

## 86. Isomérisation *cis-trans* en Série Alkyl-4-vinyl-3-pipéridine par Sigmatropie [3.3]. Synthèse des Epivinyl Isomères des Alcaloïdes du Quinquina

par Gérard Engler, Henri Strub et Jean-Pierre Fleury\*

Laboratoire de Synthèse et de Photochimie Organiques (Laboratoire Associé au CNRS),  
Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Mulhouse, F-68093 Mulhouse Cedex

et Hans Fritz

Ciba-Geigy, CH-4002 Bâle

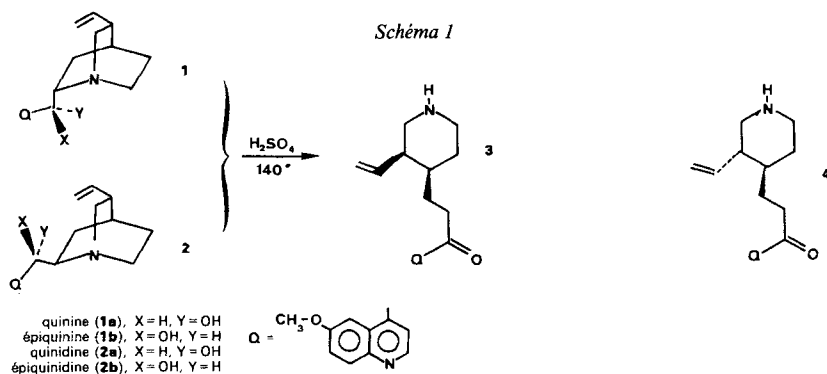
(7.II.85)

### *cis,trans* Isomerization of 4-Alkyl-3-vinylpiperidines by [3.3] Sigmatropic Rearrangement. Synthesis of Epivinyl Isomers of Cinchona Alkaloids

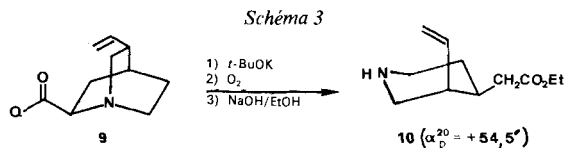
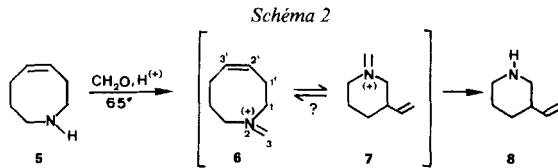
Isomerization of 4-alkyl-3-vinylpiperidines induced by formaldehyde has been studied for ethyl meroquinat and quinotoxine. The equilibration of *cis*- and *trans*-isomers occurs by involvement of a [3.3] sigmatropic rearrangement. This process permits an easy access to the *trans*-isomers from natural products of *cis*-configuration and has been used to obtain the epivinyl isomers of cinchona alkaloids.

La quinotoxine (3), aussi appelée quinicine ou viquidil, dont la préparation à partir d'alcaloïdes du quinquina est décrite depuis plus de cent ans [1], a trouvé quelques applications pharmaceutiques du fait de son activité vasodilatatrice. Industriellement elle est obtenue par traitement acide à 140° des alcaloïdes naturels 1 ou 2 [2] (Schéma 1). Dans certains lots de fabrication on constate la présence de proportions non négligeables du vinyl épimère *trans*-4 de la quinotoxine (3) [3].

Nous décrivons dans ce mémoire l'épimérisation d'une substance modèle, le meroquinat d'éthyle et les mécanismes que l'on peut formuler à ce propos. L'épimérisation de la quinotoxine (3) ou son inhibition seront examinées. Enfin nous appliquerons ce modèle à la synthèse d'épivinyl alcaloïdes du quinquina.



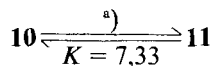
**1. Isomérisation du méroquinat d'éthyle.** – Des essais préliminaires ont montré que l'épivinyloquinotoxine (**4**) n'est pas un produit secondaire de l'ouverture des alcaloïdes bicycliques **1** ou **2**, mais qu'elle résulte de l'épimérisation subséquente de **3** dans le milieu réactionnel. Une des hypothèses pour cette épimérisation est la formation intermédiaire d'un cycle à 8 maillons. *Grob et Kunz* [4] [5] ont en effet montré que l'azacyclo-octène-4 (**5**) s'isomérisé en présence de formaldéhyde en vinyl-3-pipéridine (**8**), vraisemblablement par un processus de sigmatropie [3.3] du sel d'iminium intermédiaire **6** (*Schéma 2*). On pouvait supposer possible la réaction inverse (**7**→**6**), même si le sel d'iminium **6** est thermodynamiquement défavorisé par rapport au sel d'iminium **7** de la vinylpipéridine.



En conséquence nous avons examiné le comportement du méroquinat d'éthyle ((3*R*, 4*S*)-(vinyl-3-pipéridyl-4)-acétate d'éthyle, **10**), modèle de stéréochimie définie et identique à celle de **3**. Le méroquinat d'éthyle est obtenu à partir de la quinidinone (**9**) par un procédé décrit par *Doering* [6] (*Schéma 3*).

*Isomérisation du méroquinat d'éthyle en présence de formaldéhyde.* Le traitement du méroquinat d'éthyle par le formaldéhyde aqueux à pH 3,5 à 100° conduit à la formation d'un isomère **11** (analyse élémentaire) qui a été purifié par formation d'un sel avec l'acide (-)-tartrique. D'après les spectres de <sup>1</sup>H- et <sup>13</sup>C-RMN (voir *Partie expér.*) il s'agit d'une pipéridine disubstituée *trans*-diastéréoisomère de **10**. Par ailleurs, ce dérivé est optiquement actif ( $\alpha_D^{20} = -36,9^{\circ}$ ).

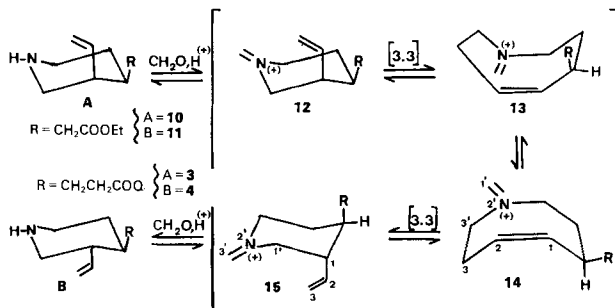
Le dosage du mélange réactionnel (HPLC des tosylamides) montre qu'après 4,5 h de chauffage la composition du mélange réactionnel reste constante avec un rapport **10/11** de 12: 88. L'isomère **11**, traité dans les mêmes conditions que le méroquinat d'éthyle (**10**) fournit un mélange **10/11** de composition identique. La réaction est donc réversible.



a) H<sub>2</sub>O; pH 3,5; 0,3 équ. CH<sub>2</sub>O; 100°; 4,5 h.

L'ensemble de ces résultats ne s'explique raisonnablement que par une isomérisation du sel d'iminium de la pipéridine *cis*-**12** (*Schéma 4*, R = CH<sub>2</sub>COOEt) en un sel azacyclo-octénique **13**. L'examen des modèles montre qu'un conformère **14** de ce dernier peut conduire *via* le sel d'iminium **15** à la pipéridine *trans*-**11**. L'isomère **11** est le (3*R*, 4*S*)-(vinyl-3-pipéridyl-4)-acétate d'éthyle.

Schéma 4



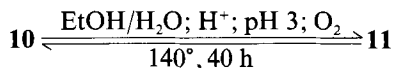
Les sels du type **12** à **15** ont souvent été postulés comme intermédiaires responsables de processus de sigmatropie [3,3] [7]: il s'agit de réarrangements d'aza-2-Cope de sels d'iminium qui se déroulent à des températures relativement douces. La particularité de l'épimérisation mentionnée ici est l'intervention de deux réarrangements successifs avec des intermédiaires azacycloocténiques qui n'ont jusqu'à présent pas pu être piégés ou mis en évidence.

