

UNE SYNTHÈSE TOTALE DE LA PSEUDO-CONHYDRINE DE TYPE BIOGÉNÉTIQUE

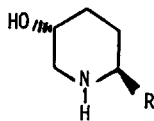
Eric BROWN, Robert DHAL et Jacques LAVOUE

Laboratoire de Synthèse Organique
Faculté des Sciences - 72 - LE MANS.

(Received in France 16 June 1971; received in UK for publication 21 June 1971)

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

A titre de réactions modèles, nous avons décrit récemment (5) une préparation des diméthyl-2,6 pipéridinol-3 isomères selon une méthode générale susceptible d'être appliquée aux synthèses des composés naturels ci-dessus. Tout dernièrement, nous avons préparé selon cette méthode l'éthyl-2 méthyl-6 pipéridinol-3 (1 seul isomère, F = 120-122°) (6) et deux trans-pipéridinol-3 monosubstitués en position 6 : le méthyl-6 pipéridinol-3 (1, R = CH₃) (7, 8) et la pseudo-conhydrine 1 (R = C₃H₇) (9 à 13).



1

- a) R = CH₃
b) R = C₃H₇

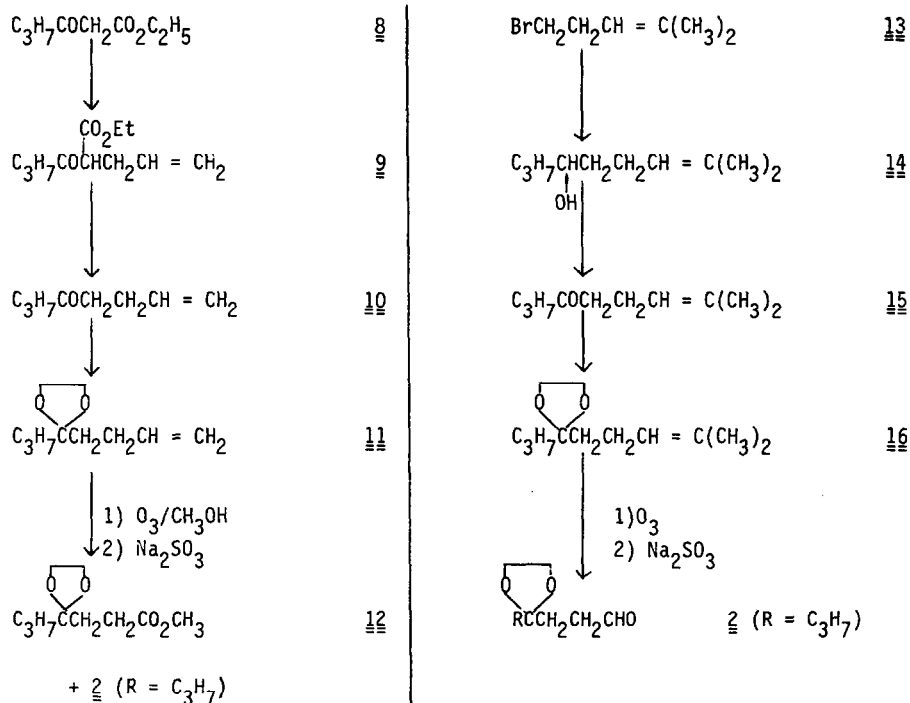
Nous allons décrire ci-après nos synthèses de ces deux derniers composés.

1) Synthèse du trans-méthyl-6 pipéridinol-3 (1, R = CH₃).

Sur les deux préparations du trans-méthyl-6 pipéridinol-3 (1, R = CH₃) décrites dans la littérature (7, 8), l'une fait intervenir l'hydrogénation de l'hydroxy-3 pyridine correspondante (7). En ce qui nous concerne, nous avons synthétisé le composé 1 (R = CH₃) en 3 étapes à partir d'un γ -cétaldéhyde à fonction cétonique protégée, l'éthylènedioxy-4,4 pentanal (2, R = CH₃) pour lequel nous avons récemment indiqué plusieurs préparations (14).

La condensation du nitrométhane sur l'aldéhyde 2 (R = CH₃) conduit avec un rendement quantitatif à l'éthylènedioxy-5,5 nitro-1 hexanol-2 (3, R = CH₃) qui est purifiable par distillation moléculaire. Par hydrogénation sous pression en présence de platine d'Adams, le β -nitroalcool 3 (R = CH₃) fournit le β -aminoalcool 4 liquide (95 %). Cette même hydrogénation, effectuée en présence de nickel de Raney, donne deux composés, l'amine liquide 5 et l'hydroxylamine 6 cristallisée (F = 102-104°), en proportions relatives variables suivant les conditions opératoires (temps, pression). Par traitement en milieu acide (HCl concentré dans l'acétone), l'aminoalcool 4 conduit avec un mauvais rendement à un solide cristallisé, F = 90°, qui est vraisemblablement l'hydroxy-3 méthyl-6 tétrahydro-2,3,4,5 pyridine (7) (IR, RMN). Considérant la grande instabilité de ce composé, nous avons utilisé une deuxième voie qui consiste à hydrolyser le β -nitroalcool 3 (R = CH₃) par HCl concentré dans l'acétone, pour obtenir l'hydroxy-5 nitro-6 hexanone-2 (8, R = CH₃) (Rdt = 60 % après distillation moléculaire). L'hydrogénation du composé

aisément purifiable par distillation moléculaire.



