

114. Synthèse d'homologues de la (-)-(1*R*,2*S*)-norephedrine

par Maurice Lamant*

Laboratoire de chimie organique II, U.A. 475, Faculté des sciences, F-44000 Nantes

et Alain Guignard

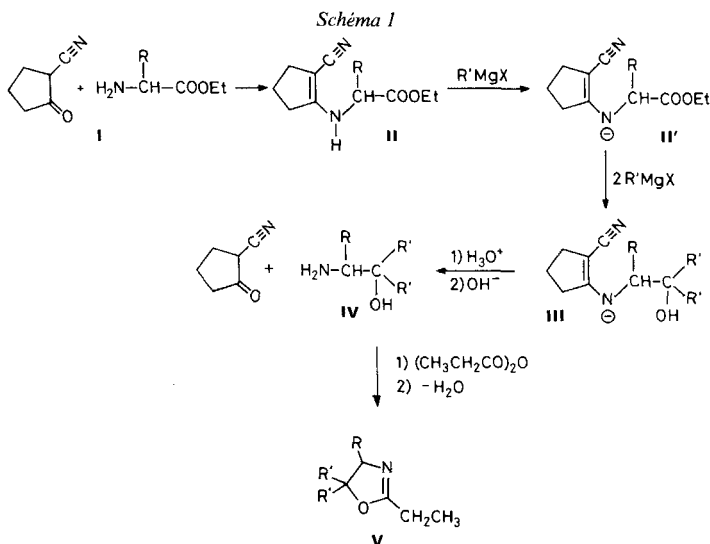
Laboratoire de chimie organique et biologique, Faculté des sciences, Parc Grandmont, F-37000 Tours

(6. IV. 87)

Synthesis of (-)-(1*R*,2*S*)-Norephedrine Homologues

The amino function of esters of some simple natural amino acids **I** is blocked in the form of a cyanoenamine by means of 2-oxocyclopentanecarbonitrile, so that the corresponding cyanoenamino-amides **II** are obtained. The reaction of a disubstituted lithium amide with **II** leads to the cyanoenamino-amides **VI**. The amide function present in **VI** is then transformed into an aromatic ketone by means of phenyllithium, to give the (benzoylalkyl)amino-cyclopentenecarbonitriles **VII**. Reduction of compounds **VII** with NaBH₄ in EtOH -80° affects only the keto function and leads to the [(α -hydroxybenzyl)alkyl]amino-cyclopentenecarbonitriles **VIII**. The amino function is then deprotected by acid hydrolysis to give the amino-alcohols **IX** with yields close to 50%; in every amino-alcohol **IX**, the *erythro* isomer, homologous to natural (-)-(1*R*,2*S*)-norephedrine is the more abundant or the single product. All the polyfunctional compounds prepared conserve optical activity; it has been demonstrated that the amino-alcohols **IX** are pure enantiomers and that no racemisation takes place at any step of their synthesis.

Dans une publication antérieure [1], nous avons décrit la synthèse d'amino-alcools **IV** à fonction amine primaire et alcool tertiaire, à partir des esters d'amino-acides **I** dont la



fonction amine est bloquée sous forme d'une cyanoénamine **II** par l'oxo-2-cyclopentancarbonitrile (*schéma 1*). Les amino-alcools **IV** sont des précurseurs de choix dans la préparation des dihydro-4,5 oxazoles-1,3 **V** [2] dont l'intérêt en synthèse a été démontré par les travaux de *Meyers* [3].

Les amino-alcools **IV** issus d'amino-acides naturels de la série L conservent une activité optique. Ce résultat peut s'interpréter par la formation de l'anion **II'** intermédiaire, dans lequel la charge négative renforce la liaison C–H portée par l'atome de carbone asymétrique, empêchant ainsi une éventuelle racémisation.

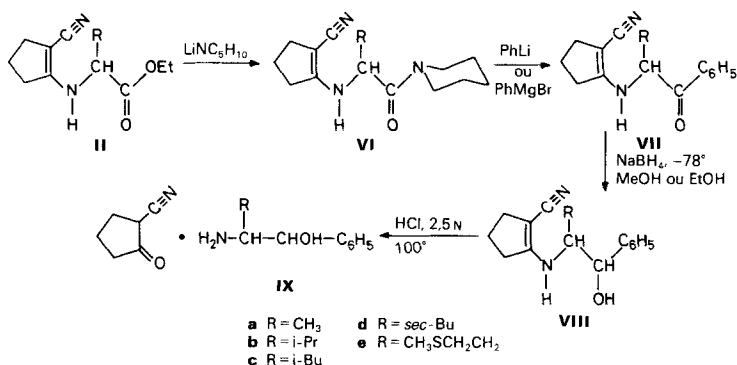
A partir des esters **II**, nous avons réalisé la synthèse des amino-alcools **IX** homologues de l'amino-2-phényl-1-propanol-1 (= noréphédrine et pseudonorphédrine) par une méthode inspirée de la précédente et qui permet d'avoir accès directement à des amino-alcools optiquement purs (*schéma 2*). *Tiffeneau* [4] et *Kanao* [5] avaient préparé certains de ces amino-alcools par réduction d'oximes, mais les produits obtenus sont des mélanges des deux diastéréoisomères racémiques.

