

ALCALOÏDES MONOTERPÉNIQUES I . FONCTIONNALISATIONS RÉGIOSÉLECTIVES DE LA
N-MÉTHYL CYCLOPENTADIÉNYL-2-PROPYLAMINE¹

J.-P ALAZARD^a, J -L. BRAYER^b et C THAL^a

^a Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS,
Gif-sur-Yvette Cedex 91198, FRANCE

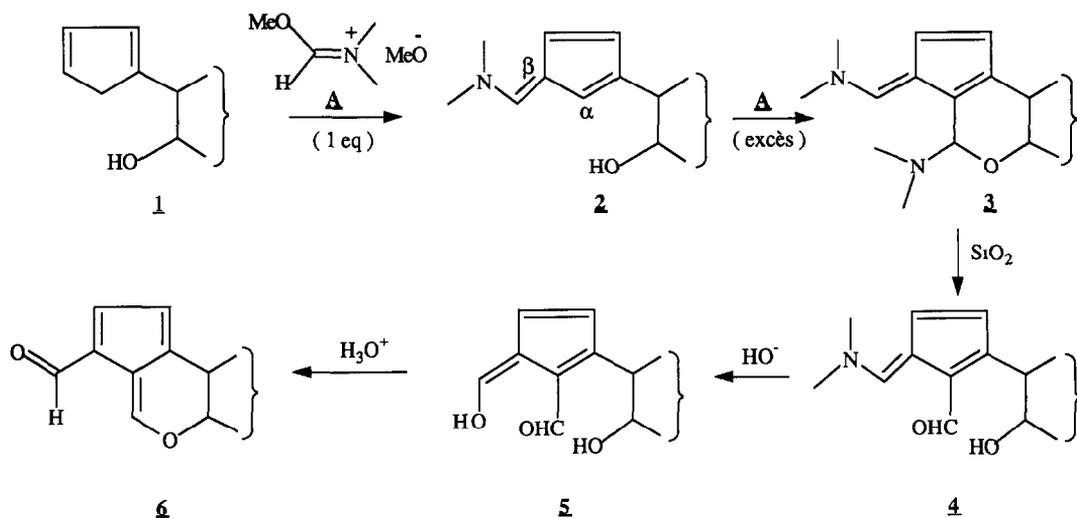
^b Centre de Recherche Roussel-Uclaf,
102, route de Noisy, 93230 Romainville, FRANCE

(Received in Belgium 15 November 1989)

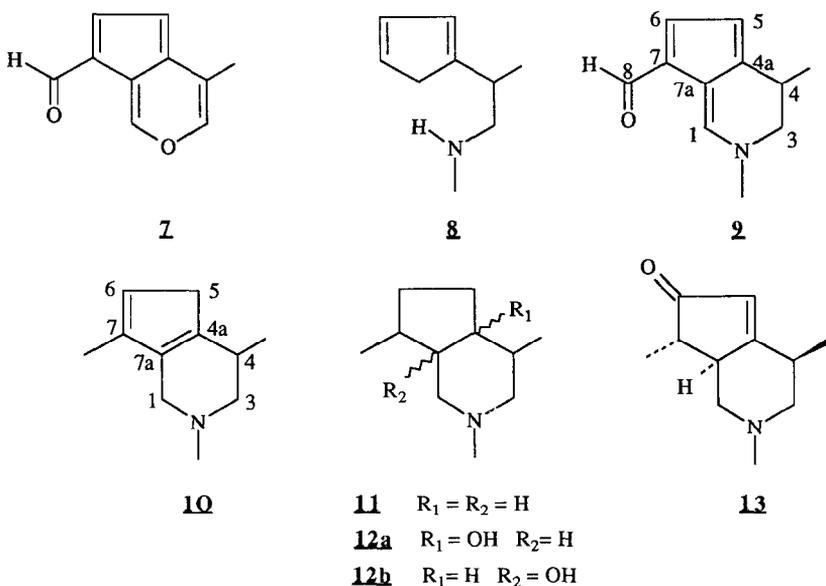
Résumé · L'introduction régiosélective de deux carbones sur le squelette de la N-Méthyl cyclopentadiényl-2-propylamine 8 est obtenue en deux étapes par formylation de l'amine suivie d'une aminométhylénation en position β du cycle cyclopentadiénique en présence d'acétal de la DMF. Après cyclisation intramoléculaire de Vilsmeier-Haack, on obtient le formyl-aminofulvène intermédiaire 9, dont la réduction ultérieure conduit à l'aminodiène 10, synthon utile dans le domaine des alcaloïdes monoterpéniques du groupe de la técomanine 13.

Abstract The regioselective introduction of two carbons into the N-Methyl-2-cyclopentadienyl-propylamine framework 8 was achieved in two steps involving an N-formylation followed by an aminomethylenation of the β position of the cyclopentadiene ring by reaction with DMF acetal. Subsequent intramolecular Vilsmeier-Haack cyclisation produced the formyl-aminofulvene intermediate 9 which was converted to aminodiene 10, a useful synthon for the preparation of monoterpene alkaloids of the tecomanine group 13

Au cours de nos travaux concernant les iridoïdes et secoiridoïdes², nous avons montré qu'il était possible d'accéder rapidement au formyl-cyclopenta[c]dihydropyrane de type 6 par action d'un excès d'acétal de la DMF A³ sur un cyclopentadiényl-alcool de type 1. Cette méthode d'introduction régiosélective de deux carbones en une seule étape fait intervenir le β -aminofulvène 2 qui peut être isolé si la réaction est effectuée en présence d'un seul équivalent d'acétal de la DMF A (Schéma 1). L'intérêt synthétique de cette méthode a été illustré par la réalisation de la première synthèse totale décrite d'un iridoïde non glucosidique, le viburtinal 7⁴.



