

NOUVELLE MODIFICATION DE LA METHODE D'OXYDATION
SELON OPPENAUER : APPLICATION A LA QUININE

Jean-Jacques KOENIG, Jacques de ROSTOLAN,
Jean-Claude BOURBIER, François-Xavier JARREAU

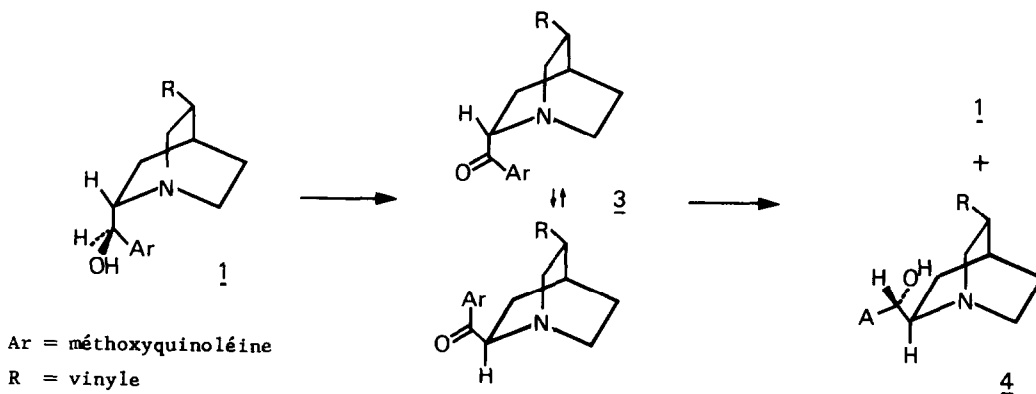
Laboratoire NATIVELLE - CERES
1, Chemin de Saulxier - 91160 Longjumeau (France)

(Received in France 21 February 1978; received in UK for publication 5 June 1978)

L'oxydation des alcools selon la méthode d'OPPENAUER s'effectue en milieu basique (1, 2). Elle est particulièrement intéressante pour les amino-alcools, i.e. certains alcaloïdes, à l'exception des β -amino-alcools, tels que la quinine 1, qui ne réagissent pas dans ces conditions (3).

Une modification a été apportée par WOODWARD et coll. consistant en l'emploi d'un alcoolate de métal alcalin, t-BuOK par exemple, et de benzophénone comme cétone acceptrice d'hydrure (4). D'autres travaux ont montré que l'utilisation de fluorénone au lieu de benzophénone permet d'opérer dans des conditions de température plus basse (5).

Au cours de l'étude systématique des conditions de transformation de la quinine 1 en quinidine 4, (schéma suivant)



dans les conditions opératoires proposées par WOODWARD, il est apparu utile de rechercher des conditions réactionnelles nouvelles permettant d'éviter des réactions secondaires de dégradations nuisibles à la fois au rendement et à la pureté de la quinidine obtenue.

Dans ce cadre, la réalisation de l'oxydation dans un solvant dipolaire aprotique (6) et en présence d'hydrure (7) ou d'un amidure de métal alcalin a été effectuée (8). A titre indicatif, les conditions opératoires retenues sont les

suivantes : on agite, à température ambiante, une solution de DMF sec, soigneusement dé-oxygénée par de l'azote et contenant la quinine, deux équivalents de fluorénone et quatre équivalents d'hydrure de sodium (ajouté par fraction). L'oxydation, aisément suivie par CCM (9), est pratiquement totale en quelques heures. Après hydrolyse prudente du milieu réactionnel, l'extraction est conduite de façon sélective et permet d'isoler une fraction organique neutre et une fraction organique basique.

L'étude de la fraction organique neutre met en évidence un fait surprenant : la présence d'une quantité très importante de fluorénone (plus de 70% de cette fraction) alors que le rendement brut en quinidinone fraction basique est quantitatif. Ce bilan diffère du bilan décrit par WOODWARD puisque, dans ce cas (benzophénone, t-BuOK et chauffage), le produit neutre principal est le fluorénol.

A ce stade, il est apparu utile de préciser la composition des produits neutres résultant d'une oxydation effectuée dans les conditions plus douces décrites par WARNHOFF (5). Cette étude a montré que la fluorénone était également le constituant principal de cette fraction (environ 80%). De plus, la réaction d'oxydation peut être accélérée si quinine, fluorénone et t-BuOK réagissent dans un rapport 1-2-4 et non 1-5-2,5 comme proposé par les auteurs.