Schéma 2



La méthode générale de synthèse que nous proposons est la suivante (*schéma 3*). Par action sur les cyanoénaminoesters **II** de l'amidure de lithium de la pipéridine, les amides **VI** sont obtenus avec de très bons rendements. Leur structure est mise en évidence par spectroscopie IR et ^1H -RMN; leur pureté contrôlée par CPG sur colonne *SE 30* est satisfaisante. La mesure de leur pouvoir rotatoire montre que la réaction s'effectue sans modification de la configuration initiale de l'atome de carbone asymétrique.

Schéma 3



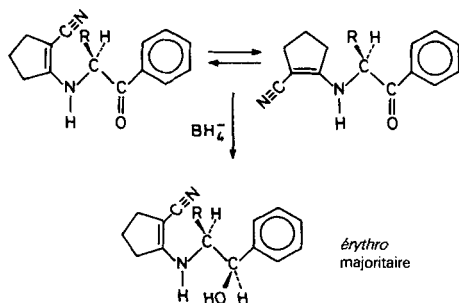
Les (benzoylalkyl)amino-cyclopenténecarbonitriles **VII** sont obtenues à partir des amides **VI** par action du phényllithium ou du bromure de phénylmagnésium; les rendements sont supérieurs à 80 %. Les dérivés benzyles **VII** peuvent être purifiés par recristallisation dans l'EtOH ou par chromatographie sur colonne de silice. Les spectres IR et de ^1H -RMN sont en bon accord avec les structures proposées. L'activité optique est aussi conservée.

La réduction des dérivés benzoylés **VII** en dérivés α -hydroxybenzyles **VIII** est effectuée à -78° par NaBH_4 en milieu méthanolique ou éthanolique. Les rendements sont proches de 100%, et après purification, les dérivés hydroxylés **VIII** obtenus présentent des spectres IR et de ^1H -RMN compatibles avec les structures attendues. La fonction amine de **VIII** est libérée par chauffage à 100° pendant 48 à 72 h en présence d' HCl 2,5 N. Après élimination de l'oxocyclopentancarbonitrile formé, l'amino-alcool **IX** est libéré de son chlorhydrate par addition de soude, puis purifié par distillation. Les résultats livrés par la ^1H -RMN et la CPG sur colonne capillaire montrent que l'amino-alcool **IX** est un mélange des deux isomères *thréo* et *érythro* où l'un d'eux prédomine, l'autre diastéréoisomère étant soit très minoritaire ($< 20\%$), soit présent à l'état de traces. Le cas particulier de l'amino-alcool ($\text{R} = \text{CH}_3$) **IXa** permet une interprétation des résultats, les pouvoirs rotatoires de ses deux diastéréoisomères étant connus [6]: noréphédrine (*érythro*-**IXa**) $[\alpha]_D^{17} = \pm 14,8^\circ$; pseudonoréphédrine (*thréo*-**IXa**), $[\alpha]_D^{17} = \pm 37,9^\circ$. L'amino-alcool **IXa** synthétisé est constitué par le mélange de ces deux diastéréoisomères dans le rapport 83:17 (détermination par ^1H -RMN) et possède un pouvoir rotatoire spécifique global de $-6,5^\circ$. Cette valeur est compatible avec celles des produits purs [6], si l'on admet que le composé majoritaire est l'énantiomère (1*R*,2*S*), c'est-à-dire la (–)-noréphédrine ((–)-*érythro*-**IXa**) obtenu sans racémisation (pour une valeur $[\alpha] = -6,5^\circ$, le calcul fournit un rapport théorique entre les deux isomères égal à 84,25:15,75¹⁾, très proche de la valeur déterminée expérimentalement par RMN).

Les amino-alcools **IXb** ($\text{R} = i\text{-Pr}$), **IXd** ($\text{R} = \textit{sec}$ -but) et **IXe** ($\text{R} = \text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2$), issus des amino-acides naturels correspondants, sont tous constitués de l'isomère *érythro* (1*R*,2*S*) seul. L'amino-alcool **IXc** ($\text{R} = i\text{-Bu}$) fait exception, l'isomère *thréo* y représentant 15% environ du mélange des deux diastéréoisomères.

Discussion. – Les amino-alcools **IX** préparés à partir des esters d'amino-acides **I** contiennent deux atomes de carbone asymétriques; de ce fait, ils peuvent être constitués d'un mélange des deux diastéréoisomères possibles, *thréo* et *érythro*. L'expérience montre que l'isomère *érythro* est toujours prépondérant (**IXa** et **IXc**) ou seul obtenu (**IXb**, **IXd** et **IXe**). On interprète ce résultat en considérant que la réduction des cétones **VII** en alcools

Schéma 4



¹⁾ En supposant que chacun des deux isomères du mélange est un énantiomère pur et en appelant x la fraction de (–)-noréphédrine ((–)-*érythro*-**IXa**) contenue dans le mélange, la loi de Biot additive permet d'écrire: $[\alpha]_{\text{mél.}} = x[\alpha]_{\text{érythro}} + (1-x)[\alpha]_{\text{thréo}} = -6,5^\circ = -14,8^\circ x + 37,9^\circ (1-x)$, donc $x = 0,8425$.

VIII s'effectue par approche de BH_4^- sur la face la moins encombrée de la conformation la plus stable des cétones (voir *schéma 4*).

Les mesures d'activité optique effectuées sur le mélange **IXa** ($\text{R} = \text{CH}_3$) des diastéréoisomères *thréo* (pseudonoréphadrine) et *érythro* (noréphadrine) ont montré que chaque diastéréoisomère est un énantiomère pur²). Les amino-alcools **IX** obtenus après libération de la fonction amine des composés **VIII** possèdent donc majoritairement la configuration (1*R*,2*S*), analogue à celle de la (–)-noréphadrine.

