

Les composés organozinciques et organomagnésiens polyfonctionnels

De nouveaux réactifs pour la synthèse de molécules organiques complexes

Paul Knochel, Eike Hupe et Henri Houte

Summary Polyfunctional organomagnesium and organozinc reagents: new reagents for the synthesis of complex organic molecules

Since the work of Grignard, synthetic organic chemistry benefits from the use of organometallic reagents. The preparation of polyfunctional organomagnesium and organozinc reagents opens new possibilities in synthetic organic chemistry. By the proper choice of the reaction conditions and the metal, complex organic molecules can be synthesized.

Mots-clés Dérivés organométalliques fonctionnels, dérivés organozinciques, dérivés organomagnésiens, transmétallation, échange halogène-métal.

Key-words Functional organometallics, organozinc compounds, organomagnesium compounds, transmetallation, halogen-metal exchange.

La chimie organique a fait des progrès considérables depuis les travaux pionniers de Woehler, Dumas, Liebig et Wurtz [1]. Un nombre croissant de nouvelles méthodes synthétiques a été développé, permettant des applications dans des domaines très divers de la chimie. Ce développement spectaculaire a pu donner l'impression, surtout à certains de ses protagonistes, que la chimie organique a atteint son apogée et amorce un déclin lent mais inéluctable. Or, il n'en est rien, car les molécules cibles et les études envisagées deviennent de plus en plus complexes et nécessitent un nouvel arsenal synthétique mieux adapté aux composés multifonctionnels que l'on se propose de préparer.

Le but de cet article est d'illustrer cette évolution en chimie organométallique où une part importante de l'effort de recherche se porte sur la préparation d'espèces organométalliques polyfonctionnelles [2]. Ce but peut sembler utopique puisque la polarité d'une liaison carbone-métal lui confère une réactivité souvent considérable vis-à-vis de fonctions organiques à caractère électrophile. La préparation de composés organométalliques réactifs portant des groupements fonctionnels électrophiles peut donc sembler impossible ou réduite à quelques exemples particuliers. Une étude un peu plus détaillée de la littérature en chimie organométallique montre que la réactivité d'une liaison carbone-métal dépend considérablement de la nature du métal (Mét) et des ligands (L) liés à ce métal. Elle est également fortement influencée par les conditions expérimentales (solvant, température et concentration). La présence de catalyseurs organométalliques ou non peut également avoir une influence déterminante sur la réactivité d'une liaison carbone-métal de telle sorte qu'un choix judicieux de toutes ces variables devrait pouvoir permettre la préparation de composés organométalliques

polyfonctionnels ayant également une réactivité acceptable. Deux classes de composés organométalliques ayant chacune un champ d'applications considérable seront présentées dans cette mise au point: les réactifs organozinciques ($RZnX$ et R_2Zn) et les réactifs organomagnésiens ($RMgX$).

Préparation et réactivité des composés organozinciques polyfonctionnels

La liaison carbone-zinc présente un caractère presque covalent qui implique une réactivité modérée vis-à-vis de nombreuses espèces électrophiles. La préparation de composés organozinciques fonctionnalisés devrait être possible. La faible réactivité de ces intermédiaires organométalliques devrait pouvoir être améliorée par des réactions de transmétallation. En effet, la présence d'orbitales p vacantes sur l'atome de zinc permet de nombreuses réactions d'échange avec d'autres métaux. Bien que ces transmétallations soient régies par un contrôle thermodynamique et conduisent toujours à de nouvelles espèces organométalliques possédant une liaison carbone-métal plus forte, cet échange peut néanmoins être bénéfique si le nouveau métal ($Mét^1$) possède des orbitales du type d qui permettent de suivre de nouveaux chemins réactionnels qui étaient inaccessibles avec le zinc, qui rappelons-le, ne possède pas d'orbitales 3d de basse énergie (schéma 1). Cette approche est très générale et de nombreux métaux de transition ($Mét^1 = Pd, Ni, Ti, Zr, Fe, Co \dots$) ont été utilisés avec succès [3]. Comment préparer des dérivés organozinciques polyfonctionnels? L'insertion directe de zinc métal est possible avec des halogénures d'alkyle ($X = Br$



Schéma 1 - Transmétallation de composés organozinciques.

