

# THÈSE

PRÉSENTÉE À

L'UNIVERSITÉ DE PARIS-SUD  
CENTRE D'ORSAY

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR 3<sup>ème</sup> CYCLE  
CHIMIE ORGANIQUE

PAR

**christine BESSELIÈVRE-TALBOT**

**Isomérisation photochimique de  $\Delta_3$  pipéridines en  $\Delta_2$  pipéridines -  
Applications à la synthèse d'alcaloïdes .**

SOUTENUE LE 24 . 2 1977 DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

M. POISSON

Président

Mlle FICINI

Examineurs

M. GRAMAIN

# THÈSE

PRÉSENTÉE À

ST4/4053

L'UNIVERSITÉ DE PARIS-SUD  
CENTRE D'ORSAY

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR 3<sup>ème</sup> CYCLE  
CHIMIE ORGANIQUE

PAR

**christine BESSELIÈVRE-TALBOT**

**Isomérisation photochimique de  $\Delta_3$  pipéridines en  $\Delta_2$  pipéridines -  
Applications à la synthèse d'alcaloïdes .**

SOUTENUE LE 24/2/1977 DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

M. POISSON

Président

Mlle FICINI

Examinateurs

M. GRAMAIN

A Richard  
et Mathieu,

A mes parents.

Cette thèse a été effectuée à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette. Je remercie Monsieur P. POTIER, Directeur de Recherche, de m'avoir accueillie dans son laboratoire et de m'avoir permis de préparer cette thèse.

Ce travail a été réalisé sous la direction de Messieurs R. BEUGELMANS et H.-P. HUSSON, Maîtres de Recherche au C.N.R.S., qui m'ont dirigée et apporté une bienveillante contribution à la réalisation de ce mémoire. Je tiens à les remercier de m'avoir confié cette étude.

Je remercie les Professeurs : Mademoiselle FICINI, Monsieur POISSON et Monsieur GRAMAIN d'avoir accepté de juger ce travail.

Je voudrais également remercier :

. Madame et Monsieur COSSON pour avoir assuré la réalisation matérielle de ce mémoire ;

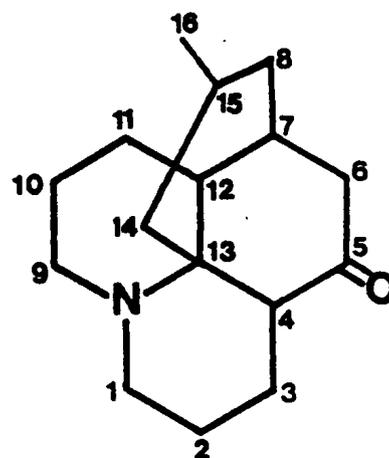
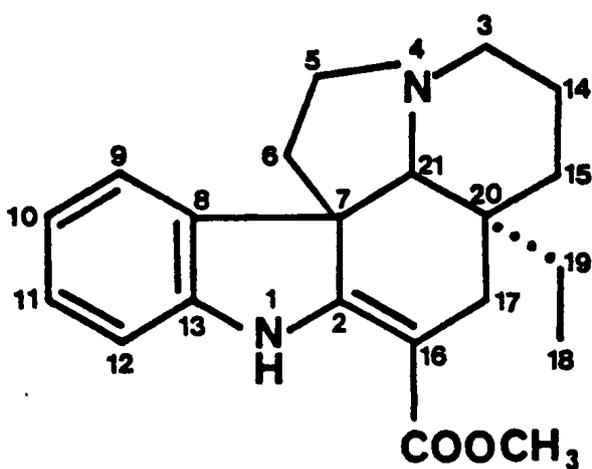
. Mes camarades de laboratoire : Madame M.-T. Le GOFF, Messieurs J. PUSSET, G. ROUSSI et C. MORIN et, plus particulièrement, R. BESSELIEVRE pour ses conseils et encouragements constants ;

. Le Centre National de la Recherche Scientifique pour l'attribution d'une allocation de recherche ;

. Messieurs S.K. KAN et P. GONORD de l'Institut d'Electronique Fondamentale.

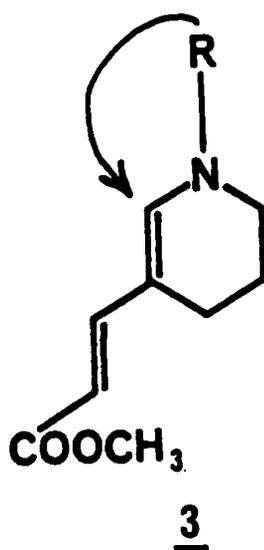
## INTRODUCTION

De nombreux alcaloïdes comportent, dans leur structure, le motif pipéridinique ; parmi ceux-ci il faut mentionner : les alcaloïdes indoliques (vincadifformine 1, par exemple), très étudiés dans notre laboratoire et la lycopodine 2, extraite de divers lycopodes, qui se rattache au groupe des alcaloïdes à structure quinolizidinique.



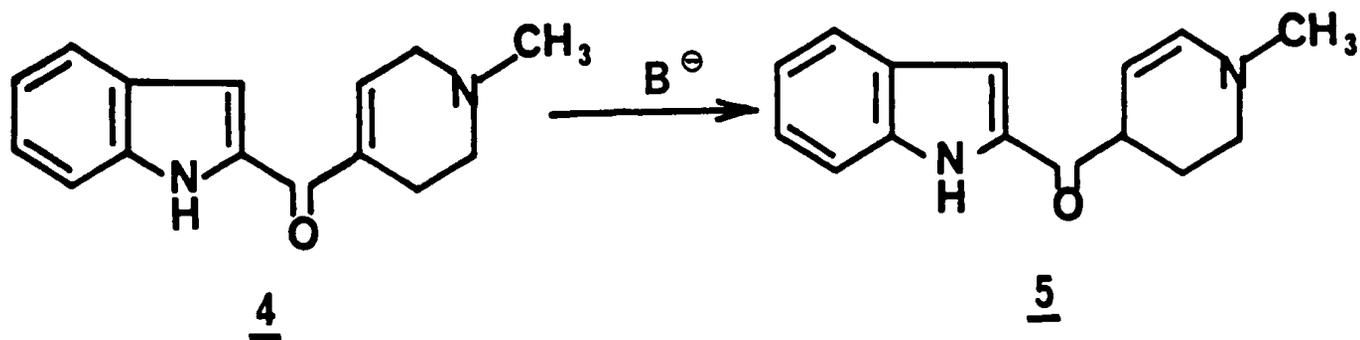
Le caractère structural commun à ces deux types d'alcaloïdes est leur substitution en  $\alpha$  de l'atome d'azote, respectivement sur  $C_{21}$  pour 1, sur  $C_{13}$  pour 2 et la présence d'une chaîne d'au moins trois carbones en  $\beta$  : carbones  $C_{17}$ ,  $C_{16}$  et ester pour la vincadiformine, carbones  $C_{12}$ ,  $C_7$  et  $C_8$  pour la lycopodine.

Une molécule telle que 3 permettrait l'accès à ce motif structural et constituerait un intermédiaire intéressant pour la synthèse de ces alcaloïdes.

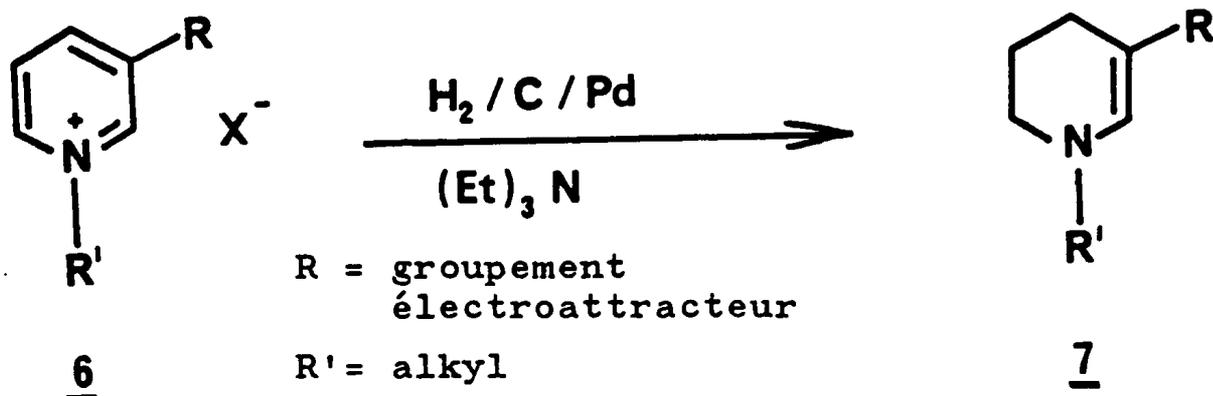


Deux voies d'accès à une telle molécule étaient a priori possibles :

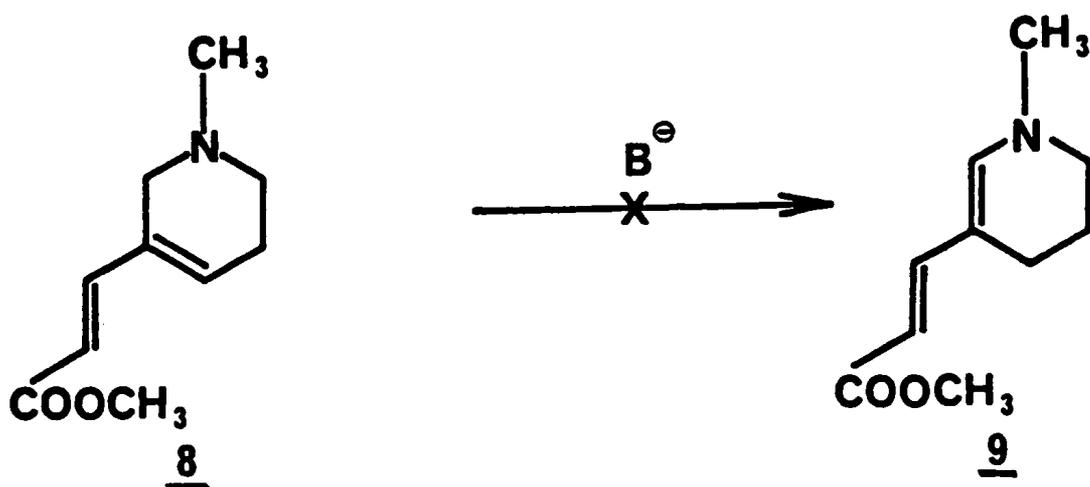
- l'isomérisation de pipéridéine-2 en pipéridéine-3, selon les travaux de JOULE [1] qui rapporte la conversion de la méthyl-1-( $\alpha$ -indole carbonyl)-4 pipéridéine-3 4 en méthyl-1-( $\alpha$ -indole carbonyl)-4 pipéridéine-2 5 :



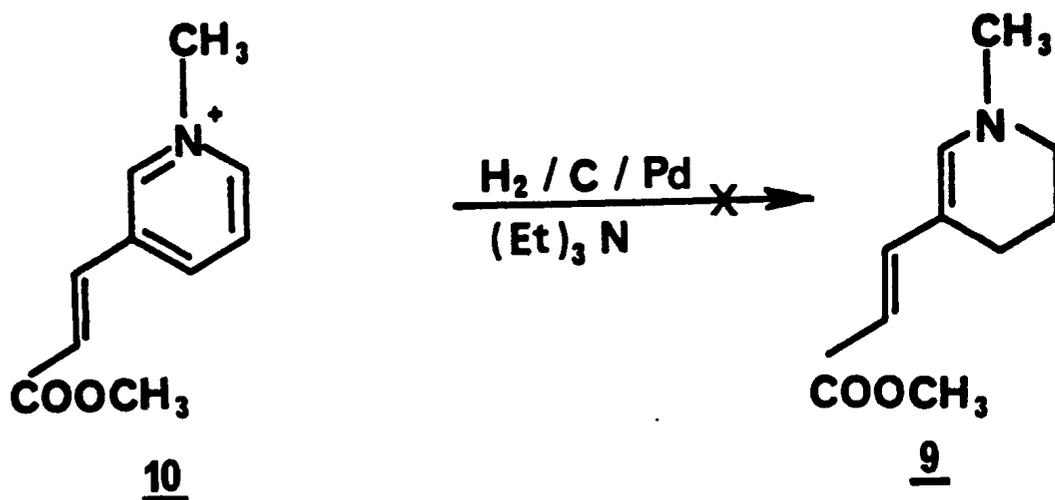
- . l'hydrogénation partielle des sels de pyridinium 6, selon la méthode de WENKERT [2 à 5] :



Malheureusement, la  $\Delta_3$  pipéridine 8, soumise à l'action d'une base ne peut être isomérisée en  $\Delta_2$  pipéridine 9; ce fait est en accord avec les observations de WENKERT [2] sur des substrats analogues.



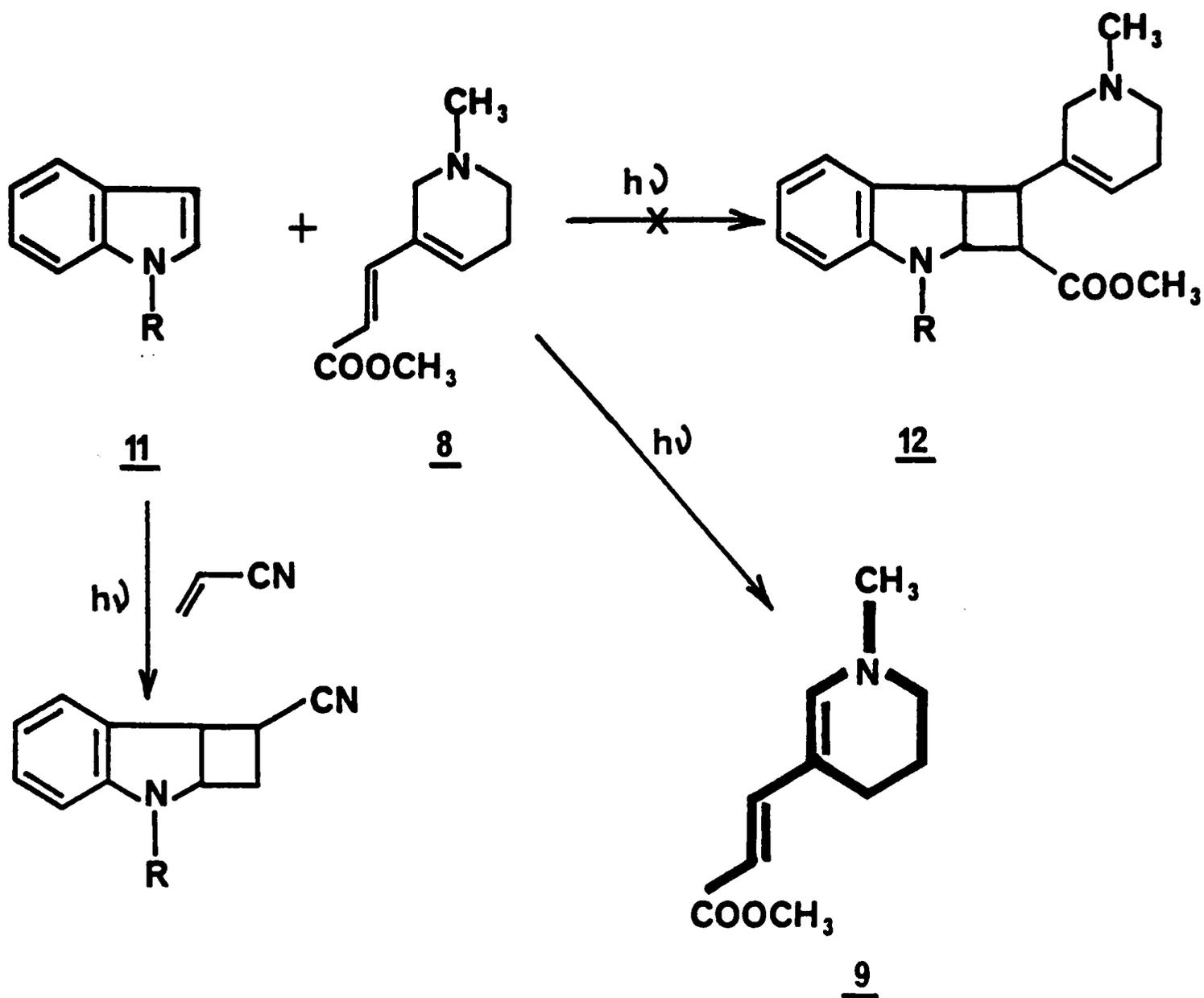
Nous avons tenté, sans succès, l'hydrogénation partielle des sels de pyridinium 10 en diénamine 9, selon la méthode de WENKERT.



Une molécule telle que 3 n'est donc pas accessible par une voie chimique, comme les travaux déjà publiés pouvaient le laisser présager [6].

Comme nous avons préparé 8 et que l'essai d'isomérisation avait échoué, nous avons, par analogie avec les travaux de FOSTER et JULIAN [7] - qui additionnent l'acrylonitrile sur l'indole protégé 11 - tenté la cycloaddition photochimique de la pipéridéine-3 8 sur le N-acyl indole 11. Nous espérons ainsi avoir accès au dihydroindole 12, intermédiaire intéressant pour la synthèse d'analogues structuraux de produits naturels.

Or, le produit 12 ne se forme pas mais nous avons observé que 8 subit une isomérisation photochimique et conduit à 9 avec de bons rendements.



Ainsi, d'une manière indirecte et fortuite, nous avons découvert une méthode de préparation des diénamines telle que **9**, recherchée depuis longtemps pour la synthèse d'alcaloïdes à noyau pipéridinique.

Le présent travail a donc consisté à étudier d'abord cette réaction nouvelle et à l'appliquer ensuite à des approches de synthèse de la vincadifformine **1** et de la lycopodine **2**.

Les résultats seront exposés selon le plan suivant :

## CHAPITRE I - ISOMERISATION PHOTOCHIMIQUE DE PIPERIDEINES-3 EN PIPERIDEINES-2

- 1.1. Synthèse des pipéridéines-3
- 1.2. Photoisomérisation de pipéridéines-3
- 1.3. Mécanisme.

## CHAPITRE II - TENTATIVE DE SYNTHÈSE DE LA LYCOPODINE

- 2.1. Travaux antérieurs
  - 2.1.1. Approches
    - 2.1.1.1. WIESNER
    - 2.1.1.2. PARKER - Z. HORII
    - 2.1.1.3. BOHLMANN
    - 2.1.1.4. WENKERT
    - 2.1.1.5. TROST
    - 2.1.1.6. GERRANS
  - 2.1.2. Synthèses totales
    - 2.1.2.1. STORK
    - 2.1.2.2. AYER
- 2.2. Travaux personnels.

## CHAPITRE III - SYNTHÈSE EN SÉRIE INDOLIQUE : TYPE ASPIDOSPERMA

- 3.1. Travaux antérieurs
  - 3.1.1. Synthèse à partir de la tryptamine
    - 3.1.1.1. BARTON HARLEY-MASON
    - 3.1.1.2. HARLEY-MASON
    - 3.1.1.3. KUTNEY
    - 3.1.1.4. BUCHI
    - 3.1.1.5. LEVY et Le MEN

3.1.2. Synthèse selon FISCHER

3.1.2.1. STORK

3.1.2.2. BAN

3.1.2.3. KUEHNE et BAYHA

3.2. Travaux personnels : synthèse de la déséthylvinca-  
difformine

CONCLUSION

PARTIE EXPERIMENTALE

BIBLIOGRAPHIE.

CHAPITRE I

ISOMERISATION PHOTOCHIMIQUE DE  
PIPERIDEINES-3 EN PIPERIDEINES-2

1.1. SYNTHESE DES PIPERIDEINES-3

Toutes les pipéridéines-3 rencontrées au cours de ce travail sont synthétisées suivant le schéma général I [8-9].

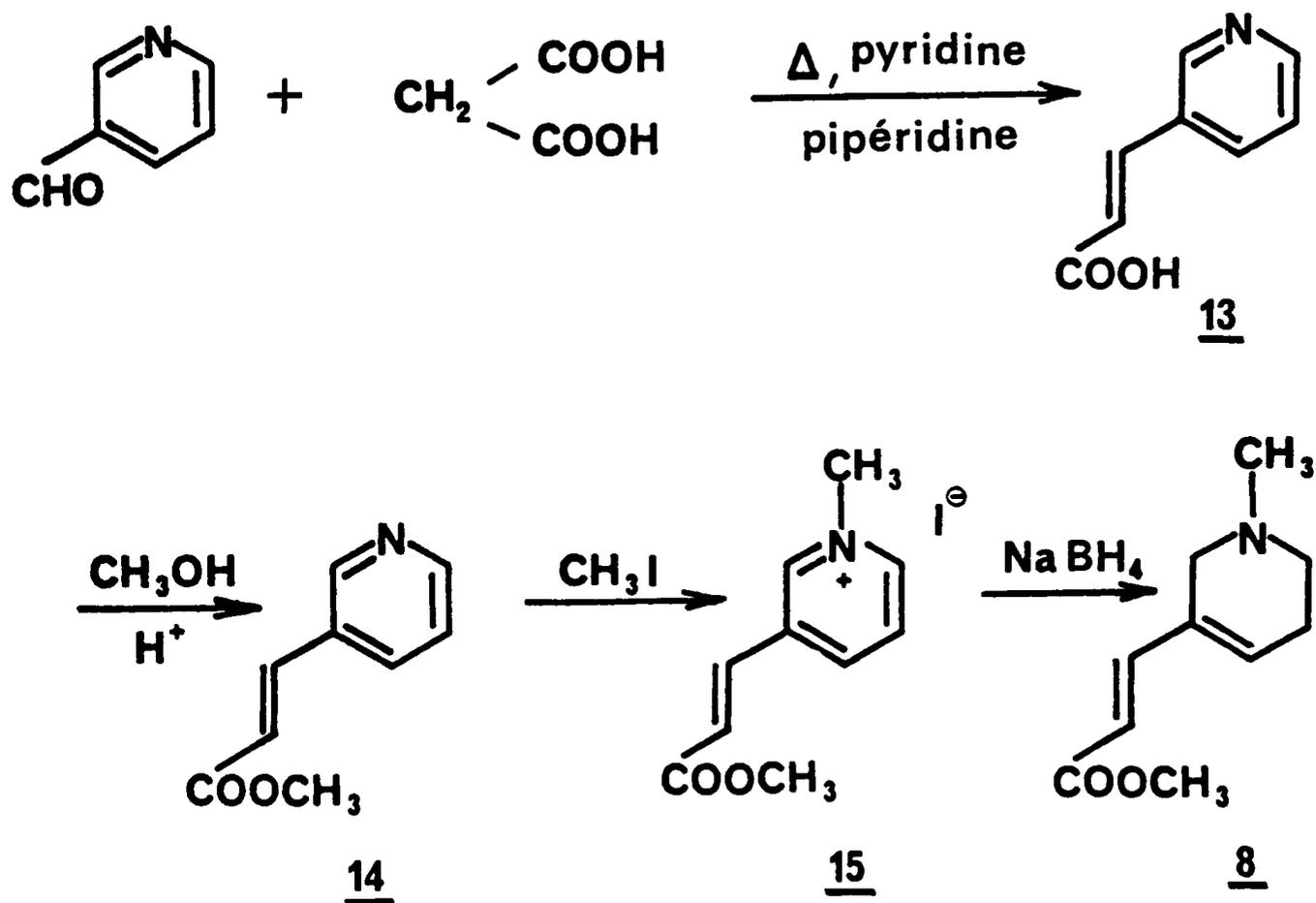


SCHÉMA I



Les données spectrales de 9, comparées à celles de 8, dans le tableau I, sont caractéristiques de la structure diénamine :

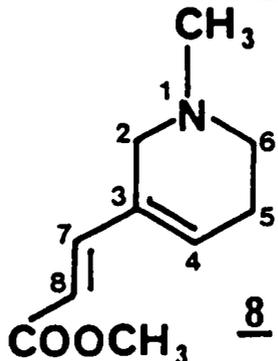
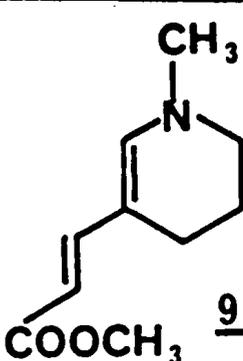
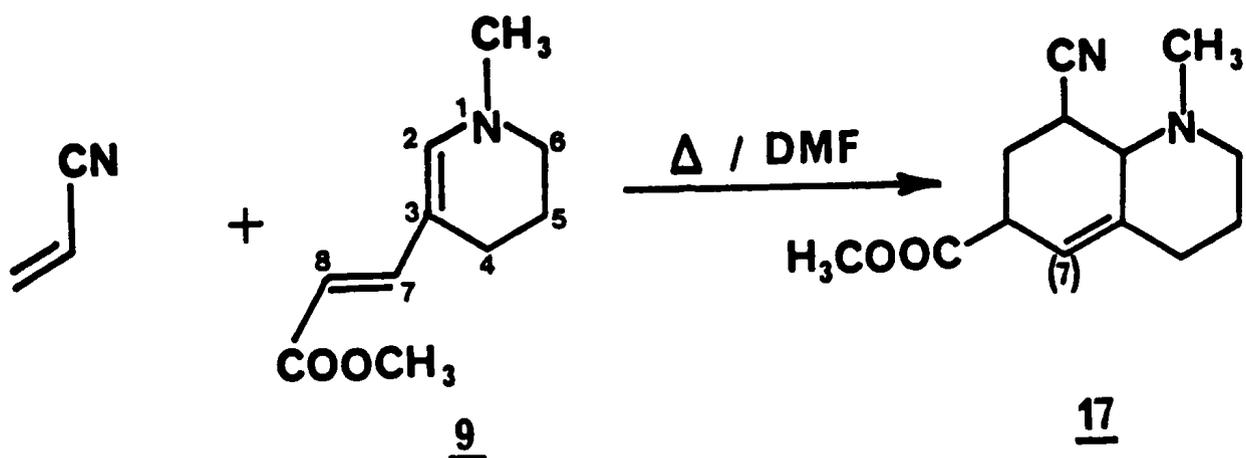
		 $\text{CH}_3$ <u>8</u>	 $\text{CH}_3$ <u>9</u>
R.M.N.	N-CH <sub>3</sub> ppm	<u>s</u> 2,40	<u>s</u> 2,84
	H <sub>4</sub> ppm	<u>m</u> 6,12	
	H <sub>2</sub> ppm	<u>m</u> 3,05	<u>s</u> 6,42
I.R.	$\nu \text{ cm}^{-1}$	1732	1680
U.V.	$\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon)$	258 (4,39)	357 (4,62)

TABLEAU I

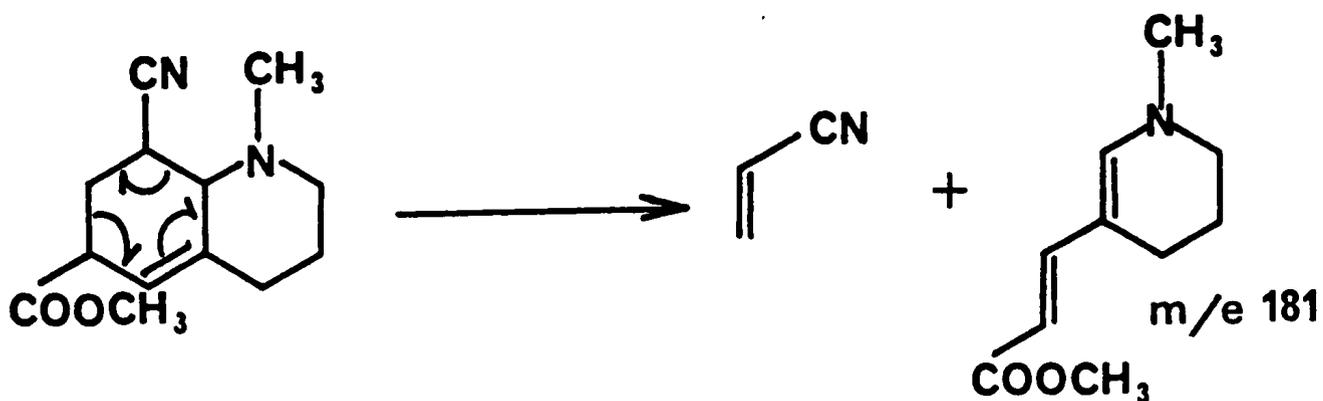
Cette structure est confirmée par la réactivité de 9 vis-à-vis d'un réactif électrophile.

