

SYNTHESE DE PYRIDINES PAR CYCLISATION DE SYSTEMES AZATRIENIQUES

G. DAUPHIN,* B. JAMILLOUX, A. KERGOMARD* and D. PLANAT

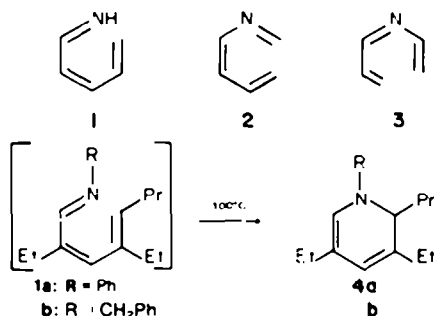
Equipe de Recherche Associée au C.N.R.S. No. 392, Université de Clermont, B.P. 45, 63170 Aubière, France

(Received in France 5 October 1976; Received in the UK for publication 23 November 1976)

Résumé—La cyclisation en pyridines des imines d'aldéhydes α - β éthyliques et d'allylamine se produit à 25°, sous l'action catalytique du système basique sodium-allo-ocimène, elle concerne les carbone en α de la chaîne aminée et δ de la chaîne aldéhydique. Des arguments en faveur d'une cyclisation carbanionique sont avancés. Un deuxième type de cyclisation a été observé sur un système aza-3 hexatriénique qui fournit une pyridine à 120° et en l'absence de système catalytique. Cette réaction dont on n'a pas trouvé d'autre exemple semble purement thermique.

Abstract—The cyclisation of imines from α , β -unsaturated aldehydes and allylamine to pyridines has been studied. At 25°, the catalytic action of the basic system sodium-alloocimene gives a first type of cyclisation binding the α carbon of the amino chain to the δ carbon of the aldehydic one. Arguments in favour of a carbanionic cyclisation are advanced. A second type of cyclisation is observed in the case of a 3-azahexatrienic system which gives a pyridine at 120° in the absence of any catalytic system. This type of reaction is not described in the literature and seems purely thermal.

La cyclisation des systèmes azatriéniques, aza-1, aza-2, aza-3 hexatriéniques tels que 1, 2 et 3 a été peu étudiée.¹ La littérature donne seulement quelques exemples de cyclisation de systèmes aza-1 hexatriéniques. C'est le cas de la préparation des dihydropyridines 4a^{2a,2b} et 4b.³



Dans un travail précédent,⁴ nous avons montré que le système azatriénique 5a, conduit à l' α -parvoline 10a, et à ses dérivés di- et tétrahydrogénés.

Cette réaction se produit à température ordinaire, elle est catalysée par le système basique sodium-allo-ocimène (12a-12b) qui favorise de plus des isomérisations, comme celle de la *N*-méthyl diallylamine en *N*-méthyl dipropénylamine.⁴ Nous donnons dans le Schéma 1, le mécanisme réactionnel proposé. En présence de base, l'imine 5a, donnerait le carbanion 6a puis le système protoné aza-3 hexatriénique 3a (3a₁ ou 3a₂). La cyclisation

pourrait avoir lieu soit sur le carbanion aza-3 heptatriénylique 7a, dérivant de 3a soit sur le système aza-2 hexatriénique 2a. Nous reviendrons plus loin sur les arguments qui nous font pencher en faveur d'un mécanisme carbanionique. Remarquons que les carbanions azaheptatriényliques n'ont pas été envisagés dans la littérature comme intermédiaires possibles de cyclisation, contrairement aux carbanions purement carbonés heptatriényliques qui donnent des cycloheptadiènes.^{5,6}

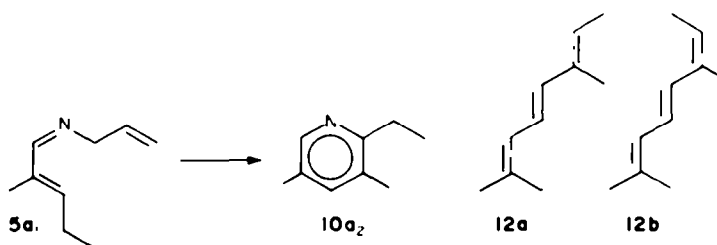
Par ailleurs, le Schéma 1 permet de prévoir en partant des imines de départ 5, les cyclisations sur les systèmes suivants: Type A: Aza-2 hexatriénique 2 ou Carbanion Aza-3 heptatriénylique 7; Type B: Aza-3 hexatriénique 3, ou Carbanion Aza-4 heptatriénylique 6, ou Carbanion Aza-3 heptatriénylique 7.

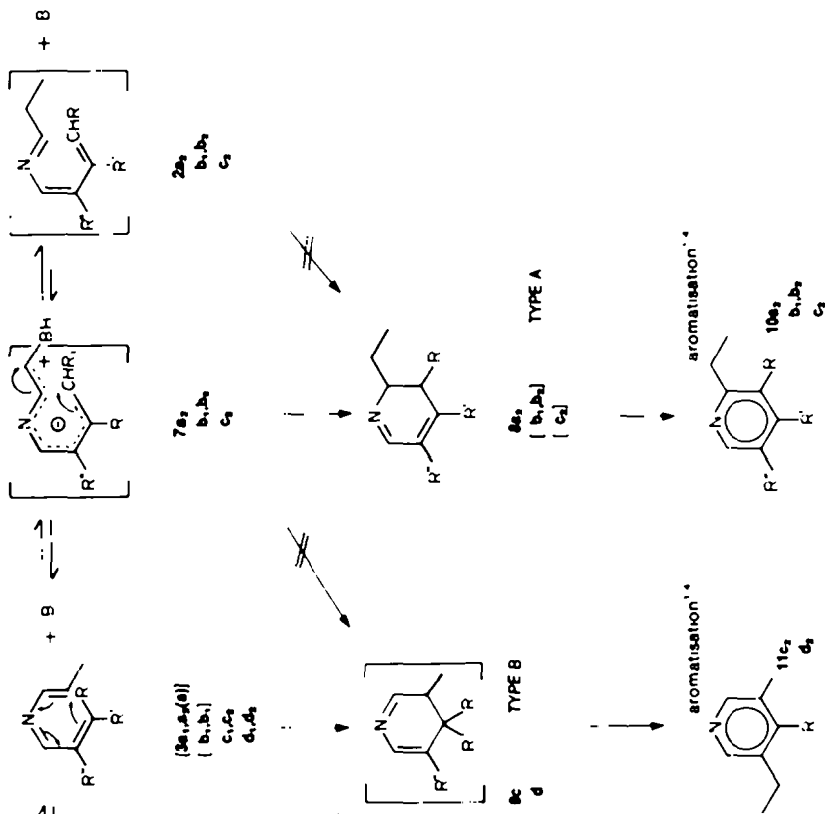
Il nous a paru intéressant de poursuivre l'étude de la réaction de cyclisation de systèmes azatriéniques pour préciser le domaine d'application et étudier ses orientations possibles. L'imine du méthyl-2 pentène-2 al donne uniquement une cyclisation de type A,⁴ nous donnerons d'autres exemples où des cyclisations de type B sont observées.

