

Traduit du russe

MINISTERE DE LA FORMATION GENERALE ET PROFESSIONNELLE
DE LA FEDERATION DE RUSSIE

UNIVERSITE DE L'AMITIE DES PEUPLES DE RUSSIE

DECOREE DE L'ORDRE DE L'AMITIE DES PEUPLES



CHAIRE DE CHIMIE ORGANIQUE

UDK 547.823 542.943.2

BEKRO YVES-ALAIN

Oxydation des 1-alkyl-4-arylpipéridéines-3 en présence de méthylcétones.
Synthèse et structure de leurs dérivés acétonylidéniques et analogues,
et aussi de 3,4-dihydroxypipéridin-2-ones

(02.00.03 – chimie organique)

Thèse de doctorat
En vue d'obtenir le grade scientifique de docteur
of philosophy in chemistry (Ph.D)

S.A./L.S. Dossier n° 2928

POUR COPIE CONFORME A L'ORIGINAL
COCODY, le 13 JAN. 2004

LE MAIRE



MOSCOU – 1997

Directeur de thèse
Docteur d'Etat en chimie,
professeur Soldatenkov A.T.

**Je dédie cette présente thèse de doctorat (Ph.D)
à la mémoire de ma mère défunte
A. Chia Josephine**

Ma profonde gratitude à mon Maître, le docteur d'Etat en chimie, le professeur Soldatenkov Anatolii Timoféievitch pour son attention constante et son bienveillant soutien pendant la réalisation de ce présent travail scientifique.

Toute ma sincère reconnaissance aux professeurs de la chaire de chimie organique de l'Université de l'amitié des peuples de Russie pour leurs conseils pratiques et indispensables au cours des discussions et critiques afférentes à cette présente thèse.

SOMMAIRE

	pages
INTRODUCTION	5
APERCU DE LITTERATURE	6
1. Synthèse et réactions des tétrahydro-1,2,3,6-pyridines	
1.1. Méthodes de synthèse des pipéridéines-3	
1.1.1. Réduction des sels quaternaires de la pyridine et des ylides de pyridinium jusqu'aux pipéridéines-3	
1.1.2. Elimination des groupements fonctionnels dans les pipéridéines substituées	
1.1.3. Enolisation des γ -pipéridones et énaminisation de leurs oximes	
1.1.4. Condensation des γ -pipéridones avec des amines secondaires et des dérivés du benzène	
1.1.5. Condensation des 2-arylpropènes avec le formaldéhyde et des amines	
1.1.6. [4+2]Hétérocycloaddition selon Diels-Alder	
1.1.7. Cyclocondensation des aldéhydes aromatiques avec l'acétate d'éthyle de l'acide acétique et l'ammoniac	
1.1.8. Hétérocyclisations intramoléculaires	
1.1.9. Destruction des polycycles condensés	
1.2. Réactions des pipéridéines-3	
1.2.1. Réactions au niveau de l'azote cyclique	
1.2.2. Réactions au niveau de la double liaison	
1.2.3. Réactions du groupe méthylénique allylique de la pipéridéine-3	
1.2.4. Réactions des substituants en C-2 et C-4	
1.2.5. Cyclisations intramoléculaires et transpositions avec participation simultanée du substituant et de la liaison oléphinique exocyclique	
1.3. Dérivés naturels et synthétiques biologiquement actifs des pipéridéines-3	
DISCUSSION DES RESULTATS	27
CHAPITRE PREMIER : Oxydation des 1-alkyl-4-aryltétrahydro-1,2,3,6-pyridines en présence des méthylcétones	
1.1. Condensation avec l'acétone	
1.2. Oxydation des 4-phénylpipéridéines-3 en présence d'acétophénone, 2-acétylthiophène et de nitrométhane	
CHAPITRE DEUXIEME : Cétodihydroxylation oxydative des 4-arylpipéridéines-3 par le permanganate de potassium dans l'acétonitrile	

CHAPITRE TROISIEME : Oxydation des 4-arylpipéridéines-3 jusqu'aux pipéridéin-2-ones

PARTIE EXPERIMENTALE

43

CONCLUSIONS

57

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

La synthèse, l'étude des propriétés et de la structure du motif 1,2,3,6-tétrahydropyridine (pipéridéine-3) et de ses dérivés ont une importance pratique et théorique. Au cours de ces dernières décennies, on les étudiait en qualité de composés physiologiquement actifs en quête de nouveaux médicaments effectifs. Les alcaloïdes (arecoline, guvacine et autres); les pipéridéines synthétiques manifestant des propriétés hypotensives et analgésiques appartiennent à cette catégorie de composés. Il est bon de rappeler que certains médicaments contemporains usuels notamment, le galopéridole (neuroleptique) et le pentazocine (analgésique dépourvu de pouvoir narcotique) appartiennent aussi à cette catégorie de composés. Il a été établi que, le 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine manifeste une haute neurotoxicité, susceptible de provoquer la maladie de Parkinson. Ces résultats ont encouragé tout azimut la recherche en direction de la pipéridéine et de ses dérivés.

Sur le plan théorique, l'étude des transformations chimiques des pipéridéines est essentielle, en particulier leur oxydation, en considérant que dans le cas des pipéridéines-3, les réactions chimiques peuvent se produire au niveau de trois centres réactionnels. Les informations relatives à la structure des dérivés des pipéridéines sont aussi indispensables pour le développement de l'analyse configurationnelle des hétérocycles azotés.

La présente thèse est consacrée l'étude de quelques réactions d'oxydation des 4-aryl-1,2,3,6-pyridines. Elle a été réalisée à la chaire de chimie organique de l'université de l'amitié des peuples de Russie conformément aux dispositions du plan de recherche (NIR URAP N°GP 01.91.0018675, chiffre de la thèse 2210013) et avec le soutien du Fond russe pour la Recherche Fondamentale de l'Académie des sciences de la Fédération de Russie (GRANT N°96-03-33432a).

L'objet de cette thèse a consisté en l'étude relative à l'oxydation par le permanganate de potassium des 1-alkyl-4-aryl(pyridyl)-1,2,3,6-tétrahydropyridines en présence de méthylcétones. A cet effet, les problèmes ci-après ont été résolus: 1) établir la possibilité d'une oxydation sélective en position α des pipéridéines-3, substituées en 1,4 d'une part et étudier les produits de la condensation avec les méthylcétones d'autre part; 2) établir la possibilité d'une oxydation des pipéridéines-3 jusqu'aux oxo- α -dihydroxy- β,γ -pipéridéines; 3) étudier de nouveau quelques transformations chimiques des composés synthétisés et établir leur structure moléculaire. Il a été établi à partir des résultats de recherche, que les N-substitués 4-aryl-1,2,3,6-pyridines dans des conditions d'oxydation (KMnO_4) prennent part à une réaction de condensation régiosélective inconnue avec des composés possédant un

groupement méthylique actif (acétone, méthylarylcétones et nitrométhane) pour donner les acylméthyl-2-èn- ou nitrométhyl-2-èn-1,2,5,6-pyridines avec principalement la configuration E. Pendant la réalisation de la réaction d'oxydation dans l'acétonitrile nous avons constaté que les pipéridéines de départ subissaient une transformation totale. Dans ce cas, il se produit une cétodihydroxylation régio- et stéréosélective des pipéridéines de départ au terme de laquelle se forment avec d'excellents rendements les 3,4-dihydroxypipéridin-2-ones. En modifiant les conditions expérimentales de la méthode de Wagner, nous avons montré que les 4-aryltétrahydropyridines substituées inertes dans les conditions opératoires de ladite méthode, s'oxydent d'abord jusqu'aux lactames et par la suite subissent une dihydroxylation. Cette nouvelle réaction a donné la possibilité d'introduire simultanément dans le cycle pipéridinique trois groupements fonctionnels possédant chacun un atome d'oxygène. La structure moléculaire (conformation du cycle pipéridinique et configuration des substituants) de six composés synthétisés a été établie par les méthodes de radiographie par rayons-X et RMN.

Nous avons élaboré de nouvelles méthodes de synthèse, rapides, peu onéreuses de quatre groupes de cycles peu accessibles : alkyl-N-acétylméthyl-2-ène, nitrométhyl-2-èn-1,2,5,6-tétrahydropyridines, 1,2,5,6-tétrahydropyridones- α et 3,4-dihydroxypipéridones- α possédant en C-4 un substituant aryle ou hétérocycle. Ces cycles obtenus pourraient présenter un intérêt particulier par rapport à l'étude de leur activité biologique, notamment de leur activité analgésique.

L'aperçu de littérature, consacré à la chimie des 1,2,3,6-tétrahydropyridines précède la discussion des résultats de nos recherches en ce sens que ces derniers s'avèrent la suite logique du développement de la chimie des pipéridéines-3.

SYNTHESE ET REACTIONS DES 1,2,3,6-TETRAHYDROPYRIDINES (APERCU DE LITTERATURE)

De nos jours ont été publiés une série de travaux afférents à la chimie, au lieu de découverte dans la nature et à l'activité biologique des pipéridéines-3, encore appelés 1,2,3,6-tétrahydropyridines [1-7]. Dans ces travaux l'on fait état des données par la plupart obtenues jusqu'à 1987 (la dernière revue scientifique rapporte quelques données obtenues en 1989). Dans le présent aperçu de littérature sont exposés les succès les plus éloquentes par rapport à la chimie des pipéridéines obtenus en général ces neuf dernières années (de 1987 à 1996), et

parmi les travaux les plus récents se citent seulement ceux qui présentaient les fondements de l'utilisation synthétique à grande échelle. Ces trois dernières années ont confirmé que les motifs pipéridiniques cachent en eux des propriétés chimiques unicales, dont la découverte permet d'augmenter la série de nouvelles structures à partir de ces derniers, incluant d'autre part de nouveaux systèmes hétérocycliques, et aussi de nouveaux composés manifestant une hausse du potentiel de l'action pharmacologique.

Méthodes de synthèse des pipéridéines-3

La majorité des méthodes actuelles de synthèse des pipéridéines-3 en laboratoire peuvent être classées pour l'essentiel en trois groupes. Le premier groupe auquel correspondent les méthodes basées sur la transformation du cycle pyridinique au pipéridinique :

- Réduction des sels quaternaires de la pyridine et des ylides de pyridinium ;
- élimination des groupements fonctionnels dans les pipéridines substituées ;
- énolement des pipéridin-4-ones et énamination de leurs oximes ;
- condensation des pipéridin-4-ones avec certains dérivés du benzène et des amines secondaires.

Les méthodes d'hétérocyclisations intermoléculaires ou intramoléculaires conduisent à la formation de l'hétérocycle de base, constituent le second groupe :

- condensation des 2-arylpropènes avec le formaldéhyde et l'ammoniac ;
- [4+2]hétérocycloaddition selon Diels-Alder ;
- cyclocondensation des aldéhydes avec les composés méthyliques activés et l'ammoniac ;
- Hétérocyclisations intramoléculaires.

Enfin, le troisième groupe est basé sur les méthodes de dégradation des polycycles condensés renfermant un fragment pipéridinique.

Réduction des sels quaternaires de la pyridine et des ylides de pyridinium jusqu'aux pipéridéines-3.

Les méthodes catalytiques d'hydrogénation, la réduction électrochimique et la réduction par le sodium dans l'alcool (selon Ladenbourg) du cycle pyridinique sont peu utilisées pour l'obtention en laboratoire des tétrahydropyridines à cause de la sélectivité insuffisante de ces processus [1,2]. Seulement dans certains cas (notamment pour les pyridines substituées en C-4, la formation sélective des pipéridéines-3. Selon Ladenbourg est suffisamment basse (50-80%) [8,9].

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

Les meilleurs résultats s'obtiennent en opérant par la réduction des sels pyridiniques avec le borohydrure de sodium. La présence des substituants dans le cycle pyridinique en C-4, accède cependant aux pipéridéines-3 stables avec d'excellents rendements [10-13]. De nos jours, il est établi que, l'attaque primaire par l'anion-hydrure (H^-) se produit au niveau d'une des positions- α du noyau pyridinium ; ensuite suit l'addition du proton (H_{solv} du milieu aqueux ou alcoolique) en position- β ; il en résulte une formation d'un système intermédiaire du type para-quinone ; le processus s'achève de nouveau par l'attaque d'un ion hydrure à la seconde position- α , ce qui conduit d'emblée à la pipéridéine-3 :

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

Dans d'autres cas, notamment en milieu aqueux, la formation d'un sel de la pipéridéine avec BH_3^- est possible [14], mais la présence de groupements accepteurs en C-3, tels CN ou $CONH_2$ diminue la sélectivité de la réduction de l'hétérocycle [15].

La nitrilation réductrice des sels de la pyridine a été proposée pour la première fois en 1963 [16,17]. Elle se produit de façon effective sous l'action du $NaBH_4$ en présence d'un excès considérable de NaCN. A cet effet, les 2-cyanosubstitués-2-pipéridéines obtenus ont trouvé ces derniers jours une utilisation à grande échelle en qualité de syntones dans les synthèses de différents alcaloïdes [18,19].

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

Les ylides N-(carbonylimino)pyridinium aussi peuvent être réduits jusqu'aux 1,2,3,6-tétrahydropyridines. Ces derniers manifestent une activité hypo- ou hyperglycémique [20-22].

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

R^1 =alkyl, cycloalkyl, arylalkyl, alkoxy, alkyl, hétéroaryl (furacyl-2, thienyl-2, pyridyl),
EtO.

$R^2=2-(3-5)\text{-Me}$; $4,5\text{-(Me)}_2$; 5-F ; $4(5)\text{-(CH}_2)_3\text{OH}$, $4\text{-CH}_2\text{OH}$; $4(4)\text{-(CH}_2)_2\text{COOMe}$; $4(5)\text{-OMe}$ et autres.

De manière analogue, la réduction des sels internes N-[diétoxy- ou diphenylphosphinyl)imino] des sels pyridinium par le borohydrure de sodium permet l'obtention des N-phosphinylimino-1,2,5,6-tétrahydropyridines avec un rendement modéré [23].

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

$R=\text{H, Me}$; $R^1=\text{OMe, Ph}$.

Elimination des groupes fonctionnels dans les pipéridéines substitués

Cette méthode a été proposée pour la première fois il y a cinquante ans. Elle est bien connue et trouve une grande utilisation pour la synthèse des tétrahydropyridines [5,24]. Dans le cas des 4- ou 3-hydroxypipéridines, elle consiste en la déshydratation catalysée par un acide. Dans ce cas, très souvent, des pipéridéines isomères s'obtiennent suivant la position de la double liaison.

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

$R^1=\text{alkyl, benzyl}$; $R^2=\text{alkyl, aryl, benzyl, H}$; $R^3=\text{Me, aryl}$ et autres.

En qualité d'agents 4-phénylpipéridole ou de son ester (propionate) par un agent de nitration (mélange d'acides nitrique et sulfurique concentrés) s'accompagne simultanément d'une hydrolyse et d'une déshydratation puisque les paranitrophénylpipéridéines-3 et -4 ont été isolées de la masse réactionnelle avec un rendement sommaire (70-84%) [25].

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

$R=\text{H, COEt}$

La réaction de la carboxy-N-hydroxy-4-pipéridéine-2 avec différents nucléophiles (SiMe_3R où $\text{R}=\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, CN , $\text{AcCH}=\text{C}(\text{Me})\text{-O-}$ -O-) en présence de SnCl_4 (TiCl_4 , BF_3OEt_2) est l'une des voies de synthèse des 2-substitués pipéridéines-3, puisqu'elle s'accompagne d'une déshydratation [26].

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

La déshydrohalogénéation des 3-halogénopipéridines à l'aide de DBI donne accès aux pipéridéines-3 seulement dans le cas des bromo- et iodosubstitués [27].

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

R=H, Me, Et, OMe, OH, DBI (diazabicyclo[5.4.0]ind-7-ène)

1.1.3. Enolisation des γ -pipéridones et énaminisation de leurs oxymes.

Il est à noter qu'en chauffant la pipéridin-4-one avec le sodium dans le xylène, la formation d'un sel cristallin de sodium du type énolique s'observe. Ce dernier traité par le chloroformiate d'éthyle se transforme aisément pour donner l'ester de l'acide carbonique du pipéridéin-4-ol [28].

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

Ci-dessous, nous faisons état de la suite réactionnelle de formation des esters des pipéridéin-3-ols à partir des transformations de la γ -pipéridénone (par action du trialkylchlorosilane [29]) et de la pipéridéin-2-one-4 (acylation puis action du réactif de Grignard [30]).

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

Récemment, une méthode nouvelle de la synthèse des pipéridéines-3 par acylation des NH-diaryl-2,6-pipéridéin- γ -ones au moyen des chloroanhydrides et anhydrides d'acides carboxyliques a été élaborée [31, 32]. Il faut noter que le processus de la réaction est déclenché par la formation d'un intermédiaire du type énolique dont N- et O- s'acyle en présence de la triéthylamine (TEA) ou bien la pyridine. De façon analogue, l'acylation des oxymes de ces pipéridéines accède aux N- et O-hydroxyamino-4-pipéridéines-3 [33].

