



SYNTHÈSE ET RÉACTIVITÉ DE PYRIDINES ET HYDROPYRIDINES EN MILIEU ACIDE : ACCÈS À DE NOUVEAUX DÉRIVÉS POLYCYCLIQUES DIAZOTÉS

Armineh Vartanian

► To cite this version:

Armineh Vartanian. SYNTHÈSE ET RÉACTIVITÉ DE PYRIDINES ET HYDROPYRIDINES EN MILIEU ACIDE : ACCÈS À DE NOUVEAUX DÉRIVÉS POLYCYCLIQUES DIAZOTÉS. Chimie organique. Université Bordeaux I, 2002. Français. <NNT : >. <tel-01624633>

HAL Id: tel-01624633

<https://hal.science/tel-01624633v1>

Submitted on 26 Oct 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

N° d'ordre : 2509

THÈSE

PRESENTÉE À

L'UNIVERSITÉ BORDEAUX 1

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

Par Armineh VARTANIAN

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR

SPÉCIALITÉ : CHIMIE ORGANIQUE

**SYNTHÈSE ET RÉACTIVITÉ DE PYRIDINES ET
HYDROPYRIDINES EN MILIEU ACIDE :
ACCÈS À DE NOUVEAUX DÉRIVÉS POLYCYCLIQUES DIAZOTÉS**

Soutenue le : 24 Mai 2002

Après avis de : **Mr. C. JARRY**
 Mr. B. GARRIGUES

Rapporteur
Rapporteur

Devant la commission d'examen formée de :

Mr. M. LAGUERRE, Directeur de Recherche, IECB – Université Bordeaux 1
Mr. C. JARRY, Professeur, Université Bordeaux 2
Mr. B. GARRIGUES, Chargé de Recherche au CNRS, Université Paul Sabatier, Toulouse
Mr. A. GADRAS, Ingénieur, Rhône-Poulenc Industrialisation, CRIT Décines
Mr. A. CASTELLAN, Professeur, Université Bordeaux 1
Mme M. GRIGNON-DUBOIS, Directeur de Recherche, Université Bordeaux 1

Président
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur
Examineur

À mes parents Herand et Hasmik , à qui je dois tout.

À mon frère Vahé et sa famille, qui m'ont toujours soutenue et encouragée.

À mon frère Vatché, qui a financé la grosse partie de ma thèse. Sans lui je n'aurai jamais pu réaliser mon rêve.

À mon mari Laurent, avec qui j'ai partagé tous les moments difficiles de ma vie. Sans lui je ne serai jamais arrivée au bout de ce chemin.

Il me faudra plusieurs années pour vous rendre tout ce que vous m'avez donné. À tous merci.

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Chimie des Substances Végétales (LCSV) de l'Université Bordeaux 1.

J'adresse mes respectueux remerciements à Monsieur le Professeur Alain CASTELLAN, pour m'avoir accueillie au sein de son Laboratoire. Je le remercie de l'honneur qu'il m'a fait en participant à mon jury de thèse.

Monsieur Michel LAGUERRE, Directeur de Recherche, m'a fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Je le prie d'accepter mes sincères remerciements.

Je tiens à remercier Monsieur le Professeur Christian JARRY et Monsieur Bernard GARRIGUES, Chargé de Recherche au CNRS, pour avoir examiné attentivement ce manuscrit et participé à mon jury de thèse.

Je remercie également Monsieur Alain GADRAS, Ingénieur à Rhône-Poulenc, pour sa présence dans le jury de cette thèse.

J'exprime ma profonde reconnaissance à Madame Micheline GRIGNON-DUBOIS, Directeur de Recherche au CNRS, qui a eu la charge de m'initier à la Recherche. Ses conseils, ses compétences et sa grande rigueur ont permis de mener à bien ce travail.

Je tiens à adresser mes remerciements à Messieurs Michel PETRAUD, Jean-Claude LARTIGUE, Bernard BARBE pour les études RMN, Monsieur Jean-Michel LEGER pour l'étude radiocristallographique, Madame Christiane VITRY pour l'enregistrement des spectres de masse.

Je remercie également Bernadette REZZONICO pour m'avoir aidée dans mes premiers pas au Laboratoire, Monsieur Christian GADRAS pour ses conseils dans l'interprétation des spectres de masse, enfin Véronique JOSEPHE, Stéphanie LOUSTEAU et Nicolas VIALAS qui ont participé à ce travail au cours de leur stage.

Je tiens à remercier chaleureusement tout le personnel du LCSV et de l'Institut du Pin, pour leur aide, leur sympathie et leur amitié qu'ils m'ont toujours témoignées. Je remercie plus particulièrement Laurent POUYSEGU pour tous ses conseils pratiques et pour m'avoir transmis son expérience surtout dans la préparation de ma soutenance, Gilles SEBE pour sa gentillesse et sa bonne humeur.

Je remercie sincèrement tous les thésards du LCSV et de l'EDSC pour leur aide, leur soutien, les encouragements et leur amitié qu'ils m'ont apportés. Je remercie plus particulièrement Charlotte DELATTRE, Nicole LABBE, Marjolaine LEBON, Mayalen OXOBY, Isabelle FABRE, Virginie AVALAN, Karine BARRATHIEU, Michael JOURDE, Issam SEBTI, Jérôme LEROUX, William HOAREAU, Luis ROJAS, Yorgos PAPASTAMOULIS et Agus SUNDARYONO.

J'envoie mes remerciements à toute ma famille en Iran, en Allemagne et aux Etats-Unis pour m'avoir soutenue moralement, sans oublier ma nouvelle famille en France qui m'a permis de continuer la vie dans une ambiance familiale.

Je terminerai en remerciant les Sapeurs Pompiers de Créon pour leur amitié, leur sympathie et les encouragements. Ils m'ont permis de découvrir la vie réelle en dehors du laboratoire.

SOMMAIRE

Introduction et Objectifs	page 1
----------------------------------	--------

Partie I : Action du système Zn/ AcOH sur le méthiodure de la γ -picoline et les pyridines diversement substituées

page
Chapitre 1 : Action du système Zn/ AcOH/ THF sur les pyridines	9
I-1-1 : Réaction avec le méthiodure de la γ -picoline	9
I-1-1-a : Tentatives d'optimisation du système Zn/ AcOH/ THF	9
I-1-1-b : Réaction avec d'autres systèmes (métal / acide / solvant)	12
I-1-1-c : Réaction avec des systèmes (métal / solvant) sans acide	14
I-1-2 : Réaction avec le chlorhydrate de la γ -picoline (4), le chlorhydrate (5) et le méthiodure (6) de la pyridine	15
I-1-3 : Cas de la 2,6-lutidine et de son méthiodure	16
I-1-4 : Réaction « croisée » quinoléine / méthiodure de la γ -picoline	17
Conclusion	18
Chapitre 2 : Action du système Zn/ AcOH/ THF sur les pyridines reliées par un lien	19
I-2-1 : Réaction avec 2,2'- et 4,4'-bipyridines	19
I-2-2 : Réaction avec le dibromure de 1,1'-pentan-1,5-diyl-bis-pyridinium	21
Conclusion	21
Références bibliographiques	22

Partie II : Synthèse et réactivité des 1,2,3,6-tétrahydropyridines en milieu acide

page
Introduction et Objectif	25
Chapitre 1 : Synthèse des Pyridiniums	27
II-1-1 : Synthèse à partir de la pyridine	27
II-1-2 : Synthèse à partir de la 2,2'-bipyridine	27
Chapitre 2 : Réduction des pyridiniums par NaBH ₄ : Synthèse de tétrahydropyridines	31
II-2-1 : Réduction des bis-pyridiniums	31
II-2-2 : Réduction des 2,2'- et 4,4'-bipyridiniums	32
II-2-2-1 : Cas des méthiodures	32
II-2-2-1-a : Analogie structurale avec l'anabasine et l'anatabine	33
II-2-2-2 : Cas des bipyridiniums reliés avec une chaîne alkyle, (CH ₂) _n ; n=2-5	33
II-2-2-2-a : Réduction en présence d'un composé chiral ou en phase solide	37
II-2-2-2-a-1 : Réduction en présence d'isosorbide	37
II-2-2-2-a-2 : Réduction en phase solide	39

Chapitre 3 : Réaction des tétrahydropyridines en milieu acide	41
II-3-1 : Action d'HBr et/ou H ₃ PO ₄	42
II-3-2 : Action du système Zn/AcOH/THF	45
Conclusion	46
Références bibliographiques	47

Partie III : Synthèse et réactivité des 1,4-dihydropyridines en milieu acide – Accès à de nouveaux dérivés polycycliques diazotés

.....page

Introduction et Objectif	51
--------------------------	----

Chapitre 1 : Synthèse des pyridiniums et réduction en 1,4-dihydropyridines	
à partir de 3-acétyl- et 3-amidopyridine	55
III-1-1 : Synthèse de méthiodures	55
III-1-2 : Synthèse de « bis-pyridiniums »	55
III-1-3 : Réduction en 1,4-dihydropyridines par le dithionite de sodium	58
III-1-3-a : Réduction des méthiodures	58
III-3-1-a-1 : Détermination de la structure des produits secondaires, 35a et 35b	60
III-1-3-b : Réduction des « bis-pyridiniums »	66

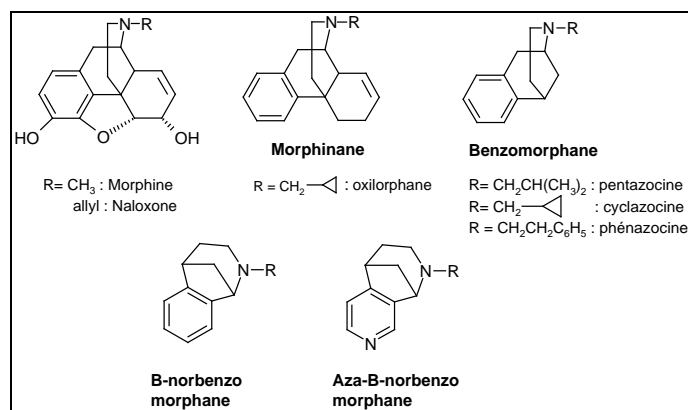
Chapitre 2 : Réaction des N-méthyl-1,4-dihydropyridines (3-acétyl- et 3-amido-) en milieu acide	67
III-2-1 : Réaction de la N-méthyl-3-amido-1,4-dihydropyridine, 34a	67
III-2-1-a : Analyse structurale du composé 37 et mécanisme de sa formation	68
III-2-2 : Réaction de la N-méthyl-3-acétyl-1,4-dihydropyridine, 34b	73
III-2-3 : Tentatives de rationalisation des résultats par mécanique moléculaire (PCmodel, V7, champ de force MMX)	74

Chapitre 3 : Réactivité des bis(3-acétyl-1,4-dihydropyridino)alcane 36 (h-j) en milieu acide	79
III-3-1 : Réactivité de bis(3-acétyl-1,4-dihydropyridino)propane 36i (n=3)	79
III-3-1-a : Synthèse du composé tricyclique 38	79
III-3-1-b : Mécanisme de la réaction	84
III-3-1-c : Changement des conditions réactionnelles (nature de l'acide et du solvant) - Synthèse du dérivé méthoxylé 40	88
III-3-1-c-1 : Réaction avec HCl gazeux / MeOH	88
III-3-1-c-2 : Réaction avec HCl gazeux / EtOH	89
III-3-1-c-3 : Réaction avec les acides organiques RCOOH	90
III-3-1-c-4 : Evolution du produit 40 dans D ₂ O	90
III-3-1-d : Conclusion	93
III-3-2 : Réactivité du bis(3-acétyl-1,4-dihydropyridino)éthane 36h (n=2) et du bis(3-acétyl-1,4-dihydropyridino)butane 36j (n=4)	94

III-3-3 : Interprétation des résultats par mécanique moléculaire (PCmodel)	101
Conclusion	106
Références bibliographiques	108
Conclusion générale	111
Partie expérimentale	
.....	page
- Technique générale	117
- Partie expérimentale relative à la Partie I	119
- Partie expérimentale relative à la Partie II	125
- Partie expérimentale relative à la Partie III	141
- Annexe	159

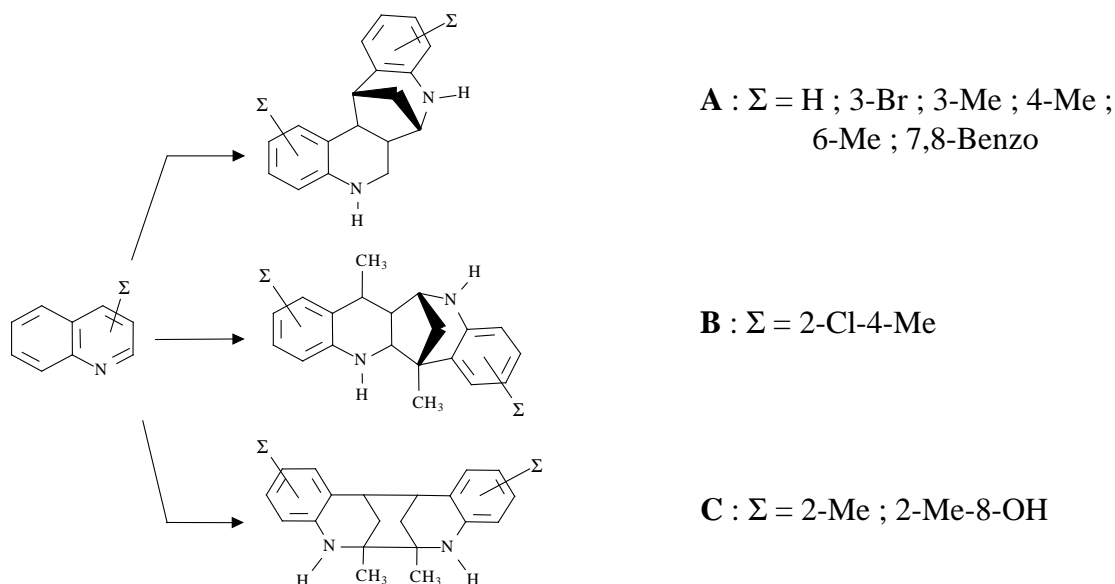
Introduction et Objectif

La morphine et ses dérivés sont des analgésiques, certes très puissants, mais dont les effets secondaires (accoutumance, dépression respiratoire...) limitent l'utilisation. Dans le domaine de la recherche de produits de substitution, les B-norbenzomorphanes et plus particulièrement leurs aza dérivés constituaient des cibles intéressantes mais restaient cependant inexploités, car jusqu'ici difficiles d'accès.

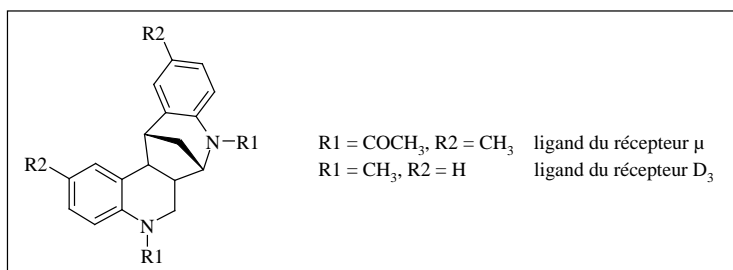


Des réactions en cascade permettant de transformer les quinoléines en dérivés pentacycliques originaux, analogues du B-norbenzomorphane ont été mises au point dans le groupe de M. Grignon-Dubois [1-8]. Ces squelettes, qui montrent des analogies structurales à la fois avec les opioïdes et les benzazépines, étaient inconnus ou difficiles d'accès.

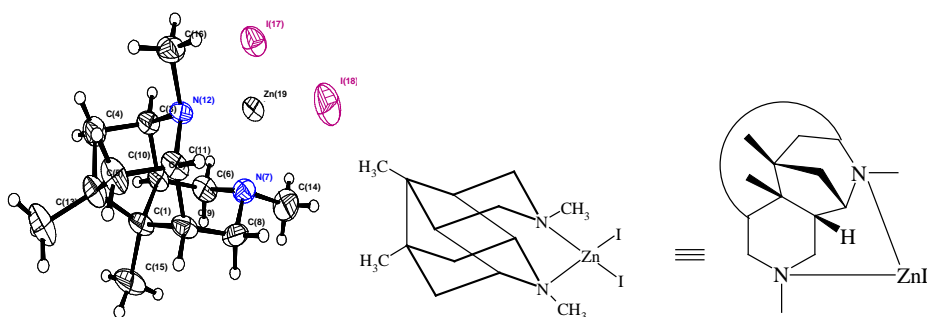
Ces réactions sont effectuées par voie organométallique (Zn/AcOH/THF ou Zn/Ac₂O/THF) et permettent de créer « one-pot » 2 liaisons C-C et 4 à 5 centres stéréogéniques. Deux voies complémentaires ont été proposées, qui se caractérisent par leur efficacité (bonne régio- et stéréosélectivité, rendements élevés, faible coût de revient) et la simplicité de mise en oeuvre (1 étape à partir de matières premières industrielles). La réaction procède par dimérisation réductrice de la quinoléine, suivie d'une cyclisation intramoléculaire, qui s'effectue spontanément au sein du milieu réactionnel. La régiochimie de cette étape est contrôlée par les effets de substituants portés par le cycle azoté, permettant ainsi d'accéder à volonté aux aza-B-norbenzomorphanes de type **A** ou **B**, qui se différencient par la position relative des atomes d'azote, ou au squelette dibenzodiazécine, **C** :



Toutes ces molécules sont originales et renferment les éléments structuraux propices à une activité sur le système nerveux central (pharmacophore du SNC). Ainsi, le screening pharmacologique des molécules renfermant le squelette **A** a montré qu'il pouvait conduire à une activité de type soit opiacé, soit dopaminergique D₃, selon la nature des substituants.

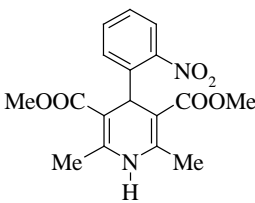
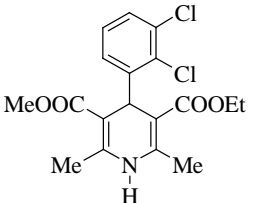
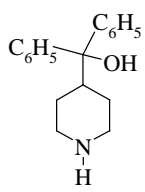
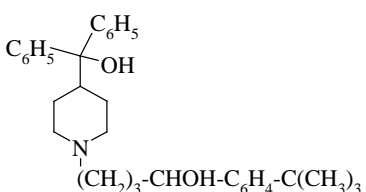
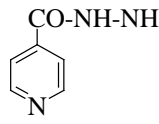
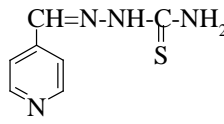
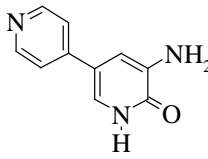
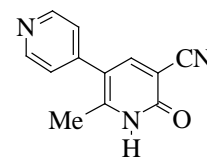


La réaction a été étendue aux pyridines, permettant d'accéder à des dérivés tétracycliques originaux résultant de l'enchaînement de deux cyclisations intramoléculaires successives, mais avec un faible rendement :



Malgré le faible rendement obtenu dans ce cas, cette réaction est particulièrement intéressante sur le plan synthétique, puisque 3 liaisons C-C et 8 centres stéréogéniques sont créés en une seule étape à partir du méthiodure de la picoline. Le premier objectif de notre Thèse consistera donc à essayer d'optimiser cette réaction, par une modulation des paramètres expérimentaux. Nous étudierons également l'action du système Zn/AcOH sur des bipyridines et bipyridiniums (2,2'-, 4,4'- et N,N').

D'autres modèles en série pyridine seront également étudiés, dans le but d'accéder à de nouveaux composés polycycliques. En effet, les hétérocycles azotés à six chaînons tels que pyridines, dihydropyridines et pipéridines présentent un intérêt, tant en chimie de coordination qu'en chimie thérapeutique. Plusieurs médicaments sont commercialisés [9], dont certains sont rassemblés dans le schéma ci-dessous. Au cours des dix dernières années, plus de 12000 dérivés de pipéridines ont fait l'objet d'étude clinique ou préclinique [10]. L'étude des composés analogues de la famille des alcaloïdes du tabac est aussi un sujet d'actualité. Il a été récemment montré que certains sont impliqués dans la maladie d'Alzheimer [11].

<p><i>inhibiteurs calciques</i></p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>Nifédipine</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Felodipine</p> </div> </div>	
<p><i>tranquilisant</i></p> <div style="text-align: center;">  <p>Azacyclonol</p> </div>	<p><i>antihistaminique</i></p> <div style="text-align: center;">  <p>Terféndine</p> </div>
<p><i>antituberculeux</i></p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>Isoniazide</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Thiosemicarbazone</p> </div> </div>	
<p><i>anti-arythmiques</i></p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>Aminrone</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Milrinone</p> </div> </div>	

Nous nous intéresserons à la réaction en milieu acide de tétrahydropyridines, obtenues par réduction avec NaBH_4 , ainsi que de 1,4-dihydropyridines, obtenues par réduction avec $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$. Sur le plan synthétique, nous nous attacherons à utiliser :

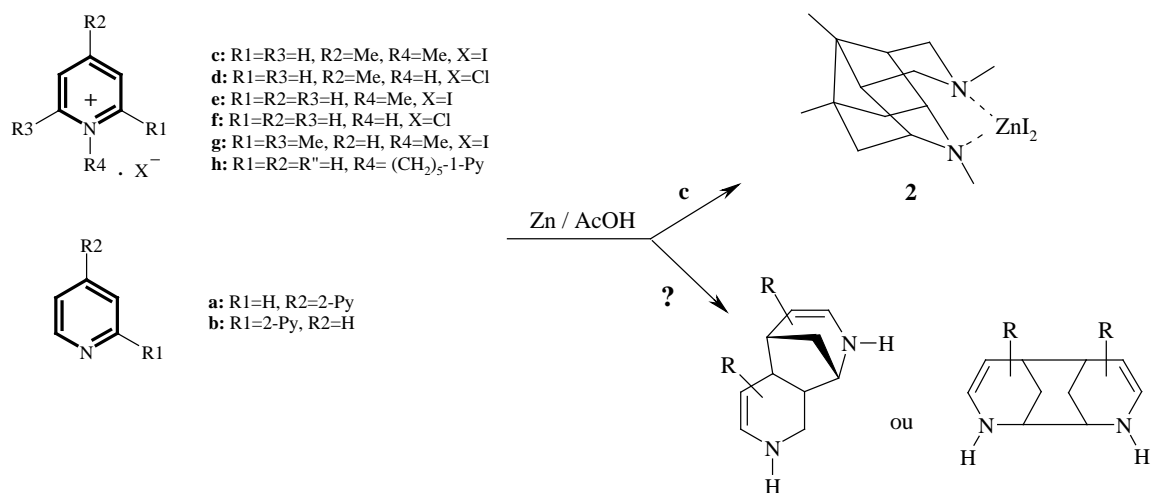
- des matières premières industrielles de base : des pyridines diversement substituées, des bipyridines, des halogénoalcanes.
- des méthodologies simples, applicables en milieu aqueux.

Notre mémoire sera présenté comme suit (cf. schéma page 4) :

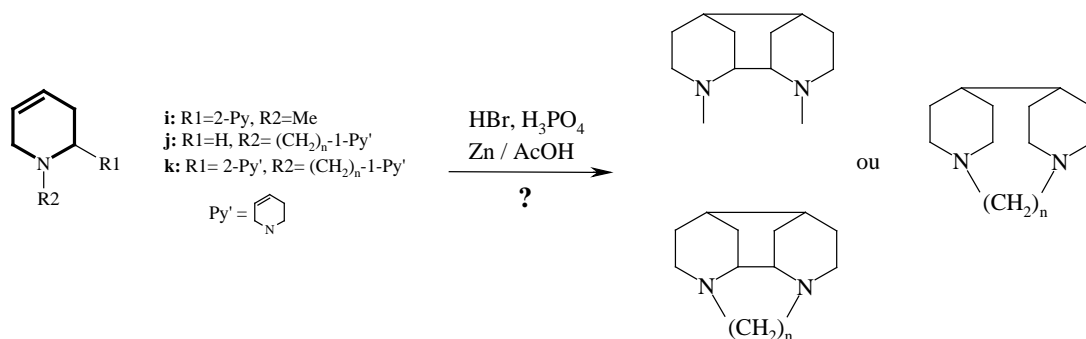
- Première partie : Action du système Zn/AcOH sur le méthiodure de la γ -picoline et les pyridines diversement substituées (page 7).
- Deuxième partie : Synthèse et réactivité des 1,2,3,6-tétrahydropyridines en milieu acide (page 23).
- Troisième partie : Synthèse et réactivité des 1,4-dihydropyridines en milieu acide - Accès à de nouveaux dérivés polycycliques diazotés (page 49).
- Conclusion générale (page 111).
- Partie expérimentale (page 115).

Objectifs

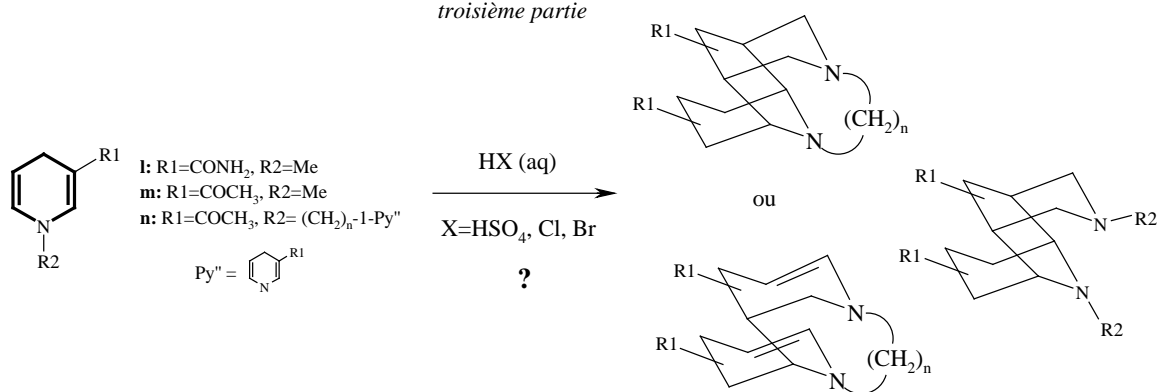
première partie



deuxième partie



troisième partie



Références Bibliographiques (Introduction Générale)

- [1] J.C. Gauffre ; M. Grignon-Dubois ; B. Rezzonico ; J.M. Leger ; *J. Org. Chem.* **2002**, sous presse.
- [2] C. Podevin ; M. Grignon-Dubois ; Gladys Nuissier ; J.-C. Gauffre ; B. Rezzonico ; *Tetrahedron* **1999**, 55, 9233-9244.
- [3] J.-C. Gauffre ; M. Grignon-Dubois ; *J. Chem. Research (S)* **1995**, 242-243.
- [4] M. Grignon-Dubois ; J.-C. Gauffre ; *Synlett* **1995**, 6, 603-604.
- [5] M. Grignon-Dubois ; Michelle Fialeix ; Michel Laguerre ; J.-M. Léger ; J.-C. Gauffre ; *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1926-1931.
- [6] J.-C. Gauffre ; *Thèse Bordeaux I* ; **1994**.
- [7] F. Diaba ; *Thèse Bordeaux I* ; **1996**.
- [8] C. Podevin ; *Thèse Bordeaux I* ; **1998**.
- [9] S. Kirkiacharian ; *Guide de Chimie Thérapeutique* ; édition ellipses, **1996**.
- [10] F.-X. Felpin ; S. Girard ; G. Vo-Thanh ; R.J. Robins ; J. Villiéras ; J. Lebreton ; *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6305-6312.
- [11] J.-M. Vernier ; H. Holsenback ; N.D.P. Cosford ; J.P. Whitten ; F. Menzaghi ; R. Reid ; T.S. Rao ; A.I. Saccaan ; G.K. Lloyd ; C.M. Suto ; L.E. Chavez-Noriega ; M.S. Washburn ; A. Urrutia ; I.A. McDonald ; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 2173-2178.

Partie I : Action du système Zn/ AcOH sur le méthiodure de la γ -picoline et les pyridines diversement substituées

.....	page
Chapitre 1 : Action du système Zn/ AcOH/ THF sur les pyridines	9
I-1-1 : Réaction avec le méthiodure de la γ -picoline	9
I-1-1-a : Tentatives d'optimisation du système Zn/ AcOH/ THF	9
I-1-1-b : Réaction avec d'autres systèmes (métal / acide / solvant)	12
I-1-1-c : Réaction avec des systèmes (métal / solvant) sans acide	14
I-1-2 : Réaction avec le chlorhydrate de la γ -picoline (4), le chlorhydrate (5) et le méthiodure (6) de la pyridine	15
I-1-3 : Cas de la 2,6-lutidine et de son méthiodure	16
I-1-4 : Réaction « croisée » quinoléine / méthiodure de la γ -picoline	17
Conclusion	18
Chapitre 2 : Action du système Zn/ AcOH/ THF sur les pyridines reliées par un lien	19
I-2-1 : Réaction avec 2,2'- et 4,4'-bipyridines	19
I-2-2 : Réaction avec le dibromure de 1,1'-pentan-1,5-diyl-bis-pyridinium	21
Conclusion	21
Références bibliographiques	22

Chapitre 1 : Action du système Zn/ AcOH/ THF sur les pyridines

Le premier objectif de cette thèse était l'optimisation du rendement de la réaction domino mise au point à partir de la γ -picoline. Nous avons également étudié l'action du système Zn / AcOH / THF sur d'autres dérivés de la pyridine tels que le chlorhydrate de la γ -picoline (**4**) et de la pyridine (**5**), le méthiodure de la pyridine (**6**), ainsi que la 2,2'- et 4,4'-bipyridines, afin de réaliser une réaction de cyclisation. Nous avons aussi effectué quelques tentatives de cyclisation sur la 2,6-Lutidine (**9**) et son méthiodure (**10**), ainsi que le dibromure de 1,1'-pentane-1,5-diyl-bis-pyridinium (**11**).

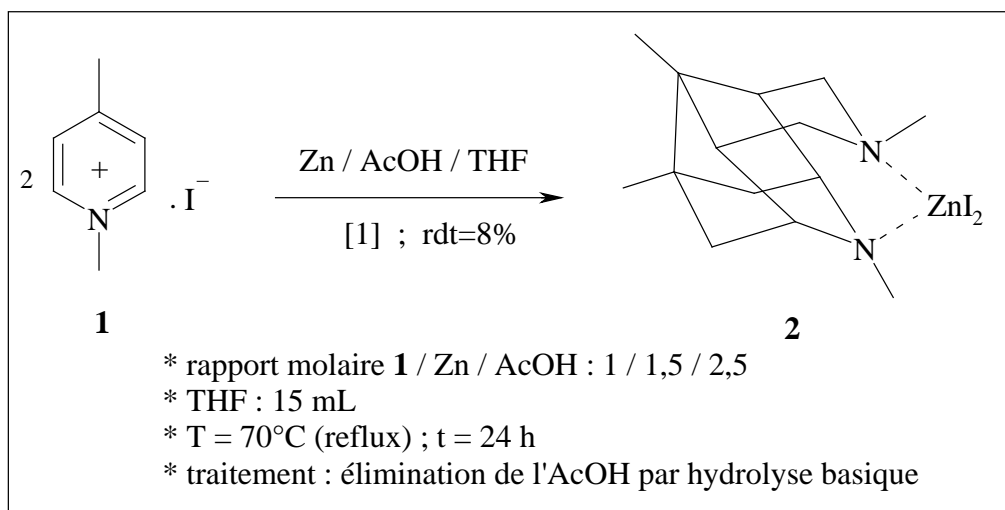
I-1-1 : Réaction avec le méthiodure de la γ -picoline

I-1-1-a : Tentatives d'optimisation du système Zn/ AcOH/ THF

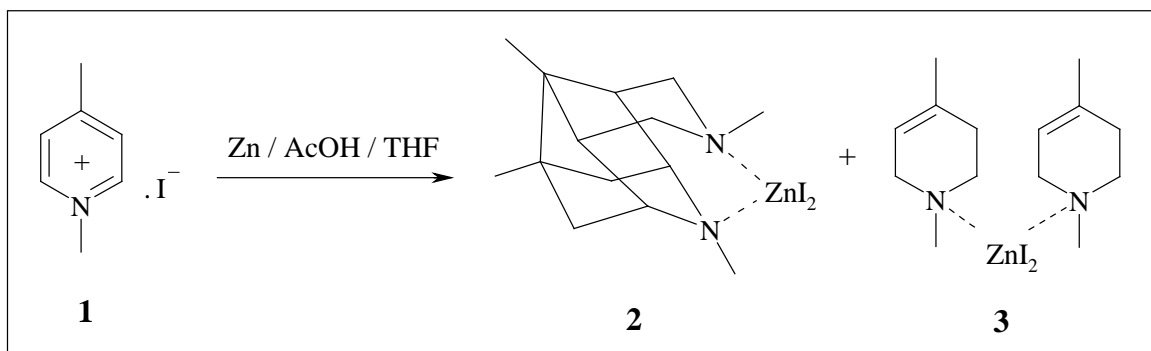
Selon le mécanisme proposé (page 10) pour 2 moles de **1**, 1 mole de Zn ($2 e^-$) est nécessaire pour la dimérisation et 1mole de Zn ($2 e^-$) plus 2 moles d'AcOH ($2 H^+$) pour chaque étape de cyclisation. Le rapport molaire théorique pour la réaction est donc : **1**/ Zn/ AcOH : 1/ 1,5/ 2.

Afin d'améliorer le rendement du produit tétracyclique **2**, nous avons fait varier les paramètres réactionnels par rapport aux conditions initiales [1] résumées dans le schéma suivant.

- Le traitement après réaction,
- Le rapport molaire **1** / Zn / AcOH,
- La température,
- La quantité de THF (la concentration de la solution),
- Le temps de réaction,
- La quantité d'AcOH,
- L'origine du Zn [Aldrich (réf. 20,998-8) ou Prolabo (réf. 29,063-296)].



Les résultats obtenus sont indiqués dans le schéma et le tableau suivants :



entrée	rapport molaire			THF (mL)	T ; t	élimination de l'AcOH	rdt (%)			Zn (%)	
	1	Zn	AcOH				2	3	total	consommé	util ^d
[1]	1	1,5	2,5	15	Reflux 24 h	hydrolyse	8	-	8	100	6
1	1	1,5	2,5	30	Reflux 30 h	hydrolyse	5	-	5	75	4
2	1	2	4	15	Reflux 44 h	hydrolyse	8	-	8	100	6
3	1	2	8	15	Reflux 50 h	hydrolyse	6	-	6	100	4
4	1	2	4	15	20°C 64 h	hydrolyse	-	-	-	100	-
5	1	2	4	15	Reflux 44 h	CH ₂ Br ₂	5	11	16	65	11
6	1	2 ^a	4	15	Reflux 50 h	CH ₂ Br ₂	3	11	14	56	10
7	1	2 ^b	4	15	Reflux 44 h	CH ₂ Br ₂	6	18	24	47	17
8	1	2 ^c	4	15	Reflux 44 h	CH ₂ Br ₂	3	6	9	82	6
9	1	1,5	2,5	60	Reflux 24 h	CH ₂ Br ₂	3	16	19	60	13
10	1	1,5	2,5	5	Reflux 24 h	CH ₂ Br ₂	-	-	-	64	-

a) Pour activer le Zn, nous avons ajouté du NH₄Cl solide (10 % du Zn) [2, 3].

b) Du Me₃SiCl (10 % du Zn) a été ajouté pour activer le Zn [4, 5].

c) Le Zn Aldrich a été remplacé par le Zn Prolabo dans cette expérience.

d) Le pourcentage du Zn consommé pour la formation de **2** et/ou **3**.

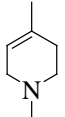
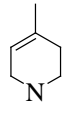
En examinant les résultats, nous constatons que :

- Le rendement en produit **2** ne dépasse jamais 8%. En choisissant un rapport molaire 1 / 2 / 4 pour **1** / Zn / AcOH, mais en prolongeant le temps de reflux (*entrée* 2), nous obtenons le même résultat que la réaction originale [1].
- La suppression de l'hydrolyse (*entrées* 5 à 10) nous a conduit à isoler le produit **3** qui n'avait pas été observé précédemment. Soluble dans l'eau, **3** passe dans la phase aqueuse, lors de l'hydrolyse basique et il ne peut pas être récupéré avec des solvants organiques.

Par contre, **3** est aisément isolé quand l'excès d'acide acétique est éliminé par CH₂Br₂ (entraînement azéotropique) au lieu d'effectuer l'hydrolyse basique.

- Aucune réaction ne se produit à température ambiante (*entrée 4*), cependant les produits **2** et **3** sont toujours obtenus au reflux.
- Un reflux de 24h paraît suffisant pour un rendement optimal de 8%. Cela avait déjà été observé dans la référence [1] où le composé **2** était obtenu avec un rendement de 3% après t = 10j.
- La formation du produit **2** n'est pas favorisée en milieu dilué (*entrée 9*). Nous avons donc diminué la quantité de THF (*entrée 10*) pour augmenter la concentration et favoriser l'étape de dimérisation. Cependant nous n'avons pas eu de réaction, le milieu réactionnel devenant très visqueux. Le Zn a réagi avec l'acide et nous récupérons le produit de départ.
- L'activation du Zn par NH₄Cl (*entrée 6*) ou Me₃SiCl (*entrée 7*), n'a aucun effet et le rendement de **2** est toujours faible. Me₃SiCl active le métal en réagissant sur la surface. Des exemples concernant cet effet sont rapportés dans la littérature [2-5].
- Dans les mêmes conditions le Zn Aldrich donne de meilleurs résultats que le Zn Prolabo (*entrée 5 par rapport à l'entrée 8*).
- Le rendement de **2** reste toujours faible même en augmentant la quantité d'acide acétique (*entrée 3*).

La structure du composé **3** a été déterminée par RMN et confirmée par spectrométrie de masse (EI-ID) et microanalyse. Il faut noter que les analyses de SM(EI-ID) montrent la présence de ZnI₂ dans le composé **3**. Le pic moléculaire (m/z 541) n'est pas présent sur le spectre, par contre les fragments obtenus correspondent à la structure proposée :

	ZnI ₂			autres fragments	
m/z (%)	321,7 (1,25) 319,7 (1,90) 317,7 (3,34)	111,1 (52,71)	96,1 (100,00)	82,0 (22,63) 81,0 (16,11) 68,0 (38,96)	67,0 (32,76) 53,0 (22,01) 42,0 (76,92)

La formule brute (C₁₄H₂₆N₂ZnI₂) est confirmée par microanalyse :

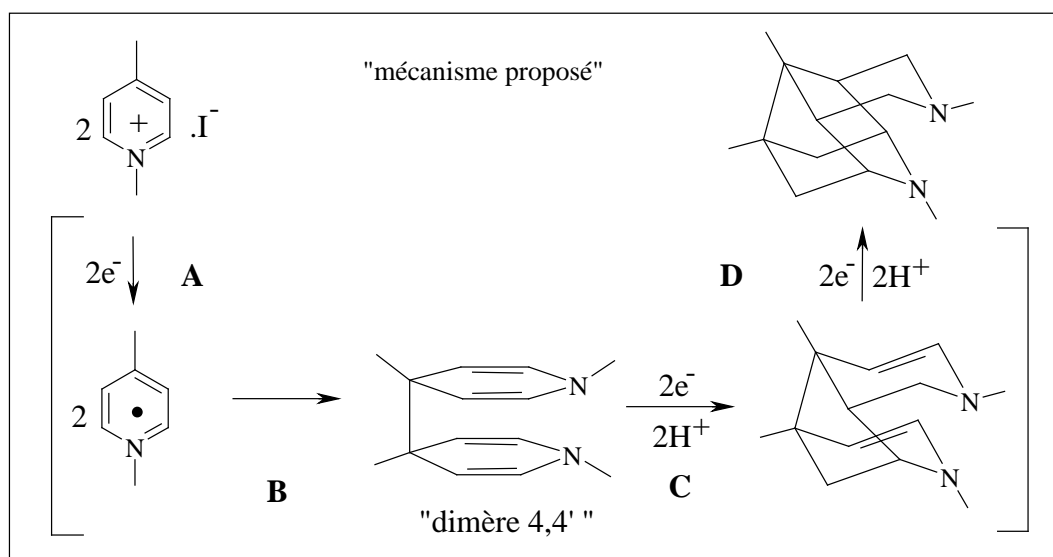
Elément	C	H	N	I
Calculé %	31,05	4,84	5,17	46,87
Trouvé %	31,60	5,14	4,95	44,88

Les déplacements chimiques en RMN ¹³C ont été comparés aux données rapportées dans la littérature [6] pour des produits voisins (cf. tableau suivant). Nous constatons en effet, que les résultats obtenus pour le composé **3** correspondent plutôt au chlorhydrate **3b** que la forme libre **3a** ou la forme ammonium **3c**.

	complexe 3	forme libre 3a	chlorhydrate 3b	3c	obtenus dans la partie II de ce mémoire	21a
C-CH ₃	22,84	22,5	22,6	21,8	-	-
C5	26,69	30,4	26,8	25,1	26,08	26,13
N-CH ₃	43,06	45,4	42,0	45,1	56,76 (N-CH ₂)	45,77
C6	50,96	51,6	49,9	55,5	50,05	52,28
C2	52,07	54,0	51,1	57,2	52,79	54,95
C3	113,07	119,3	114,5	112,8	125,12	119,37
C4	133,62	131,4	133,0	132,4	125,17	133,85
solvant	D ₂ O	CDCl ₃		DMSO-d ₆	CDCl ₃	

I-1-1-b : Réaction avec d'autres systèmes (métal / acide / solvant)

Selon le mécanisme proposé, la réaction débute par la formation d'un « dimère 4,4' » après transfert d'un électron du métal vers le méthiodure de la γ -picoline.



Nous avons donc continué notre recherche en modifiant le système Zn / AcOH / THF, afin d'améliorer chaque étape du mécanisme. Les changements appliqués sont les suivants :

- Pour favoriser l'étape A : le Zn ($E_{Zn^{2+}/Zn} = -0,76$ V) est remplacé par des métaux plus réducteurs, tels que le Mg ($E_{Mg^{2+}/Mg} = -2,36$ V) et le Mn ($E_{Mn^{2+}/Mn} = -1,18$ V), afin de favoriser le transfert d'électron (étape A).
- Pour favoriser l'étape B : l'acétonitrile ($\epsilon=35,94$; $20^{\circ}C$) est utilisé comme solvant de réaction à la place du THF ($\epsilon=7,58$; $20^{\circ}C$). Etant plus polaire, l'acétonitrile pourrait favoriser l'étape de dimérisation (étape B) en stabilisant les radicaux formés.
- Pour favoriser l'étape C, D : l'acide acétique est remplacé par un acide plus fort tel que l'acide trifluoroacétique (TFA) ou l'acide chlorhydrique concentré (HCl aq 36%) pour favoriser l'étape de cyclisation (étape C, D).

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau ci-dessous. Aucun de ces changements n'a été favorable au niveau de la formation du produit **2**. Par contre, dans le cas où THF est remplacé par CH₃CN, le produit **3** est isolé. Dans tous les cas, le métal réagit avec l'acide pour former des sels. Le produit de départ est récupéré en mélange avec des sels (*entrées 1-5*) ou bien il reste dans la phase aqueuse {CCM (SiO₂ ; CH₂Cl₂/MeOH : 90/10)}, (*entrées 6-8*).

entrée	rapport molaire			solvant (15 mL)	T ; t	élimination de l'acide	Métal (%)		rdt (%)	
	1	métal	acide				consommé	util ^d	2	3
1	1	2 ; Zn	4 ; AcOH	CH ₃ CN	reflux; 48h	CH ₂ Br ₂	60	8	-	11
2	1	2 ; Mg ^a	4 ; AcOH	THF	reflux; 51h	CH ₂ Br ₂	100	-	-	-
3	1	2 ; Mn	4 ; AcOH	THF	reflux; 46h	CH ₂ Br ₂	100	-	-	-
4	1	0,5 ; Mg ^a	4 ; AcOH	THF	reflux; 64h	CH ₂ Br ₂	30	-	-	-
5	1	2 ; Mg ^b	4 ; AcOH	THF	reflux; 60h	CH ₂ Br ₂	2	-	-	-
6	1	2 ; Zn	4 ; TFA	THF	reflux; 6j	NaHCO ₃	100	-	-	-
7	1	1,5 ; Zn	2,5 ; HCl ^c	H ₂ O	reflux; 24h	NaHCO ₃	100	-	-	-
8	1	1,5 ; Zn	2,5 ; HCl ^c	H ₂ O	T _{amb} ; 24h	NaHCO ₃	80	-	-	-

a) Mg « en poudre »

b) Mg « en chips »

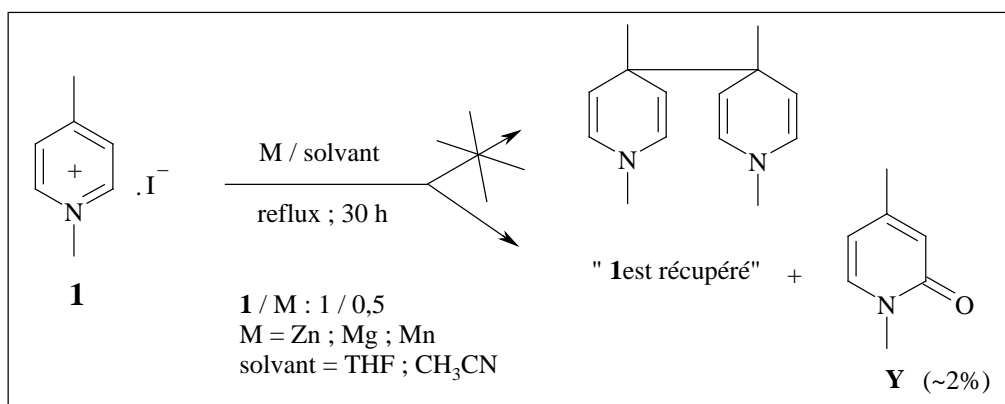
c) aq 36%

d) pourcentage du métal consommé pour la formation de **2** et/ou **3**

I-1-1-c : Réaction avec des systèmes (métal / solvant) sans acide

L'obtention de **3** montre qu'une partie du Zn est consommé par l'acide pour produire de l'hydrogène. Cette réaction se fait aux dépens du transfert d'électron qui est l'étape initiale de la cyclisation. Afin de favoriser celle-ci, nous avons envisagé une réaction sans acide afin de former le dimère 4,4'.

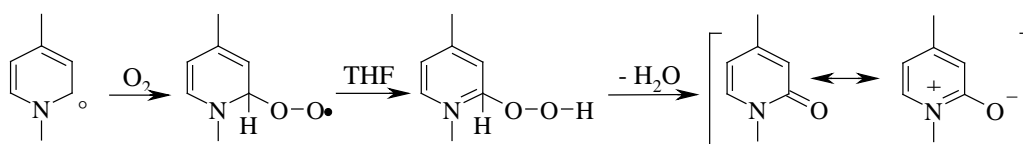
En effet, théoriquement seul le métal est nécessaire à la dimérisation. Nous avons donc utilisé le système Zn / THF (*sans* AcOH ; rapport molaire **1** / Zn : 1 / 0,5 ; reflux ; 30 h). Dans ces conditions, la réaction de dimérisation n'a pas lieu. Le métal n'est pas consommé et nous récupérons le produit de départ {RMN, CCM (SiO₂ ; CH₂Cl₂/MeOH : 90/10)}. Le même résultat est obtenu en remplaçant Zn ($E_{Zn^{2+}/Zn} = -0,76$ V) par des métaux plus réducteurs tels que Mg ($E_{Mg^{2+}/Mg} = -2,36$ V) et Mn ($E_{Mn^{2+}/Mn} = -1,18$ V) ainsi qu'en utilisant CH₃CN ($\epsilon=35,94$; 20°C) à la place de THF ($\epsilon=7,58$; 20°C). Etant un solvant plus polaire, CH₃CN pourrait favoriser la dimérisation en stabilisant les radicaux formés. Les résultats sont résumés dans le schéma suivant :



Dans l'une des expériences effectuées avec le Zn, nous avons isolé le produit **Y** à l'état de trace (~2%). Sa structure est caractérisée par RMN ¹H, ¹³C. Les déplacements chimiques obtenus sont comparables avec ceux décrits dans la littérature pour des composés voisins :

		[7]			[8]
H-3	6,36	6,30	C=O	162,68	162,53
H-5	6,00	6,05	C-6	136,77	133,31
H-6	7,17	7,22	N-CH ₃	36,78	37,37
C-CH ₃	2,16	2,17			
N-CH ₃	3,49	-			
δ (ppm) ; RMN ¹ H (CDCl ₃)			δ (ppm) ; RMN ¹³ C (CDCl ₃)		

Le pic moléculaire en spectrométrie de masse (EI-ID) correspond bien à la formule proposée C₇H₉NO (m/z 123). Le produit **Y** pourrait se former par oxydation dans le milieu ou lors de la purification, selon :

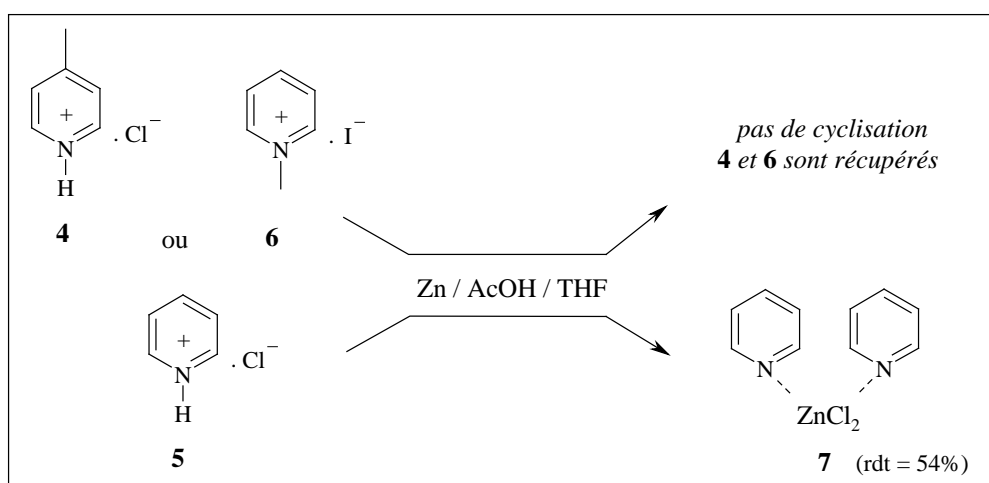


I-1-2 : Réaction avec le chlorhydrate de la γ -picoline (4), le chlorhydrate (5) et le méthiodure (6) de la pyridine

Le faible rendement en composé **2** pourrait être lié au ZnI_2 formé en cours de la réaction. Etant un acide de Lewis fort, ZnI_2 pourrait décomposer le produit cyclisé **2**. Nous avons donc remplacé le méthiodure de la γ -picoline par son chlorhydrate **4** pour avoir de ZnCl_2 (acide de Lewis moins fort) au lieu de ZnI_2 .


En outre, pour éliminer la gêne stérique en position 4, qui pourrait défavoriser la dimérisation, nous avons étudié le système $\text{Zn} / \text{AcOH} / \text{THF}$ sur le chlorhydrate et sur le méthiodure de la pyridine (**5** et **6** respectivement).

Cependant, la réaction de cyclisation n'a pas lieu. Dans le cas de **4** et de **6**, environ 90% du Zn est consommé et les produits de départ sont récupérés en mélange avec des sels. En ce qui concerne le produit **5**, nous isolons le composé **7** en fin de la réaction.




* rapport molaire : substrat / Zn / AcOH : 1 / 2 / 4 ; conditions : reflux, 4j.

Les spectres RMN ^1H du complexe **7** ressemblent à ceux de la pyridine ou de son chlorhydrate **5**, (même multiplicité), mais avec des déplacements chimiques différents :

		5	7
H-2 ; H-6	8,32	8,67	8,72
H-4	7,33	8,35	7,95
H-3 ; H-5	6,94	7,85	7,53

δ (ppm) ; RMN ^1H (CDCl_3)

Les analyses de spectrométrie de masse (EI-ID) confirment la présence de ZnCl_2 dans le composé **7**. Le pic moléculaire n'est pas visible sur le spectre, par contre le pic de base correspond au motif pyridine (m/z 79) et les fragments caractéristiques de ZnCl_2 sont bien présents :

	ZnCl_2		autres fragments
m/z (%)	139,8 (6,45) 137,8 (16,50) 135,8 (23,15) 133,8 (20,10)	79,0 (100,00)	52,0 (64,6) 39,0 (9,04) 28,0 (18,23)

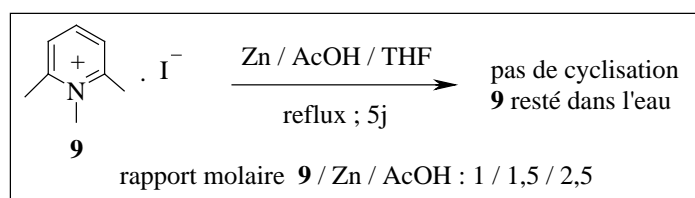
Les résultats de l'analyse centésimale confirment la formule brute proposée pour le produit **7** (C₁₀H₁₀N₂ZnCl₂).

Elément	C	H	N
Calculé %	40,79	3,49	9,51
Trouvé %	41,01	3,41	9,61

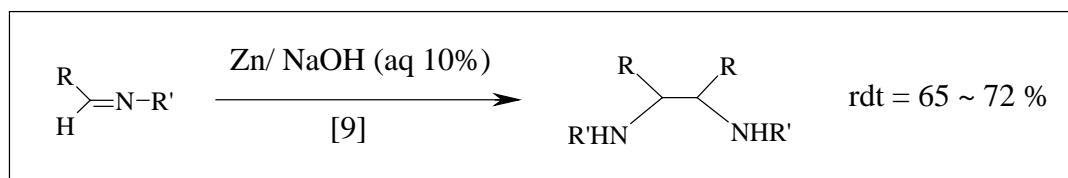
Les conditions opératoires et le traitement (pas de neutralisation) utilisés pour les deux chlorhydrates **4** et **5** sont identiques. Dans les deux cas nous observons un dégagement gazeux (H₂) mais seul **5** conduit à la formation d'un complexe avec ZnCl₂. Le point remarquable est l'état du mélange réactionnel en fin de la réaction : Avec **4** nous obtenons un solide en suspension qui correspond à l'ammonium de départ, mélangé avec des sels. Avec **5**, la solution est homogène et le complexe **7** précipite au fur et à mesure à température ambiante.

I-1-3 : Cas de la 2,6-lutidine et de son méthiodure

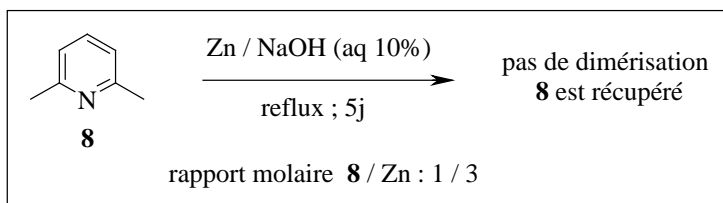
Le système Zn/ AcOH/ THF avait déjà été étudié sur la 2,6-lutidine **8** et son méthiodure **9** [1]. Dans les deux cas la cyclisation n'avait pas eu lieu et les produits de départ avaient été récupérés. Nous avons utilisé ce système avec les mêmes conditions de la référence [1] en prolongeant le reflux (5j au lieu de 3j). Cependant, nous obtenons les mêmes résultats : aucun produit cyclisé n'est obtenu, le produit de départ est resté dans la phase aqueuse {CCM : SiO₂ ; CH₂Cl₂/ MeOH : 90/ 10} et le Zn réagit avec l'acide pour former des sels.



Selon la littérature [9] le système Zn/ NaOH (aq 10%) en milieu aqueux avait été utilisé pour la dimérisation d'imines :



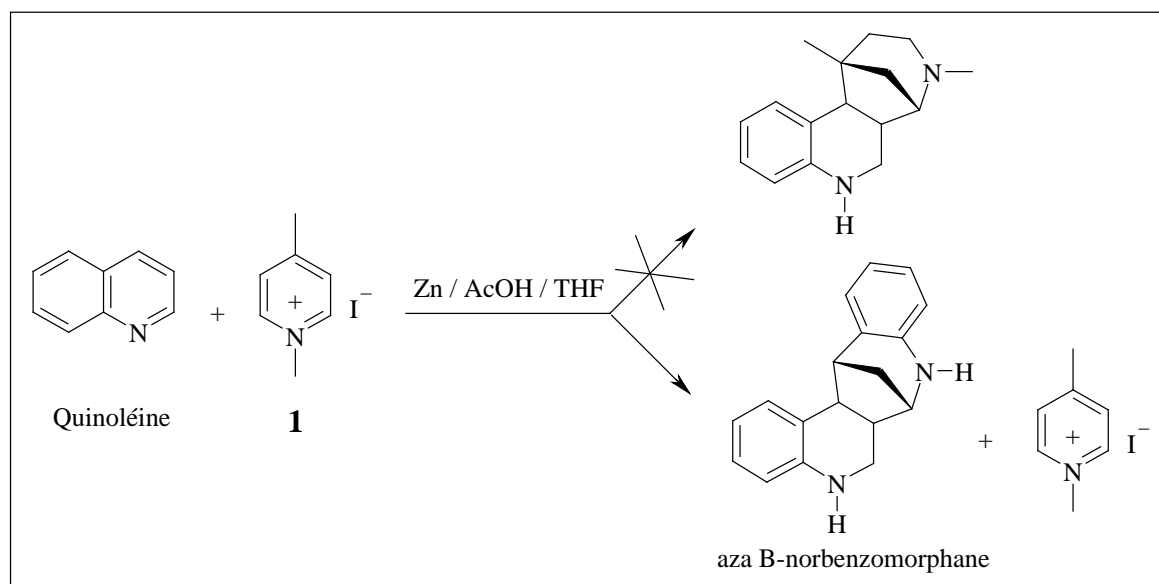
En outre, la dimérisation de pyridines par voie électrochimique est le plus souvent réalisée en milieu basique [10-12]. Nous avons donc essayé le système Zn/ NaOH sur la 2,6-lutidine. L'avancement de la réaction est suivi en CCM {SiO₂ ; CH₂Cl₂/ acétone : 90/ 10}, mais aucune réaction n'a lieu même après cinq jours de reflux.



Un solide gris qui pourrait correspondre à Zn(OH)_2 ($F > 300^\circ\text{C}$) précipite en fin de réaction. Après filtration, la solution est extraite au CH_2Cl_2 . Le produit isolé de la phase organique correspond au produit de départ. Nous n'avons pas analysé la phase aqueuse en RMN, mais une chromatographie sur couche mince (SiO_2 ; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 90/10) montre qu'elle contient également du produit de départ.

I-1-4 : Réaction « croisée » quinoléine / méthiodure de la γ -picoline

L'obtention aisée de composés pentacycliques à partir de la quinoléine (rdt ~ 85%) montre que le transfert d'électron du zinc vers l'hétérocycle est dans ce cas très efficace. Nous avons donc effectué une réaction croisée (quinoléine + pyridinium + Zn/ AcOH). L'objectif était de piéger le radical anion de la quinoléine par le pyridinium pour conduire au composé tétracyclique suivant :



Les conditions utilisées sont les suivantes :

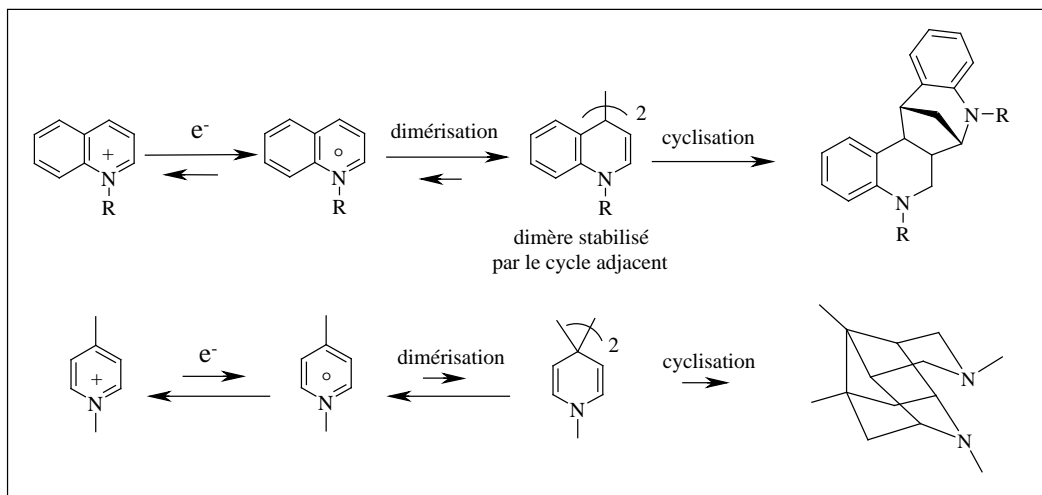
- rapport molaire : quinoléine / **1** / Zn / AcOH : 1 / 1 / 2 / 2,5
- reflux ; 21h.

Dans ce cas, nous avons eu la réaction de la quinoléine sur elle-même pour donner un mélange de cis et trans aza-B-norbenzomorphanes (rdt = 83%). Le composé **1** est resté dans la phase aqueuse sous forme d'iodure ou d'acétate {CCM (SiO_2 ; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acétone}$: 90/10) ; pas d'analyse RMN de la phase aqueuse}. Nous constatons donc, que le transfert d'électron sur la quinoléine se fait plus facilement que sur le pyridinium **1**. Le dimère formé à partir de la quinoléine doit être plus stable grâce à la délocalisation par le cycle aromatique adjacent.

Conclusion :

L'ensemble de ces résultats montre la difficulté à transposer la réaction précédemment mise au point avec les quinoléines à la série pyridines. Plusieurs hypothèses peuvent rendre compte de ces résultats :

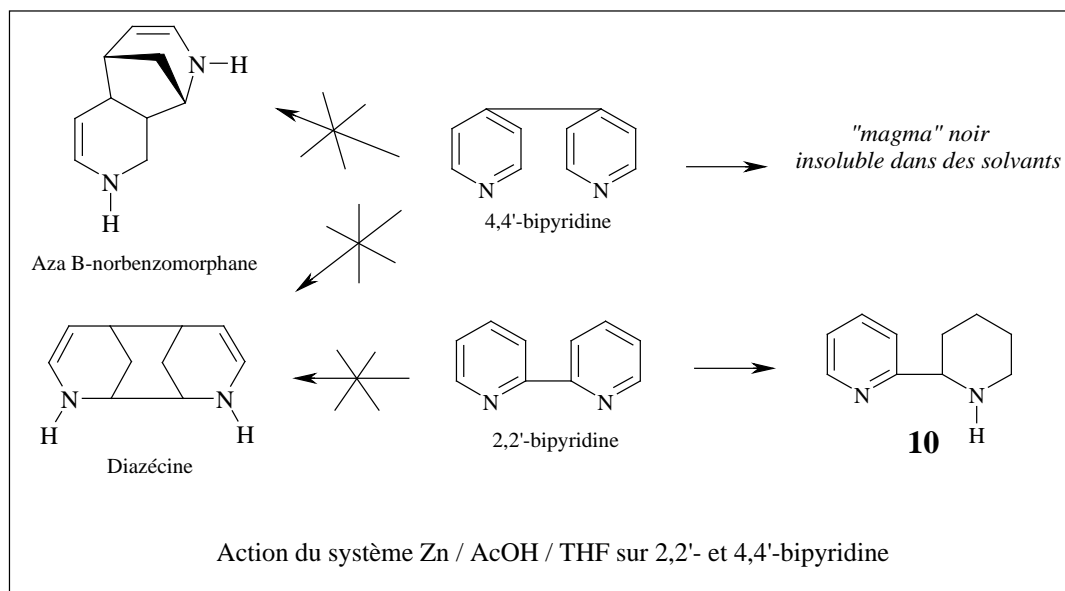
- Soit la réaction du métal avec l'acide est plus rapide que le transfert d'électron vers le noyau pyridinium et l'étape **A** ne se fait pas.
- Soit le transfert d'électron a lieu, mais sa réoxydation est plus rapide que la dimérisation.
- Soit la réaction va jusqu'à la dimérisation, mais la réaction inverse est plus rapide que la cyclisation [13-17].



Chapitre 2 : Action du système Zn/ AcOH/ THF sur les pyridines reliées par un lien

I-2-1 : Réaction avec 2,2'- et 4,4'- bipyridine

Afin de faciliter l'étape de cyclisation, il nous a paru intéressant d'essayer le système Zn/ AcOH/ THF sur la 2,2'- et la 4,4'- bipyridine, qui ont déjà une liaison entre les deux cycles. Cependant, nous n'avons pas eu de succès :



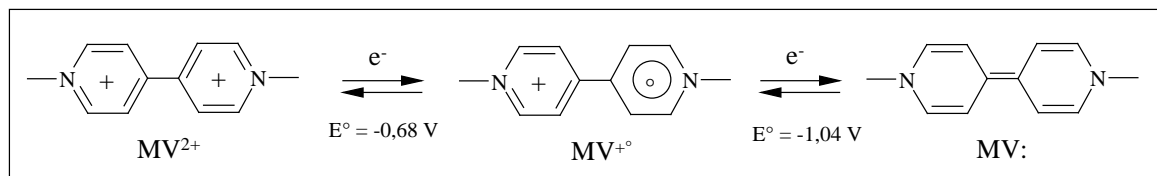
- Cas de la 4,4'-bipyridine :

Les conditions utilisées sont les suivantes :

- rapport molaire : substrat /Zn /AcOH ; 1 /2,6 /8
- reflux du solvant, pendant 16h ou 44h.

Une sorte de « magma » noir est obtenu en fin de la réaction. A cause de son insolubilité dans des solvants organiques, il n'a pas été caractérisé (très peu soluble dans D₂O ; spectre enregistré correspond à AcOH ou AcO⁻), mais pourrait provenir de la polymérisation du substrat, via un radical anion ou un anion.

Des exemples de réduction sur le méthiodure de la 4,4'-bipyridine sont rapportés dans la littérature [18-20]. Il s'agit du transfert d'électron par voie chimique (Zn/H₂O ; Na/THF ; Mg/CH₃CN) ou électrochimique (voltamétrie cyclique ; CH₃CN/ TBAP/ électrode C) sur les noyaux pyridiniums pour former le radical cation ou l'espèce neutre selon :



L'ensemble de ces espèces appartient à la famille des viologènes. Le méthyle étant le groupe substitué, ils s'appellent donc des méthyl-viologènes (MV). Le radical cation (MV^{+•}) issu d'un transfert monoélectronique est l'un des radicaux organiques les plus stables grâce à la délocalisation de l'électron célibataire sur le cycle pyridinique. Cependant, en présence d'oxygène, ce radical subit une oxydation rapide.

- Cas de la 2,2'-bipyridine :

Une réaction de réduction sur l'un des cycles a lieu et nous obtenons le composé **10** avec 19% de rendement. L'obtention d'1 mole du composé **10** consomme 3 moles d'hydrogène, ce qui nécessite 3 moles de Zn et 6 moles d'acide acétique. Nous avons donc fait varier les quantités de réactifs et les conditions opératoires. En modifiant les conditions opératoires, nous avons réussi à augmenter le rendement qui varie de 0 à 56%. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau ci-dessous :

rapport molaire				THF (15 mL)	Remarques	10 rdt (%)*
2,2'-bipyridine	Zn	AcOH	HCl	T ; t		
1	2,5	5	-	reflux ; 3,5j	ajouter l'acide pendant 30 min	19
1	3	6	-	reflux ; 2,5j	ajouter l'acide à t = 0, 6, 12 h	4
1	3	-	6	reflux ; 2,5j	ajouter l'acide à t = 0, 6, 12 h	0
1	3	6	-	T _{amb} ; 4j	ajouter l'acide en une seule fois	12
1	6	12	-	reflux ; 5j	ajouter l'acide et le Zn à t = 0, 2,5 j	49
1	6	12	-	reflux ; 5j	ajouter l'acide et le Zn en une seule fois	56

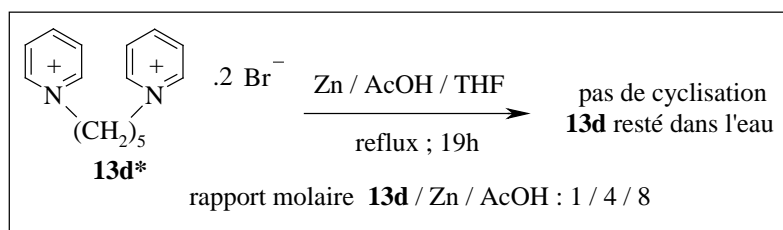
* « L'impureté » principale est la 2,2'-bipyridine de départ.