Nous étudierons successivement les réactions de cyclisations, et la structure des produits obtenus.

RESULTATS

Les résultats de l'action catalytique du système basique sodium-allo-ocimène sur les imines de l'allylamine et d'aldéhydes α , β -éthyléniques étudiés sont mentionnés dans le Tableau 1 et le Schéma 1.





Scheme 1.

R	R ₁	R'	R''
a ₁ H			Mc
a ₂ Et	Mc	Et	Mc
b ₁ Mc	H	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C ₂ (Me) ₂	H
b ₂ CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C ₂ (Me) ₂	CH ₂ -CH ₂ -C ₂ (Me) ₂	Mc	H
c ₁ H			Et
c ₂ Pr			Et
d ₁ H			Et
d ₂ Ph			Et

5a₁, b₁, b₂, c₁, c₂, d₁, d₂
 6a₁, b₁, b₂, c₁

Tableau 1. Réaction d'imines de l'allylamine et d'aldéydes α,β -éthyléniques en présence de sodium et d'allo-ocimène

IMINE DE DÉPART	PRODUITS OBTENUS	CONDITIONS	RENDEMENTS
<u>5</u> <u>b₁</u> (50) + <u>5</u> <u>b₂</u> (40)	<u>10</u> <u>b₁</u> (40) + <u>10</u> <u>b₂</u> (60)	25°C, a	<u>10</u> <u>b₁</u> : 25 <u>10</u> <u>b₂</u> : 35
<u>14</u> (mélange 30-70 d'isomères au niveau C- δ) B, Y	<u>15</u> (30) + <u>16</u> (70)	25°C, a	<u>15</u> : 45 <u>16</u> : 10
<u>18</u> (mélange 30-70 d'isomères au niveau C- δ) P, Y	<u>19</u>	25°C, a	<u>19</u> : 25
<u>5</u> <u>c₁</u>	<u>3c₁</u> + <u>3c₂</u> (60) + <u>10</u> <u>c₂</u> (10)	0°C, a	<u>3c₁</u> + <u>3c₂</u> : 60 <u>10</u> <u>c₂</u> : 7
<u>5</u> <u>c₁</u>	<u>11</u> <u>c₂</u> (20) + <u>12</u> <u>c₂</u> (80)	90°C, b	<u>8</u> <u>c₂</u> : 36 <u>12</u> <u>c₂</u> : 17
<u>5</u> <u>d₁</u>	<u>3</u> <u>d₂</u> (30) + <u>3</u> <u>d₁</u> (70) ou (70) ou (30)	25°C, a	<u>3</u> <u>d₂</u> : 15 ou 35 <u>3</u> <u>d₁</u> : 35 ou 15
<u>3</u> <u>d₂</u> (30) + <u>3</u> <u>d₁</u> (70) ou (70) ou (30)	<u>11</u> <u>d₂</u>	120°C	<u>11</u> <u>d₂</u> : 60
<u>20</u>	<u>22</u>	25°C, a puis 120°C, b	<u>22</u> : 35
<u>23</u> (80) + <u>24</u> (20)	<u>24</u>	25°C, a	<u>24</u> : 50
<u>24</u>	<u>24</u>	120°C, b	
<u>27</u> (30) + <u>28</u> (70)	<u>28</u>	25°C, a	<u>28</u> : 50
<u>28</u>	<u>28</u>	120°C, b	
<u>29</u>	<u>29</u>	25°C, c	
<u>29</u>	<u>29</u>	100°C, d	

*Pourcentages relatifs CPV.

**1 mole de substrat, 0,5 mole de Na, 0,05 mole d'allo-ocimène, 48 h. *Id à a mais chauffage 4 h. †1 mole de substrat, 1 mole de Na, 0,5 mole d'allo-ocimène, 48 h. ‡Comme †, mais chauffage 4 h.

***Rendements calculés à partir des produits isolés (%).

****Apparaît à la distillation.

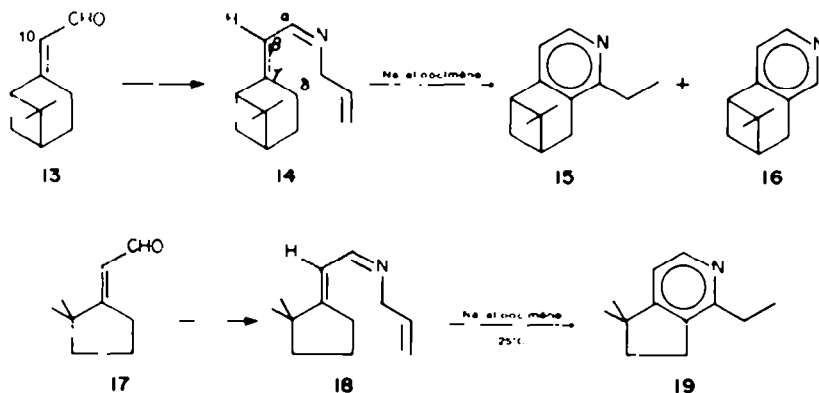
Le citral donne les imines 5b₁ et 5b₂ avec l'allylamine. Celles-ci se cyclisent uniquement en pyridines de type A à température ordinaire en présence de sodium et d'allo-ocimène. Nous obtenons deux pyridines 10b₁ et 10b₂ à cause des deux sites carbonés en δ de l'azote sur 5b₁ et 5b₂.

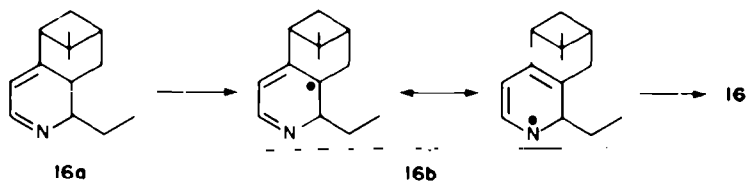
Les formyl-10 β -pinène 13 et les aldéydes 17 donnent les imines 14 et 18. Celles-ci se cyclisent dans les mêmes conditions que précédemment en pyridines de type A 15

et 19. La cyclisation s'effectue donc de la même façon quant les carbones en γ et δ de la chaîne aldéhydique font partie d'un cycle à 5 ou 6 carbones.

