

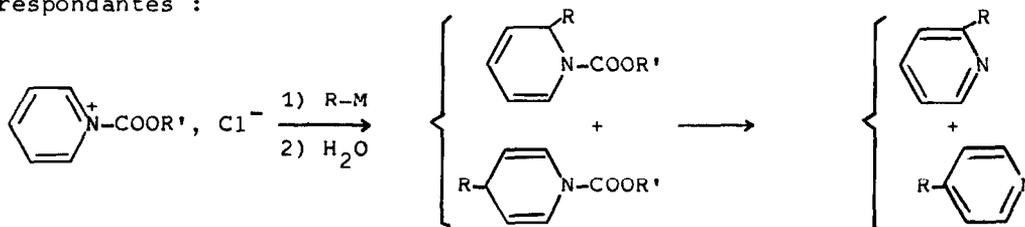
ADDITION REGIOSELECTIVE D'ORGANOMETALLIQUES α -INSATURES OU α -FONCTIONNELS AU CHLORURE DE N-ETHOXYCARBONYLPYRIDINIUM : SYNTHESE DE DIHYDRO-1,2 (OU -1,4) PYRIDINES 2-(OU 4-)SUBSTITUEES .

Gilles COURTOIS, Abdulkarim AL-ARNAOUT et Léone MIGINIAC

Laboratoire de Synthèse Organique, Groupe de Recherches de Chimie Organique, Université de Poitiers, 86022 POITIERS, France.

Summary : α -unsaturated and α -functional organometallics easily react with 1-ethoxycarbonylpyridinium chloride to lead to 1,2 (or 1,4) substituted dihydropyridines. From these dihydropyridines, either pyridines or piperidines can be prepared.

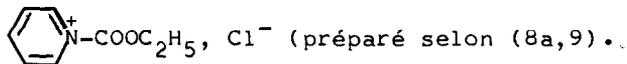
Le grand intérêt des dihydropyridines dans les systèmes biologiques ou comme intermédiaires de synthèse a été maintes fois souligné (1,2) : en particulier, l'addition nucléophile d'organométalliques aux sels de pyridinium a été utilisée pour préparer les pyridines substituées en position 2 ou 4, par l'intermédiaire des dihydro-1,2 (ou -1,4)pyridines correspondantes :



La régiosélectivité de la réaction dépend beaucoup de la nature de l'organométallique. Les organocuveux (3) et cuprates lithiens saturés (4) s'additionnent généralement en 1,4, tandis que les lithiens (saturés ou phényliques) (1,2) et les magnésiens (saturés, phényliques, vinyliques ou acétyléniques) (5-9) s'additionnent principalement en 1,2; cependant, les magnésiens (saturés et phényliques) peuvent conduire régiospécifiquement, soit aux dihydro-1,4 pyridines en opérant en présence de 5% de CuI (8) ou bien en utilisant un sel de pyridinium possédant un substituant volumineux sur l'azote (10), soit aux dihydro-1,2 pyridines en réalisant la protection amovible de la position 4 par le groupe SnMe₃ (11). Enfin, les énoates lithiens conduisent généralement à un mélange 50/50 (12), tandis que les énoates de titane (12) et les énoates siliciés (13) s'additionnent en 1,4.

L'intérêt supplémentaire apporté par la fixation sur le système pyridinique d'un groupe α -insaturé ou α -fonctionnel, nous a incités à étudier l'action d'organométalliques α -insaturés ou α -fonctionnels sur le chlorure

de N-éthoxycarbonylpyridinium :



Les résultats rassemblés dans le tableau 1 permettent de faire les remarques suivantes :

- la réaction a lieu dans tous les cas, dans des conditions expérimentales simples et avec de bons rendements, conduisant ainsi à des dihydropyridines à substituant allyle simple ou substitué, propargyle, allényle et de type $\text{CH}_2\text{-CO-Y}$. Dans plusieurs cas, les dihydro-1,2 (ou dihydro-1,4) pyridines ont été obtenues pures par simple redistillation (essais 1-5, 11, 12, 16).

