

SYNTHESE ET REACTION DE DIACYL-1,4 ALKYL-4 DIHYDROPYRIDINES

P. M. ATLANI, J. F. BIELLMANN et J. MORON

Laboratoire de Chimie Organique Biologique,* Institut de Chimie, Université Louis Pasteur, 1 rue Blaise Pascal, 67-Strasbourg, France

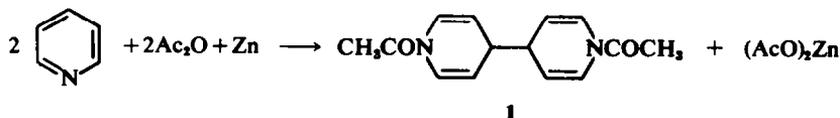
(Received in France 29 August 1972; Received in the UK for publication 9 September 1972)

Résumé—L'action du zinc et des anhydrides acétique, propionique et butyrique sur des pyridines substituées en C-4 donne des diacyl-1,4 alkyl-4 dihydropyridines, qui peuvent également être obtenues par réaction radicalaire. L'acétyl-1 méthylène-4 méthyl-5 dihydro-4,5 azépine **24** a été préparée par solvolysse du tosylate **23**, dérivant de la diacétyl-1,4 méthyl-4 dihydropyridine. La méthyl-4 quinuclidione **28** a été préparée à partir de la diacétyl-1,4 méthyl-4 dihydropyridine **4** par hydrogénation, hydrolyse, bromation et cyclisation.

Abstract—The action of zinc and acetic, propionic or butyric anhydride on C-4 substituted pyridines gives 1,4-diacetyl 4-alkyl dihydropyridines, which can also be obtained by a free radical reaction. The 1-acetyl 4-methylene 5-methyl 4,5-dihydro azepine **24** has been prepared by solvolysis of tosylate **23** prepared from 1,4-diacetyl 4-methyl dihydropyridine. The 4-methyl quinuclidinone **28** was prepared from 1,4-diacetyl 4-methyl dihydropyridine **4** by hydrogenation, hydrolysis, bromination and cyclisation.

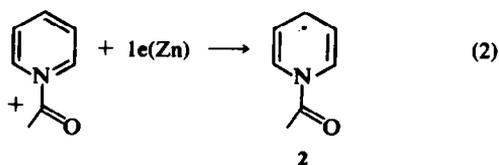
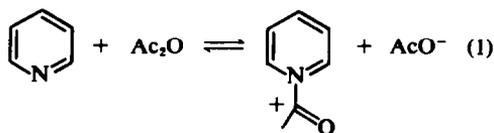
Lors de la synthèse de l'éthyl-4 pyridine selon Wibaut-Arens,¹ une des étapes de la réaction est la préparation du dimère **1** par action du Zn et de Ac₂O

empêchés par un substituant en C-4 sur la pyridine, par contre la dimérisation en 4,4' doit être soumise à de fortes contraintes stériques et on s'attend à



sur la pyridine. Cette réaction, comme nous le verrons plus loin, est selon toute vraisemblance une dimérisation du radical N-acyl pyridinyle **2**, pro-

obtenir d'autres produits.² L'établissement de leurs structures et leur emploi en synthèse font l'objet de cette publication.



duit de la réduction par le Zn du N-acyl pyridinium. L'équilibre¹ et la réduction² ne doivent pas être

Synthèse de diacyl-1,4 alkyl-4 dihydropyridines

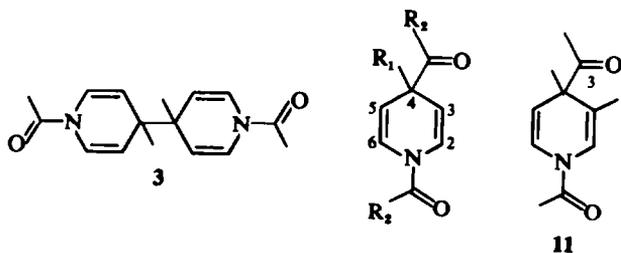
Ainsi, lors de l'action du Zn et de Ac₂O sur la méthyl-4 pyridine, on isole avec un rendement voisin de 50% un produit. Le spectre de RMN présente des signaux à δ = 4.92 ppm, 6.68 ppm et 7.28 ppm. Ces déplacements sont très voisins de ceux des protons en C-3 et C-5 (δ = 4.87 ppm) et en C-2 et C-6 (δ = 6.72 et 7.25 ppm) dans le dimère **1**.† Cependant l'intégration et la présence d'un deuxième signal dans la région de CH₃-CO excluent la structure **3** pour ce produit. Par contre, toutes ces données sont en bon accord avec la formule **4**.

Pour prouver la structure **4**, le produit a été transformé en N-acétylpipéridine **14** qui a été comparé à un échantillon obtenu à partir de la méthyl-3 éthyl-3 glutarimide **16**.

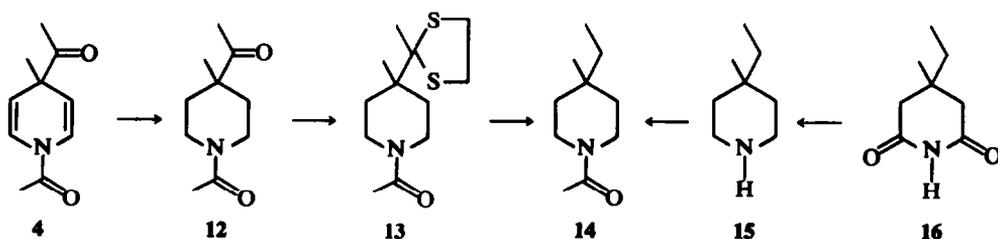
Par hydrogénation catalytique de la dihydropyridine **4**, on obtient la pipéridine **12**. Le groupe cétonique est réduit par la séquence thiocétalisation et désulfuration pour donner la N-acétylpipéri-

*Laboratoire associé au CNRS.

