

**B-ENAMINOESTERS BICYCLIQUES : SYNTHÈSE ET RÉDUCTION STÉRÉOSPECIFIQUES.  
ACCÈS À L'ISORÉTRONÉCANOL, LA TRACHÉLANTHAMIDINE, LA LUPININE ET L'ÉPILUPININE**

J.P.Célérier, M.Haddad, C.Saliou, G.Lhommet\*

Laboratoire de Chimie des Hétérocycles et U.R.A.455,  
Université P. et M. Curie, 4 Place Jussieu, 75252 Paris cedex 05.

H.Dhimane, J.C.Pommelet, J.Chuche,

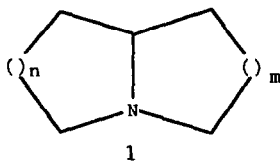
Laboratoire de Chimie Organique Physique, U.R.A.459,  
U.E.R. Sciences, 51062 Reims cedex.

(Received in Belgium 5 July 1989)

**Résumé** : Les  $\beta$ -énaminoesters 11 fonctionnalisés sur l'azote sont les précurseurs des  $\beta$ -énaminoesters bicycliques 7 pontés à l'azote. Les composés 7 sont préparés soit par alkylation intramoléculaire des  $\beta$ -énaminoesters 11, soit par thermolyse des  $\beta$ -énaminodiester 6 en phase gazeuse. Une réduction stéréospécifique des composés 7 sous contrôle thermique permet l'accès aux  $\beta$ -aminoesters bicycliques 13, 14, 15 ou 16 qui sont des précurseurs de choix d'aminoalcools naturels comme la lupinine 4 ou l'isorétronécanol 2.

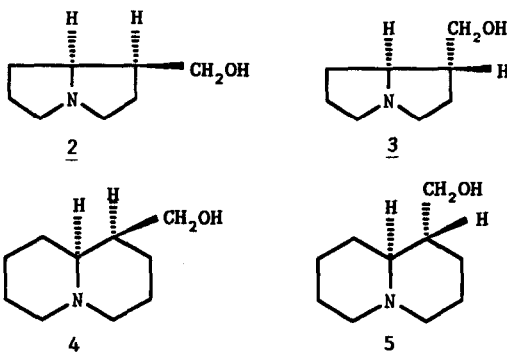
**Abstract** : The functionalized *N*-alkyl- $\beta$ -enaminoesters 11 are precursors of nitrogen-bridged bicyclic  $\beta$ -enaminoesters 7. The compounds 7 are prepared either by intramolecular alkylation of  $\beta$ -enaminoesters 11 or by thermolysis of  $\beta$ -enaminoesters 6. A stereospecific reduction of compounds 7 under thermal control leads to bicyclic  $\beta$ -aminoesters 13, 14, 15 or 16 which are good precursors of natural aminoalcohols like lupinine 4 or isoretronecanol 2.

De nombreux alcaloïdes bicycliques du type 1 possèdent un atome d'azote faisant la jonction entre les deux cycles.



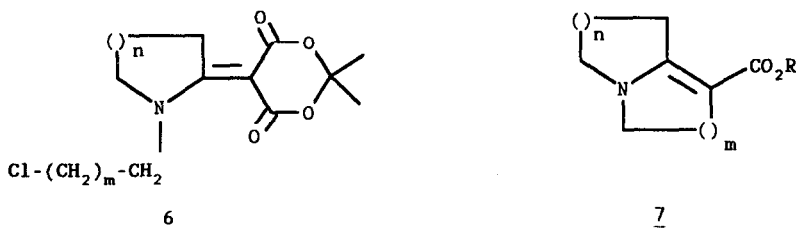
En particulier, le squelette pyrrolizidinique (1,  $n=m=1$ ) est présent dans les plantes du type sénécio<sup>1</sup> comme l'isorétronécanol 2 et la trachélanthamidine 3 qui sont des éléments représentatifs de cette famille aux nombreuses propriétés biologiques<sup>2-4</sup>. Par ailleurs, le squelette quinolizidinique (1,  $n=m=2$ ) est également présent dans des produits naturels

comme la lupinine 4 ou l'épilupinine 5.