Partie expérimentale

1. Généralités. – Spectres IR: en cm^{-1} . Spectres de ^1H -RMN: δ en ppm, standard interne TMS ($= 0$ ppm), *J* en Hz. Spectres de masse: en *m/z*, intensité relative en % du pic de base.

2. Préparation des amides VI. – 2.1. [(Cyano-2-cyclopenten-1-yl)amino]-2-méthyl-3-N,N-(pentaméthylène)-butanamide ($\text{R} = \text{i-Pr}$; **VIb**). On prépare à -15° , dans 375 ml d' Et_2O anh., une soln de BuLi à partir de 10,5 g (1,5 mol) de Li martelé et 102,5 g de bromobutane fraîchement distillé. Après consommation de la quasi totalité du Li, la soln est transférée sous N_2 , refroidie à 0° et additionnée (goutte à goutte) d'une soln de 63,5 g (0,75 mol) de pipéridine sèche dans 200 ml de THF anh. Le mélange est ensuite agité pendant 1 h à temp. amb., sous N_2 . Dans la soln d'amidure refroidie à 0° est additionnée goutte à goutte une soln de 59 g (0,25 mol) de [(cyano-2-cyclopenten-1-yl)amino]-2-méthyl-3-butanoate d'éthyle (**IIb**) dans 150 ml de THF anh. Le mélange est encore agité pendant 1 h à 0° . Après addition de 300 ml d' H_2O glacée, la phase aq. est extraite à l' Et_2O (3×70 ml) et la phase org. lavée à l'HCl dil. et à l' H_2O , séchée (MgSO_4) et évaporée: 69 g (100%) d'un liquide brun qui cristallise au refroidissement (P. f. 66°). La recrystallisation dans l'EtOH donne un solide blanc, 95% pure par CPG. P. f. 77° . $[\alpha]_D^{20} = -82,5^\circ$ ($c = 5\%$, EtOH). IR (CCl_4): 3310 (NH), 2180 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1620–1640 ($\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{C}$). ^1H -RMN (CCl_4): 0,92, 0,99 (2*d*, $J = 7$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 1,3–2,1 (*m*, CH_2 du cyclopentène, $\text{N}(\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2)$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 2,5 (*m*, 2 CH_2 du cyclopentène); 3,5 (*m*, $\text{N}(\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2)$); 5,03 (*dd*, $J = 10$, 7 $\text{H}-\text{C}(2)$); 5,83 (*d*, $J = 10$, NH). SM: 275 (9,12, M^{+}), 232 (4,19, $\text{NCC}_5\text{H}_6\text{NHCHCONC}_5\text{H}_{10}^{+}$), 163 (100, $\text{NCC}_5\text{H}_6\text{NHCHCH}(\text{CH}_3)_2^{+}$), 191 (0,48, $\text{NCC}_5\text{H}_6\text{NHCH}(\text{CO})\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{+}$), 92 (3,6, $\text{NCC}_5\text{H}_6^{+}$). Anal. calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$ (275,38): C 69,78, H 9,15, N 15,26; tr.: C 69,73, H 9,08, N 15,14.

2.2. [(Cyano-2-cyclopenten-1-yl)amino]-2-N,N-(pentaméthylène)-propanamide ($\text{R} = \text{CH}_3$; **VIa**). Voir 2.1: P. f. 121° . $[\alpha]_D^{20} = -52 \pm 1^\circ$ (5%, EtOH). IR (CCl_4): 3310 (NH), 2180 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1630 ($\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{C}$). ^1H -RMN (CCl_4): 1,43 (*d*, $J = 7$, 3 $\text{H}-\text{C}(3)$); 1,68 (*s*, $\text{N}(\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2)$); 1,65–2,25 (*m*, CH_2 de cyclopentène); 2,25–2,8 (*m*, 2 CH_2 de cyclopentène); 3,2–3,8 (*m*, $\text{N}(\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2)$); 5,00 (*m*, $\text{H}-\text{C}(2)$); 5,85 (*d*, $J = 8$, NH). SM: 247 (11,8, M^{+}), 135 (100, $\text{NCC}_5\text{H}_6\text{NHCHCH}_3^{+}$). Anal. calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ (247,33): C 67,98, H 8,56, N 16,99; tr.: C 67,92, H 8,43, N 16,89.

2.3. [(Cyano-2-cyclopenten-1-yl)amino]-2-méthyl-4-N,N-(pentaméthylène)-pentanamide ($\text{R} = \text{i-Bu}$; **VIc**). Voir 2.1: rendement 97%. P. f. 111° . $[\alpha]_D^{20} = -80 \pm 1^\circ$ (5%, EtOH). IR (CCl_4): 3300, 2180, 1630. ^1H -RMN (CDCl_3): 1,00 (*m*, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$); 1,3–2,2 (*m*, $\text{N}(\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2)$, CH_2 de cyclopentène, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$); 2,5 (*m*, 2 CH_2 de cyclopentène); 3,55 (*m*, $\text{N}(\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2)$); 5,2 (*m*, H2); 5,75 (*d*, $J = 10$, NH). SM: 289 (6,6, M^{+}), 177 (100, $\text{NCC}_5\text{H}_6\text{NHCH}(\text{i-Bu})^{+}$), 84 (11,7, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}^{+}$), 57 (23, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{+}$). Anal. calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$ (289,41): C 70,55, H 9,41, N 14,52; tr.: C 70,34, H 9,21, N 14,28.

