

Journal of Organometallic Chemistry, 398 (1990) 79–84
Elsevier Sequoia S.A., Lausanne
JOM 21170

Cyclisation d'allylsilanes: approche biomimétique du squelette cyclogéranyle

D. Serramedan, B. Delmond *, G. Deleris *, J. Dunogues, M. Pereyre,

*Laboratoire de Chimie Organique et Organométallique (URA 35, CNRS), Université de Bordeaux I, 351
cours de la Libération, 33405-Talence Cédex (France)*

et C. Filliatre

Institut du Pin, Université de Bordeaux I, 351 cours de la Libération, 33405-Talence Cédex (France)

(Reçu le 23 mai 1990)

Abstract

Allylsilanes were obtained by 1,4-disilylation of myrcene and epoxy myrcene. Upon treatment with a Lewis acid the epoxy allylsilane **5** was cyclized to give the hydroxylated homoallylsilane **8** with a cyclogeranyl skeleton.

Résumé

La disilylation-1,4 du myrcène et de l'époxy-6,7 myrcène conduit à l'obtention d'allylsilanes. Par traitement avec des acides de Lewis, l'époxy allylsilane **5** se cyclise pour donner l'homoallylsilane hydroxylé **8** possédant le squelette cyclogéranyle.

Introduction

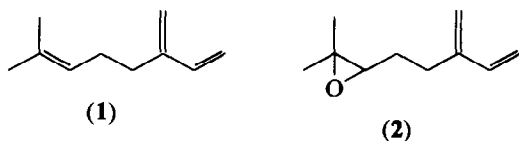
La synthèse de nombreux produits naturels peut être conçue en se fondant sur les schémas de biosynthèse de ces composés [1]. En particulier, on peut envisager d'accéder à des composés terpéniques cycliques, à partir de précurseurs polyoléfiniques appropriés, en induisant les cyclisations souhaitées au moyen de réactifs électrophiles [2].

Dans la plupart des cas, la cyclisation est initiée par l'action d'un acide sur un alcène. Cependant d'autres types d'électrophiles [3] peuvent être utilisés (agents de mercuration, de bromation, de sulfonation etc.). Un groupement époxydique terminal peut également agir en tant qu'initiateur électrophile en raison des réactions de type carbocationique qu'il engendre [4].

Les produits naturels possédant le motif cyclogéranyle dans leur squelette (ionones, caroténoïdes etc.) étant très recherchés pour leur importance industrielle,

* Adresse actuelle: Laboratoire de Chimie Biorganique, INSERM U8, Université Bordeaux II, 33076-Bordeaux Cédex (France).

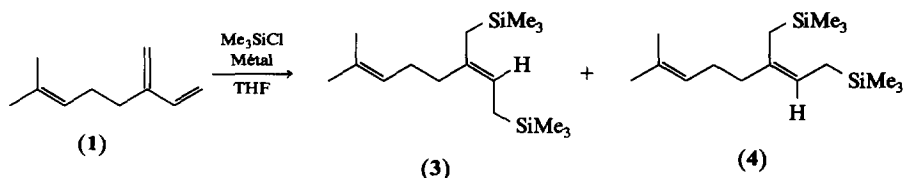
nous avons envisagé d'y accéder à partir de deux allylsilanes obtenus à partir du myrcène **1** et de l'époxy myrcène **2**, en raison de la réactivité spécifique de ce type de dérivés [5]. Il est possible, en effet, d'induire la cyclisation par la participation nucléophile [6] de la double liaison du motif allylsilane à l'ouverture du cycle époxydique [7]



Résultats

Nous avons montré [8], ainsi que divers auteurs [9], que les diènes-1,3 réagissent avec le couple $\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{métal}$ (métal = Li, Na, Mg) pour conduire essentiellement, avec une bonne stéréospécificité, à une double silylation en-1,4. Ce type de réaction a été étendu au myrcène **1**, composé industriellement disponible, afin d'accéder à un substrat monoterpénique possédant une double liaison activée par la présence, en position allylique, de deux groupements triméthylsilyles.