La condensation de 9 avec l'acrylonitrile dans le D.M.F. à reflux conduit à un produit majoritaire 17 cristallisé.



Le produit 17 comporte, vraisemblablement, une double liaison en position  $C_{(7)}$  car en I.R. la fréquence de l'ester à  $1740\text{cm}^{-1}$  et celle du nitrile à  $2220\text{cm}^{-1}$  excluent que cette double liaison soit conjuguée à l'une ou à l'autre de ces fonctions.

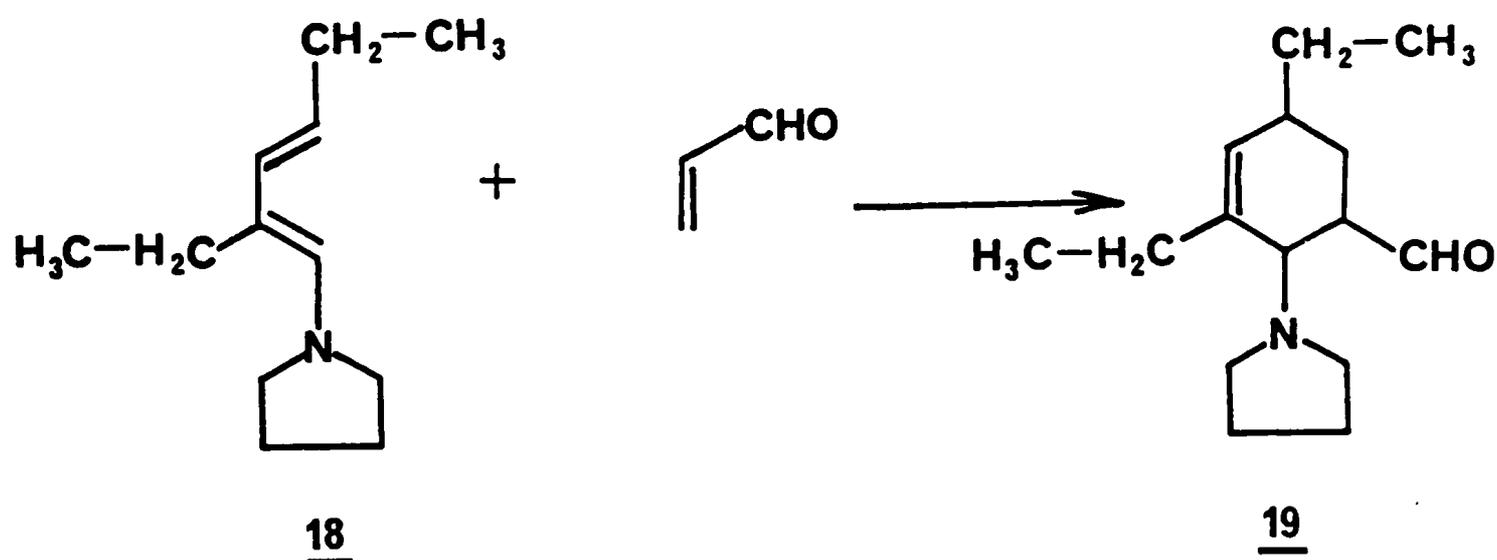
La position de la double liaison est confirmée par l'examen du spectre de masse dans lequel l'ion à  $m/e$  181 (100%) est explicable par une réaction de rétro-Diels qui livre un fragment correspondant à l'énamine 9.



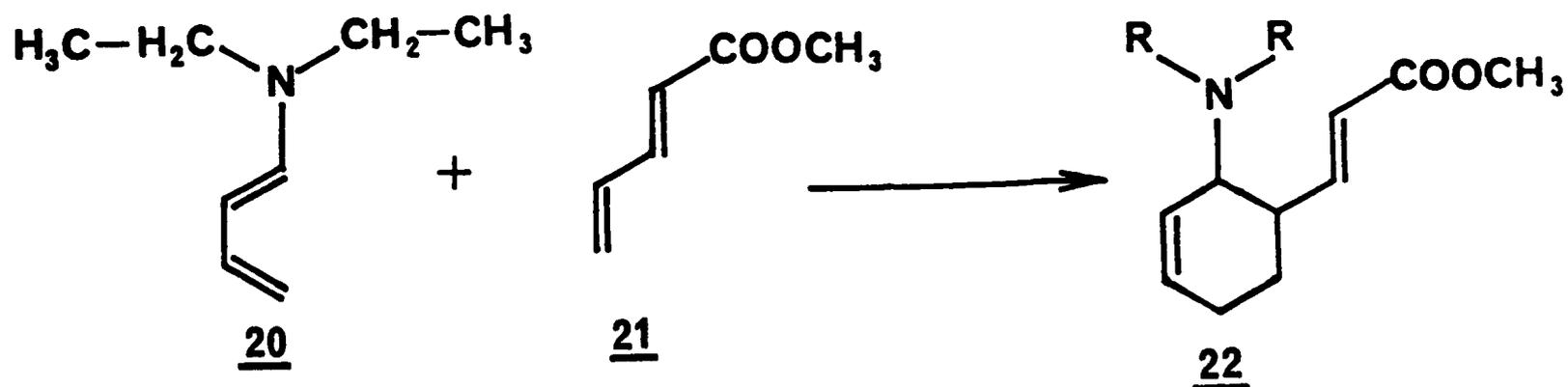
La réaction de condensation de l'acrylonitrile sur la diénamine 9 est une réaction de Diels-Alder dans laquelle le sens de l'addition correspond aux prévisions déduites du schéma de transfert électronique concerté, en tenant compte des effets

donneurs et accepteurs. Ceci explique la régio-sélectivité observée de 17 dans l'attaque du diène (diénamine) sur le diénophile (l'acrylonitrile).

Les diénamines sont connues pour jouer le rôle de diène riche en électrons, par exemple l'acroléine diénophile pauvre en électrons se condense par une réaction de Diels-Alder sur la N-pyrrolidine-1-éthyl-2-hexadiène-1,3 18 pour donner 19 [10].



En présence de deux systèmes diéniques, tels que 20 et 21, c'est la diénamine riche en électrons qui joue le rôle du diène [11].

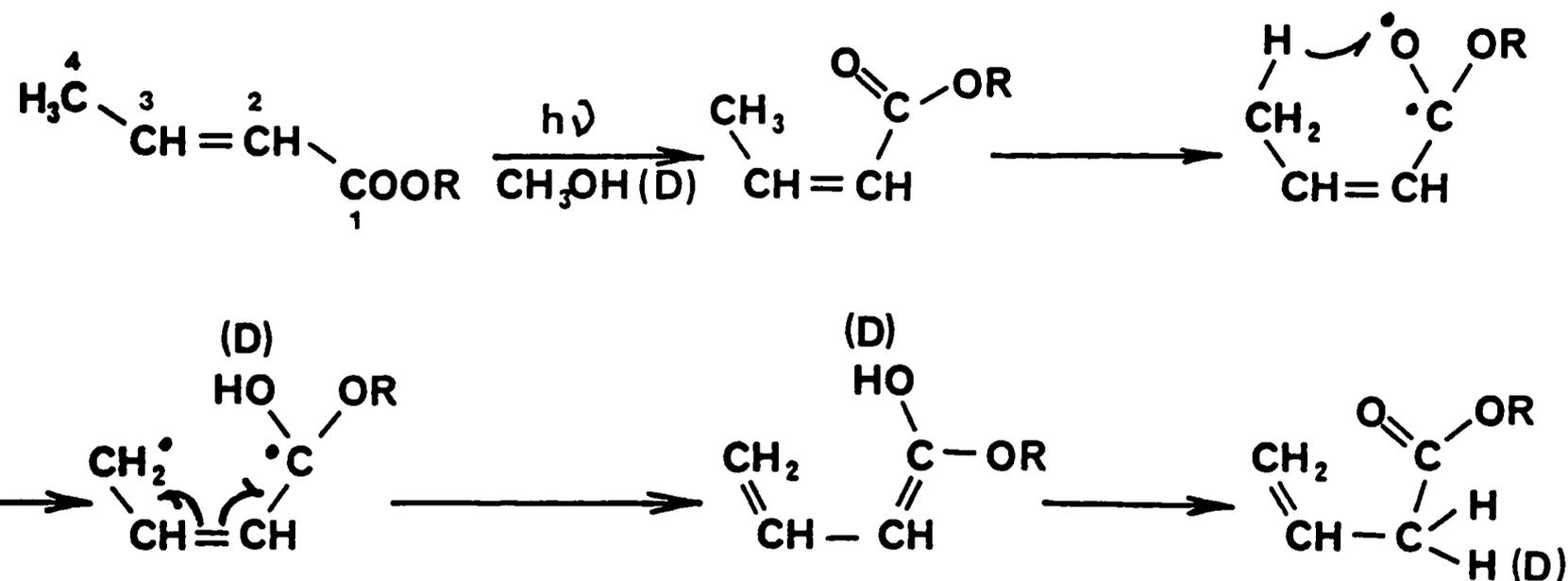


La réaction de condensation de l'acrylonitrile sur 9 s'apparente bien à ces deux exemples.

### 1.3. HYPOTHESES CONCERNANT LE MECANISME PHOTOCHEMIQUE

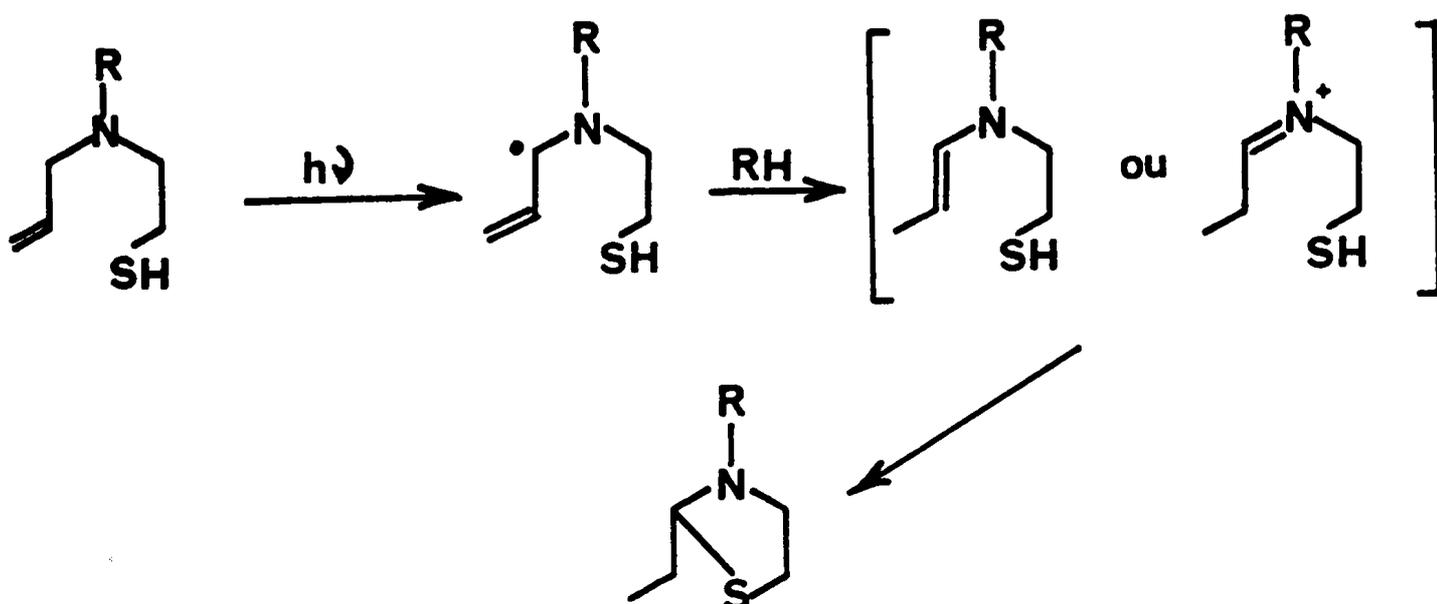
Une explication du mécanisme d'isomérisation peut être proposée en tenant compte des faits expérimentaux.

1°) La réaction passe par le dérivé cis et présenterait alors une analogie avec la photodéconjugaison des esters [12 à 20] qui implique un mécanisme cyclique avec arrachement d'un des hydrogènes portés par C<sub>4</sub> en γ du carbonyle.

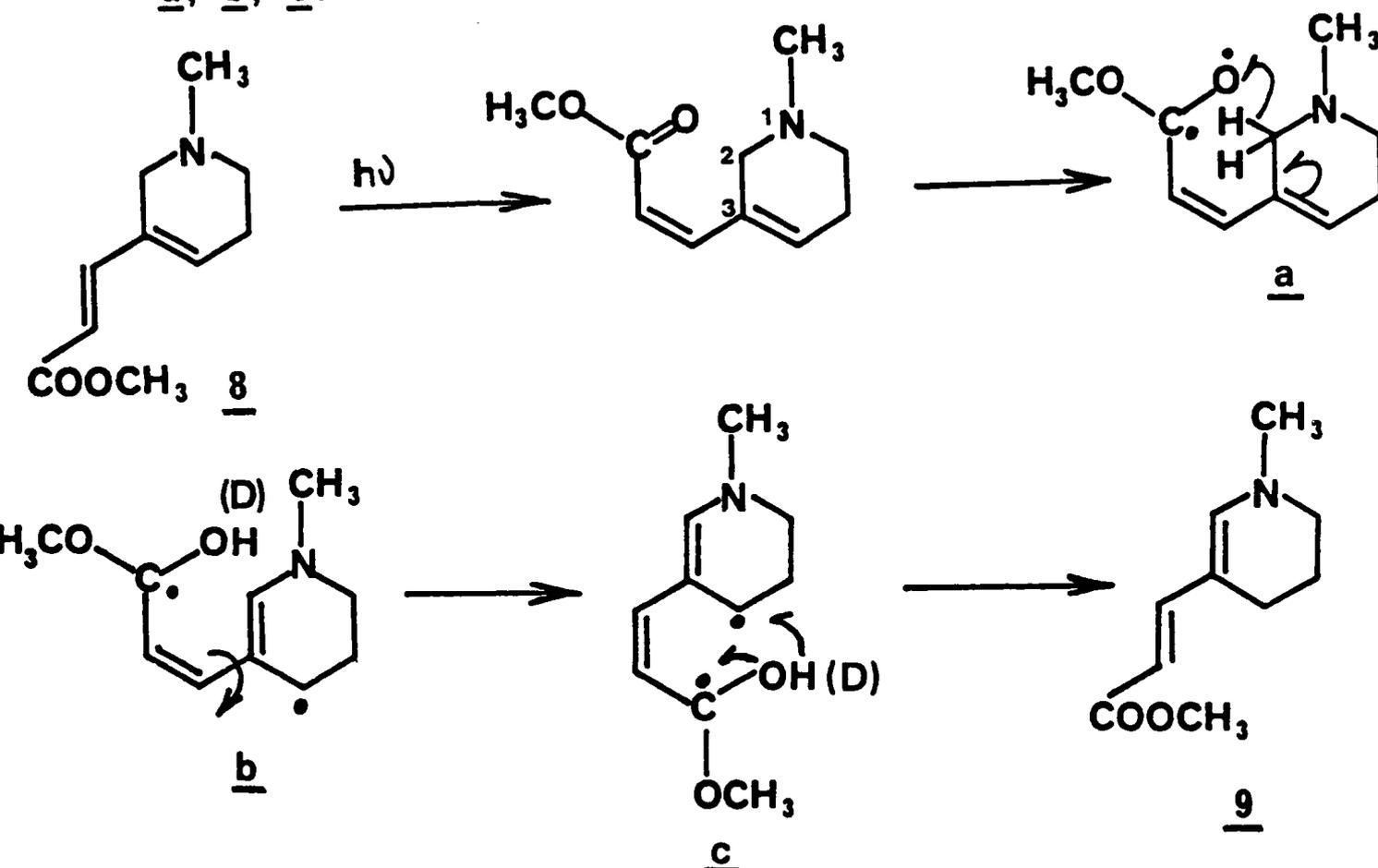


L'irradiation de ces esters dans le méthanol deutérié conduit à l'incorporation d'un atome de deutérium sur le carbone C<sub>2</sub> dans le produit final. Cette incorporation est explicable par l'échange rapide de l'hydrogène de la forme énolique [15].

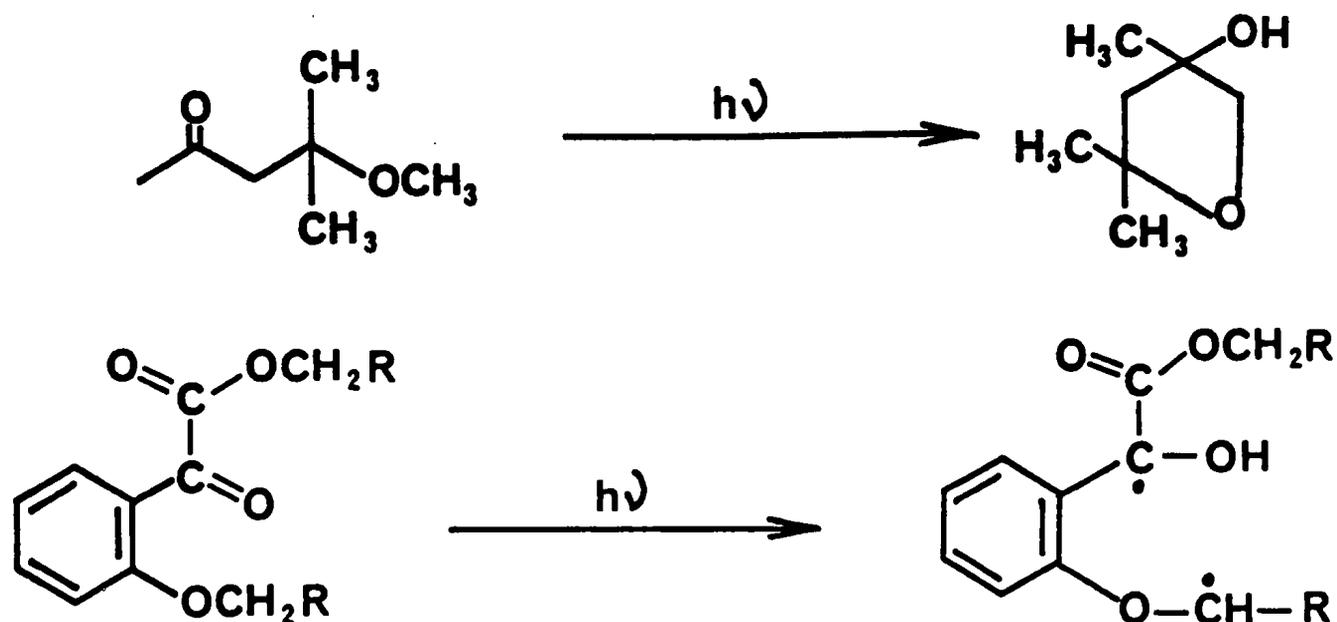
Dans notre cas, à la différence des esters α-β insaturés, aucun hydrogène en γ du carbonyle n'est présent sur C<sub>3</sub> ; par contre, il existe sur C<sub>2</sub> un atome d'hydrogène en position δ qui possède la particularité d'être activé à la fois par sa position allylique et par la présence de l'atome d'azote adjacent. Cette activation est analogue à celle observée par SURZUR et CROZET [21] :



Dans notre cas, l'arrachement de l'hydrogène  $\delta$  implique donc un mécanisme à 7 centres, et une suite d'intermédiaires a, b, c.



L'arrachement d'un proton en  $\delta$  est connu [22 à 27] pour les  $\beta$ -alkoxy  $\beta$ - $\beta$ -diméthyl cétones, O-alkoxy phényl glyoxylate, par exemple.



2°) L'irradiation effectuée en présence d'éther saturé de D<sub>2</sub>O ne conduit pas à un produit final deutérié, à la différence des esters α,β insaturés. Ceci peut être interprété par le fait que la réaction ne passerait pas par une forme énolique. Cette hypothèse se confirme par l'irradiation de la Δ<sub>3</sub> pipéridine 8 dans le méthanol deutérié qui conduit à l'énamine 9 partiellement deutériée sur C<sub>4</sub>.

L'incorporation de deutérium sur la diénamine 9 est mise en évidence par spectrométrie de masse m/e 182 (M<sup>+</sup>) (d ≈ 50%).

La localisation sur C<sub>4</sub> découle de l'examen du spectre R.M.N. à 240MHz sur lequel l'intégration du massif à allure de triplet à 2,55ppm attribué au méthylène C<sub>4</sub> montre la présence de 1,5 proton. L'allure de ce massif et celle du système à allure de quintuplet à 2,28ppm attribué aux protons en C<sub>5</sub> sont modifiés par rapport au spectre de l'énamine non deutériée : on note une simplification du spectre s'expliquant par une suppression partielle des couplages des protons en C<sub>4</sub> et C<sub>5</sub>.

Cette deutériation peut s'interpréter par l'échange sur l'hydroxyle des intermédiaires b et c (inefficace dans l'éther saturé de D<sub>2</sub>O). Sur b, la chaîne acrylique en position 3 subi-

rait une rotation permettant le transfert d'un hydrogène, ou d'un deutérium de l'hydroxyle, vers le C<sub>4</sub> pour donner c.

Théoriquement, un mécanisme de transfert d'hydrogène intermoléculaire pourrait également être considéré ; cependant, nous n'avons aucun indice expérimental en sa faveur.