†Les protons en C-2 et C-6 sont dans les deux produits différents par suite de l'empêchement à la rotation de la liaison N-acétyl.³



- 4 $R_1=R_2=Me$
 5 $R_1=Me; R_2=Et$
 6 $R_1=Me; R_2=n-Prop.$
 7 $R_1=Et; R_2=Me$
 8 $R_1=n-Prop.; R_2=Me$
 9 $R_1=Ph; R_2=Me$
 10 $R_1=t-Bu; R_2=Me$

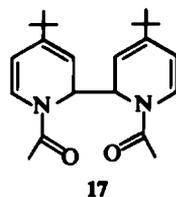


dine 14. La réduction de la méthyl-3 éthyl-3 glutarimide 16 par LAH conduit à la pipéridine 15⁴ dont l'acétylation donne la N-acétylpipéridine 14, identique au produit obtenu à partir du produit 4 (spectres de RMN et IR). La structure de ce produit étant établie, nous avons exploré cette méthode de synthèse de dihydro-1,4 pyridine en variant soit la nature de Ac_2O , soit la substitution de la pyridine mise en oeuvre.

Ainsi, les anhydrides propionique et butyrique réagissent avec la méthyl-4 pyridine, pour donner les produits 5 et 6 avec un rendement plus faible que celui obtenu avec Ac_2O , comme on a pu l'observer pour la synthèse de pyridines substituées en C-4.⁵

Avec des pyridines différemment substituées en C-4, par exemple: les éthyl-4, propyl-4 et phényl-4 pyridines, on obtient par réaction avec Ac_2O et le Zn les dihydropyridines 7, 8 et 9. Avec la diméthyl-3,4 pyridine, on obtient le produit 11. Dans le spectre de RMN de ce produit 11, le signal correspondant au méthyle en C-3 est dédoublé ainsi que des protons en C-5 et C-6, par suite de la rotation restreinte autour de la liaison N-acétyl.³

Par contre avec la *t*-butyl-4 pyridine dans les mêmes conditions, on obtient des traces du produit 10 à côté du dimère 17 et des traces d'une pyridine substituée qui pourrait être l'acétyl-2 *t*-butyl-4 pyridine. Le dimère 17 a été obtenu comme mélange de diastéréoisomères comme le montre le spectre de RMN. Nous n'avons pas cherché à les séparer. Le spectre d'absorption dans l'UV présente un λ_{max} à 306 nm ($\epsilon = 3,500$). Ceci est en bon accord avec un système dihydro-1,2 pyridine.⁶



Les essais de réaction du Zn et de Ac_2O sur des pyridines substituées en C-2 et en C-2 et C-6 n'ont abouti qu'à l'isolement du produit de départ. Ceci est à rapprocher des observations effectuées par d'autres auteurs.⁷

Mécanisme

La diacétyl-1,4 méthyl-4 dihydropyridine 4 a été également synthétisée, bien qu'avec un faible rendement (5%) à partir de la méthyl-4 pyridine et de l'acétaldéhyde en présence de ditertiobutylperoxyde. La dihydropyridine 4 obtenue dans ces conditions pourrait être formée par un mécanisme radicalaire selon le schéma A.

L'obtention de la dihydropyridine par cette voie nous a conduit à proposer pour la synthèse avec le Zn et Ac_2O un mécanisme postulant un intermédiaire commun, le radical pyridinyle 18 (schéma B).

Dans la synthèse avec le *t*-butylperoxyde le radicale pyridinyle 18 est formé par attaque du radical acétyle sur l'azote de la méthyl-4 pyridine. Une réaction analogue a été observée avec la pyridine et le radical acétyle.⁸

Dans la synthèse avec le Zn et Ac_2O le radical pyridinyle proviendrait de la réduction du N-

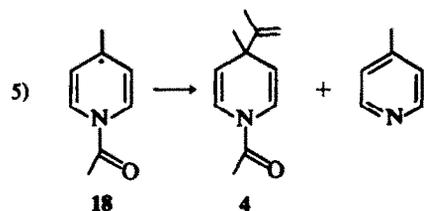
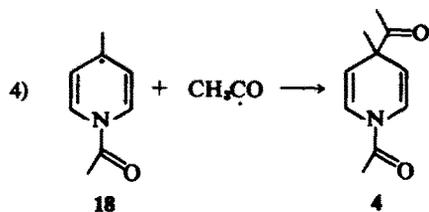
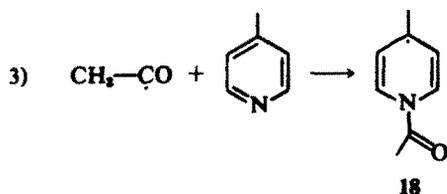
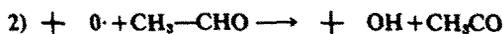


SCHÉMA (A).

acétylpyridinium 19, lequel serait formé par réaction entre la méthyl-4 pyridine et Ac_2O (réaction 6).

Le N-acétyl pyridinium 19 a été mis en évidence spectroscopiquement.⁹ Il est également un intermédiaire dans l'hydrolyse de Ac_2O et dans les transferts d'acyles catalysés par la pyridine.¹⁰

La réduction du N-acétyl pyridinium 19 par le Zn en radical pyridinyle 18 présente une analogie avec la réduction, également par le Zn, de l'iodure de N-éthyl isonicotinate de méthyle 20 en radical pyridinyle 21.^{11*}

La dimérisation de ce radical 18 n'a pas pu être

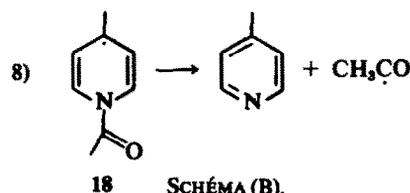
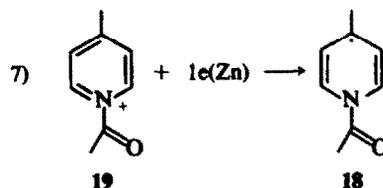
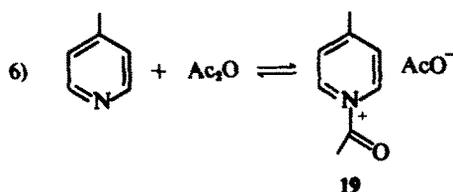
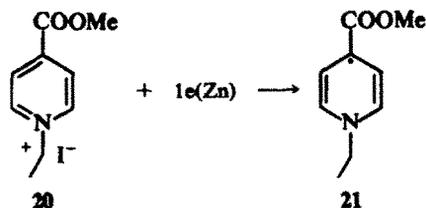


SCHÉMA (B).



mise en évidence, alors que le dimère en 4,4' est le produit principal de la réaction avec la pyridine. Dans le cas des pyridines substituées en C-4, ou la dissociation du dimère 3 est fortement favorisée, ou la dimérisation du radical 18 est empêchée par les substituants.

