

BICYCLISATIONS RADICALAIRES DES N-CHLOROAMINES ETHYLENIQUES.  
NOUVELLE VOIE D'ACCES AUX DERIVES DE LA PYRROLIZIDINE ET DE L'INDOLIZIDINE.

Jean-Marie SURZUR et Lucien STELLA

Laboratoire associé au CNRS n°126  
Faculté des Sciences et Techniques de Saint Jérôme  
13397 Marseille Cédex 4 - France.

(Received in France 7 May 1974; received in UK for publication 13 May 1974)

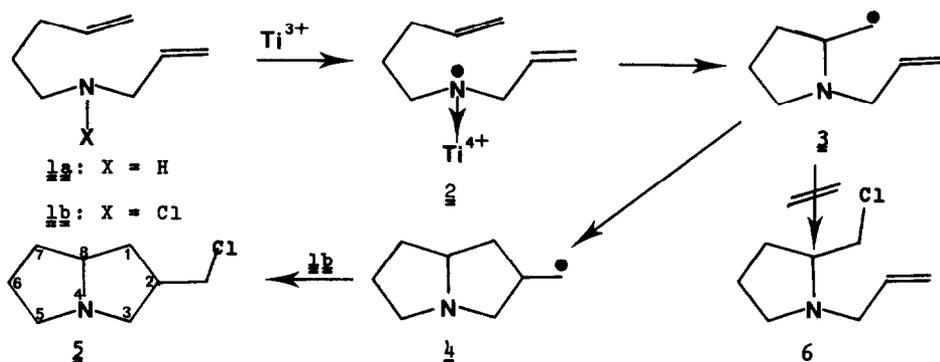
On sait que la cyclisation radicalaire des N-chloro pentène-4 yl amines conduit aux systèmes pyrrolidiniques fonctionnalisés en position 2, par l'intermédiaire de radicaux aminés complexés (1a), protonés (1a), ou neutres (1b). Nous avons montré que cette méthode pouvait être appliquée à la synthèse stéréosélective de systèmes azabicycliques pontés (3,2,1)<sup>(1c)</sup>.

Nous présentons ici une voie de synthèse sélective de chlorométhyl-2 pyrrolizidine et de benzo (f) indolizidine par bicyclisation radicalaire de N-chloro N-allyl pentène-4 yl amine et de N-chloro N-benzyl pentène-4 yl amine. Ces composés peuvent être considérés comme les pierres à bâtir de nombreux alcaloïdes ; en effet, on connaît une centaine d'alcaloïdes dont le squelette est bâti autour du noyau de la pyrrolizidine (2a). A l'exception de quelques rares exemples (3), les pyrrolizidines fonctionnalisées en position 2 ne sont pas connues<sup>(4)</sup>. On trouve en revanche, un grand nombre d'alcaloïdes comprenant le motif tétrahydroisoquinoléine (2b) présent dans la benzo (f) indolizidine.

Nous avons appliqué la méthode qui fait intervenir les radicaux aminés complexés par des sels métalliques, en utilisant comme système réducteur le trichlorure de titane (1a).

A partir de la N-chloro N-allyl pentène-4 yl amine 1b, on obtient de façon très sélective la chlorométhyl-2 pyrrolizidine comme unique produit de la réaction (schéma 1). L'amine 1a (Eb = 148°C, n<sub>D</sub><sup>25</sup> = 1,4458), obtenue par réaction du bromo-1 pentène-4 sur l'allylamine (Rdt = 72%), conduit facilement (5) à la N-chloroamine correspondante 1b (Eb<sub>0,2</sub> = 40°C, n<sub>D</sub><sup>25</sup> = 1,4608, Rdt = 78%). A une solution de cette dernière (125<sub>m</sub> moles) dans 100 cm<sup>3</sup> d'un mélange acide acétique-eau (50/50), parcouru par un courant d'azote et maintenu à -10°C, on additionne en 30 mn. une solution aqueuse de TiCl<sub>3</sub> à 15% (12<sub>m</sub> moles) jusqu'à obtention d'un test iodométrique négatif. Après traitement (1a), on obtient par distillation 12,6 g (Rdt = 66%) d'un produit dont l'analyse chromatographique et spectrale montre qu'il s'agit d'un produit unique 2 (Eb<sub>0,3</sub> = 58°C, n<sub>D</sub><sup>25</sup> = 1,4922, IR: ν<sub>C-Cl</sub> = 720 cm<sup>-1</sup>, ν<sub>C-N</sub> = 1100 cm<sup>-1</sup>, RMN (CCl<sub>4</sub>) (ppm) : 3,51 et 3,53 (2 dbts, 2H), SM : M<sup>+</sup> = 159 (C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>NCl)). La jonction des deux cycles à cinq chaînons étant obligatoirement cis, l'analyse du spectre de RMN s'accorde avec l'existence, en proportions sensiblement égales, des deux isomères où le groupement chlorométhyle

