

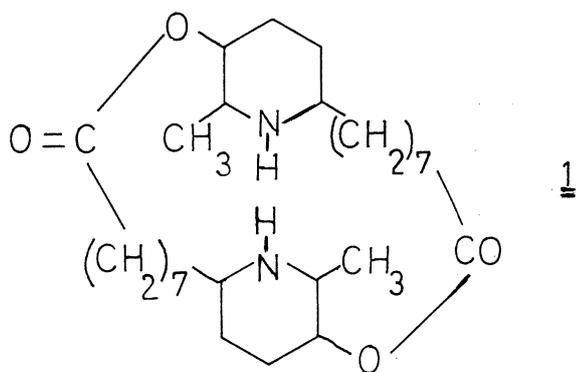
SYNTHESES TOTALES DE L'ACIDE (d1)-CARPAMIQUE ET DE L'ACIDE (d1)-ISO-3 CARPAMIQUE

Eric BROWN et André BOURGOUIN

Laboratoire de Synthèse totale de Produits Naturels, ERA n ° 394

Faculté des Sciences - Route de Laval - 72000 - LE MANS

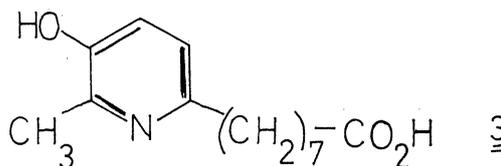
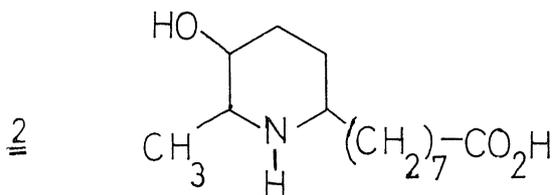
Hydrolysis of the bis-lactonic alkaloid carpaine 1 is known to yield all-cis 6-(7-carboxy hept-1-yl) 2-methyl piperidin-3-ol 2 (carpamic acid). The first recorded total synthesis is described of (d1)-carpamic acid in five steps, starting from the known β -keto ester $\text{Me}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2\text{COOEt}$.



La carpaine 1, alcaloïde extrait des feuilles du Carica-Papaya L. (1,2) peut être considérée comme résultant de la bis-lactonisation de l'acide carpamique 2, lequel est un dialkyl-2,6 pipéridinol-3 entièrement cis (3).

L'acide carpamique 2 provenant de l'hydrolyse de la carpaine 1 peut être aromatisé en acide carpyrinique 3 dont au moins quatre synthèses totales sont connues (4).

Par contre, aucune synthèse totale de l'acide carpamique 2 ne semble avoir été décrite dans la littérature, à notre connaissance tout au moins. En particulier, cet acide 2 n'a pu être obtenu par hydrogénation de la pyridine 3.



Nous indiquons ci-après une synthèse totale rapide de l'acide 2 selon une méthode qui s'inspire du schéma général de synthèse des dialkyl-2,6 pipéridinols-3 que nous avons déjà mis au point dans notre Laboratoire (5,6).

