

ALCALOÏDES PIPÉRIDINIQUES IV ¹
NOUVELLE SYNTHÈSE DE LA (±) SOLÉNOPGINE-A PAR HÉTÉROCYCLISATION-AMINOMERCURATION

Yoshiko MORIYAMA², Dong DOAN-HUYNH, Claude MONNERET et Qui KHUONG-HUU*

(Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91190 - Gif-sur-Yvette, France)

(Received in France 13 January 1977; received in UK for publication 2 February 1977)

La plupart des synthèses d'alcaloïdes pipéridiniques substitués sont réalisées soit par l'intermédiaire des pyridines correspondantes ³, soit par cyclisation d'amino-cétones ⁴. Le présent travail décrit la synthèse de la (±) solénopsine-A, 14 ⁵, par aminomercuration intramoléculaire ⁶ de l'amine éthylénique 13.

L'amino-2 heptadécène-5, 10, et l'amino-2 heptadécène-6, 13, sont préparés respectivement à partir de l'hydroxy-5 pentanone-2, 1 ⁷ et de l'hydroxy-6 hexanone-2, 2 ⁸.

La cétone 1, par amination réductive, conduit à l'amine 3, ⁹ qui est protégée à l'état de phthalimide 5, puis oxydée en aldéhyde 7 par le réactif de Collins ¹⁰. L'aldéhyde 7 fournit, par la réaction de Wittig ¹¹, les oléfines (E) et (Z), 9. L'hydrazinolyse des imides 9 permet d'obtenir les amino-2 heptadécène-5 (E) et (Z), 10. Le rendement global de la séquence 1 → 10 est de l'ordre de 20%.

