

# RECHERCHES SUR LA SYNTHESE TOTALE DES ALCALOÏDES APPARTENANT A LA SÉRIE DE LA CARPAINE ET DE LA CASSINE—V

## SYNTHESE TOTALE DE L'ACIDE (±) CARPAMIQUE<sup>a</sup>

E. BROWN\* et A. BOURGOUIN

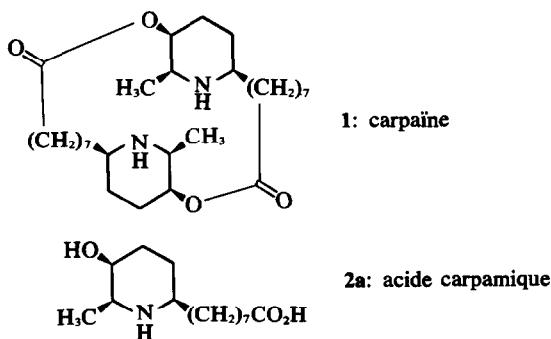
Laboratoire de Synthèse totale de Produits Naturels, ERA No. 394, Faculté des Sciences, BP 535,  
72017 Le Mans Cedex, France

(Received in France 18 June 1974; Received in the UK for publication 14 October 1974)

**Résumé**—On décrit la synthèse totale de la (±) (carboxy-7 heptyl-1)-6 hydroxy-3 méthyl-2 pipéridine [acide(±) carpamique] en cinq étapes à partir de l'éthoxycarbonyl-1 méthyl-6 heptène-5 one-2.

**Abstract**—The total synthesis is described of (±) 6-(7-carboxy hept-1-yl) 3-hydroxy 2-methyl piperidine [(±) carpamic acid] in five steps from 1-ethoxycarbonyl 6-methyl hept-5-en-2-one.

L'acide carpamiique **2a** est obtenu par hydrolyse de la carpaïne **1**.<sup>1,2</sup> Aucune synthèse totale de ces deux composés n'a été décrite à notre connaissance.



L'acide carpyrinique, accessible par aromatisation de



l'acide carpamiique naturel, a bien été synthétisé,<sup>3-6</sup> mais son hydrogénéation sélective, en vue d'obtenir l'acide (±) carpamiique, ne semble pas avoir jamais été réalisée.

En ce qui nous concerne, nous avons réalisé la synthèse totale du chlorhydrate **10a** du (±) carpamate de méthyle selon la méthode suivante qui s'inspire de notre schéma général de synthèse des dialkyl-2,6 pipéridinols-3.<sup>7-9</sup>

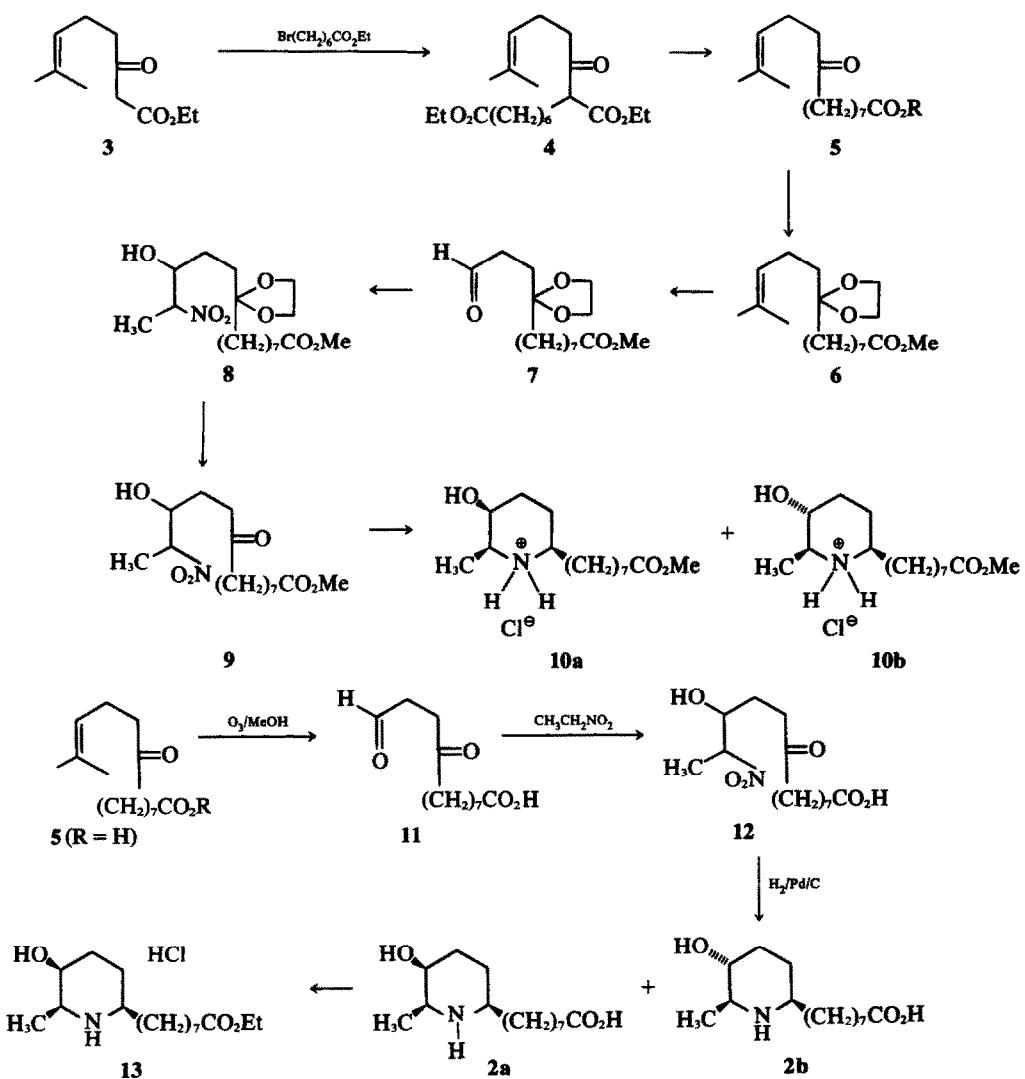
Le méthyl-7 oxo-3 octène-6 oate d'éthyle **3<sup>10</sup>** a été alcoyé par le bromo-7 heptanoate d'éthyle.<sup>11</sup> La décarboxylation du β-céto ester **4** obtenu est réalisée en présence de baryte aqueuse,<sup>12</sup> ce qui fournit l'acide

