

STEREOCHIMIE DES DIALCOYL-2,6 PIPERIDINOLS-3

E. BROWN, R. DHAL

Laboratoire de Synthèse Organique, Faculté des Sciences, 72-Le Mans

et

P. F. CASALS

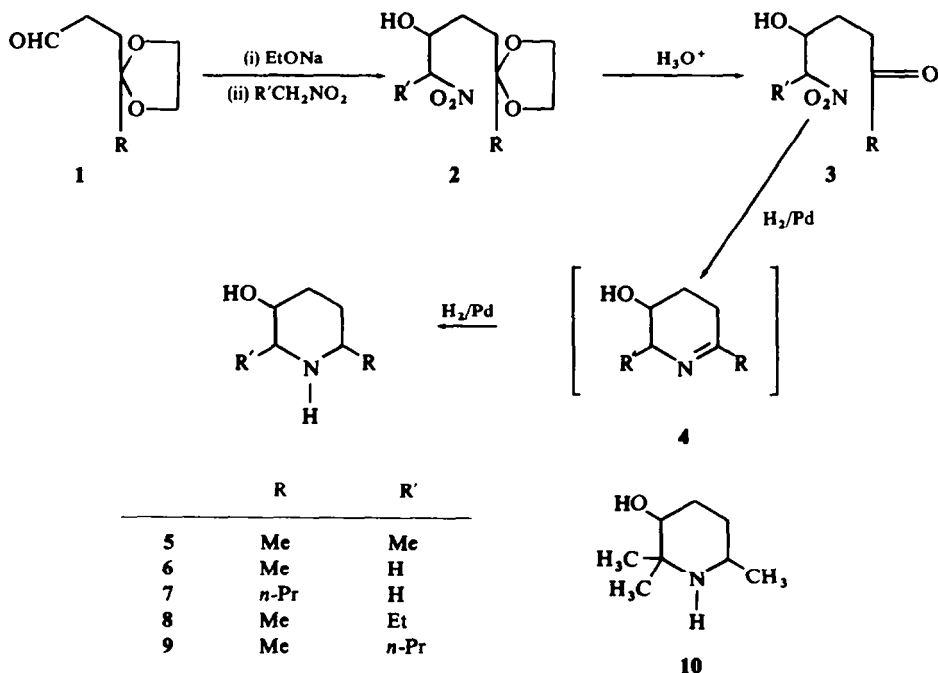
Laboratoire de Photochimie Organique, Faculté des Sciences, 72-Le Mans

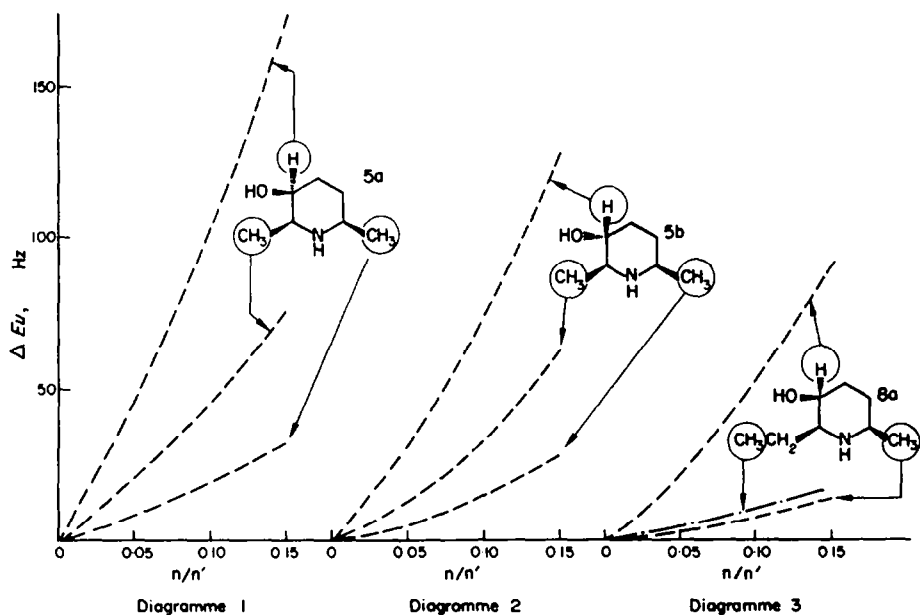
(Received in France 9 May 1972; Received in the UK for publication 24 July 1972)

