

Nouvelle synthèse diastéréo- et énantiosélective d'hétérocycles par voie anionique

Edwige Lorthois* senior scientist, Jean-François Normant professeur, Ilane Marek chargé de recherche

Bien que la synthèse d'hétérocycles par cyclisation anionique ne soit que très peu répandue dans la littérature, elle offre, de par sa simplicité et sa grande diastéréosélectivité, une alternative intéressante aux stratégies déjà connues.

En effet, l'extension de la réaction de cyclisation de type zinca-ène-allène [1] (X = CH₂) aux éthers (X = O) et aux amines (X = NMe) propargyliques a permis la synthèse de tétrahydrofuranes et de pyrrolidines polysubstitués avec de bons rendements et une bonne diastéréosélectivité en une seule étape réactionnelle. La stéréochimie des produits obtenus pouvant être rationalisée par l'état de transition A (schéma 1).

Dans tous les cas de figure étudiés, un substituant sur la chaîne carbonée occupe préférentiellement une position pseudo-équatoriale dans l'état de transition. En revanche en série lithiée, et seulement dans certains cas, l'organolithien propargylique effectue une double réaction de carbométallation sur la double puis sur la triple liaison silylée [2] permettant d'accéder, après équilibration [3] de l'organométallique vinylique résultant, au dérivé bicyclique correspondant de façon hautement diastéréosélective (schéma 2).

Parallèlement à ces travaux, nous avons étudié une nouvelle réaction de cyclisation anionique, et nous avons pu montrer que les énoles de zinc α -aminés [1d, 4] permettent un nouvel accès à des analogues β -méthylés de la proline. L'introduction de substituants R₁ et R₂ sur la chaîne linéaire permet la synthèse diastéréosélective de pyrrolidines polysubstituées. L'utilisation d'une copule

chirale (R₃ = Me) sur l'atome d'azote conduit à la synthèse de pyrrolidines chirales (schéma 3).

Cette stratégie a été appliquée avec succès à la synthèse de pipéridines

[5]. L'étude de l'influence de substituants sur le déroulement stéréochimique de la réaction de cyclisation a révélé l'influence décisive d'un substituant en β de l'atome d'azote (schéma 4).

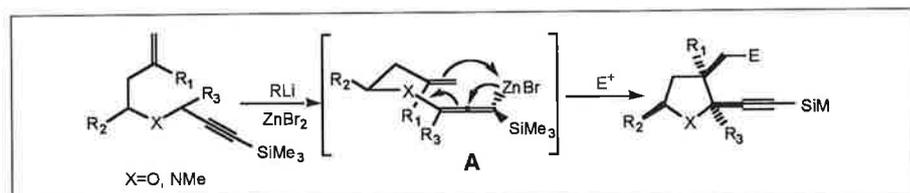


Schéma 1.

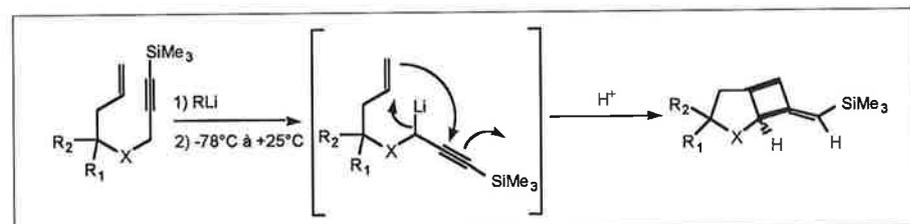


Schéma 2.

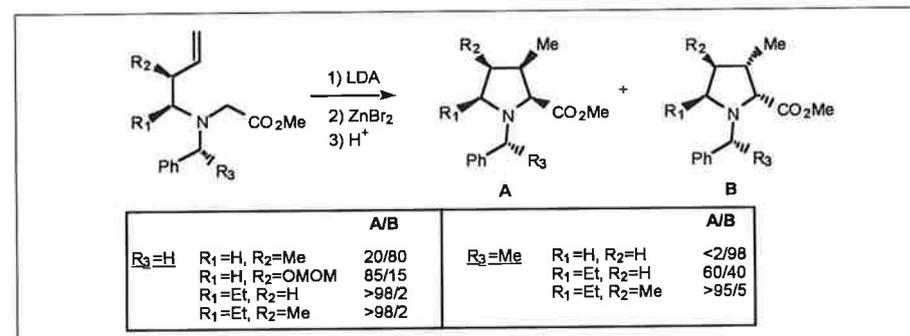


Schéma 3.

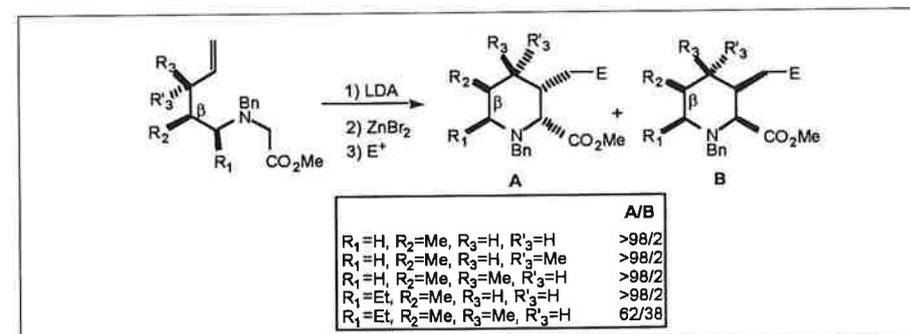


Schéma 4.

Edwige Lorthois est la lauréate 1998 du prix de thèse de la division Chimie organique.

* Parke-Davis, 3-9, rue de la Loge,
94265 Fresnes.

Tél. : 01.40.96.77.91.

Ainsi, les réactions de cyclisation de type zinca-ène-allène et zinca-énolate offrent une nouvelle voie d'accès diastéréosélective aux tétrahydrofuranes, pyrrolidines et pipéridines polysubstitués en un nombre restreint d'étapes chimiques.

Références

- [1] Meyer C., Marek I., Courtemanche, G., Normant J.F., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, p. 863-871 ; b) Meyer C., Marek I., Normant J.F., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, p. 857-860 ; c) Lorthiois E., Marek I., Meyer C., Normant J.F., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, p. 1263-1266 ; d) Lorthiois E., Marek I., Normant J.F., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, p. 89-92.
- [2] a) Harms A.E., Stille J.R., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, p. 6565-6568 ; b) Bailey W.F., Ovaska T.V., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, p. 627-630 ; c) Rigollier P., Young J.R., Fowley L.A., Stille J.R., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, p. 9441-9442.
- [3] a) Bailey W.F., Ovaska T.V., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, p. 3080-3090 ; b) Negishi E.I., Takahashi T., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, p. 3402-3404.
- [4] a) Lorthiois E., Marek I., Normant J.F., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, p. 2442-2450 ; b) Karoyan P., Chassaing G., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *38*, p. 85-88 ; c) Karoyan P., Chassaing G., *Tetrahedron Asymmetry*, **1997**, *3*, p. 2025-2032.
- [5] Lorthiois E., Marek I., Normant J.F., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, p. 566-574.



RÉGIE EXCLUSIVE PUBLICITAIRE

★★★★ LES ÉDITIONS D'ILE DE FRANCE ★★★★★

102, Avenue Georges Clemenceau
94700 MAISONS ALFORT - FRANCE

Tél. : 01 43 53 64 00 - Fax : 01 43 53 48 00