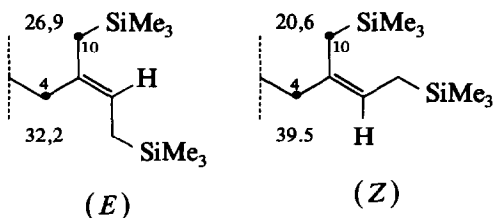
Nous avons soumis le myrcène **1** en solution dans du THF à l'action des deux couples $\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{Li}$ et $\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{Na}$. Nous obtenons, dans chaque cas, un mélange des deux isomères (*E*) **3** et (*Z*) **4**:



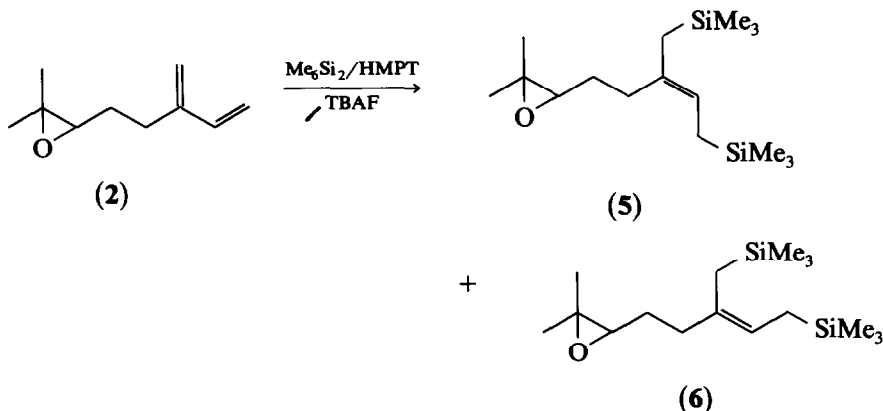
Métal	T (°C)	t (h)	Rdt (%)	(3/4)
Li	0	5	75	85/15
Na	65	48	55	10/90

Les structures des composés **3** et **4** sont attribuées à partir d'une analyse physico-chimique approfondie. En particulier, la configuration de la double liaison en-2,3, a été précisée au moyen de la RMN ^{13}C . En effet, il est connu d'après des exemples extraits de la littérature [10], que les atomes de carbone situés en α d'une double liaison et en relation *cis* avec un proton éthylénique résonnent à champ plus faible que lorsqu'ils sont en relation *trans*.

La comparaison, pour chaque isomère, des déplacements chimiques des carbones C_4 et C_{10} , nous a permis d'attribuer la configuration (*E*) à l'isomère dont le carbone C_4 est le plus blindé (32,2 ppm) et le carbone C_{10} le plus déblindé (26,9 ppm).

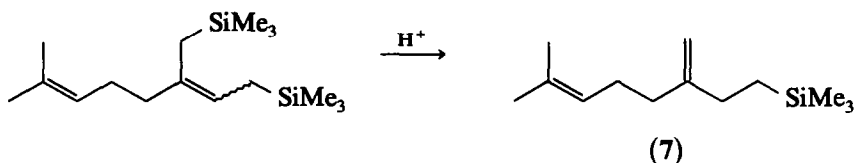


Pour réaliser la silylation de l'époxy myrcène **2**, nous avons utilisé le système $\text{Me}_6\text{Si}_2/\text{Bu}_4\text{NF}$ [11]. En effet, on peut penser que les réactifs du type $\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{métal}$ ne permettraient pas de préserver l'intégrité de la fonction époxydique. Après avoir optimisé les conditions de cette réaction, nous avons obtenu, avec 67% de rendement un mélange constitué par les deux isomères (*E*) **5** et (*Z*) **6** (*E/Z* = 85 : 15):



Le couple de dérivés disiliciés **3** et **4**, traité par l'acide sulfurique concentré à température ordinaire pendant 1/2 heure, conduit à un mélange à partir duquel on isole essentiellement l'homoallylsilane **7** (22%) résultant d'une protodésilylation de **3**.

