

Cycloadditions énantiosélectives impliquant des 2-pyrones

Un outil de choix pour la synthèse de molécules complexes

Céline BOUCHEL et Aurélien de la TORRE

<https://doi.org/10.63133/scf.act-chim.2026.519.02>

Les pyrones dans la nature et en synthèse

Les 2-pyrones sont des composés hétérocycliques comportant un motif diène et une fonction lactone. Ces hétérocycles sont présents dans plusieurs produits naturels comme la yangonine, produite par les racines de kava et agoniste des récepteurs CB1, mais aussi des polymères tels que des polyesters et des matériaux π -conjugués (figure 1) [1-3]. En outre, ces composés sont des briques moléculaires intéressantes : la 2-pyrone peut être considérée comme un diène appauvri en électrons, d'autant plus lorsqu'elle est substituée par un groupement électro-attracteur en position 3 ou 5. Ainsi, cette 2-pyrone peut être impliquée dans des réactions de Diels-Alder à demande électronique inverse, en présence de diénophiles riches en électrons. Cette approche a été largement utilisée pour la synthèse de structures complexes, bien que généralement sous forme racémique [4].

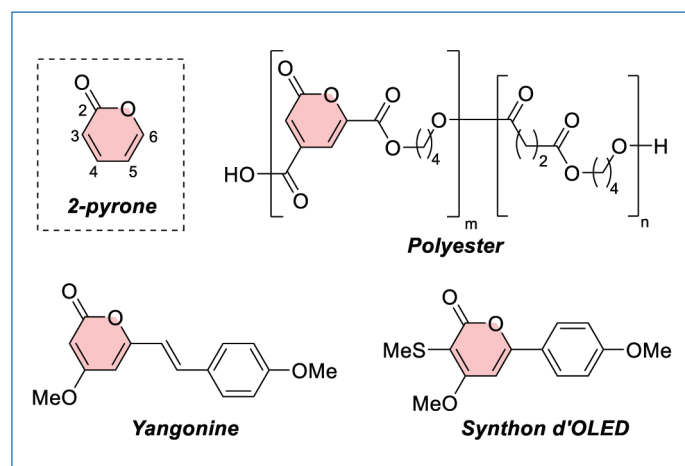


Figure 1 - Structure de 2-pyrones dans des produits naturels, polymères et matériaux π -conjugués.

Premiers exemples en catalyse énantiosélective et développements récents

Les premiers exemples de cycloaddition énantiosélective impliquant des 2-pyrones ont été décrits dans les années 1990 par les groupes de István Markó et Gary Posner, en employant des acides de Lewis à base d'ytterbium et de titane et des ligands chiraux de type BINOL ou TADDOL [5,6]. Toutefois, ces méthodes se limitaient à l'utilisation d'éthers ou thioéthers vinyliques non substitués en tant que diénophiles, et les excès énantiomériques n'atteignaient des niveaux intéressants que pour un nombre limité de substrats. Plus récemment, le groupe de Cai a développé plusieurs méthodes

employant un acide de Lewis à base d'ytterbium en présence d'un ligand BINOL plus élaboré. Ces travaux ont permis de réaliser ce type de cycloaddition avec d'excellents excès énantiomériques en présence de substrats plus complexes, bien que toujours cycliques [7,8]. Dans le cadre d'un projet de synthèse totale, nous nous sommes intéressés au cas des éthers d'énol acycliques, et avons montré que ces composés pouvaient être impliqués dans des cycloadditions avec des 2-pyrones en présence d'un catalyseur de cuivre(II) cationique et d'un ligand bisoxazolidine chiral [9]. Une étude mécanistique impliquant l'observation d'épimérisation et des calculs DFT a permis de démontrer que le mécanisme de cette réaction se déroulait en deux étapes, contrairement aux réactions de Diels-Alder classiques qui sont des réactions péricycliques [10]. Dans notre cas, la pyrone activée par l'acide de Lewis joue dans un premier temps le rôle d'électrophile, subissant une addition 1,4 de la part de l'éther d'énol avant de réagir en tant que nucléophile sur l'oxonium issu de la première étape. La première étape est énantiodéterminante. En effet, l'énantiosélectivité est régie par la face d'approche de l'éther d'énol par rapport à la pyrone. Celle-ci est contrôlée grâce au ligand chiral qui bloque l'accès à une des deux faces de la pyrone. La présence de la fonction ester en position 3 de la pyrone est alors essentielle pour permettre la coordination au complexe de cuivre.

