

Préparation et détermination des configurations des dihydroxy-10,11 dihydro-10,11 quinidines 10(R) et 10(S), des métabolites de la quinidine

FRANÇOIS-XAVIER JARREAU ET J. J. KOENIG

Centre de recherche du Laboratoire Nativelle, 34, rue de la Fédération, 75015 Paris, France

MICHEL PAYS ET ROBERT LEROYER

Unité d'enseignement et de recherche des sciences pharmaceutiques, 1, rue de Vaubénard, 1403, Caen CEDEX France

ET

FRANÇOIS BRISSE ET JEAN-CLAUDE RICHER

Département de chimie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. A, Montréal (Qué.), Canada H3C 3J7

Reçu le 13 mars 1987

FRANÇOIS-XAVIER JARREAU, J. J. KOENIG, MICHEL PAYS, ROBERT LEROYER, FRANÇOIS BRISSE et JEAN-CLAUDE RICHER. *Can. J. Chem.* **65**, 2701 (1987).

Dans ce travail, on décrit la préparation chimique des dihydroxy-10,11 dihydroquinidines, des métabolites de la quinidine. La séparation des isomères 10(R) et 10(S) a été réalisée à l'aide des dérivés isopropylidènes. On a déterminé les caractéristiques physiques de chacun des isomères et on a déterminé leur structure respective par résonance magnétique nucléaire du ^1H à 400 MHz. Grâce à la diffraction des rayons X, il a été établi que le composé majoritaire, de point de fusion 239°C , possède la configuration 10(R). Ce composé cristallise avec une molécule d'eau, dans une maille orthorhombique de dimensions $a = 8,756(2)$, $b = 11,499(7)$ et $c = 19,123(5)$ Å et le groupe spatial est $P2_12_1$. La structure a été affinée jusqu'à une valeur finale de $R = 0,040$ pour 2039 réflexions observées.

FRANÇOIS-XAVIER JARREAU, J. J. KOENIG, MICHEL PAYS, ROBERT LEROYER, FRANÇOIS BRISSE, and JEAN-CLAUDE RICHER. *Can. J. Chem.* **65**, 2701 (1987).

This paper describes the chemical preparation of the 10,11-dihydroxyquinidines, some of the metabolites of quinidine. The 10(R) and 10(S) isomers have been separated using the isopropylidene derivatives. The physical characteristics of each of these isomers have been determined and their respective structures have also been determined using ^1H nuclear magnetic resonance at 400 MHz. On the basis of an X-ray diffraction structure determination, it has been shown that the main product, melting point 239°C , is the 10(R) isomer. This product crystallizes with one molecule of water in the orthorhombic system with $a = 8.756(2)$, $b = 11.499(7)$, and $c = 19.123(5)$ Å and space group $P2_12_1$. The structure has been refined to a final value of $R = 0.040$ for 2039 observed reflections.

[Journal translation]

Introduction

La dégradation oxydative de la quinidine, aussi bien chez l'animal que chez l'homme, conduit aux principaux produits suivants (pour revues, voir la réf. 1) : l'hydroxy-3(S) quinidine (2, 3); la desméthylquinidine (cupréidine) (4); la N-oxyde de quinidine (5); l'hydroxy-2' quinidine (2, 3) et la dihydroxy-10,11 dihydroquinidine (6) qui n'a été observée jusqu'à maintenant que chez l'animal.

La préparation par synthèse des trois premiers de ces composés a déjà été réalisée (5, 7, 8). Celle du quatrième présente des difficultés liées au caractère polyfonctionnel de la molécule (9). Enfin, les tentatives de préparation du «dihydrodiol» (5, 10) n'ont pas permis jusqu'à récemment de l'isoler à l'état pur (5, 11). Par ailleurs, une combinaison des deux techniques décrites antérieurement nous a récemment permis d'isoler une faible quantité de l'isomère le plus polaire.¹

Résultats et discussion

Dans le but d'élucider définitivement la structure du métabolite naturel de la quinidine dihydroxylée en 10 et 11 et de déterminer sa configuration absolue, une synthèse efficace en a été réalisée selon le schéma 1.

Par oxydation au moyen de OsO_4 (12), l'acétyl quinidine (1) est transformée en deux produits qui ont été séparés par chromatographie après transformation en dérivés isopropylidènes 2 et 3. La déprotection de chacun de ces dérivés livre un composé pur cristallisé.

dènes 2 et 3. La déprotection de chacun de ces dérivés livre un composé pur cristallisé.

Les structures de ces deux molécules ont été établies sur la base de leurs caractéristiques spectrales. Alors que les spectres de masse à haute résolution confirment les compositions attendues, les spectres ir et uv des produits 4 et 5, marqués par le noyau méthoxyquinoléine, sont identiques entre eux et avec ceux de la quinidine et de la dihydroquinidine. De plus, les deux $[\alpha]_D$ ont des valeurs peu différentes et très positives comme celles des dérivés quinidiniques, quoique sensiblement plus faibles.

