

Hydrostannylations d'alcynes et d'énynes Préparation de systèmes triéniques

Contribution à la synthèse totale d'un analogue de la kijamicine

Jean-François Betzer* ingénieur, docteur

Summary : *Hydrostannylations of alkynes and enynes. Preparation of trienic systems. Contribution to the total synthesis of an analogue of kijamicin*

The goal of this work consists of the total synthesis of the aglycon of an analogue of kijamicin. The bottom part is a decalinic structure and the key step of its synthesis is an **intramolecular Diels Alder** reaction. This unit is obtained by a palladium catalysed coupling. The olefinic and dienic moieties could be prepared in one step by **hydrometallation of alkynes or enynes**. In order to realise these hydrometallation **stannylcupration in the presence of a proton source** was developed as a new methodology. This methodology provided us the desired metalated terminal dienyl moiety. Moreover, this method proved applicable to various different substituted alkynes and enynes. Different precursors of the Diels Alder cycloaddition have been synthesised starting from these trienic systems. Only one of them allows us to prepare the desired decalinic structure of the bottom fragment of the aglycon.

Mots clés : *Hydrostannylations, stannylcuprations, sources protiques, couplage de Stille, Diels-Alder intramoléculaire.*

Key-words : *Hydrostannylations, stannylcuprations, protic sources, Stille cross coupling, intramolecular Diels-Alder reaction.*

Les succès de l'antibiothérapie sont l'un des plus grands progrès de l'histoire médicale du XX^e siècle. Cependant, les résistances de plus en plus fréquentes rencontrées chez les bactéries posent d'ores et déjà des difficultés dans la thérapeutique humaine et vétérinaire. C'est la raison pour laquelle la recherche dans le domaine des **antibiotiques**, et plus particulièrement la découverte de **nouvelles structures** de molécule, est extrêmement importante. Parmi les nouvelles molécules, qui ont fait l'objet de recherche dans le domaine de l'antibiothérapie, trois composés ont retenu notre attention : la chlorothricine, la tétromicine et la kijamicine. Outre leurs fortes propriétés antibactériennes, leur

structure unusuelle a fait de ces trois molécules des cibles de choix dans le domaine de la synthèse totale ces dernières années.

L'objectif de ce travail de thèse consiste en la synthèse totale de l'aglycone d'un analogue de la kijamicine **1**. L'approche de synthèse était fondée sur

une stratégie convergente par la préparation de l'aglycone en deux fragments, une partie basse **2** et une partie haute **3**, qui devraient être rassemblées en fin de synthèse (*schéma 1*). Les travaux effectués au cours de cette thèse portent uniquement sur la partie basse **2** de l'aglycone **1**.

Jean-François Betzer est le lauréat 1999 du prix de thèse de la division Chimie organique de la SFC.

* Laboratoire de chimie organique de synthèse (ORSY), Université Catholique de Louvain, bât. Lavoisier, 1, place Louis Pasteur, B-1348 Louvain-la-Neuve, Belgique. Tél. : +32 10 47 87 58. Fax : +32 10 47 41 68. E-mail : betzer@chor.ucl.ac.be

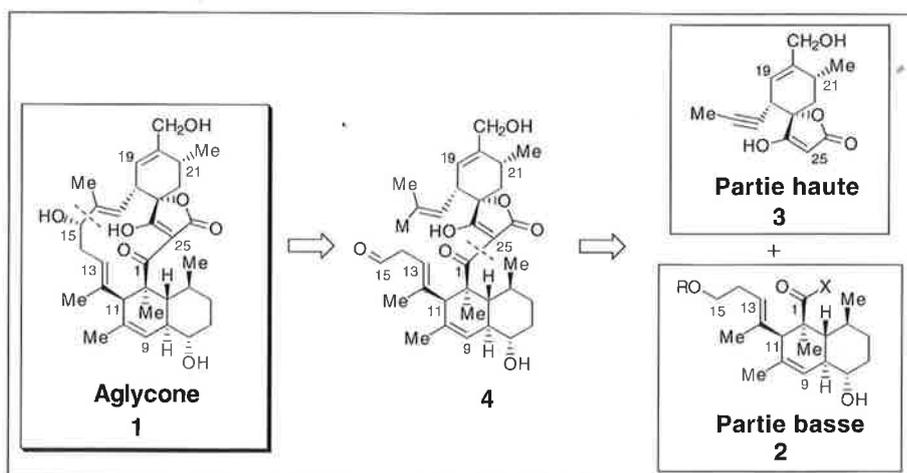


Schéma 1 - Rétrosynthèse de l'aglycone 1.