méthyl-13 oxo-9 tétradécène-12 oïque **5** (R=H) (90%). Pour préparer l'éthylénedioxy-9,9 méthyl-13 tétradécène-12 oate de méthyle **6**, nous avons utilisé la méthode par échange de Dauben.<sup>13</sup> L'ozonolyse de **6** a été effectuée en présence de pyridine dans le méthanol à -78°<sup>14-15</sup> ce qui a fourni l'aldéhyde **7** avec un rendement de 60 à 70%.

La condensation du nitro-éthane sur l'aldéhyde **7** est réalisée selon la méthode de Henry,<sup>16</sup> avec un rendement pratiquement quantitatif. Ensuite, le groupement dioxolanne de **8** est détruit par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique. Le produit **9** brut obtenu étant très fragile, on opère sous azote; il est utilisé directement dans l'étape suivante, sans purification préalable. L'hydrogénéation catalytique de **9** est effectuée en présence de Pd à 5% sur charbon actif et d'une faible quantité d'acide chlorhydrique. Une très faible partie seulement est réduite au cours de la première hydrogénéation, ceci étant dû vraisemblablement à un empoisonnement du catalyseur. L'opération est conduite plusieurs fois jusqu'à disparition de la bande caractéristique du groupement NO<sub>2</sub> en IR (1550 cm<sup>-1</sup>). Par addition de pentane à une solution éthérrée du produit brut obtenu, des cristaux de **10a** + **10b** apparaissent. Le rendement en chlorhydrate atteint 30% dans les cas les plus favorables. Le mélange des deux isomères **10a** + **10b** n'a pas été séparé. Il a été identifié par comparaison spectrale avec un échantillon authentique préparé selon la méthode ci-après.

Cette deuxième méthode consiste à ozonier directement l'acide méthyl-13 oxo-9 tétradécène-12 oïque **5** (R=H) et à poursuivre la chaîne réactionnelle sans chercher à protéger ni le carbonyle cétonique ni la fonction carboxylique du γ-cétoaldéhyde **11** obtenu. Nous avons ainsi obtenu des intermédiaires cristallisés et par conséquent plus facilement purifiables et caractérisables que les intermédiaires liquides obtenus dans le schéma réactionnel précédent. La nouvelle séquence synthétique est indiquée ci-après.

<sup>a</sup>Précédent mémoire E. Brown et M. Paterne, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1001 (1974).



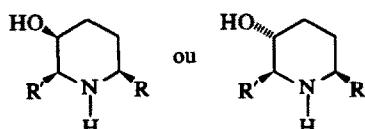
*Synthèse du mélange d'acide (d1) carpamique 2a et d'acide (d1) iso-3 carpamique 2b*

L'ozonolyse de l'acide 5 (R=H) est effectuée de la même manière que précédemment. Après destruction de l'ozonide par le sulfite de sodium en solution aqueuse, on obtient l'aldéhyde 11 cristallisé avec un rendement de 70%. La condensation du nitro-éthane est effectuée selon la méthode de Henry,<sup>16,17</sup> comme dans le schéma précédent. L'aldéhyde 11 est utilisé brut, son degré de pureté s'étant avéré suffisant. Après destruction du sel de sodium avec l'acide acétique, on obtient le mélange des deux isomères 12 érythro et threo. Étant donné l'instabilité relative de ces composés, la séparation de ces isomères n'a pas été tentée. Dans les conditions opératoires utilisées, le nitro-éthane ne se condense pas sur le carbonyle cétonique du  $\gamma$ -cétoaldéhyde 11, ce qui explique le relativement bon rendement (75%) avec lequel est obtenu le mélange des isomères 12.

