

## SYNTÈSE 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-4<sup>1</sup> nous a amené à préparer un modèle carboné 2 de ces composés.

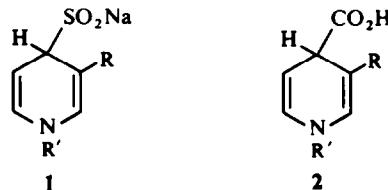


FIG. 1

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

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

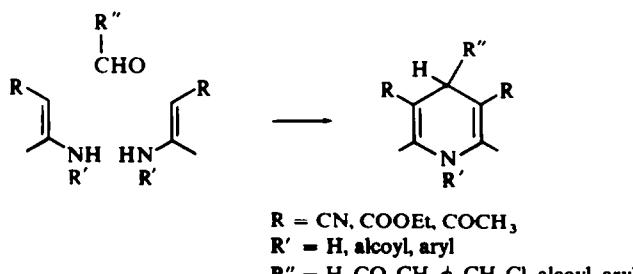


FIG. 2

Nous avons finalement retenu cette dernière méthode, déjà utilisée avec succès dans un cas voisin:<sup>7</sup> en effet la condensation du  $\beta$ -aminocrotonate d'éthyle avec l'acide glyoxylique conduit directement au système recherché. La découverte d'un nouveau réarrangement<sup>8</sup> 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,<sup>6a</sup> d'une décarboxylation et conduit à la pyridine 4 connue, et identifiée à un échantillon obtenu par oxydation de la dihydropyridine 5.<sup>6a</sup> Par action du diazométhane on obtient le triester 6, qui, par oxydation conduit à la pyridine 7.

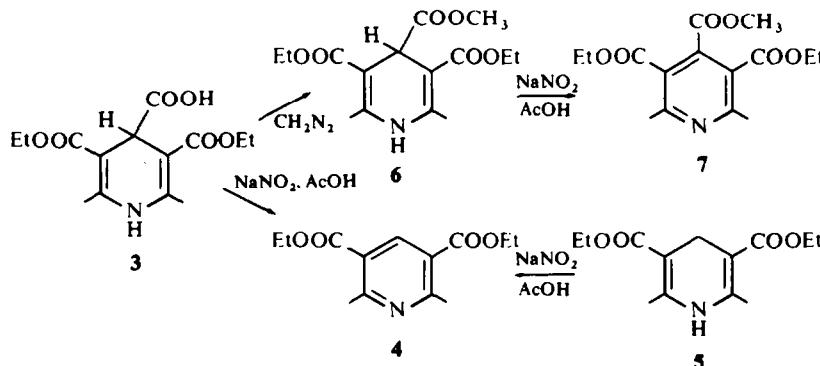


FIG. 3.

L'amide de l'acide 3 a été préparé par la méthode de l'anhydride mixte.<sup>9</sup> 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 chloroformate 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 ( $\text{NH}_3$ ) conduit à un très bon rendement à l'amide correspondants 9.

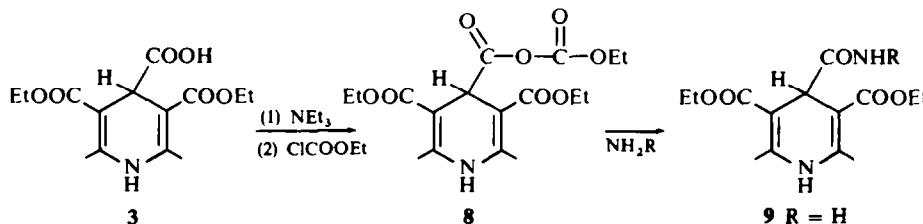


FIG. 4.

### (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** ( $X = -OSOCl, -OCO-COCl$ ) (non isolé) suivie de la fragmentation du système, fortement favorisée par la stabilité du noyau aromatique formé.

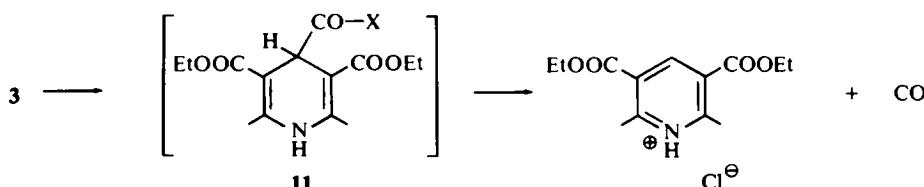


FIG. 5.