La pyridine 16 n'était pas attendue. Elle apparaît à la distillation. On pourrait expliquer sa formation par la coupure radicalaire d'une dihydropyridine intermédiaire 16a selon une réaction déjà observée avec des pyridines.⁷

A température ordinaire et en présence de base, l'imine de l'éthyl-2 hexène-2 al 5c₁ donne surtout les énamines 3c₁,





et **3c**, (le méthyle de la chaîne aminée étant en position *cis* par rapport à l'azote), en plus de la pyridine attendue de type A **10c**, obtenue avec un rendement de 10% seulement. Par contre à 90° et en présence de base, la même imine conduit à la pyridine **10c**, (80%) mais aussi à la pyridine **11c**, (20%) de type B.

Dans les exemples suivants, la réaction de cyclisation de type A est impossible (pas d'hydrogène sur le site carboné en δ de l'azote ou d'hydrogène mobile).

Ainsi l' α -éthylcinnamaldéhyde donne l'imine **5d**, avec l'allylamine. A température ordinaire, en présence de base, cette imine donne les énamines **3d**, et **3d**, le méthyle de la chaîne aminée étant en *cis* de l'azote. Ces énamines chauffées à 120°, en l'absence de bases, donnent la pyridine **11d**, de type B.

Le formyl-10 camphène donne l'imine **20** avec l'allylamine. L'énamine **21** n'a pas été isolée mais le produit de la réaction à 120° et en présence de base est la dihydropyridine **22** de type B, l'aromatisation étant impossible sans réarrangement.

Des réactions qui viennent d'être citées, l'une a un mécanisme clair, c'est la cyclisation à chaud et en l'absence de base, des énamines **3d**, et **3d**, en pyridine **11d**. Il s'agit là d'une cyclisation de type électrocyclique classique, la température de réaction étant du même ordre de grandeur que celle des systèmes triéniques purement carbonés.⁸ On a ainsi un argument important en faveur de la cyclisation carbanionique 7 \rightarrow 8. Toutes les cyclisations de type A sont catalysées par les bases, et elles se déroulent à température ordinaire, ou en dessous. Par contre, toutes les cyclisations de type B se produisent à une température de l'ordre de 100°.

Ainsi à froid **5c**, donne uniquement la cyclisation de type A, il faut chauffer à 90° pour voir apparaître un composé de type B et on peut penser que la formation de **11c**, ne se produit pas par l'intermédiaire d'un carbanion. Dans ce cas, nous constatons des différences d'orientation selon la température. La cyclisation de l'imine **20**, à chaud seulement, montre encore que les cyclisations de type B sont moins favorisées que celles de type A.

Par ailleurs, nous avons déjà fait remarquer⁴ que les cyclisations de carbanions heptatriéniques avaient lieu à basse température, -30° pour le carbanion non substitué,⁹ nous avons donc apporté ici de nouveaux faits expérimentaux qui étayent l'hypothèse de la cyclisation d'imines de l'allylamine et d'aldéhydes α,β -éthyléniques en milieu basique par des systèmes carbanioniques aza-3 heptatriéniques.

Nous n'avons pas caractérisé de produits de cyclisation dans le cas des imines des β -méthylcinnamaldéhydes **23**

et **24** des formyl-9 limonènes **27** et **28** et de l'imine stéroïdique **29**. La première étape de la réaction consiste à arracher un proton en α sur la chaîne aminée. Une réaction concurrente donne un carbanion en δ sur la chaîne aldéhydique. Dans le cas des imines **23** et **24**, on peut penser que la présence du noyau phényle rendrait **25** beaucoup plus stable que **26** et la réaction ne se poursuivrait pas.

Au cours de ce travail, nous avons surtout utilisé les bases issues du mélange sodium-allo-ocimène. Nous avons pourtant observé la formation d' α -parvoline **10a**, en ajoutant la diallylamine, précurseur probable de l'imine **5a**,⁴ à une solution de naphthalène-sodium. Ce procédé nous a semblé plus difficile à mettre en oeuvre que la simple addition (en faible quantité) de sodium et d'alco-ocimène, nous l'avons donc abandonné.

Par contre nous n'avons pas observé de réaction de cyclisation de l'imine **5a**, avec le système basique BuLi-tétraméthyl éthylènediamine (TMEDA). On sait d'ailleurs que les lithiens s'additionnent surtout aux imines.¹⁴

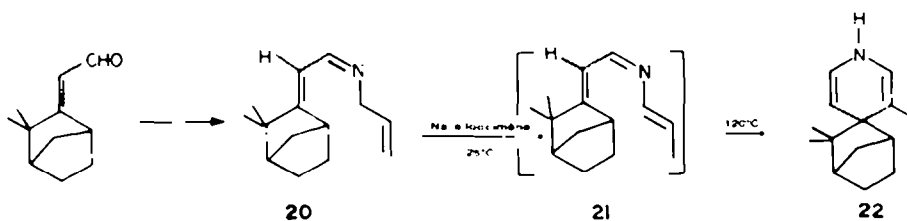
Cependant, puisque la réaction initiale de cyclisation des imines est une isomérisation de doubles liaisons, on pourrait envisager d'utiliser d'autres systèmes basiques isomérisants comme l'amino-3 propylamidure de potassium.¹¹

Structures des produits obtenus

Nous donnons dans le Tableau 1, les produits obtenus avec neuf imines de l'allylamine et d'aldéhydes α,β -éthyléniques. Les pyridines obtenues (Tableau 1) sont identifiées par leurs caractéristiques spectrales, leurs analyses, le dosage de la fonction basique dans l'acide acétique par l'acide perchlorique, leurs picrates. Elles présentent l'absorption UV caractéristique des pyridines⁹ entre 260 et 262 nm (ϵ 2000 à 3500). Les spectres IR montrent trois bandes caractéristiques des doubles liaisons C=N et C=C du noyau pyridinique entre 1450 et 1650 cm^{-1} ,¹⁰ 1460-1485 cm^{-1} ; 1560-1600 cm^{-1} ; 1570-1620 cm^{-1} .

Dans chaque cas, l'analyse du spectre de RMN du proton permet d'affirmer que la pyridine obtenue possède les caractéristiques d'un seul des produits de type A ou B envisagés dans le Schéma 1.