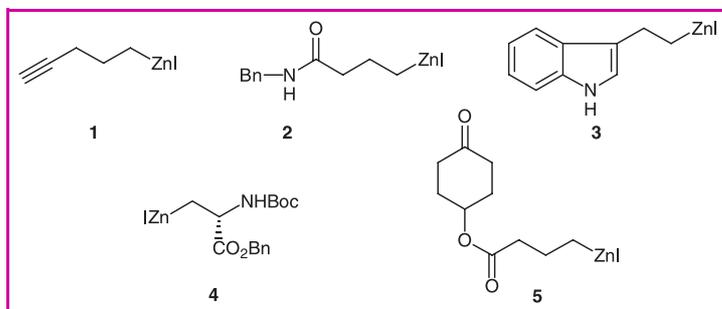


Figure 1.

ou I) et permet de préparer de nombreux composés organozinciques polyfonctionnels tels que **1-5** (figure 1) [4]. La présence de liaisons C-H à caractère acide, comme par exemple d'un alcyne vrai (**1**) ou encore de liaisons N-H (**2-4**) est tolérée. De même, une fonction cétone est compatible avec la présence d'une liaison C-Zn (**5**). L'insertion de zinc dans une liaison carbone-brome est facilitée par une substitution croissante de telle sorte qu'un dibromure du type **6** réagit sélectivement avec du zinc activé (zinc de Rieke) pour conduire uniquement au réactif organozincique tertiaire **6a**. En présence de sels de cuivre (I), une addition conjuguée sur une énone conduit à la bromocétone **7** avec 65 % de rendement (schéma 2) [5].

Bien que d'habitude l'insertion de zinc métal sur des iodures ou bromures d'aryle soit plus difficile et nécessite l'emploi de zinc activé, de nombreux iodures aromatiques ou hétérocycliques tels que l'hétérocycle polyfonctionnel **8** réagit directement avec de la poudre de zinc pour conduire au dérivé zincique **9**. Celui-ci réagit en présence de complexe du palladium (0,5 % mol) avec de l'iodobenzène pour conduire au produit de couplage **10** (schéma 3) [6]. Cette réaction de couplage croisé de composés organozinciques avec des halogénures aromatiques ou hétérocycliques en présence d'un catalyseur au palladium (couplage de Negishi) [7] permet notamment la préparation de nouveaux α -aminoacides chiraux tels que **11** (schéma 3) [8].

La liaison carbone-zinc possède un caractère covalent très important de sorte que la racémisation d'alkylzincs est très lente si les conditions expérimentales sont bien choisies. La meilleure synthèse de dérivés zinciques chiraux consiste à utiliser une réaction d'échange bore-zinc [9]. Cette réaction permet de préparer stéréosélectivement des organozinciques possédant un centre stéréogène en position α du zinc [10]. Elle permet la synthèse du dérivé organozincique **12** possédant quatre centres chiraux avec une diastéréosélectivité de 98 % (schéma 4) [11].

L'utilisation d'agents chiraux d'hydroboration comme (-) IpcBH₂ [12] permet la réalisation d'une addition conjuguée énantiosélective avec inversion de la polarité (Umpolung). L'intermédiaire étant un composé organozincique chiral **13** qui réagit avec rétention de configuration avec différents électrophiles comme les bromures d'alcyne, et conduit après une déprotection de la fonction acétal à l'aldéhyde **14** avec 88 % ee et un rapport *cis:trans* égal à 1:99 (schéma 4) [13]. Les réactifs organozinciques polyfonctionnels ont également été utilisés avec succès dans de nombreuses réactions de catalyse asymétrique. Par exemple, une synthèse énantiosélective du ginnol **15** est possible par l'addition du diorganozinc **16** sur l'aldéhyde **17** en présence d'une quantité catalytique de disulfonamide chiral **18** (schéma 5) [14]. L'emploi d'espèces diorganozinciques mixtes permet d'éviter la perte d'un reste organique. Le groupement Me₃SiCH₂ est un excellent groupe non-transférable et conduit au composé organozincique mixte **19** qui réagit avec une excellente énantiosélectivité [15]. L'alcool secondaire résultant est obtenu avec une énantiosélectivité supérieure à 95 % ee (schéma 5).