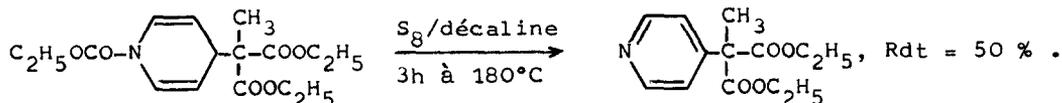
- en série allylique, l'addition 1,2 est prépondérante avec les dérivés du bromure d'allyle (essais 1-5), l'addition 1,4 n'apparaissant que pour une faible part et dans l'ordre $\text{Al, CuLi} < \text{Mg} < \text{Zn}$; le comportement du diallylcuprate de lithium est analogue à celui observé lors de son action sur les α -énones (14). Par contre, les organométalliques issus du bromure de crotyle (essais 6-9) conduisent, avec transposition allylique, à un mélange 1,2/1,4 dans les proportions 50/50 environ.

- dans le cas des organométalliques dérivant d'un bromure propargylique, seuls les aluminiques nous ont donné de bons résultats. L'aluminique issu du bromure de propargyle conduit à un mélange d'addition 1,2/1,4 d'environ 60/40 (essai 10) avec fixation du groupement uniquement sous forme propargylique, tandis que ceux dérivant du bromo-1 butyne-2 et du bromo-1 heptyne-2 fournissent principalement le dérivé d'addition 1,4 (essais 11, 12), vraisemblablement par suite de l'encombrement stérique important du groupement qui, d'ailleurs, se fixe uniquement sous forme allénique.

- avec les organométalliques α -fonctionnels, l'addition 1,4 est généralement prépondérante, avec une tendance d'autant plus marquée que le groupe organique est plus volumineux (essais 13-16).

L'étude de deux applications des dihydropyridines ainsi préparées a été amorcée :

- passage aux pyridines correspondantes par action du soufre selon (8a) :



- passage aux pipéridines correspondantes par hydrogénation catalytique selon (8a) :

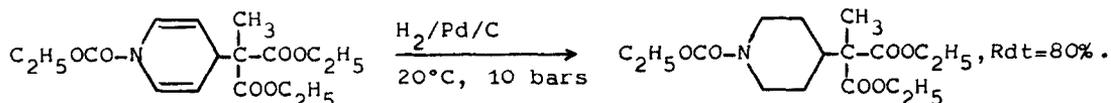


Tableau 1 - Action d'organométalliques sur le chlorure de
N-éthoxycarbonylpyridinium

(Essai	RM	Condi- tions	Structure de R fixé en 2 ou 4	Rdt	%** 1,2 / 1,4
1	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Al}_{2/3}\text{Br}^*$	a	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$	80%	98 / 2
2	"	b	"	72%	94 / 6
3	$(\text{CH}_2=\text{CHCH}_2)_2\text{CuLi}$	e	"	80%	96 / 4
4	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{MgBr}$	a	"	60%	94 / 6
5	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{ZnBr}$	b	"	70%	87 / 13
6	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{Al}_{2/3}\text{Br}$	a	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)$	60%	50 / 50
7	"	b	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)$	71%	51 / 49
8	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{MgBr}$	a	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)$	58%	53 / 47
9	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{ZnBr}$	b	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)$	62%	50 / 50
10	$\text{CH}_2=\text{C}=\text{CHAl}_{2/3}\text{Br}$	a	$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$	60%	58 / 42
11	$\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{Al}_{2/3}\text{Br}$	b	$\text{CH}_2=\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)$	50%	15 / 85
12	$\text{C}_4\text{H}_9\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{Al}_{2/3}\text{Br}$	b	$\text{CH}_2=\text{C}=\text{C}(\text{C}_4\text{H}_9)$	56%	0 / 100
13	$t\text{-C}_4\text{H}_9\text{OCOCH}_2\text{MgCl}$	a	$\text{CH}_2\text{-COOt-C}_4\text{H}_9$	52%	50 / 50
14	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OCOCH}_2\text{ZnBr}$	d	$\text{CH}_2\text{-COOC}_2\text{H}_5$	58%	68 / 32
15	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCOCH}_2\text{ZnBr}$	d	$\text{CH}_2\text{-CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	52%	45 / 55
16	$(\text{C}_2\text{H}_5\text{OCO})_2(\text{CH}_3)\text{CZnBr}$	d	$\text{C}(\text{CH}_3)(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$	55%	0 / 100

* Formule correspondant à la moyenne des entités présentes dans le milieu.

