

Nouvelles réactions domino anioniques utilisant la réactivité d'anions stabilisés

Jean Rodriguez* directeur de recherche

Summary : *New anionic domino reactions*

This account presents some recent contributions from our group to the field of anionic domino transformations involving combinations of nonidentical reactions. Our choice was to study the feasibility of processes initiated in the presence of very simple and user friendly bases such as potassium carbonate (K_2CO_3) or 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), involved in simple and well-known transformations such as Michael addition, aldolization, nucleophilic substitution, and retro-Dieckmann reaction. Sequential combinations of these different reactions have led to the proposal of new stereoselective one-pot methodologies, including up to five different steps, allowing the facile and efficient preparation of a variety of powerful synthetic intermediates such as bridged bicyclic compounds, functionalized seven- and eight-membered rings, and substituted vinyl- or allenyltetrahydrofurans.

Mots clés : *Réactions domino, addition de Michael, aldolisation, réaction de rétro-Dieckmann, C-O-cycloalkylation, cycloheptanes, cyclooctanes, vinyl- et allényltétrahydrofuranes.*

Key-words : *Domino reactions, Michael addition, aldolization, retro-Dieckmann fragmentation, C-O-cycloalkylation, cycloheptanes, cyclooctanes, vinyl- and allenyltetrahydrofurans.*

Notre équipe de recherche située au sein de l'UMR 6516 à l'université d'Aix Marseille III s'intéresse d'une manière générale à la synthèse stéréosélective de cibles bioactives d'origine naturelle ou non naturelle. Une partie de nos efforts consiste en la mise au point et au développement de nouvelles méthodologies efficaces, qui pourront être utilisées pour la construction de structures moléculaires complexes. Parmi les critères d'efficacité en synthèse organique, l'importance de la sélectivité sous toutes ses formes est largement reconnue aussi bien d'un point de vue purement académique qu'industriel comme en témoigne le nombre croissant de travaux à ce sujet. Outre ce facteur indispensable, nous avons défini deux autres critères qui

nous paraissent au moins aussi importants : d'une part, l'accessibilité des substrats et des réactifs en termes pratique et économique, d'autre part, la propreté des transformations mises en jeu de manière à limiter les problèmes de purification et la production de matières secondaires indésirables. Une manière efficace de regrouper ces trois critères fondamentaux consiste à utiliser des séquences réactionnelles en cascade encore appelées réactions domino [1]. Ces transformations qui sont en fait connues depuis longtemps [2] présentent un intérêt grandissant en chimie organique moderne. En effet, elles permettent d'assembler rapidement des substrats différents en répétant plusieurs opérations identiques, ou en enchaînant une série de réactions différentes qui utilisent les mêmes conditions opératoires et aboutissent à la formation de plusieurs liaisons chimiques en une seule opération sans avoir à isoler les différents intermédiaires réactionnels.

Les réactions domino constituent une famille particulièrement riche et

notre choix s'est porté sur l'étude de la faisabilité de nouvelles réactions domino anioniques initiées par une base facile à manipuler, d'accès aisé, et peu onéreuse qui pourrait intervenir dans des transformations simples et bien connues comme l'addition de Michael, l'aldolisation, la substitution nucléophile et la réaction de rétroDieckmann [3].

Pour illustrer cette thématique, nous avons centré nos recherches sur la construction stéréosélective de dérivés cycloheptaniques, cyclooctaniques et hydrofuraniques fonctionnalisés qui constituent les motifs structuraux de base de nombreuses cibles naturelles ou non naturelles d'intérêts biologiques. Dans ce but, nous avons développé de nouvelles méthodologies basées sur la réactivité d'énolates stabilisés vis-à-vis de divers électrophiles comme des aldéhydes α,β -insaturés et des composés 1,3- ou 1,4-dihalogénés. Nous avons ainsi pu proposer des approches originales pour réaliser soit une extension de cycle de deux et trois atomes de carbone, soit une réaction d'hétérocyclisation stéréosélective.

