

## SYNTHÈSE RADICALE D'ANALGESIQUES POTENTIELS: ARYL-4 PIPERIDINES SUBSTITUÉES EN 2 ET BENZOMORPHANES

L. STELLA\*, B. RAYNIER et J. M. SURZUR

Laboratoire de Chimie Organique B. LA 109 C.N.R.S., Rue H. Poincaré, Marseille Cedex 13, France

**Resume**—On décrit la synthèse d'aryl-3 hexène-5 yl amines et les cyclisations des *N*-chloroamines correspondantes. Lorsque les réactions de cyclisation se font par addition de radicaux aminyle sur les doubles liaisons éthyléniques on obtient des phényl-4 piperidines substituées en 2 par le groupement chlorométhyle. Ces composés conduisent par réaction de Friedel et Crafts intramoléculaire à des benzomorphanes diversement substitués. Lorsque le noyau benzénique est substitué par un groupement méthoxyle, les réactions de cyclisation se font par substitution aromatique homolytique et conduisent à des allyl-4 tétrahydroquinoléines.

**Abstract**—The synthesis of a series of 3-aryl 5-hexenyl amines and the cyclisations of the corresponding *N*-chloroamines are described. When the ring closure results from the amino radical addition to the ethylenic double bond. 2-chloromethyl 4-phenyl piperidines are obtained. These compounds lead by intramolecular Friedel-Craft reaction to varied substituted 6,7-benzomorphanes. When the phenyl ring is substituted with a methoxy group, the cyclisation proceeds *via* homolytic aromatic substitution and 4-allyl tetrahydroquinolines are formed.

### INTRODUCTION

L'intérêt des composés de structure apparentée à la morphine, lié à leur action analgésique et, dans certains cas, à leur propriété d'antagonistes morphiniques,<sup>1</sup> a incité les chimistes à imaginer de nombreuses stratégies de synthèse dans lesquelles les réactions de cyclisations ioniques constituent toujours l'étape clef. Ainsi la méthode de Grewe<sup>2</sup> qui utilise une réaction de substitution électrophile sur noyau aromatique, a été appliquée à la synthèse de morphinanes, d'isomorphinanes et de benzomorphanes.<sup>3</sup> L'approche de Gates met en jeu la réduction cyclisante de cyanométhyl-4 tétralinedione-1,2 en isomorphane, et constitue l'étape clef de la première synthèse totale de la morphine.<sup>4</sup> La substitution nucléophile d'un groupement acétate, branché en  $\beta$  de l'atome d'azote d'amino-2 tétralines, par un carbanion tertiaire conduit aux morphinanes et à la deuxième synthèse totale de la morphine.<sup>5</sup> D'autres méthodes utilisent la nucléophilie de l'atome d'azote dans des réactions d'hétérocyclisations où le site électrophile peut être un  $\alpha$ -halogénocétone<sup>3,6</sup> ou un époxyde.<sup>7</sup> Belleau *et al.* synthétisent le D-normorphinane en mettant à profit la réactivité anionique ou cationique d'amines secondaires dans les réactions d'additions intramoléculaires sur double liaison styrénoïde.<sup>8</sup>

Parmi tous ces travaux remarquables sur les analgésiques de synthèse<sup>9</sup> aucun n'utilise les possibilités offertes par les réactions d'hétérocyclisations radicalaires. Essayer de combler cette lacune ne se justifiait

qu'en raison des caractéristiques même de ce type de réactions. En effet, nous avons montré précédemment que l'utilisation des radicaux aminyle en synthèse organique conduit, dans des réactions d'additions intramoléculaires régiosélectives, stéréospécifiques<sup>10</sup> et à fort rendement, à des composés présentant des motifs d'alcoïdes soit bicycliques pontés du type azabicyclo-octane,<sup>11</sup> soit bicycliques ou tricycliques condensés du type pyrrolizidine et benzoindolizidine,<sup>12</sup> soit encore tricycliques pontés, du type morphinique, comme la molécule de benzomorphane.<sup>13</sup>

Nous présentons ici les premiers résultats d'une approche radicalaire des structures morphiniques. Dans le but d'étendre notre méthode de synthèse des benzomorphanes (Schéma 1), nous avons mis au point une voie d'accès à une série d'aryl-3 hexényl-5 amines qui sont des précurseurs acycliques de benzomorphanes.

Dans la première partie de ce mémoire nous décrivons les résultats concernant la généralité et les limites de cette méthode en précisant et complétant les résultats de notre publication préliminaire.<sup>13</sup> La deuxième partie est consacrée à l'étude de l'hétérocyclisation radicalaire des phényl-3 hexène-5 yl *N*-chloroamines et à certains aspects de la réactivité des composés qui en résultent. La troisième partie décrit l'hétérocyclisation radicalaire de *m*-méthoxyphényl-3 hexène-5 yl *N*-chloroamine et souligne un aspect nouveau de la sélectivité du radical aminyle dans ses réactions avec les doubles liaisons éthyléniques et les noyaux aromatiques.

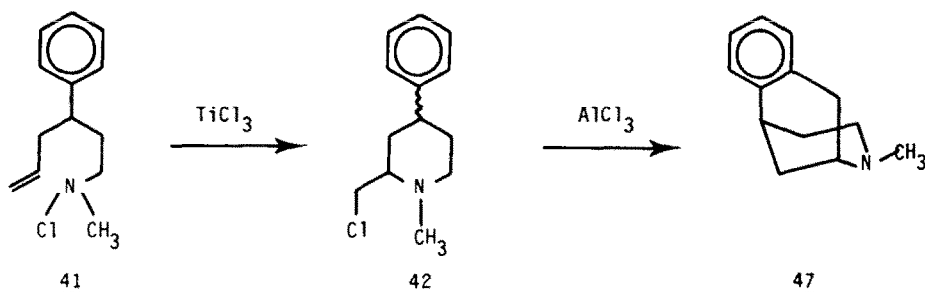


Schéma 1.

Les résultats pharmacologiques et les relations structure-activité concernant les phényl-4 pipéridines substituées en 2 et leurs précurseurs acycliques seront publiés séparément.<sup>14</sup>

### I. Synthèse d'aryl-3 hexène-5 yl amines

La méthode fait intervenir cinq étapes dont le choix a été déterminé par la facilité de mise en oeuvre et les plus larges possibilités d'application. Le Schéma 2 en illustre le principe; les produits et les rendements obtenus sont rassemblés dans le Tableau 1.

Les alkylidène-malonates diéthyliques **1** et **2** sont obtenus par condensation de Knoevenagel entre l'aldéhyde aromatique et le malonate diéthylique.<sup>15</sup> Avec l'acétophénone la condensation n'a pas lieu et la réaction de Stobbe<sup>16</sup> ne fournit pas, non plus, le produit désiré; la condensation du cyanoacétate d'éthyle<sup>17</sup> conduit toutefois aux alkylidène-cyanoacétates d'éthyle **3** et **4**.

La deuxième étape fait appel à l'addition 1,4 d'organométalliques allyliques sur une double liaison éthylénique activée. Avec les organo-magnésiens ce type de réaction n'est pas général: dans le cas de monoesters

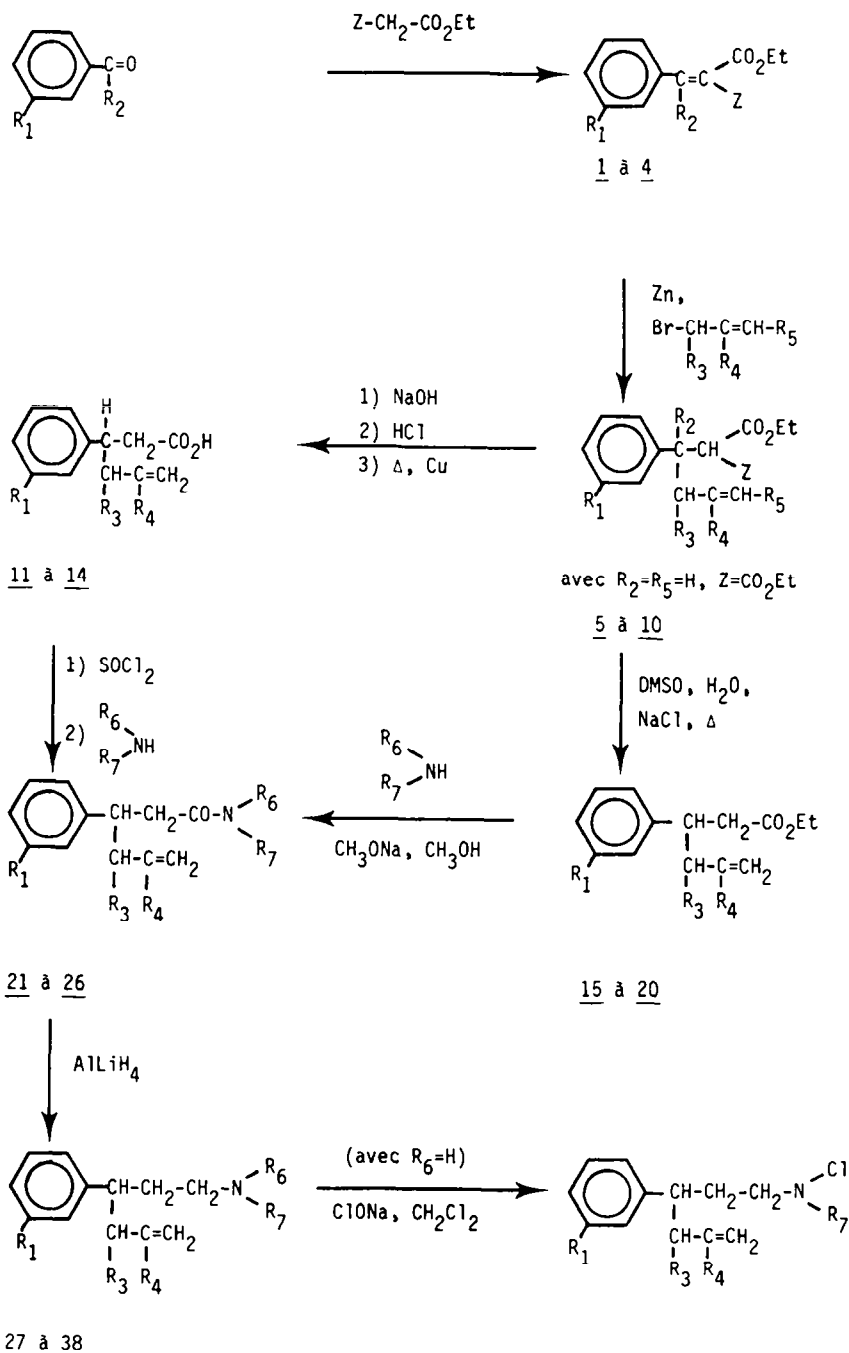


Schéma 2.