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

R=alkyl, Ph, CO₂Et ;

Ar= Ph, C₆H₄-OH(o)-Br ; R¹= Me, Et, Ph.

L'action de l'ammoniac aqueux sur l'imino-4-pipéridine permet d'obtenir l'énamine [34].

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

R¹= PH, Me, CO₂Et ;

R²= H, OH ; R³= Et

1.1.4. Condensation des pipéridin- γ -ones avec des amines secondaires et des dérivés du benzène.

La réaction des pipéridin-4-ones avec les amines secondaires conduit aux pipéridéines-3, possédant un fragment énamine [3].

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

La réaction entre les amines secondaires cycliques (pyrrolidine, pipéridine, morpholine) avec des NH ou N \rightarrow O pipéridin-4-ones conduit aux amino-4-substitués pipéridéines. En effet, la formation de ces derniers amène à considérer comme chemin réactionnel, l'addition des amines secondaires cycliques du type nucléophile en C-4 suivie ultérieurement d'élimination d'eau. D'autre part, la condensation analogue s'est observée dans le cas des éthylmercaptane et thiophène [36].

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

R¹= H, O ; R²= Et, Ph.

Les pipéridin-4-ones, dont les substituants sont en liaison avec l'atome d'azote réagissent avec le phénol ou métoxyphénols en milieu acide pour donner accès aux aryl-4-pipéridéines-3 [37, 38]. Il est possible que la condensation se produise à partir de pipéridols intermédiaires qui par la suite se déshydratent.

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

R=H ou OMe

1.1.5. Condensation des 2-arylpropènes avec le formaldéhyde et les amines.

Cette réaction a été proposée par Schmidle et Mansfield au milieu des années cinquante [39-41]. Elle consiste en l'aminométhylation des 2-arylpropènes en milieu acide dans des conditions souples. Elle s'achève avec la formation de deux isomères notamment les pipéridin-4-ols et oxazines. Les auteurs ont montré que, les oxazines peuvent être transposés en pipéridols sous une température modérée. La méthode de synthèse en laboratoire s'est avérée évidente lorsqu'on opérait par condensation avec transposition ultérieure et déshydratation sans isolement des composés intermédiaires (one-pot-réaction). Il est à noter que, pendant la condensation analogue du paracyclophanylpropène sous une température de 20°C, la formation des oxazines n'est pas observée puisque le mélange réactionnel est composé en majorité de pipéridols et de pipéridéines dans une proportion 1:1 [42].

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

1.1.6. [4+2]Hétérocycloaddition selon Diels-Alder.

La réaction de Diels-Alder est un instrument très effectif pour la construction du squelette de base du noyau pipéridéinique [43-45]. Les halogènes méthylendiéthylaminonium, N-alcoyloxycarbonylimines, N-acylimines et les mélanges hydrochlorides d'alkyl- ou benzylamines avec le formaldéhyde (donnant des ions iminiques in situ : $[R-NH=CH_2]OH^+$), polyfluoracylimino-2-propanes [46], N-sulfonylimines polyfluorcétone [47] s'utilisent en qualité de diénophiles actifs. Dans le cas du N-alkylaldimine [48, 49], les excellents rendements des produits de la réaction de [4+2]cycloaddition s'obtiennent en opérant par utilisation des dienes actifs, notamment les groupes diaryl-2,3-sulfonyliques. La structure du produit final montre qu'il faut croire que la cyclisation précède un déplacement du groupe arylsulfonylique avec transfert de proton. Les calculs ont confirmé à cet effet que l'isomère 2,3-disubstitué possède une conformation transoidale, alors que son isomère-1,3 répond à la

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

conformation quasi cisoidale. Effectivement, au cours d'une expérience détachée, le diphenylsulfonylbutadiène-1,3 a été transformé avec un éloigné rendement en

diphénylsulfonyl-3,5-substitué pipéridéine-3. Hormis que, en présence de benzosulfonate de sodium la réaction de l'isomère-2,3 s'accélère nettement.

Les alkoxy-1-substitués 1,3-diènes aussi prennent part aisément à la réaction [4+2]cycloaddition avec le tosyloxyiminomalonodinitryle [50] dans des conditions douces.

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

Les bases de Schiff, aussi prennent part à la réaction de Diels-Adler, cependant la présence de catalyseurs comme EtAlCl_2 s'avère indispensable [51].

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

Les catalyseurs usuels de Lewis activent faiblement la cycloaddition de ces substrats.

1.1.7. Cyclocondensation des aldéhydes aromatiques avec l'acétate d'éthyle de l'acide acétique et l'ammoniac.

En opérant par condensation de l'acétate d'éthyle de l'acide acétique avec les aldéhydes saliciques et l'acétate d'ammonium, on obtient les amino-4-tétrahydropyridines [52, 53].

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

1.1.8. Hétérocyclisations intramoléculaires

Les N-alkylimines β -alléniques traitées dans un premier temps au AgNO_3 puis du NaBH_4 conduisent aux 1-alkyltétrahydro-1,2,3,6-pyridines qui se présentent sous forme de liquides incolores [54]. Il faut noter que le processus de cyclisation est déclenché par le cation argent, il est néanmoins nécessaire que le contre-ion ait un certain caractère nucléophile défini (ion acétate aussi est actif).

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

Il n'y a pas longtemps un mode effectif d'accès aux pipéridéines-3 a été proposé en procédant par l'hétérocyclisation des ions sililalcényliminiques se formant par réaction de Mannich à partir des amines correspondantes [55].

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

1.1.9. Destruction des polycycles condensés

Les tétrahydroimidazo[4,5-c]pyridines sous l'action du chlorure de benzoyle en milieu alcalin, décyclisent pour donner les dibenzamido-4,5-tétrahydropyridines (destruction selon Bamberger) [56]

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

Les tétrahydropyrido[3,4-c]cumarines, sous l'action de l'hydrazinehydrate dans l'alcool ouvrent le cycle pyronique avec formation des hydrazide-(2-hydroxyphényl)-4-tétrahydro-1,2,5,6-pyridine-3 d'acides carboniques [34].

1.2. Réactions des pipéridéines-3

Les propriétés chimiques des pipéridéines se définissent par :

- la présence de l'atome d'azote cyclique dans leur structure ;
- la double liaison isolée ;
- le fragment allylamine (avec un groupement méthylénique) ;
- et enfin, les substituants activés prennent part indépendamment aux réactions ou qui influent sur la possibilité réactionnelle des groupements indiqués.

Dans ces revues scientifiques [1-7] sont décrites des réactions par la fonction amide et la double liaison des tétrahydropyridines, réalisées jusqu'à 1989. Nous rappelons seulement et de façon sommaire les plus essentielles d'entre elles dans notre tour d'horizon en restant attentif sur des travaux qui pour quelques raisons ignorées n'ont pas été rappelés dans des revues récentes, et en analysant d'autre part de nouvelles données obtenus récemment.

1.2.1. Réactions au niveau de l'azote cyclique

Les pipéridéines manifestent les propriétés ordinaires propres aux amines aliphatiques, bien que leur basicité soit inférieure à celle des pipéridines [3]. Elles donnent des sels avec les halogénoalkyles et les acides. Elles s'oxydent jusqu'aux N-oxydes et s'acylent au niveau de l'azote. Leurs sels quaternaires subissent la destruction de Hoffmann.

Les NH-pipéridéines traités par les halogénoalkyls (aryls) en milieu alcalin ou acide, subissent facilement la N-alcoylation. Aussi, ils s'alcoylent (sous forme de hydrochlorures) pendant chauffage de leur mélange avec l'acétophénone et le paraforme (réaction de Mannich) [57]. Les N-(1-arylpropionyl)-4-aryltétrahydropyridines obtenues.

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

Manifestent une grande affinité pour la sphère liée au σ récepteur du cervelet de veau et structurellement sont identiques aux ligandes connues de ce récepteur, qui sont le galopéridol et les 4-phénylpipéridéines. C'est pourquoi, ce nouveau groupe de composés s'avère potentiellement intéressant en qualité de protonites de nouveaux agents médicaux psychothérapeutiques dépourvus d'effets secondaires. Le cyanoacéthylène est utilisé par la N-cyanovinylation de la NH-pipéridéine [58].

La pipéridéine s'alcoyle aisément en milieu acide par un mélange de cyclohexanone avec le cyanide-anion pour donner la N-(1-cyano)cyclohexylpipéridéine [59].

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

Sous l'action des organomagnésiens (bromures d'arylmagnésium), ce dernier s'aryle en C-1 du radical cyclohexonylique avec l'élimination du groupe nitrile. Les méta-substitués (1-arylcyclohexyl)-1-tétrahydropiridines dans le noyau benzénique fouissent d'une affinité par rapport à la sphère centrale du système nerveux qui à son tour liée à la fenciclidine.

Le traitement de la NH-pipéridéine par le N-chlorosuccinimide (SCI) conduit au dérivé chloré qui, sous l'action de la potasse, se transforme en dihydro-2,3-pyridine [60].

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

Les pipéridéines subissent une aromatisation dans les conditions de déshydrogénation en phase vapeur et une N-déméthylation en présence d'oxydes utilisés comme catalyseurs [61]. On peut aussi réaliser leur déshydrogénation en présence de métaux (Zn, Se, Pd) [1] ou par chauffage en présence du soufre [62].

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

1.2.2. Réaction au niveau de la double liaison

La pipéridéine-3 est susceptible de s'isomériser en pipéridéine-2 par chauffage en présence de palladium [63] ou par catalyse basique (butylate de potassium) [64]. L'oxyde d'aluminium catalyse l'isomérisation $\Delta^3 \rightarrow \Delta^4$ [65].

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

Une isomérisation semblable de la double liaison s'observe pendant l'alcoylation par les halogénoalkyles mais aussi pendant l'acylation par l'ester de l'acide carboxylique [7, 66-69] de la 4-phénylpipéridéine qui se produit par le stade régénération du carbanion à l'aide du lithium de butyle. Ces réactions s'utilisent largement pour la synthèse des analgésiques.

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

Les pipéridéines-3 peuvent aussi alcoyler le benzène en présence de catalyseurs du type acide de Lewis [7].

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

L'époxydation de la pipéridéine-3 dont l'azote hétérocyclique est protégé par un groupe acyle (à partir de la N-oxydation) [3].

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

Dans la publication [70], on a fait état de la synthèse de la 5,5-dihydroxypipéridéine à partir de l'oxydation de 1,2,5-triméthyl-4-phénylpipéridéine par l'action de l'acide performique.

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

Les isomères α -(cis)-glycols de la série pipéridinique [25] ont été synthétisés par hydroxylation des 2,5-diméthylpipéridéines à l'aide de OsO₄.

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

L'étude de la cis-hydroxylation des 4-méthyl et 4-phénylsubstitués pipéridéines-3 à l'aide d'une solution aqueuse de permanganate de potassium en milieu neutre [71] montre que, seulement les premiers prennent part à la réaction avec succès. Mais par contre la

réaction s'avère inopérante dans le cas du 4-phényl pris comme substituant. L'insuccès de cette dernière est intimement liée aux empêchements stériques, qui apparaissent sous la coplanéité du noyau phénylique avec la surface plane de l'hétérocycle grâce à la conjugaison avec la double liaison endocyclique. Il est intéressant de noter que, dans un des cas, le 2-oxopipéridine-4,5-diol (45%) a été isolé après sa formation à partir de l'oxydation du diol.

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

L'hydroboration des 4-arylpipéridéines avec oxydation ultérieure par le peroxyde d'hydrogène en présence d'alcali, conduit à la 3-hydroxylation [72].

En opérant par bromation de la 4-éthylpipéridéine, la trans-2,3-dibromopipéridine [73] a été obtenue.

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

On a trouvé que les pipéridéines-3 substitués en position C-4, prennent part à la réaction d'addition photochimique des alcanes au niveau de la double liaison en concordance avec la

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

loi de Markovnikov [74]. Dans le cas de la N-benzylpipéridéine, l'éther correspondant n'est pas obtenu, conséquence de l'élimination du groupe benzylique (1,2-diphényléthane a été isolé).

Pendant l'interaction de l'orthoéther de l'acide acétique (triméthylorthoacétate) avec (1-hydroxyéthyl)-5pipéridéine, il se produit la transposition de Claisen et une déshydratation ; ce qui accède à la formation de la 5-éthylidène-4-méthoxycarbonylméthylpipéridéine [75].

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

Les 4-(2-aryl)vinylpipéridéine-3 participent aisément à la réaction avec les diénophiles [76,77]. Au cours de cette réaction se forment des dérivés de l'isoquinoline possédant une activité biologique.

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

1.2.3. Réactions du groupe méthylénique allylique de la pipéridéine-3

Les énamines des tétraméthylpipéridéines s'alcoylent en position allylique pendant leur chauffage avec les esters de l'acide acrylique ou le nitrile acrylique [35]. Les produits d'alcoylation sont ensuite oxydés par le peroxyde d'hydrogène en présence de volframat-ions jusqu'aux radicaux libres N-oxydés.

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

La triade allylique des atomes hydrocarburés peuvent prendre part à la réaction de condensation selon Prince, catalysée par un acide (H_2SO_4 concentré.) se pratiquent avec la formation des oxa-3-(azabicyclo)-7-[3.3.1]nonanes [78].

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

Les pipéridéines-3 peuvent servir de synthons pour la nitrilation nucléophile en position C-2. L'activation de la réaction semblable s'atteint lorsque le substrat de départ est sous la forme N-oxyde, et on réalise la réaction avec le cyano-anion dans l'anhydride trifluoro de l'acide acétique. Cependant avec de tels nucléohpiles comme NHMe, SPh,

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

AcCHCO₂Me, CH(COOMe)₂, la réaction s'effectue en position C-4 [18, 19, 79, 80].

Une méthode générale de la synthèse régiosélective photocatalytique des 2-cyano dérivés tétrahydropiridines, des synthons pipéridiniques utiles pour la construction des systèmes alcaloïdiques a été proposé par Santamaria et ses coauteurs [81-83]. En qualité d'agent de nitrolation, le cyanotriméthylsilan a été utilisé en présence de tels photosensibilisateurs comme le 9,10-dicyanoantracène (DCA) ou le tétraphénylporphirine (TPP). La réaction se produit à partir de l'anion iminique, régénéré par un transfert photoinductif électronique. Le cyanotriméthylsilan est un excellent piège de ce cation. Les 2-cyanopipéridéines-3, obtenuss avec de bons rendements sont des produits stables.

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

De façon détaillée, l'on a étudié la réactivité du 2-cyanopipéridéine-3 par le lithium de butyle métallisé par rapport aux électrophiles [18,19]. Il a été établi que, de tels électrophiles comme D_2O , $MeCOCl$, MeI , Me_2CHBr , $PhCH_2Br$, Me_3CCl , $EtCHO$, cyclohex-2-ène-1-one, butyrolactame (à $-70^\circ C$) et le benzaldéhyde (à $-50^\circ C$) donnent les produits d'addition en C-2. Les deux derniers électrophiles à $-20^\circ C$ s'additionnent en C-4 comme aussi Me_3COCl et

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

indol-2-carboxylate. Les rendements des produits d'addition varient de 36% jusqu'à 95%.

La méthode analogue d'alcoylation du 2-cyanopipéridéine-3 en position allylique est utilisée dans la synthèse de fragments de l'alcaloïde histrionicotoxine [80].

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

L'activation allylique dans les pipéridéines-3 s'observe pendant la C(6)-déprotonisation du N-tretbutylformamidine par le lithium de butyle ($-100^\circ C$), suivie de α -alcoylation par un halogénoalkyle [84, 85]. Cette suite réactionnelle est utilisée pour la synthèse énantiosélective des 2- $R^2(S)$ -substitués pipéridéines-3 [86, 87].

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

Le groupe N-benzyle dans les halogénures des pipéridinium-3 sous l'action d'une base ($PhLi$) se transforme à partir des ylides en position C-2 pour donner les 2-benzyl substitués pipéridéines [88, 89].

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

Nos recherches, faisant l'objectif de cette présente thèse ont montré une possibilité réactionnelle du groupe allylaminiqye méthylénique dans les conditions d'oxydations des 4-aryl(pyridyl) pipéridéines-3 au moyen d'une solution aqueuse de permanganate de potassium en présence des CH-acides. Les résultats obtenus ont été rapportés dans les travaux [90-101]. La structure des composés obtenus dépendent de la nature des composants méthylés actifs, la température et le temps d'oxydation. Le résultat analytique de l'étude de l'oxydation de trois nouvelles directions de transformations oxydatives des pipéridéines-3 ont été découvertes :

oxydation jusqu'aux 2-oxopipéridéines-3, cétohydroxylation jusqu'aux 2-oxo-3,4-dihydropipéridines et la C-C-conjugaison avec les CH-acides se pratiquent avec formation des 2-méthylpipéridéines-3. Toutes ces trois réactions sont hautement régiosélectives, cependant dans le cas d'obtention des lactamdiols, elle est stéréosélective. Par la méthode de radiographie par Rayons-X, la structure moléculaire de six produits d'oxydation a été étudiée [99, 100].