Ce n'est que par rmn du ^1H à 400 MHz que l'on a pu mettre en évidence des différences entre 4 et 5; dans ces conditions, tous les protons sont distincts (tableaux 1 et 2). Il apparaît clairement que la transformation chimique a affecté la chaîne vinyloxy, devenue éthyle disubstituée, sans altérer le reste de la molécule. Les différences entre les deux spectres sont le reflet d'une stéréoisomérisation au niveau de l'hydroxyle en 10. L'attribution des massifs a été établie par analogie avec les spectres de la quinidine 1 et confirmée par découplage dans la partie modifiée de la molécule, c'est-à-dire sur les protons en 3 et en 10 (sur l'isopropylidène du majoritaire, 2) et par rapprochement avec les spectres à haute résolution des dérivés hydroxy-3 de la quinidine et de la dihydroquinidine.²

Donc, compte tenu du réactif employé pour l'oxydation de la quinidine, des transformations chimiques appliquées ensuite et

1. T. Ogerau et A. Bossard. Laboratoire Nativelle. Communication personnelle.

2. J. J. Koenig, S. Fenard et F.-X. Jarreau. Hydroxy-3S dihydro-10,11 quinidine, nouvel antiarythmique; à paraître.

TABLEAU 1. Résonance magnétique nucléaire du ^1H 400 MHz dans CD_3OD . Déplacements chimiques par rapport à TMS/ CDCl_3 en ppm

Composé n°	H-Quinoléine									H-Quinuclidine										MeO
	H-2'	H-8'	H-3'	H-7'	H-5'	H-9	H-10	H-11	H-11	H-2q*	H-8	H-2	H-6a*	H-6s*	H-7s*	H-4	H-3	H-5s*–H-5a*	H-7a*	
	d	d	d	dd	d	d	ddd	dd	dd	ddd	ddd	dd	tm	dt	dddd	mfin	ddd	d	ddd	
5	8,65	7,94	7,70	7,41	7,37	5,68	3,91	3,62	3,44	3,44	3,04	2,85	2,93	2,82	2,25	2,03	1,64	1,54	1,04	3,97
4	8,66	7,95	7,69	7,41	5,67	4,01	3,69	3,49	3,74	3,07	2,94	2,93	2,80	2,18	1,80	1,72	1,54	1,12	3,98	
2	8,66	7,94	7,70	7,41	7,40	5,67	4,55	4,10	3,55	3,72	3,08	2,95	2,91	2,81	2,18	1,59	1,73	1,53	1,11	3,98
1	8,64	7,92	7,69	7,40	7,38	5,63	6,16	5,11	5,07	3,56	3,08	2,92	2,92	2,84	2,25	1,74	2,32	1,58	1,11	3,96
								ddd	ddd											

TABLEAU 2. Résonance magnétique nucléaire du ^1H 400 MHz dans CD_3OD . Constantes de couplage en Hz

Composé n° 4

 $J_{2q,2} = 13,5$, $J_{2q,3} = 8$, $J_{2q,6*} = 2$, $J_{2,3} = 10$, $J_{3,10} = 9$, $J_{4,5} \leq 3$, $J_{4,7a} = 4$, $J_{5,6} = 9$, $J_{5s,7s} \leq 2$, $J_{6,6} = 13$, $J_{7,7} = 13$, $J_{7,8} = 9$, $J_{8,9} = 3$, $J_{10,11} = 3$ et 6, $J_{11,11} = 11,5$

Composé n° 5

 $J_{2q,2} = 12,5$, $J_{2q,3} = 7,5$, $J_{2q,6a} = 2$, $J_{2,3} = 10,5$, $J_{3,10} = 9$, $J_{4,5} \leq 3$, $J_{4,7a} = 4$, $J_{5,6} = 10$, $J_{5s,7s} \leq 2$, $J_{6,6} = 13$, $J_{7,7} = 13$, $J_{7,8} = 9$, $J_{8,9} = 3$, $J_{10,11} = 2,5$ et 6,5, $J_{11,11} = 11,5$ Légende : H_{2q} = H-2 voisin de quinoléine; a = anti, s = syn, par rapport à C-3.