2.4. [(Cyano-2-cyclopenten-1-yl)amino]-2-méthyl-3-N,N-(pentaméthylène)-pentanamide ($\text{R} = \text{sec-Bu}$; **VI d**). Voir 2.1: rendement 97%. P. f. 82° . $[\alpha]_D^{20} = -108 \pm 1^\circ$ (5%, EtOH). IR (CCl_4): 3300, 2180, 1630. ^1H -RMN (CDCl_3): 0,99 (*m*, 6 H); 1–2,2 (*m*, 11 H); 2,5 (*m*, 4 H); 3,6 (*m*, 4 H); 4,8–5,2 (*dd*, $J = 10$, 6, $\text{H}-\text{C}(2)$); 5,5 (*d*, $J = 10$, NH). SM: 289 (8,7, M^{+}), 177 (100, $\text{NCC}_5\text{H}_6\text{NHCHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3^{+}$), 84 (15,1, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}^{+}$). Anal. calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$ (289,41): C 70,55, H 9,41, N 14,53; tr.: C 70,46, H 9,07, N 14,51.

2.5. [(Cyano-2-cyclopenten-1-yl)amino]-2-(méthylthio)-4-N,N-(pentaméthylène)-butanamide ($\text{R} = \text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2$; **VIe**). Voir 2.1: rendement 95%. P. f. 69° . $[\alpha]_D^{20} = -16 \pm 1^\circ$ ($c = 5\%$, EtOH). IR (CCl_4): 3300, 2180, 1630. ^1H -RMN (CDCl_3): 1,6 (*m*, $\text{N}(\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2)$); 1,6–2,2 (*m*, 4 H); 2,1 (*s*, CH_3S); 2,2–2,8 (*m*, 2 CH_2 de

²) Les amino-alcools **IX** permettent de préparer les dihydro-4,5-oxazoles-1,3 (= oxazolines-2) correspondants. L'étude des spectres ^1H -RMN de ces hétérocycles, effectuée en présence de réactif de glissement chiral [8], permet, selon Meyers [9] de déterminer leur pureté optique: aucun dédoublement de ces spectres n'a été observé dans ces conditions. On confirme ainsi que les amino-alcools parents **IX** sont des énantiomères purs.

cyclopentène, 2 H–C(4)); 3,5 (*m*, N(CH₂(CH₂)₃CH₂)); 4,9–5,4 (*m*, H–C(2)); 5,65 (*d*, *J* = 10, NH). SM: 307 (4,16, *M*⁺), 195 (25, NCC₅H₆NHCH–CH₂CH₂SCH₃⁺), 112 (3,9, C₅H₁₀NCO⁺), 84 (11,9, C₅H₁₀N⁺), 61 (100, CH₃SCH₂⁺). Anal. calc. pour C₁₆H₂₅N₃OS (307,45): C 62,50, H 8,19, N 13,66, S 10,42; tr.: C 62,84, H 7,81, N 13,31, S 10,33.

3. Préparation des (benzoylalkyl)amino-cyclopenténecarbonitriles VII. – 3.1. [(Benzoyl-1-méthyl-2-propyl)amino]-2-cyclopentène-1-carbonitrile (R = *i*-Pr; VIIb). Sous atmosphère de N₂, on prépare à reflux une soln de phényllithium, à partir de 10,5 g (1,5 mol) de Li martelé, 118 g (0,75 mol) de bromobenzène et 375 ml d'Et₂ anh. Après consommation du Li, la soln est transférée rapidement, refroidie à –40° et additionnée (goutte à goutte) d'une soln de 68 g (0,25 mol) de VIIb dans 250 ml de THF anh. Le mélange est encore agité pendant 1 h après l'addition, puis versé rapidement, avec précautions, dans 1 l d'AcOH 1N glacée. La phase aq. est extraite à l'Et₂O et la phase org. lavée au NaHCO₃ dil. et à l'H₂O, séchée (MgSO₄) et évaporée: 65 g (98 %) d'un liquide brun visqueux qui cristallise lentement au refroidissement. Après recristallisation dans le MeOH à –40°, le P. f. (Kofler) est de 79°. [α]_D²⁰ = –26° (*c* = 5%, EtOH). IR (CCl₄): 3380 (NH), 3060–3080 (CH arom.), 2185 (C≡N), 1680 (C=O), 1625 (C=C). ¹H-RMN (CDCl₃): 0,85, 1,05 (2*d*, *J* = 7, (CH₃)₂CH); 1,6–2,3 (*m*, CH₂ de cyclopentène, (CH₃)₂CH); 2,5 (*m*, 2 CH₂ de cyclopentène); 5,31 (*d*, *J* = 10, NH); 5,76 (*dd*, *J* = 10, 7, CH–NH); 7,60 (*m*, 3 H arom.); 8,1 (*m*, 2 H arom.). SM: 268 (10, *M*⁺), 225 (0,9, NCC₅H₁₀NHCHCOC₆H₅⁺), 163 (100, NCC₅H₁₀NHCHCH(CH₃)₂⁺), 105 (12,7, C₆H₅CO⁺), 77 (16,3, C₆H₅⁺). Anal. calc. pour C₁₇H₂₀N₂O (268,35): C 76,08, H 7,51, N 10,44; tr.: C 76,16, H 7,78, N 10,17.