** Pourcentages déterminés par CPG et/ou par RMN¹H (60 MHz).

^a RM préparé au sein de l'éther, sel préparé à -78°C dans l'éther, addition de RM à -78°C, retour à 20°C, puis 2h à 20°C.

^b RM préparé au sein du THF, sel préparé à 0°C dans le THF, addition de RM à 0°C, puis 2h à 0°C.

^c RM préparé au sein du THF, sel préparé à -78°C dans l'éther, addition de RM à -78°C, retour à 20°C, puis 2h à 20°C.

^d RM préparé au sein du méthylal, sel préparé à 0°C dans le THF, addition de RM à 0°C, puis 2h à 0°C.

^e RM préparé au sein du THF ; à -78°C, addition de la pyridine, puis du chloroformiate d'éthyle, maintien 15 mn à -78°C, retour à 0°C, puis 30 mn à 0°C.

Nous envisageons de développer ces applications et d'étendre l'ensemble de nos résultats aux sels analogues dérivant des picolines (α ou β ou γ) et de la quinoléine.

Tous les produits nouveaux ont des spectres IR, ¹H RMN (15) et de masse en accord avec la structure proposée et des analyses centésimales correctes.

Bibliographie

- (1) U. Eisner et J. Kuthan, Chem. Rev., 1972, 72, 1 et références incluses.
- (2) D.M. Stout et A.I. Meyers, Chem. Rev., 1982, 82, 223 et références incluses.
- (3) K. Akiba, Y. Iseki et M. Wada, Tetrahedron Lett., 1982, 23, 429.
- (4) E. Piers et M. Soucy, Can. J. Chem., 1974, 52, 3563.
- (5) G. Fraenkel, J.W. Cooper et C.M. Fink, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1970, 9, 523.
- (6) (a) R.E. Lyle et E. White, J. Org. Chem., 1971, 36, 772 ;
(b) R.E. Lyle et D.L. Comins, J. Org. Chem., 1976, 41, 3250 ;
(c) R.E. Lyle, J.L. Marshall et D.L. Comins, Tetrahedron Lett., 1977, p. 1015.
- (7) A.R. Katritzky, H. Beltrami et M.P. Samnes, J.C.S. Chem. Comm., 1979, p. 137 ; Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1979, 18, 792 ; J.C.S. Perkin I, 1980, p. 2458 et 2480 ; J.C.S. Perkin I, 1981, p. 668.
- (8) (a) D.L. Comins et A.H. Abdullah, J. Org. Chem., 1982, 47, 4315 ;
(b) D.L. Comins, Tetrahedron Lett., 1983, 24, 2711 et 2807 ; (c) D.L. Comins et N.B. Mantlo, Tetrahedron Lett., 1983, 24, 3683 ;
J. Heterocycl. Chem., 1983, 20, 1239 ; (d) D.L. Comins et E.D. Stroud, Heterocycles, 1984, 22, 151 et 339 .
- (9) R. Yamaguchi, Y. Nakazono et M. Kawanisi, Tetrahedron Lett., 1983, 24, 1801.
- (10) K. Akiba, Y. Iseki et M. Wada, Tetrahedron Lett., 1982, 23, 3935.
- (11) D.L. Comins, A.H. Abdullah et N.B. Mantlo, Tetrahedron Lett., 1984, 25, 4867.
- (12) D.L. Comins et J.D. Brown, Tetrahedron Lett., 1984, 25, 3297.
- (13) K. Akiba, Y. Nishihara et M. Wada, Tetrahedron Lett., 1983, 24, 5269.
- (14) H.O. House et J.M. Wilkins, J. Org. Chem., 1978, 43, 2443.
- (15) ¹H RMN (CCl₄, δppm) : dihydro-1,2 pyridines : 6,50-6,90 (m, 1, N-CH=) ;
dihydro-1,4 pyridines : 6,50-6,90 (m, 2, N-CH=) ; alkyl-4 pyridines :
7,20-7,45 (m, 2, Hβ/N), 8,45-8,70 (m, 2, Hα/N).

(Received in France 22 November 1984)