

SYNTHESES TOTALES DE L'ACIDE (\pm)-AZIMIQUE ET DE L'ACIDE (\pm)-ISO-3 AZIMIQUE

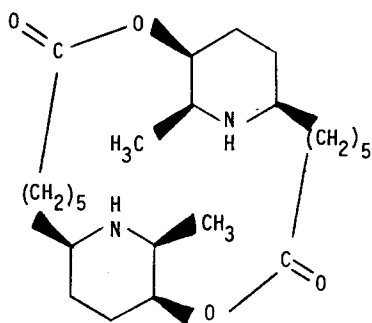
Eric BROWN et Robert DHAL

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

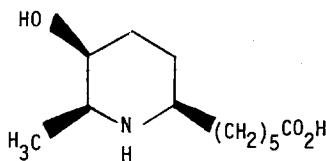
Faculté des Sciences - Route de Laval - 72000 - LE MANS

(Received in France 4 February 1974; received in UK for publication 12 February 1974)

L'azimine 1, alcaloïde extrait des feuilles de l'Azima Tetracantha L. (1,2) peut être considéré comme résultant de la bis-lactonisation de l'acide azimique 2, lequel est un dialcoyl-2,6 pipéridinol-3.



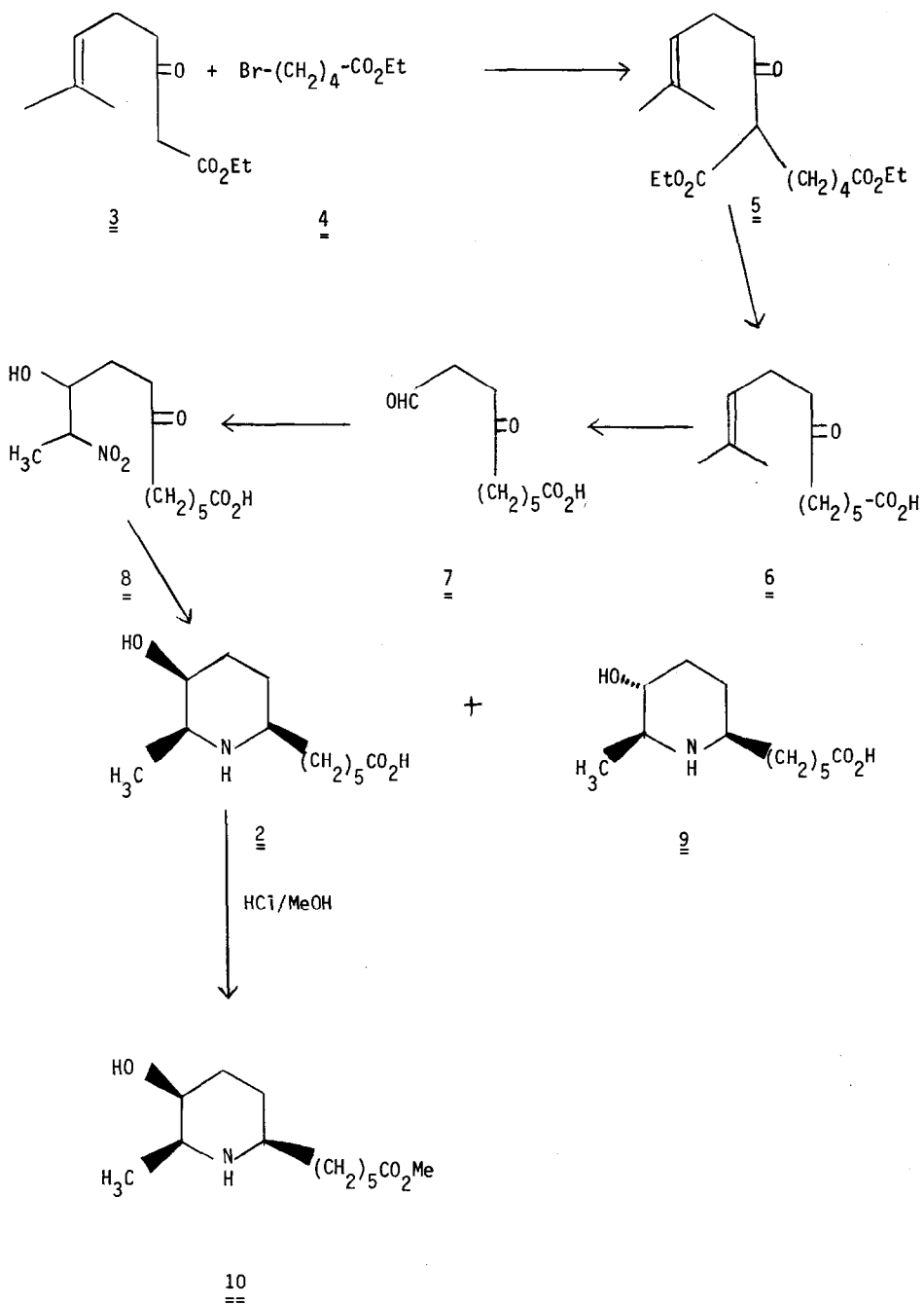
1



2

Aucune synthèse totale de l'acide azimique 2 n'ayant été décrite dans la littérature à notre connaissance, nous indiquons ci-après une synthèse de cet acide 2 selon une méthode inspirée du schéma général de synthèse de dialcoyl-2,3 pipéridinols-3 antérieurement mis au point dans notre laboratoire (3,4).