La récupération, dans ces conditions, de la majeure partie du réactif oxydant présente un intérêt économique évident ; elle conduit, en outre, à s'interroger sur le mécanisme par lequel s'effectue l'oxydation à froid.

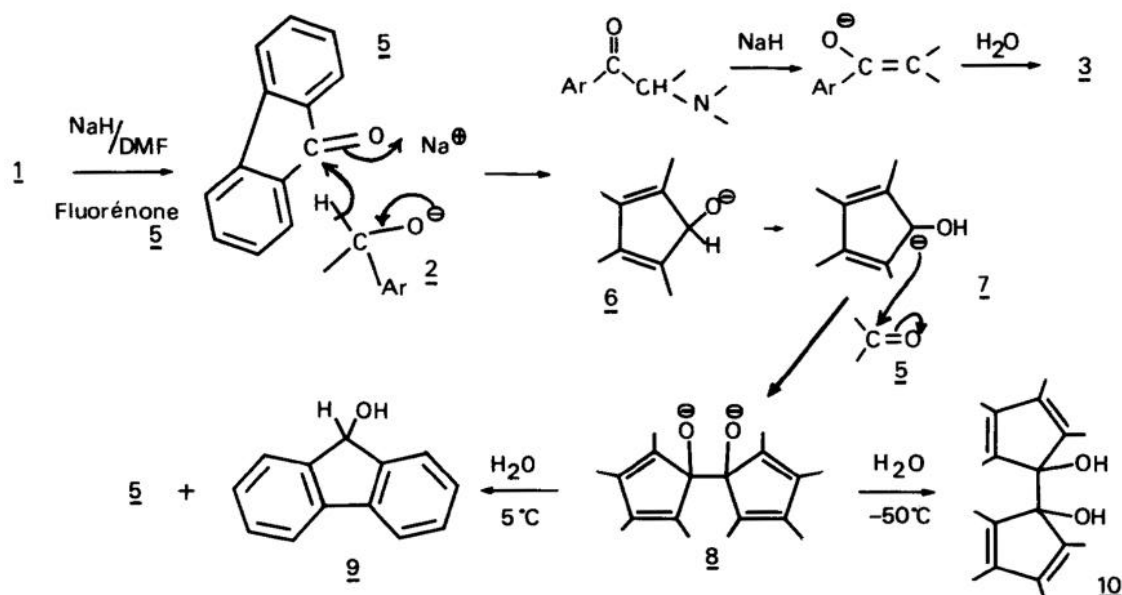
Une analyse précise des produits extractibles en milieu neutre permet d'identifier à côté de la fluorénone 5, le dérivé pinacolique 10 (8%) et le fluorénol 9 (10%). Or, l'aptitude de ces deux alcools à s'oxyder est connue (10, 11). Nous avons observé que, placés dans les mêmes conditions que celles de l'oxydation (NaH-DMF), le fluorénol et le pinacol 10 sont plus ou moins transformés, au moment de l'hydrolyse, en fluorénone.

Dans le but de mieux comprendre la formation de la fluorénone, l'hydrolyse, après oxydation totale de la quinine, a été réalisée à basse température (- 60° à - 50°C) et en atmosphère inerte. La fraction neutre renferme alors seulement 1% de fluorénol et 10 à 20% de fluorénone (quantité variable malgré toutes les précautions prises lors du traitement final), le reste, c'est à dire la majorité, étant constitué du pinacol 10 (12). Si, en fin d'oxydation, au lieu d'hydrolyser on ajoute un excès de ICH₃, qui transforme en méthyl-9 méthoxy-9 fluorène (13) le fluorénol présent ou susceptible de se former à partir du pinacol 10, l'extrait neutre est néanmoins constitué de 90% de fluorénone. On peut raisonnablement conclure que, dans les conditions décrites ci-dessus pour l'oxydation de la quinine 1 en quinidinone 3, la fluorénone engagée est totalement transformée en pinacol 10. Celui-ci est, selon les conditions utilisées pour le traitement final, plus ou moins oxydé en fluorénone.

Ces constatations conduisent à s'interroger sur l'origine du pinacol dont la présence n'a pas été signalée dans les conditions de l'OPPENAUER modifiée. Le pinacol pourrait provenir de la fluorénone. Il a été observé que, dans le DMF, vers 70°C et en présence d'hydrure et d'alcoolate de sodium, la fluorénone subit une réduction suivie partiellement d'une duplication radicalaire de l'entité formée en pinacol 10 (7). Nous avons vérifié, en plaçant la fluorénone seule dans nos conditions expérimentales, que la transformation n'a pas lieu.