Parmi les différentes synthèses de l'isorétronécaneol et de la trachélanthamidine, il se dégage deux stratégies d'accès. La première consiste à créer les deux cycles et fait en général appel à la transposition des cyclopropylimines<sup>5</sup>. La seconde part d'un hétérocycle azoté : le pyrrole<sup>6</sup>, la pyrrolidine<sup>7</sup>, la thiopyrrolidinone<sup>8</sup> ou le succinimide<sup>9</sup>. D'autre part, les différentes synthèses de la lupinine et de l'épilupinine comportent également deux types d'approches. La première crée les deux cycles mais il n'existe que deux exemples qui conduisent exclusivement à l'épilupinine<sup>10,11</sup>. La seconde utilise un hétérocycle azoté, plus spécialement la pyridine. Cette approche conduit soit au mélange de deux diastéréoisomères<sup>10</sup>, soit exclusivement à l'isomère thermodynamique, l'épilupinine 5<sup>12</sup>. Cependant, en utilisant ce même schéma réactionnel, il est possible d'accéder soit à la lupinine, soit à l'épilupinine à condition de préparer spécifiquement le lupinate d'éthyle 13 qui peut être alors épimérisé en épilupinate 14<sup>13</sup>.

Nous décrivons une suite réactionnelle qui peut être utilisée pour la synthèse de systèmes variés du type 1 ( $n=m=1$ ;  $n=m=2$ ). L'une des étapes clé de cette approche met à profit la réaction d'imidoylation<sup>14</sup> qui permet de préparer des  $\beta$ -énaminodiesteres 6; il est alors possible de réaliser une structure du type 7 qui est en fait un intermédiaire clé de la synthèse des alcaloïdes 2, 3, 4 ou 5 par réduction stéréospécifique de la double liaison  $\text{C}=\text{C}$  de 7.



Cependant, pour synthétiser les  $\beta$ -énaminoesters 6, il est nécessaire au préalable d'accéder aisément aux  $N$ -alkyllactames 10 (schéma A).

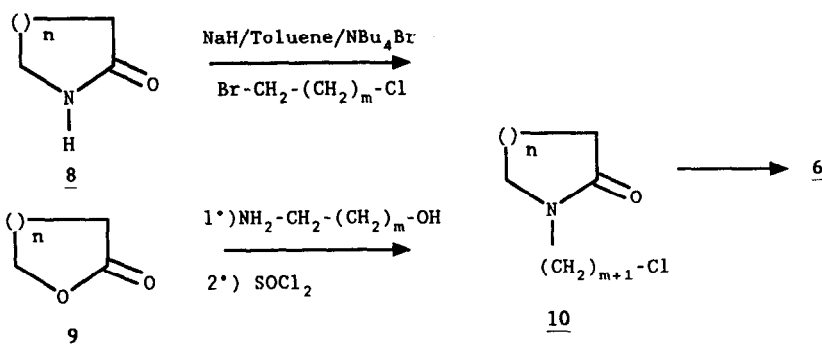
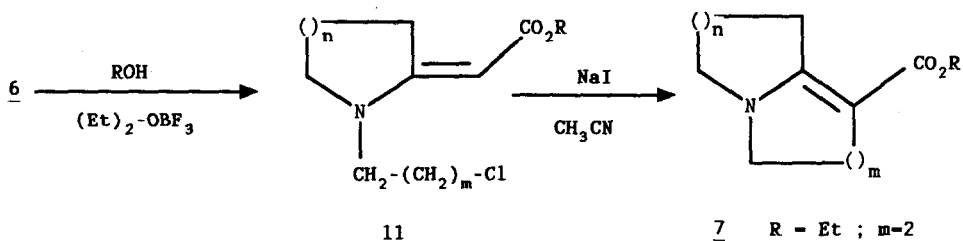