Il nous est apparu intéressant d'étudier l'extension de cette approche à un substrat azoté, la N-Méthyl cyclopentadiényl-2-propylamine **8**, pour accéder aux dérivés de la 3,4-dihydro-2-pyridine **9** et de la 1,2,3,4-tétrahydro-5H-2-pyridine **10**⁵ qui possèdent le squelette de base des alcaloïdes monoterpéniques⁶ tels que les skytanthines **11**, les oxyskytanthines **12a** et **12b** et la técomanine **13**^{7a}. Ces amines **9** et **10** pouvaient constituer les premiers intermédiaires-clés d'une approche générale à ces alcaloïdes. Compte tenu de l'intérêt biologique présenté par la técomanine **13**^{7b}, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à cet alcaloïde et à ses isomères non naturels non décrits



Nous décrivons dans cette publication les mises en place régiosélectives des carbones C₁ et C₈ du squelette de l'amine triénique 9 à partir de l'amine 8, puis la synthèse de l'aminodiène 10

1) Synthèse de la N-Méthyl cyclopentadiényl-2-propylamine 8 :

Celle-ci est obtenue en trois étapes à partir du bromopropionate d'éthyle 14 selon la séquence réactionnelle décrite dans le schéma 2

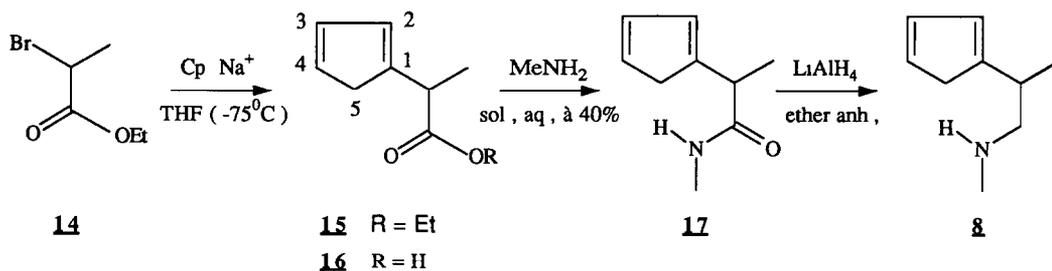


Schéma 2

On notera que

- la réaction d'alkylation (étape 1)⁸ doit être effectuée en présence d'un défaut de cyclopentadiénure de sodium (CpNa) sous peine d'observer des produits de polysubstitution. Ceci est réalisé par une lente addition de CpNa dans le bromopropionate d'éthyle à basse température

- la réaction d'amidification (étape 2) est accompagnée d'une réaction secondaire d'hydrolyse de l'ester 15 en acide 16

Toutes ces étapes peuvent être réalisées sur des quantités de l'ordre de la mole sans modification des rendements. Les composés 15, 17 et 8 sont constitués d'un mélange d'isomères de position en 1' et 2' sur le cycle (analyse par RMN¹H) comme généralement observé avec les dérivés monosubstitués du cyclopentadiène^{2,9}

2) Introduction régiosélective du carbone C₁ : synthèse de l'aminofulvène cyclique 18

En présence d'un excès de DMF acétal A dans le 1,2-diméthoxy éthane (DME) à reflux, l'amine cyclopentadiénique 8 ne conduit ni au formyl-aminofulvène cyclique 9 ni au β-aminofulvène 20 mais à l'aminofulvène cyclique 18 (Rdt = 75%), composé huileux instable à l'air. Après réduction par l'hydrure double de lithium et d'aluminium (LiAlH₄), on obtient l'aminodiène 19 stable, sous forme d'un mélange d'isomères de position 19a 19b¹⁰ (schéma 3)

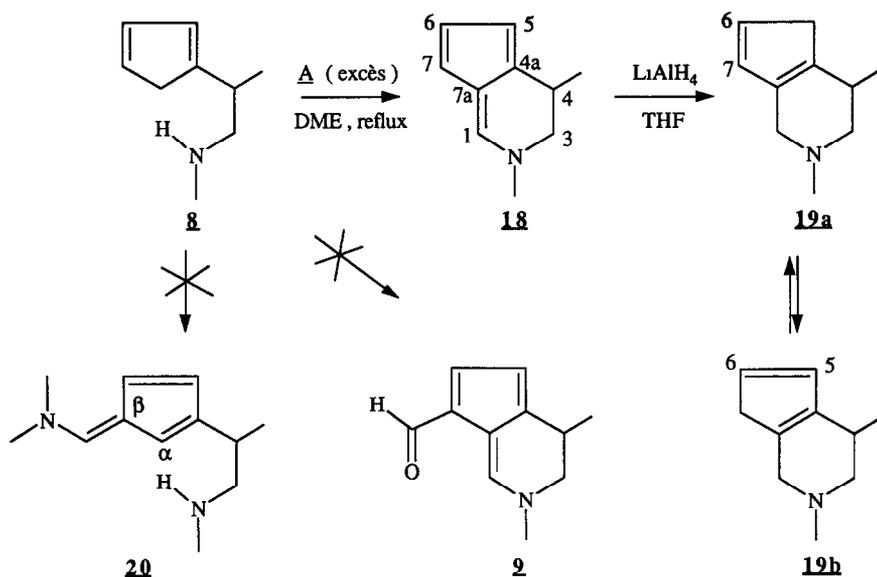


Schéma 3

La différence de réactivité observée par rapport à la série hydroxylée (cf schéma 1) doit être rattachée à la présence de la fonction amine secondaire. L'échange du groupe diméthylamino du DMF acétal **A** par une amine secondaire étant une réaction connue³, la formation initiale de l'aminocétal interne **21** paraît probable, la séquence réactionnelle $\text{21} \rightleftharpoons \text{23a} \rightleftharpoons \text{25} \rightarrow \text{18}$ (schéma 4, voie a) rend compte des résultats observés. La formation de l'aminofulvène **18** à partir de l'alcoxyaminal interne **22** (précurseur des ions iminiums **23b** ou **24**) ne peut cependant être totalement exclue (schéma 4, voie b). La réaction d'échange est donc plus rapide que l'aminométhylénation en position β du cycle; elle réalise l'aminométhylénation régiosélective en position α du cycle non observée en série hydroxylée (cf. schéma 1) permettant la construction rapide du squelette 3,4-dihydro-2-pyridine (aminofulvène **18**).