La synthèse de la partie basse **5** (schéma 2), constituée d'un motif *trans*-octahydronaphtalénique, est basée sur une réaction de **Diels-Alder intramoléculaire**. Le précurseur de la réaction de Diels-Alder intramoléculaire est un composé de type tétraénoate ou tétraénal **6**, c'est-à-dire que le précurseur porte à une extrémité un motif triénique et à une autre extrémité un diénophile activé par une fonction ester ou aldéhyde.

La difficulté d'une telle stratégie consiste en l'obtention de ces précurseurs hautement insaturés de la réaction de Diels-Alder et plus particulièrement la construction du motif triénique du composé **7**. Ce motif triénique est obtenu par une réaction de couplage catalysée au palladium entre :

- une partie diénique **8** appelée partie gauche,
- une partie vinylique **9** appelée partie droite.

Ces vinyle et diène métallés peuvent être obtenus en une seule étape par une réaction d'**hydrométallation** respective d'**alcynes** et d'**énynes**. Le contrôle de la régio- et stéréosélectivité lors de l'hydrométallation est crucial pour l'obtention sélective de ces vinyle et diène fonctionnalisés. L'hydrométallation d'alcynes ou d'énynes vrais est relativement aisée, par contre lorsque sont mis en jeu des alcynes ou des énynes substitués en position terminale des problèmes de réactivité, de régio- et de stéréosélectivité se posent.

Comme les techniques classiques d'hydroboration, d'hydrozirconation et d'hydrostannylation n'ont pas permis d'hydrométalliser efficacement une ényne méthylée en position terminale, nous avons été amenés à développer une méthodologie sur les réactions de **stannylation en présence d'une source protique**. Cette méthodologie nous a permis de synthétiser efficacement le diène métallé **11** (schéma 3 et tableau I).

Tableau I - Stannylation de l'ényne méthylée **10**.

ROH (nbre Eq.)	Rdt en 11
-	16 %
MeOH (110 Eq.)	72 %
H ₂ O (10 Eq.)	80 %

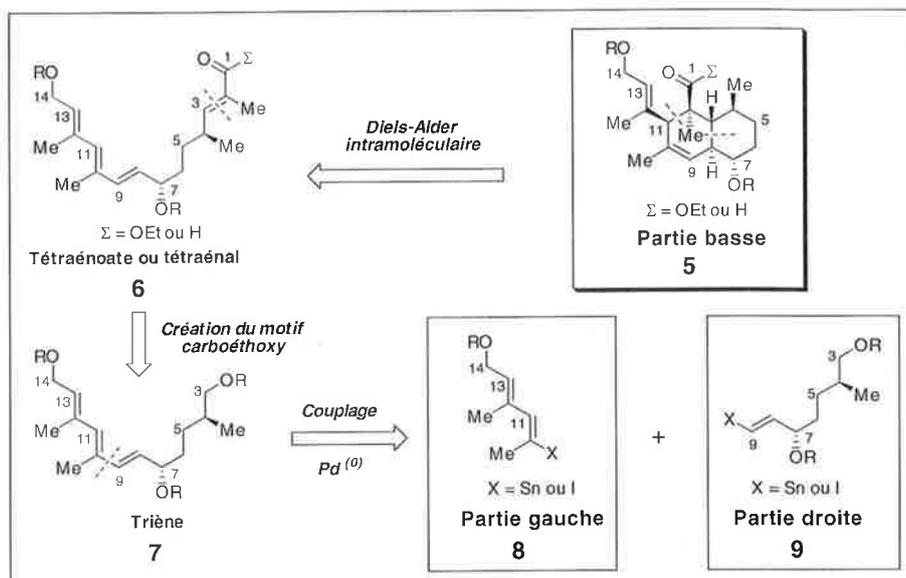


Schéma 2 - Rétrosynthèse de la partie basse **5** de l'aglycone **1**.