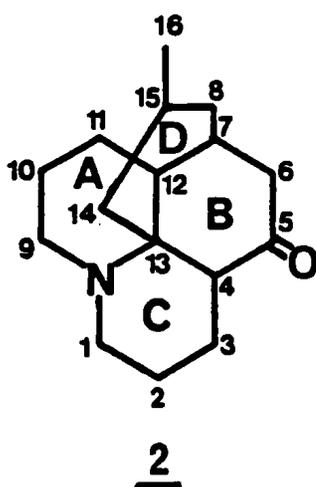
Cette réaction d'isomérisation est originale, elle est apparentée, dans une première étape, à la déconjugaison des esters ou cétones  $\alpha, \beta$  insaturés par son intermédiaire cis b (isomérisation trans-cis), mais elle s'en différencie ensuite par l'arrachement d'un hydrogène en  $\delta$  conduisant finalement à une migration de la double liaison 3-4 vers la position 2-3 (et non pas à une déconjugaison par rapport à la fonction carbonylée).

Elle s'avère être la seule réaction permettant d'obtenir le synthon 3 que nous pouvons ainsi préparer en quantités suffisantes. La suite de ce travail rapporte l'utilisation de cette réaction de photoisomérisation en vue de la synthèse d'analogues structuraux de la vincadifformine 1 et de la lycopodine 2.

## CHAPITRE II

### TENTATIVE DE SYNTHÈSE DE LA LYCOPODINE

En 1881, BÖDEKER [28] isole la lycopodine\* 2 du Lycopodium complanatum L. Sa structure ne sera élucidée qu'en 1960 par W. HARRISON et D.B. Mac LEAN [29].



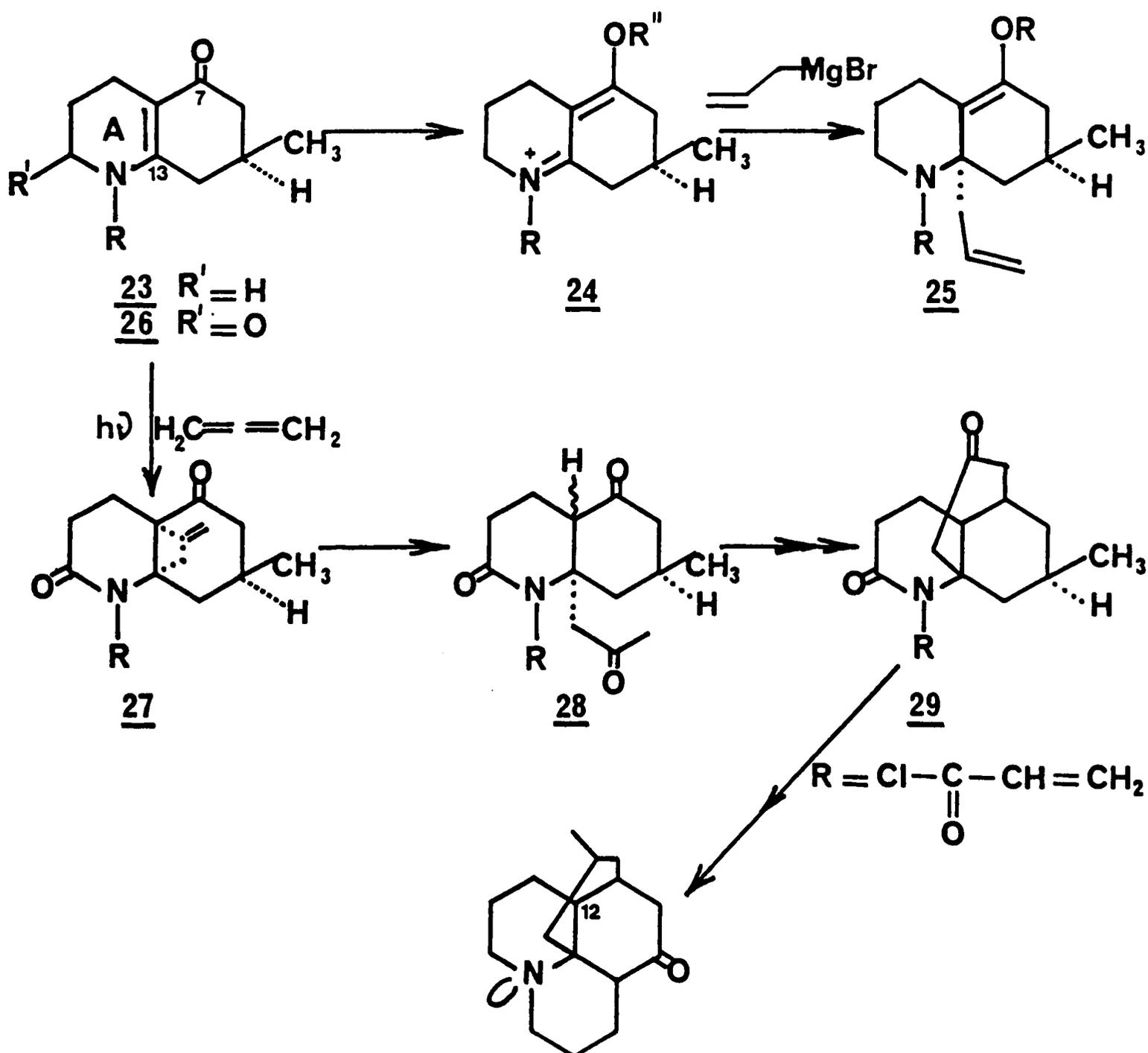
La particularité remarquable de cette structure est que l'atome C<sub>13</sub> est commun à quatre cycles, ce qui rend la synthèse totale difficile, néanmoins, plusieurs approches et synthèses totales ont été effectuées.

-----  
 \* La numérotation utilisée est celle proposée par WIESNER [30] fondée sur l'hypothèse de la biogénèse des alcaloïdes des lycopodes [31].

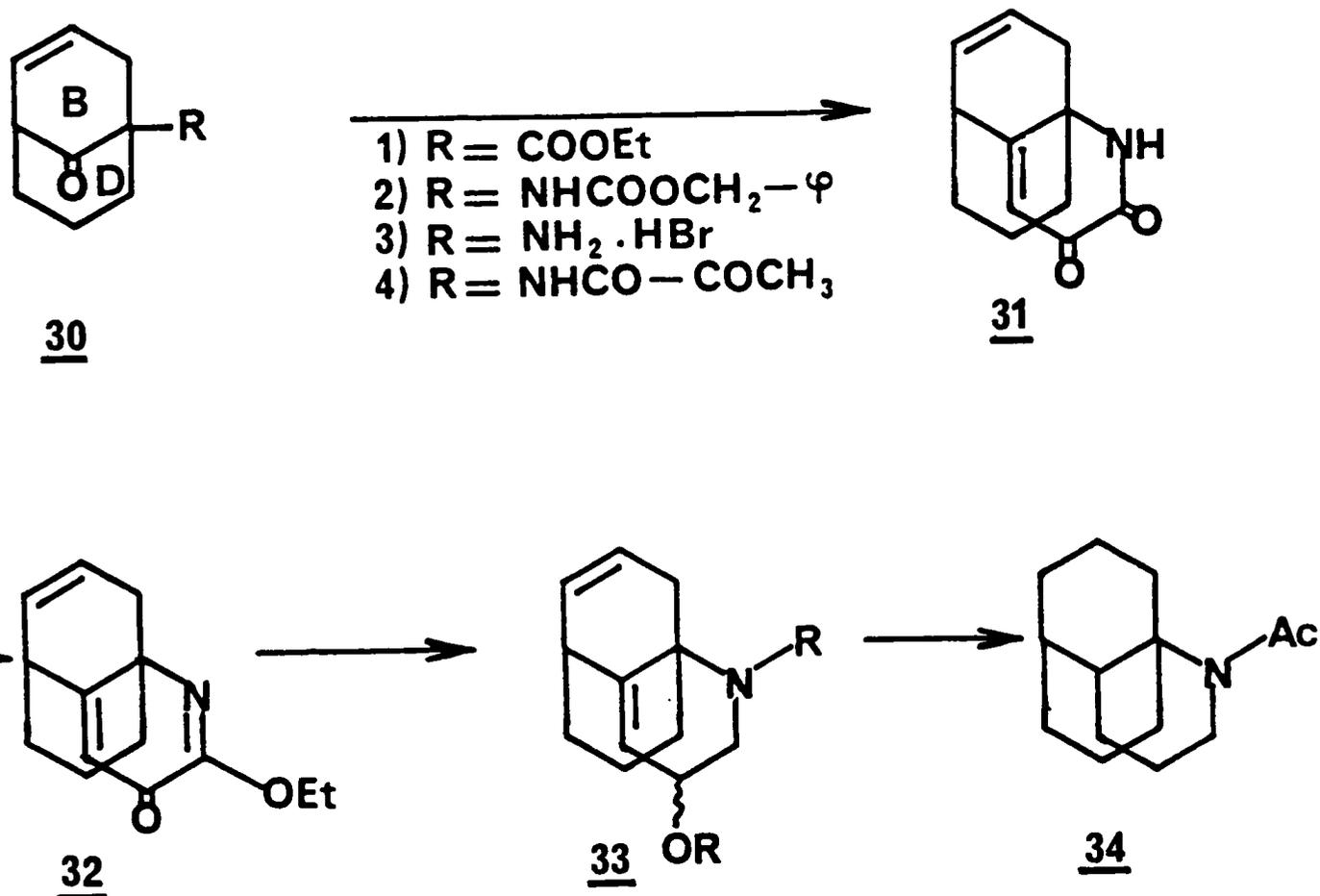
2.1. TRAVAUX ANTERIEURS2.1.1. Approches de la synthèse de la lycopodine

2.1.1.1. WIESNER [32 à 34], à partir des cycles A et D de 23, élabore le cycle B selon une attaque du réactif de Grignard (bromure d'allyle) sur l'immonium 24 conduisant à 25. Plus récemment, cette étape est réalisée par cycloaddition photochimique d'un allène sur la double liaison tétrasubstituée de 26.

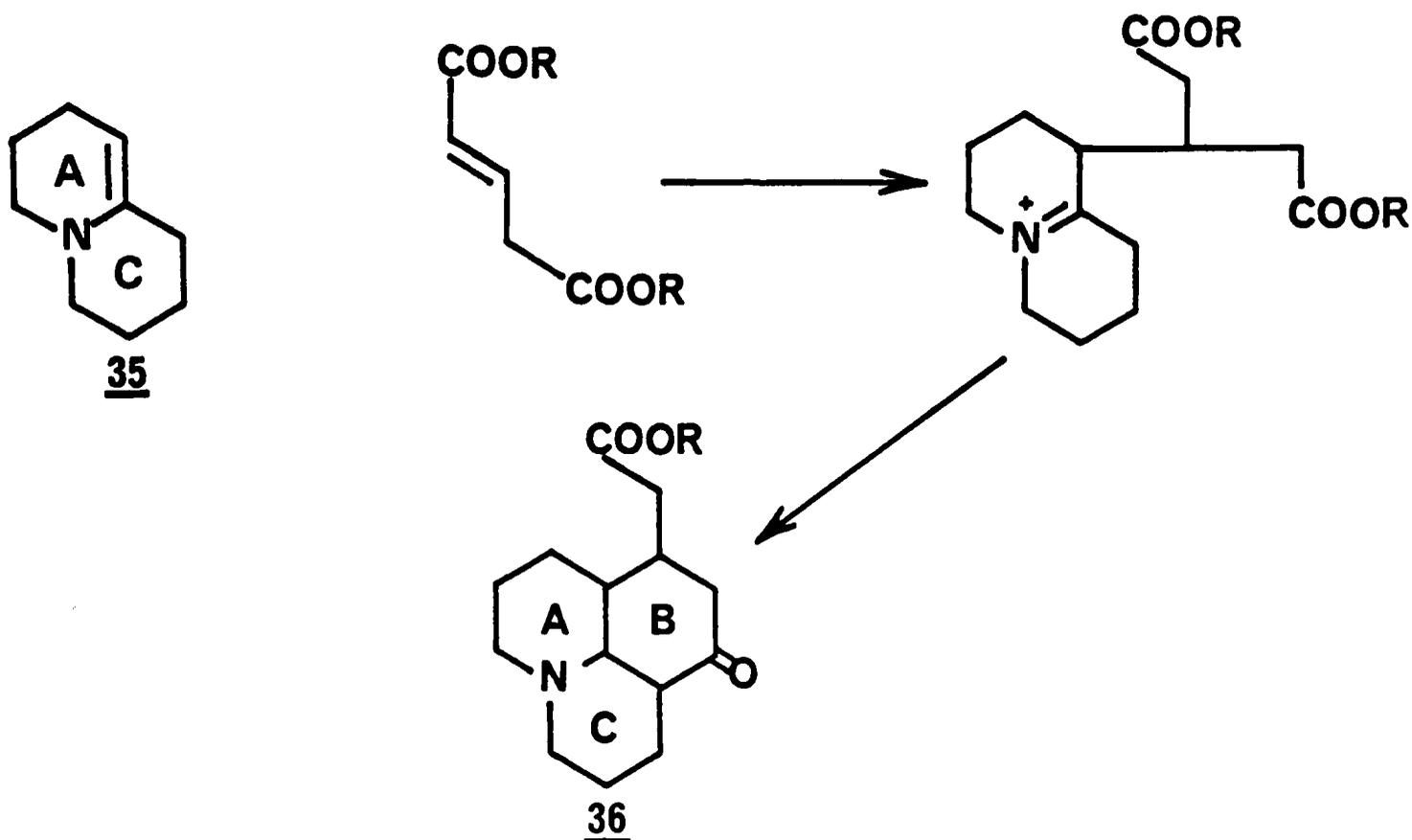
Le méthylène exo du produit 27 est ensuite transformé en un groupe acétyl. Finalement, une aldolisation conduit à 29 et ensuite à la 12-épi lycopodine grâce à un reste R approprié.



2.1.1.2. PARKER et RAPHAEL [35], d'une part, et Z. HORII [36], d'autre part, utilisent une autre approche. Ils emploient le bicyclo[3,3,1] nonane 30 qui constitue les cycles B et D, construisent ensuite le cycle C en formant en plusieurs étapes le lactame 31. L'énone-lactame 32, qui résulte de l'action du tétrafluoroborate de triéthylloxonium est réduite par l'hydrure de lithium aluminium pour donner 33. Une hydrogénation catalytique conduit à 34 qui comprend 3 des cycles de la lycopodine.

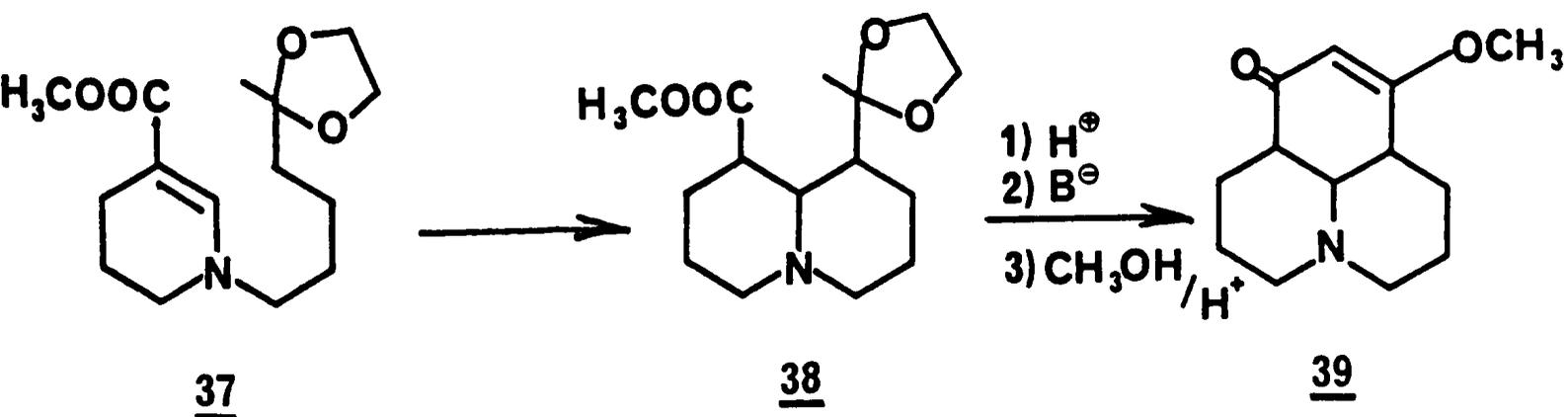


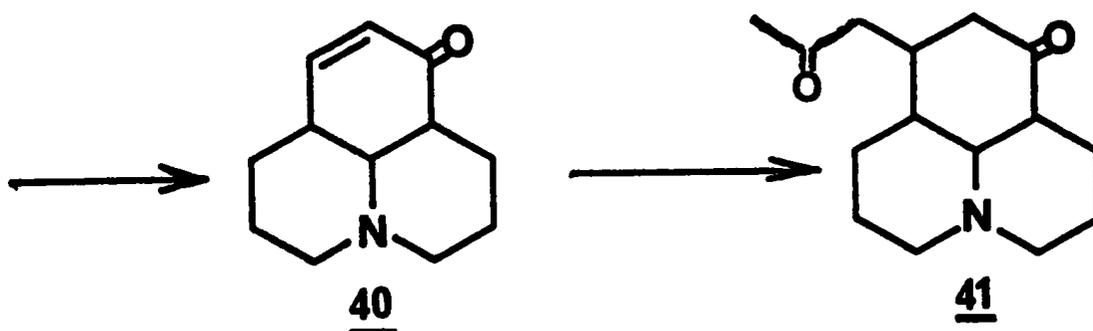
2.1.1.3. BOHLMANN [37] obtient en moins d'étapes la molécule tricyclique 36 par condensation de l'ester glutaconique sur la déhydroquinolizidine 35.



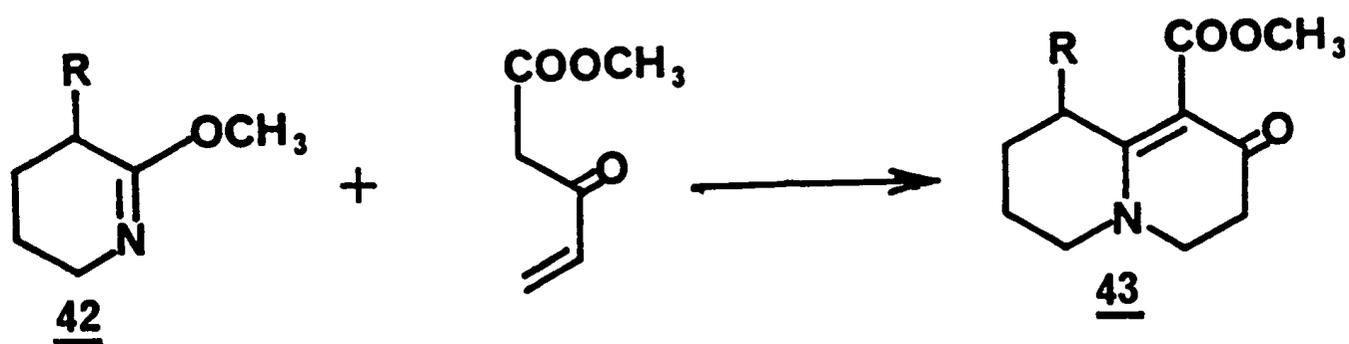
2.1.1.4. WENKERT [38] par cyclisation de la tétrahydropyridine 37 obtient la quinolizidine 38. Celle-ci, d'abord soumise à une hydrolyse acide, à l'action d'une base ensuite, et enfin à une étherification, conduit au produit tricyclique 39, lequel est réduit en 40.

L'action de l'acétoacétate de méthyle sur 40, suivie d'une hydrolyse acide et d'une décarboxylation, donne le dérivé 41 qui pourrait conduire à la lycopodine 2, mais, à notre connaissance, cette synthèse n'a pas été menée à son terme.



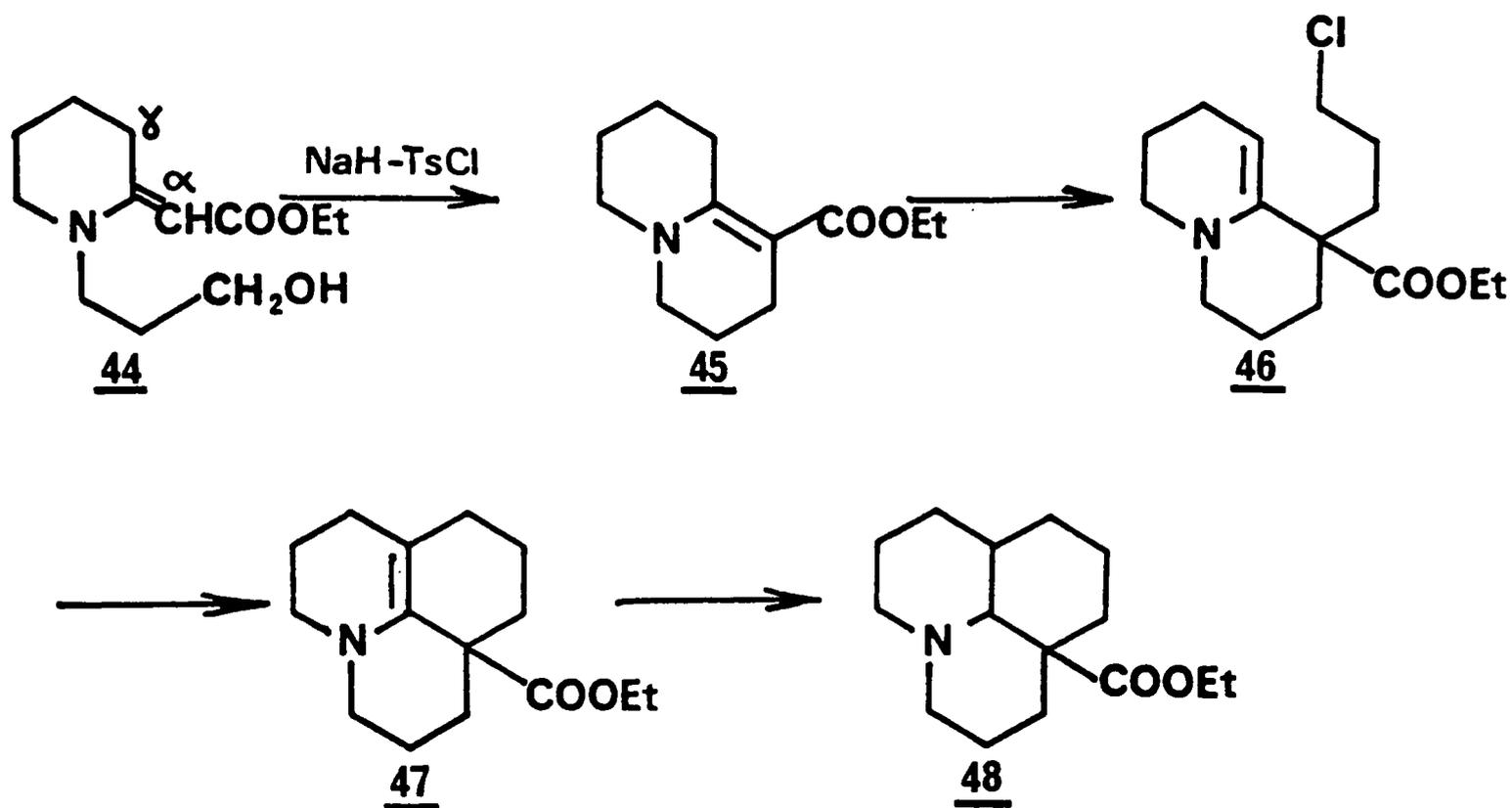


2.1.1.5. TROST [39], étudiant la réactivité des imino-éthers de type 42 vis-à-vis des vinylcétone, a obtenu la quinolizidine 43 qui pourrait également conduire à la lycopodine.



2.1.1.6. GERRANS [40] synthétise un dérivé de l'hydrojulolidine 48 mettant à profit la nucléophilie des carbonnes  $\alpha$  et  $\gamma$  de 44.