Le mélange des isomères 12 est hydrogéné sous

pression modérée (environ 3 atmosphères) en solution dans le méthanol et en présence de charbon palladié à 5%. Après filtration et évaporation du solvant, on obtient un résidu cristallisé constitué du mélange des acides (d1) carpamique 2a et iso-3 carpamique 2b. Le rendement global est pratiquement quantitatif si l'on part d'un mélange recristallisé du  $\beta$ -nitro alcool 12; par contre si ce dernier est hydrogéné à l'état brut, le rendement n'est plus que de 40%.

Nos travaux précédents<sup>7-9</sup> ont montré que les dialkyl-2,6-pipéridinols-3 préparés par hydrogénéation catalytique d'hydroxy nitrocétones analogues de 12 ont l'une des structures suivantes:



En nous reportant aux travaux de Lyle *et al.*,<sup>18</sup> nous nous sommes efforcés d'identifier le ou les isomère(s) présent(s) dans le produit d'hydrogénéation de **12**. La méthode par spectroscopie IR de Tichy et Sicher,<sup>19</sup> n'a pu être reprise pour des raisons de solubilité. En effet, nous sommes en présence d'acides aminés insolubles dans le tétrachlorure de carbone.

Lyle *et al.*<sup>18</sup> ont étudié les *cis* et *trans* méthyl-1 phénol-4 pipéridinols-3. Ces auteurs ont constaté que le signal du proton en 3 du composé *cis* a une largeur d'environ 8 Hz et se présente sous la forme d'un massif, alors que le signal du proton en 3 de la forme *trans* se présente sous la forme d'un multiplet de largeur 24 Hz. La présence simultanée dans le spectre de RMN du produit d'hydrogénéation de **12** d'un pic à  $\delta$  3-9 ppm de largeur à mi-hauteur de 6 Hz, ainsi que de celle d'un multiplet centré sur  $\delta$  3-6 ppm et de largeur 25 Hz nous a permis de conclure que nous nous trouvions en présence des composés **2a** et **2b**. L'aspect complexe du spectre dans la région  $\delta$  1-15-1-25 ppm, indiquant deux sortes de groupes méthyles avec des environnements légèrement différents, corroborait cette hypothèse. Nous nous sommes donc efforcés de réaliser une séparation des isomères présents dans le mélange obtenu par hydrogénéation du nitroalcool **12**.

#### Séparation des acides (d1) carpamique **2a** et iso-3 carpamique **2b**

La séparation a été réalisée par chromatographie sur plaques de silice (Partie Expérimentale). Les spectres de RMN présentent pour les deux acides isomères les caractéristiques suivantes:

Acide (d1) carpamique **2a**:  $\delta$  3-2 ppm,  $\Delta\delta$  = 6 Hz (proton carbonique équatorial);  $\delta$  1-25 ppm, (doublet de méthyle). Acide (d1) iso-3 carpamique **2b**:  $\delta$  3-6 ppm,  $\Delta\delta$  = 25 Hz (proton carbonique axial),  $\delta$  1-15 ppm (doublet de méthyle).

Govindachari et Viswanathan nous ayant fourni un échantillon naturel de chlorhydrate de carpamate d'éthyle, nous avons utilisé la méthode de Govindachari et Narasimhan<sup>20</sup> pour transformer l'acide (d1) carpamique **2a** présumé en chlorhydrate **13** de l'ester éthylique correspondant. Nous avons pu constater que les spectres de masse et IR (Nujol) du chlorhydrate **13** synthétique étaient superposables aux spectres correspondants du chlorhydrate de carpamate d'éthyle d'origine naturelle. Le composé **2a** est donc bien l'acide (d1) carpamique et le composé **2b** l'acide (d1) iso-3 carpamique. D'autre part, nous avons traité le mélange des acides **2a** et **2b** par le méthanol et l'acide chlorhydrique anhydre, en vue d'obtenir les chlorhydrates des esters méthyliques correspondants. Le spectre IR (Nujol) du mélange ainsi obtenu était identique au spectre IR du mélange des composés **10a** et **10b** décrit dans la première partie de ce travail, ce qui justifie les structures que nous avons précédemment attribuées à ces deux pipéridinols-3 isomères.

Par conséquent, le produit d'hydrogénéation des hydroxy-nitrocétones **9** est bien le mélange des chlorhydrates du (d1) carpamate de méthyle et du (d1) iso-3 carpamate de méthyle.