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

1.2.4. Réactions des substituants en C-2 et C-4

Ces dernières années, la chimie des 2-cyanotétrahydropyridines a connu un progrès [18]. Les dérivés analogues se forment avec d'excellents rendements pendant la nitrilation réductive des sels quaternaires de la pyridine (système $\text{NaBH}_4 + \text{NaCN}$ en excès). En procédant par hétéroarylation, la fonction nitrile peut être ensuite substituée par un groupement souhaité par action des dérivés organolithiens, des réactifs de Grignard ou hétéroarylation [74]. Cette méthode de nos jours permet d'obtenir un grand nombre de dérivés d'alcaloïdes de la série pipéridénique et leurs analogues.

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

Pendant la synthèse de l'analogue de l'alcaloïde indolique ervicine, la substitution du groupe 2-cyano par le radical indolique a été réalisée [74].

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

Le groupement α -aminonitrilique dans le 2-cyanopipéridéine se réduit aisément à l'aide de LiAlH_4 jusqu'au 2-aminométhylé (dans ce cas l'élimination du groupe CN ne s'observe pas). Ensuite, en chauffant ce dernier dans l'acide acétique avec le 2,5-diéthoxyfuranne, il se transforme en noyau pyrrolique.

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

Sous l'action de NaBH_4 , les 2-cyanopipéridéines peuvent perdre le groupement cyanique [19], mais ils se réduisent aisément au niveau de la double liaison dans le système $\text{H}_2/\text{C}/\text{Pd}$ dans le méthanol avec conservation du groupe CN.

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

En régénérant électrochimiquement à partir des perchlorates, l'acide favorise l'alcoylation substitutive de la 6-méthoxytétrahydropyridine par les nucléophiles liés par le porteur triméthylsilanique. Le produit intermédiaire est le cation N-acyliminique [102].

Electrolyse, MeOH (TMSI-SPh), ou acide + H_2O + acétone

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

La réalisation de l'électrolyse en présence de méthanol ou bien TMS-SPh conduit aux 2-pipéridéines, par méthylation ou phénylsulphénylation en position C-4.

L'action chimique de l'acide acétique et de l'eau dans l'acétone provoque une transposition catalysée par un acide des 6-méthoxypipéridéines-3 en hydroxypipéridéines-2 [27].

Les esters du pipéridéin-4-ol peuvent être hydrolysés en pipéridéin-4-one dans des conditions acides ou alcalines [28, 103]. Au cours de leur réduction à l'aide de NaBH_4 les N-acyl- γ -pipéridols ont été obtenus.

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

Les transformations de la 4-aminopipéridéine-3 en 4-hydroxypipéridéine-4 et inversement ont été réalisées sous l'action de l'acide acétique et l'acétate d'ammonium.

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

La pipéridéine-3-ol-4 s'acyle aisément au niveau de l'azote et de la fonction hydroxyle [52]. La 4-aminopipéridéine-3 sous l'action d'un acide dans l'eau se transforme en γ -pipéridone [33]. Le premier s'acyle aisément au niveau des deux groupes amines à l'aide d'anhydrides d'acides ou du phényl(thio)isocyanate [53]

Sous l'action du dichlorocarbène sur la pipéridéine-4 au cours de la catalyse interphase (CIP), la formation d'un mélange complexe des produits a été observée, à partir de laquelle a été isolé avec un rendement faible l'isomère de la pipéridéine-3. Dans le cas de bromation dans l'eau de l'ester du pipéridin-3-en-4-ol, le produit d'addition de la molécule de brome au niveau de la double liaison a été obtenu avec un rendement de 30% [103].

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

1.2.5. Cyclisations intramoléculaires et transpositions avec participation simultanée du substituant et de la liaison oléfinique endocyclique

En présence de l'acide métasulfonique, les tétrahydropyridines, possédant un substituant N-phénacylique se cyclisent intramoléculairement pendant chauffage (80°C, 4 h) pour accéder aux 4,6-diaryl-5,7a-dihydro-3H-pyrrolizine (produit principal) et aux 1-azabicyclo[3.2.1]octa-3,6-diènes [104, 105]. Ces derniers sont les principaux produits lorsque R=Me, créant ainsi des empêchements stériques pour la cyclisation jusqu'aux pyrrolizines. Les auteurs supposent que, la transposition se produit à partir des cations (A-D). Voir schéma

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

Quelques autres substituants au niveau de l'azote – homologues du phénacyle ou bien leurs alcools peuvent aussi régénérer les carbocations, qui ensuite alcoylent la double liaison du cycle tétrahydropyridinique avec formation des azabicyclononadiènes.

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

Le fragment N-allylique dans les pipéridéines correspondantes peut aussi prendre part à la réaction d'alcoylation catalysée par un acide [106, 107].

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

L'utilisation des 4-aryl-1,2,5,6-tétrahydropyridines, portant le groupement acétalalkylique au niveau de l'azote, dans la cyclisation cationique provoquée par des acides (HA), entraîne aussi la formation des 1-azabicyclo[3.3.1]nonènes et azabicyclo[3.3.1]octènes. Sous la forme d'endo/exo-stéréoisomères (par rapport à la position de la fonction hydroxyle).

Il a été établi à cet effet la préférence énergétique des endo-isomères, quoique la proposition des isomères dépendait de la nature de l'acide [105].

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

L'alcoylation électrophile intramoléculaire du noyau benzénique (cyclisation par la méthode de Greve) de nos jours a obtenu une grande reconnaissance et s'utilise pour la synthèse industrielle des analgésiques dépourvus de pouvoir narcotique du type pentazocine. L'essence de cette transformation consiste en l'interaction des substituants arylalkyliques se trouvant en C-2 [10, 108, 109, 7], avec un centre carbocationique qui apparaît par le résultat de la protonation de la liaison oléfinique de la pipéridéine-3. Les noyaux hétéroaromatique, pyridinique, thiénylique, pyrrolique [110, 111], indolique [112] peuvent être utilisés en qualité de substituant arylaromatique. Dans tous les cas, les analogues du benzomorphone se forment.

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

Ainsi, le chauffage de la 2-(1-pyrrolyl)méthylpipéridéine dans l'acide polyphosphorique entraîne l'alcoylation intramoléculaire en α -position du radical pyrrolique avec formation de la 2,6-méthanopyrrolo[1,2-d][1,4]diazacine – hétéroanalogue du benzomorphone [113].

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

Habituellement, on utilise en qualité d'agents de protonation HBr (48%), H₃PO₄ ou l'acide polyphosphorique (APP).

Dans le cas de la 2-phényl ou 3-phénylpipéridéine [111, 114], une cyclisation analogue a été réalisée, et en outre dans ces cas, la formation de dérivés azaphénantréniques s'observe.

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

L'oxime du 3-(pipéridin-3-yl-2)propanol sous l'action de l'hypochlorure sodique se transforme avec un excellent rendement en dérivé isoxazolinique de la tétrahydropyridine [115].

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

Pendant le chauffage, le phenacylméthylide de la pipéridéine-3 se transpose en pirrolizine avec une cis-disposition des substituants en C-2 et C-3 [116].

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

N-oxydes des pipéridéines-3 peuvent se transposer en dérivés de la 1,2-oxazépine pendant la thermolyse [117].

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

1.3. Dérivés naturels et synthétiques biologiquement actifs des pipéridéines-3

Beaucoup de composés d'origine naturelle (alcaloïdes) contiennent le noyau pipéridéinique-3 [1, 2, 18]. Tous manifestent quelque fois une activité physiologique. Par exemple, l'arecoline baisse la pression sanguine, mais s'utilise aussi en médecine vétérinaire comme vermifuge.

(Structures chimiques, voir thèse originale)

Guvacine Guvacoline Arecaïdine Arecoline

(Structures chimiques, voir thèse originale)

Lobinine Anabatine N-Méthylanabatine

Selon les données rapportées dans l'aperçu [7] plus de 500 composés synthétisés, possédant la structure de la 4-arylpipéridéine-3 et manifestant d'une activité biologique divers ont été enregistrés.

Ci-dessous, sont rapportés les structures et aspects d'activité pharmacologique de quelques uns d'entre eux [4].

(Structures chimiques, voir thèse originale)

$R^1 = H, Me ;$

$R^2 = H, Me, Et, C=CH,$

$(CH_2)_3Nme, CH_2COR$

antihypertensifs

agent antihypertensif

$R = (CH_2)_2CONH-OCH_2PhC=CH$

Analgésique

$R = (CH_2)_2CONH-OH$

$R = (CH_2)_2NHC=NH$

Action antihypotensive

$R = (CH_2)_2CO- -OPh$

(et alcools sur leur base)

relaxant musculaire

$R = (CH_2)_2CONH-OCH_2Ph$

Agent antihypotensive

(Structures chimiques, voir thèse originale)

$R^1 = H, OMe$ et autres ;

$R^2 = alkyl, Ph$

$N = 1-3$ analgésiques,

hypnotiques

analgésiques,

activité contre tousses

(Structures chimiques, voir thèse originale)

$R^1, R^2, R^3 = H, alkyl, Ph$

Ahalgésiques,

(Structures chimiques, voir thèse originale)

$R = Me, CH_2Ph, allyle$

$Ar =$, où $X = H, Cl, F, Me, OMe$

Inflamatoire, cedative

Dihypetique

(Structures chimiques, voir thèse originale)

Moyens hypo- et hyperglykémiques

dropéridol – nevroleptique

[119]

$R^1 = Ph, 2-furannyle$

$R^2 = H, 5-Me, 4-COMe$ [20, 22]

Analgésique $R^1 = Et, R^2 = H$ [21]

En 1983, une neurotoxicité « hautement sélective » a été découverte chez la 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-pyridine (MPTP), provoquant les symptômes de la maladie de Parkinson [120]. Il est important de noter, que la haute toxicité notamment a été observée déjà en 1954 [121], mais la découverte 30 ans plus tard de sa neurotoxicité étroitement dirigée a entraîné une augmentation vestigieuse du nombre de publications scientifiques tant, en recherches médico-biologiques que synthétiques de ce composé et de ses analogues [7, 24]. L'introduction de quelques substituants (Me, OMe) dans le noyau benzenique de MPTP change peu la neurotoxicité ; cependant la présence du substituant méthylique en position α - ou β - de l'hétérocycle ou bien la substitution du groupe méthylique par le N-éthylrique ou par d'autre groupement alkylique privé totalement ce genre de dérivé de la neurotoxicité [122-124]. D'autre part, les N-alkyl dérivés obtenus possèdent une activité analgésique [1]. De nos jours, MPTP est utile pour la provocation en laboratoire d'un modèle de la maladie de Parkinson chez les animaux, dans l'intention de mettre au point moyens médicamenteux pour la lutte effective contre cette maladie.

Les données de littérature rapportées confirment l'importance des recherches relatives à la chimie des tétrahydropyridines, dont les potentiels synthétiques et biologiques de loin ne sont pas épuisés. La transposition oxydative des tétrahydropyridines représente particulièrement une direction peu étudiée, dont l'élaboration peut s'avérer fructifiante tant sur le plan fondamental (découverte de nouvelles réactions et de nouvelles classes de composés), que de la valeur pratique des composés obtenus à cet effet, intéressants pour la recherche d'entre eux de substances biologiquement actives.

DISCUSSIONS DES RESULTATS.

Nonobstant le degré d'étude significatif du motif 4-aryltétrahydro-1,2,3,6-pyridine, son potentiel synthétique est encore d'actualité. La présence dans sa molécule de la liaison oléfinique en conjugaison avec le groupe allylique et aussi l'insertion de celle-ci dans le fragment allylique, déterminent l'existence de deux centres réactionnels par lesquels peuvent se produire les réactions d'oxydation : au niveau de la position de la liaison oléfinique ou bien simultanément au niveau des deux positions. Le sens de ces réactions est tributaire des conditions expérimentales dans lesquelles elles se réalisent. Dans le présent travail, on a été étudié trois nouvelles transformations oxydatives des 4-aryltétrahydro-1,2,3,6-pyridines jusqu'aux méthylén-2-tétrahydro-1, 2,5,6-pyridines, dihydroxy-3,4- α -pypéridines et tétrahydro-1,2,5,6-pyridines. Les caractéristiques de ces nouveaux composés et leurs données spectrales sont rapportées dans la partie expérimentale (composés VIIIb,c; IXa-d; XIII; XIVa,b; XV-XVII) et dans les tableaux 1 et 2 (composés IIa(E), IIb, III, IV(E), V(Z), X, XI, XIIa,b).

Chapitre premier. Oxydation des 1-alkyl-4- tétrahydro-1,2,3,6-pyridines en présence des méthylcétones

L'oxydation des pipéridéines, ayant une telle structure, en présence de composés, renfermant un groupement méthylique actif (méthylcétones, nitrométhane) et leur oxydation dans l'acétonitrile n'ont jamais fait l'objet d'étude particulière. En qualité de composés de départ les pipéridéines suivantes ont été utilisées: 1-méthyl- (Ia), éthyl- (Ib), 4-([2.2]paracyclophan-4-yl- (Ic), 1-méthyl-4-phényl- (Id), 1-méthyl- VIIa, éthyl (VIIb), benzyl (VIIc), p-chlorobenzyl (VIId) -4-(pyridyl-4- tétrahydro-1,2,3,6-pyridines. Les substituants aromatiques de ces dérivés se différencient par leur influence sur la répartition de la densité électronique dans le fragment allylamine, ce qui probablement devrait influencer sur le déroulement de la réaction d'oxydation. En qualité de substituant en N-1, les groupes alkyliques et benzéniques ont été utilisés car expérimentalement il est prouvé que, dans le cas des NH-pipéridéines il se produit une oxydation du substrat avec formation de mélanges réactionnels très complexes à partir desquels il est très difficile d'isoler individuellement quelconque produit. L'oxydation a été réalisée dans une solution aqueuse de KMnO_4 sous une température de +20-40°C pendant 1,5-2 heures.

1.1. Condensation avec l'acétone

Nous avons découvert que L'oxydation dans l'acétone des N-alkyl([2.2]paracyclophan-4-yl)-4-pipéridéines (Ia,b)* conduisent préférentiellement avec d'excellents rendements aux acétonylidèn-2-alkyl N- ([2.2]paracyclophan-4-yl)-4-tétrahydro-1,2,5,6-pyridines. L'introduction du groupement acétonylidénique au niveau d'une des positions- α du cycle pipéridéinique se confirme aisément par voie chimique notamment par aromatisation des composés (IIa,b) par

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

(Ici et plus loin, les chiffres et les flèches indiquent les déplacements chimiques des protons observés sur les spectres RMN)

chauffage en présence de soufre. Dans les spectre RMN du composé (III) obtenu à cet effet apparaissent trois signaux caractéristiques aux protons pyridiniques dont la multiplicité et les déplacements chimiques confirment l'aromatisation de l'hétérocycle et la substitution en C-4 et l'une des positions C-2. Le signal en 2,7 ppm (s,3H) certifie la présence du groupe CH₃ du fragment acétylique dans la molécule III. Les données de l'analyse radiographique du dérivé acylméthylénique IIa sont davantage informationnelles pour l'établissement de sa structure. Sur le schéma 1 est représentée une vue générale de la molécule du composé IIa , qui sous la forme cristalline forme une alvéole formant un dimère avec une molécule d'eau. Dans la forme cristalline l'hétérocycle prend la conformation altérée semi-chaîse dans laquelle les inclinaisons des atomes C-4 et C-5 à partir d'un plan carré construit par quatre atomes N(1)-C(1)-C(2)-C(3) faisant respectivement $-0,105\text{\AA}$ et $+0,478\text{\AA}$. La disposition des substituants par rapport à la double réaction exocyclique certifie la grande stabilité E-configurationnelle de la molécule (composé IIa (E) isolé individuellement à 75°C). Les doubles liaisons exocycliques ont une disposition S-cis. Le système paracyclophanique est orienté sous un angle de 29,5°C par rapport au plan de la

*) Ces pipéridéines ont été déjà synthétisées [41] par condensation du (2-propényl)-4-paracyclophane avec le formaldéhyde et alkylamines jusqu' aux pipérodols suivie de leur déshydratation ultérieure.

pipéridéine et la longueur de liaison entre ces deux fragments C(3)-C(4) est 1,483 Å, ce qui correspond au petit degré de conjugaison entre eux. Les noyaux benzéniques dans le substituant cyclophanique ont une forme de bateau avec une inclinaison des ipso-atomes C (3'), C(6'), C(11') et C(14') à partir des plans de cuves en 11,4-12,5° (en moyenne 11,8°C). Ces atomes dans la molécule IIa réduisent la trigonalité aplatie de la configuration (somme des angles valentiels 358,5°) comparativement au paracyclophane non substitué (348,8°), ce qui fait état de la conservation partielle de la conjugaison dans la molécule IIa, entraînant une diminution particulière de la tension dans le fragment paracyclophanique.