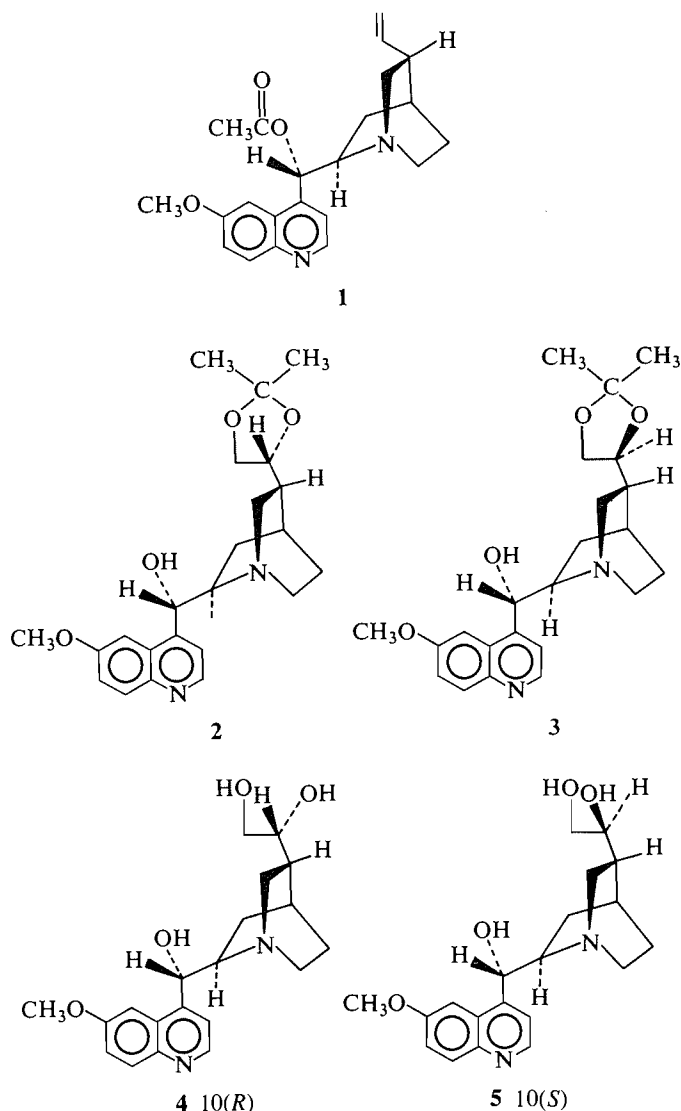


SCHÉMA 1

des caractéristiques spectrales des deux produits formés, il est possible d'affirmer qu'il s'agit bien des deux dihydroquinidines stéréoisomères par rapport au carbone secondaire 10. Toutefois, l'attribution de la stéréochimie à chacun de ces deux isomères n'est pas possible avec ces seuls éléments. Aussi la détermination de la structure et de la configuration absolue de l'isomère majoritaire a été réalisée par diffraction des rayons X.

Les coordonnées atomiques finales, leurs écarts-types et les facteurs thermiques équivalents U_{eq} sont présentés dans le tableau 3.³ Ces coordonnées correspondent à la configuration absolue, telle que déterminée en tenant compte de la dispersion anormale des atomes d'oxygène et d'azote (17). La configuration absolue ainsi trouvée est en accord avec celle du parent quinidine, elle aussi établie par diffraction des rayons X par Carter, McPhail et Sim (18). La numérotation des atomes est indiquée sur la figure 1 alors que la conformation moléculaire adoptée par l'isomère 10(R) est représentée par la paire stéréo

3. Les tables des coordonnées des atomes d'hydrogène, des facteurs thermiques anisotropes, des plans moyens et la liste des facteurs de structure observés et calculés sont disponibles. On peut les acheter en s'adressant au Dépôt de données non publiées, ICIST, Conseil National de Recherches du Canada, Ottawa (Ontario), Canada K1A 0S2.

TABLEAU 3. Coordonnées atomiques finales de $C_{20}H_{26}N_2O_4 \cdot H_2O$ ($\times 10^5$) et U_{eq} ($\text{\AA}^2$, $\times 10^3$). $U_{eq} = \frac{1}{3} \sum_i \sum_j U_{ij} a_i^* a_j^* a_i \cdot a_j$

Atom	x	y	z	U_{eq}
O(9)	46293(19)	5373(15)	97595(8)	290
O(10)	37204(19)	40706(14)	94984(8)	288
O(11)	5780(19)	37681(15)	89334(9)	330
O(6')	106028(21)	-22173(16)	83923(12)	423
N(1)	68805(21)	16128(17)	86372(9)	237
N(1')	48884(26)	-37197(18)	92083(10)	330
C(2)	60645(25)	26100(20)	89526(12)	253
C(3)	47080(25)	30181(19)	84916(11)	242
C(4)	44515(25)	20664(20)	79348(11)	261
C(5)	58528(28)	20423(23)	74533(12)	309
C(6)	72927(27)	19210(22)	79106(12)	302
C(7)	43185(25)	8671(19)	82874(11)	254
C(8)	58814(25)	5673(19)	86184(10)	226
C(9)	57799(25)	-34(19)	93484(10)	228
C(10)	33098(26)	32826(19)	89485(11)	253
C(11)	19595(29)	37603(23)	85396(13)	337
C(2')	38398(31)	-29728(22)	94195(12)	324
C(3')	40896(28)	-17595(21)	94728(11)	299
C(4')	54753(25)	-13033(19)	92848(10)	239
C(5')	81060(26)	-17030(20)	88326(12)	266
C(6')	91696(29)	-24873(22)	86070(13)	314
C(7')	88271(31)	-36946(22)	85849(14)	368
C(8')	74217(32)	-40681(21)	87896(14)	355
C(9')	66262(26)	-20754(19)	90401(11)	241
C(10')	62803(29)	-32891(20)	90194(12)	283
C(Me)	109594(33)	-10094(27)	83410(21)	543
O(W)	47884(19)	34583(16)	8217(9)	324