Enfin, étant donné que Narasimhan<sup>21,22</sup> a obtenu la carpaine par bis-lactonisation de l'acide carpamique d'origine naturelle, le présent travail constitue donc sur le plan formel une synthèse totale de la carpaine.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR ont été enregistrés avec un spectrophotomètre Perkin Elmer modèle 257. Les spectres de RMN ont été enregistrés avec un spectromètre Varian A 60. Les déplacements chimiques sont notés en ppm, par rapport au singulet du tétraméthylsilane. Les spectres de masse ont été réalisés au Centre de spectrochimie organique de l'Université de Paris VI. Les abréviations suivantes sont utilisées: TA, température ambiante; PR, pression réduite; CCM, chromatographie sur couche mince.

#### Ethoxycarbonyl-8 méthyl-13 oxo-9 tétradécène-12 oate d'éthyle<sup>4</sup>

Dans un tricol de 1000 cm<sup>3</sup> muni d'une agitation mécanique, d'un réfrigérant et d'une ampoule à addition, on place 12-5 g de sodium dans 300 cm<sup>3</sup> d'éthanol anhydre. A la solution froide, on ajoute goutte à goutte 106-4 g de méthyl-7 oxo-3 octène-6 oate d'éthyle **3**,<sup>10</sup> suivis peu après par 5 g d'iodure de sodium et 104-3 g de bromo-7 heptanoate d'éthyle.<sup>11</sup> On porte au reflux sous agitation pendant 14 h. L'éthanol est ensuite évaporé sous PR, le résidu est traité avec HCl (N), puis extrait à l'éther. La phase éthérée est lavée à l'eau saturée de NaCl puis avec une solution de bisulfite de Na et enfin séchée (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) et évaporée. Le produit brut obtenu est utilisé directement dans la réaction suivante (Rendement brut pratiquement quantitatif). Le spectre de RMN (CCl<sub>4</sub>) confirme la structure avancée pour le composé **4**.

#### Acide méthyl-13 oxo-9 tétradécène-12 oïque **5** (R=H)<sup>12</sup>

Dans un bicol de 2000 cm<sup>3</sup> muni d'une agitation mécanique et d'un réfrigérant, on place une solution de 90 g d'hydroxyde de baryum dans un litre d'eau. On ajoute 48 g du diester **4** et on porte au reflux avec agitation pendant 12 h. Après refroidissement, on ajoute HCl dilué jusqu'à dissolution des sels de baryum et on extrait à l'éther. La phase éthérée est séchée (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), évaporée et le résidu obtenu est recristallisé dans l'heptane avec un rendement de 60%, F = 49-50° (solide blanc). Analyse (C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>) pour C, H, O. Spectre IR (film) (cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  (C=O acide) 1710 forte;  $\nu$  (O-H acide) 3200. Le spectre de RMN (CDCl<sub>3</sub>) confirme la structure avancée pour l'acide **5** (R=H).

#### Méthyl-13 oxo-9 tétradécène-12 oate de méthyle **5** (R=CH<sub>3</sub>)

Le diazométhane est préparé selon la méthode de Moore.<sup>23</sup> On en prépare le maximum compatible avec la sécurité, soit 0-4 mole. Le diazométhane en solution dans l'éther est ajouté à 43-6 g d'acide **5** (R=H) dissous dans 200 cm<sup>3</sup> d'éther. On laisse une nuit à TA. L'excès de diazométhane est détruit avec de l'acide acétique (décoloration). L'éther est évaporé sous PR. On lave ensuite avec NaHCO<sub>3</sub> aqueux pour éliminer l'excès d'acide acétique, puis à l'eau saturée de NaCl. On séche (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) et par évaporation du solvant, on isole 44-6 g d'ester **5** (R=H) suffisamment pur (rendement pratiquement quantitatif). Spectre IR (film) (cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  (C=O ester) 1740;  $\nu$  (C=O cétone) 1710. Spectre de RMN (CCl<sub>4</sub>) (ppm): 1 massif centré sur  $\delta$  5 (H vinylique), 1 singulet à  $\delta$  3-6 (CH<sub>3</sub> d'ester), et 1 doublet centré sur  $\delta$  1-6 (méthyles sur liaison double).