*Isomérisation en milieu acide.* L'épimérisation de **10** est mentionnée par *Barieux et al.* dans un brevet [8]: elle est réalisée en milieu hydroalcoolique acide (pH 3) à 140° pendant 40 h. Ces conditions sont sensiblement les mêmes que celles qui conduisent à l'ouverture des alcaloïdes **1** ou **2** et à l'isomérisation de la quinotoxine (**3**) en épimère **4**.

L'examen de cette isomérisation en milieu acide nous amène aux conclusions suivantes (on trouvera en partie expérimentale le détail des essais effectués):

- le traitement acide du dérivé *cis*-**10** conduit à l'isomère *trans*-**11** ( $[\alpha]_D^{20}$ , propriétés spectroscopiques) décrit précédemment;
- la réaction est réversible; le rapport **10/11** observé à l'équilibre à 140° est presque identique (12:88) à celui observé dans l'isomérisation au formaldéhyde à 100°;
- l'épimérisation nécessite la présence d'oxygène: la vitesse d'épimérisation est fonction de la richesse en oxygène de l'atmosphère présente dans l'ampoule scellée;
- l'addition de dimédon inhibe totalement l'épimérisation.

L'influence de l'oxygène et le blocage de l'épimérisation par un réactif piégeant le formaldéhyde suggèrent l'identité des mécanismes pour l'isomérisation en milieu acide et pour la réaction catalysée par le formaldéhyde.

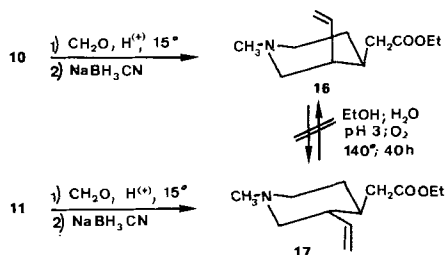


L'origine du formaldéhyde reste à élucider; il se forme vraisemblablement par oxydation de la chaîne latérale vinylique du méroquinate.

*Essais d'isomérisation du N-méthyl méroquinatate d'éthyle.* Pour vérifier le mécanisme proposé, nous avons contrôlé le comportement des *N*-méthylpipéridines **16** et **17**. La formation d'un sel d'iminium n'est plus possible dans ce cas.

Le *N*-méthylméroquinatate d'éthyle (**16**) a été obtenu par méthylation réductive (NaBH<sub>3</sub>CN en présence de formaldéhyde) [9]. Nous avons vérifié la conservation de la structure *cis* du dérivé **16** et donc l'absence d'isomérisation dans les conditions de méthylation. L'épivinyln isomère **17** a été obtenu de façon identique à partir de la pipéridine **11** (Schéma 5).

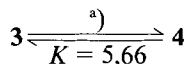
Schéma 5



Ces dérivés méthylés ont été soumis aux conditions opératoires ayant permis l'équilibration  $10 \rightleftharpoons 11$ . Le milieu réactionnel ne contient pas de traces (CCM) de l'épivinyl isomère du dérivé engagé. Cette absence de réactivité illustre l'importance de la fonction amine secondaire du méroquinone.

**2. Isomérisation de la quinotoxine (3).** – *Barieux et al.* [8] ont récemment décrit un procédé d'isomérisation de **3** (chauffage en milieu aqueux sulfurique, pH 3,5 en ampoule scellée à 140° pendant 48 h). Ils isolent ainsi la (méthoxy-6 quinolyl-4)-1-[(3*S*, 4*R*)-vinyl-3-pipéridyl-4]-3-propanone-1 (**4**), épimère de la quinotoxine de départ. Le produit isolé est optiquement actif ( $\alpha_D^{20} = -33,9^\circ$ ) et la disposition *trans* des substituants de la pipéridine est clairement démontrée par la spectroscopie  $^1\text{H-RMN}$ . Ce groupe de recherche a également mis en évidence la réversibilité de l'épimérisation et un rapport 3/4 à l'équilibre de l'ordre de 20: 80 à 140°.

Compte tenu des observations avec **10** nous avons tenté une isomérisation de la quinotoxine catalysée par le formaldéhyde. Dès 65° on observe l'apparition lente d'isomère **4** en traitant des solutions aqueuses de chlorhydrate de quinotoxine par le formaldéhyde (0,3 mol  $\text{CH}_2\text{O}$ /mol **3**), et la vitesse d'épimérisation augmente avec des quantités croissantes d'aldéhyde. Mais des produits secondaires, provenant probablement de la réaction du formaldéhyde sur le noyau quinoléine, apparaissent alors. L'optimisation des conditions nous a conduit à travailler à 100° avec un rapport molaire  $\text{CH}_2\text{O}/3$  de 0,15. L'équilibre est atteint après 6 h (HPLC) avec un rapport molaire 3/4 de 15: 85. L'isomère **4** est isolé du mélange réactionnel sous forme d'un tartrate. De ce dernier on libère la base libre **4** qui a les mêmes caractéristiques spectroscopiques ( $^1\text{H-RMN}$ ,  $\alpha_D^{20}$ ) que le produit décrit par l'équipe *Barieux*.



a)  $\text{H}_2\text{O}$ ; pH 4,5; 0,15 équ.  $\text{CH}_2\text{O}$ ; 100°; 6 h.

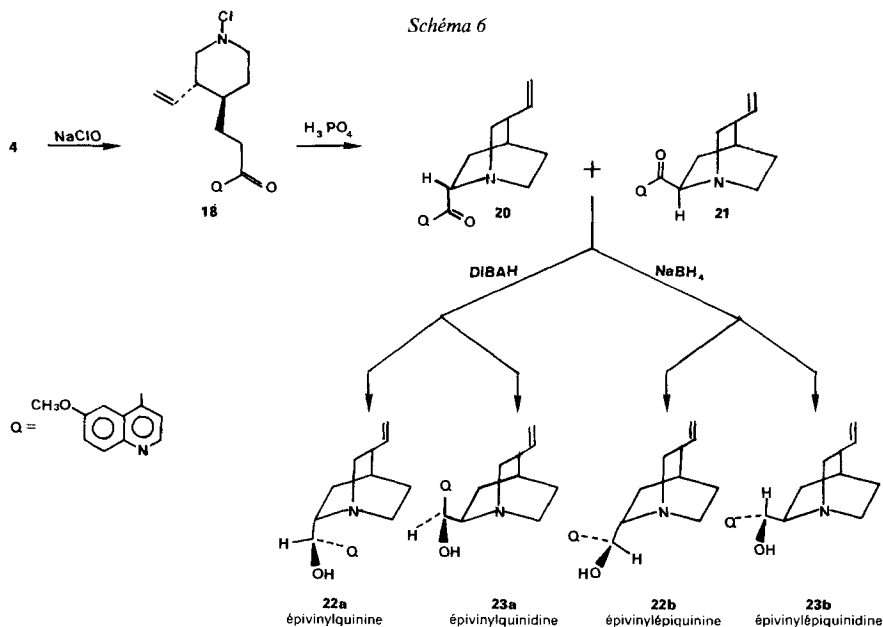
Nous avons ensuite repris l'isomérisation en milieu acide à 140° [8] et constaté les faits suivants (pour le détail des expériences, voir partie expérimentale):

- l'isomérisation nécessite la présence d'oxygène. Elle est pratiquement inexistante quand on travaille en autoclave sous atmosphère d'azote;
- l'isomérisation est inhibée quand on ajoute au milieu réactionnel un capteur de formaldéhyde. Ainsi en présence de 0,05 équivalent de dimédon l'épimère **4** n'est pas décelable par CCM. Par contre on met alors en évidence le produit de condensation du formaldéhyde avec le dimédon [10].

