

PHOTOCYCLISATION DE *N*-AROYLENAMINES DERIVEES D'ACIDES CARBOXYLIQUES HETEROAROMATIQUES. SYNTHESES DE SPIROCYCLOHEXYL PIPERIDINES ACCOLEES A UN HETEROCYCLE¹.

Jean-Claude Gramain*, Yves Troin, Danielle Vallée-Goyet

Chimie des Substances Naturelles, Université Blaise Pascal, URA 485 du CNRS, 63177 Aubière Cedex, France

(Received in Belgium 29 May 1991)

Abstract The intermediate iminium ion formed during the photocyclization of *N*-aroylenamines can be trapped by alcohols or water, leading to functionalized heterocyclic spiranic compounds

INTRODUCTION

La photocyclisation des aroylénamines permet l'édification de composés polycycliques azotés et a été largement utilisée pour la synthèse d'alcaloïdes² Nous avons montré, dans le précédent article³, que cette réaction permettait de construire le squelette de composés spiranniques, au départ d'aroylénamines dérivées d'acides benzoïques, substitués ou non, et de cyclohexane carboxaldéhyde Il était d'autant plus intéressant de vérifier la généralité de cette réaction en utilisant des dérivés d'acides aromatiques hétérocycliques que des composés naturels comme la sesbanine **1** présentent un cycle A hétérocyclique Dans ce but, nous avons étudié la photocyclisation d'aroylénamines dérivées des acides nicotinique, furane, thiophène et indole carboxylique et, en particulier, les possibilités de fonctionnalisation du cycle B par piégeage de l'ion immonium intermédiaire⁴ des différentes molécules obtenues lors de ces réactions de photocyclisation



RESULTATS ET DISCUSSION

Synthèse des produits de départ

L'acylation de l'imine dérivée du cyclohexane carboxaldéhyde et de la benzylamine, respectivement par les chlorures des acides nicotinique, furane-2-carboxylique, thiophène-2-carboxylique et indole-2-carboxylique conduit aux énamides **2** à **5**, avec des rendements allant de 30 à 70 % Leur structure a été déterminée par RMN de ¹H et du ¹³C et par spectrométrie IR On retrouve en effet, dans les spectres IR de ces composés, la bande

d'absorption vers 1640 cm^{-1} caractéristique de la fonction amide tertiaire doublement conjuguée et dans les spectres de RMN de ^1H le singulet entre 5,8 et 6 ppm dû au proton éthylénique en α de l'atome d'azote

Réactions de photocyclisation dans le cyclohexane ou l'acétonitrile

L'irradiation dans le cyclohexane (réacteur Pyrex, lampe plongeante à vapeur de mercure moyenne pression 250 W), pendant quatre heures de l'énamide **2** conduit à deux photoproduits isomères **6** et **7**, en quantités égales, avec un rendement global de 45 % (schéma 1) Le mécanisme fait intervenir une photocyclisation à 6 électrons π de la forme tautomère de l'amide, suivie de la migration 1 5 d'un proton, entraînant la réaromatisation en pyridine

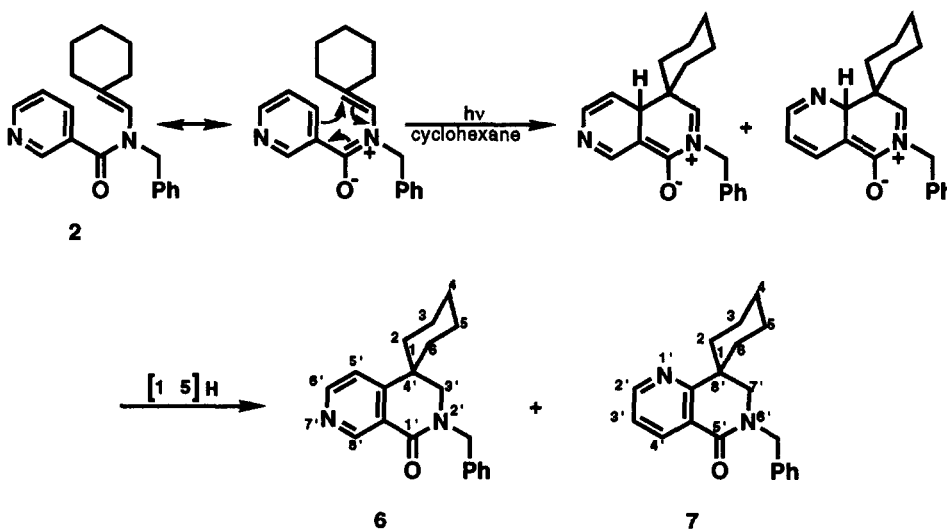


Schéma 1

Ces isomères sont séparés et identifiés, en particulier grâce à leur spectre de RMN de ^1H Le spectre de chacun de ces composés présente un singulet vers 3,5 ppm, intégrant pour deux protons, qui correspond au CH_2 en α de l'atome d'azote du groupe amide En revanche, les protons du noyau pyridine de **6** et **7** ont des multiplicités, des déplacements chimiques et des constantes de couplage différents, qui permettent d'attribuer sans ambiguïté la structure de chacun des isomères