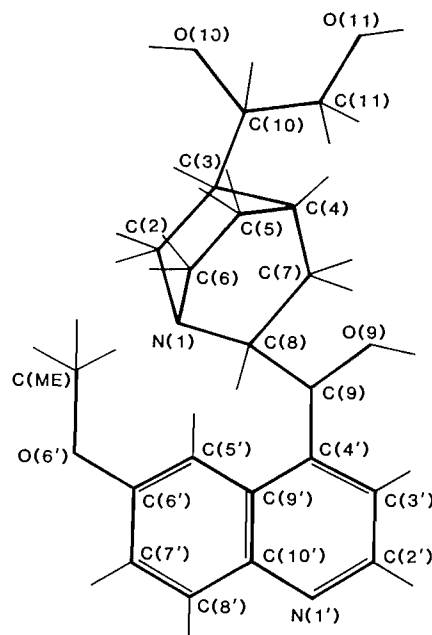


FIG. 1. Numérotation des atomes de l'isomère 10(R).

de la figure 2. Les longueurs des liaisons, les angles de valence et leurs écarts-types sont donnés dans le tableau 4, alors que les principaux angles de torsion sont rassemblés au tableau 5.

Les résultats obtenus au cours de ce travail démontrent que l'oxydation de la double liaison de la quinidine se produit principalement par la face supérieure de la double liaison du composé dans lequel la chaîne latérale éthylénique adopte une

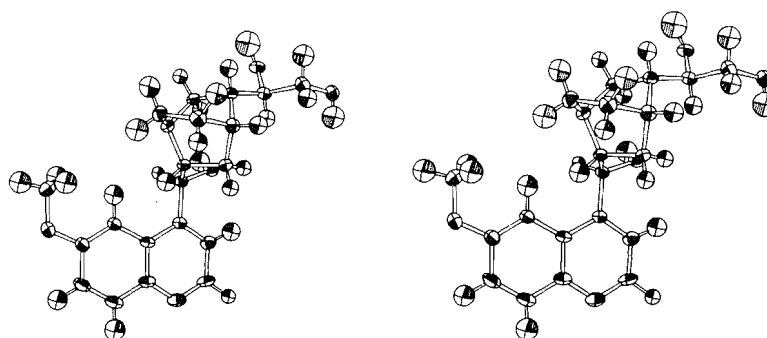


FIG. 2. Paire stéréoscopique montrant la conformation de l'isomère 10(R).

TABLEAU 4. Distances (Å), angles de valence (°) et leurs écarts-types

Liaison	Distance	Liaison	Distance	Liaison	Distance
C(9)—O(9)	1,421(3)	C(4)—C(7)	1,539(3)	C(4')—C(9')	1,422(2)
C(10)—O(10)	1,434(3)	C(5)—C(6)	1,541(3)	C(5')—C(6')	1,366(3)
C(11)—O(11)	1,425(3)	C(7)—C(8)	1,547(3)	C(5')—C(9')	1,421(3)
N(1)—C(2)	1,480(3)	C(8)—C(9)	1,545(3)	C(6')—O(6')	1,356(3)
N(1)—C(6)	1,479(3)	C(10)—C(11)	1,520(3)	C(6')—C(7')	1,421(4)
N(1)—C(8)	1,487(3)	C(9)—C(4')	1,523(3)	C(7')—C(8')	1,361(4)
C(2)—C(3)	1,552(3)	N(1')—C(2')	1,321(3)	C(8')—C(10')	1,412(4)
C(3)—C(4)	1,543(3)	N(1')—C(10')	1,364(3)	C(9')—C(10')	1,429(3)
C(3)—C(10)	1,535(3)	C(2')—C(3')	1,416(4)	O(6')—C(Me)	1,427(4)
C(4)—C(5)	1,534(3)	C(3')—C(4')	1,370(3)		
Angle	Valeur	Angle	Valeur	Angle	Valeur
C(2)—N(1)—C(6)	108,4(2)	C(7)—C(8)—C(9)	114,4(2)	N(1')—C(10')—C(9')	122,5(2)
C(2)—N(1)—C(8)	110,6(2)	N(1)—C(8)—C(9)	110,8(2)	C(4')—C(9')—C(5')	123,4(2)
C(6)—N(1)—C(8)	108,3(2)	O(9)—C(9)—C(8)	110,8(2)	C(4')—C(9')—C(10')	118,0(2)
N(1)—C(2)—C(3)	116,9(2)	O(9)—C(9)—C(4')	110,5(2)	C(5')—C(9')—C(10')	118,7(2)
C(2)—C(3)—C(4)	106,8(2)	O(10)—C(10)—C(3)	110,1(2)	C(8')—C(10')—C(9')	118,6(2)
C(2)—C(3)—C(10)	110,3(2)	C(3)—C(10)—C(11)	113,5(2)	C(7')—C(8')—C(10')	122,0(2)
C(4)—C(3)—C(10)	114,7(2)	O(10)—C(10)—C(11)	110,1(2)	C(6')—C(7')—C(8')	119,4(2)
C(3)—C(4)—C(5)	108,1(2)	O(11)—C(11)—C(10)	113,0(2)	O(6')—C(6')—C(5')	120,7(2)
C(3)—C(4)—C(7)	110,1(2)	C(9)—C(4')—C(3')	120,7(2)	O(6')—C(6')—C(7')	114,2(2)
C(5)—C(4)—C(7)	107,9(2)	C(9)—C(4')—C(9')	121,0(2)	C(5')—C(6')—C(7')	120,7(2)
C(4)—C(5)—C(6)	108,4(2)	C(2')—C(3')—C(4')	119,7(2)	C(6')—C(5')—C(9')	120,7(2)
N(1)—C(6)—C(5)	110,8(2)	N(1')—C(2')—C(3')	123,7(2)	C(6')—O(6')—C(Me)	116,5(2)
C(4)—C(7)—C(8)	108,2(2)	C(2')—N(1')—C(10')	117,8(2)	C(9')—C(4')—C(3')	118,3(2)
N(1)—C(8)—C(7)	110,5(2)	N(1')—C(10')—C(8')	119,0(2)	C(8)—C(9)—C(4')	110,8(2)