L'épimérisation de **3** procède par un mécanisme analogue à celui postulé pour le méroquinone d'éthyle et illustré dans le *Schéma 4* ( $R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ ).

Il s'ensuit que dans la production industrielle de **3** par ouverture acido-catalysée des alcaloïdes du quinquina, l'épimérisation en base **4** peut être évitée en plaçant le réacteur sous atmosphère inerte et en ajoutant au milieu réactionnel des traces d'un capteur de formaldéhyde (dimédon par exemple).

**3. Synthèse et structure des épivinyloisomères des alcaloïdes du quinquina.** – Depuis que *Rabe* [11] a réussi la préparation de la quinine à partir de **3**, celle-ci est considérée comme un produit clé dans la synthèse totale de ces alcaloïdes. Plus récemment des conversions stéréosélectives de quinotoxine en quinine, quinidine ou leurs épibases ont été décrites par *Gutzwiller* et *Uskokovic* [12]. Disposant d'une voie d'accès commode à l'épivinyloquinotoxine (**4**) nous avons utilisé le procédé de cyclisation de ces derniers auteurs pour accéder aux épivinyloisomères des alcaloïdes du quinquina (*Schéma 6*).



Le traitement de la base **4** par l'hypochlorite aqueux fournit la chloramine **18**, cyclisée sans purification en un mélange des cétones **20** et **21** en milieu phosphorique. Aucune de ces deux cétones n'a pu être obtenue cristallisée, comme c'est le cas pour le mélange des cétones naturelles (la quinidinone cristallisant à partir du mélange). Compte tenu de l'équilibration probablement rapide en solution de ces deux cétones nous n'avons pas cherché à les séparer, et c'est le mélange **20** + **21** qui a été soumis à la réduction.

Le traitement par l'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAH) conduit exclusivement aux alcools **22a** et **23a**, séparés par chromatographie préparative et cristallisés. Leurs structures seront ultérieurement justifiées sur la base de leurs propriétés spectroscopiques. La réduction par le DIBAH apparaît donc hautement stéréosélective. Elle procède par une attaque de la face *Si* de la cétone *endo*-**20** ou de la face *Re* de la cétone *exo*-**21** avec

formation d'alcools  $\langle u \rangle$  [13]. Ces deux attaques supposent une position quasi éclipée du noyau quinoléine par rapport à H–C(8) et une chélation du réducteur par l'azote de la quinuclidine. Ces hypothèses concordent parfaitement avec les observations déjà faites par *Gutzwiller* en série quinine et avec les propriétés spectroscopiques des alcools obtenus.

La réduction par le borohydrure de sodium est moins sélective et conduit à un mélange de 4 alcools isomères. Mais les deux diastéréoisomères **22a** et **23a** sont minoritaires et l'on peut aisément séparer par HPLC préparative le mélange des deux alcools **22b** et **23b**. Toutefois, la séparation de ces deux derniers est très laborieuse et nous n'avons isolé à l'état pur que des quantités nécessaires à l'obtention des données spectroscopiques RMN et du pouvoir rotatoire.

L'attribution des structures **22** et **23** est essentiellement basée sur les données de la spectroscopie RMN. Le *Tableau 1* résume l'ensemble de ces données.

Le spectre de  $^1\text{H}$ -RMN a été enregistré à 360 MHz et des découplages sélectifs ont été effectués. Du fait de la proximité, voire de la superposition de certains signaux, la valeur exacte des couplages n'est pas toujours mesurable et mentionnée. A titre de comparaison, le *Tableau 1* mentionne également les déplacements chimiques mesurés sur la paire quinine-quinidine. Pour la  $^{13}\text{C}$ -RMN l'attribution des signaux a été comparée à celle publiée pour la paire quinine-quinidine [14].

Les conclusions suivantes peuvent être tirées:

- la stéréochimie au niveau de C(9) est illustrée dans la série **a** (alcools  $\langle u \rangle$  ou *érythro* selon l'ancienne dénomination) par un déblindage de H–C(7) et un blindage de C(7) par le substituant écliptique de C(8). Un déplacement identique (*Tableau 1* et *Figure*) est constaté sur les diastéréoisomères naturels **1a** et **2a**. Il s'agit vraisemblablement d'un effet de proximité du noyau quinoléine et de la position 7. Compte tenu de la constante de couplage H–C(8), H–C(9) de l'ordre de 4 Hz et d'une liaison hydrogène probable du substituant OH avec l'azote de la quinuclidine [15] la conformation préférentielle du *Schéma 6* avec une position antipériplanaire H–C(8)–Q est la plus probable [16]. Dans la série **b** (alcools  $\langle l \rangle$  ou *thréo*) l'effet du substituant écliptique en C(8) est inverse et la constante de couplage H–C(8), H–C(9) implique une conformation privilégiée antipériplanaire de ces deux protons avec une interaction faible des cycles quinoléine et quinuclidine. On notera également un signal –OH très large dans cette série **b**;

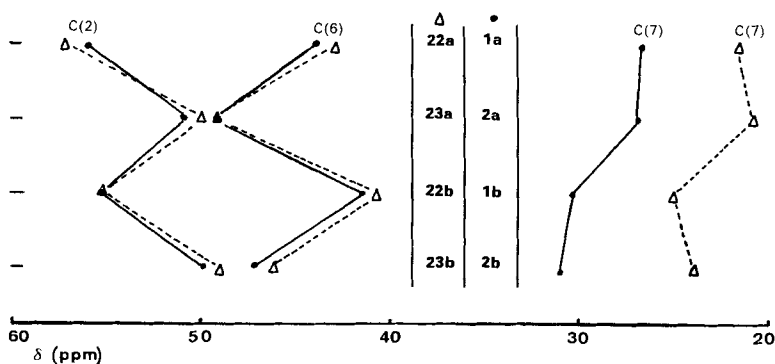
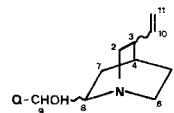


Figure. Structure et déplacements chimiques des atomes C(2), C(6) et C(7). Diastéréoisomères **22a**, **22b**, **23a** et **23b**: —; diastéréoisomères **1a**, **1b**, **2a** et **2b**: --- [14].

Tableau 1. Propriétés spectroscopiques des composés **22** et **23**<sup>a)</sup>

