

Des bipyridines aux alcaloïdes du tabac et molécules apparentées

Jean-Christophe Plaquevent*, Ilhame Chichaoui

URA CNRS 464 et IRCOF, Faculté des sciences de Rouen, 76821 Mont-Saint-Aignan cedex, France

(Reçu le 29 novembre 1995; accepté le 22 mars 1996)

Résumé — A partir de considérations structurales nous ayant conduits à formuler l'hypothèse qu'une relation d'évolution moléculaire pourrait exister entre deux familles de composés naturels (essentiellement des alcaloïdes pyridiniques et pyrrolidiniques), nous avons entrepris une série d'expériences visant à établir une voie de corrélation entre les deux familles étudiées. La position centrale de la nicotine dans cette étude est particulièrement intéressante, ce qui nous a conduits à consacrer l'essentiel de ce travail à sa synthèse à partir de bipyridines. Il a donc été nécessaire de déterminer les conditions de monofonctionnalisation sélective de l'un des deux noyaux aromatiques des bipyridines (*N*-méthylation, *N*-oxydation et réduction de l'hétérocycle). Les expériences de régression de cycle ont permis d'obtenir la nicotine racémique à partir de son précurseur (3,3'-bipyridine). Des travaux complémentaires ont conduit à l'obtention régiocontrôlée de plusieurs isomères des pipéridinylpyridines (dérivés hexahydrogénés des bipyridines), à l'aide de méthodes originales développées lors de ce travail.

alcaloïde / bipyridine / nicotine / réduction de bipyridine / régression d'hétérocycles / énamine / *N*-oxyde de bipyridine

Summary — From bipyridines to tobacco alkaloids and related compounds. Starting from structural considerations which led to the hypothesis that a chemical relationship could exist between two families of natural compounds (mainly pyridinic and pyrrolidinic alkaloids), experiments were carried out in order to establish a correlation route between the two studied classes. Of special interest was the central position of nicotine in these studies, and the main part of this work was devoted to the synthesis of nicotine starting from bipyridines. It was thus necessary to determine the conditions for selective reactions on one aromatic ring of bipyridines (*N*-methylation, *N*-oxidation and reduction of the heterocycle). Ring contraction procedure allowed us to obtain nicotine from the parent compound (3,3'-bipyridine). Complementary studies yielded various isomers of piperidinylpyridines (hexahydro derivatives of bipyridines) in a regiochemically controlled manner by means of original methods.

alkaloid / bipyridine / nicotine / bipyridine reduction / ring contraction / enamine / bipyridine *N*-oxide

Introduction

Les résultats rapportés dans ce mémoire ont pour origine une série d'expériences visant à établir une corrélation entre deux familles de molécules naturelles, appartenant essentiellement aux alcaloïdes. Nous avons précédemment postulé que les alcaloïdes pyrrolidiniques pourraient dériver prébiotiquement des alcaloïdes et autres molécules naturelles à motif pyridinique [1].

En effet, on rencontre dans le monde vivant de nombreux exemples d'alcaloïdes appartenant à l'une ou l'autre de ces deux familles, pyridinique [2] ou pyrrolidinique [2a, 3]. L'examen des structures moléculaires appartenant à chacun de ces deux groupes permet de dégager un certain nombre de points communs, résumés ci-dessous :

i) Les alcaloïdes pyridiniques, qui comportent un hétérocycle azoté aromatique à six chainons, sont très souvent (mais non exclusivement) substitués en position 3.

ii) Les alcaloïdes pyrrolidiniques, qui comportent un hétérocycle azoté saturé à cinq chainons, sont très généralement méthylés sur l'atome d'azote et portent dans la plupart des cas leur substituant en position 2.

Les chefs de file de ces deux familles sont respectivement l'acide nicotinique, ubiquitaire (Vitamine B3) et l'acide hygrinique (*N*-méthylproline), rencontré comme alcaloïde ou comme précurseur biosynthétique dans de nombreuses espèces végétales (asphodèles, stachys tubifera) [4, 3b]. Nous proposons que la seconde famille (hygrinique) ait pu dériver de la première (nicotinique) lors des phases de l'évolution chimique [1] (fig 1). Bien entendu, ces étapes prébiotiques s'effectuant de façon non enzymatique, les processus envisagés n'ont pas de relation avec la biosynthèse moderne de ces alcaloïdes [5].

L'archaïsme relatif des structures pyridiniques par rapport aux pyrrolidiniques est supporté par l'ubiquité de certains des membres de la famille nicotinique ainsi

* Correspondance et tirés à part



Fig 1

que leur obtention en conditions prébiotiques par plusieurs équipes [6] (fig 2) :

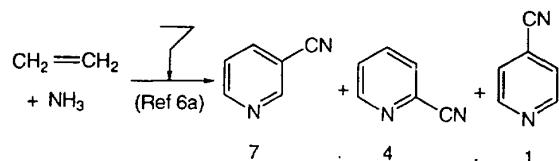


Fig 2

En utilisant les conditions de régression d'énamines hétérocycliques mises au point dans notre laboratoire [7], nous avons effectivement pu réaliser la corrélation de l'acide nicotinique à l'acide hygrinique [1a, 1b, 8] (fig 3) :

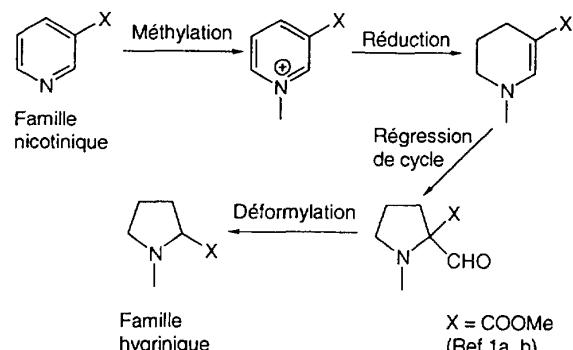


Fig 3

Ces résultats préliminaires encourageants nous ont conduits à examiner la chimie des alcaloïdes du tabac qui présentent plusieurs termes appartenant aux deux familles de composés nous intéressants [2, 5]. En effet, l'alcaloïde rencontré le plus abondamment dans le tabac est la nicotine qui présente la particularité de comprendre en sa structure les deux types d'hétérocycles étudiés, à savoir un noyau pyridinique substitué en position 3 et une *N*-méthylpyrrolidine substituée en position 2 (fig 4) :



Fig 4

Rétrosynthétiquement, le cycle *N*-méthylpyrrolidinique de la nicotine peut être corrélé au cycle pyridinique d'une bipyridine [1] en employant la régression de

Duhamel et coll selon la proposition représentée dans la figure 5 :

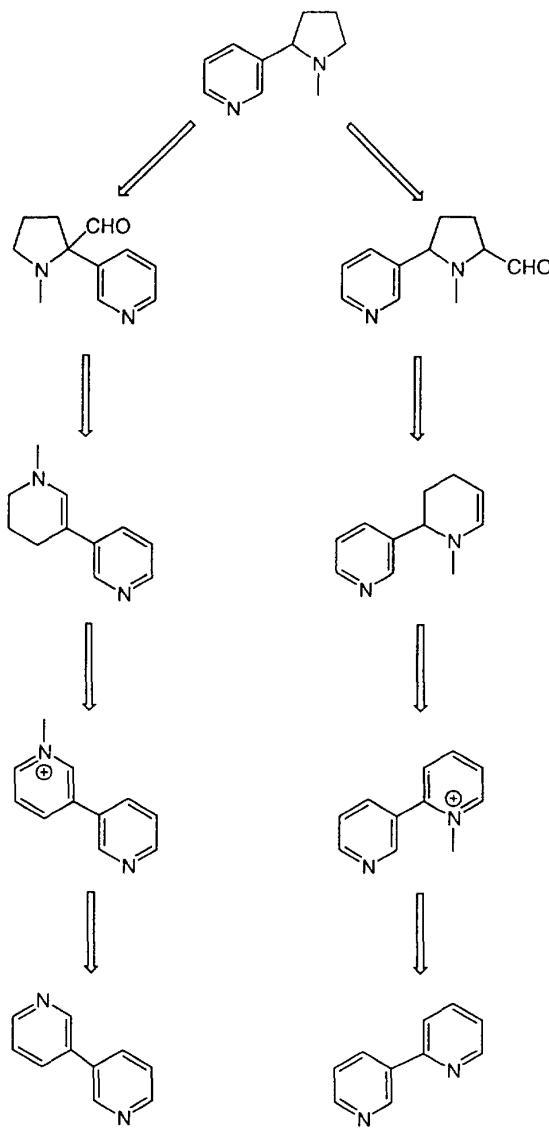


Fig 5

Les deux précurseurs potentiels de la nicotine selon cette voie sont donc les 2,3'- et 3,3'-bipyridines. Dans le contexte de ce travail, il est remarquable que parmi les six isomères de position de la bipyridine, seuls ces deux isomères sont naturels et se rencontrent dans les feuilles ou les racines de certaines variétés du tabac non brûlé [9] (fig 6).

