

UTILISATION DU RACTIF N_3H DANS LA SYNTHÈSE D'AZIDES,
INTERMÉDIAIRES DE CHOIX POUR ACCÉDER DES DÉRIVÉS
ANIMÉS A POTENTIALITÉ THÉRAPEUTIQUE *

par

I.Z. KABORE , Directeur de
l'Institut de Recherche sur les Substances Naturelles
B.P. 7192 OUAGADOUGOU HAUTE-VOLTA.

I- INTRODUCTION :

L'étude des substances Naturelles et, en particulier des dérivés azotés a conduit tout naturellement le chimiste organiciens à se préoccuper de la synthèse de tels composés.

L'introduction stéréospécifique ou stéréosélective d'une fonction azoté a fait l'objet de nombreux travaux. Les méthodes classiques consistent généralement en des réactions de substitution de type S_N2 ou S_N1 et de réactions d'additions électrophiles.

Il s'avère laborieux d'utiliser ces méthodes, à partir de certains substrats comportant soit une fonction alcool tertiaire, soit une insaturation diversément substituée.

Il était digne d'intérêt d'étudier le comportement de ces mêmes substrats vis-à-vis d'un agent nucléophile fort, en occurrence le réactif N_3H . Le monoéthérate de trifluorure de bore a été utilisé comme activateur du site réactionnel du substrat. Les acides minéraux couramment utilisés à cet effet pouvant conduire à des réarrangements du squelette carboné (cas des monoterpènes par exemple).

Cette étude a été mise à profit par l'équipe du Docteur Q. Khuonghuu, maître de recherche au CNRS dans le service du Docteur R. Goutarel à l'Institut de chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette, pour accéder à des azides tertiaires et alluliques, produits difficilement accessibles par d'autres voies de synthèse (1). Il s'agit des travaux des Docteurs A. Pancrazi, I.Z. KABORE, A. Astier, Y. Letourneux, J.M. Tékam et B. Delphech.

* Ce travail a été réalisé à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles C.N.R.S. à Gif-sur-Yvette.

Dans la présente communication, nous nous limiterons à l'étude du comportement des pinènes, du camphènes et de l'hydrate de terpène, substrats terpéniques du règne végétal.

Il est apparu que la régiospécificité de la réaction à partir de l'hydrate de terpène permet d'accéder à une molécule de type aza-bicyclique précédemment obtenue par B. Delpech lors de l'amidimercuration de l' α -pinène (2).

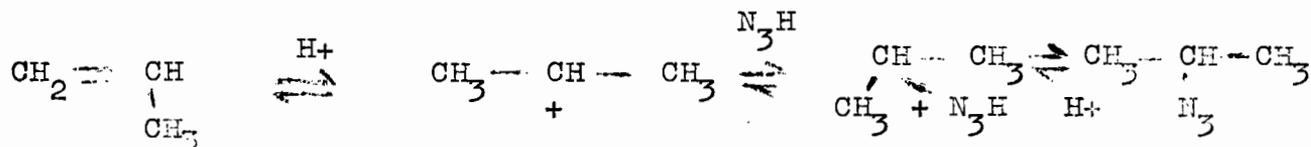
Ce type de molécule fait partie de l'arsenal des dérivés prescrits pour le traitement de la maladie de Parkinson.

La réduction des azides obtenus par le complexe aluminohydrure de lithium dans de l'éther ($\text{Li AlH}_4/\text{Et}_2\text{O}$) conduit avec d'excellents rendements aux amines tertiaires attendues.

Les structures sont déterminées par la R M N du ^1H , du ^{13}C , et par spectrométrie de masse et d' I.R.

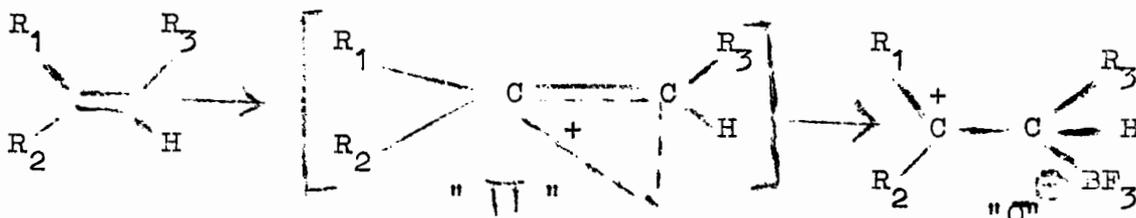
II - MECANISME D'ACTION DE N_3H (2)