Les modifications apportées étaient basées sur les constatations suivantes : systématiquement une partie importante du Zn introduit (poudre ; <10 microns) « s'agglomère » pour former des billes (1 ou 2 mm de diamètre) qui ne réagisse plus. Ceci nous amène à introduire soit l'acide, soit le Zn, soit l'acide plus le Zn, par petites portions et à des temps déterminés.

- Le rendement optimal (56%) est obtenu lorsque nous avons fait réagir suffisamment du Zn et de l'acide acétique en une seule fois. Les quantités utilisées sont deux fois plus que les quantités théoriques.
- Lorsque l'acide acétique est remplacé par acide chlorhydrique (HCl 36%), l'hydrogénation n'a pas lieu, la réaction entre le zinc et l'acide devant être trop rapide, le Zn a réagi totalement avec l'acide.
- L'ajout d'acide en plusieurs fois n'améliore pas le rendement. La réaction effectuée à température ambiante et l'ajout d'acide en une seule fois donne un meilleur rendement (12%) que la réaction effectuée au reflux, mais avec l'addition d'acide en trois fois (rdt=4%).

Le composé **10** avait été précédemment obtenu par la réaction de la 2,2'-bipyridine avec les systèmes suivants : c) Al/ KOH (rdt=96%) [21] ; b) AMCPB (acide 3-chloroperoxybenzoïque)/ H₂/ Pd-C (rdt=42%) [22] ; a) Sn/ HCl (rdt=9%) [23]. Les caractéristiques RMN ¹H, ¹³C sont rapportées dans la littérature [22-25]. Ce composé présente une analogie structurale avec l'*anabasine*. Nous reviendrons plus en détail sur l'intérêt de ce type de structure dans la partie II (chapitre 2, paragraphe II-2-2-1-a) de ce mémoire.

I-2-2 : Réaction avec le dibromure de 1,1'-pentane-1,5-diyl-bis-pyridinium :



*la préparation de **13d** est décrite dans la partie II de ce mémoire.

Nous avons fait réagir le composé **13d** avec le système Zn/ AcOH/ THF au reflux pendant 19h. Nous obtenons un solide pris en masse, en fin de réaction. Après l'avoir dissout dans l'eau, nous avons extrait la solution au CH_2Cl_2 . 95% du Zn est récupéré. Le produit isolé de la phase organique correspond à l'AcOH. Nous n'avons pas analysé la phase aqueuse en RMN, mais d'après la CCM (SiO_2 ; CH_2Cl_2 / MeOH : 90/10) le composé de départ semble être resté dans l'eau.

Conclusion :

Dans le but d'optimiser le rendement du composé tétracyclique **2**, obtenu par la réaction du méthiodure de la γ -picoline **1** avec le système Zn/ AcOH/ THF, nous avons essayé plusieurs expériences en modifiant les conditions opératoires de la réaction originale [1]. Malgré tous les changements effectués, le rendement du produit **2** reste toujours faible ($\leq 8\%$). Ceci pourrait s'expliquer par les hypothèses suivantes : a) l'absence du transfert d'électron du métal vers l'ammonium, b) la réoxydation du radical formé, c) la réaction inverse de dimérisation plus rapide que la cyclisation. Cependant, la suppression de l'hydrolyse nous a conduit à isoler le composé **3**. Nos essais pour réaliser la cyclisation sur d'autres dérivés de la pyridine ont été sans succès. Cependant, dans le cas de la 2,2'-bipyridine nous avons obtenu le produit réduit **10** avec un rendement de 56%.

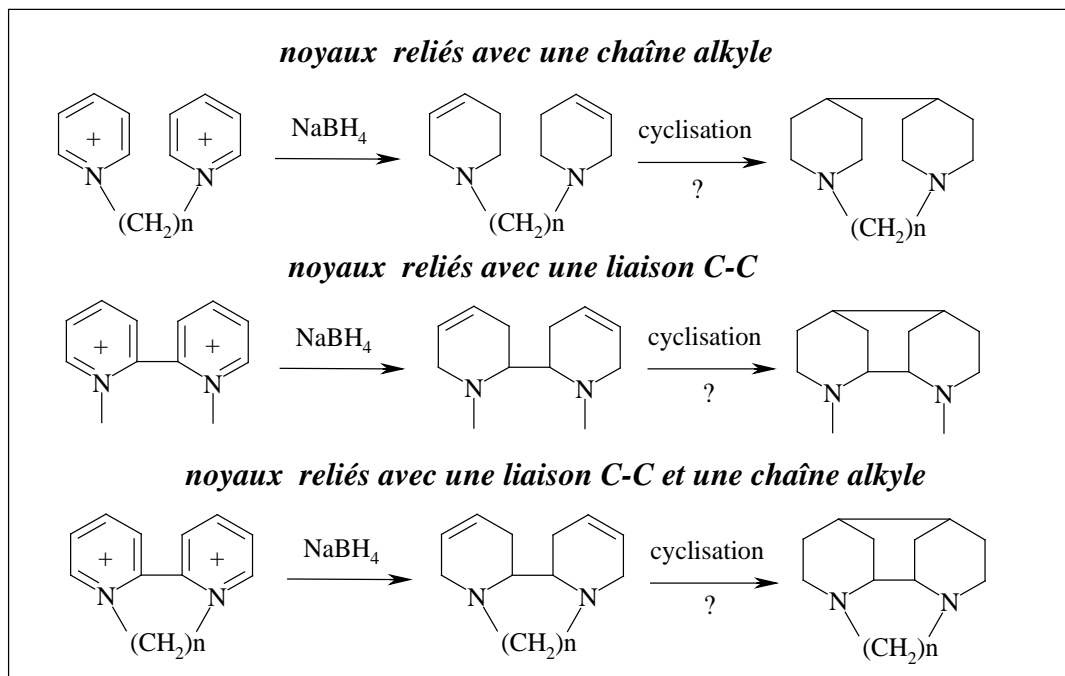
Références bibliographiques (Partie I)

- [1] C. Podevin ; *Thèse Bordeaux I* ; **1998**.
- [2] K. Tanaka ; S. Kishigami ; F. Toda ; *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4333-4334.
- [3] C. Petrier ; J.-L. Luche ; *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 910-912.
- [4] G. Picotin ; P. Miginiac ; *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4796-4798.
- [5] Y. Ishino ; M. Mihara ; S. Nishihama ; I. Nishiguchi ; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, 71, 2669-2672.
- [6] H.E. Gottlieb ; H.T. Andrew Cheung ; *J. Chem. Research (S)* **1979**, 370.
H.E. Gottlieb ; H.T. Andrew Cheung ; *J. Chem. Research (M)* **1979**, 4060-4074.
- [7] C.L. Bell ; R.S. Egan ; L. Bauer ; *J. Heterocycl. Chem.* **1965**, 2, 420-429.
- [8] G.v.d. Lippe ; H. Weber ; *Chem. Ber.* **1985**, 118, 3429-3437.
- [9] M.P. Dutta ; B. Baruah ; D. Prajapati ; J.S. Sandhu ; *Synlett* **1998**, 857-858.
- [10] R. J. Gale ; R. A. Osteryoung ; *J. Electrochem. Soc.* **1980**, 127, 2167-2172.
- [11] J. F. Rusling ; *J. Electrochem. Soc.* **1981**, 125, 447-458.
- [12] R. Raghavan ; R. T. Iwamoto ; *J. Electrochem. Soc.* **1978**, 92, 101-114.
- [13] A. T. Nielsen ; D. W. Moore ; J. H. Mazur ; K. H. Berry ; *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 2898-2903.
- [14] R. L. Frank ; F. Pelletier ; F. W. Starks ; *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 1767-1769.
- [15] J. J. Eisch ; R. M. Thompson ; *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 4171-4179.
- [16] J. Chaudhuri ; S. Kume ; J. Jagur-Grodzinski ; M. Szwarc ; *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 98, 23, 6421-6424.
- [17] S. Hünig ; I. Wehner ; *Synthesis* **1988**, 552-554.
- [18] T.M. Bockman ; J.K. Kochi ; *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4127-4135.
- [19] J.G. Carey ; J.F. Cairns ; J.E. Colchester ; *Chem. Comm.* **1969**, 1280-1281.
- [20] M. Mohammad ; *J. Org. Chem.* **1987**, 2779-2782.
- [21] Yu. N. Forostyan ; E. I. Efimova ; *Zh. Org. Khim.* **1971**, 7 (1), 184-188.
- [22] J-C. Plaquevent ; I. Chichaoui ; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1996**, 133, 4, 369-380.
- [23] G. Lunn ; *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 23, 6317-6320.
- [24] S. Bokorny ; J.A. Connor ; H. Kaspar ; *J. Organomet. Chem.* **1994**, 471, 1-2, 157-160.
- [25] R. Weil ; N. Collignon ; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974**, 258-261.

Partie II : Synthèse et réactivité des 1,2,3,6-tétrahydropyridines en milieu acidepage
Introduction et Objectif	25
Chapitre 1 : Synthèse des Pyridiniums	27
II-1-1 : Synthèse à partir de la pyridine	27
II-1-2 : Synthèse à partir de la 2,2'-bipyridine	27
Chapitre 2 : Réduction des pyridiniums par NaBH ₄ : Synthèse de tétrahydropyridines	31
II-2-1 : Réduction des bis-pyridiniums	31
II-2-2 : Réduction des 2,2'- et 4,4'-bipyridiniums	32
II-2-2-1 : Cas des méthiodures	32
II-2-2-1-a : Analogie structurale avec l'anabasine et l'anatabine	33
II-2-2-2 : Cas des bipyridiniums reliés avec une chaîne alkyle, (CH ₂) _n ; n=2-5	33
II-2-2-2-a : Réduction en présence d'un composé chiral ou en phase solide	37
II-2-2-2-a-1 : Réduction en présence d'isosorbide	37
II-2-2-2-a-2 : Réduction en phase solide	39
Chapitre 3 : Réaction des tétrahydropyridines en milieu acide	41
II-3-1 : Action d'HBr et/ou H ₃ PO ₄	42
II-3-2 : Action du système Zn/AcOH/THF	45
Conclusion	46
Références bibliographiques	47

Introduction et Objectif

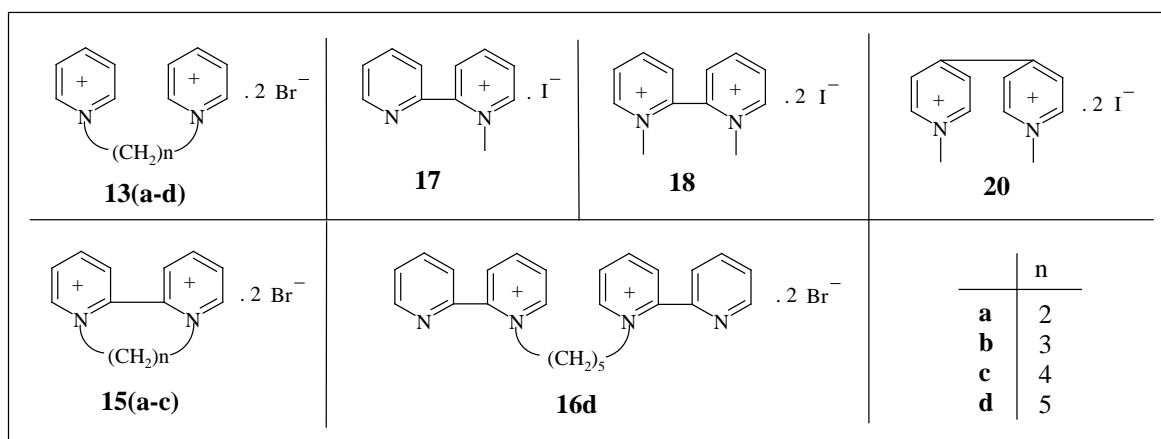
Dans cette partie nous nous sommes intéressés à la réduction de molécules renfermant deux motifs pyridinium par le borohydrure de sodium (NaBH_4), afin d'obtenir des systèmes réduits susceptibles de permettre une réaction de cyclisation :



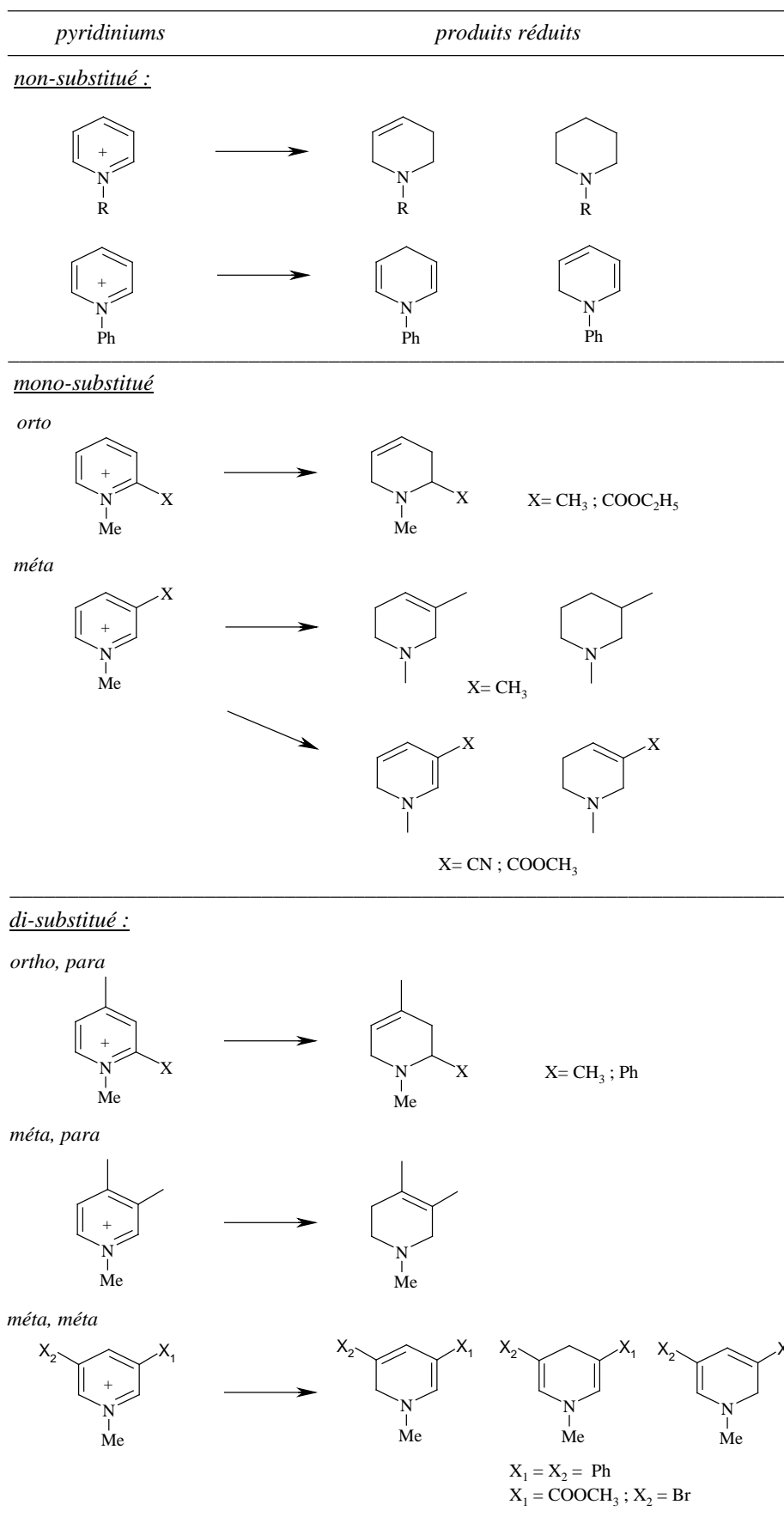
Notre choix s'est porté sur des composés où les deux noyaux pyridines sont reliés par :

- une chaîne alkyle, tels que **13(a-d)**, **16d**,
- une liaison C-C en 2,2'- ou 4,4'-, tels que **17**, **18**, **20**,
- une liaison C-C et une chaîne carbonée liant les deux azotes, tels que **15(a-c)**.

Tous ces pyridiniums sont décrits dans la littérature. En particulier, le Diquat (**15a**) et le Paraquat (**20**) sont commercialisés comme herbicides intégraux pour les plantes terrestres et aquatiques [1, 2].



Plusieurs exemples de réduction de pyridinium par NaBH_4 sont rapportés dans la littérature [3-6]. La régiosélectivité de la réduction dépend de la substitution du cycle azoté. Quelques exemples se trouvent dans le schéma suivant :

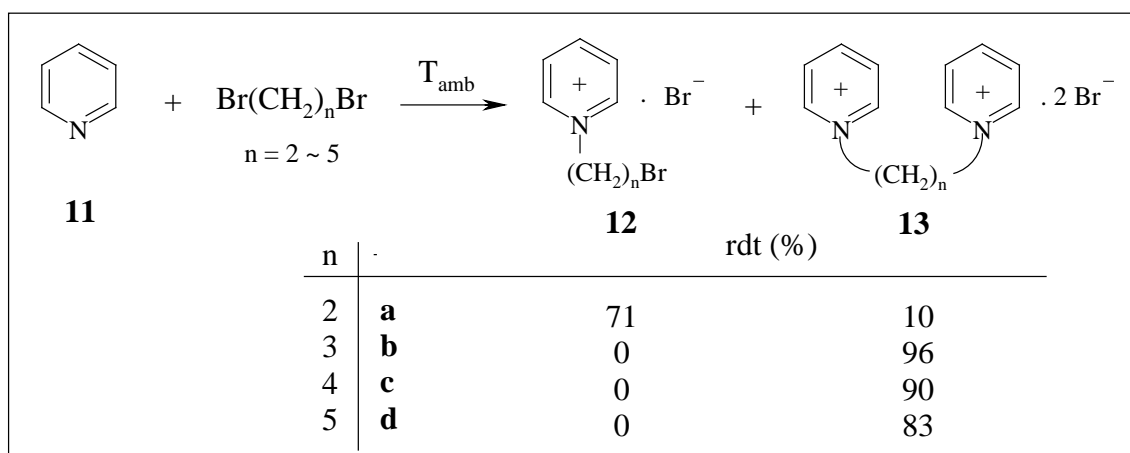


Régiosélectivité de la réduction de pyridiniums par NaBH₄

Chapitre 1 : Synthèse des pyridiniums

II-1-1 : Synthèse à partir de la pyridine

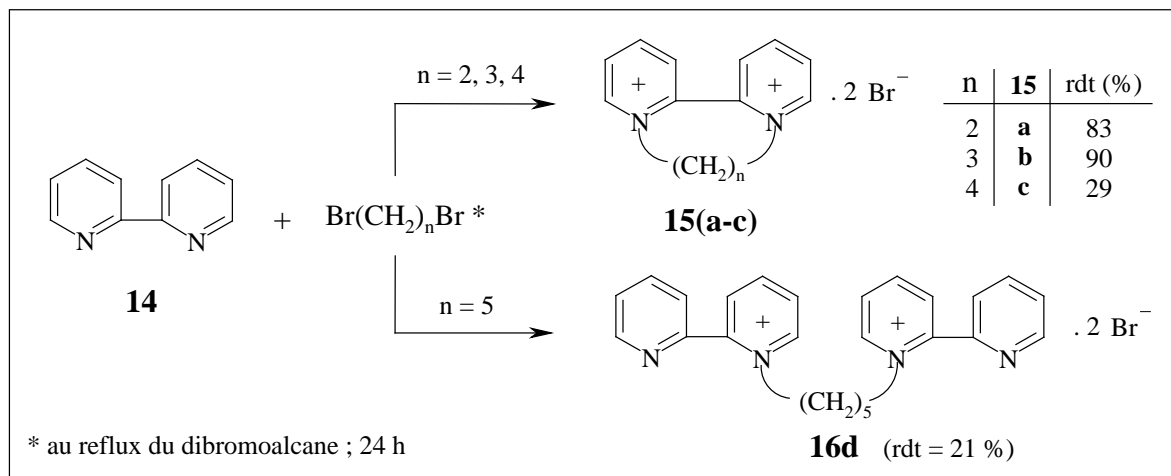
Les pyridiniums **13(a-d)** ont été synthétisés par action des dibromoalcane en excès sur la pyridine **11**, sans solvant et à température ambiante. Les pyridiniums précipitent au fur et à mesure de leur formation et sont isolés par filtration. D'après les analyses RMN ^1H , ^{13}C , le solide obtenu dans le cas où $n = 3, 4, 5$ est le pyridinium attendu **13(b-d)**, tandis que **13a** ($n=2$) est obtenu en mélange avec le dérivé « mono » (**12a**). Une recrystallisation dans MeOH est nécessaire pour isoler le composé **13a**. Les résultats sont rassemblés dans le schéma ci-dessous :



Remarque : D'autres méthodes de préparation sont rapportées dans la littérature [7-10] où le mélange réactionnel est chauffé pendant quelques heures (2 à 5h) au reflux du solvant (EtOH ou CH_3CN). Les pyridiniums sont, dans ce cas, obtenus en mélange avec leur dérivé « mono » et ils ont été purifiés par recrystallisation dans EtOH.

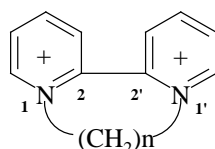
II-1-2 : Synthèse à partir de la 2,2'-bipyridine

Les 2,2'-bipyridiniums **15(a-c)** et **16d** ont été synthétisés selon la référence [11]. Comme précédemment, la réaction est conduite sans solvant, au reflux du dibromoalcane. Les résultats obtenus sont résumés dans le schéma suivant :

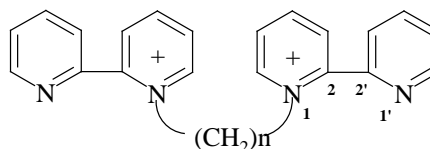


- Avec $n = 2$ et 3 , le solide obtenu correspond aux bipyridiniums attendus (**15a** et **15b**). Nos rendements sont meilleurs que ceux rapportés dans la littérature (69% et 71%) [11].
- Pour $n = 4$, nous obtenons **15c** en mélange avec la 2,2'-bipyridine et une recristallisation dans MeOH est nécessaire pour l'isoler à l'état pur.
- Pour $n = 5$, le bipyridinium **16d** est le seul produit formé. Il est obtenu en mélange avec la 2,2'-bipyridine et isolé par recristallisation dans MeOH. Nous avons diminué la concentration de 2,2'-bipyridine pour favoriser la réaction intramoléculaire, mais cela n'a eu aucun effet. **16d** est toujours le seul ammonium formé dans cette réaction. Il semble que la chaîne alkyle est trop longue pour que la réaction intramoléculaire soit possible.
- Les composés **15c** et **16d** sont rapportés dans la littérature avec un rendement de 42 et 80% respectivement. Cependant, aucune analyse spectrale n'est décrite pour ces produits et ils ont été caractérisés par microanalyse [12].

Afin de comparer la stabilité relative des bipyridiniums **15** et **16** ($n = 2$ à 5), nous avons calculé la chaleur de formation et l'angle de torsion N-C-C-N pour chaque structure (mécanique moléculaire, *PCmodel*, V7) :



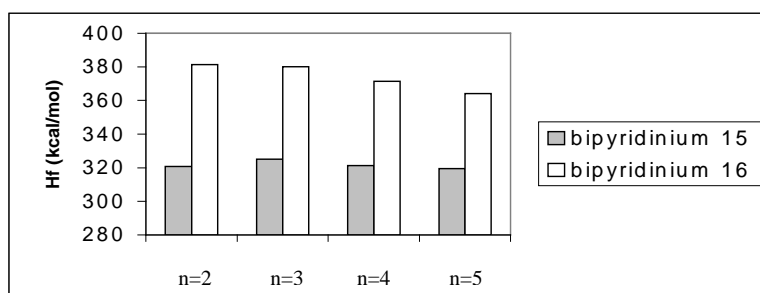
15



16

15	n	H _f (kcal/mol)	angle de torsion 1-2-2'-1' (degré)	rdt (%)
a	2	320,7	26	83
b	3	325,2	51	90
c	4	321,2	66	29
d	5	319,5	90	0

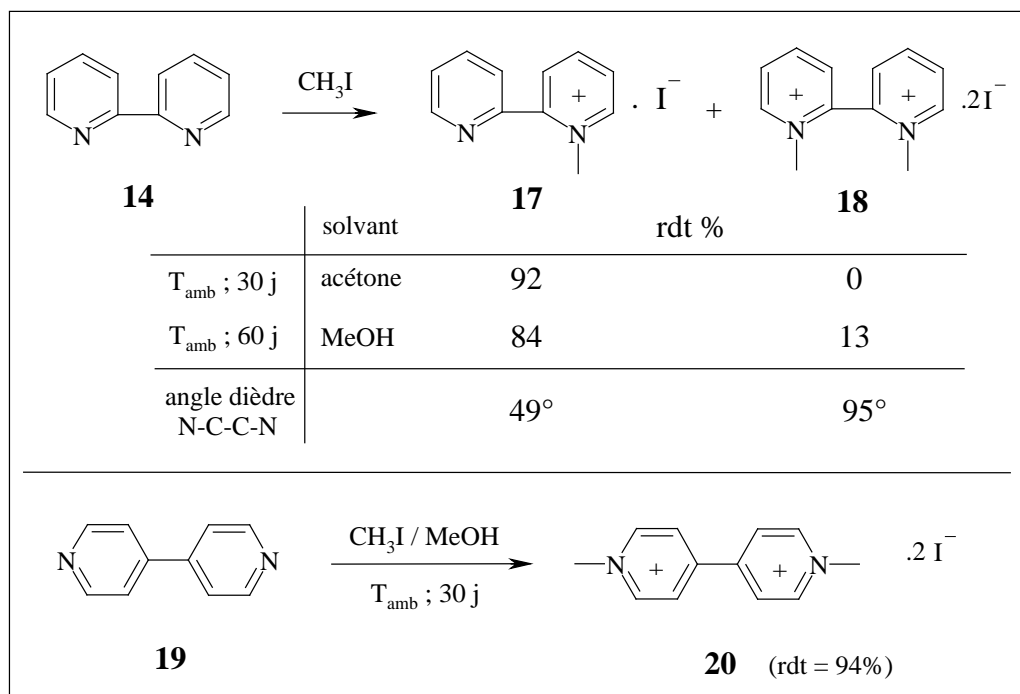
16	n	H _f (kcal/mol)	angle de torsion 1-2-2'-1' (degré)	rdt (%)
a	2	381,4	52	0
b	3	380,1	53	0
c	4	371,3	54	0
d	5	364,1	51	21



L'examen de ces résultats montre que, pour une chaîne alkyle donnée, le bipyridinium **15** est toujours plus stable que le bipyridinium **16**. La chaleur de formation de **15** varie peu en fonction de la longueur de chaîne contrairement à celle des composés **16**. Cependant, en comparant les structures des conformères de plus basse énergie nous remarquons que :

- Dans le cas des structures **15(a-d)**, plus la chaîne alkyle est longue plus l'angle de torsion entre les deux cycles est élevé. Dans le cas de **15d**, cet angle est de 90°, empêchant toute conjugaison entre les deux cycles. En outre, les liaisons C-H, éclipsées dans **15d**, défavorisent cette structure (cf. schéma page 30).
- Par contre, pour les structures **16(a-d)** l'angle de torsion varie peu (51-54°). Les liaisons C-H de la chaîne sont organisées de telle façon que les CH₂ ne sont jamais éclipsés.

Les méthiodures **17**, **18**, **20** ont été synthétisés par action de l'iodure de méthyle sur les 2,2'- et 4,4'-bipyridines correspondantes :

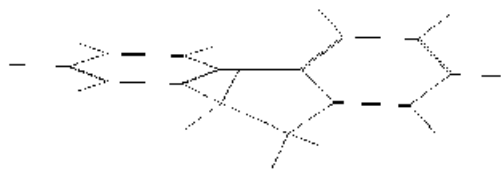


- Après avoir isolé les cristaux de **18** de la solution méthanolique, le composé **17** est obtenu par évaporation du solvant (rdt = 84%, après recristallisation dans MeOH).
- Des variantes à cette méthode sont rapportées dans la littérature [13-16]. Les produits sont formés au reflux du MeOH pendant 2h (**17** ; rdt = 60%) ou à 45°C dans l'acétonitrile pendant 2j (**17** : rdt = 78% et **18** : rdt = 16%).
- Dans le cas du dérivé diméthylé **18**, la deuxième méthylation est plus difficile à cause de la gêne stérique provoquée par le cycle substitué en position 2 [17]. Ici encore, le faible rendement obtenu pour **18** peut être, au moins en partie, relié à la valeur de l'angle dièdre formé par les deux cycles (95°) qui empêche toute conjugaison.

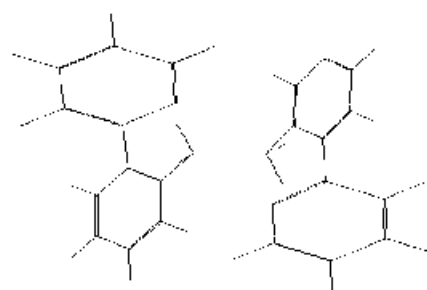
Bipyridiniums 15, 16 : Vue spatiale des conformères de plus basse énergie (PCmodel, V7)

chaîne alkyle *intramoléculaire*

chaîne alkyle *intermoléculaire*



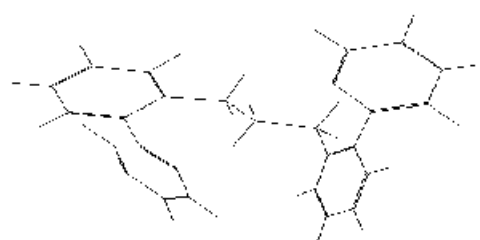
15a



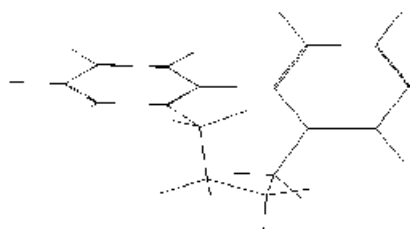
16a



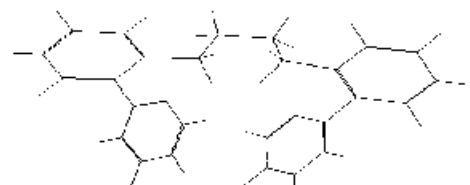
15b



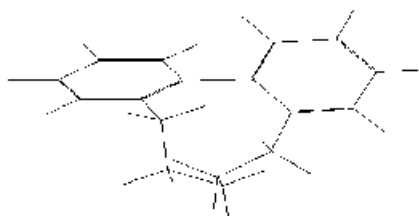
16b



15c



16c



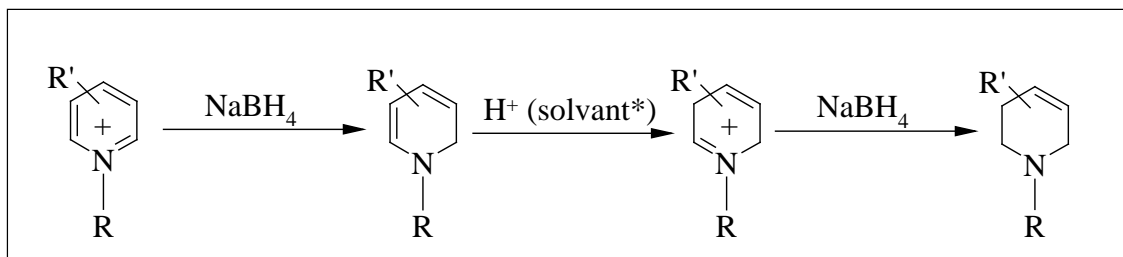
15d



16d

Chapitre 2 : Réduction des pyridiniums par NaBH₄ : Synthèse de tétrahydropyridines

D'une manière générale, la réduction de noyau pyridinium par NaBH₄ conduit à une tétrahydropyridine selon le mécanisme suivant [4] :

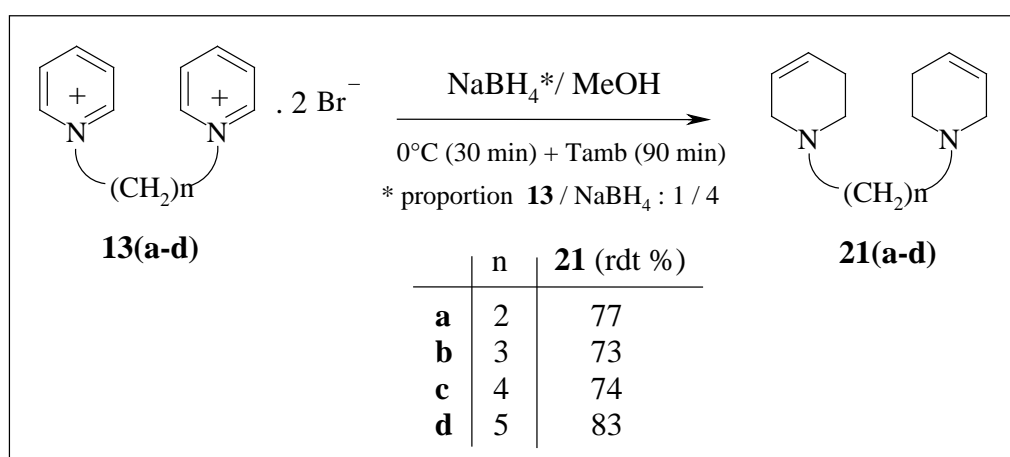


* solvant : MeOH ou H₂O

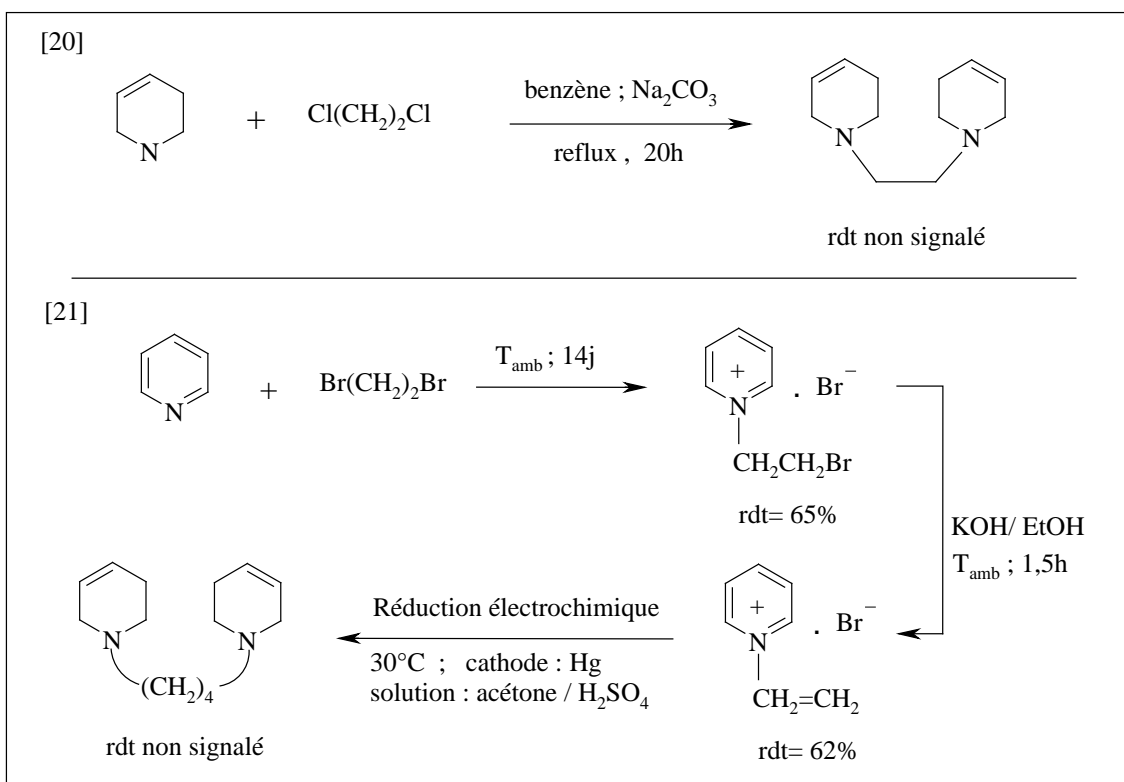
Le mode opératoire le plus souvent utilisé pour ce type de réaction est l'addition de NaBH₄ sur une solution méthanolique de pyridinium [18, 19]. Dans certains cas, nous avons remplacé le méthanol par l'eau ou un mélange MeOH / H₂O afin d'étudier l'influence du solvant sur le rendement de formation de la tétrahydropyridine.

II-2-1 : Réduction des bis-pyridiniums **13(a-d)**

La réduction des pyridiniums **13(a-d)** par le système NaBH₄ / MeOH nous a permis de synthétiser les tétrahydropyridines correspondantes **21(a-d)** avec des rendements satisfaisants. Le schéma réactionnel et les résultats obtenus sont rassemblés ci-dessous :



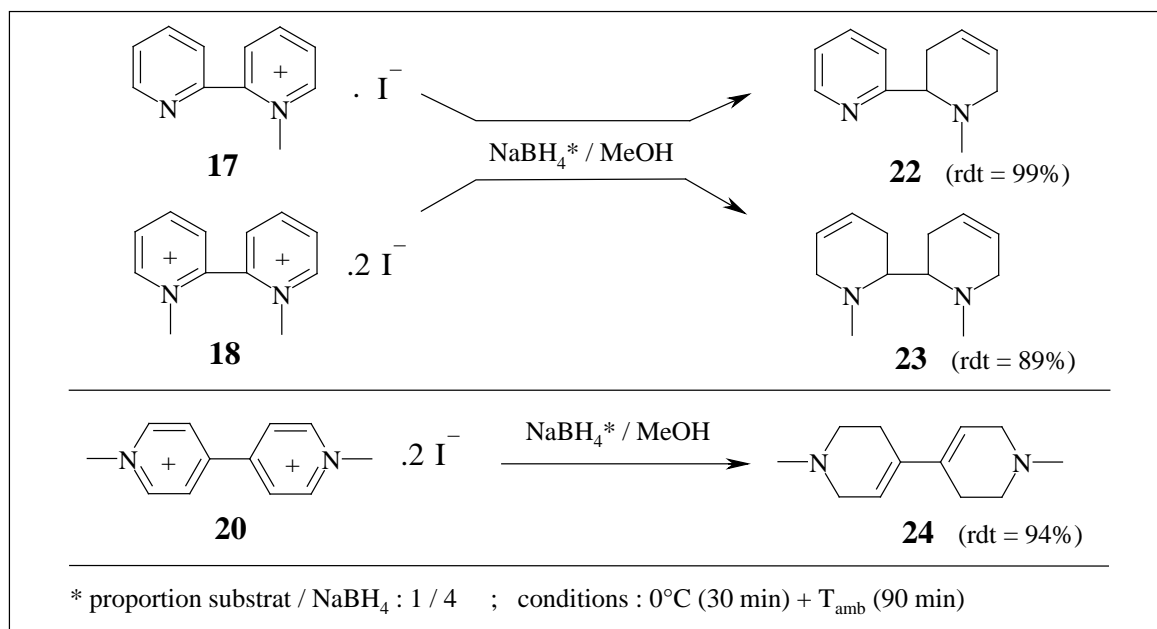
Les analyses effectuées {RMN (CDCl₃) ; IR ; SM(EI-ID)} nous ont permis d'identifier ces produits, dont les caractéristiques sont rassemblées dans la partie expérimentale. Les composés **21b** et **21d** n'avaient jamais été décrits dans la littérature, tandis que **21a** et **21c** avaient déjà été obtenus par des méthodes différentes : le 1,2-di(1,2,3,6-tétrahydropyridino)éthane **21a** est synthétisé par alkylation de la tétrahydropyridine correspondante [20] et la synthèse du 1,4-di(1,2,3,6-tétrahydropyridino)butane **21b** est effectuée par voie électrochimique à partir du bromure de N-vinyl pyridinium [21] selon :



II-2-2 : Réduction des 2,2'- et 4,4'-bipyridiniums :

Comme précédemment, nous avons utilisé le système NaBH_4 / MeOH. Les résultats obtenus sont rassemblés ci-dessous :

II-2-2-1 : Cas des méthiodures

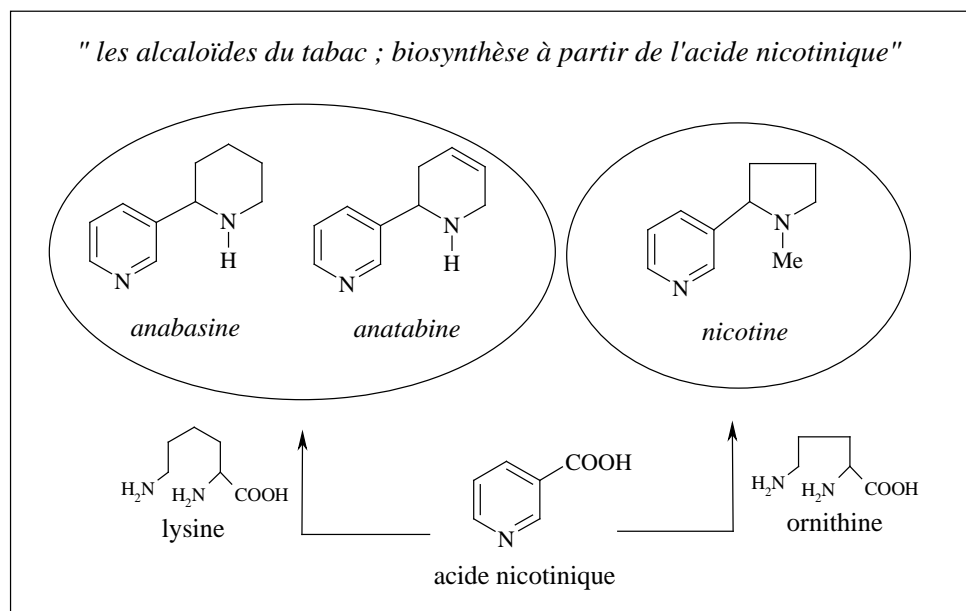


Les analyses RMN ^1H , ^{13}C (CDCl_3) nous ont permis d'identifier la structure de ces produits. Les composés **22** et **23** n'étaient pas décrits dans la littérature. Nous avons donc effectué les analyses complémentaires (COSY ^1H , ^1H ; HMQC ; HMBC) afin de confirmer la position de la double liaison sur le cycle réduit. Ces résultats montrent que les bipyridiniums **17** et **18** réagissent comme les pyridiniums substitués en position 2 (cf. schéma page 26).

II-2-2-1-a : Analogie structurale avec l'anabasine et l'anatabine :

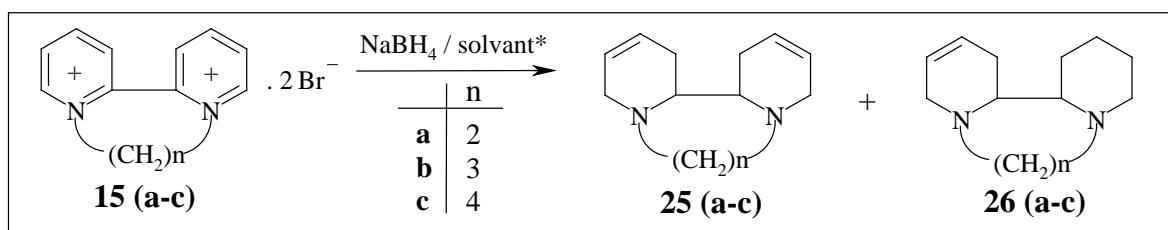
Les composés **22** et **23** renferment un cycle pipéridine, fréquent dans de nombreux produits d'importance biologique. Aussi au cours des 10 dernières années, plus de 12000 dérivés de pipéridines ont fait l'objet d'étude clinique ou préclinique [22].

La structure des composés **22** et **23** n'est pas sans rappeler celles de l'anabasine et l'anatabine, qui sont structurellement proches de la nicotine [15, 23-25]. Ces trois composés appartiennent à la famille des alcaloïdes du tabac et sont des ligands des récepteurs nicotiniques. Ces derniers jouent un rôle important dans le système nerveux. En particulier, il a été récemment montré qu'ils étaient impliqués dans la maladie d'Alzheimer [26a, 26b]. La modulation structurale de l'anabasine et l'anatabine est un sujet d'actualité (voir par exemple [26c]). Des molécules telles que **22** et **23** pourraient donc présenter un intérêt en chimie thérapeutique et leur évaluation biologique sera envisagée.



II-2-2-2 : Cas des bipyridiniums reliés par une chaîne alkyle, $(\text{CH}_2)_n$; $n=2-5$:

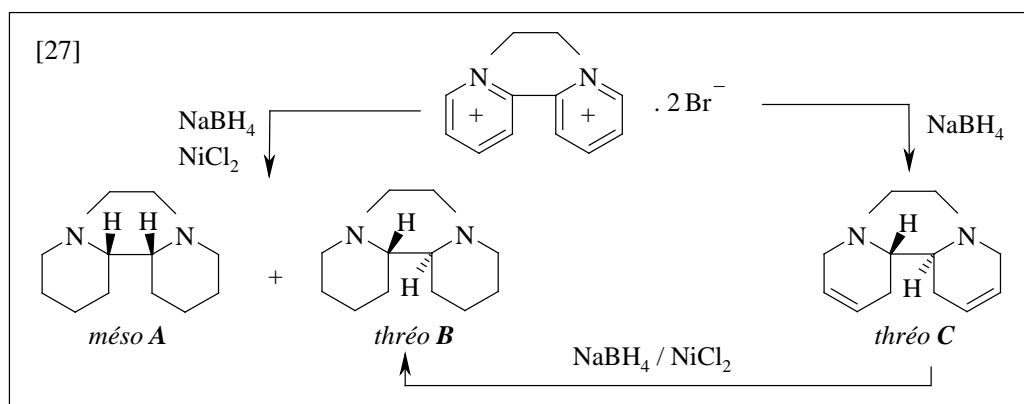
Nous avons appliqué la procédure utilisée précédemment {système $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$ [18, 19]}. La réduction a également été réalisée dans le méthanol, l'eau, ainsi que méthanol/eau. Elle conduit au produit attendu **25**, en mélange avec **26** résultant de la réduction totale de l'un des cycles azotés. La purification en chromatographie liquide (SiO_2 ou Al_2O_3) ne permet pas de les séparer. Le pourcentage de l'impureté **26** par rapport au produit principal **25** a donc été déterminé par chromatographie en phase gazeuse. Les résultats sont résumés dans le schéma et le tableau suivants :

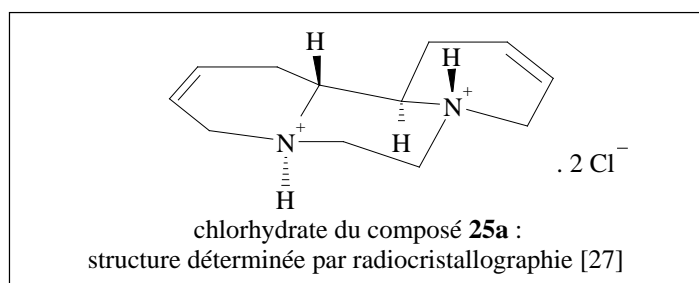


* le solvant varie selon l'expérience effectuée : MeOH / H₂O ; H₂O ; MeOH.

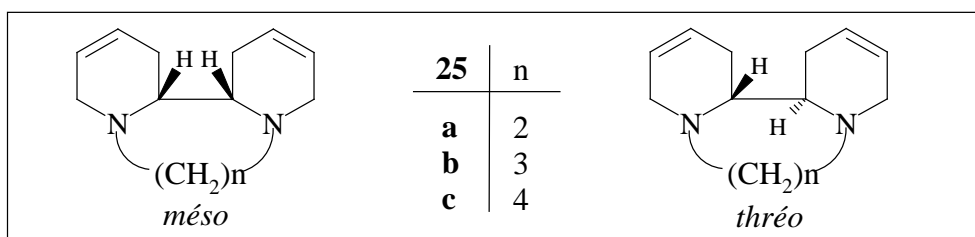
ammonium de départ	n	MeOH / H ₂ O		H ₂ O		MeOH	
		25 / 26	rdt _{global} (%)	25 / 26	rdt _{global} (%)	25 / 26	rdt _{global} (%)
15a	2	81 / 19	84	80 / 20	63	84 / 16	98
15b	3	85 / 15	71	66 / 34	89	85 / 15	98
15c	4	100 / 0	82	73 / 27	70	-	-

- Les conditions opératoires utilisées sont : 30 min à 0°C + 90 min à T_{amb}.
- Le rapport molaire utilisé pour effectuer la réduction est le suivant : substrat (1 mmole) / NaBH₄ (4 mmoles) / solvant (15 mL).
- Les meilleurs rendements sont obtenus dans le méthanol.
- Pour l'ammonium **15b**, nous avons effectué une expérience en diminuant la quantité de NaBH₄ (2 mmoles pour 1 mmole substrat), afin d'éviter la formation de **26b**. Cela a donné un rendement plus faible en **25b**, **26b** étant toujours présent.
- La position de la double liaison dans les tétrahydropyridines **25(a-c)**, a été confirmée par RMN (CDCl₃) (COSY ¹H, ¹H, HMQC, HMBC) sur le composé **25b**. Ici encore, nous constatons que la régiochimie de la réduction des bipyridiniums **15(a-c)** est similaire à celle des pyridiniums substitués en position 2 (cf. schéma page 26).
- Les spectres de RMN ¹H, ¹³C (CDCl₃), ainsi que les analyses CPG montrent que ces composés sont constitués d'un seul stéréoisomère. Dans le cas où n=2, il est vraisemblable qu'il s'agit du *thréo*. En effet, ce composé était décrit dans la littérature [27]. Il a été obtenu par réduction du Diquat **15a** par NaBH₄. En présence de NiCl₂, un mélange des deux stéréoisomères entièrement saturés (*méso A* + *thréo B*) est obtenu en fin de réaction. En l'absence de NiCl₂, seul le stéréoisomère *thréo C* est isolé. Sa stéréochimie a été démontrée par radiocristallographie sur son chlorhydrate :



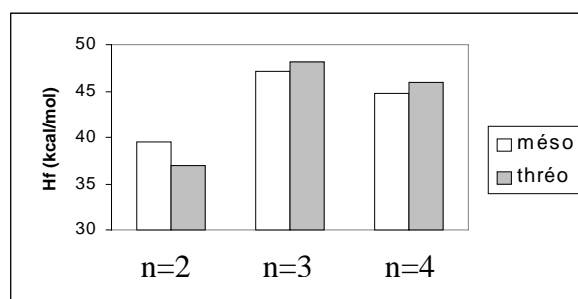


Pour savoir quel est le diastéréoisomère le plus stable avec $n=3$ et 4 , nous avons reconstruit les deux stéréoisomères possibles de **25(a-c)** (*PCmodel*, V7, *champ de force MMX*) afin de les modéliser. Les résultats obtenus montrent que la stabilité relative des diastéréoisomères *méso* et *thréo* varie selon la longueur de la chaîne alkyle.



composé	25a		25b		25c	
n	2		3		4	
stéréoisomère	<i>méso</i>	<i>thréo</i>	<i>méso</i>	<i>thréo</i>	<i>méso</i>	<i>thréo</i>
E (kcal/mol)	17,7	15,1	31,7	32,8	35,8	36,8
H _f (kcal/mol)	39,5	36,9	47,1	48,2	44,8	45,8
ΔE (ou ΔH _f)* (kcal/mol)	-2,6		1,1		1,1	

* $\Delta E = E_{\text{thréo}} - E_{\text{méso}}$; $\Delta H = H_{\text{thréo}} - H_{\text{méso}}$



L'examen des résultats obtenus montre que pour le composé **25a**, le diastéréoisomère *thréo* est le plus stable ($\Delta E = -2,6$ kcal/mol) et c'est effectivement celui que l'on isole [27]. Par contre, en ce qui concerne **25b** et **25c** le calcul prédit le diastéréoisomère *méso* comme devant être le plus stable ($\Delta E = 1,1$ kcal/mol), mais aucun élément analytique nous permet de confirmer cette stéréochimie.

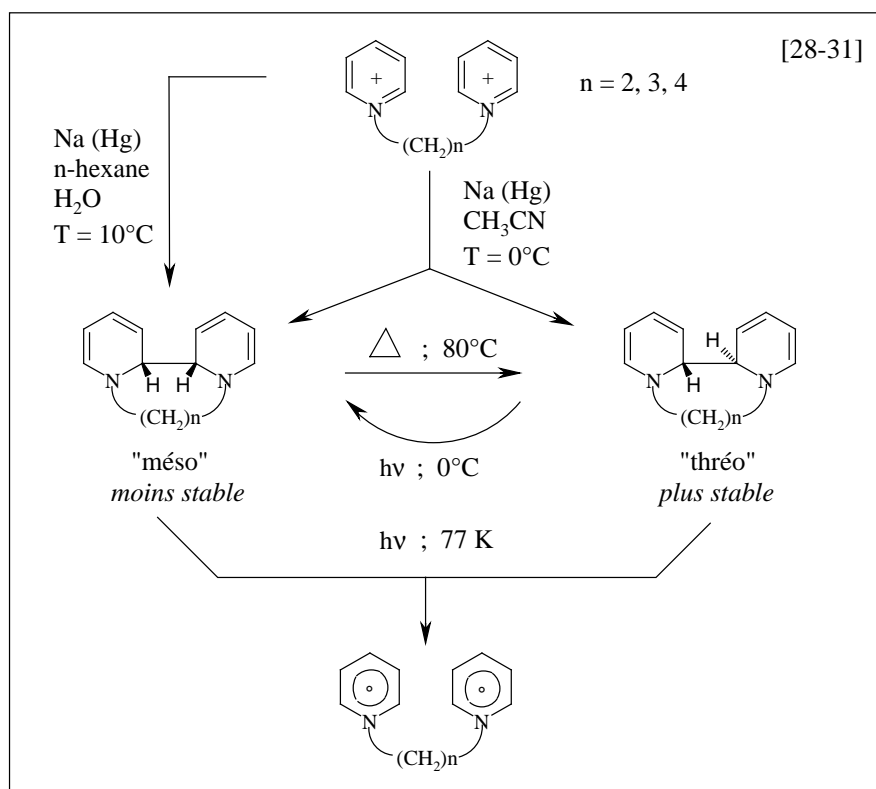
En effet, les deux stéréoisomères se différencient par la position relative des protons 2 et 2' et leur couplage n'est pas visible en RMN par suite de la symétrie de ces molécules. Dans le cas de $n=2$, ce proton est plus blindé ($\sim 0,7$ ppm) que pour $n=3$ et 4 et nous avons

tenté de relier ces déplacements chimiques à la stéréochimie de la jonction de cycle. Cependant, ceci s'est révélé difficile. En effet, l'examen des structures obtenues par modélisation montre que :

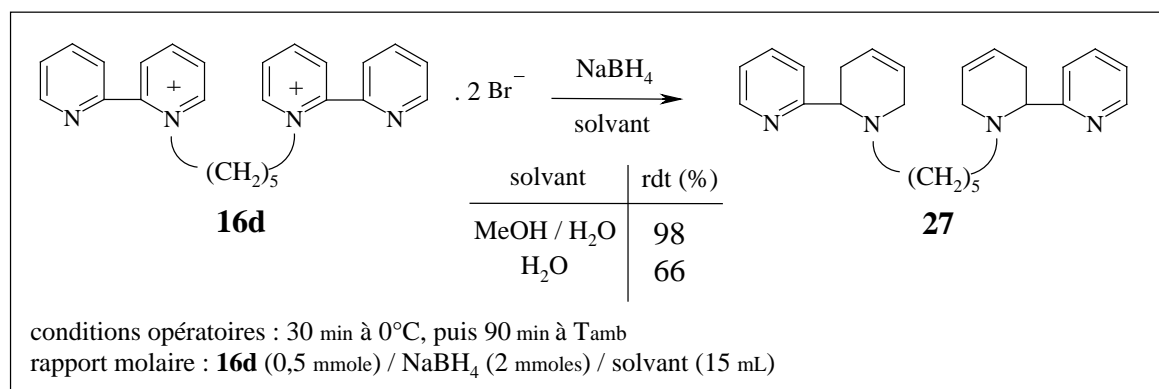
- Pour $n=2$, les deux liaisons C-H sont en position trans di-axiale et antiparallèles aux doublets de l'azote, ce qui devrait effectivement conduire à un blindage. Cette situation se retrouve en partie dans l'isomère *thréo* avec $n=4$, mais la position relative des cycles tétrahydropyridines est différente et il est difficile de prévoir son effet sur les déplacements chimiques.
- Tous les stéréoisomères *méso*, de même que le *thréo* avec $n=3$ conduisent à un angle dièdre H-C-C-H voisin de 60° et seul un des C-H est en position axiale, antiparallèle au doublet de l'azote. La position relative des cycles hydropyridines varie en fonction de la longueur de chaîne.

composé	n	H-2 (2') $\delta(\text{ppm}) / \text{CDCl}_3$	angle dièdre (degré) entre H-2 (2') et le doublet de N	
			<i>méso</i>	<i>thréo</i>
25a	2	2,07	59 ; 177	176 ; 176
25b	3	2,67	63 ; 164	62 ; 70
25c	4	2,70	59 ; -65	161 ; -169

Des produits voisins sont cependant décrits dans la littérature [28-31]. Ils ont été obtenus par réduction des pyridiniums **13(a-c)** par l'amalgame de sodium. Cette réaction conduit aux cyclomères correspondants via les diradicaux, caractérisés par RMN et RPE, mais jamais isolés du milieu réactionnel. La plus grande stabilité du stéréoisomère *thréo* a été démontrée pour $n=2, 3, 4$. Cependant, le système diénique modifie la conformation des cycles hydropyridines (« plan » dans ce cas, « chaise croisée » dans le nôtre) ce qui doit influencer sur la stabilité relative de ces composés.



Nous avons également étudié la réduction du bipyridinium **16d** par NaBH₄. Elle conduit au produit réduit **27** qui n'avait pas été décrit dans la littérature. Il a été caractérisé par analyse RMN (¹H, ¹³C, COSY ¹H, ¹H, HMQC) dans CDCl₃ (cf. partie expérimentale). Le meilleur rendement est obtenu lorsque le mélange MeOH / H₂O est utilisé comme solvant de réaction. **27** renferme une structure de type « di- anatabine » et pourrait présenter un intérêt en chimie thérapeutique [26].

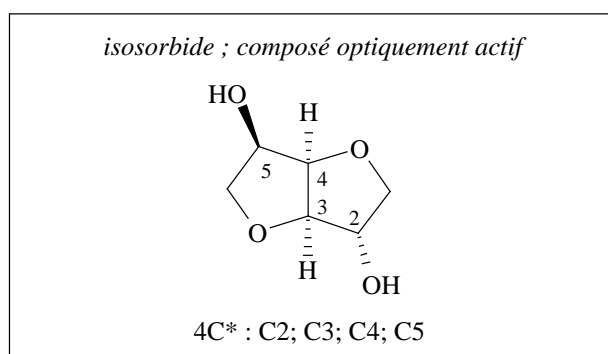


II-2-2-2-a : Réduction en présence d'un composé chiral ou en phase solide

Nous avons essayé de modifier les conditions opératoires de la réduction afin de changer la stéréochimie des produits réduits obtenus. Nous avons effectué d'une part, la réduction de **15a** en présence d'*isosorbide* et d'autre part, la réduction de **15b** en *phase solide*.

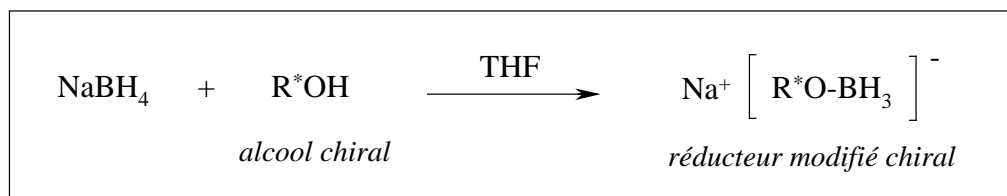
II-2-2-2-a-1 : Réduction en présence d'*isosorbide* : cas de **15a** (n=2)

L'*isosorbide* ou 1,4 :3,6 dianhydro-D-sorbitol est un sous-produit dans la synthèse de l'amidon. Industriel, abondant, peu coûteux et optiquement actif, il est utilisé en synthèse asymétrique [32-37]. Cet hexide est caractérisé par un squelette oxycarboné constitué de deux cycles à cinq chaînons formant un V, dont l'angle dièdre est de 120°. La jonction de cycle est de type *cis*. Il possède deux fonctions alcools différentes et quatre carbones asymétriques (C2 ; C3 ; C4 ; C5) [32].

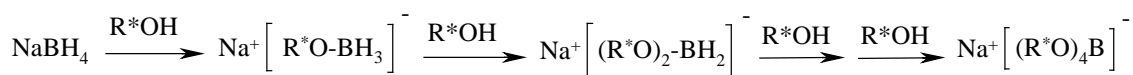


La littérature rapporte plusieurs exemples d'utilisation de l'*isosorbide* comme *auxiliaire chiral* [33, 34]. En outre, il a été utilisé comme *agent de modification* d'hydrures métalliques tels que NaBH₄ et LiAlH₄, afin de former des « réducteurs chiraux » permettant ainsi la réduction asymétrique de dérivés carbonyles [35-37]. Il nous a semblé intéressant de l'utiliser dans le cas de pyridiniums.

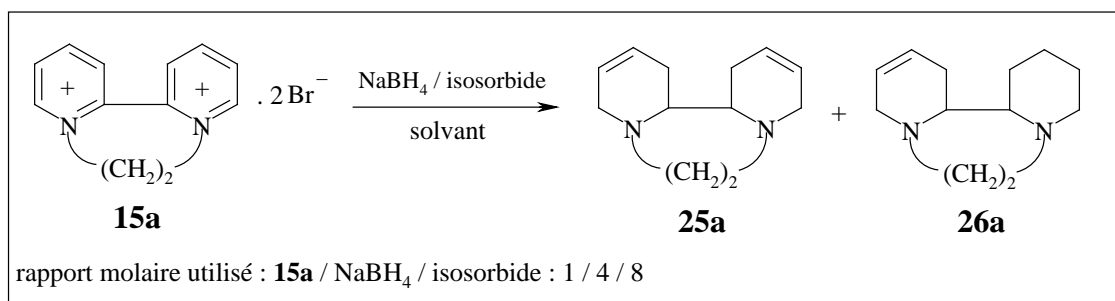
D'une manière générale, la modification de NaBH_4 par un alcool chiral s'effectue selon le schéma suivant [35] :



Pour préparer des borhydrures de sodium modifiés, NaBH_4 est mis en suspension dans le THF et l'alcool chiral est ensuite ajouté sur le mélange. Comme le bipyridinium choisi pour notre étude (**15a**) n'était pas soluble dans le THF, nous l'avons introduit en solution aqueuse dans le milieu réactionnel. D'autres essais ont été effectués dans H_2O (seule, sans THF) et dans MeOH. Dans ce dernier cas, nous n'avons pas obtenu le produit réduit attendu (une huile brune visqueuse est formée en fin de réaction). Nous avons donc effectué une hydrolyse et extrait avec de CH_2Cl_2 . Le produit isolé à partir de la phase organique correspond à l'isosorbide. L'analyse de la phase aqueuse (CCM) montre la présence d'isosorbide et aussi de bipyridinium de départ. Nous pensons que la réaction de réduction n'a pas eu lieu à cause de la baisse de réactivité liée à la transformation de NaBH_4 :



Les résultats obtenus sont rassemblés dans le schéma et le tableau suivants :



t = 2h			t = 3h			t = 24h		
	25a/ 26a	rdt _{global} (%)		25a/ 26a	rdt _{global} (%)	25a/ 26a	rdt _{global} (%)	
MeOH/ H_2O	81 / 19	84						
H_2O	80 / 20	63	H_2O	80 / 20	42	84 / 16	16	
MeOH	84 / 16	98	THF/ H_2O	84 / 16	58	92 / 8	53	
<i>sans isosorbide</i>			<i>avec isosorbide</i>					

Selon les résultats obtenus, nous constatons que :

- D'après les spectres RMN ^1H , ^{13}C (CDCl_3) et la CPG, les produits réduits obtenus en présence et en l'absence de sucre ont la même stéréochimie. Le produit minoritaire **26a** est toujours présent {CPG : JW DB-5MS / 122-5532 (30m × 0,25mm × 0,25m) : 150°C / 0 min ; 10°C/min ; 220°C / 10 min)}.
- Plus le temps de réaction est long, plus le pourcentage de **25a** est élevé. Cependant, le rendement est nettement meilleur sans isosorbide et la réaction beaucoup plus rapide.

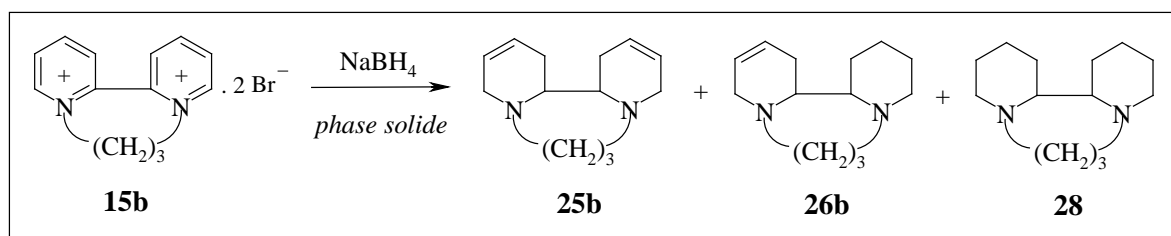
II-2-2-a-2 : Réduction en phase solide : cas de **15b** (n=3)

Sur un plan synthétique, les réactions en phase solide présentent des avantages : le faible coût, la pollution fortement réduite, la simplicité de mise en œuvre et des performances parfois supérieures (rdt, sélectivité) [38].

Il nous a paru intéressant de réaliser des essais de réduction en phase solide par simple mélange des réactifs (sans support). Cette méthode a été utilisée pour la réduction énantiosélective des cétones par NaBH₄ (rapport molaire cétone/ NaBH₄ : 1/ 10 ; t= 3 à 5j ; 100% ee ; rdt = 20 à 100%) [39]. D'autres types de réactions ont été également étudiés en phase solide et l'ensemble a fait l'objet d'une mise au point [38].

Pour réaliser la réaction, nous avons mélangé NaBH₄ avec le bipyridinium **15b** dans un mortier et placé la poudre obtenue dans un cylindre en acier, en tassant bien avec un piston. Les réactifs sont laissés en contact de 3 à 13 jours. Le mélange est ensuite traité par des solvants organiques.