Récemment, il a pu être montré que des dérivés organozinciques fonctionnalisés tels que (MeO₂C(CH₂)₆)₂Zn peuvent être additionnés énantiosélectivement sur des cyclopenténones (**20**) pour conduire après aldolisation avec l'aldéhyde **21** à des molécules du type **22** avec 94 % ee. Ce composé conduit à une prostaglandine après quelques étapes réactionnelles (schéma 6) [16]. Le catalyseur chiral utilisé pour cette transformation asymétrique est d'un emploi très général [17] et son efficacité a pu encore être améliorée en utilisant un sel de cuivre : l'acétate cuivrique [18]. Le développement d'un catalyseur modulable qui permette d'optimiser l'excès énantiomérique pour un substrat donné a été étudié par Hoveyda [19]. Obtenu par une approche combinatoire, le nouveau catalyseur multifonctionnel **24** permet d'ajouter une variété de réactifs organozinciques sur des cyclopenténones avec d'excellentes énantiosélectivités (schéma 6) [19].

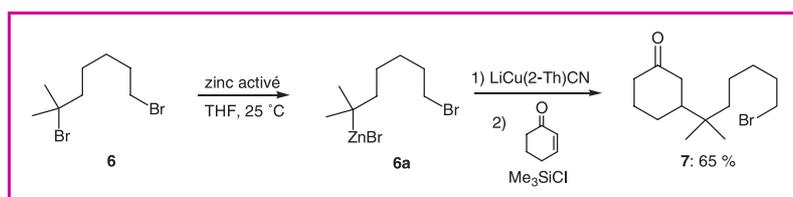


Schéma 2 - Préparation d'un composé organozincique tertiaire.

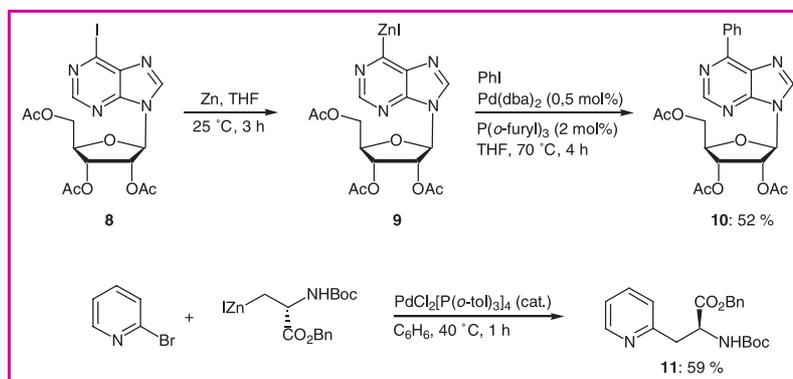


Schéma 3 - Application de la réaction de Negishi.

Les espèces carbénoïdes du type $Zn(CH_2X)_2$ ont trouvé récemment de nouvelles applications dans l'élaboration de cyclopropanes chiraux. Ainsi, Charette [20] et Barrett [21] ont montré qu'en présence du ligand chiral **25**, la

cyclopropanation d'alcools allyliques se fait avec d'excellentes sélectivités (schéma 7).

