

## SYNTHÈSE D'ACETOACÉTALDEHYDES MONO- ET DI-SUBSTITUÉS PAR DES CHAINES FONCTIONNALISÉES

Dominique Cartier\* et Jean Lévy

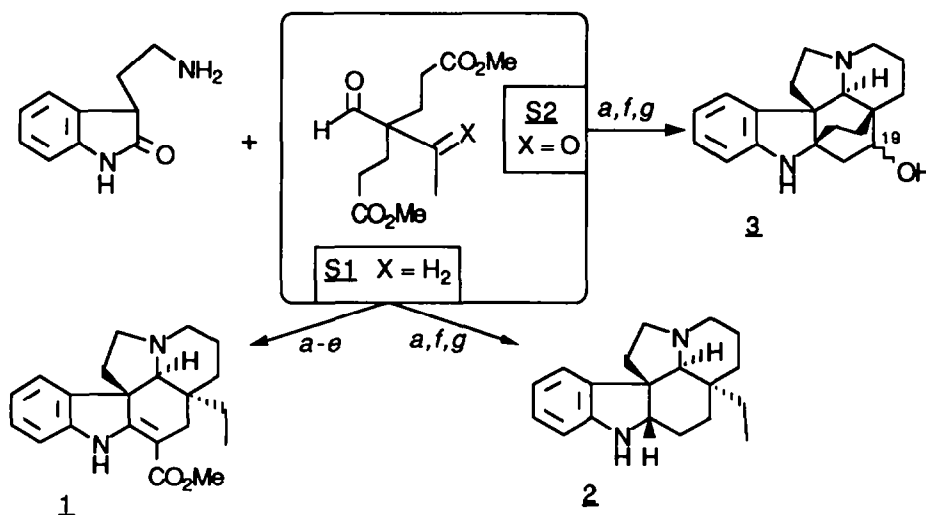
Laboratoire de Transformations et Synthèse de Substances Naturelles,  
UA / CNRS n° 492 - Faculté de Pharmacie ; Université de Reims-Champagne-Ardenne,  
51, rue Cognacq-Jay, 51096 Reims Cédex, FRANCE

(Received in France 14 April 1990)

**Summary** : these synthons, which are useful in the synthesis of indole alkaloids, were prepared through alkylation of enone **4** and further ozonolysis, after eventual protection in the form of dioxolane derivatives.

**Résumé** : ces synthons, utilisés en synthèse d'alkaloïdes indoliques, sont préparés par alkylation-déconjugaison de l'énone **4** et ozonolyse de la cétone  $\beta,\gamma$  insaturée ou éventuellement du dioxolane correspondant.

Nous avons décrit antérieurement<sup>1</sup> des synthèses de la vincadifformine **1** et de l'aspidospermidine **2**, qui se signalent par le nombre restreint d'étapes (schéma 1). Par la suite ce schéma de synthèse convergent a été étendu à la tabersonine<sup>2</sup>, à la deséthylvincadifformine<sup>3</sup>, ainsi qu'à des composés hexacycliques : la 19-hydroxyaspidofractinine **3**<sup>4</sup> et la ( $\pm$ )-aspidofractinine<sup>5</sup>.



a) AcOH,  $\Delta$  ; b)  $\text{Me}_3\text{OBF}_4$  ; c) NaH, DMF ; d)  $\text{P}_4\text{S}_{10}$  ; e) Ni - Raney ; f) PPA ; g)  $\text{LiAlH}_4$

Schéma 1

Ces dernières synthèses nécessitent la préparation de synthons polyfonctionnels apparentés au 4-éthyl-4 formyl pimélate de diméthyle S1 et en particulier de  $\beta$ -cétoaldéhydes tels que S2. Alors que le synthon S1 est aisément obtenu<sup>6</sup> à partir de butyraldéhyde et d'acrylate de méthyle, les synthons plus fonctionnalisés ont motivé une approche différente (schéma 2).

La méthode suivante utilise la déconjugaison de l'énone 4 en cétone  $\beta,\gamma$  insaturée<sup>7</sup>, soit au cours de la mono ou de la dialkylation (5 ou 6), soit au cours de l'acétalisation (Z, R=H), suivie de la coupure du groupement isopropylidène en aldéhyde (8 ou 9, respectivement) par ozonolyse.