D'après les analyses CPG, nous remarquons la présence constante de trois produits majoritaires **25b**, **26b**, **28**, dont les proportions varient selon les conditions utilisées et ils ne sont pas séparables en chromatographie liquide (SiO₂ ou Al₂O₃). En faisant varier le temps de réaction ainsi que le rapport molaire (**15b**/NaBH₄ de 1/8 à 1/12), nous avons obtenu les résultats suivants :



15b /NaBH ₄ (mmole)	t (j)	composition du mélange CPG* (%)			rdt _{global} (%)
		25b	26b	28	
1 / 8	3	44	30	26	40
	7	35	24	41	64
	13	32	28	40	78
1 / 12	3	44	29	27	59
	7	29	25	46	78
	13	16	27	57	98

t = 2h	25b / 26b	rdt _{global} (%)
MeOH / H ₂ O	85 / 15	71
H ₂ O	66 / 34	89
MeOH	85 / 15	98

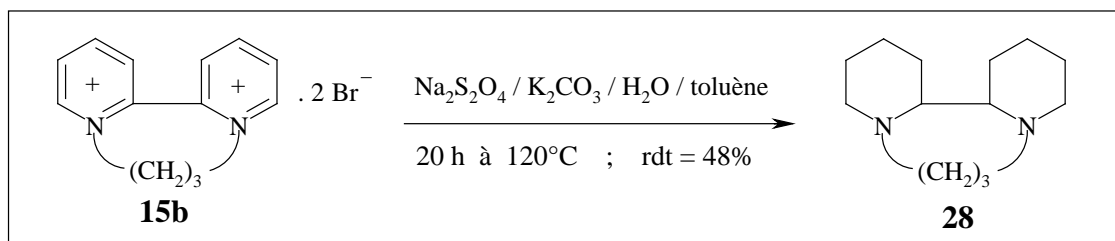
*résultats « en phase liquide »
(sans isosorbide)*

* JW DB-5MS / 122-5532 (30m × 0,25mm × 0,25m) :
150°C / 0 min ; 10°C/min ; 220°C / 10 min

L'examen du tableau montre que :

- Plus le rapport NaBH₄ / **15b** est élevé et le temps de réaction est long, plus la réduction complète des cycles est favorisée et le rendement global augmente.
- Contrairement à **28**, les composés **25b** et **26b** ont déjà été obtenus dans les expériences effectuées en phase liquide. Les mêmes déplacements chimiques étant présents sur les spectres de RMN, nous constatons qu'il n'y a pas eu de changement de la stéréochimie pour ces produits.

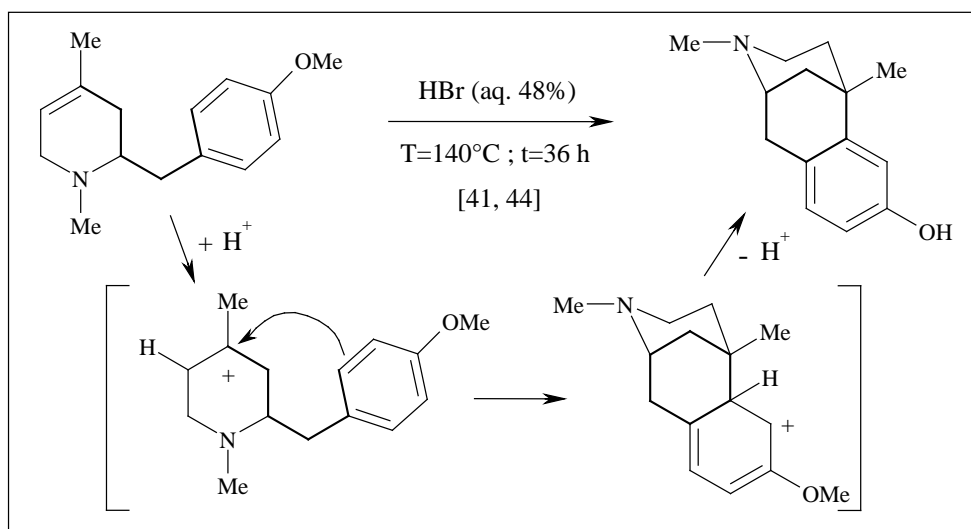
Afin de confirmer la structure du composé **28** qui n'est pas décrit dans la littérature, nous l'avons synthétisé en faisant la réduction par le dithionite de sodium ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) de l'ammonium correspondant **15b**. **28** est ainsi obtenu avec 48% de rendement et il a été caractérisé par RMN et CPG. Les analyses montrent la présence d'un seul stéréoisomère (*méso* ou *thréo*). Cela nous a permis de confirmer sa présence dans les réactions en phase solide. Les résultats obtenus dans les différentes expériences sont résumés dans la partie expérimentale. Les conditions optimales sont indiquées dans le schéma ci-dessous :



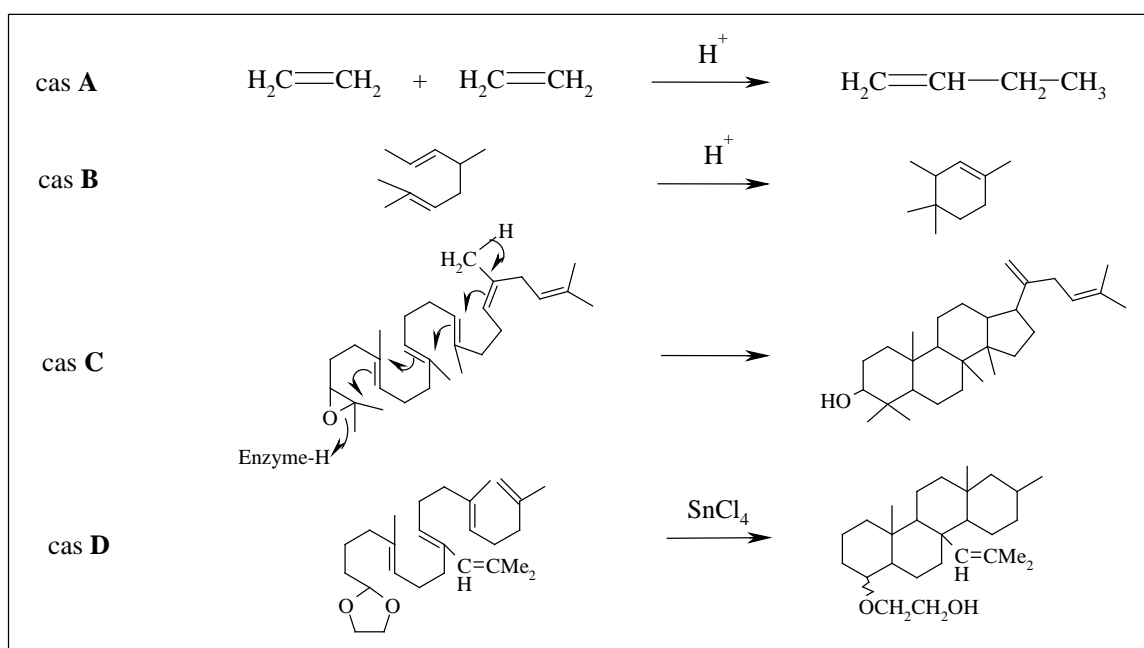
Remarque : la préparation de bromhydrate du composé **28** est rapportée dans la littérature [12]. Il a été obtenu par hydrogénation du pyridinium correspondant **15b** (H_2 / PtO_2 / EtOH ; T_{amb} ; $t=1\text{h}$; $\text{rdt}= 94\%$) et caractérisé par microanalyse.

Chapitre 3 : Réaction des tétrahydropyridines en milieu acide

La cyclisation en milieu acide des tétrahydropyridines benzylées en position 2 (réaction de Grewe [40]) a été largement utilisée pour la synthèse de benzomorphanes [41], dont plusieurs représentant sont commercialisés comme analgésique [42, 43]. Selon le mécanisme proposé [41], la réaction débute par la protonation de la double liaison du cycle tétrahydropyridine. L'addition électrophilique du carbocation sur le cycle aromatique, suivi d'une élimination de proton conduit à la cyclisation. Un exemple est montré dans le schéma suivant [44] :

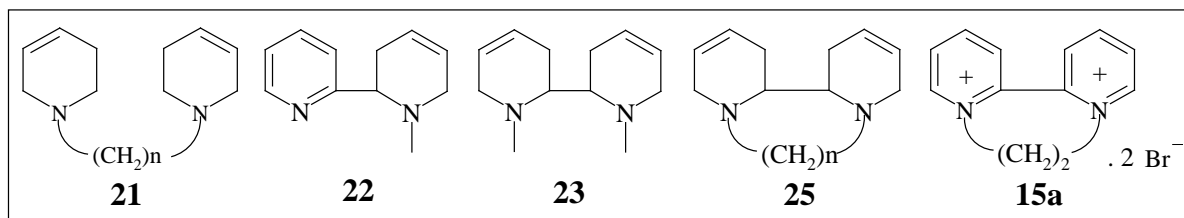


Par ailleurs, la littérature rapporte des exemples de dimérisation à partir d'alcène (cas **A**) ou de cyclisation à partir de diène 1,5 (cas **B**). Ces processus sont importants dans la biosynthèse de stéroïdes (cas **C**) et de terpènes tétra- et pentacycliques. De telles réactions sont également possibles par catalyse avec des acides de Lewis tels que SnCl_4 (cas **D**, [45]), ZnBr_2 [46], des acides de Brønsted ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$) [47] ou des ions bromonium, mercurinium ou phénylsélénium [48] :



Dans ce contexte, nous avons entrepris l'étude de la réactivité des substrats suivants en milieu acide :

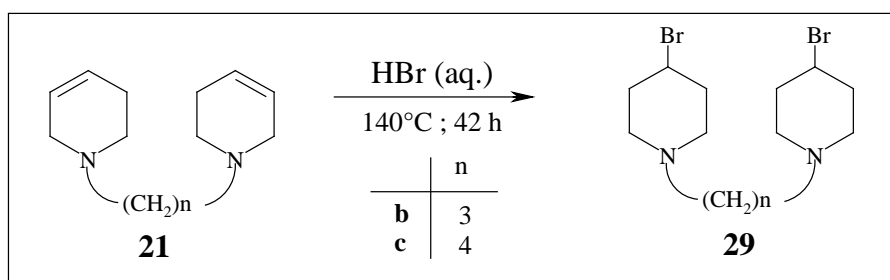
- Des di(tétrahydro)pyridines reliées avec une chaîne alkyl (**21**),
- Des dérivés réduits N-méthylé de la 2,2'-bipyridine (**22**, **23**),
- Des dérivés de la 2,2'-bipyridine reliées avec une chaîne alkyl (**25**, **15a**).



II-3-1 : Action d'HBr et/ou H₃PO₄ :

- Cas de **21b** et **21c** :

En appliquant la procédure de la littérature [44], la cyclisation n'a pas lieu. Par contre, nous observons l'addition d'HBr sur les doubles liaisons. Les produits **29** sont isolés pur, par simple extraction du mélange réactionnel au dichlorométhane. Les résultats sont résumés dans le schéma et le tableau suivant :



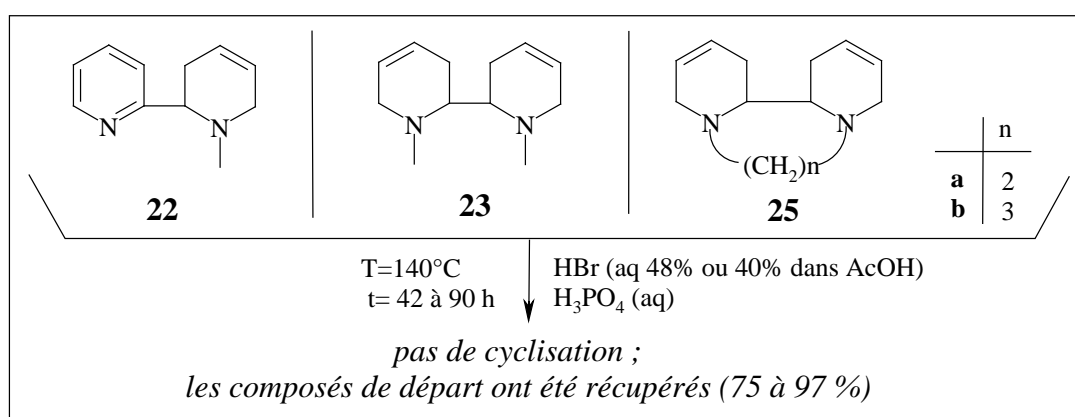
tétrahydropyridine de départ	HBr	produit obtenu ; (rdt)
21b	aq. 48%	29b : 5%*
21c	aq. 48%	29c : 52%
	40% dans AcOH	29c : 70%

*le reste est le produit de départ

Nous n'avons pas réussi à reproduire la formation de **29b**. Nous avons essayé de prolonger le chauffage mais cela n'a eu aucun effet et nous avons récupéré tout le produit de départ **21b**. Dans les mêmes conditions, **21c** conduit à **29c**, isolé avec un rendement de 52%. Les spectres RMN ^1H (CDCl_3) des deux composés **29b** et **29c** sont identiques, la chaîne (CH_2) mise à part. Nous avons donc analysé plus précisément la structure du composé **29c**. La présence de brome est confirmée par spectrométrie de masse (EI-ID). Nous avons aussi effectué les analyses COSY $^1\text{H}, ^1\text{H}$ et HMQC sur **29c**. Le nombre de carbone sur le spectre RMN ^{13}C (CDCl_3) du composé **29c** ($4\text{CH}_2 \text{ sp}^3$ et 1CH sp^3) montre que la structure est totalement symétrique et que le brome s'est additionné en position *para*.

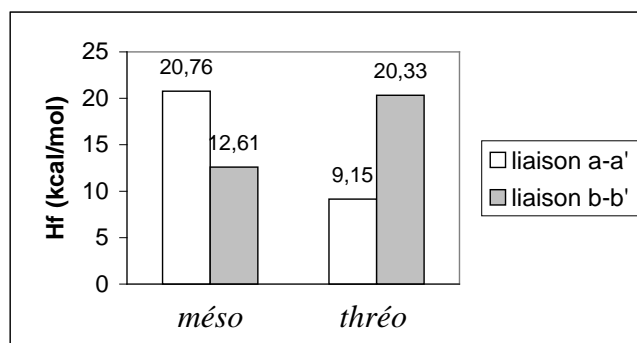
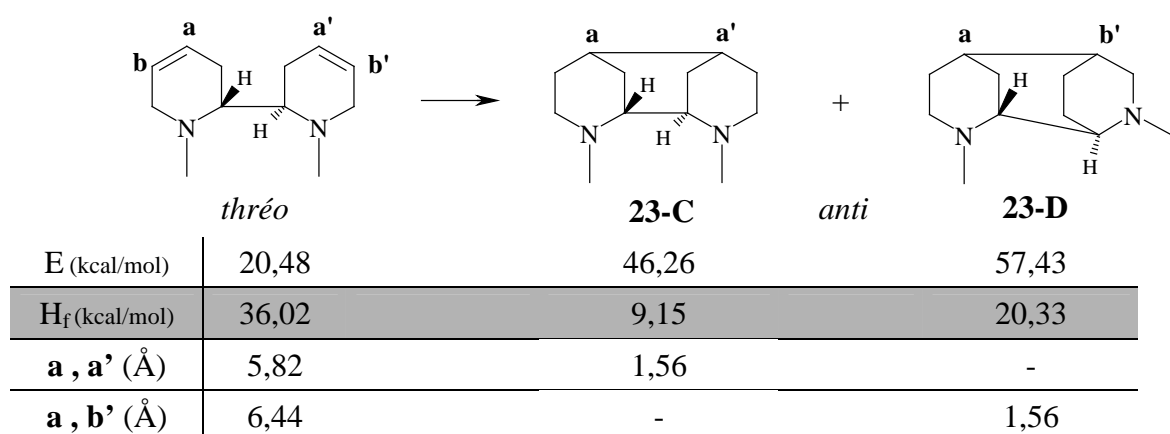
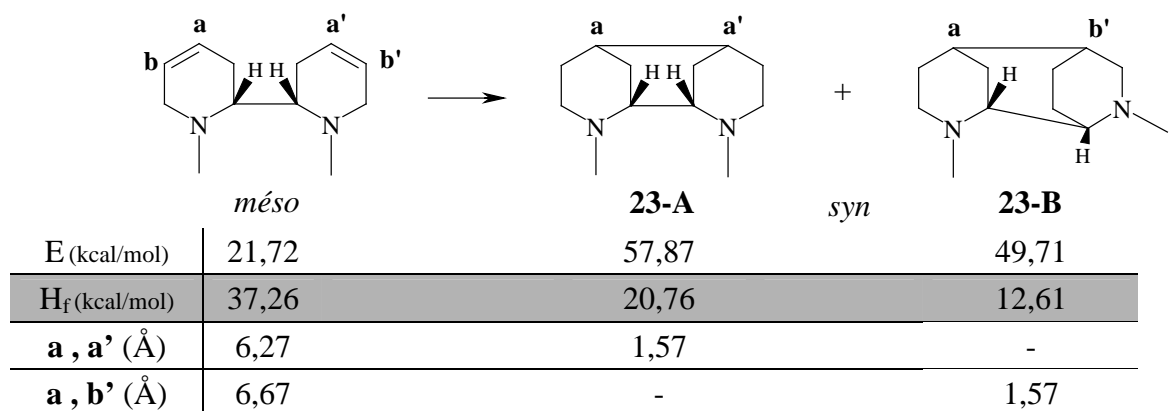
- Cas des dérivés **22**, **23**, **25(a, b)** :

En les faisant réagir avec HBr (aq) dans les conditions précédentes, nous n'avons observé, ni cyclisation, ni addition d'HBr et nous avons récupéré les produits de départ.



- Dans le cas du composé **25b**, les spectres RMN ^1H , ^{13}C du mélange réactionnel correspondent essentiellement au produit de départ. Nous observons quelques signaux de faible intensité (entre 2 et 5 ppm), qui pourraient correspondre à un ou plusieurs produits d'addition d'HBr. Nous avons effectué la purification sur colonne d'alumine (éluant : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 80/20 puis MeOH 100%) mais nous n'avons récupéré que le produit de départ.
- Dans le cas des composés **25a**, **22** et **23**, le spectre de RMN du mélange réactionnel correspond aux tétrahydropyridines de départ. Nous avons ensuite remplacé HBr par H_3PO_4 afin d'étudier l'effet de l'acide. Cependant aucune réaction n'a eu lieu et les tétrahydropyridines de départ sont récupérées (75 à 97%) en fin de réaction.
- Il est possible que les tétrahydropyridines réagissent avec l'acide pour former du bromhydrate. En neutralisant la solution (par NH_3 aq 28%), la tétrahydropyridine serait récupérée sous forme libre.

Dans le cas de **23**, nous avons essayé d'estimer par mécanique moléculaire (*PCmodel*, V7) la stabilité relative des produits cyclisés **23(A-D)** qui auraient pu se former, par rapport à celle du produit de départ. Un dimère *méso* devrait conduire à des structures tricycliques *syn* et un *thréo* à des *anti*.



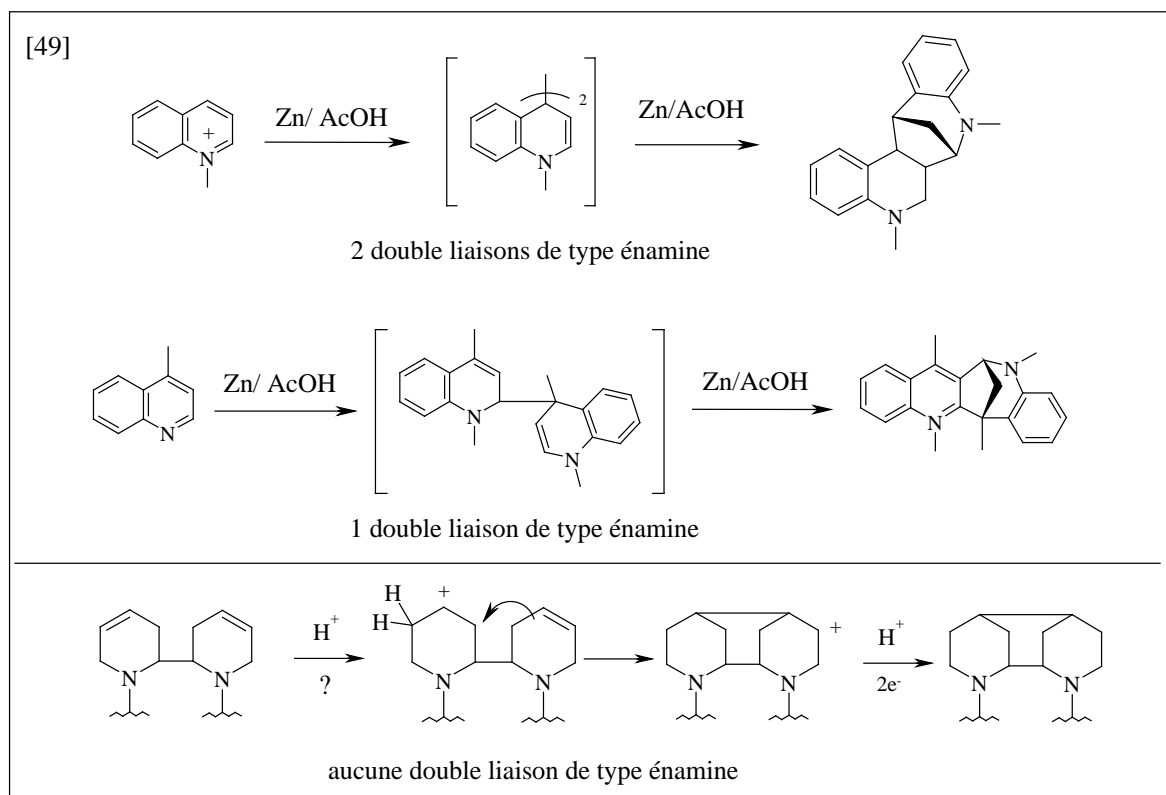
Les résultats obtenus montrent que :

- Les produits cyclisés seraient thermodynamiquement plus stables que leurs précurseurs.
- Avec les dérivés *syn*, **B** serait plus stable que **A**. Par contre, avec les *anti*, **C** serait plus stable que **D**.
- La formation de **B** impliquerait une cyclisation entre **a** et **b'** et dans le cas de **C** il s'agit des carbones **a** et **a'**.

Outre le fait que la géométrie de di(tétrahydro)pyridines n'est peut être pas géométriquement parlant, favorable à l'interaction des deux doubles liaisons (système diénique 1,7 ; distance > 5Å), il est vraisemblable que la cyclisation en milieu acide est difficile pour les cas des diènes 1,7 (pas d'exemples dans la littérature, contrairement aux diènes 1,5). La présence d'un cycle aromatique benzylique pourrait donc être nécessaire pour que la cyclisation intervienne.

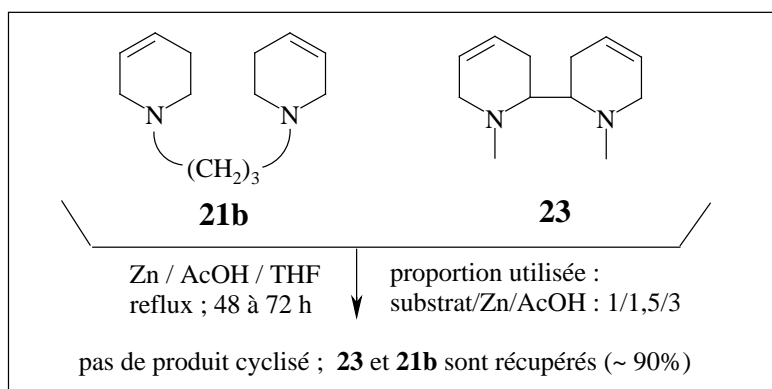
II-3-2 : Action du système Zn/ AcOH/ THF :

Selon les résultats obtenus précédemment au Laboratoire [49] la cyclisation des quinoléines par le système Zn/ AcOH/ THF, permet d'obtenir des composés pentacycliques via des intermédiaires ayant une ou deux double liaisons de type « énamine ». Nous avons décidé d'étudier le cas des tétrahydropyridines **21b** et **23** n'ayant aucune liaison de type « énamine »:



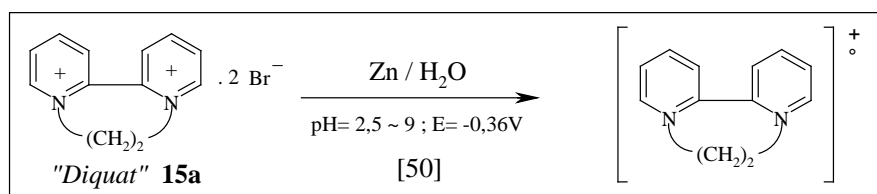
➤ Cas de **21b** et **23** :

Le Zn est consommé par l'acide pour former du Zn(OAc)₂. Nous n'observons pas de produit cyclisé et nous récupérons les produits de départ. Il semble donc, qu'au moins une double liaison « énamine » soit nécessaire pour une éventuelle cyclisation.



➤ Cas de **15a** :

Nous avons aussi essayé ce système sur le bipyridinium **15a** (Diquat). Afin d'augmenter la solubilité de **15a**, le THF est remplacé par un mélange THF / H₂O. Tout le Zn a disparu et nous avons obtenu une solution vert foncé. Aucun produit n'est isolé en faisant l'extraction par CH₂Cl₂. Selon la littérature, les bipyridiniums tel que le « Diquat » forment des cation-radicaux colorés et stables en milieux aqueux avec le système Zn / H₂O [50]. Cela peut expliquer l'obtention de la solution vert foncé et l'absence du produit dans la phase organique dans notre expérience.



Conclusion :

La réduction par le borhydruure de sodium (NaBH₄) de pyridiniums et bipyridiniums nous a permis d'isoler des modèles originaux de tétrahydropyridines. Certains présentent une analogie structurale avec les alcaloïdes du tabac et pourraient avoir des potentialités pharmacologiques ou être utilisés comme agent de complexation.

En outre, nous avons montré que dans le cas des 2,2'-bipyridiniums tricycliques, **15(a-c)**, cette réduction est stéréosélective. Quelle que soit la longueur de la chaîne reliant les deux atomes d'azote, un seul et même diastéréoisomère est isolé avec des rendements de 82 à 98%. Les effets de solvant, l'introduction d'un composé chiral (isosorbide) et la suppression de solvant (réduction en phase solide) n'influencent pas la stéréochimie de la réaction.

Les essais de cyclisation en milieu acide (HBr et H₃PO₄ aq) sur les tétrahydropyridines obtenus ont échoué. Nous avons obtenu un produit d'addition d'HBr dans le cas de la 1,4-di(1,2,3,6-tétrahydropyridino)butane et dans les autres cas les tétrahydropyridines de départ ont été récupérés. De même, l'action du système Zn/ AcOH sur les di(tétrahydro)pyridines et le bipyridinium **15a** ne permet pas d'obtenir un produit cyclisé, bien qu'il soit favorable d'un point de vue énergétique. Il semble donc, que la présence d'au moins une double liaison de type « énamine » soit nécessaire pour qu'une éventuelle cyclisation intervienne.

Références Bibliographiques (partie II)

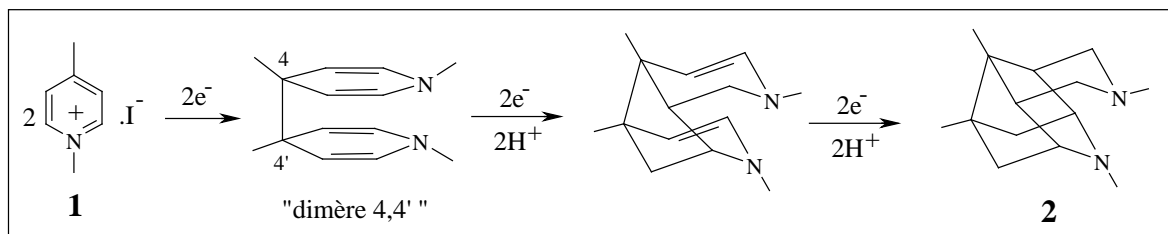
- [1] B.L. Worobey ; L.G. Panopio ; *Anal. Lett.* **1983**, 16(A15), 1235-1252.
- [2] U. Shigeo ; H. Kazuo ; K. Shoji ; *Eisei Kagaku* **1973**, 19(5), 281-286.
- [3] R.E. Lyle ; *Advances in Heterocyclic Chemistry* ; A. Katritzky, Ed., Academic Press Inc., New York, N.Y. **1966**, 6, 45-93.
- [4] U. Eisner ; J. Kuthan ; *Chem. Rev.* **1972**, 72, 1-42.
- [5] D.M. Stout ; A.I. Meyers ; *Chem. Rev.* **1982**, 82, 223-243.
- [6] J.F. Biellmann ; H.J. Callot ; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, n°3, 1159-1165.
- [7] J.L. Hartwell ; M.A. Pogorelskin ; *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 2040-2044.
- [8] M. Yamada ; T. Sakakibara ; T. Takamoto ; R. Sudoh ; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, 50, 8, 2174-2176.
- [9] B. Almarzoqi ; A.V. George ; N.S. Isaacs ; *Tetrahedron* **1986**, 42, 2, 601-607.
- [10] J.A. Murphy ; M.S. Sherburn ; *Tetrahedron* **1991**, 47, 24, 4077-4088.
- [11] R.F. Homer ; T.E. Tomlinson ; *J. Chem. Soc.* **1960**, 2498-2503.
- [12] F.D. Popp ; D.K. Chesney ; *J. Heterocycl. Chem.* **1972**, 9, 1165-1167.
- [13] T. Norrby ; A. Boerje ; L. Zhang ; B. Akermarck ; *Acta Chem. Scand.* **1998**, 52, 1, 77-85.
- [14] P.S. Braterman ; J.-I. Song ; *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4678-4682.
- [15] J.-C. Plaquevent ; I. Chichaoui ; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1996**, 133, 4, 369-380.
- [16] F.H. Westheimer ; O.T. Benfey ; *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5309-5311.
- [17] R. Gallo ; C. Roussel ; *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **1988**, vol. 43.
- [18] L. Chevolot ; A. Husson ; C. Kan-Fan ; H.P. Husson ; P. Potier ; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1976**, n°7-8, 1222-1226.
- [19] D.S. Grierson ; M. Harris ; H.P. Husson ; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1064-1082.
- [20] V. Petrow ; O. Stephenson ; *J. Pharm. Pharmacol.* **1962**, 14, 306-314.
- [21] T. Koizumi ; T. Fuchigami ; Z. El- Shahat Kandeel ; N. Sato ; T. Nonaka ; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 3, 757-762.
- [22] F.-X. Felpin ; S. Girard ; G. Vo-Thanh ; R.J. Robins ; J. Villiéras ; J. Lebreton ; *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6305-6312.
- [23] J. Bruneton ; *Pharmacognosie : Phytochimie ; Plantes Médicinales* , 3^{ème} édition, Ed. Tec & Doc et médicales internationales, **1999**.
- [24] G. Richter ; *Métabolisme des Végétaux : Physiologie et Biochimie* , Ed. Presses Polytechniques et Universitaires Romandes, **1993**.
- [25] A. I. Meyers ; J. M. Marra ; *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26(48), 5863-5866.
- [26] a) W.R. Kem ; V.M. Mahnir ; R.L. Papke ; C.J. Lingle ; *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1997**, 283, 979-992.
- b) J.-M. Vernier ; H. Holsenback ; N.D.P. Cosford ; J.P. Whitten ; F. Menzaghi ; R. Reid ; T.S. Rao ; A.I. Saccaan ; G.K. Lloyd ; C.M. Suto ; L.E. Chavez-Noriega ; M.S. Washburn ; A. Urrutia ; I.A. McDonald ; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 2173-2178.
- c) S. Lindström ; L. Ripa ; A. Hallberg ; *Org. Lett.* **2000**, 2, 15, 2291-2293.
- [27] U. Shigeo ; K. Shoji ; K. Susumu ; K. Tadashi ; K. Masaru ; M. Iwao ; *Heterocycles*, **1984**, 22, 4, 803-806.
- [28] T. Muramatsu ; K. Hanaya ; Y. Ikegami ; *Chem. Lett.* **1986**, 2139-2142.
- [29] T. Muramatsu ; K. Hanaya ; S. Onodera ; Y. Ikegami ; *Chem. Lett.* **1987**, 1683-1686.
- [30] T. Muramatsu ; Y. Ikegami ; K. Hanaya ; *Heterocycles* **1990**, 30, 2, 1307-1318.
- [31] T. Muramatsu ; A. Toyota ; Y. Ikegami ; *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2* **1994**, 1481-1484.
- [32] A. Loupy ; D. A. Monteux ; *Tetrahedron* **2002**, 58, 1541-1549.

- [33] A. Loupy ; D.A. Monteux *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 39, 7023-7026.
- [34] M.-H. Xu ; G.-Q. Lin ; L.-J. Xia ; *Chin. J. Chem.* **1998**, 16, 6, 561-564.
- [35] J.D. Morrison ; E.R. Grandbois ; S.I. Howard ; *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4229-4231.
- [36] A. Hirao ; H. Mochizuki ; S. Nakahama ; N. Yamazaki ; *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1720-1722.
- [37] A. Hirao ; S. Nakahama ; D. Mochizuki ; S. Itsuno ; M. Ohowa ; N. Yamazaki ; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1979**, 807-808.
- [38] K. Tanaka ; F. Toda ; *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1025-1074.
- [39] F. Toda ; K. Kiyoshige ; M. Yagi ; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 3, 320-321.
- [40] R. Grewe ; A. Mondon ; *Chem. Ber.* **1948**, 81, 279-286.
- [41] D.C. Palmer ; M.J. Strauss ; *Chem. Rev.* **1977**, 77, 1, 1-36. (plus les références citées).
- [42] M. Schorderet et collaborateurs ; *Pharmacologie : Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques* **1998**, 3^{ème} édition, Ed. Frison-Roche et Slatkine.
- [43] S. Kirkiacharian ; *Guide de chimie thérapeutique* **1996**, édition ellipses.
- [44] Y. Génisson ; M. Mehmandoust ; C. Marazano ; B.C. Das ; *Heterocycles* **1994**, 39, 2, 811-818.
- [45] a) W.S. Johnson ; S.T. Telfer ; S. Cheng ; U. Schubert ; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2517-2518.
 b) W.S. Johnson ; S.D. Lindell ; J. Steele ; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5852-5853.
- [46] L.F. Tietze ; U. Beifuss ; M. Ruther ; *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3120-3129.
- [47] W.S. Johnson ; M.B. Gravestock ; B.E. McCarry ; R.J. Parry ; B.E. Ratcliffe ; *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 4274-4282.
- [48] N. Gnonlonfoun ; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 5, 862-869.
- [49] J.C. Gauffre ; M. Grignon-Dubois ; B. Rezzonico ; J.M. Leger ; *J. Org. Chem.* **2002**, sous presse.
- [50] A.L. Black ; L.A. Summers ; *J. Heterocycl. Chem.* **1971** ; 8 ; 29-31.

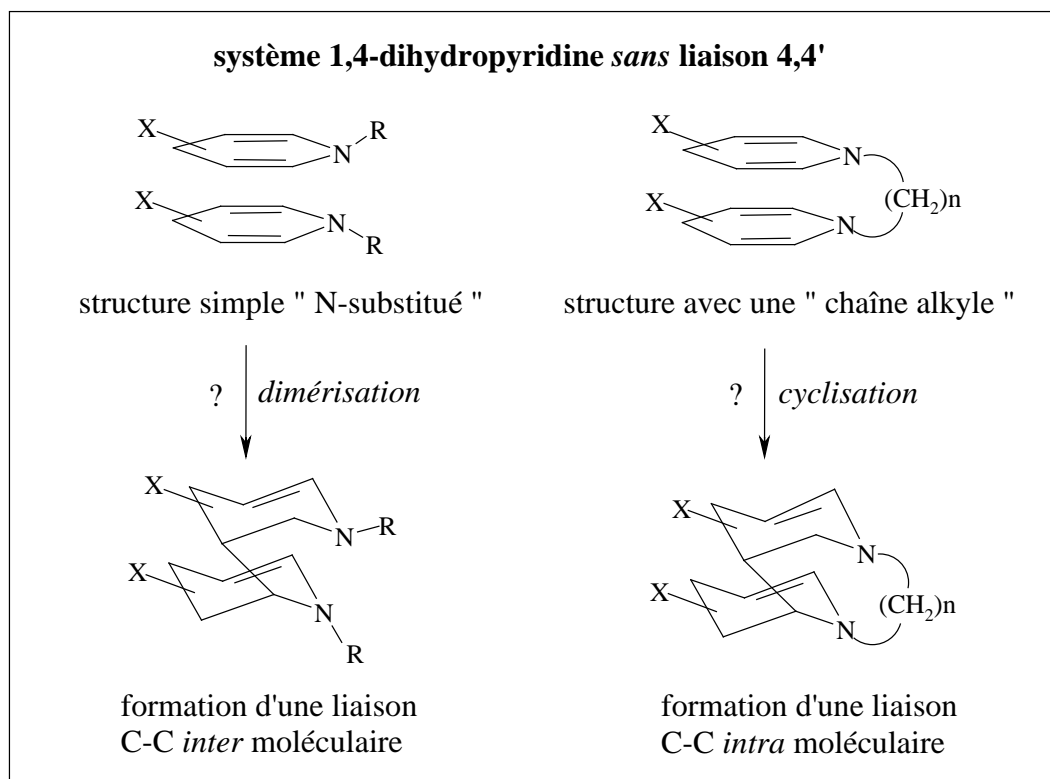
Partie III : Synthèse et réactivité des 1,4-dihydropyridines en milieu acide – Accès à de nouveaux dérivés polycycliques diazotéspage
Introduction et Objectif	51
Chapitre 1 : Synthèse des pyridiniums et réduction en 1,4-dihydropyridines à partir de 3-acétyl- et 3-amidopyridine	55
III-1-1 : Synthèse de méthiodures	55
III-1-2 : Synthèse de « bis-pyridiniums »	55
III-1-3 : Réduction en 1,4-dihydropyridines par le dithionite de sodium	58
III-1-3-a : Réduction des méthiodures	58
III-3-1-a-1 : Détermination de la structure des produits secondaires, 35a et 35b	60
III-1-3-b : Réduction des « bis-pyridiniums »	66
Chapitre 2 : Réaction des N-méthyl-1,4-dihydropyridines (3-acétyl- et 3-amido-) en milieu acide	67
III-2-1 : Réaction de la N-méthyl-3-amido-1,4-dihydropyridine, 34a	67
III-2-1-a : Analyse structurale du composé 37 et mécanisme de sa formation	68
III-2-2 : Réaction de la N-méthyl-3-acétyl-1,4-dihydropyridine, 34b	73
III-2-3 : Tentatives de rationalisation des résultats par mécanique moléculaire (PCmodel, V7, champ de force MMX)	74
Chapitre 3 : Réactivité des bis(3-acétyl-1,4-dihydropyridino)alcane 36 (h-j) en milieu acide	79
III-3-1 : Réactivité de bis(3-acétyl-1,4-dihydropyridino)propane 36i (n=3)	79
III-3-1-a : Synthèse du composé tricyclique 38	79
III-3-1-b : Mécanisme de la réaction	84
III-3-1-c : Changement des conditions réactionnelles (nature de l'acide et du solvant) - Synthèse du dérivé méthoxylé 40	88
III-3-1-c-1 : Réaction avec HCl gazeux / MeOH	88
III-3-1-c-2 : Réaction avec HCl gazeux / EtOH	89
III-3-1-c-3 : Réaction avec les acides organiques RCOOH	90
III-3-1-c-4 : Evolution du produit 40 dans D ₂ O	90
III-3-1-d : Conclusion	93
III-3-2 : Réactivité du bis(3-acétyl-1,4-dihydropyridino)éthane 36h (n=2) et du bis(3-acétyl-1,4-dihydropyridino)butane 36j (n=4)	94
III-3-3 : Interprétation des résultats par mécanique moléculaire (PCmodel)	101
Conclusion	106
Références bibliographiques	108

Introduction et Objectif

La cyclisation en cascade par le système Zn/ AcOH/ THF du méthiodure de la γ -picoline (partie I), débute par la formation d'un dimère 4,4', dont la conformation favorable facilite la formation des deux liaisons C-C conduisant à la molécule tétracyclique **2** :



Nous avons donc envisagé la synthèse de molécules renfermant la structure 1,4-dihydropyridine susceptible de permettre la création d'une (ou plusieurs) liaisons C-C, par interaction entre deux motifs diéniques (schéma ci-dessous). Nous nous sommes focalisés sur les 3-acétyl- et 3-amidopyridines, qui permettent de stabiliser la structure diénique en 1,4.



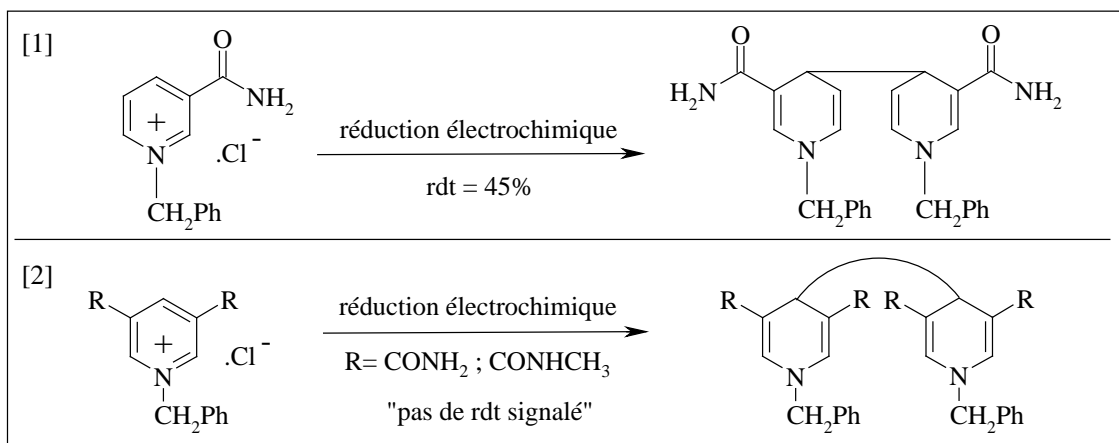
Pour atteindre cet objectif, nous avons donc envisagé les trois étapes suivantes :

- 1) Synthèse de pyridiniums porteurs de substituants électroattracteurs en position 3,
- 2) Réduction en 1,4-dihydropyridines correspondantes,
- 3) Réaction des 1,4-dihydropyridines en milieu acide.

La synthèse des systèmes 1,4-dihydropyridines (monomère et dimère) par des méthodes différentes est rapportée dans la littérature. Quelques exemples se trouvent dans les paragraphes suivants :

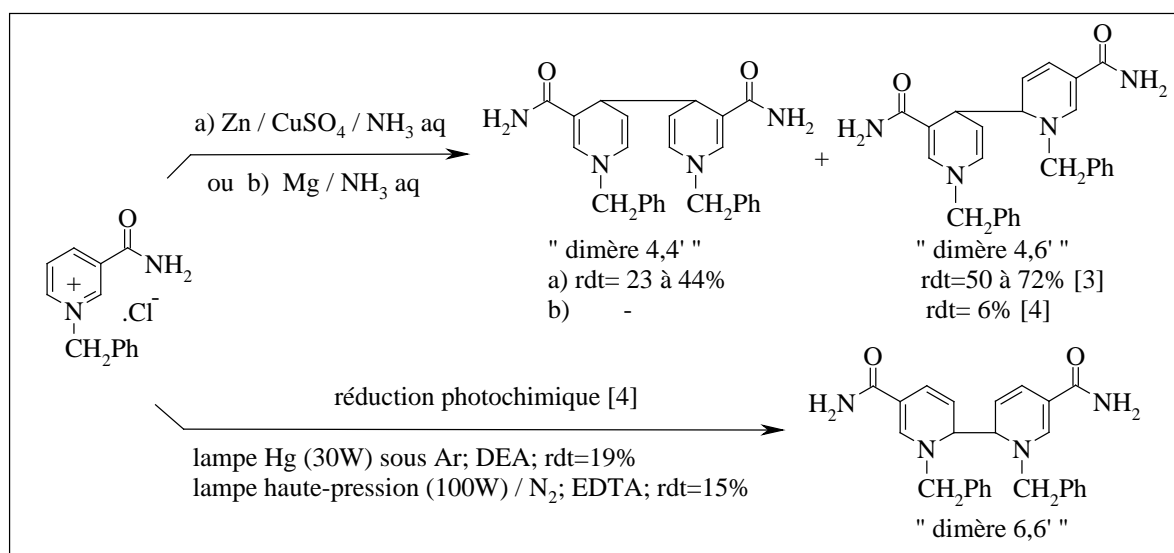
Réduction électrochimique :

Des dimères 4,4' ont été obtenus par voie électrochimique à partir de pyridiniums correspondants [1, 2] et dans certains cas, la structure du dimère a pu être étudiée par spectrométrie UV et RMN [2]. Cependant, l'emploi de cette technique en synthèse organique a son inconvénient : les produits ne sont pas toujours isolés et dans la plupart des cas, les rendements ne sont pas signalés.



Réduction chimique et photochimique :

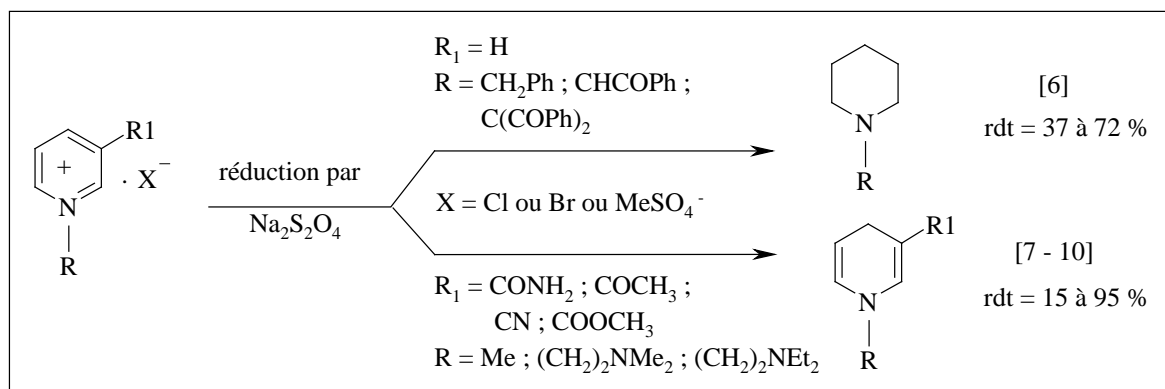
Des réductions de pyridiniums par voie chimique ont également été rapportées [3, 4]. Elles mettent en jeu le système Zn/ CuSO₄/ NH₃ aq ou Mg/ NH₃ aq et conduisent au mélange des dimères 4,4'- et 4,6'- . Le dimère 6,6'- a été isolé par voie photochimique [4] :



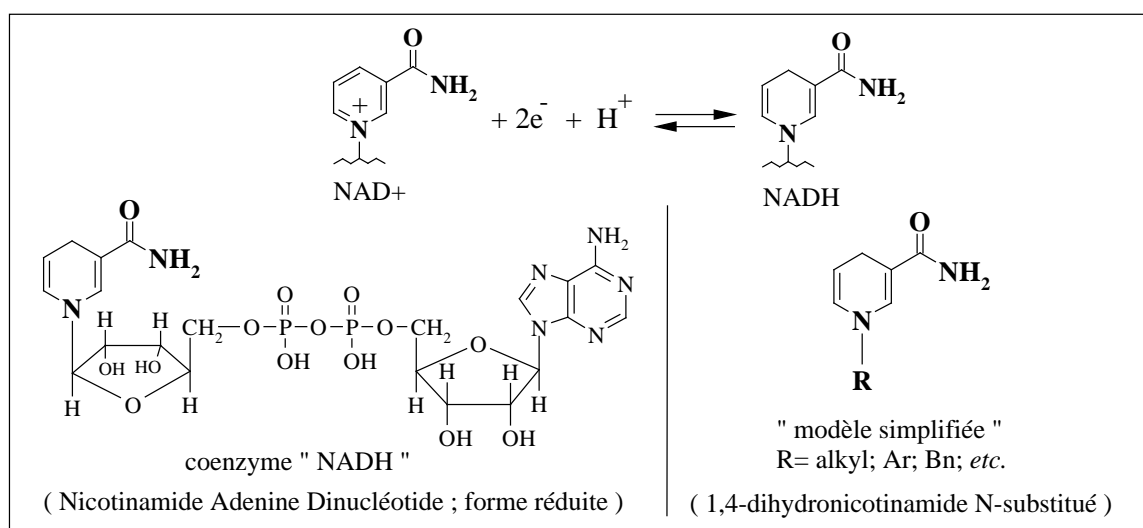
Ces réactions montrent que le groupement CONH₂ en *mé*ta stabilise la structure dimérique 1,4. Nous avons essayé le système Zn/ CuSO₄/ NH₃ aq sur le méthiodure de la nicotinamide, mais nous n'avons pas réussi à isoler un produit organique.

Réduction par le dithionite de sodium (Na₂S₂O₄) :

Le dithionite de sodium ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) est un agent réducteur peu coûteux, dont la solubilité dans l'eau rend son emploi fréquent en biochimie. Son insolubilité dans les solvants organiques a longtemps limité son emploi comme réducteur en synthèse organique. Les solvants polaires aprotiques puis les techniques par transfert de phase ont permis une plus large application [5]. La réduction de pyridinium par le dithionite de sodium a été abondamment étudiée dans la littérature. En l'absence de substituant, la réaction conduit à la pipéridine correspondante [6]. Par contre, à partir des pyridiniums substitués en position 3 par un groupe électroattracteur, le produit de réduction en 1,4 peut être isolé [7-10]. Des études cinétiques, ainsi que des études spectroscopiques (UV et RMN) ont été réalisées sur ces pyridiniums et les produits réduits correspondants [11-16] :

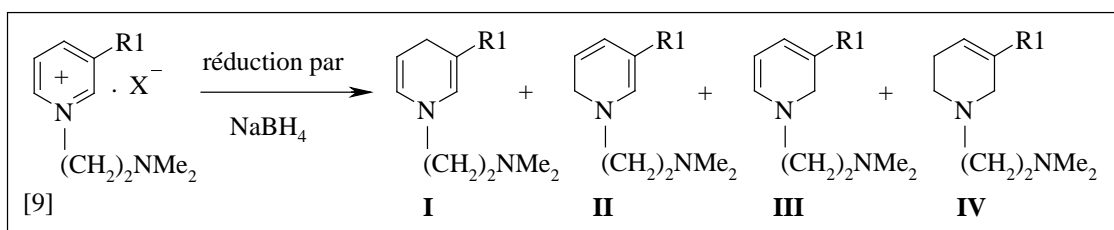


Le cas des pyridiniums porteurs de groupe amide en position 3 a été largement étudié. En effet, cette fonction est présente dans les nucléotides pyridiniques, qui jouent le rôle de transporteurs d'électrons dans les organismes vivants [17].



Réduction par le borhydrure de sodium (NaBH_4) :

Le borhydrure de sodium (NaBH_4) a un pouvoir réducteur voisin de celui du dithionite de sodium ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) et les réactions peuvent être conduites dans l'eau. Dans certains cas des diènes 1,4- peuvent être obtenus. Cependant, la régiosélectivité de la réduction par NaBH_4 est différente et dépend du substrat, du pH et de la température [9]. La complexité des mélanges réactionnels obtenus en série hétérocyclique rend ce réactif peu efficace d'un point de vue synthétique. L'exemple suivant en est une illustration :

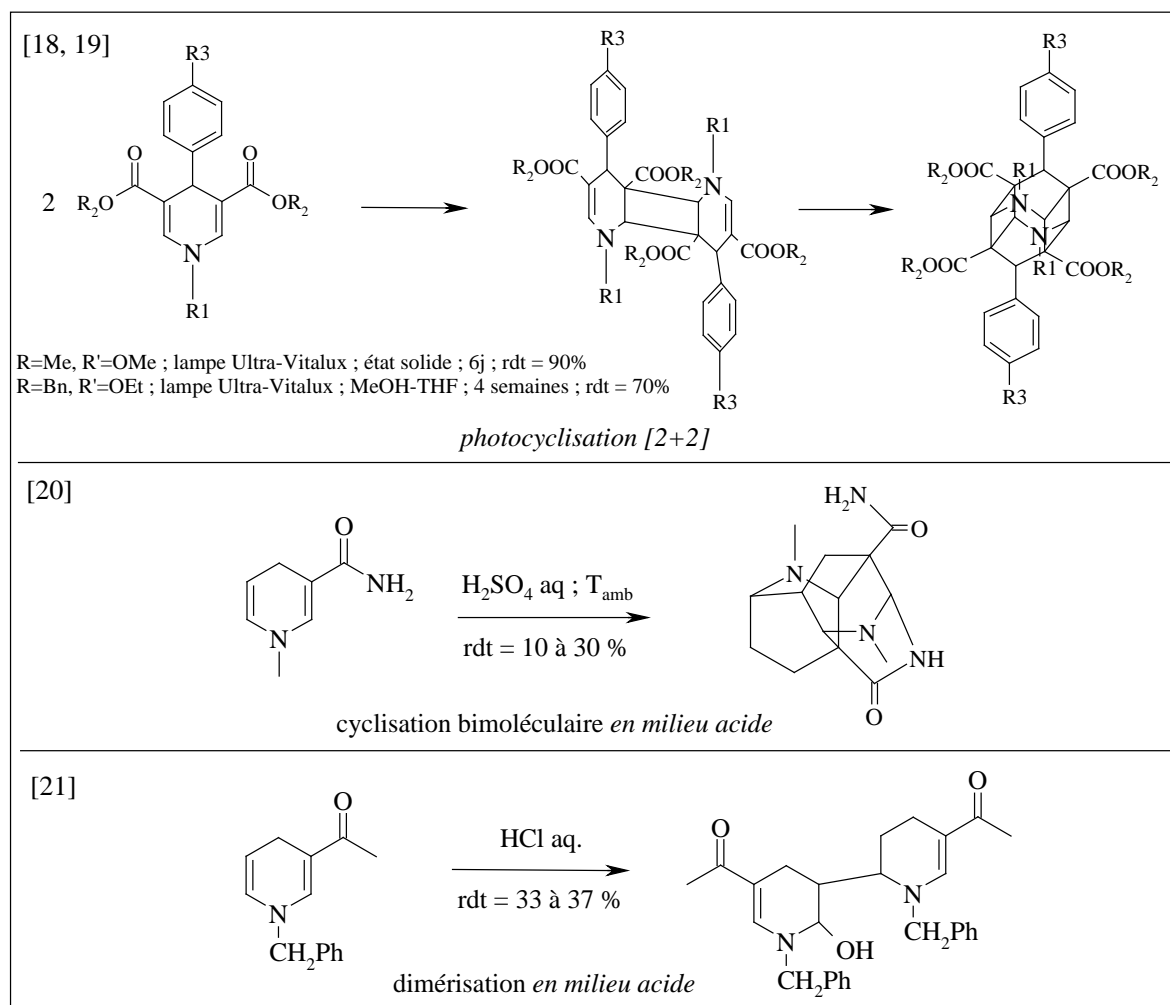


R1	X	solvant	T (°C)	rdt (%)	I : II : III : IV
CONH ₂	Cl	MeOH	-10	76	1 : 1 : 0 : 1
CN	Br	NaOH 2M	-10	70	0 : 1 : 0,5 : 0
CONH ₂	Cl	NaOH 2M	22	72	2 : 0 : 1 : 1
			5	82	1 : 1 : 1 : 0
			11	30	2 : 1 : 0 : 0
CONH ₂	Cl	H ₂ O / Triton B	20	94	1 : 0 : 0 : 3
		MeOH / Triton B	20	94	1,2 : 1 : 0 : 0

* Triton B = PhCH₂N(CH₃)₃OH

Cyclisation des 1,4-dihydropyridines :

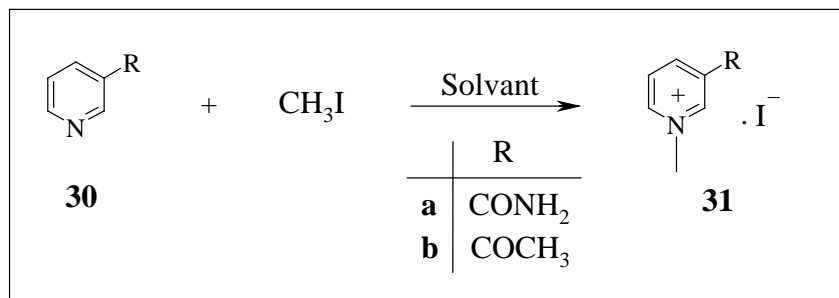
Quelques réactions ont été réalisées par voie photochimique [18, 19] ou en milieu acide [20, 21]. Nous reviendrons plus en détails sur ces dernières dans le chapitre 2 de cette troisième partie.



Chapitre 1 : Synthèse des Pyridiniums et Réduction en 1,4-dihydropyridines à partir de 3-acétyl- et 3-amidopyridines

III-1-1 : Synthèse de méthiodures

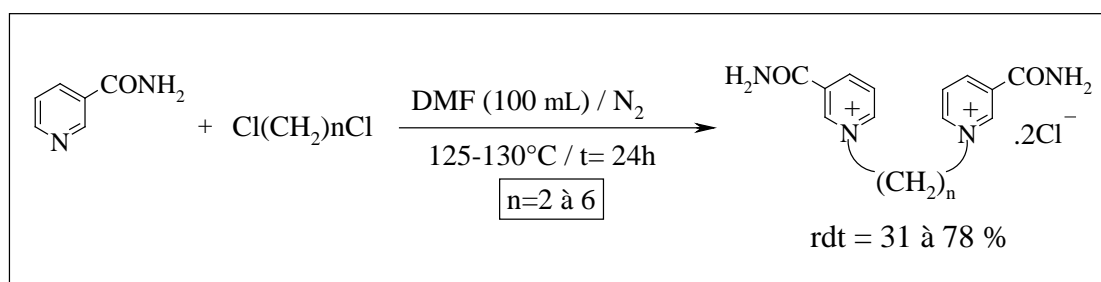
Nous avons préparé les méthiodures de pyridiniums à partir des pyridines commerciales ayant un groupe électroattracteur en position 3 (**30a**, **30b**). Les conditions expérimentales et les solvants utilisés sont résumés dans le tableau suivant. Les caractéristiques des pyridiniums obtenus (**31a**, **31b**) se trouvent dans la partie expérimentale.



R	solvant	T ; t	rdt (%)	état physique
CONH ₂	MeOH	8°C; 2j	31a : 89	cristaux jaunes
COCH ₃	acétone	8°C; 2j	31b : 99	cristaux jaunes

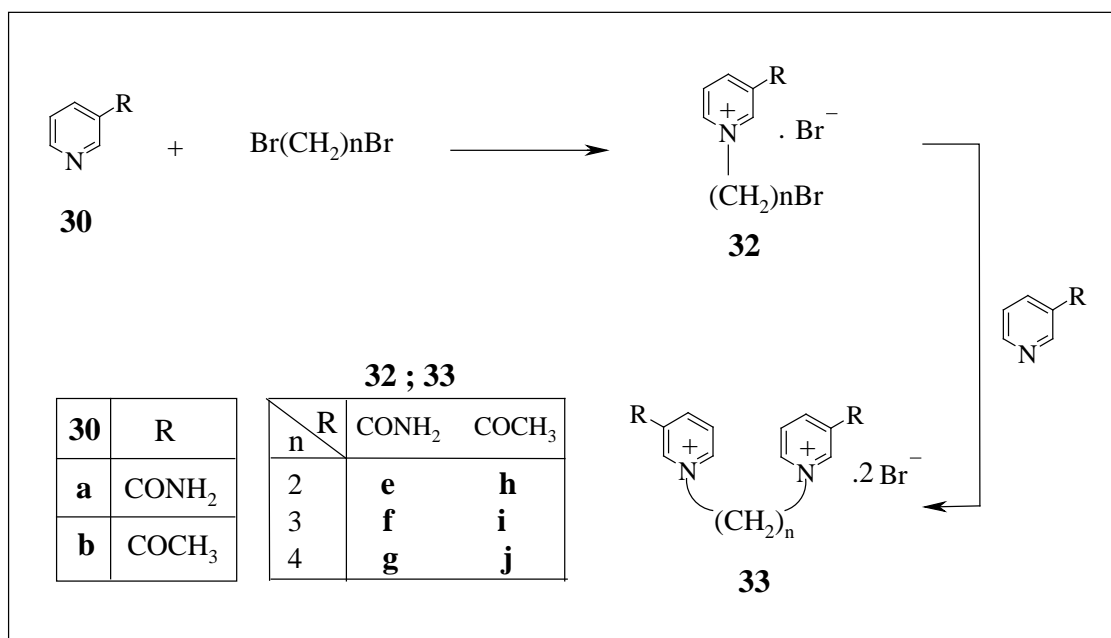
III-1-2 : Synthèse de « Bis-Pyridiniums »

Les chlorures de bis-pyridinium 3-substitués, (n = 2 à 6 ; R = CONH₂) étaient décrits dans la littérature [15]. Ils étaient obtenus selon :



Pour notre part, nous nous sommes focalisés sur les bromures et nous avons préféré opérer au reflux du méthanol (R = CONH₂, COCH₃) ou de l'acétone (R = COCH₃). Nous avons également effectué des réactions sans solvant (R = COCH₃). Les ammoniums **32** et **33** sont isolés par filtration du mélange réactionnel. Les mélanges réactionnels dans le MeOH ont d'abord été gardés dans un réfrigérateur environ un mois, mais comme la réaction n'avait pas eu lieu, ils ont ensuite été portés au reflux.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le schéma et le tableau suivants :



R	n	rapport molaire 30 / Br(CH ₂) _n Br	solvant	T ; durée	sel formé	32 (rdt %)*	33 (rdt %)*
CONH ₂	2	2 / 1	MeOH	reflux ; 2 j	e	—	73
	3	2 / 1	MeOH	reflux ; 20 h	f	—	85
	4	2 / 1	MeOH	reflux ; 2,5 j	g	—	82
COCH ₃	2	2 / 1	acétone	8°C ; 90 j	h	31	—
			MeOH	reflux ; 24 h		—	53
	3	2 / 0,5	—	120°C ; 0,5 h	i	—	95
		2 / 1	acétone	reflux ; 24 h		27	73
		2 / 1	—	70°C ; 1 h		49	51
		2 / 0,5	—	8°C ; 15 j		—	82
		2 / 1	—	8°C ; 8 j		32	68
		2 / 1	MeOH	reflux ; 24 h		—	16
	4	2 / 1	MeOH	reflux ; 24 h	j	—	99

* les rendements sont calculés par rapport au dibromoalcane.

Avec R= CONH₂ :

- La réaction est univoque et les bis-pyridiniums **33(e-g)** sont isolés avec de bons rendements. Nous n'avons pas analysé le liquide résiduel, qui pourrait contenir les dérivés « mono » **32(e-g)** ou les produits de départ n'ayant pas réagis.

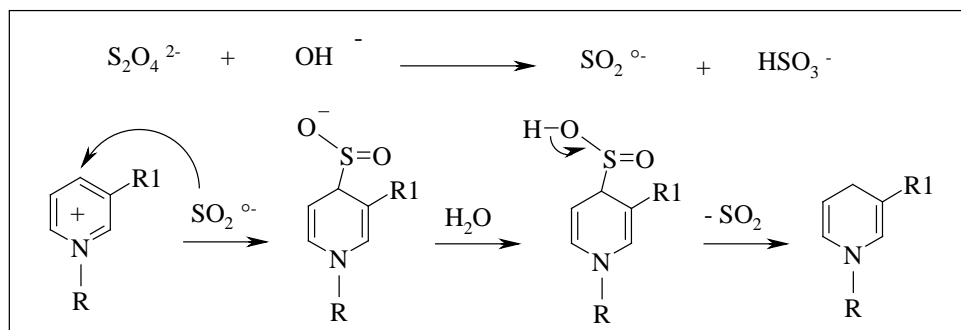
- Le nicotinamide (**30a**) n'étant pas soluble dans l'acétone, nous avons choisi le MeOH comme solvant de réaction. En outre, le MeOH favorise la précipitation du « bis-pyridinium » **33** tandis que le « mono » **32** reste en solution.

Avec $R = \text{COCH}_3$:

- Les pyridiniums **32 (h-j)** et **33 (h-j)** n'étaient pas décrits dans la littérature. Nous avons donc réalisé plusieurs expériences afin de trouver les conditions optimales pour favoriser la formation de **33 (h-j)** par rapport à **32 (h-j)**.
- Pour $n=2$ et 4 : les meilleurs rendements sont obtenus au reflux du méthanol.
Pour $n=3$: lorsque la réaction est effectuée au reflux du méthanol, le rendement est faible (16%). Si le chauffage est prolongé au-delà de 24 h, un mélange visqueux se forme en fin de réaction. Tous les essais pour isoler le bis-pyridinium par des solvants organiques ont échoué. Le meilleur rendement est donc obtenu lorsque les réactifs sont chauffés sans solvant, dans un excès de 3-acétylpyridine (à 120°C pendant 0,5h ; rdt= 95%).
- Les mélanges (**32** + **33**) sont purifiés par extraction continue à l'acétone. Le solide restant dans la cartouche à la fin de l'extraction ($t= 2j$) est le « bis-pyridinium » **33** et la phase acétone contient **32**, isolé par évaporation du solvant. Les spectres RMN ^1H , ^{13}C (D_2O) montrent que les deux solides ainsi obtenus sont purs.

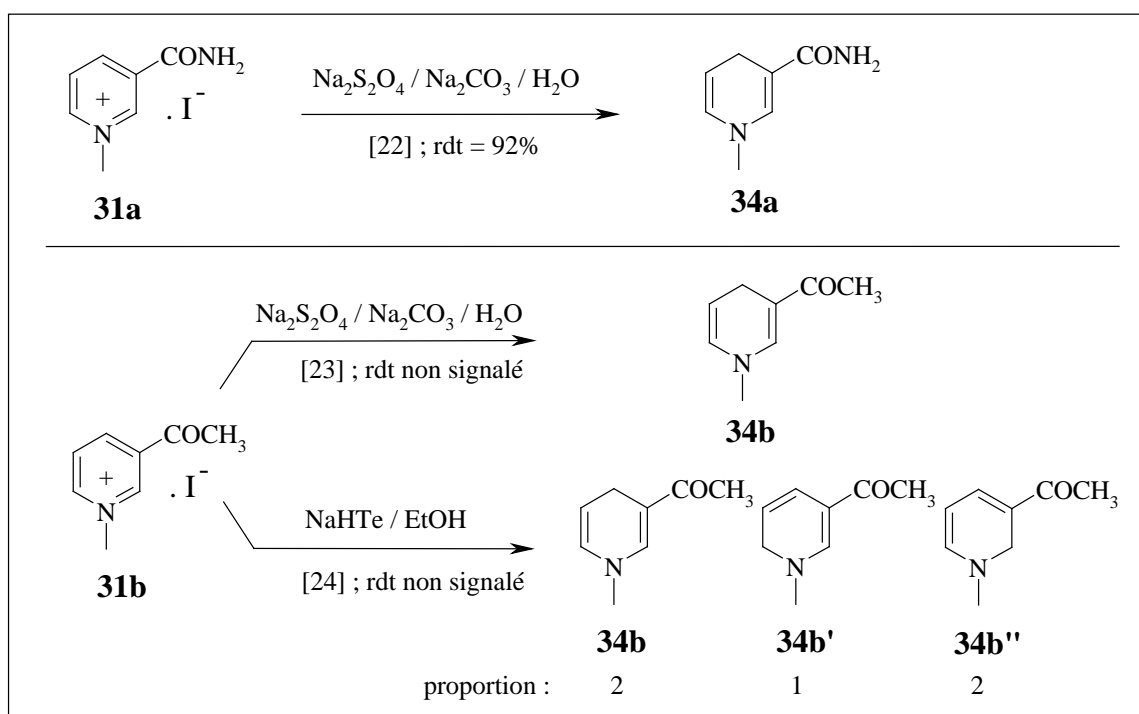
III-1-3 : Réduction en 1,4-dihydropyridines par le dithionite de sodium

Le mécanisme de la réduction des pyridiniums par le dithionite de sodium ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) s'effectue selon le schéma suivant [5] :

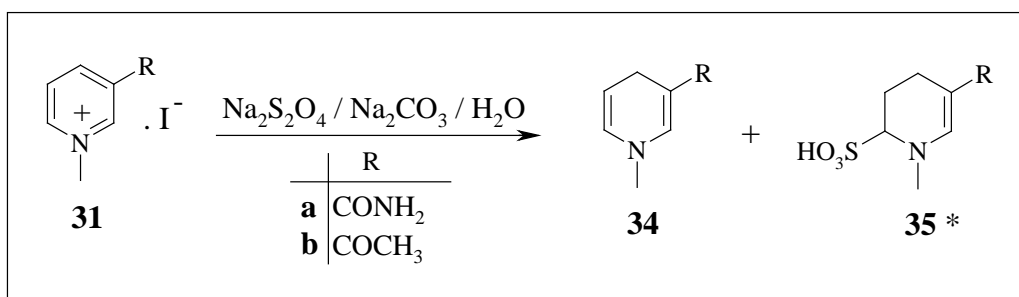


III-1-3-a : Réduction des méthiodures **31** (a, b) :

La préparation des produits **34a** et **34b** était décrite dans la littérature [22-24]. Dans le cas du nicotinamide, **34a** était isolé avec 92% de rendement [22]. Par contre, le rendement n'était pas rapporté dans le cas du dérivé acétylé **34b** [23, 24] :



Nos premiers essais ont été réalisés avec **31a** ($\text{R} = \text{CONH}_2$) selon la référence [22]. Cependant nous n'avons pas réussi à reproduire les résultats décrits et le produit attendu **34a** est absent du mélange réactionnel. Nous avons donc fait varier les conditions opératoires (durée, température, proportion des réactifs, avec ou sans atmosphère d'azote). Après avoir optimisé les conditions d'obtention de **34a**, nous nous sommes intéressés à la préparation de **34b**. Nos résultats sont rassemblés dans le schéma et le tableau suivants :



* structure proposée selon les caractéristiques obtenues ; voir paragraphe III-1-3-a-1

R	entrée	rapport molaire 31 ; Na ₂ S ₂ O ₄ ; Na ₂ CO ₃	H ₂ O / 31 (mL/ mmole)	T ; durée	34 (rdt %)	35 (rdt %)
CONH ₂	[22]	1 ; 4,5 ; 8	5	T _{amb} ; N ₂ ; 1h	92%	—
	1	1 ; 4,5 ; 8	5	T _{amb} ; N ₂ ; 1h	—	44%
	2	1 ; 4,5 ; 8	5	T _{amb} ; 24h	—	73%
	3	1 ; 4 ; 4	2,5	T _{amb} ; 3h	—	67%
	4	1 ; 4 ; 4	2,5	reflux ; 3h	—	82%
	5	1 ; 1 ; 1,7	5	T _{amb} ; N ₂ ; 1h	—	74%
	6	1 ; 4 ; 1,6	10	T _{amb} ; 1h	—	71%
	7	1 ; 4 ; 16	10	T _{amb} ; 20 min	73%	12%
COCH ₃	[23]	1 ; 3 ; 5	non précisé	quelques heures	rdt non signalé	
	8	1 ; 4 ; 4	2	T _{amb} ; 1,5h	45	8*
	9	1 ; 4 ; 4	2	T _{amb} ; 1,5h	38	33
	10	1 ; 8 ; 8	2	T _{amb} ; 1,5h	15	46
	11	1 ; 4 ; 4	2	60°C ; 1,5h	—	65

*le produit est perdu à cause d'une erreur de purification ; nous nous sommes attachés à le caractériser dans les expériences suivantes (entrées 9-11).

