

SYNTHÈSE ET RÉACTIONS D'ACIDES DIHYDRO-1,4 PYRIDINES

J. F. BIELLMANN et H. J. CALLOT

Laboratoire associé au C.N.R.S., Institut de Chimie, Rue Blaise Pascal, 67-Strasbourg

(Received in France 3 April 1970; Received in the UK for publication 6 May 1970)

Résumé—Cette synthèse est faite selon Hantzsch. La préparation de dérivés et diverses réactions de fragmentation de ces acides sont décrites.

Abstract—The synthesis of 2,6-dimethyl-3,5-dicarboethoxy-1,4-dihydropyridine-4-carboxylic acid **3** is described. The N-methyl, C-4 methyl and N,C-4 dimethyl derivatives of this acid have been prepared. Fragmentation reactions of the acid **3** are produced by acid treatment with thionyl chloride and oxalyl chloride.

UNE ÉTUDE précédente concernant la préparation, les propriétés spectrales et la décomposition de dihydro-1,4 pyridines **1** portant un groupe sulfinate en C-4¹ nous a amené à préparer un modèle carboné **2** de ces composés.

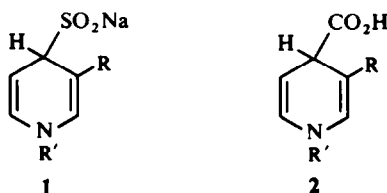


FIG. 1

La préparation de dihydro-1,4 pyridines portant un groupement fonctionnel en C-4 peut s'effectuer de diverses manières:

- (a) par addition d'un nucléophile sur un pyridinium ou une pyridine: dithionite,¹ CN⁻,² hydrures complexes,³ magnésiens,⁴ etc.⁵
- (b) par condensation de Hantzsch avec un aldéhyde (ou une cétone).⁶

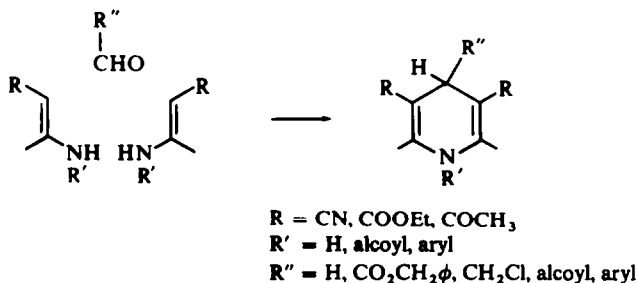


FIG. 2

Nous avons finalement retenu cette dernière méthode, déjà utilisée avec succès dans un cas voisin:⁷ en effet la condensation du β -aminocrotonate d'éthyle avec l'acide glyoxylique conduit directement au système recherché. La découverte d'un nouveau réarrangement⁸ de ce type de composés nous a amené à synthétiser une série de produits voisins.

(1) Synthèse de l'acide 3

La condensation de l'acide glyoxylique avec l'aminocrotonate d'éthyle dans l'acide acétique ou l'ammoniaque conduit à l'acide 3. La médiocrité du rendement de cette réaction (15–30%) est compensée par la grande facilité d'isolement de l'acide pur qui cristallise à partir du milieu réactionnel. Ses données spectroscopiques (UV, RMN) sont en accord avec la structure 3 (Tables 1 et 2). L'oxydation de l'acide 3 par le nitrite de sodium dans l'acide acétique s'accompagne, comme il était prévisible,^{6d} d'une décarboxylation et conduit à la pyridine 4 connue, et identifiée à un échantillon obtenu par oxydation de la dihydropyridine 5.^{6a} Par action du diazométhane on obtient le triester 6, qui, par oxydation conduit à la pyridine 7.

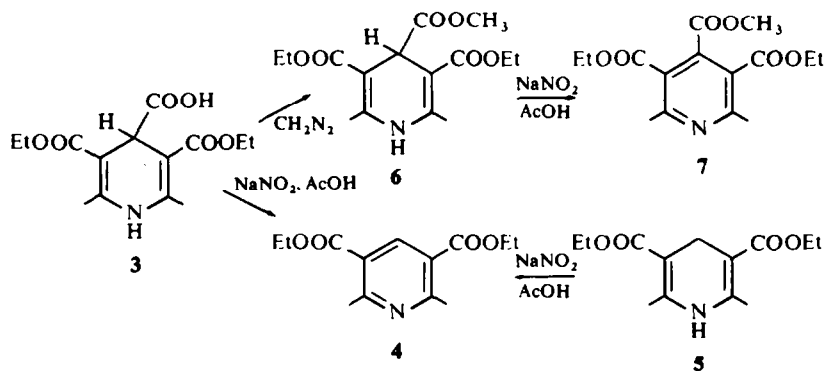


FIG. 3.