Abstract—As model reactions pertaining to the syntheses of carpine, cassine and related alkaloids, various 2,6-dialkyl 3-piperidinols were prepared and their stereochemistry established by NMR and IR spectroscopy. In all cases but one, these model piperidinols were shown to possess an all-*cis* structure, as for cassine and carpine themselves.

UN CERTAIN NOMBRE d'alcaloïdes, tels que la cassine,¹⁻³ la prosopine et la prosopinine⁴ sont des pipéridinols-3 disubstitués en 2 et 6. D'autres alcaloïdes, tels que la carpine et l'azimines doivent être considérés comme appartenant à la même série.

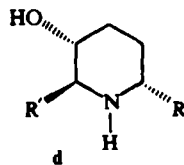
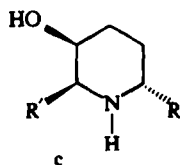
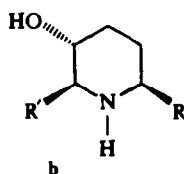
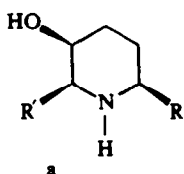
A titre de réactions modèles, certains d'entre nous ont décrit récemment⁷ une préparation du diméthyl-2,6 pipéridinol-3 5 selon le schéma général 1 → 2 → 3 → 4 → 5 qui serait également susceptible d'être appliqué aux synthèses des composés naturels





ci-dessus. Par la suite, nous avons préparé selon la même méthode le t-méthyl-6 pipéridinol-3 **6**, la *pseudo*-conhydrine **7**⁸ ainsi que les pipéridinols-3 **8**, **9** et **10**.⁹

Nous nous proposons dans le présent travail d'établir la stéréochimie des produits ainsi obtenus. Théoriquement, il est possible de prévoir quatre stéréoisomères **a**, **b**, **c** et **d** pour les dialcoyl-2,6 pipéridinols-3 **5**, **8** et **9** précédents.



Mais en fait, sauf dans le cas de **5** dont nous avons isolé deux stéréoisomères, la méthode générale décrite nous a fourni invariablement un isomère cristallisé unique dont nous avons vérifié la pureté par chromatographie sur couche mince. Il était indispensable de connaître les configurations des stéréoisomères obtenus dans chaque cas afin de pouvoir les comparer à celles de la carpaïne, de la cassine et des alcaloïdes apparentés. En effet, ce n'est que dans la mesure où nos pipéridinols-3 modèles ont la même stéréochimie que les produits naturels ci-dessus que nous pouvons envisager de synthétiser ces derniers selon la méthode générale décrite.

Nous avons donc étudié au moyen des spectrométries de RMN et IR la stéréochimie des pipéridinols-3 **5**, **8**, **9** et **10** en nous inspirant des travaux de Tichy et Sicher^{10,11} qui ont précédemment établi la structure de quelques pipéridinols-3.

Ces auteurs ont préparé le diméthyl-2,6 pipéridinol-3 par hydrogénation de la pyridine correspondante (travaux non publiés).¹¹ Sachant que la réduction catalytique des dialcoyl-2,6 pyridines conduit principalement aux pipéridines *cis*-diéquatoriales correspondantes,¹² Tichy et Sicher ont préparé les isomères **5a** et **5b**.