#### Ethylénedioxy-9,9 méthyl-13 tétradécène-12 oate de méthyle<sup>6,13</sup>

Dans un ballon de 100 cm<sup>3</sup> muni d'un chandelier sur lequel sont adaptés une entrée d'azote et un réfrigérant avec garde de CaCl<sub>2</sub>, on place 55 cm<sup>3</sup> de diméthyl-2,2 dioxolanne-1,3, 50 mg d'acide para-tolue sulfonique et 2 g de méthyl-13 oxo-9 tétradécène-12

oate de méthyle **5** ( $R=CH_3$ ). Le mélange est agité sous azote pendant 12 h à 90° puis le diméthyl-2,2 dioxolanne-1,3 est évaporé sous PR. On dilue au benzène, l'excès d'acide para-tolueno sulfonique est neutralisé par une solution saturée de  $NaHCO_3$ . On lave avec une solution saturée de  $NaCl$ . La phase organique est séchée sur  $Na_2SO_4$ . Le dioxolanne **6** est obtenu avec le même rendement que dans la première méthode mais le produit ne présente plus qu'une seule tache en CCM. Le produit est purifié par distillation moléculaire,  $E_{b-0.025} = 90-95^\circ$ , en vue de l'analyse. Analyse ( $C_{18}H_{32}O_4$ ) pour C, H, O. Spectre IR (film) ( $cm^{-1}$ ):  $\nu$  ( $C=O$ ) 1740 ester, forte;  $\nu$  ( $C-O$  dioxolanne) 1050 et 950. Spectre de RMN ( $CCl_4$ ) (ppm): massif centré sur  $\delta$  5 (H vinylique); 1 singulet à  $\delta$  3-8 ( $CH_2$  du dioxolanne); 1 singulet à  $\delta$  3-6 ( $CH_3$  d'ester); 1 doublet centré sur  $\delta$  1-6 ( $CH_3$  sur double liaison).

#### *Ethylénedioxy-9,9 oxo-12 dodécanoate de méthyle **7***

La méthode utilisée est celle de Callighan<sup>14</sup> modifiée par Brown, Dhal et Lavoué.<sup>15</sup> Dans un réacteur à ozonolyse plongeant dans un bain d'acétone-carboglace, on place 2 g de composé éthylénique **6**, 1 g de pyridine et 100 g de méthanol. Le courant d'ozone est maintenu 10 min. Après avoir été purgé par un courant d'oxygène, le contenu du réacteur est versé dans une solution de 1-2 g de  $Na_2SO_4$  dans 10  $cm^3$  d'eau et on attend une nuit pour que l'ozonide soit détruit. Après un test négatif des peroxydes, le méthanol est évaporé sous PR. La phase aqueuse résiduelle est extraite à l'éther, la phase éthérée est lavée à l'eau saturée de  $NaCl$ , séchée ( $Na_2SO_4$ ) puis évaporée sous PR, abandonnant l'aldéhyde **7** (Rdt = 60%), lequel n'est pas distillable sans décomposition. Spectre IR (film) ( $cm^{-1}$ ):  $\nu$  ( $C=O$  aldéhyde) 1720;  $\nu$  ( $C=O$  ester) 1740;  $\nu$  ( $C-O$  dioxolanne) 1050 et 950;  $\nu$  ( $C-H$  aldéhyde) 2750 faible. Spectre de RMN ( $CCl_4$ ) (ppm): 1 massif centré sur  $\delta$  9-7 (H d'aldéhyde); 1 singulet à  $\delta$  3-8 ( $CH_2$  de dioxolanne); 1 singulet à  $\delta$  3-6 ( $CH_3$  d'ester).

#### *Ethylénedioxy-9,9 hydroxy-12 nitro-13 tétradécanoate de méthyle **8***

La réaction utilisée est celle de Henry,<sup>16</sup> le mode opératoire s'inspirant de Dauben.<sup>17</sup> Dans un ballon de 100  $cm^3$ , on place 0-16 g de sodium dissous dans 1-4  $cm^3$  d'alcool éthylique, on dilue avec 5  $cm^3$  d'éther anhydre puis on ajoute 1-04 g de nitro-éthane suivis de 2 g d'aldéhyde **7**. Le mélange est agité une nuit à l'abri de la lumière et de l'humidité (garde de  $CaCl_2$ ). On amène ensuite le mélange à un pH légèrement acide par addition d'acide acétique. Après extraction à l'éther, la phase éthérée est séchée sur  $Na_2SO_4$ . L'éther est évaporé sous PR. Le produit brut, très difficilement purifiable, est caractérisé par l'IR et la RMN. Spectre IR (film) ( $cm^{-1}$ ):  $\nu$  ( $C=O$  ester) 1740 forte;  $\nu$  ( $NO_2$ ) 1560 forte;  $\nu$  ( $C-O$  dioxolanne) 1050 et 950. Spectre de RMN ( $CCl_4$ ) (ppm): 1 massif centré sur  $\delta$  4-4 (H en  $\alpha$  de  $NO_2$ ); 1 singulet à  $\delta$  3-9 (dioxolanne); massif centré sur  $\delta$  3-7 (H carbinolique); 1 singulet à  $\delta$  3-6 ( $CH_3$  d'ester); 1 doublet complexe centré à  $\delta$  1-5 ( $CH_3$  en  $\alpha$  de  $NO_2$ ).