Le nombre des protons en α , β , γ de l'azote, leurs déplacements chimiques (8.0 à 8.6 ppm en α , 7.0 à 7.6 ppm en γ , vers 7 ppm en β), permettent de connaître le type A ou B des pyridines obtenues par cyclisation des imines **5b**, **5b**, **14**, **18**, **5c**, et **5d**, (Tableau 2). L'analyse complète des spectres de RMN donne des éléments com-



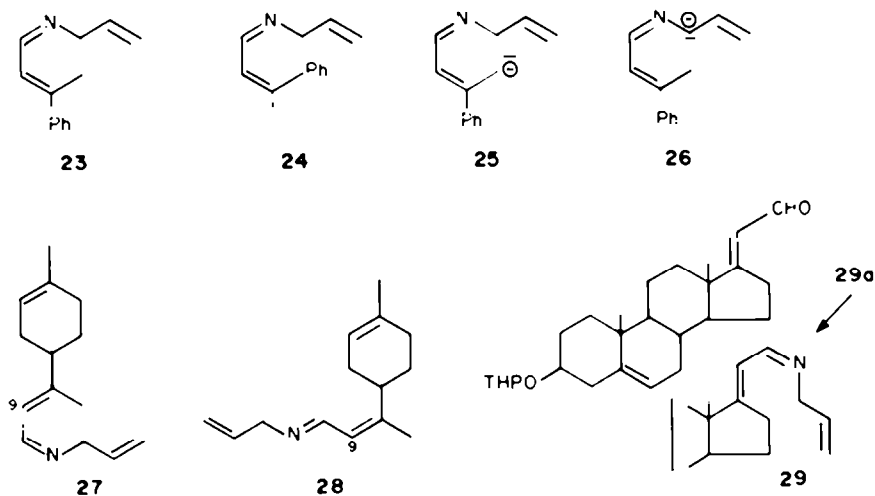


Tableau 2. Détermination par RMN du type A ou B des pyridines obtenues par cyclisation

Forme	Type A		Type B	
	Formule	Formule	Formule	Formule
14	14	14	14	14
15	15	15	15	15
16	16	16	16	16
17	17	17	17	17
18	18	18	18	18
19	19	19	19	19
20	20	20	20	20
21	21	21	21	21
22	22	22	22	22
23	23	23	23	23
24	24	24	24	24
25	25	25	25	25
26	26	26	26	26
27	27	27	27	27
28	28	28	28	28
29	29	29	29	29
29a	29a	29a	29a	29a

*16 diffère de 15 par l'absence de l'éthyle en 2.

plémentaires sur leur structure. Le Tableau 3 donne les éléments les plus caractéristiques des spectres de RMN des pyridines synthétisées: déplacements chimiques des protons, des méthyles, des méthylènes du cycle pyridinique, constantes de couplages des protons pyridiniques. Les constantes de couplages observées se trouvent dans l'intervalle donné par la littérature.¹²

L'hydrogénation de la pyridine 15 par le sodium dans l'éthanol conduit aux deux tétrahydroisoquinoléines *trans* α et β 32, et 33.

Etude RMN des pyridines dérivées du β -pinène

La pyridine 16 n'était pas attendue; aussi on a voulu confirmer sa structure par une analyse RMN complète

avec un réactif de déplacement à l'euprium (Tableau 4). Le réactif permet d'identifier tous les protons et d'effectuer une analyse en premier ordre. Au remplacement près du signal de l'éthyle en 13 par celui d'un hydrogène, les pyridines 15 et 16 ont des spectres de RMN très semblables. Les pentes des droites obtenues en portant les déplacements chimiques en fonction des concentrations relatives réactif/substrat, sont très voisines pour les protons semblables de 15 et 16 et de 15 et de l' α -parvoline 10a.

La dihydropyridine 22 est obtenue par une cyclisation de type B en chauffant l'imine 20. 22 est identifiée par son spectre de RMN qui présente à 1.70 ppm un signal correspondant à un proton échangeable par D₂O carac-

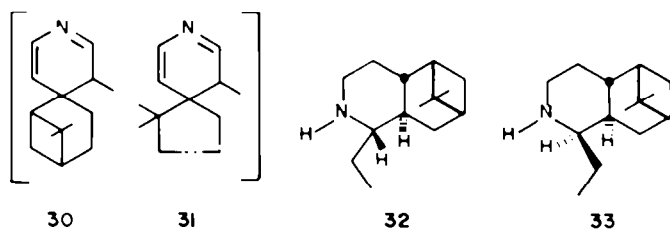


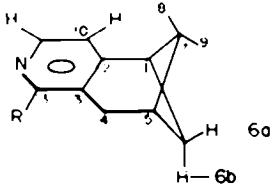
Tableau 3. Éléments caractéristiques des spectres de RMN des pyridines obtenues (déplacements chimiques δ en ppm, constantes de couplage J en Hz)

Pyridines	Solvant	H _a	H _b	H _c	H _d	H _e	Me _a	Me _b	Me _c	Et _a	Et _b
Pyridine (13)	CDCl ₃	8,60	7,10								
<i>a</i> -Picoline (11)	CDCl ₃					7,60	2,51				
<i>i</i> -Picoline (11)	CDCl ₃							2,27			
<i>o</i> -Picoline (11)	CDCl ₃								2,30		
<i>n</i> -Picoline	CCl ₄	8,58 (s), d			7,08 (s), d			2Me, 2, 2, 2, 5		2, 2, 2, 9	
15 b ₁	CDCl ₃	8,42 (s), d	6,92 (s), d							2, 30, 9	
			6,99, s								
16 b ₂	CDCl ₃	8,25 (s), d	6,93 (s), d							2, 28, 8	2, 33, 9
15	CDCl ₃	8,13 (s), d	6,63 (s), d							2, 27, 9	
16	CCl ₄	8,15 (s), d	6,70 (s), d								
		8,20, s									
17	CDCl ₃	8,26 (s), d	6,90 (s), d							2, 30, 0	
16 c ₁	CDCl ₃	8,10 (s), d			7,10 (s), d					2, 25, 9	2, 03, 2, 58, 16
11 c ₂	CDCl ₃	7,6, 1, 2, 3									2, 33, 9
11 c ₁	CDCl ₃	5, 2, 3, 5									2, 33, 9
11 c ₂	CDCl ₃	5, 2, 3, 5									2, 33, 9

(a) Les CH₂ des éthyles pyridiniques se présentent sous la forme de quartets J = 7.5.

(b) Doublet, J_{ax} = 2.0 - (c) doublet, J_{ax} = 5.3 - s, singulet. Constantes de couplage dans la série pyridinique:

J_{ax} = 4.50-5.7; J_{ax'} = 0-2.5; J_{ax''} = 6.8-9.1; J_{ax'''} = 0-1.8; J_{ax''''} = 0-0.6.