Avec R = CONH₂ :

L'examen du tableau montre que le chauffage (entrée 4), la présence de l'azote (entrées 1, 5), l'augmentation du temps de réaction (entrée 2), le changement des proportions de réactifs (entrées 3, 6), sont sans effet sur les résultats obtenus. Par contre, la quantité élevée de Na₂CO₃ (entrée 7) joue un rôle primordial dans la formation du produit désiré **34a**, qui est alors obtenu avec un rendement de 73%. Cette expérience a été refaite plusieurs fois et les résultats sont reproductibles.

Avec R = COCH₃ :

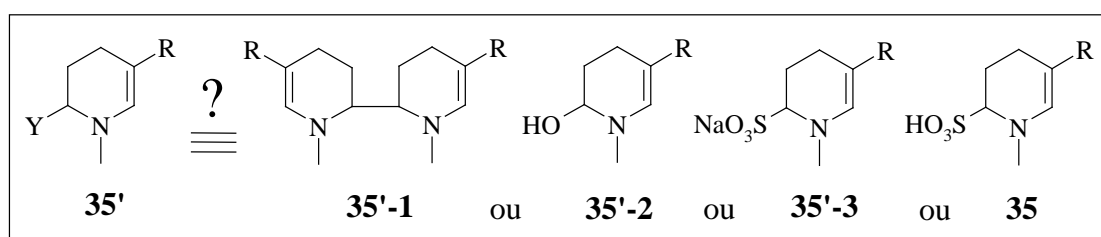
Dans les premiers essais, nous avons choisi les rapports molaires décrits dans la littérature [23] : {**31b** / Na₂S₂O₄ / Na₂CO₃ : 1 / 4 / 4 ; H₂O (4 mL)} en utilisant la même procédure que pour **31a**. Dans ces conditions (entrée 8), le produit attendu **34b** est obtenu avec un rendement de 45% à côté du produit **35b** (rdt = 8 %). Afin d'améliorer ce rendement, nous avons modifié les conditions, mais le produit secondaire **35b** est toujours présent. L'examen du tableau montre que les conditions « modifiées » {chauffage (entrée 11), concentration des sels (entrées 9, 10)} n'ont pas amélioré le rendement de **34b**.

III-1-3-a-1 : Détermination de la structure des produits secondaires 35a et 35b

Après avoir isolé les composés **34a** et **34b** du milieu réactionnel (extraction au CHCl_3), la phase aqueuse est évaporée à sec et le résidu est repris au MeOH. L'évaporation de la phase méthanolique, conduit aux composés **35a** et **35b** isolés sous forme de solides blancs qui sont très hygroscopiques à l'air.

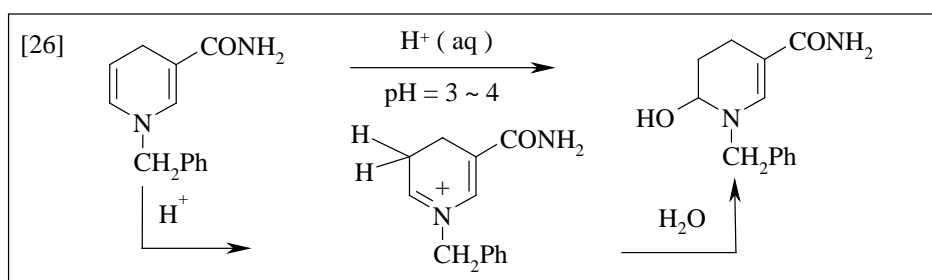
Il faut noter que l'insolubilité des composés **35(a, b)** dans CDCl_3 est en faveur d'une fonction polaire en position 6 {CCM (SiO_2 ; acétate d'éthyle/MeOH : 50/50) : $R_f = 0,49$ et $0,62$ pour **35a** et **35b** respectivement}. Nous n'envisageons pas un composé *para*-substitué (position 4) car en RMN ^1H les signaux des CH_2 sont trop blindés ($1,5 \sim 2,5$ ppm au lieu de $4 \sim 5$ ppm pour un CH_2 en α de l'azote).

A partir des caractéristiques RMN ^1H , ^{13}C obtenues pour les deux produits **35 (a, b)** (cf. pages 61, 62), nous arrivons à déterminer le squelette **35'**, mais sans pouvoir identifier le groupe Y :



a ($R = \text{CONH}_2$) ; b ($R = \text{COCH}_3$)

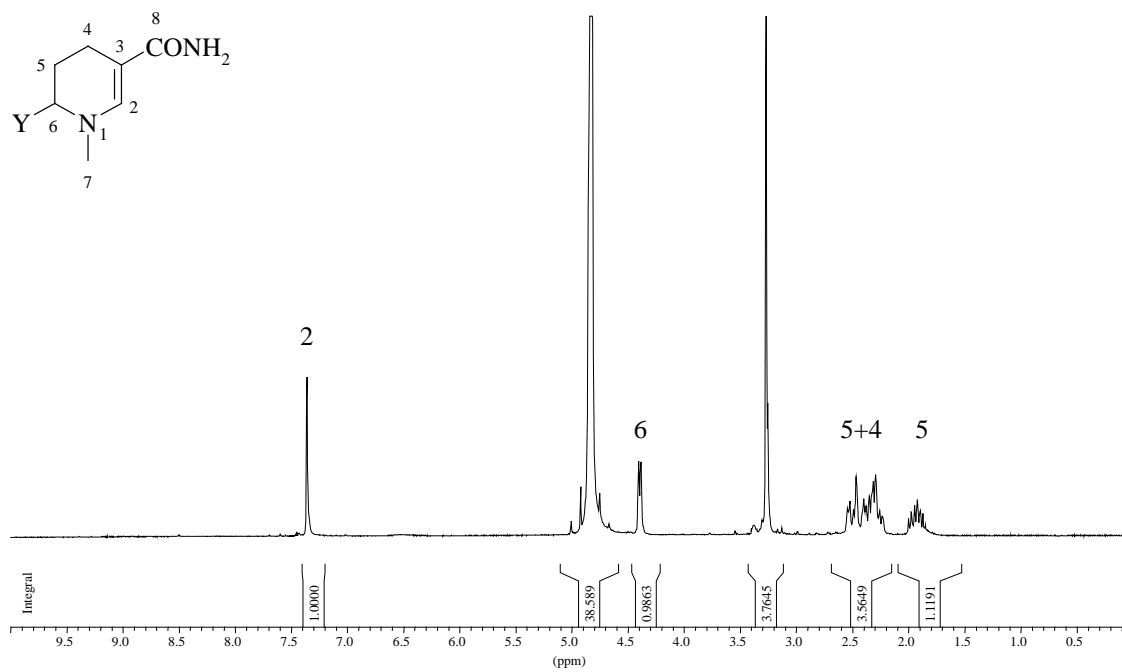
La comparaison des déplacements chimiques du proton H-6, à ceux de structures dimères décrites dans la littérature [25] permet de rejeter la structure **35'-1** (cf. tableau page 63). Nous constatons en effet, que le proton H-6 dans **35'** est plus déblindé que celui du « dimère 6,6'- ». De même, l'éventualité d'un composé α -hydroxylé ($Y = \text{OH}$) peut être rejeter sur la base de considérations chimiques et spectroscopiques. En effet, ces composés sont obtenus en milieu acide ($\text{pH} = 3 \sim 4$) à partir de la 1,4-tétrahydropyridine correspondante [26].



Etant donné que notre milieu réactionnel est basique, la formation de **35'-2** semble peu favorable. En outre, le signal du OH ne se voit pas sur le spectre RMN ^1H dans CD_3OD . Nous verrons plus loin sur des dérivés α -hydroxylés (tel que **38**), que le signal de l'hydroxyle est bien visible en RMN ^1H , lorsque le spectre est enregistré dans CD_3OD . L'ensemble de ces considérations nous amène à rejeter la structure **35'-2**.

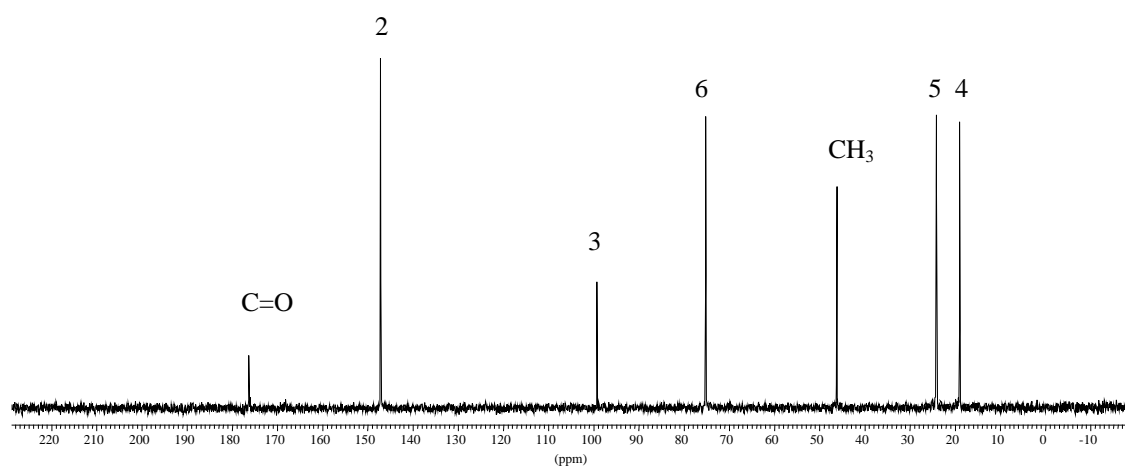
Nous remarquons que le déplacement chimique du proton H-6 dans la tétrahydropyridine renfermant le substituant ArS en position 6 est voisine à celle des structures **35'a** et **35'b** (cf. tableau page 63). En comparant les déplacements chimiques du carbone, nous constatons que le C-6 dans **35'a** et **35'b** est en faveur d'un carbone lié à un atome de soufre. En effet, la comparaison des déplacements chimiques du carbone décrits pour le cyclohexanol et l'acide cyclohexane sulfonique montre que le CH est plus déblindé (~ 10 ppm) dans le cyclohexanol. Nous pouvons constater que l'écart observé entre **38** et **35'** est du même ordre de grandeur (cf. tableau page 63).

RMN ^1H / D_2O



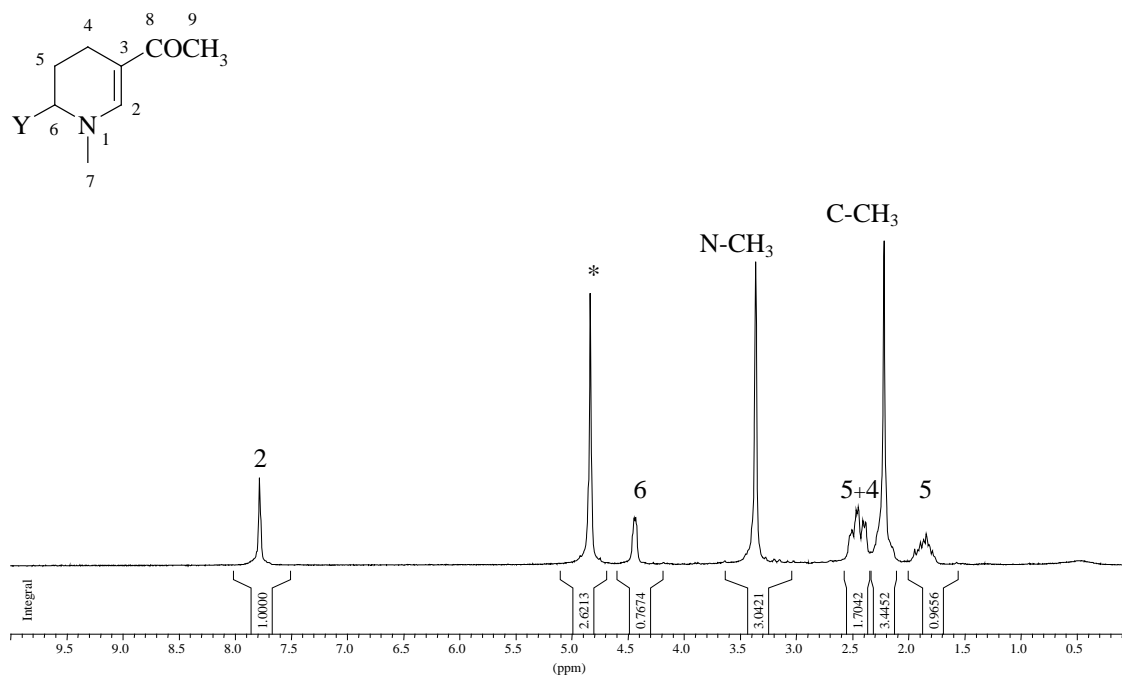
* solvent (D_2O)

RMN ^{13}C / D_2O



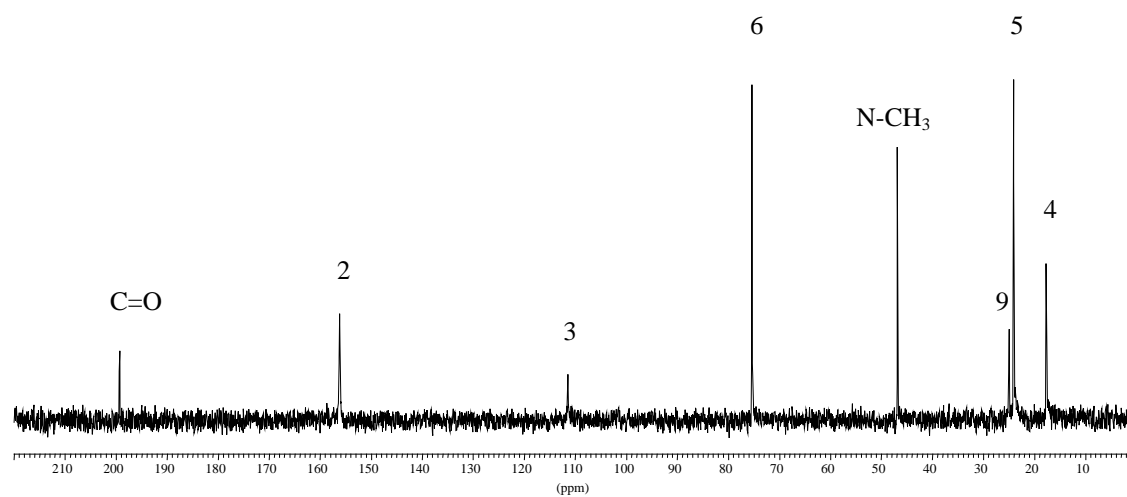
Spectres RMN ^1H (200 MHz), ^{13}C (50,3 MHz) du composé **35a**

RMN ^1H / D_2O

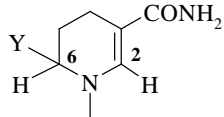
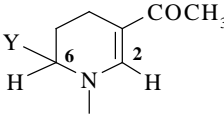
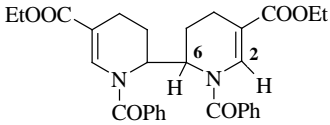
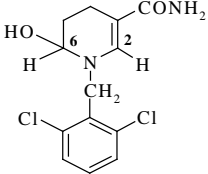
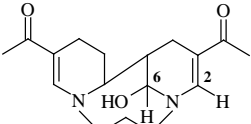
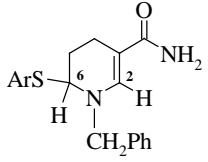
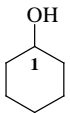
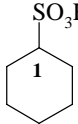


* solvant (D_2O)

RMN ^{13}C / D_2O

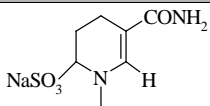
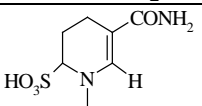
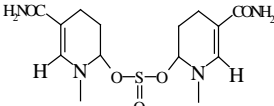
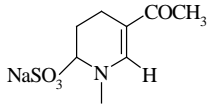
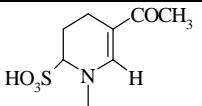
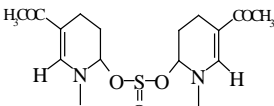


Spectres RMN ^1H (200 MHz), ^{13}C (50,3 MHz) du composé **35b**

	δ (ppm)			solvant
	H-2	H-6	C-6	
 35'a	7,36	4,40	73,38	D ₂ O
 35'b	7,80	4,47	73,58	D ₂ O
 [25]	7,85	2,73	non décrit	CDCl ₃
 [27]	7,87	5,19	non décrit	pyridine-d ₅
 38*	7,65	5,35	83,44	D ₂ O
 [28]	7,17~ 7,55	4,44~ 4,60	non décrit	CDCl ₃
<i>cyclohexanol</i> 	-	H-1 3,58	C-1 70,11	CDCl ₃
<i>acide cyclohexane sulfonique</i>  [29]	-	non décrit	59,46	acétone-d ₆

* la synthèse de ce produit est décrite dans le paragraphe III-3-1-a de cette partie.

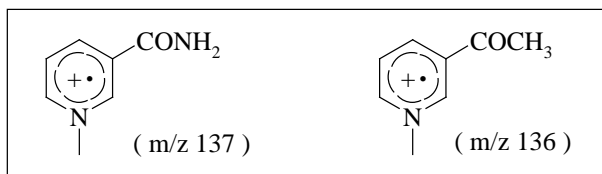
Pour mieux caractériser la nature du groupe Y, les analyses centésimales ont été effectuées sur les deux composés **35'** (**a**, **b**). Ceci a permis de mettre en évidence la présence de soufre. Le tableau suivant rassemble les résultats obtenus, et ce que l'on devrait obtenir. Les résultats obtenus ne sont pas satisfaisants, car le dosage d'oxygène n'a pas été pris en charge et le taux de soufre varie selon l'échantillon. Cependant, d'après la littérature [29, 30], le dosage du soufre dans des produits tels que les acides sulfoniques est très difficile et conduit à des valeurs variables.

			C %	H %	N %	O %	S %	Na %
35'a	trouvé	1 ^{ère} fois	29,86 30,16	5,33 5,53	9,51 9,66	pas pris en charge	n'ont pas été dosés	
		2 ^{ème} fois	-	-	-	-	5,02*	-
 35'-3a	calculé		34,70	4,58	11,57	26,42	13,24	9,49
35'-3a.H₂O			32,31	5,04	10,76	30,74	12,32	8,83
35'-3a.2H₂O			30,22	5,43	10,07	34,50	11,52	8,26
 35a			38,17	5,49	12,72	29,06	14,56	0
35a.H₂O			35,29	5,92	11,76	33,57	13,46	0
35a.2H₂O			32,81	6,29	10,93	37,46	12,51	0
35a.3H₂O			30,65	6,61	10,21	40,86	11,69	0
35a.4H₂O			28,76	6,90	9,58	43,79	10,97	0
 35'-3b			46,92	6,19	15,63	22,32	8,95	-
35'b	trouvé		23,76 23,78	4,05 3,82	3,38	pas pris en charge	15,92	-
 35'-3b	calculé		39,83	5,01	5,81	26,53	13,29	9,53
35'-3b.H₂O			37,06	5,44	5,40	30,86	12,37	8,87
35'-3b.2H₂O			34,66	5,82	5,05	34,62	11,56	8,29
 35b			43,82	5,98	6,39	29,19	14,62	-
35b.H₂O			40,50	6,37	5,90	33,72	13,51	0
35b.2H₂O			37,64	6,71	5,49	37,60	12,56	0
35b.3H₂O			35,16	7,01	5,13	40,97	11,73	
35b.4H₂O			32,98	7,27	4,81	43,93	11,01	0
 35'-3b			53,91	6,79	7,86	22,44	9,00	-

* S et C, H, N dosés sur deux échantillons différents.

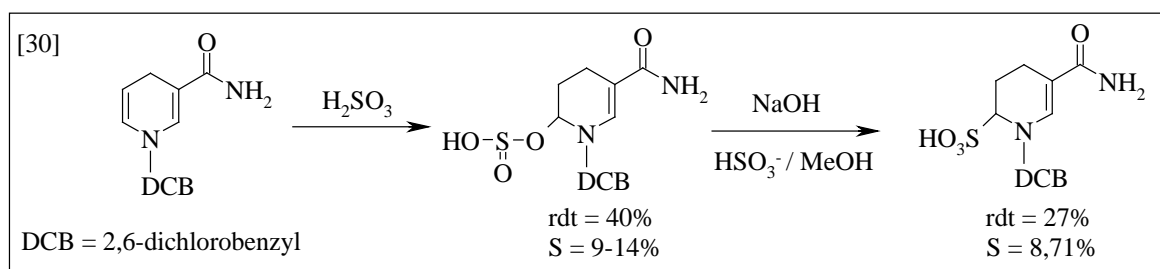
En Infrarouge, les bandes caractéristiques d'un groupement SO_2 (à 1354 et 1169 cm^{-1}), sont bien visibles sur les spectres IR (KBr). Cependant, il est difficile de confirmer la présence ou l'absence de groupe OH dans la molécule, car les échantillons sont très hygroscopiques et une bande large et intense vers 3450 cm^{-1} est systématiquement présente sur les spectres.

Nous avons effectué des analyses par spectrométrie de masse (EI-ID) sur les composés **35'** (**a**, **b**). Les pics de base sont respectivement à (m/z 137 ; $\text{R} = \text{CONH}_2$) et (m/z 136 ; $\text{R} = \text{COCH}_3$) et le pic moléculaire n'est pas visible sur le spectre. Cependant, le fragment (m/z 64) pourrait correspondre au cation SO_2^+ .



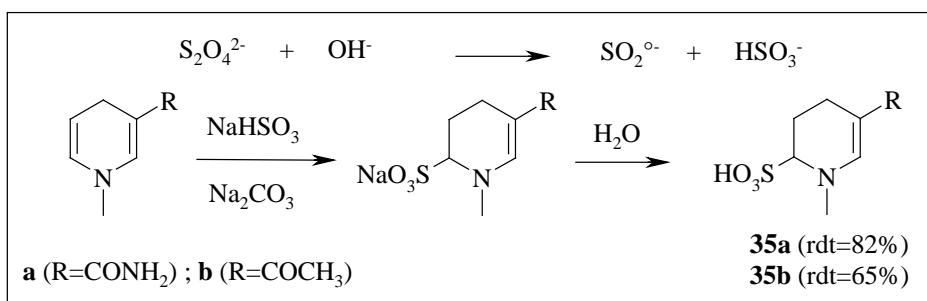
La littérature rapporte les études de spectrométrie de masse en impact électronique effectuées sur les acides sulfoniques [31]. Selon les données indiquées, le pic moléculaire ainsi que les fragments $[\text{M}-\text{SO}_2]$, $[\text{M}-\text{SO}_3\text{H}]$ sont présents sur les spectres. Nous n'avons pas trouvé d'exemples dans la littérature concernant les études par la technique LSIMS (FAB+) sur ce type de produit. Nous avons analysé le composé **35'a** ($\text{R}=\text{CONH}_2$) par cette technique [LSIMS (FAB+)], mais nous obtenons un fragment (m/z 223) qui ne correspond pas au pic moléculaire de la structure proposée **35a** ($\text{M} = 218$; $\text{Y}=\text{SO}_3\text{H}$). Le fragment (m/z 201) qui pourrait correspondre à $[\text{M}-\text{OH}]$ est présent sur le spectre.

Des tétrahydropyridines renfermant un substituant SO_3H en position 6 sont rapportées dans la littérature [30]. Elles ont été obtenues par addition de H_2SO_3 sur la double liaison, suivi d'un réarrangement en milieu basique, transformant la liaison C-O en liaison C-S (pas de données RMN). Ici encore, on constate que le dosage du soufre conduit à des valeurs différentes de celles attendues.



Etant donné que notre milieu réactionnel est basique une addition comparable serait possible sur les 1,4-dihydropyridines **34(a, b)** formées au cours de la réduction {forme acide (**35(a, b)** ; $\text{Y} = \text{SO}_3\text{H}$) ou sel de sodium (**35'-3(a, b)** ; $\text{Y} = \text{SO}_3\text{Na}$), cf. schéma suivant}. En CCM $\{\text{SiO}_2$; acétate d'éthyle/ MeOH : 50/ 50} nous obtenons des rapports frontaux de 0,49 et 0,62 pour **35'a** et **35'b** respectivement. Vu la polarité du groupe SO_3Na , nous n'attendons pas une migration importante. Nous rejetons donc les structures **35'-3(a, b)** ($\text{Y} = \text{SO}_3\text{Na}$) et nous proposons les structures **35(a, b)** ($\text{Y} = \text{SO}_3\text{H}$).

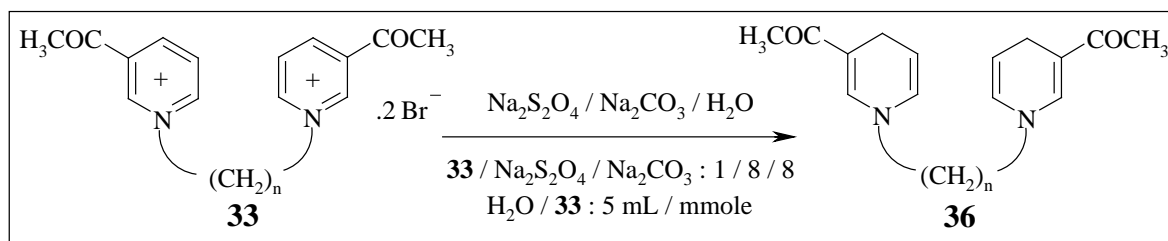
L'ensemble de ces données nous conduit donc à attribuer les formules suivantes au produit **35** ($\text{Y}=\text{SO}_3\text{H}$) isolé par réduction du pyridinium **31** par le dithionite de sodium.



III-1-3-b : Réduction des bis-pyridiniums

Nous avons d'abord essayé la réduction par Na₂S₂O₄ sur le bis-pyridinium **33f** (R=CONH₂ ; n = 3) en utilisant la méthode décrite dans la littérature [13]. En fin de réaction, le produit attendu **36f** (R = CONH₂ ; n = 3) précipite avec les sels et l'ammonium de départ. De part l'hydrophilie du groupe amide, **36f** n'est pas extractible par des solvants organiques (CH₂Cl₂ ; CHCl₃).

Afin de faciliter le traitement et l'analyse de cette réaction nous avons décidé de remplacer le groupe amide (R = CONH₂) par le groupe acétyle (R = COCH₃), qui est un groupe moins polaire, en espérant que les produits réduits seraient solubles dans les solvants organiques (CH₂Cl₂, CHCl₃...). Les résultats obtenus sont indiqués dans le schéma et le tableau suivants :



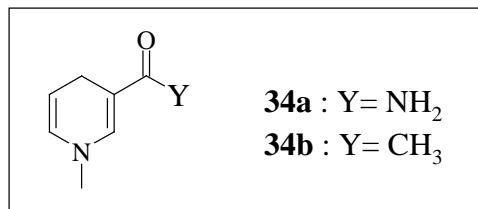
composé	T ; durée	rdt (%)
36h (n=2)	0°C (45 min) ; T _{amb} (45 min)	40
	0°C (45 min) ; T _{amb} (14 h)	7
36i (n=3)	0°C (45 min) ; T _{amb} (45 min)	84
	T _{amb} (1,5 h)	63
	T _{amb} (20 min)	7
	60°C (1,5 h)	0
36j (n=4)	0°C (45 min) ; T _{amb} (45 min)	52
	0°C (45 min) ; T _{amb} (14 h)	0

- Avec n=2-4, le rendement diminue quand la durée de réaction augmente.
- Avec n=3, nous avons en outre diminué la durée et opéré soit à température ambiante, soit à 60°C (au lieu de 0°C). Ici encore nous observons une diminution de rendement.

Dans toutes ces expériences, l'analyse de la phase aqueuse (RMN, CCM) montre la présence d'ammonium en quantité plus ou moins importante. Les rendements faibles de certaines expériences pourraient être liés à une réaromatisation du produit au sein du milieu réactionnel. Il faut noter que contrairement à la réduction des composés **31(a, b)** le produit équivalent de **35(a, b)** n'est pas présent dans la phase aqueuse.

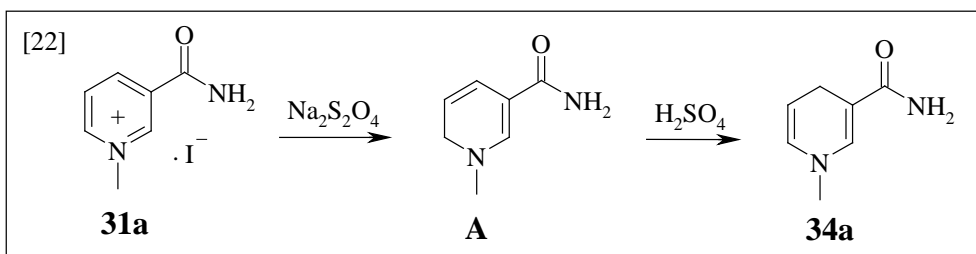
Chapitre 2 : Réaction des N-méthyl-1,4-dihydropyridines (3-acétyl- et 3-amido-) en milieu acide

Dans ce chapitre nous étudierons la réactivité en milieu acide (H_2SO_4 aq) des N-méthyl-1,4-dihydropyridines **34a** et **34b**.



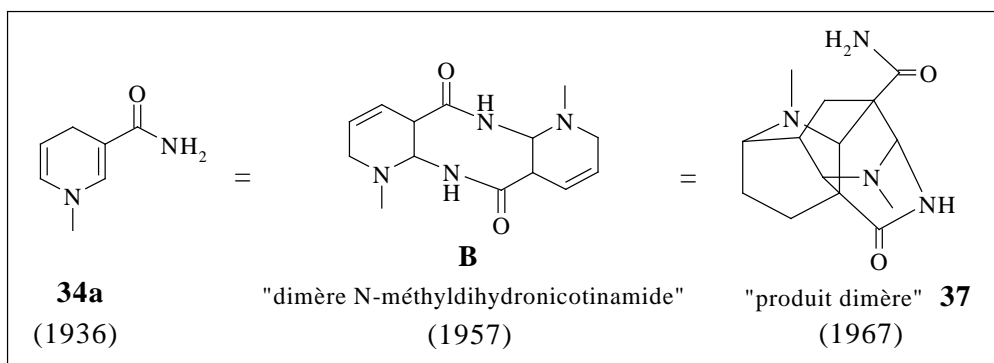
III-2-1 : Réaction de la N-méthyl-3-amido-1,4-dihydropyridine, **34a**

Les premiers travaux rapportant la réduction du nicotinamide **31a** par le dithionite de sodium ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) et sa réactivité en milieu acide remontent à 1936 [22]. Les formules **A** et **34a** étaient alors respectivement attribuées au dérivé réduit et au produit de la réaction en milieu acide. Ce dernier était isolé avec un rendement de 10 à 30 % [22, 33].



Préparation de **34a** selon la référence [22] en 1936

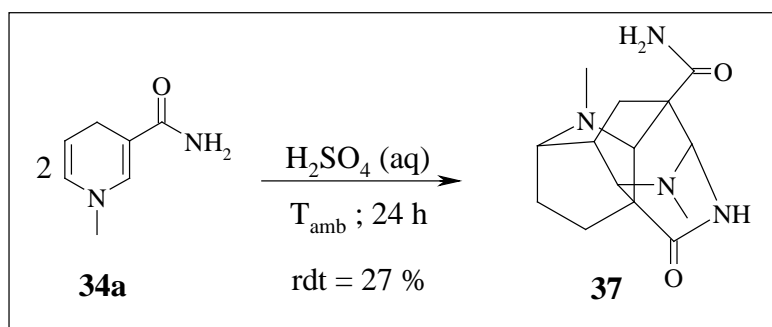
En 1957 [32], la structure de ce dernier fut révisée en faveur du dimère **B**, baptisé « dimère N-méthyl-dihydronicotinamide » et celle du produit de réduction fut définitivement établie (**34a**) en 1955 [7 et références citées]. En 1967 [33], une étude radiocristallographique permet d'identifier le produit de la réaction en milieu acide à la structure **37**, correspondant à un produit pentacyclique. Cependant, aucune donnée expérimentale autre que cristallographique n'était rapportée.



Différentes descriptions du produit **37**, dont la structure exacte est identifiée par radiocristallographie en 1967 [33]

L'obtention de ce produit cyclisé apparaît particulièrement intéressante sur le plan synthétique, vu l'augmentation considérable de complexité obtenue par un simple traitement en milieu acide. Nous avons donc décidé de réexaminer cette réaction afin de vérifier sa répétabilité et de caractériser le produit formé par RMN.

Nous avons donc repris la réaction en milieu acide en appliquant le mode opératoire de la littérature [22]. Nous avons dissout la dihydropyridine de départ **34a** dans une solution de H_2SO_4 (0,1 M). Le mélange est laissé à température ambiante pendant 24h. La solution est ensuite neutralisée par NaHCO_3 et extraite par CHCl_3 . Un solide est obtenu par évaporation du CHCl_3 et identifié à **37** (rdt= 27%) par spectrométrie RMN ^1H , ^{13}C (CDCl_3), dont les spectres se trouvent dans les pages suivantes. Le reste du produit de départ **34a** est transformé en ammonium, qui est récupéré dans la phase aqueuse (RMN ^1H / D_2O).

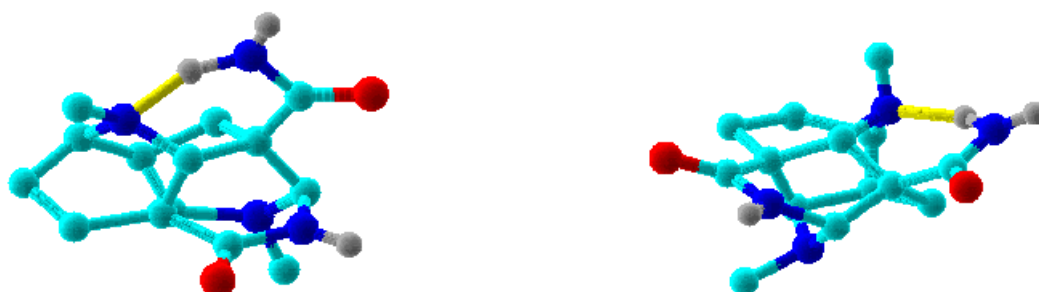


III-2-1-a : Analyse structurale du composé **37** et mécanisme de sa formation

Le produit obtenu est constitué d'un seul isomère {RMN ^1H , ^{13}C (CDCl_3), CCM (SiO_2 ; acétate d'éthyle/ méthanol : 50/50 ; R_f = 0,69)}.

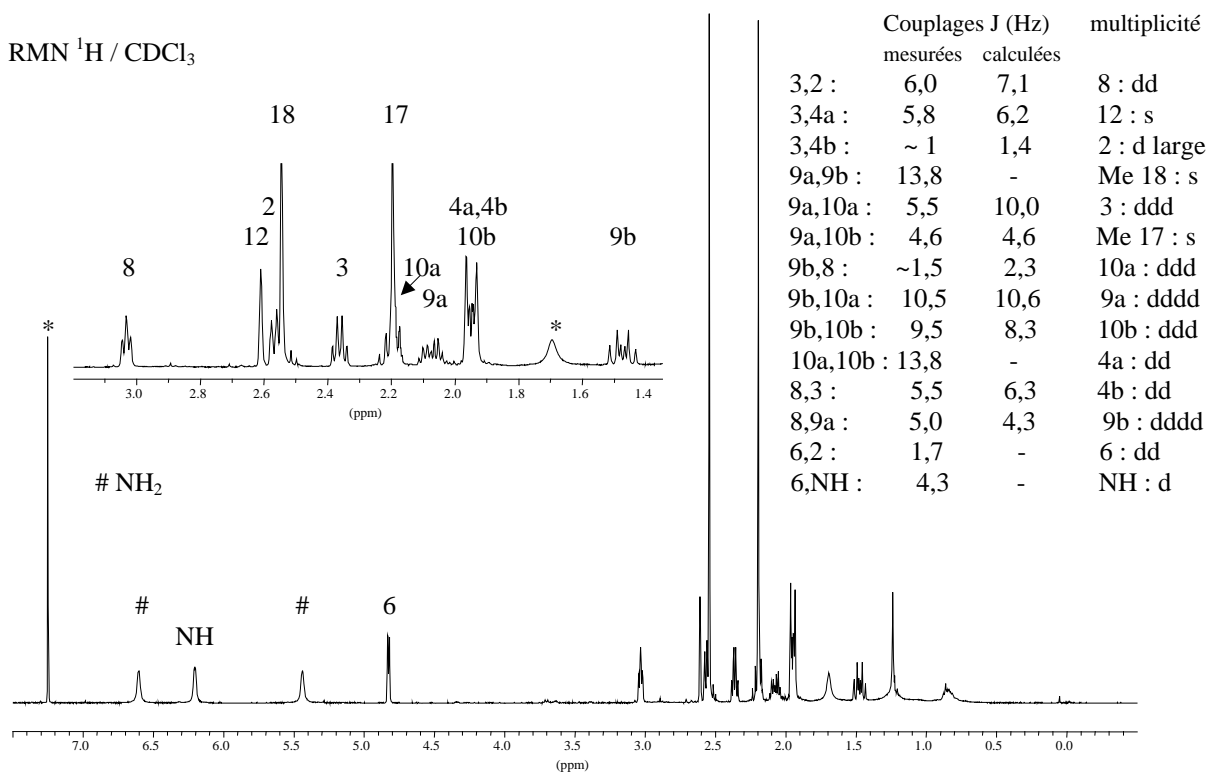
- En spectrométrie de masse (EI-ID) le pic moléculaire (m/z 276 ; 55%) est présent sur le spectre. Il est en accord avec la formule brute $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$; $M=276$.
- En RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), nous remarquons l'inéquivalence des protons du groupe NH_2 { δ = 6,60 ppm (1H) et δ = 5,44 ppm (1H)}. L'existence d'une liaison hydrogène intramoléculaire (N-H-----N) formée entre l'un des protons du groupe amide (CONH_2) et l'azote N-7 (N-Me de l'autre cycle) pourrait expliquer cette inéquivalence. La modélisation par mécanique moléculaire (*PCmodel*, V7), est en accord avec la présence de cette liaison (schéma ci-dessous), de même que les données cristallographiques [33].
- En RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50,3 MHz), à part les deux fonctions C=O qui sont bien visibles sur le spectre, il n'y a pas d'autres insaturations. Les signaux situés dans la partie saturée (15 à 75 ppm) correspondent au nombre de carbones dans la molécule pentacyclique (**37** ou **37'**) : 2 CH_3 , 5 CH_{sp^3} , 2 Cq_{sp^3} , 3 $\text{CH}_2_{\text{sp}^3}$.
- En RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), les déplacements chimiques et les constantes de couplages sont en accord avec la formule proposée. Notons le bon accord entre $J_{\text{calculées}}$ [34] et $J_{\text{mesurées}}$.
- En IR, les signaux correspondants aux groupements amides (CONH_2 et CONH) sont présents sur le spectre { ν (cm^{-1}) : 3380 N-H , 1673 C=O }.

Liaison hydrogène intramoléculaire dans **37** (*PCmodel*, V7)



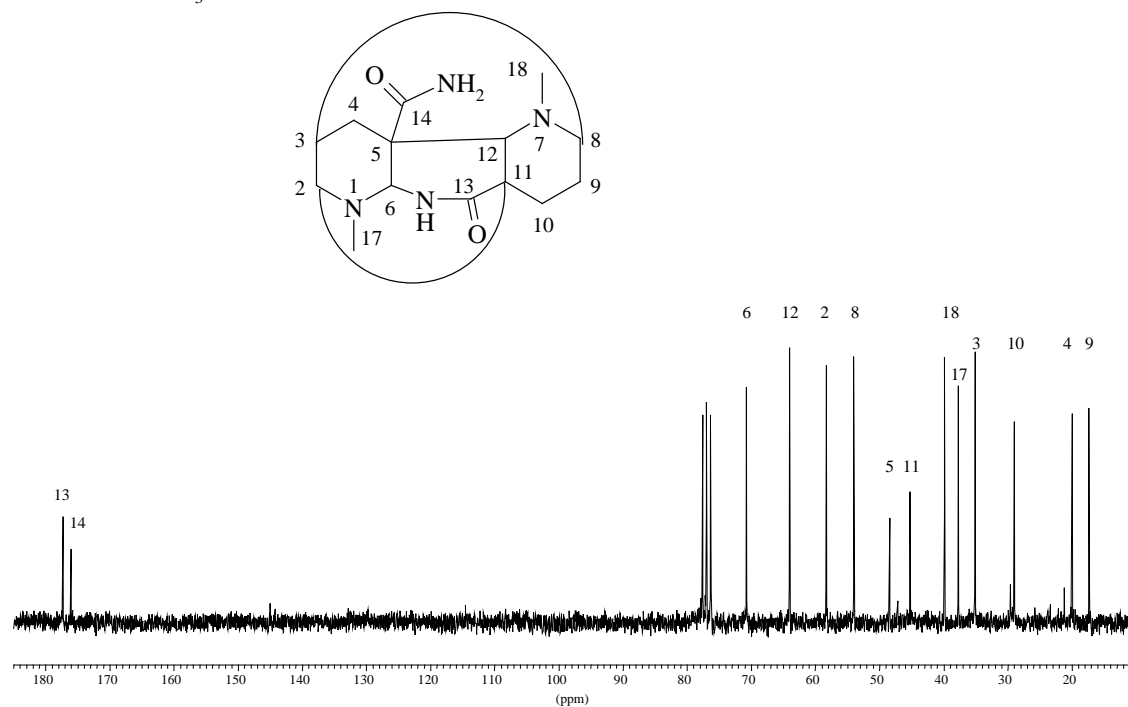
Les hydrogènes (sauf les N-H) sont supprimés pour simplifier les présentations

RMN ^1H / CDCl_3



* solvant (CDCl_3)

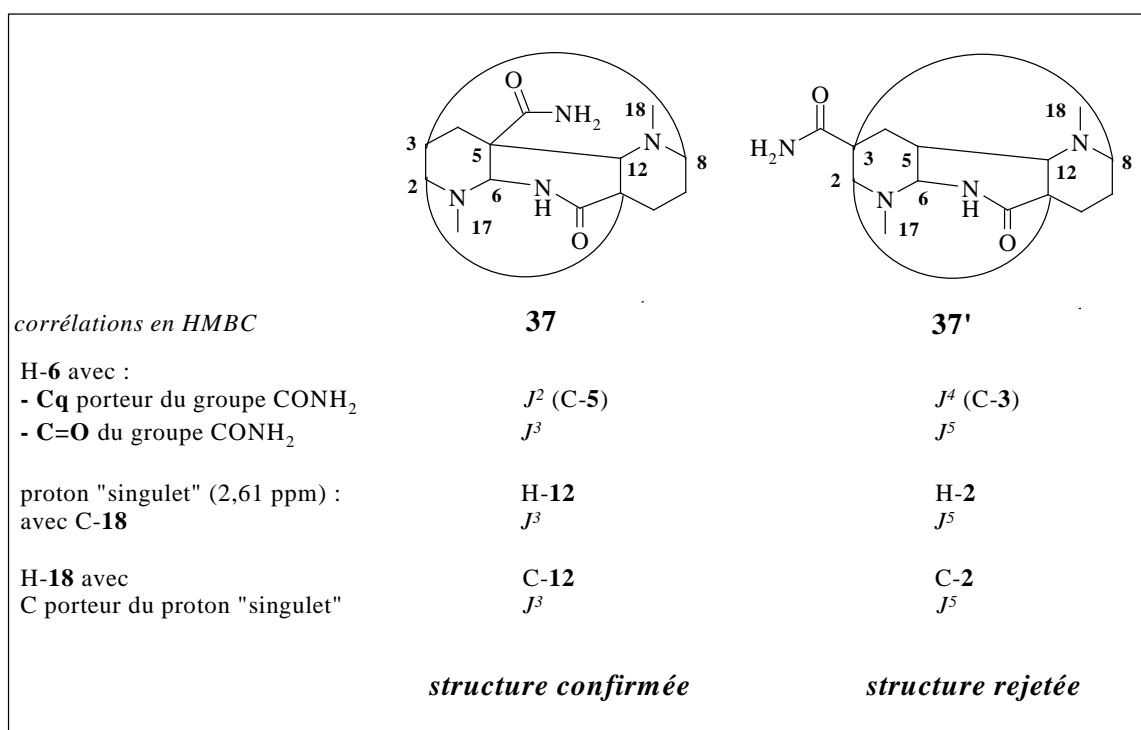
RMN ^{13}C / CDCl_3



Spectres RMN ^1H (400 MHz) ; ^{13}C (50,3 MHz) du composé **37**

Les deux structures **37** et **37'**, qui se différencient par la position relative du groupement CONH₂, sont compatibles avec l'ensemble de ces données. L'analyse des corrélations COSY ¹H, ¹H, HMQC et HMBC nous permet de rejeter **37'** au profit de **37** :

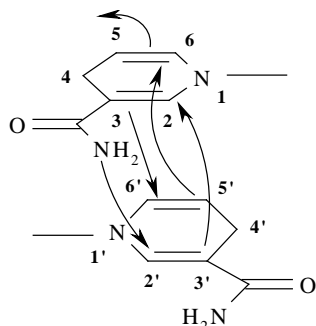
- Le proton H-6 { δ = 4,83 ppm (1H ; dd, J= 4,3 , 1,7)} situé entre les deux azotes est le proton le plus déblindé (les protons N-H et NH₂ mis à part). En HMBC, ce proton est corrélé avec le C=O du groupe CONH₂ ainsi que le Cq porteur de ce groupe. La structure **VI** est plus favorable pour ces corrélations {couplages J^3 et J^2 (C-5) pour **37** ; couplages J^5 et J^4 (C-3) pour **37'**}.
- Un signal « singulet » (1H, à δ = 2,61 ppm) est présent sur le spectre. Il correspond au proton H-12 (dans **37**) ou H-2 (dans **37'**). En HMBC, la corrélation de ce proton avec le carbone C-18, ainsi que la corrélation des protons H-18 avec le carbone correspondant au signal « singulet » {C-12 dans **37** ; C-2 dans **37'**} est en faveur de la structure **37** (couplage J^3 pour **37** au lieu de J^5 pour **37'**, dans les deux cas).
- Les deux groupes Me sont attribués sans ambiguïté sur la base de la corrélation HMBC : H-17 , C-6 (le CH le plus déblindé sur le spectre).



Sur le plan mécanistique, cette réaction constitue un bel exemple de réaction « domino » à deux composants (dihydropyridine **34a** et H₂SO₄), avec création de 5 liaisons (1C-H ; 3C-C ; 1C-N) et 9 centres stéréogéniques (7C* et 2N*). La réaction doit démarrer par la protonation de la molécule et selon la littérature [20], chaque étape est formée par une attaque nucléophile sur un iminium. Deux hypothèses de mécanisme peuvent donc être envisagées selon que la protonation s'effectue sur la fonction amide ou la double liaison énamine.

Voie a) départ par la protonation de la « fonction amide » :

Elle continue par la création d'une liaison C-N (étape 1a), une liaison C-H (étape 2a) et trois liaisons C-C (étapes 3a, 4a, 5a).

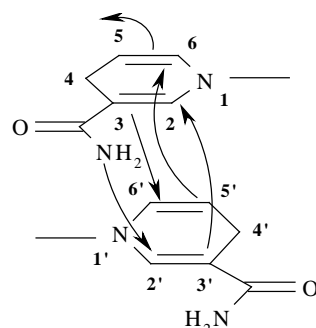


création de cinq liaisons:

- 1a) C-N entre NH_2 et C-2'
- 2a) C-H entre C-5 et H^+
- 3a) C-C entre C-5' et C-6
- 4a) C-C entre C-3 et C-6'
- 5a) C-C entre C-3' et C-2

Voie b) départ par la protonation du carbone « énamine » :

Elle continue par la création d'une liaison C-H (étape 1b), trois liaisons C-C (étapes 2b, 3b, 4b) et une liaison C-N (étape 5b)

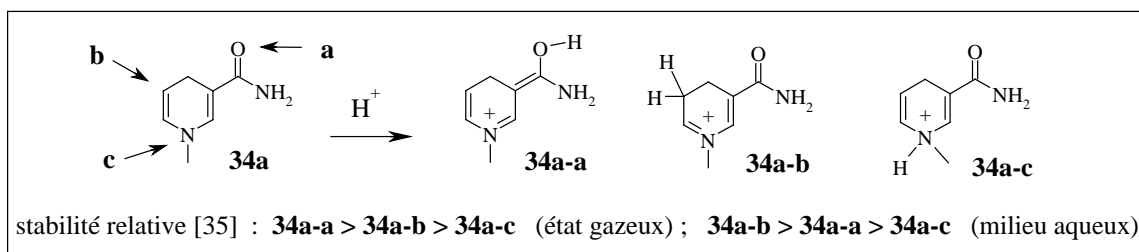


création de cinq liaisons:

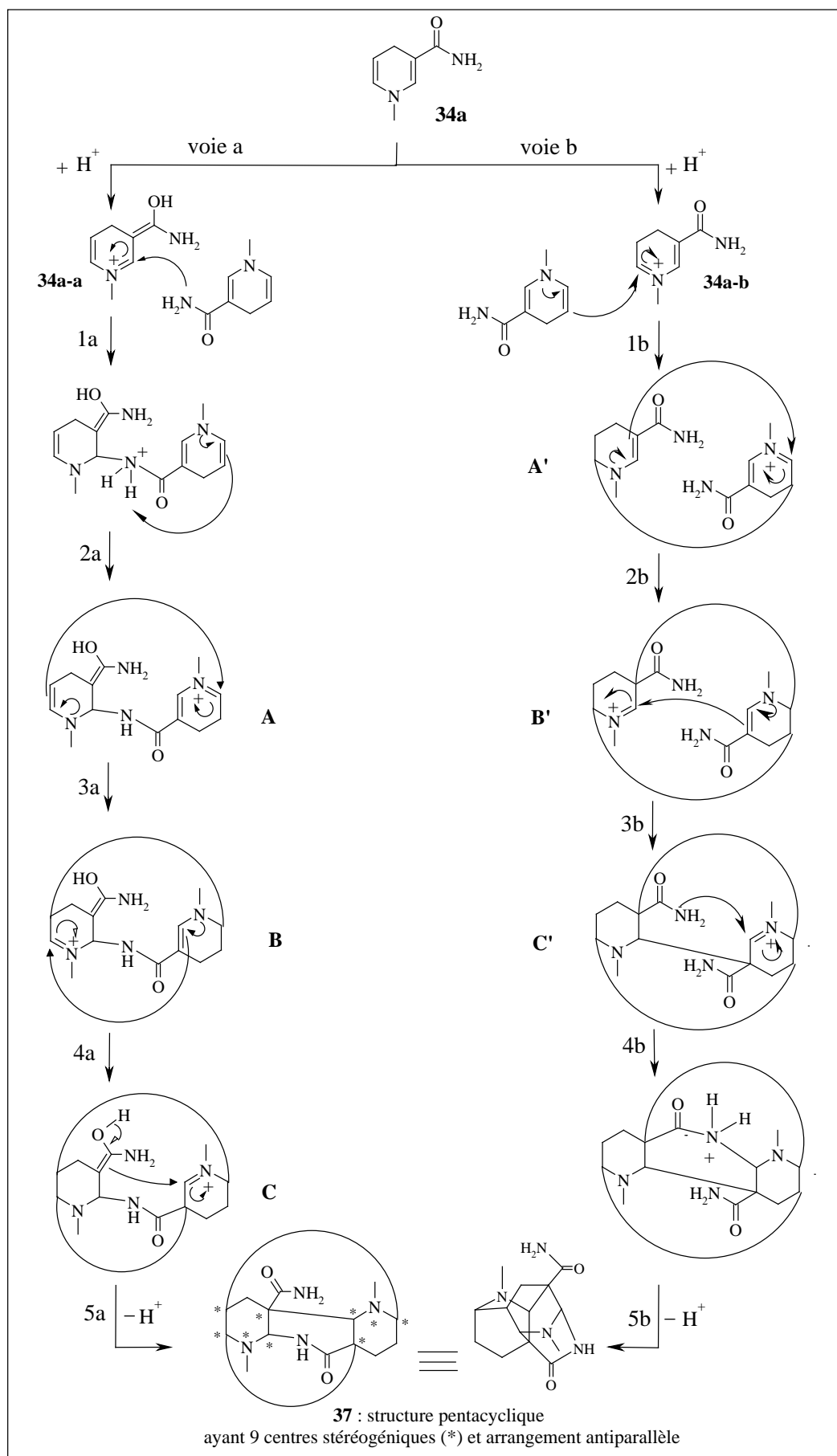
- 1a) C-H entre C-5 et H^+
- 2a) C-C entre C-5' et C-6
- 3a) C-C entre C-3 et C-6'
- 4a) C-C entre C-3' et C-2
- 5a) C-N entre NH_2 et C-2'

Le mécanisme initié par les deux voies (a) et (b) est détaillé dans la page suivante (page 72). Il est vraisemblable que quel que soit le point de départ, l'ensemble de ces étapes s'effectue de façon concertée, conduisant à une structure pentacyclique où les deux cycles azotés de départ se retrouvent dans un arrangement antiparallèle.

La molécule **34a** présente trois sites possibles de protonation : **a)** la fonction amide, **b)** le carbone C-5 et **c)** l'azote du cycle. Une étude théorique (méthode AM1) de la protonation de la molécule **34a** en phase gazeuse et en phase aqueuse, est rapportée dans la littérature [35]. Le solvant (H_2O) a un effet important sur la stabilité relative des ions formés. En effet, les résultats montrent qu'à l'état gazeux, l'imminium **34a-a** est plus stable, tandis qu'en milieu aqueux il s'agit de **34a-b**. Nous pouvons donc supposer que la réaction étudiée s'effectue plutôt par la voie (b).



Afin de voir si la réaction pouvait s'arrêter à la formation d'un des intermédiaires {**A**, **A'** (dimère), **B**, **B'** (tricyclique), **C**, **C'** (tétracyclique)}, nous avons essayé la réaction avec un acide plus faible (AcOH aq 0,0001M au lieu de H_2SO_4 0,1M). Dans ce cas, le produit isolé est toujours **37** mais avec un rendement plus faible (10%). L'analyse de la phase aqueuse (RMN, CCM) montre la présence de l'ammonium, qui a du être formé par réaromatisation de **34a**.

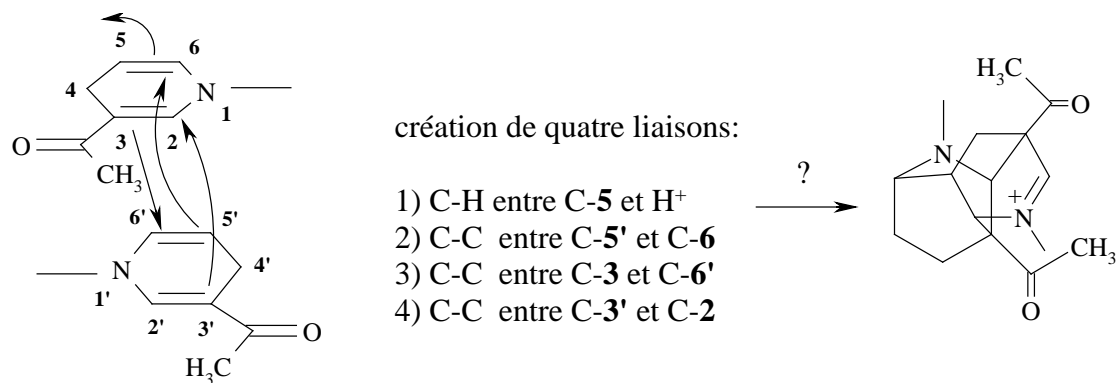


Deux hypothèses proposées pour le mécanisme de la cyclisation de 37

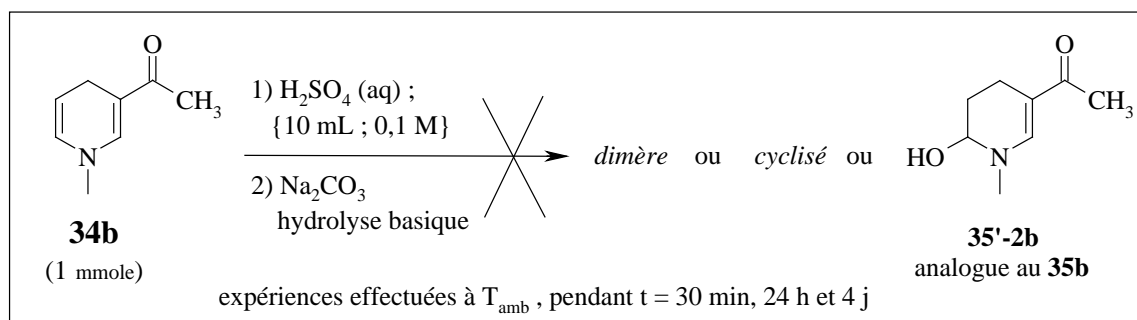
III-2-2 : Réaction de la N-méthyl-3-acétyl-1,4-dihydropyridine, **34b**

Afin de voir si cette réaction était généralisable à d'autres dérivés carbonylés, nous avons étudié le comportement de **34b** en appliquant la même procédure utilisée pour **34a**.

A partir de **34b**, la formation de liaison C-N n'est bien sûr pas possible. Cependant, nous pouvons envisager la formation en cascade de 3 liaisons C-C initiée par la protonation du carbone selon le schéma suivant :



Dans ce cas, nous n'obtenons pas de produit cyclisé, ni même dimérisé. Le produit de départ n'est pas retrouvé en fin de réaction et nous isolons une huile visqueuse de couleur brun foncé, dont le spectre RMN ¹H (CDCl₃) montre deux massifs larges (l'un à 7 ppm et l'autre entre 1,5 ~ 4,0 ppm), qui ne correspondent pas non plus au produit **35'-2b** (analogue au **35b**). En CCM {SiO₂ ; acétate d'éthyle/méthanol : 50/50 (éluant utilisé pour faire migrer le composé **37** ou **35b**)} nous n'observons pas de taches nettes et le produit « traîne » sur la plaque CCM. Nous avons effectué la purification (colonne de silice et aussi recristallisation dans l'éthanol) mais nous n'avons pas réussi à isoler un produit.



Il a été montré par le calcul {AM1 (avec effet de solvant) [35]} que la protonation avec « COCH₃ » (**34b**) était plus difficile qu'avec « CONH₂ » (**34a**). Cependant, l'absence de réactivité observée pourrait être liée à d'autres facteurs, ce qui nous a conduit à effectuer une étude par mécanique moléculaire.

III-2-3 : Tentatives de rationalisation des résultats par mécanique moléculaire (PC model, V7, champ de force MMX)

La cyclisation étudiée conduit à un arrangement *tête-à-queue* des deux cycles azotés, avec les groupements CONH₂ en *syn*. La cyclisation spontanée dans le cas de la dihydropyridine **34a** pourrait être liée à une autoorganisation des molécules, dont la force motrice serait l'interaction entre les deux groupes amides par liaison hydrogène. Ceci amènerait les deux motifs énamines en interaction.

Afin de tester cette hypothèse, nous avons effectué une modélisation (*PCmodel*, V7, *champ de force MMX*) sur **34a** et **34b**. Dans chaque cas, nous avons construit deux molécules indépendantes dans des positions suffisamment éloignées pour éviter toute interaction entre elles (9 ~ 10 Å). Puis, nous avons minimisé l'ensemble en prenant $\epsilon = 1,5$ (qui permet de simuler l'état gazeux) et $\epsilon = 78,3$ (milieu aqueux). Pour vérifier la validité des résultats, nous avons en outre effectué le même calcul sur la molécule de C₆H₅-COCH₃ susceptible de conduire à des interactions fortes par « π -stacking ».

Pour les molécules isolées **34a** et **34b**, le champ de force MMX conduit à une géométrie présentant un cycle pratiquement plan et les groupes CONH₂ et COCH₃ hors du plan avec un angle de torsion de 22° (pour **34a**) et -31° (pour **34b**). Dans le cas de **34a**, la comparaison de cet angle à celui rapporté dans la littérature (30°) [36] et celui de 38°, trouvé par la méthode AM1 (*MOPAC, full optimisation*) montre que le champ de force MMX conduit à une bonne description de ces molécules.

Selon les valeurs trouvées pour la chaleur de formation (Hf), nous remarquons que dans tous les cas, le rapprochement de deux molécules intervient, conduisant à une stabilisation du système (molécules *en interaction* par rapport à molécules *indépendantes*) par des interactions de « Van der Waals » et électrostatique. Cette stabilisation est plus importante en milieu gazeux ($\epsilon=1,5$) qu'en milieu aqueux ($\epsilon=78,3$). Cependant, nous constatons que $|\Delta H_f|$ varie dans le sens : **34a** (CONH₂) > **34b** (COCH₃) ~ C₆H₅-COCH₃. L'autoorganisation est donc favorisée dans le cas de **34a** : 2,5 kcal/mol ($\epsilon=1,5$) et 1,3 kcal/mol ($\epsilon = 78,3$).

Les résultats obtenus par minimisation (méthode de type Monte-Carlo) sont rassemblés dans les tableaux suivants :

		34a (CONH ₂)		34b (COCH ₃)		C ₆ H ₅ -COCH ₃	
		2 molécules indépendantes	2 molécules en interaction	2 molécules indépendantes	2 molécules en interaction	2 molécules indépendantes	2 molécules en interaction
$\epsilon=1,5$ milieu gazeux	Hf (kcal/mol)	-54,6	-68,1	-41,1	-52,5	-43,6	-54,6
	ΔH_f (kcal/mol)	-13,5		-11,4		-11,0	
	stabilisation (kcal/mol)	2,5		0,4		0	
$\epsilon=78,3$ milieu aqueux	Hf (kcal/mol)	-35,3	-46,7	-39,0	-49,3	-44,0	-54,2
	ΔH_f (kcal/mol)	-11,4		-10,3		-10,1	
	stabilisation (kcal/mol)	1,3		0,2		0	

34a (CONH₂)										34b (COCH₃)							
$\epsilon = 1,5$					$\epsilon = 78,3$					$\epsilon = 1,5$				$\epsilon = 78,3$			
4 conformères					65 conformères					8 conformères				25 conformères			
N°	type	liaison H	%	DHf kcal/mol	N°	type	liaison H	%	DHf kcal/mol	N°	type	%	DHf kcal/mol	N°	type.	%	DHf kcal/mol
1-2	A	+	59	0	1-3	A'	+	25	0	1	B	23	0	1	B'	11	0
3-4	A	+	41	0,21	4-9	A'	+	43	0,15	2	B	21	0,08	2-5	B'	41	0,03
					10-13	A	+	13	0,58	3	B	18	0,15	6-10	B'	24	0,53
					14-19	A'	+	10	0,85	4-5	B	31	0,25	11-14	éq. A	10	0,85
					20-31	C	+	4	1,92	6-8	éq. A	7	1,70	15	B	2	0,97
					32-41	A'	-	2	2,12					16	éq. A	2	0,99
					42-46	éq. B	-	1	2,33					17	B'	2	1,07
					47-58	C	-	1	2,67					18-19	B	3	1,25
					59-65	éq. B	-	1	2,90					20	B'	1	1,30
														21	éq. A	1	1,30
														22-23	B'	2	1,35
														24-25	éq. A	1	1,55

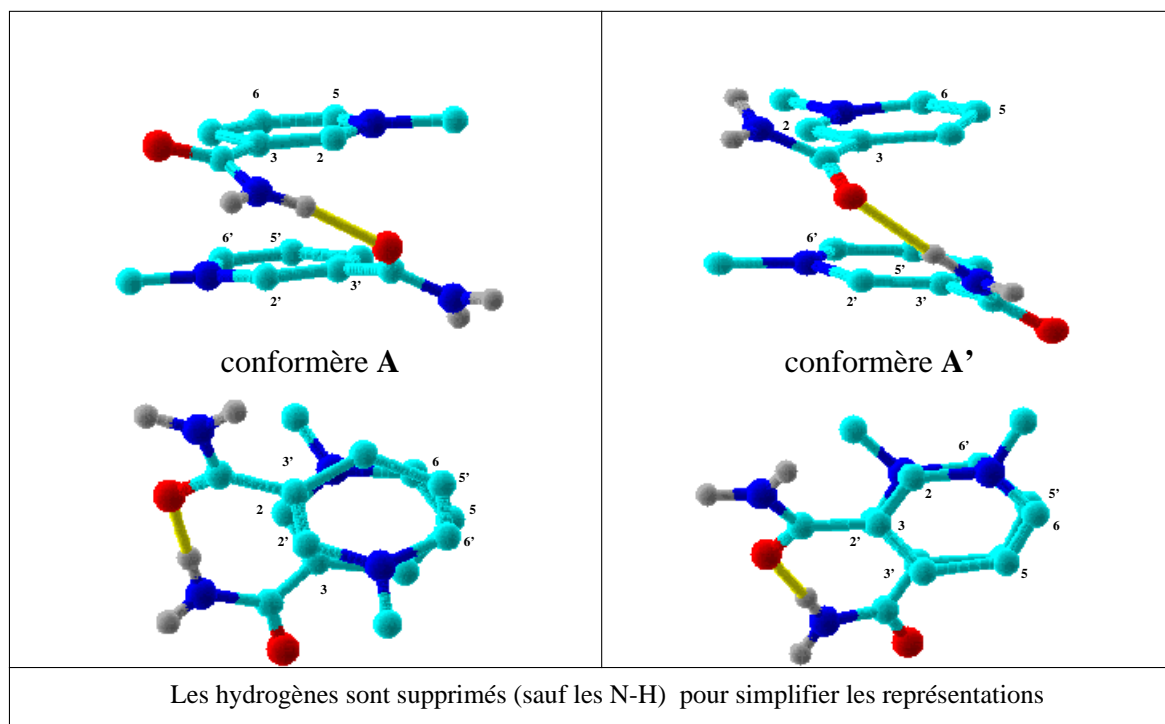
- Position relative des cycles (cf. schéma page 77, 78) : **A** : anti-parallèle, **A'** : parallèle-décalé, **B** : parallèle-décalé (COCH₃ en *syn*), **B'** : parallèle-décalé (COCH₃ en *anti*), **C** : non-parallèle (défavorable pour toute interaction).
- % : population de Boltzmann
- **éq.** : équivalent à

- Pour **34a** (CONH₂) :

Nous remarquons qu'effectivement les deux molécules s'organisent dans l'espace de telle façon qu'une liaison hydrogène intermoléculaire s'établit entre l'un des protons du groupe NH₂ d'une molécule et l'oxygène du groupe C=O de l'autre molécule. Le groupe C=O n'étant pas dans le même plan que le cycle dihydropyridine (angle de torsion de 22° pour la molécule isolée et ~ 40° pour deux molécules en interaction), est dans une position favorable pour établir cette liaison hydrogène. En comparant les conformères les plus stables pour les deux molécules en interaction, nous remarquons, que quel que soit le milieu choisi (gazeux ou aqueux), la liaison hydrogène entre les deux molécules **34a** s'établit.