L'aldéhyde 2 (R = C₃H₇) a été également préparé selon la méthode ci-après. Le magnésien du bromo-1 méthyl-4 pentène-3 (13) (18) réagit sur le butyraldéhyde, conduisant ainsi à l'alcool secondaire 14 (86 %). Ce dernier, oxydé au moyen du réactif de JONES, fournit la cétone éthylénique 15 homologue de 10, avec un rendement de 80 %. Notons en passant que nos préparations des composés déjà décrits 14 et 15, sont différentes de celles indiquées dans la littérature (19). L'éthylènecétal 16, aisément préparé à partir de la cétone 15 correspondante, est ozoné dans le méthanol en présence de pyridine avec juste la quantité nécessaire d'ozone. Après destruction de l'ozonide (Na₂SO₃ aqueux), on isole l'aldéhyde 2 (R = C₃H₇) attendu (Rdt = 70 %).

Par condensation du nitrométhane sur l'aldéhyde 2 (R = C₃H₇) en présence d'éthylate de sodium dans l'éther, on obtient le β-nitroalcool 3 (R = C₃H₇) de façon pratiquement quantitative. Le composé 3 (R = C₃H₇) est hydrolysé à 0° par HCl concentré dans l'acétone pour donner l'hydroxy-7 nitro-8 octanone-4 (4, R = C₃H₇) instable qui est hydrogénée à l'état brut en solution dans l'éthanol, sous pression, et en présence d'HCl concentré et de Pd sur C (à 5 %). Après filtration et évaporation du solvant, le chlorhydrate du propyl-6 pipéridinol-3 (1, R = C₃H₇), (Rdt = 96 %) cristallise dans un mélange éther-acétone, F = 135-140°. Après traitement de ce sel à la soude aqueuse suivi d'extraction à l'éther en continu, on isole une huile qui se solidifie partiellement, fournissant ainsi des cristaux de pseudo-conhydrine (1, R = C₃H₇), F = 90-92°, en accord avec la littérature (9, 11).

Des analyses et des spectres IR et de RMN corrects ont été obtenus pour les composés nouveaux 2 (R = C₃H₇), 3 (R = CH₃ et R = C₃H₇), 4 (R = CH₃ et R = C₃H₇), 5, 6, 9, 10, 11, 12 et 16 décrits ci-dessus. Sauf quand le contraire est précisé, tous les composés décrits dans la présente note sont des liquides.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) R.J. HIGHET, J. org. Chem., 1964, 29 (2), 471.
- (2) W.Y. RICE et J.L. COKE, J. org. Chem., 1966, 31, 1010.
- (3) R.J. HIGHET et P.F. HIGHET, J. org. Chem., 1966, 31, 1275.
- (4) G. RATLE, X. MONSEUR, B.C. DAS, J. YASSI, Q. KHUONG-HUU et R. GOUTAREL, Bull. Soc. chim. Fr., 1966, (9), 2945.
- (5) E. BROWN, R. DHAL et J. LAVOUE, Tetrahedron Letters, 1971, (16), 1055.
- (6) E. BROWN et R. DHAL, Travaux non publiés.
- (7) I.G. FARBENIND.A.G., Brevet allemand n° 568 759, 27 octobre 1929.
- (8) B. BELLEAU et Y.K. AU-YOUNG, J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 64.
- (9) W. GRUBER et K. SCHLOGL, Monatsh., 1949, 80, 499.
- (10) F. SORM et J. SICHER, Collect. Czechoslov. Chem. Comm., 1949, 14, 331.
- (11) L. MARION et W.F. COCKBURN, J. amer. chem. Soc., 1949, 71, 3402.
- (12) W. GRUBER et K. SCHLOGL, Monatsh., 1950, 81, 83.
- (13) T.R. GOVINDACHARI et S. RAJAPPA, J. chem. Soc., 1958, p. 1306.
- (14) E. BROWN, R. DHAL et J. LAVOUE, Compt. Rend. Acad. Sci., Série C, 1971, 272, 958.
- (15) R.R. PARIS et H. MOYSE, Matière Médicale, Masson, Paris, 1967, Tome 2, p. 483.
- (16) E. LEETE et J.O. OLSON, Chem. Comm., 1970, 1651.
- (17) B. KAGAN et Y. HEN G. SUEN, Bull. Soc. chim. Fr., 1966 (6), 1819.
- (18) M. JULIA, S. JULIA et R. GUEGAN, Bull. Soc. chim. Fr., 1960, 1072.
- (19) J. COLONGE et R. MUGNIER, Bull. Soc. chim. Fr., 1965, (10), 2733.