Tableau 4. RMN ¹H des pyridines 10a, 15 et 16, pente des droites obtenues avec Eu(fod).


15: R - CH₂ - CH₃
14 15

16: R - H

Protons	Distance BN en Å	10a		15		16	
		δ	pente	δ	pente	δ	pente
H ₁₁	2,1	5,5	8,15	5,5	8,15	6,0	
H ₁₅	2,7				8,20	5,8	
H ₁₀	3,4		6,60	1,4	6,70	1,6	
2H ₄	4,5		2,85	1,0	2,95	1,2	
2H ₁₄	2,6 à 3,4	3,5	2,72	3,6			
H ₂	6,0			0,7	2,32	0,9	
Me ₉	7,0		1,35	0,6	1,35	0,8	
Me ₁₅	2,6 à 4,2	2,7	1,23	2,3			
Me ₈	4,8		0,62	1,1	0,62	0,9	

• Solvant CCl₄. Voir aussi partie expérimentale.

téristique d'un N-H, deux signaux larges à 7.24 (1H) et à 8.20 ppm (2H) correspondant à 1 et 2 protons éthyléniques en β et en α de l'azote, 1 méthyle éthylénique à 2.25 ppm et les signaux caractéristiques des cycles du camphène.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion (non corrigés) ont été pris avec un appareil Tottoli. Les spectres UV ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Cary 15, les spectres IR sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 337 ou 180, les spectres de RMN sur Varian A-60 Jéol C-60 HL et Perkin-Elmer, Hitachi R-24. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre Perkin-Elmer 141. Les CPV analytiques ont été effectuées sur un appareil Intersmat IGC. 12 à ionisation de flamme. Les CPV à l'échelle préparative ont été effectuées sur un Aérogaph Autoprep A 700. Les chromatographies sur colonne ont été effectuées avec du gel de silice Merck (Kieselgel 60, 0.063-0.200 mm). Les produits analysés sont suivis de la mention analyse (écart maximum 0.3%). Les dosages de la fonction basique des pyridines dans l'acide acétique sont effectués selon Ref. 16. Seuls les éléments RMN ¹H des pyridines ne figurant pas dans le Tableau 3 sont donnés.

Réaction d'imines de l'allylamine et d'aldéhydes α,β-éthyléniques en présence de sodium et d'allo-ocimène (Tableau 1)

Procédé a. On agite 48 h sous azote à température ordinaire, 1 équivalent d'imine avec 0.5 équivalent de sodium et 0.05 équivalent d'allo-ocimène. On enlève le sodium, distille et purifie le produit brut obtenu. Les conditions des procédés b, c et d sont mentionnées dans le Tableau 1.

Pyridines 10a, et 10b;

Préparation par procédé a, distillation Eb₂, 75-85° puis séparation par CPV préparative (colonne Carbowax 20M 20%; 6 m, 140°).

10a, Analyse C₁₁H₁₀N. Erreur sur la masse moléculaire par dosage, inférieure à 1%. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 5.14 (large, 1H, H éthylénique); 2.4 (m, 4H, -CH₂-CH₂-); 1.69 (large, 3H, Me éthylénique), 1.56 (large, 3H, Me éthylénique); 1.28 (t, 3H, J 7.5 Hz, Me de Et-2) UV (isooctane) λ_{max}, 260 nm (ε = 2350). IR (pur) 1460 cm⁻¹, 1570 cm⁻¹, 1620 cm⁻¹ (C-N et C=C de pyridine).

10b, Analyse C₁₁H₁₀N. Erreur sur la masse moléculaire par dosage, inférieure à 0.5%. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 4.98 (large,

1H, H éthylénique); 3.36 (large, 2H, CH₂ de -CH₂-CH=); 1.77 (large, 3H, Me éthylénique); 1.71 (large, 3H, Me éthylénique); 1.27 (t, 3H, J 7.5 Hz, Me de Et-2) UV (isooctane) λ_{max}, 262 nm (ε = 2800). IR (pur) 1460 cm⁻¹, 1600 cm⁻¹, 1620 cm⁻¹ (C-N et C=C de pyridine).

Pyridines 15 et 16

Préparation par procédé a, distillation Eb₂, 50-70° puis séparation par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 75-25).

15 Analyse C₁₄H₁₆N. Erreur sur la masse moléculaire par dosage, inférieure à 1%. Pouvoir rotatoire [α]_D²⁵ -69° (c = 0.5, EtOH). Picrate, F 173°C, analyse C₂₂H₂₆O₆N₄. RMN ¹H (CCl₄), la numérotation est donnée sur le Tableau 4, δ (ppm) 2.88 (d, 2H, J_{2,3} 2 Hz, 2H₂); 2.55 à 2.90 (large, 2H, H-1 et H-6a avec un rapport de 0.1 mole de Eu(fod), pour 1 mole de pyridine 15); 2.42 (large, 12 Hz à mi-hauteur, 1H, H-5 avec un rapport de 0.1 mole de Eu(fod), pour 1 mole de pyridine 15); 1.35 (s, 3H, Me-9); 1.23 (t, 3H, J 7.5 Hz, Me-15); 0.62 (s, 3H, Me-8); ¹H (benzène) 1.05 (d, 1H, J_{2,3} 8 Hz, H-6b). UV (cyclohexane) λ_{max}, 260 nm (ε = 2000). IR (pur) 1460 cm⁻¹, 1560 cm⁻¹, 1580 cm⁻¹ (C-N et C=C de pyridine)

Hydrogénation de 15

L'hydrogénation de 15 par le sodium dans l'éthanol selon Ref. 18 donne les décahydroisoquinolélines 32 et 33 séparées sur colonne de gel de silice (éluant EtOH-NH₄OH à 30% 95-5).¹² Analyses C₁₄H₁₈N: 32 [α]_D²⁵ -41.5° (c = 0.3, EtOH); 33 [α]_D²⁵ -4.5° (c = 0.2, EtOH) autres caractéristiques, voir Ref. 19.