Avec $\epsilon = 1,5$ (phase gazeuse), on trouve une seule géométrie, **A**, qui correspond à une autoorganisation quasi-parfaite pour conduire à la formation de **37**. Avec $\epsilon = 78,3$ (phase aqueuse), la géométrie **A'** est la plus stable et domine largement (78% des conformères) à côté de **A** (13%). Moins favorable que **A**, **A'** doit cependant permettre la cyclisation, si l'on examine les distances inter-cycle.

Nous constatons qu'en milieu gazeux ($\epsilon = 1,5$), la distance la plus courte, est celle entre l'azote (NH₂ de la liaison hydrogène) et le C-2 (3,30 Å) dans le conformère **A**. La voie (a) du mécanisme proposé pourrait donc être favorisée en milieu gazeux, par l'attaque nucléophile de N sur C-2, d'autant que la protonation doit alors se faire sur l'amide [35].



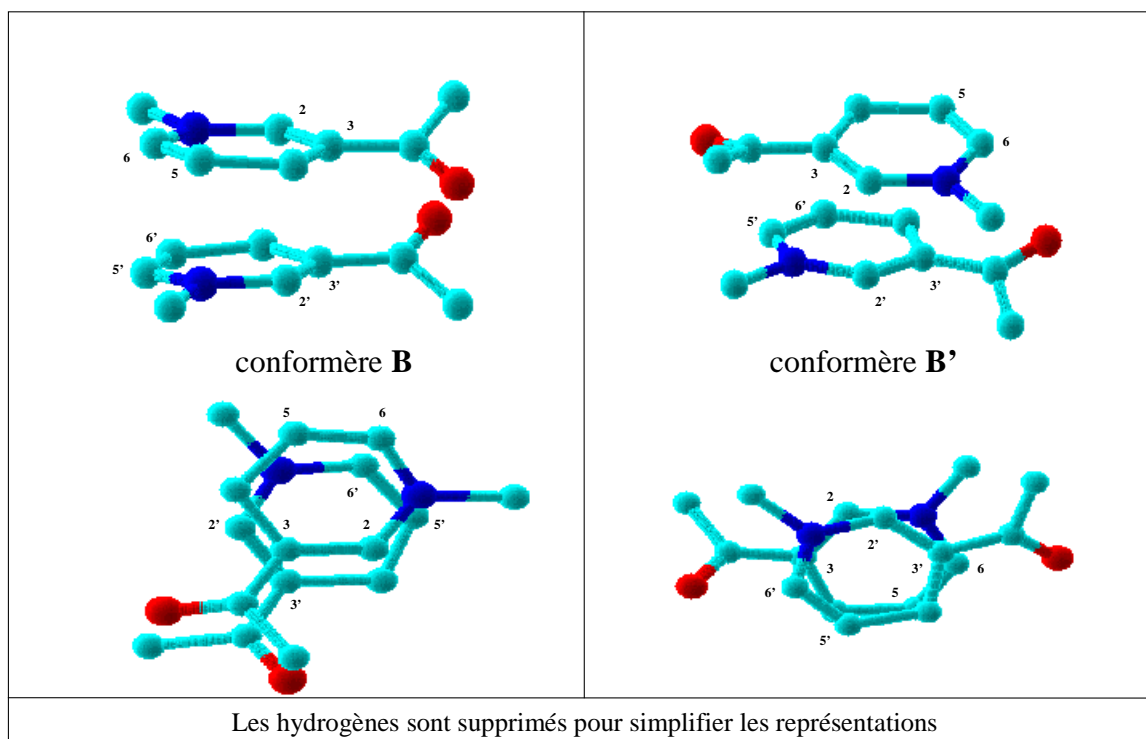
conformère		A	A'
ϵ		1,5	78,3
angle de torsion* (degré) C4-C3-C=O		131 ; -31	-40 ; -45
distance** (Å)	H ₂ N-C2'	3,30	4,68
	C5-C6'	4,14	4,76
	C5'-C6	4,10	4,01
	C3'-C6	4,73	4,97
	C3-C6'	4,57	4,45
	C3-C2'	3,93	3,78
	C3'-C2	3,91	4,68

* pour les deux cycles

** entre les atomes susceptibles de former une liaison

- Pour **34b** (COCH₃) :

Les conformations de « deux molécules **34b** » dans les deux cas (état gazeux et milieu aqueux) ne sont pas favorables pour une interaction efficace entre les motifs énamines. Les cycles n'ont pas une position *tête-à-queue* et les distances entre les carbones susceptibles de créer une liaison sont trop grandes. Ceci peut partiellement expliquer le comportement différent de **34b** par rapport au **34a** dans la réaction en milieu acide.



conformère		B	B'
ε		1,5	78,3
angle de torsion* (degré) C4-C3-C=O		38 ; 38	35 ; 35
distance** (Å)	C5-C6'	4,62	5,20
	C5'-C6	4,62	5,20
	C3'-C6	4,97	4,01
	C3-C6'	4,97	4,01
	C3-C2'	3,67	3,96
	C3'-C2	3,67	3,96

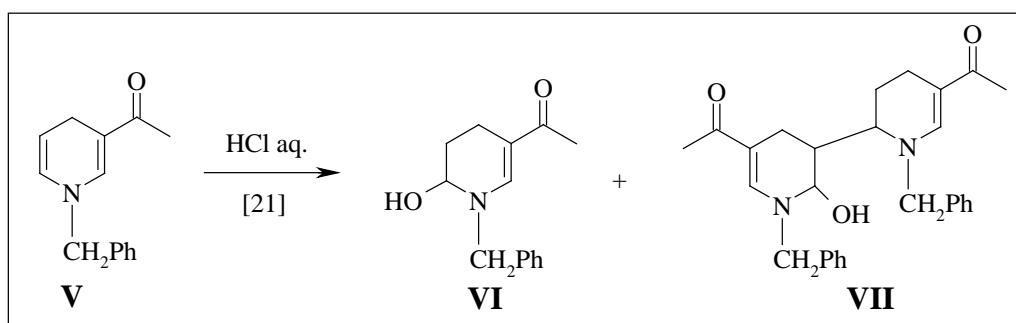
* pour les deux cycles

** entre les atomes susceptibles de former une liaison

Ces résultats (stabilisation et géométrie plus favorable avec CONH₂), sont en accord avec la réactivité observée. Ils ne constituent cependant qu'une première approche qu'il conviendra de compléter par une étude, permettant de mieux simuler la solvation.

Chapitre 3 : Réactivité des bis(3-acétyl-1,4-dihydropyridino)alcanes 36 (h-j) en milieu acide

La réactivité en milieu acide de l'analogue benzylé **V** avait été étudiée dans la littérature [21]. Il s'agit des travaux effectués en 1958 par A.G. Anderson et Jr.G. Berkelhammer sur les 1-benzyl-1,4-dihydropyridines substitués en position 3. Dans le cas de la 1-benzyl-3-acétyl-1,4-dihydropyridine, deux produits ont été isolés et caractérisés par spectrophotométrie UV et analyse centésimale, dont l'un correspond à une dimérisation de la molécule. Avec les autres dihydropyridines étudiées (méthyl-1-benzyl-1,4-dihydronicotinate, N-éthyl-1-benzyl-1,4-dihydronicotinamide), une résine solide avait été obtenue en fin de réaction et qui n'avait pas été caractérisée.



Le rapport des deux produits **VI/VII** varie selon les conditions utilisées. Avec une solution d'acide dilué, la proportion de **VI/VII** augmente, ce qui montre que la dimérisation est favorisée en milieu concentré. Les résultats sont indiqués dans le tableau suivant :

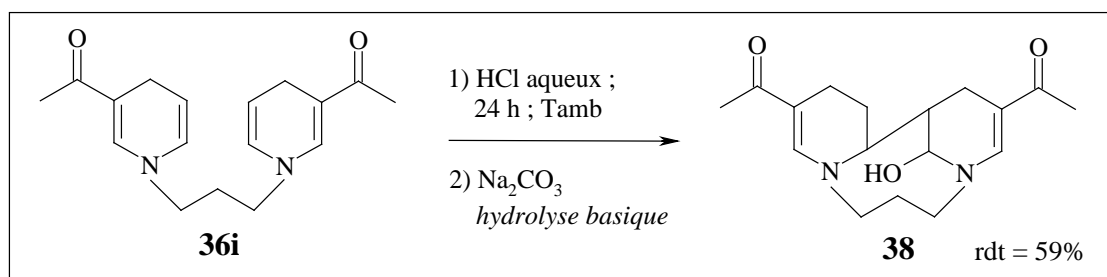
HCl (aq)		t min	rdt (%)		proportion VI : VII
(lit / mmole V)	M		VI	VII	
0,026	0,25	75	24	37	39 : 61
0,095	0,04	30	52	33	61 : 39
4	0,0077	75	93	0	100 : 0

Sur la base de ces données et les résultats obtenus dans le chapitre précédent, nous avons entrepris l'étude de la réactivité des composés **36(h-j)**, vis-à-vis d'HCl aqueux. Nous avons commencé par **36i** (n=3) comme substrat de départ, celui-ci étant obtenu avec un meilleur rendement par rapport à **36h** (n=2) et **36j** (n=4).

III-3-1 : Réactivité du bis(3-acétyl-1,4-dihydropyridino)propane **36i** (n=3)

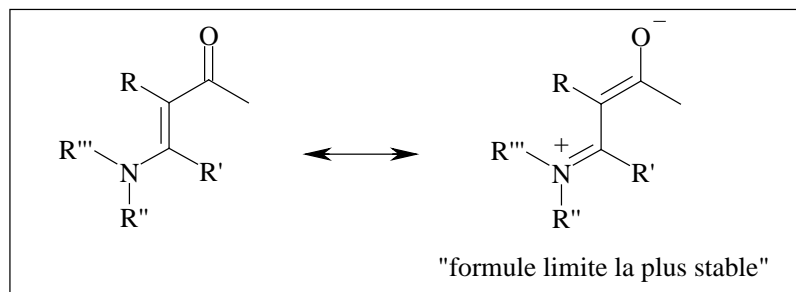
III-3-1-a : Synthèse du composé tricyclique **38**

Nous avons dissout le composé **36i** dans une solution d'acide chlorhydrique (0,1 M) et laissé réagir à température ambiante pendant 24h. Nous avons ensuite réalisé une hydrolyse basique par Na₂CO₃. Rien n'est obtenu par extraction au CHCl₃. Le mélange réactionnel est donc évaporé à sec et le solide résiduel est extrait par des solvants organiques : l'extraction par CHCl₃ permet d'isoler une partie du produit organique, le reste est récupéré par traitement au MeOH. Ce dernier solubilise aussi les sels inorganiques, conduisant à une masse supérieure à celle attendue. Nous avons purifié le mélange réactionnel, soit par recristallisation (CHCl₃/ MeOH) soit sur colonne de silice (AcOEt/ MeOH). Selon les analyses effectuées, le produit obtenu correspond au composé tricyclique **38**.



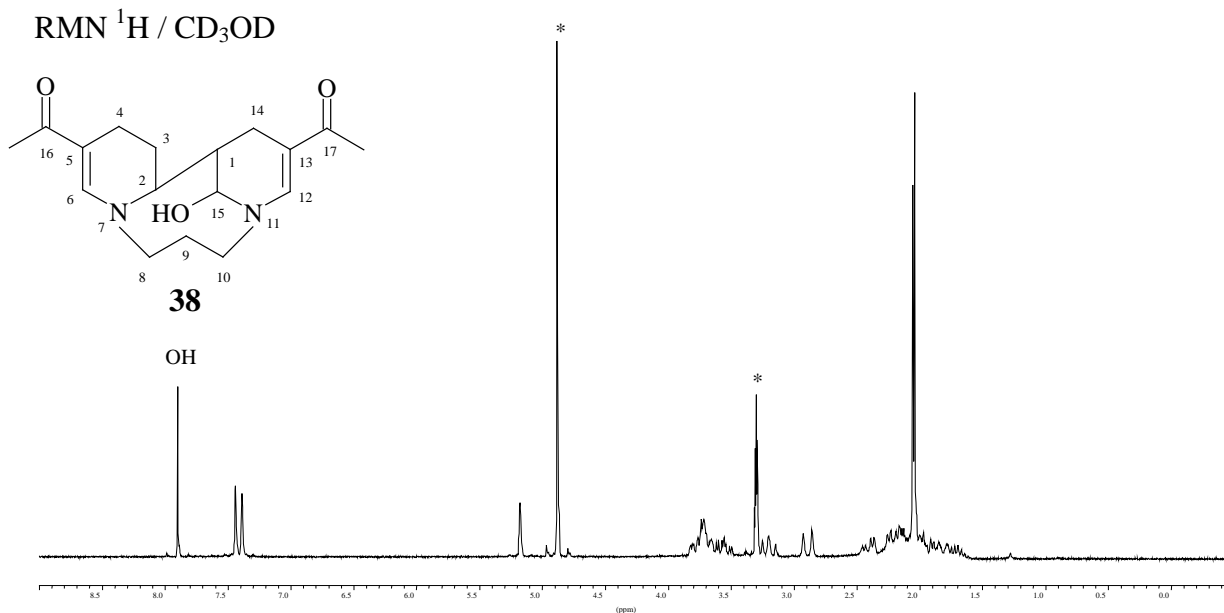
L'identification du composé **38** repose sur les éléments suivants :

- En CCM {SiO₂ ; acétate d'éthyle/ méthanol : 50/ 50} nous observons la disparition totale du produit de départ et obtention d'une seule tache avec un rapport frontal de 0,41.
- Les spectres de RMN (CD₃OD ou D₂O) du produit purifié (page suivante) et du mélange réactionnel sont identiques.
- En RMN ¹H (CD₃OD ou D₂O) nous observons :
 - deux signaux à 7,65 ppm (1H) et 7,58 ppm (1H) attribuables aux protons H-6 et H-12,
 - un singulet élargi à 5,2 ppm,
 - un singulet à 7,9 ppm (1H ; groupe OH), qui disparaît dans D₂O.
- En RMN ¹³C (CD₃OD ou D₂O) :
 - nous observons : 2 CH_{sp2}, 3 CH_{sp3}, 6 CH_{2sp3}, 2 C=O, 2 Cq_{sp2} et 2 CH₃.
 - la plupart des signaux attribuables aux carbones du cycle « sans OH » sont moins intenses. Cela pourrait être dû aux problèmes stériques dans la molécule qui rendraient la relaxation plus difficile.
- En spectrométrie de masse (EI-ID), le pic moléculaire (m/z 304) est présent sur le spectre. Il est compatible avec la formule brute (C₁₇H₂₄N₂O₃ ; M= 304 g/mol) confirmée par l'analyse centésimale. Le fragment (m/z 286) correspond à la perte d'une molécule H₂O.
- En IR, nous observons une bande intense à 1580 cm⁻¹, caractéristique du groupe C=O conjugué avec les « vinyle amines ». Les études IR réalisées sur plusieurs composés carbonylés conjugués avec des « vinyle amines » ont été rapportées dans la littérature [37]. Cette fréquence inférieure de 20 à 80 cm⁻¹ à celle normalement observée pour un carbonyle porté par une double liaison, s'explique par la délocalisation des électrons avec participation importante de la formule limite chargée :



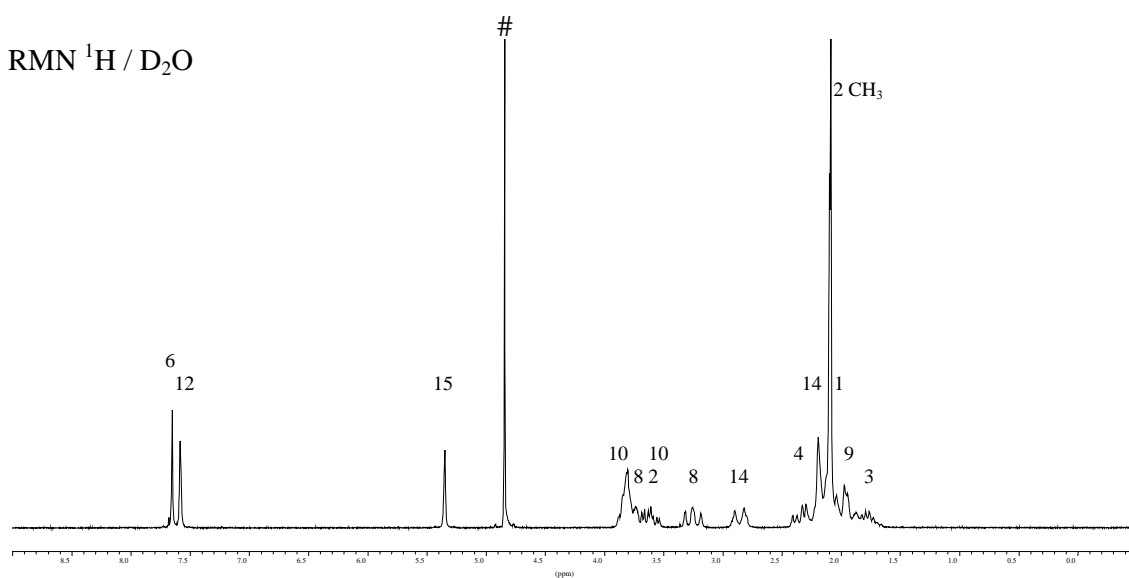
Toutes ces caractéristiques obtenues nous ont permis de confirmer la structure **38**.

RMN ^1H / CD_3OD



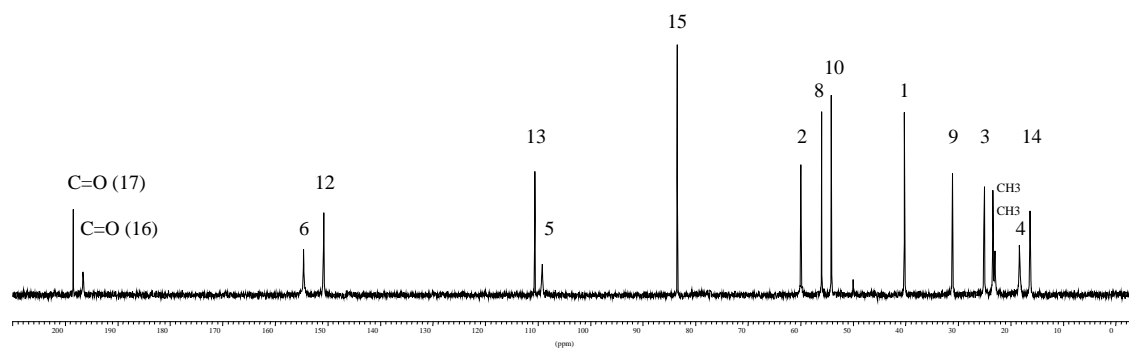
* solvent (CD_3OD)

RMN ^1H / D_2O



solvent (D_2O)

RMN ^{13}C / D_2O



Spectres RMN ^1H (200 MHz) ; ^{13}C (50,3 MHz) de **38**

Nous avons refait cette expérience en remplaçant HCl (aq) par d'autres acides tel que H₂SO₄ (aq) ou HBr (aq) dans les mêmes conditions, en appliquant la même procédure. Les résultats obtenus montrent que :

- Quel que soit l'acide utilisé, le produit formé est toujours **38** (RMN, CCM).
- Cependant, avec la même concentration d'ion H⁺ (*entrées 1-3*), le rendement est meilleur avec HCl aq. Le contre-ion de l'acide utilisé pourrait donc influencer le rendement, notamment sur la formation de l'imminium **39**.
- Avec le même acide, une concentration élevée améliore le rendement de **38** (*entrée 4*).

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau suivant :

entrée	solution acide*	m obt / m att (g)	38 rdt (%)**	
1	HCl aq 10 mL ; 0,1 M	0,29 / 0,20	59%	30 % cristaux*** 29 % colonne silice
2	H ₂ SO ₄ aq 10 mL ; 0,1 M	0,12 / 0,20	29%	19 % cristaux 10 % colonne silice
3	HBr aq 10 mL ; 0,1 M	0,29 / 0,20	49%	49 % colonne silice
4	HBr aq 10 mL ; 0,001 M	0,11 / 0,20	26%	26 % colonne silice

* Expériences effectuées sur 0,66 mmole (0,19g) de **36i**

** La recrystallisation étant lente, nous avons continué la purification sur colonne de silice.

Pour un rendement de 30% (cristaux) nous avons attendu trois semaines environ. Au bout d'une semaine le rendement de recrystallisation n'est que de 9%.

*** Solvant de recrystallisation : mélange CHCl₃ / MeOH.

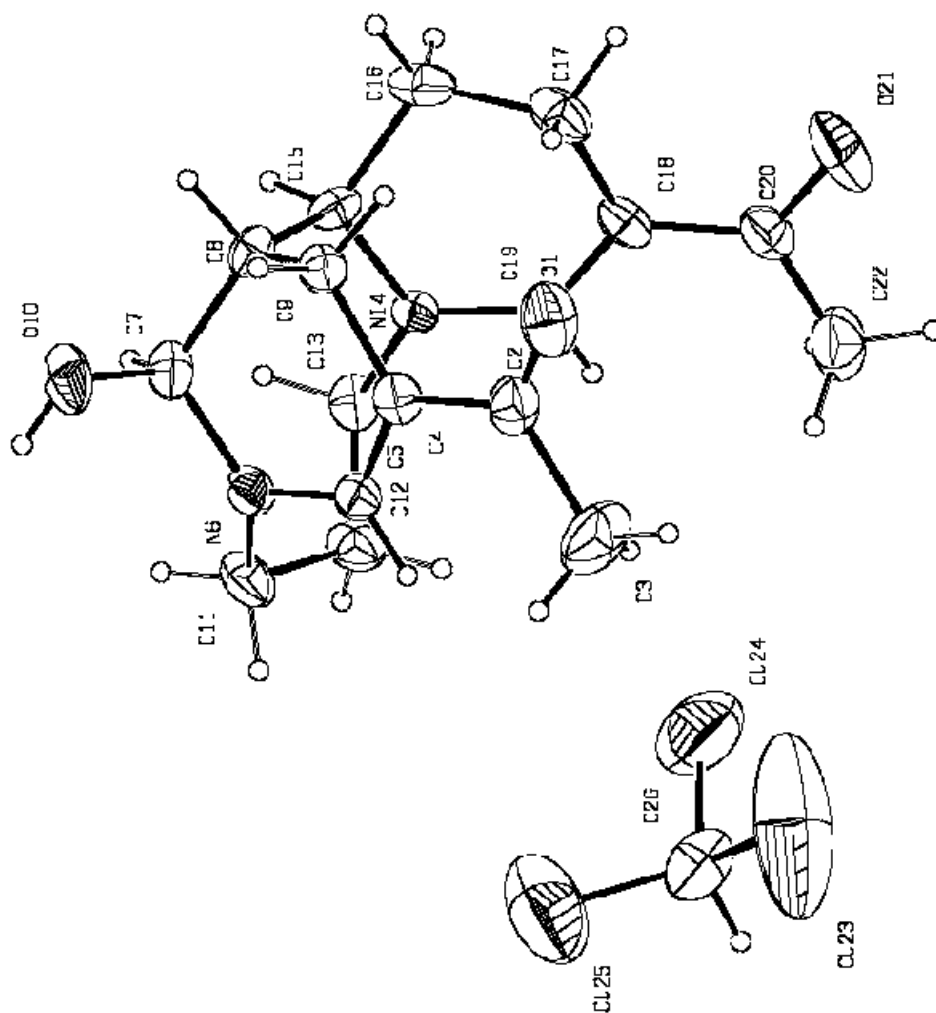
Nous remarquons donc, que la réaction est stéréosélective, puisque nous isolons un seul produit, parmi les quatre stéréoisomères possibles. Ces isomères sont liés à la position relative des deux groupes acétyle (*syn* ou *anti*) et celle du groupe hydroxyle (*exo* ou *endo*). Une étude radiocristallographique [38] montre que nous avons l'isomère *syn-exo* (page 83).

Afin de mieux comprendre la stéréosélectivité observée, nous avons calculé l'énergie stérique et la chaleur de formation de chacun des isomères possibles par mécanique moléculaire (*PCmodel*, V7). Les valeurs trouvées montrent que le stéréoisomère isolé **38a** (*syn-exo*) est le plus stable. Cependant, l'isomère **38c** (*anti-exo*) n'est qu'à 0,5 kcal/mol.

38a* <i>syn-exo</i>	38b <i>syn-endo</i>	38c <i>anti-exo</i>	38d <i>anti-endo</i>	
E (kcal/mol)	31,5	32,5	32,1	33,9
Hf (kcal/mol)	-94,7	-93,7	-94,2	-92,3
ΔE (kcal/mol)	0,0	1,0	0,5	2,4

* structure isolée et identifiée par radiocristallographie [38].

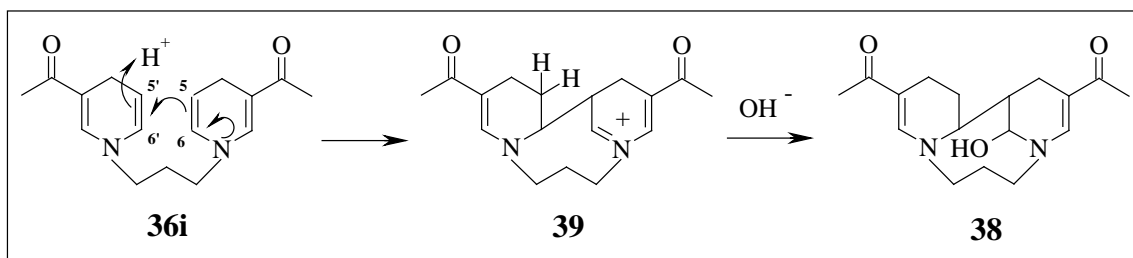
Diagramme ORTEP du composé **38**
[38]



- La molécule **38** est recristallisée avec une molécule de CHCl_3 .
- Les deux groupes acétyles se retrouvent *face à face* (*syn*).
- Le groupe OH (situé sur le C-7) est en *exo*.
- La liaison C-C est établie entre C-8 et C-15.
- Les 5 centres stéréogéniques sont situés sur : C-7, C-8, C-15, N-6, N-14.

III-3-1-b : Mécanisme de la réaction

Le mécanisme suivant rend compte de ces résultats : la réaction débute par protonation de C-5' (énamine), entraînant la création d'une liaison C-C entre les carbones C-5 et C-6', conduisant à la formation de l'imminium **39**. L'addition nucléophile de OH⁻ conduit au produit final, **38**. Le stéréoisomère isolé (**38a**), est donc en accord avec une addition par la face *exo*, qui est la face moins encombrée.

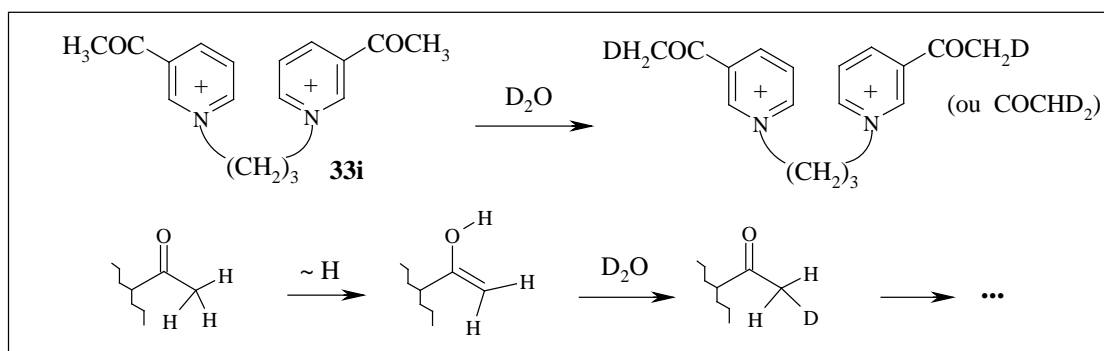


L'intermédiaire **39** a pu être isolé sous forme d'une huile visqueuse (rdt = 95%), lorsque la réaction est conduite dans CHCl₃ avec HCl gazeux. La comparaison des spectres RMN ¹H, ¹³C (D₂O) de **39** (page 86) à ceux du produit cyclisé **38** (page 81) montre que :

- En RMN ¹H, le H-12 situé sur le cycle ayant la charge positive, est plus déblindé. Cependant, le déplacement chimique du proton H-15 ne varie pas beaucoup.
- De même, en RMN ¹³C, cette charge positive provoque un déblindage pour C=O (C-17) et C-12, sans avoir influencé le déplacement chimique de C-15.

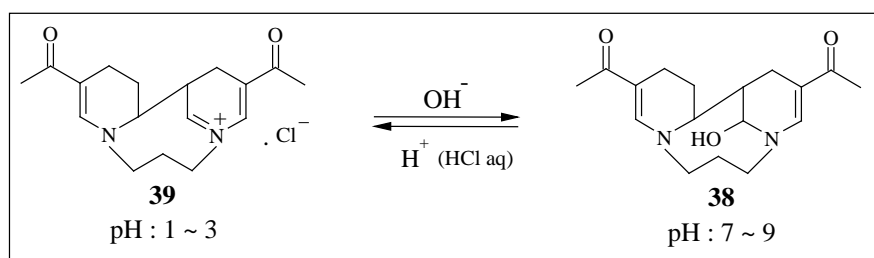
L'analyse de spectrométrie de masse (EI-ID) sur l'échantillon dissout dans D₂O, montre un pic moléculaire à m/z 290 au lieu de m/z 287. Les protons des groupes méthyles pourraient être donc partiellement deutérés par énoilisation. La faible intensité de ces groupes est aussi remarquable sur les spectres de RMN ¹H, ¹³C (D₂O).

Nous avons confirmé cette évolution sur un échantillon du pyridinium **33i** (X=COCH₃ ; n=3) qui était resté en solution dans D₂O pendant 7 mois environ (spectres page 87). En RMN ¹H (D₂O), nous constatons que le singulet dû au groupe COCH₃ a pratiquement disparu, suggérant une deutérioration totale ou partielle. L'enregistrement des spectres RMN ¹³C (D₂O) a permis de confirmer ce résultat. Ceci implique qu'il intervient un échange avec le solvant (D₂O) via les formes énoïques correspondantes. Les signaux des protons aromatiques ne sont pas modifiés au cours du temps, montrant qu'ils ne sont pas impliqués dans cet équilibre.

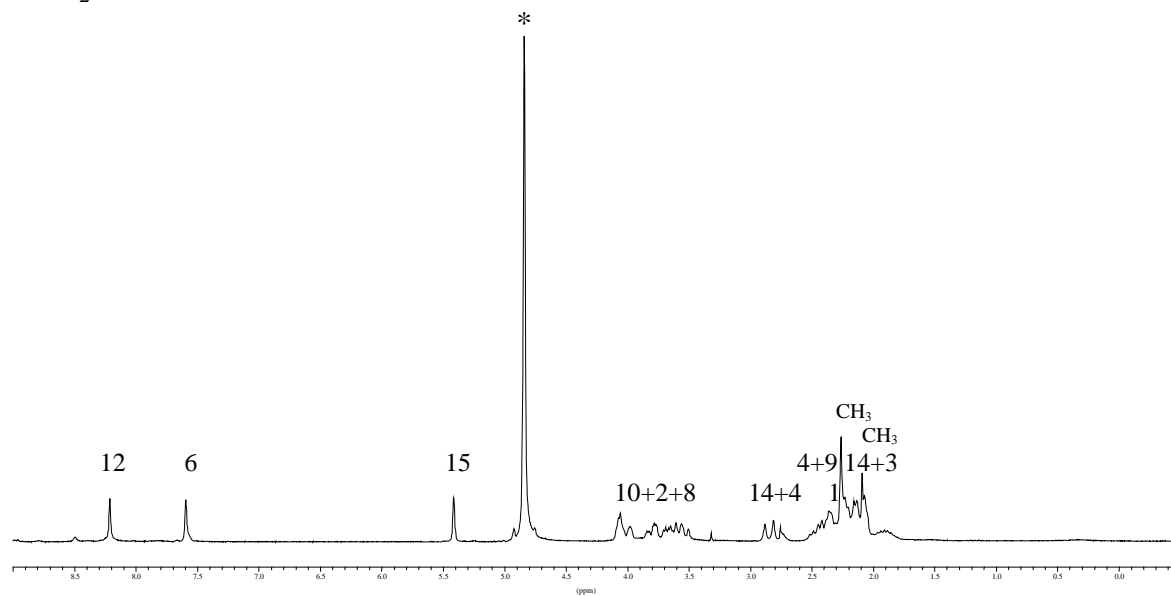


Nous avons ensuite étudié l'influence du pH sur la solution aqueuse de **39**. Pour cela, nous avons dissout **39** (0,05 g) dans 5 mL d'H₂O. La solution obtenue (pH \approx 1) est neutralisée avec Na₂CO₃ jusqu'à pH \approx 9, puis l'eau est évaporée sous vide et le mélange réactionnel est analysé par RMN ¹H (D₂O). Le spectre obtenu correspond au produit cyclisé **38**. Pour confirmer ce résultat nous avons préparé cette fois une solution aqueuse de **38** (0,05 g ; 5 mL H₂O) avec un pH \approx 7 et nous avons ajouté HCl aqueux jusqu'à pH \approx 3. La solution est ensuite évaporée sous vide et l'analyse RMN ¹H est effectuée sur le mélange réactionnel. Le spectre correspond au produit **39**. Le changement des rapports frontaux est aussi visible en CCM {SiO₂ ; AcOEt/ MeOH : 50/50 ; R_f=0,45 (**39**), R_f=0,41 (**38**)}.

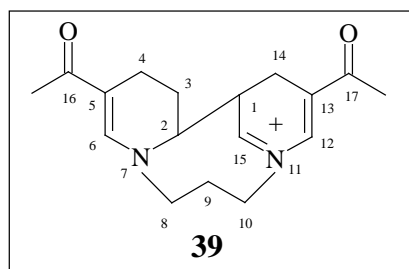
Cette expérience montre qu'il s'établit un équilibre entre les deux structures **39** et **38**, qui dépend du pH, selon :



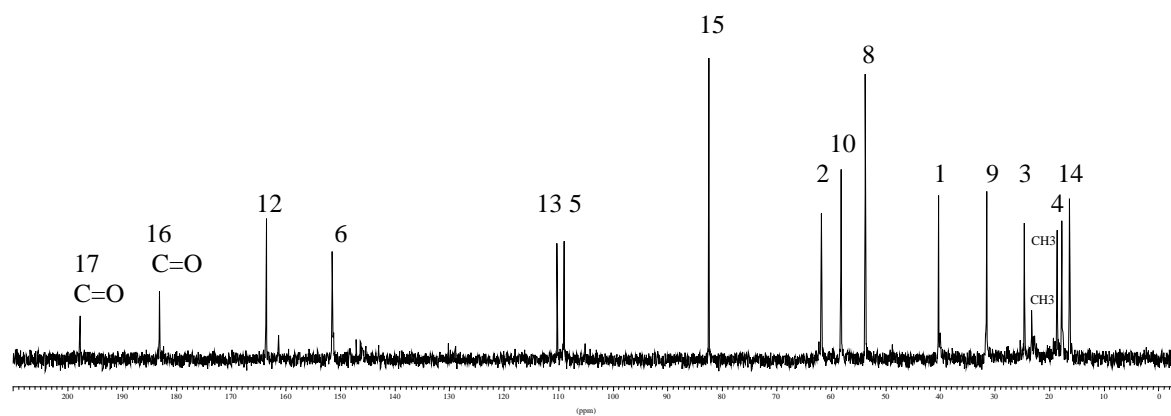
RMN ^1H / D_2O



* solvant (D_2O)

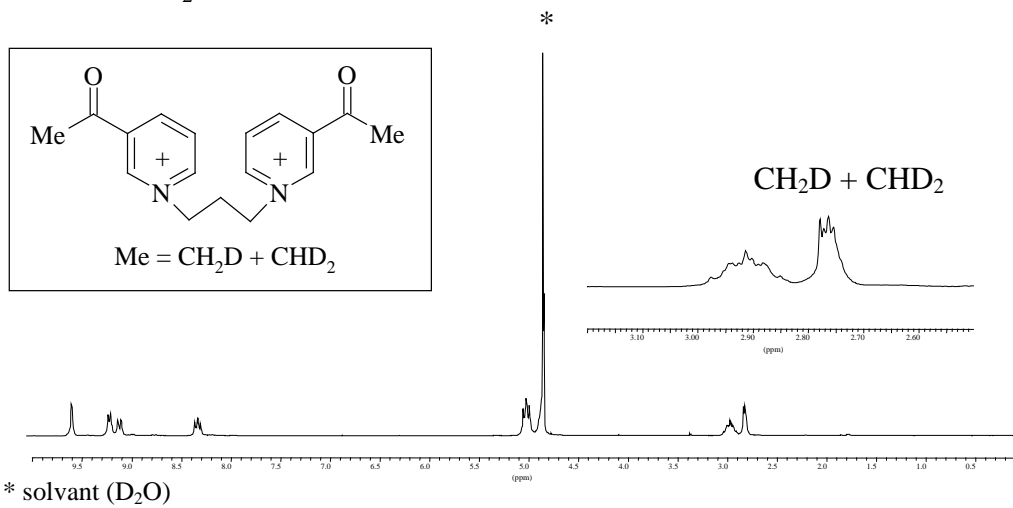


RMN ^{13}C / D_2O

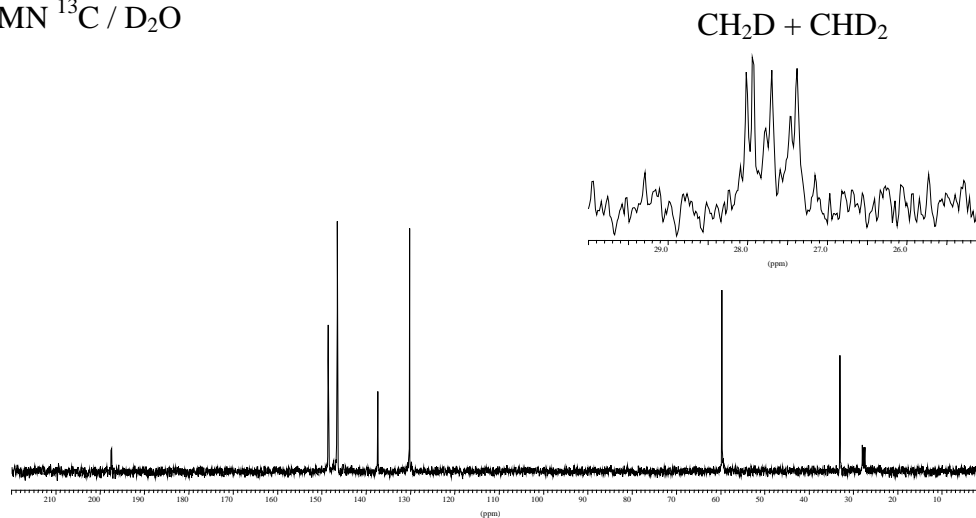


Spectres RMN ^1H (200 MHz) ; ^{13}C (50,3 MHz) de **39**

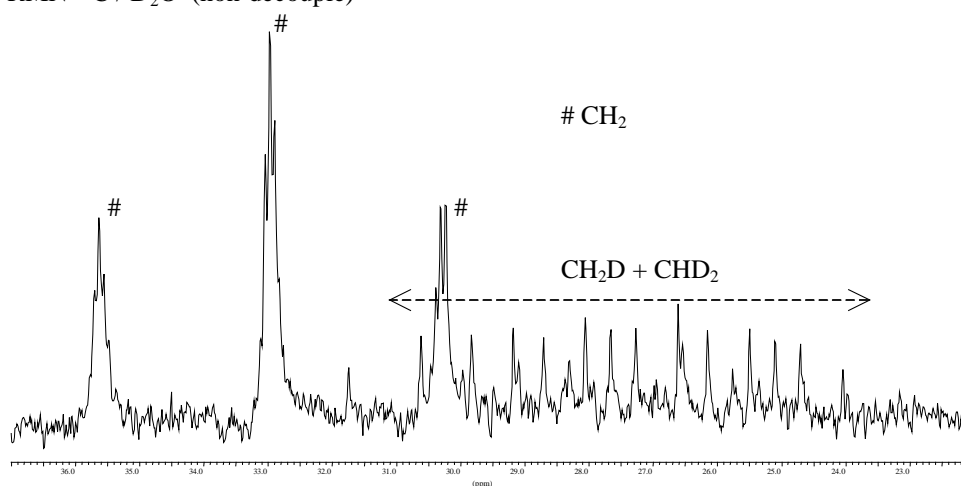
RMN ^1H / D_2O



RMN ^{13}C / D_2O



RMN ^{13}C / D_2O (non-découplé)



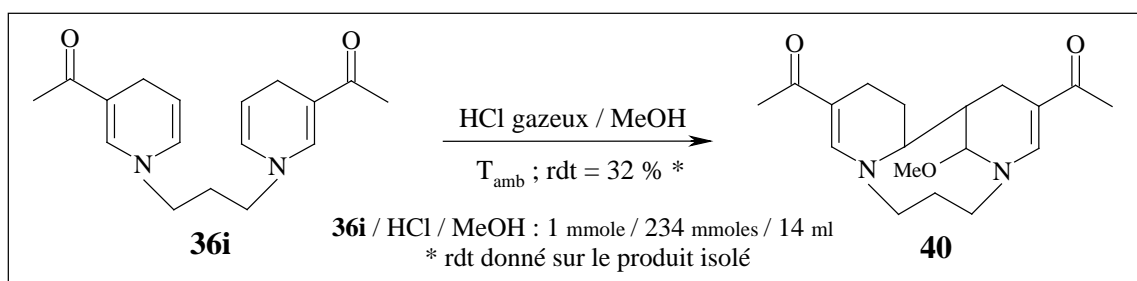
Spectres RMN ^1H (200 MHz) ; ^{13}C (50,3 MHz) du composé **33i** (produit évolué dans D_2O)

III-3-1-c : Changement des conditions réactionnelles (nature de l'acide et du solvant) Synthèse du dérivé méthoxylé **40**

L'addition nucléophile du groupe hydroxyle sur l'imminium **39** nous a conduit à envisager la fonctionnalisation de ce squelette par d'autres substituants tels que alcoxy ou acétoxy. Nous avons donc réalisé les réactions dans le méthanol ou l'éthanol afin de voir s'il était possible de greffer un groupement alcoyle. Nous avons également opéré avec l'acide acétique et l'acide trifluoroacétique dans le but de greffer le groupe acétoxy correspondant. Afin d'éviter l'addition nucléophile du groupe hydroxyle, toutes ces réactions ont été réalisées *sans hydrolyse basique*.

III-3-1-c-1 : Réaction avec HCl gazeux / MeOH

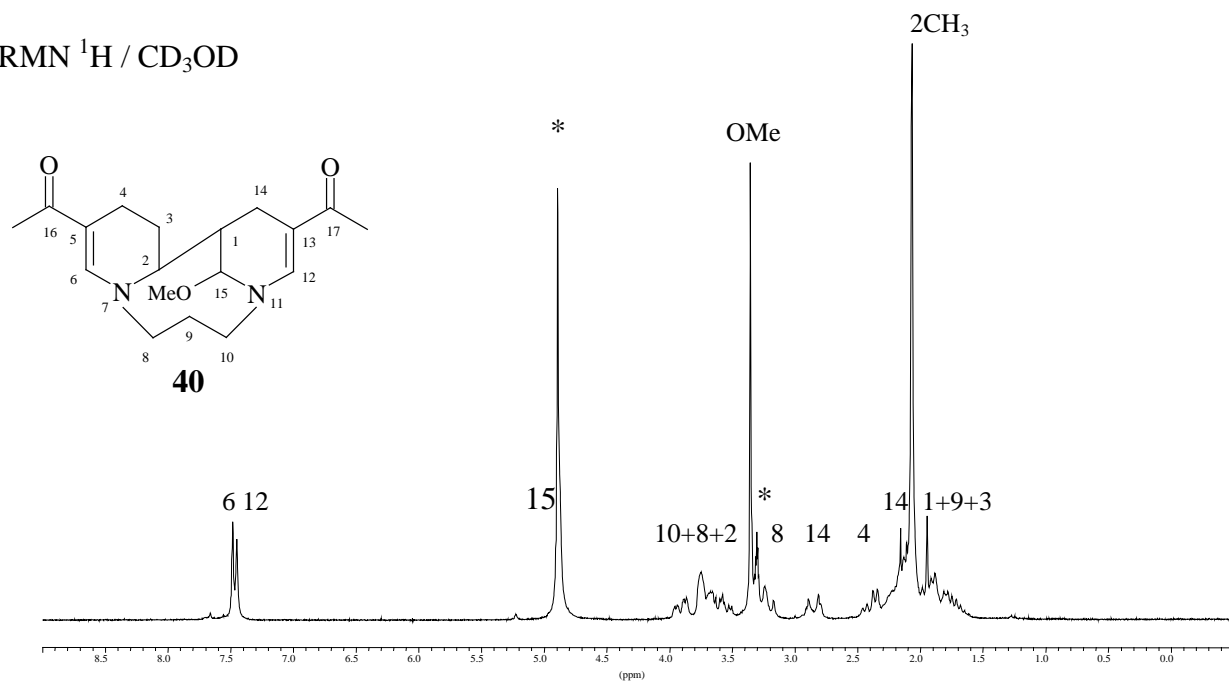
Afin de supprimer la présence de l'eau dans la réaction, nous avons fait buller HCl gazeux dans le méthanol pendant 10 minutes. Nous observons un changement de couleur de la solution (orange à rouge foncé). L'analyse en CCM {SiO₂ ; AcOEt/ MeOH : 50/ 50} montre la disparition du produit de départ **36i** et apparition d'une tache (Rf= 0,44) comparable à celle des produits cyclisés déjà obtenus (**38**, **39**). Après avoir évaporé le solvant, nous avons analysé le mélange réactionnel en RMN ¹H (D₂O). Le spectre obtenu montre l'absence de groupe OMe et la présence d'imminium **39**, plus quelques signaux dans la partie aromatique. Ces derniers, qui pourraient correspondre à une réaromatisation partielle du produit, sont aussi visibles en CCM (tache qui « traîne » en bas de plaque). Nous avons ensuite purifié le mélange réactionnel directement sur silice *sans hydrolyse basique* : {SiO₂ ; AcOEt/ MeOH : 50/ 50 (rdt=25%) et MeOH : 100% (rdt=7%)}. D'après les spectres RMN ¹H, ¹³C (CD₃OD), les deux fractions sont identiques et correspondent au dérivé méthoxylé **40** (rdt_{total} = 32%). Nous constatons donc, que l'imminium **39** est transformé en **40** sur la silice, par MeOH utilisé comme éluant pour la purification :



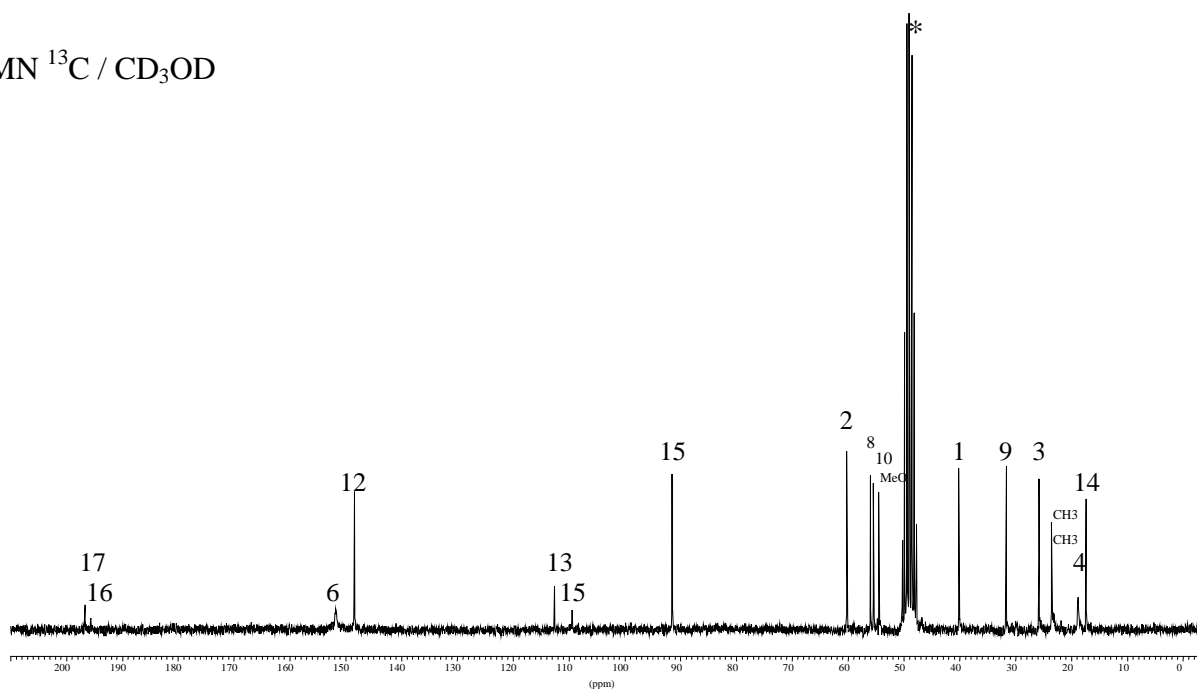
En comparant les spectres des deux produits cyclisés **38** (X=OH) et **40** (X=OMe), nous remarquons les changements ci-dessous sur le spectre de **40** (page suivante) :

- Le signal du OH en RMN ¹H (CD₃OD) a disparu.
- Un signal supplémentaire se trouve à 3,4 ppm en RMN ¹H, ainsi qu'un méthyle à 54,46 ppm en RMN ¹³C, ce qui suggère qu'un groupe OMe puisse être présent à la place du OH.
- Les autres parties des spectres RMN ¹H, ¹³C sont identiques aux spectres du composé **38** (X = OH).
- En CCM {SiO₂ ; AcOEt/ MeOH : 50/ 50}, le composé **40** (X = OMe) a un rapport frontal de 0,44 par rapport à 0,41 pour le composé **38** (X = OH).
- La présence du groupe méthoxy a été confirmée par spectrométrie de masse (m/z 318). Le fragment (m/z 321) est également présent sur le spectre. Il correspond au produit avec X = OCD₃. En effet, l'échantillon utilisé pour cette analyse était en solution dans CD₃OD (échantillon RMN). Nous verrons plus loin qu'un échange, via l'imminium **39** peut s'établir en solution.

RMN ^1H / CD_3OD



RMN ^{13}C / CD_3OD



* solvant (CD_3OD)

Spectres RMN ^1H (200 MHz) ; ^{13}C (50,3 MHz) de **40** dans CD_3OD

III-3-1-c-2 : Réaction avec HCl gazeux / EtOH

Afin de voir si le groupe OMe peut être remplacé par OEt, nous avons essayé la réaction précédente en remplaçant MeOH par EtOH pendant toute la procédure. Le même traitement (évaporer à sec sous vide *sans hydrolyse basique*) et la purification sur silice { SiO_2 ; AcOEt / EtOH : 50/ 50 puis EtOH : 100%} sont suivis pour cette réaction mais aucun produit n'est isolé. Nous avons ensuite utilisé MeOH comme éluant ; le produit **40** est alors isolé avec un rendement de 17%.

III-3-1-c-3 : Réaction avec les acides organiques RCOOH

Nous avons choisi tout d'abord l'acide trifluoroacétique, TFA (CF_3COOH), qui est un acide organique soluble dans les solvants organiques. Nous avons utilisé des solvants tels que THF, CHCl_3 , MeOH et opéré aussi sans solvant (TFA en excès), mais les résultats ne sont pas satisfaisants. Selon les spectres RMN effectués sur le mélange réactionnel, une réaromatisation du produit de départ **36i** semble probable dans toutes ces réactions. Le mélange réactionnel est purifié sur colonne de silice, mais aucun produit n'est isolé, même en utilisant des solvants polaires comme éluant, tels que le méthanol et l'eau.

Nous avons continué les réactions avec TFA ainsi que AcOH, *en milieu aqueux*. Le mélange réactionnel obtenu est purifié sur colonne de silice, *sans être neutralisé*. Le composé **40** est obtenu en utilisant le mélange AcOEt/ MeOH : 50/50 puis MeOH : 100%, comme éluant. {rdt=25% (avec TFA) ; rdt=13% (avec AcOH)}. Comme précédemment, il est vraisemblable que **40** se forme sur silice à partir de l'imminium **39**.

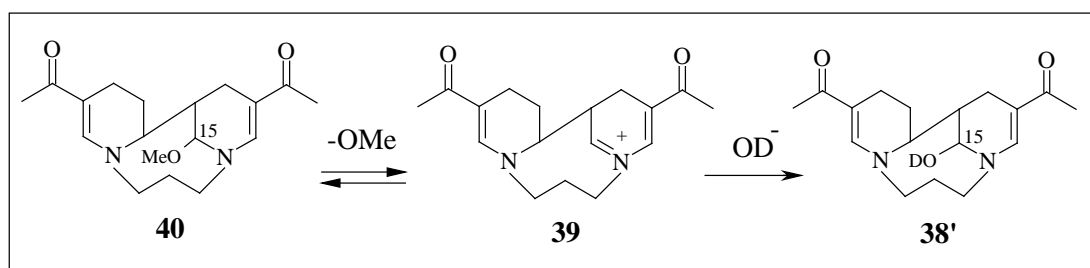
III-3-1-c-4 : Evolution du produit **40** dans D_2O

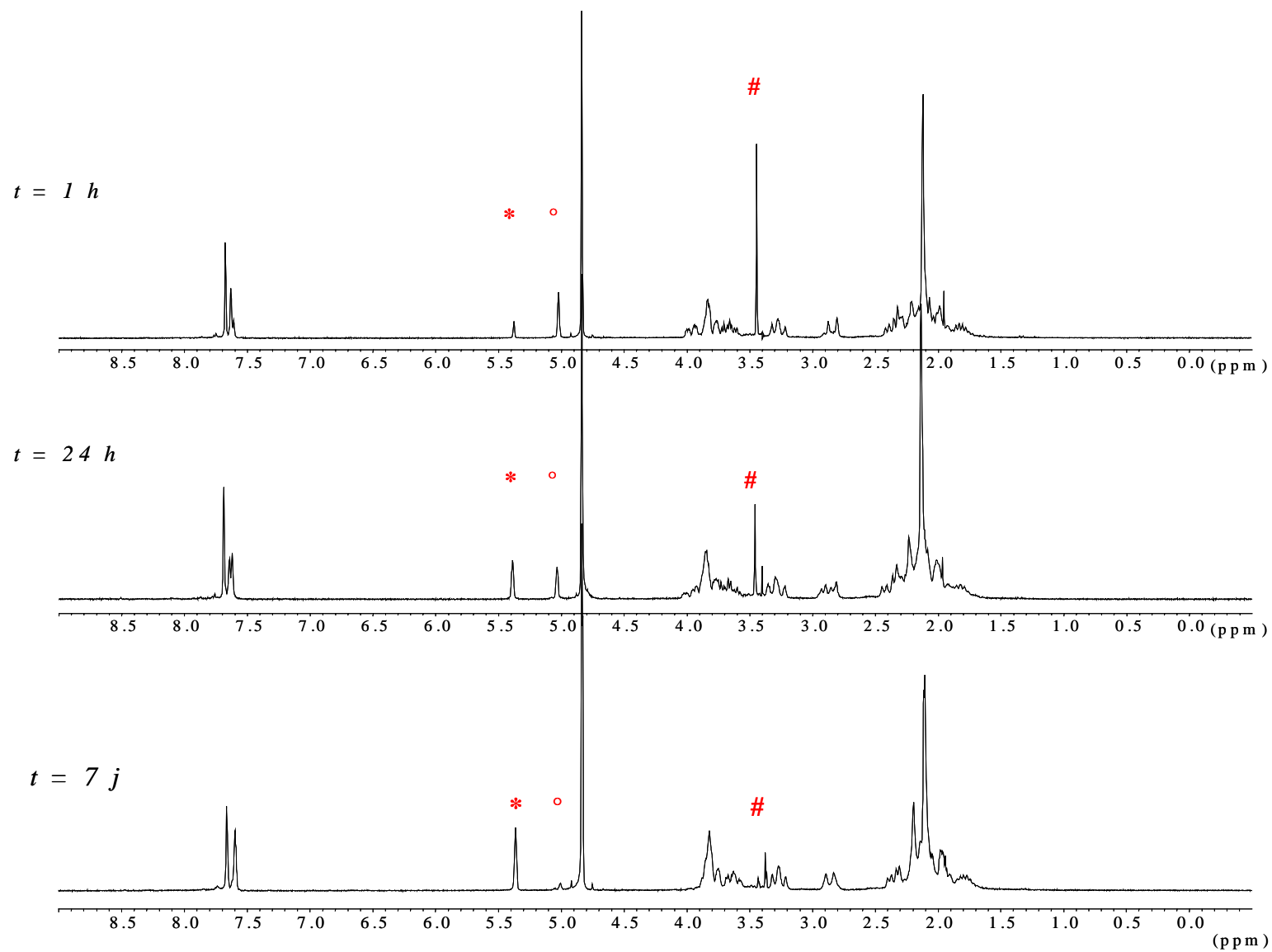
Les spectres RMN du produit **40** ont été réalisés dans CD_3OD . Cependant, dans une expérience, nous avons remplacé CD_3OD par D_2O pour faire un spectre RMN ^1H . Nous avons alors remarqué que le spectre évoluait au cours du temps, le produit **40** ($\text{X} = \text{OMe}$) se transforme lentement en **38'** ($\text{X} = \text{OD}$). Cette évolution est aussi visible en CCM (changement du R_f de 0,44 à 0,41). Le signal le plus sensible à l'évolution correspond au proton H-**15** qui est lié au C-OMe (dans **40**) et C-OD (dans **38'**). Les intégrations obtenues des trois spectres effectués sur le même échantillon (spectres page 91) se trouvent dans le tableau suivant :

produit		40	38'
C- 15		C-OMe	C-OD
H- 15 δ (ppm)		5,4	5,0
Intégration (%)	t = 1 h*	77	23
	t = 24 h*	48	52
	t = 7 j*	9	91

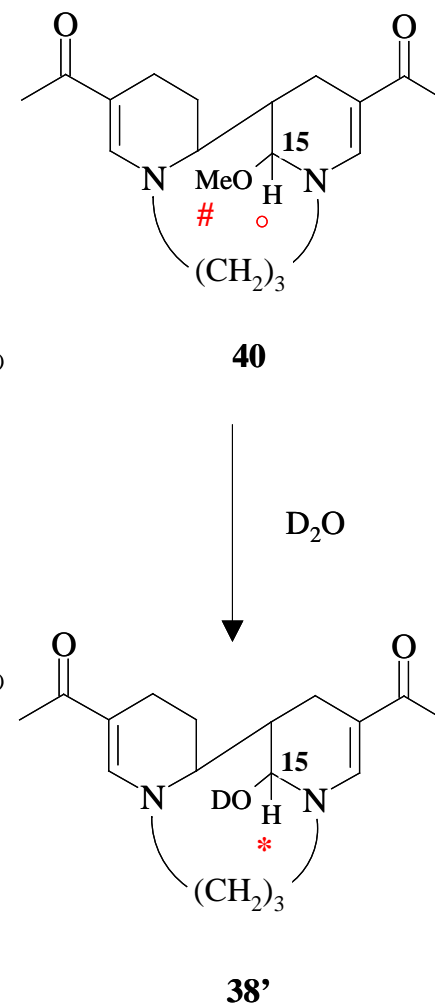
* temps écoulé après avoir préparé le tube RMN.

Cette évolution implique le passage par l'intermédiaire imminium **39** qui subit ensuite l'attaque nucléophile du groupe OD (D_2O). Le groupe OMe est un nucléophile plus fort que OD, mais comme le solvant D_2O se trouve en abondance par rapport à OMe, l'attaque du nucléophile OD sur l'imminium **39** semble plus favorable.



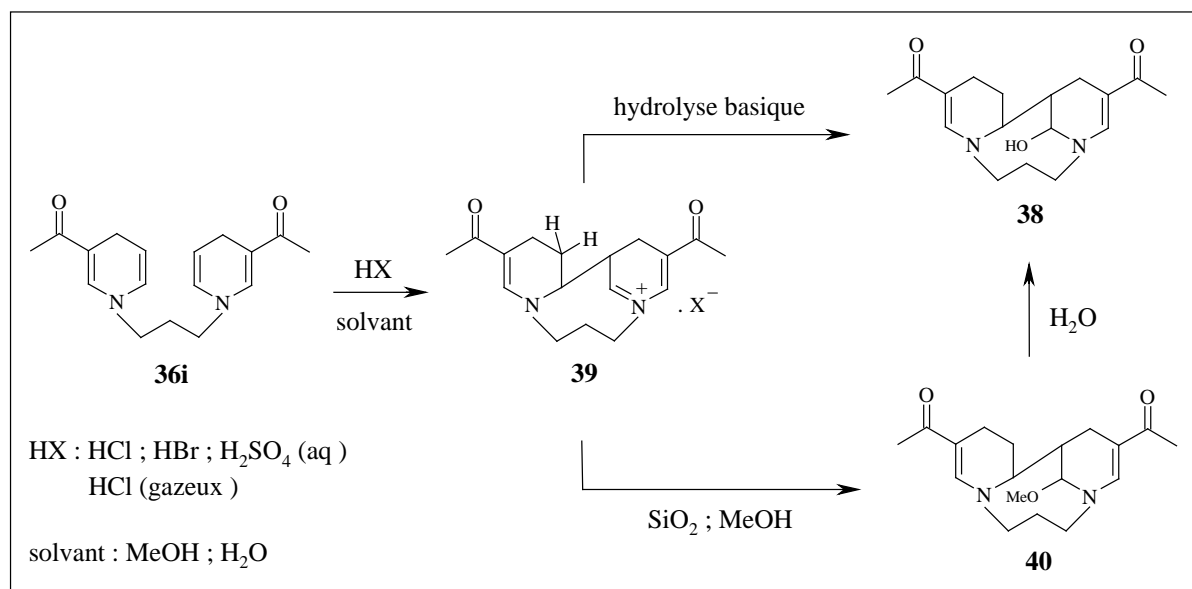


Evolution du composé **40** dans D₂O : suivi RMN



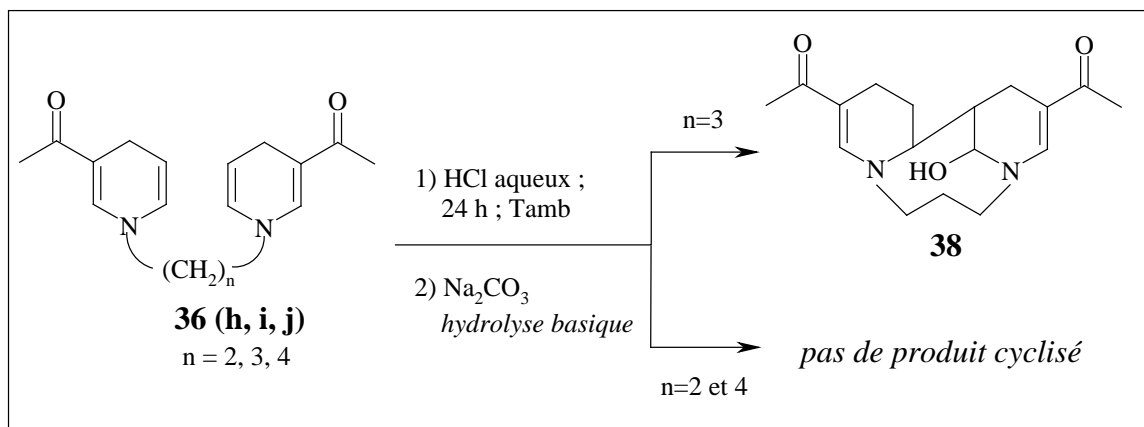
III-3-1-d : Conclusion

Les résultats obtenus sur la réactivité du bis (3-acétyl-1,4-dihydropyridino)propane **36i** (n=3) en milieu acide, montrent que quel que soit l'acide utilisé pour la réaction, l'intermédiaire iminium **39** se forme dans le milieu. Le produit final après une hydrolyse basique est le cyclisé **38**, tandis que la purification avec un éluant à base du méthanol conduit au dérivé méthoxylé **40**. Ce dernier se transforme lentement dans l'eau en **38**, via l'intermédiaire **39** :



III-3-2 : Réactivité du bis(3-acétyl-1,4-dihydropyridino)éthane **36h** (n=2) et du bis(3-acétyl-1,4-dihydropyridino)butane **36j** (n=4)

Pour étudier l'effet de la longueur de la chaîne sur la cyclisation étudiée {cas de **36i** (n=3)}, nous avons effectué la même réaction avec **36h** (n=2) et **36j** (n=4) en utilisant le même mode opératoire, mais nous n'avons pas obtenu de produit cyclisé. D'après les analyses effectuées (RMN, CCM) nous constatons qu'une réaction de réaromatisation a eu lieu. La longueur de la chaîne reliant les deux cycles azotés a donc un effet important sur la cyclisation intramoléculaire.

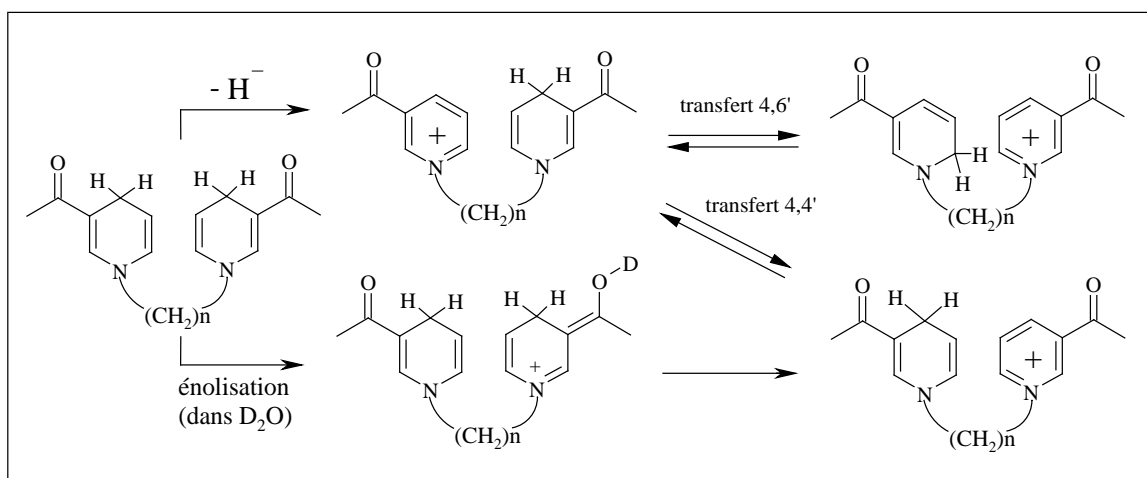


Afin de mieux comprendre la différence de réactivité en fonction de la longueur de chaîne des dihydropyridines **36** (**h-j**) en milieu acide, nous avons effectué un suivi RMN.