Le pinacol doit donc provenir du fluorénol. Nous avons montré que, placé dans les conditions de l'oxydation (NaH-DMF), le fluorénol, en présence d'un équivalent de fluorénone, est transformé en pinacol 10, alors que seul il n'évolue pas. Pinacol et fluorénol sont, en effet, respectivement obtenus après traitement vers -50°C (malgré toutes les précautions prises, présence d'un peu de fluorénone dans les deux cas). Pour expliquer ces faits, il est raisonnable d'admettre que le fluorénol forme en milieu basique un carbanion de type 7 qui évolue en présence d'un électrophile : avec la cétone 5 il conduit au dialcoolate 8, hydrolysable en pinacol 10 (schéma).

Ces observations complémentaires permettent de tirer la conclusion suivante sur le chemin réactionnel de l'oxydation de la quinine 1 en la quinidinone 3 par la fluorénone 5 (schéma) : dans un premier temps, selon le mécanisme proposé par WOODWARD (4) et analogue à celui de l'OPPENAUER, un transfert d'hydrure de l'alcoolate 2 à la fluorénone 5 a lieu. Une mole de fluorénolate 6 est formée par mole de quinidinone 3. Ensuite, le fluorénolate se transformerait en un carbanion de type 7 et ce carbanion évoluerait en présence d'une deuxième mole de fluorénone pour donner le dialcoolate 8 du pinacol. Enfin, selon les conditions de l'hydrolyse finale, pinacol 10 ou fluorénone 5 et fluorénol 9 sont obtenus.



Des extensions de la nouvelle technique ont été tentées. La cinchonine 1 (Ar = quinoléine, R = CH=CH₂), alcaloïde de la famille de la quinine, fournit la cinchonidinone attendue (14). Le phényl-1 éthanol est également oxydé mais l'énolate de l'acétophénone formée se condense avec la fluorénone pour donner la (fluorényl-9)-2 acétophénone. Une condensation analogue a été rapportée dans le cas de la dihydrohaemanthamine (5). Du fait de conditions très basiques, la technique d'oxydation n'est donc pas simplement extrapolable à tout alcool.

Pendant que nous effectuions nos travaux, deux publications sont parues relatant l'emploi d'un hydrure à la place d'un alcoolate dans l'oxydation de quinuclidinones. Cependant, la réalisation de l'oxydation dans du benzène, en présence de benzophénone, a obligé les auteurs à opérer à chaud (15).

Bibliographie

- 1 - T. Bersin, Newer methods of preparative organic chemistry, I (1948).
- 2 - C. Djerassi, Organic Reactions, 6, 207 (1951).
- 3 - a - R.E. Lutz, R.H. Jordan et W.L. Truett, J. amer. chem. Soc., 72, 4085 (1950).
- b - R.E. Lutz, R.L. Wayland, ibid., 73, 1639 (1951).
- 4 - a - R.B. Woodward, N.C. Wendler et F.J. Brutschy, J. amer. chem. Soc., 67, 1425 (1945).
- b - R.B. Woodward et E.C. Kornfeld, ibid., 70, 2513 (1948).
- 5 - E.W. Warnhoff et P. Reynolds-Warnhoff, J. org. Chem., 28, 1431 (1963).
- 6 - Des échecs d'oxydation par t-BuOK-fluorénone dans le DMSO ou le THF ont été rapportés (5).
- 7 - P. Caubère et J. Moreau, Bull. Soc. chim., 3270 (1971).
- 8 - Etablissements NATIVELLE, Br. Français 2332279.
- 9 - Plaques de gel de silice ; éluant CH₂Cl₂ + 10% MeOH ; spots fluorescents selon J. Storck, J.P. Papin et D. Plas, Ann. pharm. fr., 28, 25 (1970).
- 10 - E.F. Pratt et L.E. Trapasso, J. amer. chem. Soc., 82, 6405 (1960).
- 11 - W.E. Bachman, J. amer. chem. Soc., 58, 2827 (1933).
- 12 - C₂₆H₁₈O₂ ; F = 209°C (C₆H₆) (litt. (7) : F = 190°C mais RMN et IR identiques)
- 13 - C₁₅H₁₄O ; F=91°C (C₆H₆) - RMN (CDCl₃) δ = 1,7 (3H), 2,8 (3H) et 7,5 (8H).
- 14 - G.R. Petit et S.K. Gupta, J. chem. Soc. (c), 1208 (1968).
- 15 - E.J. Warawa, M.J. Mueller et R. Jules, J. med. Chem., 17, 497 (1974)
ibid., 18, 71 (1975).