En effet, cette observation nous a semblé très encourageante quant à la potentialité de l'hypothèse d'évolution moléculaire des composés pyridiniques vers les dérivés hygriniques, tout se passant comme si l'espèce végétale continuait de biosynthétiser les 2,3'- et 3,3'-bipyridines comme des « fossiles » moléculaires,

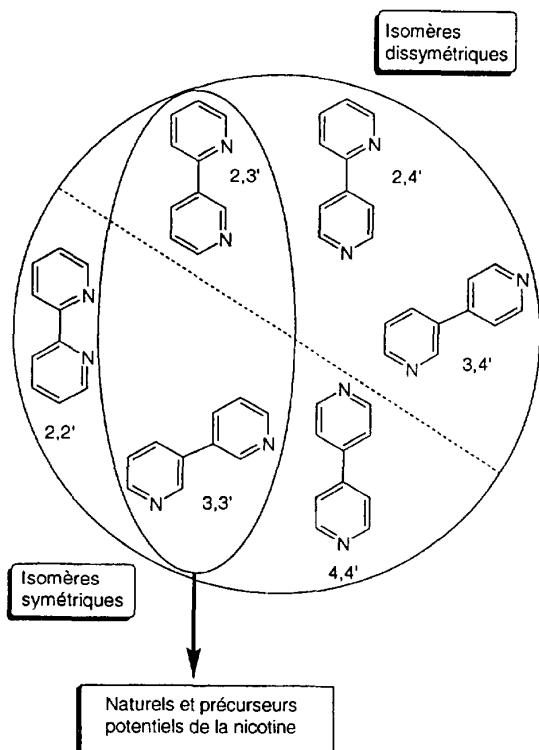


Fig 6

témoins des phases d'évolution prébiotique antérieure [10].

Le schéma rétrosynthétique envisagé (fig 5) nécessite une étape de méthylation suivie d'une étape de réduction sur la bipyridine de départ. Il est nécessaire de contrôler chacune de ces étapes, c'est-à-dire d'éviter la dialkylation des bipyridines, de diriger la méthylation en position 1 dans le cas de la 2,3'-bipyridine et de réduire, de façon régiocontrôlée, les sels en tétrahydro-pyridines voulues. Dans la littérature, nous n'avons pas trouvé d'étude systématique consacrée à la monoalkylation ou à la réduction sélective des bipyridines. Nous avons donc cherché à déterminer les meilleures conditions pour ces deux réactions en examinant de façon générale la réactivité des différents isomères de la bipyridine. Les paragraphes suivants sont consacrés à chacune des étapes réalisées pour relier les bipyridines à la nicotine et à plusieurs structures naturelles ou non apparentées aux alcaloïdes du tabac.

Régiosélectivité de l'alkylation et de l'oxydation des bipyridines

La *N*-monométhylation des différents isomères de la bipyridine est aisément réalisée par action de l'iodure de méthyle dans le méthanol à reflux (fig 7).

Nous obtenons dans le cas des 3,3'- et 4,4'-bipyridines un mélange de dérivés monoalkylé et dialkylé dans un rapport d'environ 90/10 (voir tableau I). Ce résultat indique que la *N*-méthylation du premier cycle pyridinique ne désactive pas le second vis-à-vis de l'alkylation. Effectivement, de nombreux sels dialkylés se

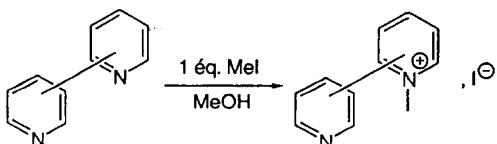


Fig 7

rencontrent dans la littérature [11]. Il est assez aisément purifier le produit voulu par simple précipitation du dérivé dialkylé dans le méthanol à froid. Les sels monoalkylés souhaités sont alors obtenus avec un bon rendement (tableau I). Dans le cas de l'isomère 2,2', seul le sel monoalkylé est obtenu, avec un rendement modeste. Ceci peut s'interpréter par la difficulté de réaction du site azoté en position 1 ou 1' [12], mais également par la désalkylation plus facile des pyridiniums substitués en 2 de l'azote [12]. Nous rencontrons également cette réactivité moindre dans le cas des phénypyridines que nous avons étudiées comme modèles et qui confirment que l'isomère substitué en 2 est nettement moins réactif que celui substitué en position 3 (tableau I). Une

Tableau I. Méthylation des bipyridines et des phénypyridines (1 équiv, MeI).

Pyridine de départ	Rdt sel monoalkylé (%)
3,3'	73 ^a
4,4'	72 ^a
2,2'	26
2,3'	72 (méthylation en 1')
2,4'	72 (méthylation en 1')
3,3'	96
4,4'	30

^a Produit accompagné de sel dialkylé (8%) aisément séparé par cristallisation fractionnée (voir partie expérimentale).

solution à cette difficulté sera évoquée à la fin de ce paragraphe.

Dans le cas des isomères dissymétriques (2,3' et 2,4'), et comme attendu d'après les expériences sur les isomères symétriques et les phénylpyridines, nous n'obtenons qu'un seul isomère de position dans les deux cas : en effet seul l'azote dégagé stériquement est alkylé, et ceci avec un bon rendement (tableau I). Nous confirmons ainsi la difficulté relative de réaction du site azoté en position 1. Cependant, la voie rétrosynthétique conduisant à la nicotine à partir de la 2,3'-bipyridine nécessite l'orientation inverse à celle obtenue (fig 5). Pour contourner ce problème, nous avons entrepris une étude plus approfondie sur un système de protection-déprotection de l'azote en 1 de la 2,3'-bipyridine. Dans la littérature, l'équipe de Zoltewicz a récemment proposé une méthode de méthylation régiospécifique de la 2,3'-bipyridine en position 1 en utilisant une séquence réactionnelle qui protège l'azote le plus réactif par alkylation à l'aide d'un groupement pouvant être éliminé après l'étape de méthylation de l'azote le moins réactif. Le rendement global à partir de la 2,3'-bipyridine est de 15 % [13].

Pour notre part, mettant à profit la plus grande réactivité du site azoté le moins encombré, nous avons choisi de réaliser une *N*-oxydation de la 2,3'-bipyridine comme moyen de protection de l'azote 1'. Cette réaction a été précédemment décrite dans la littérature avec un faible rendement (21 %) en utilisant le peroxyde d'hydrogène comme agent d'oxydation [14]. En utilisant l'acide 3-chloroperoxybenzoïque (AMCPB), agent oxydant utilisé par l'équipe de Woodward sur d'autres termes [15a], nous avons pu considérablement améliorer le rendement de cette réaction (fig 8) :

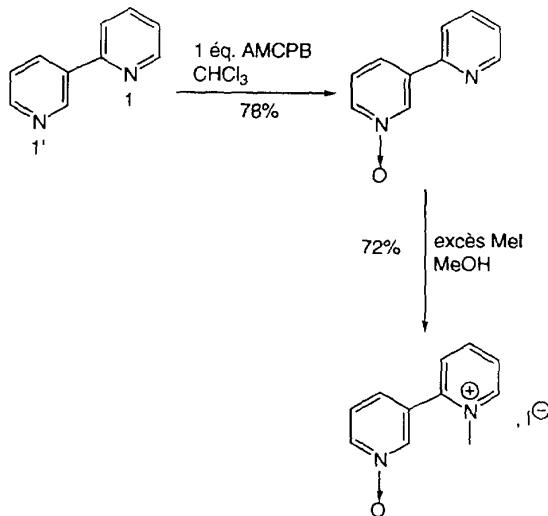


Fig 8

Le *N*-oxyde ainsi obtenu a été soumis à l'action d'un excès d'iodure de méthyle à reflux dans le méthanol. L'utilisation d'un excès d'agent alkylant permet de déplacer l'équilibre forme méthylée/forme démethylée que nous avons déjà évoqué et qui sera davantage discuté dans la partie suivante.