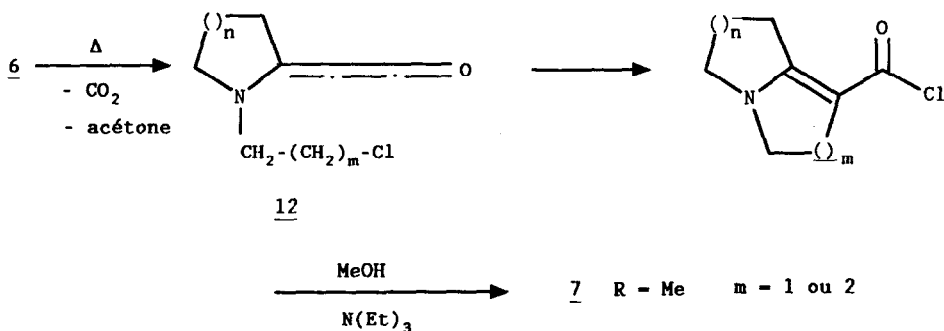
Schéma A

La littérature<sup>15,16</sup> rapporte plusieurs méthodes d'alkylation des lactames par les dérivés monohalogénés au moyen de bases variées (sodium, KOH, HNa,...) dans divers solvants (toluène, EtOH, xylène,...); toutefois ces méthodes conduisent à des rendements modestes. La technique<sup>17</sup> d'alkylation par transfert de phase a été développée récemment avec succès pour les dérivés monohalogénés. Cependant, quelles que soient les conditions (température, durée de la réaction, nature de la base et du solvant utilisés) nous avons toujours obtenu, avec les dérivés polyhalogénés, en plus du produit attendu 10 un composé secondaire résultant de l'élimination d'une molécule d'acide chlorhydrique. Ces résultats nous ont amené à opérer dans les conditions suivantes : température ambiante pour éviter la réaction d'élimination et en présence des sels de sodium des lactames 8 préparés par action d'un équivalent de NaH, pour observer une vitesse significative de la monoalkylation. Toutefois cette réaction s'avérant impossible avec le bromochloroéthane ( $m=1$ ), il faut alors faire réagir l'aminoéthanol<sup>18</sup> sur la butyrolactone 9 ( $n=1$ ) puis transformer la fonction hydroxyle en dérivé halogéné par action du chlorure de thionyle. La valérolactone 9 ( $n=2$ ) ne se transformant pas en lactame, les deux méthodes s'avèrent donc complémentaires. Enfin, le phosgène en solution toluénique transforme les lactames 10 en sels de chloroiminium; ces derniers réagissent alors régiospécifiquement avec le malonate d'isopropylidène<sup>14</sup> en présence de triéthylamine pour conduire aux  $\beta$ -énaminoesters 6. Les composés 6 subissent une transestérification monodécarboxylante par chauffage au reflux d'une solution éthanolique d'éthérate de trifluoroborure pour conduire aux  $\beta$ -énaminoesters 11 de géométrie E. En effet, la technique classique<sup>19</sup>, en milieu basique, n'a pu être retenue en raison de l'élimination d'acide chlorhydrique. Il devient alors nécessaire de réaliser une alkylation intramoléculaire de ces énamines exocycliques 11 (Schéma B).



Schema B

Les tentatives d'alkylation intramolécule par chauffage dans un solvant (EtOH, CH<sub>3</sub>CN,...) se sont avérées infructueuses; par contre, un reflux dans l'acétonitrile en présence de NaI conduit, après neutralisation, aux β-énaminoesters bicycliques 7 uniquement lorsque m=2. Par ailleurs, la thermolyse-éclair qui réalise plus rapidement la transformation de 6 en 7, permet de préparer le squelette bicyclique 7 quel que soit m (m=1 ou 2). Ainsi les β-énaminoesters 6 sont thermolysés à 580°C sous une pression de 10<sup>-4</sup> à 10<sup>-5</sup> torr) et le pyrolysate est recueilli à la sortie du four sur du méthanol refroidi à -196°C. En ramenant à température ambiante, après traitement à la triéthylamine, on isole l'ester méthylique 7 (schéma C).

