3.49 {CH₂ (CO₂C₂H₅)}; massifs à 3.50 et 1.60 (protons pipéridiniques).

Benzylmalonate de méthyle 6c. Les esters méthyliques et éthyliques de l'acide benzylmalonique sont préparés par réduction des benzylidène malonates correspondant à l'aide de l'amalgame d'aluminium.¹²

La CPV (Carbowax 20 M, 62°) montre la formation de N-méthyl pipéridine et ne met pas en évidence d'alcool méthylique. Le phényl propionate de méthyle est caractérisé par comparaison avec un échantillon authentique à l'aide de la RMN et de la CPV, sur colonne Dow 11, 20% sur Chromosorb W 60/80 lavé à l'acide, longueur 5 pieds, diamètre 1/8 pouce, température de la colonne 160°C, débit 24 cm³/min, temps de rétention de l'ester 6 min. L'échantillon authentique est préparé de la manière suivante: le benzylmalonate de méthyle est hydrolysé par la soude 5N (hydroalcoolique; 20% d'éthanol). La réaction (20 h) conduit au diacide correspondant. F = 120°. Rdt = 72%. RMN {(CD₃)₂C=O}: 3.20 (d, J = 8.0 -CH₂-CH-), 3.72 (t, -CH). Analyse: C₁₀H₁₀O₄. Le diacide chauffé dans la pyridine bouillante avec de l'acétate de cuivre (4 h) conduit à l'acide phénylpropionique avec un rendement de 64% (F = 47°). Ce dernier est estérifié au diazométhane et l'ester méthylique présente les caractéristiques suivantes: RMN {(CD₃)₂C=O}: de 2.5 à 3.0 (2 multiplets, -CH₂-CH₂-); 3.54 (s, CH₃ ester).

Benzylmalonate d'éthyle 6d. La CPV sur Carbowax 20 M (62°) montre la formation d'éthanol ($\tau = 4$ min 50 s), la N-éthyl pipéridine est caractérisée à l'état de traces ($\tau = 5$ min 50 s).

Le phénylpropionate d'éthyle est caractérisé à l'état de traces par CPV sur colonne Dow 11 dans les mêmes conditions que l'ester méthylique ($\tau = 8$ min 40 s). Un échantillon authentique est préparé par estérification de l'acide correspondant à l'acide correspondant à l'aide du diazoéthane. RMN {(CD₃)₂CO}: 2.5 et 3.0 (2 multiplets -CH₂-CH₂-); 4.03 (CO₂CH₂CH₃) et 1.12 (CO₂CH₂CH₃).

Réaction des esters cyanacétiques **9** avec la pipéridine

Cyanacétate de méthyle 9a. La CPV (Carbowax 20 M) montre la formation de N-méthyl pipéridine et de méthanol élués dans deux pics qui ne sont pas complètement séparés.

L'acétonitrile formé est caractérisé par CPV (colonne Dow 11, précédente, température 62°, débit 24 cm³/min, $\tau = 54$ s). L'importance relative des voies A et B est évaluée en pesant l'amide nitrile **11**, R = H obtenu. Partant respectivement de 1 g et de 5 g de cyanacétate de méthyle on obtient 0.75 g et 6.6 g d'amide nitrile. F = 87°, (éthanol). Analyse: C₈H₁₂N₂O. RMN (CDCl₃): 3.60 (-CH₂-CN); massifs à 3.50 (2 CH₂ pipéridiniques) et 1.60 (4 CH₂ pipéridiniques). IR (Nujol, ν): 2250 (C≡N); 1640 (C=O).

Cyanacétate d'éthyle 9b. L'analyse est conduite de la même manière. La CPV sur Carbowax montre la formation d'une petite quantité de N-éthyl pipéridine comparativement à l'éthanol.

