

CYCLISATION D'ALLYL SILANES. UNE VOIE D'ACCES EFFICACE
AUX SQUELETTES INDOLIZIDINE ET QUINOLIZIDINE.

Jean-Claude Gramain et Roland Remuson

Laboratoire de Chimie et Biochimie des Substances Naturelles
Equipe de Recherche Associée au CNRS n° 392, Université de Clermont-II
B.P. 45, 63170 AUBIERE, FRANCE.

Abstract : The allyl silane synthon 1 can be used in intramolecular cyclisation on α -acyliminium ions to afford in high yield indolizidine and quinolizidine compounds.

La préparation du synthon silylé 1 et son utilisation dans des réactions de substitution électrophile sur un noyau aromatique, après échange du silicium par le thallium, ont été récemment décrites dans la littérature¹. Nous avons réalisé indépendamment la synthèse de l'alcool 1 dans le but de l'utiliser pour des réactions de cyclisation intramoléculaire sur des ions acyl iminium. Nous décrivons dans le présent article l'utilisation de ce synthon pour accéder aux cycles indolizidine et quinolizidine qui constituent les squelettes de nombreux alcaloïdes².

L'alcool 1 qui comporte un groupe triméthylsilyl en position allylique a été préparé à partir du méthyl-3, butène-3, ol-1 selon une séquence de réactions déjà utilisée par Trost et al³ (Schéma 1). Ce schéma est analogue à celui utilisé par les auteurs japonais¹ et le rendement global (38 %) est comparable à celui observé par ces auteurs.

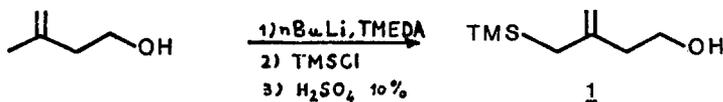


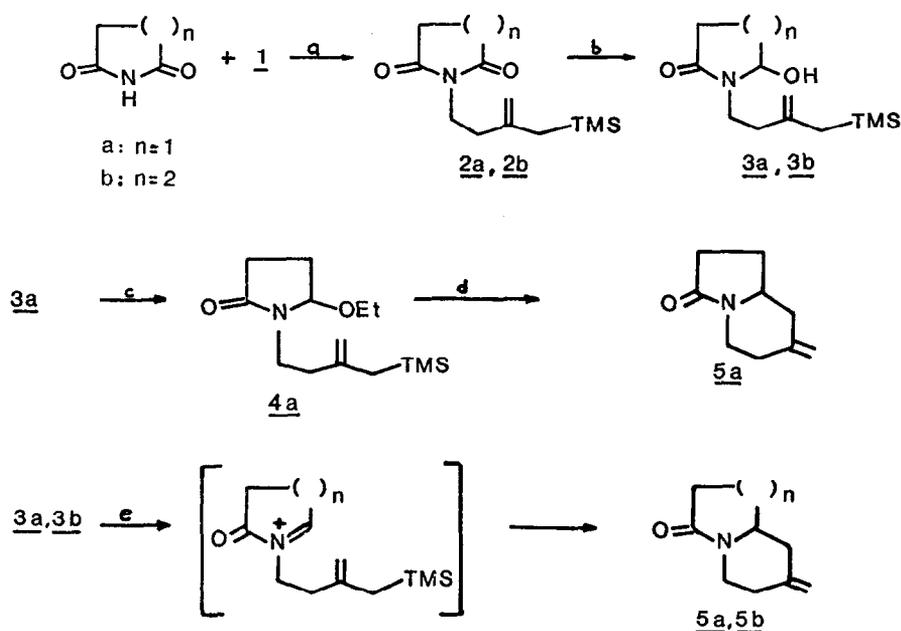
Schéma 1

Les dérivés silylés allyliques constituent une classe de nucléophiles qui a récemment reçu de nombreuses applications en synthèse organique⁴. Ces composés, très réactifs, donnent lieu le plus souvent à des réactions régio et stéréosélectives. Leur action sur des ions α -acyl iminium a été utilisée avec succès dans des réactions de type intermoléculaire⁵.

Des réactions de cyclisation de dérivés silylés allyliques et propargyliques dans lesquels la double liaison est située dans la chaîne carbonée, sur des ions acyl iminium ont

déjà été décrites par Hiemstra et Speckamp⁶. Selon la même stratégie, l'utilisation de 1 dans lequel la double liaison est extérieure à la chaîne carbonée doit conduire à des composés présentant un groupe méthylène exocyclique susceptible de transformations ultérieures.