Cette réactivité pouvait présenter un intérêt synthétique supplémentaire si la fonctionnalisation ultérieure du cycle cyclopentadiénique de l'aminofulvène **18** avait été possible. En fait, les tentatives de substitution électrophile réalisées en présence de réactif de Bredereck (bis-diméthylaminoterbutoxyméthane)¹¹, plus réactif que le DMF acétal **A**, ou en présence du chlorure de chloroiminium ($\text{DMF} - \text{COCl}_2$ - en présence de EtONa)¹² ne conduisent qu'à des traces de formyl-aminofulvène **9**.

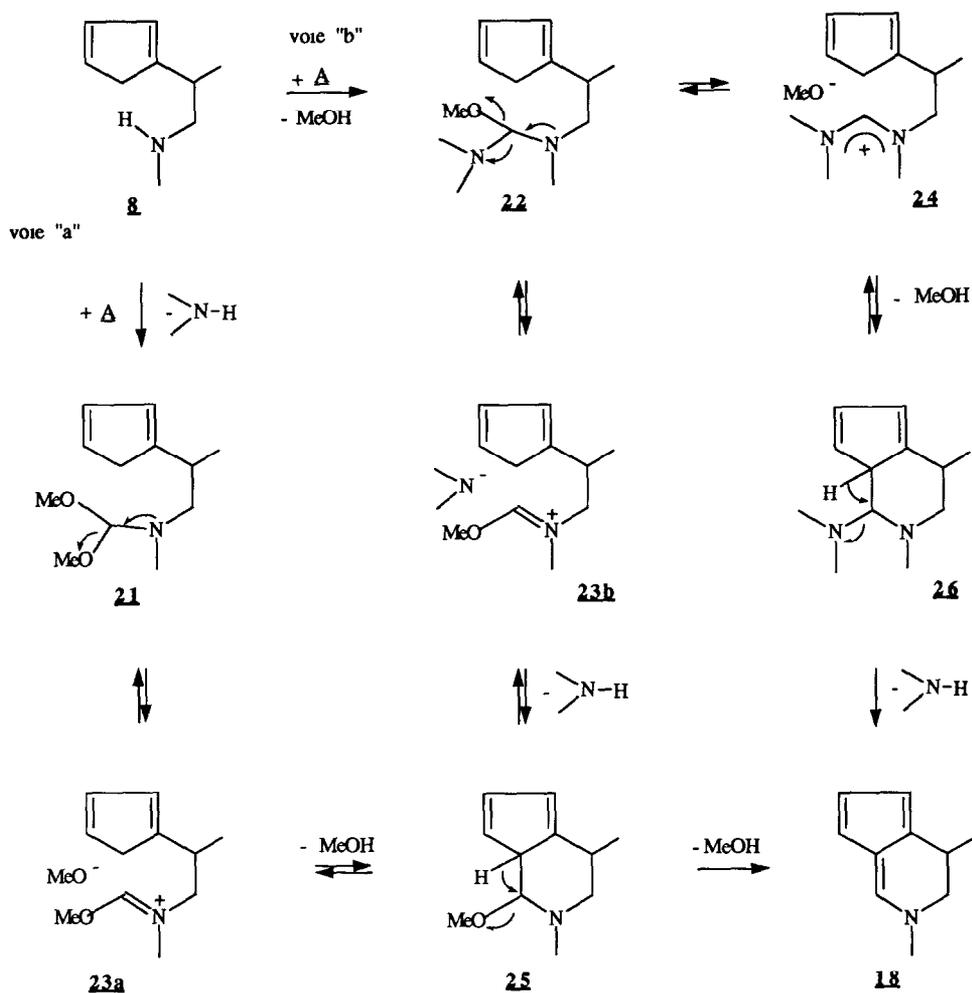


Schéma 4

3) Introduction régiosélective des carbones C₁ et C₆ : synthèse du formyl-aminofulvène cyclique 9

Nous avons mis à profit la réactivité de la fonction amine secondaire du composé 8 pour préparer le formamide 27 postulant qu'une telle protection permettrait de retrouver l'aminométhylation en position β recherchée, et que le groupe formyle constituerait le futur carbone C₁ du squelette final.

Le traitement de l'amine cyclopentadiénique **8** par le formiate d'éthyle (HCO_2Et) conduit, avec un excellent rendement, au formamide **27** (schéma 5). L'analyse du spectre RMN^1H (400 MHz) de ce dérivé indique, outre l'isomérisie de position classique en 1' et 2' sur le cycle cyclopentadiénique, l'existence d'une isomérisie de rotation autour de la liaison N-CO (3H de type formyle à $\delta = 7,83$; 7,87 et 7,98 ppm).

Traité par 1 éq de DMF acétal **A** dans le DME, le formamide **27** conduit quantitativement au β -aminofulvène **28** (schéma 5). Le spectre de RMN^1H (400 MHz) de ce composé, réalisé à la température de 10°C, montre l'existence de 4 formes en équilibre résultant d'une part, d'un empêchement de rotation autour de la liaison N-CO (*vide supra*) et, d'autre part, d'une isomérisie connue autour de la liaison aminofulvénique^{13,14}

L'obtention du composé **28** vérifie le bien fondé de l'hypothèse de départ. L'amino-méthylénation du cycle en position β est retrouvée comme en série hydroxylée (cf schéma 1). La mise en place des deux carbones C_1 et C_8 étant maintenant réalisée, la formation du cycle azoté à 6 chaînons (composé **9**) repose sur la formation d'ions iminiums à partir de la fonction formamide (réaction de Vilsmeier-Haack)^{15,16}

Traité par POCl_3 dans le chlorure de méthylène (CH_2Cl_2) anhydre à -75°C, l'aminofulvène **28**, après hydrolyse alcaline du milieu réactionnel, ne conduit que très partiellement au formyl-aminofulvène attendu **9** (Rdt = 13%). Cependant, ce rendement s'élève à 55% si la réaction est effectuée en présence de pyridine et atteint 85% en présence de diisopropyléthylamine (schéma 5).

