

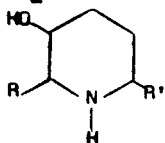
REACTIONS MODELES RELATIVES A LA SYNTHÈSE TOTALE DE LA CASSINE ET DE LA PROSOPINE :  
SYNTHÈSE DES DIMETHYL-2,6 PIPÉRIDINOLS-3

Eric BROWN, Robert DHAL et Jacques LAVOUE

Laboratoire de Synthèse Organique, C.S.U.  
Centre Universitaire - Route de Laval - 72 - LE MANS

(Received in France 3 February 1971; received in UK for publication 16 March 1971)

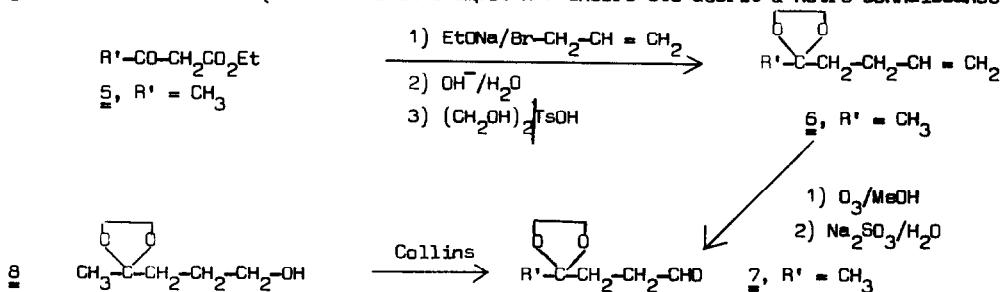
Un certain nombre d'alcaloïdes, tels que la carpaine (1, 2), la cassine 1 (3, 4, 5), la prosopine 2 et la prosopinine 3 (6), sont des pipéridinols-3 disubstitués en 2 et 6.



<u>1</u>	R = CH <sub>3</sub> -	R' = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> COCH <sub>3</sub>
<u>2</u>	R = HOCH <sub>2</sub> -	R' = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> ·CHOH·CH <sub>3</sub>
<u>3</u>	R = HOCH <sub>2</sub> -	R' = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> ·COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
<u>4</u>	R = CH <sub>3</sub> -	R' = -CH <sub>3</sub>

L'examen de la littérature nous a montré qu'il n'existait pas de méthodes générales de synthèse des pipéridinols-3 disubstitués en 2 et 6 et que les rares pipéridinols-3 décrits étaient le plus souvent préparés par réduction des hydroxy-3 pyridines correspondantes (7,8,9).

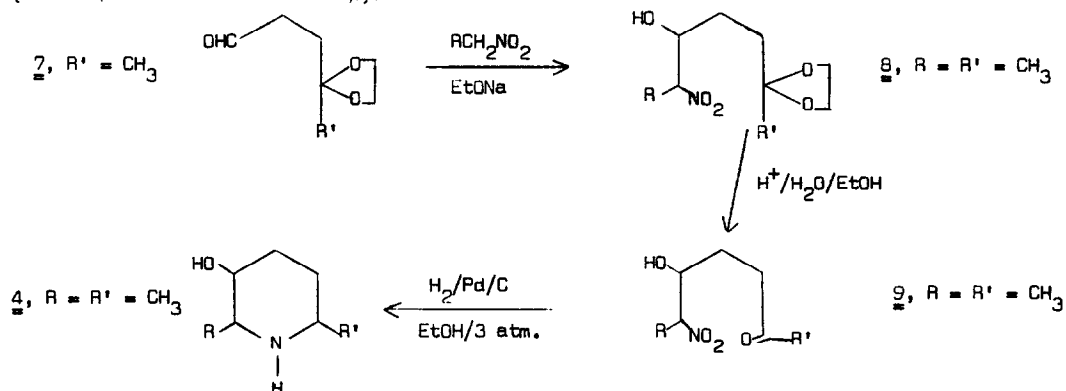
A titre de réactions modèles, nous avons synthétisé le diméthyl-2,6 pipéridinol-3 (4) selon une méthode générale susceptible d'être appliquée aux synthèses des alcaloïdes 1, 2 et 3 ci-dessus. Dans un premier stade, nous avons préparé l'éthylènedioxy-4,4 pentanal (7) selon une méthode valable en principe pour tous les β-cétoaldéhydes à fonction cétonique protégée par un dioxolanne (et dont aucun exemple n'a encore été décrit à notre connaissance).