Jean Rodriguez est le lauréat 1998 du prix Acros attribué par la division Chimie organique de la SFC.

* Laboratoire RéSo, UMR-CNRS-6516, Université d'Aix-Marseille III, boîte D 12, 13397 Marseille Cedex 20.
Tél. : 04.91.28.89.33. Fax : 04.91.28.88.41.
E-mail : jean.Rodriguez@reso.u-3mrs.fr

Extensions de cycle stéréosélectives

Notre intérêt s'est d'abord porté sur la mise au point d'une réaction domino initiée par une addition de Michael entre une cyclopentanone α -activée et un aldéhyde α,β -insaturé dans le but d'obtenir sélectivement des dérivés cycloheptaniques fonctionnalisés que l'on retrouve dans une multitude de cibles bioactives. Notre approche utilise la réactivité des adduits 1,5-dicarbonylés issus de la réaction de Michael qui peuvent conduire, par une aldolisation intramoléculaire, à la formation d'un intermédiaire bicyclo[3.2.1]octane fonctionnalisé (schéma 1, $Z = \text{COR}$). Ce dernier incorpore le cycle à sept chaînons recherché qui pourra être restitué par une fragmentation de type rétroDieckmann conduisant à un cycloheptanol hautement fonctionnalisé [4].

Après une étude détaillée, en particulier sur la nature de la base et du solvant ainsi que sur la faisabilité des différentes réactions de la cascade, nous avons montré que le carbonate de potassium (K_2CO_3) ou le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU) permettait de réaliser la réaction domino faisant intervenir une addition de Michael, une Aldolisation intramoléculaire et une réaction de RétroDieckmann que nous avons baptisée la cascade **MARDi** (schéma 2). La transformation se fait à température ambiante et s'est avérée générale dans des conditions standard utilisant 0,5 équivalent de K_2CO_3 , dans le méthanol (schéma 2). L'utilisation de β -cétoesters ou de la 2-acétylcyclopentan-1-one avec des aldéhydes de type crotonique, conduit à la formation totalement diastéréosélective de cycloheptanols possédant quatre centres stéréogènes. D'un point de vue mécanistique, une étude sur la réactivité comparée de dérivés bicycliques isomères ainsi que des expériences croisées ont montré que la diastéréosélectivité totale observée lors de la cascade MARDi résulte d'un contrôle thermodynamique au niveau de la réaction de fragmentation [5].

La même réaction dans le cas des dérivés de la méthacroléine a permis de mettre au point une séquence réactionnelle faisant intervenir cinq réactions différentes conduisant stéréosélective-

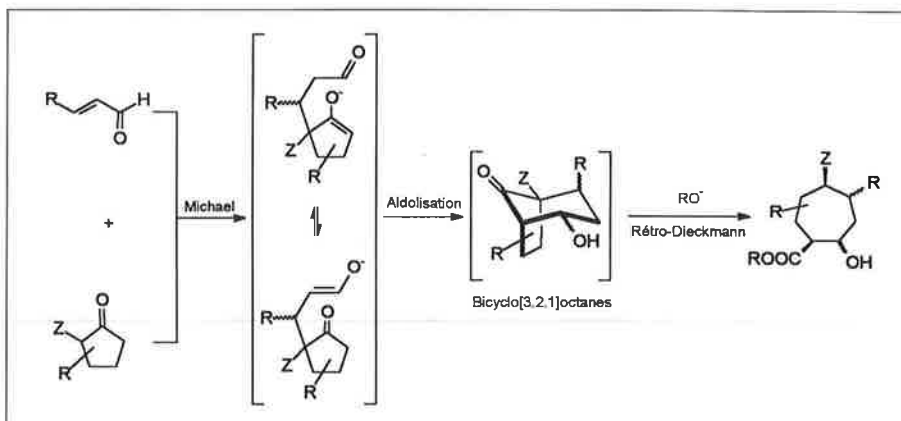


Schéma 1.