3.2. [(Benzoyl-1-éthyl)amino]-2-cyclopentène-1-carbonitrile (R = CH₃; VIIa). Voir 3.1: rendement 92%. P. f. 125°. [α]_D²⁰ = –0,6° (*c* = 5%, EtOH). IR: 3400, 2180, 1690, 1620. ¹H-RMN (CDCl₃): 1,50 (*d*, *J* = 7, CH₃CH); 1,65–2,25 (*m*, CH₂ de cyclopentène), 2,25–2,80 (*m*, 2 CH₂ de cyclopentène); 5,4–5,9 (*m*, NH, CH₃CH); 7,6 (*m*, 3 H arom.), 8,1 (*m*, 2 H arom.). SM: 240 (9,2, *M*⁺), 135 (100, NCC₅H₆CHCH₃⁺), 105 (22,5, C₆H₅CO⁺), 77 (26,1, C₆H₅⁺). Anal. calc. pour C₁₅H₁₆N₂O (240,30): C 74,97, H 6,71, N 11,66; tr.: C 74,74, H 6,46, N 11,42.

3.3. [(Benzoyl-1-méthyl-3-butyl)amino]-2-cyclopentène-1-carbonitrile (R = *i*-Bu; VIIc). Voir 3.1: rendement 96%. P. f. 83°. [α]_D²⁰ = +85° (5%, EtOH). IR (CCl₄): 3400, 2180, 1685, 1620. ¹H-RMN (CDCl₃): 0,90, 1,07 (2*d*, *J* = 6, (CH₃)₂CHCH₂); 1,2–2,2 (*m*, (CH₃)₂CHCH₂, CH₂ de cyclopentène); 2,2–2,8 (*m*, 2 CH₂ de cyclopentène); 5,23 (*d*, *J* = 10, NH); 5,4–5,9 (*m*, CH–NH); 7,5 (*m*, 3 H); 8,0 (*m*, 2 H). SM: 282 (4,35, *M*⁺), 177 (100, NCC₅H₆CH(*i*-Bu)⁺), 105 (13,4, C₆H₅CO⁺), 77 (20, C₆H₅⁺). Anal. calc. pour C₁₈H₂₂N₂O (282,38): C 76,55, H 7,85, N 9,92; tr.: C 76,24, H 7,48, N 9,62.

3.4. [(Benzoyl-1-méthyl-2-butyl)amino]-2-cyclopentène-1-carbonitrile (R = *sec*-Bu; VIId). Voir 3.1: rendement 95%. P. f. 92°. [α]_D²⁰ = –23,5° (5%, EtOH). IR (CCl₄): 3400, 2190, 1685, 1620. ¹H-RMN (CCl₄): 0,7–1,6 (*m*, CH₃CH₂CH(CH₃)); 1,6–2,2 (*m*, CH₃CH₂CH(CH₃), CH₂ de cyclopentène); 2,3–2,8 (*m*, 2 CH₂ de cyclopentène); 5,25 (*d*, *J* = 10, NH); 5,85 (*dd*, *J* = 10, 7, CH–NH); 7,4–7,8 (*m*, 3 H arom.); 7,8–8,3 (*m*, 2 H arom.). SM: 282 (46, *M*⁺), 225 (9,2, NCC₅H₆NHCHCOC₆H₅⁺), 177 (100, NCC₅H₆NHCH(*sec*-Bu)⁺), 105 (15,5, C₆H₅CO⁺), 77 (20, C₆H₅⁺). Anal. calc. pour C₁₈H₂₂N₂O (282,38): C 76,55, H 7,85, N 9,92; tr.: C 76,32, H 7,45, N 9,58.

3.5. [(Benzoylthio)-3-propylamino]-2-cyclopentène-1-carbonitrile (R = CH₃SCH₂CH₂; VIIe). Voir 3.1. P. f. 101°. [α]_D²⁰ = +41,4° (*c* = 5%, EtOH). IR (KBr): 3320, 2180, 1700, 1620. ¹H-RMN (CDCl₃): 1,6–2,35 (*m*, CH₂ de cyclopentène, CH₃SCH₂CH₂); 2,0 (*s*, CH₃S); 2,35–2,8 (*m*, 2 CH₂ de cyclopentène, CH₃SCH₂CH₂); 5,4 (*d*, *J* = 9, NH); 5,65–6,15 (*m*, CH–NH); 7,3–7,8 (*m*, 3 H arom.); 7,8–8,3 (*m*, 2 H arom.). SM: 300 (3,9, *M*⁺), 225 (0,8, NCC₅H₆NHCHCOPh⁺), 195 (23,5, NCC₅H₆NHCHCH₂CH₂SCH₃⁺), 147 (32,5, NCC₅H₆N=CHCHCH₃⁺), 133 (4,5, NCC₅H₆N=CHCH₂⁺), 105 (10,9, C₆H₅CO⁺), 77 (18, C₆H₅⁺), 61, (100, CH₃SCH₂⁺). Anal. calc. pour C₁₇H₂₀N₂OS (300,42): C 67,96, H 6,72, N 9,32, S 10,66; tr.: C 68,29, H 6,80, N 8,98, S 10,31.