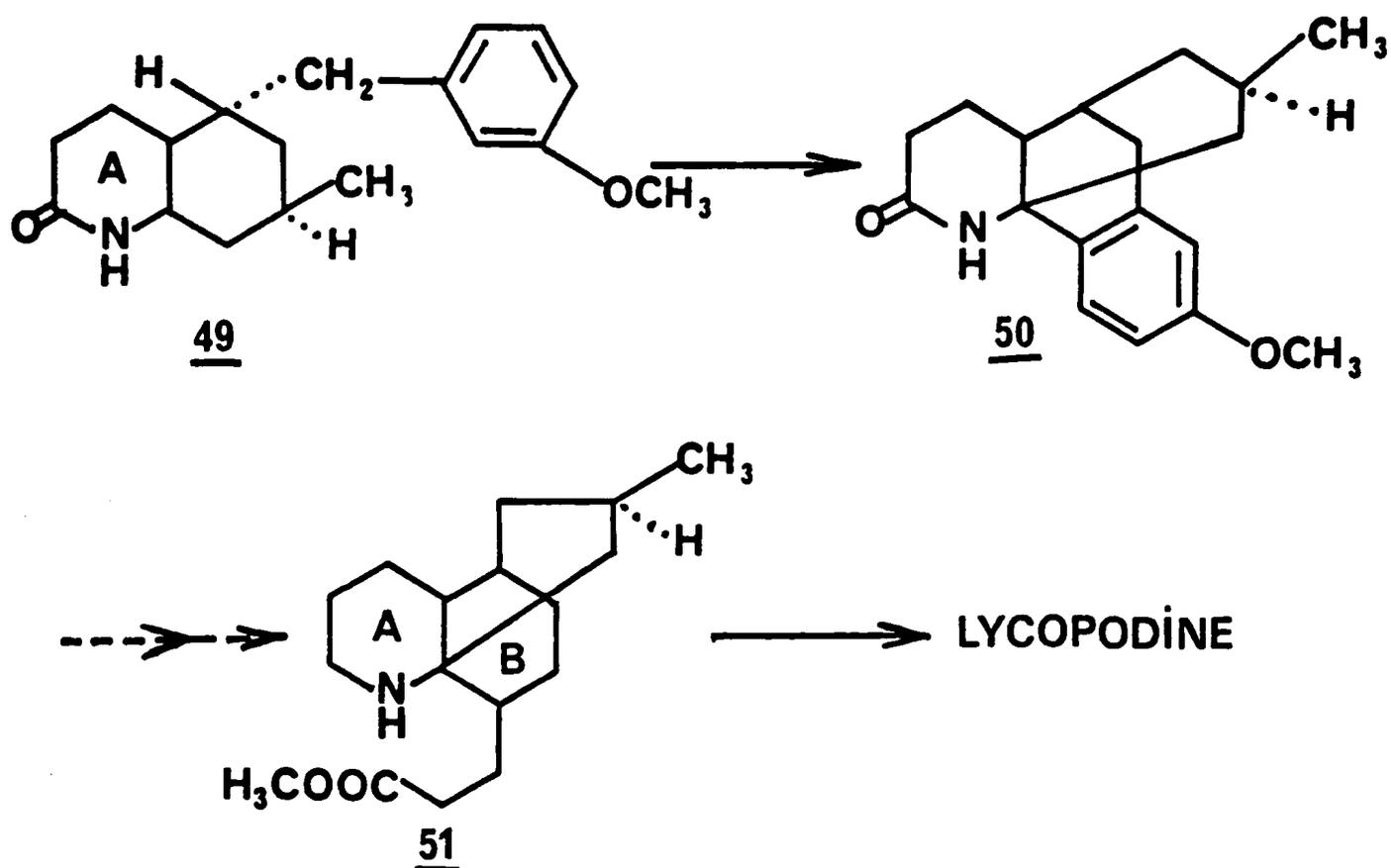
Le traitement de 45 par le BuLi dans le THF et par le 1-bromo 3-chloropropane entraîne la formation de 46 (majoritaire), puis 47 par cyclisation ; 47 réduit livre le dérivé 48.



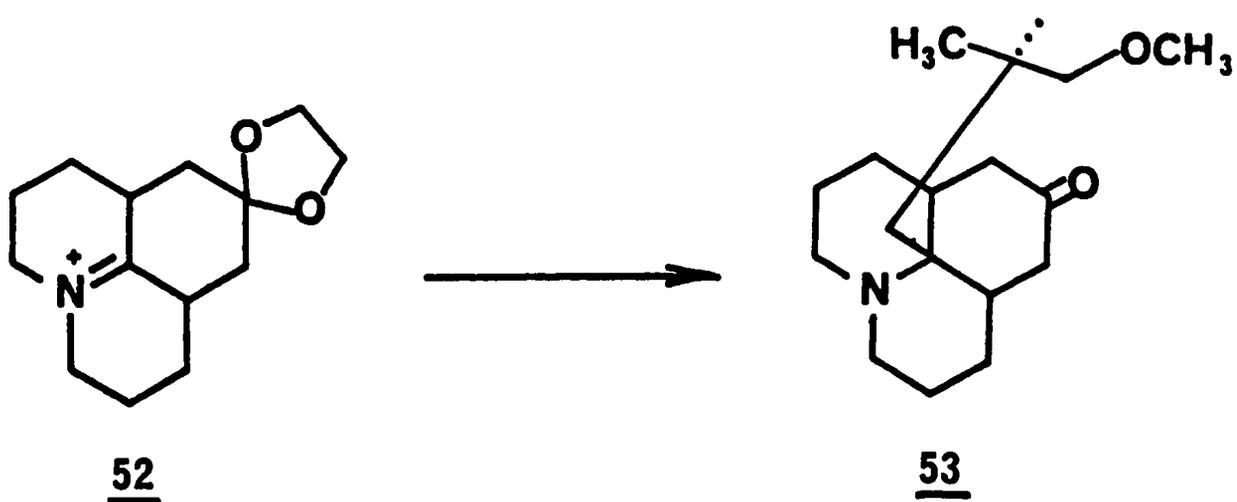
### 2.2.1. Synthèses totales

Jusqu'à maintenant deux synthèses totales ont été réalisées, simultanément par STORK [41] et AYER [42].

2.1.2.1. Dans la synthèse de STORK l'étape clé est la fermeture du cycle B entre  $\text{C}_4$  et  $\text{C}_{13}$ . La préparation de 49 est entreprise en vue de cycliser en 50. La modification du cycle A potentiel et du noyau aromatique conduit à 51 et, finalement, à la lycopodine.

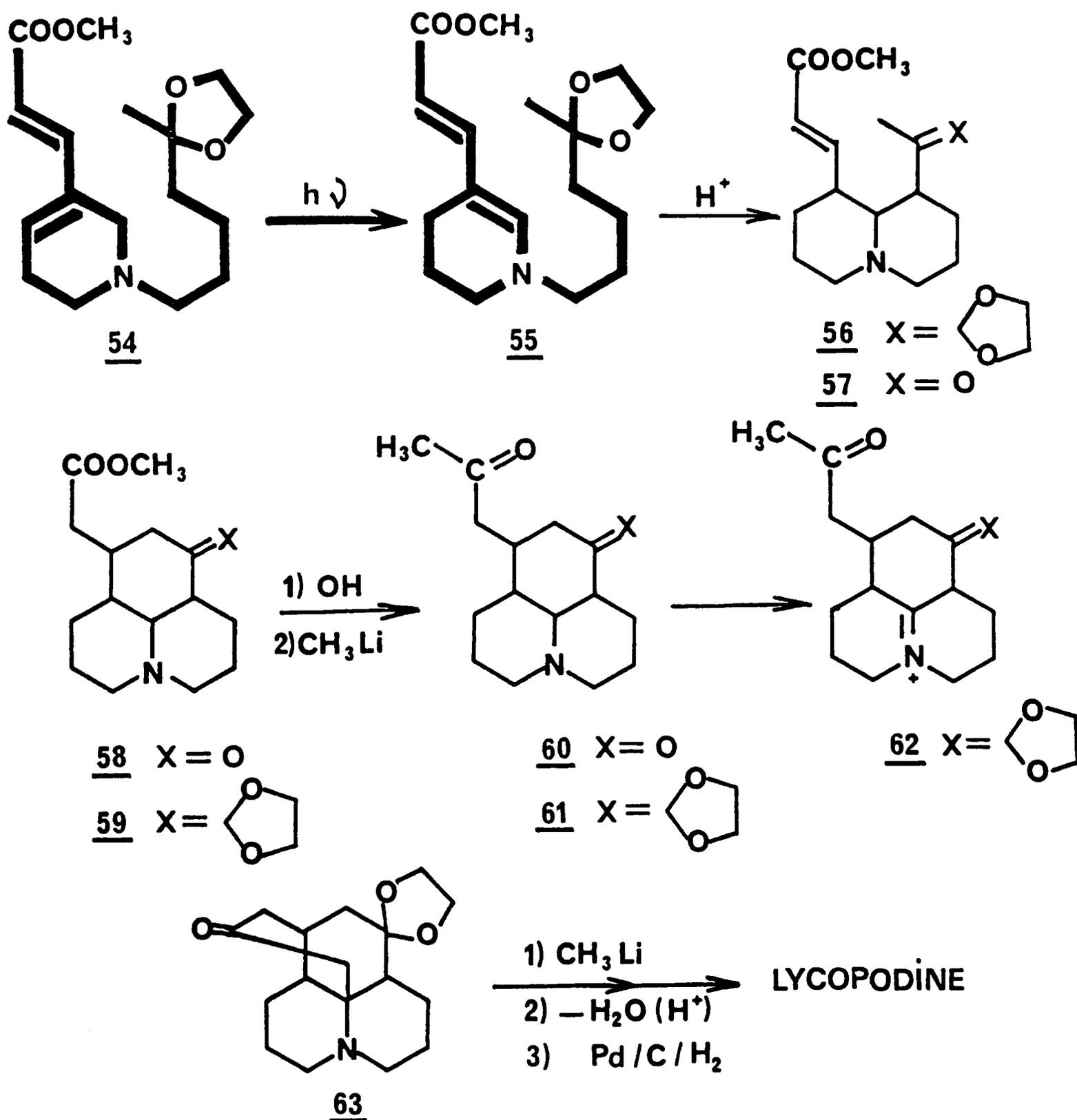


2.1.2.2. AYER [42], dans sa synthèse, introduit sur la julolidine 52, la chaîne formant le cycle D pour donner 53 à l'aide du réactif de Grignard (1-chloro 2-méthyl 3-méthoxy propane). Par une série de réactions, il obtient la lycopodine.



## 2.2. TRAVAUX PERSONNELS

La synthèse de la lycopodine 2 pouvait être envisagée à partir de la diénamine 55 puisque ce dérivé comprend tous les carbones de l'alcaloïde sauf deux, ce qui, a priori, rend attrayant le schéma de synthèse suivant :

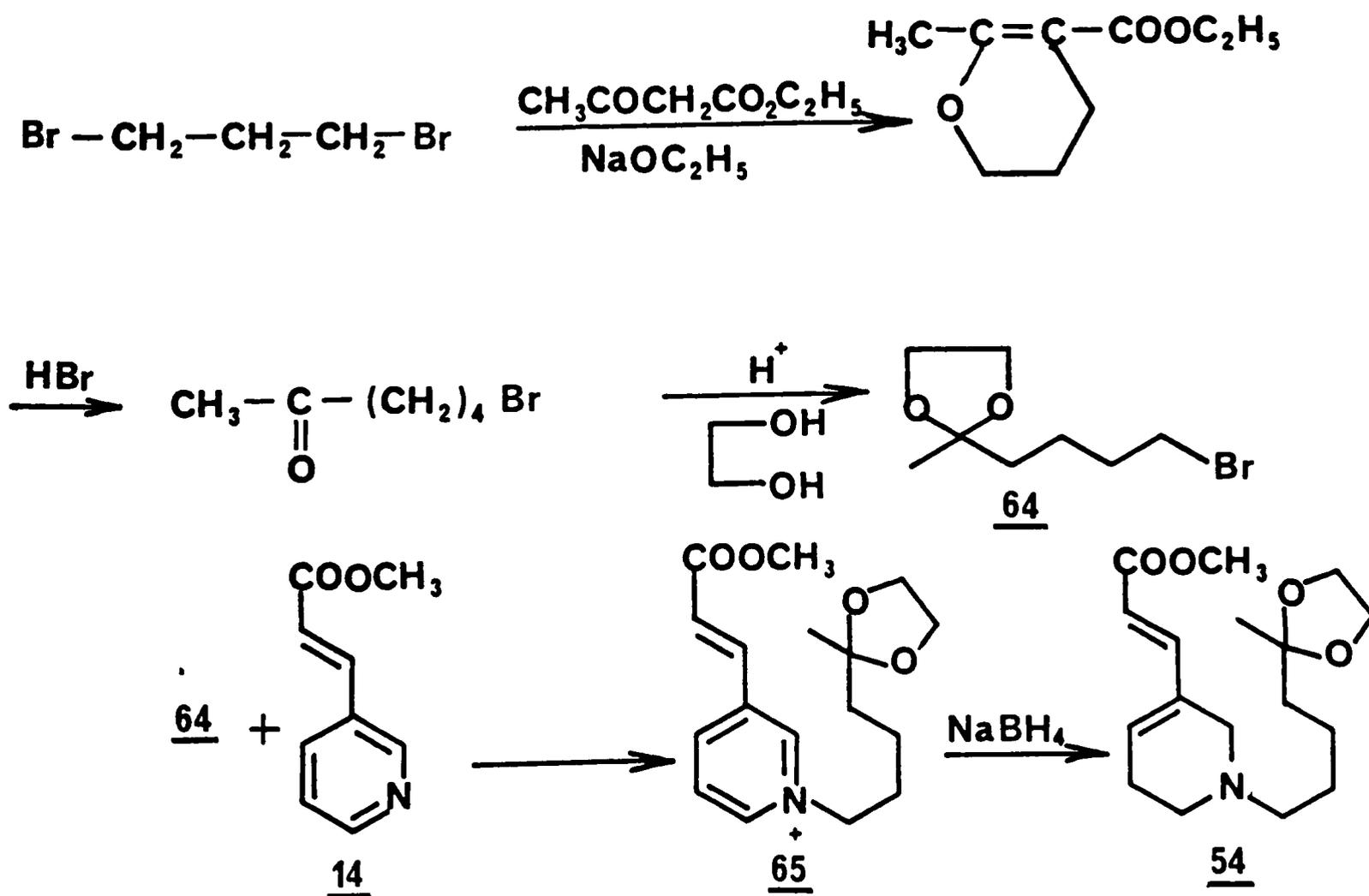


L'étape clé est l'isomérisation de la  $\Delta_3$  pipéridine 54 en  $\Delta_2$  pipéridine 55.

Selon une réaction de Mannich, l'immonium provenant de la protonation 1-2 de 55 serait cyclisé en 56. Après déprotection de la cétone, une réaction de type Michaël conduirait à 58. Le  $C_{14}$  de la lycopodine serait introduit par action du méthyllithium pour donner 61. Une nouvelle réaction de Mannich sur l'immonium 62 obtenu par oxydation de 61 conduirait à 63 et vers la lycopodine par une nouvelle action du méthyllithium.

a) synthèse de 54

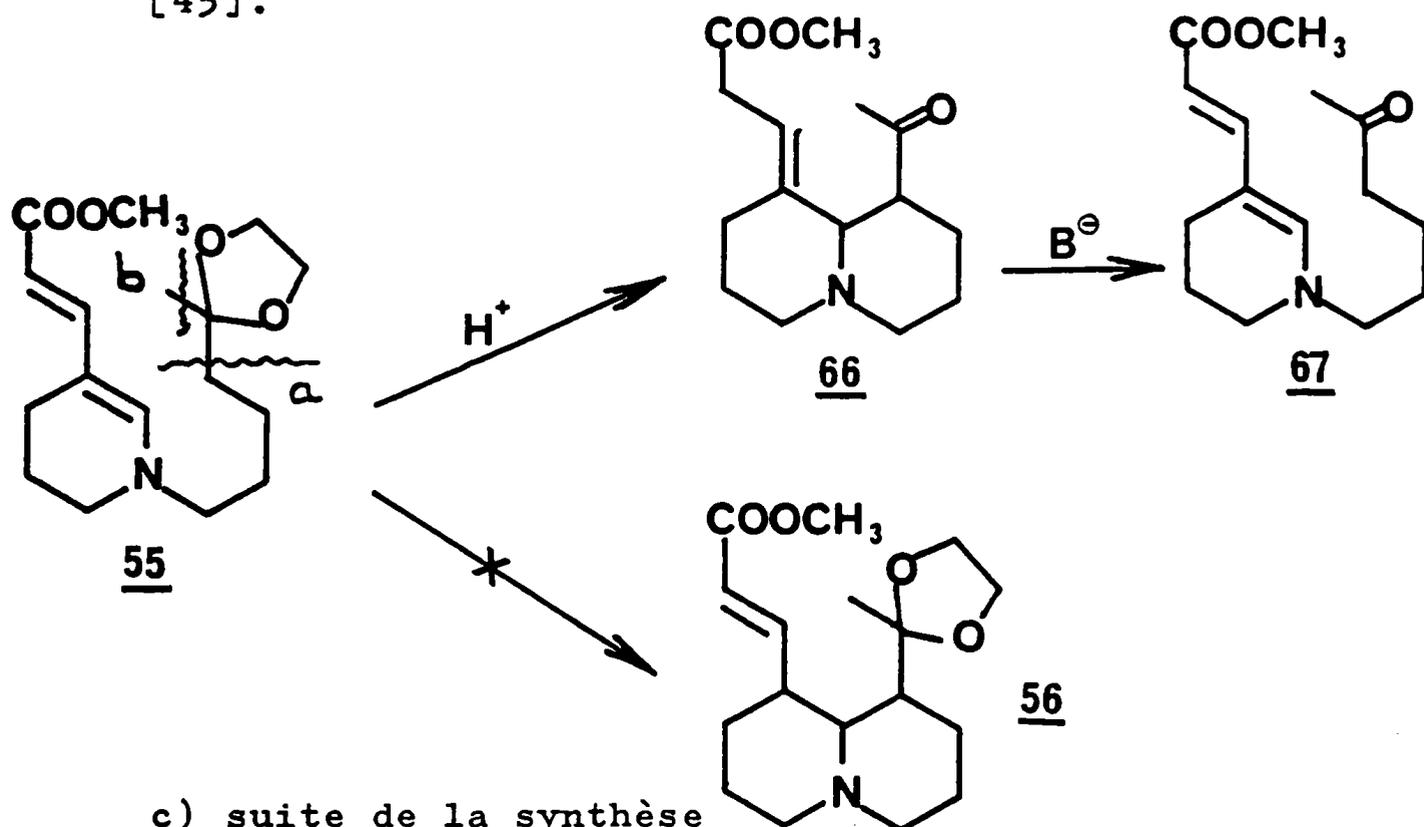
Le composé 54 est synthétisé suivant le schéma (p. 8) du Chapitre I, par condensation du pyridyl 3-acrylate de méthyle avec l'éthylène cétal du bromo-1 céto-5 hexane 64 [43-44]. 64 est synthétisé à partir du dibromopropane sur lequel est condensé l'acétoacétate d'éthyle. L'hydrolyse du dihydropyrane conduit à la cétone qui est protégée pour donner 64.



b) étape clé photochimique

Le produit 54, irradié par une lampe basse pression, donne l'énamine 55. Les données structurales de 54 et 55, comparées à celles des molécules modèles 8 et 9, permettent d'établir la structure de 55 (Tableau II).

Il s'agit d'une structure isomère de celle de 54 puisqu'en spectrométrie de masse nous observons un pic moléculaire à m/e 309 pour 54 et 55. Les fragmentations de masse des éthylènes cétales sont caractéristiques : a m/e 222 et b 294 [45].

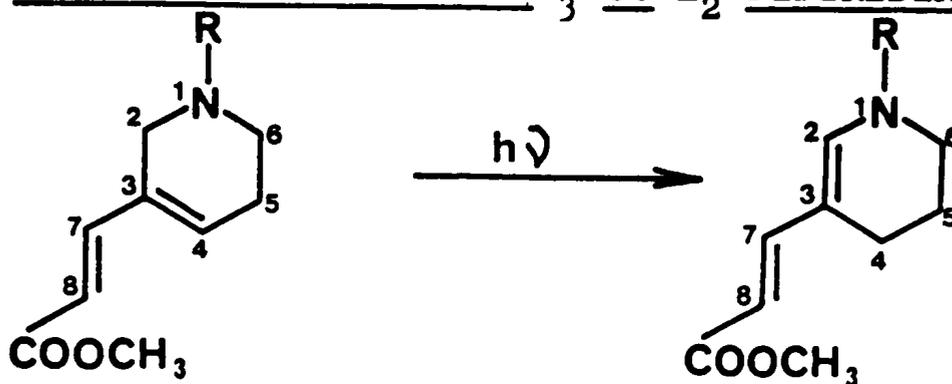
c) suite de la synthèse

L'énamine 55, en solution benzénique, traitée par l'acide paratoluène sulfonique [43], conduit, non pas au dérivé 56, mais à 66 qui résulte d'une protonation 1-4 suivie d'une réaction de Mannich intramoléculaire. Malgré les précautions prises pour être en milieu anhydre, le dioxolane est hydrolysé, fait que n'observe pas WENKERT dans des cas analogues [43].

La structure de 66 est fondée sur ses caractéristiques spectrales :

. I.R. (CHCl<sub>3</sub>) : 1740cm<sup>-1</sup> (ester α saturé)  
1710cm<sup>-1</sup> (cétone).

ETUDE COMPARATIVE DES  $\Delta_3$  et  $\Delta_2$  PIPERIDINES



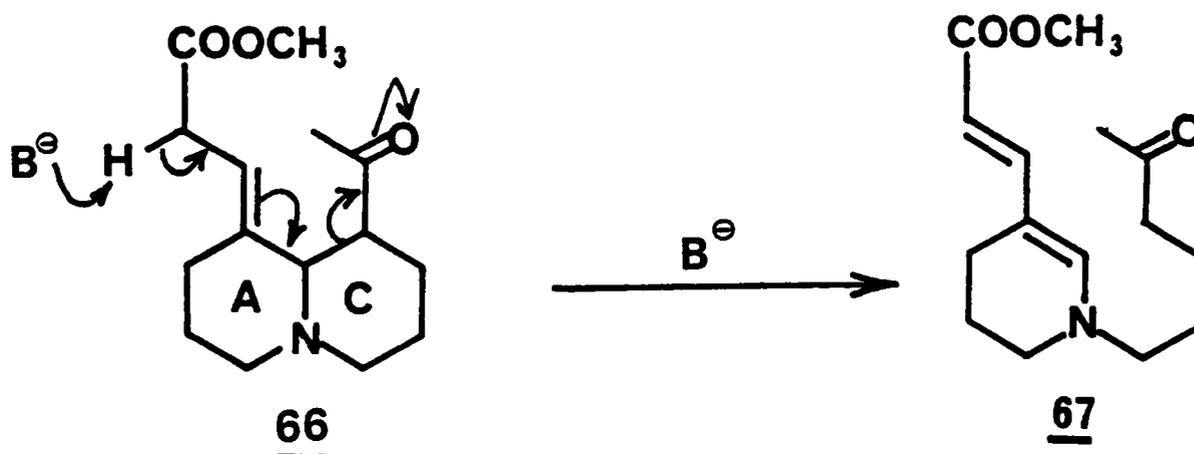
	$\Delta_3$ pipéridines		$\Delta_2$ pipéridines	
	<u>8</u> R=N-CH <sub>3</sub>	<u>54</u> R=N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -C <sub>1</sub>	<u>9</u> R=N-CH <sub>3</sub>	<u>55</u> R=N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -C <sub>1</sub>
COOCH <sub>3</sub>	<u>s</u> 3,72	<u>s</u> 3,70	<u>s</u> 3,66	<u>s</u> 3,65
R=N- <u>CH</u> <sub>2</sub> -	<u>s</u> 2,40	<u>m</u> 2,40	<u>s</u> 2,84	<u>m</u> 3,10
H <sub>(8)</sub>	<u>d</u> 5,70 15Hz	<u>d</u> 5,70 15Hz	<u>d</u> 5,25 15Hz	<u>d</u> 5,25 15Hz
H <sub>(4)</sub>	<u>m</u> 6,12	<u>m</u> 6,15		
H <sub>(2)</sub>			<u>s</u> 6,42	<u>s</u> 6,48
H <sub>(7)</sub>	<u>d</u> 7,25 15Hz	<u>d</u> 7,25 15Hz	<u>d</u> 7,30 15Hz	<u>d</u> 7,25 15Hz
I.R. cm <sup>-1</sup>	1732	1710	1680	1680
U.V. max (log ε)	258 (4,39)	264 (4,20)	357 (4,62)	360 (4,72)

TABLEAU II

- . Spectrométrie de masse m/e : 265 56% M<sup>+</sup>  
 222 46% M-43 : CH<sub>3</sub>-CO  
 206 54% M-59 : COOCH<sub>3</sub>  
 192 100% M-73 : CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>

- . R.M.N. : s 2,15 COCH<sub>3</sub>  
s 3,55 COOCH<sub>3</sub>  
t 5,15 H oléfinique

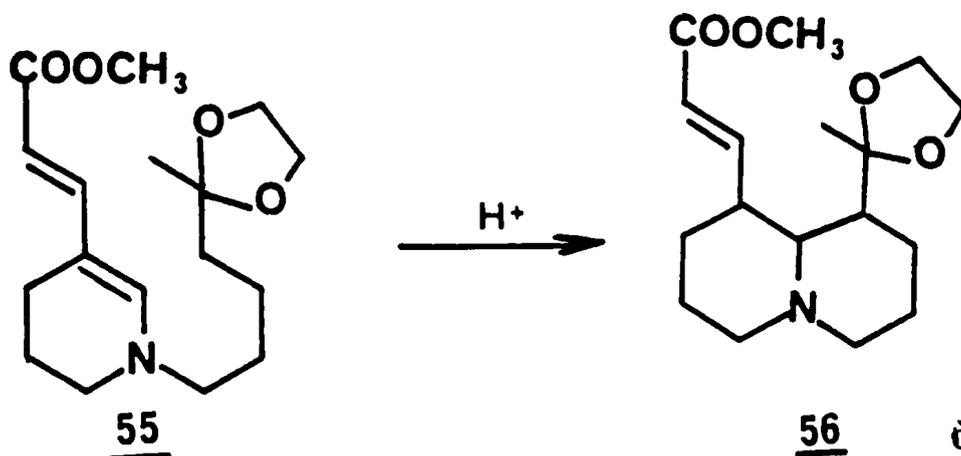
La double liaison de 66 étant en mauvaise position pour une réaction de type Michaël, une tentative de reconjugaison a été effectuée par action d'une base (terbutylate de potassium dans le DMSO) qui a bien pour effet d'isomériser la double liaison, mais aussi d'entraîner l'ouverture du cycle C pour donner l'énamine 67.