#### *Hydroxy-12 nitro-13 oxo-9 tétradécanoate de méthyle **9***

Dans un ballon de 100  $cm^3$  muni d'un chandelier avec entrée d'azote, ampoule à addition à rétablissement de pression et garde à  $CaCl_2$ , on place 2 g de nitro-alcool **8**, 2  $cm^3$  d'eau et 2  $cm^3$  d'acétone. Après mise sous azote et refroidissement dans un bain de glace, on ajoute 2  $cm^3$  d'HCl concentré. Le mélange est agité 30 min à TA; il est ensuite refroidi et 2 g de  $NaHCO_3$  sont ajoutés par petites quantités. L'extraction est effectuée au chloroforme. Après séchage, on obtient 1-43 g de nitrocétone **9** brute. Ce composé est instable et doit être utilisé aussitôt dans l'étape suivante (en particulier il prend rapidement une coloration brune au contact de l'air). Il est caractérisé de la façon suivante: Spectre IR (film) ( $cm^{-1}$ ):  $\nu$  ( $C=O$  ester) 1740 et  $\nu$  ( $C=O$  cétone) 1710;  $\nu$  ( $NO_2$ ) 1560 forte. Spectre de RMN ( $CCl_4$ ) (ppm): 1 singulet à  $\delta$  3-6 ( $CH_3$  d'ester); 1 doublet centré sur  $\delta$  1-5 ( $CH_3$  en  $\alpha$  de  $NO_2$ ).

#### *Préparation du mélange des chlorhydrates de (d1) carpamate et de (d1) iso-3 carpamate de méthyle **10a + 10b***

Dans une bouteille de Parr de 250  $cm^3$ , on place 1-5 g de nitrocétone **9** dissous dans 300  $cm^3$  de méthanol contenant 300 mg de Pd à 5% sur charbon actif. La bouteille est reliée à un appareil à hydrogénation. Le système est purgé trois fois à l'hydrogène et l'hydrogénéation est conduite sous 3 atmosphères pendant une nuit à TA et sous agitation. Après filtration du catalyseur, on évapore le méthanol sous PR à TA; on obtient 350 mg du mélange cristallisé de chlorhydrates **10a + 10b** et une huile peu mobile. Comme il est spécifié dans la partie théorique, la caractérisation de ce mélange a été faite par comparaison de son spectre IR avec celui du chlorhydrate de l'ester méthylique du mélange **2a + 2b**. Spectre IR (Nujol) ( $cm^{-1}$ ):  $\nu$  ( $NH_2^+$ ) 2350 à 2750;  $\nu$  ( $C=O$  ester) 1756  $cm^{-1}$ ;  $\nu$  ( $NH_2$ ) 1590.

#### *Acide dioxo-9,12 dodécanoïque **11***

La méthode utilisée est celle de Callighan<sup>14</sup> modifiée par Brown, Dhal et Lavoué.<sup>15</sup> Dans un réacteur à ozonolyse, on place 1 g d'acide éthylénique **5** ( $R=H$ ), 1-5  $cm^3$  de pyridine et 65  $cm^3$  de méthanol anhydre et le mélange est ozoné à -78° (bain acétone/carboglace) pendant 12 min 30. L'opération est arrêtée quand une coloration bleue apparaît dans le réacteur. Le mélange est versé dans une solution de 0-6 g de sulfite de sodium dans 10  $cm^3$  d'eau et agité toute une nuit. Après avoir vérifié que le test des peroxydes est négatif, on filtre les solides, le méthanol est évaporé, la phase aqueuse extraite à l'éther. Après séchage et évaporation de la phase éthérée, on obtient 0-72 g (Rdt = 60%) d'un produit cristallisé,  $F = 55-62^\circ$  (éther/pentane). Analysé ( $C_{12}H_{20}O_2$ ) pour C, H, O. Spectre IR (Nujol) ( $cm^{-1}$ ):  $\nu$  ( $C=O$  aldéhyde,  $C=O$  acétone,  $C=O$  ester), bande large et forte de 1690 à 1740. Spectre de RMN ( $CCl_4$ ) (ppm): un singulet à  $\delta$  10-9 (H d'acide); un singulet à  $\delta$  9-9 (H d'aldéhyde); un singulet à  $\delta$  2-75 ( $CH_2$  entre les deux carbonyles).