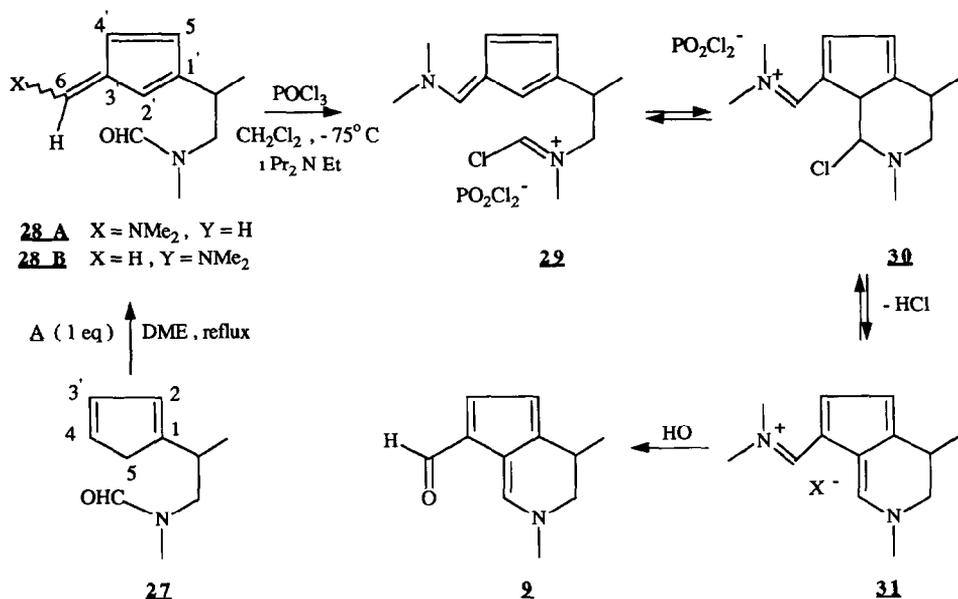


Schéma 5

Les différents intermédiaires réactionnels du Schéma 5 rendent compte de la réactivité observée, la nécessité d'utiliser une base de pK convenable s'explique au niveau de l'équilibre $30 \rightleftharpoons 31$ qui doit être entièrement déplacé vers la droite par capture de HCl libéré.

La séquence N-formylation - aminométhylénation en position β - cyclisation de Vilsmeier-Haack intramoléculaire conduit avec un rendement global de 68,5% au formylaminofulvène 9 à partir de l'amine cyclopentadiénique 8

4) Obtention du synthon aminé 10 :

La réduction par LiAlH_4 du formylaminofulvène 9 dans l'éther anhydre conduit à l'amine diénique 10 (Rdt = 97,5%). Contrairement à l'amine 19 (cf schéma 3), cette dernière présente un spectre de RMN¹H (400 MHz) univoque par suite de la présence de trois substituants sur le cycle cyclopentadiénique¹⁷.

Conclusion :

Le traitement de l'amine cyclopentadiénique 8 par un excès de DMF acétal ne donne pas accès directement au squelette 7-formyl-3,4-dihydro-2-pyridine par suite d'une réaction d'échange entre le DMF acétal et la fonction amine. La cyclisation intramoléculaire d'intermédiaires iminiums donne, en revanche, accès au squelette 3,4-dihydro-2-pyridine

La construction du squelette 7-formyl-3,4-dihydro-2-pyridine peut, cependant, être obtenue en deux temps après formylation de l'amine 8 via une aminométhylénation régiosélective en position β du cycle en présence de DMF acétal suivie d'une cyclisation intramoléculaire de Vilsmeier-Haack.

Cette séquence donne accès avec de bons rendements à l'amine diénique 10 dont nous décrirons prochainement deux utilisations dans le domaine des alcaloïdes monoterpéniques du groupe de la técomanine

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion (F) sont déterminés à l'aide d'un appareil de Tottoli et sont corrigés. Les analyses élémentaires ont été effectuées dans le Laboratoire de Microanalyse du CNRS. Les spectres infra-rouge (IR) sont enregistrés sur un spectromètre Model 297 Perkin Elmer dans le chloroforme et exprimés en nombre d'onde (cm^{-1}). Les spectres ultraviolet (UV) sont enregistrés à l'aide d'un spectromètre Lambda 5 Perkin Elmer dans l'éthanol absolu. Les spectres de RMN¹H ont été effectués en solution dans le CDCl_3 sur des spectromètres Varian T60 (60 MHz), Bruker WP80 (80 MHz), WP200 (200 MHz), WM400 (400 MHz); le TMS est pris comme référence interne, les déplacements chimiques sont exprimés en δ et les constantes de couplage en Hz; les abréviations suivantes sont utilisées: s (singulet); (*) signal élargi; d (doublet), dd (doublet dédoublé); t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet); AB (système AB); ABd (système AB dédoublé). Les spectres de RMN¹³C sont enregistrés sur un spectromètre Bruker WM200 (50,2 MHz), les déplacements chimiques exprimés en ppm par rapport au CDCl_3 . Les spectres de masse (SM) en impact électronique (IE: pics à m/z) sont obtenus avec un spectromètre AEI MS-50.