L'amide de l'acide 3 a été préparé par la méthode de l'anhydride mixte.⁹ En effet, il s'est avéré impossible de préparer le chlorure d'acide, celui-ci donnant lieu quantitativement à une réaction de fragmentation (voir plus loin).

L'anhydride mixte 8 avec l'acide carbonique a été préparé par action du chloroformiate d'éthyle sur le sel de triéthylammonium de l'acide 3, dans le mélange acétone-eau. Pour la formation des amides nous avons opéré directement sur cette solution sans isoler l'anhydride (cet anhydride peut être isolé par addition d'eau à 0°). Le traitement de la solution par une amine (NH_3) conduit à un très bon rendement à l'amide correspondants 9.

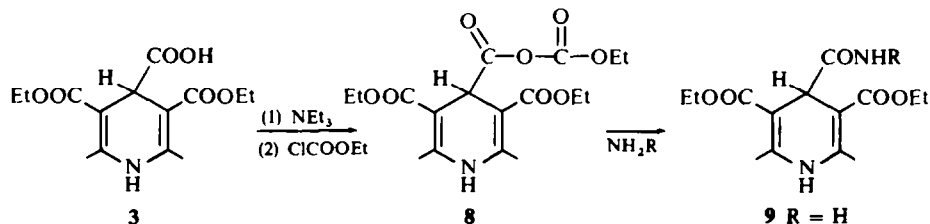


FIG. 4.

(2) *Réactions de fragmentation*

Le traitement de l'acide **3** par le chlorure de thionyle à température ordinaire, ou de son sel de sodium **10** par le chlorure d'oxalyle dans le benzène conduit quantitativement à la pyridine **4** (libérée de son chlorhydrate par l'ammoniaque). Cette réaction peut s'interpréter par la formation initiale de chlorure d'acide **11** ($X = Cl$) ou de l'anhydride mixte **11** ($X = -OSOC l, -OCO-COC l$) (non isolé) suivie de la fragmentation du système, fortement favorisée par la stabilité du noyau aromatique formé.

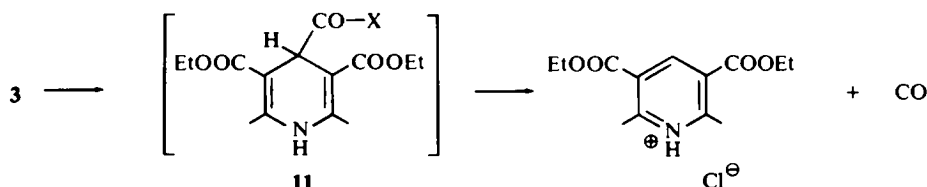


FIG. 5.

Cette réaction de fragmentation a des analogues dans la littérature^{10, 11} et se produit quand l'élimination du groupe partant: OTs^- ,¹⁰ MeO^- ,¹¹ X^- dans notre cas, suivie du départ de CO, permet un gain en aromaticité. L'action d'un acide fort sur l'acide **3**, sur l'anhydride mixte **8** ou sur l'amide **9** ainsi que celle de l'azoture de sodium sur l'anhydride mixte **8** conduisent au même résultat.

(3) *Préparation des acides 12, 13 et 14*

En vue de préciser le mécanisme de la réaction que nous décrivons dans la publication suivante, nous avons préparé les analogues de l'acide **3**: N-méthyle **12**, C-4 méthyle **13** et N,C-4 diméthyle **14**. La préparation de l'acide **12** à partir de **3** a nécessité la protection de la fonction acide en C-4 et pour ceci nous avons préparé l'ester benzylique par action du bromure de benzyle sur **3** en présence de triéthylamine. La N-méthylation^{4b} de l'anion obtenu par action du NaH sur **15** suivie par l'hydro-