La N-acétyl pyridinyle 18, soit se dissocie en méthyl-4 pyridine et radical acétyle (réaction 8) qui réagit alors avec un radical pyridinyle 18 (réaction 4), soit transfère l'acétyle sur un radical pyridinyle 18 (réaction 5). La réaction 8 a été observée lors de la décomposition du N,N'-diacétyl tétrahydropyridyle.⁸ Toutefois dans cette réaction, nous ne pouvons pas exclure la présence d'espèce plus ou moins liée au Zn; dans le cas présent, nous n'avons pas mis en évidence par RPE la présence de radicaux pyridinyles.

L'absence de réaction avec les pyridines substituées en 2 ou en 2 et 6, s'explique dans ce cas par un déplacement de l'équilibre défavorisant la formation du N-acylpyridinium dans les réactions de type 6.† Ceci se traduit dans l'hydrolyse de Ac_2O par un effet catalytique de la méthyl-2 pyridine plus de cent fois plus faible que celui de la pyridine.¹²

*La dihydropyridine 4 peut être aussi obtenue par réduction électrochimique d'une solution de méthyl-4 pyridine dans Ac_2O . Le rendement est voisin de 55% par rapport à la méthyl-4 pyridine mise en oeuvre (Travail effectué avec H. Veillard).

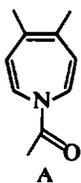
†Lors de la réduction électrochimique de solutions de pyridines substituées dans Ac_2O , on observe l'apparition d'une vague polarographique dont l'intensité est fonction de la concentration de la pyridine dans le domaine de -445 à -667 MV et que nous attribuons à la réduction du N-acylpyridinium. Avec les pyridines substituées en C-2, nous n'avons pas observé de vague de réduction. Ceci est en accord avec l'empêchement par le groupe en C-2 de la formation du N-acylpyridinium (Travail effectué avec H. Veillard).

La forte réactivité du carbone C-4 est remarquable. Dans le cas de la *t*-butyl-4 pyridine, cette réactivité est diminuée par la contrainte stérique et on obtient bien un peu du produit attendu 10, mais surtout le dimère 17. Celui-ci serait également formé à partir du radical pyridinyle, mais dans ce cas les réactions affectant la position C-4 sont fortement ralenties par le groupe *t*-butyle et la dimérisation en 2,2' (non détectée dans les autres cas) devient la réaction prépondérante.

Synthèse d'une azépine et d'une quinuclidinone

Nous avons effectué deux synthèses à partir de ces dihydro-1,4 pyridines.

A partir du produit 4, nous avons essayé de préparer l'azépine-1H A, classe d'hétérocycles dont différents représentants ont été préparés.¹³



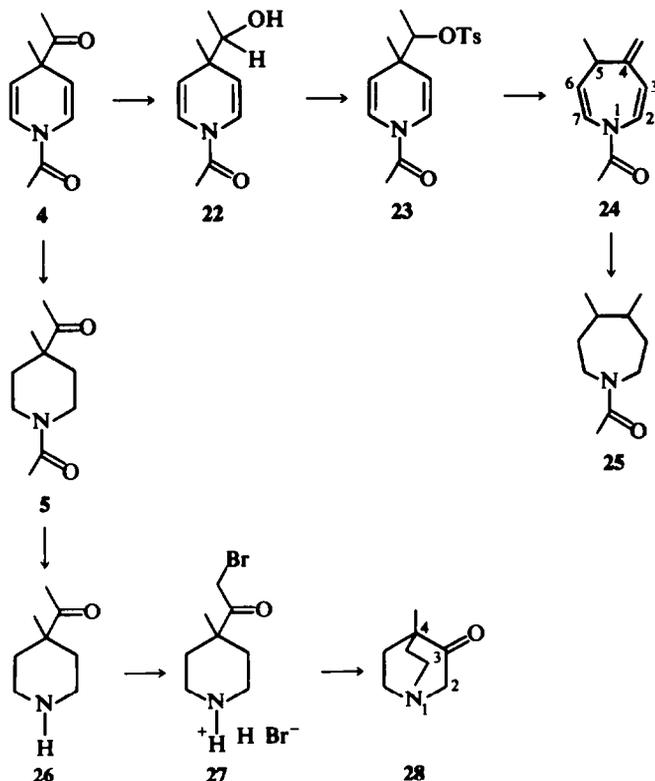
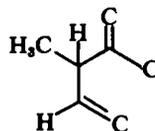
Par réduction du groupe cétonique du produit 4 par le NaBH₄, on obtient l'alcool 22, dont on prépare le tosylate 23. La solvolysé de ce tosylate 23 dans MeCN en présence de Et₃N, donne avec un

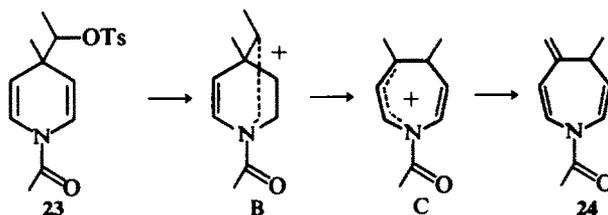
rendement de 54% un produit pour lequel nous proposons la structure 24. Ce produit se décompose à l'air, il est plus stable en solution diluée. Les essais d'isomérisation du produit 24 en l'azépine A n'ont pas abouti.

La structure du produit 24 repose sur les données spectrales. Dans le spectre de masse, on repère le pic moléculaire à M⁺, à côté d'autres pics à *m/e* = 120, 106 et 93. Le spectre de RMN présente des bandes:

- 1 CH₃:CH₃-CH—: d à δ = 1.23 ppm, *J* 7 Hz.
- 1 CH₃:CH₃-CO—N: s à δ = 1.23 ppm.
- 1 CH: C—5—H: p à δ = 3.25 ppm, *J* 7 Hz.
- 1 CH₂: CH₂=C—4: m à δ = 4.78 ppm.
- 1 CH: C—6—H: d de d à δ = 5.30 ppm, *J* 7 Hz et *J* 8 Hz.
- 1 CH: C—3—H: d élargi à δ = 5.58 ppm, *J* 10 Hz.
- 2 CH: C—2—H et C—7—H: m à δ = 6.67 ppm.