16 Analyse C₁₂H₁₄N. Erreur sur la masse moléculaire par dosage, inférieure à 0.5%. [α]_D²⁵ -53° (c = 0.4, EtOH). Picrate F 197°C. Analyse C₂₀H₂₄O₆N₄. RMN ¹H (CCl₄) δ (ppm) 2.95 (d, 2H, J 2 Hz, 2H-4); 2.5 à 2.8 (large, 2H, H-1 et H-6a); 2.32 (large, 12 Hz à mi-hauteur, 1H, H-5); 1.35 (s, 3H, Me-9); 0.62 (s, 3H, Me-8); ¹H (benzène) 1.08 (d, 1H, J_{2,3} 8 Hz, H-6b). UV (cyclohexane) λ_{max}, 260 nm (ε = 2000). IR (pur) 1460 cm⁻¹, 1560 cm⁻¹, 1570 cm⁻¹ (C=N et C=C de pyridine).

Etude RMN des pyridines 15 et 16 avec Eu(fod),

A 40 mg des pyridines 15 et 16 dans 0.1 ml de CCl₄, on ajoute Eu(fod), (250 mg par ml) pour avoir les valeurs 0.1; 0.2; 0.3 du rapport n moles de Eu(fod)/n' moles de pyridine.

Pyridine 19

Préparation par procédé a, distillation Eb₁₂ 50–60°, puis purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 90–10). Analyse C₁₁H₁₁N. Erreur sur la masse moléculaire par dosage, inférieure à 0.5%. Spectre de masse M⁺ 175. RMN ¹H (CCl₄) δ (ppm) 2.5 à 3.0 (m, 2H, CH₂ du cycle à 5 en α du cycle pyridinique); 1.5 à 2.1 (m, 2H, CH₂ du cycle à 5 en α du gem diméthyle); 1.25 (s, 6H, gem diméthyle) 1.25 (t, 3H, J 7.5 Hz, Me de Et). UV (cyclohexane) λ_{max} 260 nm (ε = 3000). IR (pur) 1460 cm⁻¹, 1560 cm⁻¹, 1580 cm⁻¹ (C=N et C=C de pyridine).

Pyridine 10c

Préparation par procédé a et par procédé b, distillation Eb₂ 45–50° puis séparation par CPV préparative (colonne Carbowax 20 M 20%, 6m, 130°). RMN ¹H (CCl₄) δ (ppm) 1 à 1.4 (m, 9H, 3 Me). UV (cyclohexane) λ_{max} 261 nm (ε = 2100).

Pyridine 11c

Préparation par procédé b, séparation par CPV préparative (colonne UCON polar 20%, 6m, 140°). RMN ¹H (CCl₄) δ (ppm) 2.5 (m, 2H, CH₂ de Pr-4 en α du cycle); 1.6 (m, 2H, CH₂ de Pr-4 en β du cycle); 0.8 à 1.4 (m, 6H, 2 Me). UV (cyclohexane) λ_{max} 260 nm (ε = 2000).

Pyridine 11d

Préparation par chauffage à 120°C des énamines 3d, et 3e, distillation Eb₁₂ 90–95°, purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 50–50). Analyse C₁₁H₁₁N. Erreur sur la masse moléculaire par dosage, inférieure à 0.5%. RMN ¹H (CCl₄) δ (ppm) 6.9 à 7.3 (m, 5H, C₂H₃); 1.00 (t, 3H, Me de Et-5). UV (dioxane) λ_{max} 260 nm (ε = 3500). IR (pur) 1465 cm⁻¹, 1560 cm⁻¹, 1580 cm⁻¹ (C=N et C=C de pyridine).

Dihydropyridine 22

Préparation par procédé a, puis chauffage 4 h à 120°, distillation Eb₁₂ 115–120°, purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 60–40). RMN ¹H (CCl₄) δ (ppm) 8.20 (large, 2H, H éthyléniques en α de l'azote) 7.24 (large, 1H, H éthylénique en β de l'azote); 2.25 (s, 3H, Me éthylénique); 1.70 (s, 1H, échangeable par D₂O, N-H); 0.8 à 2.8 (m, 8H, H des cycles du camphène).

Enamines 3c, et 3e

Préparation par procédé a, distillation Eb₂ 45°, RMN ¹H Tableau 5.

Enamines 3d, et 3e

Préparation par procédé a, distillation Eb₂ 60°, RMN ¹H Tableau 5.

Isomérisation des imines 23 et 24

Par le procédé a, puis distillation Eb₂ 60°, le mélange 23 (80%) 24 (20%) donne 24. Identification par RMN.

Isomérisation des imines 27 et 28

Par le procédé a, puis distillation Eb₂ 45°, le mélange 27 (30%) 28 (70%) donne 28. Identification par RMN.

Essais de cyclisation des imines 24, 28 et 29

Aucun produit cyclique n'a été caractérisé dans les essais de cyclisation des imines 24, 28 et 29. Seuls les produits de départ ont été récupérés.

Préparation des imines et des aldéhydes α,β-éthyléniques

On condense les aldéhydes α,β-éthyléniques sur l'allylamine selon Ref. 20. L'aldéhyde est ajouté lentement à la quantité équimoléculaire d'allylamine à 0°. On ajoute de la potasse, décante l'eau formée et sèche l'imine surnageante sur potasse. Rendements > 85%.

Les imines obtenues sont caractérisées par RMN du proton. Elles présentent les signaux caractéristiques de la chaîne allylique N-CH₂-C^αH=CH₂, δ moyen (ppm) 4.1 (d, 2H, J 5 Hz, -CH₂-N=);

Tableau 5.

RMN ¹ H δ (ppm), J (Hz)	Me non éthyléniques	CH ₂	Me éthylénique(a)	H _α (b)	H _β (c)	B _α '	B _β R R'	B _α R R'
mélange 80–20 de 3c ₁ et 3c ₂ (pur)	C, B Δ 1.2, α, 6H, 2Me	2.05 Δ 2.7, α, 4H, 2CH ₂ 1.2 Δ 1.6, α, 2H, 1CH ₂	1.95, 2.4H 1.70, 0.6B	6.58, 0.2H 6.55, 0.8H	5.80, 0.2H 5.34, 0.8H	7.58, α, 0.8H 7.55, α, 0.2H	5.76, t, 1B (d)	
mélange 70–30 de 3d ₁ et 3d ₂ (CCl ₄)	1.21, t, 2, 1H 1.16, t, 0.9H	2.70, q, 1, 4H 2.68, q, 0.6B	1.95, 2.1H 1.76, 0.9H	6.55, 0.7H singlet cas- quod, 0.3H	5.90, 0.3H 5.30, 0.7H	7.77, α, 0.7H 7.67, α, 0.3H	6.63, α, 0.7H 6.60, α, 0.3H	

(a) d, J=7, couplage allylique J=1, 5Hz
(b) d, J=7, couplage α:β, couplage allylique J=1, 5