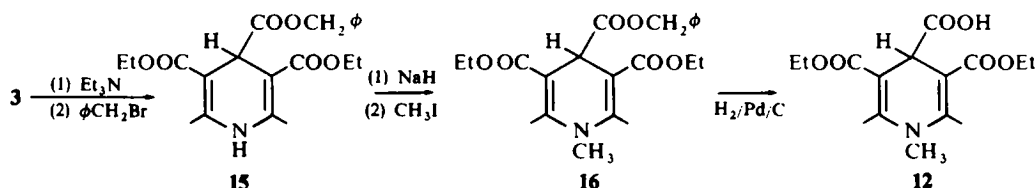
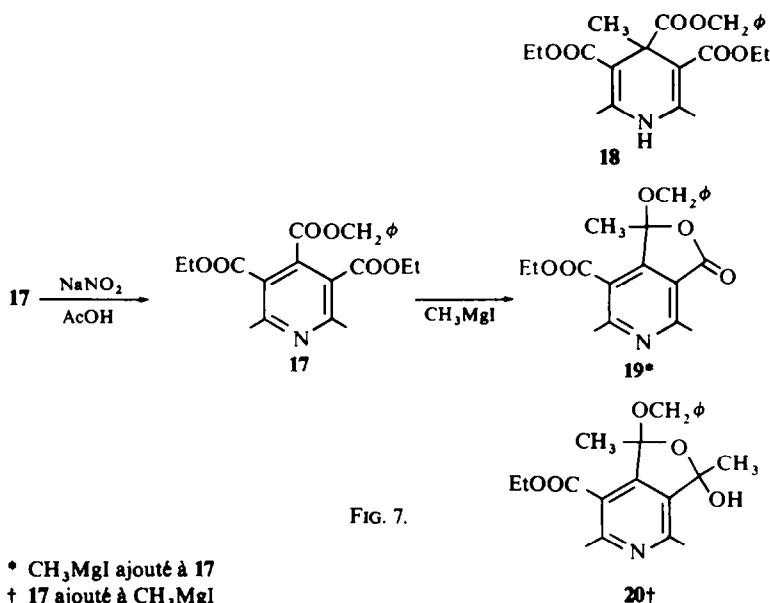


FIG. 6.

génolyse de l'ester benzylique nous a conduit à l'acide **12**. Pour préparer l'acide **13**, nous avons utilisé la réaction d'addition d'un magnésien sur les pyridines activées par des groupements attracteurs ($COOEt$, CN , etc.).⁴ Cette réaction, aisée dans des cas simples, s'est trouvée compliquée par la présence d'un troisième groupement carboxylate en C-4, position la plus réactive vis à vis d'un nucléophile. De fait l'action de CH_3MgI sur le triester **17** (obtenu par oxydation de **15**) s'est révélée complexe:



En plus de l'ester attendu 18, obtenu avec un rendement médiocre (20 à 30 %/produit de départ transformé) on isole la lactone 19 ou l'alcool 20 sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères que nous n'avons pas cherché à séparer.

L'hydrogénolyse de l'ester 18 conduit à l'acide 13, tandis que sa N-méthylation suivie d'hydrogénolyse permet d'obtenir, en prenant la précaution d'éviter tout chauffage, l'acide 14 peu stable.⁸ Les composés 19 et 20 sont formés par une première

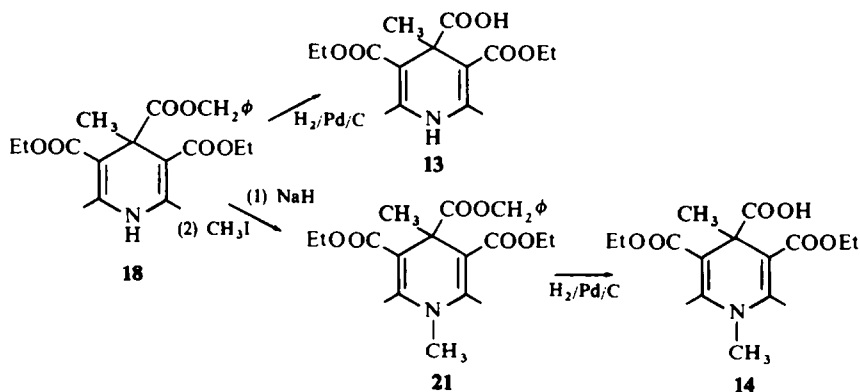


FIG. 8.

addition du magnésien sur l'ester benzylique en C-4, suivie du déplacement de l'ester éthylique en C-3. L'action d'un excès de réactif sur le carbonyle de la lactone explique l'apparition du mélange de diastéréoisomères 20.