Dans des conditions analogues et selon le même mécanisme, les énamides **3**, **4** et **5**, dérivés des chlorures des acides furane-2-carboxylique, thiophène-2-carboxylique et indole-2-carboxylique conduisent aux produits cyclisés **8**, **9** et **10** (schéma 2) L'utilisation d'acétonitrile anhydre comme solvant a permis, dans ce cas, d'accroître les rendements qui sont alors respectivement de 43 (28 % dans le cyclohexane), 59 (28 % dans le cyclohexane) et 35 %

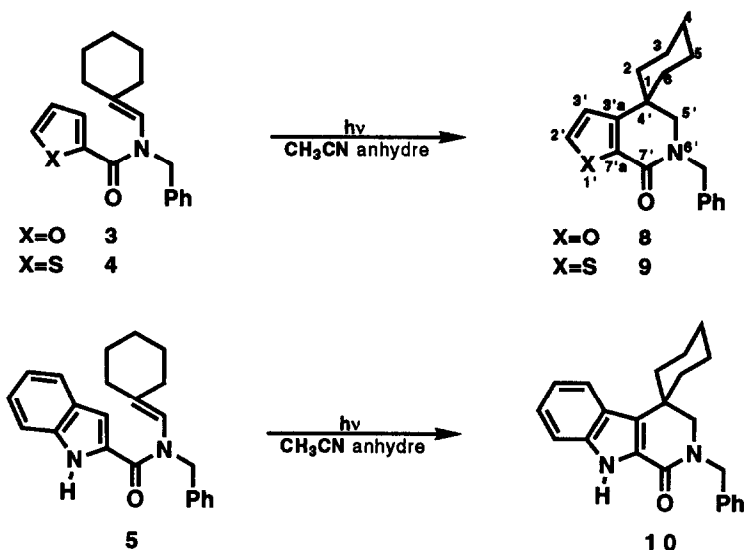


Schéma 2

Réactions de photocyclisation dans le méthanol

Le mécanisme admis pour ces réactions fait intervenir un ion iminium intermédiaire, que l'on peut réduire dans certains cas ("photocyclisation réductrice") en présence de NaBH_4 ou de NaBD_4 , ce qui introduit un atome de deutérium⁴. Nous apportons une preuve supplémentaire de l'existence de cet ion iminium, en effet, si sa durée de vie est suffisamment longue, on peut imaginer de le piéger par un nucléophile. Le solvant lui-même (par exemple le méthanol) peut jouer le rôle de nucléophile. Si l'irradiation des benzoylénamines donne le même résultat lorsqu'elle est faite dans le méthanol ou dans un solvant non nucléophile, il n'en est pas de même des aroylénamines dérivées des acides nicotinique, furane et thiophène carboxyliques. Pendant la photocyclisation, ces composés fixent une molécule de méthanol. Ils conduisent alors à des composés dihydro qui, dans le cas des dérivés de l'acide nicotinique, s'oxydent spontanément en dérivés pyridiniques.

Ainsi, les énammides 3 et 4, irradiés dans le méthanol, (réacteur pyrex, lampe plongeante moyenne pression 250 W), conduisent aux produits cyclisés 3'a-7'a-dihydro 11 et 12 (un seul des quatre diastéréoisomères possibles) (schéma 3)

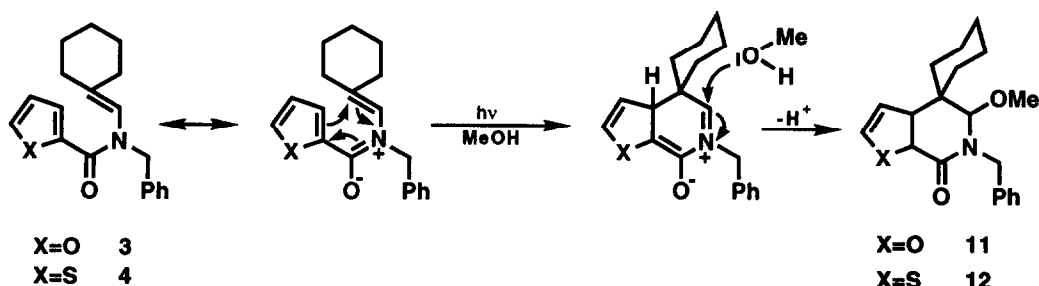


Schéma 3

Les structures de **11** et **12** ont été déterminées par RMN. On trouve, en effet, dans le spectre de RMN de ^1H de chacun de ces produits deux singulets l'un, à 3,05 ppm pour **11** et à 3,39 ppm pour **12**, dû aux protons du groupe méthoxy, l'autre à 4,48 ppm pour **11** et 4,59 ppm pour **12**, dû au proton H-5' en α de l'atome d'azote, un spectre AB (centré à 4,68 ppm pour **11**, $\Delta\nu = 73,5$ Hz, $J_{\text{AB}} = 15$ Hz, centré à 4,72 ppm pour **12**, $\Delta\nu = 76,5$ Hz, $J_{\text{AB}} = 15$ Hz) dû aux CH_2 du groupe benzyle, devenus non équivalents en raison de la présence du carbone asymétrique en position 5', un doublet, à 4,90 ppm pour **11** et à 4,74 ppm pour **12**, dû au proton H-7'a et un multiplet dû au proton H-3'a. La constante de couplage $J_{7'a-3'a}$ qui est de 11,7 Hz pour **11** et de 10,7 Hz pour **12** indique très vraisemblablement une jonction de cycle *cis*, ce qui est la jonction attendue. Cette stéréochimie s'établit, en effet, au moment de la reprotonation du lactame et doit conduire à la jonction la plus stable des cycles à six et cinq chaînons. La stéréochimie du groupement méthoxy en position 5' n'a pas été déterminée.