Table 1.

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Z	Rdt	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Rdt					
<u>1</u>	H	H	CO <sub>2</sub> Et	90%	<u>5</u>	H	H	75%				
<u>2</u>	OCH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> Et	85%	<u>6</u>	OCH <sub>3</sub>	H	65%				
<u>3</u>	H	CH <sub>3</sub>	CN	70%	<u>7</u>	H	CH <sub>3</sub>	H	63%			
<u>4</u>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	60%	<u>8</u>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	60%			
R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	X	Rdt	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	Rdt		
<u>11</u>	H	H	H	OH	80%	<u>27</u>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	80%	
<u>12</u>	OCH <sub>3</sub>	H	H	OH	70%	<u>28</u>	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	75%
<u>13</u>	H	CH <sub>3</sub>	H	OH	60%	<u>29</u>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	75%
<u>14</u>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OH	55%	<u>30</u>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	70%
<u>15</u>	H	H	H	OEt	85%	<u>31</u>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	75%
<u>16</u>	OCH <sub>3</sub>	H	H	OEt	85%	<u>32</u>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	70%
<u>17</u>	H	CH <sub>3</sub>	H	OEt	85%	<u>33</u>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	92%
<u>18</u>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OEt	80%	<u>34</u>	OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	85%
<u>19</u>	H	H	CH <sub>3</sub>	OEt	85%	<u>35</u>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	allyl	87%
<u>20</u>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	OEt	80%	<u>36</u>	OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	allyl	82%
<u>21</u>	H	H	H	NHCH <sub>3</sub>	80%	<u>37</u>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	benzyl	90%
<u>22</u>	OCH <sub>3</sub>	H	H	NHCH <sub>3</sub>	65%	<u>38</u>	OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	benzyl	80%
<u>23</u>	H	CH <sub>3</sub>	H	NHCH <sub>3</sub>	85%	<u>39</u>	OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	88%
<u>24</u>	OCH <sub>3</sub>	H	H	NHCH <sub>3</sub>	80%							
<u>25</u>	H	H	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	85%							
<u>26</u>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	80%							

$\alpha$ - $\beta$  éthyléniques<sup>18</sup> l'addition 1,4 du réactif de Grignard est souvent accompagnée d'une addition 1,2. Dans le cas des alkyldène-malonates ou cyanoacétates c'est une réduction 1,4 qui entre en compétition avec l'addition.<sup>19</sup> Enfin les organomagnésiens allyliques réagissent exclusivement par addition sur le groupement carbonyle des esters  $\alpha$ - $\beta$  éthyléniques.<sup>18</sup> Les composés organiques du cuivre ne présentent pas ces inconvénients<sup>20</sup> mais, nous leur avons préféré les organozinciques en raison de leur plus grande facilité de mise en oeuvre. Ils sont

préparés selon Gaudemar<sup>21</sup> par action du zinc sur les bromures allyliques. Le bromure de crotyle et le bromo-1 méthyl-1 propène-2 conduisent au même organozincique et donc à un seul et même produit d'addition 1,4 (7 et 8). Dans le cas des alkyldène-cyanoacétates d'éthyle di-substitués (3 et 4) l'addition d'organozinciques allyliques ne peut être réalisée dans de bonnes conditions. Nos résultats corroborent ceux déjà obtenus dans ce domaine.<sup>22</sup> Dans les autres cas envisagés la réaction conduit aux produits attendus (5 à 10).

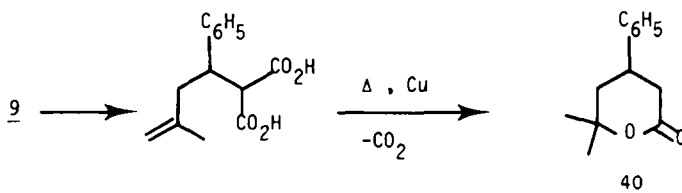


Schéma 3.

Deux voies sont possibles pour transformer les diesters en amides: la première consiste à saponifier et hydrolyser les diesters (**5** à **10**), décarboxyler les diacides et transformer les monoacides (**11** à **14**) en chlorures d'acides qui réagissent avec les amines primaires ou secondaires pour conduire aux amides (**21** à **26**). La seconde voie utilise une réaction de décarboéthoxylation<sup>23</sup> qui transforme par simple chauffage (DMSO, H<sub>2</sub>O, NaCl) les diesters en monoesters (**15** à **20**); ceux-ci fournissent les amides sous l'action d'amines primaires ou secondaires. La seconde voie est préférable à la première: les rendements en sont plus élevés et elle permet, en outre, d'éviter la lactonisation spontanée qui se produit avec certains monoacides éthyléniques. Ainsi (Schéma 3), le diacide, obtenu à partir du diester **9**, conduit, dans les conditions assurant sa décarboxylation, à la diméthyl-5,5 phényl-3  $\delta$ -lactone **40**.

Dans la dernière étape de la synthèse les amides sont réduits en amines par l'hydruire de lithium et d'aluminium.

Cette méthode nous a fourni une série d'aryl-3 hexène-5 yl amines (**27** à **39**) avec des rendements globaux atteignant 40%; elle est susceptible de nombreuses variations concernant les substituants du cycle aromatique et de l'atome d'azote ainsi que les groupements R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> situés respectivement en positions allylique et vinylique.

Lorsque R<sub>6</sub> = H (**27** à **32**) les amines secondaires sont transformées quantitativement en N-chloroamines par action de l'hypochlorite de sodium.<sup>24</sup>

## II. Cyclisations radicalaires des phenyl-3 hexene-5 yl N-chloroamines

Nous avons fait appel à la méthode mise au point précédemment.<sup>25</sup> La N-chloro N-méthyl phényl-3 hexène-5 yl amine **41** soumise à l'action du trichlorure de

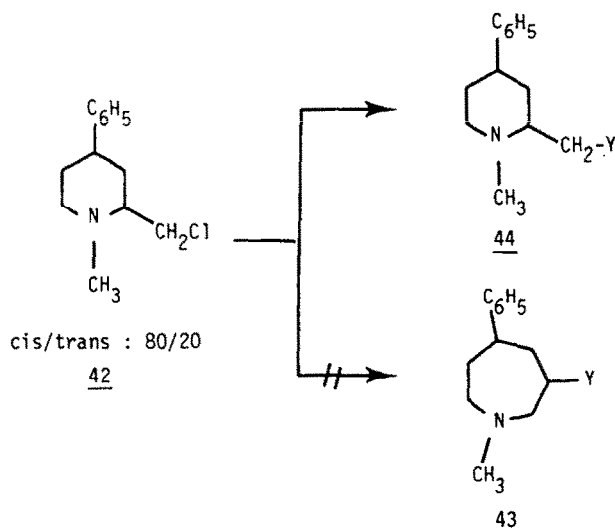
titane conduit à un mélange de diastéréoisomères *cis* (80%) et *trans* (20%) de la chlorométhyl-2 méthyl-1 phényl-4 pipéridine **42** avec un rendement de 92% (Schéma 1). La réaction procède suivant un mécanisme radicalaire en chaîne mettant en jeu des radicaux aminyle complexés par les sels de titane.<sup>13</sup>

Bien que de nombreux travaux aient porté sur les réactions des  $\beta$ -chloroéthylamines acycliques<sup>26</sup> ou cycliques,<sup>27</sup> la réactivité des molécules de type alkyl-1 chlorométhyl-2 pipéridine demeurait inconnue jusqu'à présent.

On sait que les alkyl-1 chlorométhyl-2 pyrrolidines engendrent des ions aziridiniums bicycliques ambidents qui peuvent réagir avec des espèces nucléophiles et conduire à des réactions de réarrangement du squelette.<sup>28</sup>

Placés dans des conditions de substitution nucléophile bimoléculaire analogues à celles utilisées pour les chlorométhyl-2 pyrrolidines,<sup>27,28</sup> les isomères *cis* et *trans* de la chlorométhyl-2 pipéridine **42** ne conduisent à aucun produit de réarrangement faisant appel à une extension de cycle (Schéma 4). Ainsi, on n'obtient pas de produit azacycloheptanique (**43**) mais uniquement les produits de substitution **44** conservant la structure pipéridinique initiale. Avec les agents nucléophiles utilisés, le résultat obtenu s'explique raisonnablement par une réaction de type S<sub>N</sub>2 où l'attaque nucléophile se produit sur l'atome de carbone le moins encombré de l'ion aziridinium bicyclique intermédiaire.<sup>26b</sup>

L'hydroxyméthyl-2 méthyl-1 phényl-4 pipéridine a été obtenue par une autre voie (Schéma 5) utilisant la cyclisation ionique d'un amino époxyde:<sup>29</sup> l'acylation de l'amine **27** par l'anhydride trifluoroacétique conduit à l'amide **45** (Rdt = 79%). L'époxydation de la double liaison de l'amide **45** par l'acide métachloroperbenzoïque conduit à l'époxyde **46** (Rdt = 91%). Le traitement de ce



Nucléophile	Y	Produit	cis : trans	Rendement
CH <sub>3</sub> ONa	-OCH <sub>3</sub>	<b>44a</b>	80 : 20	100%
NaOH	-OH	<b>44b</b>	85 : 15	60%
C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> NH	-NC <sub>5</sub> H <sub>10</sub>	<b>44c</b>	non déterminé	43%

Schéma 4.

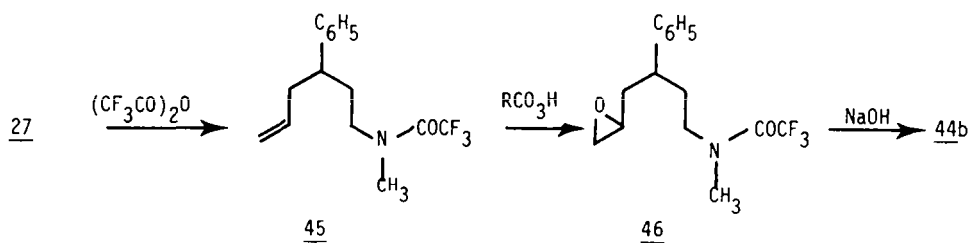


Schéma 5.

dernier par une base provoque l'hydrolyse de l'amide et une substitution nucléophile intramoléculaire qui forme régiosélectivement<sup>29</sup> le  $\beta$ -aminoalcool **44b** (Rdt = 96%).

L'analyse du spectre de RMN du produit **44b** ainsi obtenu révèle la présence des deux isomères *cis* et *trans*, identiques à ceux obtenus précédemment par hydrolyse des chlorures **42**, dans les proportions respectives de 80 et 20%. (RMN: N-CH<sub>3</sub>,  $\delta$  = 3.38 ppm pour **44b trans** et 3.55 ppm pour **44b cis**).