4. Réduction en dérivés α -hydroxybenzyles VIII. – 4.1. {[α -Hydroxybenzyl]-1-méthyl-2-propylamino}-2-cyclopentène-1-carbonitrile (R = *i*-Pr; VIIIf). A une soln de 54 g (0,2 mol) de VIIb dans 400 ml de MeOH abs. refroidie à –78° sont ajoutés, par petites portions, 7,5 g (0,2 mol) de NaBH₄ finement broyé. Le mélange est gardé pendant 24 h à –78°, puis versé dans 1 l d'H₂O et extrait à l'Et₂O. Le solvant est éliminé, laissant 50 g (92%) d'un résidu brun visqueux qui ne cristallise pas au refroidissement. Une partie (2 g) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (AcOEt) puis par recristallisation dans EtOH à –50°: solide jaune. P. f. 109°. [α]_D²¹ = +8 ± 2° (*c* = 3,5%, EtOH). IR (CCl₄): 3400 (large, OH, NH), 3040–3090 (C–H arom.), 2180 (C≡N), 1630 (C=C). ¹H-RMN (CDCl₃): 0,95, 1 (2*d*, *J* = 7, (CH₃)₂CH); 1,5–2,7 (*m*, 3 CH₂ de cyclopentène, (CH₃)₂CH, OH); 3,3–3,8 (*m*, CH–NH); 4,45 (*d*, *J* = 10, NH); 4,77 (*d*, *J* = 7, PhCH); 7,40 (*s*, 5 H arom.). SM: 270 (4, *M*⁺), 163 (100, NCC₅H₆NHCH(*i*-Pr)⁺), 77 (8, C₆H₅⁺). Anal. calc. pour C₁₇H₂₂N₂O (270,37): C 75,52, H 8,20, N 10,36; tr.: C 75,41, H 8,12, N 10,33.

4.2. [(Hydroxy-2-méthyl-1-phényl-2-éthyl)amino]-2-cyclopentène-1-carbonitrile. Voir 4.1: à partir de 0,2 mol de **VIIa**, rendement 94%. Le produit brun visqueux est recristallisé dans l'Et₂O anh.: solide blanc. P. f. 114–116°. $[\alpha]_D^{20} = -8,2^\circ$ ($c = 3,5\%$, EtOH). IR (CCl₄): 3400 (OH, NH), 3020–3080 (=C–H), 2180 (C≡N), 1620 (C=C). ¹H-RMN (CDCl₃): 1,10 (*d*, $J = 7$, CH₃); 1,6–2,2 (*m*, CH₂ de cyclopentène); 2,2–2,8 (*m*, 2 CH₂ de cyclopentène, OH); 3,6–4,3 (*m*, PhCH); 4,5–5,1 (*m*, CH–NH); 7,35 (*s*, 5 H arom.). SM: 242 (6,2, M^{+}), 135 (100, NCC₅H₆NHCHCH₃⁺), 92 (8, NCC₅H₆⁺), 77 (14). Anal. calc. pour C₁₅H₁₈N₂O (242,31): C 74,35, H 7,49, N 11,56; tr.: C 74,33, H 7,44, N 11,49.

4.3. {[(α-Hydroxybenzyl)-1-méthyl-3-butyl]amino}-2-cyclopentène-1-carbonitrile. (R = *i*-Bu; **VIIIc**). Voir 4.1: à partir de 0,2 mol de **VIIc**, rendement 97%; solide jaune pâle, recristallisé dans MeOH/Et₂O 1:1. P. f. 155°. $[\alpha]_D^{20} = -14,4^\circ$ ($c = 3\%$, EtOH). IR (CCl₄): 3400 (NH, OH), 3020–3080 (=C–H), 2180 (C≡N), 1620 (C=C). ¹H-RMN (CDCl₃): 0,80, 0,85 (2*d*, $J = 6$, (CH₃)₂CHCH₂); 1–1,35 (*m*, (CH₃)₂CHCH₂); 1,35–2,1 (*m*, CH₂ de cyclopentène, (CH₃)₂CHCH₂); 2,2–2,7 (*m*, 2 CH₂ de cyclopentène); 2,77 (*s*, OH); 3,4–4,2 (*m*, CH–NH); 4,53 (*d*, $J = 11$, NH); 4,83 (*d*, $J = 3$, PhCH); 7,40 (*s*, 5 H arom.). SM: 284 (1,7, M^{+}), 177 (100, NCC₅H₆NHCH(*i*-Bu)⁺), 92 (6), 77 (15,6). Anal. calc. pour C₁₈H₂₄N₂O (284,39): C 76,02, H 8,50, N 9,85; tr.: C 76,00, H 8,51, N 9,88.

4.4. {[(α-Hydroxybenzyl)-1-méthyl-2-butyl]amino}-2-cyclopentène-1-carbonitrile (R = *sec*-Bu; **VIIId**). Voir 4.1: à partir de 0,2 mol de **VIIId**, rendement brut 98%. Solide brun, blanc après recristallisation dans l'Et₂O anh. P. f. 157°. $[\alpha]_D^{20} = -13,25^\circ$ ($c = 3\%$, EtOH). IR (CCl₄): 3370 (OH, NH), 3020–3080 (=C–H), 2180 (C≡N), 1620 (C=C). ¹H-RMN (CDCl₃): 0,7–1,1 (*m*, 2 CH₃); 1,1–2,7 (*m*, 3 CH₂ de cyclopentène, CH₃CH₂CH(CH₃), OH); 3,2–3,7 (*m*, CH–NH); 4,37 (*d*, $J = 10$, NH); 4,83 (*d*, $J = 6$, PhCH); 7,43 (*s*, 5 H arom.). SM: 284 (3, M^{+}), 227 (0,5, NCC₅H₆NHCHCHOHC₆H₅⁺), 177 (100, CH₃CH₂CH(CH₃)CHCHOHC₆H₅⁺), 77 (6). Anal. calc. pour C₁₈H₂₄N₂O (284,39): C 76,02, H 8,50, N 9,85; tr.: C 75,92, H 8,43, N 9,79.