(c) quintuplet, J=7

(d) J=7.5

(e) 7.0 Δ 7.3 (α, 5H)

Tableau 6. Caractéristiques RMN ¹H principales des aldéhydes et des imines α,β-éthyléniques

SOLVANT	IMINES		ALDÉHYDES		RQS ¹ H		δ (ppm)	
	R	R'	R	R'	R	R'	R	R'
CDCl ₃	5b ₁	Me 1,95	H 6,0	0,15	acétaldé (22)	Me 2,16	H 5,88	9,98
CDCl ₃	5b ₂	Me 1,90	H 6,0	0,13	acétaldé (22)	Me 1,98	H 5,88	9,90
CDCl ₃	5c ₁	H 5,7	Et	7,67	éthyl-2-hexène-E-2-al	H 6,48	Et	9,40
CDCl ₃	5d ₁	H 6,57	Ph	7,77	α-éthylcinnamaldéhyde	H 7,12	Et	9,41
CCl ₄	21	Me 2,30	Ph	6,55	β-méthylcinnamaldéhyde E(a)	Me 2,45	H 6,17	10,02
CCl ₄	24	Ph	H 6,20	7,75	β-méthylcinnamaldéhyde Z(a)	Ph	H 5,98	9,37
CCl ₄	27	Me 2,05	H 5,95	8,10	formyl-9 limonène E(a)	Me 2,18	H 5,80	9,95
CCl ₄	28	Me 1,90	H 5,95	8,10	formyl-9 limonène Z(a)	Me 1,88	H 5,84	9,98
CCl ₄	24 (2+E)	formaldéhyde de R R'	H 5,8	6,00	formyl-10 β-pinène	formaldéhyde de R R'	H 5,65	9,75 (0,7H)
CCl ₄	23 (c)	1,29 (2,1H) et 1,35 (0,9H) C, 25 (3H)			Z et E 13 (b)	1,20 (2,1H) et 1,30 (0,9H) 0,75 (3H)		9,85 (0,3H)
CCl ₄	29 (14)	formaldéhyde de R R'	H 5,8	8,25	formyl-10 camphène (c)	formaldéhyde de R R'	H 5,60	9,85
CCl ₄	29 (14)	1,02 (3H), 1,12 (3H)			Z et E 13 (b)	1,02 (3H), 1,10 (3H)		
CDCl ₃	29 (14)	Me 18 et 19 de R R'	H 5,75	7,88	29a (34)	Me 18 et 19 de R R'	H 5,78	9,90
CDCl ₃	29 (15)	Me 18 0,85, Me 19 1,03 (d)			29a (35)	Me 18 0,85, Me 19 1,00 (d)		
CDCl ₃	29 (15)	Me 18 et 19 de R R'	H 5,75	7,88	29a (35)	Me 18 et 19 de R R'	H 5,78	9,90
CDCl ₃	29 (15)	Me 18 0,85, Me 19 1,00 (d) 1,25				Me 18 0,85, Me 19 1,00 (d) 1,25		

(a) Les β-méthylcinnamaldéhydes E et Z, les formyl-9 limonènes E et Z, ont été séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 80-20).
 (b) Les dinitro-2,4-phénylhydrazones des formyl-10 β-pinènes E et Z, ont été séparés par chromatographie sur couche mince de gel de silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 95-5). F: 201-203°C. F: 170-173°C. Analyses C, H, N, O, N₂. Le mélange 30-70 des formyl-10 β-pinènes Z et E, obtenu à partir du β-pinène lévogyre, [α]_D²⁰ = -16°, possède un pouvoir rotatoire [α]_D²⁰ = 69,5° (c 16, E:0H).
 (c) Le formyl-10 camphène et l'imine correspondante 20 se présentent soit comme un isomère Z ou E, soit comme un mélange Z + E.
 (d) L'attribution des méthyles 18 et 19 de 29a et de 29 est faite par application des règles de Zurcher.²⁰

4.8 à 5.2 (m, 2H, $-\text{C}=\text{CH}_2$); 5.6 à 6.3 (m, $-\text{CH}=\text{C}-$). Le Tableau 6 donne les principales caractéristiques RMN de la chaîne aldéhydique des imines et des aldéhydes α,β -éthyléniques. Les caractéristiques complètes de ces produits sont données dans Refs. 19 et 21.

L'éthyl-2 hexène-*E*-2 al et l' α -éthylcinnamaldehyde sont préparés par réaction d'aldolisation-crotonisation respectivement à partir du butyraldéhyde²¹ et du benzaldéhyde et du butyraldéhyde.²² Les β -méthylcinnamaldehydes, les formyl-9 limonènes, les formyl-10 β -pinènes et le formyl-10 camphène sont préparés par formylation de Vilsmeier respectivement selon Refs. 25-27, et Refs. 27 et 28, respectivement.

Attribution de la configuration *Z* ou *E* de la double liaison conjuguée au carbonyle des β -méthylcinnamaldehydes, des formyl-9 limonènes, des formyl-10 β -pinènes 13 (Tableau 6) selon la règle de Jackman et Wiley.¹¹ Dans les dérivés éthyléniques, le méthyle en *cis* d'un groupement aldéhydique est déplacé vers les champs faibles de 0.2 ppm par rapport à un méthyle en *trans*.

Nous attribuons à l'éthyl-2 hexène-2 al la configuration *E* car les réactions d'aldolisation-crotonisation conduisent en général à cette configuration.¹² La configuration *E* de l' α -éthylcinnamaldehyde obtenu par aldolisation-crotonisation du benzaldéhyde et du butyraldéhyde a été établie par passage à l'acide correspondant *E*.¹³ La configuration *E* est attribuée à la double liaison C-17/C-20 du tétrahydropyranoxo-3 β prégnadiène-5, 17 al-21 **29a** car la réaction de Wadsworth²³ donne l'alcool *E* dans des cas analogues comme celui de l'hydroxy-3 β 5 α -prégnène-*E*-17 (20) al-21.²⁴

Préparation de 17 et 18

Les aldéhydes 17 sont préparés par réaction de Meyers²⁵ à partir de la diméthyl-2,2 cyclopentanone. Rendement 45%. RMN ¹H (CCl₄) δ (ppm) 9.87 (d, 1H, J 8 Hz, H aldéhydique); 5.85 (large, 1H, H éthylénique); 2.8 à 3.15 (m, 2H, CH₂); en α de la double liaison éthylénique: 1.15 (s, 6H, 2 Me); 0.8 à 2.2 (m, 4H, 2CH₂). La diméthyl-2,2 cyclopentanone est obtenue par méthylation de la cyclopentanone selon Conia¹⁷ et séparation avec une colonne Nester Faust A 100 des autres isomères méthylés. Le pourcentage des isomères *Z* et *E* des aldéhydes 17 et des imines 18 est déterminé par CPV (70-30 dans les deux cas).

