

RÉACTIVITÉ D'IMINOPHOSPHORANES POLYFONCTIONNALISÉS

C. CARITÉ^a, J.P. ALAZARD^a, K. OGINO^b et C. THAL^a

^aI. C. S. N./C. N. R. S., 91198 Gif-sur-Yvette Cedex, France

^bFaculty of Engineering, Osaka City University, Osaka, 558 Japan

Summary : The reactivity of some functionalized azides has been studied under the conditions of the Staudinger and aza-Wittig reactions. With the azides having a trifluoroacetamido group in the ortho-position of the aromatic ring, intramolecular reactions have been observed which allow new synthetic approaches to indoline and imidazoindole compounds.

Dans le cadre d'une approche concernant la synthèse totale du rhazinilame 1^{1a}, alcaloïde indolique prototype d'une nouvelle classe de poison du fuseau^{1b}, nous avons été conduits à étudier la réactivité d'iminophosphoranes issus d'azides polyfonctionnalisés dans les conditions des réactions de Staudinger² et d'aza-Wittig³ (schéma 1).

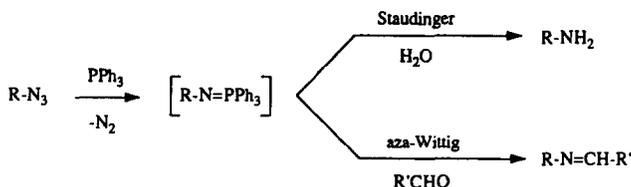
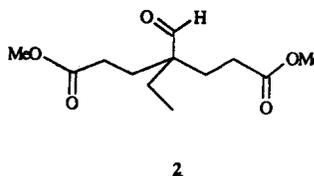
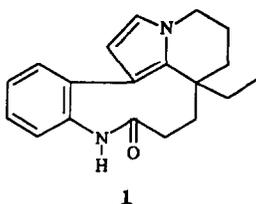


schéma 1

Appliquées à des azides appropriés (Tableau I), ces réactions donnent accès à des amines ou à des imines qui sont des précurseurs (isolables ou non) du rhazinilame 1.

Nous décrivons ici des réactivités inattendues d'azides polyfonctionnalisés (Tableau I), le partenaire aldéhydique des réactions d'aza-Wittig étant le 4-éthyl 4-formyl pimélate de diméthyle 2⁴.



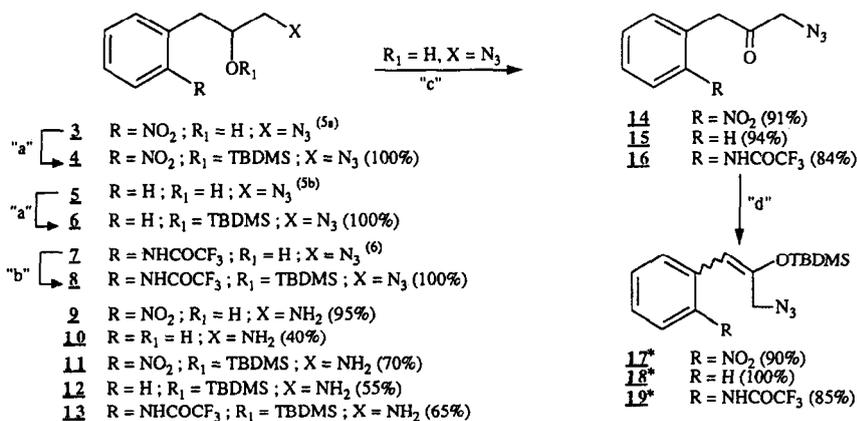


Tableau I

a) TBDMS-Cl - imidazole - DMAP - DMF - 40 °C; b) TBDMS-Cl - imidazole - DMF - 60 °C;
 c) réactif de Jones - acétone; d) TBDMS-Cl - DBU - THF; * un seul isomère est obtenu.
 Conditions réactionnelles (Staudinger) : 1/ PPh₃ : 1éq - THF - reflux 2 à 3h; 2/ H₂O : 30 à
 50 éq - reflux 1 nuit.