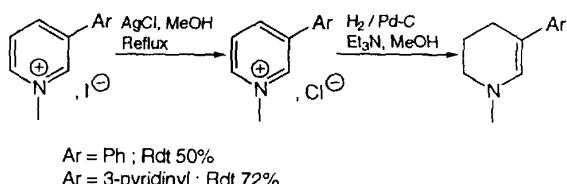
Les analyses spectrales et les constantes physiques confirment la méthylation en position 1. Ce sel constitue un nouvel analogue de la nicotine protonée, classe de composés recherchés pour l'étude des interactions de la nicotine avec ses récepteurs biologiques [13].

Cependant, ce composé est assez peu stable et doit donc être utilisé rapidement. L'avantage de la protection de l'azote en position 1' dans notre étude est que l'étape suivante de la synthèse envisagée est une hydrogénéation et que nous pouvions espérer que la réduction en tétrahydropyridine recherchée s'accompagnerait de la réduction de la fonction *N*-oxyde.

Réduction en tétrahydropyridines et stabilité des sels de bipyridinium

La réduction en tétrahydropyridines a été effectuée selon la méthode décrite par Wenkert [16]. Dans une première étape, l'iodure de pyridinium est transformé en chlorure par action du chlorure d'argent, et est ensuite réduit en tétrahydropyridine par hydrogénéation catalytique en présence de triéthylamine.

Pour les sels de la 3,3'-bipyridine et de la 3-phénylpyridine, nous obtenons avec des rendements acceptables l'isomère où la fonction énamine est substituée par le résidu aromatique (fig 9) :



Ar = Ph ; Rdt 50%
Ar = 3-pyridinyl ; Rdt 72%

Fig 9

Une grande précision dans la mesure du volume d'hydrogène absorbé permet de contrôler la réaction et d'éviter la formation d'hexahydropyridine. On doit noter que ces énamines, purifiables par chromatographie éclair [17] se dégradent à température ambiante en quelques jours. L'étape de régression de l'hétérocycle (voir partie suivante) doit donc être effectuée le plus rapidement possible après obtention de l'énamine. Dans le cas du dérivé de la 3,3'-bipyridine, l'énamine obtenue est effectivement l'isomère potentiellement précurseur de la (*RS*) nicotine dans la voie de corrélation envisagée (fig 5).

En ce qui concerne le dérivé de la 2,3'-bipyridine précédemment obtenu (fig 8), tous les essais pour préparer l'énamine souhaitée ont échoué. Il semble que ces énamines hétérocycliques non stabilisées par conjugaison soient réduites de façon trop rapide pour être isolées dans cette méthode. Toutefois, il nous a été possible de caractériser trois produits (fig 10).

La présence de *N*-méthylanabasine (alcaloïde du tabac) [2, 5] n'est pas inattendue car elle provient de la réduction simultanée de l'hétérocycle méthylé et de la fonction *N*-oxyde. En revanche, l'obtention des deux autres produits (bipyridine et isoanabasine), qui ont pu être séparés par chromatographie et caractérisés, permet deux observations nouvelles :

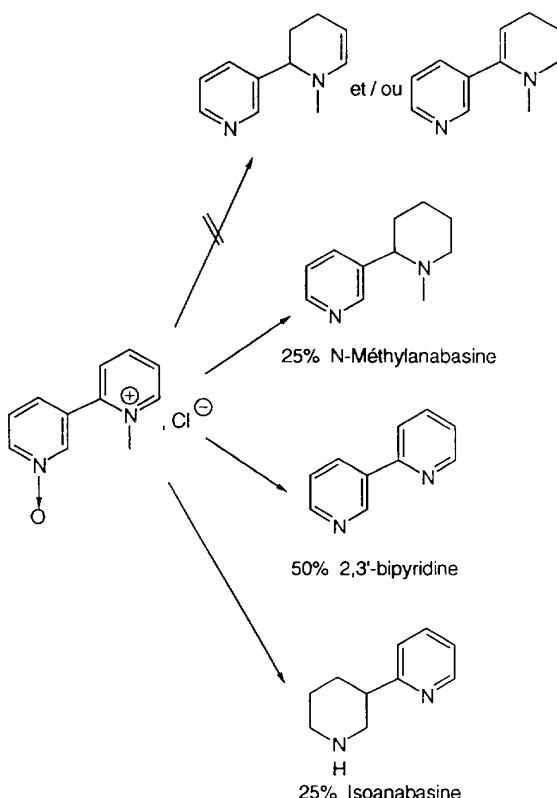


Fig 10

- libilité du groupement méthyle substituant la position 1
- facilité d'hydrogénéation de l'hétérocycle portant la fonction *N*-oxyde.

Le mélange obtenu résulte de la compétition et de l'enchaînement des quatre réactions possibles : déméthylation et réductions de l'hétérocycle *N*-oxydé, de l'hétérocycle *N*-méthylé et de la fonction *N*-oxyde.

Au cours de cette étude, nous n'avons jamais observé la déméthylation des iodures ou chlorures dérivés de la 3,3'-bipyridine ou de la 3-phénylpyridine. Il semble donc que cette déméthylation ne se produise que sur des pyridiniums substitués en position 2, c'est-à-dire méthylés sur l'azote le plus encombré. Pour vérifier cette observation, nous avons soumis tous les sels de pyridiniums préparés dans ce travail au reflux du méthanol, en l'absence d'autre réactif (fig 11).

Ces résultats confirment que seuls les sels de pyridiniums substitués en position 2 sont sujets à une déméthylation aisée. Ceci est à rapprocher de la difficulté d'alkylation de ce site discutée dans la première partie. En accord avec la littérature, nous postulons que cette déméthylation partielle provient de la substitution du méthyle du sel de pyridinium par le contre-ion dans une réaction équilibrée [12]. Cette hypothèse est appuyée par le fait que l'utilisation d'un excès d'iodure de méthyle lors de l'étape d'alkylation augmente notamment le rendement sur ces isomères. En conclusion de ce chapitre, nous avons pu obtenir une énamine précurseur de la nicotine et observer que la réduction

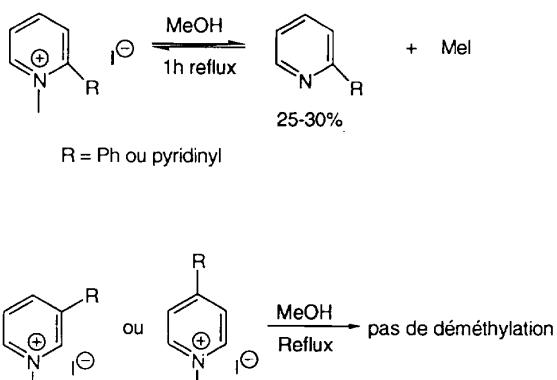


Fig 11

des composés *N*-oxydés en dérivés hexahydrogénés correspondants était aisée à pression normale d'hydrogène. Ceci nous a incités à généraliser ce dernier point aux différents isomères de la bipyridine (partie suivante).

Réduction en hexahydropyridines

Récemment, Lunn [18] a proposé une voie d'accès aux pipéridinylpypyridines à partir des bipyridines. La réduction est réalisée à l'aide de l'alliage Ni/Al et se produit de façon sélective sur l'un des deux cycles aromatiques des isomères dissymétriques. Cependant, les rendements observés sont très faibles à moyens (traces-40 % selon le terme étudié). Ainsi, l'isoanabasine est préparée spécifiquement à partir de la 2,3'-bipyridine avec un rendement de 29 %. L'intérêt porté dans la littérature à ce type de structures nous a incités à étendre nos observations concernant la réduction des cycles *N*-oxydés aux isomères de la bipyridine dont nous disposions. Ainsi, en deux étapes (*N*-oxydation puis hydrogénéation) nous pouvons réduire de façon spécifique les bipyridines en pipéridinylpypyridines [19] (fig 12).

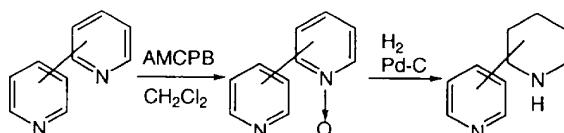


Fig 12

La première étape d'oxydation est réalisée à l'aide de l'acide 3-chloroperoxybenzoïque (AMCPB) en adaptant la méthode décrite par l'équipe de Woodward [15a]. Les rendements sont indiqués dans le tableau II.