4.5. {[(α-Hydroxybenzyl)-1-méthylthio]-3-propyl]amino}-2-cyclopentène-1-carbonitrile (R = CH₃SCH₂CH₂; **VIIIe**). Voir 4.1: à partir de 0,2 mol de **VIIe**, rendement brut 96%; liquide brun-jaune qui cristallise très lentement. P. f. 73–77°. $[\alpha]_D^{20} = +7,5^\circ$ ($c = 3\%$, EtOH). IR (CCl₄): 3380 (NH, OH), 3020–3080 (=C–H), 2180 (C≡N), 1620 (C=C). ¹H-RMN (CDCl₃): 1,83 (*s*, CH₃S); 1,4–2,2 (*m*, CH₂ de cyclopentène, CH₃SC₂H₅CH₂); 2,2–2,8 (*m*, 2 CH₂ de cyclopentène); 3,1–4,2 (*m*, OH, CH–NH); 7,33 (*s*, 5 H arom.). SM: 302 (M^{+}), 195 (NCC₅H₆NHCHCH₂CH₃SCH₃⁺), 92 (NCC₅H₆⁺), 77 (C₆H₅⁺). Anal. calc. pour C₁₇H₂₂N₂OS (302,44): C 67,51, H 7,33, N 9,26, S 10,60; tr.: C 67,38, H 7,33, N 9,21, S 10,51.

5. Obtention des amino-alcools **IX**. – 5.1. (1*R*,2*S*)-Amino-2-méthyl-3-phényl-1-butanol-1 (R = *i*-Pr; érythro-**IXb**). Lentement 50 g (0,018 mol) de **VIIIb** sont dissous dans 250 ml de HCl 2,5*N* et chauffée pendant 48 h à 100° sous agitation. Après refroidissement, l'oxo-2-cyclopentanecarbonitrile libérée est extraite à l'Et₂O (3 × 80 ml), puis la phase aq. est rendue nettement alcaline par addition de NaOH 10*N*. L'huile qui surnage est extraite 3 × avec 200 ml d'Et₂O, l'extrait séché (MgSO₄) et évaporé et le résidu distillé sous pression réduite: 20 g de liquide incolore, p. e. 139–141°/3 Torr, qui cristallise dès son refroidissement. P. f. 74° ([4]: P. f. (rac.) 81–83°). $[\alpha]_D^{20} = -12^\circ$ ($c = 5\%$, EtOH). IR (CCl₄): 3400 (large, OH, NH); 3030–3080 (C–H arom.). ¹H-RMN (CDCl₃): 0,78, 0,88 (2*d*, $J = 7$, (CH₃)₂CH); 1,66 (*m*, (CH₃)₂CH); 2,13 (*s*, OH, NH₂); 2,54 (*dd*, $J = 7$, CH–NH₂); 4,48 (*d*, $J = 6,5$, PhCH); 7,25 (*s*, 5 H arom.). SM: 162 (0,1, C₆H₅CHCH(NH₂)CH(CH₃)₂⁺), 136 (2,7, C₆H₅CHOHCHNH₂⁺), 107 (1,8, C₆H₅CHOH⁺), 105 (2,8, C₆H₅CO⁺), 77 (9,6, C₆H₅⁺), 72 (100, H₂NCHCH(CH₃)₂⁺). Anal. calc. pour C₁₁H₁₇NO (179,26): C 73,69, H 9,56, N 7,81; tr.: C 73,87, H 9,50, N 7,67.

5.2. (1*R*,2*S*)-Amino-2-phényl-1-propanol-1 (R = CH₃; érythro-**IXa**). Voir 5.1: à partir de 36 g (0,15 mol) de **VIIIa**, 13 g (60%) P. e. 157–163°/18 Torr. Liquide visqueux qui cristallise lentement au refroidissement (mélange des diastéréoisomères). P. f. 43–46° ([6]: (–)-noréphédrine ((–)-érythro-**IXa**), p. f. 51–52°; (+)-pseudonoréphédrine ((+)-thréo-**IXa**), p. f. 77–78°; (±)-noréphédrine, p. f. 102–104°). $[\alpha]_D^{19} = -6,5^\circ$ ($c = 5\%$, EtOH); [6]: (–)-noréphédrine ((–)-érythro-**IXa**), $[\alpha]_D^{17} = -14,8^\circ$; pseudonoréphédrine ((+)-thréo-**IXa**), $[\alpha]_D^{17} = +37,9^\circ$, donc érythro/thréo 84,25:15,75¹). IR (CCl₄): 3200–3500 (OH, NH₂), 3040–3100 (=C–H), 1550–1650 (NH₂). ¹H-RMN (CDCl₃): 0,81 (*d*, $J = 6,5$, thréo), 0,88 (*d*, $J = 6,5$, érythro, ensemble 3 H, CH₃); 2,60 (*s*, OH, NH₂); 2,7–3,2 (*m*, CH–NH₂); 4,13 (*d*, $J = 7$, thréo), 4,37 (*d*, $J = 5$, érythro, ensemble 1 H, PhCH); 7,33 (*s*, 5 H arom.); rapport des intégrations des signaux à 4,13 et 4,37, 83:17 (±5%). SM: 151 (0,2, M^{+}), 134 (34, C₆H₅CHCH(NH₂)CH₃⁺), 107 (28, C₆H₅CHOH⁺), 105 (52, C₆H₅CO⁺), 77 (6, C₆H₅⁺), 44 (100, CH₃CHNH₂⁺). Anal. calc. pour C₉H₁₃NO (151,20): C 71,49, H 8,66, N 9,27; tr.: C 71,39, H 8,65, N 9,30.