Un apport suffisant d'énergie à la molécule de chlorométhyl-2 méthyl-1 phényl-4 pipéridine **42** permet d'augmenter la probabilité de trouver le groupement phényle en position axiale. Seul l'isomère *cis* présente une conformation favorable à la réaction de cyclisation intramoléculaire (Schéma 6).

Nous avons noté précédemment<sup>13</sup> qu'en présence de trichlorure d'aluminium, le mélange (80–20%) des deux isomères de la chlorométhyl-2 méthyl-1 phényl-4 pipéridine **42**, dans le cyclohexane à ébullition, conduit au méthyl-2 benzomorphone **47** avec un rendement global de 60%. Ce résultat prouve rétrospectivement que l'isomère *cis* est bien l'isomère majoritaire que l'on obtient dans la réaction d'hétérocyclisation radicalaire.

Compte tenu des résultats précédents, l'hétérocyclisation radicalaire de la *N*-chloro *N*-méthyl méthyl-4

phényl-3 hexène-5 yl amine **48** devrait conduire aux quatre diastéréoisomères de la chlorométhyl-2 diméthyl-1,3 phényl-4 pipéridine **49** (Schéma 7).

Le traitement de la *N*-chloroamine **48** par le trichlorure de titane conduit effectivement à un mélange de composés cycliques chlorés avec un rendement global de 55%. L'étude physico-chimique de ce mélange confirme la présence de plusieurs isomères de la chlorométhyl-2 diméthyl-1,3 phényl-4 pipéridine **49** mais les données spectroscopiques sont trop complexes pour qu'il soit possible de se prononcer sur le nombre et la stéréochimie de ces isomères. Nous avons donc analysé le mélange après l'avoir soumis à une réaction de substitution nucléophile qui ne modifie pas le squelette des molécules. Le traitement du produit brut de la cyclisation radicalaire par le méthylate de sodium permet d'isoler quantitativement un mélange des quatre diastéréoisomères de la diméthyl-1,3 méthoxyméthyl-2 phényl-4 pipéridine **50**; ces différents isomères sont séparés par chromatographie en phase vapeur analytique sur une colonne imprégnée d'apiézon et chargée de potasse. Les pourcentages sont, dans l'ordre des temps de rétention croissants, de 30, 24, 32 et 14%. La technique de couplage chromatographie-spectrographie de masse permet de confirmer, pour chacun des composés, la structure attendue mais pas d'en

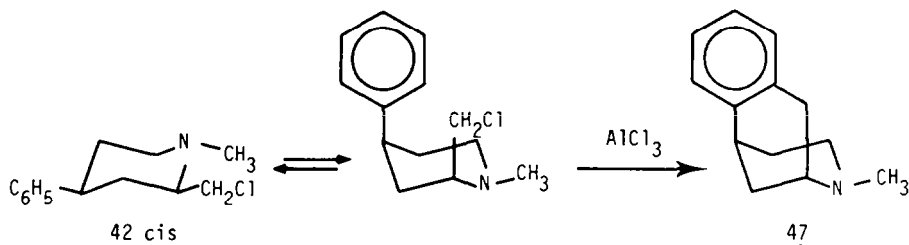


Schéma 6.

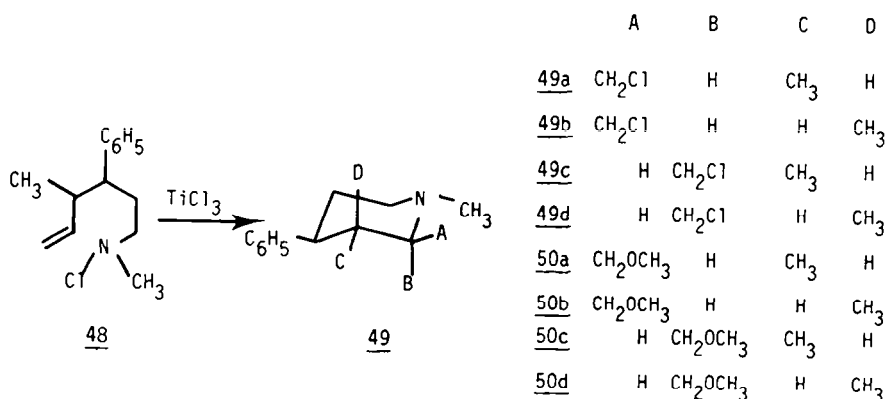


Schéma 7.



l'acide acétique aqueux, traitée par le trichlorure de titane fournit avec un rendement de 75% un mélange d'allyl-4 méthoxy-6 méthyl-1 tétrahydroquinoléine **58** (62%) et d'allyl-4 méthoxy-8 méthyl-1 tétrahydroquinoléine **59** (38%) (Schéma 11). Par additions simultanées, sur l'acide sulfurique, de solutions méthanoliques de *N*-chloroamine **57** d'une part et de sulfate ferreux d'autre part on obtient, avec un rendement de 60%, le même mélange dans des proportions différentes (**58** = 32% et **59** = 68%). Dans ce cas, le mécanisme de la réaction implique un radical aminyle protoné.

Ces résultats montrent que l'activation du cycle aromatique par le groupement méthoxyle modifie profondément l'orientation de la réaction de cyclisation radicalaire. Celle-ci résulte d'une substitution du radical aminyle sur le cycle aromatique lorsque celui-ci porte un groupement électron-donneur alors qu'elle résulte d'une addition du radical aminyle sur la double liaison éthylénique lorsque le cycle aromatique n'est pas activé. Ce sont pour les radicaux aminyle complexés et protonés les premiers exemples d'étude de la compétition entre une réaction d'addition sur une double liaison éthylénique et une réaction de substitution sur un noyau aromatique. Le modèle utilisé ici est particulièrement favorable à cette étude puisque l'on compare deux processus intramoléculaires pour lesquels les dispositions relatives des sites sont similaires.

Dans les réactions de substitution aromatique intermoléculaires du radical aminyle complexé les rendements en produits obtenus sont beaucoup plus faibles; ainsi, la réaction de la *N*-chloropipéridine sur l'anisole, en solution méthanolique, et en présence du couple redox sulfate ferreux-chlorure ferrique,<sup>31</sup> fournit avec un rendement de 11% un mélange de pipéridino-4 anisole (95%) et de pipéridino-2 anisole (5%). Dans la réaction de substitution intramoléculaire le site "ortho" est plus accessible que dans la réaction intermoléculaire puisque nous

observons un pourcentage d'attaque en cette position de 38%.

Avec le radical aminyle protoné nous n'observons aucune régiosélectivité d'attaque sur le noyau aromatique. Cette perte de sélectivité lorsque l'on passe des radicaux complexés aux radicaux protonés s'observe également dans les réactions intermoléculaires.<sup>32</sup>

Dans le cas des *N*-chloroamines éthyléniques possédant un noyau aromatique activé, la réaction de cyclisation ionique précédemment utilisée (cf. Schéma 5) devient complémentaire de la réaction de cyclisation radicalaire. Nous l'avons appliquée à l'amine **28** (Schéma 12). La séquence réactionnelle permet ainsi d'obtenir l'hydroxyméthyl-2 *m*-méthoxyphényl-4 méthyl-1 pipéridine **60** *cis* (80%) et *trans* (20%). Le rendement global des trois étapes est de 78%. On peut alors envisager la synthèse de méthoxy-2' benzomorphanes par cyclisation des aminoalcools du type **60** ou de dérivés convenablement choisis. Cette étude sera développée ultérieurement.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les chromatographies analytiques sont effectuées sur appareil Intersmat IGC 12 équipé d'un détecteur à ionisation de flamme, les préparatives sur Varian Autoprep 90P. Les spectres IR sont enregistrés sur Perkin Elmer 337; sauf indication contraire, les spectres de RMN sont enregistrés sur appareil Varian XL 100, dans le chloroforme deutéré; les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS utilisé comme référence interne. Les spectres de masse (SM) sont réalisés sur appareil AEI MS 9 à 12 et 70 eV. Les analyses CPV-SM couplés sont effectuées sur appareil Varian MAT 111 à 80 eV. Les micro-analyses ont été faites au service du Professeur Traynard (département de chimie organique de Marseille). Les points de fusion sont pris en capillaires et ne sont pas corrigés.

*Benzylidène malonate d'éthyle* 1.<sup>15</sup> 100 g (0.63 mole) de malonate d'éthyle, 75 g (0.70 mole) de benzaldéhyde, avec 5 cm<sup>3</sup> de pipéridine, dans 200 cm<sup>3</sup> de benzène sont portés au reflux jusqu'à élimination de 12 à 13 cm<sup>3</sup> d'eau par distillation azéotrope (Clarke-Rahrs). La solution refroidie est lavée à l'eau,

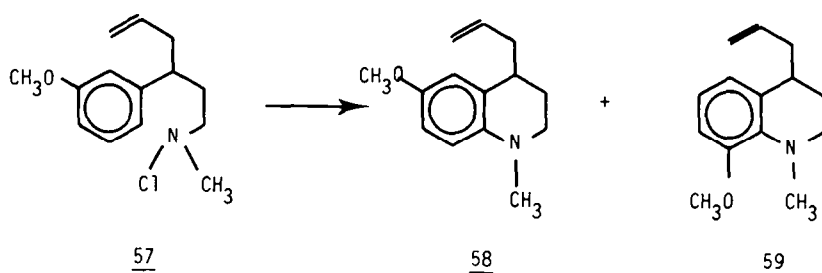


Schéma 11.

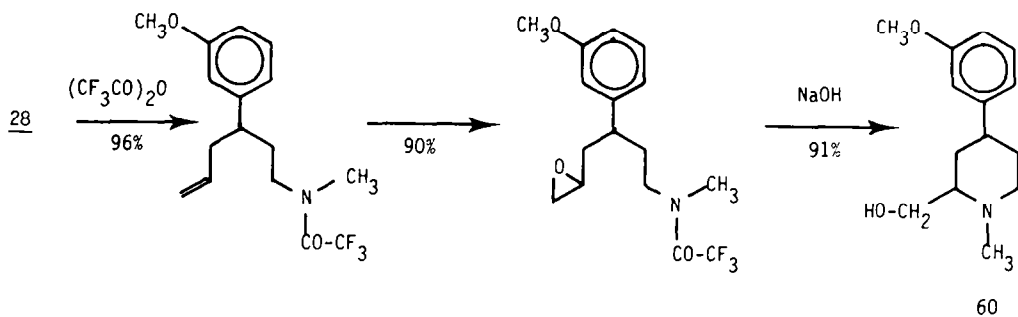


Schéma 12.

l'acide chlorhydrique 1 N puis par une solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration et évaporation du solvant le benzylidène malonate d'éthyle 1 est distillé sous pression réduite.  $E_{b,0,1} = 120^\circ$ , Rdt = 90%. IR (film): 3030-2960-1710-760-690  $\text{cm}^{-1}$ . RMN:  $\delta$  7,7 (s, 1H), 7,35 (s, 5H), 4,3 (2 quadruplets, 4H,  $J = 7$  cps), 1,30 (2t, 6H,  $J = 7$  cps).