Les données de la radiographie par rayons-X permettent de faire une estimation rassurante de deux signaux sous forme de singulet en 5,13- 5,26 et 8,21-8,26 ppm observés dans leurs spectres RMN. Le premier d'entre eux est caractéristique au proton vinylique en C(3) du cycle. Comparativement au proton correspondant dans les pipéridéines de départ IIa,b [12], il subit un déplacement chimique très fort en $\Delta\delta = 0,69-0,49$ ppm grâce à l'influence de l'anisotropie magnétique de l'atome d'oxygène du groupe acétylénique. Le second singulet s'observe dans le champ très faible pour les protons vinyliques et correspond au proton méthynique exocyclique. Le déplacement si considérable de ce proton est lié à la l'influence de deux hétéroatomes électronégatifs, entrant dans le système acyldiènamine. Ces deux singulets peuvent servir de repère pour la confirmation de la structure moléculaire d'autres composés analogues aux dérivés des méthylèn-2-pipérideines-3.

La réaction de condensation avec l'acétone a été observée en utilisant le phényl-4-pipéridéine-3. Après séparation chromatographique de la masse réactionnelle à l'aide de colonne à rectifier, deux isomères de configuration 2-acétonylidènes dérivés 4-E et 5-Z par rapport à la double liaison exocyclique ont été isolés avec un rendement de 30 et 12% respectivement.

L'attribution aux composés IV et V les configurations E et Z s'est résolue sur la base analytique de leurs spectres RMN ^1H et ^{13}C avec ceux du composé IIa pour lequel la configuration E a été établie à priori.

Au premier point de vue il a semblé que les protons méthyliques du groupement C(4)=C(3)-C(2)=C(1')H-Ac, qui desservent les paires «caractéristiques» des singulets, doivent être sensibles à l'isomérisation distincte (E- ou Z-). Cependant comme le montre l'analyse des spectres RMN des composés IV et V (voir tableau 1) les valeurs des déplacements chimiques des signaux de protons indiqués essentiellement se distinguent ($\Delta\delta = 0,01-0,05$ ppm) et s'enregistrent

dans le domaine 5,08-5,26 et 8,21-8,36 ppm. Dans le même temps l'isomérisation géométrique s'est reflétée sur les paramètres du spectre des protons méthyléniques en C(5) du groupe allylique. Pour l'un des isomères IV les déplacements chimiques des signaux de protons en C(5) et C(6) s'enregistrent en 2,68 et 3,35 ppm, pratiquement avec les protons similaires du composé de référence IIa ($\Delta\delta=0,03-0,07$ ppm), c'est pourquoi on lui a attribué la configuration E. Chez l'autre isomère 5 de configuration Z par conséquent, les signaux seulement des protons en C(5) s'enregistrent en 3,6 ppm, c'est-à-dire à ($\delta=0,9$ ppm dans les champs les plus faibles. Les mêmes effets s'observent aussi sur les spectres RMN ^{13}C de ces trois composés: 1) des différences insignifiantes dans les déplacements chimiques des signaux ($\Delta\delta=0,1-3,1$ ppm) de tous les atomes de carbones dans les fragments acétylméthylidènipéridiniques des composés IIa (E) et IV (E). 2) une coïncidence pratique des déplacements chimiques des signaux de quatorze des 15 atomes de carbone ($\Delta\delta=0,0-1,3$ ppm) chez les isomères IV (E) et 5 (Z) pendant le déplacement significatif vers le champ faible des signaux des atomes C (5) de l'isomère Z ($\Delta\delta=1,1-34,3$ ppm). Ces données traduisent la configuration Z du composé V avec une conformation-trans de préférence de toutes les liaisons doubles entraînant un déblindage du carbone et des protons qui se trouvent à l'extrémité positive du dipôle $\text{CH}_2 \quad \text{O}$ dans le composé 5.

Une influence apparente de substitutions du substituant paracyclophanique en C(4) de la pipéridéine par le radical phényle (diminution de la stéréosélectivité et du rendement du produit de condensation) nous a stimulé d'étudier la transformation oxydative des hétéaryl-4-substitués des pipéridéines en présence de l'acétone.

En qualité de substituant hétérocyclique le radical électroaccepteur γ -pyridyle a été choisi dans l'intention qu'il puisse influencer sur la réactivité de fragment allylique de la pipéridéine. En qualité de substituants tétrahydropyridines de départ, les pipéridéines ci-après ont été utilisées: [1-méthyl (VIIa), éthyl- (VIIb), benzyl- (VIIc), p-chlorobenzyl- (7d)]-(pyridyl-4)-tétrahydro-1,2,5,6-pyridines, synthétisés par réduction à l'aide de NaBH_4 des sels de la (pyridyl-4)-4-pyridine VIIa-d, qui ont été obtenus à leur tour à partir des halogénoalkyls correspondant et de la 4,4'-dipyridile.

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

Après séparation de la masse réactionnelle, nous avons observé la formation avec un faible

rendement des acétylidènes dérivés (VIII b,c). Cependant, pour la première fois des produits 3,4-dihydroxy-2-cétopipéridines (IXa-c), dont les rendements sont respectivement 10, 21 et 7% de la réaction de cétohydroxylation parallèle ont été isolés individuellement à partir de la masse réactionnelle.

Dans les spectres IR des acétylméthylènes dérivés (VIII b,c) le fonction carbonyle absorbe en $1729-1735\text{ cm}^{-1}$ et la bande observée en $1598-1600\text{ cm}^{-1}$ est afférente à la vibration du fragment diénique conjugué. Sur le spectre RMN du composé (8b) deux signaux singuliers, qui s'observent en 5,68 et 8,14 sont respectivement caractéristiques au proton H-3 et au proton du groupe exocyclique =CHCO. La série des signaux sur le spectre RMN ^{13}C correspond aussi à la structure du composé VIIIb (le carbone de la fonction carbonyle apparaît en 197,7 ppm).

La structure des lactamdiols IXa-c est aussi confirmée avec les données spectrales et de la radiographie, qui sont présentées ci-dessous pendant la discussion de la cétohydroxylation sélective (voir chapitre deuxième).

Ainsi, nous avons établi que la substitution du radical aryle par le radical pyridinique entraîne deux réactions parallèles d'oxydation concurrentes – notamment la condensation et cétohydroxylation qui s'effectuent dans une solution d'acétone avec des vitesses comparatives.

1.2. Oxydation des phenyl-4-pipéridéines-3 en présence de l'acétophénone, 2-acétylthiophène et du nitrométhane

A la différence de l'acétone, 2-acétylthiophène ou l'acétophénone participent difficilement à la réaction de condensation avec la pipéridéine Ic pour donner les 2-acétylméthylènes dérivés X et XI avec des rendement faibles (7 et 6% respectivement).

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

La réalisation de la réaction de condensation en présence de nitrométhane avec les pipéridéines Ic,d entraîne la formation des 2-nitrométhyllénetétrahydropyridines XIIa,b avec 40 et 16% de rendements respectifs. Sur les spectres RMN des méthylènes dérivés X-XII apparaît une paire de signaux en forme de singulet de deux protons méthyliques du fragment diénique. En

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

outre le proton du fragment exométhylénique résonne dans le domaine habituel (8,25-8,55 ppm) pour le fragment acylméthylénique. Dans le même temps, le signal du proton en C-3 des dérivés nitrométhyléniques XII est enregistré dans le champ le plus faible (en 6,67-6,78 ppm) comparativement aux signaux analogues des acétylméthylènipéridéines X, XI (en 5,08-5,78 ppm). L'effet similaire s'observe chez le signal de l'atome de carbone C-3 dans le spectre RMN ^{13}C du produit nitré XIIa, qui aussi est situé dans le champ le plus faible (en 112,4 ppm). Ce qui correspond aux signaux des dérivés acétylidéniques II, IV.

A notre avis l'étape la plus probable de la condensation oxydative est le stade de la formation de radicaux libres car, premièrement l'addition d'un alcalin n'a entraîné aucune modifications par rapport aux rendements des produits finaux (ce qu'on pourrait attendre dans le cas d'une condensation à caractère nucléophile); deuxièmement, la réalisation de condensation en présence de soufre entraîne une diminution apparente du rendement du produit de condensation.

Ainsi, pendant l'étude de la transformation oxydative des 4-arylpipéridéines-3 en présence de composés, renfermant un groupe méthylique activé, nous concluons que:

- 1). L'oxydation des pipéridéines-3 soumise aux conditions expérimentales de notre méthode conduit aux hétérocycles azotés, produits de condensation oxydative, alors inconnus, renfermant les fragments α -pipéridilénique et acétylméthylidénique. Quelque analogie par rapport à cette réaction est la condensation du 4a,9-diaza-1,2,4a,9a-tétrahydrofluorène avec une série de composés, ayant un groupe méthylique activé en présence de MnO_2 , qui possède dans sa base non pas l'oxydation de l'hétérocycle mais par contre du fragment anilinique à partir du paraxinonimine [125, 126];
- 2). Le caractère de substituant en N-1 dans la série Me, Et, CH_2Ph n'influe pratiquement pas sur le sens de la réaction;
- 3). Le type de substituant aryle en C-4 de la pipéridéine agit de façon apparente sur la stéréosélectivité et le rendement des produits de la réaction. Cependant, la réactivité des pipéridéines de départ dans la réaction en présence d'acétone suit la dépendance suivante de la fonction du radical aryle: (paracyclophane (π -abondant)) >> Ph >> Py (π -déficient);
- 4). Sur la base des rendements des produits de condensation, nous estimons que la capacité

réactionnelle des composés, renfermant un groupe méthylique activé varie de la façon suivante: $\text{Me}_2\text{CO}=\text{MeNO}_2>\text{MeCOPh}$, $\text{MeCO}-(\alpha\text{-thiényle})$.

CHAPITRE DEUXIEME: cétohydroxylation oxydative des 4-arylpipéridéines-3 par le permanganate de potassium dans l'acétonitrile

Pendant la réalisation des réactions analogues dans l'acétonitrile nous avons établi à l'aide des résultats de la chromatographie sur couche mince, que les 4-pyridylpipéridéines-3, utilisées comme substrats de départ subissent une transformation totale au terme de laquelle sont isolés avec d'excellents rendements (65-75%) les lactamdiols IXa-d.

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

Il faut noter que selon les références bibliographiques les 4-phénylsubstitués pipéridéines-3, qui ne s'oxydent pas dans les conditions expérimentales de la méthode de Wagner [71] ont été aisément oxydés par notre méthode jusqu'aux 2-céto-3,4-dihydroxy dérivés (XIVa,b). Les lactamdiols IXc et XIVa traités par CH_3COCl , se transforment en leurs diacétats (XIII et XVI). La formation du monoacétate (XV) s'est produit avec un bon rendement au cours de l'acylation du composé XIVa par $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{O}$.

La structure des lactamdiols synthétisés et leurs esters sont confirmés par des données radiographiques (composés IXa, IXb, XIVa, XV, XVI – voir schéma 2-5), RMN et IR spectroscopies.

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

Dans le spectre IR du lactamdiol IXa apparaissent deux bandes d'absorption des fonctions hydroxyles (en 3450 large et 3070 large, cm^{-1}) et une bande d'absorption intense en 1640 cm^{-1} , caractérisant le carbonyle de la fonction amide. Dans son spectre RMN, enregistré à 25°C en solution dans le DMSO-d_6 , les protons des groupes hydroxyles en C-4 et C-3 apparaissent sous forme de doublets en 5,58 et 4,84 ppm avec une constante de désintégration spin-spin $^4J_{5a,4-OH}=1,2$ et $^3J_{3,4-OH}=4,0$ Hz respectivement. Pendant chauffage de l'échantillon jusqu'à 60°C , ces

signaux se confondent dans le champ fort sur $\Delta\delta=0,27$ (4-OH) et 0,3 ppm (3-OH). Le doublet avec un déplacement chimique (4,3 ppm ($^3J_{3,4-OH}=4,0$ Hz) correspond au proton H-3. Les protons axiaux et équatoriaux en C-5 et C-6 apparaissent sous forme de multiplets complexes, reflétant les interactions spin-spin des protons géminaux (2J) et vicinaux (3J). Les signaux des protons en C-6 s'enregistrent dans le champ le plus faible comparativement aux signaux des protons en C-5. Les multiplets des protons axiaux H-5a ($\delta=2,37$ ppm) et H-6a ($\delta=3,48$ ppm) s'observent dans les champs les plus faibles comparativement aux signaux des protons équatoriaux chez les mêmes atomes de carbone (H-5e en 1,78 et H-6e en 3,24 ppm). La valeur vicinale de la constante $^3J_{5a,6a}=11,9$ Hz certifie la contribution importante de la conformation chaise du cycle pipéridinique dans la molécule IXa en solution.

A l'aide de l'analyse radiographique, nous avons établi la structure du lactamdiol IXa (schéma 2). Le cycle pipéridinique prend la conformation semi-chaise. L'inclinaison des atomes C-3 et N-1 du plan carré moyen, réalisée à partir des atomes C(1)-C(2)-C(4)-C(5) fait $-0,72$ Å et $+0,24$ Å respectivement. Le substituant pyridinique occupe la position équatoriale est orienté par rapport au plan de la pipéridine de $59,2^\circ$. Les liaisons d'hydrogène intramoléculaires sont absentes. Les molécules de ce lactamdiol dans sa structure cristalline sont liées entre elles par des liaisons hydrogène intermoléculaires formant une structure tridimensionnelle. Les distances O(2)...O'(3) et O(3)...N''(2) font 2,958 Å et 2,779 Å. Les angles des atomes d'hydrogène, participant à la liaison hydrogène, font $145,4^\circ$ et $171,0^\circ$, les longueurs des liaisons d'hydrogène H...O'(3) et H...N''(2) font 2,22 Å et 1,94 Å, respectivement.

Sur les spectres IR des lactamdiols IXa-d, les bandes de vibration du carbonyle de la fonction amide (en $1620-1640$ cm^{-1}) et des groupes hydroxyles (en $3280-3453$ cm^{-1}). Leur structure est confirmée exactement par les spectres RMN ^1H et ^{13}C , aussi par les données radiographiques du composé IXb.

Ainsi dans le spectre RMP (DMCO- d_6 , 400 MHz) du composé IXb, les signaux des deux hydroxyles s'enregistrent: doublet en 4,79 ppm, OH-3, $^3J_{OH,3}=3,8$ Hz et doublet en 5,52 ppm, OH(4), $J_{OH,5a}=1,5$ Hz. Le cycle pipéridinique a une conformation «semi-chaise» en solution, ce qui confirme les valeurs de constante spin-spin de désintégration des protons C-5 et C-6: $^3J_{5a,6e}=6,4$ Hz et $^3J_{5e,6a}=4,9$ Hz. L'orientation équatoriale du substituant pyridinique conduit à un déblindage du proton H-5a (2,34 ppm) et à un blindage du proton orienté de façon cisaïdale H-5e (1,81 ppm). Dans le spectre RMP du composé IXb s'observe une constante spin-spin de



désintégration lointaine $^4J_{\text{OH},5a}=1,5$, ce qui pourrait conditionner la fixation du fragment HO-C(4)-C(5a)-dans la configuration W. Le spectre RMN ^{13}C aussi certifie la structure de ce composé (voir section expérimentale).

Le spectre analogue RMP s'enregistre et dans le cas du composé IXc (voir section expérimentale). Sur les spectres RMN ^{13}C des deux composés IXb,c, l'atome de carbone de la fonction amide donne un signal de résonance dans le domaine 162-171 ppm.