TABLEAU 5. Les principaux angles de torsion (°) et leurs écarts-types

Angle	Valeur	Angle	Valeur
N(1)—C(2)—C(3)—C(4)	12,3(3)	C(2)—C(3)—C(10)—O(10)	52,5(4)
N(1)—C(6)—C(5)—C(4)	12,2(3)	C(4)—C(3)—C(10)—O(10)	173,1(4)
N(1)—C(8)—C(7)—C(4)	13,0(3)	C(2)—C(3)—C(10)—C(11)	176,4(4)
C(2)—C(3)—C(4)—C(5)	-66,3(3)	C(4)—C(3)—C(10)—C(11)	-63,0(4)
C(3)—C(4)—C(5)—C(6)	52,9(3)	C(3)—C(10)—C(11)—O(11)	167,3(4)
C(2)—C(3)—C(4)—C(7)	51,4(3)	O(10)—C(10)—C(11)—O(11)	-68,8(4)
C(3)—C(4)—C(7)—C(8)	-66,2(3)	C(7)—C(4)—C(3)—C(10)	-71,1(3)
C(5)—C(6)—N(1)—C(8)	53,0(3)	C(5)—C(4)—C(3)—C(10)	171,2(3)
C(5)—C(6)—N(1)—C(8)	-68,1(3)	N(1)—C(8)—C(9)—O(9)	85,0(3)
		C(7)—C(8)—C(9)—O(9)	-40,7(3)
		N(1)—C(8)—C(9)—C(4')	-152,1(3)
		C(7)—C(8)—C(9)—C(4')	82,2(3)
O(9)—C(9)—C(4')—C(3')	13,5(3)		
O(9)—C(9)—C(4')—C(9')	-165,5(3)		
C(8)—C(9)—C(4')—C(3')	-109,6(3)	C(5')—C(6')—O(6')—C(Me)	-6,0(4)
C(8)—C(9)—C(4')—C(9')	71,4(3)	C(7)—C(6')—O(6')—C(Me)	174,3(4)

TABLEAU 6. Caractéristiques géométriques des ponts-hydrogène

D ^a	A	O _D —H (Å)	O _DO _A (Å)	H.....O _A (Å)	O _D —H.....O _A (°)
O(9)—H(09)...O(11) [002, 3] ^b		0,93(3)	2,752(12)	1,85(3)	166(3)
O(10)—H(010)...N(1') [010, 1]		0,91(4)	2,795(3)	1,96(4)	152(4)
O(11)—H(011)...O(W) [101, 3]		0,87(5)	2,693(3)	1,83(5)	173(4)
O(W)—H(W2)...O(10) [001, 1]		0,81(3)	2,788(2)	2,00(3)	164(4)
O(W)—H(W1)...N(1) [101, 3]		0,93(3)	2,750(2)	1,83(3)	174(3)

^aD : donneur; A : accepteur.^b[Translation, symétrie]; symétrie 1 = x, y, z; symétrie 3 = $\frac{1}{2} + x, \frac{1}{2} - y, -z$.

conformation parallèle à l'axe N—C(4) du noyau quinuclidine et orientée en direction opposée de l'azote. Cette conformation, qui semble la préférée pour les fins de l'oxydation, est vraisemblablement aussi favorisée dans l'état fondamental. Ces connaissances sont d'une importance capitale dans la compréhension des réactions qui se produisent en milieux biologiques, qui ont été examinées et dont les résultats feront l'objet d'une communication ultérieure.