Ester nitrile 9c. Les esters nitriles **9c** et **9d** sont préparés par réduction de l' α -cyano β -phényl cinnamate correspondant à l'aide de l'amalgame d'aluminium.¹²

La réaction est conduite dans les conditions données au Tableau 1. Après refroidissement, on essore 1.0 g d'amide nitrile **11**, R = (C₆H₅)₂CH. Dans le filtrat la N-méthyl pipéridine est caractérisée par CPV sur Carbowax 20 M (62°). Après distillation du toluène sous pression réduite on obtient 0.95 g de nitrile **10**, R = (C₆H₅)₂CH. Son identification s'effectue par CPV (colonne Dow 11 précédente, température 200°, débit 46 cm³/min, $\tau = 6$ min 11 s) en comparaison avec un échantillon authentique résultant de la décarboxylation de l'acide nitrile correspondant.¹²

L'amide nitrile **11**, R = (C₆H₅)₂CH, recristallisé dans l'éthanol fond à 213°. Il présente les caractéristiques suivantes: analyse: C₂₁H₂₂N₂O; IR (Nujol, ν): 2235 (C≡N), 1636 (C=O); RMN {(CD₃)₂C=O}: 4.75 et 5.13 (2 doublets, >CH-CH< , J = 11.2), massifs à 3.50 (2 CH₂ pipéridiniques) et 1.50 (3 CH₂ pipéridiniques).

Ester nitrile 9d. Le refroidissement du mélange réactionnel entraîne la précipitation de 2 g d'amide nitrile **11**, R = (C₆H₅)₂CH. La N-éthyl pipéridine et l'éthanol sont mis en évidence par CPV sur Carbowax 20 M. Après distillation du solvant sous pression réduite, il reste 0.3 g d'un mélange d'amide nitrile **11** (50%) et de nitrile **10** (50%) (Déterminations RMN). **10**, R = (C₆H₅)₂CH, solvant CDCl₃, 4.27 (t, $\text{>CH-CH}_2\text{-}$); 2.88 (d, CH-CH₂, J = 7.5).

Ester nitrile 12. L' α -cyano β -phényl cinnamate de méthyle est préparé selon.¹³ On maintient à l'ébullition une solution de 1 g de ce composé dans 50 cm³ de toluène avec 2 cm³ de pipéridine. La progression de la réaction est suivie à l'aide de la RMN. Après 48 h de réaction, la transformation de **12** en β -phénylcinnamonitrile **13** n'est pas quantitative (**12**, 20%; **13**, 80%). Après 96 h d'ébullition le produit de départ à complètement disparu. Caractéristiques RMN {CDCl₃}: **12**: 3.60 (CO₂CH₃) **13**: 5.65 (=CH-CN).

Autres esters étudiés. Le diester **14** est préparé selon.¹⁴ Le composé **15**, F = 58° est obtenu en traitant le diphenylacétonitrile (10 g) par le méthanol (16 g) en présence H₂SO₄ concentré (5 g) (chauffage à 140° pendant 12 h), Rdt 51%. L'ester **16** est préparé par estérification (CH₃N₂) de l'acide commercial.

L'ester **17** est obtenu de la manière suivante. Le

diphénylacétonitrile est traité par HNa dans le HMPT et alcoylé par ICH_3 . Le nitrile obtenu est hydrolysé en amide ($F = 104^\circ$) par la potasse hydroalcolique. L'acide correspondant ($F = 174^\circ$) est préparé à partir de l'amide diazoté selon la méthode de Bouveault. L'estérification de cet acide (CH_2N_2) donne 17 (Rendement global 40%). 17:

RMN (CDCl_3): 1-90 ($\text{CH}_2\text{-C}$), 3-70 (CO_2CH_3), 7-23 (H aromatiques).

Ces esters ne sont pas transformés par la pipéridine dans le toluène bouillant.

Décarboxylation d'esters acides maloniques et d'acides cyanacétiques

Le mode opératoire suivant est utilisé. Une solution de 1 g d'acide et 2 cm^3 de pipéridine dans 50 cm^3 de toluène est maintenue à reflux pendant des temps variables.