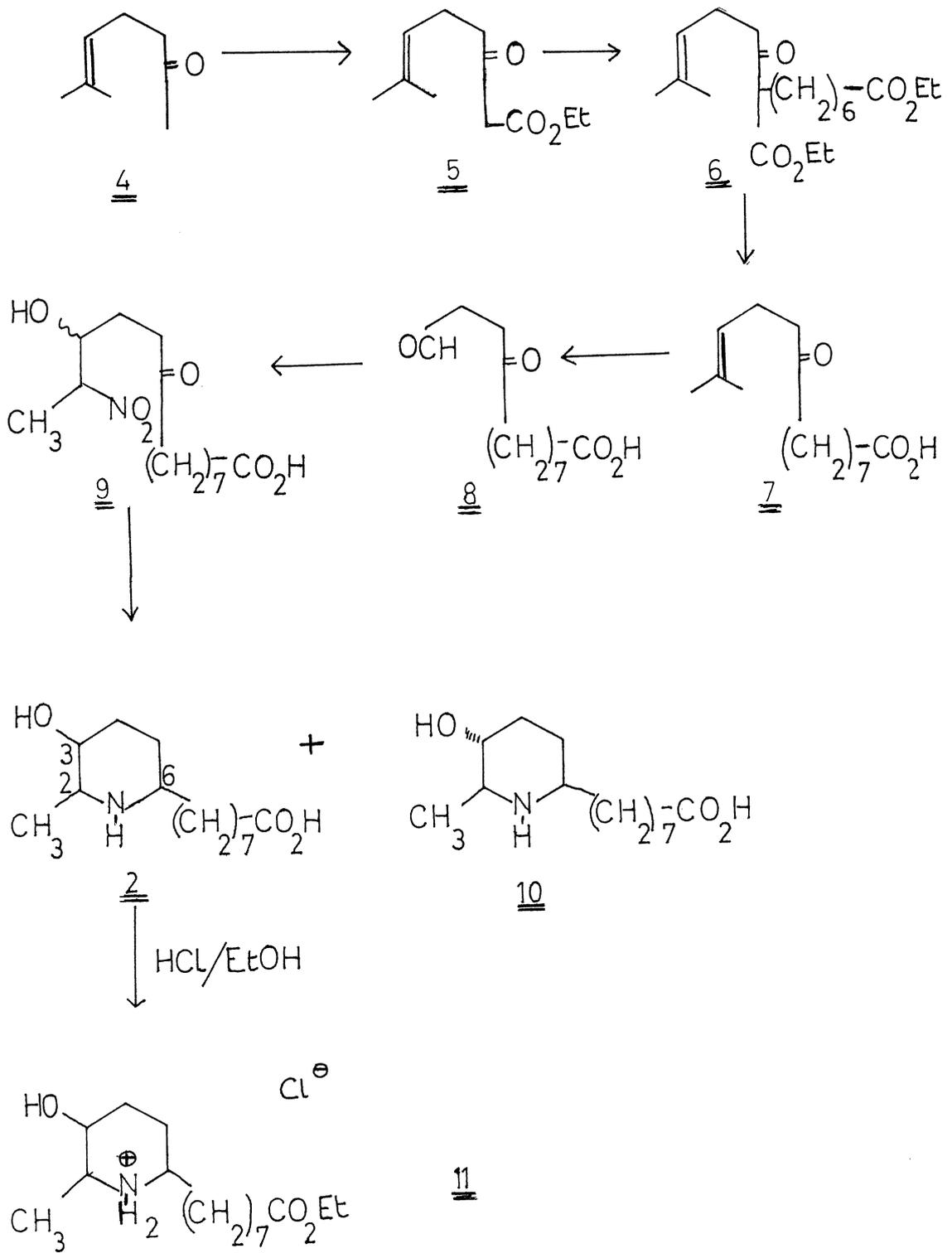
Le β -cétio-ester 5 (7), obtenu (Rdt : 85 %) par condensation du carbonate d'éthyle sur la méthyl-6 heptène-5 one-2 4 du commerce, est alcoylé en milieu alcalin par le bromo-7 heptanoate d'éthyle préparé selon la méthode d'AMES et Coll. (8). Le di-ester 6 qui en résulte est hydrolysé et décarboxylé en présence de baryte aqueuse, conduisant à l'acide 7, F = 49-50° (heptane) avec un rendement de 60 %. L'acide 7 est traité par l'ozone dans le méthanol et après destruction de l'ozonide intermédiaire par Na₂SO₃ aqueux, on isole le γ -cétol-alhyde 8, F = 55-62° (éther-pentane), avec un rendement de 70%.

Par condensation du nitroéthane sur l'aldéhyde 8 en présence d'éthylate de sodium dans l'éther, on obtient le β -nitroalcool 9 sous forme d'un mélange à demi-cristallisé des deux isomères érythro et thréo, mais avec un rendement global pratiquement quantitatif. Ce mélange fond à 83-88° après recristallisation (éther/pentane). Etant donné l'instabilité relative des deux isomères 9, leur séparation s'est avérée tout-à-fait inopportune pour la suite de la synthèse. Le mélange des isomères 9 est hydrogéné sous pression modérée en solution dans le méthanol et en présence de charbon palladié à 5%. Après filtration et évaporation du solvant, les deux pipéridinols-3 isomères 2 et 10 cristallisent ensemble, F = 187-192° dans un mélange méthanol/éther. Le rendement global en composés 2 + 10 est pratiquement quantitatif si on part d'un mélange recristallisé des β -nitroalcools 9. Par contre, si ces derniers sont hydrogénés à l'état brut, le rendement en 2 + 10 n'est plus que de 40 %.

Les deux isomères 2 et 10 sont séparés par chromatographie en couches minces sur gel de silice sans plâtre. Trois éluations successives sont nécessaires à l'aide d'un mélange EtOH/NH₄OH 15 N/CH₂Cl₂ (69 : 8 : 23). On récupère les zones de R_f 0,3 (2) et R_f 0,55 (10) et les produits sont récupérés par extraction au Soxhlet avec du méthanol ou mieux par percolation avec un mélange MeOH/NH₄OH 15 N (9 : 1).