Distances et angles

Les distances interatomiques C(sp³)—C(sp³) observées dans l'intervalle 1,520(3)–1,552(3) Å ont une moyenne de 1,539 Å. Les trois distances C(sp³)—N sont très voisines et ont une moyenne de 1,482 Å. Les trois distances C(sp³)—OH sont aussi très voisines et leur moyenne est de 1,426 Å. Les angles de valence du cycle quinuclidique impliquant les atomes de C ont une moyenne de 109,2° qui ne diffère pas significativement des angles de valence à l'azote dont la moyenne est 109,1°. Il faut toutefois noter que ce sont les trois atomes de carbone liés à l'azote qui ont les angles de valence les plus ouverts. Dans le noyau méthoxyquinoléique on retrouve une alternance de liaisons courtes et longues telle que rapportée pour le naphthalène, et ses dérivés (16). Les longueurs observées ici, qui varient de 1,321(3) à 1,429(3) Å, sont quelque peu perturbées au voisinage de N(1'). En ce qui concerne les angles de valence, ils ont une moyenne de 120,0° et ce sont les angles à N(1'), C(2') et C(10') qui s'écartent le plus de la moyenne. Le noyau méthoxyquinoléique est pratiquement plan, les déviations des atomes du plan moyen n'excédant pas 5σ. L'atome O(6') fait aussi partie du plan moyen tandis que C(Me) s'en écarte de 0,153(4) Å.

Le système de ponts-hydrogène

La présence d'une molécule d'eau de cristallisation a été révélée au cours de la détermination structurale. Elle est associée par ponts-hydrogène à O(11), O(10) et N(1). Les caractéristiques géométriques de ces liaisons sont données dans le tableau 6. On y remarque des liaisons hydrogène de forces moyennes puisque les distances O...O* varient de 2,693(3) à 2,788(3) Å. Les deux atomes d'azote N(1) et N(1') sont impliqués dans ces interactions avec la molécule d'eau et l'oxygène alcoolique O(10) respectivement. Les distances O...N* ont les valeurs de 2,750(2) et 2,795(3) Å.

Partie expérimentale

Les points de fusion ont été mesurés sur un banc Kofler et ne sont pas corrigés. Les spectres infrarouges ont été déterminés sur un

appareil Perkin Elmer, modèle 157-G. Les spectres ultraviolets ont été déterminés sur un appareil Perkin Elmer modèle 402. Les indices de rotation ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre Perkin Elmer modèle 141MC. Les spectres rmn du ¹H ont été déterminés à l'aide d'appareils Varian, modèle EM-360, et Bruker, modèle WM 400; ces mesures ont été faites dans le méthanol-d₄ et les déplacements chimiques, exprimés en ppm, sont déterminés par rapport au TMS. Les spectres de masse ont été déterminés à l'aide d'un appareil AEI, modèle MS-901. Les chromatographies analytiques ont été réalisées sur des plaques de 0,25 mm, type 60F-254, de silice (Merck 5719) ou d'alumine (Merck 5731) alors que les chromatographies préparatives ont été réalisées sur une colonne de gel de silice 60H (Merck 7736), sous une pression de 300 mbar (1 bar = 100 kPa) («chromatographie flash»).

Diméthyl méthylène dioxy-10,11 dihydro-10,11 quinuclidine 5 (2 et 3)

À une solution, refroidie à 10°C et agitée, de 5,00 g (13,6 mmol) d'acétylquinidine (1) dans 52 mL de pyridine, on ajoute 3,50 g (13,8 mmol) de OsO₄ et on laisse reposer 1 nuit à 20°C; après traitement (12), 4,58 g de bases sont obtenus. À 4,30 g de ces bases, on ajoute 65 mL de DMF, 75 mL de diméthoxypropane et 2,90 g d'acide tosylique; après 1 nuit à 20°C, on procède à l'extraction pour obtenir 4,99 g de bases. Enfin, si on traite 4,88 g de celles-ci par 0,2 mL de NaOH 10 M dans 100 mL de MeOH à 20°C pendant 2,5 h, on obtient 4,07 g d'un mélange d'alcaloïdes qui présente en ccm trois taches distinctes et qu'on a séparé par chromatographie sur colonne (support, 140 g de silice 60H Merck 7736; éluant CH₂Cl₂ : EtOH : NH₄OH, 91 : 8,0 : 0,8; pression de 300 mbar). On obtient ainsi par ordre de polarité croissant : 1,91 g (4,8 mmol) de l'isomère majoritaire 10(R), la dihydroxy-10,11 dihydro-10,11 quinuclidine sous la forme de dérivé di-O-isopropylidène-10,11 (2); 1,00 g (2,5 mmol) de l'isomère minoritaire 10(S) (3); 463 mg (1,4 mmol) de dihydroquinidine et 360 mg de mélange de fractions intermédiaires.

Le rendement est d'environ 60% en dihydrodiols purs et séparés en ses deux stéréoisomères (en proportion 1,9/1); le rendement est calculé à partir de la O-acétylquinidine et tient compte du fait que le produit initial contient environ 10–15% de dérivé dihydro.