#### *Acide hydroxy-12 nitro-13 oxo-9 tétradécanoïque **12** (mélange d'isomères)*

Dans un ballon de 100  $cm^3$ , on place 0-21 g de sodium dans 4  $cm^3$  d'alcool éthylique, on dilue avec 20  $cm^3$  d'éther anhydre puis on ajoute en refroidissant 970 mg de nitro-éthane dilués dans 20  $cm^3$  d'éther, puis 8 g d'aldéhyde **11** également en solution dans l'éther (20  $cm^3$ ). Le mélange est agité une nuit à l'abri de la lumière et de l'humidité (garde de  $CaCl_2$ ). On amène le mélange à un pH légèrement acide par addition d'acide acétique (0-66 g) dans l'eau (2  $cm^3$ ). Après extraction à l'éther, la phase éthérée est séchée sur  $Na_2SO_4$ , évaporée sous PR, laissant un produit qui cristallise spontanément à TA (Rdt: 75%),  $F = 83-88^\circ$  (éther/pentane). Ce produit instable non décrit est caractérisé de la façon suivante: Spectre IR (Nujol) ( $cm^{-1}$ ):  $\nu$  ( $C=O$  acide) 1710;  $\nu$  ( $NO_2$ ) 1560 forte. Spectre de RMN ( $CDCl_3$ ) (ppm): massif centré sur  $\delta$  4-4 (H en  $\alpha$  de  $NO_2$ ); massif centré sur  $\delta$  3-9 (H carbinolique); doublet centré sur  $\delta$  1-6 (CH, en  $\alpha$  de  $NO_2$ ).

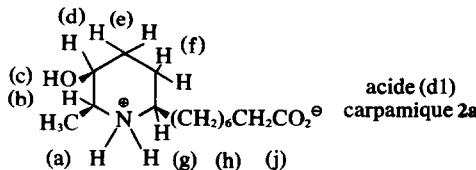
#### *Préparation du mélange des acides (d1) carpame **2a** et iso-3 carpame **2b***

Le mode opératoire est semblable à celui utilisé pour la préparation du mélange **10b + 10b**. Dans une bouteille de Parr de 250  $cm^3$ , on place 475 mg de nitro-alcool **12** recristallisé dissous dans 40  $cm^3$  de méthanol et 75 mg de Pd à 5% sur charbon actif. La bouteille est reliée à un appareil à hydrogénation. Le système est purgé trois fois à l'hydrogène et l'hydrogénéation est conduite sous 3 atmosphères pendant une nuit à TA et sous agitation. Après filtration du catalyseur, on évapore le méthanol sous PR à TA; on obtient 360 mg de produit brut cristallisé (Rdt 90%). Par redissolution dans le minimum de méthanol et addition d'éther, on

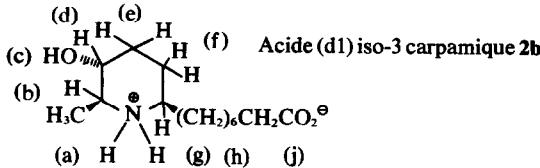
obtient des cristaux blancs,  $F = 187\text{--}192^\circ$ . Les spectres IR et RMN complexes montrent que l'on est en présence d'un mélange de deux isomères. Analyse ( $C_{14}H_{27}NO_3$ ) du mélange (**2a** + **2b**) pour C, H, O, N.

#### Separation des isomères **2b** et **2b**

Sur une plaque de  $20 \times 20$  cm de gel de silice fluorescent sans plâtre de 2 mm d'épaisseur, on dépose 80 mg du mélange de (**2b** + **2b**) dissous dans 1  $\text{cm}^3$  de méthanol-ammoniaque (9:1). Après 3 éolutions à l'aide d'un mélange EtOH/NH<sub>4</sub>OH, 15 N/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, (69:8:23), on repère les zones de produits à l'aide d'une lampe UV à 254 nm. On gratté les zones de  $R_f$  0.3 (**2a**) et 0.55 (**2b**) sur une largeur d'environ 1 cm. Les produits **2a** et **2b** sont recueillis séparément par percolation sur colonne de la silice grattée, à l'aide d'un mélange MeOH/NH<sub>4</sub>OH 15 N (9:1). Après évaporation du solvant, le résidu est repris à l'éthanol, filtré pour éliminer la silice entraînée qui est insoluble dans l'EtOH, et recueilli après évaporation de l'EtOH. On obtient environ 20 mg du composé (**2a**) et 40 mg de (**2b**) qui cristallisent spontanément. Par recristallisation, on observe pour **2a**:  $F = 201\text{--}205^\circ$  (MeOH/Acétone), et pour **2b**:  $F = 198^\circ$  (MeOH/Acétone). Spectre IR **2a**  $\nu$  (CO<sub>2</sub>) 1645  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu$  (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>) 1545  $\text{cm}^{-1}$ ; **2b**  $\nu$  (CO<sub>2</sub>) 1622  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu$  (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>) 1540  $\text{cm}^{-1}$ . Spectre de RMN: (**2a**) (D<sub>2</sub>O + HCl) (ppm): massif de largeur 6 Hz centré sur  $\delta$  3.9 (d); massif centré sur  $\delta$  3.2 (b), (g); massif centré sur  $\delta$  2.3; massif centré sur  $\delta$  1.7; massif centré sur  $\delta$  1.3 (h); doublet centré sur  $\delta$  1.25 (a).