L'irradiation du doublet du méthyle à δ = 1.23 ppm donne une simplification du signal à δ = 3.25 ppm. L'irradiation de ce dernier proton fait changer l'allure au signal attribué à C—6—H. Ceci est en accord avec le motif:





L'hydrogénation catalytique du produit 24 conduit à un mélange d'azépanes 25 diastéréoisomères.

Dans la solvolysse du tosylate 23, nous n'avons pas détecté de l'isopropyl-4 pyridine. Ceci indique qu'il n'y a pas eu de migration du groupe méthyle de C-4 en C-2'. En effet la migration du groupe méthyle conduirait au N-acétyl isopropyl-4 pyridinium qui par hydrolyse donnerait de Ac_2O et l'isopropyl-4 pyridine.

La participation de la double liaison probablement enrichie par la présence de l'azote favoriserait la formation de l'ion B lors de la solvolysse.¹⁵ Cet ion B évoluerait vers l'ion C qui éliminerait un proton du groupe méthyle en donnant le produit 24. Cette solvolysse n'est pas sans rappeler celle du tosylate ou de chlorure d'autres systèmes dihydropyridines.¹⁴

Une voie d'accès facile à des quinuclidinones substituées en C-4, difficiles à préparer par les voies habituelles de synthèse de système¹⁶ pouvait s'effectuer à partir du produit 4.

L'hydrogénation catalytique de la dihydropyridine 4 donne la pipéridine 5. Par hydrolyse alcaline, on obtient la cétio-pipéridine 26, qui est bromée en milieu acide. Le bromhydrate 27 est traité en milieu alcalin dilué; le produit de cyclisation, la méthyl-4 quinuclidinone 28, est isolée. Les données spectrales sont en complet accord avec cette structure. Ces résultats confirment ceux de plusieurs auteurs: la présence d'un groupement en C-4 (ou en C-1) faciliterait la cyclisation des bromoacétyl-4 pipéridines.¹⁷

CONCLUSION

La réaction du Zn et de Ac_2O sur les pyridines donne des produits dont la structure dépend de la pyridine mise en oeuvre. Avec la pyridine, le dimère diacétyl-N,N' tétrahydropyridyle-4,4' 1 est obtenu. Avec les pyridines substituées en C-4, les diacyl-1,4 alkyl-4 dihydropyridines sont les produits de la réaction et avec la *t*-butyl-4 pyridine, on isole surtout un dimère en 2,2'. La modulation de la nature des produits de réaction provient des effets de substituants sur les différentes réactions possibles. La réduction de la pyridine se fait ici grâce à la formation de N-acétylpyridinium.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un appareil Varian A-60 à 60 MHz. Les lettres s, d, t, q et m ont été utilisées pour désigner la nature: singulet, doublet,

triplet, quadruplet et multiplet des signaux.

Préparation du diacétyl-1,4 méthyl-4 dihydropyridine 4. A un mélange de Ac_2O (50 ml), de méthyl-4 pyridine (10 ml), on ajoute peu à peu de la poudre de Zn (10 g) en agitant énergiquement le milieu réactionnel porté à 80°. On suit l'évolution de la réaction par chromatographie sur couche mince en utilisant comme mélange éluant (AcOEt -cyclohexane 75-25), le R_f du produit d'arrivée étant approximativement le double de celui du produit de départ. Après 4 h on filtre sous vide et on verse le filtrat dans un mélange eau/glace. On neutralise avec une solution normale de soude et on extrait au CHCl_3 . On élimine la méthyl-4 pyridine qui n'a pas réagi en lavant la solution chloroformique avec une solution de HCl 4N. On sèche sur Na_2SO_4 . On obtient ainsi la dihydropyridine 4 (49%) recristallisée dans le mélange CHCl_3 - Et_2O . F_R : 80.5-81°. (Calc. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: C, 67.02; H, 7.31; N, 7.82. Tr. C, 67.09; H, 7.46; N, 7.95%). RMN (CDCl_3). 1(CH_3) sur la position 4 du noyau: s à $\delta = 1.25$ ppm, 1(CH_3) $\text{CH}_3\text{CO}-\text{C}_4$: s à $\delta = 2.20$ ppm, 1(CH_3) $\text{CH}_3\text{CO}-\text{N}$: s à $\delta = 2.23$ ppm, (2H) Hydrogènes H_2 et H_3 du cycle: m à $\delta = 4.93$ ppm, (2H) Hydrogènes H_2 et H_3 du cycle: 2 d élargis à $\delta = 6.67$ ppm et à $\delta = 7.25$ ppm (J 8 Hz). UV (MeOH) $\lambda_{\text{max}} = 254$ nm ($\epsilon = 17.000$). IR (CHCl_3) $\nu_{\text{C=O}}$ amide 1630 cm^{-1} . $\nu_{\text{C=O}}$ cétone 1700 cm^{-1} .

Hydrogénation catalytique de la diacétyl-1,4 méthyl-4 dihydropyridine 4. La dihydropyridine 4 (179 mg) est dissoute dans de EtOH (20 ml). On ajoute Pd/C à 10% (18 mg). On hydrogène sous pression ordinaire; 2 mmol d'hydrogène sont absorbées. Après avoir filtré pour éliminer le Pd/C, on évapore le solvant. La diacétyl-1,4 méthyl-4 pipéridine 12 (183 mg) se présente sous forme de cristaux blancs. $F_R = 50-51.5^\circ$. (Calc. $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: C, 65.54; H, 9.35; N, 7.64. Tr. C, 65.43; H, 9.16; N, 7.57%). RMN (CDCl_3). 1(CH_3) sur la position 4 du noyau: s à $\delta = 1.22$ ppm, 1(CH_3) $\text{CH}_3-\text{CO}-\text{C}_4$: s à $\delta = 2.08$ ppm, 1(CH_3) $\text{CH}_3\text{CO}-\text{N}$: s à $\delta = 2.17$ ppm, (8H) Hydrogènes du cycle: m à $\delta = 3.50$ ppm et $\delta = 1.50$ ppm, IR (CHCl_3) $\nu_{\text{C=O}}$ amide 1630 cm^{-1} . $\nu_{\text{C=O}}$ cétone 1705 cm^{-1} .