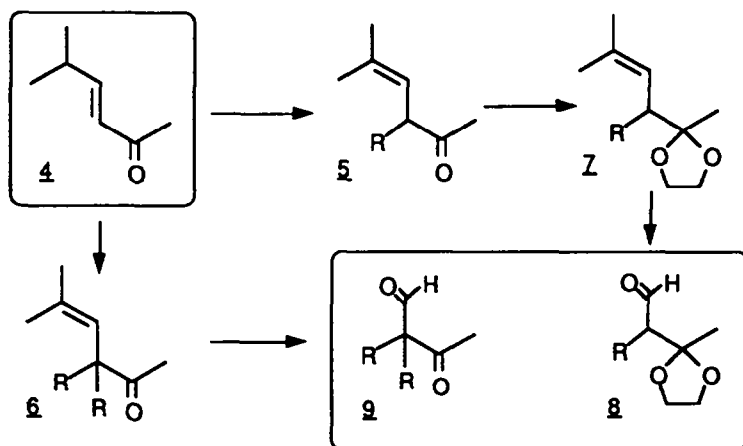


Schéma 2

### Acétalisation (schéma 3).

L'acétalisation de 4 conduit directement par déconjugaison à Za dans le benzène sous l'action d'éthylèneglycol et d'une quantité catalytique d'acide tosylque (97%). Za est ensuite transformé en 8a, où la fonction cétonique de l'acétoacétaldéhyde est protégée sous la forme d'un dioxolanne, par distillation du produit brut du traitement par l'ozone et la triphénylphosphine (81%). La préparation de 8a (décrite antérieurement par une autre voie<sup>8</sup>) nécessite trois étapes à partir de l'acétoacétate d'éthyle avec environ 50% de rendement.

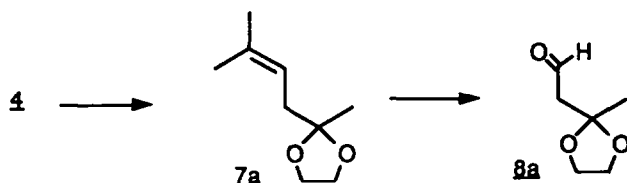


Schéma 3

Alkylation *via* la diénamine 10 (schéma 4).

Contrairement aux données de la littérature<sup>9</sup>, la diénamine 10 est obtenue directement, sans passer par 5a, en traitant l'énone 4 par de la pyrrolidine dans le benzène à reflux avec un appareil de Dean-Stark. Traitée par le bromacétate de méthyle dans les conditions de Julia<sup>9</sup>, elle fournit l'ester 5b (70%), qui est transformé quantitativement en dioxolanne 7b.

De la même manière, la diénamine 10, traitée par le bromure d'allyle conduit à la cétone 5c (39%) puis au dioxolanne 7c (91%).

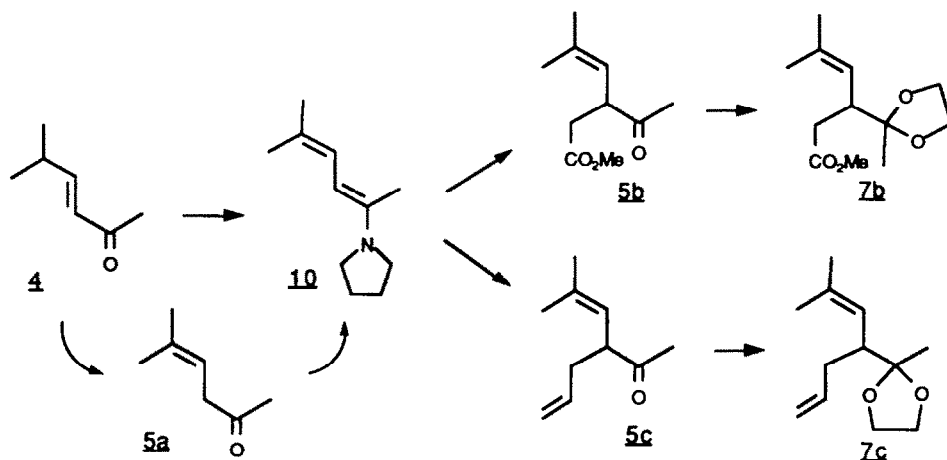


Schéma 4

Alkylation selon Michaël de 4 (schéma 5).

En présence d'une quantité catalytique de Triton B<sup>10</sup> (0,02 éq.) et d'un excès d'acrylonitrile (3 éq.), l'énone 4 conduit exclusivement au produit de diaddition 6d avec un rendement de 32%. Ce dernier est hydrolysé par la soude et le diacide obtenu est immédiatement estérifié par du méthanol sulfurique en 6e (50%)<sup>4</sup>.

Le rendement de la dialkylation est nettement amélioré (62%) en chauffant une solution benzénique de 4 et d'un excès d'acrylonitrile en présence de lessive de soude (0,15 éq.) et d'un catalyseur de transfert de phase (chlorure de benzytriéthylammonium : TEBAC ; 0,05 éq.)<sup>11</sup>.