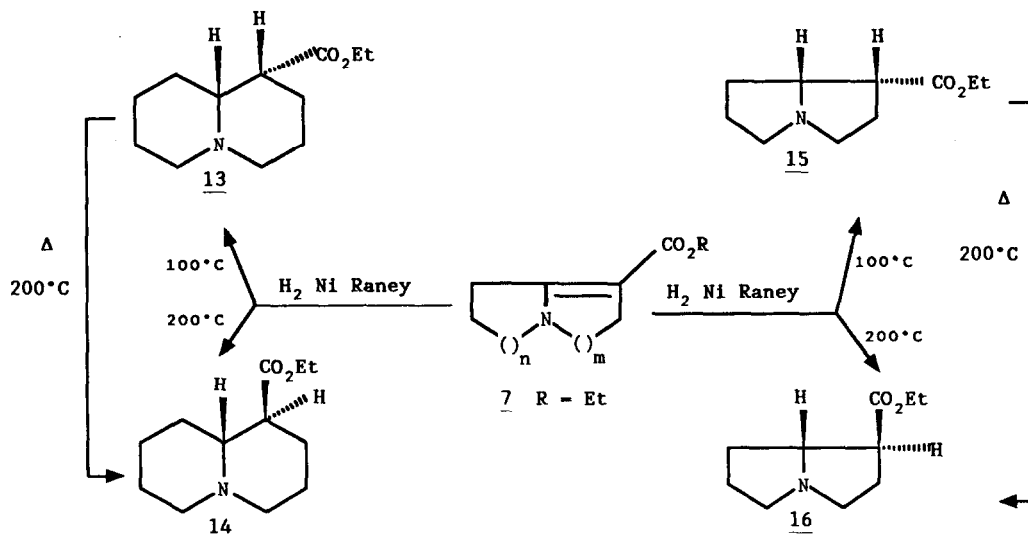


Schema C

La thermolyse-éclair de dérivés semblables à chaîne alkyle non fonctionalisée a déjà été rapportée<sup>20</sup>, elle implique la formation intermédiaire d'un aminométhylèneacétène<sup>21</sup> du type 12. La présence de l'atome de chlore sur la chaîne modifie le comportement thermique de cet intermédiaire qui se cyclise par déplacement nucléophile intramolécule du chlore<sup>22</sup>. Les β-énaminoesters bicycliques 7 peuvent donc être préparés dans de bonnes conditions: synthèse en quatre étapes à partir de produits simples et commerciaux et rendement global supérieur à 20%. Ces dérivés s'avèrent donc être d'excellents précurseurs de l'isorétronécanol 2, de la trachélanthamidine 3 ou de la lupinine 5 et de l'épilupinine 6 via une réduction stéréocontrôlée de la double liaison C=C des β-énaminoesters 7 (m=n=1) et 7 (m=n=2).

Seule la réduction chimique par le borohydrure de sodium du déhydro-1,10 lupinate d'éthyle

7 ( $n=m=2$ ; R=Et) avait été étudiée<sup>12</sup> et conduisait stéréospécifiquement au lupinate 13.



Nous avons été amenés à étudier la réduction catalytique des  $\beta$ -énaminoesters cycliques 7 en présence de nickel de Raney. En fait, nous avons constaté que la réduction de 7 (R = Et;  $m=n=2$ ) conduisait stéréospécifiquement à l'un ou l'autre des isomères 13 ou 14 en faisant varier uniquement la température de réaction. A  $100^\circ C$ , seul le dérivé 13 est isolé; par contre, à  $200^\circ C$ , la réduction conduit stéréospécifiquement à l'isomère 14 trans. La température provoque l'épimérisation puisque l'isomère 13 cis chauffé à  $200^\circ C$  est totalement transformé en dérivé 14 trans.

Un comportement analogue est observé lors de la réduction catalytique des  $\beta$ -énaminoesters bicycliques du type pyrrolizidinique 7 (R = Et;  $m=n=1$ ). En effet, une réduction en présence de nickel de Raney conduite à  $200^\circ C$  permet la préparation du  $\beta$ -énaminoester 16 trans alors que la même réduction à  $100^\circ C$  conduit au dérivé 15 cis. De plus, un chauffage de 15 cis à  $200^\circ C$  provoque une épimérisation en 16 trans.

La stéréospécificité de ces réductions a pu être déterminée par R.M.N. à haut champ (500 MHz). Pour les  $\beta$ -aminoesters bicycliques 13 et 14, la valeur de la constante de couplage entre le proton à la jonction des deux cycles et celui situé en  $\alpha$  de la fonction ester a permis de conclure quant à la géométrie. En effet, cette constante est toujours inférieure à 4 Hz pour les composés cis et supérieure à 10 Hz pour une configuration trans. Les attributions des différents signaux ont par ailleurs été effectuées à l'aide de différentes techniques de R.M.N. bidimensionnelle (COSY, COSY Longue distance, Corrélations  $\delta$ - $\delta$   $^{13}C$ - $^1H$ ,...).

Dans le cas des dérivés pyrrolizidiniques **15** et **16**, la relative planéité du système bicyclique n'a pas permis de conclure. Cependant, un fort effet Overhauser entre les protons  $\alpha$  et  $\beta$  est observé dans le cas du composé **15** ce qui est en accord avec une géométrie *cis* alors qu'aucun effet NOE significatif n'est mis en évidence pour **16**.

La dernière étape de la synthèse des alcaloïdes bicycliques **2**, **3**, **4** et **5** est la réduction chimique de la fonction ester des  $\beta$ -aminoesters bicycliques **13**, **14**, **15** et **16** au moyen d'aluminohydru de lithium. Nous avons pu ainsi préparer la lupinine **4** et l'épilupinine **5**, alors que la réduction des composés **15** et **16** été décrite par H.W.Pinnick et coll.<sup>8</sup> et permet d'obtenir stéréospécifiquement l'isorétronecanol **2** et la trachélanthamidine **3**.

En conclusion, nous décrivons deux types d'approches complémentaires aux  $\beta$ -énamoesters **Z**: la thermolyse-éclair qui est une méthode générale et rapide ainsi qu'une suite réactionnelle en phase liquide qui permet un accès à des quantités plus importantes de composés du type **Z**. Ces composés sont ensuite utilisés pour une nouvelle synthèse stéréospécifique de la lupinine par réduction catalytique des  $\beta$ -énamoesters bicycliques sous contrôle thermique. L'orientation de la réduction de la double liaison de ces vinylogues d'uréthanes est contrôlée par une simple modification de la température d'hydrogénation en présence de nickel de Raney.