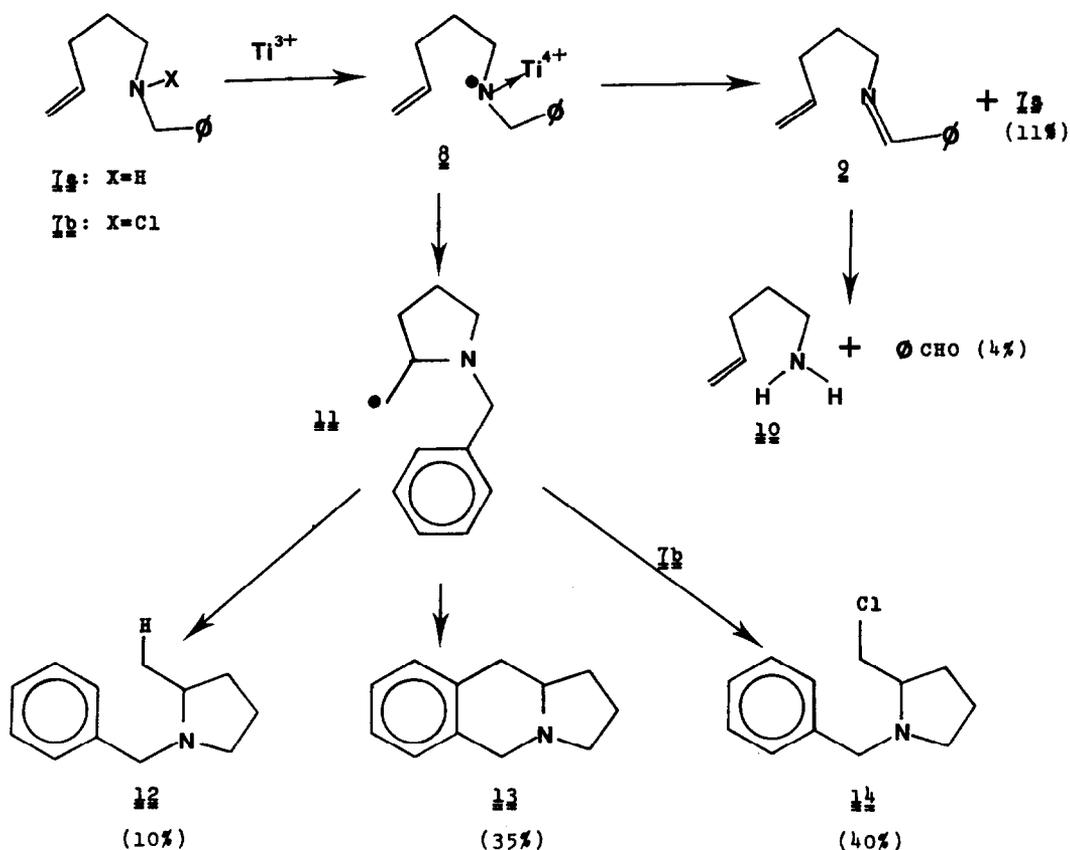
est respectivement endo et exo.



SCHEMA 1

La cyclisation à cinq chaînons du radical aminé complexé  $\underline{2}$  conduit au radical carboné  $\underline{3}$  dont l'orbitale décrivant l'électron célibataire est convenablement placée par rapport à la double liaison du groupement N-allyle. Une telle disposition relative des sites réactionnels conduit à une seconde cyclisation radicalaire à cinq chaînons dont l'énergie d'activation est inférieure à celle de la réaction de transfert. En effet, nous n'obtenons pas dans ce cas de chlorométhyl-2 N-allyl pyrrolidine  $\underline{6}$ . Ce résultat avec  $TiCl_3$ , joint à d'autres observations (6) qui seront discutées dans le mémoire définitif, suggère que le radical carboné  $\underline{4}$  est oxydé par transfert de chlore au cours d'une réaction en chaîne impliquant une molécule de N-chloroamine  $\underline{1b}$  plutôt que par une réaction de transfert de coordinat comme nous l'avions proposé antérieurement (1a).