L'irradiation dans le méthanol de l'énamide **2**, même en procédant sous argon, ne conduit pas à la dihydropyridine attendue. Il est, en effet, bien connu que les dihydropyridines sont très facilement oxydables en pyridines. La réaction est effectuée dans un réacteur en quartz, ce qui permet, dans ce cas, d'obtenir un meilleur rendement. On isole alors, avec un rendement global de 55 % les produits réaromatisés isomères **13** et **14**, en quantités égales (schéma 4).

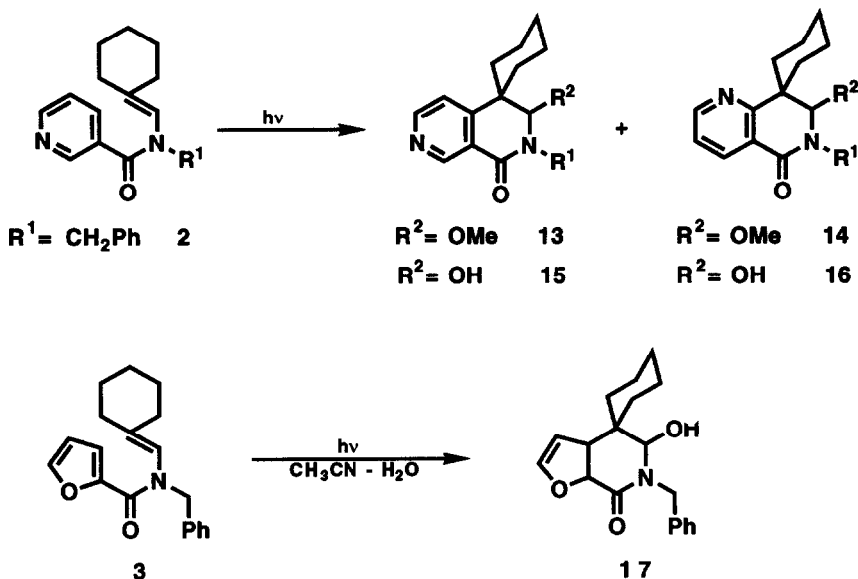


Schéma 4

Là encore, on trouve dans le spectre de RMN de ^1H de chaque isomère deux singulets, l'un, à 3,01 ppm pour **13** et à 3,36 ppm pour **14**, dû aux protons du groupe méthoxy, l'autre, à 4,40 ppm pour **13** et à 4,86 ppm pour **14** dû au proton en α de l'atome d'azote, et un spectre AB dû aux protons du CH_2 du groupe benzyle, conséquence de la présence d'un carbone asymétrique en α de l'atome d'azote.

Dans les réactions de photocyclisation, le piégeage de l'ion iminium par le méthanol permet donc de fonctionnaliser le cycle B de ces molécules tricycliques

Irradiation dans le mélange acétonitrile-eau

Le passage de la fonction lactame à la fonction imide, que l'on trouve dans le cycle B de la sesbanine 1, peut s'envisager par l'intermédiaire d'un hydroxylactame qui résulterait du piégeage de l'ion iminium par une molécule d'eau. C'est ce que l'on peut réaliser en effectuant l'irradiation dans un mélange acétonitrile-eau dans lequel l'énamide est soluble.

L'énamide **2** a donc été irradié dans un mélange acétonitrile-eau (10 %) (réacteur quartz, lampe plongeante à vapeur de mercure moyenne pression). Après 40 heures, on isole, avec un rendement global de 89 %, les photoproduits, hydroxylés en α de l'atome d'azote de la fonction amide, **15** et **16**, en quantité égale (schéma 4). Ces composés sont séparés et leurs données spectrales permettent de confirmer leur structure. En particulier, on trouve dans le spectre IR de chacun la bande d'absorption vers 1660 cm^{-1} , caractéristique de la fonction amide tertiaire et deux bandes d'absorption, respectivement vers 3360 et 3570 cm^{-1} , dues au groupement hydroxyle.

Dans des conditions analogues, l'énamide **3**, irradiée dans le mélange acétonitrile-eau (10 %) conduit au dihydro-3'a, 7'a-hydroxyamide **17** avec un rendement de 79 % (schéma 4).

Ces hydroxyamides sont donc obtenus avec un excellent rendement. Nous avons étudié leurs possibilités d'oxydation en imide sur **15**. Son oxydation par le dichromate de pyridinium conduit effectivement à l'imide **18**, avec un rendement de 60 % (schéma 5). En RMN de ^1H , on retrouve, pour le signal correspondant aux protons benzyliques, un singulet à 5,12 ppm qui traduit la symétrie de la molécule, tandis que le singulet à 5,18 ppm, correspondant au proton H-3' dans **15**, a disparu. En IR, les deux bandes d'absorption à 1678 et 1720 cm^{-1} sont caractéristiques de la fonction imide dans un cycle à six chaînons.



