

SYNTHÈSE DE CYCLOPENTA [C] TETRAHYDROPYRIDINES,  
PRÉCURSEURS D'ALCALOÏDES MONOTERPÉNIQUES

J.-L. BRAYER<sup>(a)</sup>, J.-P. ALAZARD<sup>(b)</sup> et C. THAL<sup>(b)</sup>

a) Centre de Recherche Roussel-Uclaf, 102, Route de Noisy, 93230 Romainville.

b) Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS, 91190 Gif-sur-Yvette.

Summary : An efficient synthesis of cyclopenta [c]pyridines 2, precursors of monoterpene alkaloids, through regioselective formylation reactions, is described.

Dans le cadre de la synthèse de monoterpènes cyclopentaniques, nous avons décrit <sup>1</sup> un accès aisé aux cyclopenta [c]pyrannes 1, précurseurs d'iridoïdes et de sécoiridoïdes <sup>2</sup> que nous avons étendu aux composés azotés monoterpéniques cyclopentaniques.

Nous décrivons ici la synthèse de deux cyclopenta [c]pyridines 2a et 2b <sup>3</sup>, précurseurs originaux et aisément accessibles d'alcaloïdes monoterpéniques comme la técomanine 3 <sup>4</sup>.

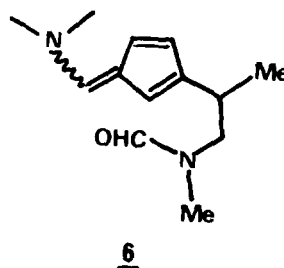
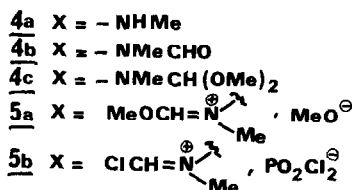
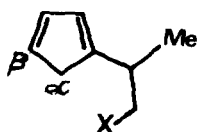
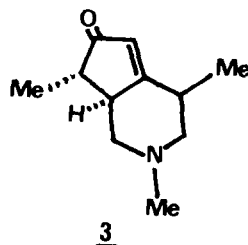
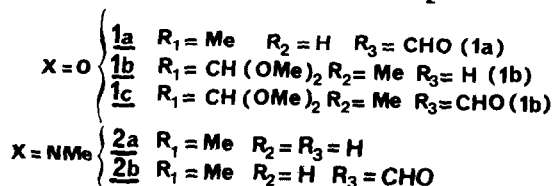
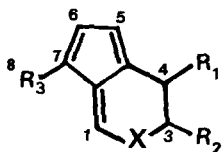
Mise en place du carbone C<sub>1</sub> de la cyclopenta [c] tetrahydropyridine 2a à partir de la N-méthyl cyclopentadiénylpropylamine 4a :

L'amine 4a soumise à l'action de l'acétal diméthylque de la DMF (ou du réactif de Brederick) <sup>5</sup> (5 eq, DME, reflux 3 h) conduit directement à l'énamine diénique 2a (75%) <sup>6</sup>, via l'iminium intermédiaire 5a. Ce dernier est obtenu après échange de la diméthylamine du DMF acétal par l'amine 4a, puis dissociation au cours du chauffage du nouvel acétal ainsi formé (4a → 4c → 5a); il se cyclise en un composé qui perd spontanément du méthanol pour fournir l'aminofulvène 2a.

Mise en place des carbones C<sub>1</sub> et C<sub>8</sub> du composé 2b :

Celle-ci est réalisée grâce au formamide 4b : le groupement formyle (futur carbone 1, via l'iminium 5b) doit, tout en protégeant l'amine, autoriser une réaction de β-substitution en présence des DMF acétals, ce qui met en place le futur carbone 8. Ainsi le formamide 4b traité par les acétals de la DMF (6 eq/DME/72 h à 90°C) conduit quantitativement à l'aminofulvène 6 <sup>7</sup> qui, en présence d'oxychlorure de phosphore à - 70°C dans le chlorure de méthylène, conduit, après hydrolyse, à la formyl-7 cyclopenta [c] tétrahydropyridine 2b <sup>8</sup>, d'une manière régiospécifique. L'application de ces réactions à la synthèse totale de la técomanine 3 est en cours et sera décrite prochainement <sup>9</sup>.