A partir de la N-chloro N-benzyl pentène-4 yl amine  $\underline{7b}$ , on isole avec un rendement global de 53% un mélange de produits. Le chemin réactionnel et les pourcentages des produits obtenus sont indiqués sur le schéma 2. L'amine  $\underline{7a}$  ( $Eb_2 = 100^\circ C$ ,  $n_D^{25} = 1,5138$ ), obtenue par réaction du bromo-1 pentène-4 sur la benzylamine (Rdt = 58%), est transformée en N-chloroamine  $\underline{7b}$  (Rdt = 87%, non distillable). Dans les mêmes conditions que précédemment nous avons traité 11mmoles de N-chloro N-benzyl pentène-4 yl amine  $\underline{7b}$  par 10mmoles de trichlorure de titane. Nous avons obtenu, après distillation, ( $Eb_{0,1} = 80-100^\circ C$ ) 4,4 g (Rdt = 53%) d'un mélange de produits séparés par CPV préparative (Silicone SE 30, 10' 3/8'', 175°C) et identifiés par analyse spectrale. La composition du mélange est la suivante : benzaldehyde (4%), N-benzyl méthyl-2 pyrrolidine (10%), N-benzyl pentène-4 yl amine (11%), benzo (f) indolizidine (35%), N-benzyl chloro-3 pipéridine (40%). Ce dernier composé résulte de la transposition thermique de la chlorométhyl-2 N-benzyl pyrrolidine  $\underline{14}$ .



SCHEMA 2

Le radical aminé complexé **8** qui est formé par réduction de la N-chloro amine **7b** conduit par hétérocyclisation radicalaire (85% des produits isolés) au radical carboné **11**. Dans ce cas, la réaction de substitution aromatique homolytique qui conduit à la benzo (f) indolizidine **13**, entre en compétition avec la réaction de transfert d'hydrogène ou de chlore fournissant respectivement la méthyl-2 N-benzyl pyrrolidine **12** et la chlorométhyl-2 N-benzyl pyrrolidine **14**. Ainsi, bien que le radical carboné primaire **11** qui résulte de la première cyclisation soit bien situé pour donner lieu à une deuxième cyclisation radicalaire, il n'attaque pas aussi facilement un noyau aromatique qu'une double liaison éthylénique. Toutefois on peut imaginer une conversion possible **14** + **13**, ce qui permet d'envisager, par cette voie, la synthèse de composés tricycliques de ce type.

A côté des produits de cyclisation, on observe la formation de dérivés pouvant provenir d'une réaction de dismutation ( benzaldéhyde: 4% ) et une quantité relativement importante (11%) d'amine 7a. Ce produit, ainsi que la méthyl-2 N-benzyl pyrrolidine 12, ne sont habituellement pas obtenus dans les réactions des radicaux aminés complexés; ils résultent de la présence dans le milieu réactionnel de substrats possédant des atomes d'hydrogène de type benzylique.

#### Références

- (1)(a) J.M. SURZUR, L. STELLA et P. TORDO, Bull. Soc. Chim., 1970, 115.  
(b) J.M. SURZUR, L. STELLA et P. TORDO, Tet. Letters, 1970, 3107.  
(c) J.M. SURZUR, L. STELLA et R. NOUGUIER, Tet. Letters, 1971, 903.
- (2)(a) S.W. PELLETIER, Chemistry of the alkaloids, Van Nostrand Reinhold company, N.Y., 1970, P. 387.  
(b) Ibid, P. 31.
- (3) N.J. LEONARD et C.H. BURK, J. amer. chem. Soc., 1950, 72, 2543.
- (4) G. FODOR, Recent developments in the chemistry of the natural compounds, Akademiai Kiado, Budapest, 1965, Vol. 1, P. 53.
- (5) J.M. SURZUR, P. TORDO et L. STELLA, Bull. Soc. Chim., 1970, 111.
- (6)(a) C.L. JENKINS et J.K. KOCHI, J. org. Chem., 1971, 36, 3103.  
(b) C.L. JENKINS et J.K. KOCHI, J. amer. chem. Soc., 1972, 94, 843 et 856.