Dans les domaines de l'étude synthétique par la méthode radiographique de la stéréochimie des 3,4-dihydroxy-2-pipéridines substitués et des possibilités de réaliser chez eux les liaisons d'hydrogène inter- et intramoléculaires, la structure moléculaire et cristalline du lactamdiol IXb (schéma 3) a été étudiée. Comme le montre l'analyse radiographique, le cristal de ce composé est formé à partir des molécules avec une conformation S des centres asymétriques en C-3 et C-4 (la structure moléculaire et la numération des atomes dans la molécule de ce composé est présentée sur le schéma 3). Le cycle pipéridinique a une conformation en chaise compacte. Les atomes N-1 et C-2 ont une configuration plan-trigonale. L'inclinaison des atomes C-4 et C-5 à partir du plan moyen carré, construit à partir de quatre atomes C-6, N-1, C-2, C-3 prennent les valeurs respectives $-0,545$ et $+0,209$ Å. Le substituant pyridinique occupe la position équatoriale et est orienté par rapport au plan de la pipéridine de $61,2^\circ$. Le groupe hydroxyle en C-3 est orienté de façon équatoriale. Les angles de torsions, caractérisant l'orientation de ces substituants prennent les valeurs ci-après:

C(2)-C(3)-C(4)-C(9) $+174,4^\circ$	C(2)-C(3)-C(4)-O(4) $-60,2^\circ$
O(2)-C(3)-C(4)-C(3) $+63,0^\circ$	O(2)-C(3)-C(4)-C(9) $-62,3^\circ$

Sous la forme cristalline, l'atome d'hydrogène de la fonction hydroxyle en C-3 du lactamdiol IXb prend part à la formation tricentrale de la liaison hydrogène: liaison hydrogène intramoléculaire O(2)-H...O(1) avec un angle de $103,8^\circ$ et des longueurs O(2)...O(1) et H...O(1) $2,695$ Å et $2,40$ Å respectivement, liaison hydrogène intermoléculaire O(2)-H...O'(3) de la deuxième molécule avec un angle de $152,3^\circ$ et une longueur O(2)...O'(3) et H...O'(3) $3,058$ Å et $2,34$ Å respectivement. Le groupe hydroxyle en C-4 forme une liaison hydrogène O(3)-H...N''(2) avec l'atome d'azote du cycle pyridinique de la troisième molécule avec les paramètres suivants – longueurs O(3)...N''(2) et H...N''(2) sont $2,805$ Å et $1,900$ Å respectivement, avec un angle de $163,7^\circ$.

Dans le spectre IR du lactamdiol XIVa deux bandes larges d'absorption du groupe OH qui

s'entrechevauchent, se dégagent en 3400 et 3320 cm^{-1} aussi une autre bande de la fonction amide avec un centre en 1610 cm^{-1} avec deux inflexions en 1645 et 1655 cm^{-1} . Dans le spectre de masse dudit composé le pic maximal en intensité appartient à l'ion moléculaire M^+ avec m/z 221, ce qui confirme la formule brute de ce composé. La présence de la fonction OH en C-4 est certifiée par le pic intensif de l'ion fragmenté $[\text{PhCO}]^+$ avec m/z 105 (69%). La fonctionalisation du noyau pipéridinique est confirmée par les données spectrales RMN ^1H et ^{13}C . Dans son spectre RMP, enregistré dans le CDCl_3 , deux groupes hydroxyles donnent deux signaux larges avec des centres à environ 4,0 et 3,3 ppm, qui se transforment en deux singulets larges en 4,55 et 5,2 ppm dans le DMSO. Le proton méthynique en C-3 donne un signal sous forme de singulet en 4,44 ppm (à environ 1,6 ppm dans le champ le plus fort comparativement au composé de départ Ic), ce qui se traduit comme la résultat du changement de la configuration de cet atome de carbone de sp^2 en sp^3 . Quatre protons en C-5 et C-6 forment un système de spin du type ABMX, ce qui traduit que des trois groupes CH_2 - dans le composé de départ Ic s'est oxydée jusqu'à la cétone seulement une seule, notamment celle qui se trouvait en position- α par rapport à l'atome d'azote dans le fragment allylique. Le signal des protons du groupe N-CH_3 s'est déplacé de 0,6 ppm dans le champ faible comparativement au composé de départ Ic (en 2,33 ppm), ce qui confirme aussi la formation du fragment amide.

Par l'analyse radiographique, nous avons établi la structure moléculaire du lactamdiol XIVa (voir schéma 4). Dans la forme cristalline, ce composé existe sous forme d'un dimère, dans lequel les molécules indépendantes (A) et (B) sont liées à l'aide des liaisons hydrogène $\text{O}(3)\text{-H}\dots\text{O}(1')$ et $\text{O}(3')\text{-H}\dots\text{O}(1)$. Les atomes d'hydrogène de ces groupes hydroxyles prennent part à la formation simultanée de deux liaisons hydrogène: inter- et intramoléculaire, formant ainsi une liaison dite «fourchette» ou encore tricentrale. Les groupes hydroxyles $\text{O}(2)\text{-H}$ d'un dimère forment la liaison hydrogène avec $\text{O}(1')$ de l'autre dimère, unissant ces paires de molécules dans une chaîne continue. Les atomes $\text{N}(1)$ et $\text{C}(2)$ dans deux molécules ont une configuration plan-trigonale (somme des angles valenciels est égale à $359^\circ\text{-}360^\circ$). Les inclinaisons des atomes C-4 et C-5 du plan moyen-carré est formé à partir de quatre atomes $\text{C}(6)\text{-N}(1)\text{-C}(2)\text{-C}(3)$, sont égales à $-0,299 \text{ \AA}$ et $+0,456 \text{ \AA}$ respectivement. Ces données traduisent la configuration dissymétrique semi-chaise du noyau pipéridinique. Le groupe phényle occupe la position équatoriale et est orienté par rapport au plan de la pipéridine de $101,7^\circ$. Le groupe OH en C-3 a une orientation pseudo-équatoriale. Dans la molécule A, les angles de torsions, caractérisant l'orientation des

substituants latéraux, ont les valeurs suivantes:

C(2)-C(3)-C(4)-C(8) +164,4°;	C(2)-C(3)-C(4)-C(3) -70,6°;
O(2)-C(3)-C(4)-C(3) +52,0°;	O(2)-C(3)-C(4)-C(8) -73,0°.

Pour la molécule B les angles analogues en valeur numérique similaire, ont cependant les signes contraires, ce qui signifie que les molécules indépendantes A et B dans le dimère se présentent comme une paire d'énantiomères.

Dans le spectre IR du monoester XV, trois bandes d'absorption en 3380, 1720 et 1640 cm^{-1} certifient l'estérification d'un seul groupe hydroxyle. Son spectre de masse présente un pic intensif (67%) de l'ion M^+ et des pics d'ions $[M-\text{COMe}]^+$ et $[M-\text{COMe}-\text{OH}]^+$, ce qui certifie aussi la monoesterification du lactamdiol de départ. Dans son spectre RMN s'observe un dédoublement de signaux des protons H-3 (en 5,85 et 5,27 ppm), singulets avec un rapport d'intensités 4:3), N-CH_3 (2,96 et 2,98 ppm) et COCH_3 (2,0 et 2,03 ppm), ce qui correspond à la présence de deux diastéréoisomères. La disposition relative des substituants en C-4 et C-3 de ces diastéréoisomères a été établie pendant l'interprétation du spectre RMN ^{13}C , dans lequel s'observe une série de signaux pour tous les atomes de carbone excepté le groupe N-CH_3 . L'estimation de tous les signaux est faite avec l'utilisation de la méthodique de réduction des spectres ^{13}C avec un dénouement à bande large. L'observation de l'effet- γ pour les atomes de carbone C-5 (35,1 ppm dans l'isomère prépondérant et 27,9 ppm dans l'isomère minoritaire) et dans le signal C(ipso) du groupe phényle (143,2 et 138,4 ppm, respectivement), permet de considérer que dans l'isomère majoritaire l'orientation équatoriale du groupe acétoxy se conserve, correspondant à l'orientation équatoriale du groupe hydroxyle en C-3 dans le diol de départ XIVa, et la formation de l'isomère minoritaire se produit avec une inversion de la configuration en C-3.

Selon les données de la radiographie du monoester XV (schema 5), le noyau pipéridinique a une conformation semi-chaise dissymétrique. La somme des angles valenciels dans le plan moyen carré, formé à partir des atomes C-6, N-1, C-2 et C-3 se réalise avec une exactitude 0,017 Å. Les inclinaisons des atomes C-4 et C-5 prennent les valeurs -0,528 et +0,256 Å. L'orientation des substituants latéraux se conserve dans la série lactamdiol (diester \rightarrow monoester : phényle en position équatoriale, hydroxyle en C-4 est en position axiale et le groupement acétoxy en C-3 est orienté de façon équatoriale. Les longueurs de liaison et les angles valenciels ont des valeurs habituelles [127]. L'angle de rotation du noyau benzénique par rapport au plan de la pipéridine est

de $101,1^\circ$. L'oxygène du groupement carbonyle forme une liaison hydrogène avec une molécule d'eau solvatée. Dans le cristal du monoester, les molécules s'unissent entre elles par les liaisons hydrogènes intermoléculaires.

La structure du diester XVI est aussi confirmée pareillement à l'aide de données spectrales (voir partie expérimentale) et de la méthode d'analyse radiographique par rayons-X. Sur le schéma 6 est présenté la géométrie du diester XVI dans le cristal. La particularité caractéristique du cycle pipéridinique de cette molécule est la disposition dans le même plan non seulement de quatre atomes C-6, N-1, C-2, C-3, ce qui représente la conséquence de la configuration trigonale plane des atomes N-1 et C-2, mais aussi de l'atome C-4, qui ne doit pas se trouver dans ce plan. Ainsi donc, à la différence du lactamdiol XIVa, qui a une conformation de semi-chaise dissymétrique, la conformation du cycle pipéridinique du diester XVI est sofa. La raison probable du changement de conformation du cycle est la déformation de la configuration tétraédrique de l'atome asymétrique C-4 dû à la répulsion des substituants volumineux - phényle et acétyles : l'angle tétraédrique C(5)-C(4)-C(3), étant simultanément l'angle intracyclique de la pipéridine, diminue jusqu'à $104,1^\circ$, l'angle O(41)-C(4)-C(5) diminue jusqu'à $103,1^\circ$, et l'angle C(43)-C(4)-C(5) augmente jusqu'à $115,4^\circ$, comparativement à la valeur $109,5^\circ$ pour l'angle tétraédrique idéal.

L'orientation des substituants latéraux du cycle pipéridinique se conserve de la même façon que dans le dérivé dihydroxylique XIVa de départ - le groupement phényle en C-4 et le groupement ester en C-3 occupent les positions pseudo-équatoriales, mais le groupement acyloxy en C-4 est pseudo-axiale. Les angles de torsion C(2)-C(3)-C(4)-C(43), C(41)-C(4)-C(3)-O(31) et C(2)-C(3)-C(4)-C(41) ont les valeurs respectivement $52,7^\circ$ et $-69,7^\circ$. Le plan du noyau benzénique est orienté de $106,0^\circ$. Les angles de torsion C(4)-C(41)-C(42) et C(3)-O(31)-C(31)-C(32) égales, de valeurs respectives $174,9^\circ$ et $175,4^\circ$. Ce qui prouve l'orientation trans- des groupements méthyles relativement aux liaisons C(4)-O(41) et C(3)-C(31).

Ainsi, une nouvelle méthode de transformation régio- et stéréosélective des pipéridéines-3 en cis-(3e,4a-dihydroxy)pipéridines a été mise au point. Nous avons établi la sélectivité de l'introduction simultanée de trois groupements fonctionnels dans le cycle pipéridinique et les rendements des produits de la cétodihydroxylation pratiquement ne dépendent pas du caractère des substituants liés à l'atome d'azote de la série Me (Et (CH₂(CH₂Ph (CH₂C₆H₄Cl-p, ou de la substitution du radical phényle en C-4 par le radical pyridinique.

Chapitre troisième : oxydation des 4-arylpipéridines-3 jusqu'aux pipéridéin-2-ones.

Dans les deux chapitres précédents, nous avons montré que la variation des CH-acides avec l'augmentation de la température (+20°...+40°, comparativement à la méthode de Wagner) conduit à la réalisation de deux nouvelles réactions d'oxydation des 4-arylpipéridines-3 par leur fragment allylamine, au terme desquelles il se forme soit les 2-acyl(nitro)méthylidenpipéridéines soit 3,4-dihydroxy-2-oxopipéridines. Il n'est pas à exclure, que ces composés pourraient se former via les pipéridéinones intermédiaires du type (XVIII), suite à l'oxydation préalable du groupe CH₂- actif en position 2. Dans le but de vérifier le mécanisme par lequel le substrat Ia, possédant un substituant volumineux en C-4 de la pipéridéine, nous avons réaliser son oxydation. Son hydroxylation dans les conditions normales d'oxydation (KMnO₄, dans l'acétonitrile aqueux, 2 heures, +30°C) pourrait provoquer un empêchement stérique au stade de l'interaction du permanganate-anion avec la double liaison de la pipéridéin-2-one XVII, proposée en qualité de produit intermédiaire. Effectivement à ce temps précis, nous avons pu isoler de la masse réactionnelle avec un rendement de 50% un composé dont l'analyse confirme que ce

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

dernier possède la structure de la 1,2,5,6-tétrahydro-2-oxo-4-([2.2]paracyclophan-4-yl)pyridine XVII. Dans son spectre IR, les bandes d'absorption 1654 et 1609 cm⁻¹ proviennent respectivement du carbonyle de la fonction amide et de la liaison oléphinique. Dans son spectre RMP un déplacement des signaux des protons du groupement N-Me s'observe de $\Delta\delta=0,66$ ppm dans le champ faible (comparativement au spectre de la pipéridéine utilisée en qualité de substrat de départ). Le proton H-3 sous forme de singulet est de même déplacé dans le champ faible de 0,4 ppm à cause de l'influence de l'atome d'oxygène introduit. Les signaux sous forme de deux doublets de deux protons méthyliques H-6 résonnent en δ 3,85 et 3,64 ppm avec des constantes de désintégration spin-spin $^2J=12,8$, $^3J=4,6$ et 2,0 Hz. La baisse de la valeur des constantes

vicinales est le résultat du caractère compacte du fragment tétrahydropyridinique dans la molécule XVII. Dans le champ faible du spectre RMN ^{13}C de ce lactame ($\text{DMSO}-d_6$, 30°) le signal du carbone C-2 du carbonyle, rentrant dans le fragment amide, s'enregistre en ($163,7$ ppm. Dans le domaine ($120\dots155$ ppm, caractéristique aux atomes de carbone d'hybridation sp^2 , s'enregistrent six signaux quaternaires et huit atomes méthyniques de carbone. Les signaux des atomes méthyléniques de C-5 et C-6 du cycle lactamique s'observent en δ $17,73$ et $59,47$ ppm, respectivement. Dans le domaine $\delta=33,8\dots34,7$ ppm sont enregistrés les signaux des atomes quaternaires méthyléniques de carbone du substituant paracyclophanique. Le signal de l'atome de carbone N-méthylénique résonne en $\delta =33,73$. L'ensemble des données rapportées confirme l'hypothèse d'oxydation d'un seul groupe méthylénique des trois présents dans la tétrahydropyridine de départ, et plus particulièrement celui, qui rentre dans la constitution du fragment allylaminiq. Dans le spectre de masse du lactame XVII se dégagent des pics d'ions M^+ et $[M-H]^-$ d'intensité pas grand, et des pics d'ions avec m/z 213 et 212, formés à partir du résultat d'élimination caractéristique du fragment paraxylilénique des dérivés du paracyclophane (ions avec m/z 105 et 104), ce qui de même confirme sa structure.

Ainsi, l'introduction du substituant volumineux paracyclophanique en position C-4 de la pipéridéine, comme on l'attendait, a créé un empêchement stérique effectif pour son hydroxylation par la liaison oléphinique, ce qui a arrêté le processus graduel de l'oxydation du fragment allylaminiq au stade de l'intermédiaire tétrahydropyridin-2-one. Ce résultat peut être pris en compte en qualité de confirmation indirecte de la séquence proposée de la fonctionalisation oxydative des 4-phényl- et 4-pyridyltétrahydropyridines jusqu'aux lactamdiols, réalisée dans un réacteur unique.

Aussi, il était intéressant pour nous d'essayer de fixer la formation de la pipéridéin-2-one analogue et cela dans le cas de l'oxydation de 4-phényltétrahydropyridine Ib en qualité de substrat de départ. Dans le cas d'un succès éventuel une possibilité pourrait s'ouvrir de réaliser l'hydroxylation de la pipéridéinone similaire dans différentes conditions, car le substituant phényle en C-4 n'aurait pas créé dans ce cas des empêchements stériques effectifs. Dans cette logique nous avons réalisé l'oxydation du substrat Ib dans les mêmes conditions, que l'oxydation du composé Ia. Mais cependant dans un interval de temps relativement court (0,5 heures). Effectivement, à cet effet, la 4-phényltétrahydropyridin-2-one XVIII a été isolée de la masse réactionnelle avec un rendement de 65%. Sa structure a été confirmée par les données spectrales :

dans son spectre IR s'observe en 2657 cm^{-1} la bande d'absorption du carbonyle de l'amide insaturée. Dans son spectre RMP résonnent un signal sous forme de singulet de N-Me en 3,03 ppm, deux signaux sous forme de triplet de deux groupes méthyléniques (2H chacun, en 2,79 et 3,53 ppm, $J = 7,13$ et $7,0$ Hz) et un singulet en 6,29 ppm, se rapportant au proton en C-3.