Ce dernier produit présente en effet les caractéristiques spectrales suivantes :

- . I.R. : 1715cm<sup>-1</sup> (cétone)  
 1685cm<sup>-1</sup> (ester αβγδ insaturé).
- . Spectrométrie de masse m/e : 265 M<sup>+</sup>.
- . R.M.N. : s 1,95 CH<sub>3</sub>-CO  
s 3,5 COOCH<sub>3</sub>  
d 5,2 H(8) J<sub>AB</sub>=15Hz (trans)  
s 6,4 H(2)  
d 7,1 H(7) J<sub>AB</sub>=15Hz (trans).

Le composé 55 est une diénamine qui peut, théoriquement, se protoner en 4 ou 2. Une étude faite par OPITZ [46] sur les diénamines aliphatiques montre que, selon les acides employés, la protonation se fait soit en 4, soit en 2. Suivant ces indications, il a donc été recherché des conditions acides qui entraîneraient la protonation de la diénamine 55 en position 2.



*Journal de Chimie*

La diénamine, soumise à l'action de l'acide acétique cristallisable, conduit également à 66 ; par contre, l'emploi du mélange acide acétique-anhydride acétique (10%) conduit au produit 56 attendu qui porte toujours le dioxolane. Les caractéristiques spectrales suivantes permettent en effet d'attribuer sans ambiguïté la structure 56 :

. Spectrométrie de masse m/e : 309 M<sup>+</sup>

222 (M-87)

correspondant à une fragmentation du dioxolane.

. I.R. : 1720cm<sup>-1</sup> (ester α,β insaturé), différence avec le produit 66 où l'on note un ester saturé à 1740cm<sup>-1</sup> et avec le produit 55 où l'ester est αβγδ insaturé 1680cm<sup>-1</sup>.

. R.M.N. : s 1,3  $\text{CH}_3 \begin{matrix} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{matrix}$   
s 3,75  $\text{COOCH}_3$   
s 3,95  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$   
d 5,65 H<sub>(8)</sub> J<sub>AB</sub>=13Hz  
d élargi 6,35 H<sub>(7)</sub> couplage non résolu avec H<sub>(3)</sub> J<sub>AB</sub>=13Hz.

On constate finalement qu'en milieu anhydre le dioxolane est conservé et que la protonation se produit en 1-2, alors qu'en présence de traces d'eau le dioxolane est hydrolysé, la protonation intervient en 1-4.

Dans le cas d'OPITZ, on peut observer qu'en présence d'un acide fort la protonation a lieu en 1-4 tandis qu'en présence d'un acide faible la protonation a lieu en 1-2 ; dans notre cas, la présence d'eau, ou son absence, semble plus importante.

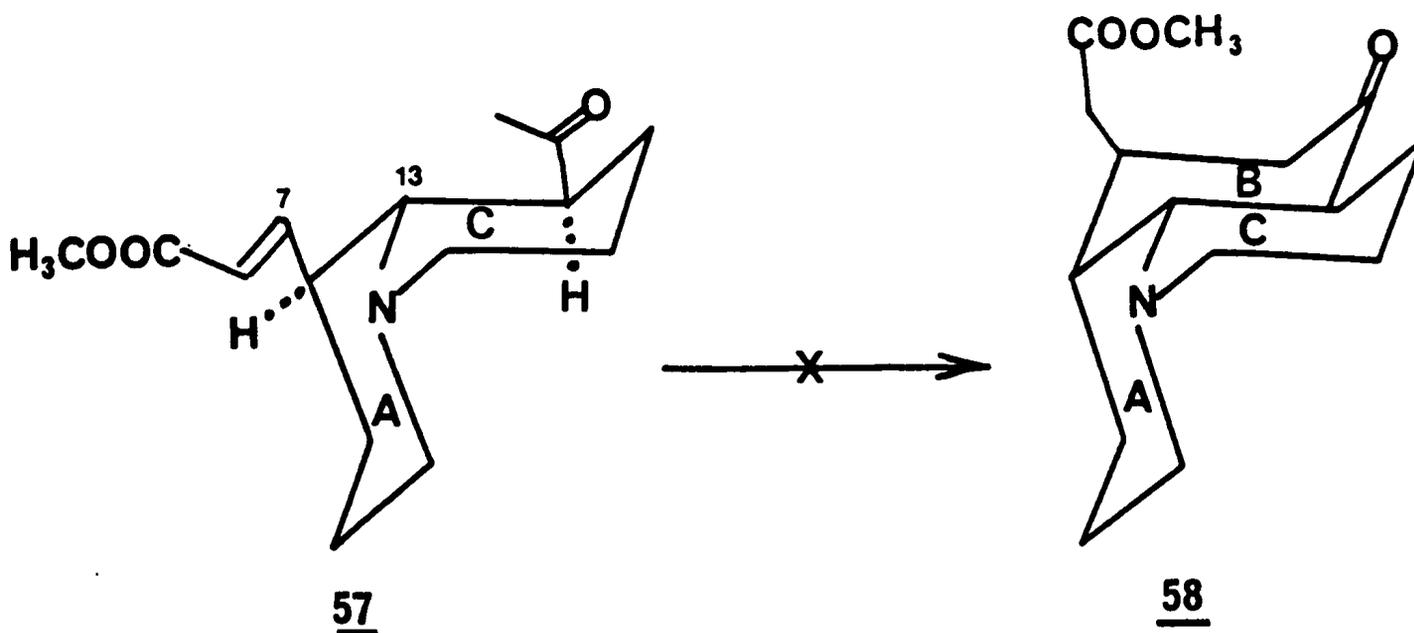
Le dérivé 56 possède une double liaison en bonne position pour réaliser la condensation de type Michaël. Après hydrolyse du groupement protecteur en milieu acide, on obtient la cétone 57 :

- . I.R. :  $1710\text{cm}^{-1}$  (cétone)  
 $1720\text{cm}^{-1}$  (ester  $\alpha,\beta$  insaturé).
- . R.M.N. :  $\underline{s}$  2,05  $\text{CH}_3\text{-CO}$  et la disparition du signal  $\underline{s}$  à 1,3ppm provenant de  $\text{CH}_3\text{-}\left[\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagup \\ \text{O} \end{smallmatrix}\right]$  montre que l'hydrolyse a eu lieu.

Le produit 57 est soumis à différentes conditions basiques :

- . DMSO/terbutylate de potassium
- . méthylate de sodium
- . alcool terbutylique/terbutylate de potassium.

La formation du cycle B n'a pas été observée dans ces conditions.



Plusieurs explications sont possibles :

- . les bonnes conditions opératoires n'auraient pas été trouvées,
- . l'énolisation se produirait préférentiellement vers le carbone le plus substitué car il y a possibilité d'isomérisation par des donneurs de protons (excès de cétone ou de solvant par rapport à la base  $RO^-$ ),
- . ou la configuration de la chaîne  $\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$  ne serait pas favorable à la cyclisation.

La synthèse n'a pas été continuée pour le moment, compte tenu des mauvais rendements de la réaction menant à 57 et de l'obstacle rencontré pour aller à 58. La diénamine 55, qui nous a permis de réaliser une approche de la synthèse de la lycopodine, constitue une molécule intéressante pour la préparation des quinolizidines substituées.

Notre travail représente une tentative de synthèse, utilisant une voie originale. Elle s'ajoute ainsi aux autres approches rapportées par WIESNER, PARKER, BOHLMANN, WENKERT, TROST, GERRANS.

### CHAPITRE III

#### SYNTHESE EN SERIE INDOLIQUE : TYPE ASPIDOSPERMA

On sait que la biogénèse des alcaloïdes indoliques implique la condensation de la tryptamine avec une unité monoterpénique : la sécologanine. Le vincoside ainsi obtenu, après réarrangement, conduit aux squelettes des trois groupes d'alcaloïdes (voir Tableau III) :

- . Type I : Corynanthe
- . Type II : Iboga
- . Type III : Aspidosperma.

Les synthèses du type Aspidosperma\* (vincadiformine 68 et aspidospermidine 69) peuvent se classer en deux groupes, selon que le noyau indolique est apporté substitué en C<sub>3</sub> ou en C<sub>2</sub> [62-63], soit selon la réaction de Fischer.

---

\* La numérotation utilisée est celle proposée par J. Le MEN et W.I. TAYLOR [47].

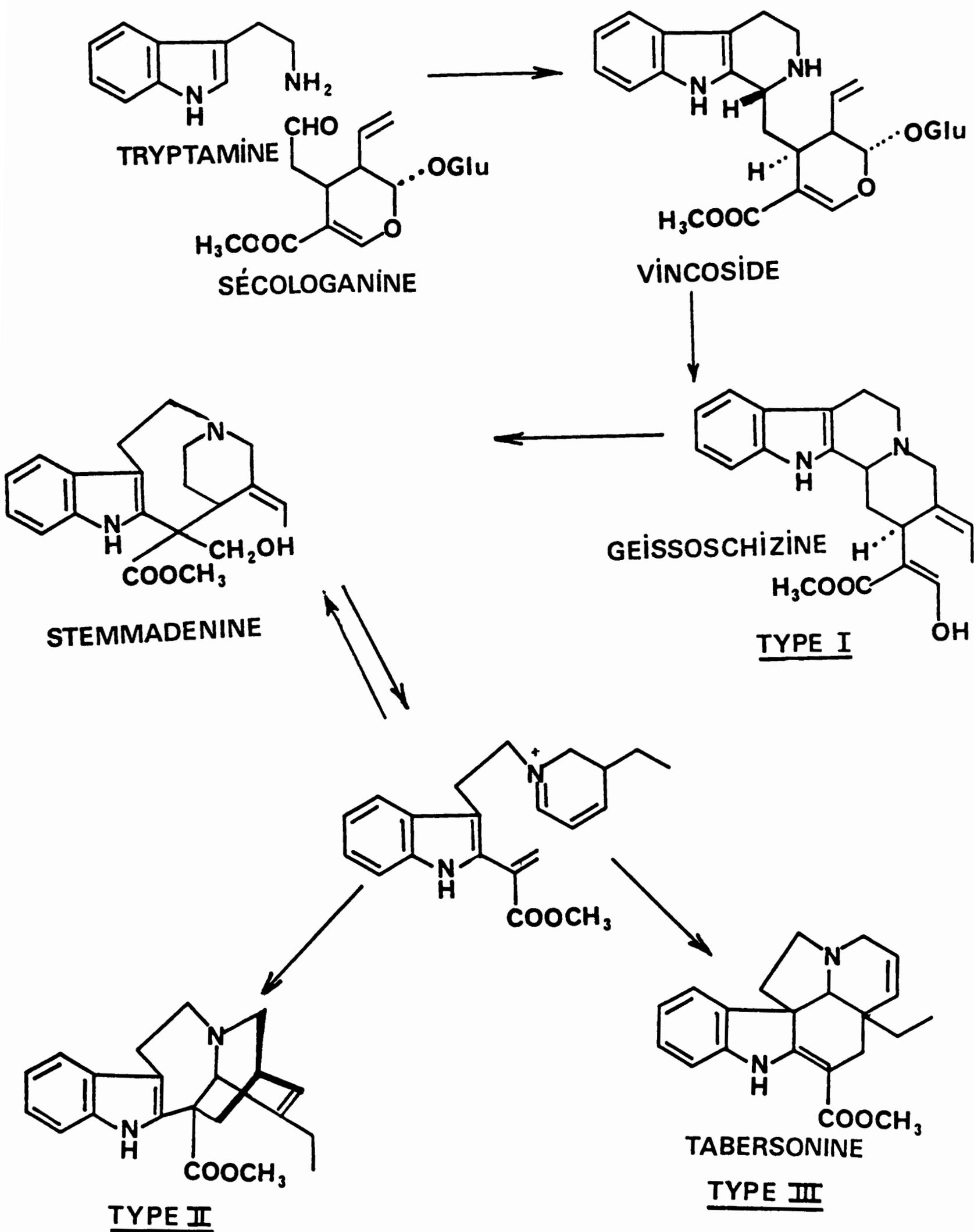
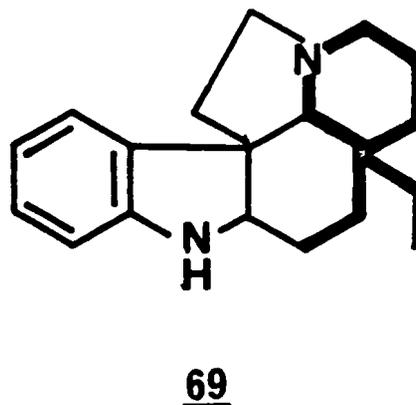
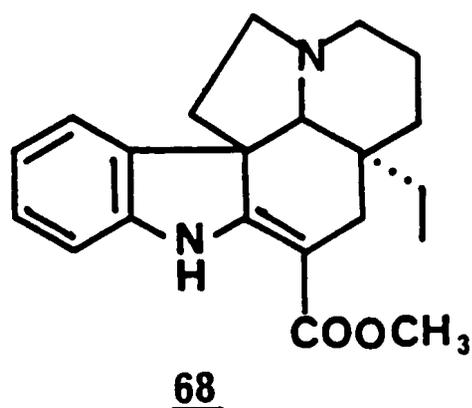


TABLEAU III

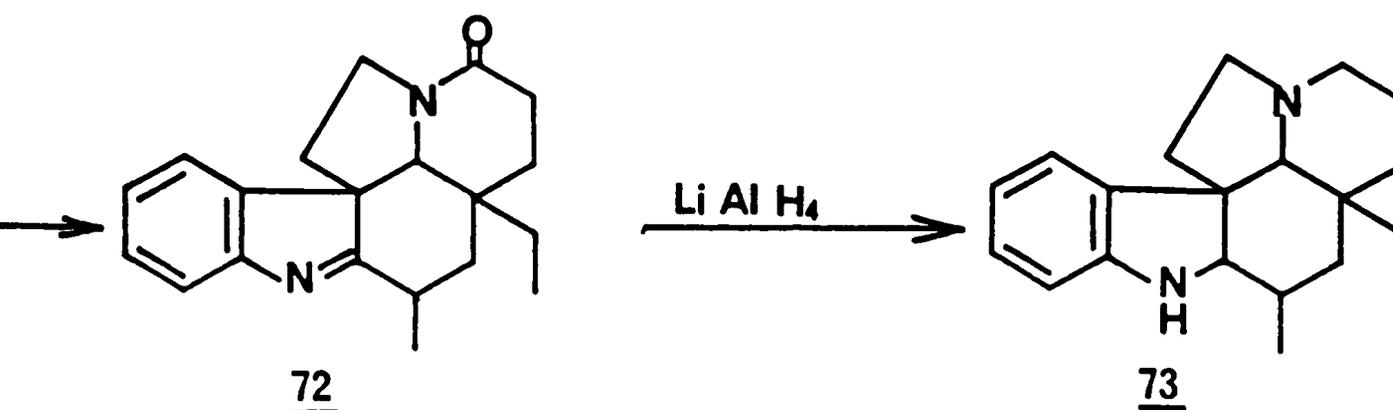
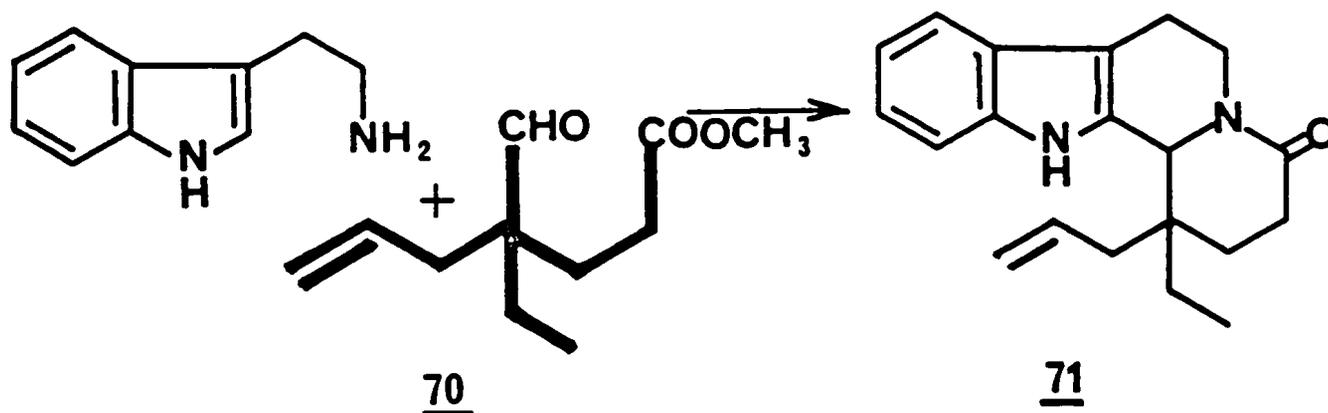


### 3.1. TRAVAUX ANTERIEURS

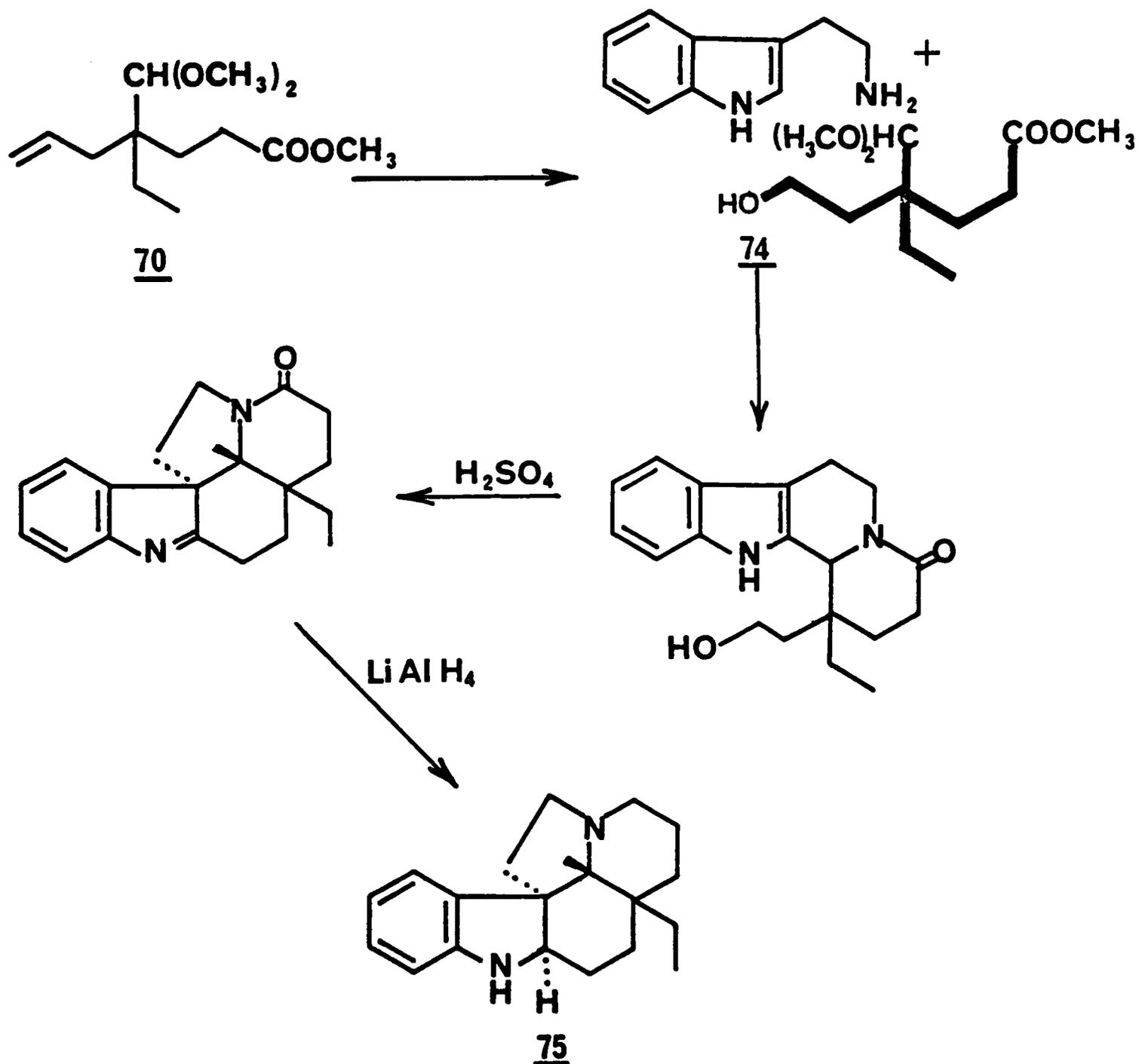
#### 3.1.1. Synthèses à partir de la tryptamine

Elles demandent la préparation d'un intermédiaire comprenant les dix atomes de carbone de la partie terpénique à partir duquel les cycles C et D seront construits par condensation sur la tryptamine.

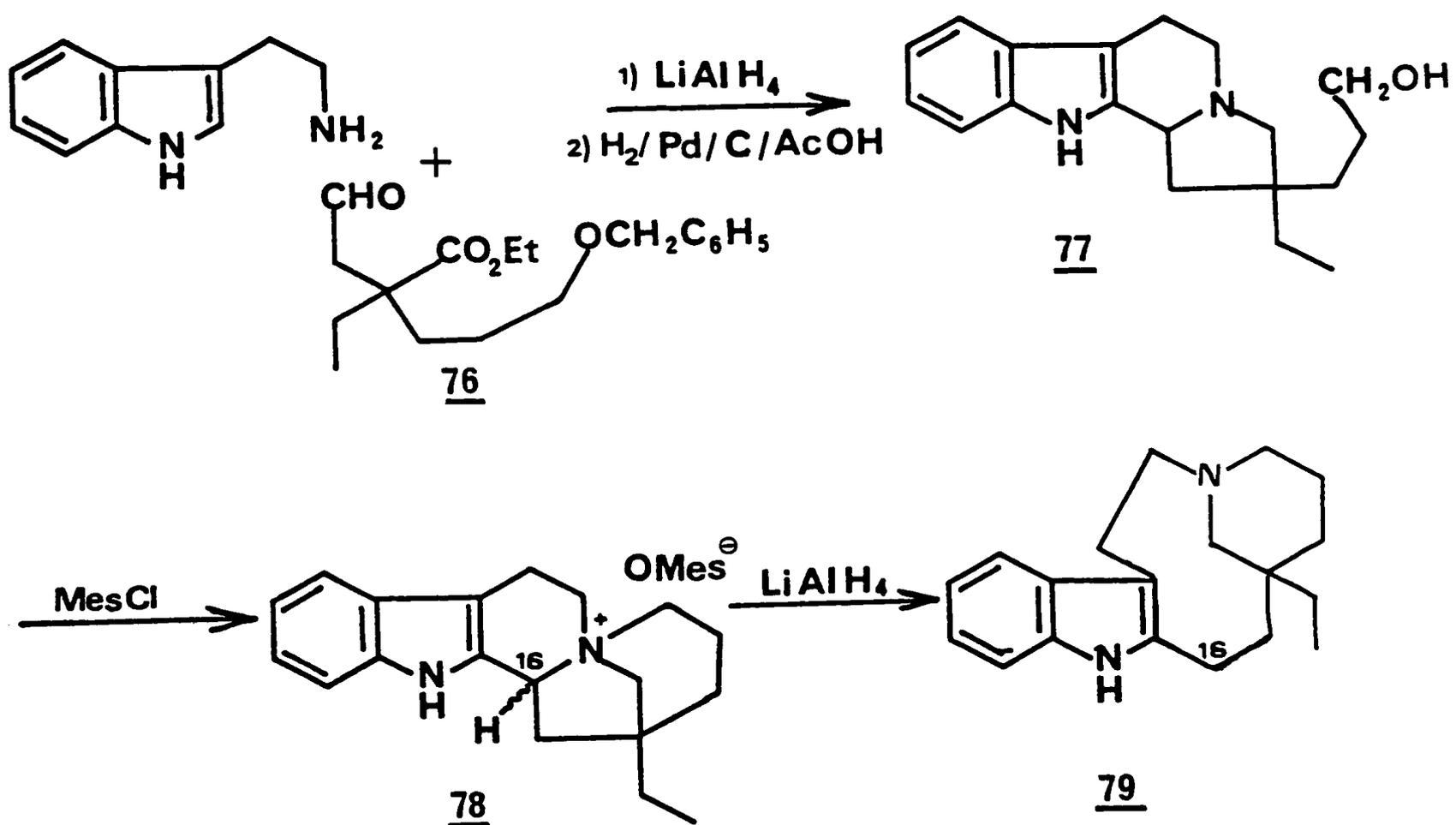
3.1.1.1. BARTON et HARLEY-MASON [48] synthétisent l'unité en C<sub>10</sub> 70 qu'ils condensent sur la tryptamine pour fournir le lactame 71. Le dérivé 71, traité par l'éthérate de trifluorure de bore, donne 72 dont la réduction par LiAlH<sub>4</sub> conduit au 16-méthyl aspidospermidine 73.