**Métaméthoxybenzylidène malonate d'éthyle 2.** La réaction avec le méthoxy-3 benzaldéhyde est identique.  $E_{b,0,1} = 135^\circ$ , Rdt = 85%. IR (film): 3030-2960-1710-770-690  $\text{cm}^{-1}$ . RMN: par la suite seuls les spectres des produits sans substituant sur le cycle aromatique seront explicités. L'introduction du groupement  $\text{OCH}_3$  modifie l'allure du signal dû aux protons aromatiques ( $\delta = 6.60$  à  $7.50$ , massif) et fait apparaître un signal dû au groupement méthyle ( $\delta = 3.70$ , singulet).

**Méthyl-1 benzylidène cyanoacétate d'éthyle 3.**<sup>17</sup> 113 g (1 mole) de cyanoacétate d'éthyle, 120 g (1 mole) d'acétophénone, 15,4 g (0,2 mole) d'acétate d'ammonium, 48 g (0,8 mole) d'acide acétique glacial et 200  $\text{cm}^3$  de benzène sont portés au reflux sous une colonne de distillation azéotropique pendant 15 hr. Refroidie, la solution est lavée plusieurs fois à l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium. Le solvant éliminé, le produit brut est distillé sous pression réduite.  $E_{b,0,1} = 117^\circ$ , Rdt = 70%. IR (film): 3040-2960-2200-1700-755-690  $\text{cm}^{-1}$ . RMN:  $\delta$  7,45 (s, 5H), 4,05 et 4,30 (2 quadruplets, 3H), 1,05 et 1,30 (2t, 3H,  $J = 7$  Hz).

**Méthyl-1 métaméthoxybenzylidène cyanoacétate d'éthyle 4.** La réaction est identique avec la m-méthoxyacétophénone. Rdt = 60%;  $E_{b,0,2} = 142-145^\circ$ . IR (film): 3030-2960-2200-1700-770-675  $\text{cm}^{-1}$ . RMN compatible.

**Préparation des organozinciques.**<sup>21</sup> Le zinc est lavé à la soude 1M, à l'eau, à l'acide acétique 1M et, à nouveau à l'eau, puis il est rincé à l'éthanol absolu, à l'acétone puis à l'éther. Il est enfin séché, en présence de  $\text{P}_2\text{O}_5$ , sous pression réduite et à  $100^\circ$ . La formation de l'organozincique est favorisée par l'emploi de dibromoéthane dans les proportions de 5 g pour 13 g de zinc.

26 g de zinc (0,4 at. g.) sont recouverts d'un minimum de tétrahydrofurane anhydre. La réaction est initiée par chauffage à  $70^\circ$  et introduction du dibromo-éthane. La température est ramenée vers  $15^\circ$  et 48 g (0,4 mole) de bromure d'allyle dans 200  $\text{cm}^3$  de tétrahydrofurane sont ajoutés régulièrement, en 2 hr. Environ 95% du métal sont consommés à l'issue de l'addition.

**Diéthyl malonyl-1 phényl-1 butène-3 5.** 49,6 g (0,2 mole) de benzylidène malonate d'éthyle 1 sont ajoutés en 10 min, à température ambiante sur la préparation précédente. L'ensemble de la réaction est conduite sous atmosphère d'azote, avec une bonne agitation et à l'abri de l'humidité. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 h, à température ambiante. On hydrolyse avec 500  $\text{cm}^3$  d'acide chlorhydrique à 10%. On filtre et extrait à l'éther et lave les phases organiques avec une solution concentrée de sulfate d'ammonium, puis à l'eau. Après séchage sur sulfate de magnésium, on évapore le solvant et distille sous pression réduite.  $E_{b,0,1} = 120-122^\circ$ . Rdt: 75%. IR (film): 3030-2960-1710-990-910-760-690  $\text{cm}^{-1}$ . RMN:  $\delta$  7,2 (s, 5H), 5,9 à 4,7 (m, 3H), 3,85 et 4,20 (2 quadruplets, 4H,  $J = 7$  Hz), 3,2 à 3,6 (m, 2H), 2,25 à 2,55 (m, 2H), 0,90 et 1,25 (2t, 6H,  $J = 7$  Hz).

**Diéthyl malonyl-1 métaméthoxyphényl-1 butène-3 6.** Même mode opératoire. Rdt = 65%,  $E_{b,0,15} = 140-145^\circ$ ; IR (film): 3030-2960-1710-990-910-770-690. RMN compatible.

**Diéthyl malonyl-1 méthyl-2 phényl-1 butène-3 7.** La méthyl vinyl cétone est transformée en méthyl vinyl carbinol par réduction à l'hydrure de lithium et aluminium dans l'éther anhydre. L'alcool est transformé en bromure par la méthode de Laforge:<sup>33</sup> à 52 g (0,72 mole) d'alcool dans 26  $\text{cm}^3$  de pyridine sèche on additionne à  $-20^\circ$ , 82 g (0,3 mole) de tribromure de phosphore en 4 hr environ. On agite à température ambiante pendant 2 h. On distille ensuite tout le produit liquide. Le distillat est lavé à la soude 2N puis à l'eau. On sèche sur chlorure de calcium et distille le bromo-1 méthyl-1 propène-2.  $E_b = 94-96^\circ$ . Rdt/cétone = 40%.

L'organozincique est préparé à  $5^\circ$  à partir de 13 g (0,2 at. g.) de zinc en additionnant très lentement (10 h) 27 g (0,2 mole) de bromo-1 méthyl-1 propène-2 en solution dans 200  $\text{cm}^3$  de tétrahydrofurane anhydre. La deuxième phase de la réaction est inchangée. Rdt = 63%,  $E_{b,0,2} = 127-130^\circ$ . IR (film): 3060-2960-1730-1700-980-910-750-690  $\text{cm}^{-1}$ . RMN:  $\delta$  7,20 (s, 5H), 4,80 à 5,80 (m,

3H), 3,8 et 4,2 (2 quadruplets, 4H,  $J = 7,5$  Hz), 3,25 à 3,60 (m, 2H), 2,35 à 2,70 (m, 1H), 1,25 et 0,90 (2t, 6H,  $J = 7,5$  Hz), 0,90 (d, 3H,  $J = 7$  Hz).

**Diéthyl malonyl-1 méthyl-2 métaméthoxyphényl-1 butène-3 8.** Même mode opératoire. Rdt = 60%,  $E_{b,0,15} = 142-145^\circ$ , IR (film): 3060-2970-1730-1700-970-910-770-690  $\text{cm}^{-1}$ . RMN compatible.

**Diéthyl malonyl-1 méthyl-3 phényl-1 butène-3 9.** 52 g (0,73 mole) d'isobuténol dans 26  $\text{cm}^3$  de pyridine sèche sont transformés, comme précédemment, en bromo-1 méthyl-2 propène-2 par action du tribromure de phosphore. Rdt = 55%,  $E_b = 92-94^\circ$ . L'organozincique est préparé à  $5^\circ$  comme dans le cas précédent. Rdt: 58%,  $E_{b,0,2} = 128-130^\circ$ . IR (film): 3060-2960-1730-1700-880-750-690  $\text{cm}^{-1}$ . RMN:  $\delta$  7,30 (s, 5H), 4,65 (s large, 2H), 4,30 et 3,95 (2 quadruplets, 4H,  $J = 7$  Hz), 3,4 à 3,8 (m, 2H), 2,35 à 2,65 (m, 2H), 1,7 (s, 3H), 1,35 et 1,00 (2t, 6H,  $J = 7$  Hz).

**Diéthyl malonyl-1 méthyl-3 métaméthoxy phényl-1 butène-3 10.** Même mode opératoire. Rdt = 55%,  $E_{b,0,15} = 143-145^\circ$ . IR = 3060-2960-1730-1700-880-760-690  $\text{cm}^{-1}$ . RMN compatible.

**Acide phényl-3 hexène-5 oïque 11.** 58 g (0,2 mole) du diéthyl malonyl-1 phényl-1 butène-3 5 sont additionnés à une solution de 45 g (0,8 mole) de potasse dans 120  $\text{cm}^3$  d'eau préalablement portée à  $70^\circ$ . On chauffe pendant 15 h à  $120^\circ$ . Puis on distille l'éthanol et hydrolyse à  $0^\circ$  avec 94  $\text{cm}^3$  d'acide chlorhydrique pur dans 100  $\text{cm}^3$  d'eau. Après retour à température ambiante, on extrait, sèche et élimine le solvant. Le diacide obtenu est alors maintenu à  $180^\circ$  pendant 6 h en présence de poudre de cuivre. L'acide est distillé ensuite sous pression réduite: Rdt = 80%,  $E_{b,0,1} = 112-115^\circ$ . IR (film): 3350 à 2800-1700-1620-1580-990-910-755-690  $\text{cm}^{-1}$ . RMN:  $\delta$  11,9 (s, 1H), 7,2 (s, 5H), 4,75 à 6,00 (m, 3H), 3,10 (quintuplet, 1H,  $J = 7$  Hz), 2,2 à 2,75 (m, 4H).

*Les acides suivants sont obtenus suivant le même mode opératoire:*

**Acide métaméthoxyphényl-3 hexène-5 oïque 12.** Rdt = 70%,  $E_{b,0,2} = 134-136^\circ$ . IR (film): 3400 à 2800-1700-1620-1580-1250-990-910-770-690  $\text{cm}^{-1}$ . RMN compatible.

**Acide méthyl-4 phényl-3 hexène-5 oïque 13.** Rdt = 60%;  $E_{b,0,1} = 116-118^\circ$ ; IR (film): 3400 à 2800-1690-1620-1590-990-910-750-690  $\text{cm}^{-1}$ . RMN:  $\delta$  11,05 (s, 1H), 7,15 (s, 5H), 4,8 à 5,9 (m, 3H), 2,2 à 3,25 (m, 4H), 1,00 (d, 3H,  $J = 7$  Hz).

**Acide méthyl-4 métaméthoxyphényl-3 hexène-5 oïque 14.** Rdt = 55%;  $E_{b,0,2} = 136-138^\circ$ ; IR (film): 3400 à 2800-1690-1620-1590-1250-990-910-755-690  $\text{cm}^{-1}$ . RMN compatible.