L'acrylate de méthyle, employé en excès (3 à 4 éq.), se montre moins réactif même dans des conditions plus fortes (Triton B ou TEBAC) et fournit principalement le monoester 5f (45%) à côté du diester 6e (15 à 26%). Le monoester 5f est transformé quantitativement en dioxolanne 7f.

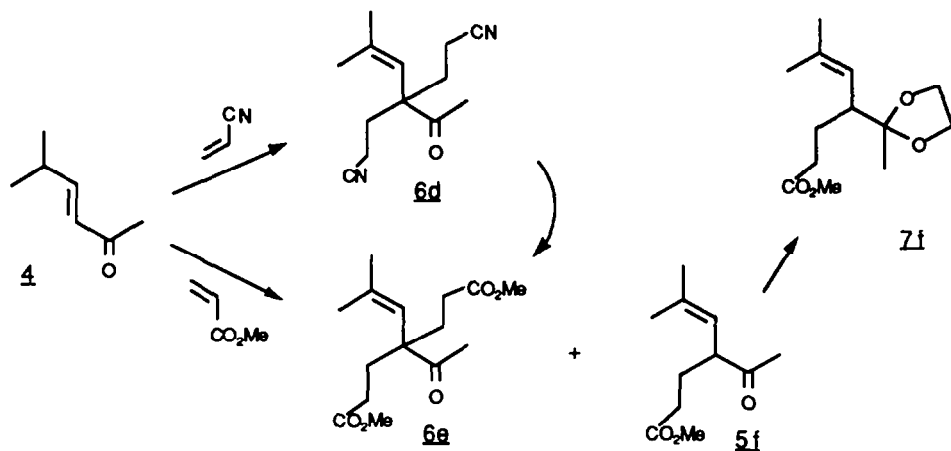


Schéma 5

### Préparation des aldéhydes 8 et 9.

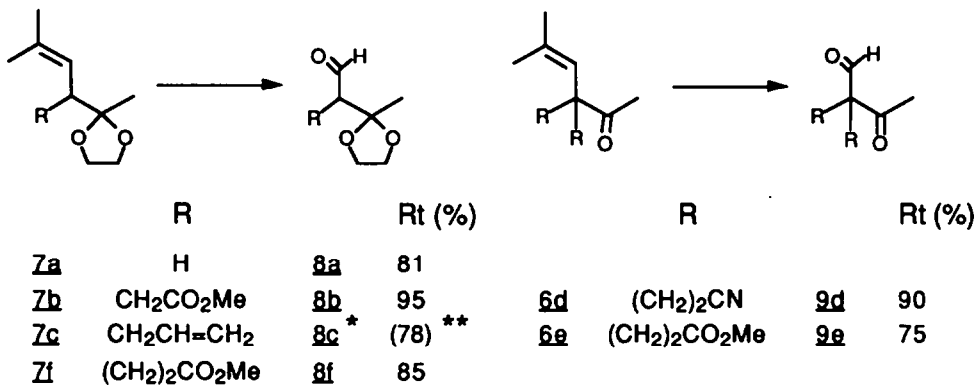
Malgré la présence de plusieurs groupements fonctionnels, l'ozonolyse des composés isopropylidéniques précédents 6 et 7 a été rendue particulièrement efficace par l'addition d'un colorant, le Red 23<sup>12</sup> qui se décolore à la fin de la réaction. L'ozonolyse est suivie d'un traitement réducteur par le sulfure de diméthyle pour fournir les aldéhydes 8 et 9 avec des rendements variant de 75 à 95% (Tableau).

Dans le cas particulier de l'ozonolyse de 7c (schéma 6), la réduction des ozonides au moyen de sulfure de diméthyle conduit avec un bon rendement au monoaldéhyde 8 avec R porteur d'une fonction ozonide. Par contre la réduction avec la triphénylphosphine donne le dialdéhyde 8c (R = CH<sub>2</sub>CHO), qui n'a pu être complètement débarrassé de l'oxyde de triphénylphosphine. Il est directement transformé en dérivé pyrrolique par condensation avec une amine primaire.

### Extension.

Cette séquence a été étendue à la synthèse de diacétylacétaldéhydes  $\alpha$ -substitués comme le 2-oxo-3-acétyl-3-formyl hexanoate de méthyle 11 (schéma 7).

L'ènedione 12, obtenue par condensation de l'acétylacétone avec l'isobutyraldéhyde<sup>14</sup>, est alkylée directement dans des conditions similaires à celles appliquées à 4. Elle fournit avec l'acrylonitrile le dérivé 13 avec un faible rendement (12%), tandis que l'acrylate de méthyle conduit, lui, à 14 avec un meilleur rendement (53%). Son ozonolyse donne le synthon 11, instable (rendement estimé par RMN : 85%).