Dans différentes expériences, nous sommes arrivés à la conclusion que le lactame XVII isolé se dihydroxylise aisément au moyen d'une solution aqueuse de KMnO_4 dans l'acétonitrile, tant à 0°C (54% de rendement de lactamdiol) que dans les conditions modifiées ($+30^\circ\text{C}$, rendement 70%). Ces résultats confirment l'hypothèse d'une activité indispensable de la double liaison présente dans les phénylpipéridéines-3, car ces dernières ne s'hydroxydent pas dans les conditions de la méthode de Wagner [71]. On pourrait penser que l'activation consisterait en la diminution de la π -conjugaison existante dans le fragment styrénique des 4-phénylpipéridein-2-ones grâce aux propriétés électroacceptrices de la fonction amide. Ce qui entraîne une rotation plus libre du radical phényle, provoquant ainsi une diminution des empêchements stériques pour l'attaque de la liaison oléfinique par l'anion permanganate MnO_4^- .

(Schémas réactionnels, voir thèse originale)

Le lactame XVIII ne participe pas à la réaction de condensation avec l'acétone en présence d'oxydant. La tentative de réaliser la condensation de ce dernier ou bien de son prédécesseur Ic en milieu alcalin en l'absence d'oxydant, s'est révélée inopérante. En prenant en compte ces données, et d'autre part, observant une diminution considérable du rendement des acéthylméthylidèn-2-pipéridéines-3 pendant l'oxydation en présence de soufre, nous estimons que les réactions d'oxydations étudiées ont un caractère radicalaire libre.

Quelques indications

Schéma 1 (voir thèse originale, p-49) : Partie indépendante de la structure du composé IIa avec des ellipsoïdes des oscillations calorifiques pour tous les atomes outre hydrogène. Les pointillets indiquent la liaison hydrogène entre la molécule d'eau et la molécule B.

Schéma 2 (voir thèse originale, p-59) : Structure du lactamdiol IXa selon les données radiographiques.

Schéma 3 (voir thèse originale, p-61) : Structure moléculaire et cristalline du lactamdiol IXb.

Schéma 4 (voir thèse originale, p-63) : Vue générale du lactamdiol XIVa, existant dans le cristal sous forme de dimère.

Schéma 5 (voir thèse originale, p-66) : Géométrie du monoester XV dans le cristal.

Schéma 6 (voir thèse originale, p-67) : Géométrie du diester XVI dans le cristal.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres RMN ont été enregistrés sur appareils Bruker WM-250 (250 MHz) et WM-400 (400 MHz) en solution dans le CDCl_3 et le DMSO-D_6 , par rapport au TMS (étalon de référence interne). Les spectres IR sont enregistrés sur appareil UR-20 dans KBr. Les spectres de masse sont enregistrés sur appareils MX-1303 et LKB-2091 avec introduction directe de l'échantillon dans la source ionique (énergie des électrons ionisés 70 eV). Le contrôle du déroulement des réactions et l'isolement des composés ont été réalisés par la méthode de chromatographie sur couche (CCM) sur plaquettes Silufol UV-254. L'isolement et la purification des composés ont été réalisés par chromatographie sur colonne avec le gel de silice L-60 (40/100). Les données de l'analyse élémentaire de tous les composés en C, N et N correspondent aux calculs théoriques.

Synthèse des tétrahydropyridines I a-d.

La synthèse a été réalisée selon les méthodes décrites en [42] et [39]. Les caractéristiques et les spectres RMP de ces composés correspondent à ceux des données bibliographiques [42,39].

Condensation oxydative des tétrahydropyridines I a-c avec des cétones méthylées.

A 1,70 mmole de tétrahydropyridines I a-c dissous dans 30 ml d'acétone, on ajoute à la température ordinaire, sous agitation énergétique en 40 min 1,16 mmole de la solution de KMnO_4 dissous dans 10 ml d'eau. Le mélange est agité encore 30 min, Le précipité formé MnO_2 est filtré et lavé à l'acétone (50ml). Les filtrats sont additionnés et le solvant évaporé sous vide. Le résidu est extrait au chloroforme, et séparé par chromatographie sur colonne en utilisant l'éther comme éluant. On obtient les 2-acétonylidén-1-méthyl- (IIa (E) et 1-éthyl-4-[2.2]paracyclophan-4-yl)-1,2,5,6-tétrahydropyridines (IIb), et de même 2-acétonylidén-1-méthyl-4-phenyl-1,2,5,6-tétrahydropyridines IV (E) et V (Z).

Similaitement, ont été synthétisés les 2-benzoylméthylèn- (X) et 2-(thyenylcarbonyl)-2-méthylèn-1-méthyl-4-phényl-1,2,5,6-tetrahydropyridines (XI) à partir de 3,2 mmole de tetrahydropyridine I c, 3,3 mmole d'acétophénone ou 2-acétylthiophène dissous dans 30 ml d'éthanol et 4,8 mmole de KMnO_4 finement broyée. La masse réactionnelle est agitée pendant 1,5 heures. D'abord par chromatographie sur colonne on isole 63-71% de substrats de départ qui n'ont pas réagit, ensuite les produits X et XI formés avec 7 et 6% de rendement respectif.

Les dérivés II a, X sont obtenus sous forme de cristaux jaunes. Le composé XI est une poudre jaune-marron, les composés II b, IV, V sont des huiles épaisses. Les caractéristiques et les spectres RMP des composés II, IV, V, X, XI sont présentés dans les tableaux 1 et 2. (Voir thèse originale)

Pendant l'oxydation analogue de 0,49 g (1,7 mmole) de 4-([2.2]par acyclophan-4-yl)-NH-tétrahydropyridine dissous dans l'acétone ou dans l'acetonitrile, on obtient un mélange complexe de produits sous forme de résine, dont la séparation par chromatographie sur colonne s'est révélée impossible.

Condensation des piperidéines-3 I c,d en présence de nitrométhane.

A 4,5 g (26 mmole) de piperidéine Ic dans le mélange de 120 ml de chloroforme et 6,3 g (0,1 moles) de nitrométhane, on ajoute par petites portions en 0,5 heures à la température ordinaire 16 g (0,104 moles) de KMnO_4 , finement broyé. Le mélange est agité pendant 2 heures (jusqu'à la disparition de la tâche du substrat de départ Ic à l'aide de CCM), ensuite traité similairement comme pendant l'obtention des composés II, IV, V, X, XI. On obtient 2,36 g (40%) de 1-méthyl-2-nitrométhylèn-4-phényl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (XII a) sous forme d'huile épaisse jaune. 2-Nitrométhylèn-2-éthyl-4-phényl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (XII b) est obtenu analogiquement à partir de 2,5 g (10 mmole) de 1-éthyl 4-phényl-tetrahydropyridine Id avec un rendement de 0,36 g (16%) sous forme d'huile jaune. Les caractéristiques et les spectres RMP des composés XIIa et b sont représentés dans les tableaux 1 et 2. (Voir thèse originale)

Aromatisation du composé II a par chauffage en présence de soufre.

Un mélange de 150 mg (0,5 mmole) de 2-acétylméthylèntetrahydropyridine (II a) et 33mg (2,5 g-atome) de soufre est maintenu pendant à 0,5 heures à 140°C, ensuite refroidi et extrait à l'éther. L'extrait est purifié sur colonne à la silice, lavé à l'éther. on obtient 42,9 mg (30%) de 2- acétonyl-4-([2.2]paracyclophan-4-yl)pyridine III sous forme de cristaux jaunes. Les caractéristiques et les spectres RMP du composé III sont représentés dans les tableaux 1 et 2. (Voir thèse originale)

Etude radiographique des dérivés 2-acétonylidéniques.

Les cristaux II a (E) ($C_{25}H_{26}NO \cdot 0,5 H_2O$, $M=365,5$), à trois coins, groupe spatial P1, à $-90^\circ C$: $a=10,431(5)$, $b=13,879(7)$, $c=14,252(7)A$, $\alpha=76,69(2)$, $\beta=79,96(2)$, $\gamma=80,11(2)$, $V=1958(2)A^3$, $Z=4$ (deux unités formulaires cristallographiquement indépendantes), $d_{cal}=1,240 \text{ g/cm}^3$. Les paramètres de l'alvéole élémentaire et de l'intensité 8569 réflexions sur un diffractomètre automatique Syntex P2₁ (185 K, λMoK , β -filtre, $\theta/2\theta$ -scann, $\theta_{max}=27^\circ$). La structure a été déchiffrée par méthode directe et précisée par méthode des moyens carrés dans une approximation anisotrope pour les atomes autres que l'hydrogène. Dans un Fournier-synthèse différentielle la molécule d'eau solvatée a été révélée, dont l'atome d'oxygène a été précisé aussi dans une approximation anisotrope. Les atomes d'hydrogène, localisés objectivement dans Fournier-synthèse, par exclusion des atomes d'hydrogène de la molécule d'eau solvatée ont été précisés dans une approximation isotropique. Les facteurs finaux de dispersions $R=0.071$, $WR_2=0.176$ par 4971 réflexions indépendantes avec $I>2\sigma(I)$.

Réduction des sels quaternaires VI a-d

A 2,25 g (8mmoles) d'iodométhylate de 4-pyridylpyridinium VIa dissous dans 60 ml de méthanol à 20°C sous agitation intensive, on ajoute par portions 3g (80 mmoles) de $NaBH_4$.

*)Ici, et plus loin la radiographie a été réalisée par les collaborateurs scientifiques de l'institut des composés organo-éléments de l'Académie des Sciences de Russie du nom A.M.Nesmeianov -- Dr Koulechova L.N. et Khrustalev V.N. à qui nous exprimons tous nos remerciements pour la collaboration scientifique et l'interprétation des résultats

d'analyse. Les coordonnées des atomes, les longueurs des liaisons et les angles valentiels de tous les composés ont été publiés dans les revues scientifiques [100] raison pour laquelle on n'en fait pas cas dans la thèse.

Le mélange est maintenu pendant 0,5 heures à 20°C et 1 heure à ébullition du solvant, ensuite refroidi, après on ajoute 20 ml d'eau, et on fait une extraction au benzène. L'extrait est distillé sous vide jusqu'à 5 ml de volume. Le résidu formé est séparé, lavé à l'éther et séché. On obtient 0,7 g (48%) de 1-méthyl-4-(pyridyl-4)-1,2,3,6-tétrahydropyridine VII a sous forme de cristaux incolores ; point de fusion 42-43°C, $R_f=0,33$. Spectre RMN ^1H (δ , ppm, J/Hz) : 2,3 (s, 3H, CH_3) ; 2,45 (cis.s, 2H, H-5) ; 2,6 (t, 2H, H-6, J=5,8) ; 3,0 (dd, 2H, H-2, J=6,0 et 3,1) ; 6,2 (t, 1H, H-3, J=3,1) ; 7,1 et 8,4 (spectre de type AA'XX', 4H, protons pyridiniques). Spectre RMN ^{13}C (δ , ppm) : 26,8, 52,5 et 54,5 (CH_2) ; 45,2 (CH_3) ; 119,0 (CH^*2) et 125,2 (CH) , 149,5 (CH^*2) ; 132,2 et 147,4 (C_{quat}). Spectre IR (ν , cm^{-1}) : 1600 (C=C). Spectre de masse, m/z, $I_{\text{rel}}(\%)$: 174 [M] (100), 173 (40), 159 [M-Me] [M] (4), 147 [M-HCN] (8), 78 [$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$] (8). Trouvé, % : C 75,4 ; H 7,9 ; N 16,1. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2$, M=174. Calculé, % : C 75,8 ; H 8,0 ; N 16,1.

1-Ethyl-4-(pyridyl-4)-1,2,3,6-tétrahydropyridine VIIb a été obtenu en additionnant une solution de 3,83 g (10 mmoles) de iodométhylate pyridylpyridinium VI b dans 20 ml d'eau à une dispersion de 0,76 g (20 mmoles) de NaBH_4 dans 70 ml d'une solution aqueuse de carbonate de sodium (10%) à 0°C. Le mélange est maintenu à 0°C 15 min et 2 heures à 20°C, ensuite on additionne 40 ml d'eau, et on fait une extraction au chloroforme. Après séchage de l'extrait au sulfate de magnésium anhydride et distillation du solvant, on obtient 1,9 g (82,6%) du composé VII b sous forme d'huile épaisse, $R_f=0,34$. Spectre RMN ^1H (δ , ppm, J/Hz) : 1,1 (t, 3H, CH_3 , J=7,2) ; 2,5 (m, 4H, H-5 et N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ; 2,68 (t, 2H, H-6, J=5,8) ; 3,14 (m, 2H, H-2) ; 6,27 (m_{fin}, 1H, H-3, 7,2 et 8,48 (spectre de type AA'XX', 4H, protons pyridiniques). Spectre RMN ^{13}C (δ , ppm) : 12,2 (CH_3) ; 27,3, 49,6, 52,9 et 52,7 (CH_2) ; 119,4 (CH^*2) et 121,4 (CH) ; 149,8 (CH^*2) ; 133,0 et 147,8 (C_{quat}). Spectre IR (ν , cm^{-1}) : 1640 (C=C). Spectre de masse, m/z, $I_{\text{rel}}(\%)$: 188 [M] (100). Trouvé, % : C 76,70 ; H 8,62 ; N 15,0. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2$, M=188. Calculé, % : C 76,59 ; H 8,51 ; N 14,89.

1-Benzyl-4-(pyridyl-4)-1,2,3,6-tétrahydropyridine VIIc a été obtenu analogiquement au composé VIIb par réduction de 4,39 g (20 mmoles) de sel VIc et 1,13 g (80 mmoles) de NaBH_4 avec 3,6 g (92%) de rendement. Il se présente sous forme

d'huile épaisse, $R_f=0,54$. Spectre RMN ^1H (δ , ppm, J/Hz) : 2,5 (large s, 2H H-5) ; 2,71(t, 2H, H-6, J=5,9) ; 3,18(m, 2H, H-2) ; 3,62 (c, 2H, N-CH₂-Ar) ; 6,28(m_{fin}, 1H, H-3) ; 7,25 (m, 5H, H_{arom.}) ; 7,33 et 8,4 (spectre de type AA'XX', 4H, protons pyridiniques). Spectre RMN ^{13}C (δ , ppm) : 27,1, 49,5, 52,1 et 62,5(CH₂) ; 125,7 et 127,2 (CH) et 119,3 128,3, 129,1, ; 149,8(CH*2) ; 132,8 138,0 et 147,8 (C_{quat.}). Spectre IR (ν , cm⁻¹) : 1651 (C=C). Spectre de masse, m/z, I_{rel}(%) : 250 [M]⁺ (100). Trouvé, % : C 81,0 ; H 7,35 ; N 11,0. C₁₇H₁₈N₂, M=250. Calculé, % : C 81,16 ; H 7,2 ; N 11,2.

1-p-Chlorobenzyl-4-(pyridyl-4)-1,2,3,6-tétrahydropyridine VIIId a été obtenu analogiquement au composé VIIb par réduction de 1 g (3,1 mmoles) de sel VIId et 0,18 g (4,7 mmoles) de NaBH₄ avec 0,62 g (70%) de rendement. Il se présente sous forme de cristaux beiges, T.f. 64-66°C, $R_f=0,7$ (acétone-heptane, 5 : 4). Spectre RMN ^1H (δ , ppm, J/Hz) : 2,5 (large s, 2H H-5) ; 2,70(t, 2H, H-6, J=5,22) ; 3,18(large s, 2H, H-2) ; 3,6 (c, 2H, N-CH₂-C₆H₄Cl) ; 6,3(m_{fin}, 1H, H-3) ; 7,3 (s, 4H, H_{arom.}) ; 7,25 et 8,5 (spectre de type AA'XX', 4H, protons pyridiniques). Spectre IR (ν , cm⁻¹) : 1653 (C=C). Spectre de masse, m/z, I_{rel}(%) : 284,5 [M]⁺ (100). Trouvé, % : C 71,9 ; H 6,01 ; N 9,9. C₁₇H₁₇ClN₂, M=284,5. Calculé, % : C 71,7 ; H 5,97 ; N 9,84 .