Préparation et réactivité des composés organomagnésiens polyfonctionnels

Les organomagnésiens occupent une place centrale en synthèse organique de part leur excellente réactivité vis-à-vis de nombreuses espèces électrophiles ainsi que de leur préparation relativement aisée en utilisant la méthode de Grignard, qui consiste à faire réagir un halogénure organique avec du magnésium en poudre. Cette méthode ne peut pourtant pas être utilisée pour la préparation de composés organomagnésiens fonctionnalisés en raison du caractère fortement réducteur de ce métal. La réaction d'échange halogène-magnésium représente une solution générale à ce problème comme l'ont suggéré les travaux pionniers de Villieras [22]. Cette méthode permet d'obtenir très facilement des réactifs organomagnésiens aromatiques portant

une variété de groupements fonctionnels [23]. L'échange se fait dans des conditions réactionnelles très douces et tolère des groupements fonctionnels aussi sensibles qu'un ester méthylique. C'est ainsi que le traitement du 4-iodobenzoate de méthyle **26** avec le bromure d'isopropylmagnésium à -20°C conduit après une heure à un échange total. L'espèce organomagnésienne **27** obtenue réagit rapidement avec des composés électrophiles très réactifs comme des aldéhydes pour conduire aux alcools correspondants avec de bons rendements (schéma 8) [24]. Bien que l'échange brome-magnésium soit plus lent que l'échange iode-magnésium, cette réaction peut également être utilisée pour préparer des composés magnésiens fonctionnalisés tel que **28**. En présence d'une quantité catalytique de $\text{CuCN} \cdot 2 \text{LiCl}$, la réaction avec le bromure d'allyle se fait avec un bon rendement (schéma 8) [25]. Cette méthode d'échange élargit considérablement le champ d'applications des réactifs organomagnésiens en synthèse organique. Ces dérivés organométalliques peuvent être utilisés pour préparer des hétérocycles fonctionnalisés. Par exemple, la réaction entre le réactif **29** et le phénylisocyanate conduit à l'hétérocycle **30** avec un rendement de 75 % [26]. De la même façon, le dérivé organomagnésien **31**, obtenu par une réaction d'échange, peut être allylé en présence d'un catalyseur au cuivre conduisant à l'éther vinylique **32**. Après un traitement acide, une réaction de cyclisation conduit à l'aminoindeole **33** (schéma 9) [27].

Cette réaction d'échange s'applique également aux composés hétérocycli-

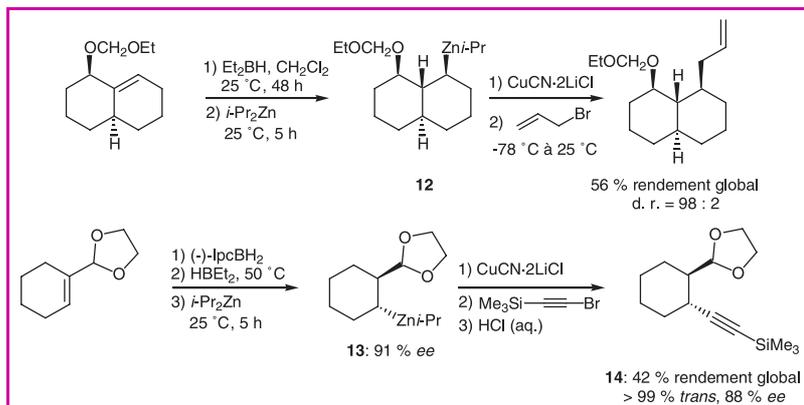


Schéma 4 - Préparation stéréosélective de composés organozinciques chiraux.

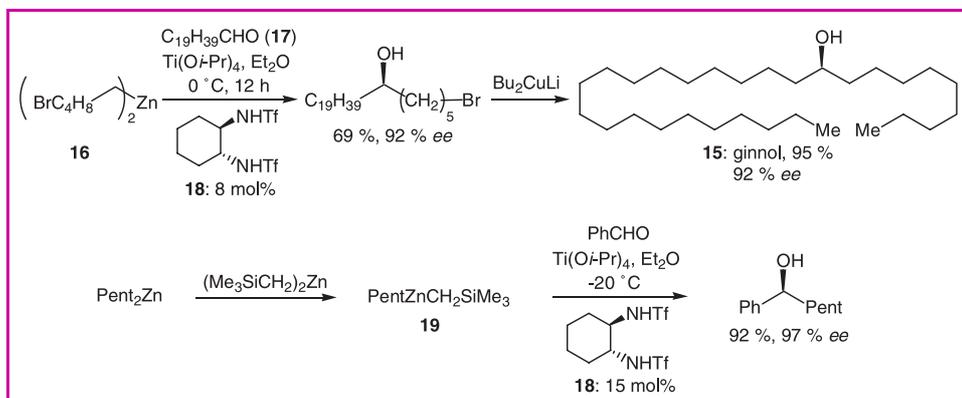


Schéma 5 - Addition énantiosélective de dérivés zinciques sur des aldéhydes.