Pour les isomères non symétriques, l'oxydation se fait régiospécifiquement sur l'azote le moins encombré, de même que les alkylations décrites dans la première partie. Les *N*-oxydes de bipyridines obtenus sont ensuite réduits catalytiquement par l'hydrogène pour conduire aux hexahydropyridines recherchées avec des rendements moyens (37-42 % selon le terme, voir tableau II). L'impureté principale de la réaction est la bipyridine de départ (résultant de la réduction de la fonction

Tableau II. Préparation des pipéridinylpyridines.

Bipyridine initiale	N-Oxyde de bipyridine ^a	Pipéridinylpyridine	Rdt de réduction (%)	Rdt global (%) ^b	Rdt litt [18]
2,2'			60	42	9
2,3'			50	39	29
2,4'			50	38	39
3,3'			47	37	traces
4,4'			80	42	12

^a rendement de 70 à 80 % selon le terme (voir partie expérimentale). ^b l'impureté principale est la bipyridine résultant de la réduction de la fonction N-oxyde. Celle-ci peut être récupérée par chromatographie. Le rendement global pipéridinylpyridine + bipyridine est de l'ordre de 85 % dans tous les cas.

N-oxyde), qui peut être aisément séparée par chromatographie éclair et recyclée.

La comparaison des rendements obtenus avec les résultats de la littérature (tableau II) montre la supériorité de notre méthode : les rendements sont plus élevés, indépendants de la structure de départ et la bipyridine initiale reformée lors de la réaction peut être récupérée. La fonction N-oxyde sert à orienter l'hydrogénéation, à activer l'hétérocycle vis-à-vis de la réduction et ne nécessite pas de déprotection ultérieure, puisqu'elle est réduite dans cette seconde étape. Cette méthode pourrait se montrer utile pour la synthèse de molécules analogues aux alcaloïdes du tabac. De plus, un développement de ce travail pourrait permettre la synthèse asymétrique des termes chiraux, en utilisant des catalyseurs d'hydrogénéation asymétrique.

Régression des énamines hétérocycliques. Accès à la (RS)-nicotine

Cette séquence réactionnelle met en jeu trois étapes :

- i) action du brome pour obtenir le sel d'iminium α -bromé [7]
- ii) action d'un mélange eau/triéthylamine qui provoque la régression de l'hétérocycle [7]
- iii) action d'hydroxyde de sodium 4M pour déformyliser l'aminoaldehyde obtenu dans l'étape précédente.

Ces conditions ont été appliquées aux énamines dérivées de la 3,3'-bipyridine et de la 3-phénylpyridine

obtenues précédemment (2^{ème} partie de ce mémoire). Les composés pyrrolidiniques sont ainsi obtenus avec de bons rendements (fig 13) :

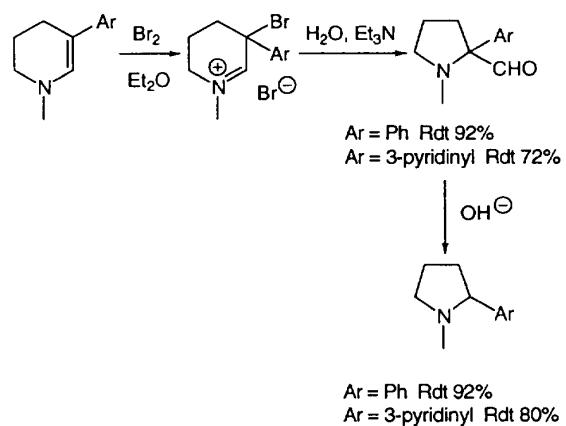


Fig 13

Les sels d'iminiums intermédiaires ne sont pas isolés. En revanche, les aminoaldehydes sont purifiés par chromatographie éclair. La déformylation conduit comme attendu aux structures hygriniques souhaitées. Ainsi

nous obtenons la (*RS*) 2-phényl-1-méthylpyrrolidine, composé modèle de certains alcaloïdes (shihunine, phyllospadine, isoficine, [voir ref 3, 4]) et la (*RS*) nicotine à partir des énamines dérivées de pyridines substituées en position 3 correspondantes. Ce dernier résultat établit la corrélation envisagée au début de ce travail.

Conclusion

Dans ce travail consacré aux bipyridines, nous avons pu mettre en évidence la richesse de la chimie de ces composés qui permet d'accéder de façon assez aisée à divers alcaloïdes du tabac et à des molécules de structures voisines, recherchées pour leurs propriétés biologiques potentielles. Ainsi, après avoir clarifié les facteurs régissant la régiosélectivité des réactions sur chacun des deux azotes des bipyridines, nous avons pu accéder de façon contrôlée à plusieurs tétra- ou hexahydropyridines à l'aide de méthodes originales. Une synthèse de la (*RS*) nicotine à partir de la 3,3'-bipyridine a pu être réalisée.

Partie expérimentale

Indications générales

Les spectres RMN ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker AC 200, sauf indication contraire. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, les constantes de couplage en Hertz. Les spectres ont été réalisés dans le deutériochloroforme, sauf indication contraire.

Les spectres infrarouge ont été réalisés sur un appareil Perkin Elmer 377.

Les spectres de masse ont été réalisés sur un appareil Jeol JMS AX 500.

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées avec de la silice Merck Kieselgel 60 (230-400 Mesh ASTM). Le suivi a été assuré par des chromatoplastiques Kieselgel 60F-254-0.25 mm. Le révélateur utilisé a été une solution d'APM (22,1 g d'acide phosphomolybdique/180 mL d'éthanol à 95 %).

Les points de fusion ont été mesurés au moyen d'un banc Köfler.

Les microanalyses élémentaires ont été déterminées par le Laboratoire de Microanalyses de l'INSA de Rouen que nous remercions.

Bipyridines

Les bipyridines utilisées dans ce travail sont commerciales et ont été obtenues auprès de la société Fluka, à l'exception de la 3,3'-bipyridine qui a été préparée selon une méthode de la littérature [20].

- *Préparation du complexe NiBr₂(PPh₃)₂*

A 1,05 g de triphénylphosphine (4 mmol) en solution dans 10 mL de 1-butanol on ajoute une solution de 0,44 g de bromure de nickel (2 mmol) dans 10 mL de butanol. On laisse le mélange sous agitation au reflux pendant 3 h. La formation du complexe est caractérisée par l'apparition d'un précipité vert que l'on filtre et sèche sous vide (72 %).

- *Préparation de la 3,3'-bipyridine*

Dans un tricol, équipé d'un réfrigérant et d'un thermomètre, on place 1,49 g (2 mmol) du complexe précédent, 0,49 g de zinc (7,5 mmol) et 1,28 g (5 mmol) d'iodure de tétraéthylammonium en solution dans 50 mL de THF. Le mélange est

laissé sous agitation pendant 1 h jusqu'à l'apparition de la coloration brune caractérisant la formation du catalyseur. On ajoute ensuite 0,79 g de 3-bromopyridine (5 mmol) en solution dans 10 mL de THF, et porte le mélange à 50 °C pendant 6 h sous agitation et sous argon. On lave ensuite avec une solution d'ammoniaque 2M, puis filtre le précipité formé. La phase aqueuse est successivement lavée par 1 fois 25 mL de benzène et 25 mL d'acétate d'éthyle, 1 fois 25 mL de benzène et 1 fois 25 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. La 3,3'-bipyridine est purifiée par chromatographie éclair (CHCl₃ puis CHCl₃/MeOH = 90/10), puis par distillation.

0,35 g (90 %); Eb 132 °C/0,2 mm Hg; les analyses physiques et spectrales sont en accord avec les données de la littérature ainsi qu'avec celles d'un échantillon authentique (Fluka).

Iodures de bipyridinium

Mode opératoire général : On place 0,8 g de bipyridine (5 mmol) et 0,7 g d'iodure de méthyle (5 mmol) en solution dans 5 mL de méthanol anhydre. On porte à reflux pendant 3 h sous agitation puis refroidit la solution, filtre les cristaux formés et les lave à l'éther. Dans le cas des 3,3'- et 4,4'-bipyridines, le sel obtenu comporte environ 10 % de dérivé dialkylé qui est séparé de la façon suivante : on introduit le mélange des deux sels dans 20 mL de méthanol anhydre. On porte à reflux pendant 15 min, puis fait précipiter le sel dialkylé à 5 °C. Le sel monoalkylé est récupéré pur après évaporation des eaux-mères.