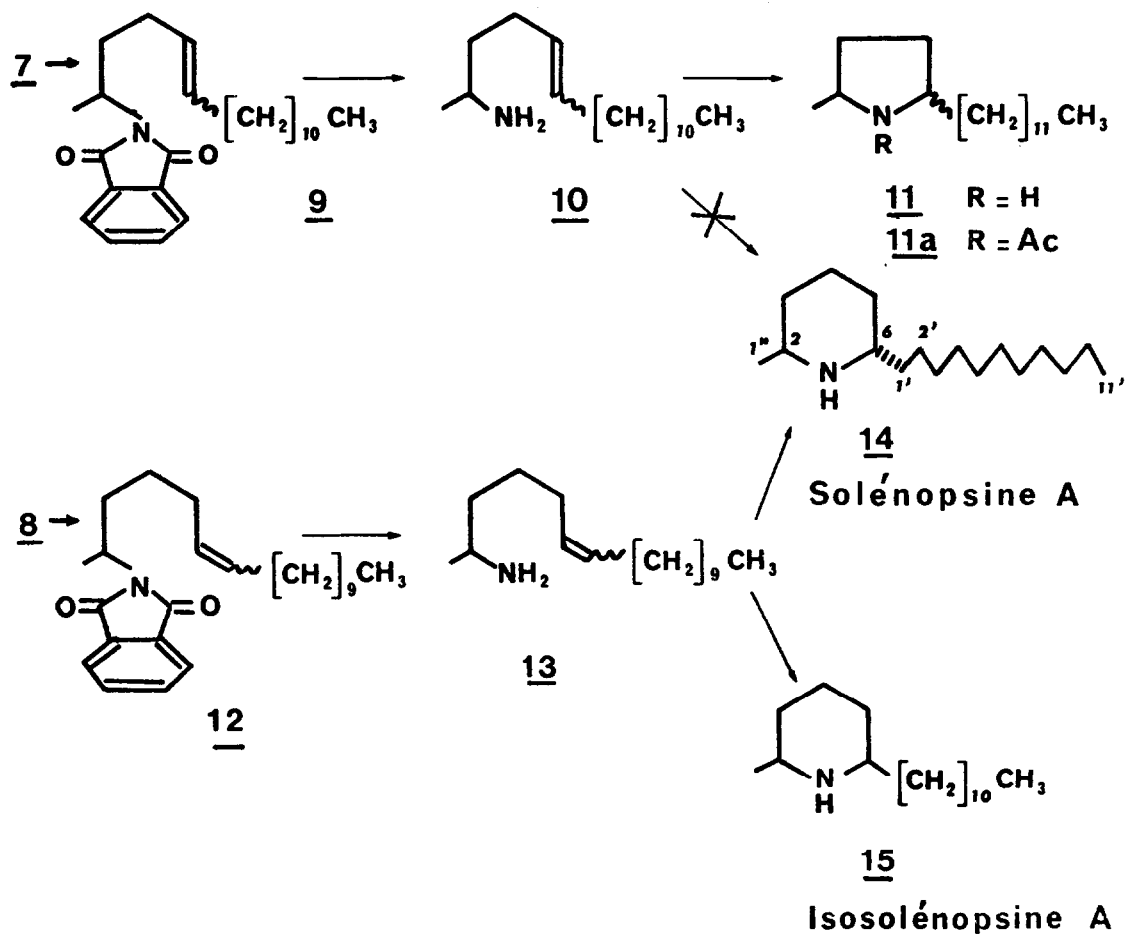
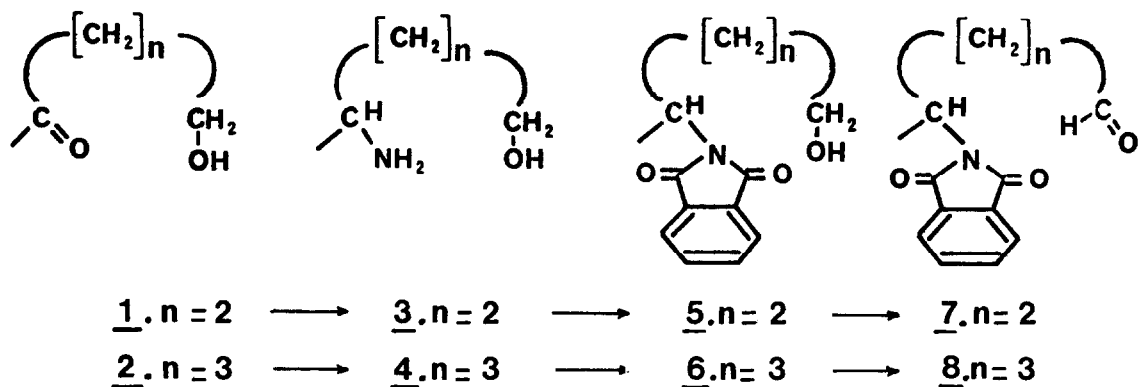
De façon analogue, l'amine insaturée 13 est obtenue à partir de la cétone 2.

La cyclisation de l'amine δ-oléfinique 10, par traitement par l'acétate mercurique dans le méthanol suivi d'une démercuration par le borohydrure de sodium, conduit aux pyrrolidines disubstituées 2,5, 11, purifiées sous forme d'acétamides 11a, par chromatographie.

On n'observe pas la formation de dérivés pipéridiniques de type solénopsine. Par contre, la même cyclisation à partir de l'amine ε-oléfinique 13 fournit le mélange de solénopsine-A, 14 ⁵, d'isosolénopsine-A, 15, et d'amine de départ 13 avec des rendements respectifs de 11, 41 et 31% après séparation par chromatographie sur colonne d'alumine. La solénopsine-A est plus polaire ⁵ que l'isosolénopsine-A.

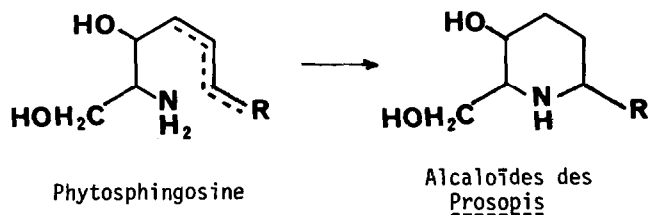
Trans- méthyl-2 n-undécyl-6 pipéridine 14, C₁₇H₃₅N, SM : M⁺ 253, M-CH₃ = 238, N-C₁₁H₂₃ = 98 pic de base ; RMN ¹³C : 45,9 (C-2), 50,9 (C-6), 32,9 (C-1'), 21,2 (C-1'') ¹² ; chlorhydrate, F 114°⁺. Cis-méthyl-2 n-undécyl-6 pipéridine 15, C₁₇H₃₅N, SM : M⁺ 253, M-CH₃ = 238 et M-C₁₁H₂₃ = 98 pic de base ; RMN ¹³C : 52,6 (C-2), 57,2 (C-6), 37,6 (C-1'), 23,1 (C-1'') ; chlorhydrate F 155°, litt. F 154-155° ⁵). Une identification avec un échantillon authentique