Schéma 5

CONCLUSION

La photocyclisation des arylénamines dérivés d'acides aromatiques hétérocycliques est une méthode générale d'accès à des composés hétérocycliques possédant des squelettes spiranniques. L'utilisation de solvants susceptibles de piéger l'ion intermédiaire formé lors de cette photocyclisation permet d'introduire une fonctionnalisation supplémentaire dans le cycle B et donc d'accéder à des molécules ayant soit une fonction amide, soit une fonction imide dans ce cycle.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris au microscope à platine chauffante Reichert. Les spectres IR ont été enregistrés dans CCl₄ sur un appareil Perkin-Elmer 377, les nombres d'onde ν sont donnés en cm⁻¹. Les spectres de RMN de ¹H ont été réalisés dans CDCl₃ sur spectromètres Perkin-Elmer R24 et Jeol C 60 HL, les spectres de RMN du ¹³C sur spectromètre Jeol FX 60. Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au signal du tétraméthylsilane utilisé comme référence interne, les constantes de couplage J le sont en Hz. Les spectres UV ont été enregistrés sur un appareil Beckman DU 8. Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS à Lyon. Les réactions photochimiques ont été réalisées à température constante (20°C) dans des réacteurs en pyrex à lampe plongeante, équipés d'une lampe à vapeur de mercure à moyenne pression, sauf indications contraires. Elles ont été faites sous atmosphère inerte, assurée par le passage d'un courant d'azote sec à travers la solution. La concentration initiale en substrat est telle que toute la lumière est absorbée pendant la majeure partie de l'irradiation. Tous les solvants et réactifs ont été distillés et séchés avant utilisation.

Les énammides ont été préparés par la méthode *a* décrite dans l'article précédent³ sauf indication contraire.

***N*-cyclohexanylidène *N*-benzylnicotinamide 2** : On obtient après purification par chromatographie 3,67 g de 2 (Rdt = 60%), F = 73°C (hexane), à partir de 2,24 g (0,02 mol) de cyclohexanecarboxaldéhyde, de 2,12 g (0,02 mol) de benzylamine et de 2,83 g (0,02 mol) de chlorure de nicotinoyle. IR 1630 (énamide), RMN de ¹H 0,6-2,0 (10H, m, CH₂ du cyclohexane), 4,75 (2H, s, CH₂-Ph), 5,80 (1H, s, C=CH-N), 7,2-7,8 (8H, m, H aromatiques), 8,05-8,35 (1H, m, H aromatique), RMN du ¹³C 168,0, 150,4, 149,4, 142,1, 136,7, 136,0, 132,2, 129,2, 128,4, 127,5, 122,5, 120,6, 51,5, 32,8, 27,9, 25,9, 25,6. Analyse calc pour C₂₀H₂₂N₂O C, 78,40, H, 7,24, N, 9,14. Tr C, 78,32, H, 7,26, N, 9,10.

***N*-cyclohexanylidène *N*-benzyl-2-amidofurane 3** : On obtient après purification par chromatographie 4,13 g de 3 (Rdt = 70%), F = 78-79°C (éther-hexane), à partir de 2,24 g (0,02 mol) de cyclohexane carboxaldéhyde, de 2,12 g (0,02 mol) de benzylamine et de 2,61 g (0,02 mol) de chlorure de 2-furanoyle. IR 1640 (énamide), RMN de ¹H 0,8-2,2 (10H, m, CH₂ du cyclohexane), 4,68 (2H, s, CH₂-Ph), 5,85 (1H, s, C=CH-N), 6,3-6,5 (1H, m, H-4), 6,9 (1H, dd, H-5), 7,2-7,5 (6H, m, H-3 et H aromatiques), RMN du ¹³C 168,3, 142,2, 141,2, 136,5, 129,4, 129,1, 128,6, 128,0, 127,6, 127,2, 121,2, 120,5, 50,8, 32,5, 27,7, 26,6, 25,7, 24,9. Analyse calc pour C₁₉H₂₁NO₂ C, 77,26, H, 7,17, N, 4,74. Tr C, 77,13, H, 7,24, N, 4,71.

***N*-cyclohexanylidène *N*-benzyl-2-amidothiophène 4** : On obtient après purification par chromatographie 2,50 g de 4 (Rdt = 40%), F = 84°C (éther-hexane), à partir de 2,24 g (0,02 mol) de cyclohexane carboxaldéhyde, de 2,12 g (0,02 mol) de benzylamine et de 2,93 g (0,02 mol) de chlorure de 2-thiophénoyle. IR 1640 (énamide), RMN de ¹H 0,8-2,2 (10H, m, CH₂ du cyclohexane), 4,69 (2H, s, CH₂-Ph), 5,86 (1H, s, C=CH-N), 6,8-7,1 (1H, m, H-4), 7,15-7,5 (6H, m, H aromatiques et H-5), 7,75 (1H, dd, H-3), RMN du ¹³C 170,1, 144,2, 140,5, 136,9, 136,0, 129,4, 128,8, 128,5, 128,2, 128,0, 127,0, 126,1, 120,8, 51,2, 32,5, 27,5, 26,9, 25,6, 25,2. Analyse calc pour C₁₉H₂₁NOS C, 73,28, H, 6,80, N, 4,50, S, 10,28, Tr C, 73,32, H, 6,71, N, 4,63, S, 10,24.