L'absence totale du pic moléculaire et la présence du premier pic à $m/e = 263$ dans le spectre de masse de 20 nous a fait penser à une élimination thermique d'alcool

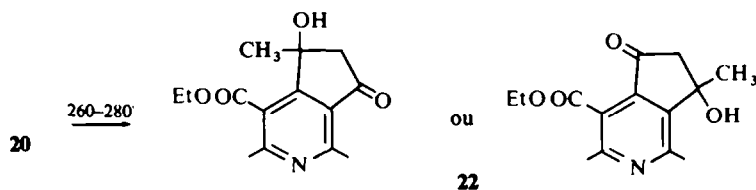
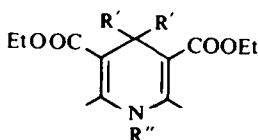


FIG. 9.

benzylique. Le chauffage du composé **20** à 260–280° donne quantitativement un céto-alcool **22** (un des isomères possibles). La diacétyl-3,4 pyridine est probablement un intermédiaire et conduit à **22** par condensation aldolique. Dans la publication suivante nous décrivons la pyrolyse des acides dihydro-1,4 pyridines, **3**, **12**, **13** et **14**.⁸

TABLE 1. SPECTRES UV



	R	R'	R''	λ_{\max} en nm (ϵ)	Solvant*
3	COOH	H	H	230 (17,100), 341 (6150)	M†
6	COOCH ₃	H	H	228 (20,300), 337 (6750)	M
9	CONH ₂	H	H	232 (24,600), 354 (7700)	M
15	COOCH ₂ φ	H	H	228 (26,500), 340 (8100)	M
16	COOCH ₂ φ	H	CH ₃	232 (27,500), 336 (10,800)	M
12	COOH	H	CH ₃	232 (14,200), 336 (5500)	M
18	COOCH ₂ φ	CH ₃	H	227 (26,200), 345 (9400)	M
13	COOH	CH ₃	H	228 (24,000), 345 (10,600)	M
21	COOCH ₂ φ	CH ₃	CH ₃	229 (12,600), 225 (9100), 262 ép (8000), 340 (6500)	M
14	COOH	CH ₃	CH ₃	230 (12,300), 255 (9000), 339 (6750)	C
4	H			233 (12,200), 271 (4100), 279 (3520)	M
7	COOMe			282 (4730)	M
lactone 19				282 (5750)	M
alcool 20				267 (4680)	M

* M = méthanol; C = chloroforme

† litt.¹⁶

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Indications générales

Les points de fusion (F) ont été mesurés au banc chauffant Kofler sauf indications contraires. Les spectres de masse ont été mesurés sur un spectromètre THN 208 (Thompson-Houston). Les microanalyses ont été effectuées par le Service central de microanalyse du CNRS, division de Strasbourg. Les séparations chromatographiques sont effectuées sur plaques finies de Kieselgel Merck F 254 (analytiques: CPA ou préparatives: CPP) ou sur colonne de Kieselgel Merck 0-05–0-2 mm ou d'alumine Merck. La révélation des plaques se fait par l'UV ou l'iode. Après extraction, la phase organique est habituellement séchée sur Na₂SO₄ anhydre.

Les données d'absorption dans l'ultra-violet (Beckmann Dk-2) et de spectres de RMN (Varian A-60 à 60 Hz, CDCl₃ ou DMSO-d₆, référence interne TMS) sont présentées dans les Tableaux 1, 2.

TABLE 2. DONNÉES DE RMN (TMS $\delta = 0$ ppm)

Déplacements chimiques et multiplicités*

	R	R'	R''	2-6 CH ₃	esters éthyliques CH ₂ CH ₃		Solvant†
3	COOH	H	H				
		4.62 S	8.9 SL	2.22 S	4.10 Q	1.18 T	D
6	COOCH ₃	H	H	2.27 S	4.20 Q	1.10 T	C
	3.64 S	4.86 S	6.95 SL				
12	COONa	H	H	2.13 S	4.15 Q	1.18 T	D
		4.17 S					
8	COOCOOCH ₂ -CH ₃	H	H	2.31 S	4.23 Q	1.28 T	C
	4.28 Q et 1.32 T	4.97 S	6.42 SL		4.25 Q		
15	COOCH ₂ φ	H	H	2.23 S	4.15 Q	1.18 T	C
	5.09 et 7.31 S	4.95 S	6.65 SL				
16	COOCH ₂ φ	H	CH ₃	2.42 S	4.16 Q	1.2 T	C
	5.05 et 7.26 S	5.05 S	3.06				
12	COOH	H	CH ₃	2.43 S	4.22 Q	1.28 T	C
		4.75 S	3.15 S				
18	COOCH ₂ φ	CH ₃	H	2.17 S	4.02 Q	1.15 T	C
	5.12 et 7.35 S	1.51 S	5.1 SL		4.05 Q		
13	COOH	CH ₃	H	2.03 S	4.00 Q	1.32 T	D
		1.30	8.55 SL				
21	COOCH ₂ φ	CH ₃	CH ₃	2.23 S	3.92 Q	1.16 T	C
	5.08 et 7.35 S	1.42 S	3.15 S		3.97 Q		
14	COOH	CH ₃	CH ₃	2.27 S	4.17 Q	1.26 T	C
		1.42	3.16				