* - Le point de fusion du chlorhydrate de solénopsine-A, 14, n'est pas donné dans la littérature.



de solénopsine-A n'a pu être réalisée. La micro-analyse et les données spectrales du dérivé 14 correspondent à la structure trans-méthyl-2 n-undécyl-6 pipéridine.

Ainsi, l'hétérocyclisation par aminomercuration de l'amine δ -éthylénique 10 conduit à des dialcoyl-2,5 pyrrolidines analogues à celles isolées du venin de fourmi africaine Solenopsis puncticeps ¹³. La même cyclisation à partir de l'amine ϵ -éthylénique 13 permet la synthèse de la solénopsine-A isolée du venin de fourmi américaine Solenopsis saevissima ⁵. L'obtention de pyrrolidines et de pipéridines à partir d'amines éthyléniques différant seulement par la position de la double liaison correspond bien à la suggestion de Pedder et al. ¹³ sur les précurseurs probables de ces venins de fourmis. S'il en est ainsi, cette nouvelle voie constitue, à la différence des précédentes ³, une synthèse biomimétique applicable à d'autres alcaloïdes pipéridiniques. On peut, par exemple, suggérer que les alcaloïdes des Prosopis ¹, se forment par cyclisation d'une phytosphingosine, optiquement active, et comportant une double liaison en position adéquate.



REMERCIEMENTS -

Nous tenons à remercier Monsieur le Docteur R. GOUTAREL pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail.

REFERENCES

- 1 - Alcaloïdes pipéridiniques III, Q. Khuong-Huu, G. Ratle, X. Monseur et R. Goutarel, Bull. Soc. Chim. Belges, 81, 443 (1972).
- 2 - Adresse actuelle : Department of Chemistry, Faculty of Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan.
- 3 - W. Gruber, Chem. Ber., 88, 178 (1955) ; H. Rapoport, E.J. Volchek, J. Chem. Soc., 78, 2451 (1956) ; T.R. Govindachari, N.S. Narasimhan, J. Chem. Soc., 560 (1957) ; G. Fodor, J.P. Fumeaux et V. Sankaran, Synthesis, 464 (1972).
- 4 - E. Brown et R. Dhal, Bull. Soc. Chim. Fr., 4292 (1972).

- 5 - J.G. MacConnell , M.S. Blum et H.M. Fales, *Tetrahedron*, 27, 1129 (1971).
- 6 - J.J. Périé, J.P. Laval, J. Roussel et A. Lattes, *Tetrahedron*, 28, 675 (1972).
- 7 - Ercopharm A/S, *Neth. Appl.*, 6.414.359, 13 Juin 1966 cf. *Chem. Abstr.*, 65, p. 15349 h (1966).
- 8 - *P. Lipp. Ann.*, 289, 181 (1896).
- 9 - Les différents dérivés décrits sont contrôlés par IR, RMN, SM et les résultats micro-analytiques sont satisfaisants ($\pm 0,3\%$ de la théorie pour C, H, N).
- 10 - R. Radcliffe et R. Rodehorst, *J. Org. Chem.*, 35, 4000 (1970).
- 11 - Le bromure de triphényl-n-undécylphosphonium et le bromure de triphényl-n-dodécylphosphonium sont préparés selon D.G. Chasin et E.G. Perkins, *Chem. Phys. Lipids*, 6, 8 (1971).
- 12 - Les spectres de RMN ^{13}C sont enregistrés sur l'appareil BRUCKER HXE 90, référence interne = TMS, déplacements chimiques en ppm.
- 13 - D.J. Pedder, H.M. Fales, T. Jaouni, M. Blum, J. MacConnell et R.M. Crewe, *Tetrahedron*, 32, 2275 (1976).