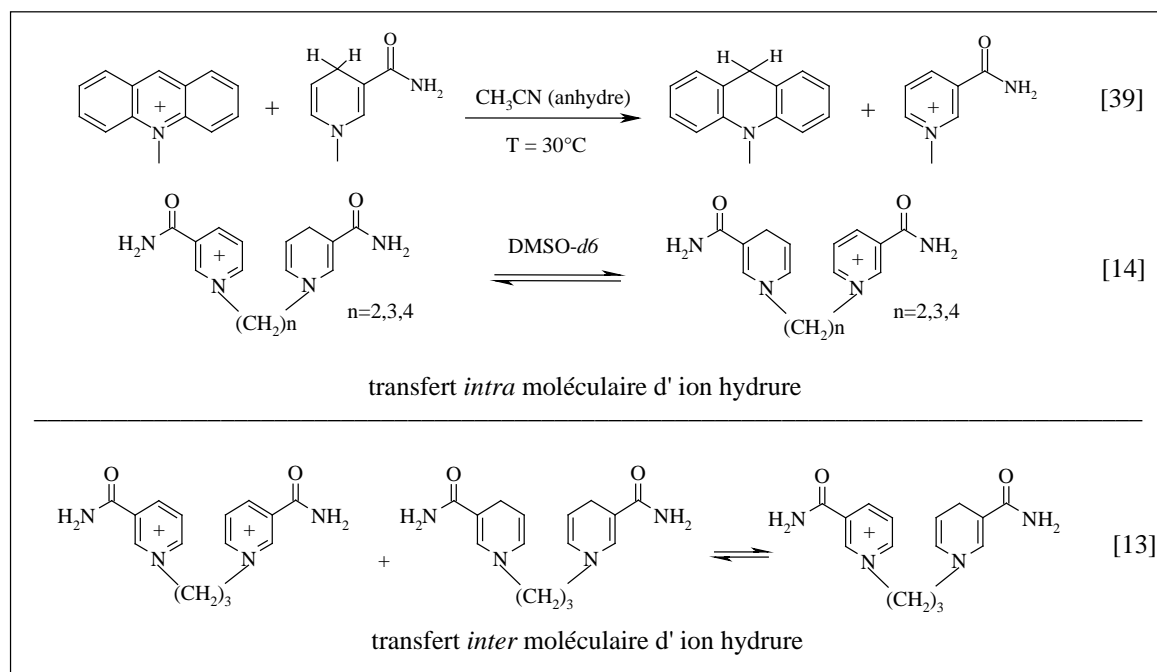
Les conditions utilisées et les spectres obtenus sont rassemblés dans la partie expérimentale (annexe 1). Les spectres enregistrés **S1**, **S2** et **S3** ont les définitions suivantes :

- **S1** : spectre enregistré dans D_2O : présence de protons éthyléniques (5~7,5 ppm) et apparition de la partie aromatique (entre 7,5 et 9,5 ppm).
- **S2** : spectre enregistré dans $\text{D}_2\text{O} + \text{HCl}$: disparition de protons éthyléniques, présence de la partie aromatique, apparition de deux singulets intenses à 2 et 3,5 ppm.
- **S3** : spectre enregistré après le traitement basique, dans D_2O : quasi-disparition de la partie aromatique, un singulet à 8,5 ppm, présence de singulets intenses à 2 et 3,5 ppm.

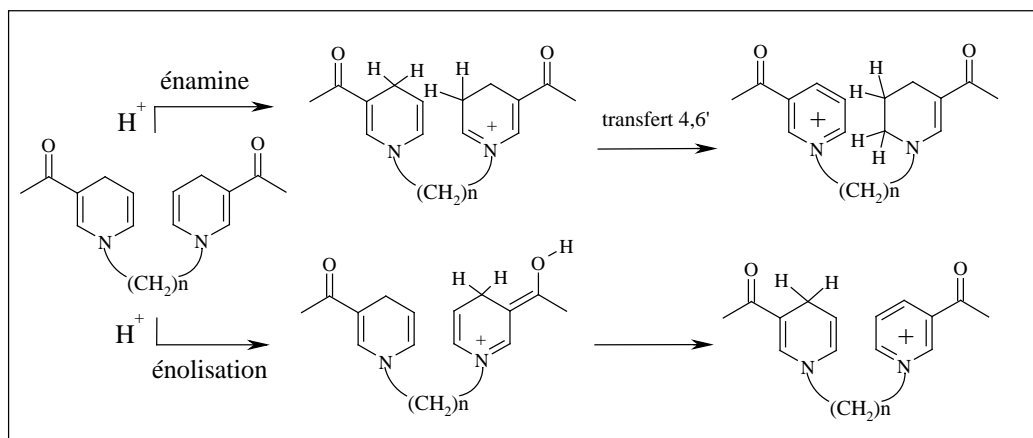
Nous avons préparé des solutions de chaque produit dans D_2O et suivi les changements en RMN ^1H au cours du temps. Les spectres obtenus (**S1**) montrent que quelle que soit la longueur de la chaîne alkyle (n) le produit réduit évolue de la même façon. Les trois massifs correspondants aux protons éthyléniques (5~7,5 ppm) du cycle dihydropyridine sont toujours présents. Une partie aromatique (entre 7,5 et 9,5 ppm) est visible, dont l'intégration par rapport à la partie saturée augmente au cours du temps. Cette aromatisation pourrait être provoquée par élimination d'ion hydrure H^- et la formation d'un ammonium à partir d'un des motifs dihydropyridine. Elle pourrait aussi être initiée par énolisation selon le schéma suivant :



Des exemples de transfert d'ion H^+ sont rapportés dans la littérature [13, 14, 39]. Pour éviter l'interaction des composés « dihydro » avec le solvant, les réactions ont été réalisées dans des solvants aprotiques tels que CH_3CN et $DMSO$.



Nous avons ensuite étudié l'évolution en milieu acide en ajoutant de l'acide chlorhydrique (HCl 36%) dans le tube RMN. Les spectres RMN 1H obtenus (**S2**) montrent que la partie aromatique est toujours présente, mais la partie éthylénique a pratiquement disparu. Les signaux caractéristiques de l'ammonium se trouvent dans la partie saturée (les CH_2 de la chaîne) mais aussi d'autres signaux parmi lesquels deux singulets intenses (à 2 et 3,5 ppm). Ils pourraient correspondre aux protons des groupes acétyles situés respectivement sur un cycle partiellement saturé (à 2 ppm) et aromatique (à 3,5 ppm). L'aromatisation des cycles réduits en milieu acide pourrait intervenir via l'imminium, puis le transfert intramoléculaire d'ion hydrure H^+ ou bien par énolisation selon :



Nous avons ensuite suivi le changement des spectres RMN ^1H , en neutralisant la solution acide de chaque tube par Na_2CO_3 jusqu'à $\text{pH} = 9\sim 10$. Le mélange est évaporé à sec et le résidu est repris au MeOH. La phase méthanolique est ensuite évaporée et le spectre RMN ^1H (D_2O) est enregistré sur le produit obtenu. Nous remarquons que les spectres ainsi obtenus (**S3**) pour les trois produits **36 (h-j)** ont la même allure. Un singulet est remarquable dans la partie aromatique (à 8,5 ppm), d'autres signaux moins intenses se trouvent dans cette zone (7,5 ~ 9,5 ppm). Les signaux correspondants à la partie saturée sont plus ou moins intenses par rapport aux spectres avant neutralisation et nous remarquons deux singulets intenses (vers 2 et 3,5 ppm) qui pourraient correspondre à deux groupes COCH_3 différents.

En faisant un suivi par chromatographie sur couche mince (SiO_2 ; AcOEt/MeOH : 50/50) à partir de ces solutions, nous remarquons la présence du spot correspondant au produit cyclisé **38** pour $n=3$, mais les signaux correspondants ne sont pas très visibles sur le spectre RMN ^1H .

D'après ces résultats, ainsi que ceux obtenus précédemment pour $n=3$, nous pouvons constater que la formation du composé cyclisé **38** via l'intermédiaire imminium **39** est favorable quand la quantité d'acide est supérieure à la quantité de substrat **36i**. Nous avons donc fait réagir le composé **36j** ($n=4$) avec une grande quantité d'acide et suivi l'évolution en enregistrant les spectres RMN ^1H (D_2O). Cependant les résultats sont les mêmes que précédemment à savoir pas de cyclisation et obtention des spectres RMN ^1H (D_2O) identiques aux spectres **S2** et **S3** qui correspondent respectivement aux spectres enregistrés avant et après le traitement basique. Contrairement au composé **36i** ($n=3$), la quantité d'acide ne joue donc pas un rôle important pour la réaction du composé **36j** ($n=4$).

Nous avons confirmé le comportement différent pour **36i** ($n=3$) et **36j** ($n=4$) en enregistrant les spectres dans DCl (36%) / D_2O :

- avec $n=3$:

L'intermédiaire imminium est observé au bout de quelques minutes. A partir de ce stade, le spectre enregistré n'évolue plus, même après plusieurs jours (cf. spectres page 98).

- avec $n=4$:

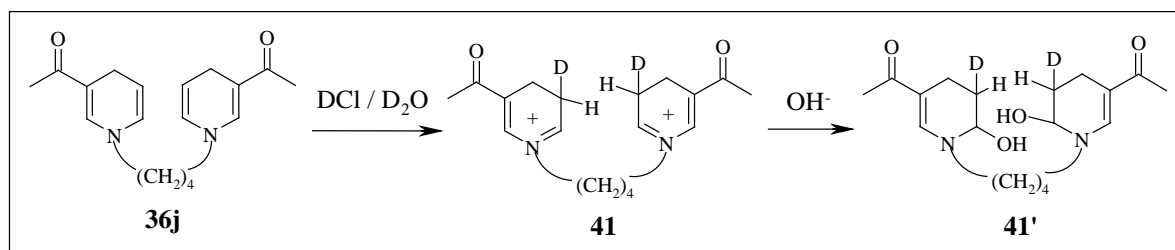
Le spectre enregistré ne correspond ni à l'intermédiaire imminium ni au produit de départ et contrairement aux cas précédents, nous n'observons pas d'aromatisation sur le spectre. Les spectres enregistrés après plusieurs jours sont identiques et aucune évolution ne

s'est reproduite au cours du temps. La comparaison de ces spectres (cf. page 99) à celui du produit de départ montre en particulier :

- la symétrie de la structure (les deux groupes CH_2 de la chaîne sont présents),
- l'absence d'un des CH_{sp^2} ,
- la présence d'un C_{sp^3} supplémentaire (CHD). Le spectre RMN ^{13}C confirme l'incorporation de deutérium.

Pensant que nous avons le produit de départ **36j** qui aurait des déplacements chimiques différents à cause de l'effet du solvant, nous avons donc effectué le traitement basique (neutraliser avec Na_2CO_3 , évaporer, reprendre le résidu au MeOH). Les spectres RMN ^1H enregistrés dans CDCl_3 (très peu soluble) et dans D_2O (totalement soluble) sont identiques (cf. page 100). Ils ne correspondent pas au produit de départ et sont identiques à celui enregistré avant le traitement.

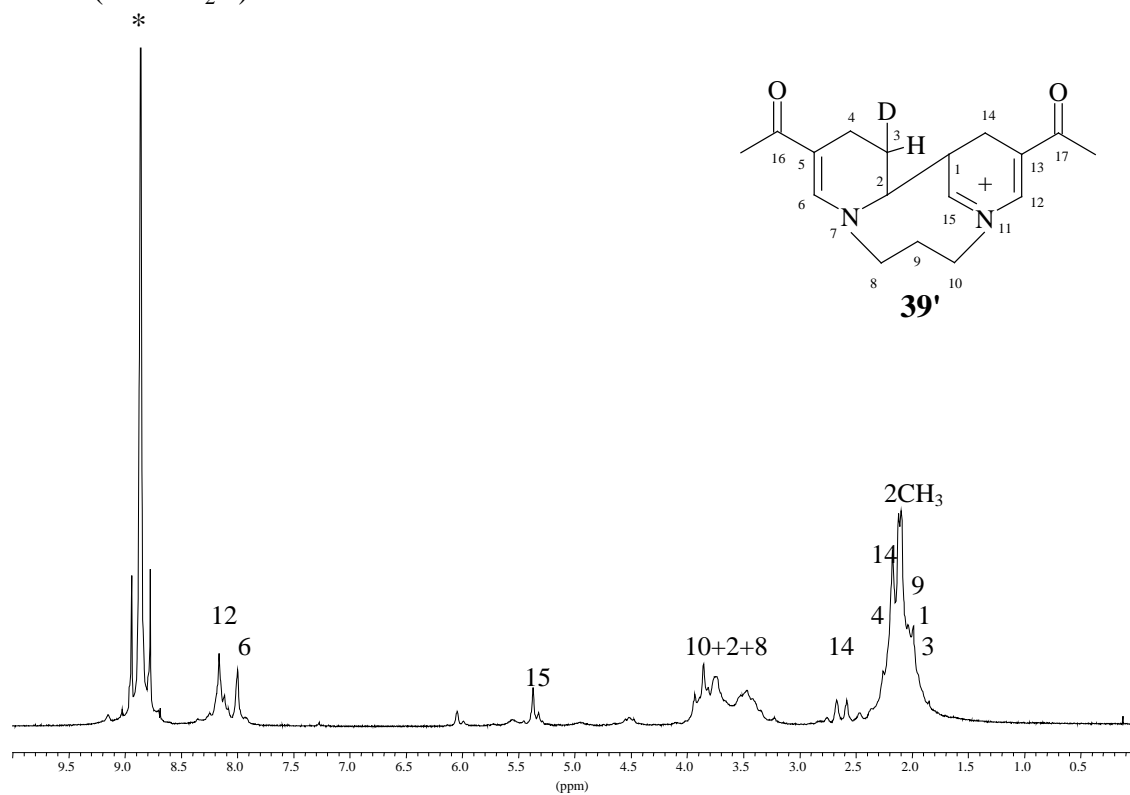
Nous proposons donc l'hypothèse suivante : DCl s'additionne sur la liaison $\text{C}=\text{C}$ de l'énamine du chaque cycle, nous obtenons donc une structure symétrique **41**. Après le traitement basique, nous avons l'addition du OH^- sur l'imminium formé et nous obtenons le composé **41'**. Le déplacement chimique du proton H-6 (5,3 ppm) est comparable à celui observé dans le composé **38**.



Ces résultats sont différents de ceux obtenus dans l'expérience effectuée précédemment avec HCl (36%), pourtant les mêmes quantités sont utilisées pour les deux expériences : 9 mmoles d'HCl (ou DCl) pour 0,07 mmole **36j** ($n=4$). Contrairement à la solution de DCl, qui est maintenue toujours dans le tube RMN, la réaction avec HCl s'effectue à l'air (24h à T_{amb} , sous agitation), nous pensons donc qu'en présence d'oxygène, l'addition d'HCl sur la double liaison conduit rapidement à la réaromatisation.

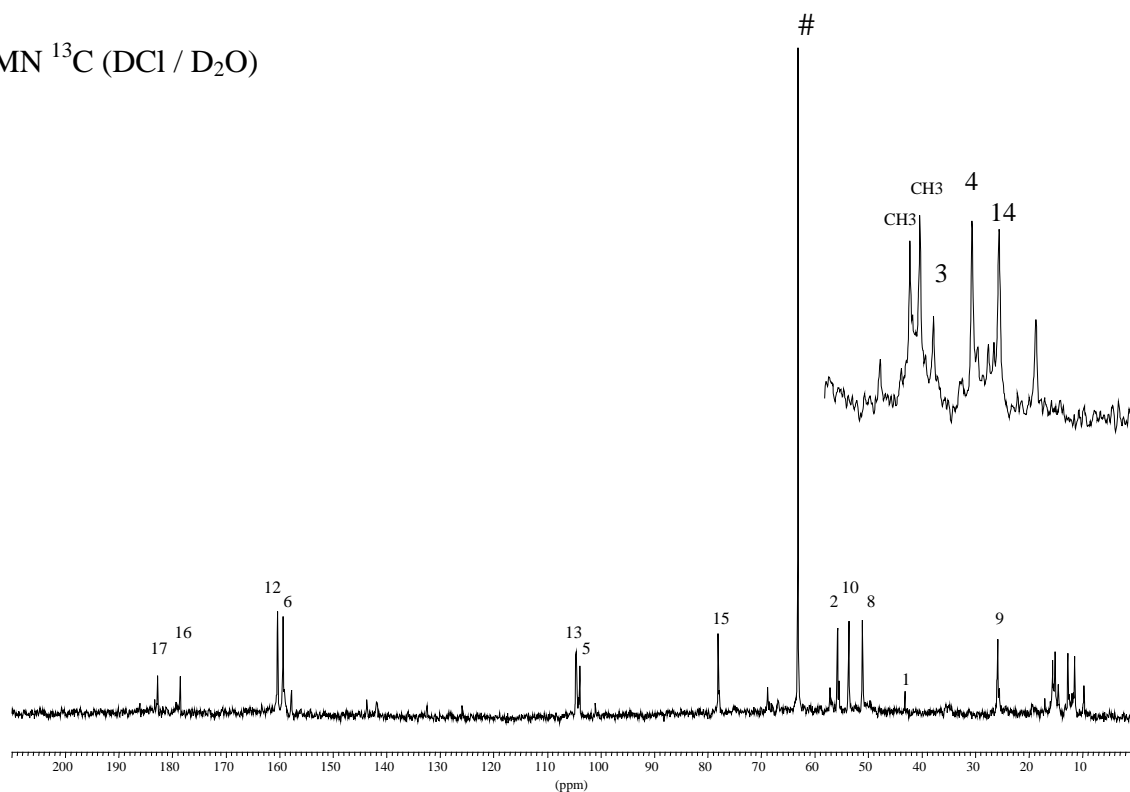
L'ensemble de ces résultats montre que le facteur conformationnel est décisif dans le comportement des composés **36i** ($n=3$) et **36 (h, j)** ($n= 2, n= 4$) en milieu acide.

RMN ^1H (DCI / D_2O)



* solvant (DCI / D_2O)

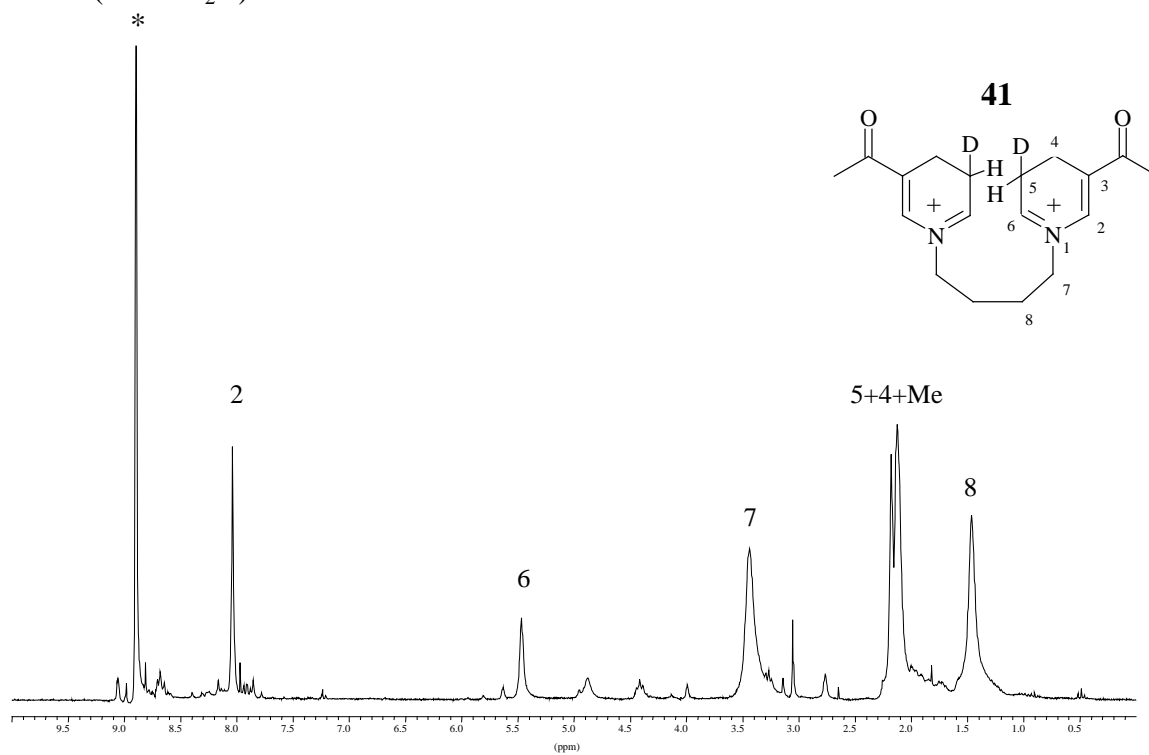
RMN ^{13}C (DCI / D_2O)



dioxane comme référence

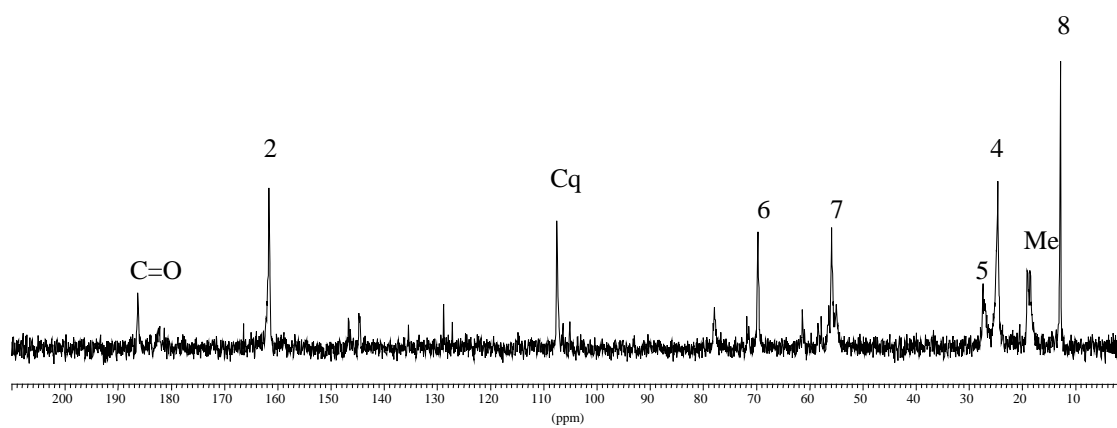
Spectres RMN ^1H (200 MHz) ; ^{13}C (50,3 MHz) du composé **36i** (n=3) dans DCI / D_2O (**39'**)

RMN ^1H (DCI / D_2O)



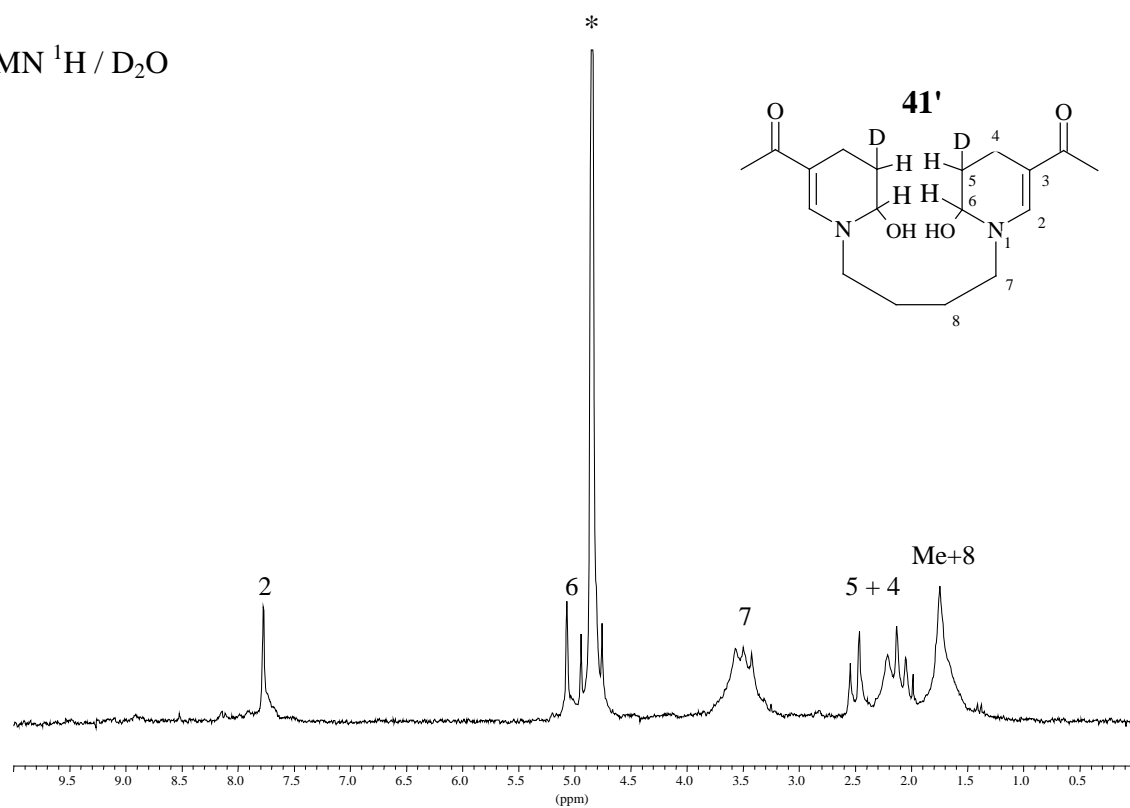
* solvant (DCI / D_2O)

RMN ^{13}C (DCI / D_2O)



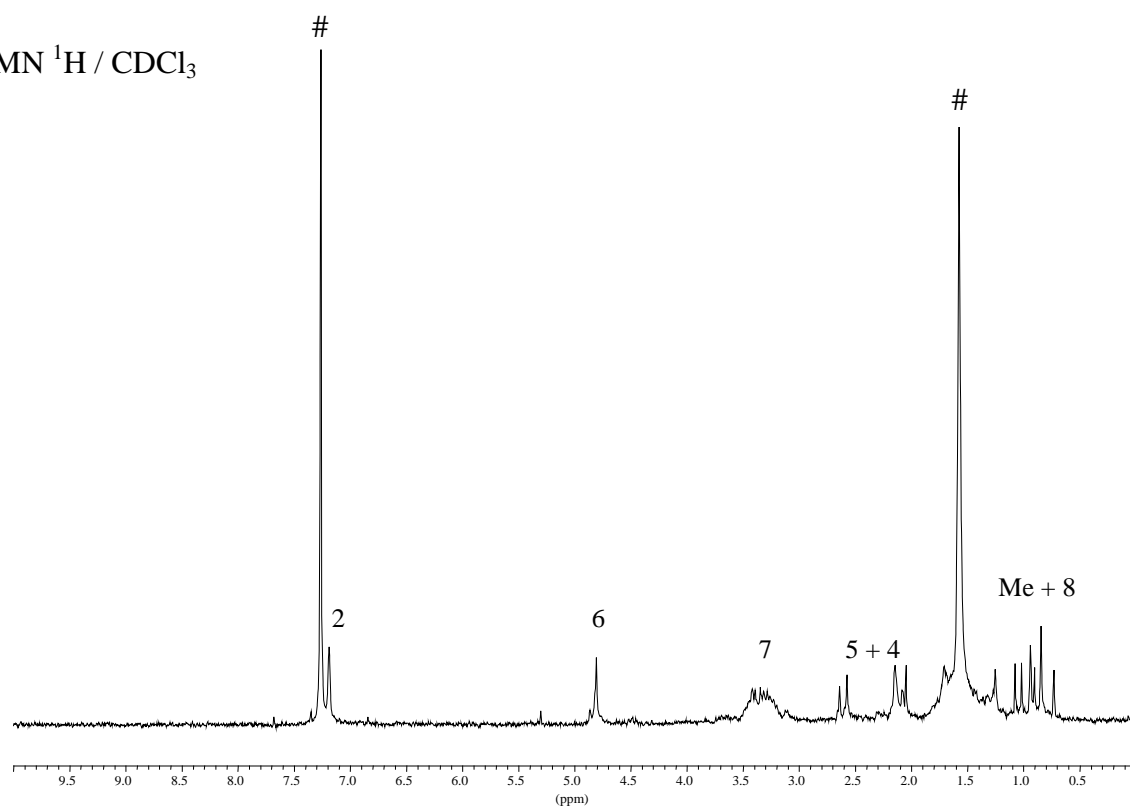
Spectres RMN ^1H (200 MHz) ; ^{13}C (50,3 MHz) du composé **36j** (n=4) dans DCI / D_2O (**41**)

RMN ^1H / D_2O



* solvant (D_2O)

RMN ^1H / CDCl_3

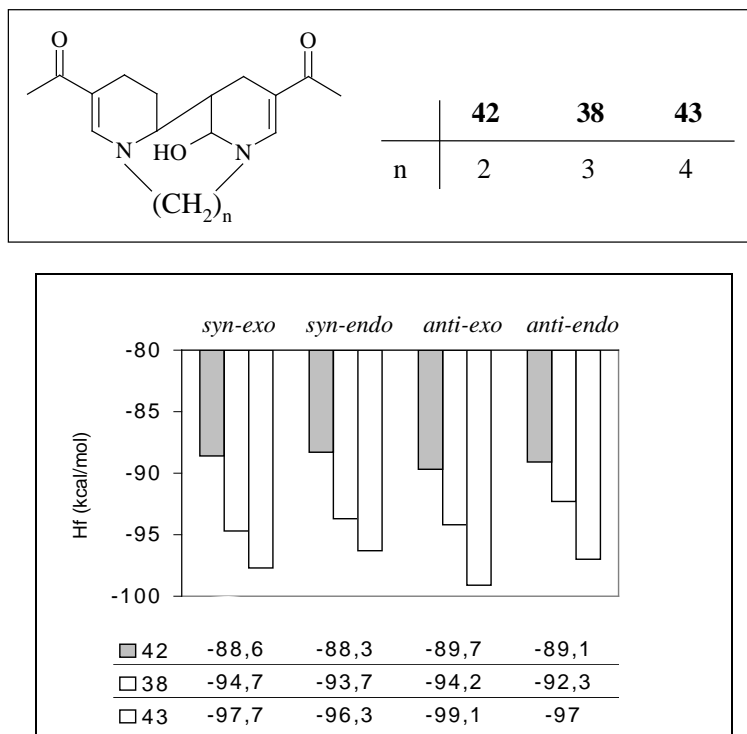


solvant (CDCl_3)

Spectre RMN ^1H (200 MHz) du composé **41'** dans D_2O et CDCl_3

III-3-3 : Interprétation des résultats par mécanique moléculaire (PCmodel, V7)


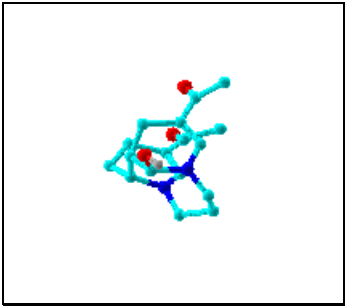
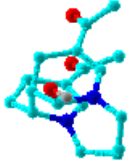
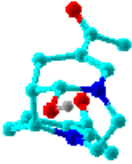

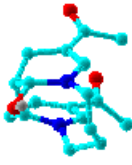
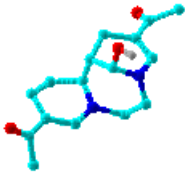
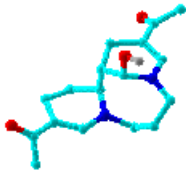
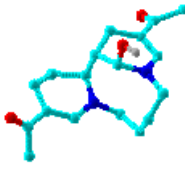
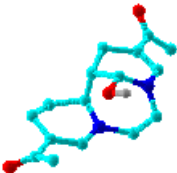
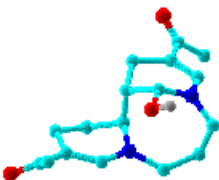
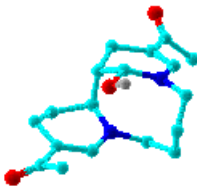
Afin de rationaliser ces résultats, nous avons à nouveau fait appel à la mécanique moléculaire. Nous avons tout d'abord calculé l'énergie stérique et la chaleur de formation des quatre stéréoisomères possibles (*syn-exo*, *syn-endo*, *anti-exo*, *anti-endo*) pour $n=2$ et 4, afin de les comparer à celles précédemment obtenues avec $n=3$. Les chaleurs de formation trouvées sont comparées dans le schéma suivant :



Stabilité relative des quatre stéréoisomères de **38**, **42**, **43**

Nous remarquons que :

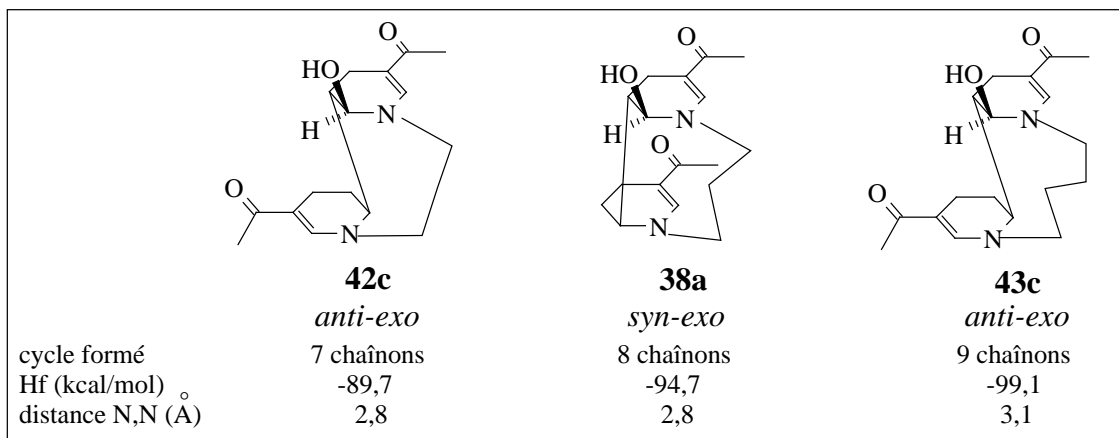
- L'orientation *exo* pour OH est plus favorable pour ces trois produits ($n=2$ à 4). Par contre, l'orientation *endo* est défavorisée par encombrement stérique.
- Pour $n=2$, tous les conformères sont hauts en énergie. Parmi les quatre isomères possibles, la structure de plus basse énergie correspond à l' *anti-exo* **42c**.
- Pour $n=3$, la structure de plus basse énergie est la *syn-exo* **38a** (structure isolée et confirmée par radiocristallographie). Cependant, nous remarquons que la différence d'énergie avec le conformère *anti-exo* **38c**, n'est pas très importante ($\Delta E = 0,5$ kcal/mol). En effet, nous montrerons plus loin que la distance entre les motifs énamines dans la dihydropyridines de départ (**36i**) pourrait être le facteur limitant pour la cyclisation.
- Les produits les plus stables correspondent à $n=4$. D'un point de vue tension de cycle du produit final, la formation de **43** devrait donc être possible. La structure de plus basse énergie correspond à **43c** (*anti-exo*) qui est plus stable que **38a** ($n=3$, *syn-exo*) ($\Delta H_f = -4,4$ kcal/mol). Le fait que ce produit ne se forme pas, n'est donc pas lié à la stabilité relative des produits cyclisés.

	n = 2	n = 3	n = 4
<i>syn-exo</i>	 <p>42a E = 31,2 (kcal/mol) Hf = -88,6 (kcal/mol)</p>	 <p>38a E = 31,5 (kcal/mol) Hf = -94,7 (kcal/mol)</p>	 <p>43a E = 34,9 (kcal/mol) Hf = -97,7 (kcal/mol)</p>
<i>syn-endo</i>	 <p>42b E = 31,5 (kcal/mol) Hf = -88,3 (kcal/mol)</p>	 <p>38b E = 32,5 (kcal/mol) Hf = -93,7 (kcal/mol)</p>	 <p>43b E = 36,4 (kcal/mol) Hf = -96,3 (kcal/mol)</p>
<i>anti-exo</i>	 <p>42c E = 30,1 (kcal/mol) Hf = -89,7 (kcal/mol)</p>	 <p>38c E = 32,1 (kcal/mol) Hf = -94,2 (kcal/mol)</p>	 <p>43c E = 33,5 (kcal/mol) Hf = -99,1 (kcal/mol)</p>
<i>anti-endo</i>	 <p>42d E = 30,7 (kcal/mol) Hf = -89,1 (kcal/mol)</p>	 <p>38d E = 33,9 (kcal/mol) Hf = -92,3 (kcal/mol)</p>	 <p>43d E = 35,6 (kcal/mol) Hf = -97,0 (kcal/mol)</p>

Composés cyclisés **38**, **42**, **43** :

Conformère de plus basse énergie pour chacun des quatre stéréoisomères théoriquement possibles ;
Les structures « encadrées » correspondent au stéréoisomère le plus stable parmi les quatre possibles.

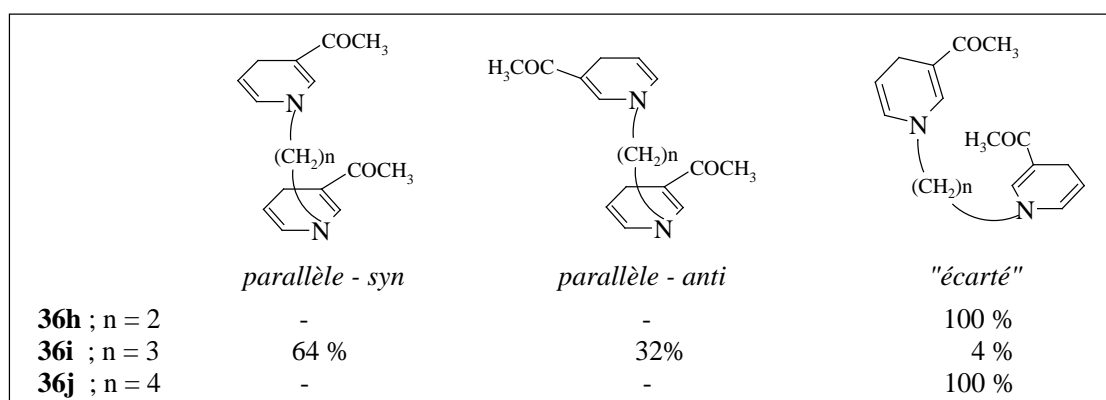
Les structures de plus basse énergie pour chacun des quatre stéréoisomères possibles, sont rassemblés dans le schéma suivant :

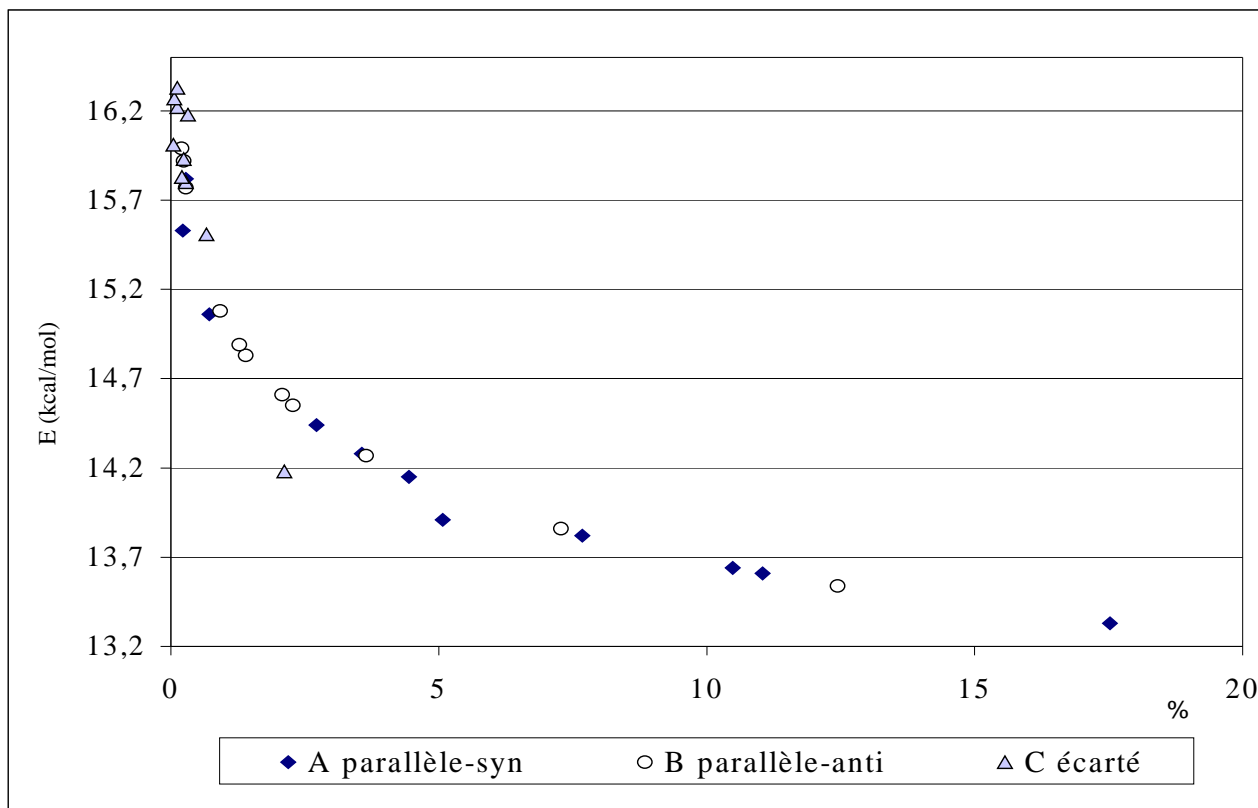


Afin de mieux comprendre l'influence de la chaîne reliant les deux cycles dans la formation des composés cyclisés **38**, **42**, **43**, nous avons étudié l'espace conformationnel accessible des dihydropyridines de départ **36** (**h**, **i**, **j**). Les conformères obtenus pour chacune des structures (cf. schéma ci-dessous), se différencient par le positionnement dans l'espace des cycles azotés (*parallèle* ou « *écarté* ») ainsi que du groupe acétyle (*syn* ou *anti*).

Nous remarquons que :

- Pour **36i** (n=3) :
 - 64% des conformères ont les cycles *parallèles* et les groupes acétyles *syn*, 32% ont les cycles *parallèles* mais les groupes acétyles *anti*. Le reste (4%) présente une position « *écartée* » au niveau des cycles azotés. L'espace conformationnel de **36i** est décrit dans le schéma et le tableau page 104. Parmi ces conformères, ceux qui ont la position *parallèle-syn* (type A) sont parmi les plus stables et favorables pour la création de la liaison C-C, conduisant à la structure cyclisée **38a**.
 - Sur une différence d'énergie de 0,82 kcal/mol, 25% des conformères ont la position *parallèle-anti* (type B). Cependant, la distance entre les motifs énamines {C-5, C-6' ou C-5', C-6 (4,9 ~5,3 Å)} n'est pas favorable pour la cyclisation.
- Pour **36h** (n=2) et **36j** (n=4) tous les conformères présentent une géométrie de type « *écarté* », interdisant toute interaction entre les doubles liaisons responsables de cyclisation.
- Dans tous les cas, l'ensemble de ces conformations est dominé par l'arrangement de la chaîne (CH₂)_n qui s'organise de telle façon que les liaisons C-H ne soient pas *éclipsées*, mais *décalées*. Ceci détermine la position relative des cycles : *parallèle* (n=3) ou « *écartée* » (n=2 et n=4).





type de conformère	E (kcal/mol)	ΔE (kcal/mol)	(%)*	nombre de conformères**
A	13,33	0,00	17,5	4
B	13,54	0,20	12,4	4
A	13,61	0,28	11,0	4
A	13,64	0,31	10,5	4
A	13,82	0,49	7,7	4
B	13,86	0,53	7,3	4
A	13,91	0,58	5,1	3
A	14,15	0,82	4,4	4
C	14,18	0,85	2,1	2
B	14,27	0,94	3,6	4
A	14,28	0,95	3,6	4
A	14,44	1,11	2,7	4
B	14,55	1,22	2,3	4
B	14,61	1,28	2,1	4
B	14,83	1,50	1,4	4
B	14,89	1,56	1,3	4
A	15,06	1,73	0,8	3
B	15,08	1,75	0,9	4
C	15,51	2,18	0,7	6
A	15,53	2,20	0,2	2
B	15,77	2,44	0,3	4
C	15,80	2,47	0,3	4
A	15,82	2,49	0,3	4
C	15,83	2,50	0,2	3
B	15,92	2,59	0,2	4
C	15,93	2,60	0,2	4
B	15,99	2,66	0,2	4
C	16,01	2,68	0,1	1
C	16,18	2,85	0,3	8
C	16,22	2,89	0,1	4
C	16,27	2,94	0,1	2
C	16,33	3,00	0,1	4

* population de Boltzmann

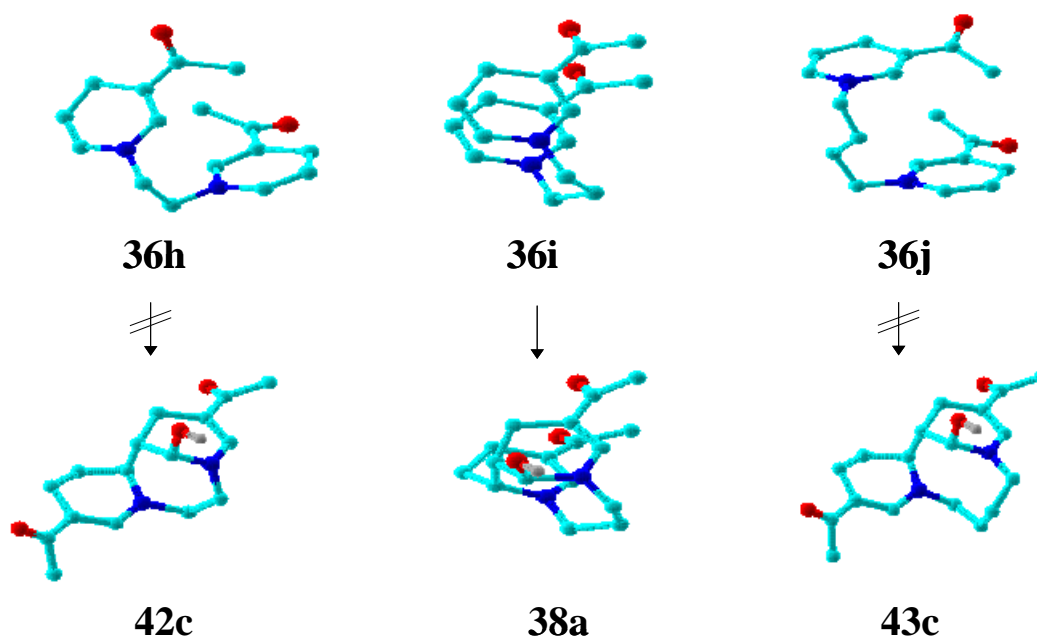
** barrière énergétique = 3 kcal/mol

Population et énergie stérique des conformères pour la structure 36i (n=3)

Ces résultats sont en accord avec la réactivité observée : l'interaction entre les deux doubles liaisons, qui participent à la cyclisation (C-5, C-6 et C-5', C-6'), n'est favorable que pour **36i** (n=3), comme le montrent les distances 5,6' ou 6,5'. Le conformère le plus stable ainsi que les valeurs correspondantes pour chaque structure se trouvent dans le tableau et le schéma suivant :

structure		36h ¹	36i ¹	36j ¹
Hf (kcal/mol)		-43,3	-48,3	-53,5
Δ Hf (kcal/mol)		0,0	-5,0	-10,2
distance N,N (Å)		2,9	3,0	4,6
distance C,C (Å)	5, 6'	5,9	3,5	6,9
	6, 5'	5,9	3,7	6,9

¹ conformère le plus stable

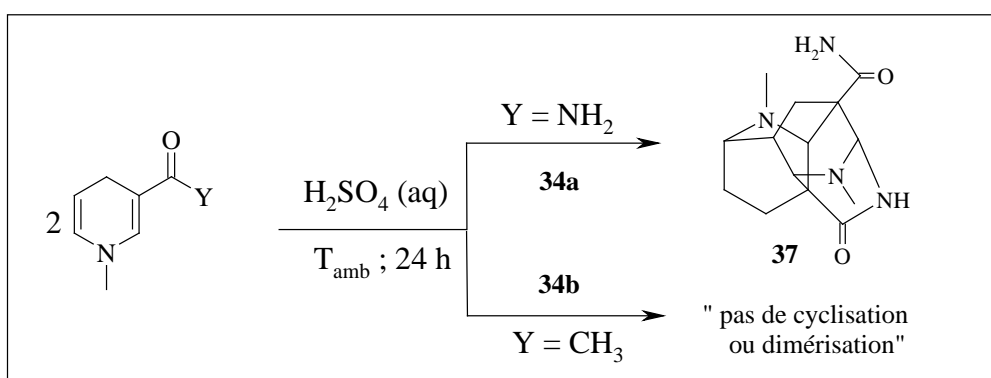


Conclusion :

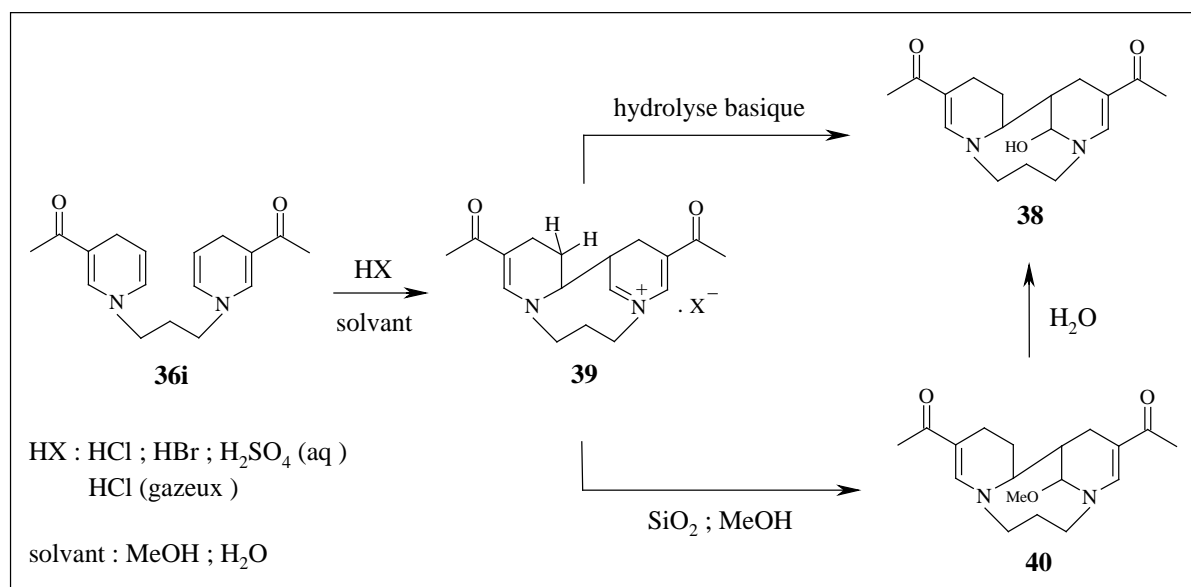
Dans cette partie nous avons étudié la réactivité des 1,4-dihydropyridines en milieu acide et isolé des produits cyclisés.

Avec le N-méthyl-3-amido-1,4-dihydropyridine **34a**, nous avons isolé le dérivé **37** et levé les ambiguïtés concernant les conditions de sa formation. Nous avons proposé un mécanisme et décrit ses caractéristiques RMN. **37** résulte de la création « *en un seul pot* » de 5 liaisons (1C-H ; 3C-C ; 1C-N) et 9 centres stéréogéniques (7C* et 2N*). Une autoorganisation deux à deux des molécules d'amidodihydropyridine **34a** par liaison hydrogène pourrait être à l'origine de cette réaction.

Avec le N-méthyl-3-acétyl-1,4-dihydropyridine **34b**, aucune cyclisation n'intervient en milieu acide. Une étude par mécanique moléculaire nous a permis de rationaliser ces résultats.

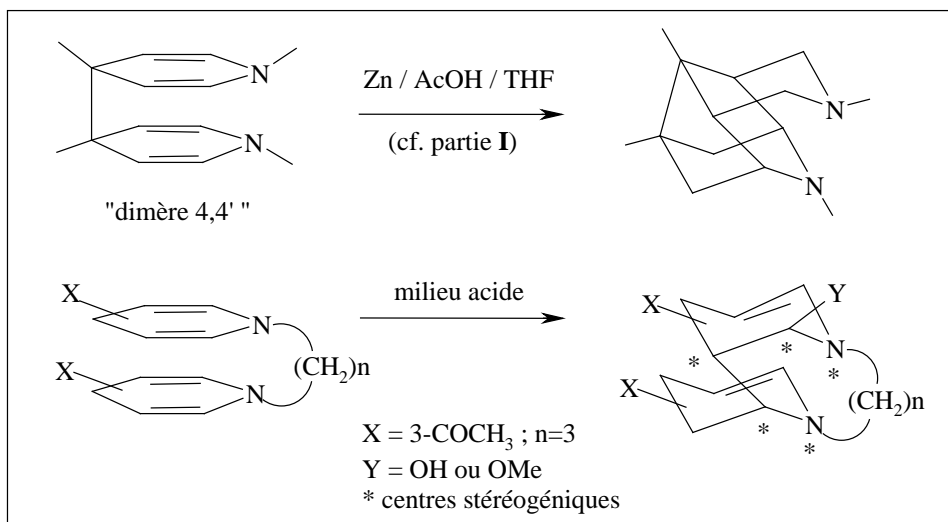


Par contre, l'étude de la réactivité du bis(3-acétyl-1,4-dihydropyridino)propane **36i** en milieu acide, nous a permis d'isoler des composés tricycliques originaux (**38-40**). Ils résultent de la création d'une liaison C-C entre les deux motifs dihydropyridines.



Cette cyclisation n'intervient pas avec **36h** (n=2) et **36j** (n=4). L'étude de l'espace conformationnel nous a permis de mieux comprendre l'influence de la longueur de la chaîne reliant les deux cycles sur leur orientation relative.

Nous avons donc réussi à créer une liaison C-C et 5 centres stéréogéniques (3C* et 2N*), par interaction de deux noyaux 1,4-dihydropyridines, en milieu acide. Ces résultats montrent que l'enchaînement 4,4' n'est pas indispensable à la création de cette liaison. Cependant, pour qu'elle s'établisse, les facteurs conformationnels sont « limitant ».



Références bibliographiques (partie III)

- [1] F.M. Moracci ; F. Liberatore ; V. Carelli ; A. Amone ; I. Carelli ; M.E. Cardinali ; *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 17, 3420-3422.
- [2] J.C. Leprêtre ; D. Limosin ; G. Pierre ; P. Chautemps ; J.L. Pierre ; *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2237-2243.
- [3] Y. Ohnishi ; M. Kitami ; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52 (9), 2674-2677.
- [4] K. Kano ; T. Matsuo ; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, 49 (11), 3269-3273.
- [5] O. Louis-André ; G. Gelbard ; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, 4, 565-577.
- [6] H. Minato ; S. Fujie ; K. Okuma ; M. Kobayashi ; *Chem. Lett.* **1977**, 1091-1094.
- [7] D. Mauzerall ; F.H. Westheimer ; *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 2261-2264.
- [8] P. Sanna ; A. Carta ; G. Paglietti ; *J. Chem. Research (M)* **1992**, 0301-0322.
- [9] P. Sanna ; A. Carta ; G. Paglietti ; *J. Chem. Research (S)* **1992**, 14-15.
- [10] G. Paglietti ; P. Sanna ; A. Nuvole ; *J. Chem. Research (M)* **1983**, 2326-2342.
- [11] C. Caron ; A. Mitschler ; G. Rivière ; L. Ricard ; M. Schappacher ; R. Weiss ; *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 24, 7402-7406.
- [12] A. Stock ; E. Sann ; G. Pfeleiderer ; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1961**, 647, 188-198.
- [13] J.W. Verhoeven ; W. van Gerresheim ; F.M. Martens ; S.M. vander Kerk ; *Tetrahedron* **1986**, 42, 4, 975-992.
- [14] W. van Gerresheim ; C. Kruk ; J.W. Verhoeven ; *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 5, 565-568.
- [15] J.H. Graig ; P.C. Huang ; T.G. Scott ; N.J. Leonard ; *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 9, 5872-5879.
- [16] M. Seki ; N. Baba ; J. Oda ; Y. Inouye ; *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1370-1373.
- [17] Lubert Stryer ; traduction française de Serge Weinman et Pierre Kamoun ; *La biochimie de Lubert Stryer* ; éd. Médecine-Sciences Flammarion ; troisième édition **1992**.
- [18] A. Hilgeroth ; M. Wiese ; A. Billich ; *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 4729-4732.
- [19] A. Hilgeroth ; U. Baumeister ; F.W. Heinemann ; *J. Mol. Str.* **1999**, 474, 267-274.
- [20] H.L. Ammon ; L.H. Jensen ; *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3, 613-614.
- [21] A.G. Anderson ; Jr. G. Berkelhammer ; *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 992-999.
- [22] P. Karrer ; G. Schwarzenbach ; F. Benz ; U. Solmssen ; *Helv. Chem. Acta* **1936**, 19, 811-827.
- [23] M.E. Brewster ; A. Simay ; K. Czako ; D. Winwood ; H. Farag ; N. Bodor ; *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3721-3726.
- [24] D.H.R. Barton ; A. Fekih ; X. Lusinch ; *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 31, 3693-3696.
- [25] J.M. Tavish ; G.R. Proctor ; J. Redpath ; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 20, 2545-2551.
- [26] C.S.Y. Kim ; S. Chaykin ; *Biochemistry* **1968**, 7, 6, 2339-2350.
- [27] N.J. Openheimer ; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1973**, 50, 3, 683-690.
- [28] S. Oae ; T. Nagata ; T. Yoshimura ; K. Fujimori ; *Tetrahedron Letters* **1982**, 23, 31, 3189-3192.
- [29] R.R. Ferguson ; R.H. Crabtree ; *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5503-5510.
- [30] H. Diekmann ; D. Hofmann ; K. Wallenfels ; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1964**, 674, 79-87.
- [31] R.J. Soothill ; L.R. Williams ; *Org. Mass Spectrom.* **1972**, 6, 141-150.
- [32] H. Kühnis ; W. Traber ; P. Karrer ; *Helv. Chem. Acta* **1957**, 40, 751, 755, 827.
- [33] H.L. Ammon ; L.H. Jensen ; *Acta Crist.* **1967**, 23, 805-816.
- [34] PCmodel ; calculées à partir des paramètres d'Altona implantés dans le programme : C.A.G. Haasnoot ; F.A.A.M. De Leeuw ; C. Altona ; *Tetrahedron* **1980**, 36, 2783-2792.

- [35] E. Pop ; M.E. Brewster ; M.-J. Huang ; N. Bodor ; *J. Mol. Str. (Theochem)* **1995**, 337, 49-55.
- [36] a) U. Berg ; N. Aström ; *Acta Chem. Scand.* **1995**, 49, 599-608.
b) R.G. Little ; C. Morimoto ; *Acta Cryst.* **1981**, B37, 1637-1640.
- [37] N.H. Cromwell ; F.A. Miller ; A.R. Johnson ; R.L. Frank ; D.J. Wallace ; *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 3337-3342.
- [38] Cette étude a été réalisée par le Professeur J.-M. Leger (Laboratoire de Chimie Physique EA 2962, Université Bordeaux 2, Carreire Nord – 146, rue Léo Saignât, 33076 Bordeaux cedex, France), que nous remercions vivement.
- [39] F. Michael ; C.B. Thomas ; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7139-7149.

Conclusion générale

Au cours de ce travail, nous nous sommes focalisés sur la série des pyridines et des dihydropyridines afin de développer de nouvelles méthodologies de synthèse pour accéder à de nouveaux dérivés polycycliques azotés. Dans ce cadre, les résultats suivants ont été obtenus (cf. schéma page 113) :

- Pour atteindre notre premier objectif qui était l'optimisation du rendement du composé tétracyclique **2** (obtenu par action du système Zn/ AcOH/ THF sur le méthiodure de la γ -picoline), nous avons réalisé des réactions en modifiant les conditions opératoires (changement quantitatif et/ou qualitatif du métal, de l'acide, du solvant, en variant la température et le temps de la réaction). Malgré tous les changements effectués, le rendement du produit **2** reste toujours faible ($\leq 8\%$).
- L'action du système Zn/ AcOH/ THF sur les bipyridines (2,2'- et 4,4'-) et le 1,1'-penta-1,5-diyl-bis-pyridinium ne permet pas d'obtenir un produit cyclisé. Les résultats obtenus montrent la difficulté à transposer la réaction de cyclisation précédemment mise au point avec les quinoléines, à la série pyridines. Dans le cas de la 2,2'-bipyridine, nous avons isolé le produit réduit **10** (1,2,3,6-hexahydro-[2,2']bipyridinyle) qui présente une analogie structurale avec l'*anabasine* (alcaloïde du tabac).
- Nous avons généralisé la méthode de réduction par le borhydrure de sodium (NaBH_4) sur divers pyridiniums et bipyridiniums et isolé des modèles originaux de tétrahydropyridines. Dans le cas des 2,2'-bipyridiniums tricycliques, cette réduction est stéréosélective. Quelle que soit la longueur de la chaîne reliant les deux atomes d'azote, nous isolons un seul et même diastéréoisomère. Les effets de solvant, l'introduction d'un composé chiral (isosorbide) ou la suppression de solvant n'influencent pas la stéréochimie de la réaction. Ici encore, certains composés (**22**, **23**, **27**) montrent une analogie structurale avec les alcaloïdes du tabac et pourraient avoir des potentialités pharmacologiques ou être utilisés comme agent de complexation.
- En appliquant les conditions de cyclisation de Grewe (HBr ou H_3PO_4) sur les di(tétrahydro)pyridines reliées avec une chaîne alkyle (**21b-c**), les dérivés réduits N-méthylé de la 2,2'-bipyridine (**22**, **23**) ainsi que les dérivés de la 2,2'-bipyridine reliées avec une chaîne alkyle (**25**, **15a**), nous n'avons pas obtenu de produit cyclisé. Cependant, nous avons isolé un produit d'addition d' HBr dans le cas de la 1,4-di(1,2,3,6-tétrahydropyridino)butane (**21c**). Les résultats montrent que la présence d'un substituant benzylique est indispensable pour réaliser la cyclisation. De même, les essais de cyclisation avec le système Zn/ AcOH ont échoué, montrant que la présence d'au moins une double liaison de type « énamine » est nécessaire pour qu'une éventuelle cyclisation intervienne.
- Nous avons appliqué la réduction par le dithionite de sodium ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) sur les 3-acétyl- et 3-amidopyridiniums en milieu aqueux et isolé les 1,4-dihydropyridines correspondantes. En effet, la présence d'un groupe électroattracteur (acétyle ou amide) en position 3, stabilise le système énamine susceptible de permettre une cyclisation en milieu acide.

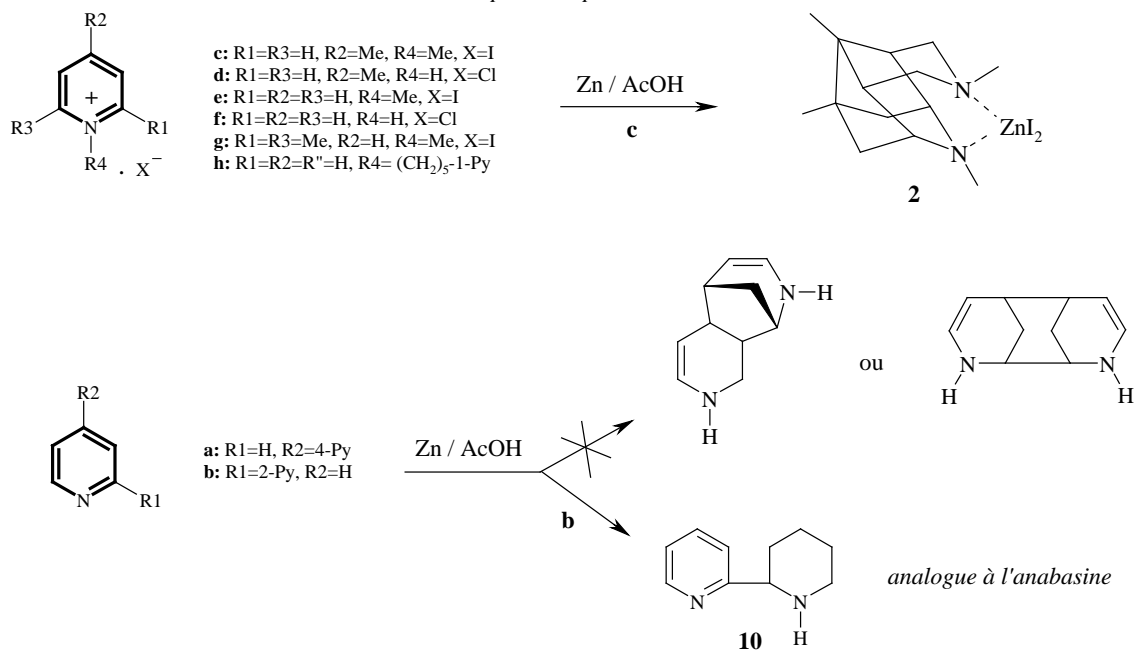
- Nous avons reproduit la réaction de cyclisation « domino » sur la N-méthyl-3-amido-1,4-dihydropyridine **34a**, en milieu acide, qui nous a conduit au squelette pentacyclique **37**. Nous avons décrit ses caractéristiques RMN, levé les ambiguïtés concernant les conditions de sa formation et proposé un mécanisme. Cette réaction étant intéressante au niveau synthétique (création de cinq liaisons en une seule étape, en milieu aqueux) nous avons essayé de la généraliser sur d'autres dihydropyridines.

Lorsque le groupe amide est remplacé par le groupe acétyle, aucun produit cyclisé n'est obtenu. La modélisation par mécanique moléculaire nous a permis de constater que dans le cas du groupe amide, les deux molécules d'amidodihydropyridines en interaction, ont une préorganisation favorable à la cyclisation par une liaison hydrogène, ce qui n'est pas possible pour le groupe acétyle.

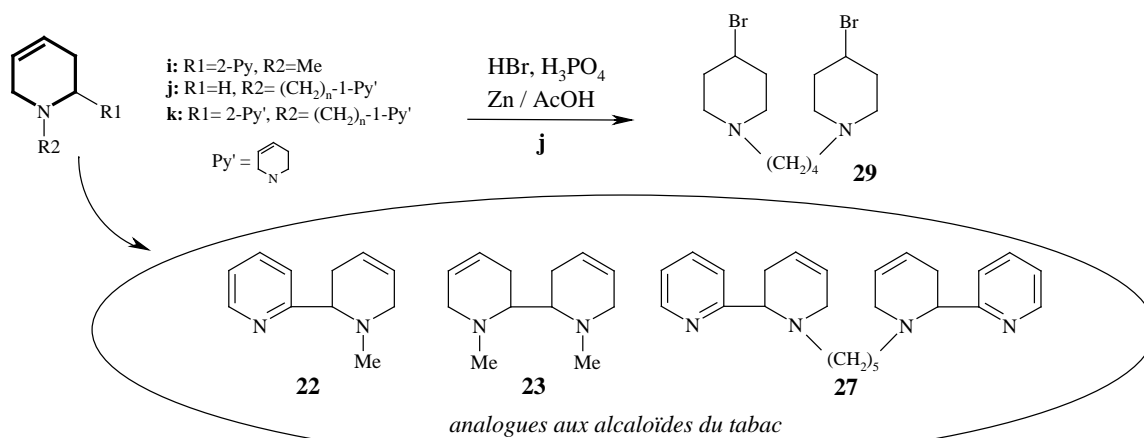
- L'étude de la réactivité des bis(3-acétyl-1,4-dihydropyridino)alcane en milieu acide montre que l'enchaînement $(CH_2)_3$ conduit à des produits cyclisés (**38**, **39**, **40**) renfermant un nouveau squelette tricyclique diazotés. Ces résultats, ainsi que l'obtention du composé pentacyclique **37**, montrent que l'enchaînement 4,4' n'est pas indispensable pour la création de la liaison C-C à partir de motifs énamines. Celle-ci peut donc se former par interaction de deux noyaux 1,4-dihydropyridines, en milieu acide. Cependant, pour qu'elle s'établisse, les facteurs conformationnels sont « limitant ». En effet, la cyclisation n'intervient pas avec le bis(3-acétyl-1,4-dihydropyridino)éthane ($n=2$) et le bis(3-acétyl-1,4-dihydropyridino)butane ($n=4$). L'étude de l'espace conformationnel par mécanique moléculaire, nous a permis de mieux comprendre l'influence de la longueur de la chaîne alkyle sur le comportement différent de ces produits en milieu acide.
- Sur le plan synthétique, nous avons réussi à mettre au point des méthodologies de synthèse, ne mettant en jeu que des matières premières industrielles de base, des réactifs compatibles avec l'eau et un minimum d'étape. Nous avons conduit des réactions de réduction (par $NaBH_4$ et $Na_2S_2O_4$) et de cyclisation (en milieu acide) *dans l'eau*. En effet, l'utilisation de solvants organiques pose de problèmes (toxicité, coût, pollution, inflammabilité, recyclage...) auxquels la chimie dans l'eau permet d'apporter un élément de réponse.