1. Réaction de Staudinger :

Seuls les iminophosphoranes issus des azidoalcools 3 et 5 et des azidoéthers 4, 6 et 8 sont hydrolysés normalement en conduisant aux amines correspondantes 9, 10, 11, 12 et 13.

Deux limitations ont été mises en évidence :

- La première est liée à la présence sur le carbone en β de l'imino-phosphorane d'une cétone (14, 15 et 16) ou d'un énol silylé (17, 18 et 19) ; on obtient dans ce cas des mélanges complexes de produits non identifiés.

- La seconde est liée à la présence du groupe trifluoroacétamido sur le noyau aromatique ; l'azidoalcool 7, en effet, ne fournit pas l'amine correspondante mais la seule indoline 20⁸. Ce résultat s'interprète à partir de l'ouverture intramoléculaire de l'intermédiaire oxazaphospholidine 22^{9a,9b}, suivie d'un transfert du groupe acyle. Après déshydrogénation (DDQ-PhCH₃) et hydrolyse de l'amide (Na₂CO₃-MeOH-H₂O), on obtient le 2-aminométhylindole 21¹⁰ (Schéma 2).

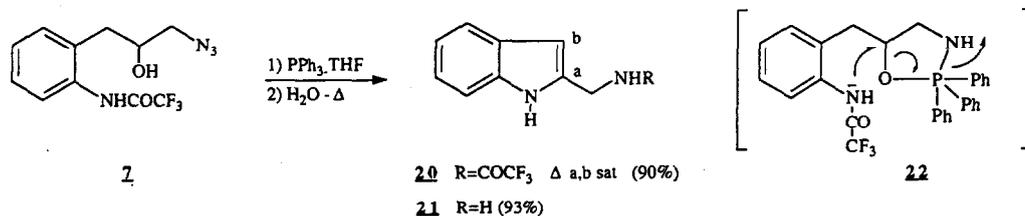
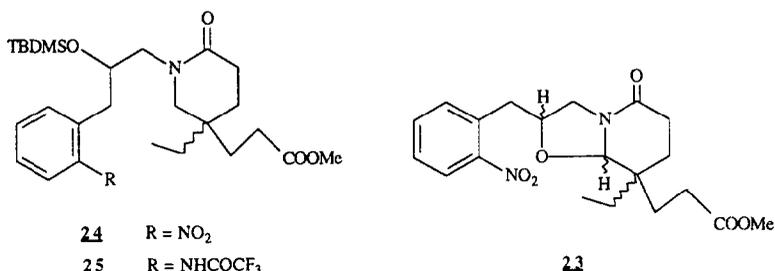


schéma 2

2. Réaction d'aza-Wittig :

La réaction d'aza-Wittig de l'azidoalcool 3 (PPh_3 , 1 eq ; aldéhyde 2, 1,2 eq ; THF, reflux 18 h) fournit un mélange des oxazolidinelactames diastéréoisomères 23, résultant du piégeage intramoléculaire de l'imine par l'hydroxyle libre suivi de lactamisation (Rdt= 35%)¹¹.

En présence de l'alcool protégé (azidoéthers 4 et 8), les imines intermédiaires peuvent être réduites *in situ* par NaBH_4 en amines qui conduisent respectivement aux lactames 24¹² et 25¹³ avec des rendements moyens (respectivement 33% et 25%).



En revanche, la réaction d'aza-Wittig de l'énol silylé 19 (PPh_3 , 1 eq ; aldéhyde 2, 1 eq ; THF, reflux 24 h) ne donne lieu à aucune réaction intermoléculaire. Après déprotection ($\text{nBu}_4\text{N}^+\text{F}^-$), on isole la pseudo-base 28¹⁴ (Rdt = 42%), qui, traitée en milieu acide ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$) fournit l'imidazoindole 29¹⁵. La formation intermédiaire d'une 1,3 benzodiazocine 5-one 27¹⁶, issue d'une réaction d'aza-Wittig intramoléculaire (composé 26) pourrait rendre compte des résultats observés (Schéma 3). La protection de la fonction cétone sous forme d'un énoilsilylé est ici essentielle, puisque la réaction d'aza-Wittig du cétoazide correspondant 16 ne conduit qu'à un mélange complexe. L'étude de cette nouvelle voie d'accès au squelette imidazoindole est en cours.