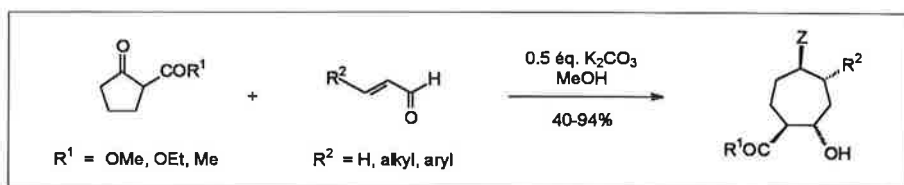


Schéma 2.

ment à des acides cyclohepténiques fonctionnalisés possédant deux centres stéréogènes [6]. Dans ce cas, la cascade MARDi est complétée par une déshydratation suivie d'une saponification de la fonction ester non conjuguée. Cette nouvelle réaction d'extension de cycle est générale et permet également d'accéder au squelette bicyclo[5.4.0]undécénique présent dans de nombreux produits naturels (schéma 3).

Parallèlement à cette étude, nous nous sommes intéressés à la mise au point d'une nouvelle réaction d'extension de cycle à trois atomes de carbone pour la construction sélective de dérivés cyclooctaniques qui sont également très répandus dans le milieu naturel [7]. La méthodologie que nous avons développée est basée sur la fragmentation d'intermédiaires bicyclo[4.2.1]nonaniques [8], convenablement fonctionnalisés, obtenus par α,α' -dialkylation chimiosélective d'une cyclopentanone 1,3-diactivée avec divers 1,4-dihalogénures. La même stratégie appliquée à des électrophiles de type 1,3-dihalogénures permet d'obtenir également les noyaux cycloheptaniques correspon-

dants par réaction de rétro-Dieckmann des intermédiaires bicyclo[3.2.1]octaniques (schéma 4).

Cette nouvelle méthodologie a été appliquée à divers dihalogénures allyliques ou benzyliques de configuration Z avec lesquels une totale chimiosélectivité en faveur de la $C-C$ -dialkylation est observée.

On obtient directement les cyclooctanes ou cycloheptanes correspondants lorsque la réaction est menée dans le méthanol (schéma 5) [9].

Hétérocyclisation stéréosélective

La deuxième partie de notre travail a consisté à étudier la réactivité des anions dérivés de cétones α,α' -diactivées vis-à-vis de 1,4-dihalogénures éthyléniques de stéréochimie E et des dérivés acétyléniques correspondants. De part leur structure, ces électrophiles devraient introduire une contrainte stéréoelectronique qui favoriserait une $C-O$ -cycloalkylation chimiosélective conduisant à la formation de squelettes vinyl- ou allényltétrahydrofuraniques

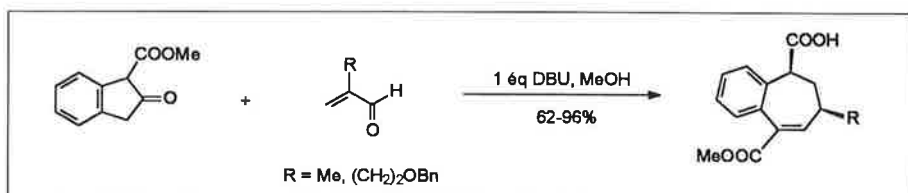


Schéma 3.