		<b>22a</b>	<b>23a</b>	<b>22b</b>	<b>23b</b>	<b>1a</b>	<b>2a</b>
Stéréochimie		8 <i>S</i> , 9 <i>R</i> ,	8 <i>R</i> , 9 <i>S</i> ,	8 <i>S</i> , 9 <i>S</i> ,	8 <i>R</i> , 9 <i>R</i> ,	8 <i>S</i> , 9 <i>R</i> ,	8 <i>R</i> , 9 <i>S</i> ,
		3 <i>S</i> , 4 <i>S</i>	3 <i>S</i> , 4 <i>S</i>	3 <i>S</i> , 4 <i>S</i>	3 <i>S</i> , 4 <i>S</i>	3 <i>R</i> , 4 <i>S</i>	3 <i>R</i> , 4 <i>S</i>
$\alpha_D^{20}$ ( <i>c</i> = 1,1 EtOH)		- 254,4°	+ 142,8°	- 62 <sup>b)</sup>	- 8°	- 158°	+ 243°
<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ [ppm]/TMS <sup>c)</sup>	H <sub>e</sub> -C(2)	2,50	2,50	2,75	2,71	2,64	2,88
	H <sub>g</sub> -C(2)	3,04	3,68	3,19	3,47	3,06	3,33
	H-C(3)	2,21	2,42	2,30	2,33	2,20	2,22
	H-C(4)	1,74	1,79	1,69	1,74	1,80	1,74
	H <sub>a</sub> -C(5)	1,43	1,27	~ 1,39	~ 1,36	~ 1,49*	1,43*
	H <sub>s</sub> -C(5)	1,65	1,68	1,79	1,79	1,72*	1,56*
	H <sub>a</sub> -C(6)	3,47	2,85*	3,13	~ 3,0	3,43	2,86
	H <sub>s</sub> -C(6)	2,65	2,72*	2,82	~ 3,0	2,64	2,74
	H <sub>a</sub> -C(7)	1,88	1,37	1,16	~ 1,40	~ 1,74	1,12
	H <sub>s</sub> -C(7)	1,35	1,88	~ 1,34	1,13	~ 1,52	2,04
	H-C(8)	3,10(8 <i>s</i> )	3,12(8 <i>a</i> )	~ 3,15(8 <i>s</i> )	3,25(8 <i>a</i> )	3,11(8 <i>s</i> )	3,02(8 <i>a</i> )
	H-C(9)	5,56	5,56	5,04	5,04	5,50	5,58
	H-C(10)	5,84	5,89	5,88	5,93	5,73	6,03
	H <sub>c</sub> -C(11)	4,99	5,01	~ 5,05	~ 5,1	4,90	5,04
	H <sub>t</sub> -C(11)	4,95	5,04	~ 5,03	~ 5,1	4,94	5,04
	OH	4,70	4,42	-	-	4,18	4,37
	<sup>13</sup> C-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ [ppm]/TMS <sup>d)</sup>	C(2) <i>Tm</i>	56,23	50,63*	55,32	49,85*	56,86
C(3) <i>Dm</i>		39,15	39,83	39,29	40,74	38,76	39,96
C(4) <i>Dm</i>		28,04	27,63	27,58	27,26	27,71	28,11
C(5) <i>Tm</i>		21,16	20,16	21,43	20,43	27,46	26,24
C(6) <i>Tm</i>		43,84	49,13*	41,34	47,27*	43,00	49,42*
C(7) <i>Tm</i>		26,62	26,71	30,31	30,90	21,44	20,76
C(8) <i>Dm</i>		59,42	58,92	61,19	60,83	59,85	59,55
C(9) <i>Ds</i>		71,44	71,03	71,49	71,49	71,51	71,51
C(10) <i>Dm</i>		140,49	141,82	140,08	141,31	141,66	140,54
C(11) <i>Tt</i>		114,40	113,99	114,81	114,71	114,08	114,23

a) Numérotation des atomes sur formule ci-contre:  
 Indice *e* et *g*: positions *éclipsée* ou *gauche* de H-C(2)/vinyl. Indice *c* et *t*: positions *cis* et *trans* de H-C(11)/H-C(10). Indice *a* et *s*: positions *anti* ou *syn* des protons H-C(5), H-C(6) et H-C(7) par rapport au pont C(2)-C(3). \* Attribution incertaine. Les déplacements chimiques du noyau quinoléine ne sont pas mentionnés (voir *Partie expér.*).



b) Pouvoir rotatoire estimé (voir *Partie expér.*).

c) Constantes de couplage [Hz]

	<b>22a</b>	<b>23a</b>	<b>22b</b>	<b>23b</b>
<i>J</i> (2 <i>g</i> , 3)	10	10	~ 10	~ 10
<i>J</i> (2 <i>e</i> , 3)	7,5	4	8	5
<i>J</i> (2 <i>g</i> , 2 <i>e</i> )	13	13	13,5	13,5
<i>J</i> (7 <i>a</i> , 8)	8,5	10	8,5	10
<i>J</i> (7 <i>s</i> , 8)	~ 6	7,5	~ 9	7,5
<i>J</i> (7 <i>a</i> , 4)	1,5	4	1,5	4
<i>J</i> (7 <i>s</i> , 4)	4	2	4,5	~ 2
<i>J</i> (8, 9)	4	4	10	10
<i>J</i> (7 <i>s</i> , 5 <i>s</i> )	2	2	2,5	2

*J*(7*a*, 3) ≈ 2,5 dans **1a**; *J*(7*a*, 3) ≈ 0 dans **22** et **23**

d) *T* = triplet, *D* = doublet, *S* = singulet, *M* = multiplet (les couplages longue distance en lettres minuscules).

e) <sup>13</sup>C-RMN des dérivés **1a** et **2a**: [14].

- la stéréochimie au niveau de C(8) se traduit par un déblindage de  $H_a-C(6)$  [ $\Delta\delta$  de  $H_a-C(6)$  entre **22a** et **23a**,  $\Delta\delta$   $H_a-C(6)$ ,  $H_s-C(6)$ ] et de  $H_g-C(2)$  [ $\Delta\delta$   $H_g-C(2)$ ,  $H_e-C(2)$  dans **22a** et **23a**]. En  $^{13}\text{C}$ -RMN le substituant sur C(8) a un effet de blindage important sur C(6) quand il est en position *endo* (ou *anti*/pontage) ou sur C(2) quand il est en position *exo*. La *Figure* illustre ce déplacement systématique aussi bien dans les diastéréoisomères naturels que dans les dérivés épivinyle;
- la stéréochimie au niveau de C(3) est illustrée par le déblindage systématique de C(7) dans la série épivinyle par rapport aux dérivés de la série naturelle et l'absence de couplage  $^4J(7a, 3)$ .

En ce qui concerne le pouvoir rotatoire la comparaison des valeurs dans la série naturelle et dans la série épivinyle permet d'évaluer la contribution de C(3).

On peut signaler également que la toxicité et l'activité antiarythmique [16] des dérivés **22a** et **22b** a été examinée et que celles-ci diffèrent peu des activités de la quinidine.

En conclusion, l'isomérisation *cis-trans* ( $A \rightleftharpoons B$ , *Schéma 4*) des alkyl-4-vinyl-3-pipéridines en présence de formaldéhyde permet d'accéder de façon commode aux isomères de configuration *trans*. Certains de ces dérivés, le PK-7095 (**B**,  $R = (\text{CH}_2)_3\text{Q}$ ) par exemple, épimère de la vicaline (**A**,  $R = (\text{CH}_2)_3\text{Q}$ ) présentent des activités antidépresseives intéressantes [18] [19].

Nous remercions MM. G. Guerey et J. C. Bondiou et la Société *Pointet-Girard* pour leur soutien de ce travail.

### Partie expérimentale

*Méthodes générales.* Les points de fusion ont été déterminés en tube capillaire sur appareil *Mettler FP5*. Les spectres UV/VIS ont été déterminés sur un appareil *Varian 635*. L'enregistrement des spectres IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) a été réalisé au moyen d'un spectrophotomètre *Perkin-Elmer 21* ou *Perkin-Elmer 580 B* (les liquides en films et les solides dispersés dans KBr en pastilles). Les spectres de  $^1\text{H}$ -RMN ont été enregistrés sur un spectrophotomètre *Varian A 60* ou *T 60* à 37° dans le cas des spectres à 60 MHz, sur un spectrophotomètre *Bruker* dans le cas des spectres à 360 MHz; les spectres de  $^{13}\text{C}$ -RMN proviennent d'un appareil *Bruker WP 80*. Les déplacements chimiques  $\delta$  sont exprimés en ppm par rapport au TMS. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre digital *Roussel-Jouan* et les microanalyses effectués par le Service Central de Microanalyses du CNRS, section de Strasbourg.