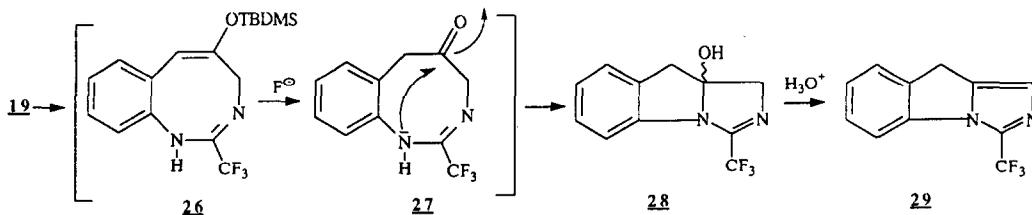


schéma 3

Au cours de cette étude, nous avons confirmé l'intérêt synthétique des iminophosphoranes polyfonctionnalisés en isolant d'une part des intermédiaires utiles pour la synthèse du rhazinilame 1 (composés 23, 24 et 25) et d'autre part en réalisant des synthèses originales d'hétérocycles (indoline 20 et imidazoindole 29). Nous avons également montré que la réactivité de ces iminophosphoranes dépendait de la nature et de la position relative des autres groupements fonctionnels présents.

Remerciements : Nous remercions les Professeurs G. OURISSON et P. POTIER pour leur intérêt au cours de ce travail.

Références et notes :