**Synthèse des monoesters éthyléniques.** 0,1 mole des diesters (5 à 10), 85  $\text{cm}^3$  de diméthylsulfoxyde, 3,6 g (0,2 mole) d'eau et 5,8 g (0,1 mole) de chlorure de sodium sont maintenus à  $200^\circ$  pendant 4 à 7 h. L'évolution de la réaction est suivie par chromatographie. On note un écart de température de quelques degrés entre le début de dégagement de gaz carbonique et la fin de la réaction. L'ester est repris en lavant la phase organique avec 50  $\text{cm}^3$  d'eau. La phase DMSO-eau est extraite à l'éther. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium, le solvant est évaporé et l'ester distillé sous pression réduite.

**Phényl-3 hexène-5 oate d'éthyle 15.** Rdt = 85%,  $E_{b,0,1} = 95^\circ$ , IR (film): 3060-2960-1710-1620-1580-990-910-750-690  $\text{cm}^{-1}$ . RMN:  $\delta$  7,1 (s, 5H), 4,85 à 5,90 (m, 3H), 4,00 (quadruplet, 2H,  $J = 7$  Hz), 3,15 (quintuplet, 1H,  $J = 7$  Hz), 2,25 à 2,60 (m, 4H), 1,1 (t, 3H,  $J = 7$  Hz).

**Métaméthoxyphényl-3 hexène-5 oate d'éthyle 16.** Rdt = 85%,  $E_{b,0,8} = 104-106^\circ$ . IR (film): 3070-2950-1710-1620-1580-985-770-690  $\text{cm}^{-1}$ . RMN compatible.

**Méthyl-4 phényl-3 hexène-5 oate d'éthyle 17.** Rdt = 85%,  $E_{b,0,1} = 120^\circ$ . IR (film): 3060-2960-1710-1620-1590-980-770-690  $\text{cm}^{-1}$ . RMN:  $\delta$  7,15 (s, 5H), 4,8 à 5,8 (m, 3H), 4,00 (quadruplet, 2H,  $J = 7$  Hz), 2,2 à 3,3 (m, 4H), 1,05 (t, 3H,  $J = 7$  Hz), 0,9 (d, 3H).

**Méthyl-4 métaméthoxyphényl-3 hexène-5 oate d'éthyle 18.** Rdt = 80%,  $E_{b,0,2} = 180-120^\circ$ . IR (film): 3070-2950-1710-1620-1580-1250-980-905-770-690  $\text{cm}^{-1}$ . RMN compatible.

**Méthyl-5 phényl-3 hexène-5 oate d'éthyle 19.** Rdt = 85%,  $E_{b,0,1} = 99-101^\circ$ . IR (film): 3060-2980-1705-1620-1580-880-750-690  $\text{cm}^{-1}$ . RMN:  $\delta$  7,2 (s, 5H), 4,75 (s, 2H), 4,05 (quadruplet, 2H,  $J = 7$  Hz), 3,25 (quintuplet, 1H,  $J = 7$  Hz), 2,15 à 2,8 (m, 4H), 1,7 (s, 3H), 1,1 (t, 3H,  $J = 7$  Hz).



**Méthyl-5 métaméthoxyphényl-3 hexène-5 oate d'éthyle 20.** Rdt = 80%;  $E_{b01}$  = 110–112°; IR (film): 3070–2980–1710–1620–1580–1250–880–750–690  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN compatible.

**Synthèse des amides éthyléniques à partir des acides correspondants.** 26.8 g (0, 225 mole) de chlorure de thionyle sont additionnés rapidement sur 0.15 mole de l'acide éthylénique. Le mélange réactionnel est porté à 150° pendant 1h. L'excès du chlorure de thionyle est entraîné par distillation du benzène. Le chlorure d'acide repris dans un minimum de benzène anhydre est additionné lentement, à froid, sur un excès (0.45 mole) d'amine primaire ou secondaire dans 50  $\text{cm}^3$  de benzène. L'agitation est maintenue pendant 4 à 5 h. On ajoute alors 50  $\text{cm}^3$  d'eau et la phase aqueuse est extraite au benzène. Les phases benzéniques sont lavées par une solution saturée de chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de magnésium. Le solvant évaporé, l'amide obtenu est réduit par l'hydrure de lithium et d'aluminium.

**Synthèse des amides éthyléniques à partir des esters correspondants.** On dissout 5.6 g (0.25 at. g.) de sodium dans le minimum de méthanol anhydre puis on additionne à la solution refroidie une mole d'amine primaire ou secondaire dans 130  $\text{cm}^3$  de méthanol. On ajoute ensuite rapidement 0.1 mole d'ester éthylénique. Le ballon de réaction est bouché hermétiquement et l'agitation magnétique est maintenue pendant 3 à 4 jours. L'alcool évaporé on obtient un précipité que l'on dissout dans le chlorure de méthylène et lave avec 20  $\text{cm}^3$  d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium. Le solvant évaporé l'amide obtenu est réduit de la façon suivante.

**Synthèse des amines éthyléniques.** 0.15 mole d'amide brut préparé précédemment sont additionnés à une suspension de 7.6 g (0.2 mole) d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 200  $\text{cm}^3$  d'éther anhydre. L'addition est réglée de façon à maintenir un léger reflux. Le reflux est maintenu ensuite par chauffage pendant 15 h. Après hydrolyse à 0°, le traitement habituel conduit à l'amine éthylénique qui est séchée sur potasse puis distillée sous pression réduite.

**N-Méthyl phényl-3 hexène-5 yl amine 27.** Rdt = 80%;  $E_{b01}$  = 82°. IR (film): 3290–3080–2920–1620–1580–990–905–755–695  $\text{cm}^{-1}$ . RMN: 87.2 (s, 5H), 4.7 à 5.9 (m, 3H), 2.2 à 2.9 (m, 5H), 2.25 (s, 3H), 1.5 à 1.9 (m, 2H), 1.1 (s, 1H). Anal. Calc pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}$ : C, 82.54; H, 10.05; N, 7.40. Trouvé: C, 82.50; H, 9.97; N, 7.33%.

**N-Méthylmétaméthoxyphényl-3 hexène-5 yl amine 28.** Rdt = 75%;  $E_{b02}$  = 96–98°. IR (film): 3300–3070–2920–1620–1580–1260–990–905–775–695  $\text{cm}^{-1}$ . RMN: 86.5 à 7.3 (m, 4H), 4.75 à 5.9 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.2 à 2.85 (m, 5H), 2.3 (s, 3H), 1.6 à 2.0 (m, 2H), 0.95 (s, 1H). Anal. Calc pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}$ : C, 76.71; H, 9.59; N, 6.39. Trouvé: C, 76.31; H, 9.47; N, 6.42%.

**N-Méthyl méthyl-4 phényl-3 hexène-5 yl amine 29.** Rdt = 75%;  $E_{b02}$  = 94–96°. IR (film): 3300–3060–2960–1635–1600–995–910–760–695  $\text{cm}^{-1}$ . RMN: 87.25 (s, 5H), 4.7 à 5.9 (m, 3H), 2.2 à 2.8 (m, 5H), 2.35 (s, 3H), 1.7 à 2.1 (m, 2H), 1.0 (d, 3H,  $J = 7$  Hz), 0.8 (s, 1H).

**N-Méthyl méthyl-4 métaméthoxyphényl-3 hexène-5 yl amine 30.** Rdt = 70%;  $E_{b01}$  = 96–98°; IR (film): 3300–3060–2950–1630–1595–1255–995–910–760–695  $\text{cm}^{-1}$ . RMN: 86.6 à 7.3 (m, 4H), 4.75 à 5.9 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.2 à 2.9 (m, 5H), 2.35 (s, 3H), 1.6 à 2.0 (m, 2H).

**N-Méthyl méthyl-5 phényl-3 hexène-5 yl amine 31.** Rdt = 75%;  $E_{b08}$  = 70–73°. IR (film): 3290–3080–2910–1620–1580–880–750–690  $\text{cm}^{-1}$ . RMN: 87.15 (s, 5H), 4.65 (s large, 2H), 2.2 à 3.0 (m, 5H), 2.3 (s, 3H), 1.6 à 1.9 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 0.55 (s, 1H).

**N-Méthyl méthyl-5 métaméthoxyphényl-3 hexène-5 yl amine 32.** Rdt = 70%;  $E_{b015}$  = 97–100°. IR (film): 3300–3060–2920–1620–1580–1255–880–770–690  $\text{cm}^{-1}$ . RMN 86.7 à 7.3 (m, 4H), 4.7 (s large, 2H), 3.8 (s, 3H), 2.1 à 2.9 (m, 5H), 2.35 (s, 3H), 1.65 à 2.05 (m, 2H), 1.75 (s, 1H).

**N,N-Diméthyl phényl-3 hexène-5 yl amine 33.** Rdt = 92%. Anal. Calc pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}$ : C, 82.75; H, 10.34; N, 6.89. Trouvé: C, 82.37; H, 10.55; N, 6.49%. IR (film): 1640–1600–990–910–760–700  $\text{cm}^{-1}$ . RMN: 87.08 (s, 5H), 5.2 à 6.0 (m, 1H), 4.6 à 5.05 (m, 2H), 1.5 à 2.9 (m, 7H), 2.08 (s, 6H).

**N,N-Diméthyl métaméthoxyphényl-3 hexène-5 yl amine 34.** Rdt = 85%. Anal. Calc pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}$ : C, 77.25; H, 9.87; N, 6.00. Trouvé: C, 77.42; H, 9.65; N, 5.88%. IR (film): 1640–1600–1040–990–910–780–700  $\text{cm}^{-1}$ . RMN: 86.8 à 7.3 (m, 1H), 6.4 à 6.75 (m,

2H), 5.2 à 6.0 (m, 1H), 4.6 à 5.1 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 1.5 à 2.9 (m, 7H), 2.12 (s, 6H).

**N-Allyl N-méthyl phényl-3 hexène-5 yl amine 35.** Rdt = 87%. Anal. Calc pour  $\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{N}$ : C, 83.84; H, 10.04; N, 6.11. Trouvé: C, 83.62; H, 9.85; N, 6.21%. IR (film): 1640–1600–990–910–760–700  $\text{cm}^{-1}$ . RMN: 87.1 (s, 5H), 5.2 à 6.1 (m, 2H), 4.65 à 5.2 (m, 4H), 2.84 (d, 2H,  $J = 7.5$  Hz), 1.5 à 2.5 (m, 7H), 2.08 (s, 3H).

**N-Allyl N-méthyl métaméthoxyphényl-3 hexène-5 yl amine 36.** Rdt = 82%. Anal. Calc pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}$ : C, 78.76; H, 9.65; N, 5.54. Trouvé: C, 78.75; H, 9.33; N, 5.42%. IR (film): 1640–1600–1040–990–910–770–700  $\text{cm}^{-1}$ . RMN: 86.8 à 7.3 (m, 1H), 6.4 à 6.8 (m, 3H), 5.2 à 6.0 (m, 1H), 4.6 à 5.2 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 2.8 (d, 2H,  $J = 7.5$  Hz), 1.4 à 2.7 (m, 7H), 2.05 (s, 3H).