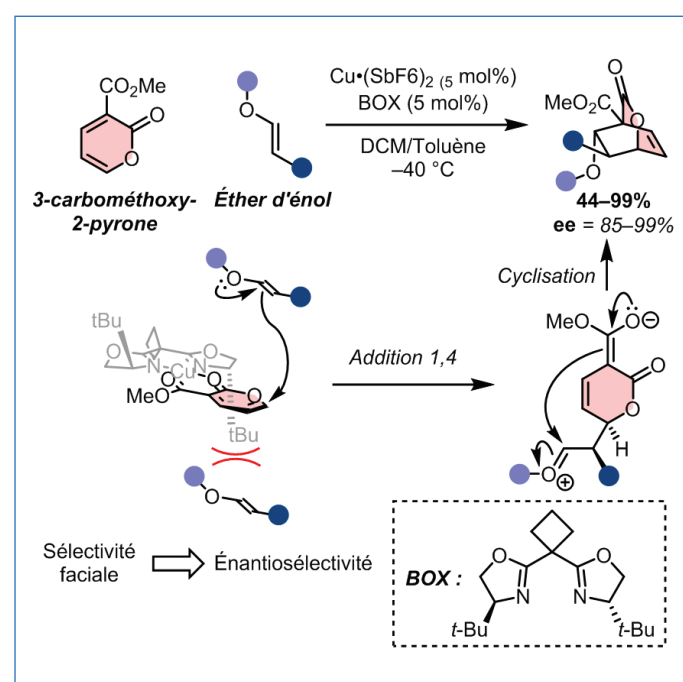


Figure 2 - Cycloaddition de Diels-Alder à demande électronique inverse énantiosélective.

Application à la synthèse totale de la lucidumone

Ce type de cycloaddition a été mis en application dans la synthèse totale de la lucidumone, un méroterpénoïde issu du champignon *Ganoderma lucidum* possédant des propriétés inhibitrices de COX-2, impliquée dans les mécanismes inflammatoires [11]. Nous avons réalisé la synthèse énantiosélective de cette molécule naturelle en employant la méthode de cycloaddition développée au laboratoire. Ainsi, une lactone bicyclique comportant deux fonctions alcool protégées a pu être synthétisée de façon énantiosélective [12]. Après plusieurs étapes de synthèse, une indénone a été introduite sur la fonction alcool primaire. En chauffant ce composé dans le chlorobenzène, une décarboxylation a lieu via une rétro-cycloaddition [4+2]. La fonction cyclohexadiène résultante subit alors une réaction de cycloaddition [4+2] intramoléculaire avec l'indénone. La lucidumone est ensuite obtenue après quelques étapes d'ajustement redox et de déprotection.

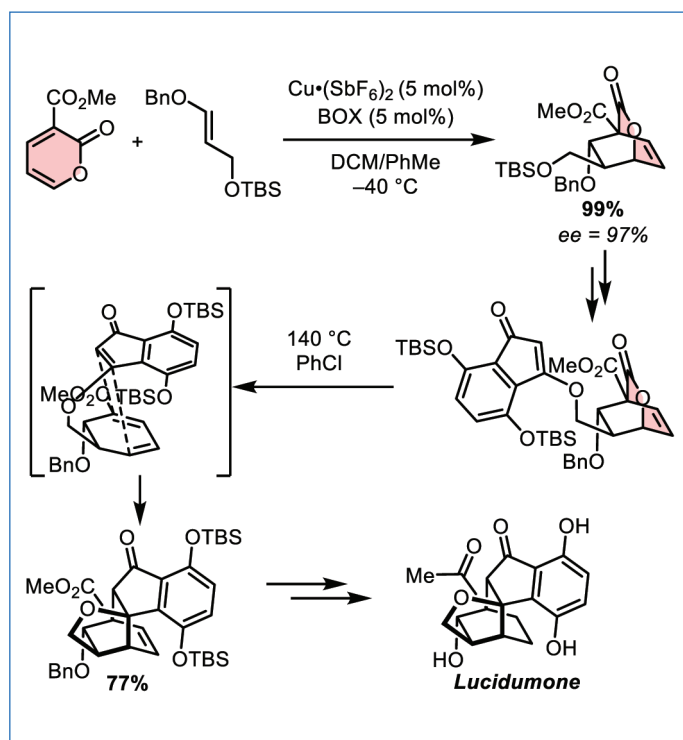


Figure 3 - Synthèse de la lucidumone.