Dans le cas où on utilise un acide protonique, le mécanisme d'addition de N_3H , à partir d'une mono-oléfine est le suivant :



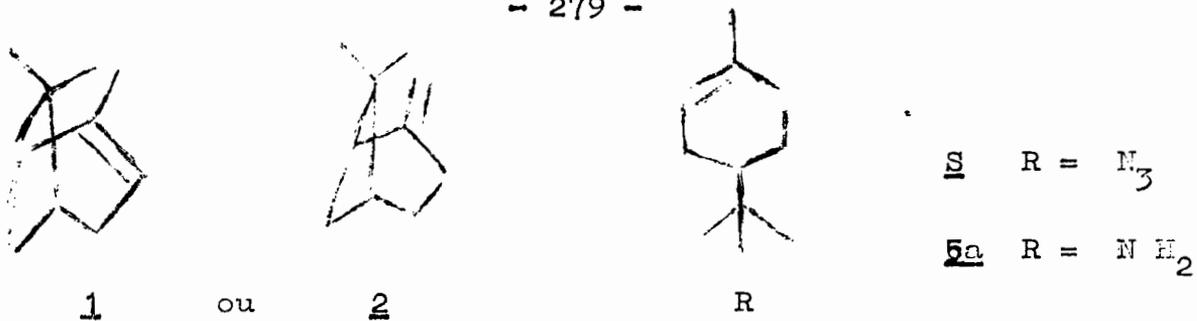
Le carbonium subit l'attaque nucléophile de N_3H , l'ion triazonium qui en résulte perd un proton et conduit au dérivé d'addition du groupe azide.

Lorsque le monoétherate de trifluorure de bore est utilisé comme agent électrophile, la complexation de l'oléfine conduit à un intermédiaire activé (complexe " π " activé) asymétrique, asymétrie induite par le pouvoir électroattracteur de BF_3 :

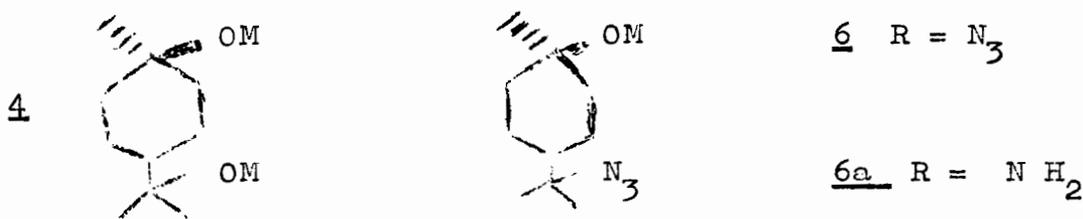


III - Résultats, Interprétations :

1) L' α -pinène, 1, et le β -pinène, 2, dans les conditions de la réaction (1c) conduisent à l'azido-8-P-menthène -1,2, racémique.



2) l'hydrate de terpène 4, traitée dans les mêmes conditions que 1 et 2 conduit exclusivement à l'azido-alcool 6, résultant de la seule substitution de l'hydroxyle en 8 par le nucléophile N₃H, ce qui constitue une remarquable régiospécificité.



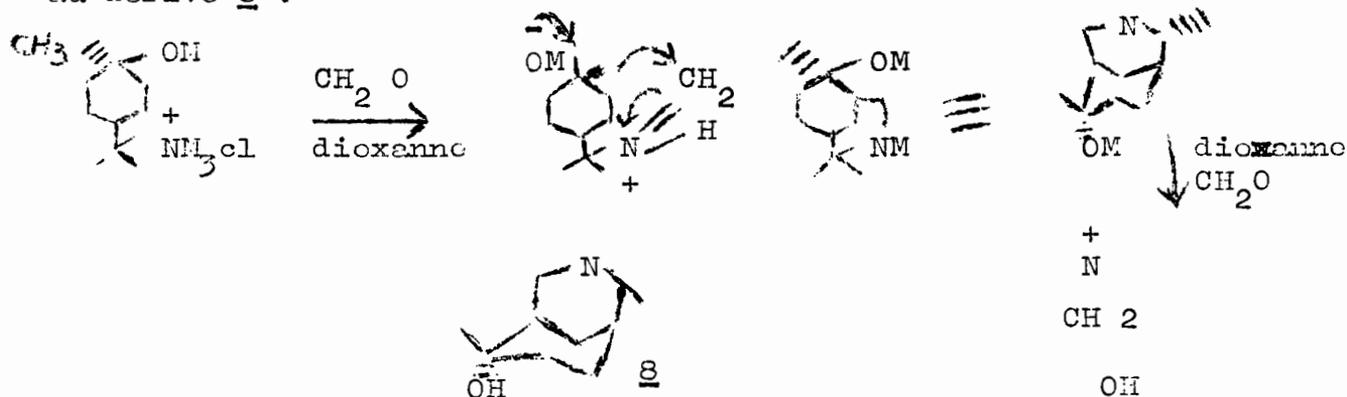
3) Avec le (+) camphène, 3, l'introduction de la fonction azide peut se faire sans réarrangement lorsque le BF₃-OEt₂ est utilisé de façon catalytique :