1. a) Hémisynthèse et synthèse totale : Ratcliffe, A.H., Smith, G.F. et Smith, G.N.; *Tetrahedron Letters*, 1973, 52, 5179 ; b) Mise en évidence des propriétés antitubuline du (-)rhazinilame : Thoison, O., Guénard, D., Sévenet, T., Kan-Fan, C., Quirion, J.C., Husson, H.-P., Deverre, J.R., Cheon-Chan Kai et Potier, P.; C. R. Acad. Sc. Paris, 1987, 304, série II, 157.
2. Gololobov, Y.G., Zhmurova, I.N. et Kasukhin, L.F.; *Tetrahedron*, 1981, 37, 437.
3. Scriven, E.F.V. et Turnbull, K.; *Chem. Rev.*, 1988, 88, 298 ; Molina, P., Alajarin, M. et Vidal, A.; *Tetrahedron Letters*, 1988, 29, p. 3849.
4. Kuehne, M.E.; J. Amer. Chem. Soc., 1964, 86, 2946 ; Lloydia, 1964, 27, 435.
5. a) A partir de l'allylbenzène : 1) nitration, voir Réf. 7 ; 2) MCPBA-CH₂Cl₂ puis séparation sur silice des régioisomères o-NO₂ et p-NO₂ ; 3) NaN₃-H₂O-CH₃CN. b) Même séquence sans nitration.
6. A partir de la N-allylaniline : 1) Aza-Claisen voir Réf. 7 ; 2) (CF₃CO)₂O-Na₂CO₃-éther ; 3) MCPBA-Na₂CO₃-CH₂Cl₂ ; 4) NaN₃-NH₄Cl-H₂O-CH₃CN.
7. Hurd, C.D. et Jenkins, N.W.; J. Org. Chem., 1957, 22, 1418.
8. Caractéristiques de 20 : RMN¹H 200 MHz (CDCl₃) : 2,76 (1H, dd, J = 9 et J = 18) ; 3,19 (1H, dd, J = 9 et J = 18) ; 3,5 à 3,6 (2H, m) ; 3,6 (1H, s élargi, disparaissant après deutériation, NH) ; 4,13 à 4,2 (1H, m) ; 6,65 (1H, d) ; 6,77 (1H, t) ; 6,87 (1H, s élargi, NHCOCF₃) ; 7,04 (1H, t) ; 7,09 (1H, d) ; IR(nujol) : 3310, 3200(NH) ; 1710(ν C=O amide) ; SM(IE) : 244(M⁺).
9. a) Isolement d'une oxazaphospholidine stable. Legters, J., Thijs, L. et Znanenburg, B.; *Tetrahedron Letters*, 1989, 36, 4881. b) Dans le cas de l'azidoalcool 5, l'oxazaphospholidine analogue de 22 a pu être caractérisée par SM-IE (M⁺ = 411).
10. Pour une synthèse de 2-aminométhyl indole, voir Wright, W.B. Jr. and Brabander, H.; *J. Med. Chem.*, 1968, 11, 1164.
11. a) Caractéristiques de 23 : (4 diastéréoisomères) : RMN¹H 400 MHz (CDCl₃) (spectre partiel) : 0,78 (t) 0,83 (t) 0,88 (t) 0,90 (t) (3H, CH₃) ; 3,26 (s) 3,29 (s) et 3,35 (2 s confondus) (3H, OCH₃) ; 4,13 (s) 4,15 (s) 4,29 (s) 4,34 (s) (1H, CH) ; 6,73 (m, 2H) 6,86 (t, 1H) et 7,24 (d, 1H) (H aromatiques). IR(CHCl₃) : 3050, 3000 (ν C-H aromatiques) ; 1732 (ν C=O ester) ; 1640 (ν C=O lactame) ; 1529 (Ar-NO₂) ; SM(IC) : 391(MH⁺). b) Pour une analogie, voir Meyers, A.I., Harre, M. and Garland, R.; *J. Amer. Chem. Soc.* 1984, 106, 1146.
12. Caractéristiques de 24 : (2 diastéréoisomères) : RMN¹H 200 MHz (CDCl₃) (spectre partiel) : - 0,65 (3H, s, Si-CH₃) ; - 0,2 (3H, s, Si-CH₃) ; 0,7 (9H, s, Si-C(CH₃)₃) ; 0,80 (t, J = 7) et 0,81³ (t, J = 7) (3H, CH₃) ; 1,16 (q, J = 7) et 1,18 (q, J = 7) (2H, CH₂-CH₃) ; 3,61 (s) et 3,63 (s) (3H, OCH₃) ; 4,03 (m) et 4,13 (m) (1H, C-H) ; 7,33 (m, 3H) et 7,83 (m, 1H) (H aromatiques). IR(CHCl₃) : 3040, 3010 (ν C-H aromatiques) ; 1732 (ν C=O ester) ; 1629 (ν C=O lactame) ; 1525 (Ar-NO₂). SM(IC) : 507 (MH⁺).
13. Caractéristiques de 25 : (2 diastéréoisomères) : RMN¹H 200 MHz (CDCl₃) (spectre partiel) : - 0,33 (3H, s, Si-CH₃) ; 0,00 (3H, s, Si-CH₃) ; 0,73 (9H, s, Si-C(CH₃)₃) ; 0,85 (t, J = 7) et 1,18 (t, J = 7) (3H, CH₃) ; 3,68 (s) et 3,73 (s) (3H, OCH₃) ; 4,12 (m, 1H, C-H) ; 7,25 (m, 3H) et 7,62 (d, 1H) (H aromatiques) ; 9,31 (s, 1H) et 9,35 (s, 1H) (NHCOCF₃) ; IR(CHCl₃) : 3337 (νN-H) ; 1731 (νC=O ester) ; νNHCOCF₃) ; 1632 (νC=O lactame) ; SM(FAB) : 573 (MH⁺), 515, 441, 377 et 228.
14. Caractéristiques de 28 : RMN¹H 400 MHz (CDCl₃) : 3,00 (s, 1H, OH) ; 3,25 (AB, J = 17, 2H, CH₂) ; 4,05 (ABd, J = 18, J=2, 2H, CH₂) ; 7,10 (t, J = 7, 1H) et 7,23 (m, 3H) (H aromatiques) ; IR(CHCl₃) : 3240 (large, ν OH) ; 1625 ; 1610 ; 1600. SM(IC) : 243 (MH⁺) ; 225 (MH⁺-H₂O) ; 146.
15. La même réactivité est observée en l'absence d'aldéhyde 2.
16. Revue sur les benzodiazocines : Grasso, S., Zappala, M. et Chimirri, A.; *Heterocycles*, 1987, 26, 2477.