***N*-cyclohexanylidène *N*-benzyl-2-amidoindole 5** : On obtient après purification par chromatographie 2,06 g de 5 (Rdt = 30%), F = 186°C (AcOEt), à partir de 2,24 g (0,02 mol) de cyclohexane carboxaldéhyde, de 2,12 g (0,02 mol) de benzylamine et de 3,59 g (0,02 mol) de chlorure de 2-indoyle. IR 1630 (énamide) et 3460 (NH), RMN de ¹H 0,9-2,3 (10H, m, CH₂ du cyclohexane), 4,75 (2H, s, CH₂-Ph), 6,0 (1H, s, C=CH-N), 6,9-7,2 (10H, m, H aromatiques et indoliques), RMN du ¹³C 162,2, 143,5, 137,1, 135,7, 130,2, 128,9, 128,5, 127,9, 127,5, 124,4, 122,2, 120,9, 120,2, 111,9, 107,2, 52,8, 33,9, 33,0, 28,2, 27,3, 26,1. Analyse calc pour C₂₃H₂₄NO₂ C, 80,20, H, 7,02, N, 8,13. Tr C, 80,08, H, 7,11, N, 8,21.

Spiro[cyclohexane-1,4'(3'H)-2',7'-naphtyridine]-1'-oxo-2'-benzyl 6 et spiro[cyclohexane-1,8'(7'H)-1',6'-naphtyridine]-5'-oxo-6'-benzyl 7 : Une solution de 1 g (3,30 mmol) d'énamide 2 dans 200 ml de cyclohexane est irradiée sous courant d'azote pendant 4 heures dans un réacteur en pyrex équipé d'une lampe plongeante à vapeur de mercure moyenne pression. Le solvant est évaporé. Le résidu, chromatographié sur silice (éluant AcOEt-hexane 3-7), conduit à 0,45 g (Rdt = 45%) d'un mélange en quantités égales de 6 et 7. Produit 6 IR 1665 (amide), RMN de ¹H 0,7-2,2 (10H, m, CH₂ du cyclohexane), 3,45 (2H, s, CH₂ en 3'), 4,75 (2H, s, CH₂-Ph), 7,22 (1H, d, $J = 6$ Hz, H-5'), 7,4-7,7 (5H, m, H aromatiques), 8,15 (1H, d, $J = 6$ Hz, H-6'), 9,32 (1H, s, H-8'), RMN du ¹³C 162,9, 155,9, 152,6, 150,1, 136,8, 129,0, 128,8, 128,4, 127,9, 117,6, 50,3, 50,0, 36,9, 33,2, 25,3, 21,1. Analyse calc pour C₂₀H₂₂N₂O C, 78,40, H, 7,24, N, 9,14. Tr C, 78,48, H, 7,22, N, 9,09. Produit 7 F = 100°C (éther), IR 1665 (amide), RMN de ¹H 0,8-2,1 (10H, m, CH₂ du cyclohexane), 3,50 (2H, s, CH₂ en 7'), 4,80 (2H, s, CH₂-Ph), 7,34 (1H, dd, $J_{H2'-H3'} = 4,5$ Hz, $J_{H3'-H4'} = 8,3$ Hz, H-3'), 7,4-7,6 (5H, m, H aromatiques), 8,58 (1H, dd, $J_{H3'-H4'} = 8,3$ Hz, $J_{H2'-H4'} = 1,5$ Hz, H-4'), 8,80 (1H, dd, $J_{H2'-H3'} = 4,5$ Hz, $J_{H2'-H4'} = 1,5$ Hz, H-2'), RMN du ¹³C 164,0, 152,3, 136,8, 129,0, 128,0, 124,0, 122,3, 50,8, 50,5, 39,5, 32,3, 25,5, 21,3. Analyse calc pour C₂₀H₂₂N₂O C, 78,40, H, 7,24, N, 9,14. Tr C, 78,30, H, 7,18, N, 9,12.

Spiro[cyclohexane-1,4'-(furo[2,3-c]-5'H-pyridine)]-7'-oxo-6'-benzyl 8 : L'irradiation, dans les conditions décrites précédemment, d'une solution de 1 g (3,39 mmol) d'énamide 3 dans 200 ml d'acétonitrile anhydre conduit à 0,43 g (Rdt = 43%) de 8, F = 98°C (éther), IR 1680 (amide), RMN de ¹H 0,9-1,78 (10H, m, CH₂ du cyclohexane), 3,31 (2H, s, CH₂ en 5'), 4,67 (2H, s, CH₂-Ph), 6,41 (1H, d, $J_{H2'-H3'} = 1,5$ Hz, H-3'), 7,1-7,36 (5H, m, H aromatiques), 7,42 (1H, d, $J_{H2'-H3'} = 1,5$ Hz, H-2'), RMN du

^{13}C 158,1, 145,9, 142,0, 138,2, 137,2, 128,5, 127,5, 108,2, 54,7, 49, 34,6, 34,2, 25,4, 21,4 Analyse calc pour $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ C, 77,26, H, 7,17, N, 4,74 Tr C, 77,22, H, 7,11, N, 4,64