Remerciements : Les auteurs remercient M. P. Potier de l'intérêt manifesté au cours de ce travail.



#### Bibliographie et Notes :

- a) J.-L. Brayer, J.-P. Alazard et C. Thal, *J.C.S.Chem.Comm.*, 256 (1983).  
b) J.-P. Alazard, J.-L. Brayer, A. Tixidre et C. Thal, *Tetrahedron*, à paraître.
- a) R. Hegnauer, *Pharm. Acta Helv.*, 41, 577 (1966).  
b) O. Stricher, U. Junod-Busch, *Pharm. Acta Helv.*, 50, 127 (1975).
- Ce travail a fait l'objet d'un poster présenté au 8ème Colloque de Chimie Hétérocyclique, Rennes, 6-8 Octobre 1982.
- Y. Hammouda et M.M. Motawi, *Egypt. Pharm. Bull.*, 41, 73 (1959) (C.A., 54, 21646c (1960). G. Jones, H.M. Fales et W.C. Wildman, *Tetrahedron Lett.*, 397 (1963). E.M. Dickinson et G. Jones, *Tetrahedron*, 25, 1523 (1969). G. Ferguson et N.C. Marsh, *J. Chem. Soc. Perkin II*, 1124 (1975).
- Bisdiméthylaminoterbutoxy méthane. H. Bredereck, G. Simchen, S. Rebstatt, W. Kantlehner, P. Horn, R. Wahl, H. Hoffmann et P. Grieshaber, *Chem. Ber.*, 101, 41 (1968).
- Caractéristiques de 2a : SM : 147 ( $M^+$ ) ; 132 (M-CH<sub>3</sub>) ; 117 (132-CH<sub>3</sub>) ; RMN<sup>1</sup>H 80 MHz (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1,2 (dxd, J = 7, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2,96 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) ; 2,8 à 3,2 (massif, 3H, CH<sub>2</sub>, H<sub>4</sub>) ; 5,94 (AMX, 1H, H<sub>5</sub>) ; 6,12 et 6,16 (2 AMX, 2H, H<sub>5</sub> et H<sub>7</sub>) ; 6,96 (s élargi, 1H, H<sub>1</sub>).
- Caractéristiques de 6 : SM : 220 ( $M^+$ ), 161, 148 (pic de base), 132 ; RMN<sup>1</sup>H 80 MHz :  $\delta$  ppm (CDCl<sub>3</sub>) 4 formes 2 aminofulvènes + 2 rotamères 1,19, 1,21 (2d, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2,82 et 2,87 (2s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) ; 3,00 (m, 1H, H<sub>4</sub>) ; 3,23 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 3,25 à 3,37 (massif, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 6,10 à 6,56 (massif, 3H, H, oléfiniques) ; 7,01, 7,03, 7,04 (3s, 1H, H aminofulvénique) ; 7,88, 7,89, 8,01, 8,05 (4s, 1H, CHO).
- Caractéristiques de 2b : SM : 175 ( $M^+$ ), 160 (M-CH<sub>2</sub>), 146, 132, 117, 91, 77 ; IR (CHCl<sub>3</sub>) : 3000, 1660, 1630, 1600, 1500, 1460, 1440, 1400, 1380, 1310, 1180, 1020 ; UV (EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$ .log  $\epsilon$ , 257(4,36), 327(4,78), 396(4,47) ; RMN<sup>1</sup>H 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 6,2(d, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 3,14(AMX, 2H, H<sub>4</sub>, H'<sub>3</sub>) ; 3,29 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) ; 3,37(AMX, 1H, H<sub>3</sub>) ; 6,08 (AB\*, 1H, H<sub>5</sub>) ; 6,98 (AB, 1H, H<sub>6</sub>) ; 8,25 (s\*, 1H, H<sub>1</sub>) ; 9,57 (s, 1H, CHO).
- Une seule synthèse de la técomanine est connue à ce jour. T. Imanishi, N. Yagi et M. Hanaoka, *Tetrahedron Letters*, 667 (1981).

(Received in France 30 April 1983)