L'action de l'éthérate de trifluorure de bore, en présence de traces d'acide acétique, sur **3** et **4**, permet d'observer également la formation exclusive de l'homoallylsilane **7** que nous isolons avec un rendement de 85 et 80% respectivement:

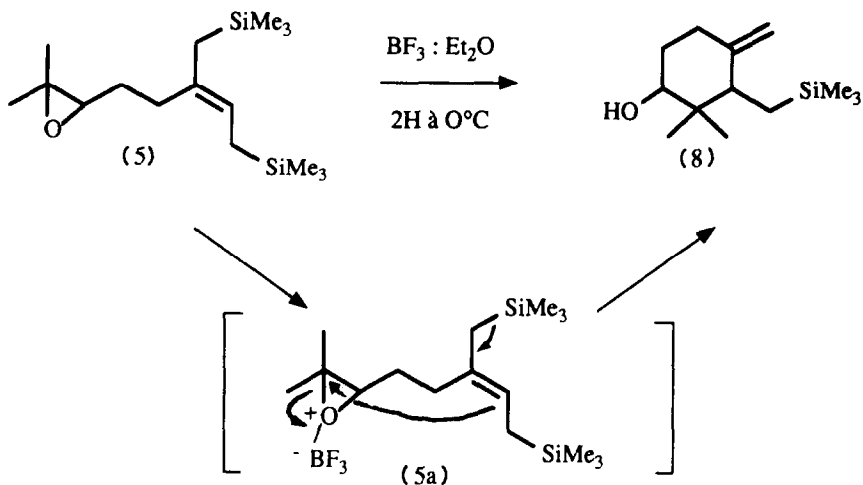


D'autres acides de Lewis (SnCl_4 , AgBF_4) ou protoniques (H_3PO_4) ont été utilisés; cependant, dans aucun des cas, nous n'avons pu mettre en évidence, à partir des dérivés disiliciés **3** et **4**, la formation de produits de cyclisation.

Aussi afin de favoriser cette cyclisation, nous avons envisagé d'activer le site terminal, en introduisant un groupe époxydique générateur potentiel de centres carbocationiques. A partir du dérivé **5**, la complexation de l'oxygène époxydique par un acide de Lewis, engendre un intermédiaire à caractère carbocationique sur le carbone C_7 , susceptible d'être soumis à l'attaque par la double liaison-2,3 du motif allylsilane. Le composé **5** a été mis à réagir avec l'éthérate de trifluorure de bore, à 0°C , pendant 2 h. Nous obtenons alors, avec un excellent rendement (80%) le produit cyclique attendu **8**, dont la formation fait intervenir une participation de l'allylsilane à l'ouverture du cycle époxydique via l'intermédiaire **5a**.

La présence conjuguée, sur le substrat monoterpénique **5**, issu du myrcène, d'un centre électrophile (époxyde) et d'un pôle nucléophile (allylsilane) semble donc constituer un modèle adéquat pour accéder au squelette cyclogéranyle.

Cette approche est en cours de prolongement pour accéder à des structures sesqui- et diterpéniques.



Partie expérimentale

1. Disilylation du myrcène 1

a. $\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{Na}$. 48,9 g (0,45 mol) de Me_3SiCl sont ajoutés goutte à goutte à 0°C à 10,4 g (0,45 at.g) de sodium granulé dans 200 ml de THF anhydre. L'addition terminée, 30,6 g (0,225 mol) de myrcène 1 fraîchement distillé sont ajoutés à température ordinaire puis 80 ml d'HMPT anhydre. Le milieu réactionnel est porté au reflux du THF pendant 48 heures. Après refroidissement et filtration, le mélange est versé sur de la glace et extrait au pentane. Les phases organiques sont lavées à l'eau et séchées sur MgSO_4 . L'évaporation du solvant permet d'obtenir 35 g (Rdt 55%) d'un mélange des composés 3 et 4 (10/90), dosé par chromatographie en phase vapeur (SE 52) et purifié par distillation ($\text{Eb}_{0,3} = 110\text{--}115^\circ\text{C}$).

b. $\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{Li}$. A 1,68 g (0,24 at.g) de lithium granulé dans 100 ml de THF anhydre, on ajoute à 0°C , et goutte à goutte 36,5 g (0,34 mol) de Me_3SiCl . L'addition terminée, 15 g (0,11 mol) de myrcène 1 en solution dans 50 ml de THF sont ajoutés à 0°C . On maintient 5 heures à cette température, puis on laisse remonter à température ordinaire. Le milieu réactionnel est filtré, versé sur de la glace et extrait au pentane. Les phases organiques sont lavées plusieurs fois à l'eau et séchées sur MgSO_4 . Après évaporation du solvant, on recueille 23,3 g (Rdt 75%) du mélange 3 et 4 (85/15) que l'on purifie par distillation.

