

Une méthode de synthèse de pipéridines stéréosélective

Isabelle Ripoché* maître de conférences

Les alcaloïdes pipéridiniques forment une classe de produits naturels possédant des structures et des propriétés biologiques variées. Cependant, compte tenu de leur faible abondance naturelle, il est intéressant de pouvoir les préparer par voie chimique. Notre projet de recherche a consisté à mettre au point une méthode de synthèse efficace de pipéridines diversement substituées et énantiomériquement pures.

La stratégie que nous avons développée pour créer le cycle pipéridinique est basée sur une réaction de cyclisation intramoléculaire de type Mannich. Dans cette réaction, l'induction asymétrique est obtenue par l'utilisation de complexes organométalliques chiraux : les complexes diéniques de fer tricarbonyle. Ces complexes, qui possèdent une chiralité plane, pourront donc être dédoublés et servir d'inducteurs chiraux.

La condensation de l'aldéhyde complexé (+)-1 et de l'amine 2 (schéma 1), suivie d'un traitement en milieu acide, conduit aux deux pipéridinones diastéréoisomères (+)-3 et 4 appelées respectivement ψ -endo et ψ -exo. La diastéréosélectivité de la réaction de cyclisation, due à la présence du groupement $\text{Fe}(\text{CO})_3$ encombrant, permet d'obtenir majoritairement le composé ψ -endo avec un excès diastéréoisomérique de 80 %. La décomplexation du diastéréoisomère ψ -endo génère la pipéridinone (+)-5 énantiomériquement pure. La

pureté optique de ce composé a été confirmée par une méthode récente de visualisation d'énantiomères : l'électrophorèse capillaire chirale.

Ayant ainsi mis au point une méthode de synthèse de pipéridines énantiomériquement

pures, nous l'avons appliquée à la préparation de trois produits naturels : l'alcaloïde SS20846A et son C-4 épimère, ainsi que la diénomycine C possédant trois centres asymétriques adjacents.

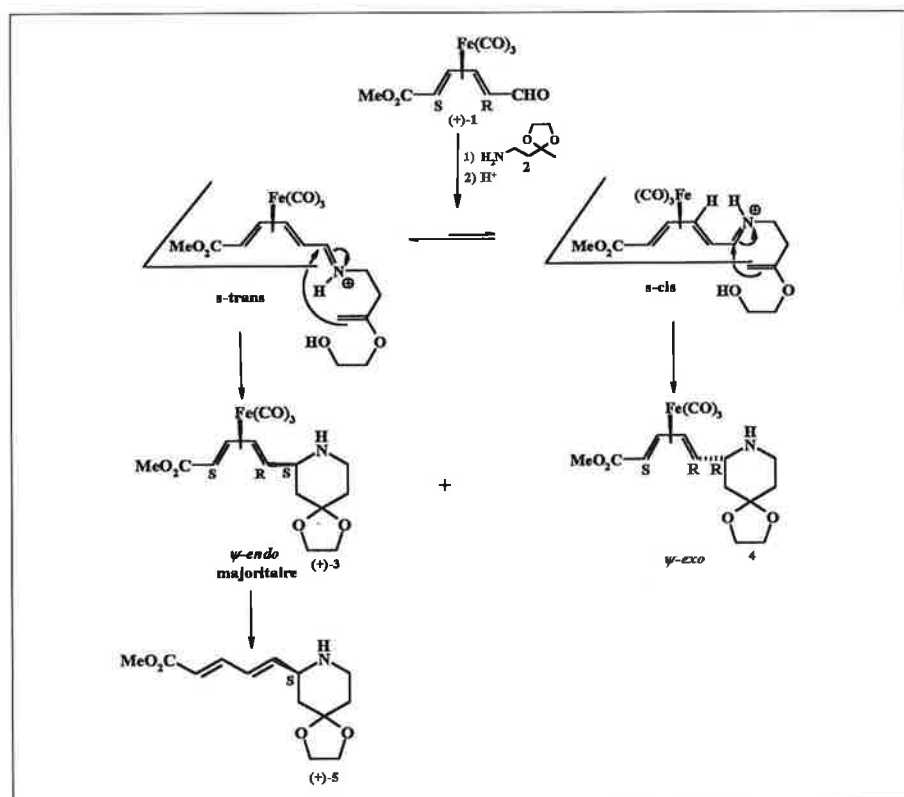


Schéma 1 - Synthèse d'une pipéridin-4-one énantiomériquement pure.

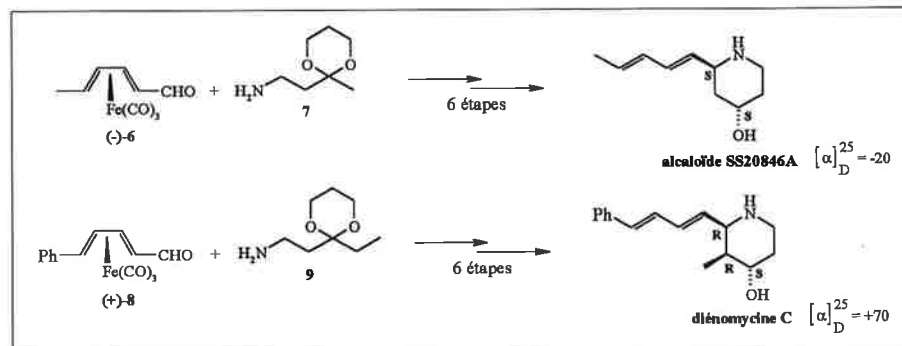


Schéma 2 - Synthèses de l'alcaloïde SS20846A et de la diénomycine C.

Isabelle Ripoché est la lauréate 1998 du prix de thèse Sigma-Fluka Aldrich attribué par la division Chimie organique de la SFC.

* École Nationale Supérieure de Chimie de Clermont-Ferrand, Université Blaise Pascal, Laboratoire de chimie des hétérocycles et des glucides, BP 187, 63174 Aubière Cedex.
Tél. : 04.73.40.71.34.
Fax : 04.73.40.70.08.
E-mail : ripoché@chimtp.univ-bpclermont.fr

La préparation de l'alcaloïde SS20846A a été réalisée en six étapes à partir de l'aldéhyde complexé optiquement pure (-)-**6** et de l'amine **7** (*schéma 2*). Cette synthèse nous a permis de confirmer notre mécanisme réactionnel, notamment la configuration du centre

asymétrique créé lors de la réaction de cyclisation. Appliquée à la préparation la diénomycine C (*schéma 2*), nous avons ainsi pu en déduire la configuration absolue des trois centres asymétriques adjacents.

Cette méthode efficace de prépa-

ration de pipéridines polysubstituées est actuellement développée au laboratoire pour la préparation de diverses pipéridines et par utilisation d'autres inducteurs chiraux. Les résultats obtenus à ce jour sont très satisfaisants.