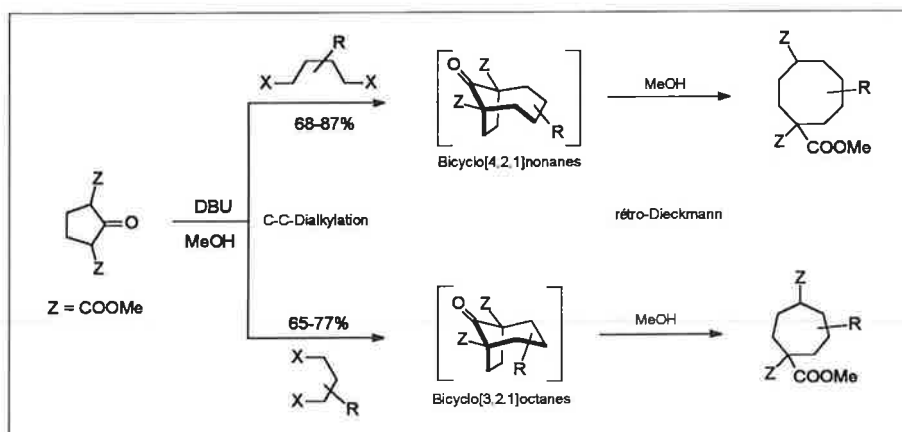


Schéma 4.

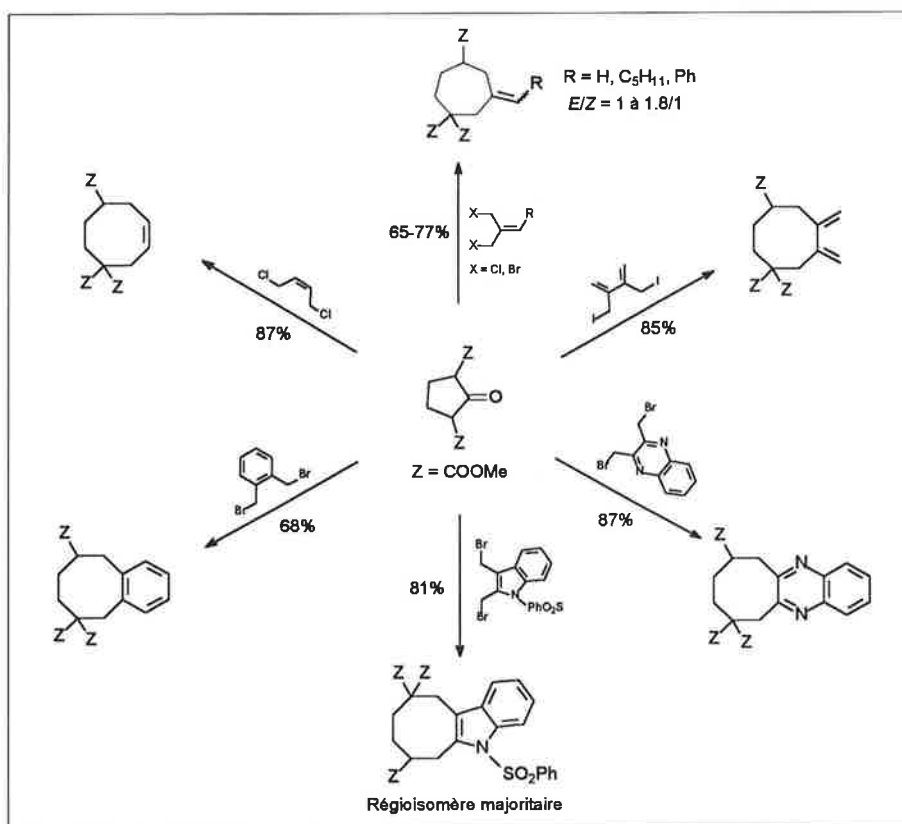


Schéma 5.