L'isomère majoritaire 10(R) (2) présente les caractéristiques suivantes : F 196°C (AcOEt); rmn ¹H (CDCl₃) δ : 1,34 et 1,37 (2s, 2Me), 3,50 et 4,0 (t, 2H-11), 3,26 (s, OMe), 4,45 (q, H-10), 5,69 (s, H-9), 7,23, 7,47, 7,87 et 8,40 (5H, aromatiques) ppm. L'isomère minoritaire 10(S) (3) présente les caractéristiques suivantes : F 188°C (AcOEt); rmn ¹H (CDCl₃) δ : 1,37 (2Me), 3,47 et 3,97 (2t, 2H-11), 3,73 (s, OMe), 4,37 (m, H-10), 7,10, 7,53, 7,78 et 8,40 (5H, aromatiques) ppm.

Dihydroxy-10,11 dihydro-10,11 quinuclines (4 et 5)

Isomère majoritaire 10(R) (4)

On dissout 500 mg de diméthyl méthylènedioxy-10,11 dihydroquinidine-10(R) dans 2,3 mL de MeOH et on ajoute 2,5 mL (4,8 milliéquivalents) de résine IR 120-H⁺ en suspension dans l'eau et on agite la suspension à température ambiante pendant 1 nuit.

TABLEAU 7. Données cristallographiques

$C_{20}H_{26}N_2O_4 \cdot H_2O$	P.M. = 376,46	$F(000) = 808\text{ e}$	orthorhombique
$a = 8,756(2)\text{ \AA}$	$b = 11,499(7)\text{ \AA}$	$c = 19,123(5)\text{ \AA}$	$V = 1925,4\text{ \AA}^3$
$P2_12_12_1$	$Z = 4$	$d_0 = 1,28$	$d_c = 1,298\text{ g cm}^{-3}$
$\mu(\text{CuK}\alpha) = 7,27\text{ cm}^{-1}$	$\lambda(\text{CuK}\alpha) = 1,54178\text{ \AA}$		$T = 190\text{ K}$

Par la suite, on filtre, rince et élue les bases par un mélange de MeOH/NH₄OH et on concentre à sec avant de cristalliser le résidu (405 mg) dans du EtOH aqueux pour obtenir 343 mg de cristaux de dihydroxy-10,11 dihydro-10,11-quinidine 10(R) (4) qui présente les caractéristiques suivantes : $F\ 239^\circ\text{C}$ (*i*-PrOH); $[\alpha]_D +188^\circ$ (*c* 1,09, EtOH 95); uv (EtOH) λ_{max} : 233 (30 200), 280 (3600), 290 (3100), 322 (4100), 333 (4600) nm; masse calculée pour $C_{20}H_{26}N_2O_4$: 358,4; trouvée (par sm) : 358 (ions principaux à m/e 340 (10), 283 (10) et 227 (100)).

Isomère minoritaire 10(S) (5)

De la même manière, à partir de 250 mg du produit 3, on obtient 174 mg de cristaux (acétonitrile) de dihydroxy-10,11 dihydro-10,11-quinidine 10(S) (5) qui présentent les caractéristiques suivantes : $F\ 228^\circ\text{C}$ (*i*-PrOH-AcOEt); $[\alpha]_D +182^\circ$ (*c* 1,03, EtOH 95); masse calculée pour $C_{20}H_{26}N_2O_4$: 358,4; trouvée (par SM) : 358 (ions principaux à m/e 340 (100), 221 (60) et 181 (100)).

Étude structurale de l'isomère majoritaire 10(R) (4)

Le composé 10(R), recristallisé à partir de sa solution dans l'isopropanol, se présente sous forme de cristaux prismatiques, incolores et de dimensions $0,16 \times 0,25 \times 0,35\text{ mm}$. La détermination précise de la maille cristalline a été faite à partir de 25 réflexions bien centrées mesurées dans l'intervalle $25 \leq 2\theta \leq 70^\circ$. Les seules absences systématiques rencontrées, du type $h00$, $h \neq 2n$; $0k0$, $k \neq 2n$ et $00l$, $l \neq 2n$, sont caractéristiques du groupe spatial $P2_12_12_1$. Les données cristallographiques d'intérêt sont rapportées dans le tableau 7. La collection des intensités diffractées sur un diffractomètre automatique Nonius CAD4 a été effectuée par la méthode de balayage $\omega-2\theta$ avec une largeur de balayage $\Delta\omega = (1,00 + 0,14 \tan \theta)^\circ$ en utilisant la radiation du cuivre et un monochromateur de graphite à 190 K. L'orientation et la stabilité du cristal ont été suivies grâce à 7 réflexions de référence dont les intensités étaient mesurées toutes les heures et l'orientation vérifiée à toutes les 100 mesures. Les intensités de 2188 réflexions ont été enregistrées dans la sphère de réflexion limitée par $2\theta_{\text{max}} = 150^\circ$, $0 \leq h \leq 10$, $0 \leq k \leq 14$ et $0 \leq l \leq 23$. La fluctuation maximum des intensités de référence n'a pas dépassé 3,2%. Au total, les 2039 réflexions pour lesquelles $I \geq 3,0\sigma(I)$ sont considérées observées et servent à la détermination et à l'affinement de la structure. Les coordonnées de la majorité des atomes de la molécule ont été établies grâce au programme MULTAN.⁴ Tous les atomes, y compris une molécule d'eau de cristallisation, ont été trouvés à la suite d'une série d'affinement et de synthèses de différence Fourier. Les atomes semi-lourds ont été affinés anisotropiquement alors que les atomes d'hydrogène, trouvés sur les cartes de différence Fourier, étaient isotropes. La quantité minimisée est $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$ où les poids w sont dérivés des statistiques de comptage. L'affinement a convergé quand $\Delta/\sigma_{\text{max}} = 0,37$ et $\Delta/\sigma_{\text{moyen}} = 0,06$, alors $R = \sum |F_o| - |F_c| / \sum |F_o| = 0,0399$, $R_w = [\sum w(|F_o| - |F_c|)^2 / \sum w|F_o|^2]^{1/2} =$