**N-Benzyl N-méthyl phényl-3 hexène-5 yl amine 37.** Rdt = 90%. Anal. Calc pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}$ : C, 86.02; H, 8.96; N, 5.01. Trouvé: C, 85.79; H, 8.75; N, 4.82%. IR (film): 1640–1600–990–910–760–730–700  $\text{cm}^{-1}$ . RMN: 87.05 à 7.11 (2s, 10H), 5.2 à 6.0 (m, 1H), 4.6 à 5.1 (m, 2H), 3.3 (s, 2H), 1.5 à 2.9 (m, 7H), 2.03 (s, 3H).

**N-Benzyl N-méthyl métaméthoxyphényl-3 hexène-5 yl amine 38.** Rdt = 80%. Anal. Calc pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}$ : C, 81.55; H, 6.79; N, 4.53. Trouvé: C, 81.16; H, 6.93; N, 4.62%. IR (film): 1640–1600–1040–990–910–780–740–700  $\text{cm}^{-1}$ . RMN: 87.1 (s, 5H), 6.8 à 7.3 (m, 1H), 6.3 à 6.8 (m, 3H), 5.2 à 6.0 (m, 1H), 4.6 à 5.1 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.3 (s, 2H), 1.5 à 2.9 (m, 7H), 2.02 (s, 3H).

**Synthèse des N-chloroamines éthyléniques.** Une solution de 0.1 mole d'amine éthylénique secondaire (27 à 32) dans 75  $\text{cm}^3$  de chlorure de méthylène est agitée fortement pendant 90 mn en présence de 200  $\text{cm}^3$  d'une solution d'hypochlorite de sodium 1 M.<sup>24</sup> La phase organique est séparée de la phase aqueuse qui est extraite 5 fois au chlorure de méthylène. Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau puis séchées sur sulfate de sodium anhydre. Le solvant est évaporé sous pression réduite à 30° et à l'abri de la lumière. Les N-chloroamines obtenues ne peuvent être distillées car elles se décomposent violemment lorsqu'on les chauffe. Le rendement est quantitatif et la pureté, déterminée par dosage iodométrique est toujours supérieure à 95%. Les caractéristiques spectroscopiques diffèrent légèrement de celles relevées pour les amines correspondantes. En IR on observe la disparition de la bande de vibration de valence N-H alors qu'apparaît, vers 580  $\text{cm}^{-1}$ , une bande attribuable à la vibration de valence N-Cl. En RMN, on note la disparition du pic d'absorption attribué au proton fixé sur l'azote et un léger glissement vers les champs faibles des signaux des protons situés en  $\alpha$  de l'atome d'azote.

**Chlorométhyl-2 méthyl-1 phényl-4 pipéridine 42.** 5.6 g (25 mmole) de N-chloro N-méthyl phényl-3 hexène-5 yl amine 41 sont dissouts dans 60  $\text{cm}^3$  du mélange acide acétique-eau à 50%, à –10° et sous balayage d'azote. On additionne lentement, sous agitation, 2.66 g de solution aqueuse de trichlorure de titane à 15% (2.5 mmole) diluée dans 20  $\text{cm}^3$  du mélange acide acétique-eau. On note à la fin de l'addition une légère coloration mauve persistante. On ajoute au mélange 30  $\text{cm}^3$  d'éther et, goutte à goutte, une solution de soude 10 N jusqu'à pH alcalin. Après filtration, on sépare les deux phases et on extrait la phase aqueuse à l'éther. Les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est purifié par distillation. On recueille un liquide limpide identifié à la chlorométhyl-2 méthyl-1 phényl-4 pipéridine 42.  $E_{b01}$  = 80–90°; CPV: 1 pic; Rdt = 92%. Anal. Calc pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NCl}$ : C, 69.80; H, 8.05; N, 6.26. Trouvé: C, 69.69; H, 8.35; N, 6.37%. IR (film): 3080–3060–3030–2940–2850–2790–1940–1870–1800–1730–1645–1600–1490–1450–1380–1285–1140–1060–760–740–700–680–530  $\text{cm}^{-1}$ . RMN (CAMECA, 250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS): 7.22 (m, 5H), 3.6 (octuplet ABX, 2H), 3.0 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.30 et 2.45 (2s, 80 et 20% respectivement, 3H), 2.2 (m, 2H), 1.8 (m, 4H). SM (MS9, 70 eV):  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NCl}$  *m/e* 223 ( $M^+$ ), 225 (31%), (100%,  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ).

**Méthoxyméthyl-2 méthyl-1 phényl-4 pipéridine 44a.** 1 g (4.5 mmole) de 42 est dissout dans 30  $\text{cm}^3$  de méthanol anhydre contenant 43 mmole de méthylate de sodium. On chauffe au reflux pendant 8 h. Après refroidissement, le méthanol est évaporé et le résidu est repris à l'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium. Le solvant est évaporé. Le résidu recueilli est chromatographiquement pur. Le rendement de la

réaction est quantitatif. Le produit obtenu est identifié à la méthoxy-méthyl-2 méthyl-1 phényl-4 pipéridine **44a**. Anal. Calc pour  $C_{14}H_{21}NO$ : C, 76.71; H, 9.59; N, 6.39. trouvé C, 76.56; H, 9.89; N, 6.12%. IR (film) 3080-3060-3030-2840-2600-1940-1870-1800-1740-1710-1600-1490-1450-1370-1280-1190-1050-755-700-540  $cm^{-1}$ . RMN (CAMECA, 250 MHz,  $CDCl_3$ , TMS):  $\delta$  7.22 (m, 5H), 3.3 à 3.6 (m, 2H), 3.37 et 3.32 (2s, 20 et 80% respectivement, 3H), 2.65 à 2.95 (m, 2H), 2.2 à 2.6 (m, 2H), 2.36 et 2.42 (2s, 20 et 80% respectivement, 3H), 1.85 à 2.0 (m, 4H). SM (MS 9, 70 eV):  $C_{14}H_{21}NO$  *m/e* 219 ( $M^+$ ), 174 (100%,  $-CH_2OCH_3$ ).

**Hydroxyméthyl-2 méthyl-1 phényl-4 pipéridine 44b**. Une solution de 1 g (4.5 mmoles) de **42** dans un mélange de 20  $cm^3$  d'éthanol et de 20  $cm^3$  de soude 10 N est chauffée à 80° pendant 12 h. Le solvant évaporé à sec, on reprend le résidu au chloroforme. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium. Après traitement on recueille par recristallisation dans l'éther anhydre 0.55 g d'hydroxyméthyl-2 méthyl-1 phényl-4 pipéridine **44b**. Rdt = 60%; F = 105°. CPV (Apiezon 5%-KOH 3%): un pic. IR ( $HCCl_3$ ) 3420 - 3080 - 3010 - 2920 - 2830 - 1950 - 1875 - 1800 - 1600 - 1495 - 1475 - 1455 - 1375 - 1285 - 1140 - 1055 - 910 - 760 - 700 - 535  $cm^{-1}$ . RMN:  $\delta$  7.24 (m, 5H), 3.7 (octuplet ABX, 2H), 3.0 (s, 1H), 2.4 à 3.2 (m, 4H), 3.55 et 3.38 (2s, 85 et 15% respectivement, 3H), 1.5 à 2.2 (m, 4H). SM (MAT 111-80 eV):  $C_{13}H_{19}NO$ , *m/e* 205 ( $M^+$ ), 70 (100%), 174 (68%,  $-CH_2OH$ ).

**N-Méthyl phényl-3 hexène-5 yl trifluoroacétamide 45**. A une solution d'amine **27** (3.5 g, 18.5 mmoles) dans 80  $cm^3$  d'éther anhydre on additionne, à froid, goutte à goutte 32  $cm^3$  (228 mmole) d'anhydride trifluoroacétique en présence de 24 g (280 mmole) de carbonate de sodium. On maintient l'agitation pendant 30 mn, puis l'excès d'anhydride est détruit avec de la glace en présence de 100  $cm^3$  de chloroforme. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium. Après traitement, on recueille 4.2 g de **45**. Rdt = 79%. IR (film): 3090 - 3080 - 3040 - 2940 - 1470 - 1700 - 1640 - 1600 - 1500 - 1460 - 1250 - 1200 - 1140 - 1050 - 995 - 915 - 760 - 700 - 670 - 530  $cm^{-1}$ .

**N-Méthyl époxy-5,6 phényl-3 hexyl trifluoroacétamide 46**. A une solution de 4.2 g (14 mmoles) de l'amide **45** dans 25  $cm^3$  de chlorure de méthylène, on ajoute par petites portions, à 5°, 2.76 g (16 mmoles) d'acide métachloroperbenzoïque. L'agitation est maintenue pendant 5h à température ambiante. L'acide métachloroperbenzoïque est séparé par filtration. La phase organique est lavée par 4 portions de 25  $cm^3$  d'une solution de sulfite de sodium à 10%, jusqu'à disparition des peroxydes puis par 2 fois à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, on recueille 3.85 g de **46**. Rdt = 91%. IR (film): 3090 - 3060 - 3030 - 2940 - 1740 - 1700 - 1600 - 1500 - 1450 - 1250 - 1190 - 1150 - 1100 - 855 - 840 - 760 - 700 - 670  $cm^{-1}$ .

**Hydroxyméthyl-2 méthyl-1 phényl-4 pipéridine 44b**. On dissout 3.85 g (12 mmole) de l'amidéoxyde **46** dans un mélange de 20  $cm^3$  de méthanol et 20  $cm^3$  de soude 2N. On chauffe au reflux pendant 15h sous atmosphère d'azote. Le méthanol éliminé, la phase aqueuse est extraite au chloroforme. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium. On recueille 1.96 g d'un solide blanc cristallisé dans l'éther anhydre froid. Il s'agit d'un mélange de *cis* (80%) et *trans* (20%) hydroxyméthyl-2 méthyl-1 phényl-4 pipéridine **44b** dont les caractéristiques spectroscopiques ont été détaillées plus haut. (Rdt = 95%).

**Méthyl-1 pipéridinométhyl-2 phényl-4 pipéridine 44c**. 1 g (4.5 mmoles) de **42** et 4 g (45 mmoles) de pipéridine en solution dans 20  $cm^3$  de benzène sont portés au reflux pendant 18 h. Après évaporation du solvant et alcalinisation par une solution de potasse, on extrait au chloroforme. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium. On isole par CPV préparative (Apiezon 5%, KOH 3%, 210°C) 0.52 g de **44c**. Rdt = 43%. IR (film): 3080 - 3060 - 3025 - 2940 - 2860 - 2800 - 1940 - 1860 - 1800 - 1600 - 1500 - 1450 - 1380 - 1300 - 1160 - 1120 - 1000 - 915 - 865 - 755 - 700 - 530  $cm^{-1}$ . RMN:  $\delta$  7.34 (s, 5H), 2.2 à 3.2 (m, 13H), 1.2 à 2.2 (m, 10H). SM (MAT 111, 80 eV):  $C_{18}H_{28}N_2$ , *m/e* 272 ( $M^+$ ) 174 (100%,  $-CH_2NC_5H_{10}$ ).