Le β -cétio-ester 3 décrit (5) est alcoylé en milieu alcalin par le bromo-5 pentanoate d'éthyle 4 (préparé en une seule étape par action de l'éthanol et de l'acide bromhydrique sur l' δ -valérolactone). Le di-ester 5 obtenu, hydrolysé et décarboxylé par reflux dans la baryte aqueuse, conduit à l'acide 6, F = 40-40,5° (pentane), avec un rendement de 60 à 80%. Après traitement du composé 6 par l'ozone dans le méthanol, en présence de pyridine, et après destruction de l'ozonide intermédiaire par Na₂SO₃ aqueux, on isole le γ -cétioaldéhyde 7, F = 40-48° (éther-hexane), avec un rendement de 50 à 65%.



Par condensation du nitroéthane sur l'aldéhyde 7, en présence d'éthylate de sodium dans l'éther, on obtient le β -nitroalcool 8, sous forme d'un mélange partiellement cristallisé des deux isomères érythro et thréo, avec un rendement en produit brut pratiquement quantitatif. Après recristallisation, ce mélange fond à 81-84° (éther-hexane). La séparation des deux isomères 8 n'a pu être réalisée du fait de leur relative instabilité. Le rendement en composés 8 recristallisés est de 23 %.

L'hydrogénation du mélange de β -nitro-alcools 8, conduite dans l'éthanol à 95° sous trois atmosphères et en présence de charbon palladié à 5%, donne, après trituration à chaud dans l'acétone des produits de réaction, le mélange cristallisé des deux pipéridinols-3 isomères 2 et 9, F = 207-209° (déc.) (méthanol-éther). Le rendement global en (2 + 9) est pratiquement quantitatif si l'hydrogénation est effectuée sur un mélange recristallisé de β -nitro-alcools 8, mais ce rendement n'est plus que de 20 à 40 % si l'on opère avec le mélange brut des β -nitro-alcools 8 précédents.

Les deux isomères 2 et 9 sont séparés par chromatographie en couche mince sur gel de silice avec plâtre et indicateur fluorescent. Après trois éluions successives, à l'aide d'un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 15 N (4 : 9 : 1), on prélève les zones de $R_f \sim 0,35$ (2) et $R_f \sim 0,60$ (9) (révélées à l'U.V.) et les composés sont récupérés par percolation avec un mélange $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 15 N (9 : 1). De cette façon, à partir de 200 mg d'un mélange cristallisé de (2 + 9), on isole 90 mg (rdt : 45 %) du composé 2 et 70 mg (rdt : 35 %) du composé 9.

L'acide (dl)-azimique 2, F = 215-220° (déc.) (EtOH), a été caractérisé par passage à l'ester méthylique 10 correspondant. Le spectre IR de 10, en solution diluée dans CCl_4 , présente une forte bande OH lié à 3515 cm^{-1} et seulement une faible bande OH libre à 3620 cm^{-1} ($\Delta\nu = 105 \text{ cm}^{-1}$, $\epsilon_b/\epsilon_f \sim 2,5$). Ce résultat est en accord avec l'étude effectuée par SMALBERGER (2) sur l'azimate de méthyle, auquel cet auteur a attribué la configuration entièrement cis, compte tenu des travaux de TICHY (6) sur la détermination des liaisons hydrogène intramoléculaires dans les pipéridinols-3.

L'acide (dl)-azimique 2 a également été caractérisé par son spectre IR (Nujol) : bandes amino-acide 1650 (moyenne) et 1550 (forte) ; et par son spectre de RMN (D_2O) : δ 3,9 ppm (proton carbinolique équatorial, largeur à mi-hauteur : 5 Hz) ; δ 1,2 ppm (doublet de méthyle).

L'acide (dl)-iso-3 azimique 9, F = 216-225° (déc.) (EtOH), a été caractérisé de la manière suivante : IR (Nujol) : bandes d'acide-amino 1625 (forte) et 1540 (forte) ; RMN (D_2O) : δ 3,5 ppm (proton carbinolique axial, largeur à mi-hauteur ~ 25 Hz) ; et δ 1,35 ppm (doublet de méthyle).

Des microanalyses et des spectres IR, de RMN, satisfaisants ont été obtenus pour les composés nouveaux 5, 6, 7 et 8 et pour le mélange d'isomères (2 + 9).

Etant donné les difficultés d'obtention de l'azimine et sa grande rareté (7), il ne nous

a pas été possible de comparer notre acide (\pm) azimique 2 à un échantillon d'origine naturelle.

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

- (1).- G.J.H. RALL, T.M. SMALBERGER, H.L. de WAAL et R.R. ARNDT, Tetrahedron Letters, 1967, (36), 3465.
- (2).- T.M. SMALBERGER, G.J.H. RALL, H.L. de WAAL et R.R. ARNDT, Tetrahedron, 1968, 24, 6417.
- (3).- E. BROWN et R. DHAL, Bull. soc. chim. Fr., 1972, (11), 4292.
- (4).- E. BROWN, J. LAVOUE et R. DHAL, Tetrahedron, 1973, 29, 455.
- (5).- M.S. SCHECHTER, N. GREEN et F.B. LAFORGE, J. Amer. chem. Soc., 1949, 71, 3165.
- (6).- M. TICHY et J. SICHER, Tetrahedron Letters, 1962, (12), 511.
- (7).- R. VLEGGAR, Communication personnelle.
T.M. SMALBERGER, Ph. D. Thesis, University of Pretoria.