Cette réaction de fragmentation a des analogues dans la littérature<sup>10, 11</sup> et se produit quand l'élimination du groupe partant:  $\text{OTs}^-$ ,<sup>10</sup>  $\text{MeO}^-$ ,<sup>11</sup>  $\text{X}^-$  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 benzyllique par action du bromure de benzyle sur **3** en présence de triéthylamine. La N-méthylation<sup>12</sup> de l'anion obtenu par action du  $\text{NaH}$  sur **15** suivie par l'hydro-

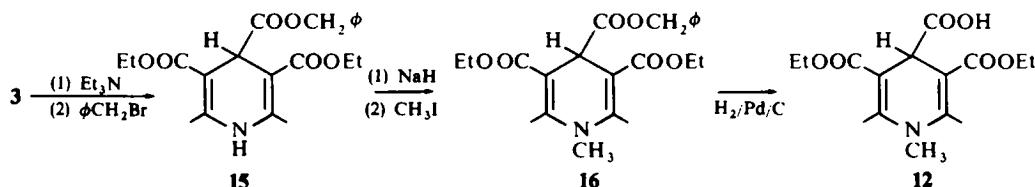


FIG. 6.

génolyse de l'ester benzyllique 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.).<sup>4</sup> Cette réaction, aisée dans des cas simples, s'est trouvé 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  $\text{CH}_3\text{MgI}$  sur le triester **17** (obtenu par oxydation de **15**) s'est révélée complexe:

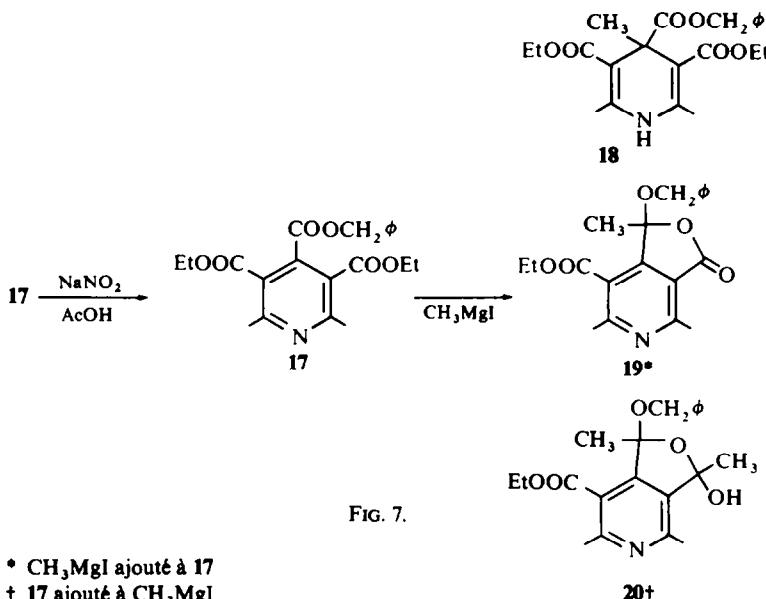


FIG. 7.

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.<sup>8</sup> Les composés **19** et **20** sont formés par une première

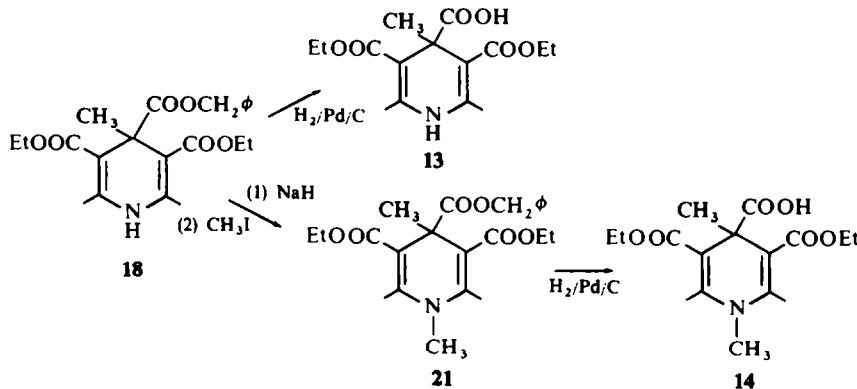


FIG. 8.