0,0496 et $S = [\sum w(|F_o| - |F_c|)^2 / (m - n)]^{1/2} = 2,026$. La configuration absolue correspond à celle établie pour la quinidine (18). Les valeurs extrêmes de la densité électronique résiduelle de la dernière synthèse de différence Fourier sont $-0,22$ et $+0,20\text{ e \AA}^{-3}$. Les courbes de diffusion de C, N, O sont tirées de Cromer et Mann (14) et celles de l'hydrogène viennent de Stewart, Davidson et Simpson (15). Pour l'autre configuration, S prend la valeur de 2,043 alors que R et R_w prennent les valeurs de 0,0402 et 0,050 respectivement.

Remerciements

Les auteurs remercient le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada et l'Institut de recherches en santé et sécurité au travail pour l'aide financière apportée sous la forme de bourses et d'octrois de recherches. Nous remercions aussi M. J. Olivier pour la mesure des intensités diffractées.

1. G. GRETHE et M. R. USKOVIC. *Heterocycl. Compd.* **25**, 1983; L. S. GOODMAN et A. GILMAN. *The pharmacological basis of therapeutics*. 7^e ed., MacMillan Publishing Company. 1985. p. 759.
2. B. B. BRODIE, J. E. BAER et L. C. CRAIG. *J. Biol. Chem.* **188**, 567 (1951).
3. K. H. PALMER, B. MARTIN, B. BAGGETT et M. E. WALL. *Biochem. Pharmacol.* **18**, 1845 (1969).
4. D. E. DRAYER, C. E. COOK et M. M. REIDENBERG. *Clin. Res.* **24**, 623A (1976).
5. T. W. GUENTERT, J. J. DALY et S. RIEGELMAN. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **7**, 31 (1982).
6. S. E. BARROW, R. A. TAYLOR et M. G. HORNING. *J. Chromatogr.* **181**, 219 (1980).
7. F. I. CARROLL, A. PHILIP et M. C. COLEMAN. *Tetrahedron Lett.* 1757 (1976).
8. L. D. SMALL, H. ROSENBERG, P. U. NWANGWU, T. L. HOLCSLAW et S. J. STOHS. *J. Med. Chem.* **22**, 1014 (1979).
9. E. OCHIAI. *J. Org. Chem.* 534 (1953).
10. Y. YANUKA, J. YOSSELSOON-SUPERSTINE, A. GERYES et E. SUPERSTINE. *J. Pharm. Sci.* **70**, 675 (1980).
11. A. RAKHIT, N. H. G. HOLFORD, T. W. GUENTERT, K. MALONEY et S. RIEGELMAN. *J. Pharmacokin. Biopharm.* **12**, 1 (1984).
12. J. S. BARAN. *J. Org. Chem.* **25**, 257 (1960).
13. A. PALMER, S. POULIN-DANDURAND et F. BRISSE. *Can. J. Chem.* **63**, 3079 (1985).
14. D. T. CROMER et J. B. MANN. *Acta Crystallogr. Sect. A: Cryst. Phys. Diff. Theor. Gen. Crystallogr.* **24**, 321 (1968).
15. R. F. STEWART, E. R. DAVIDSON et W. T. SIMPSON. *J. Chem. Phys.* **42**, 3175 (1965).
16. M. J. BERTRAND, L. MALTAIS, F. BRISSE et M. J. OLIVIER. *Can. J. Chem.* **63**, 3386 (1985).
17. D. T. CROMER et D. LIBERMAN. *J. Chem. Phys.* **53**, 1891 (1970).
18. D. L. CARTER, A. T. MCPHAIL et G. A. SIM. *J. Chem. Soc. A*, 365 (1967).

4. Les programmes utilisés pour ce travail sont mentionnés dans la référence 13.