Oxydation des tétrahydropyridines VII dans l'acétone

A 0,60 g (3,2 mmoles) de N-éthylsubstituététrahydropyridine VIIb dans 10 ml d'acétone aqueuse, on ajoute à 20°C par petites portions 0,79 g (4,8 mmoles) de KMnO₄ finement broyé pendant 5 min Le mélange est agité pendant 1,5 heures dans cette température, le dépôt formé est séparé et lavé à l'acétone chaude (3 fois par 10 ml). Les filtrats sont additionnés, l'acétone est distillée, le résidu est purifié et chromatographié sur colonne à la silice (d=2 cm, h=30 cm) et lavé d'abord à l'hexane ensuite à l'éther. On isole d'abord 3,75 g (5%) de 2-acétylidèn-1-éthyl-4-(pyridyl-4)-1,2,5,6-tétrahydropyridine VIIIb sous forme d'huile, $R_f=0,35$. Spectre RMN ^1H (δ , ppm, J/Hz) : 1,2 (t) et 3,37(m, N-Et) ; 2,1(s, 3H, COCH₃) ; 2,3 -2,6(m, 2H, H-5) ; 3,5-3,7(m, 2H, H-6) ; 5,68 (s, 1H, H-3) ; 8,14 (s, 1H, H), 7,68 et 8,7 (spectre de type AA'XX', 4H, protons pyridiniques). Spectre RMN ^{13}C (δ , ppm) : 12,4 et 24,3(CH₃) ; 41,3, 44,6 et 47,2 (CH₂) ; 95,0 et 121,0 (CH vinyliques) ; 120,5 et 150,8(CH_{AROM}*2) ; 139,5 148,2 et 150,0 (C_{quat.}) 197,7 (CO). Spectre IR (ν , cm⁻¹) : 1735 (CO), 1600 (C=C) ; Spectre de masse, m/z,

$I_{rel}(\%)$: 242 $[M]^+$ (100). Trouvé, % : C 74,50 ; H 7,42 ; N 11,70. $C_{15}H_{18}N_2O$, $M=242$.
Calculé, % : C 74,38; H 7,43 ; N 11,57.

Ensuite, on a été obtenu 3,16 g (21%) de 3,4-dihydroxy-2-oxo-1-éthyl-4-(pyridyl-4)-pipéridine IXb sous forme de cristaux incolores, T.f. 170-172°C, $R_f=0,30$. Spectre RMN 1H (DMSO- d_6), (δ , ppm,J/Hz) : 1,07 (t,3H,CH₃,J=7,3) ; 1,81 (ddd,1H,H-5^c, $^2J_{5a,5c}=12,0$, $^3J_{5c,6a}=4,8$; $^3J_{5c,6c}=2,0$); 2,34(ddd,H-5a, $^2J_{5a,5c}=^3J_{5a,6a}=12$) ; 3,22(ddd, H-6^c, $^2J_{6a,6c}=12,0$, $^3J_{5A,6E}=6,4$; $^4J_{OH,6A}=1,5$); 3,33(q,2H, -NH₂CH₃), $^3J=7,3$; 3,52(ddd,H-6a) ; 4,28(1H H-3, $^3J_{OH,3}=3,8$); 4,79(d, 1H,H-3, $^3J_{OH,3}=3,8$); 5,58 (d,1H, $^4J=1,5$ Hz, OH-4) ; 7,49 (d,2H,H-3', H-5', $^3J=6,0$) ; 8,52(d,2H,H-2', H-6' $^3J=6,0$). Spectre RMN ^{13}C (δ ,ppm) : 12,1 (CH₃); 33,4, 42,3 et 43,4 (CH₂); 72,0 et 73,0 (C-OH); 120,2 et 150,1(CH_{AROM}*2); 131,6 et 154,0 (C_{quat}) 162,5 (CO). Spectre IR (ν , cm⁻¹) : 1640 (CO), 3400 (OH). Spectre de masse, m/z, $I_{rel}(\%)$: 236 $[M]^+$ (31), 58 (100). Trouvé, % : C 61,1 ; H 6,9 ; N 12,1. $C_{12}H_{16}N_2O_3$, $M=236$. Calculé, % : C 61,0; H 6,8; N 11,9.

De façon analogue, pendant l'oxydation de 0,55 g (3,2 mmole) de 1-méthyl substitué tétrahydropyridine VII a, on a obtenu 0,0070 g (10%) de 3,4-dihydroxy-1-méthyl-2-oxo-4-(pyridyl-4)pipéridine IX a sous forme de cristaux incolores, T.f. 220-222°C, la mobilité chromatographique, les spectres de RMN et masse sont identiques à l'échantillon obtenu par nous par cétohydroxylation du composé VII a dans l'acétonitrile (voir plus loin). L'isolement du produit correspondant de condensation avec l'acétone n'a pas été un succès.

Par oxydation analogue de 0,8 g (3,2 mmoles) de 1-benzylsubstitué tétrahydropyridine VII c dans l'acétone, on a obtenu après séparation chromatographique 0,5 g (5%) de 2-acétonylidèn-1-benzyl-4-(pyridyl-4)-1,2,5,6-tétrahydropyridine VIII c et 0,66 g (7%) de 3,4-dihydroxy-1-benzyl-2-oxo-4-(pyridyl-4)pipéridine IX c. Le produit VIII c est une huile jaune, $R_f=0,42$, Spectre IR (ν , cm⁻¹): 1598 (C=C); 1729 (CO). Spectre de masse, m/z, $I_{rel}(\%)$: 304 $[M]^+$ (15), 79 (70), 43 (40). Trouvé, % : C 79,0; H 6,32; N 9,0. $C_{20}H_{20}N_2O$, $M=304$. Calculé, % : C 78,79; H 6,57; N 9,21

Le lactamdiol IX c se présente sous forme de cristaux incolores, T.f. 210-212°C, $R_f=0,37$. Spectre RMN 1H (DMSO- d_6), (δ , ppm,J/Hz): 1,77 (dd,H-5e, J=13,7 et 4,0); 2,38(ddd,H-5a,J=13,7 et 5,8); 3,18(dd, H-6^c, J=11,6 et 5,8); 4,42 (d,H-3J=4,5), 4,49 et 4,64 (deux d, CH₂Ph, J=15,2); 4,99 (d, 1H OH-3, J=4,0); 5,69 (s, 1H, OH-4,); 7,31 (m,

5H, Ph); 7,51 et 8,5 (spectre de type AA'XX', 4H,H-3', H pyridiniques). Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6), (δ ,ppm): 43,5 et 49,4 (CH_2); 73,0 et 73,6 (C-OH); 120,9, 127,5, 128,5 et 149,15 ($\text{CH}_{\text{AROM}}^*2$); 121,1 (CH_{arom}) 137,2 et 154,9 ($\text{C}_{\text{quat.}}$) 171,0 (CO). Spectre IR (ν , cm^{-1}): 1620 (CO), 3280 et 3453 (OH). Spectre de masse, m/z, $I_{\text{rel}}(\%)$: 298 [$\text{M}]^+$ (100). Trouvé, %: C 68,6; H 6,2; N 9,7. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$, M=298. Calculé, %: C 68,5; H 6,0; N 9,4.

Oxydation des tétrahydropyridines VII a-d dans l'acétonitrile

A 0,9 g (4,8 mmoles) de 1-éthyltétrahydropyridine VIIb dissous dans un mélange de 30 ml d'acétonitrile et 30 ml d'eau, on ajoute à 0°C sous agitation intensive 1,13 g (7,2 mmoles) de KMnO_4 . La masse réactionnelle est maintenue à 1,5 heures à la température ambiante. Le dépôt formé de MnO_2 est lavé au chloroforme (5 fois, 10 ml). Les filtrats sont additionnés, le solvant est évaporé sous vide. Ensuite le résidu est purifié sur colonne chromatographique à la silice. On obtient 0,92 g (81,4%) de lactamdiol IX b.

De façon analogue à partir de 0,59 g (3,8 mmoles) de 1-benzyltétrahydropyridine VII c, on a obtenu 0,77 g (68%) de lactamdiol IX c et avec 0,59 g (2 mmoles) de 1-p-chlorobenzyltétrahydropyridine VII d, on a obtenu 0,44 g (65%) de lactamdiol IX d, T.f. $>200^\circ\text{C}$ (avec décomposition), $R_f = 0,3$. Spectre de IR (ν , cm^{-1}) du composé IX d : 1630 (C=O); 3410 et 3252 (OH). Spectre de masse, m/z (I_{rel} , %): 325, ($[\text{M}]^+$ (70); 314,5 (25). Trouvé (%): C 61,5; H 5,32; N 8,6. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$, M=332,5. Calculé (%): C 61,35; H 5,11; N 8,42. Eu égard à la mauvaise solubilité du composé IX d dans le CDCl_3 , nous n'avons pas pu faire la RMN ^1H et ^{13}C .

3,4-Diacétoxy-1-benzyl-2-oxo-4-(pyridyl-4)pipéridine XIII.

On ajoute à 0,2 g (6,71 mmoles) de lactamdiol IX c dissous dans 20 ml de benzène sec 0,062 g (6,71 mmole) de chlorure d'acétyle et 0,062 g (6,71 mmole) d'anhydride acétique, le mélange fait chauffer à reflux pendant 4 heures. La masse réactionnelle est refroidie jusqu'à la température ambiante. Les solvants sont vaporisés sous vide, le résidu est traité par une solution aqueuse de NaOH jusqu'au pH 10-11. Ensuite la base libre est extraite au chloroforme et séché au sulfate de magnésium anhydre. Le solvant est filtré et résidu est

recristallisé à l'éther. On obtient 0,21 g (85%) de diester XIII se présentait sous forme de cristaux incolores, T.f. 178-180°C, $R_f = 0,70$. Spectre de RMN ^1H (δ , ppm, J/Hz): 1,8 (large m, 1H, H-5a); 2,03 et 2,09 (deux s, 2*CH₃); 2,70 (dd, 1H, H-5e, J=11,5 et 7,0); 4,30 et 5,02 (spectre de type AB, 2H, N-CH₂-Ar, J=14,6); 5,40 (s, H-3); 7,17 et 8,60 spectre de AA'XX', 4H, H pyridiniques); 7,33 (s, 5H, Ph). Spectre de RMN ^{13}C (δ , ppm, J/Hz): 20,3 et 21,1 (CH₃); 27,2, 42,3 et 50,4 (CH₂); 73,5 (CH, C-3); 80,7 (C-4); 120,0, 127,6 127,9 128,2, 128,8 et 150,0 (CH_{arom}); 136,0 et 147,1 (C_{quat}); 164,5, 169,2 et 165,5 (C=O). Spectre de IR (ν , cm⁻¹): 1640 (C=O); 1720 (OCOCH₃). Spectre de masse, m/z (I_{rel}, %): 382 [M]⁺ (100). Trouvé (%): C 66,01; H 6,0; N 7,40. C₂₁H₂₂N₂O₃, M=382. Calculé (%): C 65,96; H 5,75; N 7,32.

3,4-Dihydroxy-1-méthyl-2-oxo-4-(pyridyl-4)pipéridine IX a est obtenu de façon analogue aux composés IX b,c à partir de 17 mmoles de 1,2,3,6-tétrahydro-1-méthyl-4-(γ -pyridyl)pyridine XII a avec un rendement de 65%. Il se présente sous forme de cristaux incolores, T.f. 220-222°C (à partir de l'acétone), $R_f = 0,30$ (plaquettes Silufol UV-254 dans le système de solvants éther-éthanol, 2:1). Spectre de RMN ^1H (δ , ppm, J/Hz): 1,78 (ddd, 1H, J_{5a,5e}=14, J_{5e,6a}=5, J_{5e,5e}=1,5, H-5e); 2,37 (dddd, 2H, J_{5a,5e}=14, J_{5a,6a}=11,9, J_{5a,6e}=6,4, J_{OH,5a}=1,2, H-5a); 2,86 (s, 3H, CH₃); 3,24 (ddd, 1H, J_{6e,6a}=11,9, J_{6e,5a}=6,4, J_{6e,5e}=1,5, H-6e); 3,48 (ddd, 1H, J_{6a,6e}=J_{6a,5a}=11,9, J_{6a,5e}=5, H-6a); 4,30 (d, 1H, J_{OH,3a}=4, H-3a); 4,84 (d, 1H J_{OH,3}=4, OH-3); 5,58 (d, 1H, J_{OH,5a}=1,2, OH-4); 7,5 et 8,51 (spectre de AA'BB', 2H, H pyridiniques, J=6,1). Spectre de IR (ν , cm⁻¹): 3450 large, 3400, 3070 (OH); 1640 (C=O). Spectre de masse, m/z (I_{rel}, %): 222 [M]⁺ (45), 156 [M-C₅H₅]⁺ (100). Trouvé (%): C 59,7; H 6,54; N 12,9. C₁₁H₁₄N₂O₃. Calculé (%): C 59,46; H 6,31; N 12,61.

Etude radiographique du composé IX a.

Les cristaux du composé ont été cultivés dans l'acétone, monocliniques, groupe spatial P2₁, avec paramètres d'alvéole a=5,753 (1), b=10,064 (1), c=9,261 (1)Å, $\beta=95,640$ (10°), V=533,60 (12) Å³, $d_{\text{cal}}=1,383$ g/cm³. L'analyse a été faite sur un diffractomètre automatique CAD-4 (λMo , K α -rayonnement, $\theta/2\theta$ -skanérisé, jusqu'au $\text{Sin}\theta/\lambda=0,6\text{Å}^{-1}$). En tout 824 réflexions ont été mesurées, 742 d'entre elles sont indépendantes ($R_{\text{int}}=0,013$). La structure a été déchiffrée par la méthode directe, l'exactivité a été réalisée par une méthode des moyens

carrés dans une approximation anisotrope pour les atomes autres que l'hydrogène, pour les atomes d'hydrogène dans une approximation isotrope jusqu'à $R=0,022$, $\omega R^2=0,057$.

Etude radiographique du lactamdiol IX b.

Les cristaux du composé IX b sont monocliniques, groupe spatial $P2_1$ à 20°C : $a=5,8315$ (9), $b=10,081$ (2), $c=9,635$ (2) Å, $\beta=90,51$ (1°), $V=566$, (2) Å³, $Z=2$, $d_{\text{cat}}=1,385$ g/cm³. Les paramètres de l'alvéole élémentaire et de l'intensité de 11-1 réflexions sont mesurés sur un diffractomètre automatique "Siemens P3/PC" (20°C , λ_{Mo} , K_α -rayonnement) monochromateur graphite, $\theta/2\theta$ -skaner, $\theta_{\text{max}}=25^\circ$). La structure a été déchiffrée par la méthode directe et précisée par une méthode des moyens carrés dans une approximation anisotrope pour les atomes autres que l'hydrogène. Les atomes d'hydrogène, objectivement localisés dans le Fournier-synthèse différentielle, ont été précisés dans une approximation isotrope. Les facteurs finaux de divergence $R_1=0,037$ par 1053 réflexions indépendantes avec $I>2\sigma(I)$ et $\omega R^2=0,102$ par tous les 1057 réflexions indépendantes.

L'analyse optique du lactamdiol IX b* a été réalisée sur microscope polarisé "Polam" P-113. Le composé IX b a été obtenu sous forme de cristaux transparents non colorés de quatre angles. Les cristaux sont optiquement anisotrope avec de toutes hautes couleurs d'interférence. Ceci indique les différentes propriétés optiques des modifications polymorphes. Les indices de réfraction: $n_d=1,724+0,003$ et $n_p=1,507+0,005$. L'orientation des grains fins ne donne pas de secteurs perpendiculaires de l'axe optique, ce qui permet d'observer l'effet de rotation de l'axe de polarisation.

3,4-Dihydroxy-1-méthyl-(XIVa) et 1-éthyl-4-phényl-2-oxopipéridines XIV b

A une solution de 1 mmole de 1-méthyl-4-phényl-1,4,5,6-tétrahydropyridine Ic dans un mélange de 30 ml de CH_3CN et 5 ml d'eau refroidie à 0°C , on ajoute en agitant 45 min, 2 g (11,6 mmoles) de KMnO_4 . Le mélange est maintenu pendant 1,5 heures à $20-30^\circ\text{C}$. MnO_2 formé est séparé et lavé à l'acétonitrile chauffé. Les filtrats sont additionnés, le solvant distillé

*Nous exprimons notre reconnaissance au professeur A.I.Egorov pour l'interprétation des résultats de l'analyse optique du composé IX b.

et le résidu sont extrait au CHCl_3 . L'extrait est purifié à l'aide d'une colonne à silice (SiO_2) (éluent: hexan-éther, 1: 9). On obtient 9,96 g (76%) du diol XIV a sous forme de cristaux incolores, T.f. 117°C , $R_f=0,17$. Spectre de RMN ^1H (δ , ppm, J/Hz): 2,97 (large, CH_3); 4,44 (fin m, $J_{3,6A}=0,73$, H-3); 3,3 et 4,0 (deux signaux larges, 1H chacun, OH-3 et OH-4); 2,0 et 2,2 (deux dd, à peu près de première ordre, $J_{5a,5e}=11,4$, $J_{5a,6e}=6,1$, $J_{5e,6a}=5,5$, $J_{5e,6e}=1,9$, H-5^e et H-5a correspondant); 3,22 et 3,65 (deux ddd, $J_{6a,6e}=11,96$, H-6e et H-6a correspondant); 7,25 – 7,5 (Ph). Spectre de RMN ^{13}C (δ , ppm, J/Hz): 33,7 (C-5); 34,5 (CH_3); 46,2 (C-6); 72,1 (C-3); 73,2 (C-4), 124,7-144 (Ph), 171 (C=O). Spectre de IR (ν , cm^{-1}): 1610, 1655, 1645, 3400, 3320 (OH); Spectre de masse, m/z (I_{rel} , %): 221 [M]⁺ (100), 169 (17), 144 [M-Ph]⁻ (31), 115 (30), 105 [PHCO]⁺ (69). Trouvé (%): C 65,1; H 6,7; N 6,3. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$, M=221. Calculé (%): C 65,2; H 6,8; N 6,3.