La condensation de l'alcool 1 sur le succimide et le glutarimide selon la méthode de Mitsunobu⁷ conduit aux imides 2a (71 %)⁸ et 2b (61 %)⁹. Ceux-ci sont réduits par le borohydrure de sodium dans le méthanol pour conduire aux hydroxy lactames 3a (100 %)¹⁰ et 3b (80 %)¹¹ (Schéma 2).



a) DEAD, PPh₃, THF, b) NaBH₄, MeOH, 0°C, c) NaH, EtI, THF, d) TiCl₄, CH₂Cl₂, 25°C, e) CF₃CO₂H, CH₂Cl₂, 0°C.

Schéma 2

L'amidoalkylation des dérivés silylés allyliques et vinyliques a été décrite soit à partir d'éthoxy lactames en présence d'acides de Lewis comme catalyseurs⁵, soit plus récemment directement à partir d'hydroxylactames en présence d'acide trifluoroacétique^{6,12}.

Selon la première méthode, le traitement de l'hydroxy lactame 3a par l'iodure d'éthyle en présence d'hydruure de sodium conduit à l'éthoxy lactame 4a (90 %)¹³. L'addition du tétrachlorure de titane (1 eq.) à une solution de 4a dans le chlorure de méthylène maintenue à 25°C pendant 5 min. conduit au produit de cyclisation 5a (80 %). Le choix de l'acide de Lewis est crucial^{5a} ; en effet, l'utilisation d'autres acides (SnCl₄, BF₃-OEt₂) ne conduit pas aux produits escomptés. L'éthoxy lactame dérivée du glutarimide n'est par contre pas accessible : le traitement de 3b dans les conditions décrites précédemment conduit au produit d'ouverture de ce composé.

Par contre le traitement direct des hydroxylactames 3a et 3b par l'acide trifluoroacétique (4 eq.) (deuxième méthode) dans le chlorure de méthylène (0°C, 4h) conduit aux produits de cyclisation 5a (70 %) ¹⁴ et 5b (94 %) ¹⁵. La position exocyclique de la double liaison est confirmée par la présence en RMN de ¹H de deux protons éthyléniques à 4,85 ppm (J = 0 Hz) et en RMN du ¹³C de deux carbones éthyléniques dont les déplacements chimiques sont caractéristiques d'un groupe méthylène exocyclique.

Cette méthode, basée sur l'attaque nucléophile de dérivés silylés allyliques sur des ions α-acyl iminium, constitue donc une voie d'accès rapide et efficace à des squelettes indolizidine et quinolizidine fonctionnalisés et donc précurseurs d'alcaloïdes de ces séries. D'autres applications de l'utilisation de ce synthon sont en cours.