Le dioxolanne 6 décrit (10) est obtenu en 3 étapes à partir du β-cétoester 5. Par ozonolyse (11), il conduit à l'éthylènedioxy-4,4 pentanal (7) avec un rendement de 50-60 % (Eb<sub>0,1</sub> = 45-50°). Le composé 7 a été également préparé avec un rendement de 55 % par oxydation selon la méthode de COLLINS (12) de l'éthylènedioxy-4,4 pentanol-1 (8) (13). Bien que cette dernière méthode fournisse un aldéhyde très pur, elle a néanmoins été abandonnée car elle s'est avérée difficilement reproductible.

Par condensation alcaline du nitroéthane sur l'aldéhyde 7, on obtient le β-nitroalcool 8 (Rdt brut : 95 %) sous forme d'une huile jaune pâle purifiable par distillation moléculaire à 100° sous 0,1 mm. Ce composé, traité par HCl dans l'éthanol aqueux à 0° pendant

30 mn, fournit l'hydroxy-5 nitro-6 heptanone-2 (9) (Rdt brut : 90 %) sous forme d'une huile jaune instable purifiable cependant par distillation moléculaire à 95-110° sous 0,1 mm (Rdt en produit distillé : 55 %).



Le composé 9 purifié est hydrogéné dans l'éthanol en présence de Pd/C à 5 % sous 3 atm. pendant une nuit, ce qui conduit au mélange cristallisé des diméthyl-2,6 pipéridinols-3 (4) stéréoisomères (Rdt brut : 95 %). Après plusieurs recristallisations (benzène), on isole un des stéréoisomères, F = 144-152° (tube scellé).

Des études sont actuellement en cours pour tenter de séparer les différents diméthyl-2,6 pipéridinols-3 (4) stéréoisomères afin d'élucider leurs structures.

Des microanalyses et des spectres IR et de RMN (60 Mcs) satisfaisants ont été obtenus pour les composés nouveaux 4, 7, 8 et 9 décrits ci-dessus.

Nous tenons à remercier les docteurs J.C. COLLINS, R. GOUTAREL et J.D. ROBERTS pour les conseils et les encouragements qu'ils nous ont donnés à l'occasion de ce travail.

#### BIBLIOGRAPHIE

- (1) M. SPITELLER-FRIEDMANN et G. SPITELLER, Monatsh., 1964, 95, 1234.
- (2) T.R. GOVINDACHARI, N. NAGARAJAN et N. VISWANATHAN, Tetrahedron Letters, 1965, 1907.
- (3) R.J. HIGHET, J. org. Chem., 1964, 29 (2), 471.
- (4) W.Y. RICE et J.L. COKE, J. org. Chem., 1966, 31, 1010.
- (5) R.J. HIGHET et P.F. HIGHET, J. org. Chem., 1966, 31, 1275.
- (6) G. RATLE, X. MONSEUR, R.C. DAS, J. YASSI, G. KHUONG-HUU et R. GOUTAREL, Bull. soc. chim. France, 1966, (9), 2945.
- (7) S.B. COAN et D. PAPA, J. org. Chem., 1955, 20, 774.
- (8) L.A. WALTER et N. SPERBER, Brevet U.S. 2.997.478.
- (9) J.H. BIEL et C.E. ADMAN, Brevet U.S. 3.310.567.
- (10) C. FEUGEAS, Bull. soc. chim. France, 1963, 2568.
- (11) R.H. CALLIGAN et M.G. WILT, J. org. Chem., 1961, 26, 4912.
- (12) J.C. COLLINS, N.W. HESS et F.J. FRANK, Tetrahedron Letters, 1968 (30), 3363.
- (13) S. BORCIC, M. NIKOLETIC et D.E. SUNKO, J. amer. chem. Soc., 1962, 84, 1615.