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

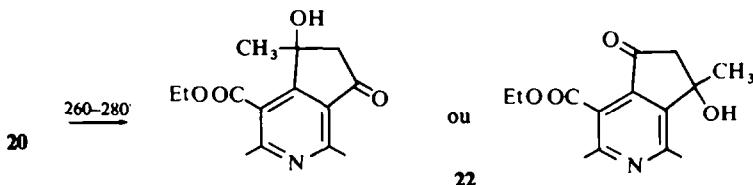
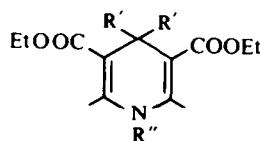


FIG. 9.

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.<sup>8</sup>

TABLE I. SPECTRES UV



R	R'	R''	$\lambda_{\max}$ en nm ( $\epsilon$ )	Solvant*
3	COOH	H	230 (17,100), 341 (6150)	M†
6	COOCH <sub>3</sub>	H	228 (20,300), 337 (6750)	M
9	CONH <sub>2</sub>	H	232 (24,600), 354 (7700)	M
15	COOCH <sub>2</sub> φ	H	228 (26,500), 340 (8100)	M
16	COOCH <sub>2</sub> φ	H	232 (27,500), 336 (10,800)	M
12	COOH	H	232 (14,200), 336 (5500)	M
18	COOCH <sub>2</sub> φ	CH <sub>3</sub>	227 (26,200), 345 (9400)	M
13	COOH	CH <sub>3</sub>	228 (24,000), 345 (10,600)	M
21	COOCH <sub>2</sub> φ	CH <sub>3</sub>	229 (12,600), 225 (9100), 262 ép (8000), 340 (6500)	M
14	COOH	CH <sub>3</sub>	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

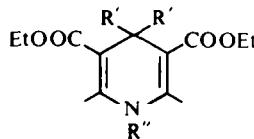
† litt.<sup>16</sup>

## 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydre.

Les données d'absorption dans l'ultra-violet (Beckmann Dk-2) et de spectres de RMN (Varian A-60 à 60 Hz, CDCl<sub>3</sub> ou DMSO-d<sub>6</sub>, 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 <sub>3</sub>	esters éthyliques CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Solvant†
3	COOH	H 4.62 S	H 8.9 SL	2.22 S	4.10 Q	1.18 T	D
6	COOCH <sub>3</sub> 3.64 S	H 4.86 S	H 6.95 SL	2.27 S	4.20 Q	1.10 T	C
12	COONa	H 4.17 S	H	2.13 S	4.15 Q	1.18 T	D
8	COOCOOCH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub> 4.28 Q et 1.32 T	H 4.97 S	H 6.42 SL	2.31 S	4.23 Q 4.25 Q	1.28 T	C
15	COOCH <sub>2</sub> φ 5.09 et 7.31 S	H 4.95 S	H 6.65 SL	2.23 S	4.15 Q	1.18 T	C
16	COOCH <sub>2</sub> φ 5.05 et 7.26 S	H 5.05 S	CH <sub>3</sub> 3.06	2.42 S	4.16 Q	1.2 T	C
12	COOH	H 4.75 S	CH <sub>3</sub> 3.15 S	2.43 S	4.22 Q	1.28 T	C
18	COOCH <sub>2</sub> φ 5.12 et 7.35 S	CH <sub>3</sub> 1.51 S	H 5.1 SL	2.17 S	4.02 Q 4.05 Q	1.15 T	C
13	COOH	CH <sub>3</sub> 1.30	H 8.55 SL	2.03 S	4.00 Q	1.32 T	D
21	COOCH <sub>2</sub> φ 5.08 et 7.35 S	CH <sub>3</sub> 1.42 S	CH <sub>3</sub> 3.15 S	2.23 S	3.92 Q 3.97 Q	1.16 T	C
14	COOH	CH <sub>3</sub> 1.42	CH <sub>3</sub> 3.16	2.27 S	4.17 Q	1.26 T	C