Les chromatographies sur couche mince (ccm) sont effectuées sur plaque de Kieselgel 60 F₂₅₄ neutre type E (Merck) et observées en lumière U.V (254 et 366 nm). Les produits sont révélés par pulvérisation soit de réactif de Dragendorff puis d'acide sulfurique à 60% suivie de calcination, soit de réactif molybdique ($\text{MoO}_3 \cdot (\text{NH}_4)_2 = 100 \text{ g}$; $\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$ conc. = 9/1 pour 1 litre) suivie d'un chauffage (coloration⁴ bleu²). Les chromatographies sur colonne sont réalisées à pression normale avec la silice Kieselgel 60 H (Merck) ou avec l'alumine neutre Aluminium oxyd 90 (70-230 Mesh-Merck).

Les solvants sont purifiés et séchés par distillation en présence de sodium et benzophénone (THF-DME), distillés sur LiAlH_4 (éther) et sur P_2O_5 (CH_2Cl_2) et conservés sous argon.

Toutes les manipulations sont effectuées à l'aide d'une rampe à vide, sous argon U, les transferts de solution s'effectuant par jonc ou par seringue. Les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4 avant concentration. Acétate d'éthyle = AcOEt; méthanol = MeOH; acétal diméthylque de la DMF = réactif A.

Préparation du cyclopentadiénure de sodium (CpNa) :

Du sodium fraîchement coupé et lavé à l'hexane (11 g; 0,48 mole) est placé sous argon dans du xylène anhydre (120 ml). Le sodium fondu au reflux du xylène est dispersé à l'aide d'un vibreur, puis la suspension brusquement refroidie par un bain de diglyme. Après décantation du "sodium sable", le xylène est siphonné à l'aide d'un jonc et remplacé par du THF anhydre.

Une solution de cyclopentadiène fraîchement distillé* (40 ml; 0,98 mole) dans le THF anhydre (40 ml) est additionnée à 0°C sous argon à la suspension du "sodium sable" précédente. Après 2 h d'agitation, la masse réactionnelle est portée à 35°C pour achever la réaction (la solution de CpNa est rose très clair).

Cyclopentadiényl-2-propionate d'éthyle 15

Une solution de CpNa (0,48 mole) dans le THF anhydre (120 ml) est coulée en 3 h dans une solution de bromo-2-propionate d'éthyle (82,9 g, 0,46 mole) dans le THF anhydre (150ml)

* La dépolymérisation du cyclopentadiène dimère est obtenue en utilisant un appareil à rectifier muni d'une colonne DUPTON refroidie à sa partie supérieure par un courant d'air comprimé. Ce procédé, mis au point au laboratoire, remplace avantageusement les autres procédés décrits¹⁸.

à -75°C sous argon. Après 18 h d'agitation à -75°C, la masse réactionnelle est amenée à 0°C puis additionnée de NH_4Cl aqueux saturé. Après extraction à l'éther, concentration, puis distillation, on obtient 56,3 g (Rdt = 69%) d'ester 15 sous forme d'un liquide incolore (Eb = 61-63°C sous 5 mm de Hg). Microanalyse : $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$, calc. % : C 72,28, H 8,43; O 19,27. Tr.% : C 72,29, H 8,57; O 19,34 SM : 166 (M^{+}); 93 (pic de base), 92; 91, 76. IR : 3050 (ν CH insaturé), 2979, 2930 (ν CH insaturé); 1730 (ν C=O); 1450 (δ Me); 1370, 1320; 1160; 1180 (ν C-O) UV $\cdot \lambda$ max 250 (log ϵ 3,6) RMN^1H (80 MHz) : 1,24 (t, 3H, J = 7, Me-CH₂), 1,4 (d, 3H, J = 7, 2-Me); 2,98 (s*, 2H, Cp-CH₂), 3,57 (m, 1H, 2-H); 4,14 (q, 2H, CH₂-Me); 6,1 à 6,59 (massif, 3H, H oléfiniques).

N-Méthyl cyclopentadiényl-2-propionamide 17 et acide cyclopentadiényl-2-propanoïque 16

À 32,23 g (0,194 mole) d'ester 15 sont ajoutés 650 ml (8,4 moles) de méthylamine en solution aqueuse à 40%. Après 72 h d'agitation à température ambiante (sous argon à l'abri de la lumière), l'excès de méthylamine est éliminé sous vide et la solution extraite par CH_2Cl_2 . Après séchage, concentration et chromatographie sur silice (éluant \cdot AcOEt), on obtient 20,5 g (Rdt = 70%) d'amide 17 Microanalyse $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{ON}$ calc % : C 71,52, H 8,60; O 10,59; N 9,27. Tr % : C 71,13; H 8,61; O 10,64; N 9,29. IR : 3420 (ν NH libre); 3200 (ν NH lié), 3000; 1660 (ν C=O amide); 1510 (δ NH), 1410; 1370, 1220 (ν C-N amide); 900. SM \cdot 151 (M^{+}); 94; 93 (pic de base), 91, 79, 77; 58 RMN^1H (80 MHz) : 1,39 (d, 3H, J = 7, 2-Me), 2,76 (d, 3H, J = 4, N-Me), 2,98 (s, 2H, Cp-CH₂); 3,46 (m, 1H, 2-H), 5,97 (massif, 1H, NH); 6,17 à 6,47 (massif, 3H, H oléfiniques).

Après acidification des eaux-mères (HCl 1/2; 0°C), extraction par AcOEt, séchage et concentration, on obtient 5,35 g (Rdt = 20%) d'acide 16 SM 138 (M^{+}); 92, 91, 77 RMN^1H (80 MHz) : 1,40 (d, 3H, J = 7, 2-Me); 3,00 (s*, 2H, Cp-CH₂); 3,66 (m, 1H, 2-H), 6,28 à 6,67 (massif, 3H, H oléfiniques), 8,6 (s*, 1H, COOH disparaissant avec D_2O).