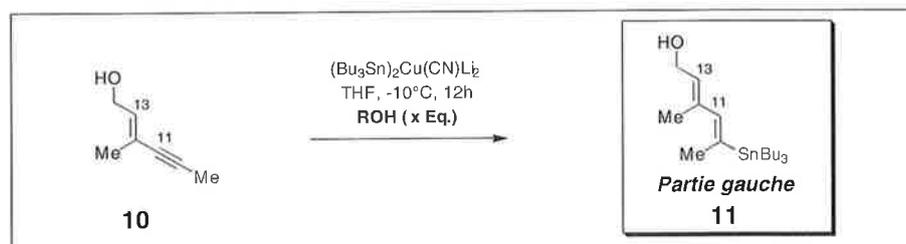


Schéma 3 - Stannylation de l'ényne méthylée **10**.

Cette réaction paraît surprenante car elle consiste à faire réagir un substrat organique et une espèce organométallique en présence d'une source de proton.

Il faut savoir que les réactions de stannylation sont des réactions équilibrées : le substrat et le stannylcuivre sont en équilibre avec une espèce appelée vinylcuivre intermédiaire. Lorsque la réaction est terminée, le milieu réactionnel est neutralisé par addition d'une solution aqueuse. L'idée était d'introduire une **source de proton en interne** afin de piéger ces vinylcuivres intermédiaires :

- d'une part, pour déplacer les équilibres vers la formation des produits de la réaction,
- d'autre part, pour éviter l'accumulation de ces espèces qui peut être enga-

gée dans d'autres réactions non désirées.

La présence d'une source de proton en interne permet ainsi de « terminer » la réaction.

Cette méthodologie a pu être étendue au cas des silylcuprates. La réaction de silylcupration de l'ényne **10** (schéma 4 et tableau II) conduit à un mélange des composés **12** et **13**. La même réaction effectuée en présence d'une source protique conduit spécifiquement au diénylsilane **12** désiré.

Ces réactions de double métallation impliquent l'utilisation du couple étain-cuivre ou silicium-cuivre mais pourraient être appliquées à d'autres métaux. Au début de l'étude, ont tout d'abord été testées des sources de proton à caractère organique comme le méthanol, le phénol, le catéchol, et le

Tableau II - Silylcupration de l'ényne méthylée **10**.

Source de Proton (Eq.)	12	13	Rdt
-	69 % (73)	26 % (27)	95 %
H ₂ O (7 Eq.)	94 % (100)	-	94 %

2,4-dinitrophénol, mais les meilleurs résultats ont été obtenus avec l'eau. L'utilisation de l'eau facilite énormément la procédure expérimentale et ne pose pas de problème de purification des produits formés. L'adjonction d'eau à ces réactions d'organométalliques permet d'accroître le rendement chimique de la réaction. De plus, une utilisation judicieuse de la source de proton et de sa quantité permet de réaliser des réactions chimio-, régio- et stéréospécifiques.

Cette méthodologie a été appliquée avec succès sur des alcynes, des énynes substitués, des énones et des esters α,β -éthyléniques.

Une partie droite **15** (schéma 5) a été synthétisée, à partir du composé **14** commercial utilisé sous sa forme optiquement pure, en huit étapes avec un rendement global de 67 %.

Une partie gauche iodée **16**, obtenue à partir de **11**, a été assemblée avec la partie droite **15** par couplage au palladium pour conduire au triène **17** avec un rendement de 73 % (schéma 6).

À partir du produit de couplage **17** portant le motif triénique, il a été possible d'obtenir différents tétraénoates et un tétraénal précurseurs de la réaction de Diels-Alder intramoléculaire (schéma 7).

Parmi les différents précurseurs obtenus, seul le tétraénal **22** en présence d'un acide de Lewis (EtAlCl_2) a conduit au motif décalinique **23** désiré avec un rendement compris entre 10 et 20 % (schéma 8).

Les difficultés rencontrées lors des essais de cyclisation des précurseurs de Diels-Alder s'expliquent par les interactions non liantes entre le méthyle en C-10 et les deux groupements portés par l'atome de carbone en C-12. Ces interactions provoquent une déformation du système triénique : le système triénique (C-8 à C-13) perd ainsi sa planéité et sa conjugaison.