Conclusion générale

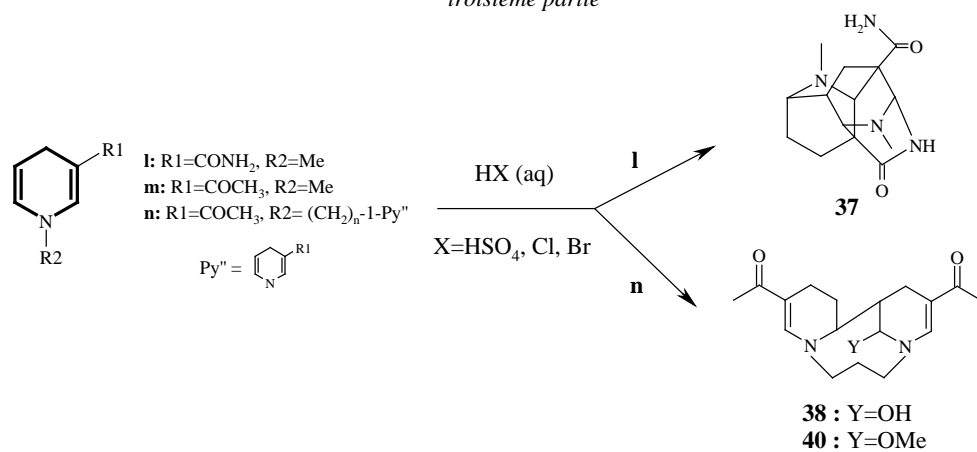
première partie



deuxième partie



troisième partie



Partie expérimentale

page
- Technique générale	117
- Partie expérimentale relative à la Partie I	119
- Partie expérimentale relative à la Partie II	125
- Partie expérimentale relative à la Partie III	141
- Annexe	159

Techniques générales

- Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du proton (RMN ^1H) ont été enregistrés sur des appareils BRUKER AC 200 et 250 opérant respectivement à 200 et 250 MHz. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm, les constantes de couplage sont exprimés en Hz. Nous utiliserons les abréviations suivantes : s : singulet, d : doublet, t : triplet, dd : doublet de doublet, td : triplet dédoublé, m : multiplet ou massif (dans ce dernier cas, nous donnerons la valeur du déplacement chimique correspondant au centre du massif).
Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du carbone (RMN ^{13}C) ont été réalisés sur des appareils BRUKER AC 200 (50,3 MHz) et AC 250 (62,8 MHz) en découplage par bruit des protons. La multiplicité des signaux a été déterminée par la technique DEPT (Distortionless Enhancement by Polarisation Transfert).
Les spectres de RMN 2D (^1H , ^1H), HMQC, HMBC ont été enregistrés sur des appareils DPX 200 (200MHz) ou DPX 400 (400 MHz).
- Les spectres de masse ont été effectués à l'aide d'un VG AUTOSPEC-Q en impact électronique, équipé d'un système de traitement de données DATA SYSTEM 2040. Les valeurs entre parenthèses dans la description des spectres indiquent l'intensité relative du fragment correspondant.
- Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil à Transformée de Fourier PERKIN-ELMER Paragon 1000 PC entre 500 et 4000 cm^{-1} . Les spectres des liquides sont réalisés en film de liquide pur entre deux plaques de chlorure de sodium, ceux des solides en pastille de bromure de potassium. L'intensité relative des signaux est exprimé par F (fort), m (moyen) et f (faible).
- Chromatographie analytique en phase gazeuse (CPG) : nous avons utilisé un appareil SHIMADZUC-R4A-CHROMATOPAC avec l'hélium comme gaz vecteur et équipé d'une colonne capillaire JW DB-5MS 122-5532 (30 m \times 0,25 mm \times 0,25 μm). Les produits sont détectés en sortie de colonne par un détecteur à ionisation de flamme.
- Chromatographie en phase liquide : dans tous les cas, les compositions indiqués pour les éluants sont données en volume. Les conditions d'élution sont précisées dans chaque cas.
Chromatographie sur couche mince (CCM) : nous avons utilisé des plaques de gel de silice sur feuillet plastique (60 F 254, épaisseur du gel 0,25 mm). Elles ont été révélées, soit sous lampe UV, soit à l'iode, soit par la solution de KMnO_4 (solution d'immersion : dissoudre 2,5 g de KMnO_4 et 16 g de K_2CO_3 dans 500 mL d'eau. Plonger la plaque dans la solution et laisser sécher sur un papier filtre).
Chromatographie liquide en colonne ouverte : nous avons utilisé le gel de silice de granulométrie 63-200 μm (70-230 Mesh) en éluant sous pression atmosphérique.
- Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS (B.P. 22-69390 VERNAILLON).
- Les points de fusion ont été mesurés en tube capillaire sur un appareil METTLER FP 62 ou sur un banc Kofler (à gradient de température).
- Les calculs ont été effectués avec le logiciel *PCmodel* (version 7.0)* et GLOBAL-MMX (GMMX), utilisant le champ de force MMX, variante de MM2 développé par J.J. Gajewski et K. E. Gilbert. Nous avons pris une fenêtre énergétique de 3 kcal/mol et une constante diélectrique de 1,5.
*M.F. Shlecht ; *Molecular Modeling on the PC* ; éd. Wiley-Vch, 1998.

Partie expérimentale relative à la partie I

Réaction avec le système métal/acide/solvant ; procédure générale

Le métal et le solvant sont placés dans un ballon de 50 mL et soniqués pendant 10 minutes, puis le substrat est ajouté. L'ensemble est porté au reflux du solvant. L'acide est ensuite ajouté au mélange. L'avancement de la réaction est suivi par CCM (SiO₂). En fin de réaction, les sels ainsi que le métal résiduel sont éliminés par filtration. Selon l'expérience effectuée, nous avons poursuivi deux traitements différents pour éliminer l'acide résiduel :

- soit par hydrolyse basique : le filtrat est lavé avec une solution saturée de NaHCO₃, rincé à l'eau jusqu'à neutralité et séché sur Na₂SO₄.
- soit par CH₂Br₂ : (pour certaines expériences avec AcOH) le filtrat est évaporé sous vide en ajoutant plusieurs fois des petites quantités du CH₂Br₂. L'acide est donc éliminé par entraînement azeotropique (AcOH/ CH₂Br₂).

Le mélange réactionnel est ensuite purifié sur colonne de silice.

Caractéristiques physico-chimiques des produits formés

4,7,8,11-tétraméthyl-4,11-diazatétracyclo-
[6.3.1.0^{2,7}.0^{6,10}]dodécane

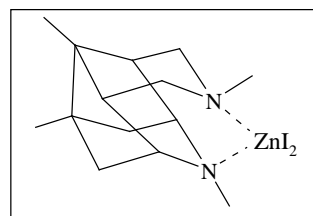
C₁₄H₂₄N₂ZnI₂

M= 539 g/mol

cristal blanc ; F=281°C

soluble / CH₂Cl₂

rdt= 8%



2

RMN ¹H : (CDCl₃) 250 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

3,86 (m, 2H) ; **3,83** (m, 2H) ; **2,60** (s, 3H) ; **2,52** (m, 2H) ; **2,42** (s, 3H) ; **2,04** (m, 2H) ; **1,76** (m, 2H) ; **1,38** (m, 2H) ; **1,12** (s, 3H) ; **1,10** (s, 3H).

RMN ¹³C : (CDCl₃) 62,88 MHz δ ppm

CH₃ : 16,44 ; 21,75 ; **N-CH₃** : 40,97 ; 46,94 ; **CH₂** : 41,25 (×2) ; 53,56 (×2) ; **CH** : 46,98 (×2) ; 64,69 (×2) ; **Cq** : 39,93 ; 44,55.

IR (KBr) cm⁻¹ : 2961(F) ; 1456(F) ; 1419(m) ; 1390(m) ; 1357(m) ; 1320(m) ; 1265(F) ; 1240(F) ; 1177(f) ; 1145(f) ; 1105(m) ; 1062(m) ; 1037(m) ; 987(F).

CCM : R_f= 0,87 (SiO₂ ; CH₂Cl₂/acétone : 90/10)

SM(EI-ID) m/z (%) : 539,0 (0,1) ; 411,0 (100,0) ; 219,0 (65,5) ; 110,0 (56,8).

Microanalyse :

Elément	C	H	N	I	Zn
Calculé %	31,17	4,48	5,19	47,04	12,12
Trouvé %	31,61	4,55	5,04	45,21	11,37
[1, partie I]	32,31	5,52	3,69	41,03	9,50

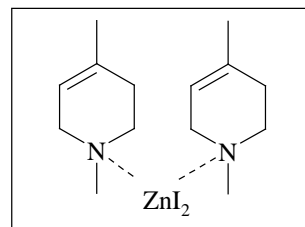
1,4-diméthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridine

$C_{14}H_{26}N_2ZnI_2$

M = 541 g/mol

soluble / MeOH, H₂O

rdt = 18%



3

RMN ¹H : (D₂O) 250 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

5,45 (s, 1H) ; **3,75** (d large, 1H) ; **3,60** (s large, 1H) ; **3,52** (s large, 1H) ; **3,25** (m, 1H) ; **2,35** (d large, 1H) ; **1,77** (s, 3H).

RMN ¹³C : (D₂O) 62,88 MHz δ ppm

Cq : 133,62 ; **CH** : 113,07 ; **CH₂** : 52,07 ; 50,96 ; 26,69 ; **N-CH₃** : 43,06 ; **C-CH₃** : 22,84.

IR (KBr) cm⁻¹ : 2937(F) ; 2705(F) ; 1643(m) ; 1462(F) ; 1258(f) ; 1191(f) ; 1126(f) ; 1095(f) ; 1065(m).

CCM : R_f = 0,71 (SiO₂ ; CH₂Cl₂ / MeOH : 90/10)

SM(EI-ID) m/z (%) : 321,7 (1,3) ; 319,7 (1,9) ; 317,7 (3,3) ; 111,1 (52,7) ; 96,1 (100,0) ; 82,0 (22,6) ; 81,0 (16,1) ; 68,0 (39,0) ; 67,0 (32,8) ; 53,0 (22,0) ; 42,0 (76,9).

Microanalyse :

élément	C	H	N	I
calculé (%)	31,05	4,84	5,17	46,87
trouvé (%)	31,60	5,14	4,95	44,88

1,2,3,4,5,6-hexahydro-[2,2']bipyridinyl

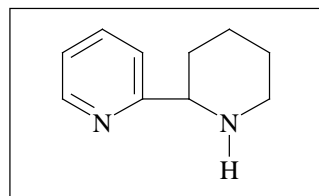
$C_{10}H_{14}N_2$

M = 162 g/mol

huile jaune

soluble / CH₂Cl₂

rdt = 56%



10

RMN ¹H : (CDCl₃) 250 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

8,41 (dd, 1H, J= 4,9 , 1,8) ; **7,53** (td, 1H, J= 7,6 , 1,8) ; **7,23** (m, 1H) ; **7,03** (ddd, 1H, J= 7,6 , 4,9 , 1,8) ; **3,66** (dd, 1H, J= 10,4 , 2,8) ; **3,10** (m, 2H) ; **2,69** (m, 1H) ; **1,81** (m, 2H) ; **1,45** (m, 3H).

RMN ¹³C : (CDCl₃) 62,88 MHz δ ppm

CH_{sp2} : 148,93 ; 136,63 ; 122,03 ; 120,61 ; **Cq** : 162,93 ; **CH_{sp3}** : 62,23 ; **CH₂** : 46,89 ; 32,87 ; 25,76 ; 24,81.

IR (film NaCl) cm⁻¹ : 3405(F) ; 3055(f) ; 3009(f) ; 2933(F) ; 2853(F) ; 1591(F) ; 1570(F) ; 1473(F) ; 1434(F) ; 1326(m) ; 1246(f) ; 1150(f) ; 1109(f) ; 1050(f) ; 994(f).

CPG : Tr= 3,22 min ; { 150°C / 0 min ; 10°C/min ; 220°C / 2 min }.

Colonne : JW DB-5MS / 122-5532 / (30m × 0,25mm × 0,25μm)

SM(EI-ID) m/z (%) : 162,1 (3,8) ; 161,1 (10,2) ; 145,1 (8,2) ; 119,0 (27,0) ; 106,0 (100,0) ; 92,0 (12,3) ; 84,0 (38,6) ; 79,0 (30,2) ; 65,0 (7,1) ; 56,0 (11,2) ; 51,0 (21,3) ; 49,0 (27,0) ; 41,0 (10,9) ; 39,0 (13,9) ; 28,0 (16,4) ; 27,0 (12,4).

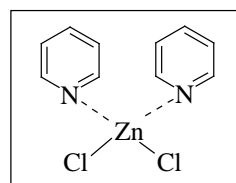
Pyridine complexée avec ZnCl_2

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{ZnCl}_2$

M= 294 g/mol

cristal blanc ; F= 210°C

soluble / CHCl_3 , acétone



7

RMN ^1H : (CDCl_3) 250 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

8,82 (dd, 2H, J=6,4 , 1,4) ; **8,21** (dd, 1H, J=7,7 , 1,4) ; **7,78** (dd, 2H, J=7,7 , 6,4).

RMN ^{13}C : (CDCl_3) 62,88 MHz δ ppm

CH : 149,49 ; 141,69 ; 126,86.

IR (film NaCl) cm^{-1} : 3152(f) ; 3079(f) ; 3007(f) ; 1609(F) ; 1489(m) ; 1451(F) ; 1393(m) ; 1220(F) ; 1070(F) ; 1045(F).

CCM : Rf=0,52 (SiO_2 ; CH_2Cl_2 / acétone : 90/10)

SM(EI-ID) m/z (%) : 135,9 (23,2) ; 79,0 (100,0) ; 52,0 (64,6).

Microanalyse :

Elément	C	H	N
Calculé %	40,79	3,49	9,51
Trouvé %	41,01	3,41	9,61

Partie expérimentale relative à la partie II

Synthèse des bis-pyridiniums **13(a-d)** à partir de la pyridine :

Dans un erlenmeyer de 250 mL, le dibromoalcane (100 mmoles ; n = 2 à 5) est mélangé avec la pyridine, **11** (150 mL), sans solvant et la solution est laissée reposer à T_{amb} pendant t= 7 j (24 j pour n = 2). Le solide formé est filtré et rincé à l'acétone et séché sous vide. Dans le cas du n = 3, 4, 5 le solide obtenu correspond aux pyridiniums attendus **13(b-d)**, tandis que le pyridinium **13a** (n=2) étant formé en mélange avec le dérivé « mono » **12a**, il a été isolé après la recristallisation dans le MeOH.

11	Br(CH ₂) _n Br (100 mmoles)	n	sel formé	T ; t	12 (m ; rdt)	13	
						(m ; rdt)	[7, partie II]
150 mL (1,9 moles)	18,8 g	2	a	T _{amb} ; 24 j	19,08 g ; 71%	3,51 g ; 10%	49%
	20,2 g	3	b	T _{amb} ; 7 j	-	3,45 g ; 96%	93%
	21,6 g	4	c		-	3,36 g ; 90%	89%
	23,0 g	5	d		-	3,22 g ; 83%	76%

dibromure de 1,1'-éthan-1,2-diyl-bis-pyridinium

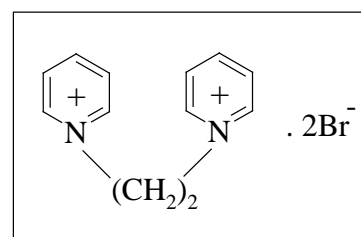
C₁₂H₁₄N₂Br₂

M=346 g/mol

cristal brun ; F > 260°C

soluble / H₂O

rdt = 10%



13a

RMN ¹H : (D₂O) 200 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

8,97 (dd, 4H, J=6,6 , 1,2) ; **8,76** (dd, 2H, J= 7,9 , 1,2) ; **8,23** (dd, 4H, J=6,6 , 7,9) ;

5,46 (s, 4H).

RMN ¹³C : (D₂O) 62,88 MHz δ ppm

CH : 140,69 ; 137,89 ; 122,35 ; **CH₂** : 53,24

IR (KBr) cm⁻¹ : 3028(f) ; 3000(f) ; 2860(f) ; 1962(f) ; 1866(f) ; 1634(F) ; 1581(m) ; 1501(F) ; 1310(m) ; 1195(F) ; 1148(m) ; 777(F) ; 680(F).

CCM : R_f= 0,16 (SiO₂ ; MeOH/ acétone : 10/90)

dibromure de 1,1'-propan-1,3-diyl-bis-pyridinium

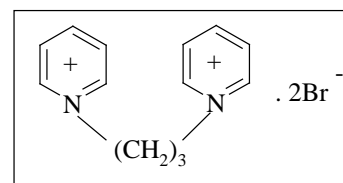
$C_{13}H_{16}N_2Br_2$

M=360 g/mol

cristal blanc ; F= 240°C

soluble / MeOH, H₂O

rdt = 96%



13b

RMN ¹H: (D₂O) 250 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

9,00 (dd, 4H, J= 6,7 , 1,2) ; **8,66** (dd, 2H, J=7,9 , 1,2) ; **8,18** (dd, 4H, J= 7,9 , 6,7) ; **4,90** (m, 4H) ; **2,90** (m, 2H)

RMN ¹³C: (D₂O) 62,88 MHz δ ppm

CH : 147,55 ; 145,64 ; 129,88 ; **CH₂** : 59,32 ; 32,98

IR (KBr) cm⁻¹: 3026(f) ; 1978(f) ; 1864(f) ; 1631(F) ; 1582(m) ; 1488(F) ; 1330(m) ; 1247(m) ; 1222(m) ; 1181(F) ; 783(F) ; 685(F).

CCM: Rf= 0,17 (SiO₂ ; MeOH/ acétone : 10/ 90)

dibromure de 1,1'-butan-1,4-diyl-bis-pyridinium

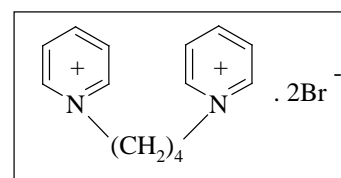
$C_{14}H_{18}N_2Br_2$

M=374 g/mol

cristal brun ; F = 240°C

soluble / MeOH , H₂O

rdt= 90%



13c

RMN ¹H: (D₂O) 250 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

8,97 (dd, 4H, J=6,6 , 1,2) ; **8,65** (dd, 2H, J=7,9 , 1,2) ; **8,17** (dd, 4H, J= 7,9 , 6,6) ; **4,79** (m, 4H) ; **2,24** (m, 4H)

RMN ¹³C: (D₂O) 62,88 MHz δ ppm

CH : 147,14 ; 145,47 ; 129,64 ; **CH₂** : 62,03 ; 28,49

IR (KBr) cm⁻¹: 3034(f) ; 2023(f) ; 1631(F) ; 1582(m) ; 1494(F) ; 1292(m) ; 1230(m) ; 1174(m) ; 1164(m) ; 822(F) ; 790(F) ; 690(F).

CCM: Rf= 0,18 (SiO₂ ; MeOH/ acétone : 10/ 90)

dibromure de 1,1'-pentan-1,5-diyl-bis-pyridinium

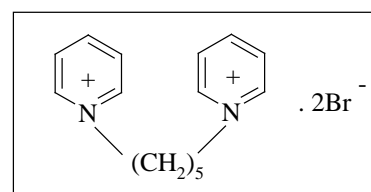
$C_{15}H_{20}N_2Br_2$

M=388 g/mol

cristal brun ; F= 190°C

soluble / MeOH , H₂O

rdt = 83%



13d

RMN ¹H: (D₂O) 250 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

8,91 (dd, 4H, J=6,6 , 1,2) ; **8,60** (dd, 2H, J=7,9 , 1,2) ; **8,13** (dd, 4H, J=7,9 , 6,6) ; **4,69** (m, 4H) ; **2,16** (m, 4H) ; **1,49** (m, 2H).

RMN ¹³C: (D₂O) 62,88 MHz δ ppm

CH : 146,90 ; 145,42 ; 129,51 ; **CH₂** : 31,15 ; 23,27

IR (KBr) cm⁻¹: 3056(f) ; 2932(f) ; 2868(f) ; 2048(f) ; 1633(F) ; 1582(m) ; 1494(F) ; 1319(m) ; 1214(m) ; 1167(m) ; 1055(m) ; 945(m) ; 771(F) ; 682(F).

CCM: Rf= 0,22 (SiO₂ ; MeOH/ acétone : 10/ 90)

Synthèse des bi-pyridiniums **15(a-c)** et **16d** à partir de la 2,2'-bipyridine :

Dans un ballon de 50 mL, la 2,2'-bipyridine, **14** (10 mmoles ; 1,56 g) est mélangée avec le dibromoalcane (50 mmoles) sans solvant et la solution est portée au reflux pendant $t = 24$ h. Le solide formé est ensuite filtré et rincé à l'acétone. Dans le cas du $n = 2$ et 3, le solide obtenu correspond aux bipyridiniums attendus **15a** et **15b**, tandis que pour $n = 4$ et 5, il correspond à un mélange de bipyridinium et 2,2'-bipyridine. La recristallisation dans le MeOH permet d'isoler les bipyridiniums **15c** ($n=4$) et **16d** ($n=5$).

14	Br(CH ₂) _n Br (50 mmoles)	n	sel formé	T ; t	15 (m ; rdt)	16 (m ; rdt)
10 mmoles 1,56 g	9,4 g ; 4,3 mL	2	a	sans solvant reflux (dibromoalcane) 24 h	2,85 g ; 83%	-
	10,1 g ; 5,1 mL	3	b		3,24 g ; 90%	-
	10,8 g ; 6,0 mL	4	c		1,09 g ; 29%	-
	11,5 g ; 6,8 mL	5	d		-	0,56 g ; 21%

dibromure de N,N'-éthylène-2,2'-bipyridinium

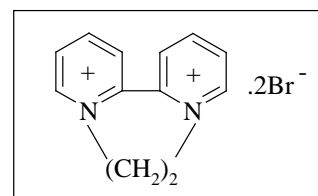
C₁₂H₁₂N₂Br₂

M = 344 g/mol

solide gris ; F > 260°C

soluble / H₂O

rdt = 83%



15a

RMN ¹H : (D₂O) 250 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

9,27 (d, 2H, J = 5,5) ; **8,8 ~ 9,1** (m, 4H) ; **8,43** (dd, 2H, J = 7,6 , 1,5) ; **5,41** (s, 4H).

RMN ¹³C : (D₂O) 62,88 MHz δ ppm

CH : 149,47 ; 148,25 ; 131,86 ; 129,56 ; **Cq** : 140,30 ; **CH₂** : 53,35

IR (KBr) cm⁻¹ : 3390(f) ; 3062(f) ; 2956(f) ; 1611(F) ; 1582(m) ; 1494(F) ; 1463(F) ; 1417(m) ; 1373(m) ; 1285(F) ; 1192(m) ; 1153(m) ; 939(f) ; 767(F).

dibromure de N,N'-(1,3-propenyl)-2,2'-bipyridinium

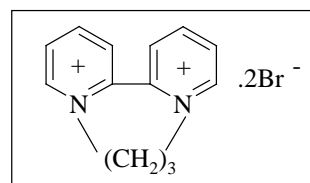
$C_{13}H_{14}N_2Br_2$

M = 358 g/mol

solide vert-gris ; F > 260°C

soluble / H_2O

rdt = 90%



15b

RMN^1H : (D_2O) 250 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

9,38 (d, 2H, J=5,9) ; **9,03** (ddd, 2H, J=8,1 , 7,6 , 1,2) ; **8,65** (dd, 2H, J=8,1 , 1,2) ; **8,53** (ddd, 2H, J=7,6 , 5,9 , 1,2) ; **5,19** (m, 2H) ; **4,69** (m, 2H) ; **3,10** (m, 2H).

$RMN^{13}C$: (D_2O) 62,88 MHz δ ppm

CH : 149,36 ; 148,80 ; 133,00 ; 132,46 ; **Cq** : 144,95 ; **CH₂** : 57,36 ; 31,51

IR (KBr) cm^{-1} : 3346(f) ; 3010(f) ; 1622(F) ; 1579(F) ; 1500(F) ; 1467(F) ; 1299(m) ; 1249(m) ; 1165(F) ; 1083(f) ; 894(f) ; 809(F) ; 781(F).

dibromure de N,N'-(1,4-butenyl)-2,2'-bipyridinium

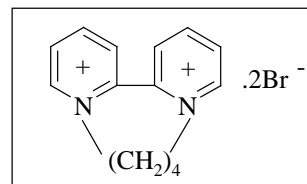
$C_{14}H_{16}N_2Br_2$

M = 372 g/mol

cristal gris ; F > 260°C

soluble / H_2O

rdt = 29%



15c

RMN^1H : (D_2O) 250 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

9,42 (d, 2H, J= 6,1) ; **8,92** (ddd, 2H, J= 7,9 , 6,7 , 1,2) ; **8,40 ~ 8,60** (m, 4H) ; **5,00** (m, 2H) ; **4,30** (m, 2H) ; **2,54** (m, 2H) ; **2,31** (m, 2H).

$RMN^{13}C$: (D_2O) 62,88 MHz δ ppm

CH : 148,97 ; 148,76 ; 132,95 ; 132,71 ; **Cq** : 144,77 ; **CH₂** : 60,55 ; 27,80.

IR (KBr) cm^{-1} : 3334(f) ; 3043(f) ; 2993(f) ; 1621(F) ; 1582(m) ; 1507(F) ; 1470(F) ; 1438(m) ; 1254(f) ; 1189(F) ; 1158(F) ; 1110(f) ; 785(F) ; 777(F).

dibromure de N,N'-(1,5-pentenyl)-

[2,2']bipyridinyldium

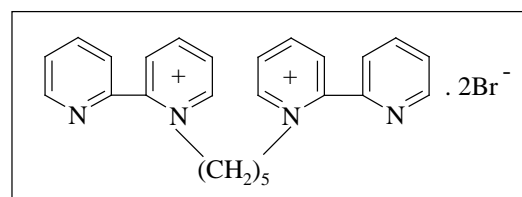
$C_{25}H_{26}N_4Br_2$

M=542 g/mol

cristal gris ; F > 260°C

soluble / H_2O ; peu soluble / MeOH

rdt = 21%



16d

RMN^1H : (D_2O) 250 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

9,04 (dd, 2H, J= 6,1 , 1,2) ; **8,82** (dd, 2H, J= 4,9 , 1,2) ; **8,75** (dd, 2H, J=7,9 , 1,2) ; **8,15 ~ 8,30** (m, 6H) ; **7,92** (ddd, 2H, J= 7,6 , 4,9 , 1,2) ; **7,81** (ddd, 2H, J= 7,9 , 4,9 , 1,2) ; **4,60** (t, 4H, J= 7,6) ; **1,71** (q, 4H, J= 7,6) ; **1,13** (q, 2H, J=7,6).

$RMN^{13}C$: (D_2O) 62,88 MHz δ ppm

CH : 150,88 ; 147,61 ; 147,12 ; 140,53 ; 131,67 ; 129,50 ; 127,73 ; 127,26 ; **Cq** : 153,06 ; 149,96 ; **CH₂** : 59,59 ; 30,63 ; 23,14.

IR (KBr) cm^{-1} : 3032(f) ; 2976(f) ; 2918(f) ; 2872(f) ; 1992(f) ; 1904(f) ; 1620(F) ; 1573(F) ; 1515(F) ; 1438(F) ; 1191(m) ; 1160(F) ; 987(m) ; 811(F) ; 791(F) ; 760(F).

Synthèse des bipyridiniums **17**, **18**, **20** :

Dans un erlenmeyer de 250 mL, une solution de bipyridine (2,2'- ou 4,4'-) dans 50 mL de solvant (acétone ou MeOH) est préparée et l'iodure de méthyle est ensuite ajouté à la solution. Le mélange est laissé reposer à T_{amb} . Les cristaux formés sont filtrés et rincés avec le solvant correspondant puis séchés sous vide. Ils correspondent aux bipyridiniums attendus **17**, **18**, **20**. Les détails de ces préparations sont résumés ci-dessous :

bipyridine de départ	CH ₃ I	solvant (50 mL)	T ; t	bipyridinium formé
2,2'-bipyridine (6,24 g ; 40 mmol)	10 mL ; 160 mmol	acétone	T_{amb} ; 1 mois	17 (10,98 g ; 92%)
	20 mL ; 320 mmol	MeOH	T_{amb} ; 2 mois	18 (2,25 g ; 13%)
4,4'-bipyridine (3,12 g ; 20 mmol)	20 mL ; 320 mmol	MeOH	T_{amb} ; 1 mois	20 (8,25 g ; 94%)

iodure de 1-méthyl-[2,2']bipyridinyl-1-ium

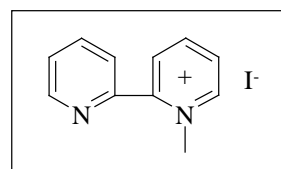
C₁₁H₁₁N₂I

M=298 g/mol

cristal jaune ; F= 160°C

soluble / CHCl₃

rdt = 92%



17

RMN ¹H: (CDCl₃) 250 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

9,47 (d, 1H, J= 5,9) ; **8,60** ~ **8,68** (m, 2H) ; **8,03** ~ **8,11** (d large, 2H) ; **7,88** ~ **7,93** (m, 2H) ; **7,41** ~ **7,49** (m, 1H) ; **4,34** (s, 3H).

RMN ¹³C: (CDCl₃) 62,88 MHz δ ppm

CH : 149,46 ; 147,73 ; 146,54 ; 138,44 ; 130,29 ; 128,01 ; 126,73 ; 126,12 ; **Cq** : 152,75 ; 150,01 ; **CH₃** : 48,49.

IR (KBr) cm⁻¹: 3046(f) ; 3006(f) ; 1882(f) ; 1627(F) ; 1575(F) ; 1519(m) ; 1434(m) ; 1285(m) ; 1235(m) ; 1178(F) ; 989(F) ; 805(F) ; 783(F) ; 749(F) ; 733(F).

CCM : Rf= 0,66 (SiO₂ ; CH₂Cl₂ / MeOH : 90/ 10)

diiodure de 1,1'-diméthyl-[2,2']bipyridyldium

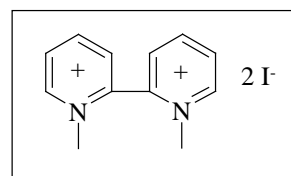
$C_{12}H_{14}N_2I_2$

M= 440 g/mol

cristal orange ; F > 260°C

soluble / H_2O

rdt = 13%



18

RMN 1H : (D_2O) 250 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

9,37 (d, 2H, J= 6,2) ; **8,98** (dd, 2H, J= 7,9 , 8,4) ; **8,54** (m, 4H) ; **4,35** (s, 6H).

RMN ^{13}C : (D_2O) 62,88 MHz δ ppm

CH : 150,56 ; 148,96 ; 132,53 ; 132,32 ; **Cq** : 144,05 ; **CH₃** : 49,18.

IR (KBr) cm^{-1} : 3003(f) ; 1914(f) ; 1615(F) ; 1575(m) ; 1505(m) ; 1454(m) ; 1283(m) ; 1179(F) ; 1157(m) ; 792(F) ; 781(F).

CCM : Rf= 0,50 (SiO_2 ; MeOH : 100%)

diiodure de 1,1'-diméthyl-[4,4']bipyridyldium

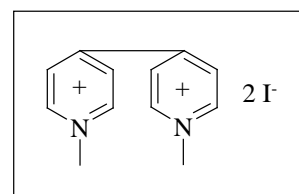
$C_{12}H_{14}N_2I_2$

M= 440 g/mol

cristal orange ; F > 260°C

soluble / H_2O

rdt= 94%



20

RMN 1H : (D_2O) 250 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

9,11 (d, 4H, J=7,0) ; **8,59** (d, 4H, J=7,0) ; **4,56** (s, 6H)

RMN ^{13}C : (D_2O) 62,88 MHz δ ppm

CH : 147,43 ; 127,90 ; **Cq** : 150,89 ; **CH₃** : 49,64

IR (KBr) cm^{-1} : 3006(f) ; 1640(F) ; 1568(m) ; 1504(m) ; 1432(m) ; 1238(m) ; 1178(F) ; 813(F).

CCM : Rf= 0,30 (SiO_2 ; MeOH : 100%)

Synthèse de tétrahydropyridines ; Réduction par NaBH_4 :

Procédure générale :

Dans un ballon de 50 mL, l'ammonium de départ (5,5 mmol) est dissout dans 15 mL de solvant (MeOH ; H_2O ou $\text{MeOH} / \text{H}_2\text{O}$: 13 / 2 , selon l'expérience effectuée) et le ballon est placé dans un bain d'eau glacée. NaBH_4 (22 mmol) est ensuite ajouté peu à peu sur la solution en maintenant l'agitation magnétique. Après $t=30$ min, le ballon est laissé à T_{amb} sous agitation pendant $t = 1,5$ h. Le traitement à la fin de la réaction dépend du solvant utilisé :

* solvant MeOH : Le solvant est évaporé sous vide jusqu'à sec. 30 mL de CH_2Cl_2 est ajouté sur le solide et l'ensemble est mis à soniquer pendant 30 min. Après avoir filtré le mélange sur un verre fritté, la phase liquide est évaporée sous vide pour obtenir les produits réduits correspondants.

* solvant H_2O : La solution est extraite avec du CH_2Cl_2 (4×20 mL), la phase organique est ensuite lavée à l'eau (2×20 mL), séchée sur Na_2SO_4 anhydre et évaporée sous vide pour arriver aux produits réduits correspondants.

* solvant $\text{MeOH} / \text{H}_2\text{O}$: après avoir ajouté 10 mL d'eau, nous avons poursuivi le traitement comme le cas précédant (solvant H_2O).

Réduction en présence d'isosorbide :

Dans un premier temps, 8 mmol d'isosorbide et 15 mL de solvant (THF ; H_2O ou MeOH , selon l'expérience effectuée) sont introduits dans un ballon de 50 mL. Après avoir placé le ballon dans un bain d'eau glacée, NaBH_4 (4 mmol) est ajouté par petites portions à la solution sous agitation. L'agitation est continuée ensuite à T_{amb} pendant 3 h.

Dans un second temps, l'ammonium de départ (1 mmol), solubilisé dans l' H_2O (dans le cas où le solvant utilisé est THF) ou en état solide, est ajouté au contenu du ballon. L'ensemble est laissé sous agitation à T_{amb} pendant 3 ou 24 h selon l'expérience effectuée. Le traitement à la fin de la réaction dépend du solvant utilisé :

* en présence d'eau : L'extraction est réalisée avec du CH_2Cl_2 (4×20 mL), la phase organique est ensuite lavée à l'eau (2×20 mL) et séchée sur Na_2SO_4 anhydre. Le solvant est ensuite évaporé sous vide pour obtenir les produits réduits correspondants.

* en l'absence d'eau : Le solvant (MeOH) est évaporé sous vide jusqu'à sec. 30 mL de CH_2Cl_2 est ajouté sur le solide et l'ensemble est mis à soniquer pendant 30 min. Après avoir filtré le mélange sur un verre fritté, la phase liquide est évaporée sous vide pour obtenir les produits réduits correspondants.

Réduction en phase solide :

Un mélange de l'ammonium de départ et NaBH_4 (avec un rapport molaire 1/8 ou 1/12, selon l'expérience effectuée) est préparé dans un mortier en Agathe et la poudre est placée dans un cylindre en acier en tassant bien avec un piston. Le mélange est laissé réagir à T_{amb} pendant 3, 7 ou 13 jours, selon l'expérience, en mélangeant et tassant bien tous les jours. Ensuite il est placé dans un erlenmeyer de 100 mL et du CH_2Cl_2 (30 mL) est ajouté et l'ensemble est mis à soniquer pendant 30 min. Après avoir filtré le mélange sur un verre fritté, le liquide est évaporé sous vide pour obtenir les produits réduits correspondants (1^{ère} partie). Nous avons ensuite hydrolysé le solide resté avec 30 mL d'eau et réalisé l'extraction avec du CH_2Cl_2 (4×20 mL). La phase organique est lavée à l'eau (2×20 mL), séchée sur Na_2SO_4 et évaporée sous vide (2^{nde} partie). Les deux parties sont ensuite rassemblées (même composition des produits) et analysées en CPG.

1,2-di(1,2,3,6-tétrahydropyridino)éthane

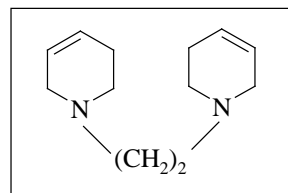
C₁₂H₂₀N₂

M= 192 g/mol

huile orange

soluble / CH₂Cl₂

rdt= 77%



21a

RMN ¹H : (CDCl₃) 250 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

5,50 ~ 5,72 (m, 4H) ; **2,92** (m, 4H) ; **2,55** (s, 4H) ; **2,52** (m, 4H) ; **2,10** (m, 4H).

RMN ¹³C : (CDCl₃) 62,88 MHz δ ppm

CH : 125,17 ; 125,12 ; **CH₂** : 56,07 ; 53,08 ; 50,49 ; 26,08

IR (film NaCl) cm⁻¹ : 3032(F) ; 2912(F) ; 2786(F) ; 2184(f) ; 1659(f) ; 1465(F) ; 1442(m) ; 1386(F) ; 1298(m) ; 1197(m) ; 1136(F) ; 1106(m) ; 1036(m) ; 970(m).

CCM : R_f= 0,24 (SiO₂ ; CHCl₃ : 100%).

CPG : Tr = 4,13 min ; { 150°C / 0 min ; 10°C/min ; 220°C / 2 min }

Colonne : JW DB-5MS / 122-5532 / (30 m × 0,25 mm × 0,25 μm)

1,3-di(1,2,3,6-tétrahydropyridino)propane

C₁₃H₂₂N₂

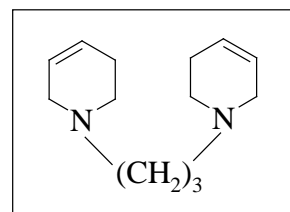
M= 206 g/mol

huile orange

soluble / CH₂Cl₂

rdt= 73%

* non connu dans la littérature*



21b

RMN ¹H : (CDCl₃) 250 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

5,62 (m, 4H) ; **2,88** (m, 4H) ; **2,47** (m, 4H) ; **2,37** (m, 4H) ; **2,10** (m, 4H) ; **1,54** (m, 2H).

RMN ¹³C : (CDCl₃) 62,88 MHz δ ppm

CH : 125,29 ; 125,12 ; **CH₂** : 56,76 ; 52,79 ; 50,05 ; 26,17 ; 24,70.

IR (film NaCl) cm⁻¹ : 3031(F) ; 2911(F) ; 2803(F) ; 1654(f) ; 1465(F) ; 1374(F) ; 1197(m) ; 1141(F) ; 1040(m) ; 968(m).

CCM : R_f = 0,26 (SiO₂ ; CHCl₃ : 100%)

SM(EI-ID): m/z (%) : 206,1 (1,6) ; 159,0 (4,1) ; 122,1 (20,4) ; 108,0 (29,5) ; 96,0 (100,0).

CPG : Tr= 5,02 min ; { 150°C / 0 min ; 10°C/min ; 200°C / 2 min }

Colonne : JW DB-5MS 122-5532 (30 m × 0,25 mm × 0,25 μm)

1,4-di(1,2,3,6-tétrahydropyridino)butane

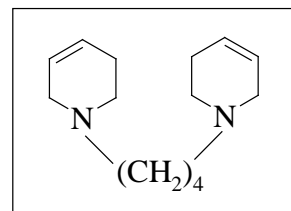
C₁₄H₂₄N₂

M= 220 g/mol

huile orange

soluble / CH₂Cl₂

rdt= 74%



21c

RMN ¹H: (CDCl₃) 200 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

5,46 (m, 4H) ; **2,72** (m, 4H) ; **2,32** (m, 4H) ; **2,17** (m, 4H) ; **1,95** (m, 4H) ; **1,34** (m, 4H).

RMN ¹³C: (CDCl₃) 50,32 MHz δ ppm

CH : 124,93 ; 124,67 ; **CH₂** : 58,23 ; 52,40 ; 49,64 ; 25,82 ; 24,87.

IR (film NaCl) cm⁻¹: 3031(F) ; 2934(F) ; 2801(F) ; 2762(F) ; 1661(f) ; 1466(F) ; 1372(F) ; 1196(m) ; 1137(F) ; 1058(m) ; 970(m).

CCM : R_f= 0,27 (SiO₂ ; CHCl₃ : 100%).

SM(EI-ID) m/z (%) : 220,2 (4,2) ; 153,1 (1,0) ; 136,1 (36,2) ; 124,1 (20,3) ; 109,1 (14,9) ; 96,1 (100,0).

CPG : Tr = 6,01 min ; { 150°C / 0 min ; 10°C/min ; 240°C / 2 min }

Colonne : JW DB-5MS 122-5532 (30 m × 0,25 mm × 0,25 μm)

1,5-di(1,2,3,6-tétrahydropyridino)pentane

C₁₅H₂₆N₂

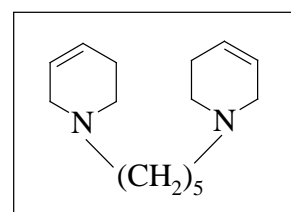
M= 234 g/mol

huile orange

soluble / CH₂Cl₂

rdt= 83%

* non connu dans la littérature*



21d

RMN ¹H: (CDCl₃) 200 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

5,65 (m, 4H) ; **2,90** (m, 4H) ; **2,48** (m, 4H) ; **2,30** (m, 4H) ; **2,10** (m, 4H) ; **1,50** (m, 4H) ; **1,30** (m, 2H).

RMN ¹³C: (CDCl₃) 50,32 MHz δ ppm

CH : 125,15 ; 124,91 ; **CH₂** : 58,51 ; 52,61 ; 49,92 ; 26,69 ; 25,79 ; 25,21.

IR (film NaCl) cm⁻¹: 3034(F) ; 2936(F) ; 2806(F) ; 2765(F) ; 1660(f) ; 1468(F) ; 1374(F) ; 1197(m) ; 1138(F) ; 1039(m) ; 969(m).

CCM : R_f= 0,47 (SiO₂ ; CHCl₃ : 100%).

SM(EI-ID) m/z (%) : 234,2 (6,9) ; 150,1 (9,1) ; 136,1 (5,9) ; 122,1 (12,2) ; 110,1 (9,7) ; 96,1 (100,0).

CPG : Tr= 7,04 min ; { 150°C / 0 min ; 10°C/min ; 300°C / 2 min }

Colonne : JW DB-5MS 122-5532 (30 m × 0,25 mm × 0,25 μm)

1-méthyl-1,2,3,6-tétrahydro-[2,2']bipyridinyl

C₁₁H₁₄N₂

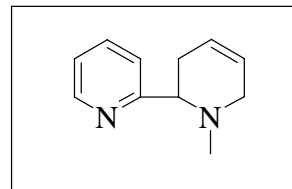
M=174 g/mol

huile brune

soluble / CH₂Cl₂

rdt= 99%

* non connu dans la littérature*



22

RMN ¹H: (CDCl₃) 200 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

8,53 (dd, 1H, J= 4,9 , 1,8) ; **7,63** (td, 1H, J=7,6 , 1,8) ; **7,34** (m, 1H) ; **7,14** (ddd, 1H, J=7,6 , 4,9 , 1,8) ; **5,76** (m, 2H) ; **3,41** (m, 1H) ; **2,92 ~ 3,31** (m, 2H) ; **2,34** (m, 2H) ; **2,06** (s, 3H).

RMN ¹³C: (CDCl₃) 62,88 MHz δ ppm

Cq : 162,40 ; **CH_{sp2}** : 149,05 ; 136,50 ; 124,85 ; 124,48 ; 122,26 ; 122,13 ; **CH_{sp3}** : 66,65 ; **CH₂** : 55,04 ; 33,46 ; **CH₃** : 42,95.

IR (film NaCl) cm⁻¹ : 3033(F) ; 2980(F) ; 2910(F) ; 2916(F) ; 2840(F) ; 2773(F) ; 2696(m) ; 1666(f) ; 1589(F) ; 1569(F) ; 1472(F) ; 1433(F) ; 1392(m) ; 1359(m) ; 1334(m) ; 1260(m) ; 1218(f) ; 1139(F) ; 1124(F) ; 1051(F) ; 997(F) ; 951(f).

CCM : Rf= 0,85 (SiO₂ ; CH₂Cl₂/MeOH : 90/10)

CPG : Tr= 3,42 min ; { 150°C / 0 min ; 10°C / min ; 220°C / 2 min }

Colonne : JW DB-5MS 122-5532 (30m × 0,25mm × 0,25μm)

1,1'-diméthyl-1,2,3,6,1',2',3',6'-octahydro-[2,2']bipyridinyl

C₁₂H₂₀N₂

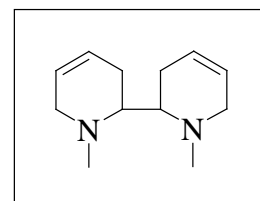
M=192 g/mol

huile orange foncé

soluble / CH₂Cl₂

rdt=89%

* non connu dans la littérature*



23

RMN ¹H: (CDCl₃) 200 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

5,74 (m, 2H) ; **5,52** (m, 2H) ; **3,13** (m, 4H) ; **2,68** (m, 2H) ; **2,2** (s, 6H) ; **2,10** (m, 4H).

RMN ¹³C: (CDCl₃) 62,88 MHz δ ppm

CH_{sp2} : 125,18 ; 123,94 ; **CH_{sp3}** : 58,05 ; **CH₂** : 52,81 ; 22,09 ; **CH₃** : 37,92.

IR (film NaCl) cm⁻¹ : 3021(F) ; 2926(F) ; 2838(F) ; 2795(m) ; 1649(F) ; 1450(F) ; 1430(F) ; 1362(m) ; 1336(m) ; 1288(m) ; 1195(m) ; 1114(F) ; 1028(F) ; 996(m).

CCM : Rf= 0,69(SiO₂ ; MeOH/acétone : 10/90)

0,47(SiO₂ ; CH₂Cl₂ : 100%)

CPG : Tr= 3,66 min ; { 150°C / 0 min ; 10°C / min ; 300°C / 2 min }

Colonne : JW DB-5MS 122-5532 (30m × 0,25mm × 0,25μm)

1,1'-diméthyl-1,2,3,6,1',2',3',6'-octahydro-[4,4']bipyridinyl

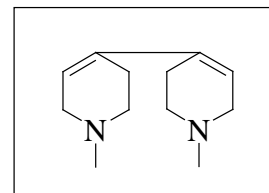
C₁₂H₂₀N₂

M= 192 g/mol

solide gris ; F=100°C

soluble / CH₂Cl₂

rdt=95%



24

RMN ¹H: (CDCl₃) 200 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

5,66 (s large, 2H) ; **3,00** (s large, 4H) ; **2,56** (m, 4H) ; **2,25~2,40** (s large, 10H).

RMN ¹³C: (CDCl₃) 62,88 MHz δ ppm

Cq : 133,85 ; **CH** : 119,37 ; **CH₂** : 54,95 ; 52,28 ; 26,13 ; **CH₃** : 45,77.

IR (film NaCl) cm⁻¹ : 3050(m) ; 2936(F) ; 2842(F) ; 2782(F) ; 1631(f) ; 1463(F) ; 1378(F) ; 1355(m) ; 1290(F) ; 1264(F) ; 1210(m) ; 1193(m) ; 1076(F) ; 1039(m) ; 996(m).

CCM : Rf= 0,54(SiO₂ ; MeOH/acétone : 10/90)

0,25(SiO₂ ; CH₂Cl₂ : 100%)

SM (EI-ID) m/z (%) : 192,1 (53,8) ; 176,1 (5,4) ; 148,1 (36,3) ; 122,1 (21,7) ; 96,1 (100,0).

CPG : Tr= 5,26 min ; { 150°C / 0 min ; 10°C / min ; 220°C / 2 min }

Colonne : JW DB-5MS 122-5532 (30m × 0,25mm × 0,25μm)

1,4,4a,4b,5,8,9,10-octahydro-8a,10a-diaza-phenanthrène

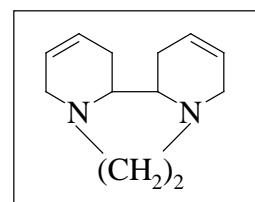
C₁₂H₁₈N₂

M= 190 g/mol

huile orange

soluble / CH₂Cl₂

rdt = 82%



25a

RMN ¹H : (CDCl₃) 250 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

5,45 ~ 5,75 (m, 4H) ; **3,13** (m, 2H) ; **2,63** (m, 2H) ; **2,78** (m, 2H) ; **2,33** (d, 2H) ; **2,07** (m, 2H) ; **1,88** (m, 4H).

RMN ¹³C : (CDCl₃) 62,88 MHz δ ppm

CH_{sp2} : 123,95 ; 123,73 ; **CH_{sp3}** : 61,87 ; **CH₂** : 53,98 ; 53,94 ; 28,94.

IR (film NaCl) cm⁻¹ : 3032(F) ; 2925(F) ; 2812(F) ; 2761(F) ; 1668(m) ; 1455(F) ; 1383(m) ; 1347(F) ; 1288(m) ; 1247(m) ; 1215(m) ; 1135(F) ; 1078(F) ; 995(F) ; 940(m).

CCM : Rf= 0,72 (Al₂O₃ ; acétate d'éthyle : 100%).

CPG : Tr= 4,78 min ; { 150°C / 0min ; 10°C/min ; 220°C / 2min }

Colonne : JW DB-5MS / 122-5532 / (30m × 0,25mm × 0,25μm)

1,4,7,8,10,13,13a,13b-octahydro-6*H*-dipyrido

[1,2-*a*;2',1'-*c*][1,4]diazepine

C₁₃H₂₀N₂

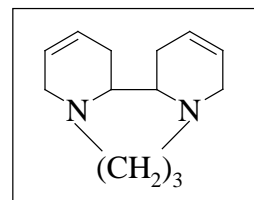
M= 204 g/mol

huile orange foncé

soluble / CH₂Cl₂

rdt = 83%

non connu dans la littérature



25b

RMN ¹H : (CDCl₃) 250 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

5,59 (m, 2H) ; **5,49** (m, 2H) ; **3,17** (m, 2H) ; **3,00** (m, 2H) ; **3,02** (m, 2H) ; **2,61** (m, 2H) ; **2,67** (m, 2H) ; **2,16** (m, 2H) ; **1,89** (m, 2H) ; **1,45** (m, 2H).

RMN ¹³C : (CDCl₃) 62,88 MHz δ ppm

CH_{sp2} : 125,6 ; 125,5 ; **CH_{sp3}** : 61,1 ; **CH₂** : 55,4 ; 52,5 ; 27,9 ; 23,1.

IR (film NaCl) cm⁻¹: 3029(F) ; 2919(F) ; 2806(F) ; 1656(m) ; 1443(F) ; 1386(m) ; 1299(F) ; 1175(F) ; 1137(F) ; 1077(m) ; 999(m).

CCM : R_f= 0,64 (Al₂O₃ ; acétate d'éthyle : 100%) .

CPG : Tr= 6,02 min ; { 150°C / 0min ; 10°C/min ; 220°C / 2min }

Colonne : JW DB-5MS / 122-5532 / (30m × 0,25mm × 0,25μm)

1,4,5,6,7,8,9,12,12a,12b-décahydro-4a,8a-diaza-

dibenzo[*a,c*]cyclooctène

C₁₄H₂₂N₂

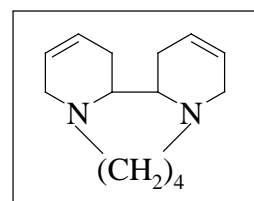
M= 218 g/mol

huile brune

soluble / CH₂Cl₂

rdt = 82%

non connu dans la littérature



25c

RMN ¹H : (CDCl₃) 250 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

5,45 ~ 5,80 (m, 4H) ; **3,05** (m, 4H) ; **2,60 ~ 2,95** (m, 6H) ; **2,15 ~ 2,45** (m, 2H) ; **1,85 ~ 2,05** (m, 2H) ; **1,35 ~ 1,85** (m, 4H).

RMN ¹³C : (CDCl₃) 62,88 MHz δ ppm

CH_{sp2} : 125,21 ; 125,03 ; **CH_{sp3}** : 58,90 ; **CH₂** : 54,51 ; 51,38 ; 28,72 ; 25,17.

IR (film NaCl) cm⁻¹: 3029(F) ; 2917(F) ; 2855(F) ; 2746(F) ; 1667(m) ; 1450(F) ; 1343(m) ; 1305(m) ; 1229(f) ; 1156(F) ; 1117(F) ; 1063(m) ; 993(F).

CCM : R_f= 0,84 (Al₂O₃ ; acétate d'éthyle : 100%).

CPG : Tr= 6,19 min ; { 150°C / 0min ; 10°C/min ; 220°C / 5 min }

Colonne : JW DB-5MS / 122-5532 / (30m × 0,25mm × 0,25μm)

1,5-di(1,2,3,6-tétrahydro-[2,2']bipyridinyl)pentane

C₂₅H₃₂N₄

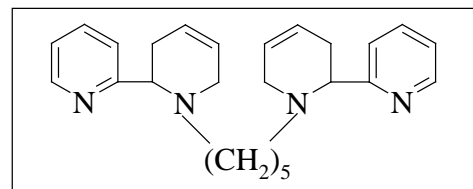
M= 388 g/mol

huile brune

soluble / CH₂Cl₂

rdt = 98%

non connu dans la littérature



27

RMN ¹H : (CDCl₃) 250 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

8,46 (dd, 2H, J = 4,9 , 1,9) ; **7,57** (dd, 2H, J = 7,6 , 1,9) ; **7,30** (dd, 2H, J = 7,4 , 1,9) ; **7,07** (ddd, 2H, J=7,6 , 4,9 , 1,9) ; **5,58 ~ 5,82** (m, 4H) ; **3,60** (m, 2H) ; **3,31** (m, 2H) ; **2,85** (m, 2H) ; **2,10 ~ 2,40** (m, 6H) ; **1,98** (m, 2H) ; **1,25** (m, 4H) ; **0,95** (m, 2H).

RMN ¹³C : (CDCl₃) 62,88 MHz δ ppm

Cq : 162,88 ; **CH_{sp2}** : 148,81 ; 136,29 ; 124,68 ; 124,23 ; 122,09 ; 121,87 ; **CH_{sp3}** : 64,79 ; **CH₂** : 54,71 ; 50,97 ; 32,84 ; 26,49 ; 25,11.

IR (film NaCl) cm⁻¹ : 3032(F) ; 2931(F) ; 2860(F) ; 1673(m) ; 1588(F) ; 1471(F) ; 1433(F) ; 1396(m) ; 1331(f) ; 1144(m) ; 1049(f) ; 995(m).

CCM : Rf= 0,76 (Al₂O₃ ; acétate d'éthyle : 100%)

CPG : Tr= 20,27 min ; { 150°C / 0min ; 10°C/min ; 280°C / 10 min }

Colonne : JW DB-5MS / 122-5532 / (30m × 0,25mm × 0,25μm)

dodécahydro-dipyrido[1,2-a;2',1'-c][1,4]diazépine

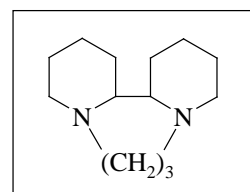
C₁₃H₂₄N₂

M= 208 g/mol

huile incolore

soluble / CH₂Cl₂

rdt= 48%



28

RMN ¹H : (CDCl₃) 250 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

3,26 (m, 2H) ; **2,78** (m, 2H) ; **2,55** (m, 4H) ; **2,28** (m, 2H) ; **1,86** (m, 2H) ; **1,52** (m, 10H) ; **1,24** (m, 2H).

RMN ¹³C : (CDCl₃) 62,88 MHz δ ppm

CH : 65,98 ; **CH₂** : 56,83 ; 52,39 ; 27,58 ; 25,38 ; 25,09 ; 21,57.

IR (film NaCl) cm⁻¹ : 2931(F) ; 2853(F) ; 2803(F) ; 1442(F) ; 1388(m) ; 1374(m) ; 1299(F) ; 1185(f) ; 1150(F) ; 1121(F) ; 1017(f) ; 985(f).

CPG : Tr = 4,92 min ; { 150°C / 0 min ; 10°C/min ; 220°C / 5 min }

Colonne : JW DB-5MS / 122-5532 / (30m × 0,25mm × 0,25μm)

Vb	Na ₂ S ₂ O ₄	K ₂ CO ₃	solvant (mL)	T ; t	28 (m ; rdt)
1 mmole 0,36 g	24 mmole 4,18 g	24 mmole 3,31 g	H ₂ O (20) toluène (20)	120°C ; 0,5 h	0,08 g ; 39%
				120°C ; 20 h	0,10 g ; 48%
	36 mmole 6,26 g	24 mmole 3,31 g		120°C ; 0,5 h	0,04 g ; 19%

Réaction en milieu acide ; procédure générale:

Dans un ballon de 50 mL, nous avons dissout la tétrahydropyridine de départ, **21c** dans la solution d'acide (HBr ou H₃PO₄ selon l'expérience effectuée). Le mélange est porté au reflux pendant t=42h. La solution est ensuite neutralisée par NH₃ (aq. 28%). Après avoir extrait au CHCl₃, la phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et évaporée sous vide.

Remarque: dans tous les cas nous récupérons le produit de départ. Seul, dans le cas de **21c** le produit d'addition de HBr, **29c** est obtenu, dont les caractéristiques sont indiquées ci-dessous :

tétrahydropyridine de départ	HBr	T ; t	29c (m ; rdt)
21c (1 mmole)	(aq. 48%) 2,5 mL	140°C ; 42 h	0,20 g ; 52%
	(40% dans AcOH) 2,5 mL		0,27 g ; 70%

1,4-di(4-bromo-hexahydropyridino)butane

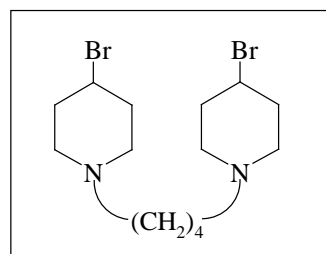
C₁₄H₂₆N₂Br₂

M = 382 g/mol

solide jaune (gras)

soluble / CH₂Cl₂

rdt = 70%



29c

RMN ¹H : (CDCl₃) 200 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

4,25 (s large, 2H) ; **2,77** (m, 8H) ; **2,41** (m, 2H) ; **1,90 ~ 2,29** (m, 10H) ; **1,54** (m, 4H).

RMN ¹³C : (CDCl₃) 50,32 MHz δ ppm

CH : 49,40 ; **CH₂** : 57,92 ; 51,51 ; 35,46 ; 24,24.

IR (KBr) cm⁻¹ : 2945 ; 2808 ; 2770 ; 1472 ; 1445 ; 1373 ; 1339 ; 1311 ; 1202 ; 1120 ; 1014 ; 871 ; 791 ; 709.

SM (LSIMS) m/z (%) : 279,0 (10,2) ; 381,0 (29,8) ; 383,0 (35,4) ; 385,0 (14,4) ; 299,1 (29,2) ; 301,1 (46,3) ; 303,1 (35,0) ; 305,1 (16,0) ; 218,0 (100,0) ; 220,0 (83,1).

CPG : Tr= 13,96 min ; { 150°C / 0 min ; 10°C/min ; 280°C / 5 min }

Colonne : JW DB-5MS / 122-5532 / (30m × 0,25mm × 0,25µm)

Partie expérimentale relative à la partie III

Synthèse des pyridiniums 31(a-d) :

Après avoir dissout la pyridine de départ **30** (10 mmoles) dans le solvant correspondant (**30a**, dans MeOH et **30b**, dans l'acétone), CH₃I (40 mmoles) est ajouté sur la solution et le mélange est gardé au réfrigérateur pendant t= 2j. Les cristaux formés ont été filtrés et rincés à l'acétone (**b**) ou à MeOH (**a**) et séchés sous vide. Ils correspondent aux pyridiniums attendus **31(a, b)**.

30 10 mmoles	CH ₃ I	acétone (mL)	MeOH (mL)	T	t	31 (g) m _{obt} / m _{att}	rdt (%)	état physique
a 1,22 g	40 mmoles	0	20	8°C	2j	a 2,35 / 2,64	89	cristal jaune
b 1,21 g	5,7 g 2,5 mL	15	0			b 2,61 / 2,63	99	cristal jaune

iodure de 3-carbamoyl-1-méthyl-pyridinium

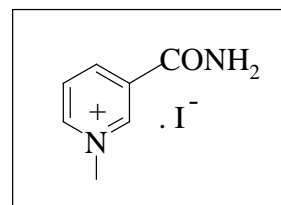
C₇H₉N₂OI

M= 264 g/mol

cristal jaune ; F= 211°C

soluble / H₂O ; peu soluble / MeOH

rdt= 89%



31a

RMN ¹H : (D₂O) 200 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

9,43 (s, 1H) ; **9,13** (d, 1H, J= 6,2) ; **9,03** (d, 1H, J= 8,1) ; **8,35** (dd, 1H, J= 6,2 , 8,1) ; **4,62** (s, 3H).

RMN ¹³C : (D₂O) 62,88 MHz δ ppm

C=O : 166,94 ; **Cq** : 134,66 ; **CH** : 146,63 ; 146,48 ; 144,95 ; 129,41 ; **CH₃** : 50,16.

IR (KBr) cm⁻¹ : 3223(m) ; 3152(m) ; 1684(F) ; 1639(m) ; 1583(f) ; 1506(f) ; 1458(f) ; 1391(F) ; 1213(f) ; 1116(m) ; 780(m) ; 665(F).

CCM : Rf= 0,41 (SiO₂ ; AcOEt / MeOH : 50/50)

iodure de 3-acétyl-1-méthyl-pyridinium

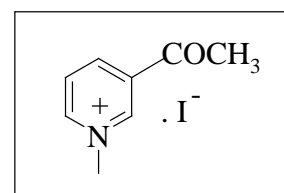
C₈H₁₀NOI

M= 263 g/mol

cristal jaune ; F= 165°C

soluble / H₂O, MeOH

rdt= 99%



31b

RMN ¹H : (D₂O) 250 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

9,51 (s,1H) ; **9,14** (d, 1H, J=6,9) ; **9,12** (d, 1H, J=7,4) ; **8,34** (dd, 1H, J= 6,9 , 7,4) ; **4,61** (s, 3H) ; **2,89** (s, 3H).

RMN ¹³C : (D₂O) 62,88 MHz δ ppm

C=O : 197,70 ; **Cq** : 136,78 ; **CH** : 149,33 ; 147,29 ; 145,66 ; 129,65 ; **CH₃** : 50,26 ; 28,38.

IR (KBr) cm⁻¹ : 3033(m) ; 3012(m) ; 1698(F) ; 1627(m) ; 1458(m) ; 1361(F) ; 1283(m) ; 1175(F) ; 1024(f) ; 988(f) ; 821(F) ; 673(F) ; 595(F).

CCM : Rf= 0,52 (SiO₂ ; AcOEt / MeOH : 50/50)

Synthèse des bis-pyridiniums 33(e-j) :

Dans un ballon de 50 mL, la pyridine de départ, **30a** ou **30b** (40 mmol), est solubilisée dans MeOH (10 mL) et le dibromoalcane (20 mmol) est ajouté sur la solution. L'ensemble est porté au reflux du solvant. Les solides formés à la fin de la réaction sont filtrés et rincés au méthanol et séchés sous vide, ils correspondent aux bis-pyridiniums **33(e-h)** et **33j**. Pour préparer le bis-pyridinium **33i**, **30b** (40 mmol) est mélangé avec le 1,3-dibromopropane (10 mmol), sans solvant et l'ensemble est chauffé à T=120°C pendant t=30 min. Le mélange est laissé refroidir à T_{amb} et un solide commence à se former. 30 mL d'acétone est ajouté sur le solide et le mélange est mis à soniquer pendant t= 3h. Le solide est filtré et rincé à l'acétone et séché sous vide, il correspond au bis-pyridinium attendu **33i**.

Pyridine de départ 30	Br(CH ₂) _n Br		Solvant	T ; t	Sel formé	32 (m ; rdt)	33 (m ; rdt)
	n	mmole ; g					
30a X=CONH ₂ 40 mmol 4,88 g	2	20 ; 3,76	MeOH ; 10 mL	reflux ; 2 j	e	—	6,30 g ; 73%
	3	20 ; 4,04	MeOH ; 10 mL	reflux ; 20 h	f	—	7,60 g ; 85%
	4	20 ; 4,32	MeOH ; 10 mL	reflux ; 2,5 j	g	—	7,50 g ; 82%
30b X=COCH ₃ 40 mmol 4,84 g	2	20 ; 3,76	acétone ; 15 mL	8°C ; 90 j	h	1,92 g ; 31%	—
			MeOH ; 10 mL	reflux ; 24 h		—	4,55 g ; 53%
	3	10 ; 2,02	a) sans solvant, T=120°C, t=30 min b) acétone, soniquer, T _{amb} , t= 3 h		i	—	4,20 g ; 95%
		20 ; 4,04	acétone ; 10 mL	reflux ; 24 h		2,29 g ; 27%	6,21 g ; 73%
		10 ; 2,02	Sans solvant	70°C ; 1 h		2,12 g ; 49%	2,25 g ; 51%
		10 ; 2,02	Sans solvant	8°C ; 15 j		—	3,66 g ; 82%
		10 ; 2,02	Sans solvant	8°C ; 8 j		1,36 g ; 32%	2,89 g ; 68%
		10 ; 2,02	Sans solvant	8°C ; 8 j		1,36 g ; 32%	2,89 g ; 68%
	4	20 ; 4,32	MeOH ; 10 mL	reflux ; 24 h	j	—	9,12 g ; 99%

dibromure de 1,2-di(3-carbamoylpyridinio)éthane

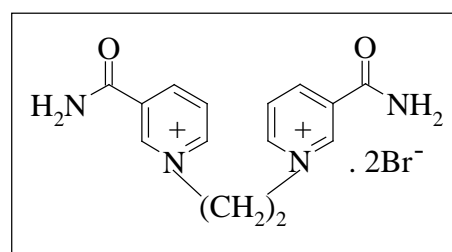
C₁₄H₁₆N₄O₂Br₂

M= 432 g/mol

solide jaune pâle

soluble / H₂O

rdt= 73%



33e

RMN ^1H : (D_2O) 250 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

9,53 (s, 2H) ; **9,19** (d, 2H, J= 6,1) ; **9,09** (d, 2H, J= 7,8) ; **8,35** (dd, 2H, J= 6,1 ; 7,8) ; **5,53** (s, 4H).

RMN ^{13}C : (D_2O) 62,88 MHz δ ppm

C=O : 166,27 ; **CH** : 148,16 ; 146,75 ; 146,44 ; 13038 ; **Cq** : 135,78 ; **CH₂** : 61,06.

IR (KBr) cm^{-1} : 3368(m) ; 3243(m) ; 3180(m) ; 1694(F) ; 1615(F) ; 1508(m) ; 1376(F) ; 1346(m) ; 1223(m) ; 1196(f) ; 1138(f) ; 1020(m) ; 905(f) ; 835(f) ; 756(m) ; 670(F).

dibromure de 1,3-di(3-carbamoylpyridinio)propane

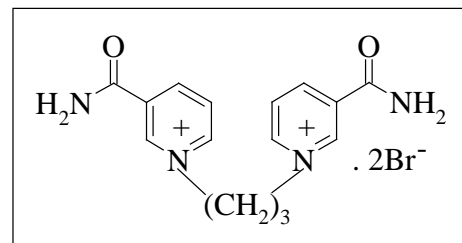
$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{Br}_2$

M= 446 g/mol

solide blanc

soluble / H_2O

rdt= 85%



33f

RMN ^1H : D_2O (250) MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

9,51 (s, 2H) ; **9,21** (d, 2H, J= 6,4) ; **9,01** (d, 2H, J= 8,2) ; **8,32** (dd, 2H, J= 8,2 , 6,4) ; **5,02** (m, 4H) ; **2,98** (m, 2H).