## PARTIE EXPERIMENTALE

### [1] Préparation des N-alkyllactames **10** :

**Méthode A** : A une suspension de 2,4 g d'hydru de sodium (0,1 mole) dans 350 ml de toluène sec, on ajoute goutte à goutte 0,1 mole de lactame **8** dans 50 ml de toluène. Après 30 mn d'agitation, le mélange est porté au reflux (1 h) puis on laisse revenir à température ambiante. On ajoute 3,22 g de bromure de tétrabutylammonium (0,01 mole) et 0,12 mole de dérivé halogéné. On laisse l'agitation pendant 24 h puis évapore le solvant; le résidu obtenu est repris à l'éther et le sel précipité est filtré. On chasse enfin l'éther et distille.

(Chloro-3-propyl)-1 pipéridone-2 (**10** n=2, m=2).

Rendement 76%,  $E_{b,0.1}=91^{\circ}\text{C}$ ; IR (film)  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 1630; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 1,65-2,55 (m, 8H); 3,15-3,78 (m, 6H). Anal. ( $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{ONCl}$ ). Calc.: C, 54,69; H, 8,03; N, 7,97. Tr.: C, 54,90; H, 8,28; N, 8,25.

**Méthode B** : Une mole d'aminoéthanol et une mole de  $\gamma$ -butyrolactone sont chauffées à  $250^{\circ}\text{C}$  en autoclave<sup>18</sup>. Après distillation, l'(hydroxy-2-éthyl)-1 pyrrolidinone-2 est traitée par une mole de chlorure de thionyle dans 400 ml de chloroforme. On porte à reflux pendant 4 heures puis additionne 400 ml d'eau et neutralise au  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ; on décante alors et sèche sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . On chasse ensuite le solvant puis distille.

(Chloro-2-éthyl)-1 pyrrolidinone-2 (**10** n=1, m=1).

Rendement 85%;  $E_{b,7}=118-119^{23}$ ; IR (film)  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 1680; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 1,83-2,61 (m, 4H); 3,56-3,78 (m, 6H). Anal. ( $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NOCl}$ ). Calc.: C, 48,82; H, 6,82; N, 9,49. Tr.: C, 48,57; H, 6,70; N, 9,37.

**[2] Préparation des  $\beta$ -énaminodiester 6.**

Mode opératoire général<sup>14</sup>. On introduit 0,1 mole d'alkyllactame dans 100 ml de chloroforme, refroidit par un mélange glace-sel puis additionne goutte à goutte 55 ml d'une solution toluénique à 20% de  $\text{COCl}_2$ . On laisse sous agitation pendant 5 heures, refroidit de la même façon et ajoute 14,4g de malonate d'isopropylidène (0,1 mole) puis 28 ml de triéthylamine (0,2 mole). On agite à température ambiante pendant 12h puis hydrolyse avec 150 ml d'eau et neutralise avec du  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite au chloroforme (3 fois 100 ml); les phases chloroformiques réunies sont séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et, après filtration, le solvant est évaporé et chassé. Le solide obtenu est enfin recristallisé dans l'éthanol.

(Chloro-3-propyl)-1  $\alpha$ -(hexahydropyridylidène)-2 malonate d'isopropylidène (6 n=2, m=2).

Rendement 50%; F=176°C; IR ( $\text{CHBr}_3$ )  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 1690, 1635; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 1,71 (s, 6H); 1,81-2,55 (m, 6H); 3,20-4,16 (m, 8H). Anal. ( $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{Cl}$ ). Calc.: C, 55,71; H, 6,68; N, 4,64. Tr.: C, 55,52; H, 6,69; N, 4,80.

(Chloro-2-éthyl)-1  $\alpha$ -(tétrahydropyrrolylidène-2) malonate d'isopropylidène (6 n=1, m=1).

Rendement 60%; F=131°C; IR ( $\text{CHBr}_3$ )  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 1700, 1650; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 1,70 (s, 6H); 1,96-2,45 (m, 2H); 3,36-4,16 (m, 8H). Anal. ( $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_4\text{Cl}$ ). Calc.: C, 52,65; H, 5,89; N, 5,11. Tr.: C, 52,51; H, 5,78; N, 4,98.

**[3] Préparation des  $\beta$ -énaminoesters monocycliques 11.**

Mode opératoire général : A 200 ml d'éthanol anhydre, on introduit 0,1 mole de  $\beta$ -énaminodiester **6** puis, goutte à goutte, 28 ml d'éthérate de trifluorure de bore (0,3 mole). On porte au reflux pendant 8 h; on additionne 100 ml d'eau et neutralise par  $\text{K}_2\text{CO}_3$  à 0°C. On extrait au chloroforme (3 fois 100 ml), sèche sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , évapore le solvant puis distille.