3.1.1.2. HARLEY-MASON [49] utilise le même intermédiaire 70 qu'il convertit en hydroxyester 74, permettant une synthèse plus simple, avec un rendement meilleur, de l'aspidospermidine 75.

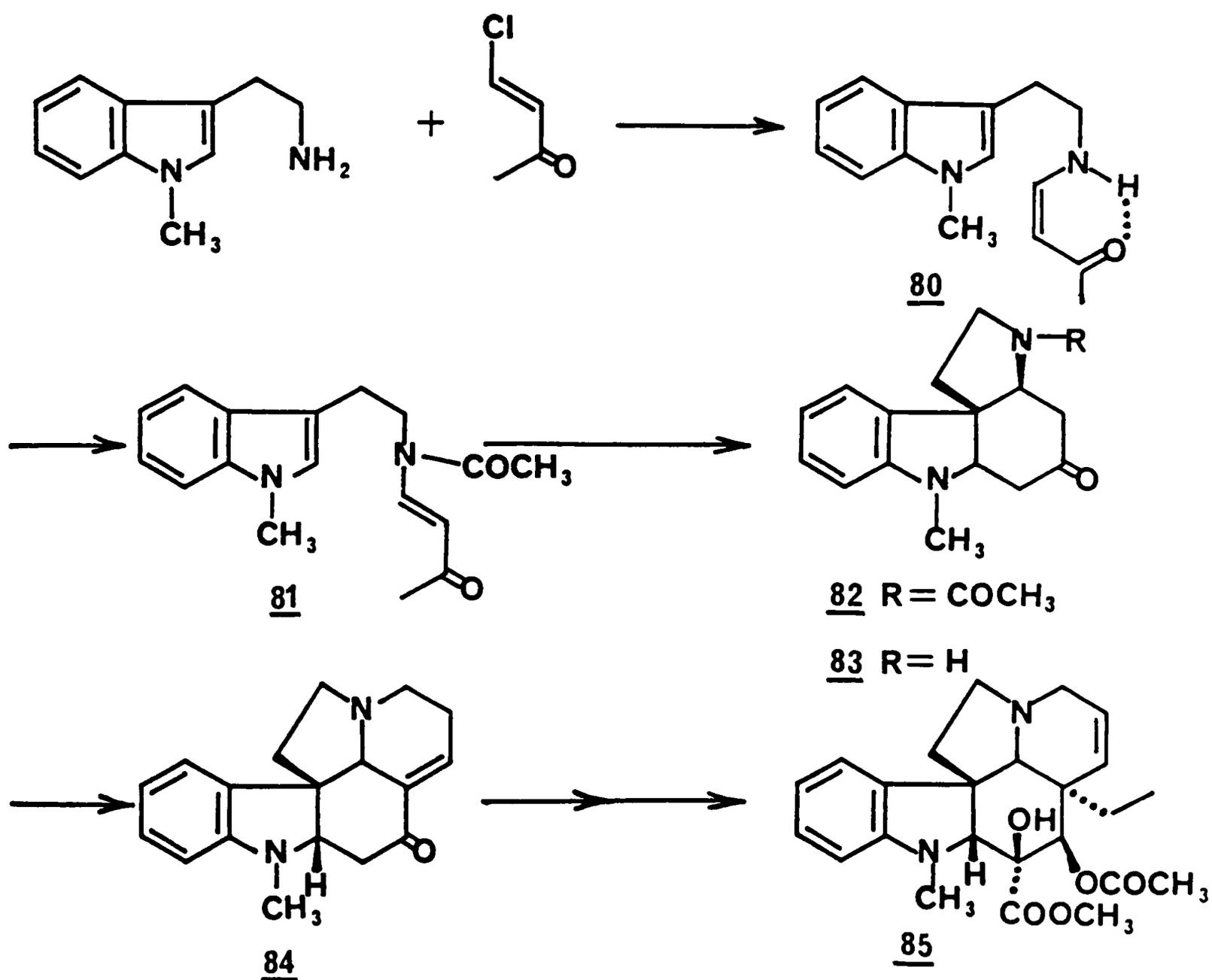


3.1.1.3. KUTNEY prépare un intermédiaire clé 77 [50-51-52] par condensation de l'aldéhyde 76 sur la tryptamine, puis réduction par  $\text{LiAlH}_4$  et hydrogénolyse du groupement benzylique.

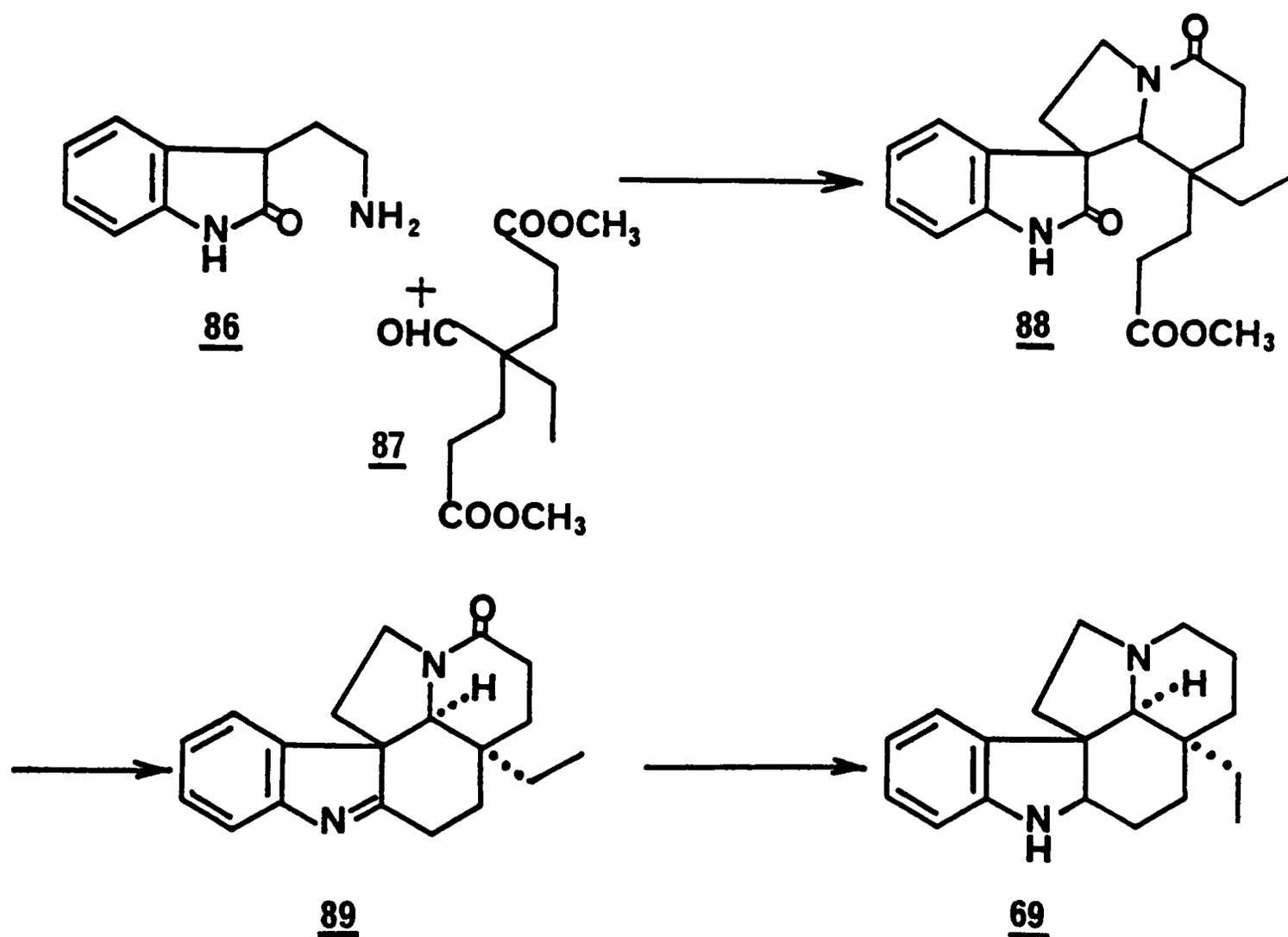


Le traitement de 77 par le chlorure de mésyle donne le mésylate 78 qui, après coupure de la liaison  $\text{C}_{16}\text{-N(b)}$ , conduit au squelette de la quebrachamine 79 (Type *Aspidosperma*).

3.1.1.4. BÜCHI [53] parvient à la synthèse totale de la vindorosine 85. La condensation de la méthyl-1 tryptamine avec le chloro-1 céto-3 butène-1 fournit la cétone 80 qui est soumise à l'action de l'anhydride acétique/triéthylamine, pour donner le dérivé acétylé 81. Par action de l'éthérate du trifluorure de bore, 81 est cyclisé en 82 ; l'hydrolyse fournit 83 qui, condensé à l'acroléine, puis déshydraté, donne 84. Le squelette Aspidosperma ainsi formé, soumis à différents traitements, conduit à la vindorosine 85.



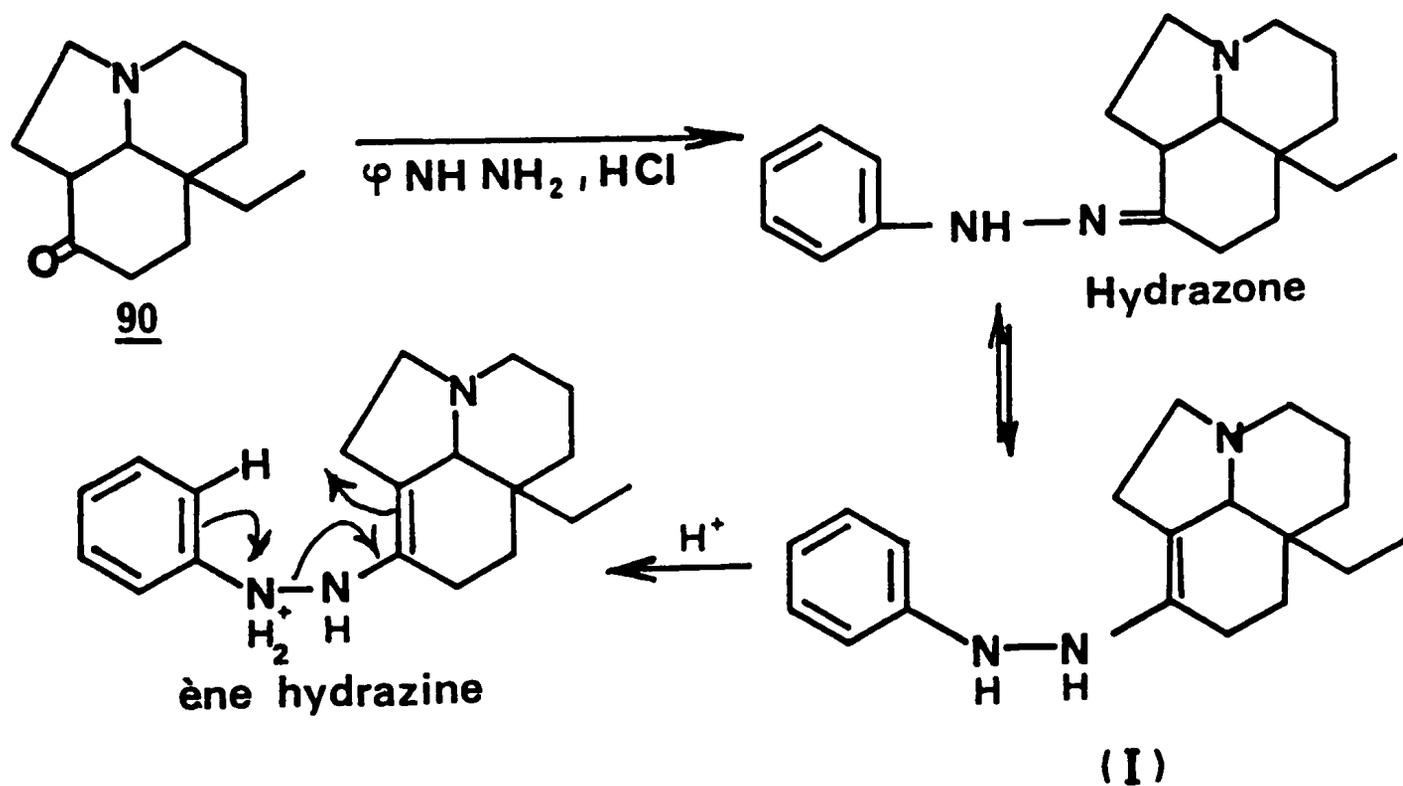
3.1.1.5. LEVY et Le MEN, plus récemment [54], décrivent les préparations de l'aspidospermidine 69 en trois étapes et de la vincadiformine 68 en cinq étapes à partir de l'hydroxy-2 tryptamine 86 et de l'éthyl-4 formyl-4 pimelate de diméthyle 87. L'un des oxindoles obtenus, 88 [55], chauffé dans l'acide polyphosphorique, conduit à l'oxo-3 déhydro-1-2 aspidospermidine 89 qu'une réduction par  $\text{LiAlH}_4$  transforme en aspidospermidine 69.

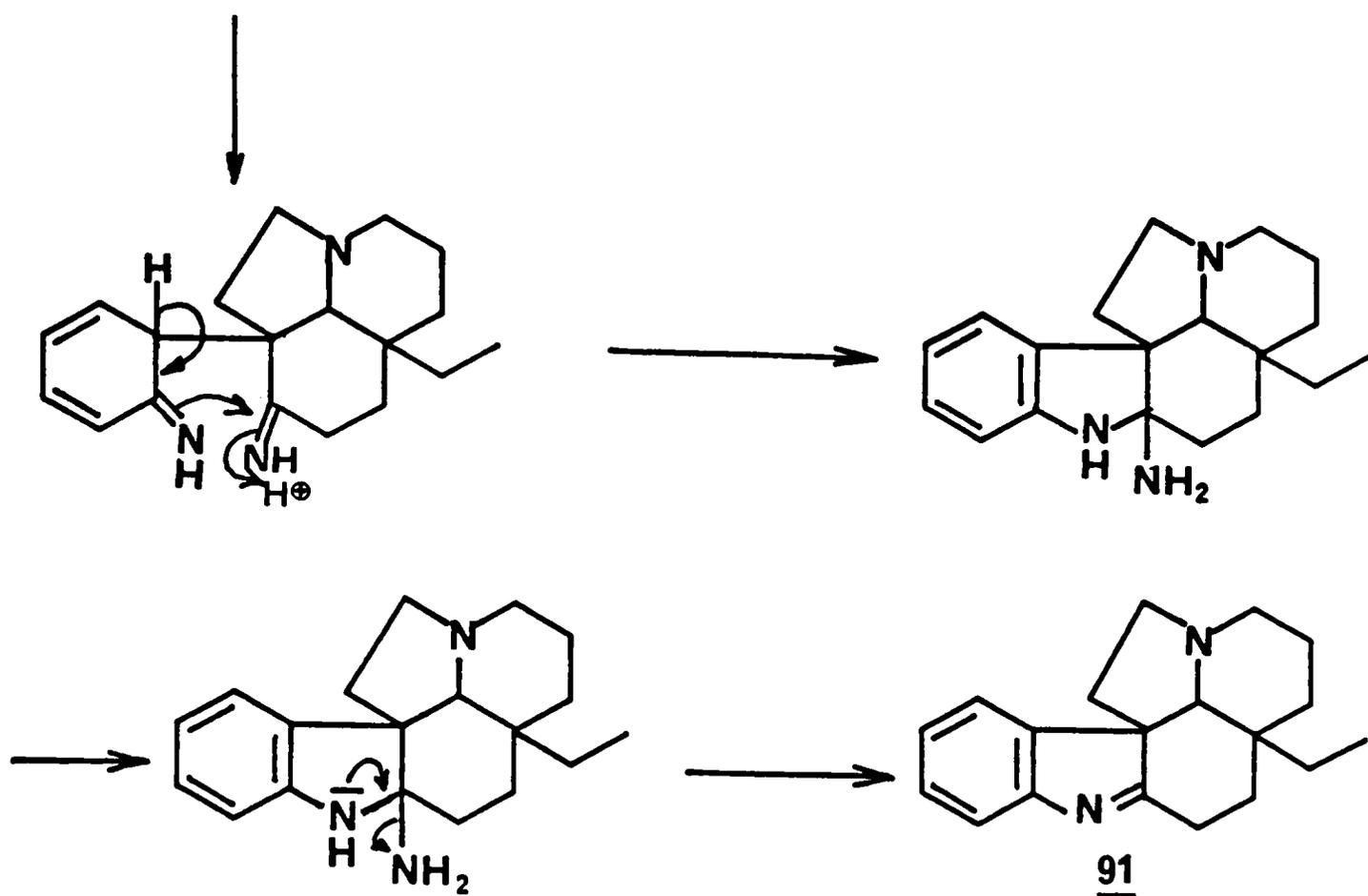


### 3.1.2. Synthèse selon FISCHER

Le but de toutes ces synthèses est d'obtenir un intermédiaire tricyclique cétonique 90 pouvant conduire, par une réaction de Fischer, à l'indolénine 91.

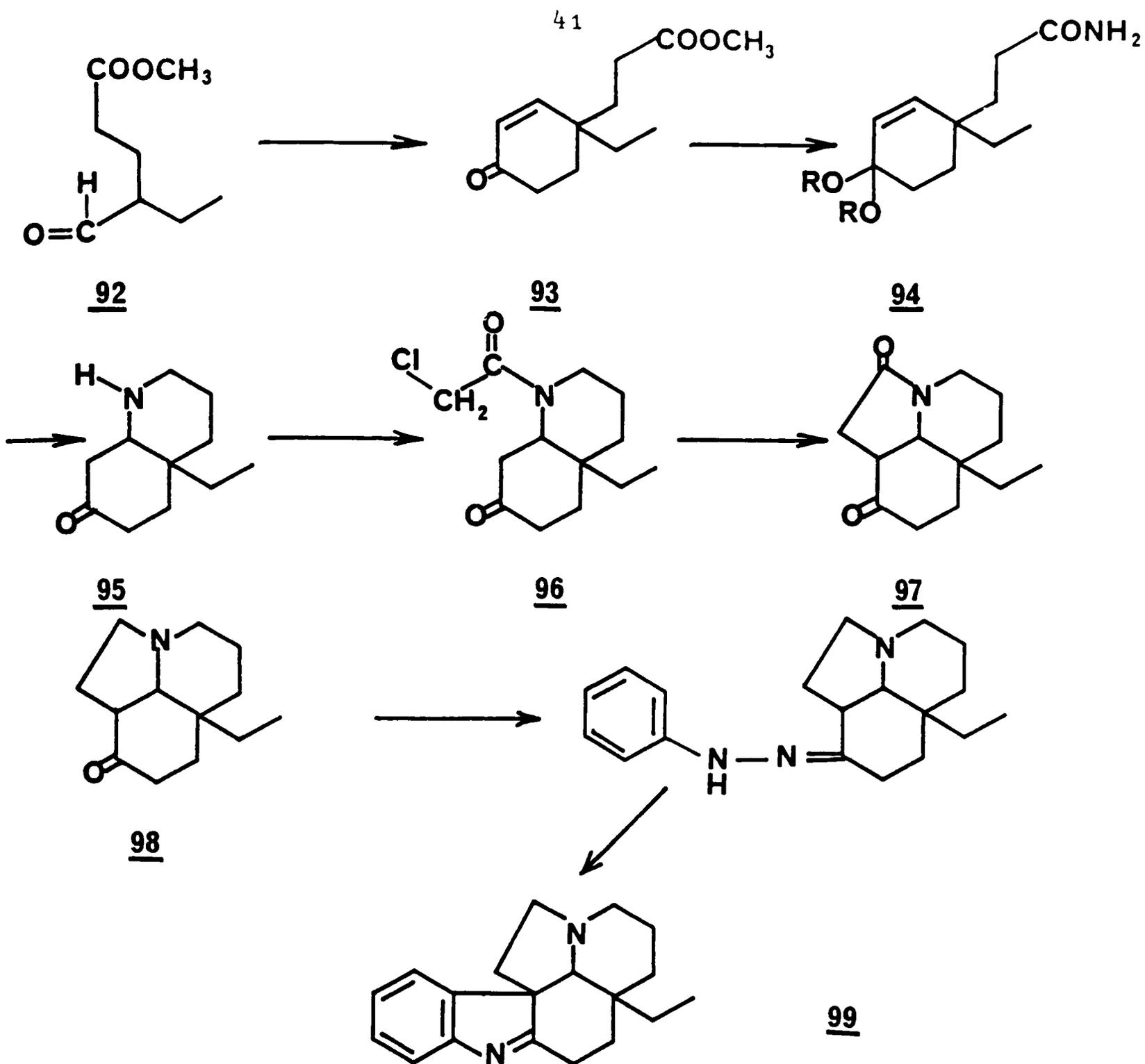
La réaction de Fischer débiterait avec un réarrangement aromatique de la forme tautomère de l'hydrazone (I) rappelant la transposition benzidinique : scission de la liaison N-N et formation d'une liaison C-C au niveau d'un sommet ortho par rapport à l'atome d'azote resté attaché au noyau.



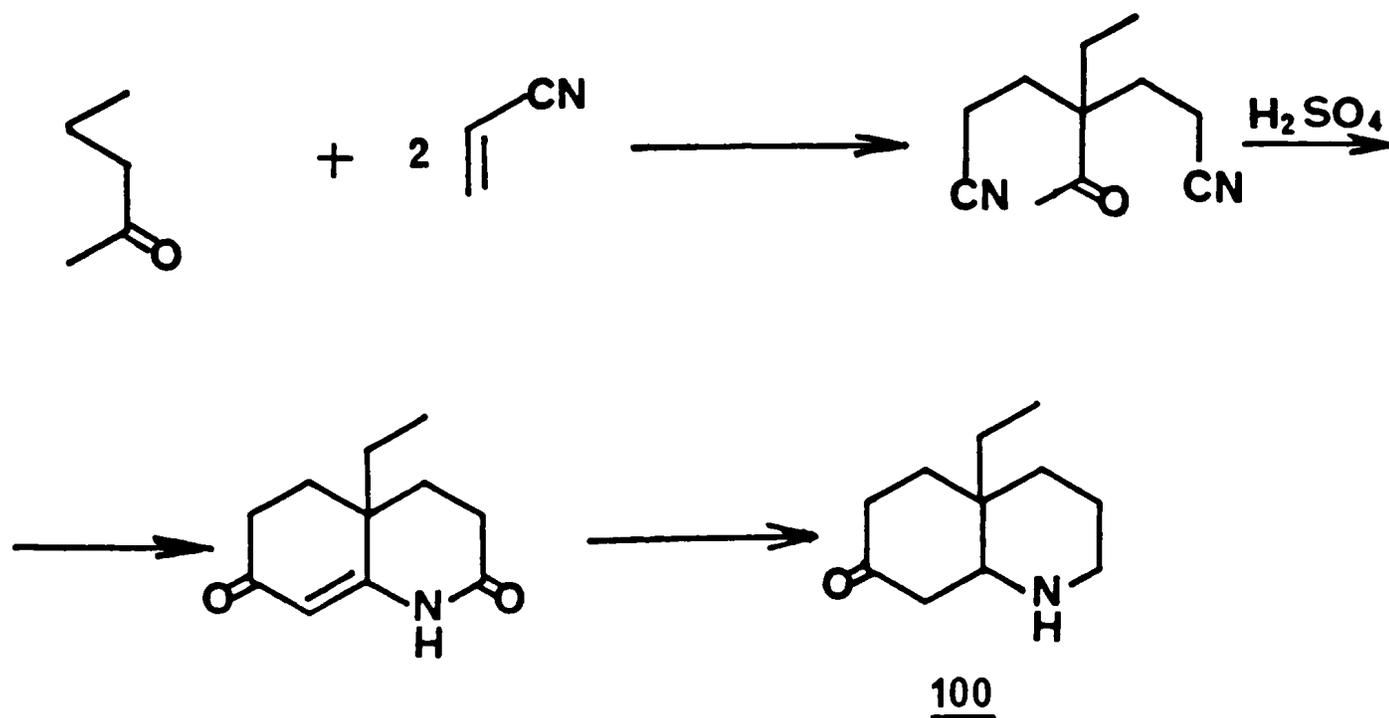


3.1.2.1. STORK [56] part de l'énamine du butyraldéhyde sur laquelle il condense l'acrylate de méthyle conduisant à 92 qui, lui-même, sera condensé avec la méthyl vinyl cétone par l'intermédiaire de son énamine pour donner 93.