\* R = CH<sub>2</sub>CHO

\*\* en dérivé de condensation avec la tryptamine<sup>13</sup>

Tableau

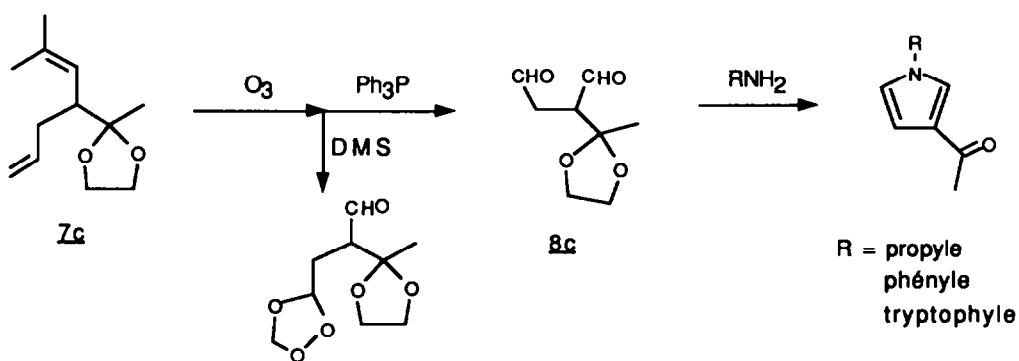


Schéma 6

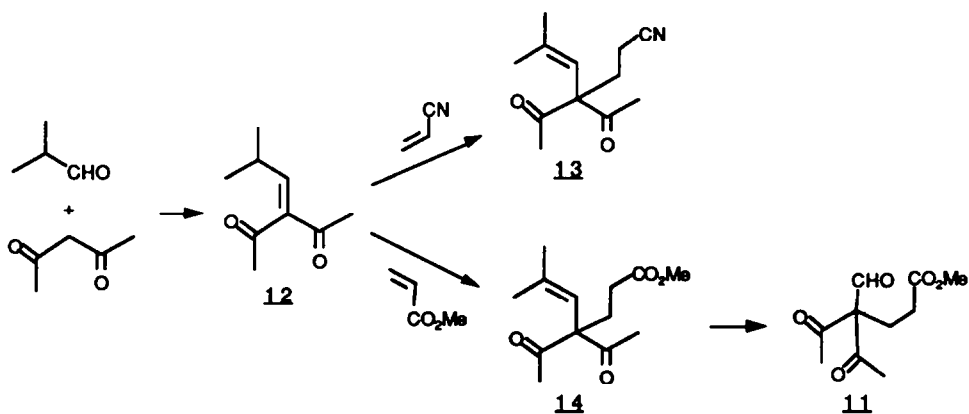


Schéma 7

## Partie expérimentale.

### Généralités

Les spectres infra-rouge (IR) ont été enregistrés sur un appareil Beckman Acculab 4 à partir des liquides purs sur des pastilles de KBr et les fréquences d'absorption ( $\nu$ ) sont exprimées en  $\text{cm}^{-1}$ .

Les spectres de RMN  $^1\text{H}$  ont été effectués sur un appareil Perkin Elmer R12B à 60 MHz ou sur un appareil Bruker AC 300 à 300 MHz, ainsi que les spectres de RMN  $^{13}\text{C}$  à 75 MHz, dans le  $\text{CDCl}_3$  comme solvant. Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) comme référence et les constantes de couplage (J) en Hz.

Les spectres de masse (SM), ainsi que les spectres de masse de haute résolution (SMHR), ont été mesurés sur un appareil Jeol JMS D 300.

Les chromatographies et les flash-chromatographies sur colonne sont effectuées avec du gel de silice Merck 60 (70-230 mesh) et (230-400 mesh).

### Préparation des cétones $\beta,\gamma$ insaturées :

Par alkylation de la diénamine **9** de la 2-méthyl-3-hexène-5-one **4** :

- Préparation de la diénamine **9** :

Une solution de l'énone **4** (11,22 g ; 0,1 mole) et de pyrrolidine (25 ml) dans du benzène sec (150 ml) est maintenue au reflux pendant une nuit sous argon, tout en éliminant l'eau formée par azéotropie. Le benzène et la pyrrolidine sont évaporés sous vide et la diénamine **9** peut être utilisée directement ou purifiée par distillation (11,89 g ; Eb = 102-104°C / 0,5 mm Hg<sup>9</sup>).

- Préparation de **5c** :

A une solution de la diénamine **9**, préparée à partir de **4** (0,1 mole) et non purifiée, dans du benzène (25 ml) est ajoutée en une heure une solution de bromure d'allyle (11,4 ml ; 1,2 éq) dans le benzène (20 ml), tout en refroidissant le milieu réactionnel à 20°C. Après une heure d'agitation le mélange est maintenu au reflux une nuit sous argon. Le benzène est évaporé sous vide et après addition de méthanol aqueux (MeOH-H<sub>2</sub>O : 8-2 ; 75 ml) le mélange est porté au reflux 5 heures. Le méthanol est évaporé et le résidu, noyé dans l'eau, est extrait au chloroforme. La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et évaporé sous vide. Le composé **5c** (5,98 g) est obtenu par distillation sous pression réduite.