*Méthodes chromatographiques.* Les chromatographies en phase gazeuse (CG) ont été réalisées sur des chromatographes à ionisation de flamme *Intersmat IGC 12 FL* et *Girdel 75 FD*, tous deux couplés à un intégrateur Minigrator de *Spectra Physics*. Les conditions et les colonnes seront précisées dans chaque cas. Les chromatographies en couche mince (CCM) ont été effectuées sur gel de silice *Merck HF 254 + 366* avec différents systèmes éluants. Les chromatographies liquides à hautes pressions (HPLC) analytiques ont été réalisées sur un appareil *Spectra Physics 3500* en phase inverse (éluant: MeOH/H<sub>2</sub>O) ou sur silice (éluant: toluène/Et<sub>2</sub>NH).

Les purifications et séparations par HPLC-préparative ont été exécutées sur un équipement *Jobin-Yvon Chromatospac Prep.* dans des conditions qui seront précisées.

*Méromoquinat d'éthyle (3R, 4S)-(vinyl-3-pipéridyl-4)-acétate d'éthyle (10).* Il est obtenu par transestérification de l'ester butylique préparé selon *Doering* [6]: liquide incolore Eb 85°/0,1–0,2 Torr.  $\alpha_D^{20} = +54,53^\circ$  ( $c = 7,28 \cdot 10^{-3}$ , EtOH). UV (EtOH): max 223 ( $\epsilon = 100$ ). IR: 3300, 3230 (NH); 3080 (C–H); 1730 (C=O); 1635 (C=C).

(–)-Tartrate de la base **10** (recristallisé dans EtOH): F 120–121°;  $\alpha_D^{20} = +10,25^\circ$  ( $c = 6,38 \cdot 10^{-3}$ , H<sub>2</sub>O). Anal. calc. pour C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>8</sub>: C 51,86, H 7,25, N 4,03; tr.: C 51,76, H 7,37, N 4,13.

(3S, 4R)-(Vinyl-3-pipéridyl-4)-acétate d'éthyle (**11**). – a) *Isomérisation de 10 en présence de formaldéhyde.* La solution de 10 g ( $50,76 \cdot 10^{-3}$  mol) de **10** dans 500 ml d'eau et environ 50 ml de HCl N nécessaires pour ajuster le pH à 3,5, est chauffée au reflux pendant 4,5 h en présence de 1,14 g d'une solution aqueuse de formaldéhyde à 40% (soit 0,3 équ. par rapport à **10**). Après refroidissement, le milieu réactionnel est alcalinisé par une solution saturée de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> jusqu'à pH 9,5, puis extrait par 5 × 250 ml de Et<sub>2</sub>O (il est important d'extraire rapidement: la fonction ester est relativement fragile en milieu alcalin). La solution étherée est lavée par 250 ml d'eau, puis séchée sur *Driérite*. L'évaporation de Et<sub>2</sub>O conduit à 10 g d'huile.



**Analyse du mélange réactionnel.** L'huile (1 g, environ  $5 \cdot 10^{-3}$  mol) est traitée sous bonne agitation par 4,8 g ( $25,2 \cdot 10^{-3}$  mol) de chlorure de tosylo dans 80 ml de NaOH N/2 pendant environ 20 h à température amb. Après addition de 15 ml de NaOH 5N, on chauffe encore 1 h au reflux. Après refroidissement le pH est ramené à 2 par HCl concentré. Le mélange des acides vinylpipéridylacétiques tosylés est extrait à l'éther en continu pendant 24 h. La solution étherée, lavée et séchée sur *Drierite* conduit après évaporation du solvant à environ 1,2 g d'huile incolore. La composition de ce résidu est déterminée par HPLC analytique en phase inverse (Spherisorb ODS, granulométrie 10  $\mu$ , colonne 25 cm, solvant MeOH 30% + 0,1% acide propionique, pression 75 bars, détection 223 nm). Résultat: 12% de tosylamide correspondant à **10**, 88% de tosylamide correspondant au produit d'isomérisation **11**.

**Séparation et récupération du produit d'isomérisation 11.** L'huile (9 g) est traitée par 6,84 g d'acide (-)-tartrique dans 270 ml de EtOH abs. pendant quelques min. Le tartrate brut précipite au refroidissement (le (-)-tartrate de méroquinat d'éthyle présent, 1,9 g, est théoriquement soluble à cette concentration). Après filtration, lavage par  $2 \times 100$  ml d'alcool absolu et séchage sous pression réduite, on recueille 5 g d'un solide incolore, F 161–162°. Ce sel est mis en suspension dans 20 ml d'eau et on ajoute du  $K_2CO_3$  jusqu'à pH 10. La base **11** est extraite par  $4 \times 25$  ml de  $Et_2O$ , et la solution étherée lavée par 25 ml d'eau, puis séchée sur *Drierite*. L'évaporation de  $Et_2O$  conduit à 3,8 g d'huile jaunâtre, donnant 2,9 g de base **11** liquide et incolore par distillation. Eb  $86^\circ/0,2-0,3$  Torr.  $\alpha_D^{20} = -36,93^\circ$  ( $c = 9,36 \cdot 10^{-3}$ , EtOH). UV (EtOH): max 223 ( $\epsilon = 78$ ). IR: 3300, 3270 (N–H); 3080 (C–H); 1700 (C=O); 1640 (C=C). Anal. calc. pour  $C_{11}H_{19}NO_2$ : C 66,97, H 9,71, N 7,10; tr.: C 66,82, H 9,70, N 6,91.

(-)-Tartrate de la base **11** (recristallisé dans EtOH): F 161–163°;  $\alpha_D^{20} = -20,56^\circ$  ( $c = 12,5 \cdot 10^{-3}$ ,  $H_2O$ ). Anal. calc. pour  $C_{12}H_{25}NO_8$ : C 51,86, H 7,25, N 4,03; tr.: C 51,78, H 7,31, N 4,12.

Les résultats de  $^1H$ - et  $^{13}C$ -RMN sont rassemblés dans le *Tableau 2*. Pour l'isomère **10**, dont la structure *cis* est imposée par la nature du dérivé bicyclique de départ la constante de couplage  $J(2a, 3) = 3,5$  est caractéristique pour un substituant vinyle en position axiale. Le groupe  $CH_2COOEt$  se trouve par conséquent en position équatoriale. Pour l'isomère **11** la constante de couplage  $J(2a, 3) = 10,5$  indique une position équatoriale du substituant vinyle.

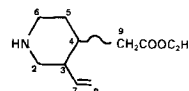


Tableau 2. Spectres de  $^{13}C$ - et  $^1H$ -RMN des (vinyl-3-pipéridyl-4)-acétates **10** et **11**

$\delta$ [ppm]/TMS <sup>a</sup> ) solvant $CDCl_3$	Isomère <i>cis</i> , (3R, 4S) <b>10</b>		Isomère <i>trans</i> , (3S, 4S) <b>11</b>	
	$^{13}C$ -RMN <sup>b</sup> )	$^1H$ -RMN	$^{13}C$ -RMN <sup>b</sup> )	$^1H$ -RMN
CO	172,5 <i>Sm</i>	–	172,32 <i>S</i>	–
7	137,07 <i>D</i>	6,06	139,21 <i>Dm</i>	5,53
8 { <i>cis</i> <i>trans</i>	116,34 <i>Tdd</i>	5,13 5,06	116,11 <i>Tr</i>	5,04 5,06
$CH_2CH_3$	59,68 <i>Tq</i>	4,12	59,45 <i>Tq</i>	4,1
2 { <i>a</i> <i>e</i>	51,07 <i>T</i>	2,89 2,94	51,98 <i>T</i>	2,46 2,98
6 { <i>a</i> <i>e</i>	45,79 <i>T</i>	2,70 3,05	46,06 <i>T</i>	2,62 3,05
3 ( <i>a</i> ou <i>e</i> )	42,83 <i>D</i>	2,11–2,34( <i>e</i> )	48,02 <i>D</i>	1,7–1,9( <i>a</i> )
9	37,91 <i>T</i>	2,11–2,34	38,96 <i>T</i>	1,99 et 2,53
4 <i>a</i>	35,40 <i>D</i>	1,35–1,54	37,04 <i>D</i>	1,7–1,9
5 { <i>a</i> <i>e</i>	28,66 <i>T</i>	1,35–1,54 2,11–2,34	31,94 <i>T</i>	1,18 1,7–1,9
$CH_2CH_3$	13,90 <i>Qt</i>	1,25	13,72 <i>Qt</i>	1,24
NH		1,60		1,61