Pour pallier à ces interactions et permettre une nouvelle réaction de cyclisation, il serait possible d'effectuer cette réaction de Diels-Alder intramoléculaire sur un précurseur **24** ne portant pas le groupement méthyle en C-12 ; ce groupement méthyle sera introduit sur le produit de cyclisation **25**. Ainsi, pour effectuer plus facilement la réaction de cyclisation, nous proposons la voie de synthèse du schéma 9.

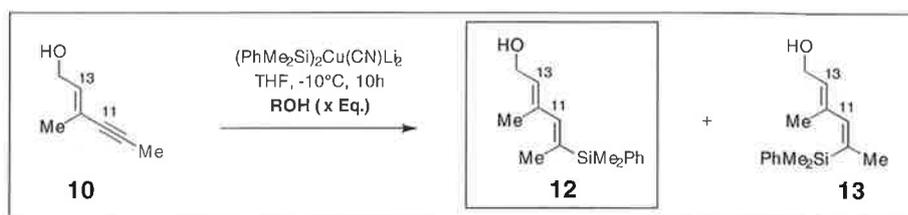


Schéma 4 - Silylcupration de l'ényne méthylée 10.

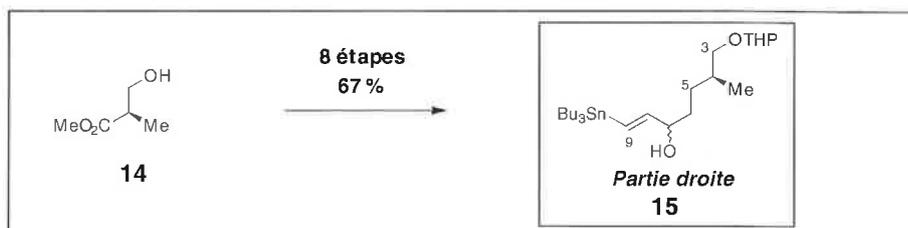


Schéma 5 - Obtention de la partie droite 15.

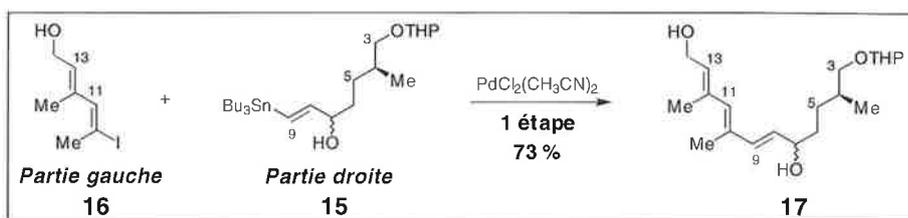


Schéma 6 - Couplage entre une partie gauche iodée 16 et une partie droite stannylée 15 : obtention du triène 17.

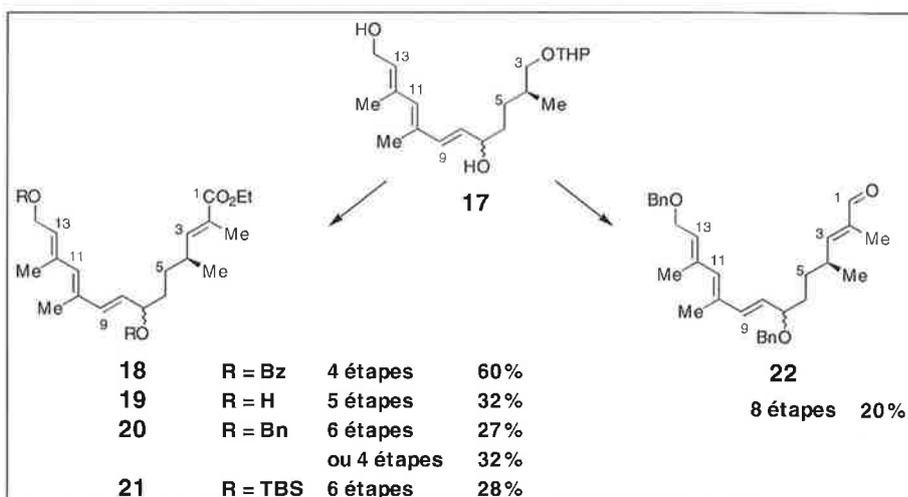


Schéma 7 - Obtention des tétraénoates et tétraénal précurseurs de la réaction de Diels-Alder intramoléculaire.