(Chloro-3-propyl)-1  $\alpha$ -(hexahydropyridylidène-2) acétate d'éthyle (11 n=2, m=2).

Rendement 90%;  $E_{b,0,05}$ =95-97°C; IR (film)  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 1680; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 1,23 (t, 3H, J=7Hz); 1,40-2,50 (m, 6H); 2,90-3,80 (m, 8H); 4,03 (q, 2H, J=7Hz); 4,54 (s, 1H). Anal. ( $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{Cl}$ ). Calc.: C, 58,64; H, 8,20; N, 5,70. Tr.: C, 58,29; H, 8,12; N, 5,58.

(Chloro-2-éthyl)-1  $\alpha$ -(tétrahydropyrrolylidène-2) acétate d'éthyle (11 n=1, m=1).

Rendement 74%;  $E_{b,0,01}$ =140°C; IR (film)  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 1680; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 1,23 (t, 3H, J=7Hz); 1,50-2,23 (m, 2H); 3,03-3,71 (m, 8H); 4,10 (q, 2H, J=7Hz); 4,46 (s, 1H). Anal. ( $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{Cl}$ ). Calc.: C, 55,17; H, 7,40; N, 6,43. Tr.: C, 55,36; H, 7,22; N, 6,49.

**[4] Préparation des  $\beta$ -énaminoesters bicycliques 7 :**

Méthode A : A 150 ml d'acétonitrile fraîchement distillé, on ajoute 0,1 mole de  $\beta$ -énaminoester **11** et 28g d'iodure de sodium (0,12 mole). On porte à reflux 4h et, après refroidissement, filtre le chlorure de sodium formé. On évapore l'acétonitrile, additionne 100ml d'eau et neutralise au  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , extrait au chloroforme (3 fois 100ml), sèche sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  puis évapore le solvant. Le résidu brut est enfin distillé au kugelrohr.

Carbéthoxy-1-hexahydro-3,4,6,7,8,9,-2H-quinolizine (7 n=2, m=2; R=Et).

Rendement 70%;  $E_{b,0,05}$ =105°C; IR (film)  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 1670, 1545; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 1,23 (t, 3H, J=7Hz); 1,45-2,11 (m, 6H); 2,21-2,56 (m, 2H); 2,83-3,33 (m, 6H); 4,06 (q, 2H, J=7Hz). Anal. ( $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ ). Calc.: C, 68,86; H, 9,15; N, 6,96. Tr.: C, 68,52; H, 9,24; N, 6,74.

Méthode B : Les  $\beta$ -énaminodiester **6** (2 mmoles) subissent une thermolyse-éclair (580°C;  $10^{-4}$  à  $10^{-5}$  torr). Le pyrolysate est condensé à la sortie du four sur du méthanol (3 ml) refroidi à -196°C. Le méthanol est ensuite éliminé sous vide puis on additionne 20 ml d'une solution de chlorure de méthylène contenant 1 ml de triéthylamine. On lave à l'eau (3 fois 10 ml) et sèche la phase organique sur  $\text{MgSO}_4$ .

**Carbométhoxy-1-hexahydro-3,4,6,7,8,9-2H-quinolizine** (*Z* n=2, m=2; R=Me). Rendement 35% après Flash Chromatographie (éther/éther de pétrole : 60/40); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 169,4 (s); 156,7 (s); 91,1 (s); 51 (t); 50,1 (q); 27,8 (t); 23,7 (t); 23,5 (t); 21,5 (t); 20,6 (t). SM m/e (%): 195 (50); 194 (12,8); 180 (27); 164 (52); 137 (17,7); 136 (100); 134 (19,8); 108 (12). Anal. ( $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ ). Calc.: C, 67,66; H, 8,77; N, 7,17. Tr.: C, 67,76; H, 8,66; N, 7,18.

**Carbométhoxy-1-tétrahydro-2,3,6,7-5H-pyrrolizine** (*Z* n=1, m=1; R=Me). Rendement 42%;  $E_{b,0,5}=70-75^\circ\text{C}^{44}$ ; chromatographie (éther/éther de pétrole : 75/25); IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 1680, 1625, 1255, 1110. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 2,08-2,48 (m, 2H); 2,59-2,77 (m, 2H); 2,92-3,45 (m, 6H); 3,63 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 171,2 (s); 159,0 (s); 91,0 (s); 50,1 (q); 49,8 (t); 48,6 (t); 32,6 (t); 26,4 (t); 25,7 (t). SM m/e (%): 167 (57); 166 (27); 165 (61); 150 (54); 136 (77); 134 (100); 108 (51); 106 (46). Anal. ( $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2$ ). Calc.: C, 64,65; H, 7,83; N, 8,37. Tr.: C, 64,60; H, 7,91; N, 8,23.