**2b** (D<sub>2</sub>O + C<sub>3</sub>D<sub>5</sub>N) (ppm): massif, largeur 25 Hz, centré sur  $\delta$  3.6 (d); massif centré sur  $\delta$  2.9 (b), (g); massif centré sur  $\delta$  2.0; massif centré sur  $\delta$  1.45; doublet centré sur  $\delta$  1.3 (a); massif centré sur  $\delta$  1.15 (h).



#### Préparation du chlorhydrate 13 du (d1) carpamate d'éthyle

Dans un tricol de 100  $\text{cm}^3$  muni d'une entrée de gaz et d'une garde de CaCl<sub>2</sub>, on place 65 mg d'acide (d1) carpamique (**2a**) dissous dans 15  $\text{cm}^3$  d'éthanol. Après refroidissement dans un bain de glace, on sature le mélange avec HCl gazeux sec et on laisse ensuite revenir à TA. Après 24 h d'agitation, on évapore le solvant. Le chlorhydrate-ester **13** est obtenu avec un rendement pratiquement quantitatif et cristallise spontanément,  $F = 150\text{--}153^\circ$

(EtOH/Acétone). Spectre IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  (OH) 3300;  $\nu$  (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>) 2520, 2740;  $\nu$  (C=O ester) 1745. Son spectre IR est identique au spectre IR (Nujol) du chlorhydrate de carpamate d'éthyle d'origine naturelle.

#### Préparation du mélange des chlorhydrates (**10a** + **10b**) à partir de **2a** + **2b** et comparaison avec le mélange de chlorhydrates obtenu précédemment par hydrogénéation en milieu faiblement acide des nitro alcools 9

La méthode utilisée est celle de Govindachari et Narasimhan.<sup>20</sup> Dans un bicol de 100  $\text{cm}^3$  muni d'une entrée de gaz et d'une garde à CaCl<sub>2</sub>, on place 70 mg du mélange d'acide (d1) carpamique et (d1) iso-3 carpamique (**2a** + **2b**) dissous dans 18  $\text{cm}^3$  de méthanol. Après refroidissement dans un bain de glace, on sature le mélange avec de l'acide chlorhydrique gazeux, sec, et on laisse ensuite revenir à TA. Après 24 h d'agitation, on évapore le solvant. Le mélange des esters **10a** + **10b** est obtenu avec un rendement pratiquement quantitatif et cristallise spontanément,  $F = 129\text{--}132^\circ$  (MeOH/Acétone). Spectre IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  (NH<sub>2</sub><sup>+</sup> stretching) 2350-2750;  $\nu$  (C=O ester) 1756;  $\nu$  (NH<sub>2</sub> bending) 1590.

#### BIBLIOGRAPHIE

- H. Rapoport et H. D. Baldridge, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 343 (1951).
- H. Rapoport et H. D. Baldridge, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 5365 (1952).
- H. Rapoport et E. J. Volcheck, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 2451 (1956).
- T. R. Govindachari, N. S. Narasimhan et S. Rajadurai, *J. Chem. Soc.* 560 (1957).
- W. Gruber, *Chem. Ber.* **88**, 178 (1955).
- G. Fodor, J. P. Fumeaux et V. Sankaran, *Synthesis* 464 (1972).
- E. Brown et R. Dhal, *Bull. soc. chim. Fr.* 4292 (1972).
- E. Brown, R. Dhal et J. Lavoué, *Tetrahedron Letters* 2767 (1971).
- E. Brown, R. Dhal et P. F. Casals, *Tetrahedron* **28**, 5607 (1972).
- M. S. Schechter, N. Green, F. B. Laforge, *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 3165 (1949).
- D. E. Ames, R. E. Bowman et R. G. Mason, *J. Chem. Soc.* 174 (1950).
- H. B. Wood et E. C. Horning, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 5511 (1953).
- H. J. Dauben, B. Loken et H. J. Ringold, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 1359 (1954).
- R. H. Callighan et M. H. Wilt, *J. Org. Chem.* **26**, 4912 (1961).
- E. Brown, R. Dhal et J. Lavoué, *Compt. Rend. Acad. Sci. 272C*, 958 (1971).
- Henry, *Compt. Rend. Acad. Sci.* **120**, 1268.
- H. J. Dauben Jr., H. J. Ringold, R. H. Wade, D. L. Pearson et A. G. Anderson, *Organic Syntheses*, Wiley, New York, Coll. Vol. IV, 221 (1963).
- R. E. Lyle, D. H. McMahon, W. E. Krueger et C. K. Spicer, *J. Org. Chem.* **31**, 4164 (1966).
- M. Tichy et J. Sicher, *Tetrahedron Letters* 511 (1962).
- T. R. Govindachari et N. S. Narasimhan, *J. chem. Soc.* 1563 (1955).
- N. S. Narasimhan, *Chem. and Ind.* 1526 (1956).
- N. S. Narasimhan, Communication personnelle.
- J. A. Moore et D. E. Reed, *Organic Syntheses* **41**, 16 (1961).