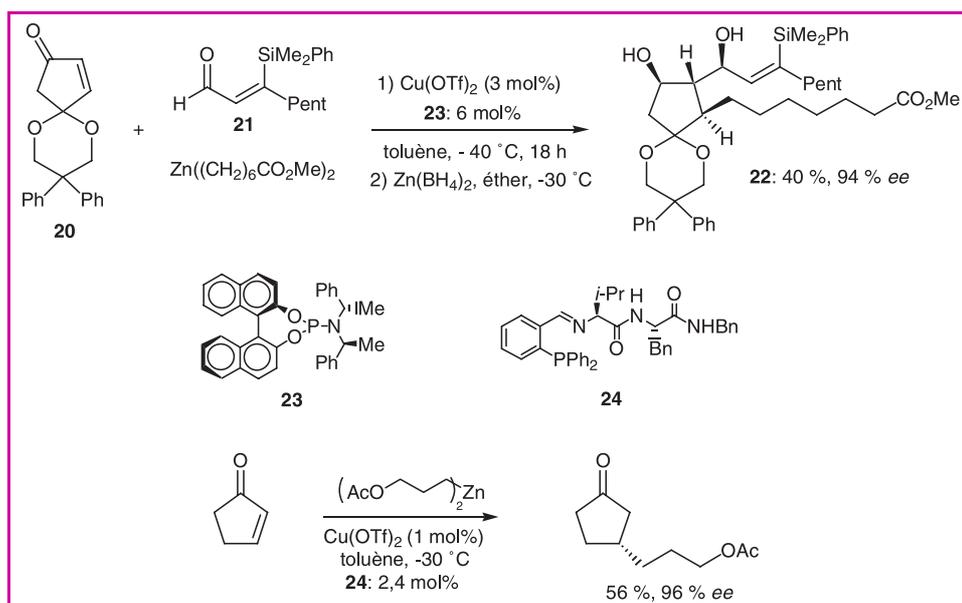


Schéma 6 - Addition conjuguée énantiosélective de composés diorganozinciques fonctionnalisés.

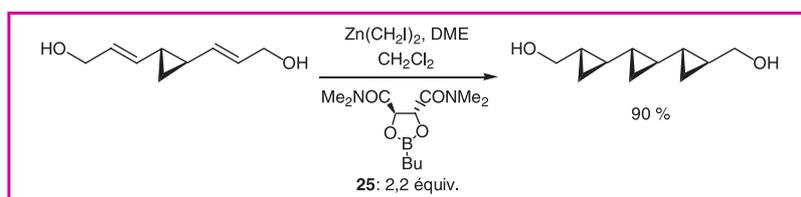


Schéma 7 - Cyclopropanation stéréosélective utilisant des carbénoïdes de zinc.

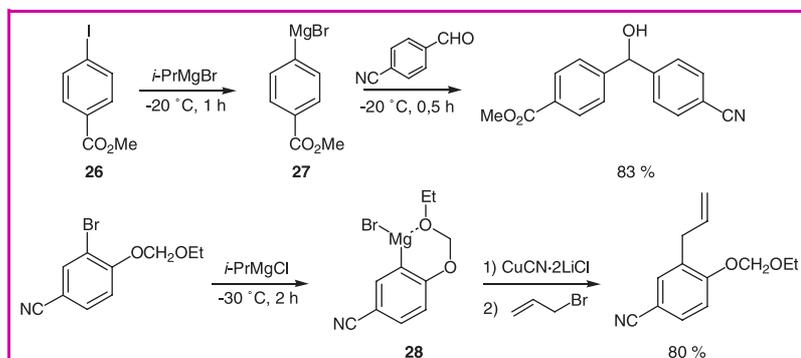


Schéma 8 - Préparation d'arylmagnésiens polyfonctionnels.