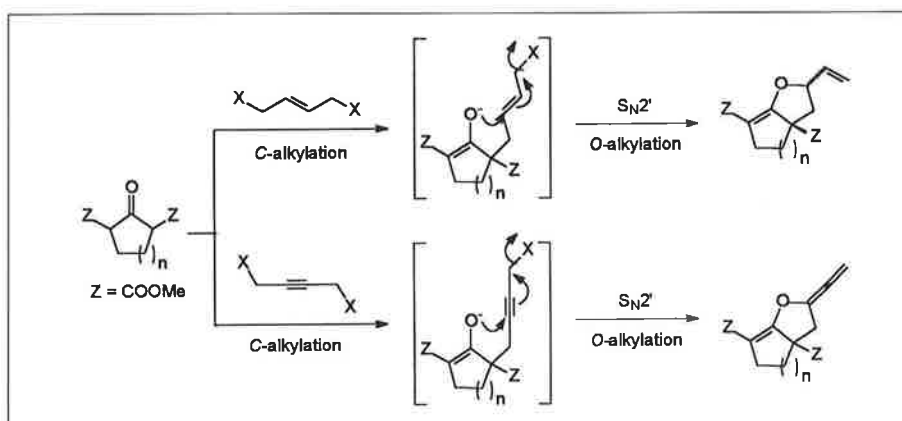


Schéma 6.

(schéma 6).

L'énolisation aisée des cétydiesters en série cyclique et acyclique nous a permis d'utiliser K₂CO₃ pour observer la réaction domino anionique conduisant à des squelettes originaux de type vinyl- ou allényldihydrofuraniques polyfonctionnalisés qui possèdent des potentialités synthétiques intéressantes et variées (schéma 7) [10, 11]. La transformation est très générale avec des électrophiles éthyléniques ou acétyléniques et donne de très bons rendements chimiques dans des conditions douces et faciles à mettre en œuvre. En ce qui concerne le contrôle stéréochimique, dans le cas des éthers vinyliques, on observe une totale diastéréosélectivité-1,3 avec les cyclopentanones et cyclohexanones plaçant le substituant vinyle en *trans* par rapport à la fonction ester située à la jonction de cycle.

L'obtention des éthers d'énols alléniques en série cyclique constituait un défi dans la mesure où ces structures n'avaient jamais été isolées auparavant. Ces nouveaux composés hautement fonctionnalisés se sont avérés stables dans les conditions douces de la réaction domino et sont facilement isolés avec une très bonne pureté chimique par simple filtration sur célite. Néanmoins, ces dérivés restent très réactifs notamment vis-à-vis des acides ou de la température qui provoquent des transformations difficiles à contrôler pour le moment. Toutefois, dans le cas du dérivé monocyclique, nous avons pu illustrer le potentiel synthétique de ces nouvelles structures 2-vinylidènedihydrofuranes par l'isomérisation en vinyl furane 2,3,5-trisubstitué correspondant en présence de silice (schéma 8) [11]. Ce noyau aromatique est présent dans la structure des macrolides naturels de la famille des cembranes et offre une grande variété de fonctions synthétiquement exploitables comme deux unités diéniques et deux fonctions esters chimiquement différenciables.

Conclusion

J'espère qu'à travers ce résumé, les lecteurs auront pu, si besoin en était, se convaincre que les réactions domino anioniques constituent des outils puissants qui allient la simplicité à l'effica-