**5c** - Eb = 89-92°C / 16 mm Hg. IR ( $\nu$  :  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3065, 1715, 1700, 1665, 1635, 995, 915. SM : m/z(%) 152(M<sup>+</sup> ; 3) 151(10) 111(24) 109(75) 81(35) 67(100). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  : ppm ; J : Hz) : 5,72 (1H ; dddd ; J=17 ; 10 ; 7 ; 7) ; 5,05 (1H ; m) ; 5,01 (1H ; m) ; 4,98 (1H ; m) ; 3,38 (1H ; dt ; J=7 et 9) ; 2,45 (1H ; m) ; 2,18 (1H ; m) ; 2,09 (3H ; s) ; 1,76 (3H ; d ; J=1,5) ; 1,72 (3H ; d ; J=1,5). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  : ppm) : 18,2 ; 25,6 ; 28,2 ; 35,5 ; 52,6 ; 116,1 ; 122,0 ; 135,5 ; 135,7 ; 208,8.

Par alkylation directe de **4** :

- avec l'acrylonitrile :

Une solution de l'énone **4** (2,24 g ; 0,02 mole), de lessive de soude (0,5 ml) et d'une quantité catalytique de chlorure de benzytriéthylammonium (200 mg) dans le benzène (150 ml) est portée au reflux sous azote. Une solution d'acrylonitrile (5 ml dans 20 ml de benzène) est ajoutée en 1 heure et le reflux prolongé pendant une heure. Après une nuit d'agitation, le milieu réactionnel est acidifié (HCl, 2N) et extrait au chloroforme. La phase organique est séchée puis évaporée sous vide. Le composé **6d** (2,69 g) est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec du chloroforme comme éluant.

**6d** - IR : 2240, 1700, 1650. SM : m/z (%) 219(M<sup>+</sup>+1 ; 90) 175(100) 135(40) 134(50) 107(47) 93(67). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz) : 4,98 (1H ; m ; J=1,5) ; 2,05 (3H ; s) ; 1,67 (3H ; d ; J=1,5) ; 1,38 (3H ; s). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz) : 11,6(2C) ; 18,8 ; 25,6 ; 26,4 ; 29,3(2C) ; 54,1 ; 118,9(2C) ; 123,8 ; 138,7 ; 209,3.

- avec l'acrylate de méthyle :

Une solution de l'énone **4** (13,44 g ; 0,12 mole), de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (16,5 g) et d'une quantité catalytique de Triton B (1ml de solution à 40% dans le méthanol) et d'un excès d'acrylate de méthyle (48 ml) dans le benzène (100 ml) est laissée un jour au reflux sous argon. Après neutralisation et isolement comme précédemment, le résidu fournit par distillation sous vide les dérivés **6e** (5,16 g) et **5f** (10,70 g).

**6e** - Eb = 148-150°C / 0,5 mm Hg. IR : 1740, 1710, 1660, 1630. SM : m/z (%) 285(M<sup>+</sup>+1 ; 10) 284(M<sup>+</sup> ; 2) 253(20) 241(60) 209(100) 177(55) 149(65) 107(70). RMN <sup>1</sup>H (60 MHz) : 5,12 (1H ; m ; J=1,5) ; 3,66 (6H ; s) ; 2,12 (3H ; s) ; 1,75(3H ; d ; J=1,5)

**5f** - Eb = 97-99°C / 0,5 mm Hg. IR : 1740, 1715, 1670, 1650. SM : m/z (%) 198(M<sup>+</sup> ; 40) 167(23) 155(100) 123(70) 95(95) 81(90). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz) : 4,92 (1H ; d m ; J=10 ; 1,4) ; 3,66 (3H ; s) ; 3,36 (1H ; ddd ; J=10 ; 9 ; 6) ; 2,27 (2H ; m) ; 2,10 (3H ; s) ; 2,02 (2H ; m) ; 1,76 (3H ; d ; J=1,4) ; 1,72 (3H ; d ; J=1,4). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz) : 18,0 ; 25,6 ; 25,7 ; 28,2 ; 31,0 ; 51,2 ; 51,6 ; 121,6 ; 136,7 ; 173,4 ; 204,4. SMHR : pour C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>, calculé : 198,1256 ; trouvé : 198,1301.