3: RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): 0.0 (s, 9H), 0.01 (s, 9H), 1.38 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 1.44 (s, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 4.95 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 5.15 (t, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3): -1.5 et -1 (CH_3Si), 18.6 (C_1), 118.2 (C_2), 134.4 (C_3), 32.2 (C_4), 26.8 (C_5), 124.8 (C_6), 131.1 (C_7), 25.8 (C_8), 17.8 (C_9), 26.9 (C_{10}).

4: RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): 0.0 (s, 9H), 0.01 (s, 9H), 1.28 (d, $J = 8$ Hz), 1.43 (s, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 5.02 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 5.05 (t, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3): -1.6 et -0.4 (CH_3Si), 18.9 (C_1), 117.2 (C_2), 134.4 (C_3), 39.5 (C_4), 27.3 (C_5), 124.9 (C_6), 131.3 (C_7), 25.8 (C_8), 17.7 (C_9), 20.6 (C_{10}).

2. Disilylation de l'époxy myrcène 2

Dans un ballon, on introduit 16,6 g (0,11 mol) d'hexaméthylidisilane, 150 ml d'HMPT anhydre et 6,3 ml d'une solution de fluorure de tétrabutylammonium (0,1

M) dans le THF. On agite pendant 5 minutes, puis on additionne goutte à goutte 4 g (0.026 mol) d'époxy-6,7 myrcène **2** obtenu par époxydation du myrcène avec 1 équivalent d'acide métachloroperbenzoïque [12]. La solution devient rouge foncé. On laisse 24 h à température ambiante puis on verse le mélange réactionnel sur de la glace. Après extraction à l'éther, les phases organiques sont lavées à l'eau et séchées sur MgSO₄. L'évaporation des solvants sous vide conduit à 5,2 g (Rdt 67%) d'un mélange **5/6** (85/15) purifié par distillation (Eb_{0,1} = 90–100 °C) et dosé par chromatographie en phase vapeur (SE 52).

Les configurations des dérivés **5** et **6** ont été précisées à partir des mêmes critères que ceux utilisés précédemment pour **3** et **4** (RMN ¹³C): **5**: 28,4 (C₄) et 26,6 (C₁₀). **6**: 35,9 (C₄) et 20,7 (C₁₀).

3. Protodesilylation de **3**

5,4 ml d'éthérate de trifluorure de bore en solution dans 15 ml de toluène anhydre sont ajoutés à 0 °C à une solution de 3 g (0,01 mol) de **3** dans 50 ml de toluène anhydre. Après 2 h 1/2 d'agitation, on verse sur un mélange glace/NaHCO₃ et on extrait à l'éther. Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de bicarbonate et séchées sur MgSO₄. On obtient après évaporation des solvants, 1,78 g (Rdt 85%) de l'homoallylsilane **7**.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): 0.0 (s, 9H), 0.61 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 4.68 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 5.10 (t, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃): -1.6 (CH₃Si), 14.9 (C₁), 35.9 (C₂), 152.3 (C₃), 30.5 (C₄), 26.7 (C₅), 124.5 (C₆), 131.4 (C₇), 25.8 (C₈), 17.82 (C₉), 107.7 (C₁₀).