- *Iodure de 1-méthyl-3-(3-pyridyl)pyridinium*

Rendement : 73 %. Pf : 155-156 °C.

IR : 1 580; 1 470; 1 430.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : 9,54 (s, 1H); 9,12 (s, 1H); 9,02 (d, 1H, J = 6); 8,98 (d, 1H, J = 8); 8,76 (d, 1H, J = 4,6); 8,32 (d, 1H, J = 8); 8,26 (t, 1H, J = 6); 7,68 (dd, 1H, ¹J = 8 ²J = 8); 4,43 (s, 3H).

RMN ¹³C (DMSO-d₆) : 151,0; 148,3; 144,5; 144,1; 142,7; 136,4; 135,2; 129,3; 127,9; 124,3; 48,4.

SM(IE) : 156 (M⁺-MeI); 142.

Anal C₁₁H₁₁N₂I, calc (tr) : C : 44,32 (44,33), H : 3,72 (3,55), N : 9,40 (9,29).

- *Iodure de 1-méthyl-4-(4-pyridyl)pyridinium*

Rendement : 72 %. Pf : 178-179 °C.

IR : 1 580; 1 470; 1 430.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : 9,13 (d, 2H, J = 6,6); 8,85 (d, 2H, J = 6); 8,6 (d, 2H, J = 7,7); 8,03 (d, 2H, J = 6); 4,34 (s, 3H).

RMN ¹³C (DMSO-d₆) : 152,0; 150,0; 147,7; 146,2; 138,4; 129,9; 47,6.

SM(IE) : 156 (M⁺-MeI); 142.

Anal C₁₁H₁₁N₂I, calc (tr) : 44,32 (44,40), H : 3,72 (3,59), N : 9,40 (9,19).

- *Iodure de 1-méthyl-3-(2-pyridyl)pyridinium*

Rendement : 72 %. Pf : 167-168 °C.

IR : 1 580; 1 470; 1 430.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : 9,67 (s, 1H); 9,18 (d, 1H, J = 8); 9,03 (d, 1H, J = 6); 8,8 (d, 1H, J = 4); 8,28 (d, 1H, J = 8); 8,24 (t, 1H, J = 6); 8,08 (td, 1H, ¹J = 8 ²J = 2); 7,59 (dd, 1H, ¹J = 8 ²J = 8); 4,45 (s, 3H).

SM(IE) : 156 (M⁺-MeI); 142.

Anal C₁₁H₁₁N₂I, calc (tr) : 44,32 (44,30), H : 3,72 (3,64), N : 9,40 (9,36).

• *Iodure de 1-méthyl-2-(2-pyridyl)pyridinium*

Rendement : 26 %. Pf : 144-145 °C.

IR : 1 580; 1 470; 1 430.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : 9,17 (d, 1H, J = 6,5); 8,85 (d, 1H, J = 6,5); 8,72 (t, 1H, J = 8); 8,25 (d, 1H, J = 8); 8,17 (t, 1H, J = 8); 7,93 (d, 1H, J = 8); 7,7 (dd, 1H, J = 8 ²J = 8); 4,25 (s, 3H).

SM(IE) : 156 (M⁺-MeI); 142.

Anal C₁₁H₁₁N₂I, calc (tr) : 44,32 (44,29), H : 3,72 (3,68), N : 9,40 (9,68).

• *Iodure de 1-méthyl-4-(2-pyridyl)pyridinium*

Rendement : 72 %. Pf : 192-193 °C.

IR : 1 580; 1 470; 1 430.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : 9,08 (d, 2H, J = 6,8); 8,87 (d, 1H, J = 4); 8,76 (d, 2H, J = 6,8); 8,42 (d, 1H, J = 8); 8,12 (td, 1H, ¹J = 8 ²J = 1,5); 7,65 (dd, 1H, ¹J = 8 ²J = 4); 4,37 (s, 3H).

SM(IE) : 156 (M⁺-MeI); 142.

Anal C₁₁H₁₁N₂I, calc (tr) : 44,32 (44,23), H : 3,72 (3,63), N : 9,40 (9,33).

• *Iodure de 1-méthyl-3-phénylpyridinium*

Rendement : 96 %. Pf : 150-152 °C.

IR : 1 630.

RMN ¹H (CD₃OD) : 9,3 (s, 1H); 8,85 (dd, 2H, ¹J = 8 ²J = 8); 8,14 (t, 1H, J = 7); 7,8-7,9 (m, 2H); 7,5-7,6 (m, 3H); 4,52 (s, 3H).

RMN ¹³C (CD₃OD) : 144,0; 143,8; 141,6; 135,0; 131,7; 130,9; 129,5; 128,9; 50,0.

SM(IC) (NH₃) : 156 (MH⁺-MeI); 146.

Anal C₁₂H₁₂NI, calc (tr) : 48,51 (48,49), H : 4,07 (3,98), N : 4,71 (4,84).

• *Iodure de 2-(1-oxo-3-pyridyl)-1-méthylpyridinium*

On suit un mode opératoire analogue à celui décrit ci-dessus à partir de la 1'-oxo 2,3'-bipyridine (voir préparation dans le chapitre *1'-oxyde de 2,3'-bipyridine*) avec 10 équivalents d'iodure de méthyle pendant 5 jours.

Rendement : 72 %. Pf : 130 °C.

IR : 1 470; 1 390.

RMN ¹H (80 MHz, DMSO-d₆) : 9,15 (s, 1H); 8,8 (d, 1H, J = 5); 8,5 (d, 1H, J = 6); 8,3-7,4 (m, 5H); 4,2 (s, 3H).

RMN ¹³C (DMSO-d₆) : 164,2; 148,1; 146,4; 142,2; 139,0; 132,1; 131,3; 129,1; 128,1; 127,2; 49,0.

SM(IE) : 172 (M⁺-MeI); 156; 142.

Anal C₁₁H₁₁N₂OI, calc (tr) : C : 42,03 (39,89), H : 3,50 (3,01), N : 8,97 (9,05).

Note : nous avons observé que ce composé ne se conserve pas sans dégradation, même à basse température. Ceci peut expliquer l'écart entre les valeurs expérimentales et calculées de l'analyse élémentaire.

Hydrogénéation en tétrahydropyridines

Mode opératoire général : on dilue 3,2 mmol d'iodure de pyridinium dans 25 mL de méthanol anhydre. On ajoute 1,44 g (10 mmol) de chlorure d'argent et porte à reflux pendant 2 h sous agitation mécanique et sous argon. On filtre ensuite les sels d'argent. On place alors 0,2 g de charbon palladié à 10 % dans un erlenmeyer de 25 mL contenant la solution de chlorure et ajoute 0,4 g de triéthylamine. On purge le montage à l'argon puis sature la solution par de l'hydrogène, sous agitation à température ambiante. Après 5 h d'hydrogénéation, on filtre le catalyseur et évapore le

solvant. On reprend le résidu par 10 mL de benzène anhydre et élimine le précipité de chlorure de triéthylammonium par filtration, et évapore le solvant. La purification est réalisée par chromatographie éclair (éluant : éther de pétrole/éther éthylique = 1:1).

• *1-Méthyl-5-phényl-1,2,3,4-tétrahydropyridine*

Rendement : 50 % (huile).

IR : 1 632; 1 593.

RMN ¹H : 7,4-7,2 (m, 5H); 6,5 (s, 1H); 3,05-2,9 (m, 2H); 2,75 (s, 3H); 2,4 (m, 2H); 2,3-2,0 (m, 2H).

RMN ¹³C : 142,0; 134,7; 128,2; 123,8; 122,3; 107,0; 48,9; 43,1; 22,9; 22,0.

SM(IC) (NH₃) : 174 (MH⁺); 173; 144.

Anal C₁₂H₁₅N, calc (tr) : C : 83,19 (83,15), H : 8,73 (8,52), N : 8,08 (8,26).

• *1-Méthyl-5-(3-pyridyl)-1,2,3,4-tétrahydropyridine*

Rendement : 72 % (huile).

IR : 1 705; 1 580.

RMN ¹H : 8,45 (d, 1H, J = 3); 8,15 (dd, 1H, ¹J = 7,5 ²J = 3); 7,4-7,3 (m, 1H); 7,15-7,0 (m, 1H); 6,45 (s, 1H); 2,9-2,8 (m, 2H); 2,7 (s, 3H); 2,25 (t, 2H, J = 6); 1,95-1,8 (m, 2H).