**Carbéthoxy-1-tétrahydro-2,3,6,7-5H-pyrrolizidine** (*Z* n=1, m=1; R=Et). Rendement 45%;  $E_{b,0,1}=150-155^\circ\text{C}$  (kugelrohr); IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 1680, 1625, 1255, 1110. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 1,35 (t, 3H,  $J=7$  Hz); 2,05-2,47 (m, 2H); 2,51-2,83 (m, 2H); 2,90-3,62 (m, 6H); 4,12 (q, 2H,  $J=7$ Hz). Anal. ( $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ ). Calc.: C, 66,27; H, 8,34; N, 7,73. Tr.: C, 66,12; H, 8,42; N, 7,68.

#### [5] Préparation des $\beta$ -aminoesters bicycliques 13, 14, 15 et 16.

Une solution éthanolique (50 ml) contenant 0,01 mole de  $\beta$ -énaminoester **Z**, en présence d'une quantité catalytique de nickel de Raney, est portée à  $100^\circ\text{C}$  ou  $200^\circ\text{C}$  pendant 5 h sous pression d'Hydrogène (150 atmosphères). Après refroidissement, on filtre, évapore l'alcool puis distille.

#### Carbéthoxy-1 octahydro-1,2,3,6,7,8,9,10-4H-pyrido [1,2-a] pyridine 13 et 14.

Rdt.: 89% ;  $E_{b,0,1}=75^\circ\text{C}$  (huile incolore). IR (film)  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 1720. Anal. ( $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ ). Calc.: C, 68,18; H, 10,01; N, 6,62. Tr.: C, 68,32; H, 9,87; N, 6,50.

**Composé 13 cis** : Rf = 0,42 [ccm ( $\text{SiO}_2$ ); MeOH]; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 1,14 (t, 3H,  $J=7$  Hz); 1,31-1,68 (m, 8H); 1,76-2,07 (m, 5H); 2,40-2,44 (m, 1H); 2,75-2,83 (m, 2H); 4,03 (q, 2H,  $J=7$  Hz). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 173,40; 63,09; 29,20; 26,68; 25,16; 24,72; 22,32; 14,40.

**Composé 14 trans** : Rf = 0,54 [ccm ( $\text{SiO}_2$ ); MeOH]; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 1,17 (t, 3H,  $J=7$  Hz); 1,37-1,67 (m, 8H); 1,80-2,04 (m, 5H); 2,12-2,21 (m, 1H); 2,66-2,77 (m, 2H); 4,04 (q, 2H,  $J=7$  Hz). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 174,37; 63,38; 59,77; 56,44; 55,86; 49,28; 30,65; 28,50; 25,55; 24,41; 24,16; 14,01.

#### Carbéthoxy-1 hexahydro-2,3,5,6,7,8-1H-pyrrolizidines 15 et 16.

Rdt.: 90% ;  $E_{b,0,1}=105^\circ\text{C}$  (huile incolore). IR (film)  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 1720; Anal. ( $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ ). Calc.: C, 67,66; H, 8,78; N, 7,17. Tr.: C, 67,82; H, 8,75; N, 7,09.

**Composé 15 cis** : Rf = 0,45 [ccm ( $\text{SiO}_2$ ); MeOH]; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 1,22 (t, 3H,  $J=7$  Hz); 1,20-1,38 (m, 1H); 1,62-1,85 (m, 4H); 1,98-2,28 (m, 1H); 2,45-2,55 (m, 1H); 2,65-2,78 (m, 1H); 2,85-2,95 (m, 1H); 3,05-3,10 (m, 2H); 3,64-3,72 (m, 1H); 4,11 (q, 2H,  $J=7$  Hz). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 173,55; 65,74; 60,38; 55,57; 53,61; 47,42; 28,48; 26,63; 26,37; 14,32.

**Composé 16 trans** : Rf = 0,55 [ccm ( $\text{SiO}_2$ ); MeOH]; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 1,28 (t, 3H,  $J=7$  Hz); 1,58-1,68 (m, 1H); 1,70-1,87 (m, 2H); 1,92-2,08 (m, 1H); 2,10-2,16 (m, 2H); 2,45-2,58 (m, 2H); 2,59-2,65 (m, 1H); 2,95-3,05 (m, 1H); 3,18-3,26 (m, 1H); 3,55-3,68 (m, 1H); 4,16 (q, 2H,  $J=7$  Hz).