Références et Notes

1. M. Ochiai, E. Fujita, M. Arimoto et H. Yamaguchi, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 86 (1983).
2. J.A. Lambertson et M.F. Grundon dans "The Alkaloids", Specialist Periodical Reports, The Chemical Society, London, 1983, Vol. 13, p. 82,87.
3. B.M. Trost et D.M.T. Chan, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 2315 (1983).
4. a) T.H. Chan et I. Fleming, *Synthesis*, 761 (1979) ; b) I. Fleming, *Chem. Soc. Reviews*, **10**, 83 (1981).
5. a) G.A. Kraus et K. Neuenschwander, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 134 (1982).
b) D.J. Hart et Y.M. Tsai, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1567 (1981).
6. H. Hiemstra et W.N. Speckamp, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1407 (1983).
7. O. Mitsunobu, *Synthesis*, **1**, (1981).
8. Imide 2a : huile, IR (film) : 1780, 1710 cm⁻¹ ; RMN de ¹H (CDCl₃) : δ 4,6 (s, 2H) ; 3,6 (t, J = 6 Hz, 2H) ; 2,65 (s, 4H) ; 2,2 (t, J = 6 Hz, 2H) ; 1,55 (s, 2H) ; 0,0 (s, 9H) ; RMN du ¹³C (CDCl₃) δ : 178,5 ; 145,3 ; 110,9 ; 38,6 ; 37,1 ; 29,6 ; 27,7 ; 0,0 ; masse exacte calculée pour C₁₂H₂₁NO₂Si : 239, 1336 ; trouvée : 239, 1346.
9. Imide 2b : huile, IR (film) : 1730, 1680, 1350, 1250, 855 cm⁻¹ ; RMN de ¹H (CDCl₃) : δ 4,55 (s, 2H) ; 3,85 (t, J = 7 Hz, 2H) ; 2,55 (m, 4H) ; 2,1 (m, 4H) ; 1,5 (s, 2H) ; 0,0 (s, 9H) ; RMN du ¹³C (CDCl₃) δ : 173,7 ; 146,1 ; 110,5 ; 39,5 ; 37,7 ; 34,3 ; 27,9 ; 18,6 ; 0,0 ; masse exacte calculée pour C₁₃H₂₃NO₂Si : 253, 1492 ; trouvée : 253, 1501.
10. Hydroxylactame 3a : F = 48°C (éther) ; IR (film) : 3350, 1670 cm⁻¹ ; RMN de ¹H (CDCl₃) : δ 5,2 (m, 1H) ; 4,6 (m, 3H dont 1H échangeable avec D₂O) ; 3,1-3,7 (m, 2H) ; 2,0-2,4 (m, 6H) ; 1,5 (s, 2H) ; 0,0 (s, 9H) ; RMN du ¹³C (CDCl₃) δ : 176,5 ; 145,9 ; 110,3 ; 84,5 ; 39,7 ; 37,3 ; 30,4 ; 29,5 ; 27,9 ; 0,0 ; masse exacte calculée pour C₁₂H₂₃NO₂Si : 241, 1492 ; trouvée : 241, 1493.
11. Hydroxylactame 3b : huile, IR (film) : 3300, 1650, 1250 cm⁻¹ ; RMN de ¹H (CDCl₃) : δ 6,4 (t, 1H) ; 4,55 (s, 2H) ; 4,2 (s, 1H, échangeable avec D₂O) ; 3,1-3,7 (m, 4H) ; 2,0-2,2 (m, 4H) ; 1,6 (m, 2H) ; 1,45 (s, 2H) ; 0,0 (s, 9H) ; RMN du ¹³C (CDCl₃) δ : 174,9 ; 145,9 ; 110,4 ; 63,0 ; 39,1 ; 38,8 ; 37,5 ; 33,4 ; 27,8 ; 23,4 ; 0,0 ; masse exacte calculée pour

$C_{13}H_{25}NO_2Si$: 255, 1648 ; trouvée : 255, 1655.

12. L.E. Overman, T.C. Malone et G.P. Meier, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 6993 (1983).
13. Ethoxylactame 4a : huile, IR (film) : 1700 cm^{-1} ; RMN de 1H ($CDCl_3$) δ : 5,0 (m, 1H) ; 4,65 (s, 2H) ; 3,5 (m dont 1 q., 4H) ; 2,25 (m, 6H) ; 1,6 (s, 2H) ; 1,2 (t, 3H) ; RMN du ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 176,0 ; 146,0 ; 110,1 ; 90,6 ; 62,8 ; 40,3 ; 37,4 ; 30,3 ; 27,9 ; 26,2 ; 16,7 ; 0,0 ; masse exacte calculée pour $C_{14}H_{27}NO_2Si$: 269, 1804 ; trouvée : 269, 1808.
14. 5a : huile, IR (film) : $1690, 1650\text{ cm}^{-1}$; RMN de 1H ($CDCl_3$) δ : 4,83 (s, 2H) ; 4,22 (dq, $J = 13$; 5,8 ; 1,6 Hz, 1H) ; 3,45 (m, 1H) ; 1,5-2,7 (m, 9H) ; RMN du ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 173,7 ; 143,65 ; 110 ; 55 ; 58,3 ; 42,3 ; 40,7 ; 33,3 ; 30,2 ; 24,9 ; masse exacte calculée pour $C_9H_{13}NO$: 151,0994 ; trouvée : 151,0990.
15. 5b : huile, IR (film) : 1650 cm^{-1} ; RMN de 1H ($CDCl_3$) δ : 4,9 (m, 1H) ; 4,7 (s, 2H) ; 3,25 (m, 1H) ; 1,5-2,7 (m, 11H) ; RMN du ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 169,4 ; 144,6 ; 109,5 ; 57,3 ; 43,1 ; 42,3 ; 34,0 ; 33,0 ; 30,0 ; 19,0 ; masse exacte calculée pour $C_{10}H_{15}NO$: 165,1150 ; trouvée : 165,1147.

(Received in France 19 October 1984)