RMN ¹³C : 144,0; 143,5; 137,5; 135,5; 128,0; 122,5; 104,5; 50,1; 43,1; 22,2.

SM(IC) (iBuH) : 175 (MH⁺); 174.

Anal C₁₁H₁₄N₂, calc (tr) : C : 75,82 (75,65), H : 8,10 (8,03), N : 16,08 (16,16).

• *Hydrogénéation de l'iodure de 2-(1-oxo-3-pyridyl)-1-méthylpyridinium*

L'expérience, menée dans les conditions générales décrites ci-dessus, ne permet pas d'obtenir d'énamine. En revanche, trois produits sont obtenus et séparés par chromatographie éclair (éluant : chloroforme puis chloroforme/méthanol = 70:30). En tête de chromatographie est élue un composé identifié comme étant de la 2,3'-bipyridine par comparaison de ses données spectrales avec un échantillon commercial de référence (rendement : 46 %). Les caractéristiques des deux autres produits de la réaction sont décrites ci-dessous.

■ *N-Méthylanabasine*

Rendement : 23 % (huile).

RMN ¹H (80 MHz) : 8,5-8,35 (m, 2H); 7,6-7,0 (m, 2H); 3,0-2,65 (m, 3H); 2,15 (s, 3H); 2,1-1,7 (m, 6H).

RMN ¹³C : 149,5; 136,0; 135,1; 123,1; 122,0; 58,2; 54,3; 50,1; 48,0; 32,2; 28,9.

SM(IC) (NH₃) : 177 (MH⁺); 156.

■ *Isoanabasine*

Rendement : 24 % (huile).

IR : 1 590; 1 565; 1 468; 1 432.

RMN ¹H : 8,48 (d, 1H, J = 5); 7,52 (t, 1H, J = 7); 7,12-6,95 (m, 2H); 3,3-2,55 (m, 5H); 2,37 (s, 1H); 2,1-1,5 (m, 4H).

RMN ¹³C : 163,3; 149,0; 136,3; 121,6; 121,2; 52,1; 46,4; 45,7; 30,7; 26,5.

SMIC (iBuH) : 163 (MH⁺); 157.

■ *Oxydation des bipyridines*

Mode opératoire général : dans un ballon équipé d'un thermomètre, on place 2,41 mmol de bipyridine en solution dans 13 mL de chloroforme. On refroidit le mélange à 0 °C et ajoute 0,69 g d'acide 3-chloroperoxybenzoïque (2,41 mmol) en solution dans 50 mL de chloroforme en 30 min. On laisse le milieu réactionnel à température ambiante pendant 16 h.

On lave trois fois la phase organique avec 25 mL d'une solution de carbonate de sodium à 5 %. La phase aqueuse est extraite de nouveau par deux fois 50 mL de chloroforme. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. La purification du *N*-oxyde de bipyridine est précisée dans chaque cas (autres voies de synthèse : voir les références 14 et 22).

• *1-Oxyde de 3,3'-bipyridine*

Purification par chromatographie éclair (éluant : éther de pétrole/chloroforme = 80:20 puis chloroforme).

Rendement : 80 %. Pf : 150-152 °C.

IR : 1 600; 1 205.

RMN ¹H : 8,77 (d, 1H, *J* = 5); 8,65 (dd, 1H, ¹*J* = 10, ²*J* = 5); 8,42 (m, 1H); 8,25-8,15 (dt, 1H, ¹*J* = 9, ²*J* = 4); 7,85-7,75 (m, 1H); 7,45-7,35 (m, 3H).

RMN ¹³C : 150,4; 147,7; 138,4; 137,4; 137,0; 134,2; 130,9; 126,1; 124,3; 123,9.

SM(IC) (*i*BuH) : 173 (MH⁺); 157.

Anal C₁₀H₈N₂O, calc (tr) : C : 69,76 (69,48), H : 4,68 (4,42), N : 16,27 (16,52).

• *1-Oxyde de 4,4'-bipyridine*

Purification par lavage à l'hexane chaud, qui solubilise la 4,4'-bipyridine de départ.

Rendement : 53 %. Pf : 162-164 °C.

IR : 1 600; 1 230.

RMN ¹H : 8,65 (d, 2H, *J* = 6); 8,24 (d, 2H, *J* = 7,3); 7,5-7,36 (m, 4H).

RMN ¹³C : 150,7; 143,1; 139,6; 134,9; 123,7; 120,4.

SM(IC) (*i*BuH) : 173 (MH⁺); 157.

Anal C₁₀H₈N₂O, calc (tr) : C : 69,76 (69,52), H : 4,68 (4,66), N : 16,27 (16,48).

• *1-Oxyde de 2,2'-bipyridine*

Purification par lavage à l'hexane chaud, qui solubilise la 2,2'-bipyridine de départ.

Rendement : 70 %. Pf : 54-56 °C.

IR : 1 585; 1 220.

RMN ¹H : 8,85 (dt, 1H, ¹*J* = 8, ²*J* = 1); 8,7-8,65 (m, 1H); 8,27 (dd, 1H, ¹*J* = 6,5, ²*J* = 1,5); 8,13 (dd, 1H, ¹*J* = 8, ²*J* = 2,5); 7,78 (td, 1H, ¹*J* = 8, ²*J* = 2); 7,35-7,17 (m, 3H).

RMN ¹³C : 149,4; 149,2; 147,0; 140,8; 136,0; 127,5; 125,9; 125,3; 125,1; 124,2.

SM(IC) (*i*BuH) : 173 (MH⁺); 157.

Anal C₁₀H₈N₂O, calc (tr) : C : 69,76 (69,77), H : 4,68 (4,52), N : 16,27 (16,20).

• *1'-Oxyde de 2,3'-bipyridine*

Purification par chromatographie éclair (éluant éther de pétrole/chloroforme = 50:50 puis chloroforme).

Rendement : 78 %. Pf : 72-74 °C.

IR : 1 585; 1 245.

RMN ¹H : 8,88 (s, 1H); 8,68 (d, 1H, *J* = 5); 8,21 (d, 1H, *J* = 6); 7,88 (d, 1H, *J* = 8); 7,79 (dt, 1H, ¹*J* = 8, ²*J* = 1,8); 7,65 (d, 1H, *J* = 8); 7,4-7,2 (m, 2H).

RMN ¹³C : 151,7; 150,1; 138,8; 138,5; 137,7; 137,2; 125,7; 124,2; 123,9; 120,4.

SM(IC) (*i*BuH) : 173 (MH⁺); 157.

Anal C₁₀H₈N₂O, calc (tr) : C : 69,76 (69,66), H : 4,68 (4,39), N : 16,27 (16,36).

• *1'-Oxyde de 2,4'-bipyridine*

Purification par chromatographie éclair (éluant éther de pétrole/chloroforme = 80:20 puis chloroforme).

Rendement : 76 %. Pf : 168-170 °C.

IR : 1 590; 1 240.

RMN ¹H : 8,67-8,6 (m, 1H); 8,22 (d, 2H, *J* = 7); 7,9 (d, 2H, *J* = 7); 7,8-7,65 (m, 2H); 7,32-7,2 (m, 1H).

RMN ¹³C : 152,2; 150,0; 139,2; 137,1; 137,0; 123,5; 123,3; 119,9.

SM(IC) (*i*BuH) : 173 (MH⁺); 157.

Anal C₁₀H₈N₂O, calc (tr) : C : 69,76 (69,85), H : 4,68 (4,42), N : 16,27 (16,02).

Hydrogénéation en hexahydropyridines

Mode opératoire général : on place 0,5 g (3 mmol) de *N*-oxyde de bipyridine en solution dans 30 mL de méthanol anhydre. On ajoute 0,1 mmol de charbon palladié à 10 %, purge trois fois à l'argon, puis satire en hydrogène. On laisse sous hydrogène et sous agitation pendant 16 h. On filtre le catalyseur et concentre. La purification des produits obtenus est précisée dans chacun des cas.

• *3-(3'-Pipéridinyl)pyridine*

Purification par chromatographie éclair (éluant chloroforme/méthanol = 90:10).

Rendement : 47 % (huile).

IR : 1 590; 1 434.

RMN ¹H (CD₃OD) : 8,5-8,3 (m, 2H); 7,45 (d, 1H, *J* = 7); 7,15-7,05 (m, 1H); 3,4 (s, 1H); 3,2-2,5 (m, 4H); 2,1-1,5 (m, 5H).