* S: singulet; D: doublet; T: triplet; Q: quarter; L: signal élargi

† C: CDCl₃; D: DMSO-d₆

Préparation de l'acide 3

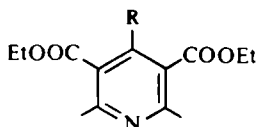
(a) On ajoute, en agitant, de NH₃ conc (20 ml) à un mélange d'acide glyoxylique (monohydrate, 3 g) et d'acétylacétate d'éthyle (7 g). On chauffe 2 h à 90°, puis on refroidit et acidifie par HCl concentré jusqu'à pH 2-3. Après 1 h à 0°, on filtre les cristaux et recristallise dans MeOH-eau. Cristaux incolores (1.6 g; 20%) fluorescents en UV, F = 240°. (Analyse: C₁₄H₁₉NO₆. Calc: C, 56.56; H, 6.44; N, 4.71. Tr: C, 56.6; H, 6.4; N, 4.9%).

(b) On dissout l'aminocrotonate d'éthyle (13 g) puis l'acide glyoxylique (7 g) dans AcOH glacial (40 ml). Après une nuit à temp ordinaire on filtre et lave abondamment à l'eau les cristaux (3.85 g soit 25.5%/aminocrotonate). On réduit sous vide les eaux-mères à 1/3, filtre et lave à l'eau (0.5 g; rendement total: 29%).

Ester méthylique 6

On dissout l'acide 3 (1 g) dans MeOH (100 ml) et on y ajoute une soln CH₂N₂ dans l'éther jusqu'à persistance de la coloration jaune. Après 1 h, on élimine le solvant et recristallise le produit dans MeOH-eau. Paillettes incolores (1 g), fluorescentes en UV, F = 146-147°. (Analyse: C₁₅H₂₁NO₆. Calc: C, 57.87; H, 6.80; N, 4.50. Tr: C, 58.1; H, 6.6; N, 4.5%).

TABLE 2—continued



	R	2-6 CH ₃	esters éthyliques		Solvant†
			CH ₂	CH ₃	
4	H 8-63 S	2-83 S	4-38 Q	1-40 T	C
7	COOCH ₃ 3-89 S	2-67 S	4-38 Q	1-35 T	C
17	COOCH ₂ φ 5-29 et 7-38 S	2-63 S	4-17 Q	1-23 T	C
lactone 19	OCH ₂ —φ 7-31 S	2-72 S		1-32 T	C
	4-15 et 4-50 (<i>J</i> = 10 Hz)	2-92 S	4-40 Q		
	CH ₃ 1-93 S				
alcool 20 (mél)	O—CH ₂ —φ 7-26 M	2-57;	4-46 Q	1-42 T	C
	3-95; 3-97 D	2-59			
	et 2 × 4-67 D (<i>J</i> = 12 Hz)	2 × 2-67 S			
	CH ₃ : 1-73; 1-77; 1-78; 1-85 S				
céto-alcool 22	CH ₂ : 2-68 et 3-07	2-72 S	4-55 Q	1-47 T	C
	2 × D (<i>J</i> = 19 Hz)				
	OH: 4-75 SL	2-82 S			

* S: singulet; D: doublet; T: triplet; Q: quartet; L: signal élargi

† C: CDCl₃; D: DMSO-d₆

Oxydation de l'acide 3

On dissout l'acide 3 (300 mg) dans AcOH glacial (10 ml) et ajoute par petites portions du NaNO₂ (2 g) en 10 min en agitant vigoureusement. On dilue par 50 ml d'eau et neutralise par NaHCO₃. On extrait deux fois au CH₂Cl₂ sèche et élimine le solvant.

Cristaux incolores (215 mg; 84%) identifiés à la pyridine 4.