Dans le cas de l'isomère **5a**, où les méthyles sont en position équatoriale, le groupement OH est en position axiale et peut donner lieu à des liaisons hydrogène intramoléculaires avec l'atome d'azote du cycle pipéridine. Le spectre IR de **5a** présente deux bandes distinctes aux environs de 3500–3600 cm⁻¹: l'une est due aux OH libres (3630 cm⁻¹) et l'autre aux OH liés intramoléculairement par liaison hydrogène (3525 cm⁻¹). Par contre, dans le cas de l'épimère **5b**, où l'hydroxyle occupe la position équatoriale et ne peut donner lieu à des liaisons hydrogène intramoléculaires, le spectre IR d'une solution diluée ne présente dans cette région que la seule bande due aux OH libres (3630 cm⁻¹). Quant aux isomères **5c** et **5d**, Tichy et Sicher¹⁰ ont montré que, par analogie avec le pipéridinol-3 non substitué, ils devaient présenter deux bandes OH distinctes dans l'IR (OH libre et OH lié intramoléculairement).

Les spectres IR de solutions diluées dans CCl₄, des pipéridinols-3 que nous avons isolés, présentaient les caractéristiques suivantes:

Pipéridinol-3		ν OH libre (cm ⁻¹)	ν OH associé (intramoléc.) (cm ⁻¹)	$\Delta\nu$ (cm ⁻¹)	ϵ associé/ ϵ libre
diméthyl-2,6	5	3640	néant	—	—
éthyl-2 méthyl-6	8	3630	3530	100	~9.5
méthyl-6 propyl-2	9	3630	3530	100	~4.7
triméthyl-2,2,6	10	3640	3540	100	~2.5

Le spectre IR de **5** ne présente qu'une seule bande OH à 3640 cm⁻¹, ce qui permet d'attribuer à ce composé la structure **5b**, par comparaison avec les résultats de Tichy et Sicher.¹⁰ La position équatoriale de l'hydroxyle de **5** est d'ailleurs confirmée par l'aspect du signal du proton carbinolique en RMN, qui se présente sous la forme d'un multiplet centré à 3.15 ppm de largeur à mi-hauteur 24 Hz, ce qui est selon Lyle¹³ caractéristique d'un proton carbinolique axial.

Par conséquent, le composé que nous avons obtenu par hydrogénation catalytique de l'*hydroxy-5 nitro-6 heptanone-2* **3** (R = R' = Me)⁷ est le diméthyl-2-*t*, 6-*t* pipéridinol-3-*r* **5b**.

Pour ce pipéridinol **5b**, nous trouvons un point de fusion F = 139–145°, alors que Tichy et Sicher avaient trouvé F = 141.5–142°.¹¹ L'intervalle anormalement large sur lequel fond notre composé, ainsi d'ailleurs que ses analogues, serait dû à la présence d'eau.¹⁴ Ces pipéridinols-3 sont en effet infiniment solubles dans l'eau et très hygroscopiques.

Par sublimation soignée à 40–50° sous 10 mm des résidus de recristallisation du

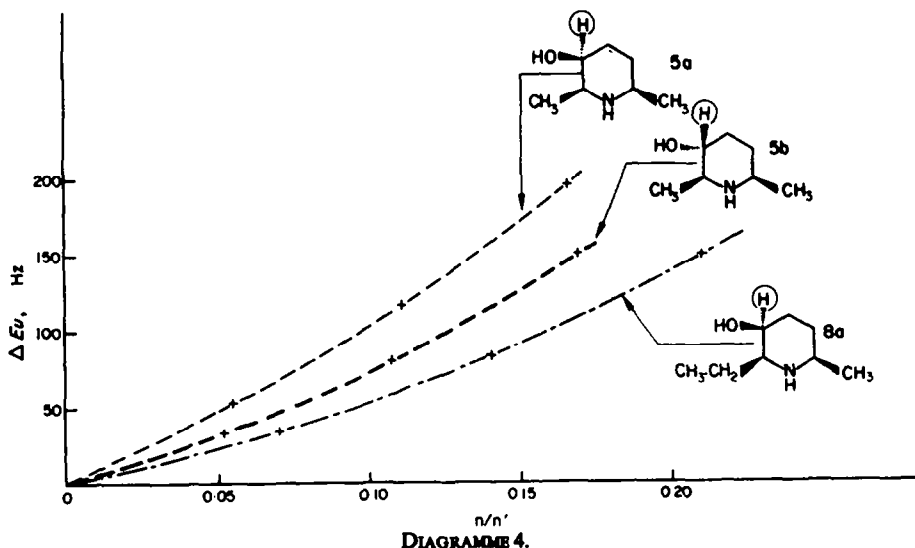


DIAGRAMME 4.