### Préparation des dioxolannes :

A partir de la 2-méthyl-3-hexèn-5-one **4** :

Une solution de l'énone **4** (11,22 g ; 0,1 mole), d'éthylèneglycol (0,3 mole) et d'une quantité catalytique d'acide tosylique (5% éq.) dans le benzène (150 ml) est maintenue au reflux pendant 6 heures, tout en éliminant l'eau formée par azéotrope avec un appareil de Dean-Stark. Après neutralisation par une solution saturée de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, décantation, extraction (CHCl<sub>3</sub>) et lavage à l'eau, la phase organique est séchée puis évaporée. Le résidu est distillé sous pression réduite pour fournir **Za** (15,16 g).

**Za** - Eb = 101-105 °C/16 mmHg. IR : 1670, 1050. SM : m/z (%) 157(M<sup>+</sup>+1 ; 3) 155(5) 141(12) 103(14) 95(8) 87(100). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz) : 5,19 (1H ; tm ; J=6 ; 1,5) ; 3,93 (4H ; s) ; 2,32 (2H ; d ; J=6) ; 1,73 (3H ; d ; J=1) ; 1,62 (3H ; d ; J=1) ; 1,30 (3H ; s). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz) : 17,5 ; 23,3 ; 25,5 ; 37,6 ; 64,3(2C) ; 109,9 ; 116,7 ; 133,8.

Dans les mêmes conditions, le composé **5b** (3,68 g ; 0,03 mole) fournit, après séparation chromatographique sur colonne de silice, le dioxolanne **Zb** (4,42 g), le composé **5c** (3,04 g ; 0,02 mole) conduit à **Zc** (3,57 g) après distillation sous pression réduite et le composé **5f** (7,50g ; 0,0378 mole) conduit à **Zf** (9,15 g) par séparation chromatographique sur colonne de silice.

**Zb** - IR : 1740, 1150, 1045, 880. SM : m/z (%) 228(M<sup>+</sup> ; 2) 213(15) 197(27) 155(25) 99(45) 88(100) 87(95). RMN <sup>1</sup>H (60 MHz) : 5,07 (1H ; dm ; J=10 ; 1) ; 3,95 (4H ; s) ; 3,63 (3H ; s) ; 3,16 (1H ; ddd ; J=11 ; 8 ; 6) ; 2,62 (1H ; dd ; J=14 ; 6) ; 2,12 (1H ; dd ; J=14 ; 8) ; 1,70 (6H ; s) ; 1,24 (3H ; s).

**Zc** - Eb = 62-65°C / 1 mm Hg. IR : 3060, 3020, 1810, 1665, 1630, 1210, 1050, 910. SM : m/z (%) 197(M<sup>+</sup>+1 ; 1) 181(7) 155(3) 153(4) 141(5) 140(6) 127(30) 87(100). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz) : 5,70 (1H ; dddd ; J=18 ; 11 ; 7,5 ; 7,5) ; 5,00 (1H ; dm ; J=10,5 ; 1,3) ; 4,98 (1H ; dm ; J=8) ; 4,90 (1H ; dm ; J=11) ; 3,94 (4H ; m) ; 2,58 (1H ; dt ; J=3,5 ; 10,5) ; 2,43 (1H ; m) ; 2,43 (1H ; m) ; 1,97 (1H ; m) ; 1,74 (3H ; d ; J=1,3) ; 1,62 (3H ; d ; J=1,3) ; 1,24 (3H ; s). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz) : 18,3 ; 22,0 ; 25,8 ; 34,3 ; 46,8 ; 64,6 ; 64,7 ; 111,6 ; 114,7 ; 124,4 ; 133,7 ; 137,5.

**Zf** - Eb = 89-91°C / 1 mm Hg. IR : 1740, 1650, 1060. SM : m/z (%) 242(M<sup>+</sup> ; 1) 227(15) 211(13) 198(16) 171(38) 167(27) 153(53) 149(50) 123(55) 95(90) 88(100) 87(95). RMN <sup>1</sup>H (60 MHz) : 4,98 (1H ; dm ; J=10 ; 1,3) ; 3,92 (4H ; s) ; 3,63 (3H ; s) ; 2,80-1,30 (5H ; m) ; 1,72 (3H ; d ; J=1,3) ; 1,60 (3H ; d ; J=1,3) 1,22 (3H ; s).

#### Préparation des aldéhydes par ozonolyse :

##### Préparation de **8a** :

Un courant d'ozone est fait barboté dans une solution de **Za** (1,56 g ; 0,01 mole) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml), contenant une trace de Red 23 et refroidie à -35°C, jusqu'à décoloration. Après addition de triphénylphosphine (2,89 g ; 1,1 éq.), la solution est agitée pendant 10 heures en laissant revenir la température à 20°C. Le solvant est évaporé et le résidu fournit, par distillation sous pression réduite, l'aldéhyde **8a**<sup>8</sup> (1,06 g ; Eb = 55-58°C / 2 mm Hg).