Oxydation du triester 6

Traité dans les conditions ci-dessus le triester 6 (195 mg) donne un mélange de produit de départ (17 mg) et de pyridine 7 (163 mg) sous forme d'une huile incolore cristallisant lentement à 0°. Recristallisé dans MeOH-eau, *F* = 54–55°. (Analyse: C₁₃H₁₉NO₆. Calc: C, 58.25; H, 6.19; N, 4.53. Tr: C, 58.1; H, 6.0; N, 4.8%).

Anhydride mixte 8

On dissout l'acide 3 (2.4 g) dans l'acétone (100 ml) et l'eau (10 ml), on y ajoute Et₃N (1.2 ml) puis on refroidit par un bain de glace et ajoute goutte à goutte sur 10 min le chloroformiate d'éthyle (0.8 ml) dans l'acétone (5 ml). Après 15 min d'agitation on verse sur l'eau (150 ml), filtre, lave à l'eau, essore et sèche sous vide le précipité formé. Cristaux incolores (2.21 g), *F* = 102–104° (déc). (Analyse: C₁₇H₂₃NO₈. Calc: C, 55.28; H, 6.28; N, 3.79. Tr: C, 55.5; H, 6.4; N, 4.0%).

Amide 9

De la manière ci-dessus on prépare une soln d'anhydride mixte à partir de l'acide 3 (1.2 g). Sans isoler l'anhydride on traite la moitié de la soln par de NH₃ conc (4 ml) à 0°. Le ppt formé est filtré, lavé à l'eau et séché. Cristaux incolores (1 g), très insolubles dans les solvants usuels: amide 9, *F* = 204–205°. (Analyse: C₁₄H₂₀N₂O₅. Calc: C, 56.75; H, 6.80; N, 9.45. Tr: C, 56.7; H, 6.9; N, 9.6%).

Sel de sodium 10

On neutralise jusqu'à pH 8 l'acide 3 par une soln de N NaOH, puis on élimine l'eau sous vide. Les

cristaux jaune-orange sont recristallisés dans l'eau. Cristaux jaune vif $F > 300^\circ$; un chauffage de 8 jours à 80° sous vide n'a pas permis d'éliminer l'eau de cristallisation. (Analyse: $C_{14}H_{18}NO_6Na \cdot 1.5 H_2O$. Calc: C, 48.60; H, 6.12; N, 4.05. Tr: C, 48.6; H, 6.2; N, 4.2%).

Réactions de fragmentation

A l'acide 3 (500 mg) on ajoute $SOCl_2$ (2 ml) et 2 gouttes de DMF. Après refroidissement on élimine l'excès de $SOCl_2$ sous vide et traite l'huile rouge obtenue par NH_3 dil. Il apparaît immédiatement un ppt incolore qui est filtré, lavé à l'eau et séché. Cristaux incolores identifiés de manière habituelle à la pyridine 4 (290 mg).

A une soln de chlorure d'oxalyle (1 ml) dans le benzène (4 ml) on ajoute lentement, en agitant, du sel de sodium de l'acide 3 (500 mg). Après élimination du réactif et du solvant sous vide à froid on traite par NH_3 dil, filtre, lave et sèche le ppt obtenu: pyridine 4 (280 mg). L'acide 3 se dissout dans CF_3COOH avec dégagement gazeux. La soln traitée par NH_3 laisse déposer quantitativement des cristaux de pyridine 4: la même observation est valable pour l'amide 9 ou l'anhydride 8.

Ester benzyle 15

On porte à reflux pendant 24 h l'acide 3 (14 g), du bromure de benzyle (9 ml) et de Et_3N (11 ml) dans EtOAc ou l'acétonitrile (100 ml). On ajoute CH_2Cl_2 , lave à l'eau, sèche et élimine le solvant sous vide. Après deux recristallisations (MeOH-eau et cyclohexane) on obtient des cristaux incolores (10 g), $F = 124-125^\circ$. (Analyse: $C_{21}H_{25}NO_6$. Calc: C, 65.10; H, 6.50; N, 3.62. Tr: C, 65.0; H, 6.5; N, 3.8%).

Triester 16

On dissout le triester 15 (2.1 g) dans le diméthoxyéthane anhydre (50 ml) et on y ajoute de NaH en suspension dans l'huile à 50% (400 mg). On agite magnétiquement pendant 0.5 h. On détruit l'excès d'hydruure par quelques gouttes d'une soln saturée de NH_4Cl aq, dilue à l'eau, extrait au CH_2Cl_2 , sèche et élimine le solvant. L'huile rouge obtenue est chromatographiée sur silice. Le mélange éther de pétrole-éther 7/3 élue le triester 16 (1.275 g) recristallisé dans le cyclohexane, $F = 71-72^\circ$. (Analyse: $C_{22}H_{27}NO_6$. Calc: C, 65.82; H, 6.78; N, 3.49. Tr: C, 65.8; H, 6.7; N, 3.7%).