Ester acide 18a. Le composé est préparé de la manière suivante: A une solution de benzylmalonate de méthyle (6-5 g) dans le méthanol (50 cm^3) on ajoute lentement sous agitation une solution de 1-6 g de KOH dans 30 cm^3 de méthanol. On abandonne 24 h, on évapore le méthanol et on additionne de l'eau. L'ester acide 18a est extrait à l'éther après avoir acidifié la solution aqueuse basique. Rdt 75%. La RMN montre que le produit huileux obtenu est pratiquement pur; il est utilisé sans purification ultérieure. RMN (CDCl_3): 3-67 (CO_2CH_3); 10-05 (CO_2H); système AA'X, partie AA' centrée à 3-21, partie X masquée par le signal de l'ester. Après 48 h de réaction avec la pipéridine la transformation de 18a en 19a est totale. (L'ébullition d'une solution toluénique de 18a sans pipéridine pendant le même temps donne 19a avec un rendement de 60%). RMN (CDCl_3): 3-55 ppm (CO_2CH_3); 2 massifs complexes (2 protons chacun) centrés à 2-85 et 2-50.

Acide nitrile 18b. Le composé ($F = 167^\circ$) est préparé par hydrolyse des esters 9c ou 9d à l'aide du carbonate de soude hydroalcolique.¹²

La RMN montre que le nitrile 10, $R = (\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CH}$ (caractéristiques données précédemment), est obtenu quantitativement après 5 h 30 d'ébullition avec la pipéridine (ou la méthyl pipéridine). Dans le toluène bouillant sans amine 8% seulement de 18b sont transformés après 48 h de réaction.

Acide nitrile 20a. Il est préparé selon.¹³ Les pourcentages des composés formés après traitement à la pipéridine est déterminé à l'aide de la RMN. Caractéristiques RMN (CDCl_3) 21a Z: système AB, $\delta_A = 5-29$ ($J = 13$), 21a E: système AB, $\delta_A = 5-72$ ($J = 16$), 22: système AA'X (2-63 centre de la partie AA', 3-58 centre de la partie X); 2-27 et 1-45 (massif des protons pipéridiniques). IR $\nu_{\text{C-N}}$ 2235 (Nujol). Masse: 214 ion moléculaire M^+ (masse exacte calculée et trouvée: 214-1470); 174 ($M^+ - \text{CH}_2\text{CN}$, pic de base); 137 ($M^+ - \text{C}_6\text{H}_5$); 130 ($M^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{N}$).

Le composé 22 est séparé des cinnamonitriles E et Z par distillation $E_{0.15}$: 140-145°. Il a été vérifié que 22 ne résulte pas de l'addition aux cinnamonitriles de la pipéridine. Cette dernière doit donc s'additionner sur l'acide nitrile 20a et le produit formé subit une décarboxylation ultérieure.

Acide nitrile 20b. Il est préparé selon.¹⁴ La décarboxylation est totale après 48 h d'ébullition dans le toluène en présence de pipéridine. Le β -phénylcinnamonitrile 21b, $F = 44^\circ$ est obtenu avec un

rendement quantitatif. 21b RMN (CDCl_3) δ 5-62 (proton vinylique).

Acide nitrile 20c. L'acide de configuration E, Z est préparé selon.¹⁶ Après traitement avec la pipéridine pendant 48 h l'acide est totalement décarboxylé et conduit au mélange des nitriles 21 E,Z et E,E dont les caractéristiques RMN (CDCl_3) sont les suivantes: 1^{er} isomère (89%): 5-15 (=CHCN, s); système AB ($\delta_A = 6-71$, la partie B est masquée par les protons aromatiques, $J = 17$). 2^{ème} isomère (11%): 5-48 (=CHCN, s) système AB ($\delta_A = 6-54$; $\delta_B = 7-00$; $J = 17$).

Traité pendant 5 h dans la pyridine à reflux¹⁷ l'acide 20c donne les mêmes composés 21 dans des proportions très différentes 1^{er} isomère (33%), 2^{ème} isomère (67%). L'ébullition prolongée (48 h) d'une solution toluénique de ce mélange en présence de pipéridine ne modifie pas le pourcentage relatif des deux isomères géométriques.