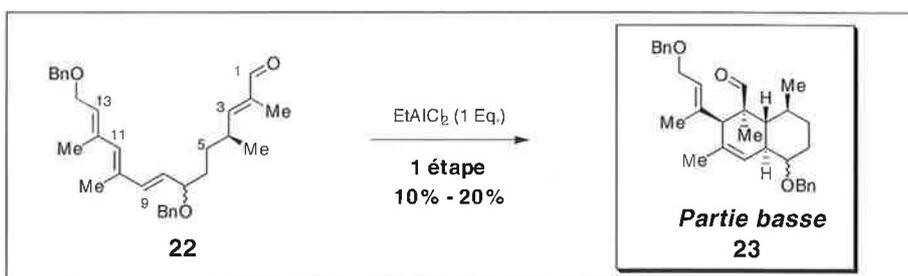


Schéma 8 - Réaction de Diels-Alder intramoléculaire du tétraénal 22 : obtention de la partie basse 23.

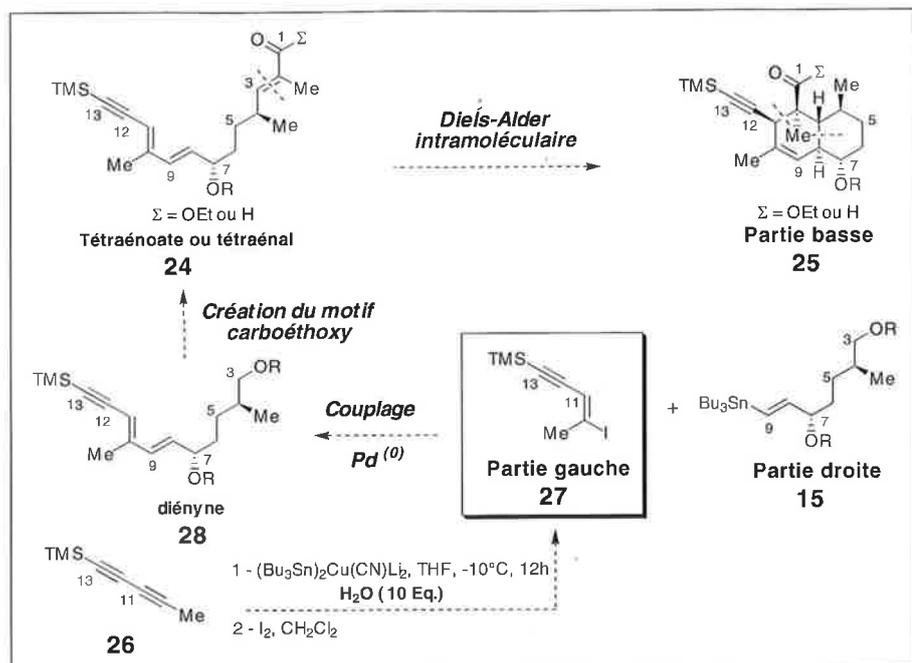


Schéma 9 - Voie de synthèse potentielle de la partie basse 25 à partir du précurseur diényne 24.

Cette stratégie devrait mettre à profit les résultats acquis au cours de ce travail. En particulier pour la préparation de l'ényne iodée 27, par stannylcupration régio-, stéréo- et chimiospécifique de la diéne 26 puis échange à l'iode sur la partie stannylée. De plus, cette stratégie ne modifie pas l'approche initiale dans le sens où la déconnection C-9 C-10 est conservée : la préparation de la partie droite 15 étant déjà réalisée. La réaction de Diels-Alder intramoléculaire sur le précurseur 24 portant un méthyle en position C-10 et un groupement peu encombrant en position C-12 ne devrait pas poser de problème. Le méthyle en position C-12 sera introduit par réaction de carbométallation après la réaction de cyclisation sur le composé 25, après déprotection du groupement triméthylsilyle de la fonction acétylénique.