N-Méthyl cyclopentadiényl-2-propylamine 8

Une solution d'amide 17 (20 g, 0,132 mole) dans le THF anhydre (125 ml) est additionnée goutte à goutte à la température ordinaire sous argon à une suspension de LiAlH_4 (6,75 g, 0,178 mole) dans le THF anhydre (250 ml). Après 3 h de reflux, la masse réactionnelle refroidie à 0°C est additionnée d'eau (10 ml) puis de soude à 15% (10 ml). Après filtration sur célite, évaporation du THF, le concentrat est extrait à l'éther. Après séchage, concentration puis distillation, on obtient 11,46 g (Rdt = 63%) d'amine 8 sous forme d'une huile incolore (Eb = 42°C sous 2 mm de Hg) IR : 3300 (ν N-H), 3050 (ν C-H insaturé); 2950; 2860, 2780 (ν C-H saturé), 1600 (ν C=C), 1470; 1450 (δ Me), 1370, 1120. SM \cdot 137 (M^{+}), 124, 94, 93 (pic de base); 91; 79; 77 RMN^1H (80 MHz) : 1,16 (d, 3H, J = 5,5, 2-Me), 2,40 (s, 3H, N-Me); 2,63 (m, 1H, 2-H); 2,65 (s*, 2H, 1-CH₂), 2,92 (massif, 2H, Cp-CH₂), 6,04 à 6,49 (massif, 3H, H oléfiniques).

Aminofulvène 18 : 2,4-Diméthyl-3,4-dihydro-2-pyridine

À une solution d'amine 8 (0,26 g; 1,9 mmole) dans du DME anhydre (5 ml) sous argon est ajouté goutte à goutte 1 ml (9,6 mmoles) de réactif A. Après 3 h de reflux, la masse réactionnelle est concentrée sous vide. Une chromatographie sur alumine basique, activité I, (élution \cdot AcOEt/hexane 1/1) fournit 0,21 g (Rdt = 75%) d'aminofulvène 18 sous forme d'une huile jaune se colorant rapidement à l'air. SM 147 (M^{+}); 132 (pic de base), 117. RMN^1H (80 MHz) : 1,20 (dd, 3H, J = 7, 4-Me); 2,96 (s, 3H, N-Me); 2,8 à 3,2 (massif, 3H, 3-CH₂ et 4-H); 5,94 (AMX, 1H, 6-H), 6,10 (AMX) et 6,16 (AMX) (2H, 5-H et 7-H); 7,96 (s*, 1H, 1-H).

Mélange d'aminodiènes isomères 19a et 19b : 2,4-Diméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-5H-2-pyridine 19a et 2,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-7H-2-pyridine 19b

Une solution d'aminofulvène 18 (0,8 g ; 5,5 mmoles) dans du THF anhydre (30 ml) est introduite lentement dans une suspension de LiAlH_4 (0,277 g ; 7,3 mmoles) dans du THF anhydre (20 ml) sous argon. La masse réactionnelle est agitée 2 h à température ambiante, puis 3 h à 40°C. Après refroidissement à 0°C, on ajoute avec précaution 0,5 ml d'eau puis 0,5 ml de soude à 15%. Après filtration sur célite, évaporation du THF, extraction à l'éther, séchage et concentration, on obtient 0,85 g de produit brut. Une chromatographie sur silice H60 (éluant : 2% MeOH dans CH_2Cl_2) fournit 0,65 g d'amine 19 (Rdt = 79%). SM : 149 (M^+ ; pic de base) ; 148 ; 106 , 91 ; 79 , 77 , 58 ; 57 ; 44 ; 42. RMN^1H (200 MHz) : 1,05 (d*, 3H, 4-Me) ; 1,98 (m, 1H, 3-Hax) ; 2,37 (s, 3H, N-Me) ; 2,8 à 2,84 (massif, 3H, Cp-CH2 et 4-Hax) ; 3,09 (m, 1-Hax, 1-Heq) et 3,24 (m, 3-Heq) (3H) ; 6,22 (AB, 5-H, 6-H de 19b) et 6,42 (AB, 6-H, 7-H de 19a) (2H)

N-Formyl N-méthyl cyclopentadiényl-2-propylamine 27

Une solution d'amine 8 (14,5 g ; 0,106 mole) dans le formiate d'éthyle (50 ml) est agitée 72 h à température ambiante, sous argon, à l'abri de la lumière. Après concentration sous vide puis distillation, on obtient 14,43 g (Rdt = 83%) de formamide 27 sous forme d'une huile légèrement jaune (Eb = 97-98°C sous 1,5 mm de Hg) IR : 3400, 3050 (ν C-H insaturé) ; 3000 , 2960 ; 2920 , 2870 (ν C-H saturé) ; 1660 (ν C=O) ; 1480 , 1450 ; 1390 ; 1250 (ν C-N) ; 1070 (ν C-O). SM : 165 (M^+) , 106 ; 93 ; 91 ; 72 (pic de base). RMN^1H (80 MHz) : 1,13 (d, 3H, J = 6,5, 2-Me) ; 2,82 (s, 3H, N-Me) ; 2,93 (s*, 3H, Cp-CH2 et 2-H) ; 3,15 à 3,57 (massif, 2H, 1-CH2) ; 6,03 à 6,45 (massif, 3H, H oléfiniques) ; 7,83 ; 7,87 et 7,98 (3s, 1H, CHO)

β-Aminofulvène 28 : N-formyl N-méthyl (N-N diméthylaminométhylidène-3'-cyclopentadiényl)-2-propylamine