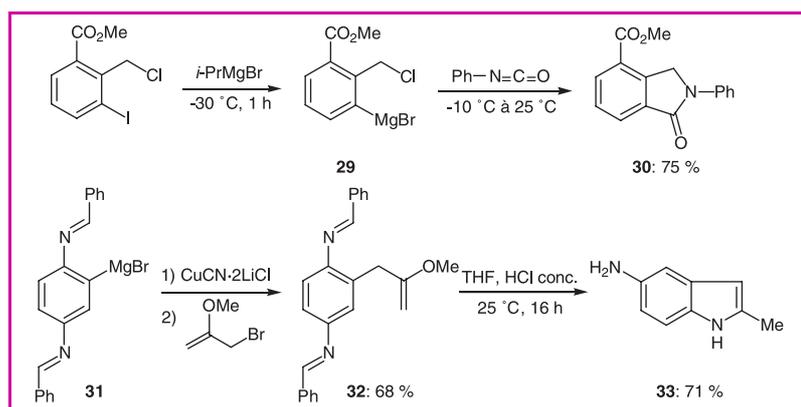


Schéma 9 - Préparation d'hétérocycles fonctionnalisés utilisant des composés organomagnésiens intermédiaires.

ques [28]. Cette réaction étant d'autant plus rapide que l'hétérocycle est pauvre en électrons. Ainsi, la dibromopyridine **34** réagit à $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ avec le bromure d'isopropylmagnésium pour fournir régiosélectivement le composé organomagnésien **35**, qui après allylation conduit à la pyridine polyfonctionnelle **36** (schéma 10) [28].

Les conditions très douces pour la réaction d'échange présentent de nombreux avantages. Alors que le groupement nitro était jugé incompatible avec la présence d'une fonction organométallique, il a pu être montré que la réaction d'échange permet une préparation générale de réactifs organomagnésiens aromatiques portant une fonction nitro. Ainsi, l'iode aromatique **37** réagit à $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ en l'espace de quelques minutes avec le chlorure de phénylmagnésium pour donner le composé magnésien **38**. A basse

température, ce réactif est parfaitement stable et n'a pas tendance à donner des réactions de transfert monoélectronique. Sa réaction avec le benzaldéhyde conduit à l'alcool benzylique **39** avec un rendement presque quantitatif (schéma 11) [29]. En choisissant les conditions réactionnelles appropriées, il est possible d'utiliser la réactivité d'une fonction nitro vis-à-vis d'un composé organomagnésien et de développer une nouvelle méthode d'amination. Ainsi, la réaction d'un composé aromatique nitré avec deux équivalents d'un composé magnésien aromatique conduit après un traitement réducteur à des amines aromatiques polyfonctionnelles telles que **40a-d**. Ces composés sont difficiles à préparer par des méthodes conventionnelles (schéma 11) [30].

Cette réaction peut également permettre l'amination de systèmes hétérocycliques. Bien que l'échange iode-magnésium soit lent avec les iodoalcènes [31], lorsqu'on utilise des iodures vinyliques fonctionnalisés avec des groupements électroattracteurs, l'échange est beaucoup plus rapide et permet la préparation de réactifs organomagnésiens hautement fonctionnalisés tel que l'intermédiaire organométallique **41**. Ce dérivé organomagnésien dont la configuration est stable avec rétention de la configuration de la double liaison (schéma 12) [32]. Alors que la préparation d'alkylmagnésiens polyfonctionnels est toujours un problème synthétique, il est néanmoins possible de préparer des réactifs organomagnésiens cyclopropaniques tel que **42**. L'échange iode-magnésium conduisant à **42** est rapide et l'organomagnésien est configurationnellement stable et réagit avec rétention de configuration (schéma 12) [33].