De façon analogue 0,5 g (60%) du lactamdiol XIV b est obtenu à partir de N-éthylpipérideine Id. $R_f=0,58$. Spectre de RMN ^1H (δ , ppm, J/Hz): 1,0 (deux triplets larges, 4H, CH_3+OH); 1,8 (large, 1H, OH); 2,9-3,55 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 7,0-8,0 (deux m, 6H, Ph et H-3). Spectre de RMN ^{13}C (δ , ppm, J/Hz): 14,2 (Me), 36,0-42 (3^*CH_2); 76,0-77 (C-4 et C-3); 127,3-135 (Ph), 162 (C=O). Spectre de IR (ν , cm^{-1}): 1670, 3450, 3340 (OH). Spectre de masse, m/z (I_{rel} , %): [M]⁻ (absent), 217 [$\text{M-H}_2\text{O}$]⁺ (2), 205 [M-H-Et]⁺= F_1 (34), 118 [$\text{F}_1\text{-OH}$]⁻ (7), 187 (6), 105 [PHCO]⁺ (100, 100(65)). Trouvé (%): C 66,3; H 7,0; N 5,9. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$, M=235. Calculé (%): C 66,4; H 7,2; N 6,0.

3-Acétoxy-4-hydroxy-1-méthyl-2-oxo-4-phénylpipéridine XV.

A une solution de 2,03 g (10 mmole) de lactamdiol XIV a dans 4,5 ml de pyridine anhydride refroidie jusqu'à 20°C , on ajoute 3,7 g (36 mmole) d'anhydride acétique. Le tour est maintenu pendant 48 heures à 20°C . La masse réactionnelle est transvasée dans la glace (20 g) et extrait au chloroforme. L'extrait est séché au moyen de MgSO_4 (anhydride). Après traitement on obtient 1,83 g (76%) de monoester XV sous forme de cristaux incolores. T.f. $138\text{-}140^\circ\text{C}$. $R_f=0,69$. Spectre RMN ^1H (δ , ppm, J/Hz): (mélange de deux isomères): 2,0 et 2,03 (deux singlets, de somme 3H, C-Me); 2,0 (signal large, 1H, OH); 2,1 (m, H-5 e); 2,75 (M, H-5a); 2,96 et 2,98 (2 singlets de somme 3H, N-Me); 3,3 (m, 2H, H-6 e et OH); 3,65 (m, 1H, H-6a); 5,27 et 5,85 (tous les deux singulets larges; rapport des intensités intégrales 3: 4, de somme 1H, H-3); 7,2-7,5 (m, 5H, Ph). Spectre RMN ^{13}C (δ , ppm): (les déplacements

chimiques de l'isomère minoritaire et majoritaire sont indiqués respectivement): 20,5 et 21,7 (C-Me); 28,0 et 35,1 (C-5); 34,5 (N-Me); 45,4 et 45,9 (C-6); 72,9 et 74,2 (C-3); 74,5 et 81,7 (C-4); 124,6-128,7 (Ph); 138,4 et 143,3 (C_{quat}); 165,2 et 166,5 (O-C=O); 169,6 et 169,9 (C=O). Spectre IR (ν , cm^{-1}): 1640, 1720, 3380 large (OH). Spectre de masse, m/z (I_{rel} /%): 263 $[\text{M}]^+$ (87); 221 $[\text{M}-\text{CH}_2\text{CO}]^+$ (53); 220 $[\text{M}-\text{MeCO}]^+$ (29); 203 $[\text{M}-\text{CH}_2\text{CO}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (25); 186 $[\text{M}-\text{Ph}]^+$ (9); 133 (82); 101 (100); 88 (28); 76 (25). Trouvé (%): C 64,0; H 6,2; N 5,4. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4$, M=263. Calculé (%): C 63,9; H 6,5; N 5,3.

3,4-Diacétoxy-1-méthyl-2-oxo-4-phénylpipéridine XVI.

On ajoute à une solution de 0,5 g (2,2 mmole) de lactamdiol XIV a dans 20 ml de benzène anhydre 0,17 g (2,2 mmole) de chlorure d'acétyle et 0,45 g (4,4 mmole) d'anhydride acétique. Le tout est chauffé pendant 4 heures. Les solvants sont distillés sous vide, le résidu est cristallisé à l'éther. On obtient 0,55 g (85%) d'un diester XVI sous forme de cristaux incolores. T.f. 165-166°C. $R_f=0.34$. Spectre RMN ^1H (δ , ppm, J/Hz): 2,06 et 2,16 (deux singulets, de somme 3H, C-Me); 3,03 (2 s, 3H, N-Me); 2,75 (m, 1H, H-5 e); 3,35 (m, 3H, H-5a H-6e); 5,32 (s. 1H, H-3); 7,27-7,38 (m, 5H, Ph). Spectre IR (ν , cm^{-1}): 1640, 1720, 3380 large (OH). Nous n'avons pas pu faire le spectre de masse à cause du caractère non volatile du diester XVI, dont la structure a été confirmée par l'analyse radiographique par rayons-X. Trouvé (%): C 62,8; H 6,2; N 4,6. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_5$, M=305. Calculé (%): C 63,0; H 6,4; N 5,0.

Analyse radiographique du composés XIVA et XVI.

Les cristaux du lactamdiol XIVA ont été cultivés dans l'éther diéthylique, ($\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$, M=221,25), rombiqes, $d_{\text{cat}} = 1,296 \text{ g/cm}^3$. Les cristaux du diester XVI ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_5$, M=305,32) monocliniques $d_{\text{cat}} = 1,281 \text{ g/cm}^3$. Les paramètres d'alvéole élémentaire et l'intensité 2702 réflexions pour le composé XIVA et 3261 réflexions pour le diester XVI mesurés sur un diffractomètre automatique Siemens P3/PC7. La structure a été déchiffrée par la méthode directe et précisée par la méthode des moyens carrés.

Oxydation de N-méthyltétrahydropyridine Ic jusqu'à la pipéridin-2-one XVIII

A une solution de 0,63 g (167 μmoles) de N-méthyl-tétrahydropyridine Ic dans 15 ml d'acétonitrile on additionne à la température ambiante une solution de 0,41 g (2,6 μmoles) de KMnO_4 . La masse réactionnelle est maintenue pendant 30-40 min à 30°C jusqu'à transformation totale du substrat, le précipité de MnO_2 formé est séparé et lavé sur le papier filtre à l'acétonitrile chauffé. Les filtrats sont additionnés, les solvants éliminés, le résidu est purifié sur colonne chromatographique à la silice (SiO_2 , L-60, 40/100) (éluant – hexane après l'éther). On obtient 0,21 g (65%) de cristaux jaunes 1-méthyl-4-phénylpipéridéin-2-one XVIII. T.f. $78-80^\circ\text{C}$, $R_f = 0,18$ (éther). Spectre RMN ^1H (δ , ppm, J/Hz): les protons de hétérocycle: 3,03 (s, 3H, N-Me); 2,79 et 3,53 ($\text{CH}_2 \times 2$, $J = 7,13$ et $7,0$); 6,29 (s, 1H, H-3); 7,2 et 7,5 (tous les H_{arom}). Spectre IR (ν , cm^{-1}): 1600, (C=C); 1657 (C=O). Spectre de masse, m/z (I_{rel} /%): 187 $[\text{M}]^+$ (100). Trouvé (%): C 77,1; H 7,0; N 7,52. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}$, $M = 187$. Calculé (%): C 77,0; H 6,95; N 7,48.

Oxydation de la pipéridéine-3 Ia dans l'acétonitrile jusqu'à la pipéridéin-2-one XVII

La méthode de synthèse est la même que celle de la cétohydroxylation de Ic-d et VIIa-c dans l'acétonitrile. On obtient 1,2,5,6-tétrahydro-1-méthyl-2-oxo{[2.2]paracyclophan-4-yl}pyridine (XVII) à partir de 3 μmole de pipéridéine Ia sous forme de cristaux incolores, T.f. $210-212^\circ\text{C}$, $R_f = 0,12$ (éther). Rendement 50%. Spectre de RMN ^1H (δ , ppm, J/Hz) les protons de l'hétérocycle: 2,7-3,2 (m); 3,64 (dd, H-6e, $J = 12,8$ et $2,0$); 3,85 (dd, H-6a, $J = 12,8$ et $4,6$); 6,20 (s, H-3); les protons de PCP: 2,7-3,25 (m); 3,41 (t, H-2, $J = 10,1$); 6,41 (s, H-5); 6,41 et 6,66 (m, spectre de type ABX); 6,49, 6,52, 6,57 et 6,6 (tous les multiplets des systèmes AA' et BB', 1H chacun); 3,08 (s, CH_3). Spectre de RMN ^{13}C (δ , ppm, J/Hz): 33,7 (CH_3); 34,66, 34,6, 34,2 et 33,9 (CH_2 de PCP); 47,7 et 59,47 (CH_2 , du fragment pipéridéinique); 122,5, 128,7, 130,75, 132,0, 132,1, 133,1, 133,7 et 135,34 (=CH); 136,85, 138,4, 138,8, 139,2, 139,5 et 153,35 (C_{quat}); 163,74 (N-C=O). Spectre de IR (ν , cm^{-1}): 1654, 1609. Spectre de masse, m/z (I_{rel} , %): 317 $[\text{M}]^+$ (8); 316 (29); 243 (17); 242 (87); 91 (9); 78 (22); 51 (17); 44 (100).

Dihydroxylation de la pipéridéin-2-one XVIII

- a) **selon la méthode de Wagner.** A une solution de 0,35 g (1,8 μmol) de pipéridéin-2-one XVIII dans un mélange de 10 ml H_2O et 15 ml CH_3CN refroidie jusqu'à 0°C , on additionne sous agitation 0,42 g (2,7 μmol) de KMnO_4 avec une vitesse de telle

sorte que la température de la masse réactionnelle ne dépasse pas 1°C et on agite pendant 1 heure à cette température. Le résidu MnO₂ est séparé et lavé à l'acétonitrile chauffé (5*5 ml). Les filtrats sont additionnés et séchés au MnSO₄ (anhydre). Après élimination des solvants jusqu'à sec, les cristaux formés sont recristallisés au moyen de l'éther. On obtient 0,19 g (54%) de cristaux du lactamdiol XIVa, dont les données physiques et spectrales sont identiques à l'échantillon connu.

b) selon la méthode modifiée. La synthèse est réalisée simultanément à l'oxydation des Ic-d et VIIa-c dans une mélange de 10 ml H₂O et de 15 ml CH₃CN. 3,4-Dihydroxy-1-méthyl-2-oxo-4-phényl-1,2,5,6-tétrahydropyridine (XIVa) est obtenu à partir de 1,8 mmol de pipéridéin-2-one XVIII avec 50% de rendement.

Action de la pipéridéine-3 Ic avec l'acétone en milieu alcalin.

Au mélange de 0,2 g (1 mmole) de pipéridéine Ic dans 20 ml d'acétone, on additionne 0,94 g (1 mmole) de NaOH. La masse réactionnelle est agitée pendant 1-7 heures à la température ambiante. Les solvants sont éliminés et le résidu est purifié sur colonne à gel (SiO₂, L-60 (40/100)), le substrat de départ Ic est isolé avec 97% de rendement soit 0,19 g.

Action de la pipéridéin-2-one XVIII avec l'acétone en milieu alcalin.

A la solution de 0,3 g (1,6 mmole) de pipéridéin-2-one XVII dissous dans 20 ml d'acétone, on ajoute à la température ambiante 0,19 g (4,8 mmole) de NaOH dissous dans 10 ml d'acétone, le tour est agité pendant 2 heures et le régime de température est maintenu dans l'intervalle 20-30°C. Le substrat de départ XVIII reste inchangé (selon le CCM). Le solvant est distillé et la pipéridéin-2-one XVIII est isolé avec 97% de rendement soit 0,29 g.

Oxydation de la pipéridéin-2-one XVIII dans l'acétone en présence de KMnO₄.

A une solution de 0,3 g (1,6 mmole) de XVIII dissous dans 20 ml d'acétone, sous agitation intensive à la température ambiante, on additionne en 40 min une solution de 1,6 mmole de KMnO₄ dissous dans 10 ml H₂O. Le mélange est agité encore pendant 30 min, puis le précipité MnO₂ est séparé et lavé à l'acétone (50ml). Les filtrats d'acétone sont additionnés, le solvant éliminé sous pression. Le résidu est extrait au chloroforme et chromatographié (éluant-éther). On isole avec 98% de rendement soit 0,35 g d'un mélange complexe de produits dans lequel le produit de condensation (IV) est totalement absent selon les données de CCM.

Oxydation de la pipéridéin-3 Ic dans l'acétone en présence de soufre.

A une solution de 0,2 g (1 mmole) de Ic dissous dans 20 ml d'acétone et 0,33 g (2,5 g-atome) de soufre, on additionne sous agitation intensive à la température ambiante pendant 40 min une solution de 1,6 mmole de KMnO_4 dissous dans 10 ml H_2O . L'agitation de la masse réactionnelle est prolongée encore pendant 40 min. MnO_2 précipité est séparé et lavé à l'acétone (50 ml). Les filtrats d'acétone sont additionnés, le solvant éliminé sous pression. Le résidu est extrait au chloroforme et chromatographié (éluent-éther). On obtient 0,013 g (5%) de (IV) et 0,23 g (90%) d'un composé huileux qui se présente (selon des données de CCM) un mélange complexe de produits.

Conclusions

1. Les transformations oxydatives des 4-arylsstitués des 1,2,3,6-tétrahydropyridines au moyen du permanganate de potassium en présence de composés du type CH-acides ont été étudiées. Nous avons établi que dans ces transformations, le fragment allylamine du substrat y prend part. La réaction de condensation oxydative de ces tétrahydropyridines avec les méthylcétones (acétone, acétophénone, 2-acétylthiophène) et le nitrométhane a été découverte et se réalise régiosélectivement avec formation des 2-acylméthylidèn- et 2-nitrométhylidèn-1,2,5,6-tétrahydropyridines. La dépendance de l'activité des pipéridéines-3 de départ par rapport à la nature des composants renfermant un groupement méthyle activé et la sélectivité de la réaction de condensation ont été étudiées.
2. Une méthode de cétodihydroxylation régio- et stéréosélective à stade unique des 4-arylpipéridéines-3 en 4-aryl-3a,4e-dihydroxylpipéridin-2-ones a été mise au point. Nous avons établi que la réalisation de ladite réaction est effective dans l'acétonitrile et dépend peu de la nature des substituants en N(1) dans la série étudiée Me→Et→CH₂Ph→CH₂C₆H₄-Cl-p.
3. Nous avons montré que les 4-arylpipéridéines-3 peuvent être oxydées jusqu'aux 2-oxopipéridéines-3 correspondantes.
4. Nous avons établi que les 4-phényl-2-oxopipéridéines-3 subissent une dihydroxylation aisée pour donner respectivement les 3,4-dihydroxypipéridin-2-ones dans une solution aqueuse de KMnO₄, et ne prennent pas part à la condensation avec l'acétone en présence d'alcali ou de KMnO₄. La réaction de condensation de 4-arylpipéridéines-3 avec certains composés, renfermant un groupement méthyle activé est supposé avoir un caractère radicalaire libre.
5. Au moyen de l'analyse radiographique par rayons-X, la configuration et la conformation de six (6) nouveaux composés synthétisés ont été étudiées. Les caractéristiques spectrales (RMN ¹H, ¹³C, IR, spectrométrie de masse) de 22 nouveaux composés appartenant aux groupes alors inconnus des 2-méthylènipipéridéines-3, 2-oxopipéridéines-3 et 3,4-dihydroxy(acyloxy)pipéridin-2-ones, présentant un intérêt pour l'étude de leur activité biologique (notamment analgésique) ont été obtenus et analysés.

LE TRAVAIL A ETE REALISE AVEC LE SOUTIEN DU FOND RUSSE POUR LA
RECHERCHE FONDAMENTALE (GRANT N° 96-03-33432a).

Bibliographie

(voir thèse originale)

Données spectrales, voir thèse originale en annexe

AMBASSADE DE LA FEDERATION
DE RUSSIE
SERVICE CONSULAIRE

Le Service Consulaire de l'Ambassade de la Fédération de Russie en République de Côte d'Ivoire certifie par le présent la conformité de la traduction du russe en français de la photocopie de la thèse de doctorat en vue d'obtenir le grade scientifique de docteur of filosophy in chemistry (Ph.D.) de BEKRO YVES-ALAIN, Moscou, 1997.

Chef du Service Cosulaire

21 fevrier, 2000



K.MIZIN