Acide 12

On dissout le triester 16 (134 mg) dans EtOAc (5 ml) et on hydrogène en présence de Pd/C. Après 20 min (8 ml absorbés) on filtre et élimine le solvant sous vide. Le résidu cristallise en paillettes incolores (102 mg); 97% acide 12, $F = 130-131^\circ$. (Analyse: $C_{15}H_{21}NO_6$. Calc: C, 57.87; H, 6.80; N, 4.50. Tr: C, 57.8; H, 6.8; N, 5.0%).

Oxydation du triester 15

On dissout le triester 15 (3 g) dans AcOH glacial (20 ml) et on ajoute par petites portions $NaNO_2$ (15 g) en 30 min. Après 1 h d'agitation on dilue à l'eau, neutralise au Na_2CO_3 , extrait au CH_2Cl_2 , sèche et élimine le solvant. L'huile jaune obtenue est filtrée sur une colonne de 70 g de silice par le mélange éther de pétrole-EtOAc 9/1. Triester 17: huile incolore (2.2 g; 73%), utilisée sans purification ultérieure (une autre préparation a donné un rendement de 85%).

Action de CH_3MgI sur le triester 17

(1) On dissout le triester 17 (2.7 g) dans l'éther anhydre (50 ml) et on y ajoute de CH_3MgI (à partir de 460 mg de Mg) dans l'éther anhydre (35 ml) en 10 min. On agite 10 min supplémentaires, détruit l'excès de magnésien par une soln saturée de NH_4Cl aq, dilue à l'eau, extrait deux fois à l'éther, sèche et élimine l'éther. On obtient une huile jaune qui est chromatographiée sur alumine (150 g). On élue successivement la lactone 19 (455 mg; 25%; 15% d'éther dans l'hexane), du produit de départ 17 (1.01 g; 20% d'éther), et le triester 18 (300 mg; 17.5%; 70% d'éther dans l'hexane). La même réaction conduite à 0° a fourni 32% de triester 18.

(2) On ajoute goutte à goutte en 20 min une soln de triester 17 (35 g dans 100 ml d'éther) à une soln CH_3MgI (à partir de 8.1 g de magnésium et 47.5 g CH_3I dans 500 ml d'éther) en refroidissant à 0° . Après 10 min d'agitation supplémentaire on traite comme plus haut et chromatographie l'huile obtenue sur une colonne de 500 g de silice. On élue successivement du produit de départ restant (8 g), l'alcool 20 (3.55 g; 13%), puis le triester 18 (5.8 g; 21%).

Lactone 19. Recristallisée dans l'hexane, $F = 89-91^\circ$. (Analyse: $C_{20}H_{21}NO_5$. Calc: C, 67.59; H, 5.96;

N, 3-94. Tr: C, 67.2; H, 5.8; N, 4.2%. Spectre de masse: $m/e = 355(M^+ - 0.3\%); 248(M^+ - \phi CH_2O) 100\%;$ 220 (248-CO) 50%; 202 (220-H₂O) 46%.

Triester 18. Recristallisé dans le cyclohexane, aiguilles incolores, F = 129–130°. (Analyse: C₂₂H₂₇NO₆. Calc: C, 65.82; H, 6.78; N, 3.49. Tr: C, 65.9; H, 6.7; N, 3.5%.

Alcool 20. Cristaux incolores, F = 144° (hexane). Recristallisé dans le cyclohexane, la recristallisation ne permet pas de séparer les deux isomères à peu près également abondants, F (mélange) = 151–153°. (Analyse: C₂₁H₂₃NO₅. Calc: C, 67.91; H, 6.78; N, 3.77. Tr: C, 68.3; H, 6.7; N, 4.0%. Spectre de masse M⁺ absent: $m/e = 263(M^+ - \phi CH_2OH) 9\%;$ 248 (263-CH₃) 100%; 220 (248-CO) 55%.