##### Préparation générale : cas de **Zb**

Une solution de **Zb** (1,14 g ; 5 mmoles) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 ml), contenant une trace de Red 23 et refroidie entre -30 et -35°C, est traitée par un courant d'ozone jusqu'à décoloration. Après addition de sulfure de diméthyle (1 ml) la solution est agitée pendant 15 heures en laissant revenir la température à 20°C. Le solvant et le DMSO formé sont évaporés et le résidu, chromatographié rapidement sur colonne de silice, donne l'aldéhyde **8b** (0,960 g).

**8b** - IR : 1735, 1720, 1705, 1050. SM : m/z (%) 187(M<sup>+</sup>-15 ; 3) 155(5) 99(12) 87(100). RMN <sup>1</sup>H (60 MHz) : 9,83 (1H ; s) ; 4,03 (4H ; s) ; 3,67 (3H ; s) ; 3,27 (1H ; dd ; J=8 et 6) ; 2,63 (1H ; dd ; J=10 et 8) ; 2,63 (1H ; dd ; J=10 et 6) ; 1,31 (3H ; s). SMHR du dérivé de condensation avec la tryptamine : pour C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, calculé : 312,1474 ; trouvé : 312,1494.

Dans les mêmes conditions, le composé **6d** (390 mg ; 1,79 mmoles) fournit l'aldéhyde **9d** (310 mg), le composé **6e** (1420 mg ; 5 mmoles) l'aldéhyde **9e** (970 mg), le composé **Zf** (700 mg ; 2,9 mmoles) fournit l'aldéhyde **8f** (535 mg).

**9d** - IR : 2225, 1715, 1700. SM : m/z (%) 193(M<sup>+</sup>+1 ; 10) 175(70) 151(28) 124(100) 110(50) 97(47) 82(45). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz) : 9,57 (1H ; s) ; 2,18 (8H ; m) ; 2,13 (3H ; s). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz) : 11,7(2C) ; 25,5(2C) ; 27,4 ; 65,6 ; 118,3(2C) ; 198,5 ; 203,7.

**9e** - IR : 1740, 1730 (ép.), 1710. SM : m/z (%) 258 (M<sup>+</sup> ; 2) 230 (10) 216 (18) 198 (60) 185 (100) 184 (45) 125 (72) 124 (75). RMN <sup>1</sup>H (60 MHz) : 9,72 (1H ; s) ; 3,68 (6H ; s) ; 2,22 (3H ; s et 8H ; m). SMHR du dérivé de condensation avec l'hydroxy-2 tryptamine<sup>4,5</sup> : pour C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, calculé : 384,1686 ; trouvé : 384,1691.



**8f** - IR : 1735, 1720, 1205, 1050. SM : m/z (%) 216(M<sup>+</sup> ; 1) 201(22) 188(10) 173(10) 169(45) 127(100) 113(87) 99(88) 87(98). RMN <sup>1</sup>H (60 MHz) : 9,77 (1H ; d ; J=3) ; 4,02 (4H ; s) ; 3,67 (3H ; s) ; 2,80-1,75 (5H ; m) ; 1,32 (3H ; s). SMHR du dérivé de condensation avec la tryptamine : pour C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, calculé : 282,1368 ; trouvé : 282,1243.

#### Cas de **7c** :

Le traitement dans les conditions précédentes de **7c** (392 mg ; 2 mmoles) conduit à un produit brut d'évaporation sous vide (538 mg), qui contient le mélange des 2 isomères de **8g** (dans le rapport 2/1 ; rendement estimé par RMN <sup>1</sup>H : 60%) pratiquement purs à côté du DMSO.

**8g** - IR : 3250, 2880, 1780, 1725, 1720. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz) : 9,73 et 9,71 (1H ; d et d ; J=2,2 et 2,4) ; 5,31 et 5,30 (1H ; dd et dd ; J=4,6 ; 4,6 et J=5 ; 5) 5,10 (2H ; m). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz) : 201,29 et 201,43 (-CHO) ; 101,51 et 101,31 (-CHOz.) ; 93,75 et 93,58 (CH<sub>2</sub>Oz.).

Le traitement de **7c** (392 mg ; 2 mmoles) selon les conditions de **7a** : réduction de l'ozonide par la triphénylphosphine (577 mg ; 1,1 éq.) fournit **8c**, qui n'a pu être complètement purifié.

**8c** - IR : 1720. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz) : 9,83 (1H ; s) ; 9,77 (1H ; s) ; 4,10 - 3,90 (4H ; m) ; 2,97 (1H ; dd ; J=8 ; 18) ; 2,59 (1H ; dd ; J=4,7 ; 18) ; 1,33 (3H ; s). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz) : 22,2 ; 38,1 ; 53,4 ; 64,0 ; 64,2 ; 108,1 ; 198,9 ; 199,9. SMHR du dérivé de condensation avec l'aniline (phényl-1 acétyl-3 pyrrole) : pour C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO, calculé : 185,0840 ; trouvé : 185,0805.