4. Cyclisation de **5**

1,86 ml d'éthérate de trifluorure de bore, en solution dans 15 ml de toluène anhydre sont ajoutés à 0 °C à 1,5 g (5 × 10⁻³ mol) d'époxyde **5** en solution dans 80 ml de toluène anhydre. L'agitation est maintenue pendant 2 h. L'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée en le versant sur un mélange glace/NaHCO₃. Après extraction à l'éther, les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis de chlorure de sodium. Nous obtenons, après évaporation du solvant 0,9 g (Rdt 80%) de l'homoallylsilane cyclique **8**.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) 0.0 (s, 9H), 0.7 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 1.0 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 4.85 (m, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃): -0.9 (CH₃Si), 49.2 (C₁), 39.6 (C₂), 73.6 (C₃), 30.1 (C₄), 31.7 (C₅), 149.5 (C₆), 14.1 (C₇), 21.5 (C₈), 24.9 (C₉), 109.9 (C₁₀).

Remerciements

Nous remercions Messieurs B. Barbe et M. Petraud (Centre d'Etudes Structurales et d'Analyses des Molécules Organiques) pour l'enregistrement des spectres de RMN, ainsi que la Société Rhône-Poulenc pour son aide financière (Bourse de Thèse de l'un d'entre nous (D.S.)).

Références

- 1 E. Wenkert, Chem. Ind., (1955) 282; G. Stork et A.W. Burgstahler, J. Am. Chem. Soc. 77 (1955) 5068; A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jegger et D. Arigoni, Helv. Chim. Acta, 38 (1955) 1890; E.E. van Tamelen, Acc. Chem. Res., 1 (1968) 111; *ibid.*, 8 (1975) 152.

- 2 W.S. Johnson, *Acc. Chem. Res.*, 1 (1968) 1; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 15 (1976) 9; W.S. Johnson, C.E. Ward, S.G. Boots, M.B. Gravestock, R.L. Markezich, B.E. MacCarry, D.A. Okorif et R.J. Parry, *J. Am. Chem. Soc.*, 103 (1981) 88.
- 3 M. Nishizana, H. Takenaka et Y. Hayashi, *J. Org. Chem.*, 51 (1986) 806.
- 4 E.J. Corey, W.E. Russey et P.R. Oriz De Montellano, *J. Am. Chem. Soc.*, 88 (1966) 4750; E.E. van Tamelen, J.D. Willett, R.B. Clayton et K.E. Lord, *J. Am. Chem. Soc.*, 88 (1966) 4752.
- 5 I. Fleming, J. Dunogues et R. Smithers, *Org. React.*, 37 (1989) 57 et références citées.
- 6 I. Fleming, A. Pearce et R.L. Snowden, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 182 (1976); I. Fleming et A. Pearce, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 251 (1981).
- 7 R.J. Armstrong, F.L. Harris et L. Weiler, *Can. J. Chem.*, 60 (1982) 673; *ibid.*, 64 (1986) 1002; R.J. Armstrong et L. Weiler, *Can. J. Chem.*, 61 (1983) 214; *ibid.*, 64 (1986) 584; T.S. Tan, A.N. Mather, G. Procter et A.H. Davidson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1984) 585; D. Wang et T.H. Chan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1273 (1984); G.A. Molander et D.C. Shubert, *J. Am. Chem. Soc.*, 109 (1987) 576; G. Procter, A.T. Russel, P.J. Murphy, T.S. Tan, A.N. Mather, *Tetrahedron*, 44 (1988) 3953.
- 8 J. Dunogues, R. Calas, J. Dedier et F. Pisciotti, *J. Organomet. Chem.*, 25 (1970) 51; J. Dunogues, B. Arreguy, C. Biran, R. Calas et F. Pisciotti, *J. Organomet. Chem.*, 63 (1973) 119.
- 9 D.R. Weyenberg, L.H. Toporger et L.E. Nelson, *J. Org. Chem.*, 33 (1968) 1075.
- 10 J.W. de Haam et L.J.M. van de Ven, *Org. Magn. Reson.*, 5 (1973) 147; P.A. Couperus, A.D.H. Clague et J.P.C.M. van Dongen, *Org. Magn. Reson.*, 8 (1976) 426.
- 11 T. Hiyama, M. Obayashi, I. Mori et H. Nozaki, *J. Org. Chem.*, 48 (1983) 912.
- 12 M. Mousseron-Canet, M. Mousseron et C. Levallois, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1963) 376.