**Méthyl-2 benzomorpane 47**. 5.15 g (23 mmole) des chlorures **42** en solution dans 50  $cm^3$  de cyclohexane sec sont ajoutés à une suspension de 7 g (52 mmole) de trichlorure d'aluminium dans 150  $cm^3$  de cyclohexane sec et chauffés au reflux pendant 6h. Le solvant est ensuite évaporé et l'on ajoute au résidu 50  $cm^3$

d'éther, 50  $cm^3$  d'eau et 100  $cm^3$  de soude 10N. Après filtration, la phase aqueuse est extraite à l'éther et la phase organique séchée sur sulfate de magnésium. Le solvant est éliminé et le résidu brut (4.3 g) est distillé. On recueille ainsi 2.6 g de méthyl-2 benzomorpane **47**.  $E_{b,0.05} = 90^\circ$ ; Rdt = 60% CPV (Apiezon 5%-KOH 3%): 1 pic. IR (film): 3060 - 3010 - 2910 - 2840 - 2790 - 1600 - 1560 - 1480 - 1450 - 1440 - 1375 - 1355 - 1270 - 1140 - 1045 - 1040 - 760 - 750 - 705  $cm^{-1}$ . RMN (base):  $\delta$  7.08 (s, 4H), 2.90 à 3.30 (m, 3H), 2.72 (d, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.4 à 2.6 (m, 6H). (chlorhydrate dans  $D_2O$ ):  $\delta$  7.32 (s, 4H), 2.92 (s, 3H). **47**, HCl (isopropanol-éther): F = 224°. Litt.<sup>34</sup> F = 225-225.5°. SM (MS9, 70 eV):  $C_{13}H_{17}N$ , *m/e* = 187 ( $M^+$ , 100%), 172 (26%), 158 (15%), 144 (16%), 129 (40%), 115 (16%), 96 (76%).

**Chlorométhyl-2 diméthyl-1,3 phényl-4 pipéridine 49**. Une solution de 8.5 g (36 mmoles) de la *N*-chloroamine **48**, dans 60  $cm^3$  du mélange acide acétique-eau à 50% est soumise au traitement habituel avec 3.7 g (3.5 mmoles) de la solution de trichlorure de titane à 15%. Après alcalinisation, filtration, extraction, lavages et séchage on recueille 4.7 g (55%) de **49** sous la forme d'un mélange d'isomères. Les analyses physicochimiques effectuées sur le mélange de diastéréoisomères ne permettent pas d'en déterminer le nombre et la stéréochimie. IR: 3080 - 3060 - 3030 - 2990 - 2940 - 2880 - 2790 - 1940 - 1880 - 1860 - 1800 - 1740 - 1600 - 1490 - 1460 - 1380 - 1140 - 1070 - 1030 - 980 - 910 - 845 - 756 - 748 - 700 - 540  $cm^{-1}$ . RMN:  $\delta$  7.22 (s, 5H), 3.4 à 4.0 (m, 2H), 2.32 et 2.40 (2s, 3H), 1.4 à 2.2 (m, 7H), 0.6 à 1.0 (massif de doublets, 3H).

**Diméthyl-1,3 méthoxyméthyl-2 phényl-4 pipéridine 50**. 1 g du mélange des chlorures **49** précédents et 30  $cm^3$  de méthanol contenant 43 mmole de méthylate de sodium, sont portés au reflux une nuit. Le méthanol évaporé on reprend le résidu par 20  $cm^3$  d'eau et l'on extrait à l'éther. Le traitement ultérieur permet de recueillir 0.9 g d'un mélange des quatre isomères **50**. IR: 3080 - 3060 - 3030 - 2990 - 2940 - 2880 - 1940 - 1880 - 1860 - 1800 - 1690 - 1490 - 1375 - 1125 - 1100 - 1030 - 758 - 698 - 655 - 544  $cm^{-1}$ . RMN:  $\delta$  7.22 (m, 5H), 3.3 à 3.9 (m, 2H), 3.50, 3.70 et 4.20 (3s, 3H), 1.2 à 3.2 (m, 10H), 0.6 à 1.0 (massif de doublets, 3H). CPV (aerograph 1400, Apiezon 5%-KOH 3%) couplée SM (varian MAT 111).

On sépare les 4 isomères: 4 pics dont les intégrations respectives correspondent à des pourcentages de 30%, 24%, 32% et 14%. Chaque pic correspond à un composé de formule  $C_{15}H_{23}NO$  (*m/e* = 233). L'analyse des fragments confirme pour chacun des composés la structure **50**.

**Diméthyl-2,9 benzomorpanes  $\beta$  51 et  $\alpha$  52**. 2 g (8.4 mmoles) du mélange de chlorures **49**, en solution dans 100  $cm^3$  de chloroforme sont additionnés sur une suspension de 3.37 g (25 mmole) de trichlorure d'aluminium dans 100  $cm^3$  de chloroforme. Le traitement ultérieur décrit précédemment conduit à 0.7 g d'un mélange de diméthyl-2,9, benzomorpane **51** (25%) et **52** (75%) séparables par chromatographie sur couche mince. RMN **51**:  $\delta$  7 à 7.3 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 0.89 (d, 3H,  $J = 7$  Hz); **52**:  $\delta$  7 à 7.3 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.12 (d, 3H,  $J = 7$  Hz). Litt.<sup>30b</sup>:  $\delta = 2.34$  (s,  $NCH_3$ ), 7.0-7.3 (m, aromatiques). SM (MAT 111, 80 eV)  $C_{14}H_{19}N$  *m/e* 201 ( $M^+$ , 94%), 186 (100%,  $-CH_3$ ).

**Chlorométhyl-2 diméthyl-1,2 phényl-4 pipéridine 54**. 7 g (30 mmole) de la *N*-chloroamine **53**, en solution dans 60  $cm^3$  du mélange acide acétique-eau à 50%, sont traités selon la méthode habituelle par 3 g de solution aqueuse de trichlorure de titane à 15% (3 mmole). Après traitement, on recueille 5 g (70%) d'un mélange des deux isomères de la chlorométhyl-2 diméthyl-1,2 phényl-4 pipéridine **54**. IR: 3080 - 3060 - 3025 - 2940 - 2800 - 1940 - 1870 - 1800 - 1730 - 1645 - 1600 - 1490 - 1450 - 1370 - 1070 - 755 - 740 - 700 - 535  $cm^{-1}$ . SM (MS9, 70 eV):  $C_{14}H_{20}NCl$ : *m/e* 237 ( $M^+$ ), 239 (32%), 222 et 224 ( $-CH_3$ ), 201 ( $-HCl$ ), 188 ( $-CH_2Cl$ ), 44(100%). RMN isomère majoritaire (70%):  $\delta$  7.26 (m, 5H), 3.8 (quartet AB, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.30 (s, 3H). Isomère minoritaire (30%):  $\delta$  7.26 (m, 5H), 3.54 (quartet AB, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.10 (s, 3H).

**Diméthyl-1,2 méthoxyméthyl-2 phényl-4 pipéridine 55**. 1 g du mélange des deux chlorures **54** est dissout dans 30  $cm^3$  de méthanol contenant 43 mmoles de méthylate de sodium et chauffé au reflux pendant 8 h. Le traitement ultérieur, identique à celui décrit précédemment permet d'obtenir le mélange des deux isomères **55** avec un rendement de 71%. IR: 3080 - 3060 - 3025 - 2930 - 2800 - 1940 - 1870 - 1800 - 1740 - 1600 - 1490 - 1450 - 1365 -

1105 - 760 - 700 - 540  $\text{cm}^{-1}$ . SM (MS9, 70 eV)  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}$  *m/e* 233 ( $M^+$ ), 188 (100%,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ). RMN Isomère majoritaire (70%): 87.22 (m, 5H), 3.30 (quartet AB, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.2 (s, 3H). Isomère minoritaire (30%): 87.22 (m, 5H), 3.55 (quartet AB, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.16 (s, 3H).

**Réaction de Friedel et Crafts sur les chlorures 54.** 3.3 g (14 mmoles) du mélange des chlorures **54** 5.6 g (42 mmoles) de trichlorure d'aluminium et 100  $\text{cm}^3$  de cyclohexane sec sont chauffés au reflux pendant 12 h. Le traitement habituel conduit à 1.4 g d'un mélange distillé ( $E_{b,0.05} = 88-92^\circ$ ) de deux composés A (57%) et B (43%) que l'on sépare par CPV préparative. L'origine du composé A reste inexpliquée mais les données spectroscopiques permettent de lui attribuer la structure du diméthyl-1,3 phényl-5 azacycloheptane: IR (film): 3080 - 3060 - 3025 - 2940 - 2800 - 1930 - 1860 - 1790 - 1600 - 1490 - 1440 - 1280 - 1170 - 1140 - 1120 - 1100 - 1070 - 1050 - 1030 - 755 - 700 - 540  $\text{cm}^{-1}$ . RMN: 87.22 (m, 5H), 3.5 à 2.1 (m, 6H), 2.1 à 1.4 (m, 4H), 2.4 (2s, 3H), 0.92 (d, 3H,  $J = 6\text{Hz}$ ). SM (MAT 111, 80 eV)  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}$ : *m/e* 203 ( $M^+$ , 13%), 201 (16%), 188 (10%), 160 (11%), 96 (35%), 82 (15%), 70 (26%), 57 (92%), 44 (100%).

Le spectre de masse du produit B s'accorde avec la structure du diméthyl-1,2 benzomorphone **56**. SM (MAT 111, 80 eV)  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}$  *m/e* 201 ( $M^+$ , 50%), 186 (22%), 160 (23%), 110 (20%), 96 (100%), 82 (50%), 44 (25%), 42 (25%).

**Cyclisations radicalaires de la N-chloro N-méthyl métaméthoxyphényl-3 hexène-5 yl amine 57.** 1. En milieu complexant. 6 g (27 mmoles) de N-chloroamine **57** sont traités suivant la méthode habituelle par 0.7 g (4.5 mmoles) d'une solution de trichlorure de titane à 15%. Le traitement ultérieur fournit 4.4 g d'un mélange des allyl-4 méthyl-1 tétrahydroquinoléine **58** (62%) et **59** (38%) séparés par CPV préparative.