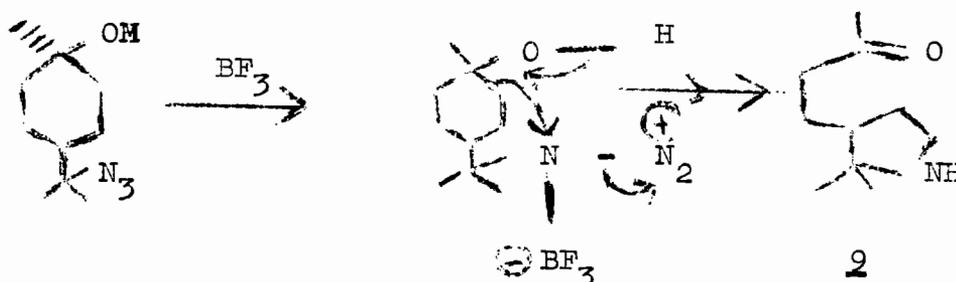
IV - APPLICATION A LA SYNTHÈSE D'AZA-ADAMANTANOL, 8 (1C et 2)

L'aza-adamantanol, 9, est un nouveau dérivé aza-bicyclique obtenu par le Docteur B. Delpêch par amidomercuration de l'α-pinène. Nous proposons une nouvelle voie de synthèse pour accéder à cette molécule. Elle consiste à partir soit du chlorhydrate de l'amino-alcool, 6a, soit à partir du chlorhydrate de l'amino-oléfinique, 5a.

Leur traitement à la température du reflux pendant 6 H dans du dioxanne en présence du formol conduit en une seule étape au dérivé 8 :



La réaction conduisant à 8 à partir de 6 est beaucoup plus lente que celle à partir de 5. La déshydratation de l'alcool tertiaire dans 6 s'avère difficile dans les conditions de la réaction. Des tentatives de déshydratation de cet hydroxyle tertiaire ont été entreprises, ainsi le traitement de 6 par le monoéthérate de trifluorure de bore ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) en solution benzénique anhydre conduit, non pas à l'azido-oléfinique 5 mais à la pyrrolidine 9(1c).



V-CONCLUSION

Les chercheurs de l'Institut de Recherche sur les Substances Naturelles de Ouagadougou, avec la collaboration de leurs collègues de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette se proposent d'étendre ces études sur des substrats polyfonctionnels, synthétiques ou retirés des végétaux. En d'autres termes ils se proposent d'étudier la réactivité de ces substrats vis-à-vis du réactif $\text{N}_3\text{H}/\text{BF}_3$ et les mécanismes de décomposition acido-catalysée des azides obtenus. Les essais physiologique, toxicologique, clinique, etc... de ces dérivés pourraient éventuellement révéler une activité thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

- (1a) A. Pancrazi thèse de Doct. es-sciences, orsay (1973)
- (1b) A. Astir thèse de Doct. es-sciences orsay (1976)
- (1c) I.Z. KABORE thèse de Doct. es-sciences orsay (1977)
- (1d) Y. Letourneux thèse de Doct. es-sciences orsay (1975)
- (2) B. Delphech. thèse de Doct. es-sciences orsay (1977)

Consulter également :

I.Z. Kaboré, Q. Khuong-Huu, A. Pancrazi Tetrahedron vol. 34, P.P. 2807 - 2814 (1978).

I.Z. Kaboré, Q. Khuong-Huu et A. Pancrazi, Tetrahedron vol. 34, PP. 2815 - 2819 (1978).

Q. Khuong-Huu, A. Pancrazi et I.Z. Kaboré, Tetrahedron vol 30, P.P. 2579 - 2589 (1974).-