Principales constantes de couplage  $J$  [Hz]

	(2a, 2e)	(2a, 3a)	(2e, 3a)	(2a, 3e)	(2e, 3e)	(6a, 6e)	(6a, 5a)	(6a, 5e)
<i>cis</i> - <b>10</b>	12	–	–	3,5	3,5	12	10,5	3,5
<i>trans</i> - <b>11</b>	12,5	10,5	4	–	–	12,5	12,5	2,5

<sup>a</sup>) H(*cis*)–C(8) et H(*trans*)–C(8) par rapport à H–C(7). *a* = position axiale; *e* = position équatoriale.

<sup>b</sup>) Lettres majuscules pour les couplages  $^1J$  et minuscules pour les couplages à longue distance.

Cette position est confirmée par la disparition de l'effet  $\gamma$  de ce substituant qui blinde les atomes C(5) et C(7) de l'isomère *cis*. Malheureusement les couplages  $J(3,4)$  qui confirmeraient la position équatoriale du substituant  $\text{CH}_2\text{COOEt}$  ne sont pas mesurables.

b) *Isomérisation de 10 en absence de formaldéhyde*. Le méroquinat d'éthyle (**10**, 1 g, 0,507 mmol, ou bien l'isomère *trans*-**11** dans le cas des réactions retour) est dissous dans 1,25 ml d'eau en présence d'environ 0,7 ml HCl 6N pour ajuster le pH à 3. Le milieu réactionnel est dilué par 9 ml d'éthanol absolu. La réaction est réalisée en tube Pyrex scellé pendant environ 40 h à 140°. L'évaporation à sec du mélange réactionnel conduit à environ 1 g d'huile incolore. Pour l'analyse on ajoute environ 0,3 g de benzoate d'éthyle (étalon interne) à l'huile et on dissout le tout dans 10 ml de  $\text{Et}_2\text{NH}$  et 10 ml de EtOH abs. La composition de cette solution est déterminée par CG sur une colonne de 3 m (SE 52 à 10% sur Chromosorb W 80/100). A 160° avec un débit de gaz vecteur ( $\text{N}_2$ ) de 10 ml/min, les esters **11** et **10** ont des temps de rétention relatifs de 0,92 et 1. Les proportions sont déterminées selon des courbes d'étalonnage et l'étalon interne sert à contrôler les rendements.

Si la réaction a été réalisée en présence de dimédon (0,15 équ. par rapport à l'ester engagé) le processus est légèrement différent: après l'évaporation à sec, le résidu est dissous dans l'eau. Après extraction au  $\text{CHCl}_3$  la phase aqueuse est de nouveau évaporée à sec pour être traitée comme décrit plus haut.

*N-Méthylméroquinat d'éthyle (16)*. Méroquinat d'éthyle **10** (8,95 g, 0,045 mmol) et cyanoborohydrure (6 g, 0,095 mmol) de sodium sont dissous dans 300 ml d'acétonitrile. En maintenant la température à environ 15°, on ajoute 30 ml d'une solution aqueuse de formaldéhyde à 40%. Le pH est maintenu à 7 par des additions successives d'acide acétique glacial. Après 30 min de réaction, on ajoute 2 g (0,032 mmol) de cyanoborohydrure et on laisse encore 2 h sous agitation. On acidifie ensuite jusqu'à pH 2 (HCl, 2N), évapore l'acétonitrile et extrait les impuretés non basiques par  $2 \times 100$  ml d'éther. Le produit de réaction lui-même est extrait après alcalinisation jusqu'à pH 9 ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$  aq.) par  $3 \times 200$  ml de  $\text{Et}_2\text{O}$ . Après séchage sur Driérite de la solution étherée et évaporation du solvant, on recueille 6,5 g de produit brut qui conduit par distillation à 4,84 g de dérivé *N*-méthylé **16** (51% par rapport au méroquinat **10** engagé). Liquide incolore Eb 65–70°/10<sup>-2</sup> Torr. IR: 2080 (CH); 1735 (C=O); 1635 (C=C). <sup>1</sup>H-RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 60 MHz): 1,23 (t,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2,23 (s,  $\text{NCH}_3$ ); 1,07–2,93 (m, OH); 4,12 (q,  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 4,85–5,16 (m, = $\text{CH}_2$ ); 5,7–6,4 (m, –CH=).

L'épimère **17** est obtenu dans des conditions identiques à partir de la base **11**. IR: 3085 (C–H); 1740 (C=O); 1635 (C=C). <sup>1</sup>H-RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz): 1,2 (t,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2,22 (s,  $\text{NCH}_3$ ); 1,06–3,03 (m, OH); 4,1 (q,  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 4,8–5,8 (m, CH= $\text{CH}_2$ ).

Essais d'épimérisation de **16**. Les essais ont été réalisés dans des conditions similaires à celles des isomérisations en absence de formaldéhyde du méroquinat **10** et nous n'avons jamais détecté la présence de l'isomère *trans*-**17** dans le mélange réactionnel (nous avons par ailleurs vérifié que **17** ne se dégradait pas dans ces conditions). Le contrôle a été réalisé par CCM (toluène/ $\text{Et}_2\text{NH}$  9:1; révélation par une pulvérisation d'iodoplatinate).

*Epivinylquinotoxine ((méthoxy-6-quinolyl-4)-1-[(3S,4R)-vinyl-3-pipéridyl-4]-3-propanone-1, 4)*. a) *Isomérisation de la quinotoxine (3) en présence de formaldéhyde*. Le chlorhydrate de quinotoxine (15 g,  $41,6 \cdot 10^{-3}$  mol) est dissous dans 1 l d'eau et le pH est ajusté à 4,5 par environ 7,5 ml de HCl N. Après addition de 0,47 g d'une solution aq. à 40% en formaldéhyde ( $6,26 \cdot 10^{-3}$  mol, soit environ 0,15 équ. par rapport à **3**) on chauffe au reflux pendant 7 h. Après refroidissement le milieu réactionnel est alcalinisé par 100 ml de NaOH 5N et extrait à  $\text{Et}_2\text{O}$  (500 ml et  $2 \times 250$  ml). La solution étherée est lavée par 250 ml d'eau et séchée sur Driérite. L'évaporation de  $\text{Et}_2\text{O}$  conduit à 16 g d'huile brune dont la composition est déterminée par HPLC analytique (Lichrosorb SI 60-10, colonne de 25 cm, toluène/ $\text{Et}_2\text{NH}$  9:1, pression 51 bars, détection à 345 nm): 15% de **3**, 85% de **4**.