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

† C: CDCl<sub>3</sub>; D: DMSO-d<sub>6</sub>

## Préparation de l'acide 3

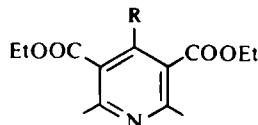
(a) On ajoute, en agitant, de NH<sub>3</sub> conc (20 ml) à un mélange d'acide glyoxylique (monohydrate, 3 g) et d'acétylacétate d'éthyle (7 g). On chauffe 2 h à 90°, puis on refroidit et acidifie par HCl concentré jusqu'à pH 2-3. Après 1 h à 0°, on filtre les cristaux et recristallise dans MeOH-eau. Cristaux incolores (1.6 g; 20%) fluorescents en UV, F = 240°. (Analyse: C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>. 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 CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> 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), fluorescences en UV, F = 146-147°. (Analyse: C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>. 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 <sub>3</sub>	esters éthyliques CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Solvant†
<b>4</b>	H 8-63 S	2-83 S	4-38 Q	1-40 T	C
<b>7</b>	COOCH <sub>3</sub> 3-89 S	2-67 S	4-38 Q	1-35 T	C
<b>17</b>	COOCH <sub>2</sub> $\phi$ 5-29 et 7-38 S	2-63 S	4-17 Q	1-23 T	C
lactone <b>19</b>	OCH <sub>2</sub> $\phi$ 7-31 S 4-15 et 4-50 ( <i>J</i> = 10 Hz) CH <sub>3</sub> 1-93 S	2-72 S 2-92 S	4-40 Q	1-32 T	C
alcool <b>20</b> (mél.)	O—CH <sub>2</sub> $\phi$ 7-26 M 3-95; 3-97 D et 2 $\times$ 4-67 D ( <i>J</i> = 12 Hz) CH <sub>3</sub> : 1-73; 1-77; 1-78; 1-85 S	2-57; 2-59 2 $\times$ 2-67 S	4-46 Q	1-42 T	C
céto-alcool <b>22</b>	CH <sub>2</sub> : 2-68 et 3-07 2 $\times$ D ( <i>J</i> = 19 Hz) OH: 4-75 SL	2-72 S 2-82 S	4-55 Q	1-47 T	C

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

† C: CDCl<sub>3</sub>; D: DMSO-d<sub>6</sub>

#### Oxydation de l'acide 3

On dissout l'acide 3 (300 mg) dans AcOH glacial (10 ml) et ajoute par petites portions du NaNO<sub>2</sub> (2 g) en 10 min en agitant vigoureusement. On dilue par 50 ml d'eau et neutralise par NaHCO<sub>3</sub>. On extrait deux fois au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 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: C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>. 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 Et<sub>3</sub>N (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: C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>8</sub>. 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 soin d'anhydride mixte à partir de l'acide 3 (1.2 g). Sans isoler l'anhydride on traite la moitié de la soin par de NH<sub>3</sub> 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: C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. 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 soin 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  $80^\circ$  sous vide n'a pas permis d'éliminer l'eau de cristallisation. (Analyse:  $C_{14}H_{18}NO_6Na \cdot 5 H_2O$ . 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 benzylique 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:  $C_{21}H_{23}NO_6$ . 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'hydrure 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  $0^\circ$  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  $0^\circ$ . 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( $M^+ - \phi\text{CH}_2\text{O}$ ) 100%; 220 (248-CO) 50%; 202 (220- $\text{H}_2\text{O}$ ) 46%.

**Triester 18.** Recristallisé dans le cyclohexane, aiguilles incolores, F = 129-130°. (Analyse: C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>6</sub>. 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: C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>. Calc: C, 67-91; H, 6-78; N, 3-77. Tr: C, 68-3; H, 6-7; N, 4-0%). Spectre de masse M<sup>+</sup> absent:  $m/e = 263(M^+ - \phi\text{CH}_2\text{OH})$  9%; 248 (263-CH<sub>3</sub>) 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: C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>. Calc: C, 63-87; H, 6-51; N, 5-32. Tr: C, 63-7; H, 6-7; N, 6-0%). Spectre de masse: M<sup>+</sup> = 263 2%;  $m/e = 248(M^+ - \text{CH}_3)$  40%; 245 ( $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ ) 21%; 217 ( $M^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{CO}$ ) 14%; 202 ( $M^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{CO} - \text{CH}_3$ ) 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 ordinaires. 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: C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>. 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 CH<sub>3</sub>I (1 ml). Après 20 min on verse 5 ml de NH<sub>4</sub>Cl saturé dans l'eau, filtre, séche, élimine le solvant et recristallise le résidu dans le cyclohexane. Cristaux incolores (1-5 g), F = 128-130°. (Analyse: C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>6</sub>. 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: C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub>. Calc: C, 59-07; H, 7-13; N, 4-30. Tr: C, 59-3; H, 7-2; N, 4-6%).

## BIBLIOGRAPHIE

1. <sup>a</sup> J. F. Biellmann et H. J. Callot, *Tetrahedron Letters*, 3991 (1966)
2. <sup>b</sup> *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1154 (1968)
3. <sup>c</sup> *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. <sup>a</sup> 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)

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