**[6] Préparation des  $\beta$ -aminoalcools bicycliques 4 et 5.**

## Mode opératoire général :

A une solution de 25 ml d'éther contenant 1,14g de  $\text{LiAlH}_4$  (0,03 mole), on ajoute goutte à goutte 0,01 mole de  $\beta$ -aminoester dilué dans 15 ml d'éther anhydre. La solution est agitée 18 heures à température ambiante puis hydrolysée à 0°C par 2,5 ml d'eau. Après 10 minutes d'agitation, on ajoute 10 ml d'une solution de NaOH à 10%. On laisse sous agitation pendant 30 minutes puis extrait au dichlorométhane (3 fois 60 ml). Les phases organiques réunies sont séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après filtration et élimination des solvants, l'huile résiduelle est purifiée par distillation.

**Hydroxyméthyl-8 octahydro-1,2,3,6,7,8,9,10-4H-pyrido [1,2-a] pyridines 4 et 5.**

Rdt.: 76%. IR ( $\text{CHBr}_3$ )  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3200. Anal. ( $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}$ ). Calc.: C, 70,96; H, 11,32; N, 8,28. Tr.: C, 71,03; H, 11,17; N, 8,35.

**Composé cis (Lupinine) 4.**

P.F. : 58-59°C (hexane). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 0,92-1,08 (m, 1H); 1,16-1,42 (m, 6H); 1,50-1,58 (m, 2H); 1,60-1,81 (m, 4H); 2,18-2,26 (m, 1H); 2,44-2,56 (m, 2H); 3,72-3,78 (m, 1H); 4,12-4,16 (m, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 65,20; 57,34; 39,10; 31,26; 29,96; 25,93; 25,06; 23,14.

**Composé trans (Epilupinine) 5.**

P.F. : 79-81°C (hexane). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 1,18-1,54 (m, 4H); 1,57-1,75 (m, 6H); 1,78-1,94 (m, 4H); 2,52-2,74 (m, 2H); 3,55-3,70 (m, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 64,89; 63,81; 57,12; 57,03; 44,40; 29,92; 28,94; 25,94; 25,49; 25,03.

## REFERENCES

- 1- Leonard, L.J., *The alkaloids*, Vol.I, Manske, R.H.F., Editeur, Academic Press, New-York (1960).
- 2- Warren, F.L., *The alkaloids-Chemistry and Physiology*, Vol. XII, Manske, R.H.F., éditeur, Academic Press, New-York (1970).
- 3- Pomeroy, A.R., Rapper, C., *Eur. J. Pharmacol.*, 1971, 14, 374.
- 4- Crout, D.H.G., *The alkaloids*, Chem. Soc., Londres, 1976, 6, 84.
- 5- Pinnick, H.W., Chang, Y.H., *Tetrahedron Lett.*, 1979, 10, 837.
- 6- Brandange, S., Lundin, C., *Acta Chim. Scand.*, 1971, 25, 2447.
- 7- Gramain, J.C., Remuson, R., Vallee, D., *J. Org. Chem.*, 1985, 50, 710.
- 8- Pinnick, H.W., Chang, Y.H., *ibid*, 1978, 43, 4662.
- 9- Muchowski, J.M., Nelson, P.H., *Tetrahedron Lett.*, 1980, 21, 4585.
- 10- Van Tamelen, E., Foltz, R.L., *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, 91, 7372.
- 11- Bremmer, M.L., Khatri, N.A., Weinreb, S.M., *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 3661.

- 12- Goldberg, S.I., Ragade, I., *J. Org. Chem.*, 1967, 32, 1046.
- 13- Gerrans, G.C., Howard, A.S., Orlek, B.S., *Tetrahedron Lett.*, 1975, 16, 4171.
- 14- Célérier, J.P., Richaud, M.G., Lhommet, G., *Synthesis*, 1983, p 195.
- 15- Hepp, P., *Ber. Dtch. Chem. Ges.*, 1877, 10, 327.
- 16- Fones, W.S., *J. Org. Chem.*, 1949, 14, 1099.
- 17- Koziara, A., Zawadski, S., Zwierzak, A., *Synthesis*, 1979, 2, 527.
- 18- Reppe, K., *Just. Liebigs Ann. Chem.*, 1955, 596, 159.
- 19- Célérier, J.P., Deloisy, E., Lhommet, G., Maitte, P., *J. Org. Chem.*, 1979, 44, 3089.
- 20- Dhimane, H., Pommelet, J.C., Chuche, J., Lhommet, G., Richaud, M.G., Haddad, M., *Tetrahedron Lett.*, 1985, 26, 833.
- 21- Lorencák, Pommelet, J.C., Chuche, J., Wentrup, C., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1986, p 369.
- 22- Dhimane, H., Pommelet, J.C., Chuche, J., Lhommet, G., Haddad, M., *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 885.
- 23- Puetzer, B., Katz, J., Horwitz, L., *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74, 4959.