Spiro[cyclohexane-1,4'-(thiéno[2,3-*c*]-5'*H*-pyridine)]-7'-oxo-6'-benzyl 9 L'irradiation, dans les conditions décrites précédemment, d'une solution de 1 g (3,22 mmol) d'énamide 4 dans 200 ml d'acétonitrile anhydre conduit à 0,59 g (Rdt = 59 %) de 9, F = 107-108°C (éther), IR 1660 (amide), RMN de ^1H 0,7-1,8 (10H, m, CH_2 du cyclohexane), 3,38 (2H, s, CH_2 en 5'), 4,68 (2H, s, CH_2Ph), 6,80 (1H, d, $J_{\text{H}_2'-\text{H}_3'} = 4,5$ Hz, H-3'), 7,10-7,30 (5H, m, H aromatiques), 7,38 (1H, d, $J_{\text{H}_2'-\text{H}_3'} = 4,5$ Hz, H-2'), RMN du ^{13}C 161,3, 153,6, 137,3, 131,2, 131,0, 128,6, 127,5, 124,1, 53,1 49,6, 37,0, 34,1, 25,4, 21,4 Analyse calc pour $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NOS}$ C, 73,28, H, 6,80, N, 4,50, S, 10,28 Tr C, 73,24, H, 6,86, N, 4,64, S, 10,25

Spiro[-3*H*- β -carboline-4,1'-cyclohexane]-1-oxo-2-benzyl 10 L'irradiation, dans les conditions décrites précédemment, d'une solution de 1 g (2,90 mmol) d'énamide 5 dans 200 ml d'acétonitrile anhydre conduit à 0,35 g (Rdt = 35 %) de 10, F = 250°C (AcOEt), IR 1650 (amide) et 3470 (NH), RMN de ^1H 0,7-2,0 (10H, m, CH_2 du cyclohexane), 3,35 (2H, s, CH_2 en 3), 4,65 (2H, s, CH_2Ph), 6,9-7,8 (10H, m, 9H aromatiques et NH), RMN du ^{13}C 161,4, 138,3, 137,5, 128,8, 128,5, 127,6, 127,1, 126,0, 124,2, 121,6, 119,7, 113,0, 53,4, 49,5, 36,4, 33,9, 25,7, 21,6 Analyse calc pour $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ C, 80,20, H, 7,02, N, 8,13 Tr C, 80,30, H, 7,07, N, 8,09

Spiro[cyclohexane-1,4'-(3'a,7'a-dihydrofuro[2,3-*c*]-pipéridine)]-5'-méthoxy-6'-benzyl-7'-oxo 11 L'irradiation, dans les conditions décrites précédemment, d'une solution de 1 g (3,39 mmol) d'énamide 3 dans 200 ml de méthanol conduit à 0,89 g (Rdt = 80 %) de 11, F = 118°C (éther), IR 1680 (amide), RMN de ^1H 0,7-1,8 (10H, m, CH_2 du cyclohexane), 3,05 (3H, s, OCH_3), 3,35 (1H, ddd, $J_{\text{H}_3'\text{a}-\text{H}_7'\text{a}} = 11,7$ Hz, $J_{\text{H}_3'\text{a}-\text{H}_3'} = J_{\text{H}_3'\text{a}-\text{H}_2'} = 2,6$ Hz, H-3'a), 4,48 (1H, s, H-5'), 4,59 (1H, dd, $J_{\text{H}_2'-\text{H}_3'} = J_{\text{H}_3'-\text{H}_4'} = 2,6$ Hz, H-3'), 4,68 (2H, spectre AB, $\Delta\nu = 73,5$ Hz, $J = 15$ Hz, CH_2Ph), 4,90 (1H, d, $J_{\text{H}_7'\text{a}-\text{H}_3'\text{a}} = 11,7$ Hz, H-7'a), 6,25 (1H, dd, $J_{\text{H}_2'-\text{H}_3'} = J_{\text{H}_2'-\text{H}_3'\text{a}} = 2,6$ Hz, H-2'), 7,0-7,5 (5H, m, H aromatiques), RMN du ^{13}C 168,9, 145,9, 137,1, 129,4, 128,7, 127,9, 99,8, 90,9, 77,3, 58,5, 51,4, 47,2, 38,9, 32,2, 28,9, 25,7, 22,0, 20,5 Analyse calc pour $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ C, 73,36, H, 7,70, N, 4,48 Tr C, 73,23, H, 7,67, N, 4,28

Spiro[cyclohexane-1,4'-(3'a,7'a-dihydrothiéno[2,3-*c*]-pipéridine)]-5'-méthoxy-6'-benzyl-7'-oxo 12 L'irradiation, dans les conditions décrites précédemment, d'une solution de 1 g (3,22 mmol) d'énamide 4 dans 200 ml de méthanol conduit à 0,95 g (Rdt = 86 %) de 12, IR 1660 (amide), RMN de ^1H 0,75-1,9 (10H, m, CH_2 du cyclohexane), 3,39 (3H, s, OCH_3), 3,42 (1H, m, H-3'a), 4,59 (1H, s, H-5'), 4,72 (2H, spectre AB, $\Delta\nu = 76,5$ Hz, $J = 15$ Hz, CH_2Ph), 4,74 (1H, d, $J_{\text{H}_3'\text{a}-\text{H}_7'\text{a}} = 10,7$ Hz, H-7'a), 5,32 (1H, dd, $J_{\text{H}_2'-\text{H}_3'} = 6,3$ Hz, $J_{\text{H}_3'-\text{H}_3'\text{a}} = 3,1$ Hz, H-3'), 6,10 (1H, dd, $J_{\text{H}_2'-\text{H}_3'} = 6,3$ Hz, $J_{\text{H}_2'-\text{H}_3'\text{a}} = 1,7$ Hz, H-2'), 7,14-7,40 (5H, m, H aromatiques), RMN du ^{13}C 169,3, 137,1, 129,1, 128,7, 127,8, 127,2, 121,2, 90,6, 59,1, 51,2, 50,5, 50,1, 41,2, 31,1, 26,9, 25,7, 21,9, 20,2 Analyse calc pour $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S}$ C, 69,94, H, 7,34, N, 4,08, S, 9,34 Tr C, 69,72, H, 7,25, N, 4,03, S, 9,31