Pyrolyse de l'alcool 20

L'alcool 20 est chauffé à sec à 260–280° pendant 5 min. L'huile jaune obtenue ne présente qu'une tache en CPA. Le produit est purifié sur CPP (éluant cyclohexane-EtOAc 1/1), recristallisé dans cyclohexane-hexane, enfin sublimé à 80°/0.1 mm Hg. Cristaux incolores: cétoalcool 22, F = 97–98°. (Analyse: C₁₄H₁₇NO₄. Calc: C, 63.87; H, 6.51; N, 5.32. Tr: C, 63.7; H, 6.7; N, 6.0%. Spectre de masse: M⁺ = 263 2%; $m/e = 248(M^+ - CH_3) 40\%;$ 245 (M⁺ - H₂O) 21%; 217 (M⁺ - H₂O - CO) 14%; 202 (M⁺ - H₂O - CO - CH₃) 100%.

Acide 13

On dissout le triester 18 (4.1 g) dans MeOH (100 ml) et on hydrogène en présence de Pd/C à pression ordinaire. Après absorption de la quantité théorique (230 ml) on filtre et réduit le MeOH. L'acide recristallise lentement. Cristaux incolores (2.65 g), fluorescents en UV, F = 225°. (Analyse: C₁₃H₂₁NO₆. Calc: C, 57.87; H, 6.80; N, 4.50. Tr: C, 57.8; H, 6.7; N, 4.7%.

Triester 21

On dissout l'ester 18 (1.8 g) dans le diméthoxyéthane anhydre (50 ml). Puis on ajoute de NaH (230 mg à 50% dans l'huile) en agitant magnétiquement et, à la fin du dégagement d'hydrogène, de CH₃I (1 ml). Après 20 min on verse 5 ml de NH₄Cl saturé dans l'eau, filtre, sèche, élimine le solvant et recristallise le résidu dans le cyclohexane. Cristaux incolores (1.5 g), F = 128–130°. (Analyse: C₂₃H₂₉NO₆. Calc: C, 66.49; H, 7.04; N, 3.37. Tr: C, 66.6; H, 6.8; N, 3.5%.

Préparation de l'acide 14

On dissout l'ester benzylique 21 dans EtOAc et hydrogène de manière habituelle. L'acide 14 est obtenu quantitativement si on prend la précaution d'opérer à froid pour éliminer le solvant. Cristaux incolores, peu stables, F = 120–122°. (Analyse: C₁₆H₂₃NO₆. Calc: C, 59.07; H, 7.13; N, 4.30. Tr: C, 59.3; H, 7.2; N, 4.6%.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ J. F. Biellmann et H. J. Callot, *Tetrahedron Letters*, 3991 (1966)
- ² *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1154 (1968)
- ³ *Ibid.*, 1299 (1969) et références citées: C. W. Hanstein et K. Wallenfels, *Tetrahedron* **23**, 585 (1967); W. S. Caughey et K. A. Schellenberg, *J. Org. Chem.* **31**, 1978 (1966)
- ⁴ R. E. Lyle et G. J. Gauthier, *Tetrahedron Letters* 4615 (1965); K. Wallenfels et C. W. Hanstein, *Ann.* **709**, 151 (1967)
- ⁵ J. Palecek, L. Ptackova et J. Kuthan, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **34**, 427 (1969); S. Yamada, M. Kuramoto et Y. Kikugawa, *Tetrahedron Letters*, 3101 (1969)
- ⁶ J. Palecek, K. Vondra et J. Kuthan, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **34**, 2991 (1969); P. J. Brignell, U. Eisner et P. G. Farrell, *J. Chem. Soc. (B)*, 1083 (1966)
- ⁷ T. Severin, H. Lerche et D. Bätz, *Chem. Ber.* **102**, 2163 (1969)
- ⁸ A. Hantzsch, *Ann.* **215**, 1 (1882); *Organic Syntheses* **14**, 31 (1934)
- ⁹ W. Traber et P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **41**, 2066 (1958)
- ¹⁰ D. Hoffmann, E. M. Kosower et K. Wallenfels, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 3314 (1961)
- ¹¹ B. Loev et K. Snader, *J. Org. Chem.* **30**, 1914 (1965)

- ⁷ F. Micheel et H. Dralle, *Ann.* **670**, 57 (1963)
- ⁸ J. F. Biellmann et H. J. Callot, *Tetrahedron* **26**, 4809 (1970); *Chem. Comm.* 140 (1969)
- ⁹ J. Weinstock, *J. Org. Chem.* **26**, 3511 (1961)
- ¹⁰ J. C. Sheehan et J. W. Frankfeld, *Ibid.* **27**, 628 (1962)
- ¹¹ R. M. Magid, C. R. Grayson et D. R. Cowsar, *Tetrahedron Letters*, 4877 (1968)