Préparation du thiocétal 13. La diacétyl-1,4 méthyl-4 pipéridine 12 (600 mg) est mélangée à de l'éthane dithiol (2.1 ml) et $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.9 ml). Après avoir laissé le mélange réactionnel pendant 10 h, on le verse dans une solution normale de soude (100 ml) et on extrait au CHCl_3 . Cette solution chloroformique est lavée à l'eau et séchée sur Na_2SO_4 . On évapore le solvant: le thiocétal 13 (750 mg) est obtenu sous forme de cristaux blancs. F_R : 127-127.5°. RMN (CDCl_3). 1(CH_3) sur le noyau pipéridinique en 4: s à $\delta = 1.22$ ppm, 1(CH_3) CH_3-C : s à $\delta = 1.83$



ppm, 1(CH_3) $\text{CH}_3\text{CO}-\text{N}$: s à $\delta = 2.07$ ppm, 2(CH_2) $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}$: s à $\delta = 3.25$ ppm, (8H) pipéridiniques: 2 larges bandes à $\delta = 3.50$ ppm et $\delta = 1.63$ ppm. IR (CHCl_3) $\nu_{\text{C=O}}$ amide 1630 cm^{-1} .

Désulfuration du thiocétal 13. Le thiocétal 13 (274 mg)

est dissous dans du dioxanne anhydre (20 ml). On ajoute du nickel Raney (0.5 g) préalablement lavé avec du dioxanne. Après un reflux de six jours, on filtre et on évapore le solvant. On obtient l'amide 14 qu'on identifie par IR et RMN au produit préparé à partir de la méthyl-4 éthyl-4 pipéridine.

Synthèse de l'amide 14 à partir de méthyl-4 éthyl-4 pipéridine 15. L'acétylation pyridinée de la méthyl-4 éthyl-4 pipéridine 15 préparée à partir de la méthyl-3 éthyl-3 glutarimide 16 selon la recette* donne l'amide 14 liquide incolore. (Calc. $C_{10}H_{19}NO$: N, 8.27. Tr. N, 8.24%.) RMN ($CDCl_3$) $1(CH_3)$ éthyle: t à $\delta = 0.83$ ppm, $1(CH_2)$ éthyle: q à $\delta = 1.33$ ppm, $1(CH_3)$ en C-4 du cycle: s à $\delta = 0.92$ ppm, $1(CH_2)$ CH_2CON : s à $\delta = 2.07$ ppm, (8H) Hydrogènes du noyau: 2 bandes larges à $\delta = 1.50$ ppm, et $\delta = 3.50$ ppm. IR ($CHCl_3$): $\nu_{C=O}$ 1630 cm^{-1} .

Autre synthèse du produit 4. Un mélange de méthyl-4 pyridine (5 g), d'acétaldéhyde (5 ml) et de ditertiobutylperoxyde (4 ml) est chauffé à 150° pendant 14 h dans une ampoule scellée placée dans un autoclave. On sépare ensuite les produits de la réaction sur silice et on obtient à côté de goudrons et de 4-picoline (2 g) la dihydropyridine 4 (0.448 g) identifiée à un échantillon de référence (RMN et IR Fusion).

Dipropionyl-1,4, méthyl-4 dihydropyridine 5. Mélange réactionnel: méthyl-4 pyridine (5 ml), anhydride propionique (25 ml), Zn en poudre (5 g), même mode opératoire que pour 4. On obtient une huile. Rendement 15-20% en 5. (Calc. $C_{12}H_{17}NO_2$: C, 69.54; H, 8.27. Tr. C, 69.54; H, 8.28%.) RMN ($CDCl_3$). $1(CH_3)$ $CH_3-CH_2-CO-C_4$: t à $\delta = 0.98$ ppm (J 7 Hz), $1(CH_2)$ CH_3-CH_2-CO-N : t à $\delta = 1.15$ ppm (J 7 Hz), $1(CH_2)$ $CH_3-CH_2-CO-C_4$: q à $\delta = 2.52$ ppm (J 7 Hz), $1(CH_2)$ CH_3-CH_2-CO-N : q à $\delta = 2.58$ ppm (J 7 Hz), $1(CH_2)$ en C-4 du cycle: s à $\delta = 1.23$ ppm, 2(H) H_3 et H_5 du cycle: m à $\delta = 4.77$ ppm, 2(H) H_2 et H_6 du cycle: bande élargie à $\delta = 6.92$ ppm. UV (MeOH) $\lambda_{max} = 254$ nm ($\epsilon = 15,900$).

Dibutanoyl-1,4, méthyl-4 dihydropyridine 6. Mélange réactionnel: méthyl-4 pyridine (5 ml), anhydride butyrique (25 ml), Zn en poudre (5 g), même mode opératoire que pour 4. On obtient une huile. Rendement: 15-20% en 6. (Calc. $C_{14}H_{21}NO_2$: C, 71.46; H, 8.99; N, 5.95. Tr. C, 71.32; H, 8.92; N, 6.06%.) RMN ($CDCl_3$) $1(CH_3)$ $CH_3-CH_2-CH_2-C-C_4$: t à $\delta = 0.88$ ppm (J 7 Hz), $1(CH_2)$ $CH_3-CH_2-CH_2-C-N$: t à $\delta = 0.97$ ppm (J 7 Hz), $1(CH_2)$ en C-4 du cycle: s à $\delta = 1.25$ ppm, 2(H) H_3 et H_5 du cycle: m à $\delta = 4.85$ ppm, 2(H) H_2 et H_6 du cycle: m à $\delta = 6.95$ ppm. UV (MeOH) $\lambda_{max} = 255$ nm ($\epsilon = 16,200$).

Diacétyl-1,4, éthyl-4 dihydropyridine 7. Mélange réactionnel: éthyl-4 pyridine (10 ml), Ac_2O (50 ml), Zn en poudre (10 g), même mode opératoire que pour 4. Rendement: 45-50% de 7 à côté de éthyl-4 pyridine. La dihydropyridine se présente sous la forme d'une huile légèrement colorée en jaune. (Calc. $C_{11}H_{15}NO_2$: C, 68.37; H, 7.82; N, 7.25. Tr. C, 68.22; H, 7.70; N, 7.29%.) RMN ($CDCl_3$). $1(CH_3)$ éthyle: t à $\delta = 1.48$ ppm, $1(CH_2)$ éthyle: q à $\delta = 1.58$ ppm, $1(CH_3)$ CH_3CO-C_4 : s à $\delta = 2.18$ ppm, $1(CH_2)$ CH_2CO-N : s à $\delta = 2.23$ ppm, 2(H) H_3 et H_5 du cycle: m à $\delta = 4.95$ ppm, 2(H) H_2 et H_6 du cycle: 2 d élargis à $\delta = 6.75$ ppm et $\delta = 7.30$ ppm. UV (MeOH) $\lambda_{max} = 254$ ($\epsilon = 15,400$).