Après céatalisation de 93, l'action de l'ammoniaque conduit au dérivé 94 ; celui-ci, réduit par  $\text{LiAlH}_4$ , traité successivement en milieu acide, puis alcalin, livre 95. Le produit acylé conduit à 96 qui, en présence de terbutylate de potassium, livre le dérivé tricyclique 97. Ce dernier, céatalisé, puis réduit par  $\text{AlLiH}_4$  conduit à 98 qui, traité par la phénylhydrazine, subit la réaction de Fischer et mène à l'indolénine correspondante 99.

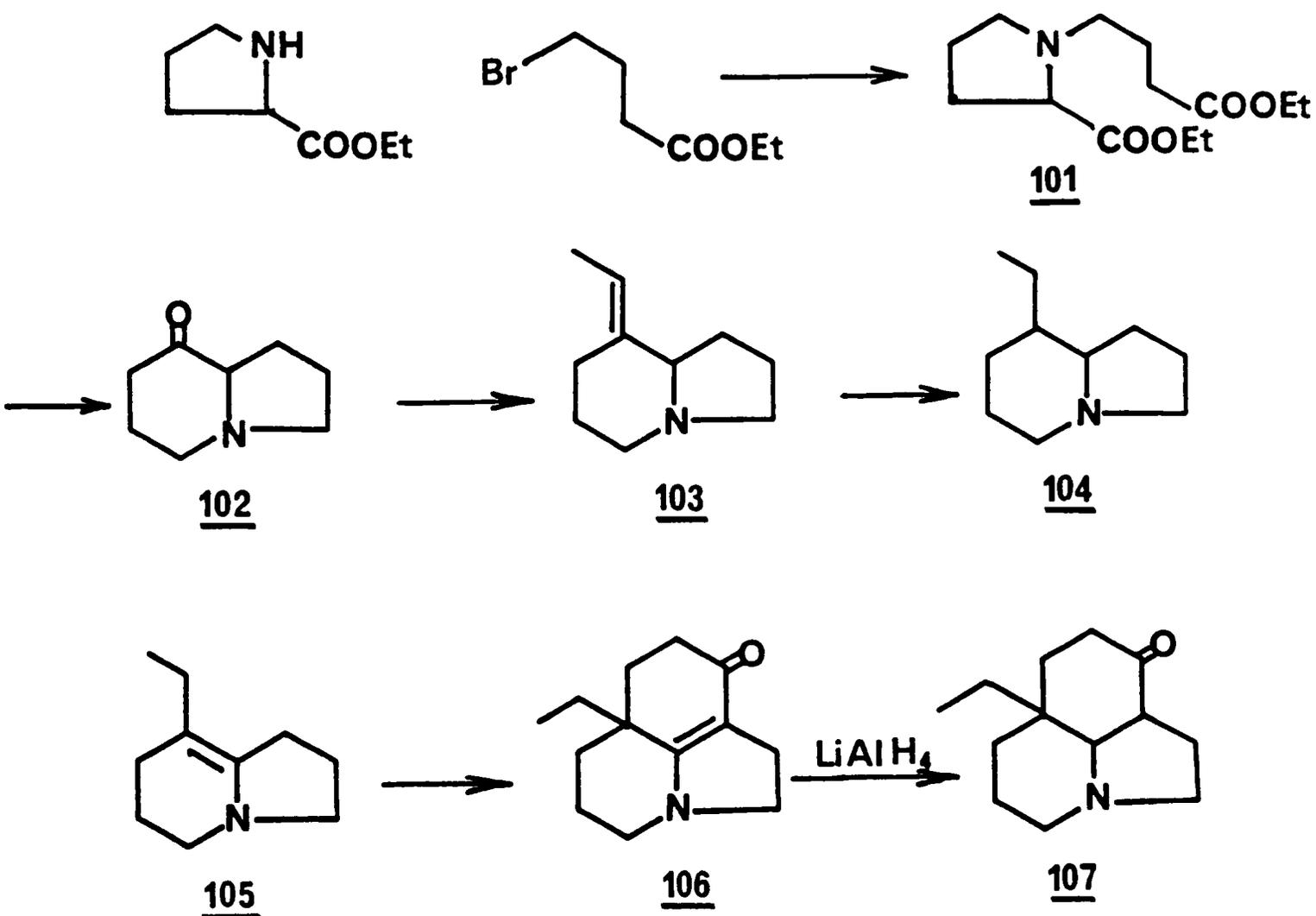


3.1.2.2. BAN [57,58] et ses collaborateurs partent de la méthyl propyl cétone qu'ils condensent avec deux molécules



d'acrylonitrile pour obtenir 100 correspondant au produit 95 de STORK.

3.1.2.3. KUEHNE et BAYHA [59] alkylent l'ester de la proline et obtiennent 101. Ce dernier, traité par l'hydrure de sodium, livre une cétone 102 sur laquelle est pratiquée une réaction de Wittig conduisant à l'aminooléfine 103. Celle-ci est convertie en 105 par l'oxydation à l'acétate mercurique de 104. La condensation de 105, avec l'acrylate de méthyle donne 106 qui, réduit par  $\text{LiAlH}_4$ , donne le dérivé tricyclique 107.



### 3.2. TRAVAUX PERSONNELS

Notre travail se rattache aux synthèses du second groupe et implique donc une réaction de FISCHER. L'intermédiaire tricyclique nécessaire a été obtenu en utilisant la réaction d'isomérisation photochimique que nous avons déjà utilisée pour une synthèse du noyau quinolizidinique (Chapitre II). Selon la même approche que pour la lycopodine, il est apparu intéressant de s'adresser à un intermédiaire comportant le maximum des atomes nécessaire pour obtenir la cétone tricyclique. Nous avons choisi le schéma suivant, utilisant l'énamine 110 que nous pouvons théoriquement obtenir par voie photochimique pour synthétiser ce dérivé tricyclique sur lequel la réaction de Fischer sera pratiquée.

#### a) Synthèse de 109

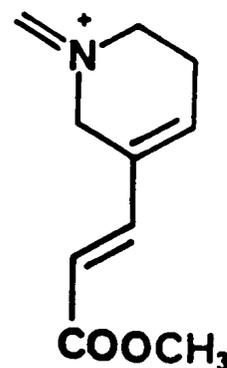
Le composé 109 est synthétisé suivant le schéma I du chapitre I (page 8) par condensation du pyridyl-3 acrylate de méthyle 14 avec le bromobutyrate d'éthyle. Le sel de pyridinium 108 est réduit par le borohydrure de sodium pour donner la pipéridéine-3 109. Les données spectrales de 109 sont en accord avec cette structure.

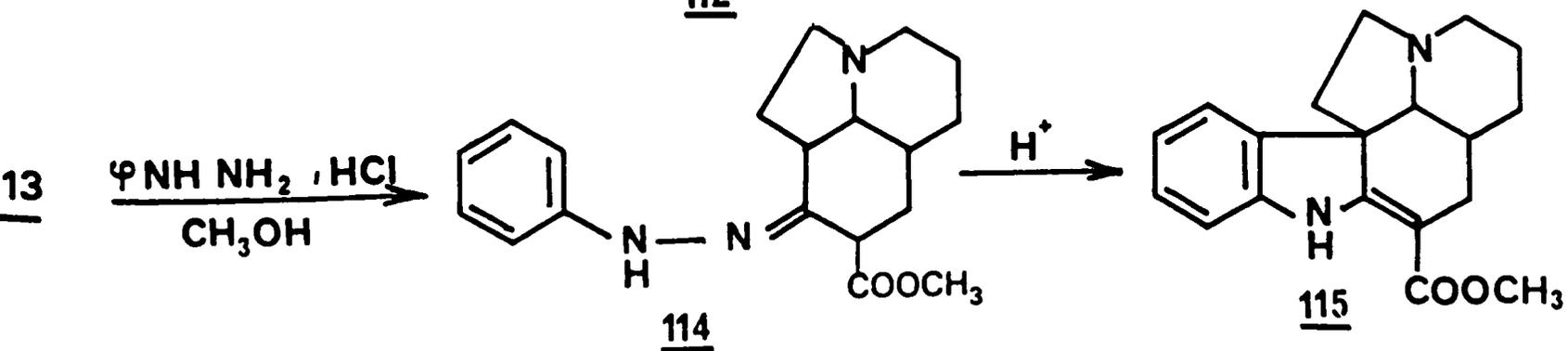
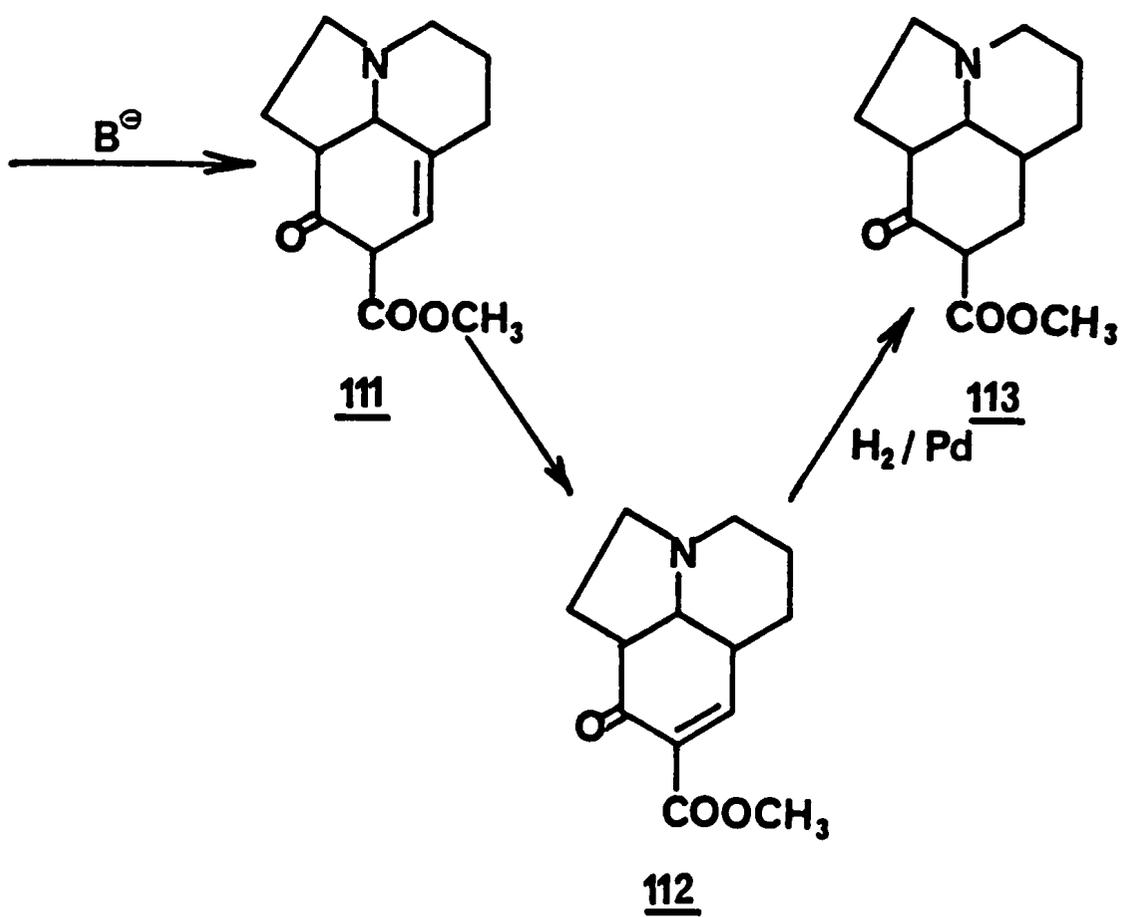
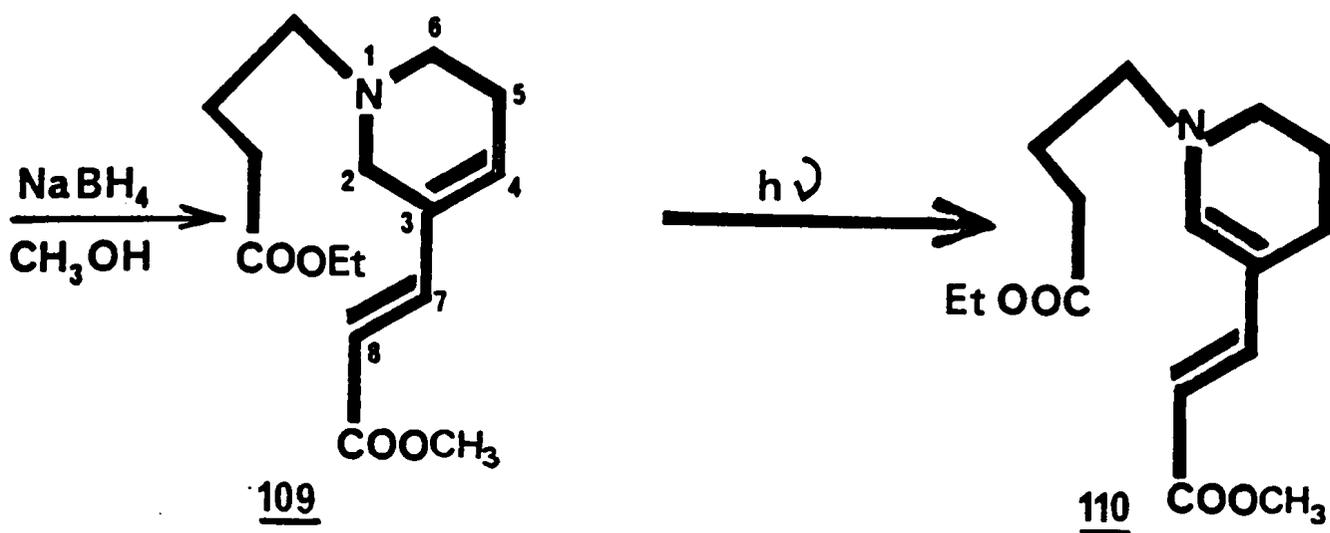
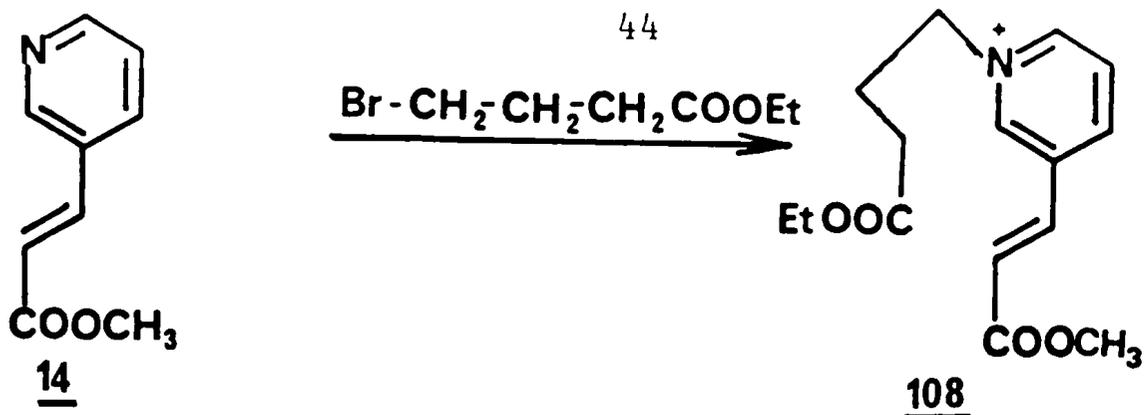
. Spectrométrie de masse m/e : 281 M<sup>+</sup>  
180 (100%) attribué à

. I.R. : 1740cm<sup>-1</sup> ester non conjugué (-COOEt)  
1728cm<sup>-1</sup> ester αβγ insaturé (-C(=O)-OMe).

. U.V. : λ<sub>max</sub> 264nm ε26720.

. R.M.N. : t 3H 1,23 C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
s 3H 3,75 C(=O)OCH<sub>3</sub>  
q 2H 4,18 C(=O)OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>  
d H<sub>(7)</sub> 5,75 J<sub>AB</sub>=16Hz  
m H<sub>(4)</sub> 6,20  
d H<sub>(8)</sub> 7,28 J<sub>AB</sub>=16Hz.





b) isomérisation photochimique

Le dérivé 109, irradié par une lampe 100W basse pression, s'isomérisé en pipéridéine-2 110. Les données spectrales de ce composé, comparées à celles de 109 et à celles des analogues structuraux (Tableau II, page 27), montrent que l'isomérisation a bien eu lieu :

- . Spectrométrie de masse : nous observons un pic moléculaire à m/e 281 prouvant que 110 est isomère de 109.
- . I.R. :  $1740\text{cm}^{-1}$  ester non conjugué (COOEt)  
 $1680\text{cm}^{-1}$  ester  $-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{OMe}$  insaturé.
- . U.V. :  $\lambda_{\text{max}}$  360nm  $\epsilon$  45660.
- . R.M.N. : 

<u>t</u>	1,24	$\text{C}=\overset{\text{O}}{\text{OCH}_2}-\text{CH}_3$
<u>s</u>	3,65	$\text{C}=\overset{\text{O}}{\text{OCH}_3}$
<u>q</u>	4,18	$\text{C}=\overset{\text{O}}{\text{OCH}_2}-\text{CH}_3$
<u>d</u>	5,30	$\text{H}_{(8)} \quad J_{\text{AB}}=15\text{Hz}$
<u>s</u>	6,53	$\text{H}_{(2)}$
<u>d</u>	7,30	$\text{H}_{(7)} \quad J_{\text{AB}}=15\text{Hz}$ .

c) étapes ultérieures

Plusieurs essais ont été faits dans différents milieux basiques pour obtenir 111 ; seul, l'essai dans le DMSO avec le terbutylate de potassium conduit au produit espéré dont la structure repose sur les données spectrales :

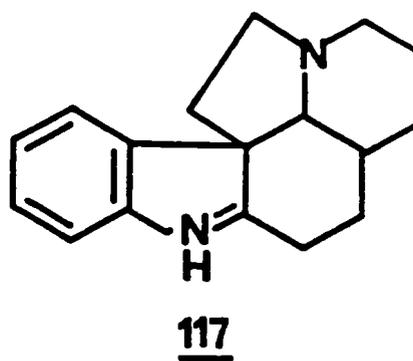
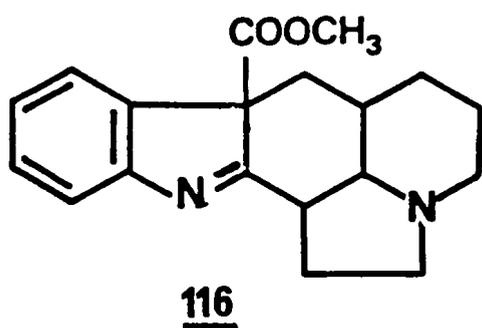
- . Spectrométrie de masse m/e :  $235 \text{M}^+$ .
- . I.R. : les valeurs  $1600\text{cm}^{-1}$ ,  $1648\text{cm}^{-1}$  et  $1718\text{cm}^{-1}$  indiquent la présence d'un système céto-ester  $\alpha$ - $\beta$  insaturé.
- . U.V. : absorption à  $\lambda$  286 et 324nm en faveur de 112 plutôt que de 111.
- . R.M.N. : s 3,78 COOMe, 5,98 proton oléfinique.

Ce dérivé 112, peu stable, est hydrogéné sur charbon palladié et donne 113. Il faut signaler que, lors de cette hydrogénation, nous avons rencontré quelques difficultés, le catalyseur étant "empoisonné" par les traces de DMSO difficiles à éliminer.

La structure de 113 repose sur les données spectrales suivantes :

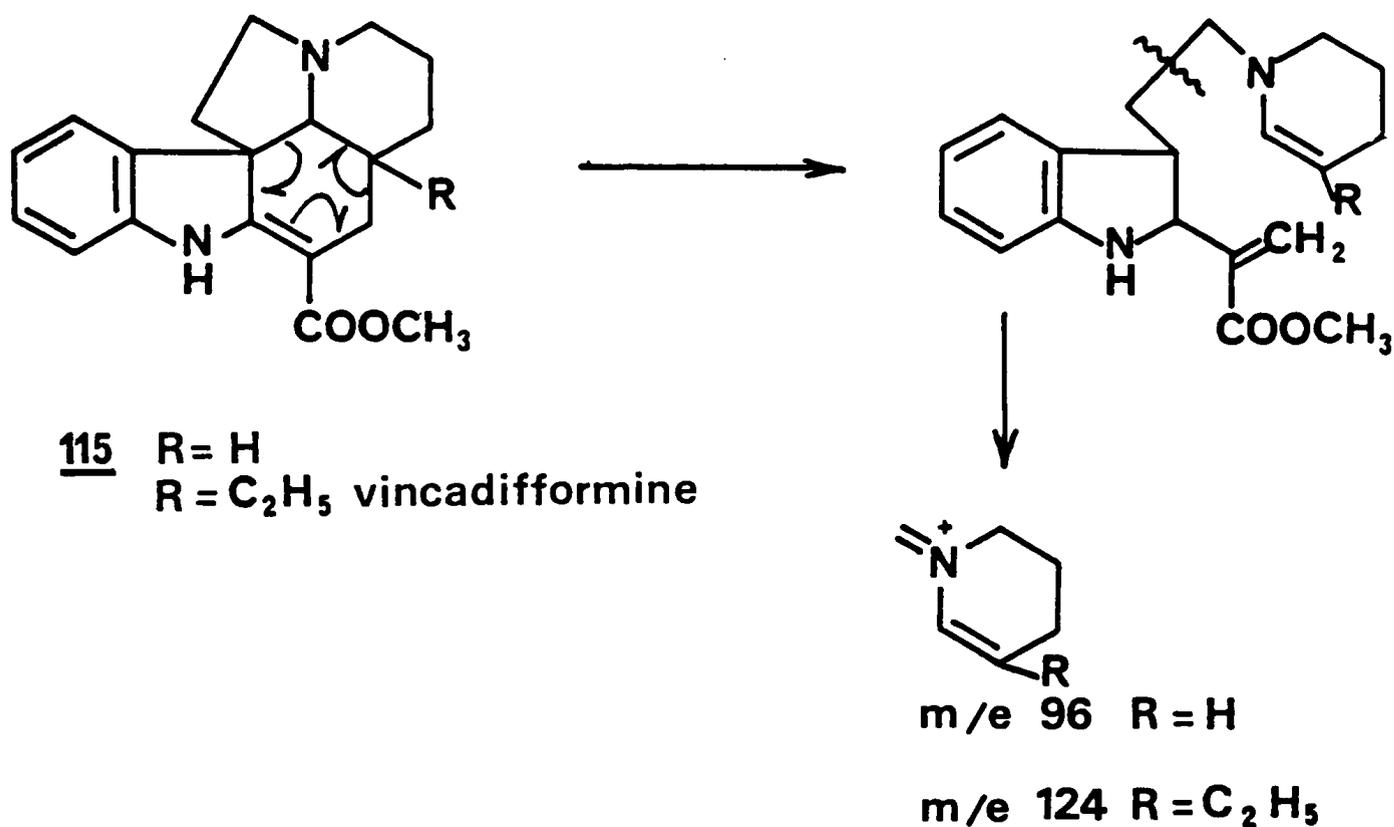
- . Spectrométrie de masse m/e : 237 montre que la double liaison est hydrogénée.
- . Par ailleurs, le spectre de R.M.N. montre que le signal correspondant au proton oléfinique de 112 a disparu.
- . l'I.R. montre que l'ester  $C_{\text{O}}^{\text{O}}\text{OMe}$  n'est plus conjugué ( $1735\text{cm}^{-1}$ ).

La phénylhydrazone 114, obtenue par condensation du dérivé tricyclique 113 avec la phénylhydrazine, est cyclisée selon Fischer par action de l'acide formique pour donner 114. Cette réaction peut conduire à différents composés tels que 116, selon le sens de l'isomérisation de la phénylhydrazone [56], ou 117 après décarboxylation.



C'est pourquoi le produit attendu : la déséthyl vincadifformine 115 est obtenu avec un mauvais rendement (10%). Sa structure repose sur les données spectrales :

- le spectre U.V. présente des bandes d'absorption à 300nm et 328nm caractéristiques du chromophore de la vincadifformine [60].
- Le spectre de masse présente un pic moléculaire  $m/e$  310 ( $M^{+\bullet}$ ) et un pic très intense à  $m/e$  96 caractéristique de la fragmentation [60] :



Cette fragmentation est identique à celle observée pour la vincadifformine [60].

• Un spectre R.M.N. satisfaisant ne peut être obtenu car le produit **115** est peu stable.

Nous avons cependant, d'après les données spectrales, obtenu le squelette *Aspidosperma* de la déséthyl vincadifformine, mais avec des rendements faibles et probablement perfectibles.