RMN ¹³C (CD₃OD) : 148,8; 147,7; 139,4; 134,3; 123,3; 52,9; 46,0; 41,1; 31,5; 26,2.

SM(IC) (*i*BuH) : 163 (MH⁺); 157.

• *2-(2-Pipéridinyl)pyridine*

Purification par extraction à l'hexane chaud qui solubilise la 2,2'-bipyridine, sous produit de la réduction.

Rendement : 60 %. Pf : 52-54 °C.

IR : 1 590; 1 434.

RMN ¹H (CD₃OD) : 8,7 (d, 1H, *J* = 6); 7,85 (td, 1H, ¹*J* = 6, ²*J* = 1); 7,5 (d, 1H, *J* = 8); 7,35 (td, 1H, ¹*J* = 8, ²*J* = 1); 5,0 (s, 1H); 4,4 (d, 1H, *J* = 8); 3,5-3,1 (m, 2H); 2,3-1,7 (m, 6H).

RMN ¹³C : 159,1; 152,0; 140,3; 126,5; 124,3; 62,5; 47,4; 33,2; 25,1; 24,7.

SM(IC) (*i*BuH) : 163 (MH⁺); 157.

• *4-(4-Pipéridinyl)pyridine*

Purification par chromatographie éclair (éluant : chloroforme/méthanol = 80:20).

Rendement : 80 % (huile).

IR : 1 590; 1 434.

RMN ¹H : 8,5 (d, 2H, *J* = 6); 7,1 (d, 2H, *J* = 6); 3,3-3,1 (m, 2H); 2,8-2,5 (m, 4H); 1,9-1,5 (m, 4H).

RMN ¹³C : 155,0; 149,7; 122,1; 46,8; 42,3; 33,5.

SM(IC) (*i*BuH) : 163 (MH⁺); 157.

• *2-(3-Pipéridinyl)pyridine*

Purification par chromatographie éclair (éluant : chloroforme/méthanol = 70:30).

Rendement : 50 % (huile).

IR : 1 590; 1 431.

RMN ¹H : 8,45 (d, 1H, *J* = 6); 7,5 (t, 1H, *J* = 6); 7,1-6,95 (m, 2H); 3,45-3,0 (m, 2H); 2,95-2,5 (m, 3H); 2,4 (s, 1H); 2,1-1,9 (m, 1H); 1,8-1,4 (m, 3H).

RMN ^{13}C : 163,6; 149,0; 136,2; 121,6; 121,2; 52,0; 46,3; 45,7; 30,7; 26,4.
SM(IC) (*iBuH*) : 163 (MH^+); 157.

• 2-(4-Pipéridinyl)pyridine

Purification par chromatographie éclair (éluant : chloroforme puis chloroforme/méthanol = 50:50).

Rendement : 50 % (huile).

IR : 1 590; 1 434.

RMN ^1H : 8,45 (d, 1H, $J = 6$); 7,55 (t, 1H, $J = 6$); 7,1-6,95 (m, 2H); 4,0 (s, 1H); 3,2 (d, 2H, $J = 12$); 2,9-2,6 (m, 3H); 2,0-1,6 (m, 4H).

RMN ^{13}C : 164,0; 149,0; 136,5; 121,3; 120,7; 46,1; 44,2; 32,1.

SM(IC) (*iBuH*) : 163 (MH^+); 157.

Note : les caractéristiques de RMN ^1H et ^{13}C des pipéridinylpyridines obtenues dans ce travail sont conformes aux valeurs publiées par Lunn [18], à l'exception du spectre ^{13}C de la 2-(4-pipéridinyl)pyridine, qui était erroné dans cet article [19, 21].

Régression des énamines hétérocycliques en aminoaldéhydes

Mode opératoire général : à 1,4 mmol d'énamine en solution dans 20 mL d'éther anhydre, on ajoute à -60°C une solution obtenue par addition de 0,40 g de brome (2,5 mmol) à 10 mL d'éther anhydre refroidi vers -60°C , en 15 min et sous argon. On laisse sous agitation à cette température pendant 15 min, puis ajoute à -10°C le mélange de 0,04 mL d'eau et de 0,6 g de triéthylamine, sous agitation et sous atmosphère d'azote. On laisse le mélange réactionnel à température ambiante pendant 16 h. On filtre le précipité, le lave par environ 5 mL de triéthylamine et évapore le solvant. On ajoute au résidu 25 mL d'éther anhydre, filtre et évapore le solvant. On obtient ainsi l'amoaldoxyde brut.

• (RS) 1-Méthyl-2-(3'-pyridyl)pyrrolidine-2-carbaldéhyde

Purification par chromatographie éclair (éluant : éther de pétrole/éther éthylique = 70:30).

Rendement : 72 % (huile).

IR : 1 710; 1 615; 1 565.

RMN ^1H : 9,7 (s, 1H); 8,5-8,4 (m, 2H); 7,55-7,45 (m, 1H); 7,25-7,15 (m, 1H); 3,1-2,75 (m, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,0-1,75 (m, 4H).

RMN ^{13}C : 202,0; 149,2; 148,1; 135,1; 134,3; 123,2; 73,5; 54,3; 35,2; 34,1; 23,0.

SM(IE) : 161 (M^+-CHO).

Anal C₁₁H₁₄N₂O, calc (tr) : C : 69,45 (69,36), H : 7,42 (7,28), N : 14,72 (14,96).

• (RS) 1-Méthyl-2-phénylpyrrolidine-2-carbaldéhyde

Purification par chromatographie éclair (éluant : éther de pétrole/éther éthylique = 80:20).

Rendement : 92 % (huile).

IR : 1 717; 1 440.

RMN ^1H : 9,8 (s, 1H); 7,4-7,2 (m, 5H); 3,1-2,75 (m, 2H); 2,45 (s, 3H); 2,1-1,75 (m, 4H).

RMN ^{13}C : 202,8; 138,7; 128,5; 127,8; 127,4; 75,7; 54,2; 35,6; 34,7; 22,2.

SM(IC) (NH_3) : 190 (MH^+); 160.

Anal C₁₂H₁₅NO, calc (tr) : C : 76,16 (76,36), H : 7,99 (7,71), N : 7,40 (7,62).

Déformylation des aminoaldéhydes

• (RS) 1-Méthyl-2-phénylpyrrolidine

A 0,161 g (1 mmol) d'amoaldoxyde en solution dans 20 mL de THF on ajoute 10 mL d'une solution aqueuse 4M d'hydroxyde de sodium. On laisse le mélange réactionnel sous agitation à 50°C pendant 16 h. Après évaporation du THF, on lave la phase aqueuse par 3 fois 20 mL d'éther. Les solutions organiques sont regroupées, lavées par 20 mL d'une solution de chlorure de sodium saturé, puis séchées sur sulfate de magnésium et évaporées. On obtient une huile, à laquelle on ajoute 25 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 1M. On agite pendant 1 h, jusqu'à dissolution complète. On extrait avec 3 fois 25 mL d'éther. La solution aqueuse est traitée par 25 mL d'une solution aqueuse molaire d'hydroxyde de sodium, puis on extrait par 3 fois 25 mL d'éther. Les phases organiques sont réunies puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées.

Rendement : 92 % (huile).

IR : 1 640; 1 400.

RMN ^1H : 7,45-7,2 (m, 5H); 3,15-3,0 (m, 1H); 2,9-2,75 (m, 1H); 2,55-2,4 (m, 1H); 2,45 (s, 3H); 2,0-1,75 (m, 4H).

RMN ^{13}C : 138,8; 128,5; 127,4; 127,1; 54,2; 35,6; 34,7; 30,2; 22,2.

SM(IC) (NH_3) : 162 (MH^+).

Anal C₁₁H₁₅N, calc (tr) : C : 81,94 (82,07), H : 9,38 (9,12), N : 8,69 (8,98).

• (RS) nicotine

A 0,32 g d'amoaldoxyde ((RS)-1-méthyl-2-(3-pyridyl)pyrrolidine-2-carbaldéhyde) (2 mmol), on ajoute 20 mL d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 4M. On laisse le mélange réactionnel sous agitation à 50°C pendant 16 h. La phase aqueuse est extraite par 3 fois 20 mL d'éther. Les solutions organiques sont réunies, lavées par 20 mL d'une solution de chlorure de sodium saturée, puis séchées par du sulfate de magnésium et concentrées. L'huile obtenue est purifiée comme dans l'exemple précédent.