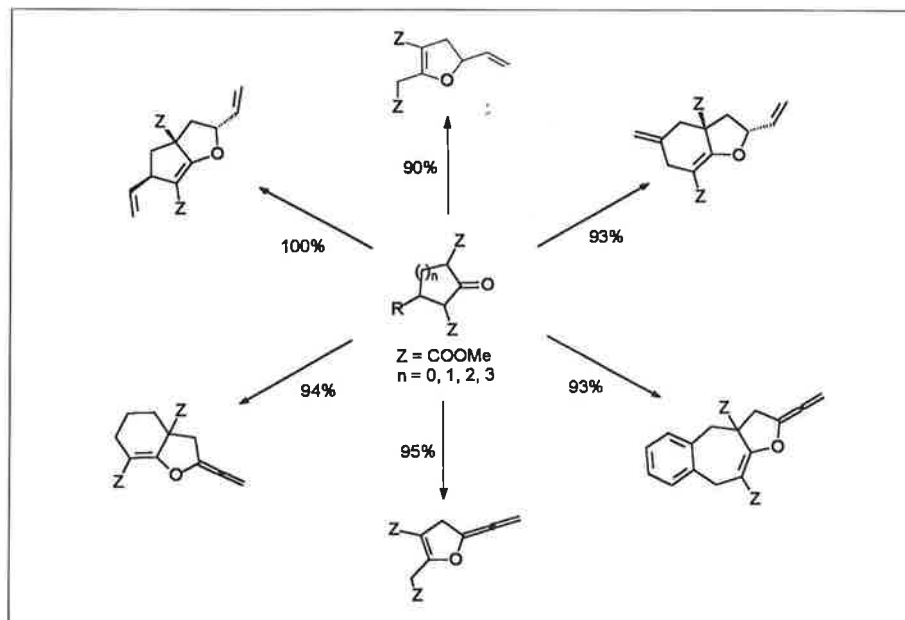


Schéma 7.

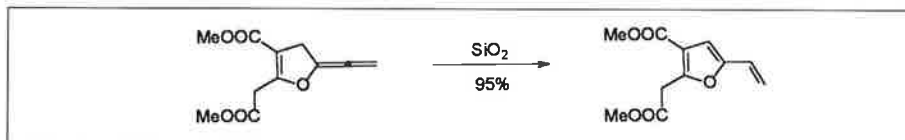


Schéma 8.

cité avec un coût très faible. Les transformations domino anioniques exposées dans cet article ne constituent qu'une petite étape dans la mise au point et le développement de nouvelles approches innovantes permettant d'accéder à un plus grand degré de complexité moléculaire exigée par la synthèse totale de cibles bioactives naturelles ou non naturelles. Notre prochain objectif sera de développer le potentiel synthétique de ces nouvelles cascades et de proposer de nouvelles

combinaisons respectant les critères de sélectivité, d'accessibilité et de propreté indispensables en synthèse organique.

Remerciements

Les travaux résumés dans cet article sont essentiellement tirés des thèses de Marie-Hélène Filippini et Tania Lavoisier-Gallo, avec la participation d'Emmanuelle Charonnet dans le cadre de son DEA. Je tiens à remercier ces collaboratrices enthousiastes et effi-

caces qui ont constitué un groupe charmant et talentueux envié par de nombreux collègues. Mes remerciements vont également à la division Chimie organique de la Société Française de Chimie et à la Société Acros pour l'attribution de leur prix en synthèse organique qui récompense le travail de notre groupe et m'a permis de présenter nos travaux dans le cadre de la journée de printemps de la SFC qui s'est tenue à l'ENSCP le 24 mars 1999.

Références

- [1] Tietze L. F., *Chem. Rev.*, **1996**, 96, p. 115.
- [2] Robinson R., *J. Chem. Soc.*, **1917**, 111, p. 762 et 876 ; Schöpf C., Lehmann G., Arnold W., *Angew. Chem.*, **1937**, 50, p. 779.
- [3] Rodriguez J., *Synlett*, **1999**, p. 505. Filippini M.H., Lavoisier-Gallo T., Charonnet E., Rodriguez J., *Acros Organics Acta*, **1999**, 6, p. 1.
- [4] Pour une mise au point récente sur la synthèse et la réactivité des dérivés bicyclo[3.2.1]octaniques, voir : Filippini M. H., Rodriguez J., *Chem. Rev.*, **1999**, 99, p. 27.
- [5] Filippini M.H., Faure R., Rodriguez J., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, p. 6872.
- [6] Filippini M.H., Rodriguez J., *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, p. 3034.
- [7] Pour une mise au point sur les dérivés cyclooctaniques, voir : Petasis N.A., Patane M.A., *Tetrahedron*, **1992**, 48, p. 5757.
- [8] Pour une mise au point sur les bicyclo[4.2.1]nonanes, voir : Casanova J., Koukoua G., Waegell B., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1990**, 127, p. 528.
- [9] Lavoisier-Gallo T., Charonnet E., Rodriguez J., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, p. 900.
- [10] Lavoisier T., Rodriguez J., *Synlett*, **1996**, p. 339.
- [11] Lavoisier-Gallo T., Rodriguez J., *J. Org.*