Dans cette synthèse, la cycloaddition impliquant la pyrone est cruciale : elle permet une synthèse énantiosélective puisque tous les centres stéréogènes sont contrôlés par cette étape. En outre, la lactone bicyclique qui en résulte peut être considérée comme un cyclohexadiène masqué, qui peut être généré par chauffage via une rétro-cycloaddition impliquant une décarboxylation.

Ces travaux montrent le potentiel de cette réaction pour la synthèse de molécules complexes. De plus, la compréhension du mécanisme en deux étapes permet en outre d'envisager d'autres réactions de cycloaddition formelle pour accéder à une plus grande diversité moléculaire.

- [1] A. Ligresti, R. Villano, M. Allarà, I. Ujváry, V. Di Marzo, Kavalactones and the endocannabinoid system: The plant-derived yonganin is a novel CB₁ receptor ligand, *Pharmacol. Res.*, **2012**, 66, p. 163-69, <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.04.003>
- [2] T. Michinobu *et al.*, Fusible, Elastic, and Biodegradable Polyesters of 2-Pyrone-4,6-Dicarboxylic Acid (PDC), *Polym. J.*, **2009**, 41, p. 1111-16, <https://doi.org/10.1295/polymj.PJ2009045R>
- [3] C. P. Sharma *et al.*, Synthesis of Solution-Processable Donor-Acceptor Pyranone Dyads for White Organic Light-Emitting Devices, *J. Org. Chem.*, **2019**, 84, p. 7674-84, <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b00293>
- [4] G. Huang, C. Kouklovsky, A. de la Torre, Inverse-Electron-Demand Diels-Alder Reactions of 2-Pyrone: Bridged Lactones and Beyond, *Chem. Eur. J.*, **2021**, 27, p. 4760-88, <https://doi.org/10.1002/chem.202003980>
- [5] I. E. Markó, G. R. Evans, J. P. Declercq, Catalytic asymmetric Diels-Alder reactions of 2-pyrone derivatives, *Tetrahedron*, **1994**, 50, p. 4557-74, [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)89387-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)89387-X)
- [6] G. H. Posner, J. C. Carry, J. K. Lee, D. S. Bull, H. Dai, Mild, asymmetric Diels-Alder cycloadditions of electronically matched 2-pyrone and vinyl ethers, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, p. 1321-24, [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)76207-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)76207-1)
- [7] X. W. Liang *et al.*, Enantioselective Synthesis of Arene *cis*-Dihydrodiols from 2-Pyrone, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58, p. 14562-67, <https://doi.org/10.1002/anie.201908284>
- [8] X. G. Si, Z. M. Zhang, C. G. Zheng, Z. T. Li, Q. Cai, Enantioselective Synthesis of *cis*-Decalin Derivatives by the Inverse-Electron-Demand Diels-Alder Reaction of 2-Pyrone, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, 59, p. 18412-17, <https://doi.org/10.1002/anie.202006841>
- [9] G. Huang, R. Guillot, C. Kouklovsky, B. Maryasin, A. de la Torre, Diastereo- and Enantioselective Inverse-Electron-Demand Diels-Alder Cycloaddition between 2-Pyrone and Acyclic Enol Ethers, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2022**, 61, e202208185, <https://doi.org/10.1002/anie.202208185>
- [10] K. N. Houk, Y. T. Lin, F. K. Brown, Evidence for the concerted mechanism of the Diels-Alder reaction of butadiene with ethylene, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, p. 554-56, <https://doi.org/10.1021/ja00263a059>
- [11] Y.-M. Yan *et al.*, (+/-)-Lucidumone, a COX-2 Inhibitory Caged Fungal Meroterpenoid from *Ganoderma lucidum*, *Org. Lett.*, **2019**, 21, p. 8523-27, <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b02840>
- [12] G. Huang, C. Kouklovsky, A. de la Torre, Gram-Scale Enantioselective Synthesis of (+)-Lucidumone, *J. Am. Chem. Soc.*, **2022**, 144, p. 17803-07, <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.2c08760>

Cette fiche a été préparée par **Céline BOUCHEL**, doctorante à l'Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay (ICMMO), et **Aurélien DE LA TORRE**, chargé de recherche CNRS à l'ICMMO (aurelien.de-la-torre@universite-paris-saclay.fr).

Aurélien de la Torre a reçu le Prix Jeune chercheur Jean-Pierre Sauvage 2025 de la division Chimie organique de la SCF.

Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par Jean-Pierre FOULON (jpoulon@wanadoo.fr) et Julien LALANDE (jlalande@nordnet.fr). Elles sont en téléchargement libre sur www.lactualitechimique.org