Spiro[cyclohexane-1,4'-(3'*H*)-2',7'-naphtyridine]-1'-oxo-2'-benzyl-3'-méthoxy 13 et spiro[cyclohexane-1,8'-(7'*H*)-1',6'-naphtyridine]-5'-oxo-6'-benzyl-7'-méthoxy 14 L'irradiation, dans un réacteur en quartz équipé d'une lampe plongeante à vapeur de mercure moyenne pression, d'une solution de 1 g d'énamide 2 (3,26 mmol) dans 200 ml de méthanol conduit à 0,60 g (Rdt = 55 %) d'un mélange des isomères 13 et 14, en quantités égales Produit 13 F = 99°C (éther), IR 1660 (amide), RMN de ^1H 0,7-1,9 (10H, m, CH_2 du cyclohexane), 3,01 (3H, s, OCH_3), 4,40 (1H, s, H-3'), 4,50 (2H, spectre AB, $\Delta\nu = 89,1$ Hz, CH_2Ph), 6,54 (1H, d, $J_{\text{H}_5'-\text{H}_6'} = 5,3$ Hz, H-6'), 6,40-6,80 (5H, m, H aromatiques), 7,80 (1H, d, $J_{\text{H}_5'-\text{H}_6'} = 5,3$ Hz, H-5'), 8,37 (1H, s, H-8'), RMN du ^{13}C 162,9, 154,5, 152,9, 149,7, 137,1, 129,2, 128,8, 128,0, 118,4, 89,3, 57,7, 50,8, 41,8, 37,0, 29,1, 25,2, 21,0 Analyse calc pour $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ C, 74,97, H, 7,19, N, 8,33 Tr C, 74,92, H, 7,15, N, 8,30 Produit 14 IR 1660 (amide), RMN de ^1H 0,7-2,0 (10H, m, CH_2 du cyclohexane), 3,36 (3H, s, OCH_3), 4,86 (1H, s, H-7'), 4,96 (2H, spectre AB, $\Delta\nu = 92,6$ Hz, $J = 16$ Hz, CH_2Ph), 7,22 (1H, dd, $J_{\text{H}_2'-\text{H}_3'} = 4,7$ Hz, $J_{\text{H}_3'-\text{H}_4'} = 8,4$ Hz, H-3'), 7,30-7,50 (5H, m, H aromatiques), 8,4 (1H, dd, $J_{\text{H}_3'-\text{H}_4'} = 8,4$ Hz, $J_{\text{H}_2'-\text{H}_4'} = 1,5$ Hz, H-4'), 8,64 (1H, dd, $J_{\text{H}_2'-\text{H}_3'} = 4,7$ Hz, $J_{\text{H}_2'-\text{H}_4'} = 1,5$ Hz, H-2'), RMN du ^{13}C 163,9, 163,7, 152,1, 137,1, 136,0, 129,2, 128,8, 127,8, 123,2, 121,9, 90,0, 57,8, 50,8, 44,6, 35,8, 28,3, 25,3, 21,4 Analyse calc pour $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ C, 74,97, H, 7,19, N, 8,33 Tr C, 74,84, H, 7,17, N, 8,35

Spiro[cyclohexane-1,4'-(3'*H*)-2',7'-naphtyridine]-1'-oxo-2'-benzyl-3'-hydroxy 15 et spiro[cyclohexane-1,8'-(7'*H*)-1',6'-naphtyridine]-5'-oxo-6'-benzyl-7'-hydroxy 16 L'irradiation, pendant 40 heures, dans un réacteur en quartz équipé d'une lampe plongeante à vapeur de mercure moyenne pression, d'une solution de 1 g d'énamide 2 (3,26 mmol) dans 200 ml d'un mélange acétonitrile-eau (10 %) conduit à 0,94 g (Rdt = 89 %) d'un mélange des isomères 15 et 16, en quantités égales Produit 15 F = 216°C (AcOEt), IR 1655 (amide), 3350 et 3570 (hydroxyle), RMN de ^1H 0,8-2,2 (11H, m, CH_2 du cyclohexane et OH), 4,91 (2H, spectre AB, $\Delta\nu = 90,4$ Hz, $J = 14,3$ Hz, CH_2Ph), 5,18 (1H, s, H-3'), 7,26 (1H, d, $J_{\text{H}_5'-\text{H}_6'} = 5,6$ Hz, H-5'), 7,30-7,55 (5H, m, H aromatiques), 8,49 (1H, d, $J_{\text{H}_5'-\text{H}_6'} = 5,6$ Hz, H-6'), 8,86 (1H, s, H-8'), RMN du ^{13}C 162,0, 154,3, 152,5, 148,8, 137,5, 128,7, 128,4, 127,3, 102,8, 79,7, 47,2, 36,6, 28,6, 24,9, 20,6 Analyse calc pour $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ C, 74,51, H, 6,88, N, 8,69, Tr C, 74,41, H, 6,86, N, 8,58 Produit 16 F = 170°C (AcOEt), IR 1660 (amide), 3360 et 3585 (hydroxyle), RMN de ^1H 0,7-2,2 (11H, m, CH_2 du cyclohexane et OH), 4,80 (2H, spectre AB, $\Delta\nu = 76,7$ Hz, $J = 14,3$ Hz, CH_2Ph), 5,22 (1H, s, H-7'), 7,18 (1H, dd, $J_{\text{H}_3'-\text{H}_4'} = 8,3$ Hz, $J_{\text{H}_2'-\text{H}_3'} = 4,9$ Hz, H-3'), 7,30-7,55 (5H, m, H aromatiques), 8,33 (1H, dd, $J_{\text{H}_3'-\text{H}_4'} = 8,3$ Hz, $J_{\text{H}_2'-\text{H}_4'} = 1,5$ Hz, H-4'), 8,68 (1H, dd, $J_{\text{H}_2'-\text{H}_3'} = 4,9$ Hz, $J_{\text{H}_2'-\text{H}_4'} = 1,5$ Hz, H-2'), RMN du ^{13}C 163,0, 162,2, 151,8, 137,5, 136,2,