Préparation de 29

Le tétrahydropyranoxo-3 β androstène-5 one-17 est préparé par action du dihydro-2,3 pyranne sur l'alcool correspondant selon Ref. 34. Recristallisation dans l'acétone; purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 75-25). Rendement 60%. F 170-171°C. [α]_D²⁵ -29° (c 0.1; CHCl₃), [α]_D rotation pour la raie jaune du mercure. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 5.3 (large, 1H, H-6); 1.0 (s, 3H, Me-19); 0.85 (s, 3H, Me-18); l'attribution des méthyles 18 et 19 est faite par les règles de Zurcher.³⁰ La présence de deux signaux seulement pour les méthyles 18 et 19 nous fait conclure à l'obtention d'un seul des deux éthers diastérisomères possibles.

Le tétrahydropyranoxo-3 β androstène-5 one-17 donne par réaction de Wadsworth²³ l'hydroxy-3 β prégnadiène-5, *E*-17(20) al-21. Rendement 50%. F 174-176°C. [α]_D²⁵ +50° (c 0.1, CHCl₃). RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 9.75 (d, 1H, J_{20,21} 8 Hz, H-21); 5.75 (d, 1H, J_{20,21} 8 Hz, couplage allylique J_{20,18} 2 Hz, H-20); 5.3 (large, 1H, H-6); 3.6 (large, 1H, H-3 α); 2.0 (s, 1H, échangeable par D₂O, H de OH); 1.05 (s, 3H, Me-19); 0.90 (s, 3H, Me-18); l'attribution des méthyles 18 et 19 est faite par les règles de Zurcher à partir des déplacements chimiques des méthyles de l'hydroxy-3 β 5 α -prégnène-*E*-17(20) al-21.²⁴ IR (CHCl₃) 1680 cm⁻¹ (C=O), 1640 cm⁻¹ (C=C).

L'hydroxy-3 β prégnadiène-5, *E*-17(20) al-21 est transformé en

éther tétrahydropyranique **29a** selon Refs. 34 et 35. On obtient un seul éther diastérisomère si la préparation est effectuée selon Ref. 34 (un seul signal pour chacun des méthyles 18 et 19), deux si la préparation est effectuée selon Ref. 35 (deux signaux pour Me-19, Tableau 6). Autres caractéristiques de **29a** préparé selon Ref. 35, rendement 50%. F 174-175°C, [α]_D²⁵ -64° (c 0.1, CHCl₃).

L'imine **29** est préparée à partir de l'aldéhyde précédent **29a**,¹⁴ [α]_D²⁵ -55° (c 0.9, CHCl₃).

REFERENCES

- U. Eisner et J. Kuthan, *Chem. Rev.* **72**, 1 (1972).
- D. Craig, L. Schaeffgen et W. P. Tyler, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 1624 (1948); *G. Krow, E. Michener et K. C. Ramey, *Tetrahedron Letters* 3653 (1971).
- T. M. Patrick, Jr, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 2984 (1952).
- G. Dauphin, L. David, B. Jamilloux, A. Kergomard et H. Veschambre, *Tetrahedron* **28**, 1055 (1972).
- R. B. Bates, W. H. Deines, D. A. McCombs and D. E. Potter, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 4608 (1969).
- G. Dauphin, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1208 (1975); et références citées.
- A. J. Chalk, *Tetrahedron* **30**, 1387 (1974).
- Nguyen Trong Anh, *Les règles de Woodward-Hoffmann*. Ediscience, Paris (1970).
- R. M. Silverstein et G. C. Bassler, *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, p. 166. Wiley, New York, 1967.
- A. R. Katritzky, *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 2, p. 247. Academic Press, New York, 1967.
- J. C. N. Ma et E. N. Warnhoff, *Can. J. Chem.* **43**, 1849 (1965).
- L. M. Jackman et S. Sternhell, *Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*, p. 307. Pergamon Press, New York, 1969.
- J. A. Joule, G. F. Smith, *Heterocyclic Chemistry*, p. 21. Reinhold Company, London (1972).
- B. J. Wakefield, *Organolithium Compounds*, p. 109. Pergamon Press, New York, 1974.
- C. A. Brown, *Chem. Commun.* 222 (1975).
- A. M. Avedikian, J. Chaput, S. Coffi N'Ketsia, J. Dausque, A. Kergomard, J. M. Rondier et H. Tautou, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 95 (1966).
- K. Takabe, H. Fusiwara, T. Katagiri et J. Tanaka, *Tetrahedron Letters* 4375 (1975).
- H. Booth et J. H. Little, *Tetrahedron* **24**, 287 (1968).
- D. Planat, Thèse de 3ème Cycle, Clermont-Ferrand (1975).
- R. Tiollais, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 708 (1947).
- B. Jamilloux, Thèse de 3ème Cycle, Clermont-Ferrand (1970).
- K. Tori, I. Horibe et H. Shigemoto, *Tetrahedron Letters* 2199 (1975).
- S. G. Powell et D. A. Ballard, *J. Am. Chem. Soc.* **60**, 1914 (1938).
- W. M. Kraft, *Ibid.* **70**, 3570 (1948).
- C. J. Schmidle et P. G. Barnett, *Ibid.* **78**, 3209 (1956).
- G. Dauphin, résultats non publiés.
- G. Wolter, F. Wolf et E. Gunther, *Z. Chem.* **7**, 346 (1967).
- C. Jutz et W. Muller, *Chem. Ber.* **100**, 1536 (1967).
- W. Nagata et Y. Hayase, *J. Chem. Soc. (C)* 460 (1969).
- R. F. Zurcher, *Helv. Chim. Acta* **44**, 1380 (1961); **46**, 2054 (1963).
- L. M. Jackman et R. H. Wiley, *J. Chem. Soc.* 2881 (1960).
- H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, p. 635. Benjamin, Menlo Park, California, 1972.
- N. E. Hoffman, A. T. Kanakkanatt et R. F. Schneider, *J. Org. Chem.* **27**, 2687 (1962).
- A. C. Ott, M. F. Murray et R. L. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 1239 (1952).
- W. Greenhalgh et H. B. Henbest, *J. Org. Chem.* **16**, 1190 (1951).
- A. I. Meyers et J. Fritzpatrick, *Ibid.* **38**, 36 (1973).
- J. M. Conia, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 541 (1950).