Diacétyl-1,4, propyl-4 dihydropyridine 8. Mélange réactionnel: propyl-4 pyridine (5 ml), Ac_2O (25 ml), poudre de Zn (5 g), même mode opératoire que pour 4. Rendement: 30% de 8 à côté de propyl-4 pyridine. Aspect: huile légèrement colorée en jaune. (Calc. $C_{12}H_{17}NO_2$: C, 69.54; H, 8.27; N, 6.76. Tr. C, 69.7; H, 8.35; N, 6.98%.)

RMN ($CDCl_3$). 7(H) Hydrogènes du groupe propyle: large bande à $\delta = 1.25$ ppm, $1(CH_3)$ CH_3-CO-C_4 : s à $\delta = 2.18$ ppm, $1(CH_2)$ CH_3-CO-N : s à $\delta = 2.23$ ppm, 2(H) H_3 et H_5 du cycle: m à $\delta = 4.95$ ppm, 2(H) H_2 et H_6 du cycle: 2 d élargis à $\delta = 6.75$ ppm et $\delta = 7.30$ ppm. UV (MeOH) $\lambda_{max} = 254$ nm ($\epsilon = 16,500$). IR ($CHCl_3$) $\nu_{C=O}$ 1600 cm^{-1} , $\nu_{C=O}$ 1700 cm^{-1} , $\nu_{C=O}$ amide 1620 cm^{-1} .

Diacétyl-1,4 phényl-4 dihydropyridine 9. Mélange réactionnel: phényl-4 pyridine (5 g), Ac_2O (25 ml), poudre de Zn (5 g). T°: 90°. Rdt.: 20% de 9 à côté de phényl-4 pyridine. (Calc. $C_{15}H_{15}NO_2$: C, 74.67; H, 6.27; N, 5.80. Tr. C, 74.96; H, 6.41; N, 6.04%.) RMN ($CDCl_3$). $1(CH_3)$ CH_3-CO-C_4 : s à $\delta = 1.23$ ppm, $1'(CH_3)$ CH_3-CO-N : s à $\delta = 2.23$ ppm, 2(H) H_3 et H_5 du cycle: m à $\delta = 5.32$ ppm, 2(H) H_2 et H_6 du cycle: 2 d élargis à $\delta = 6.75$ ppm et $\delta = 7.30$ ppm (J 8 Hz), 5(H) groupe phényle: large bande à $\delta = 7.32$ ppm. UV $\lambda_{max} = 255$ nm ($\epsilon = 18,300$).

Diacétyl-1,4 diméthyl-3,4 dihydropyridine 11. Mélange réactionnel: diméthyl-3,4 pyridine (5 ml), Ac_2O (25 ml) et poudre de Zn (5 g). Rendement: 40% de 11 à côté de diméthyl-3,4 pyridine. (Calc. $C_{11}H_{15}NO_2$: C, 68.37; H, 7.82; N, 7.25. Tr. C, 68.04; H, 7.91; N, 7.61%.) RMN ($CDCl_3$). $1(CH_3)$ en C-4 du cycle: s à $\delta = 1.25$ ppm, $1(CH_2)$ en C-3 du cycle: 2 s à $\delta = 1.62$ ppm et $\delta = 1.64$ ppm, $1(CH_3)$ CH_3-CO-C_4 : s à $\delta = 2.18$ ppm, $1(CH_2)$ CH_3-CO-N : s à $\delta = 2.23$ ppm, Hydrogènes du cycle H_2 : 2 s élargis à $\delta = 6.56$ ppm et 7.17 ppm, H_3 : 2 d à $\delta = 4.70$ ppm et 4.78 ppm (J 9 Hz), H_4 : 2 d à $\delta = 6.75$ ppm et 7.30 ppm (J 9 Hz). UV $\lambda_{max} = 256$ nm ($\epsilon = 16,000$).

Réaction avec la t-butyl-4 pyridine. A un mélange de t-butyl-4 pyridine (10 ml), Ac_2O (100 ml), on ajoute du zinc en poudre (10 g). Ce mélange est agité vigoureusement pendant toute la durée de la réaction. A température ordinaire, la réaction est lente; on chauffe avec un bain d'huile à 60° et on suit l'évolution de la réaction par chromatographie en couche mince (mélange éluant AcOEt-cyclohexane 75-25). Au bout de 20 h on filtre sous vide pour éliminer le Zn et l'acétate de zinc formé. Des cristaux blancs se forment lorsqu'on conserve le filtrat obtenu à 0°. Après filtration et lavage à l'eau distillée, on recueille le dimère 17 qui est recristallisé dans le MeOH (2.484 g) F = 130-131°. (Calc. $C_{22}H_{22}N_2O_2$: C, 74.12; H, 9.05; N, 7.86. Tr. C, 74.23; H, 9.18; N, 8.10%.) RMN ($CDCl_3$). Le spectre est en accord avec la structure en tenant compte de l'existence de deux diastéréoisomères (mésé et dl) que nous n'avons pas essayé de séparer. 18(H) 2 groupes t-butyle: s à $\delta = 1.01$ ppm et $\delta = 1.05$ ppm, 6(H) 2 CH_3-CO-N : s à $\delta = 2.03$ ppm et $\delta = 2.10$ ppm, 6(H) H_3 , H_5 , H_3 et H_2 , H_4 , H_4 : m à $\delta = 5.42$ ppm, 2(H) H_6 et H_4 : m à $\delta = 6.36$ ppm. UV (MeOH) $\lambda_{max} = 306$ nm ($\epsilon = 3,500$). IR ($CHCl_3$) $\nu_{C=O}$ amide 1650 cm^{-1} , $\nu_{C=C}$ 1590 cm^{-1} .

La solution-mère est traitée par une solution normale de soude et extraite au $CHCl_3$. On lave la solution chloroformique à l'eau distillée. La chromatographie en couche mince faite sur cette solution indique un mélange de plusieurs produits qu'on sépare sur une colonne de silice. Avec le mélange cyclohexane à 5% d'AcOEt, on recueille: l'acétyl, t-butyl-4 pyridine (97 mg). A 15% d'AcOEt, on obtient la diacétyl-1,4, t-butyl-4 dihydropyridine 10 qui se présente sous forme de cristaux blancs qu'on recristallise dans le MeOH (220 mg). F = 92.5-93.5°. A 30% d'AcOEt, on obtient la t-butyl-4 pyridine (3.92 g), et enfin une huile rouge dont nous n'avons pas pu déterminer la structure.