À une solution de formamide 27 (4 g , 24,2 mmoles) dans le DME anhydre (10 ml), sous argon, sont ajoutés 15 ml (145 mmoles) de réactif A. Après 72 h d'agitation à 90°C, la masse réactionnelle refroidie est concentrée sous vide. Une chromatographie sur alumine basique activité I (éluant : AcOEt) fournit 5,21 g (Rdt = 98%) de β-aminofulvène 28 sous forme d'une huile jaune SM : 220 (M^+) ; 161 ; 148 (pic de base) ; 132. IR : 3400 ; 3050 (ν C-H insaturé) ; 2950 ; 2920 , 2870 (ν C-H saturé) ; 1730 (ν C=O) ; 1670 ; 1620 (ν C=C conjugué) ; 1440 ; 1400 ; 1360 (δ Me) ; 1120 ; 1070 , 940. UV : λ max (log ε) 254(4,08) ; 283(3,95) ; 290(4) , 326(4,4). RMN^1H (400 MHz) : 1,19 (d, J = 6) et 1,21 (d, J = 6) (3H, 2-Me) ; 2,82 (s) et 2,87 (s) (3H, N-Me) , 3,00 (m, 1H, 2-H) ; 3,23 [s, 6H, N(Me)₂] ; 3,25 à 3,37 (massif, 2H, 1-CH2) ; 7,88 ; 7,89 ; 8,01 et 8,05 (4s, 1H, CHO) Détail de la partie oléfinique forme 28A¹⁴ : 6,20 (J5'-4' = 4,4 et J5'-2' = 1,2 ; 5'-H) , 6,26 (J2'-4' = 2,2 et J2'-5' = 1,2 , 2'-H) , 6,38 (J4'-5' = 4,4 et J4'-2' = 2,2 ; 4'-H) ; 7,16 (s, 6'-H). Forme 28B¹⁴ : 6,1 (J2'-4' = 2,2 , J2'-5' = 1,7 , 2'-H) , 6,41 (J5'-4' = 4,8 , J5'-6' = 0,8 ; J5'-2' = 1,7 ; 5'-H) , 6,56 (J4'-5' = 4,8 , J4'-2' = 2,2 , 4'-H) , 7,17 (J6'-5' = 0,8, 6'-H)

Formyl-aminofulvène 9 : 2,4-Diméthyl-7-formyl-3,4-dihydro-2-pyridine

À une solution de β-aminofulvène 28 (4,85 g , 22 mmoles) dans du CH_2Cl_2 anhydre, sous argon, à -75°C, est ajoutée de la diisopropyléthylamine anhydre (3,84 ml¹⁴, 22 mmoles) puis goutte à goutte 2,05 ml (22 mmoles) de POCl_3 fraîchement distillé. La masse réactionnelle est agitée 1 h à -50°C, 12 h à 0°C, puis additionnée de 100 ml de soude 5N (le milieu passe du rouge au jaune) Après 1 h d'agitation à température ambiante, la masse réactionnelle est extraite par CH_2Cl_2 . Après lavage avec une solution aqueuse saturée de NH_4Cl puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl, séchage et concentration, on obtient

3,6 g de produit brut. Après chromatographie sur alumine basique, activité I (éluant : AcOEt), on obtient 3,32 g de formyl-aminofulvène 9 (Rdt = 85%) sous forme de cristaux jaunes (F = 120,5°C). Analyse · calculé pour C₁₁H₁₃ON . C 75,4 ; H 7,48 ; O 9,13 ; N 7,99. Trouvé · C 75,16 , H 7,49 ; O 9,02 ; N 7,99. IR : 3000 ; 1660 ; 1630 (ν C=O) , 1600 (ν C=C) ; 1500 , 1460 ; 1440 ; 1400 ; 1380 ; 1310 ; 1180 , 1020 UV λ max (log ε) 257 (4,36) ; 327 (4,78) , 396 (4,47). SM · 175 (M⁺, pic de base) ; 160 , 146 ; 132 ; 131 ; 117 101 ; 91 ; 77 RMN¹H (400 MHz) 1,20 (d, J = 6,2, 3H, 4-Me) ; 3,14 (AMX, 2H, 4-H et 3-Hax), 3,29 (s, 3H, N-Me) ; 3,37 (AMX, 1H, 3-Heq) , 6,08 (AB*, J5-6 = 3, J1-5 = 6, 1H, 5-H) ; 6,98 (AB, J5-6 = 3, 1H, 6-H) ; 8,25 (s*, 1H, 1-H) , 9,57 (s, 1H, CHO). RMN¹³C : 17,2 (Me) ; 29,3 (C-4) , 44,6 (N-Me) ; 56 (C-3) , 113,6 (C-7a) ; 114,2 (C-5) , 128,5 (C-7) ; 136,4 (C-6) , 139,1 (C-4a) ; 151,3 (C-1) ; 185 (C=O).

Amine diénique 10 : 2,4,7-Triméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-5H-2-pyridine :

À une suspension de LiAlH₄ (2 g ; 53 mmoles) dans 200 ml d'éther anhydre sous argon est additionnée goutte à goutte en maintenant un léger reflux, une solution de formyl-aminofulvène 9 (4,3 g ; 24,6 mmoles) dans un mélange d'éther anhydre (110 ml) et de CH₂Cl₂ anhydre (35 ml) La masse réactionnelle est maintenue 20 mm au reflux, refroidie à 0°C, puis additionnée avec précaution d'eau (5 ml) puis de soude à 15% (5 ml) Après filtration sur célite, décantation, séchage et concentration, on obtient 3,9 g (Rdt = 97,5%) d'amine diénique 10 homogène à la ccm, utilisable sans autre purification. Le produit brut peut être distillé dans un tube à des fins d'analyse (Eb = 90°C sous 0,02 mm Hg) avec un rendement moyen (60%) traduisant son instabilité thermique Analyse : calculé pour C₁₁H₁₇N . C 80,92 ; H 10,50 ; N 8,58. Trouvé : C 80,75 , H 10,51 ; N 8,60. SM : 163 (M⁺) ; 148 , 120 , 105 RMN¹H (400 MHz) : 1,06 (d, J = 7, 3H, 4-Me) , 1,87 (s, 3H, 7-Me) , 2,00 (ABd, Jgem = 11, J H3ax-H4ax = 8, 1H, 3-Hax) , 2,43 (s, 3H, N-Me) , 2,68 (ABd, Jgem = 24, J H5ax-H1ax = 2,5, 1H, 5-Hax) ; 2,75 (m, 1H, 4-H) , 2,78 (ABd, Jgem = 11, J H3eq-H4ax = 5; 1H, 3-Heq) ; 2,86 (ABd, Jgem = 24, J H5eq-H1ax = 2,5, 1H, 5-Heq) ; 2,95 (ABd, Jgem = 15, J H1ax-H5eq = 2,5, 1H, 1-Hax) ; 3,31 (AB, J = 15, 1H, 1-Heq) ; 5,83 (s, 1H, 6-H) RMN¹³C : 13,2 (Me en 7) ; 18,6 (Me en 4) ; 31,5 (C-4) ; 39,1 (C-5) , 45,9 (N-Me) , 53,2 (C-1) ; 60,7 (C-3) ; 124,6 (C-6) , 137,5 (C-7a) ; 142,2 (C-7) , 142,7 (C-4a)