diméthyl-2,6 pipéridinol-3 **5b**, nous avons pu isoler une faible quantité d'un autre stéréoisomère qui après recristallisation dans l'heptane fond à 102–104°. Le spectre de RMN de ce composé présente un pic à δ 3.55 ppm dont la largeur à mi-hauteur est de 5 Hz, ce qui est caractéristique d'un proton carbinolique équatorial.¹³ Cet isomère serait donc le diméthyl-2-c, 6-c pipéridinol-3-**5a**, déjà préparé par Tichy et Sicher.¹¹

En ce qui concerne les pipéridinols-3 **8** et **9** qui ont respectivement un groupement éthyle et un groupement propyle en position 2, l'examen des spectres IR montre que

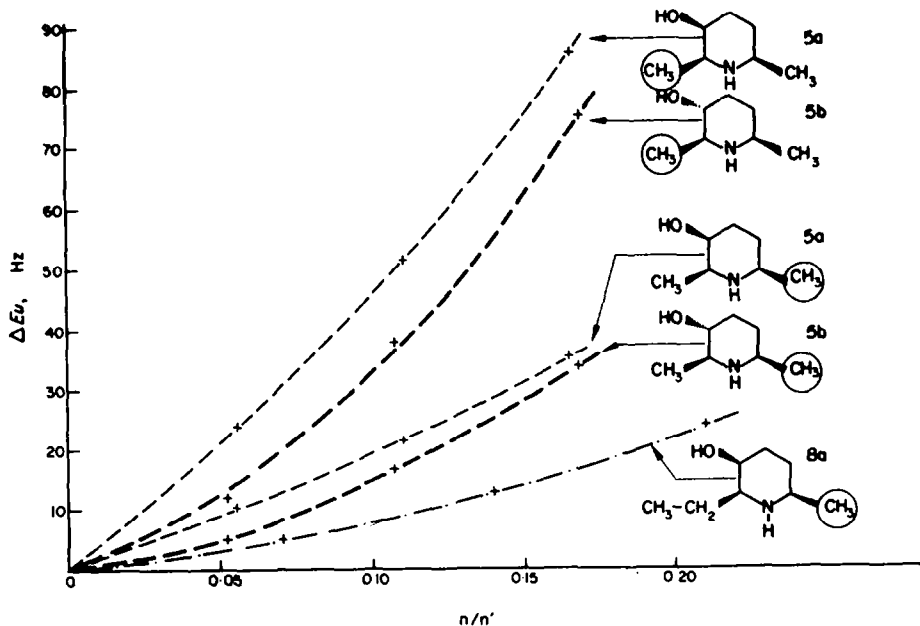
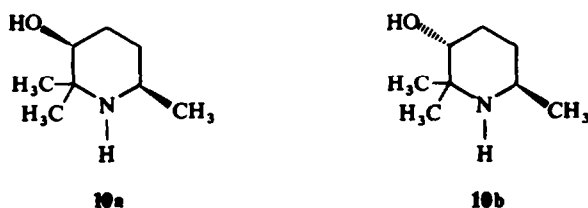


DIAGRAMME 5.