#### Préparation de **11** :

##### Condensation de **12**:

- avec l'acrylonitrile :

A une solution de **12** dans du benzène (5 ml), sont ajoutés successivement du K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,40 g), du Triton B (0,25 ml) et de l'acrylonitrile (0,70 ml). La suspension est fortement agitée et portée au reflux pendant 2 heures sous argon. Le milieu réactionnel est neutralisé et extrait au chloroforme. La phase organique est séchée et les solvants évaporés sous vide. Le résidu fournit par séparation chromatographique sur colonne de silice le dérivé **13** (250 mg)

**13** - IR : 2240, 1700, 1670, 1650. SM : m/z (%) 165(M<sup>+</sup>-42 ; 55) 164(15) 125(100) 122(25) 104(25) 87(62) 81(33). RMN <sup>1</sup>H (60 MHz) : 5,94 (1H ; m ; J=1,3) ; 2,80-1,90 (4H ; m) ; 2,14 (6H ; s) ; 1,87 (3H ; d ; J=1,3) ; 1,55 (3H ; d ; J=1,3).

- avec l'acrylate de méthyle :

De la même manière **12** (6,16 g ; 0,04 mole) conduit, avec de l'acrylate de méthyle (6 ml), un reflux de 20 heures et distillation, à **14** (5,12 g).

**14** - Eb = 115-120°C / 0,4 mm Hg. IR : 1740, 1720, 1700, 1670. SM : m/z (%) 198(M<sup>+</sup>-42 ; 5) 197(3) 166(4) 155(4) 125(7) 123(8) 109(5) 87(100). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz) : 5,94 (1H ; m) ; 3,63 (3H ; s) ; 2,40 (2H ; m) ; 2,12 (2H ; m) ; 2,08 (6H ; s) ; 1,80 (3H ; d ; J=1,8) ; 1,50 (3H ; d ; J=1,5). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz) : 18,8 ; 26,5(2C) ; 27,0 ; 28,2 ; 29,1 ; 51,5 ; 71,4 ; 119,6 ; 138,0 ; 173,1 ; 204,5(2C).

##### Ozonolyse de **14** :

Dans les mêmes conditions que précédemment, l'ozonolyse de **14** (540 mg ; 2,25 mmoles) conduit, après évaporation du solvant, à **11**, qui n'a pas pu être purifié (510 mg de produit brut, dont 100 mg de DMSO déterminés par intégration en RMN <sup>1</sup>H).

11 - IR : 1740, 1720, 1700. RMN  $^1\text{H}$  (60 MHz) : 9,96 (1H ; s) ; 3,68 (3H ; s) ; 2,66 (DMSO) ; 2,60-2,10 (4H ; m) ; 2,24 (6H ; s). SMHR du dérivé de condensation avec la tryptamine : pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ , calculé : 324,1472 ; trouvé : 324,1414.

### Références et notes.

1. Laronze, J.-Y.; Laronze-Fontaine, J.; Lévy, J.; Le Men J. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 491.
2. Lévy, J.; Laronze, J.-Y.; Laronze, J.; Le Men, J. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 1579.
3. Laronze, J.-Y.; Cartier, D.; Laronze, J.; Lévy, J. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 4441.
4. Cartier, D.; Patigny, D.; Lévy, J. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 1897.
5. Cartier, D.; Ouahrani, M.; Lévy, J. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 1951.
6. Kuehne, M.E. *J. Amer. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 2946.
7. Keana, J.F.W. *Steroid Reactions*; C. Djerassi; Holden-Day : San Francisco, **1963**; pp1-87
8. Oishi, T.; Ochiai, M.; Nagai, M.; Ban, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 491.  
Uchino, K.; Yamagiwa, Y.; Kamikawa, T. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 1319.
9. Julia, M.; Julia, S.; Jeanmart, C.; Langlois, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1962**, 2243.
10. Bergmann, E.; Ginsburg, D.; Pappo, R. *Organic Reactions*, Vol. 10; R. Adams ; J. Wiley & sons : New York, **1959**; pp 179-557.
11. Kryshnal, G.W.; Kulganek, V.V.; Kucherv, V.F.; Yanovskaya, L.A. *Synthesis*, **1979**, 107.
12. Veysoglu, T.; Mitscher, L.A.; Swayze, J.K. *Synthesis*, **1980**, 807.
13. Une prochaine publication concernera l'utilisation de ces synthons en synthèse indolique.
14. Lehnert, W. *Synthesis*, **1974**, 667.