*Séparation du (-)-tartrate de (méthoxy-6-quinolyl-4)-1-[(3S,4R)-vinyl-3-pipéridyl-4]-3-propanone-1) ((-)-tartrate de la base 4)*. L'huile précédente (16 g) dissoute dans 500 ml de EtOH abs. est additionnée de 6,27 g d'acide (-)-tartrique. On porte au reflux et ajoute la quantité nécessaire d'eau (15 à 20 ml) pour obtenir un milieu homogène. On refroidit à 0° et laisse précipiter le sel (2 h), filtre et lave par 100 ml de EtOH. Le solide jaune (11,5 g, F 173°) est recristallisé dans EtOH (9,5 g). F 176°;  $\alpha_D^{20} = -32,27^\circ$  ( $c = 9,1 \cdot 10^{-3}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ). Anal. calc. pour  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8$ : C 60,75, H 5,06, N 5,90; tr.: C 60,52, H 5,65, N 6,14.

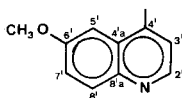
Par traitement d'une solution aq. de ce sel (9,5 g dans 150 ml) par 25 ml de NaOH 5N, extraction à  $\text{Et}_2\text{O}$  et évaporation de  $\text{Et}_2\text{O}$  on isole 6,5 g de **4** (48% par rapport au chlorhydrate de quinotoxine). La base a déjà été décrite [8]. <sup>1</sup>H-RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz): 1,17 ( $\text{H}_a$ -C(5)); 1,30 ( $\text{H}_a$ -C(4)); 1,75 ( $\text{H}_c$ -C(5)); 1,48 et 2,06 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 1,86 ( $\text{H}_a$ -C(3)); 2,05 (NH); 2,38 ( $\text{H}_a$ -C(2)); 2,54 ( $\text{H}_a$ -C(6)); 2,98 ( $\text{H}_e$ -C(2),  $\text{H}_e$ -C(6),  $\text{CH}_2$ -CO); 3,90 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ); 5,05 (=CH); 5,52 (=CH<sub>2</sub>); 7,5–8,04 (H arom.).

b) *Isomérisation de 3 en absence de formaldéhyde*. Une solution de 2 g ( $5,54 \cdot 10^{-3}$  mol) de chlorhydrate de **3** dans 19 ml d'eau, dont le pH est ajusté à 3,5 par environ 1 ml de HCl N, est chauffée à 140° en tube Pyrex scellé pendant 16 h. Le milieu réactionnel est ensuite alcalinisé par 5 ml de NaOH 5N et extrait par  $3 \times 10$  ml de  $\text{Et}_2\text{O}$ . La solution étherée, lavée par 10 ml d'eau et séchée sur Driérite, conduit après évaporation du solvant à un peu

moins de 2 g d'huile jaunâtre dont la composition est déterminée par HPLC analytique (mêmes conditions que pour les mélanges issus de réaction en présence de formaldéhyde).

Conditions d'isomérisation	% isomère <i>trans</i> -4 dans le mélange réactionnel
réaction normale (en présence d'air)	16
réaction sous O <sub>2</sub>	37
réaction sous N <sub>2</sub>	3
réaction en présence de dimédon (0,05 à 0,1 équi. par rapport à la quinotoxine)	< limite de détection (0,5%)

*Synthèse du mélange d'épivinyloquinone (20) et d'épivinyloquinidine (21) à partir de 4.* Une solution de 5,47 g ( $16,86 \cdot 10^{-3}$  mol) de **4** dans 250 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est traitée, sous bonne agitation, à température ambiante et à l'abri de la lumière, par 42 ml d'une solution d'hypochlorite à 47–50° chl. pendant 2 h. Après décantation, la solution organique est lavée par 50 ml d'eau et passée sur un papier séparateur de phases «Whatman». Après évaporation de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, il reste 6,34 g de chloramine **18** brute. Celle-ci est remise en solution dans 25 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et ajoutée à 70 ml de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> à 100%. Le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est évaporé et la solution visqueuse orangée ainsi obtenue est laissée sous agitation et sous N<sub>2</sub> pendant 20 h à temp. amb. Le mélange réactionnel est ensuite dilué par 400 ml d'eau et alcalinisé par 400 ml d'ammoniaque concentré. Pendant ces deux opérations, la température est maintenue au dessous de 30°. Après 30 min d'agitation, le produit de réaction est extrait par 3 × 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Cette solution, lavée par 50 ml d'eau et séchée, conduit après évaporation de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à 5,74 g de **20** et **21**. La purification est réalisée par HPLC préparative sur 200 g de silice (*Kieselgel 60 H – Merck*, toluène/Et<sub>2</sub>NH 93:7, pression 4 bars, débit de 35 ml/min, détection: 400 nm). On recueille ainsi 2,85 g (52% par rapport à la base **4**) d'une huile jaunâtre homogène en CCM (toluène/Et<sub>2</sub>NH 9:1). L'analyse <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) de cette huile révèle la présence des cétones **20** et **21**. L'attribution des signaux aux 2 isomères est basée sur la hauteur des pics en admettant qu'un atome de carbone dans une position donnée provoque un signal d'égale intensité quel que soit l'isomère. Seuls les signaux dus aux C(7) (entre crochets) n'ont pu être attribués avec certitude de cette manière. La numérotation utilisée pour le noyau quinuclidine est celle du *Tableau 1*, celle du noyau quinoléine est la suivante:



**20:** <sup>13</sup>C-RMN: 20,61 (*T*, C(5)); 27,26 (*D*, C(4)); [27,58 (*T*, C(7))]; 39,38 (*D*, C(3)); 43,43 (*T*, C(6)); 54,68 (*T*, C(2)); 55,05 (*Q*, CH<sub>3</sub>O); 62,20 (*D*, C(8)); 102,87 (*D*, C(5')); 114,35 (*T*, C(11)); 120,32 (*D*, C(3')); 121,77 (*D*, C(7')); 125,33 (*S*, C(4'a)); 131,07 (*D*, C(8')); 140,03 (*D*, C(10)); 140,22 (*S*, C(4')); 145,28 (*S*, C(8'a)); 146,69 (*D*, C(2')); 158,81 (*S*, C(6')); 202,49 (*S*, C=O).

**21:** <sup>13</sup>C-RMN: 20,29 (*T*, C(5)); [26,99 (*T*, C(7))]; 27,26 (*D*, C(4)); 39,24 (*D*, C(3)); 49,26 (*T*, C(2)); 49,26 (*T*, C(6)); 55,05 (*Q*, CH<sub>3</sub>O); 62,11 (*D*, C(8)); 102,87 (*D*, C(5')); 114,08 (*T*, C(11)); 120,13 (*D*, C(3')); 121,77 (*D*, C(7')); 125,33 (*S*, C(4'a)); 131,07 (*D*, C(8')); 140,22 (*S*, C(4')); 140,95 (*D*, C(10)); 145,28 (*S*, C(8'a)); 146,69 (*D*, C(2')); 158,81 (*S*, C(6')); 202,49 (*S*, C=O).

Par traitement d'une solution éthanolique de cette huile par l'acide chlorhydrique 5*N* on isole (recristallisation EtOH/Et<sub>2</sub>O) un mélange des chlorhydrates des deux cétones. Anal. calc. pour C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl: C 66,94, H 6,46, N 7,81; tr.: C 66,74, H 6,36, N 7,81.