l'hydroxyle occupe de toute évidence la position axiale. Cette stéréochimie est confirmée par les spectres de RMN. Les protons carbinoliques de ces deux composés donnent en effet un massif étroit centré à environ δ 3.5 ppm dont la largeur à mi-hauteur est d'environ 6 Hz seulement, ce qui indique que ces protons occupent une position équatoriale. Nos pipéridinols-3 résultant de l'hydrogénation catalytique d'une tétrahydro-2,3,4,5 pyridine 4 intermédiaire,⁷ il est vraisemblable que, par analogie avec les composés **5a** et **5b** et par analogie également avec les résultats décrits¹² concernant l'hydrogénation des dialcoyl-2,6 pyridines, les groupements alcoyles en position 2 et 6 occupent dans les composés **8** et **9** la position *cis*-diéquatoriale. Ces deux pipéridinols sont donc l'*éthyl-2-c méthyl-6-c pipéridinol-3-r* **8a** et le *méthyl-6-c propyl-2-c pipéridinol-3-r* **9a** et ils présentent la même stéréochimie que la cassine,¹ carpalne⁵ et les alcaloïdes apparentés.

En ce qui concerne le *triméthyl-2,2,6 pipéridinol-3* **10** qui peut théoriquement exister sous deux formes épimères **10a** et **10b**, il est vraisemblable que le groupement *gem*-diméthyle n'empêche pas le cycle d'être sous forme chaise, conformément à ce que l'on observe dans la série du cyclohexane. Dans ces conditions, le spectre IR du composé **10** que nous avons préparé, analogue à ceux des pipéridinols **8** et **9** dans la région des bandes OH, montre que l'hydroxyle est en position axiale.



Le spectre de RMN présente d'ailleurs un proton carbinolique à δ 3.3 ppm dont la largeur à mi-hauteur est de 7.5 Hz, ce qui confirme que ce proton est équatorial.

Ces constatations montrent que le composé **10** obtenu est le *triméthyl-2,2,6-c pipéridinol-3-r* **10a**.

Utilisation en RMN du tris(dipivaloyl méthano)europium—III

Les pipéridinols-3 étudiés ici présentent deux sites susceptibles de complexer le chélate d'euporium-III.

Conformément à ce qui a été observé avec les composés bifonctionnels à fonctions identiques ou différentes,¹⁵ les courbes $\Delta Eu = f(n/n')^*$ accusent dans les cas présents une déviation importante par rapport à la linéarité, même pour les faibles valeurs de n/n' . Ces courbes montrent également que le gradient le plus important est observé pour le proton carbinolique en position 3, que ce dernier soit en position axiale ou équatoriale (voir les diagrammes 1, 2 et 3 relatifs aux composés **5a**, **5b** et **8a**).†

Ce fait confirme—comme on pouvait s'y attendre, compte tenu de la nature des deux sites¹⁶—que l'association se fait de façon prépondérante sur l'hydroxyle en

* ΔEu représente la variation du déplacement chimique δ (en Hz) et n/n' représente le rapport du nombre de moles de chélate Eu(DPM)_3 au nombre de moles du pipéridinol-3 dans le mélange considéré.

† Dans les diagrammes ci-joints, les courbes concernent les protons entourés d'un cercle dans les structures des corps représentés.

position 3. Toutefois, l'intervention des deux sites, même à faible concentration en complexe $\text{Eu}(\text{DPM})_3$, ainsi que l'effet de l'encombrement, se manifestent de façon visible sur le diagramme 4. Ainsi, des deux composés **5a** et **8a** de même stéréochimie (OH axial en position 3), celui dont le substituant en position 2 est le plus volumineux est également celui qui présente le plus faible gradient. Le gradient observé est en effet deux fois plus faible pour **8a** que pour **5a**.

En ce qui concerne les pipéridinols-3 **5a** et **5b**, le groupement méthyle dont le signal sera le plus déplacé par addition d' $\text{Eu}(\text{DPM})_3$ doit être manifestement le groupement méthyle en position 2 car ce dernier est le plus proche des centres associables. L'examen du diagramme 5 montre d'ailleurs une très nette différence de gradient entre les groupements méthyles en position 2 et 6 pour chacun des composés **5a** et **5b** et leurs signaux en RMN peuvent donc être attribués sans ambiguïté, comme l'indique le tableau ci-dessous.