Acétyl-2, t-butyl-4 pyridine. RMN ($CDCl_3$). 3(CH_3) groupe t-butyle: s à $\delta = 1.33$ ppm, $1(CH_3)$ groupe acétyl:

s à $\delta = 2.70$ ppm, 1(H) H_6 du cycle: m à $\delta = 7.40$ ppm, 1(H) H_6 du cycle: m à $\delta = 8.00$ ppm, 1(H) H_3 du cycle: m à $\delta = 8.52$ ppm. UV (MeOH) $\lambda_{\max} = 270$ ($\epsilon = 2,800$), $\lambda_{\max} = 234$ ($\epsilon = 6,200$). Il présente un léger déplacement par rapport au spectre UV d'un échantillon d'acétyl-2 pyridine.

Diacyl-1,4, t-butyl-4 dihydropyridine 10. (Calc. $C_{13}H_{19}NO_2$: C, 70.56; H, 8.65. Tr. C, 70.61; H, 8.48%.) RMN ($CDCl_3$). 9(H) groupe t-butyle: s à $\delta = 0.93$ ppm, $(CH_3)_2 CH_2-CO-C_4$: s à $\delta = 2.15$ ppm, $(CH_3)_2 CH_2-CO-N$: s à $\delta = 2.22$ ppm, 2(H) H_3 et H_5 du cycle: m à $\delta = 5.32$ ppm, 2(H) H_2 et H_6 : 2 d élargis à $\delta = 6.68$ ppm et $\delta = 7.32$ ppm. UV (MeOH) $\lambda_{\max} = 256$ nm ($\epsilon = 16,500$).

Réduction de la dihydropyridine 4. A une solution de 2.20 g du produit 4 dans du MeOH (20 ml), on ajoute petit à petit en agitant du $NaBH_4$ (350 mg). Après 1 h on ajoute de l'eau, neutralise avec une solution de HCl N. Le mélange réactionnel est extrait au $CHCl_3$. La solution chloroformique est lavée à neutralité et séchée. Après évaporation du solvant on obtient 2.2 g d'un produit liquide. Il s'agit de l'acétyl-1 (hydroxy-1 éthyl)-4 méthyl-4 dihydropyridine 22. (Calc. $C_{10}H_{15}NO_2$: C, 66.27; H, 8.34. Tr. C, 66.15; H, 8.25%.) RMN ($CDCl_3$). 1(CH_3): CH_3-C-4 : s à $\delta = 1.26$ ppm, 1(CH_3): $CH_3-CHOH-C-4$: d à $\delta = 1.28$ ppm (J 7 Hz), 1(CH_3): CH_3-CO-N : s à $\delta = 2.18$ ppm, 1(CH): CH_3-CHOH : q à $\delta = 3.50$ ppm (J 7 Hz), 2(CH): H_3 et H_5 : m à $\delta = 4.90$ ppm, 2(CH): H_2 et H_6 : 2 d élargis à $\delta = 6.72$ ppm et $\delta = 7.27$ ppm.

Tosylate de l'alcool 22. A une solution refroidie à 0° de l'alcool 22 (1.13 g) dans de la pyridine (30 ml), on ajoute petit à petit en agitant fortement du $TsCl$ (2.2 g). On laisse en contact pendant 3 jours à 5°. La solution est versée dans 100 ml d'un mélange eau-glace et agitée 0.5 h vigoureusement. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau et séché. On obtient 1.450 g (68%) de tosylate 23, recristallisé dans l'éther F = 94.5-96.5°. (Calc. $C_{17}H_{21}NO_4S$: C, 60.84; H, 6.31; N, 4.18. Tr. C, 60.64; H, 6.46; N, 4.12%.) RMN ($CDCl_3$). 1(CH_3): CH_3-C-4 : s à $\delta = 1.08$ ppm, 1(CH_3): $CH_3-CHOTs-C-4$: d à $\delta = 1.23$ ppm (J 7 Hz), 1(CH_3): CH_3-CON : s à $\delta = 2.18$ ppm, 1(CH_3): $CH_3-C_6H_4$: s à $\delta = 2.45$ ppm, 1(H): $CH_3-CHOTs-C-4$: q à $\delta = 4.42$ ppm, 2(H): H_3 et H_5 : m à $\delta = 4.83$ ppm, 2(H): H_2 et H_6 : m à $\delta = 6.67$ ppm, H aromatiques: 2 d à $\delta = 7.33$ ppm (J 8 Hz).

Solvolyse du tosylate 23. Le tosylate 23 (1.29 g) est dissous dans de MeCN (25 ml), on y ajoute de la Et_3N (1.5 ml). Le mélange réactionnel est porté à reflux sous une atmosphère d'azote. Après 3/4 d'heure, on ajoute de l'eau et extrait à l'éther. La solution étherée est lavée successivement avec une solution H_2SO_4 N et avec de l'eau, puis séchée. Après évaporation du solvant à 30° et sous pression réduite, on isole un liquide (0.53 g) qui se décompose assez rapidement à l'air, et à température ordinaire. Ce produit est chromatographié sur une colonne d'alumine neutre activité I (22 g). Un mélange benzène-éther 9:1 (350 ml) élue l'azépine 24 (0.33 g, 54%). UV ($CHCl_3$): $\lambda_{\max} = 272$ nm ($\epsilon = 15,500$). Spectre de masse: pic moléculaire $M^+ 163$.

Hydrogénation catalytique de l'azépine 24. A une solution d'azépine 24 (0.52 g) brute dans de EtOH (25 ml) est agité dans une atmosphère d'hydrogène en présence de Pd/C à 10% (76 mg). Après 3 h, le catalyseur est filtré et le solvant évaporé. On chromatographie les produits (0.54 g) sur une colonne de silice (15 g). Le mélange cyclohexane-EtOAc 1:1 (150 ml) élue un composé liquide (0.47 g): l'hexahydroazépine 25. (Calc. $C_{10}H_{19}NO$: C, 70.96; H, 11.31; N, 8.27. Tr. C, 70.51; H, 11.10; N, 8.32%.) RMN

($CDCl_3$). 2(CH_2): CH_2-CH 2 d à $\delta = 0.85$ ppm et 0.88 ppm (J 6 Hz), 6(H): $CH_2-CH(CH_3)-CH(CH_3)-CH_2$: m à $\delta = 1.66$ ppm, 1(CH_3): CH_3-CO-N : $\delta = 2.05$ ppm, 4(H): $CH_2-N(COCH_3)-CH_2$: m à $\delta = 3.40$ ppm.