Conclusion

La préparation d'espèces organométalliques du zinc et du magnésium polyfonctionnelles ouvrent de nouvelles voies en synthèse organique. Elle augmente considérablement le champ d'application de composés organométalliques et démontre que le choix judicieux des conditions expérimentales et de la méthode de préparation permet l'obtention d'espèces organométalliques nouvelles. Cette approche synthétique ne semble pas limitée au zinc et au magnésium puisque récemment une série d'organocuvriers polyfonctionnels a pu être préparée par une réaction d'échange iode-cuivre ou brome-cuivre [34]. Depuis les travaux de Grignard, la chimie organique a constamment bénéficié de l'utilisation d'intermédiaires organométalliques. Ils ont modifié le visage de cette science moderne en lui imposant une perpétuelle cure de jouvence.

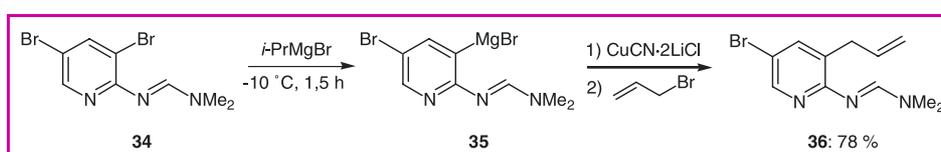


Schéma 10 - Préparation de dérivés magnésiens hétérocycliques polyfonctionnels.

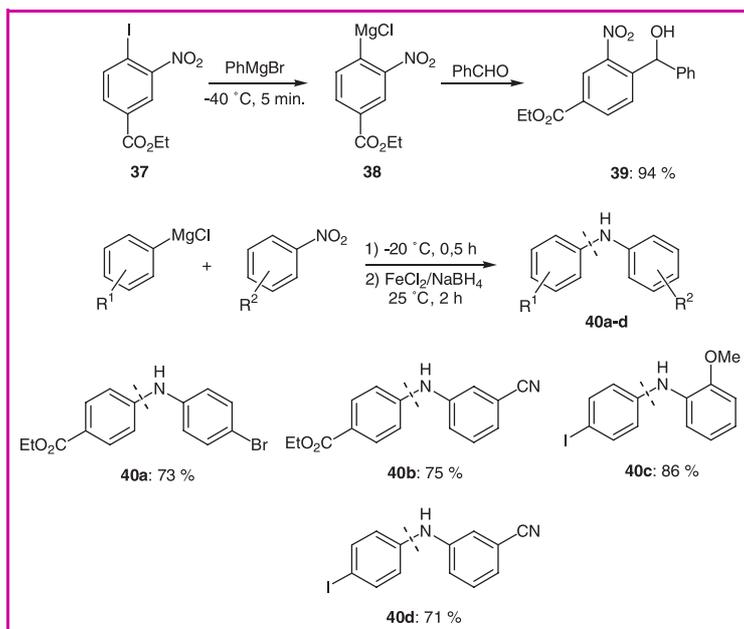


Schéma 11 - Réaction de dérivés organomagnésiens polyfonctionnels avec des nitroarènes.

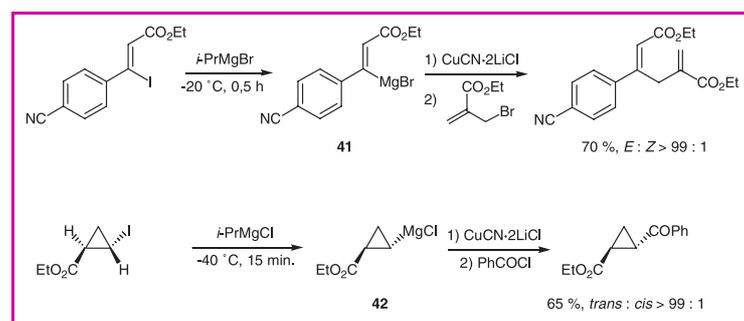


Schéma 12 - Préparation de composés magnésiens vinyliques et cyclopropaniques par réaction d'échange I/Mg.