pipéridinol-3	méthyl-2 δ (ppm)	méthyl-6 δ (ppm)
5a	1.08	1.05
5b	1.20	1.08

Le diagramme 5 montre également l'effet très marqué de l'encombrement en 2 sur le déplacement ΔE_u du signal du méthyle en 6. Il faut également noter que le déplacement ΔE_u observé pour les groupements méthyles en 2 et 6 ainsi que pour l'hydrogène en 3 est plus important quand l'hydroxyle est axial. Ceci s'explique vraisemblablement par la plus grande proximité des deux sites dans cette configuration. Si cette constatation ne permet pas de confirmer dans le cas présent la stéréochimie de **8a** à cause de l'effet d'encombrement du groupement éthyle en position 2, on peut espérer que la configuration de l'hydroxyle dans d'autres composés de cette série pourra être élucidée, en particulier celle des composés portant un méthyle en 2 et un groupement quelconque en 6, par comparaison des courbes $\Delta E_u = f(n/n')$ relatives aux méthyles en 2 avec les courbes correspondantes de **5a** et **5b**.

CONCLUSION

Sauf dans le cas du diméthyl-2,6 pipéridinol-3 dont le stéréoisomère prépondérant est celui dans lequel les trois substituants occupent la position équatoriale, les différents dialcoyl-2,6 pipéridinols-3 que nous avons isolés, en utilisant une méthode de préparation originale, ont leurs substituants en position *cis*, les uns par rapport aux autres, d'éventuels stéréoisomères n'ayant jamais pu être mis en évidence.

La stéréochimie des composés modèles obtenus étant la même que celle de l'azimine, la carpaïne et la cassine, il doit par conséquent être possible d'effectuer la synthèse de ces alcaloïdes selon la méthode générale utilisée pour les pipéridinols-3 précédents.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ R. J. Highet, *J. Org. Chem.* **29**, 471 (1964)
- ² W. J. Rice et J. L. Coke, *Ibid.* **31**, 1010 (1966)

- ³ R. J. Highet et P. F. Highet, *Ibid.* 31, 1275 (1966)
- ⁴ G. Ratle, X. Monseur, B. C. Das, J. Yassi, Q. Khuong-Huu et R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* (9), 2945 (1966)
- ⁵ W. J. Rice et J. L. Coke, *J. Org. Chem.* 30, 3420 (1965)
- ⁶ G. J. H. Rall, T. M. Smalberger, H. L. de Waal et R. R. Arndt, *Tetrahedron Letters* 3465 (1967)
- ⁷ E. Brown, R. Dhal et J. Lavoue, *Ibid.* 1055 (1971)
- ⁸ E. Brown, R. Dhal et J. Lavoue, *Ibid.* 2767 (1971)
- ⁹ E. Brown et R. Dhal, Travaux à paraître
- ¹⁰ M. Tichy et J. Sicher, *Tetrahedron Letters* 511 (1962)
- ¹¹ M. Tichy, Communication personnelle
- ¹² * Scheuing et Winterhalder, *Annalen* 473, 126 (1929); ^b M. Freifelder, R. M. Robinson et G. R. Stone, *J. Org. Chem.* 27, 284 (1962)
- ¹³ R. E. Lyle, D. H. McMahon, W. E. Krueger et C. K. Spicer, *Ibid.* 31, 4164 (1966)
- ¹⁴ L. Marion et W. F. Cokburn, *J. Am. Chem. Soc.* 71, 3402 (1949)
- ¹⁵ * H. Hart et G. M. Love, *Tetrahedron Letters* 625 (1971); ^b H. Van Branderode et W. G. B. Huysmans, *Ibid.* 1695 (1971); ^c L. F. Johnson, J. Chakravarty, B. Dasgupta et U. R. Ghatak, *Ibid.* 1703 (1971); ^d I. Fleming, S. W. Hanson et J. K. M. Sanders, *Ibid.* 3733 (1971); ^e C. C. Hinckley, M. R. Klotz et F. Patel, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 2417 (1971)
- ¹⁶ C. Beaute, Z. W. Wolkowski et N. Thoai, *Tetrahedron Letters* 817 (1971)