Rendement : 80 % (huile).

IR : 1 580; 1 470; 1 430.

RMN ^1H : 8,50-8,35 (m, 2H); 7,7-7,55 (m, 1H); 7,25-7,1 (m, 1H); 3,25-2,95 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 2,4-1,5 (m, 5H).

RMN ^{13}C : 148,5; 147,6; 137,9; 133,9; 122,6; 67,8; 56,0; 39,3; 34,4; 21,7.

SM(IC) (NH_3) : 176; 163 (MH^+); 147; 98; 84.

Anal C₁₀H₁₄N₂, calc (tr) : C : 74,04 (74,06), H : 8,70 (8,49), N : 17,27 (17,36).

Ces caractéristiques sont identiques à celles d'un échantillon authentique commercial (Fluka).

Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier le Dr M Kotera pour ses précieux renseignements sur la chimie des énamines hétérocycliques, le Pr G Plé pour son aide dans le domaine de la spectroscopie RMN, et A Marcual pour la réalisation des spectres de masse.

Références

- 1 a) Plaquevent JC, Chichaoui I, *New J Chem* (1993) 17, 383
 - b) Chichaoui I, *Thèse de Doctorat* (1993), Université de Rouen
- Pour des références récentes sur l'intérêt des études concernant l'évolution des métabolites secondaires, voir par exemple :

- c) Koomen GJ, Wanner MJ, *Proc Kon Ned Akad v Wetensch* (1994) 97, 423
d) Pietra F, *Chem Soc Rev* (1995) 65
- 2 a) Pinder AR dans : *Chemistry of Carbon Compounds*, Rodd EH, Ed, Elsevier, 1960, Vol 4, Chap 23
b) Hunt JD, McKillop A, *ibid*, 2nd ed, Coffey S, Ed, 1978, Vol 4, Part G, Chap 30; Sainsbury M, *ibid*, Suppl to 2nd ed, Ansell MF, Ed, Elsevier, 1987, Vol 4, Part G, Chap 30;
Références récentes :
c) Talpir R, Rudi A, Ilan M, Kashman Y, *Tetrahedron Lett* (1992) 33, 3033
d) Maurer B, Hauser A, *Chimia* (1992) 93
e) Thomas AF, Bassols F, *J Agric Food Chem* (1992) 40, 2236
f) Matsunaga S, Shinoda K, Fusetani N, *Tetrahedron Lett* (1993) 34, 5953
g) Davies-Coleman MT, Faulkner JD, Dubowchik GM, Roth GP, Polson C, Fairchild C, *J Org Chem* (1993) 58, 5925
- 3 a) Hunt JD, McKillop A, dans : *Chemistry of Carbon Compounds*, 2nd ed, Coffey S, Ed, Elsevier, 1977, Vol 4, Part B, Chap 7
b) Robins DJ, *ibid*, Suppl to 2nd ed, Ansell MF, Ed, Elsevier, 1985, Vol 4, Part B, Chap 7
Références récentes :
c) Melhaoui A, Jossang A, Bodo B, *J Nat Prod* (1992) 55, 950
d) Blackman AJ, Eldershaw TPD, Garland SM, *Aust J Chem* (1993) 46, 401
- 4 a) *Merck Index*, 11^e édition, (1989)
b) *Comprehensive Organic Chemistry, "The Synthesis and Reactions of Organic Compounds"*, Barton DHR, Ollis WD, Vol 5, *Biological Compounds*, Haslam E Ed, Pergamon, Oxford, 1979, p 1049
- 5 a) Leete E dans : *Alkaloids : Chemical and Biological Perspectives*, Pelletier SW, Ed, Wiley, 1983, Vol 1, Chap 3
b) Leete E dans : *Secondary Metabolite Biosynthesis and Metabolism*, Petroski RJ and McCormick SP, Eds, Plenum, New York, 1992, p 121
c) Bush LP, Fannin FF, Chelvarajan RL, Burton HR dans : *Nicotine and Related Alkaloids: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion*, Gorrod JW and Warhen J, Eds, Chapman and Hall, 1993, Londres, Chap 1
d) Schütte HR, *Progress in Botany* (1994) 55, 96
- 6 a) Friedmann N, Miller SL, Sanchez RA, *Science* (1971), 171, 1026
b) Dowler MJ, Fuller WD, Orgel LE, Sanchez RA, *Science* (1970), 169, 1320
- 7 a) Duhamel P, Duhamel L, Collet C, Haider A, *C R Acad Sci Paris* (1971) 273, 1461
b) Duhamel L, Duhamel P, Collet C, Haider A, Poirier JM, *Tetrahedron Lett* (1972) 4743
c) Duhamel L, Poirier JM, *Tetrahedron Lett* (1976) 2437
d) Duhamel L, Poirier JM, Granger P, *J Org Chem* (1979) 44, 3576
e) Duhamel P, Kotera M, *J Org Chem* (1982) 47, 1688
f) Duhamel P, Kotera M, *J Chem Res* (1982) (M)-2851
g) Duhamel P, Kotera M, Monteil T, *Bull Chem Soc Jpn* (1986) 59, 2353
h) Duhamel P, Kotera M, Marabout B, *Tetrahedron : Asymmetry* (1991) 2, 203
i) Duhamel P, Kotera M, Monteil T, Marabout B, Davoust D, *J Org Chem* (1989) 54, 4419
- 8 Une partie de cette séquence synthétique avait été préalablement établie : Kotera M, *Thèse de Doctorat de 3^e Cycle* (1980) Université de Rouen
- 9 a) Schumacher JN, Green CR, Best FW, Newell MP, *J Agric Food Chem* (1977), 25, 310
b) Fodor GB, Colasanti B dans : *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Pelletier SW, Ed, Wiley, New York, 1985, Vol 3, Chap 1
c) Kameswara Rao BV, Murthy PSN, Chakraborty MK, *Tobacco Res* (1986) 12, 196
d) Sheijen M, *Thèse de Doctorat* (1991), Université d'Amsterdam (Pays-Bas)
- 10 Nous suggérons ainsi que la biosynthèse des biomolécules modernes, sélectionnées par les organismes vivants pour accomplir une fonction donnée, puisse s'accompagner dans certains cas de la biosynthèse de composés archaïques ayant été leurs précurseurs prébiotiques. Cette hypothèse présente quelque analogie avec l'observation classique que l'embryogénèse d'une espèce vivante reflète sa phylogénèse
- 11 La *N*, *N'*-diméthylation d'une bipyridine peut même constituer un processus biologique : ainsi il a été montré que le paraquat (*N,N'*-diméthyl-4,4'-bipyridinium) est l'un des métabolites de la 4,4'-bipyridine : Godin CS, Crooks PA, *Drug Metabolism and Disposition* (1989) 17, 180
- 12 Pour une référence récente, voir par exemple : King JA, Bryant GL, *Synth Commun* (1994) 24, 1923 et références citées
- 13 a) Zoltewicz JA, Bloom LB, Kem WR, *J Org Chem* (1992) 57, 2392
b) Zoltewicz JA, Cruskie MP, *Tetrahedron* (1995), 51, 3103
- 14 a) Moran DB, Powell DW, Albright JD, *US Patent*, déposé le 29 Octobre 1985, N° 4,550,166
b) Moran DB, Morton GO, Albright JD, *J Heterocycl Chem* (1986) 23, 1071
- 15 a) Wenkert D, Woodward RB, *J Org Chem* (1983) 48, 283
b) pour une méthode récente voir : Young Rhie S, Ryu EK, *Heterocycles* (1995) 41, 323
- 16 Wenkert E, Dave KG, Haglio F, Lewis RG, Oishi T, Stevens RV, Terashima M, *J Org Chem* (1968) 33, 747
- 17 Still WC, Kahn M, Mitra A, *J Org Chem* (1978) 43, 2923
- 18 Lunn G, *J Org Chem* (1992) 57, 6317
- 19 Plaquevent JC, Chichaoui I, *Tetrahedron Lett* (1993) 34, 5287
- 20 Iyoda M, Otsuka H, Sato K, Nisato N, Oda M, *Bull Chem Soc Jpn* (1990) 63, 80
- 21 Lunn G, *J Org Chem* (1993) 58, 3222
- 22 Yamamoto Y, Tanaka T, Yagi M, Inamoto M, *Heterocycles* (1996) 42, 189