Références

- [1] Rocke A.J., *Nationalizing Science*, the MIT Press, **2001**.
- [2] Boudier A., Bromm L.O., Lotz M., Knochel P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, p. 4414.
- [3] Knochel P., Singer R.D., *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, p. 2117.
- [4] Knochel P., Millot N., Rodriguez A.L., Tucker C.E., *Organic Reactions*, **2001**, *58*, p. 417.
- [5] Gujjarro A., Rieke R.D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, p. 1679.
- [6] Stevenson T., Prasad A.S.B., Citinini J.R., Knochel P., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, p. 8375.
- [7] Negishi E., Valente L.F., Kobayashi M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, p. 3298.
- [8] Dexter C.S., Jackson R.F.W., *Chem. Commun.*, **1998**, p. 75.
- [9] Langer F., Schwink L., Devasagayaraj A., Chavant P.-Y., Knochel P., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, p. 8229.
- [10] Boudier A., Darcel C., Flachsman F., Micouin L., Oestreich M., Knochel P., *Chem. Eur. J.*, **2000**, *6*, p. 2748.
- [11] Boudier A., Hupe E., Knochel P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, p. 2294.
- [12] Brown H.C., Mandal A.K., Yoon N.H., Singaram B., Schwier J.R., Jadhav P.K., *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, p. 5069.
- [13] Hupe E., Knochel P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, p. 3022.
- [14] Schwink L., Knochel P., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, p. 9007.
- [15] Lutz C., Knochel P., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, p. 7895.
- [16] Arnold L.A., Naasz R., Minnaard A.J., Feringa B.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, p. 5841.
- [17] Feringa B.L., Naasz R., Imbos R., Arnold L.A., Copper-catalyzed enantioselective conjugate addition reactions of organozinc reagents, *Modern Organocopper Chemistry*, **2002**, p. 224, ACS.
- [18] Alexakis A., Benhaim C., Rosset S., Humam M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, p. 5262.
- [19] Degrado S.J., Mizutani H., Hoveyda A.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, p. 755.
- [20] Charette A.B., Lebel H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, p. 10327.
- [21] Barrett A.G. M., Kasdorf K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, p. 11030.
- [22] Villieras J., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1967**, p. 1511 et p. 1520.
- [23] Boymond L., Rottländer M., Cahiez G., Knochel P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, p. 1701.
- [24] Jensen A.E., Dohle W., Sapountzis I., Lindsay D.M., Vu V.A., Knochel P., *Synthesis*, **2002**, p. 565.
- [25] Abarbri M., Dehmel F., Knochel P., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, p. 7449.
- [26] Delacroix T., Bérillon L., Cahiez G., Knochel P., *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, p. 8108.
- [27] Lindsay D.M., Dohle W., Jensen A.E., Kopp F., Knochel P., *Org. Lett.*, **2002**, *4*, p. 1819.
- [28] Abarbri M., Thibonnet J., Bérillon L., Dehmel F., Rottländer M., Knochel P., *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, p. 4618.
- [29] Sapountzis I., Knochel P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, p. 1610.
- [30] Sapountzis I., Knochel P., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, p. 9390.
- [31] Rottländer M., Boymond L., Cahiez G., Knochel P., *J. Org. Chem.*, **1996**, *64*, p. 1080.
- [32] Sapountzis I., Dohle W., Knochel P., *Chem. Commun.*, **2001**, p. 2068.
- [33] Vu V.A., Marek I., Polborn K., Knochel P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, p. 351.
- [34] Piazza C., Knochel P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, p. 3263.



De gauche à droite : Henri Houte, Paul Knochel et Eike Hupe.

Paul Knochel est professeur de chimie organique à l'Université de Munich*.

Eike Hupe est docteur et **Henri Houte** est post-doctorant au sein du groupe du Professeur Knochel.

* Ludwig-Maximilians-Universität München, Department Chemie, Butenandtstrasse 5-13, Haus F, D-81377 München, Allemagne.
Tél. : +49-(89)-2180-7679. Fax : +49-(89)-2180-7680.
E-mail : Paul.Knochel@cup.uni-muenchen.de