L'acide (dl)-carpamique 2, F = 201-205°, a été caractérisé par passage au chlorhydrate 11 de l'ester éthylique correspondant, préparé selon la méthode de GOVINDACHARI et NARASIMHAN (2). Le spectre IR (Nujol) et le spectre de masse du composé 11 sont superposables aux spectres correspondants du chlorhydrate de carpamate d'éthyle préparé par les auteurs ci-dessus à partir d'acide carpamique naturel. L'acide (dl)-carpamique 2 a été également caractérisé par son spectre IR (Nujol) : ν (CO₂⁻) 1645 (moyenne), ν (NH₂⁺) 1545 cm⁻¹ (forte) ; et par son spectre de RMN (D₂O + HCl) : δ 3,9 ppm (proton carbinolique), largeur à mi-hauteur : 6 Hz ; δ 3,2 ppm (massif) (H en positions 2 et 6) et δ 1,25 ppm (doublet du Me).

L'acide (dl)-iso-3 carpamique 10, F = 198°, a été caractérisé comme suit : IR (Nujol), ν (CO⁻) 1622 (moyenne), ν (NH₂⁺) 1540 cm⁻¹ (forte). RMN (D₂O/C₅D₅N) : δ 3,6 ppm (proton carbinolique)² (largeur à mi-hauteur : 25 Hz) ; δ 2,9 ppm (massif, H en positions 2 et 6) et δ 1,15 ppm (doublet du Me).



De même que pour l'acide (dl)-carpamique 2, les substituants en position 2 et 6 de l'isomère 10 sont très certainement cis-diéquatoriaux. On sait en effet que la réduction catalytique d'une dialkyl-2,6 pyridine ou d'une dialkyl-2,6 $\Delta^{1,2}$ -pipéridéine conduit de préférence à la pipéridine dans laquelle les deux substituants sont cis-diéquatoriaux (9 à 11).

Des spectres IR et RMN satisfaisants ont été obtenus pour les composés nouveaux 6, 7, 8, 9 et 11. Les composés 7, 8 et le mélange d'isomères 2 + 10 ont fourni des microanalyses correctes.

Il convient de noter que dans la présente synthèse, il n'a pas été nécessaire de protéger les groupements cétonique et acide carboxylique du composé 7 dans les étapes ultérieures. Ce schéma réactionnel présente donc une nette simplification par rapport à celui que nous avons utilisé précédemment dans la synthèse de la (dl)-pseudo-conhydrine (6).

NARASIMHAN (12,13) ayant obtenu la carpaïne 1 par bis-lactonisation de l'acide carpamique 2 d'origine naturelle, le présent travail constitue donc sur le plan formel une synthèse totale de la carpaïne.

Nous remercions les professeurs GOVINDACHARI et VISWANATHAN de nous avoir fourni des échantillons de carpaïne et de chlorhydrate de carpamate d'éthyle.

Enfin nous remercions les Docteurs R. GOUTAREL, C. KHUONG-HUU, N. NARASIMHAN, P. POTIER et R.A. RAPHAEL pour leurs conseils et leurs encouragements.

B I B L I O G R A P H I E

- 1.- GRESHOF, Chem. Ber., 1890, 23, 3537.
- 2.- T.R. GOVINDACHARI et N.S. NARASIMHAN, J. Chem. Soc., 1955, 1563.
- 3.- W.Y. RICE et J.L. COKE, J. org. chem., 1965, 30 (10), 3420.
- 4.- G. FODOR, J.P. FUMEAUX et V. SENKARAN, Synthesis, 1972, (9), 464.
- 5.- E. BROWN et R. DHAL, Bull. soc. chim. Fr., 1972 (11), 4292.
- 6.- E. BROWN, J. LAVOUE et R. DHAL, Tetrahedron, 1973, 29, 455.
- 7.- M.S. SCHECHTER, N. GREEN et F.B. LAFORGE, J. Amer. chem. soc., 1949, 71, 3165.
- 8.- D.E. AMES, R.E. BOWMAN et R.G. MASON, J. Chem. Soc., 1950, p. 174.
- 9.- SCHEUING et WINTERHALDER, Annalen, 1929, 473, 126.
- 10.- M. FREIFELDER, R.M. ROBINSON et G.R. STONE, J. Org. chem., 1962, 27, 284.
- 11.- E. BROWN, R. DHAL et P.F. CASALS, Tetrahedron, 1972, 28, 5607.
- 12.- N.S. NARASIMHAN, Chem. and Ind., 1956, 1526.
- 13.- N.S. NARASIMHAN, Communication personnelle.

(Received Novembre 1, 1973)