Chauffé dans le toluène sans pipéridine 20c donne la lactone correspondante.¹⁶

Ester acide 20d. Ce composé est préparé selon.¹⁸ Traité par la pipéridine en solution dans le toluène bouillant pendant 2 h, 20d conduit au sel 23 avec un rendement sensiblement quantitatif. $F = 145^\circ$ (après lavage à l'éther). En solution dans le toluène bouillant (sans pipéridine) le sel conduit lentement au β -phényl cinnamate d'éthyle. 21d (34% et 62% de transformation après 48 h et 96 h d'ébullition). Caractéristiques RMN (CDCl_3) des composés: 20d: 0-96 (CH_3 , t); 4-02 (CH_2 , q); 11-41 (CO_2H , s), 21d: 1-07 (CH_3 , t); 3-99 (CH_2 , q); 6-30 ($-\text{CH}=\text{C}$, s), 23: 0-88 (CH_3 , t); 3-92 (CH_2 , q); 9-21 (NH_2), 1-50 et 2-76 massifs des protons pipéridiniques (4H et 6H respectivement).

Essai de décarboxylation du composé 29, $R' = \text{CH}_3$. Ce composé est préparé selon,¹⁹ E_{b1} , 92° ; IR (Nujol, ν): 1712 ($\text{C}=\text{O}$); RMN [CDCl_3]: 3-66 (CO_2CH_3), massifs à 3-40 et 1-55 (H pipéridiniques). 2 g de ce composé 29, $R' = \text{CH}_3$, sont dissous dans 30 cm^3 de toluène. La solution est maintenue à reflux pendant 60 h. La CPV (Carbowax 20 M) dans les conditions décrites précédemment ne permet pas de caractériser la N-méthylpipéridine même à l'état de traces.

Remerciements—Les auteurs remercient Mademoiselle B. Tchoubar et le rapporteur de leurs suggestions.

BIBLIOGRAPHIE

- A. P. Krapcho, G. A. Glynn et B. S. Grenon, *Tetrahedron Letters* 215 (1967);^b A. P. Krapcho et B. P. Mundy, *Tetrahedron* 26, 5437 (1970);^c A. P. Krapcho et A. J. Lovey, *Tetrahedron Letters* 957 (1973)
- F. Texier, *Thèse de Doctorat*, Rennes (1970);^b F. Texier et R. Carrié, *Bull. Soc. Chim.* 258 (1972)
- F. Texier, R. Carrié et J. Jaz, *Chem. Comm.* 199 (1972);^b F. Texier et R. Carrié, *Bull. Soc. Chim.*, 3437 (1973)
- F. Texier et R. Carrié, *Bull. Soc. Chim.* 2381 (1972)
- F. Texier et R. Carrié, *Bull. Soc. Chim.* 2373 (1972)
- P. B. Woller et N. H. Cromwell, *J. Org. Chem.* 35, 888 (1970)
- G. Le Hetet, *Thèse de 3^{ème} cycle*, Rennes, (1970);^b M. Vaultier, *Thèse de 3^{ème} cycle*, Rennes, (1973)
- E. J. Corey et G. Fraenkel, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 1168 (1963)
- A. Rauk, J. D. Andose, W. G. Frick, R. Tang et K. Mislow, *J. Amer. Chem. Soc.* 93, 6507 (1971)

- ¹⁰L. F. Fieser et M. Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, Wiley New York, 1967, p. 615 à 617
- ¹¹*Organic Synthesis*, **45**, 7 (1965)
- ¹²C. Sevellec, Résultats non publiés
- ¹³H. Le Moal, R. Carrié, A. Foucaud, M. Bargain et C. Sevellec, *Bull. Soc. Chim.*, 1033 (1966)
- ¹⁴H. Le Moal, A. Foucaud, R. Carrié, D. Danion et C. Fayat, *Bull. Soc. Chim.* 828 (1964)
- ¹⁵H. Le Moal, R. Carrié, A. Foucaud, R. Danion-Bougot et C. Gadreau, *Bull. Soc. Chim.* 2156 (1967)
- ¹⁶D. Danion, J. Martelli et R. Carrié, *Tetrahedron*, **30**, 3063 (1974)
- ¹⁷D. Danion, *Thèse de Doctorat*, Rennes 1972
- ¹⁸R. Carrié et M. Bargain, *Comptes Rendus Acad. Sci. Paris*, **253**, 1962 (1961)
- ¹⁹C. Shotten, *Ber.* **16**, 647 (1883)