Saponification de l'amide 5. L'amide 5 (3.07 g) est chauffé 1 h à reflux présence de 40 ml d'une solution de soude à 10%. Après refroidissement, le mélange réactionnel est extrait au $CHCl_3$. L'extrait chloroformique est lavé à l'eau, séché, le solvant est évaporé. On obtient un liquide volatil (2.20 g) qui se carbonate rapidement à l'air. Il s'agit de la pipéridine 26.

Le picrate préparé à partir d'une solution éthanolique d'acide picrique est recristallisé dans EtOH. F = 200-202°. (Calc. $C_{14}H_{18}N_4O_6$: C, 45.41; H, 4.90; N, 15.13. Tr. C, 45.47; H, 4.89; N, 15.20%.)

Dérivé bromé de la cétone 26. A une solution de la cétone 26 (2.3 g) dans HBr à 40% (7 ml) chauffé entre 50-60° on ajoute goutte à goutte en 1 h en agitant 8.4 ml d'une solution à 10% de brome dans HBr. Après refroidissement on amène à sec. Le résidu est cristallisé dans un mélange alcool-EtOAc. On obtient des cristaux du bromhydrate de la bromacétyl-4 méthyl-4 pipéridine 27 (2.42 g). F = 118-120°. (Calc. $C_8H_{15}ONBr_2$: C, 31.92; H, 5.02; N, 4.65. Tr. C, 32.50; H, 5.21; N, 4.63%.) RMN (D_2O). 1(CH_3): CH_3-C-4 : s à $\delta = 1.32$ ppm, 2(CH_2): m à $\delta = 2.00$ ppm, 2(CH_2): m à $\delta = 3.25$ ppm, 1(CH_2): CH_2Br-CO à $\delta = 4.53$ ppm.

Méthyl-4 quinuclidinone 28. A une solution agitée et chauffée entre 50 et 60° de bromhydrate de la bromocétone 27 (1.5 g) dans de l'eau (150 ml), on ajoute goutte à goutte en 2 h une solution de NaOH 0.1 N (200 ml). Après 1 h d'addition, on sature la solution avec du NaCl et on extrait au $CHCl_3$. La solution chloroformique est lavée à l'eau et séchée. Après évaporation du solvant sous pression réduite à 30°, on isole un liquide volatil non homogène (0.63 g) à la chromatographie en couche mince.

On chromatographie ce produit (0.41 g) sur une colonne d'alumine neutre activité I (12 g). On élue par mélange cyclohexane-EtOAc 1:1 (70 ml) la quinuclidinone 28 liquide (169 mg) (39%). RMN ($CDCl_3$). 1(CH_3): CH_3-C : s à $\delta = 1.00$ ppm, 2(CH_2): CH_2-CH_2-N : m à $\delta = 1.75$ ppm, 2(CH_2): CH_2-CH_2-N : m à $\delta = 3.00$ ppm, 1(CH_2): $CO-CH_2-N$: s à $\delta = 3.23$ ppm, IR ($CHCl_3$): $\nu_{C=O}$ 1725 cm^{-1} . Le picrate préparé à partir d'une solution éthanolique d'acide picrique est recristallisé dans un mélange acétone-EtOH. F = 204-205°. (Calc. $C_{14}H_{18}N_4O_6$: C, 45.66; H, 4.38; N, 15.21. Tr. C, 45.79; H, 4.57; N, 15.24%.)

RÉFÉRENCES

1. J. P. Wibaut et J. F. Arens, *Rec. Trav. Chim.* **60**, 119 (1941).
2. P. Atlani et J. F. Biellmann, *Tetrahedron Letters* 4829 (1969).
3. P. Atlani, Thèse Doctorat ès Sciences Physiques, p. A-1. Strasbourg, Juillet (1971).
4. J. M. McManus, J. W. McFarland, C. F. Gerber, W. M. McLamore et G. B. Laubach, *J. Med. Chem.* **8**, 766 (1965).
5. J. P. Wibaut et S. Wromen, *Rec. Trav. Chim.* **67**, 545 (1948).
6. N. C. Cook et J. E. Lyons, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 3396 (1966).
7. W. Solomon, *J. Chem. Soc.* 935 (1946); D. v. Der Vennen et J. P. Wibaut, *Rec. Trav. Chim.* **66**, 236 (1947).
8. P. M. Atlani, J. F. Biellmann, R. Briere, H. Lemaire et A. Rassat, *Tetrahedron* **28**, 2827 (1972).

- ⁹A. R. Fersht et W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 2125 (1969).
- ¹⁰A. R. Fersht et W. P. Jencks, *Ibid.* **92**, 5432 (1970).
- ¹¹E. M. Kosower et E. J. Poziomek, *Ibid.* **85**, 2035 (1963).
- ¹²A. R. Butler et V. Gold, *J. Chem. Soc.* 4362 (1961).
- ¹³L. A. Paquette, D. E. Kuhla, J. H. Barrett et R. J. Haluska, *J. Org. Chem.* **34**, 2866 (1969).
- ¹⁴R. C. Allgrove, L. A. Cort, J. A. Elvidge et U. Eisner, *J. Chem. Soc. (C)*, 434 (1971); M. Mahendran et A. W. Johnson, *J. Chem. Soc. (C)*, 1237 (1971); T. J. v. Bergen et R. M. Kellogg, *J. Org. Chem.* **36**, 978 (1971).
- ¹⁵H. C. Brown et Y. Okamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 4979 (1958).
- ¹⁶M. D. Mashkovsky et L. N. Yakhontov dans E. Jucker, *Prog. in Drug Research*, p. 293, 13, Birkhäuser Verlag, Bâle (1969); H. U. Daeniker et C. A. Grob, *Organic Synthesis* p. 86. Vol. 44, John Wiley and Sons, New York (1964).
- ¹⁷F. I. Carroll, A. M. Ferguson et J. B. Lewis, *J. Org. Chem.* 2957 (1966).