128,8, 128,4, 127,2, 122,8, 118,2, 80,3, 48,2, 36,8, 28,7, 24,9, 20,8 Analyse calc pour C₂₀H₂₂N₂O₂ C, 74,51, H, 6,88, N, 8,69 Tr C, 74,42, H, 6,85, N, 8,61

Spiro[cyclohexane-1,4'-(3'a,7'a-dihydrofuro-[2,3-c]-pipéridine)]-5'-hydroxy-6'-benzyl-7'-oxo 17 L'irradiation, pendant 5 h, dans les conditions décrites précédemment (réacteur en Pyrex, lampe moyenne pression) d'une solution de 1 g (3,39 mmol) d'énamide 3 dans 200 ml d'un mélange acétonitrile-eau (10 %) conduit à 0,84 g (Rdt = 79 %) de 17 F = 176°C (AcOEt), IR 1660 (amide), 3350 et 3580 (hydroxyle), RMN de ¹H 0,7-2 (11H, m, CH₂ du cyclohexane et OH), 3,54 (1H, m, J_{H3'a-H7'a} = 12 Hz, J_{H3'a-H3'a} = J_{H2'-H3'} = 2,0 Hz, H-3'a), 4,98 (2H, spectre AB, Δν = 49,75 Hz, J = 14,3 Hz, CH₂Ph), 5,0 (1H, d, J_{H3'a-H7'a} = 12 Hz, H-7'a), 5,04 (1H, dd, J_{H2'-H3'} = J_{H3'-H3'a} = 2,0 Hz, H-3'), 5,27 (1H, s, H-5'), 6,58 (1H, dd, J_{H2'-H3'} = J_{H2'-H3'a} = 2,0 Hz, H-2'), 7,3-7,6 (5H, m, H aromatiques), RMN du ¹³C 168,4, 145,9, 137,2, 129,2, 128,7, 127,8, 100,2, 81,7, 77,0, 48,9, 46,1, 38,2, 31,7, 28,4, 25,7, 21,4, 20,5 Analyse calc pour C₁₉H₂₃NO₃ C, 72,82, H, 7,40, N, 4,47 Tr C, 72,76, H, 7,34, N, 4,45

Spiro[cyclohexane-1,4'-2',7'-naphtyridine]-1',3'-dioxo 18 On agite dans 2 ml de CH₂Cl₂, à température ambiante, pendant 48 h, 0,1 g (0,31 mmol) d'alcool 15, avec 0,184 g (2 eq) de dichromate de pyridinium. Après dilution à l'éther, filtration et évaporation du solvant, on isole 0,06 g (Rdt = 60 %) de 18 IR 1678, 1720 (imide), RMN de ¹H 1,0-2,0 (10H, m, CH₂ du cyclohexane), 5,12 (2H, s, CH₂Ph), 7,1-7,5 (5H, m, H aromatiques et H-5'), 8,45 (1H, d, J = 5,3 Hz, H-6'), 8,85 (1H, s, H-8'), RMN du ¹³C 166,8, 166,7, 155,9, 152,8, 152,4, 137,4, 129,2, 128,8, 128,6, 128,2, 118,4, 51,2, 42,1, 36,6, 28,2, 27,2, 26,6, 22,4 Analyse calc pour C₂₀H₂₀N₂O₂ C, 74,97, H, 6,29, N, 8,74 Tr C, 74,88, H, 6,25, N, 8,68

Remerciements Nous remercions le Professeur D Bessere, Responsable du Service de RMN du Centre de Mesures Physiques

REFERENCES

- 1) Une partie de ces résultats a fait l'objet d'une communication préliminaire Gramain, J-C, Trom, Y, Vallée, D *J Chem. Soc., Chem Commun*, **1981**, 832
- 2) Lenz, G R *Synthesis*, **1978**, 489 Ninomiya, I *Heterocycles*, **1980**, *14*, 1567 Ninomiya, I, Naito, T *ibid*, **1981**, *15*, 1433
- 3) Gramain, J-C, Mavel, S, Trom, Y, Vallée-Goyet, D *Tetrahedron*, article précédent
- 4) Naito, T, Tada, Y, Nishiguchi, Y, Ninomiya, I, "The Alkaloids", Vol 22, Ed by Brossi, A, Academic Press, New York, 1983, p 202 et références citées