5.3. (1*R*,2*S*)-Amino-2-méthyl-4-phényl-1-pentanol-1 (R = *i*-Bu; érythro-**IXc**). Voir 5.1: à partir de 50 g (0,175 mol) de **VIIIc**, 21 g (62%). P. e. 142–146°/3 Torr ([7]: 170–172°/18 Torr). $[\alpha]_D^{21} = -27,6^\circ$ ($c = 5\%$, EtOH). IR (CCl₄): 3200–3500 (OH, NH₂), 3030–3080 (=C–H), 1550–1650 (NH₂). ¹H-RMN (CDCl₃): 0,7–1 (*m*, (CH₃)₂CHOH₂); 1–1,9 (*m*, (CH₃)₂CHCH₂); 2,13 (*s*, OH, NH₂); 2,8–3,3 (*m*, CH–NH₂); 4,37, 4,60 (2*d*, $J = 7, 5$, ensemble 1 H, PhCH érythro 80,5%, PhCH thréo 19,5%); 7,43 (*s*, 5 H arom.). SM: 176 (2,45, C₆H₅CHCH(NH₂)(*i*-

Bu)⁺), 136 (2,4), 107 (3,9); 105 (5), 86 (100, i-Bu)CHNH₂⁺), 77 (13,5). Anal. calc. pour C₁₂H₁₉NO (193,28): C 74,56, H 9,91, N 7,24; tr.: C 74,51, H 9,83, N 7,22.

5.4. (1R,2S,3S)-Amino-2-méthyl-3-phényl-1-pentanol-1 (R = sec-Bu; (1R,2S,3S)-IXd). Voir 5.1: à partir de 0,125 mol de VIIIId, 11,1 g (46%). P.e. 150–151°/4 Torr. P.f. 42°. $[\alpha]_D^{21} = -13,7^\circ$ (c = 2,5%, EtOH). IR (CCl₄): 3200–3500 (OH, NH₂), 3030–3080 (=C–H), 1550–1650 (NH₂). ¹H-RMN (CDCl₃): 0,7–1 (m, CH₃CH₂CH(CH₃)); 1–1,7 (m, CH₃CH₂CH(CH₃)); 2,1 (s, OH, NH₂); 2,55–2,85 (m, CH–NH₂); 4,50 (d, J = 7, PhCH); 7,37 (s, 5 H arom.). SM: 176 (0,36, C₆H₅CHCH(NH₂)CH(CH₃)CH₂CH₃⁺), 136 (11,7, C₆H₅CHOHCHNH₂⁺), 107 (5,6), 105 (5,2), 86 (100, CH₃CH₂(NH₂)(sec-Bu)⁺), 77 (19,8). Anal. calc. pour C₁₂H₁₉NO (193,28): C 74,56, H 9,91, N 7,24; tr.: C 74,30, H 10,17, N 6,91.

5.5. (1R,2S)-Amino-2-(méthylthio)-4-phényl-1-butanol-1 (R = CH₃SCH₂CH₂; érythro-IXe). Voir 5.1: 48 g (0,159 mol) de VIIIE ont donné, après hydrolyse, 8,7 g (26%) de IXe. P.e. 175–181°/3 Torr. P.f. 72°. $[\alpha]_D^{21} = -46,7^\circ$ (c = 2,5%, EtOH). IR (CCl₄): 3200–3500 (OH, NH₂), 3020–3080 (=C–H), 1550–1650 (NH₂). ¹H-RMN (CDCl₃): 1,3–2,2 (m, OH, NH₂, CH₃SCH₂CH₂); 2,03 (s, CH₃S); 2,40–2,75 (m, CH₃SCH₂CH₂); 2,90–3,35 (m, CH–NH₂); 4,63 (d, J = 5, PhCH); 7,43 (s, 5 H arom.). SM: 211 (0,2, M⁺), 136 (0,4), 105 (9,1), 104 (100, CH₃SCH₂CH₂CHNH₂⁺), 77 (14,5), 61 (0,4, CH₃SCH₂⁺). Anal. calc. pour C₁₁H₁₇NOS (211,33): C 62,51, H 8,11, N 6,63, S 15,17; tr.: C 62,57, H 7,96, N 6,65, S 15,37.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] M. Lamant, A. Guignard, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci., Ser. C* **1975**, 281, 123.
- [2] A. Guignard, M. Lamant, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci., Ser. C* **1977**, 285, 203.
- [3] A.I. Meyers, *Pure Appl. Chem.* **1979**, 51, 1255.
- [4] M. Tiffeneau, J. Levy, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci., Ser. C* **1926**, 183, 969.
- [5] S. Kanao, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1929**, 49, 173 (*CA*: **1930**, 24, 1182).
- [6] E. Fourneau, 'Traité de Chimie Organique V. Grignard', Masson, Paris, 1950, vol. XII, p. 543.
- [7] A. Nagai, **1934**, U.S.P., 1.973.647 (*Chem. Zentr.* **1935**, 1, 751).
- [8] R.E. Sievers, U.S. Patent 3.700.410.
- [9] A.I. Meyers, C.E. Whitten, *Heterocycles* **1976**, 4, 1687.