*Réduction du mélange des cétones 20 et 21 par l'hydruure de diisobutylaluminium (DIBAH).* Le mélange des cétones **20** et **21** (3 g,  $9,30 \cdot 10^{-3}$  mol), séché par entraînement azeotropique avec 100 ml de benzène, est dissous dans 200 ml de benzène sec. Cette solution est introduite dans un ballon tricol de 500 ml muni d'un tube à CaCl<sub>2</sub>, d'une seringue pour l'introduction de la solution toluénique à environ 25% de DIBAH et d'un bouchon pour les prélèvements. Le mélange est agité magnétiquement. En 45 min 10 ml de solution de DIBAH sont ajoutés à temp. amb. et la réaction est suivie par CCM (CHCl<sub>3</sub>/Et<sub>2</sub>NH 95:5). Après 1 h le produit de départ a pratiquement disparu; le milieu réactionnel est alors traité par 20 ml d'eau. Le précipité formé est filtré et lavé par 600 ml de MeOH. L'ensemble des eaux mères est évaporé à sec et le résidu est dissous dans 400 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Cette solution est lavée par 150 ml de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> M, puis par 150 ml d'eau. Après séchage et évaporation du solvant on recueille 2,54 g d'un solide jaunâtre composé de quantités à peu près équivalentes d'épivinyloquinone (**22a**) et d'épivinyloquinidine (**23a**). Ces alcools sont séparés par HPLC prép. (2 g de mélange pour 200 g de silice, conditions de débit et de pression analogues à celles mises en œuvre pour la purification du mélange de cétones, toluène/Et<sub>2</sub>NH 85:15, détection à 435 nm).

**Epinylquinine (22a).** La précipitation de la fraction la plus polaire à l'aide d'un mélange toluène/pentane conduit après séchage à 110° sous 20 Torr à 890 mg de **22a** (30% par rapport à **20 + 21**). Solide incolore, F 177–178°;  $\alpha_D^{20} = -254,4^\circ$  ( $c = 1,1 \cdot 10^{-2}$ , EtOH). UV (EtOH): max 233 ( $\epsilon = 30780$ ); 278 ( $\epsilon = 4325$ ), épaulement à 285; 332 ( $\epsilon = 5350$ ), épaulement à 319. IR: 3700–3100 (OH); 3076 (CH); 1624 et 1592 (C=C). Les données spectrales  $^1\text{H}$ - et  $^{13}\text{C}$ -RMN figurent au *Tableau 1* pour la partie quinuclidine; à titre d'exemple nous donnerons ci-dessous les caractéristiques du noyau quinoléine de **22a** (même numérotation que pour **20et 21**).  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz): 3,85 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ); 7,18 (H–C(5')); 7,28 (H–C(7')); 7,48 (H–C(3')); 7,92 (H–C(8')); 8,54 (H–C(2')).  $^{13}\text{C}$ -RMN: 55,41 ( $Q_s$ ,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 101,46 ( $D_d$ , C(5')); 118,40 ( $D_m$ , C(7')); 121,18 ( $D_d$ , C(3')); 126,51 ( $S$ , C(4'a)); 131,02 ( $D_s$ , C(8')); 143,73 ( $S$ , C(8'a)); 147,14 ( $D_s$ , C(2')); 148,65 ( $S$ , C(4')); 157,58 ( $S_m$ , C(6')). Anal. calc. pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ : C 74,04, H 7,46, N 8,64; tr.: C 74,06, H 7,46, N 8,69.

**Epinylquinidine (23a).** La précipitation de la fraction la moins polaire au moyen d'un mélange éther/pentane conduit après séchage à 110° sous 20 Torr à 1,076 g de **23a** (36% par rapport à **20 + 21**). Solide incolore, F 154–155°;  $\alpha_D^{20} = +142,8^\circ$  ( $c = 1,06 \cdot 10^{-3}$ , EtOH). UV (EtOH): max 235 ( $\epsilon = 27600$ ); 278 ( $\epsilon = 4020$ ), épaulement à 287; 382 ( $\epsilon = 5060$ ), épaulement à 320. IR: 3700–3100 (OH); 3077 (CH); 1624 et 1541 (C=C). Anal. calc. pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ : C 74,04, H 7,46, N 8,64; tr.: C 74,07, H 7,49, N 8,64.

**Réduction du mélange des cétones 20 + 21 par le borohydrure de sodium.** Une solution de 3 g ( $9,30 \cdot 10^{-3}$  mol) de mélange **20** et **21** dans 300 ml de EtOH à 96° est refroidie à 0° et additionnée sous bonne agitation de 0,6 g de borohydrure de sodium. Après 15 min la réaction est inhibée par addition de 6 ml de AcOH. Puis on additionne 60 ml de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2N et évapore l'éthanol. Les alcaloïdes sont extraits par  $2 \times 200$  ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Les phases org. réunies sont lavées par 100 ml de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2N et 100 ml d'eau, séchées sur *Driërite* et évaporées (2,6 g de produit de réaction brut, constitué des alcaloïdes **22b** et **23b** accompagnés des isomères **22a** et **23a** et du produit de départ). Le mélange des épialcools **22b** et **23b** est facilement séparé par HPLC préparative (1 g de produit pur 200 g de silice, conditions de débit et de pression et éluant identiques à ceux de la purification des cétones, détection à 350 nm). La séparation des épialcools **22b** et **23b** entre eux n'a pas pu être réalisée de façon satisfaisante et les données spectrales de  $^{13}\text{C}$ -RMN du *Tableau 1* ont été obtenues sur des fractions de HPLC de tête et de queue enrichies respectivement en **23b** et **22b**. Un second passage en HPLC préparative de ces fractions enrichies dans les mêmes conditions que précédemment (300 mg de produit pur 200 g de silice) a permis d'isoler quelques milligrammes des alcools **22b** pur et de **23b** presque pur qui ont servi à enregistrer les spectres de  $^1\text{H}$ -RMN ainsi qu'à mesurer le pouvoir rotatoire de **22b**. Le pouvoir rotatoire de **23b** a été calculé à partir de celui de **22b** et de la mesure effectuée sur un mélange **22b/23b** de composition connue (RMN).

#### BIBLIOGRAPHIE

- [1] L. Pasteur, *C. R. Séances Acad. Sci.* **1853**, 37, 110.
- [2] R. B. Turner, R. B. Woodward, 'The Chemistry of Cinchona Alkaloids', dans 'The Alkaloids', Eds. R. H. F. Manske et H. L. Holmes, Academic Press, New York, 1953, Vol. 3, Chap. 16.
- [3] J. J. Barieux, F. Rocquet, communication personnelle.
- [4] C. A. Grob, W. Kunz, P. R. Marbet, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 30, 2613.
- [5] W. Kunz, Dissertation, Bâle, 1973.
- [6] W. E. Doering, J. D. Chanley, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 586.
- [7] H. Heimgartner, H.-J. Hansen, H. Schmid, 'Advances in Organic Chemistry', Eds. H. Bohme et H. G. Viehe, Wiley, New York, 1978, Vol. 9/II, p. 655.
- [8] J. J. Barieux, M. C. Dubroeuq, F. Rocquet, Pharmaindustrie, B.F. 78 08449 (23.3.1978).
- [9] R. F. Borch, A. I. Hassid, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 1673.
- [10] E. C. Horning, M. G. Horning, *J. Org. Chem.* **1946**, 11, 95.
- [11] P. Rabe, K. Kindler, *Chem. Ber.* **1918**, 51, 466.
- [12] J. Gutzwiller, M. R. Uskokovic, *Helv. Chim. Acta* **1973**, 56, 1494.
- [13] D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 696.
- [14] C. G. Moreland, A. Philip, F. I. Carroll, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 2413.
- [15] V. Prelog, O. Häfliger, *Helv. Chim. Acta* **1950**, 33, 2021.
- [16] Y. Yanuka, S. Y. Superstine, E. Superstine, *J. Pharm. Sci.* **1979**, 68, 1400.
- [17] C. Gueremy, Société Pointet-Girard, communication privée.
- [18] C. Gueremy, M. C. Dubroeuq, C. Renault, J. P. Fleury, G. Engler, 2nd French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry, Montsoulst, 1982.
- [19] G. le Fur, F. Imbault, N. Mitrani, F. Marquis, C. Renault, M. C. Dubroeuq, C. Gueremy, A. Uzain, *Neuropharmacology* **1984**, 23, 169.