La réaction photochimique permet de synthétiser facilement le composé tricyclique **113** que la présence d'un  $\beta$  céto-

ester rend fragile. Ce fait explique les mauvais rendements de la réaction de Fischer.

Ce travail s'ajoute donc à la liste, non plus des approches, comme c'était le cas pour la lycopodine (Chapitre II), mais à celles des synthèses du squelette vincadiformine.

## CONCLUSION

Au cours de ce travail, il a été possible d'obtenir des  $\Delta_2$  pipéridines à partir de  $\Delta_3$  pipéridines par réaction photochimique : les  $\Delta_3$  pipéridines, substituées en 3 par un groupe méthyl acrylate, irradiées, s'isomérisent pour donner des  $\Delta_2$  pipéridines.

Cette réaction photochimique fait entrer en jeu le groupement carbonyle à l'état excité, implique un mécanisme à 7 centres dans l'arrachement de l'hydrogène. Elle se différencie de la réaction de photodéconjugaison des esters ; c'est pourquoi cette réaction est originale. De plus, elle est intéressante car elle permet d'obtenir des  $\Delta_2$  pipéridines dont la synthèse par voie chimique n'est pas possible.

Les  $\Delta_2$  pipéridines ainsi obtenues par une voie simple se sont avérées être des intermédiaires utiles dans la synthèse des alcaloïdes. Il a été possible, grâce à elles, d'élaborer le noyau quinolizidinique substitué pouvant conduire à la lycopodine et de réaliser la synthèse de la déséthyl vincadifformine.

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris sur bloc Kofler et sont corrigés.

Les spectres infra-rouge ( $\text{vcm}^{-1}$   $\text{CHCl}_3$ ) ont été enregistrés sur appareil Perkin-Elmer "257" et les spectres ultraviolet [U.V. EtOH  $\lambda_{\text{max}}$  nm ( $\epsilon$ )] sur appareil Bausch et Lomb type "Spectronic 505".

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (R.M.N.,  $\text{CDCl}_3$ , TMS  $\delta=0$ ppm) ont été réalisés sur appareil Perkin-Elmer, type R12 ou IEF 240MHz [64]. Les singulet, doublet, triplet, quadruplet, multiplet sont respectivement désignés par les lettres s, d, t, q et m.

Les spectres de masse ont été déterminés sur spectrographe AEI, type MS9.

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur alumine Merck standardisée activité II-III ou sur silice Malenckrodt 100-200 Mesh C-C<sub>4</sub>.

Les chromatographies analytiques sur couche mince (C.C.M.) sont faites avec le Kieselgel G selon Stahl et les chromatographies sur plaques préparatives avec le Kieselgel HF 254 + 366.

Les composés caractérisés par leur formule moléculaire ont donné les résultats microanalytiques à  $\pm 0,3\%$  de la théorie pour le carbone et 1% pour l'hydrogène, l'azote et l'oxygène.

1) Méthyl-1 tétrahydro-1,2,3 ( $\beta$ -pyridyl)-3 acrylate de méthyle 8

. 3-pyridyl-3 acrylate de méthyle 14 [61]

. méthyl-1 3 pyridyl-3 acrylate de méthyle 15

Le pyridyl-3 acrylate de méthyle (16g) est mis en solution dans le méthanol (60ml), additionné d'iodure de méthyle (15ml), porté à reflux pendant 30 minutes, puis laissé une nuit à la température ordinaire. Le produit cristallisé spontanément. On récupère le sel de pyridinium (25g).

. Obtention de 8

Le sel (25g) est mis en solution dans 1 litre de méthanol, réduit par le borohydrure de sodium (12g) ajouté lentement et en refroidissant le milieu. La réaction terminée, la solution concentrée, noyée à l'eau, extraite par l'éther, donne le produit 8 brut (24g). La chromatographie sur alumine, en éluant par le mélange benzène/éther (10%), conduit au produit réduit 8 (10g).

. F = 59° (éther pentane).

. Analyse centésimale : C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>

. Spectre de masse : m/e 181 M<sup>+</sup>.

. Spectre I.R. : 1732cm<sup>-1</sup> (ester).

. Spectre U.V. : 258 (4,39).

. Spectre de R.M.N. :

<u>s</u>	2,40	N- <u>CH</u> <sub>3</sub>
<u>s</u>	3,72	COO <u>CH</u> <sub>3</sub>
<u>d</u>	5,70	H <sub>(8)</sub> J <sub>AB</sub> =15Hz
<u>m</u>	6,12	H <sub>(4)</sub>
<u>d</u>	7,25	H <sub>(7)</sub> J <sub>AB</sub> =15Hz.

2) (méthyl-1 tétrahydro-1,2,5,6  $\beta$ -pyridyl)-3 acrylate de méthyle 9

Le produit 8, en solution à 0,5% dans l'éther, est irradié à l'aide d'une lampe basse pression (HANAU NK 6/20) sous agitation et bullage d'argon constants pendant 20 heures. La solution étherée est évaporée et le produit brut chromatographié sur alumine. Les fractions éluées par le benzène conduisent à 9 (Rendement 40%).

- . F = 82° (éther pentane).
- . Analyse centésimale : C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>.
- . Spectre de masse : m/e 181 (M<sup>+</sup>).
- . Spectre I.R. : 1680cm<sup>-1</sup> (ester).
- . Spectre U.V. : 357 (4,62).
- . Spectre de R.M.N. :
 

<u>s</u>	2,84	N- <u>CH</u> <sub>3</sub>
<u>s</u>	3,66	COO <u>CH</u> <sub>3</sub>
<u>d</u>	5,25	H <sub>(8)</sub> J <sub>AB</sub> =15Hz
<u>s</u>	6,42	H <sub>(2)</sub>
<u>d</u>	7,30	H <sub>(7)</sub> J <sub>AB</sub> =15Hz.

3) isoquinolizidine 17

L'énamine 9 (500mg) est mise en solution dans le DMF, puis l'acrylonitrile (5ml) est ajouté. La solution est portée à reflux pendant 4 heures. Le solvant est évaporé, le résidu chromatographié sur colonne de silice. Les fractions éluées par le mélange benzène/éther fournissent le produit 17 (rendement 43%).

- . F = 86°.
- . Analyse centésimale : C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.
- . Spectre de masse : m/e 234 (M<sup>+</sup>)  
181 (100% rétro Diels-Alder).
- . Spectre I.R. : 2220cm<sup>-1</sup> (C≡N)  
1740cm<sup>-1</sup> (COOCH<sub>3</sub>).

- . Spectre de R.M.N. : s 2,35 N-CH<sub>3</sub>
- s 3,72 COOCH<sub>3</sub>
- m 5,65 H<sub>(7)</sub>.

4) Ethylène cétal du bromo-1-céto 5-hexane 64 [42-43]

- . Spectre de R.M.N. : s 1,37 CH<sub>3</sub>-C<sup>O</sup><sub>R</sub> ]
- s 3,90 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-).

5) Δ<sub>3</sub> pipéridine 54

L'éthylène cétal du bromo 1-céto 5-hexane (11g) est condensé sur le pyridyl-3 acrylate deméthyle (8g), sans solvant, sous atmosphère d'azote, par chauffage à 60°, pendant 20 heures.

Le produit visqueux obtenu est trituré, puis lavé avec de l'éther anhydre. Le sel de pyridinium (17g), mis en solution dans le mélange méthanol/triéthylamine (500/8ml) est additionné lentement et en refroidissant de borohydrure de sodium (8g). La solution, concentrée, noyée à l'eau, extraite par l'éther, livre le produit brut (14g) qui est chromatographié sur colonne d'alumine. Les fractions éluées par le mélange benzène/éther (20%) conduisent à 7g de produit pur.

- . F = 48° (éther pentane).
- . Spectre de masse : m/e 309 (M<sup>+</sup>.)
- 222
- 294.
- . Spectre I.R. : 1710cm<sup>-1</sup> (ester).
- . Spectre U.V. : 266 (4,20).
- . Spectre de R.M.N. : s 3,70 COOCH<sub>3</sub>
- s 3,90 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)
- d 5,70 H<sub>(8)</sub> J<sub>AB</sub>=15Hz
- m 6,15 H<sub>(4)</sub>
- d 7,25 H<sub>(7)</sub> J<sub>AB</sub>=15Hz.

6)  $\Delta_2$  pipéridine 55

Les conditions d'irradiations sont celles décrites dans le Chapitre I pour 9 (rendement 40%).

Le produit brut est chromatographié sur colonne d'alumine. Les fractions éluées par le mélange benzène/pentane (5%) conduisent au produit amorphe 55.

- Spectre de masse : m/e 309 ( $M^{+\bullet}$ ).
- Spectre I.R. :  $1680\text{cm}^{-1}$ .
- Spectre U.V. : 360 (4,72).
- Spectre de R.M.N. :
 

<u>s</u>	3,65	COOCH <sub>3</sub>
<u>s</u>	3,90	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O
<u>d</u>	5,25	H <sub>(8)</sub> J <sub>AB</sub> =15Hz
<u>s</u>	6,48	H <sub>(2)</sub>
<u>d</u>	7,25	H <sub>(7)</sub> J <sub>AB</sub> =15Hz.

7) Quinolizidine 66

L'énamine 55 (90mg) est mise en solution dans du benzène anhydre (10ml), puis de l'acide para-toluène sulfonique (100mg) est ajouté. La solution benzénique, portée à reflux pendant 2 heures, est lavée à l'eau saturée de bicarbonate de sodium, évaporée. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie en couche mince. L'éluion par le mélange chloroforme/méthanol (15%) conduit au produit 66 (rendement 12%) homogène par chromatographie analytique ; 66 est amorphe.

- Spectre de masse : m/e 265 (56%) ( $M^{+\bullet}$ )
 

	222	(46% M-43 CH <sub>3</sub> CO)
	206	(54% M-59 COOCH <sub>3</sub> )
	192	(100% M-73 CH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub> ).
- Spectre I.R. :  $1740\text{cm}^{-1}$  (ester)  
 $1710\text{cm}^{-1}$  (cétone).

- . Spectre de R.M.N. : s 2,15 COCH<sub>3</sub>
- s 3,55 COOCH<sub>3</sub>
- t 5,15 H oléfinique.

### 8) Quinolizidine 56

L'énamine 55 (350mg) est mise en solution dans le mélange acide acétique/anhydride acétique (18/2ml). La solution acétique est chauffée à 60° sous atmosphère d'azote. Quand le produit de départ 55 a disparu (la réaction est suivie sur plaque analytique neutre), la solution est alcalinisée par du carbonate de sodium extraite par le chloroforme. La solution chloroformique livre un produit brut qui est séparé sur plaque préparative neutre. La migration se fait dans le chloroforme/méthanol (10%). On obtient le produit amorphe 56, avec un rendement de 10%.

- . Spectre de masse : m/e 309 (M<sup>+</sup>).
- . Spectre I.R. : 1720cm<sup>-1</sup>.
- . Spectre de R.M.N. : s 1,3  $\text{CH}_3-\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \diagup \\ | \\ \diagdown \\ \text{O} \end{array}$
- s 3,75 COOCH<sub>3</sub>
- s 3,95 OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O
- d 5,65 H<sub>(8)</sub>
- d élargi 6,35 H<sub>(7)</sub>.

### 9) Préparation de la pipéridéine-3 109

Le pyridyl-3 acrylate de méthyle 14 (4g) est quaternarisé sans solvant à 50° avec le bromo-4 butyrate d'éthyle (4,9g) pendant 15 heures. Le sel de pyridinium 108, ainsi obtenu, est dilué dans le méthanol (200ml) et réduit par une quantité suffisante de borohydrure de sodium. La phase méthanolique est en partie évaporée, puis noyée à l'eau et extraite par le chloroforme. Les phases chloroformiques évaporées livrent le produit brut qui est chromatographié sur colonne de silice. Les fractions éluées par le mélange chloroforme/méthano-

no1 (50%) conduisent à 109 (3g) (rendement 43%).

- Spectre de masse : m/e 281 ( $M^{+\bullet}$ )  
267 (11% transestérification)  
236 (11%)  
180 (100%)  
167 (46%).
- Spectre I.R. :  $1740\text{cm}^{-1}$  (ester non conjugué)  
 $1728\text{cm}^{-1}$  (ester conjugué).
- Spectre U.V. : 264 ( $\epsilon$  26720).
- Spectre de R.M.N. : 

<u>t</u>	1,23	$\text{C}=\overset{\text{O}}{\text{OCH}_2-\text{CH}_3}$
<u>s</u>	3,75	$\text{C}=\overset{\text{O}}{\text{OCH}_3}$
<u>q</u>	4,18	$\text{C}=\overset{\text{O}}{\text{OCH}_2-\text{CH}_3}$
<u>d</u>	5,75	$\text{H}_{(7)} \quad J_{AB}=16\text{Hz}$
<u>m</u>	6,20	$\text{H}_{(4)}$
<u>d</u>	7,28	$\text{H}_{(8)} \quad J_{AB}=16\text{Hz}$

#### 10) Pipéridéine-2 110

La  $\Delta_3$  pipéridéine 109 (500mg) est irradiée en solution méthanolique (1 litre) par une lampe 100W (HANAU Q81) sous une agitation et un bullage d'argon constants pendant 20 heures. La solution méthanolique est évaporée, le produit brut est chromatographié sur colonne de silice. Les fractions éluées par le mélange acétone/chloroforme (50%) conduisent à 110 avec un rendement de 52%.

- Spectre de masse : m/e 281 ( $M^{+\bullet}$ ).
- Spectre I.R. :  $1740\text{cm}^{-1}$  (ester non conjugué)  
 $1680\text{cm}^{-1}$  (ester conjugué).
- Spectre U.V. : 360 ( $\epsilon$  45660).
- Spectre de R.M.N. : 

<u>t</u>	1,24	$\text{C}=\overset{\text{O}}{\text{OCH}_2-\text{CH}_3}$
<u>s</u>	3,65	$\text{C}=\overset{\text{O}}{\text{OCH}_3}$
<u>q</u>	4,18	$\text{C}=\overset{\text{O}}{\text{OCH}_2-\text{CH}_3}$

<u>d</u>	5,30	H <sub>(8)</sub>	J <sub>AB</sub> =15Hz
<u>s</u>	6,53	H <sub>(2)</sub>	
<u>d</u>	7,30	H <sub>(7)</sub>	J <sub>AB</sub> =15Hz.

### 11) Dérivé tricyclique 111

L'énamine 110 (780mg) est mise en solution dans du DMSO anhydre (10ml) sous argon. On ajoute du DMSO (30ml) et le tert-butylate de potassium (780mg). On agite 5 minutes à la température de 60°. La solution organique est noyée à l'eau, extraite par le chloroforme. Après évaporation du chloroforme et du DMSO résiduel, on obtient 111 (218mg) (rendement 30%).

- . Spectre de masse : m/e 235 (M<sup>+</sup>).
- . Spectre I.R. : 1600cm<sup>-1</sup>  
1648cm<sup>-1</sup>  
1718cm<sup>-1</sup>.
- . Spectre U.V. : 286, 324.
- . Spectre de R.M.N. : s 3,78 COOCH<sub>3</sub>  
s 5,98 proton oléfinique.

### 12) Dérivé tricyclique saturé 113

Le produit 112 (47mg) est hydrogéné sur charbon palladié à 10% (47mg) dans le méthanol. Après une heure, la solution méthanolique est filtrée sur célite, puis évaporée et livre 113.

- . Spectre de masse : m/e 237.
- . Spectre I.R. : 1735cm<sup>-1</sup>  
1722cm<sup>-1</sup>.
- . Spectre de R.M.N. : s 3,7 COOCH<sub>3</sub>.

13) Déséthyl vincadifformine 115

Le produit 113 (44mg) est mis en solution dans le méthanol (6ml). On ajoute le chlorhydrate de phénylhydrazone (27mg) en solution dans le méthanol (2ml). Le tout est porté à ébullition pendant 1 heure, puis amené à sec. Le mélange obtenu est mis en solution dans l'acide formique anhydre et porté à 70° pendant une nuit sous agitation. On noie à l'eau ammoniacale et on extrait par le chloroforme. Après évaporation le produit brut (65mg) est chromatographié sur plaque préparative neutre (éluant  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} - 10\%$ ). Le produit donnant une coloration bleue au réactif cérrique est élué ; on récupère la déséthyl vincadifformine 115 amorphe et homogène en C.C.M.

- Spectre de masse : m/e 310 ( $\text{M}^{+\bullet}$ )  
96.
- Spectre U.V. : 300, 328.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] . A. JACKSON, J.A. JOULE,  
Chem. Commun., 459 (1967).
- [2] . E. WENKERT, K.G. DAVE, F. HAGLID, R.G. LEWIS,  
T. OISHI, R.V. STEVENS, M. TERASHIMA,  
J. Org. Chem., 33, 747 (1968).
- [3] . E. WENKERT, B. WICKBERG,  
J. Amer. Chem. Soc., 87, 1580 (1965).
- [4] . E. WENKERT, K.G. DAVE, F. HAGLID,  
J. Amer. Chem. Soc., 87, 5461 (1965).
- [5] . E. WENKERT, B. WICKBERG,  
J. Amer. Chem. Soc., 84, 4914 (1962).
- [6] . A.G. COOK,  
Enamines Synthesis structure and reactions,  
Ed. Marcel DEKKER (1962).
- [7] . D.R. JULIAN, R. FOSTER,  
Chem. Comm., 311 (1973).
- [8] . L. PANIZZON,  
Helv. Chim. Acta, 24, 24E (1941).
- [9] . Chem. Abstracts, 62, 13017C (1965).
- [10] . G. OPITZ, H. HOLTSMANN,  
Ann., 684, 79 (1965).
- [11] . G.A. BERCHTOLD, J. CIABATTONI, A.A. TUNICK,  
J. Org. Chem., 30, 3679 (1965).
- [12] . P.J. KROPP, H.J. KRAUSS,  
J. Org. Chem., 32, 3222 (1967).
- [13] . R.R. RANDO, W.V.E. DOERING,  
J. Org. Chem., 33, 1671 (1968).
- [14] . M.J. JORGENSON,  
J. Amer. Chem. Soc., 91, 198 (1968).
- [15] . J.A. BARLTROP, J. WILLS,  
Tetrahedron Letters, 4987 (1968).
- [16] . M.J. JORGENSON, L. GUNDEL,  
Tetrahedron Letters, 4991 (1968).

- [17] . R. NOYORI, H. INOUE, M. KATO,  
J. Amer. Chem. Soc., 92, 6699 (1970).
- [18] . J.K. CRANDALL, C.F. MAYER,  
J. Org. Chem., 35, 3049 (1970).
- [19] . J.R. SCHEFFER, B.A. BOIRE,  
J. Amer. Chem. Soc., 93, 5490 (1971).
- [20] . R.J. SUNDBERG, L.S. LIU, F.X. SMITH,  
J. Org. Chem., 38, 2558 (1973).
- [21] . J.M. SURZUR, M.P. CROZET,  
C.R.A.S., 268, 2109 (1969).
- [22] . D.J. COYLE, R.V. STEVENSON, J. HEICKLEN,  
J. Amer. Chem. Soc., 86, 3850 (1964).
- [23] . E.J. O'CONNEL Jr.,  
J. Amer. Chem. Soc., 90, 6550 (1968).
- [24] . P. YATES, J.M. PAL,  
Chem. Comm., 553 (1970).
- [25] . S.P. PAPPAS, J.E. ALEXANDER, R.D. ZEHR,  
J. Amer. Chem. Soc., 92, 6927 (1970).
- [26] . L.M. STEPHENSON, P.L. PARLETT,  
J. Org. Chem. 36, 1093 (1971).
- [27] . G.R. LAPPIN, J.S. ZANUCCI,  
J. Org. Chem., 36, 1808 (1971).
- [28] . K. BÖDEKER,  
Ann., 208, 363 (1881).
- [29] . W. HARRISON, D.B. Mac LEAN,  
Chem. & Ind. (London), 261 (1960).
- [30] . K. WIESNER,  
Fortsch. Chem. Org. Naturstoffe, 20, 271 (1962).
- [31] . H. CONROY,  
Tetrahedron Letters, 34 (1960).
- [32] . H. DUGAS, R.A. ELLISON, Z. VALENTA, K. WIESNER, C.M. WONG,  
Tetrahedron Letters, 1279 (1965).
- [33] . H. DUGAS, M.E. HAZENBERG, Z. VALENTA, K. WIESNER,  
Tetrahedron Letters, 4931 (1967).
- [34] . K. WIESNER, V. MUSIL, K.J. WIESNER,  
Tetrahedron Letters, 5643 (1968).
- [35] . E. COLVIN, J. MARTIN, W. PARKER, R.A. RAPHAEL,  
Chem. Comm., 596 (1966).

- [36] . Z. HORII, S.W. KIM, T. IAMNISHI, I. NINOMIYA,  
Chem. Pharm. Bull., 16, 2107 (1968).
- [37] . F. BOLHMANN, O. SCHMIDT,  
Chem. Ber., 97, 1354 (1964).
- [38] . E. WENKERT,  
Accounts Chem. Res., 1, 78 (1968).
- [39] . B.M. TROST, R.A. KUNZ,  
J. Amer. Chem. Soc., 97, 7152 (1975).
- [40] . G.C. GERRANS, A.S. HOWARD, B.S. ORLEK,  
Tetrahedron Letters, 4171 (1975).
- [41] . G. STORK, R.A. KRETCHNER, R.H. SCHLESSINGER,  
J. Amer. Chem. Soc., 90, 1647 (1968).
- [42] . W.A. AYER, W.R. BOWMAN, T.C. JOSEPH, P. SMITH,  
J. Amer. Chem. Soc., 90, 1648 (1968).
- [43] . E. WENKERT, K.G. DAVE, R.V. STEVENS,  
J. Amer. Chem. Soc., 90, 6177 (1968).
- [44] . E.P. ANDERSON, J.V. CRAWFORD, M.L. SHERRILL,  
J. Amer. Chem. Soc., 68, 1294 (1946).
- [45] . H. AUDIER, M. FETIZON, J.C. GRAMAIN, J. SCHALBAR,  
B. WAEGELL,  
Bull. Soc. Chim. France, 1, 880 (1964).
- [46] . G. OPITZ, W. MERZ,  
Ann., 652, 163 (1962).
- [47] . J. Le MEN, W.I. TAYLOR,  
Experientia, 21, 509 (1965).
- [48] . J.E.D. BARTON, J. HARLEY-MASON,  
Chem. Comm., 298 (1965).
- [49] . J. HARLEY-MASON, M. KAPLAN,  
Chem. Comm., 915 (1967).
- [50] . J.P. KUTNEY, N. ABDURAHMAN, P. LE QUESNE,  
E. PIERS, I. VLATTAS,  
J. Amer. Chem. Soc., 88, 3656 (1966).
- [51] . J.P. KUTNEY, K.K. CHAN, A. FAILLI, J.M. FROMSON,  
C. GLETSOS, V.R. NELSON,  
J. Amer. Chem. Soc., 90, 3891 (1968).
- [52] . J.P. KUTNEY, N. ABDURAHMAN, C. GLETSOS,  
P. LE QUESNE, E. PIERS, J. VLATTAS,  
J. Amer. Chem. Soc., 92, 1727 (1970).

- [53] . G. BÜCHI, K.E. MATSUMOTO, M. NISHIRUMA,  
J. Amer. Chem. Soc., 93, 3299 (1971).
- [54] . J.Y. LARONZE, J. LARONZE-FONTAINE, J. LEVY, J. Le MEN,  
Tetrahedron Letters, 491 (1974).
- [55] . Y. BAN, T. OHNUMA, N. NAGAI, Y. SENDO, T. OISHI,  
Tetrahedron Letters, 5023 (1972).
- [56] . G. STORK, J.E. DOLFINI,  
J. Amer. Chem. Soc., 85, 2872 (1963).
- [57] . Y. BAN, Y. SATO, I. INOUE, M. NAGAI, T. OISHI,  
M. TERASHIMA, O. YONEMITSU, Y. KANAOKA,  
Tetrahedron Letters, 2261 (1965).
- [58] . I. INOUE, Y. BAN,  
J. Chem. Soc., 602, (1970).
- [59] . M.E. KUEHNE, C. BAYHA,  
Tetrahedron Letters, 1311 (1966).
- [60] . C. DJERASSI, H. BUDZIKIEVICZ, S.M. WILSON,  
Tetrahedron Letters, 235 (1962).
- [61] . T. SEVENET,  
Doctorat ès Sciences Physiques, Orsay (1972).
- [62] . F.E. ZIEGLER, E.B. SPITZNER,  
J. Amer. Chem. Soc., 92, 3492 (1970).
- [63] . H.-P. HUSSON, C. THAL, P. POTIER, E. WENKERT,  
Chem. Comm., 480 (1970).
- [64] . M.D. SAUZADE, S.K. KAN,  
Advances in Electronics and Electron Physics,  
34, 1 (1973).  
P. GONORD, C. DURET, C. VIBET, J. SALSET, S.K. KAN,  
Rev. Sci. Instrum., 44, 1725 (1973).