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

1. Une partie de ce travail a fait l'objet d'une publication préliminaire Brayer, J.-L ; Alazard, J.-P., Thal, C Tetrahedron Lett **1983**, 24, 4193
2. Alazard, J -P ; Brayer, J -L , Tixidre, A., Thal, C Tetrahedron, **1984**, 40, 695
3. Pour une revue concernant les DMF acétals, voir Abdulla, R F Brinkmayer, R.S. Tetrahedron, **1979**, 35, 1675
4. Brayer, J.-L , Alazard, J -P , Thal, C. J Chem Soc Chem Commun. **1983**, 257
5. Les dérivés de la pyridine-2 ne semblent pas avoir fait l'objet d'une revue contrairement aux dérivés de la pyridine-1 F. Freeman, Advances in Heterocyclic Chemistry. Ed by A.R. Katritzky and A. Boulton, Academic Press, New York and London, **1973**, 15, p 187
6. a) Hegnauer, R Pharm Acta Helv , **1966**, 41, 577 , b) Plouvier, V et Fabre-Bonvin, J Phytochemistry, **1971**, 10, 1697 , c) Wildman, W C., Le Men, J., Wiesner, K Cyclopentanoid Terpen Derivatives, Ed. W.I. Taylor et A R Battersby, **1969**, M. Dekker Inc New York, p. 239 , d) Cordell, G A , The Alkaloids, Ed R H.F Manske, **1977**, Academic Press, New York, Vol XVI, p 432.
7. a) Synthèse totale la plus récente . Kametani, T ; Susuki, Y , Ban, C., Honda, T Heterocycles, **1987**, 26, 1491 ; b) mise en évidence de ses propriétés hypoglycémiantes, voir Hammouda, Y., Motawi, M M Egypt Pharm Bull , **1959**, 41, 73

- 8 Alkylation du CpNa par les α -bromoesters. Voir a) Partridge, J.J.; Chada, W.K ; Uskokovic, M.R. J. Am. Chem. Soc. **1973**, 95, 7171. b) Corey, E J. J. Am Chem. Soc. **1969**, 91, 5675.
9. Ohta, H ; Kobori, T.; Fujisawa, T. J. Org Chem. **1977**, 42, 1235
10. Ce type d'isomère a déjà été observé en série oxygénée pour des acétals cycliques, cf. Réf. 2.
- 11 Brederick, H ; Simchen, G.; Rebsdats, S.; Kuntlehner, W.; Horn, P , Wahl, R.; Hoffmann, H.; Grieshaber, P. Chem. Ber. **1968**, 101, 41
12. a) Imhof, P.; Ladner, D.W ; Muchowski, J M J. Org. Chem. **1977**, 42, 3709 ; b) Fusijawa, T.; Sakai, K. Tetrahedron Lett. **1976**, 3331.
13. Cette barrière de rotation a été évaluée à 22 kcal/mole, Crabtree, J.M.; Bertelli, D.J. J. Am. Chem. Soc. **1967**, 89, 5384
- 14 Pour des données concernant la valeur des constantes de couplage dans les aminofulvènes voir a) Mannschreck, A.; Kollé, U Chem. Ber, **1969**, 102, 243 ; b) Ammon, H L.; Wheeler, G L. J Am. Chem Soc **1975**, 97, 2326 ; c) Hollenstein, R.; Von Philipsborn, N.; Vogelí, R ; Neueschwander, M. Helv. Chim. Acta, **1973**, 56, 847.
- 15 Pour des réactions concernant la réactivité du cyclopentadiène avec les réactifs de Vilsmeier, voir Arnold, Z. Czech. Chem. Commun. **1960**, 25, 1313 ; Hafner, R ; Vopel, K.M., Ploss, G.; König, C. Liebigs Ann Chem. **1963**, 661, 52.
- 16 Pour des réactions concernant la réactivité des aminofulvènes avec les sels d'iminiums, voir Sturm, E ; Hafner, K. Angew. Chem **1964**, 20, 862 ; Krender, M Angew. Chem. **1961**, 73, 657.
- 17 Mironov, V.A.; Sobolev, E.V., Elizarova, A N Tetrahedron **1963**, 19, 1939
18. a) Birmingham, J.M. Advances in Organometallic Chemistry, Ed by F G.A. Stone et R. West, Academic Press, New York, London, **1964**, p. 365 ; b) Magnusson, G. J. Org. Chem. **1985**, 50, 1998
19. Les attributions des déplacements chimiques tiennent compte des données . a) sur les aminofulvènes Réf 14c ; b) sur les amines et les alcaloïdes, Shamma M., Hindenlang, D M. Carbon-13 NMR Shift Assignments of Amines and Alkaloids, Plenum Press, New York, London, 1979 ; c) sur les dérivés de la ténuline (cyclopenténones), Herz, W et Sharma, R.P. J Org. Chem. **1975**, 40, 2557.