RMN ^{13}C : (D_2O) 62,88 MHz δ ppm

C=O : 166,81 ; **Cq** : 135,43 ; **CH** : 147,95 ; 145,91 ; 145,85 ; 130,03 ; **CH₂** : 59,75 ; 32,91.

IR (KBr) cm^{-1} : 3313(m) ; 3170(m) ; 1704(F) ; 1683(F) ; 1617(F) ; 1495(m) ; 1450(m) ; 1399(F) ; 1204(F) ; 1127(f) ; 1074(f) ; 944(f) ; 845(F) ; 684(m).

dibromure de 1,4-di(3-carbamoylpyridinio)butane

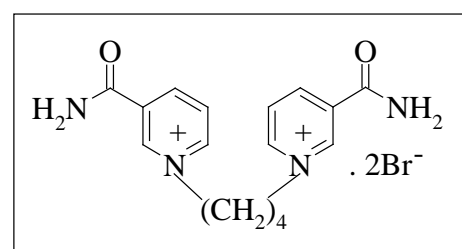
$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{Br}_2$

M= 460 g/mol

solide blanc

soluble / H_2O

rdt= 82%



33g

RMN ^1H : D_2O 250 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

9,42 (s, 2H) ; **9,13** (d, 2H, J= 6,2) ; **8,97** (d, 2H, J= 8,2) ; **8,28** (dd, 2H, J= 6,2 ; 8,2) ; **4,86** (m, 4H) ; **2,28** (m, 4H).

RMN ^{13}C : D_2O 62,88 MHz δ ppm

C=O : 188,43 ; **CH** : 169,28 ; 167,10 ; 166,92 ; 151,29 ; **Cq** : 156,74 ; **CH₂** : 84,03 ; 49,95.

IR (KBr) cm^{-1} : 3253(m) ; 3095(m) ; 3045(m) ; 1670(F) ; 1633(F) ; 1499(m) ; 1473(m) ; 1438(f) ; 1400(F) ; 1298(f) ; 1195(m) ; 1138(m) ; 1015(f) ; 925(m) ; 823(m) ; 780(m) ; 676(F).

dibromure de 1,2-di(3-acétylpyridinio)éthane

$C_{16}H_{18}N_2O_2Br_2$

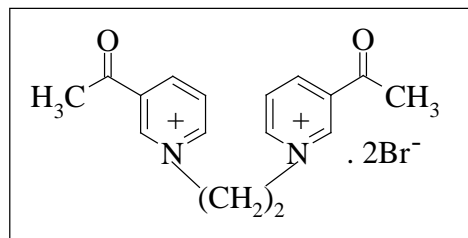
M= 430 g/mol

solide jaune pâle

soluble / H_2O ; peu soluble / MeOH

rdt= 53%

* non connu dans la littérature*



33h

RMN 1H : (D_2O) 250 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

9,67 (s, 2H) ; **9,23** (d, 2H, J= 6,9) ; **9,20** (d, 2H, J=7,4) ; **8,38** (dd, 2H, J=6,9 , 7,4) ; **5,53** (s, 4H) ; **2,84** (s, 6H).

RMN ^{13}C : (D_2O) 62,88 MHz δ ppm

C=O : 198,87 ; **CH** : 150,65 ; 149,33 ; 148,82 ; 132,47 ; **Cq** : 139,48 ; **CH₂** : 62,79 ; **CH₃** : 29,75.

IR (KBr) cm^{-1} : 3073(f) ; 3017(m) ; 2990(f) ; 2930(f) ; 1699(F) ; 1629(F) ; 1498(m) ; 1467(m) ; 1357(F) ; 1278(F) ; 1203(f) ; 1179(F) ; 983(m) ; 850(m) ; 683(F) ; 593(F).

dibromure de 1,3-di(3-acétylpyridinio)propane

$C_{17}H_{20}N_2O_2Br_2$

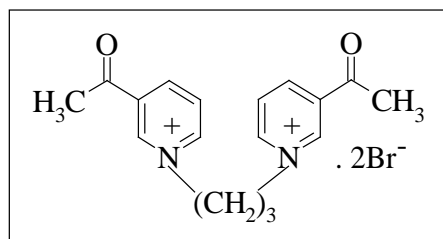
M= 444 g/mol

cristal brun ; F= 192°C

soluble / H_2O ; peu soluble / MeOH

rdt= 95%

* non connu dans la littérature*



33i

RMN 1H : (D_2O) 250 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

9,63 (s, 2H) ; **9,25** (d, 2H, J= 6,2) ; **9,15** (d, 2H, J= 8,1) ; **8,36** (dd, 2H, J= 8,1 , 6,2) ; **5,05** (t, 4H, J= 7,9) ; **3,00** (q, 2H, J= 7,9), **2,86** (s, 6H).

RMN ^{13}C : (D_2O) 62,88 MHz δ ppm

C=O : 197,45 ; **Cq** : 137,37 ; **CH** : 148,47 ; 146,49 ; 146,43 ; 130,22 ; **CH₂** : 59,66 ; 32,99 ; **CH₃** : 27,97.

IR (KBr) cm^{-1} : 3055(f) ; 3026(m) ; 1698(F) ; 1633(F) ; 1474(m) ; 1451(f) ; 1365(F) ; 1281(F) ; 1207(f) ; 1173(F) ; 1111(f) ; 970(f) ; 827(F) ; 788(m) ; 680(F).

dibromure de 1,4-di(3-acétylpyridinio)butane

$C_{18}H_{22}N_2O_2Br_2$

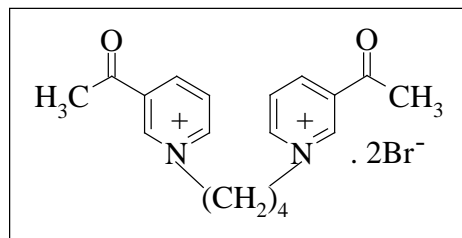
M = 458 g/mol

solide jaune pâle

soluble / H_2O ; peu soluble / MeOH

rdt = 99%

* non connu dans la littérature*



33j

RMN 1H : (D_2O) 250 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

9,50 (s, 2H) ; **9,11** (m, 4H) ; **8,28** (dd, 2H, J = 8,1 , 6,1) ; **4,85** (s large, 4H) ; **2,82** (s, 6H) ; **2,26** (m, 4H).

RMN ^{13}C : (D_2O) 62,88 MHz δ ppm

C=O : 199,40 ; **CH** : 150,17 ; 148,06 ; 147,88 ; 131,84 ; **Cq** : 139,09 ; **CH₂** : 64,30 ; 30,35 ; **CH₃** : 29,82.

IR (KBr) cm^{-1} : 3080(f) ; 3050(f) ; 3024(m) ; 1701(F) ; 1629(F) ; 1458(m) ; 1359(F) ; 1271(F) ; 1193(f) ; 1162(F) ; 1118(f) ; 1025(f) ; 979(f) ; 935(f) ; 822(F) ; 677(F).

Synthèse du pyridinium **32i** :

Dans un ballon de 50 mL, la 3-acétylpyridine **30b** (40 mmoles) est dissoute dans 10 mL d'acétone et le 1,3-dibromopropane (20 mmoles) est ajouté sur la solution. L'ensemble est porté au reflux du solvant pendant t = 24h. Après avoir refroidi le mélange à T_{amb} , le solide formé qui est un mélange de **32i** et **33i**, est filtré et rincé à l'acétone. L'extraction continue à l'acétone (reflux, 2j) permet de séparer ces deux solides. La phase liquide contient **32i** qui est donc récupéré par évaporation de l'acétone sous vide. Le solide restant correspond à **33i**.

bromure de 3-acétyl-1-(3-bromo-propyl)-pyridinium

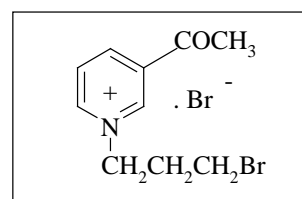
$C_{10}H_{13}NOBr_2$

M = 323 g/mol

solide jaune sucré

soluble / MeOH, H_2O ; peu soluble / acétone

* non connu dans la littérature*



32i

RMN 1H : (D_2O) 250 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

9,52 (s, 1H) ; **9,18** (d, 1H, J = 6,2) ; **9,11** (d, 1H, J = 8,4) ; **8,30** (dd, 1H, J = 6,2 , 8,4) ; **4,96** (t, 2H, J = 7,0) ; **3,57** (t, 2H, J = 6,2) ; **2,83** (s, 3H) ; **2,69** (dddd, 2H, J = 6,2 , 7,0).

RMN ^{13}C : (D_2O) 62,88 MHz δ ppm

C=O : 197,51 ; **CH** : 148,58 ; 146,40 ; 146,14 ; 130,04 ; **Cq** : 137,22 ; **CH₂** : 61,80 ; 33,89 ; 30,10 ; **CH₃** : 27,94.

IR (KBr) cm^{-1} : 3025(m) ; 2955(m) ; 1699(F) ; 1635(m) ; 1581(m) ; 1503(f) ; 1475(f) ; 1450(m) ; 1363(F) ; 1317(m) ; 1276(F) ; 1205(m) ; 1165(m) ; 1105(f) ; 1023(f) ; 972(f) ; 814(F) ; 677(F)

SM(EI-ID) m/z (%) : 243,9 (4,0) ; 241,9 (4,1) ; 162,0 (4,1) ; 121,0 (41,1) ; 106,0 (61,8) ; 95,0 (3,7) ; 92,9 (3,6) ; 78,0 (63,3) ; 41,0 (100,0) ; 28,0 (14,6).

Synthèse des 1,4-dihydropyridines ; Réduction par Na₂S₂O₄ :

Procédure générale :

Dans un ballon de 50 mL, une solution saturée de Na₂S₂O₄ / Na₂CO₃ est préparée et le ballon est placé dans un bain d'eau glacée. Une solution aqueuse de l'ammonium de départ est ajoutée goutte à goutte pendant 5 min en maintenant l'agitation magnétique. L'agitation est continuée pendant 45 min à froid puis 45 min à température ambiante. Les rapports molaires utilisés et le temps de réaction, varient selon l'ammonium de départ :

31a / Na₂S₂O₄ / Na₂CO₃ : 1 / 4 / 16 ; H₂O (10 mL) ; t= 20 min.

31b / Na₂S₂O₄ / Na₂CO₃ : 1 / 4 / 4 ; H₂O (4 mL) ; t= 1,5 h (45 min à 0°C; 45 min à T_{amb})

33(h-j) / Na₂S₂O₄ / Na₂CO₃ : 1 / 8 / 8 ; H₂O (5 mL) ; t= 1,5 h (45 min à 0°C; 45 min à T_{amb})

Les 1,4-dihydropyridines sont ensuite obtenues selon le traitement ci-dessous :

34(a,b) : La solution brune obtenue est extraite au CHCl₃ (3×10 mL) et la phase organique est séchée sur Na₂SO₄ puis évaporée sous vide pour obtenir **34(a,b)**. La phase aqueuse est ensuite évaporée à sec et le résidu est repris au MeOH. Après filtration du mélange, la phase méthanolique est évaporée sous vide pour obtenir les produits secondaires **35(a,b)**.

36(h-j) : La solution rouge foncée obtenue est évaporée sous vide à sec, ensuite 30 mL de CHCl₃ est ajouté sur le solide et l'ensemble est mis à soniquer pendant t= 30 min. Le mélange est filtré et la phase liquide est évaporée sous vide pour obtenir les produits **36(h-j)**.

entrée	31a	Na ₂ S ₂ O ₄	Na ₂ CO ₃	H ₂ O (mL)	T ; t	34a (m ; rdt)	35a (m ; rdt)
[22, partie III]	1 mole 38 mmoles 10 g	4,5 moles 172 mmoles 30 g	8 moles 302 mmoles 32 g	200	T _{amb} sous N ₂ 1 h	4,5 g 92%	0
1	1 mole 2 mmoles 0,528 g	4,5 moles 9 mmoles 1,57 g	8 moles 16 mmoles 1,7 g	10	T _{amb} sous N ₂ 1 h	0	0,21 g 44%
2	1 mole 2 mmoles 0,53 g	4,5 moles 9 mmoles 1,57 g	8 moles 16 mmoles 1,7 g	10	T _{amb} 24 h	0	0,35 g 73%
3	1 mole 1 mmole 0,26 g	4 moles 4 mmoles 0,7 g	4 moles 4 mmoles 0,42 g	2,5	T _{amb} 3 h	0	0,16 g 67%
4	1 mole 1 mmole 0,26 g	4 moles 4 mmoles 0,7 g	4 moles 4 mmoles 0,42 g	2,5	reflux 3 h	0	0,20 g 82%
5	1 mole 1 mmole 0,26 g	1 mole 1 mmole 0,17 g	1,7 moles 1,7 mmoles 0,18 g	5	T _{amb} sous N ₂ 1 h	0	0,18 g 74%
6	1 mole 1 mmole 0,26 g	4 moles 4 mmoles 0,7 g	1,6 moles 1,6 mmoles 0,17 g	10	T _{amb} 1 h	0	0,17 g 71%
7	1 mole 1 mmole 0,26 g	4 moles 4 mmoles 0,7 g	16 moles 16 mmoles 1,7 g	10	T _{amb} 20 min	0,10 g 73%	0,03 g 12%

entrée	31b	Na ₂ S ₂ O ₄	Na ₂ CO ₃	H ₂ O (mL)	T ; t	34b (m ; rdt)	35b (m ; rdt)
1	1 mole 2 mmoles 0,53 g	4 moles 8 mmoles 1,40 g	4 moles 8 mmoles 0,85 g	4	T _{amb} 1,5 h	0,12 g 45%	0,04 g 8%
2	1 mole 2 mmoles 0,53 g	4 moles 12 mmoles 2,09 g	4 moles 12 mmoles 1,28 g	4	T _{amb} 1,5 h	0,10 g 38%	0,16 g 33%
3	1 mole 2 mmoles 0,53 g	8 moles 16 mmoles 2,79 g	8 moles 16 mmoles 1,70 g	4	T _{amb} 1,5 h	0,04 g 15%	0,22 g 46%
4	1 mole 2 mmoles 0,53 g	4 moles 12 mmoles 2,09 g	4 moles 12 mmoles 1,28 g	4	T= 60°C 1,5 h	0	0,31 g 65%

	33 1 mole	Na ₂ S ₂ O ₄ 8 moles	Na ₂ CO ₃ 8 moles	H ₂ O (mL)	T ; t	36 (m ; rdt)
h	2 mmoles 0,86 g	16 mmoles 2,80 g	16 mmoles 1,20 g	10	0°C ; 45 min T _{amb} ; 45 min	0,22 g ; 40%
i	1 mmole 0,45 g	8 mmoles 1,40 g	8 mmoles 0,85 g	5	0°C ; 45 min T _{amb} ; 45 min	0,24 g ; 84%
j	2 mmoles 0,92 g	16 mmoles 2,80 g	16 mmoles 1,70 g	10	0°C ; 45 min T _{amb} ; 45 min	0,31 g ; 52%

3-carbamoyl-1-méthyl-1,4-dihydropyridine

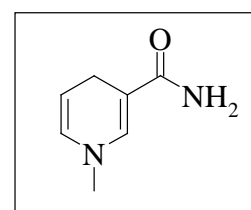
C₇H₉N₂O

M= 138 g/mol

huile jaune

soluble / CHCl₃

rdt= 73%



34a

RMN ¹H : (CDCl₃) 250 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

6,94 (d, 1H, J= 1,7) ; **5,75** (s large, 2H) ; **5,64** (dq, 1H, J= 7,9 , 1,7) ; **4,68** (dt, 1H, J= 7,9 , 3,4) ; **3,08** (m, 2H) ; **2,88** (s, 3H)

RMN ¹³C : (CDCl₃) 62,88 MHz δ ppm

C=O : 170,49 ; **CH** : 140,23 ; 129,72 ; 102,70 ; **Cq** : 97,98 ; **CH₃** : 40,57 ; **CH₂** : 22,41.

IR (film NaCl) cm⁻¹: 3342(m) ; 3201(m) ; 2922(f) ; 2813(f) ; 1686(F) ; 1642(F) ; 1563(F) ; 1380(F) ; 1336(F) ; 1301(F) ; 1225(m) ; 1188(f) ; 1110(m) ; 1065 (m) ; 996(f) ; 913(f).

CCM : Rf= 0,72 (SiO₂; AcOEt / MeOH : 50/50)

SM (EI-ID) m/z (%) : 138,0 (65,6) ; 137,0 (100,0) ; 122,0 (10,0) ; 106,0 (11,5) ; 94,0 (43,4) ; 78,0 (17,7) ; 66,0 (11,2) ; 53,0 (15,0) ; 42,0 (24,2) ; 28,0 (12,4).

3-acétyl-1-méthyl-1,4-dihydropyridine

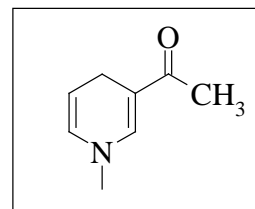
C₈H₁₁NO

M= 137 g/mol

huile orange

soluble / CH₂Cl₂, CHCl₃

rdt= 45%



34b

RMN ¹H : (CDCl₃) 250 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

6,86 (d, 1H, J= 1,5) ; **5,61** (dq, 1H, J= 7,9 , 1,7) ; **4,82** (dt, 1H, J= 7,9 , 3,4) ; **2,97** (m, 2H) ; **2,94** (s, 3H) ; **2,08** (s, 3H).

RMN ¹³C : (CDCl₃) 62,88 MHz δ ppm

C=O : 194,86 ; **CH** : 144,24 ; 128,56 ; 106,67 ; **Cq** : 108,66 ; **CH₃** : 41,07 ; 23,91 ; **CH₂** : 21,26.

IR (film NaCl) cm⁻¹: 3059(f) ; 2918(m) ; 2821(m) ; 1675(F) ; 1621(F) ; 1579(F) ; 1385(F) ; 1333(f) ; 1285(F) ; 1199(F) ; 1099(F) ; 1047(f) ; 993(f) ; 961(m).

CCM : Rf= 0,58 (SiO₂ ; AcOEt : 100%)

1,2-di(3-acétyl-1,4-dihydropyridino)éthane

C₁₆H₂₀N₂O₂

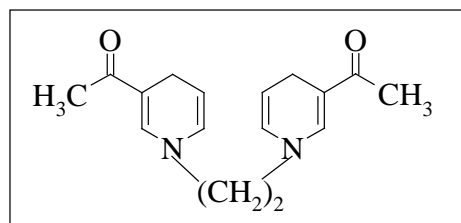
M= 272 g/mol

solide rouge

soluble / CHCl₃, MeOH

rdt= 40%

* non connu dans la littérature*



36h

RMN ¹H : (CHCl₃) 250 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

6,88 (d, 2H, J= 1,5) ; **5,72** (dq, 2H, J= 8,0 , 1,5) ; **4,97** (dt, 2H, J= 8,0 , 3,7) ; **3,31** (s, 4H) ; **3,05** (m, 4H) ; **2,13** (s, 6H).

RMN ¹³C : (CHCl₃) 62,88 MHz δ ppm

C=O : 195,58 ; **CH** : 143,39 ; 127,42 ; 108,06 ; **Cq** : 110,27 ; **CH₂** : 53,91 ; 21,72 ; **CH₃** : 24,39.

IR (KBr) cm⁻¹: 3065(f) ; 2945(f) ; 2826(f) ; 1675(m) ; 1615(m) ; 1573(F) ; 1417(m) ; 1391(m) ; 1289(m) ; 1212(m) ; 1193(F) ; 1159(m) ; 1054(f).

CCM : Rf= 0,81 (SiO₂ ; AcOEt / MeOH : 50 / 50).

1,3-di(3-acétyl-1,4-dihydropyridino)propane

C₁₇H₂₂N₂O₂

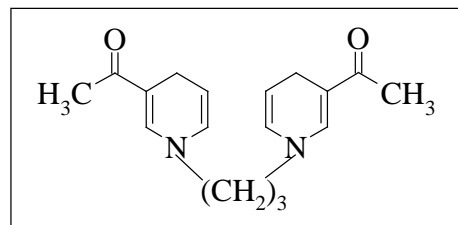
M= 286 g/mol

solide rouge

soluble / CHCl₃, MeOH, H₂O

rdt= 84%

* non connu dans la littérature*



36i

RMN ¹H: (CDCl₃) 250 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

6,91 (d, 2H, J= 1,5) ; **5,72** (dq, 2H, J= 7,9 , 1,5) ; **4,94** (dt, 2H, J= 7,9 , 3,4) ; **3,24** (t, 4H, J= 6,9) ; **3,08** (m, 4H) ; **2,16** (s, 6H) ; **1,88** (q, 2H, J= 6,9).

RMN ¹³C: (CDCl₃) 62,88 MHz δ ppm

C=O: 194,88 ; **CH**: 142,81 ; 127,14 ; 107,02 ; **Cq**: 109,28 ; **CH₂**: 50,76 ; 29,31 ; 21,53 ; **CH₃**: 24,03.

IR (KBr) cm⁻¹: 3062(f) ; 2923(m) ; 2854(f) ; 1675(F) ; 1617(m) ; 1576(F) ; 1387(F) ; 1276(F) ; 1265(F) ; 1187(F) ; 1104(m) ; 957(m).

CCM: Rf= 0,83 (SiO₂ ; AcOEt / MeOH : 50 / 50)

SM (EI-ID) m/z (%) : 286,2 (14,4) ; 242,0 (34,7) ; 195,1 (42,2) ; 181,1 (24,3) ; 164,1 (30,9) ; 150,1 (11,7) ; 136,1 (23,1) ; 122,1 (100,0) ; 106,0 (21,7) ; 94,1 (47,8) ; 80,0 (22,9) ; 43,0 (50,7).

1,4-di(3-acétyl-1,4-dihydropyridino)butane

C₁₈H₂₄N₂O₂

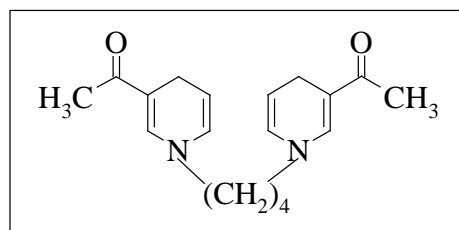
M= 300 g/mol

solide brun

soluble / CHCl₃, MeOH

rdt= 52%

* non connu dans la littérature*



36j

RMN ¹H: (CDCl₃) 250 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

6,91 (d, 2H, J= 1,5) ; **5,70** (dq, 2H, J= 8,0 , 1,5) ; **4,89** (dt, 2H, J= 8,0 , 3,7) ; **3,18** (m, 4H) ; **3,06** (m, 4H) ; **2,14** (s, 6H) ; **1,60** (m, 4H).

RMN ¹³C: (CDCl₃) 62,88 MHz δ ppm

C=O: 195,93 ; **CH**: 143,91 ; 128,36 ; 107,90 ; **Cq**: 109,98 ; **CH₂**: 54,88 ; 27,86 ; 22,59 ; **CH₃**: 25,07.

IR (KBr) cm⁻¹: 3059(f) ; 2932(m) ; 2868(f) ; 2828(f) ; 1674(F) ; 1622(m) ; 1578(F) ; 1416(m) ; 1391(F) ; 1283(F) ; 1186(F) ; 1053(f) ; 961(m).

CCM: Rf= 0,82 (SiO₂ ; AcOEt / MeOH : 50 / 50)

Réaction de cyclisation en milieu acide ; Synthèse des produits cyclisés 37-40 :

Synthèse du composé 37 :

Dans un ballon de 50 mL, **34a** (0,7 mmole) est dissout dans 10 mL de solution diluée d'acide sulfurique {H₂SO₄ 93% (0,1 g) dans H₂O (10 mL)}. La solution est laissée à T_{amb} sous agitation magnétique pendant t= 24h, ensuite elle est neutralisée avec Na₂CO₃ anhydre jusqu'à pH~9. Après avoir extrait au CHCl₃ (3×10 mL), la phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et évaporée sous vide pour obtenir **37**.

Synthèse du composé 38 :

Dans un ballon de 50 mL, **36i** (0,66 mmole) est dissout dans 10 mL de solution aqueuse d'acide à pH~1 (solution préparée à partir de HCl 36% , H₂SO₄ 93% ou HBr 48% selon l'expérience). La solution est laissée à T_{amb} sous agitation magnétique pendant t= 24h, ensuite elle est neutralisée avec Na₂CO₃ anhydre jusqu'à pH~9. Le solvant est évaporé sous vide jusqu'à sec et le solide obtenu est extrait au méthanol (30 mL) et le mélange est filtré sur verre fritté. Le produit **38** peut être obtenu de deux façons suivantes:

1^{ère} façon : la phase liquide est évaporée sous vide et le solide obtenu est recristallisé dans un mélange CHCl₃ / MeOH pour donner les cristaux de **38**.

2^{ème} façon : la phase liquide est purifiée sur colonne de silice en utilisant un mélange {AcOEt/ MeOH : 50 / 50} comme éluant.

Synthèse du composé 39 :

Dans un ballon de 50 mL, **36i** (0,7 mmole) est dissout dans CHCl₃ (10 mL) et HCl gazeux (3 g ; 82 mmoles) est mis à buller dans la solution pendant 10 min. L'huile brune visqueuse formée au cours de la réaction correspond à **39**. Elle est récupérée par simple filtration.

Synthèse du composé 40 :

Dans un ballon de 50 mL, **36i** (0,7 mmole) est dissout dans MeOH (10 mL) et HCl gazeux (3 g ; 82 mmoles) est mis à buller dans la solution pendant 10 min. La solution est ensuite évaporée sous vide *sans être neutralisée* et le mélange réactionnel obtenu est purifié sur une colonne de silice en utilisant un mélange AcOEt / MeOH : 50 / 50 puis MeOH 100% comme éluant.

1,7-diméthyl-4-oxo-décahydro-2,9;4a,6-dicyclo-pyrido
[2,3-*h*]quinazoline-9-carboxamide

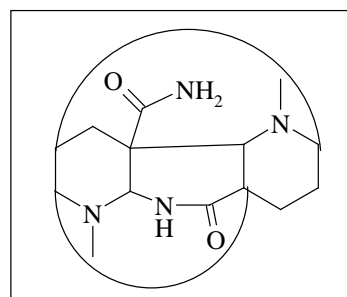
C₁₄H₁₈N₄O₂

M= 276 g/mol

solide blanc

soluble / CHCl₃

rdt= 27%



37

RMN ¹H: (CDCl₃) 400 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

3,03 (dd, 1H, J= 5,5 , 5,0) ; **2,61** (s, 1H) ; **2,56** (d large, 1H, J= 6,0) ; **2,54** (s, 3H) ; **2,36** (ddd, 1H, J= 6,0 , 5,8 , 5,5) ; **2,19** (s, 3H) ; **2,16 ~ 2,24** (m, 1H) ; **2,07** (dddd, 1H, J= 13,8 , 5,5 , 5,0 , 4,6) ; **1,92 ~ 1,97** (m, 3H) ; **1,47** (dddd, 1H, J= 13,8 , 10,5 , 9,5 , 1,5).

RMN ¹³C: (CDCl₃) 50,32 MHz δ ppm

C=O: 177,34 ; 176,07 ; **CH**: 70,84 ; 64,07 ; 58,38 ; 54,07 ; 35,19 ; **Cq**: 48,48 ; 45,32 ; **CH₃**: 39,92 ; 37,77 ; **CH₂**: 29,02 ; 20,04 ; 17,36.

IR (film NaCl) cm⁻¹: 3380(m) ; 3195(m) ; 2956(m) ; 2936(m) ; 2807(f) ; 1673(F) ; 1556(f) ; 1448(f) ; 1383(m) ; 1272(m) ; 1195(m) ; 1161(f) ; 1139(m) ; 1027(f) ; 1004(f).

CCM: Rf= 0,67 (SiO₂ ; AcOEt / MeOH : 50 / 50).

SM (EI-ID) m/z (%): 276,0 (55,5) ; 259,0 (13,8) ; 244,0 (5,7) ; 232,0 (25,6) ; 218,0 (2,8) ; 203,0 (13,4) ; 190,0 (10,7) ; 177,0 (7,8) ; 163,0 (20,3) ; 150,0 (29,8) ; 137,0 (100,0) ; 124,0 (69,4) ; 111,0 (15,9) ; 94,0 (27,0) ; 82,0 (8,5) ; 55,0 (10,1) ; 42,0 (44,9).

5,13-diacétyl-7,11-diaza-tricyclo[9.3.1.0^{2,7}]

pentadéca-5,12-dien-15-ol

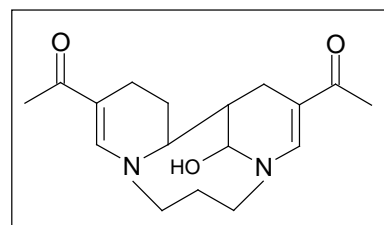
C₁₇H₂₄N₂O₃

M= 304 g/mol

cristal jaune ; F= 190°C

soluble / H₂O, MeOH ; peu soluble / CHCl₃

* non connu dans la littérature*



38

* *autre nomenclature* :

1-(13-acétyl-15-hydroxy-7,11-diaza-tricyclo[9.3.1.0^{2,7}]pentadéca-5,12-dien-5-yl)-éthanone

RMN ¹H: (D₂O) 250 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

7,65 (s, 1H) ; **7,58** (s, 1H) ; **5,35** (s, 1H) ; **3,50 ~ 3,95** (m, 4H) ; **3,25** (t, 1H, J= 13,1) ; **2,86** (d, 1H, J= 16,2) ; **2,16 ~ 2,46** (m, 4H) ; **2,10** (s, 3H) ; **2,09** (s, 3H) ; **1,63 ~ 2,06** (m, 4H)

{ OH : **7,92** ; RMN ¹H (CD₃OD) }.

RMN ¹³C: (D₂O) 62,88 MHz δ ppm

C=O: 198,41 ; 196,55 ; **CH_{sp2}**: 154,58 ; 150,76 ; **Cq**: 110,61 ; 109,17 ; **CH_{sp3}**: 83,44 ; 59,92 ; 40,19 ; **CH₂**: 55,98 ; 54,14 ; 31,05 ; 25,01 ; 18,31 ; 16,33 ; **CH₃**: 23,34 ; 22,95.

IR (KBr) cm⁻¹: 3421(m) ; 2928(f) ; 1630(m) ; 1577(F) ; 1420(m) ; 1353(F) ; 1263(m) ; 1253(f) ; 1166(m) ; 1048(f) ; 967(f).

CCM: Rf= 0,41 (SiO₂ ; AcOEt / MeOH : 50 / 50).

SM (EI-ID) m/z (%): 303,8 (9,8) ; 285,8 (30,0) ; 260,8 (6,6) ; 242,9 (22,6) ; 214,8 (4,1) ; 177,9 (13,3) ; 163,9 (62,5) ; 147,9 (59,3) ; 136,9 (49,3) ; 121,9 (75,9) ; 105,9 (16,2) ; 93,9 (65,1) ; 79,9 (18,7) ; 65,0 (13,9) ; 53,0 (11,0) ; 43,0 (100,0).

Microanalyse : { sur les cristaux : $C_{17}H_{24}N_2O_3 \cdot CHCl_3$ ($C_{18}H_{25}Cl_3N_2O_3$) }

	C	H	N	O
Calculé (%)	51,01	5,95	6,61	11,33
Trouvé (%)	52,47	6,34	6,94	13,05

Données cristallographiques [38, partie III] :

Maille : a = 23.733(5) Å alpha = 90 deg.
 b = 10.395(2) Å bêta = 90 deg.
 c = 8.326(3) Å gamma = 90 deg.
 Longueur d'onde utilisée : 1.54180 Å
 Système cristallin : orthorhombique
 Groupe spatial : P na21
 Volume : 2054.1(9) Å³
 Z, densité calculée : 4, 1.370 mg/m³
 Coefficient d'absorption : 4.209 mm⁻¹
 Taille de cristal : 0.50 x 0.30 x 0.15 mm
 Nombre de réflexions mesurées : 1858
 Facteurs de reliabilités [I>2sigma (I)] : R1 = 0,1298 , wR2 = 0,3231
 finaux : R1 = 0,0994 , wR2 = 0,2806

Positions atomiques et facteurs d'agitation thermique :

Atome	x	y	z	U(eq)
O(1)	3713(4)	8860(8)	6581(12)	99(3)
C(2)	3516(4)	8257(10)	5548(19)	80(3)
C(3)	2883(5)	8450(16)	5100(3)	134(7)
C(4)	3826(4)	7311(8)	4549(11)	59(2)
C(5)	3597(4)	6618(8)	3361(14)	61(2)
N(6)	3881(3)	5747(7)	2460(10)	65(2)
C(7)	4472(4)	5522(8)	2814(14)	69(2)
C(8)	4750(3)	6688(8)	3424(11)	55(2)
C(9)	4443(4)	7166(8)	4911(11)	59(2)
O(10)	4533(3)	4532(6)	3964(10)	93(2)
C(11)	3661(5)	5442(9)	838(15)	81(3)
C(12)	3687(4)	6577(10)	-321(14)	76(3)
C(13)	4262(4)	7160(9)	-397(12)	64(2)
N(14)	4408(2)	7994(6)	988(8)	47(2)
C(15)	4877(3)	7662(8)	2058(12)	57(2)
C(16)	5168(4)	8901(11)	2633(13)	77(3)
C(17)	4759(5)	9964(10)	3180(15)	84(3)
C(18)	4307(4)	10144(8)	2051(12)	64(2)
C(19)	4182(3)	9162(7)	1007(11)	53(2)
C(20)	4025(5)	11360(9)	1909(16)	77(3)
O(21)	4154(5)	12294(7)	2752(16)	133(4)
C(22)	3545(6)	11587(12)	800(3)	115(5)
Cl(23)	3369(8)	4155(11)	-3010(10)	392(10)
Cl(24)	2634(2)	3852(7)	-5635(14)	217(4)
Cl(25)	3167(5)	1715(6)	-4216(15)	248(5)
C(26)	3231(6)	3255(15)	-4647(19)	115(5)

Longueur de liaisons (Å) :

O(1)-C(2)	1.163(15)
C(2)-C(4)	1.484(15)
C(2)-C(3)	1.562(17)
C(4)-C(5)	1.339(14)
C(4)-C(9)	1.503(12)
C(5)-N(6)	1.356(13)
N(6)-C(7)	1.451(12)
N(6)-C(11)	1.483(14)
C(7)-O(10)	1.413(12)
C(7)-C(8)	1.471(13)
C(8)-C(9)	1.520(13)
C(8)-C(15)	1.552(13)
C(11)-C(12)	1.526(15)
C(12)-C(13)	1.494(14)
C(13)-N(14)	1.484(11)
N(14)-C(19)	1.327(10)
N(14)-C(15)	1.468(10)
C(15)-C(16)	1.537(13)
C(16)-C(17)	1.539(16)
C(17)-C(18)	1.438(14)
C(18)-C(19)	1.374(12)
C(18)-C(20)	1.435(14)
C(20)-O(21)	1.237(14)
C(20)-C(22)	1.48(2)
Cl(23)-C(26)	1.685(15)
Cl(24)-C(26)	1.750(19)
Cl(25)-C(26)	1.648(18)

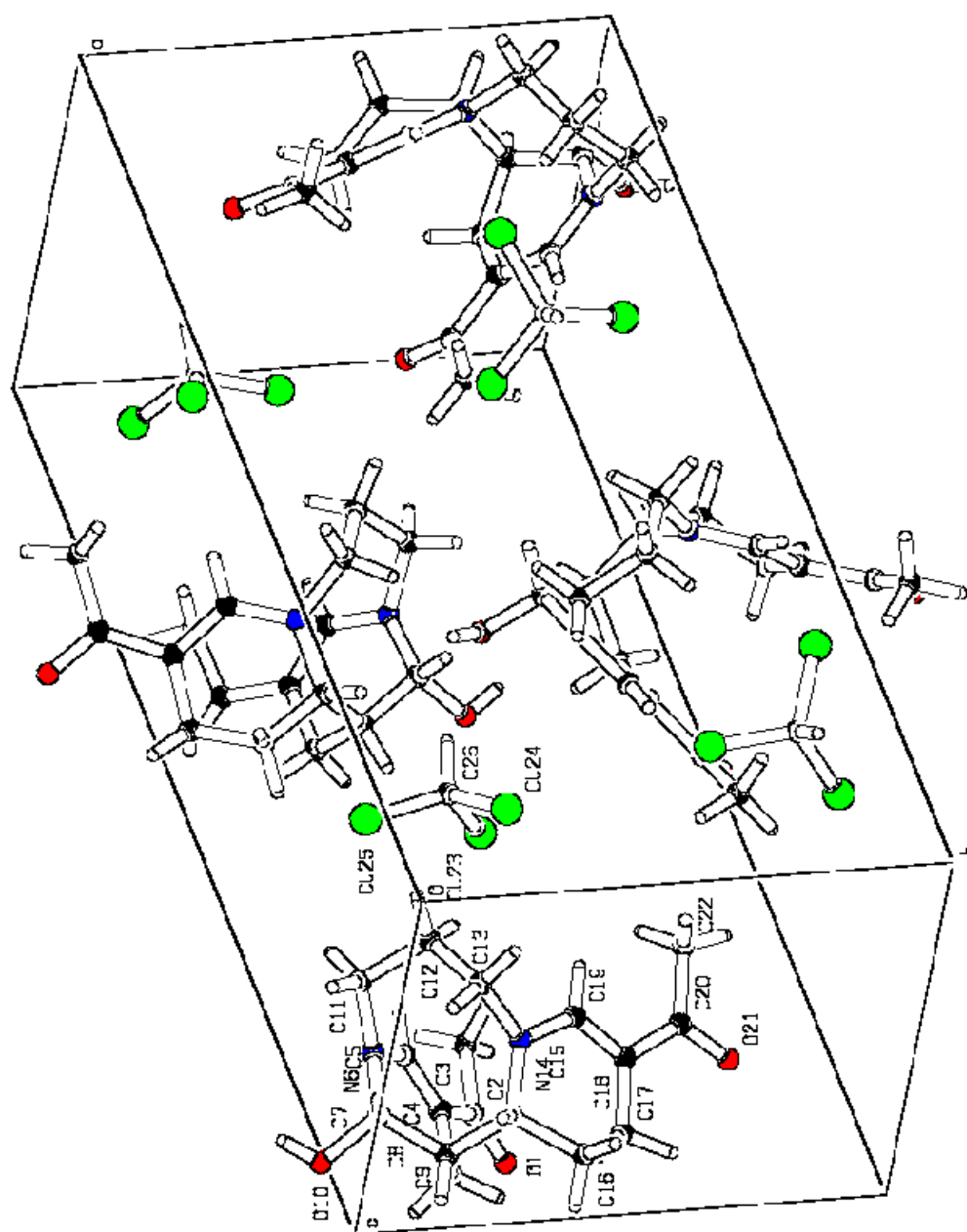
Angles de valence (deg) :

O(1)-C(2)-C(4)	124.9(11)
O(1)-C(2)-C(3)	119.8(12)
C(4)-C(2)-C(3)	115.3(13)
C(5)-C(4)-C(2)	124.7(9)
C(5)-C(4)-C(9)	119.4(8)
C(2)-C(4)-C(9)	115.9(9)
C(4)-C(5)-N(6)	124.4(8)
C(5)-N(6)-C(7)	118.4(8)
C(5)-N(6)-C(11)	118.1(8)
C(7)-N(6)-C(11)	119.5(9)
O(10)-C(7)-N(6)	110.7(8)
O(10)-C(7)-C(8)	108.7(8)
N(6)-C(7)-C(8)	111.8(7)
C(7)-C(8)-C(9)	109.6(8)
C(7)-C(8)-C(15)	111.8(8)
C(9)-C(8)-C(15)	118.5(7)
C(4)-C(9)-C(8)	109.6(7)
N(6)-C(11)-C(12)	113.3(7)
C(13)-C(12)-C(11)	112.2(8)
N(14)-C(13)-C(12)	114.7(8)
C(19)-N(14)-C(15)	121.0(7)
C(19)-N(14)-C(13)	116.7(7)
C(15)-N(14)-C(13)	120.7(6)
N(14)-C(15)-C(16)	109.4(7)
N(14)-C(15)-C(8)	116.8(6)
C(16)-C(15)-C(8)	113.9(8)
C(17)-C(16)-C(15)	114.3(7)
C(18)-C(17)-C(16)	111.7(9)
C(19)-C(18)-C(20)	120.1(9)
C(19)-C(18)-C(17)	118.6(9)
C(20)-C(18)-C(17)	121.1(9)
N(14)-C(19)-C(18)	126.8(8)
O(21)-C(20)-C(18)	122.0(12)
O(21)-C(20)-C(22)	114.7(11)
C(18)-C(20)-C(22)	123.3(10)
Cl(25)-C(26)-Cl(23)	112.4(12)
Cl(25)-C(26)-Cl(24)	111.8(9)
Cl(23)-C(26)-Cl(24)	110.0(12)

Angles de torsion (deg) :

O(1)-C(2)-C(4)-C(5)	180.0(10)
C(3)-C(2)-C(4)-C(5)	-1.8(16)
O(1)-C(2)-C(4)-C(9)	-1.4(15)
C(3)-C(2)-C(4)-C(9)	176.9(10)
C(2)-C(4)-C(5)-N(6)	-179.5(9)
C(9)-C(4)-C(5)-N(6)	1.9(13)
C(4)-C(5)-N(6)-C(7)	1.3(13)
C(4)-C(5)-N(6)-C(11)	-156.1(8)
C(5)-N(6)-C(7)-O(10)	89.6(10)
C(11)-N(6)-C(7)-O(10)	-113.4(9)
C(5)-N(6)-C(7)-C(8)	-31.8(12)
C(11)-N(6)-C(7)-C(8)	125.3(9)
O(10)-C(7)-C(8)-C(9)	-65.3(9)
N(6)-C(7)-C(8)-C(9)	57.2(10)
O(10)-C(7)-C(8)-C(15)	161.2(7)
N(6)-C(7)-C(8)-C(15)	-76.3(10)
C(5)-C(4)-C(9)-C(8)	24.3(11)
C(2)-C(4)-C(9)-C(8)	-154.4(8)
C(7)-C(8)-C(9)-C(4)	-52.7(9)
C(15)-C(8)-C(9)-C(4)	77.3(9)
C(5)-N(6)-C(11)-C(12)	65.7(12)
C(7)-N(6)-C(11)-C(12)	-91.4(11)
N(6)-C(11)-C(12)-C(13)	52.3(14)
C(11)-C(12)-C(13)-N(14)	-77.2(11)
C(12)-C(13)-N(14)-C(19)	-76.6(10)
C(12)-C(13)-N(14)-C(15)	117.4(9)
C(19)-N(14)-C(15)-C(16)	-20.0(10)
C(13)-N(14)-C(15)-C(16)	145.4(8)
C(19)-N(14)-C(15)-C(8)	111.2(9)
C(13)-N(14)-C(15)-C(8)	-83.4(9)
C(7)-C(8)-C(15)-N(14)	50.8(10)
C(9)-C(8)-C(15)-N(14)	-78.2(10)
C(7)-C(8)-C(15)-C(16)	179.9(7)
C(9)-C(8)-C(15)-C(16)	50.9(10)
N(14)-C(15)-C(16)-C(17)	45.4(11)
C(8)-C(15)-C(16)-C(17)	-87.4(10)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	-46.7(12)
C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	21.1(12)
C(16)-C(17)-C(18)-C(20)	-153.3(9)
C(15)-N(14)-C(19)-C(18)	-5.7(13)
C(13)-N(14)-C(19)-C(18)	-171.7(8)
C(20)-C(18)-C(19)-N(14)	179.8(9)
C(17)-C(18)-C(19)-N(14)	5.3(14)
C(19)-C(18)-C(20)-O(21)	-174.9(10)
C(17)-C(18)-C(20)-O(21)	-0.5(17)
C(19)-C(18)-C(20)-C(22)	7.6(16)
C(17)-C(18)-C(20)-C(22)	-178.0(12)

Maille cristalline du composé **38** :



Chlorure de 5,13-diacétyl-7-aza-11-azonia-tricyclo
[9.3.1.0^{2,7}]pentadéca-5,11(15),12-triène

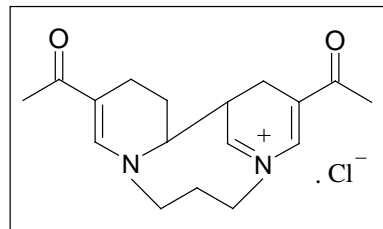
C₁₇H₂₃N₂O₂Cl

M= 322,5 g/mol

huile brune visqueuse

soluble / H₂O, MeOH

* non connu dans la littérature*



39

RMN ¹H: (D₂O) 250 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

8,21 (s, 1H) ; **7,61** (s, 1H) ; **5,42** (s, 1H) ; **3,95 ~ 4,15** (m, 2H) ; **3,45 ~ 3,85** (m, 3H) ; **2,81** (m, 1H) ; **2,30 ~ 2,55** (m, 4H) ; **2,24** (s, 3H) ; **2,13** (s, 3H) ; **1,80 ~ 2,10** (m, 4H).

RMN ¹³C: (D₂O) 62,88 MHz δ ppm

C=O: 198,24 ; 183,45 ; **CH_{sp2}**: 163,52 ; 151,40 ; **Cq**: 110,19 ; 108,96 ; **CH_{sp3}**: 82,41 ; 61,76 ; 40,28 ; **CH₂**: 58,16 ; 53,68 ; 31,45 ; 24,54 ; 17,65 ; 16,29 ; **CH₃**: 23,45 ; 18,53.

IR (KBr) cm⁻¹: 2922(f) ; 1609(F) ; 1424(m) ; 1345(F) ; 1275(m) ; 1191(m) ; 1102(m) ; 980(m) ; 921(f).

CCM: R_f= 0,45 (SiO₂ ; AcOEt / MeOH : 50 / 50).

1-(15-méthoxy-13-acétyl-7,11-diaza-tricyclo
[9.3.1.0^{2,7}]pentadéca-5,12-dien-5-yl)-éthanone

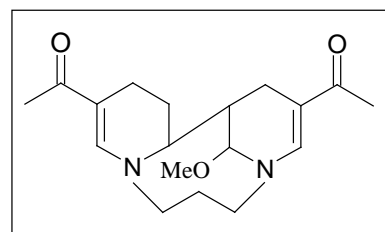
C₁₈H₂₆N₂O₃

M= 318 g/mol

solide orange ; F=181°C

soluble / H₂O, MeOH

* non connu dans la littérature*



40

RMN ¹H: (CD₃OD) 250 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

7,48 (s, 1H) ; **7,45** (s, 1H) ; *sous le signal du solvant* **4,86** (s, 1H) ; **3,47 ~ 4,00** (m, 4H) ; **3,35** (s, 3H) ; **3,30** (t, 1H, J= 12,8) ; **2,81** (d, 1H, J= 17,1) ; **2,10 ~ 2,50** (m, 4H) ; **2,06** (s, 3H) ; **2,07** (s, 3H) ; **1,50 ~ 2,00** (m, 4H).

RMN ¹H: (D₂O) 250 MHz δ ppm (multiplicité, intégration) J (Hz)

7,68 (s, 1H) ; **7,63** (s, 1H) ; **5,03** (s, 1H) ; **3,55 ~ 4,05** (m, 4H) ; **3,45** (s, 3H) ; **3,28** (t, 1H, J= 12,8) ; **2,84** (d, 1H, J= 17,1) ; **2,15 ~ 2,45** (m, 4H) ; **2,12** (s, 3H) ; **2,13** (s, 3H) ; **1,65 ~ 2,10** (m, 4H).

RMN ¹³C: (CD₃OD) 62,88 MHz δ ppm

C=O: 196,70 ; 195,60 ; **CH_{sp2}**: 151,73 ; 148,40 ; **Cq**: 112,57 ; 109,41 ; **CH_{sp3}**: 91,50 ; 60,22 ; 40,10 ; **CH₂**: 56,02 ; 55,42 ; 31,67 ; 25,79 ; 18,78 ; 17,34 ; **CH₃**: 54,46 ; 23,50 ; 23,05.

IR (KBr) cm⁻¹: 2934(f) ; 1627(m) ; 1589(F) ; 1575(F) ; 1533(m) ; 1425(m) ; 1355(F) ; 1271(m) ; 1239(f) ; 1181(m) ; 1171(m) ; 1062(F) ; 943(f).

CCM: R_f= 0,41 (SiO₂ ; AcOEt / MeOH : 50 / 50).

SM (EI-ID) m/z (%): 321,1 (7,1) ; 318,1 (7,3) ; 286,1 (40,7) ; 243,1 (26,2) ; 215,0 (3,5) ; 178,0 (7,7) ; 164,1 (72,9) ; 148,0 (66,0) ; 137,0 (55,1) ; 122,0 (85,9) ; 106,0 (19,4) ; 94,0 (68,3) ; 80,0 (20,6) ; 53,0 (11,7) ; 43,0 (100,0).

Annexe

produit de départ (pd)	Conditions opératoires	traitement	Résultats
36h (n=2)	HCl aq 36% (0,1 mL ; 1 mmole) H ₂ O : 10 mL ; pH~1 pd = 0,17 g ; 0,6 mmole T _{amb} ; 24 h	réaction dans le ballon ^a	m _{obt} = 0,30 g (80 mg purifié)= S3 m _{att} ^b = 0,18 g
	pd = 50 mg ; 0,17 mmole ; HCl : 0,1 mmole ; D ₂ O : 1 mL T _{amb}	suivi dans le tube de RMN	/ D ₂ O = S1 / D ₂ O + HCl = S2 / D ₂ O après traitement basique = S3
36i (n=3)	HCl aq 36% (0,1 mL ; 1 mmole) H ₂ O : 10 mL ; pH~1 pd = 0,19 g ; 0,6 mmole T _{amb} ; 24 h	réaction dans le ballon ^a	/ D ₂ O = 38
	pd = 50 mg (0,17 mmole) ; HCl : 0,1 mmole ; D ₂ O : 1 mL T _{amb}	suivi dans le tube de RMN	/ D ₂ O = S1 / D ₂ O + HCl = S2 + ε 39 / D ₂ O après traitement basique= S3 + ε 38
36j (n=4)	HCl aq 36% (0,1 mL ; 1 mmole) H ₂ O : 10 mL ; pH~1 pd = 0,22 g ; 0,7 mmole T _{amb} ; 24 h	réaction dans le ballon ^a	m _{obt} = 0,19 g (60 mg purifié)= S3 m _{att} ^b = 0,23 g
	pd = 50 mg ; 0,17 mmole ; HCl : 0,1 mmole ; D ₂ O : 1 mL T _{amb}	suivi dans le tube de RMN	/ D ₂ O = S1 / D ₂ O + HCl = S2 / D ₂ O après traitement basique = S3

a) avec traitement basique : addition de Na₂CO₃ jusqu'à pH= 9~10 ; évaporer l'eau sous vide ; reprendre le résidu avec du MeOH ; filtrer et évaporer la phase méthanolique.

b) masse attendue pour la structure cyclisée voisine à **38**.

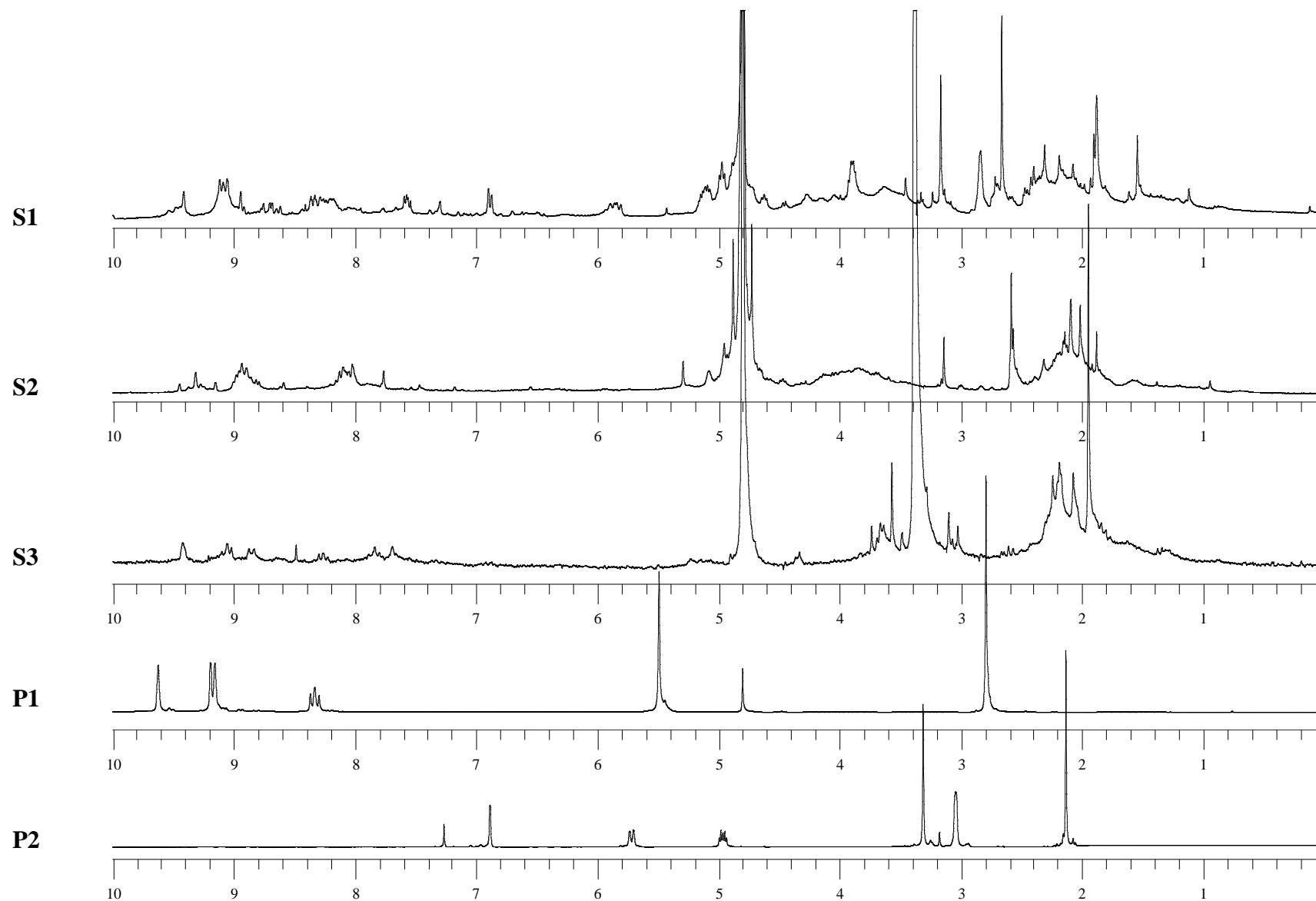
solution (tube de RMN)	spectre	36h (n=2)		36i (n=3)		36j (n=4)	
		t	rapport d'intégration ^d	t	rapport d'intégration ^d	t	rapport d'intégration ^d
D ₂ O ^a	S1	1,5 h	1 / 0,8 / 7,8			0,5 h	1 / 2 / 10
		2 j	1 / 0,6 / 5,5	2 h	1 / 0,7 / 3,8	4 h	1 / 1,4 / 8,9
		5 j	1 / 0,3 / 3,8	2 j	1 / 0,4 / 2,8	2,5 j	1 / 1,2 / 6,9
		8 j	1 / 0,3 / 3,4			5 j	1 / 0,9 / 6,5
D ₂ O + HCl ^b	S2					5 min	1 / 0,2 / 5,2
		2 h	1 / 0 / 3,2	10 min	1 / 0 / 3,6	2 h	1 / 0 / 4,6
		14 j	1 / 0 / 2,7	2 h	1 / 0 / 3,6	4 h	1 / 0 / 4,7
				7 j	1 / 0 / 3,1	3 j	1 / 0 / 3,3
	S3					14 j	1 / 0 / 3,1
			1 / 0 / 6,7				1 / 0 / 7,5
			1 / 0 / 6,8		1 / 0 / 3,3		1 / 0 / 6,7
			1 / 0 / 8,7				1 / 0 / 6
rapport d'intégration ^d attendu pour une structure cyclisée équivalent à 38		1 / 0 / 9,5		1 / 0 / 10,5		1 / 0 / 11,5	

a) **36(h-j)** : 0,17 mmole ; D₂O : 1 mL ; T_{amb}.

b) HCl : 0,1 mmole.

c) traitement basique : addition de Na₂CO₃ jusqu'à pH= 9~10 ; évaporer l'eau sous vide ; reprendre le résidu avec du MeOH ; filtrer et évaporer la phase méthanolique.

d) rapport d'intégration : H_{aromatique} / H_{éthylénique} / H_{saturé}



S1 : spectre de **36h** enregistré dans D₂O : présence de protons éthyléniques et apparition de la partie aromatique.

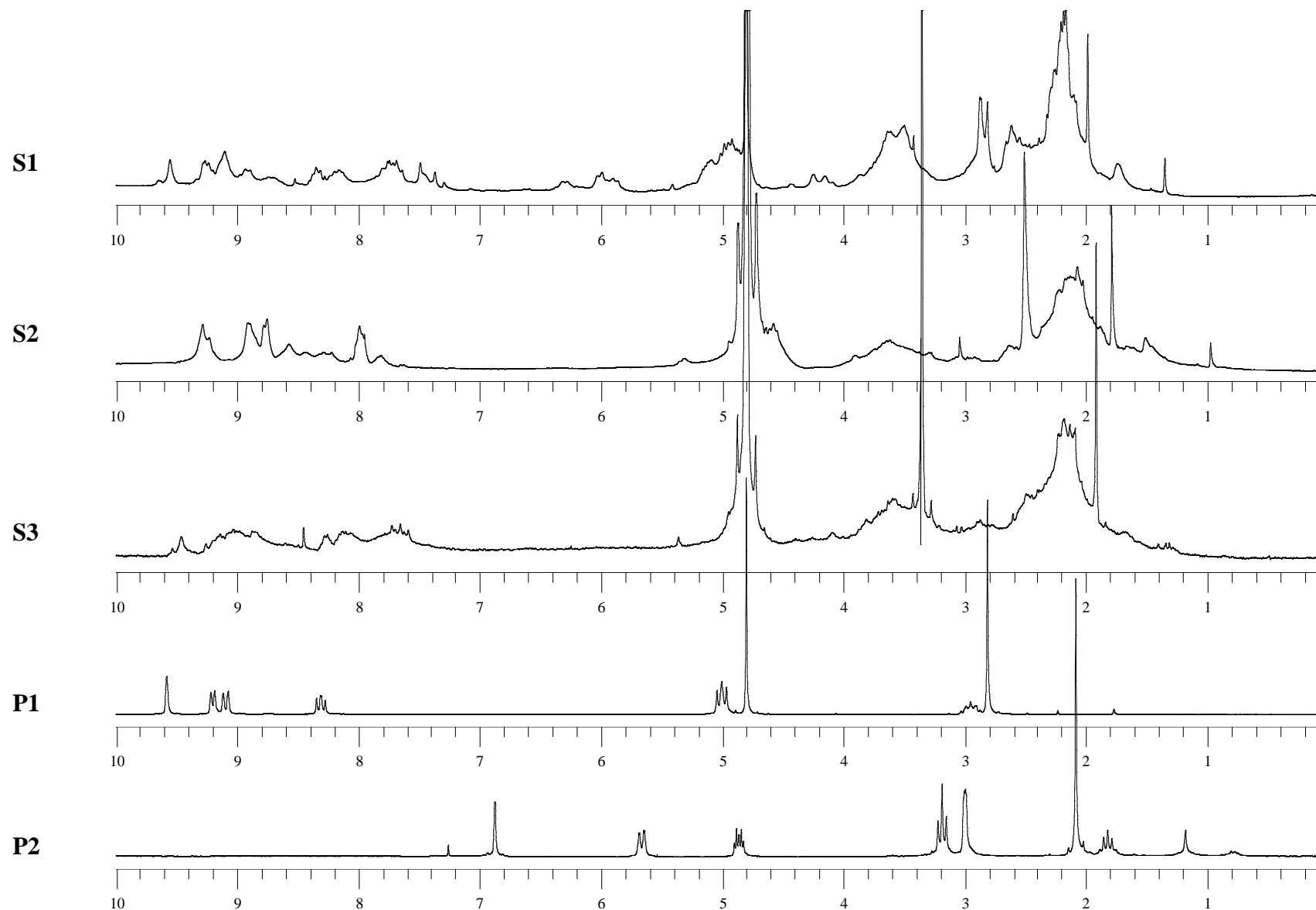
S2 : spectre enregistré dans D₂O + HCl : disparition de protons éthyléniques, présence de partie aromatique, apparition de deux singulets intenses à 2 et 3,5 ppm.

S3 : spectre enregistré après le traitement basique, dans D₂O : quasi-disparition de la partie aromatique, un singulet à 8,5 ppm, présence de singulets intenses à 2 et 3,5 ppm.

P1 : spectre du pyridinium **33h** enregistré dans D₂O.

P2 : spectre de **36h** enregistré dans CDCl₃.

Suivi RMN du bis(3-acétyl-1,4-dihydropyridino)éthane, **36h** (n=2)



S1 : spectre de **36i** enregistré dans D₂O : présence de protons éthyléniques et apparition de la partie aromatique.

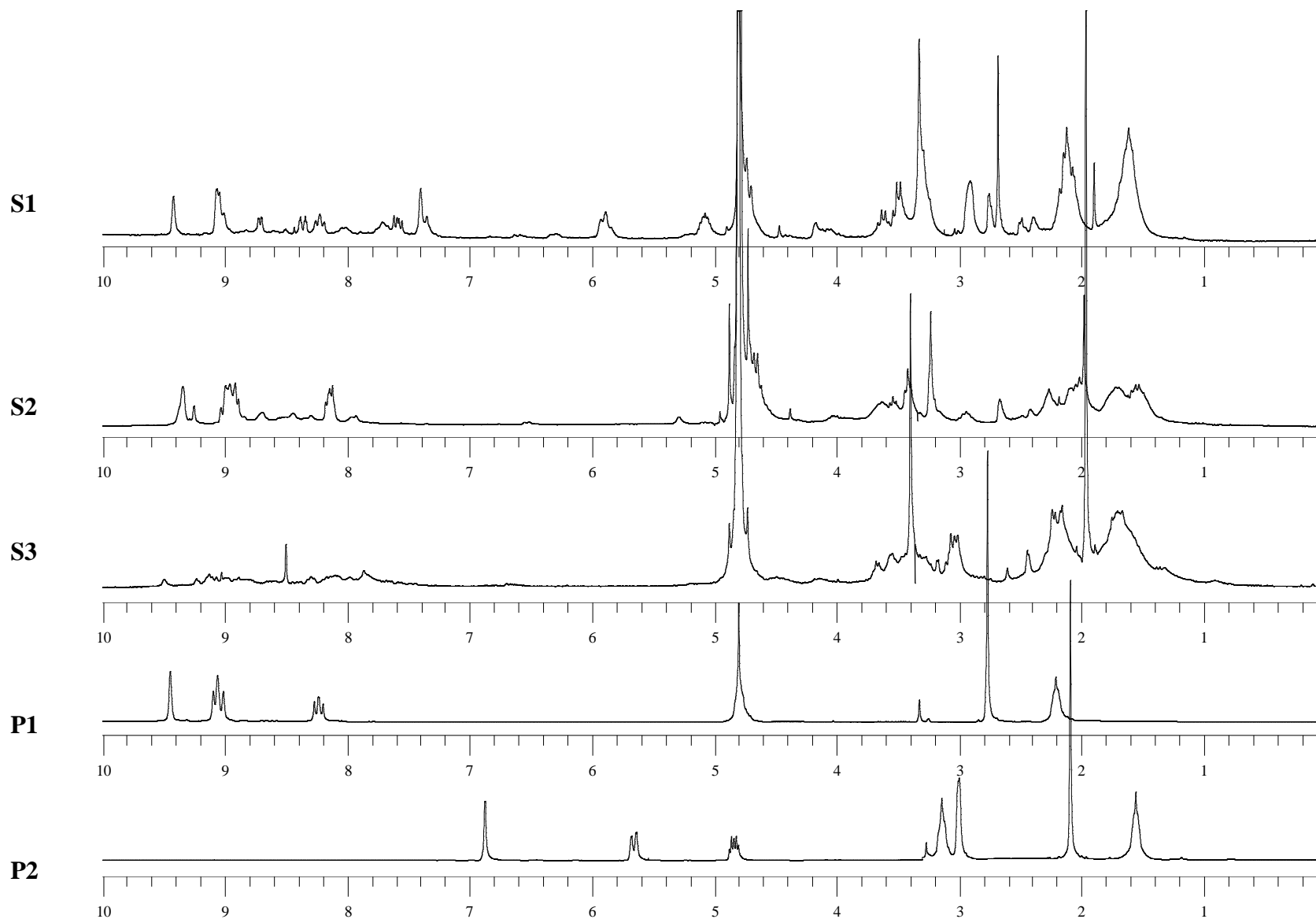
S2 : spectre enregistré dans D₂O + HCl : disparition de protons éthyléniques, présence de partie aromatique, apparition de deux singulets intenses à 2 et 3,5 ppm.

S3 : spectre enregistré après le traitement basique, dans D₂O : quasi-disparition de la partie aromatique, un singulet à 8,5 ppm, présence de singulets intenses à 2 et 3,5 ppm.

P1 : spectre du pyridinium **33i** enregistré dans D₂O.

P2 : spectre de **36i** enregistré dans CDCl₃.

Suivi RMN du bis(3-acétyl-1,4-dihydropyridino)propane, **36i** (n=3)



S1 : spectre de **36j** enregistré dans D₂O : présence de protons éthyléniques et apparition de la partie aromatique.

S2 : spectre enregistré dans D₂O + HCl : disparition de protons éthyléniques, présence de partie aromatique, apparition de deux singulets intenses à 2 et 3,5 ppm.

S3 : spectre enregistré après le traitement basique, dans D₂O : quasi-disparition de la partie aromatique, un singulet à 8,5 ppm, présence de singulets intenses à 2 et 3,5 ppm.

P1 : spectre du pyridinium **33j** enregistré dans D₂O.

P2 : spectre de **36j** enregistré dans CDCl₃.

Suivi RMN du bis(3-acétyl-1,4-dihydropyridino)butane, **36j** (n=4)

Résumé : Les dérivés polycycliques diazotés présentent un intérêt, tant en chimie thérapeutique qu'en chimie de coordination. Nous nous sommes focalisés sur la série des pyridines et des dihydropyridines afin d'accéder à de nouveaux squelettes. Nous avons développé des méthodes synthétiques, ne mettant en jeu que des matières premières industrielles de base, des réactifs compatibles avec l'eau et un minimum d'étape. En effet, l'utilisation de solvants organiques pose de problèmes (toxicité, coût, pollution, inflammabilité...) auxquels la chimie dans l'eau permet d'apporter des solutions. L'étude de la réactivité en milieu acide, nous a permis d'accéder à des molécules tricycliques diazotées originales, ainsi que des analogues structuraux de la famille des alcaloïdes du tabac. Nous avons utilisé la mécanique moléculaire afin de rationaliser l'ensemble de ces résultats.

Mots-clés : pyridines, pyridiniums, tétrahydropyridines, dihydropyridines, réduction, cyclisation en milieu acide, dérivés polycycliques diazotés, mécanique moléculaire (PCmodel).

Abstract : Diaza polycyclic compounds are interesting molecules that can be used both in therapeutic chemistry and coordination chemistry. We focused on pyridines and dihydropyridines with the aim to access new skeletons. We developed synthetic methods based on industrial starting compounds, water-compatible reagents, and with a minimum steps. The use of organic solvents is problematic (toxicity, cost, pollution, flammability...) and can be replaced by waterborne chemistry. Reactivity studies, performed in acidic medium, led to original diaza tricyclic molecules and to structures analogous to tobacco alkaloids. Molecular mechanics were used as a tool to rationalize all the results.

Keywords : pyridines, pyridiniums, tetrahydropyridines, dihydropyridines, reduction, cyclization in acidic medium, diaza polycyclic compounds, molecular mechanics (PCmodel).