**Allyl-4 méthoxy-6 méthyl-1 tétrahydroquinoléine 58.** RMN: 87.2 (m, 1H), 6.8 (m, 2H), 5.5 à 6.1 (m, 1H), 4.9 à 5.2 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.46 (m, 1H), 3.1 (t, 2H), 2.8 (s, 3H), 2.2 à 2.6 (m, 2H), 1.6 à 2.1 (m, 2H). SM (MAT 111, 80 eV)  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}$ : *m/e* 217 ( $M^+$ , 40%), 176 (100%,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ).

**Allyl-4 méthoxy-8 méthyl-1 tétrahydroquinoléine 59.** RMN: 86.5 à 6.9 (m, 3H), 5.6 à 6.1 (m, 1H), 4.9 à 5.2 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.7 à 3.9 (m, 1H), 3.0 à 3.2 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.2 à 2.7 (m, 2H), 1.6 à 2.1 (m, 2H). SM (MAT 111, 80 eV):  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}$  *m/e* 217 ( $M^+$ , 34%), 176 (100%,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ).

## 2. En milieu protonant

A 60  $\text{cm}^3$  d'acide sulfurique préalablement balayés par un courant d'azote R et refroidis à  $-20^\circ$ , on additionne simultanément sous agitation et bullage d'azote, 7.6 g (30 mmoles) de N-chloroamine **57** dans 40  $\text{cm}^3$  de méthanol et 8.8 g (30 mmoles) de sulfate ferreux heptahydraté dans 100  $\text{cm}^3$  de méthanol. Le mélange est maintenu sous agitation jusqu'à obtention d'un test iodométrique négatif. On alcalinise à l'aide d'une solution de soude 10N. Après filtration, extraction à l'éther, trois lavages à l'eau, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium. Le traitement ultérieur permet de recueillir 4 g du mélange des tétrahydroquinoléines **58** (32%) et **59** (68%).

**Hydroxy méthyl-2 métaméthoxyphényl-4 méthyl-1 pipéridine 60.** 10.95 g (50 mmoles) d'amine **28** sont traités comme décrit précédemment pour l'amine **27**, par 80  $\text{cm}^3$  (570 mmoles) d'anhydride trifluoroacétique en présence de 74.2 g (0.7 mole) de carbonate de sodium. On obtient 15.2 g (96%) de N-méthyl métaméthoxyphényl-3 hexène-5 yl trifluoroacétamide (IR: 3080 - 3020 - 2840 - 2750 - 1700 - 1610 - 1600 - 1500 - 1320 - 1295 - 1260 - 1200 - 1150 - 1100 - 1050 - 990 - 910 - 870 - 780 - 760 - 720 - 700 - 670 - 530  $\text{cm}^{-1}$ ).

15 g (48 mmole) d'amide précédent sont traités par 10.35 g (60 mmoles) d'acide méta-chloroperoxybenzoïque dans 250  $\text{cm}^3$  de chlorure de méthylène. On obtient 14.45 g (90%) de N-méthyl époxy-5,6 métaméthoxyphényl-3 hexyl trifluoroacétamide (IR: 3060 - 3010 - 2940 - 2840 - 1700 - 1600 - 1500 - 1320 - 1295 - 1260 - 1200 - 1145 - 1100 - 1050 - 875 - 850 - 785 - 760 - 740 - 705 - 670 - 530  $\text{cm}^{-1}$ ).

14.45 g (43 mmoles) de l'amidoépoxyde précédent sont dissouts dans un mélange de 50  $\text{cm}^3$  de méthanol et 50  $\text{cm}^3$  de soude 2N, puis sous atmosphère d'azote maintenu au reflux pendant une nuit. Après traitement on recueille 9.20 g (91%) d'aminocool **60**.

IR: 3440 - 3300 - 2940 - 2840 - 2800 - 1920 - 1720 - 1610 - 1600 - 1585 - 1490 - 1455 - 1380 - 1260 - 1115 - 1050 - 995 - 865 - 760 - 695 - 535  $\text{cm}^{-1}$ . RMN: 87.1 à 7.3 (m, 1H), 6.7 à 6.9 (m, 3H), 3.5 à 4.0 (octuplet ABX, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.2 (s, 1H), 2.6 à 3.0 (m, 4H), 2.5 et 2.32 (2s, 80% et 20% respectivement, 3H), 1.5 à 2.2 (m, 4H). SM (VARIAN MAT 111, 80 eV)  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ : *m/e* 235 ( $M^+$ ), 204 (100%,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ).

## BIBLIOGRAPHIE

- A. E. Jacobson, E. L. May, et L. J. Sargent, *Analgetics*, dans *Medicinal Chemistry* (Edited by A. Burger), 3rd Edn., Vol. II, Chap. 49, p. 1327. Wiley, New York (1970).
- R. Grewe, *Angew. Chem.* **59**, 194 (1947); R. Grewe et A. Mondon, *Ber.* **81**, 279 (1948); J. Hellerbach, O. Schneider, H. Besendorf et B. Pellmont, *Synthetic Analgetics*, Part. II A, pp. 1 à 115. Pergamon Press, Oxford (1966).
- E. L. May et L. J. Sargent, *Analgetics* (Edited by G. de Stevens), Chap. 4. Academic Press, New York (1965).
- M. Gates, R. B. Woodward, W. F. Newhall et R. Künzli, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 1141 (1950); M. Gates et W. F. Nexhall, *Ibid.* **70**, 2261 (1948); M. Gates, *Ibid.* **72**, 228 (1950); M. Gates et G. Tschudi, *Ibid.* **72**, 4839 (1950); **74**, 1109 (1952); **78**, 1380 (1956); M. Gates et W. G. Webb, *Ibid.* **80**, 1186 (1958).
- D. Ginsburg et R. Pappo, *J. Chem. Soc.* 938 (1951); 1524 (1953); D. Elad et D. Ginsburg, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 312 (1954); *J. Chem. Soc.* 3052 (1954).
- J. A. Barltrop, *J. Chem. Soc.* 399 (1947); J. A. Barltrop et J. E. Saxton, *Ibid.* 1038 (1952); E. L. May et J. G. Murphy, *J. Org. Chem.* **20**, 257 (1955); J. C. Murphy, J. H. Ager et E. L. May, *Ibid.* **25**, 1386 (1960).
- I. Monkovic, T. T. Conway, J. Wong, Y. G. Perron, I. J. Pachter et B. Belleau, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 7910 (1973).
- T. T. Conway, T. W. Doyle, T. G. Perron, J. Chapuis et B. Belleau, *Can. J. Chem.* **53**, 245 (1975).
- Voir également une revue récente concernant la synthèse de benzomorphanes: D. C. Palmer et M. J. Strauss, *Chem. Rev.* **1** (1977); et R. D. Giess et H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **44**, 1324 (1979).
- J. L. Bougeois, L. Stella et J. M. Surzur, *Tetrahedron Lett.* **61** (1981).
- J. M. Surzur, L. Stella et R. Nougier, *Ibid.* 903 (1971).
- J. M. Surzur et L. Stella, *Ibid.* 2191 (1974).
- L. Stella, B. Raynier et J. M. Surzur, *Ibid.* 2721 (1977).
- J. Cros, F. Fauran, G. Prat et A. Thibault, résultats à publier; Société Cortial, Brevet Français, 74/08447; 2.285.130 (1974).
- C. F. H. Allen et F. W. Spangler, *Org. Synth. Coll. Vol. III*, p. 377 (1955).
- M. Elliot, *J. Chem. Soc.* 2231 (1956).
- S. M. Mc Elvain et D. H. Clemens, *Org. Synth. Coll. Vol. IV*, p. 463, (1963).
- J. Munch Pettersen, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 471 (1966).
- C. Amsterdamsky, G. Chauviere et Z. Welvart, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4859 (1968).
- G. H. Posner, *Organic Reactions*, Vol. 22, Chap. 2, pp. 253 à 400. Wiley, New York (1975).
- M. Gaudemar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 974 (1962).
- G. Daviard et P. Migniac, *Ibid.* 1617 (1970).
- A. P. Krapcho et A. J. Lovey, *Tetrahedron Lett.* 957 (1973); A. P. Krapcho, E. G. E. Jahngen et A. J. Lovey, *Ibid.* 1091 (1974); C. L. Liotta et F. L. Cook, *Ibid.* 1095 (1974).
- J. M. Surzur, P. Tordo et L. Stella, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 111 (1970).
- J. M. Surzur, L. Stella et P. Tordo, *Ibid.* 115 (1970).
- A. Streitweiser Jr., *Solvolytic displacement reactions*, pp. 105-108. McGraw-Hill, New-York (1962); N. J. Leonard, *Rec. Chem. Prog.* **26**, 211 (1965); D. A. Gembitskii, N. M. Loim et D. S. Zhuk, *Russ. Chem. Rev.* **35**, 105 (1966); O. C. Dermer et G. E. Ham, *Ethyleneimine and Other aziridines*. Academic Press, New-York (1969).<sup>d</sup> D. R. Criste et N. J. Leonard, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **8**, 962 (1969).
- R. C. Fuson et C. L. Zirkle, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 2760 (1948); E. G. Brain, F. P. Doyle et M. D. Mehta, *J. Chem. Soc.* 633 (1961); R. C. Paul et S. Tchelitcheff, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 736 (1958).

- <sup>28</sup>C. F. Hammer et S. R. Heller, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 919 (1966); C. F. Hammer, S. R. Heller et J. H. Craig, *Tetrahedron* **28**, 239 (1972).
- <sup>29</sup>J. M. Surzur et L. Stella, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 255 (1977).
- <sup>30a</sup>S. E. Fullerton, E. L. May et E. D. Becker, *J. Org. Chem.* **27**, 2144 (1962). <sup>b</sup>T. Oh-Ishi, A. E. Jacobson, R. S. Wilson, H. J. C. Yeh et E. L. May, *Ibid.* **39**, 1347 (1974). <sup>c</sup>H. Inoue, T. Oh-Ishi et E. L. May, *J. Med. Chem.* **18**, 787 (1975).
- <sup>31</sup>F. Minisci, R. Bernardi, L. Grippa et V. Trabucchi, *Chim. Ind. (Milan)*, **48**, 264 (1966).
- <sup>32</sup>F. Minisci, R. Galli et M. Cecere, *Tetrahedron Lett.* 4663 (1965); F. Minisci, R. Galli, M. Cecere et V. Trabucchi, *Chim. Ind. (Milan)*, **48**, 1147 (1966).
- <sup>33</sup>F. B. Laforge, N. Green et W. A. Gersdorff, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 3707 (1948).
- <sup>34</sup>K. Kanematsy, R. T. Parfitt, A. E. Jacobson, J. H. Ager et E. L. May, *Ibid.* **90**, 1064 (1968).
- <sup>35</sup>K. Ramakrishnan et P. S. Portoghese, *J. Org. Chem.* **45**, 4240 (1980).