

RESUME

DE

THESE

**UTILISATION DES ORGANOCATALYSEURS EN
SYNTHESE ORGANIQUE STEREOSELECTIVE**

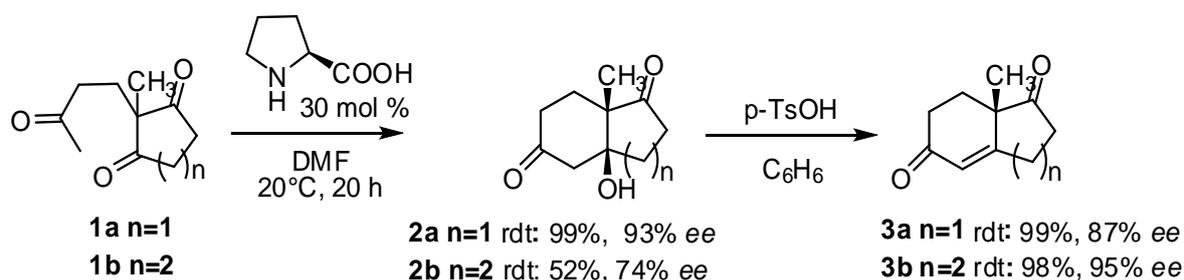
Par

FRANCESCA CAPITTA

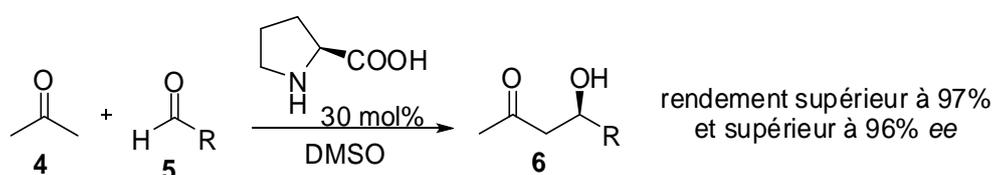
INTRODUCTION

Cette thèse de doctorat porte sur l'utilisation des catalyseurs organiques en synthèse organique stéréosélective. Le terme organocatalyse asymétrique indique l'accélération de réactions chimiques par l'utilisation de quantités catalytiques de molécules organiques avec formation de produits optiquement enrichis.

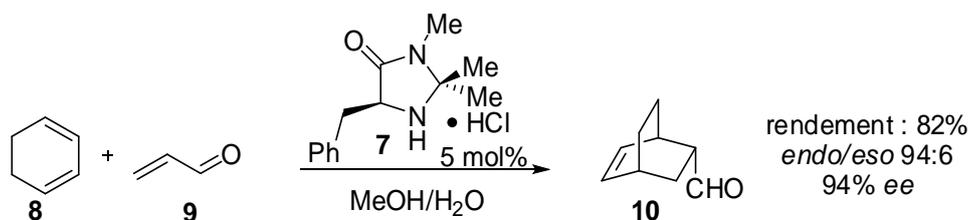
L'utilisation des composés organiques comme catalyseurs intègre les approches traditionnelles organométalliques et biologiques à la synthèse asymétrique. Le premier exemple d'utilisation des composés organiques comme catalyseurs a été présenté par deux différents groupes de recherche industrielle en 1971. Ils ont effectué une réaction de condensation aldolique intramoléculaire de la cétone **1** catalysée par la L-Proline pour former le produit céto-alcool correspondant **2**. Par la suite, la cyclohexénone (**3**) peut être facilement obtenue par une réaction de déshydratation acido-catalysée.



Dans les années qui ont suivi, cette réaction a été largement utilisée pour la synthèse de divers produits naturels. Malgré cela, la large utilisation de la Proline et des amines comme catalyseurs dans la synthèse asymétrique s'est développée après deux rapports préliminaires respectivement de List, Lerner, Barbas d'une part et de MacMillan *et al.* d'autre part. List a présenté des condensations aldoliques directes entre l'acétone **4** et divers aldéhydes **5**, réactions catalysées par la L-Proline.



MacMillan a démontré l'efficacité d'un nouveau catalyseur imidazolidinone **7** dans la réaction du cyclohexadiène **8** après activation d'aldéhydes α,β -insaturés tels que **9** pour conduire par exemple au bicyclo[2.2.2]octanaldéhyde **10** avec de bons rendements pondéraux et des diastéro- et énantiosélectivités excellentes .



Ces résultats fournissent la base de deux nouveaux modes d'activation organocatalytique des composés carbonyles: la catalyse énamine et la catalyse ion iminium. Ces deux modes d'activation sont basés sur une covalence intermédiaire générée par la condensation de l'amine chirale sur le groupe carbonyle. Par la suite, ont été développés d'autres types d'activation organocatalytique de composés carbonyles respectivement la catalyse diénamine et la catalyse SOMO (Singly Occupied Molecular Orbital).

Ces quatre modes d'activation qui utilisent des amines comme catalyseurs (aminocatalyse asymétrique) représentent la majorité des réactions organocatalysées. D'autres types d'organocatalyseurs impliquent par exemple l'utilisation d'acides et des bases de Brønsted ou d'acides de Lewis, également la catalyse par liaison hydrogène, la catalyse par transfert de phase et la catalyse par carbène N-hétérocyclique. En bref, au cours de ces dernières années, l'organocatalyse asymétrique a émergé comme un important outil de synthèse.

Cependant, et d'une manière étonnante, l'utilisation d'organocatalyseurs dans la fonctionnalisation de cyclobutanones est rare et pourtant les cyclobutanones représentent des intermédiaires importants aussi bien dans la synthèse de différentes molécules organiques difficiles d'accès que dans la synthèse de produits naturels. Ainsi, dans cette thèse, nous avons rapporté les résultats de l'étude sur l'interaction entre l'organocatalyse et les cyclobutanones.

Les cyclobutanones révèlent des caractéristiques intéressantes telles que la haute électrophilie du carbonyle et la tension de cycle, caractéristiques qui font des cyclobutanones de

bons substrats pour les réactions de transformation de cycle. Les réactions caractéristiques des cyclobutanones sont des réactions d'ouverture, de contraction et d'extension de cycle.

Concernant les réactions d'ouverture de cycle, ont été rapportés quelques exemples tels que l'ouverture du cycle de cyclobutanones fusionnées à des benzofuranes lors du traitement par l'hydroxyde de sodium dans le 2-méthoxyéthanol, réaction rapportée par Venkateswaran *et al.* Des exemples de réactions de contraction ont été mises au point par Chen et Ahmad d'une part et Murakami *et al.* d'autre part. Les réactions d'extension de cycle fournissent un accès efficace dans la formation de systèmes cycliques à cinq et six chaînons. Des systèmes cycliques plus développés avec sept, huit et neuf chaînons peuvent également être synthétisés par des réactions intra- ou intermoléculaires.

A ce jour, les réactions impliquant les cyclobutanones et ses dérivés sont nombreuses, toutefois l'utilisation de catalyseurs organiques pour la fonctionnalisation et la transformation énantiosélective de cyclobutanones est rare principalement dans le cas où elles portent des substituants à différentes positions. C'est dans ce contexte que s'insère ma recherche qui se concentre sur la transformation et la fonctionnalisation énantiosélective organocatalysée des cyclobutanones substituées. Dans ce contexte, les travaux de recherche se sont développés autour de 3 axes:

- La synthèse de cyclobutanones 2,2-disubstituées générées à partir d'une réaction aldolique organocatalysée entre la 2-hydroxycyclobutanone et divers aldéhydes.

- La synthèse de cyclobutanones 2,3-disubstituées obtenues par par deux types de réactions différentes :

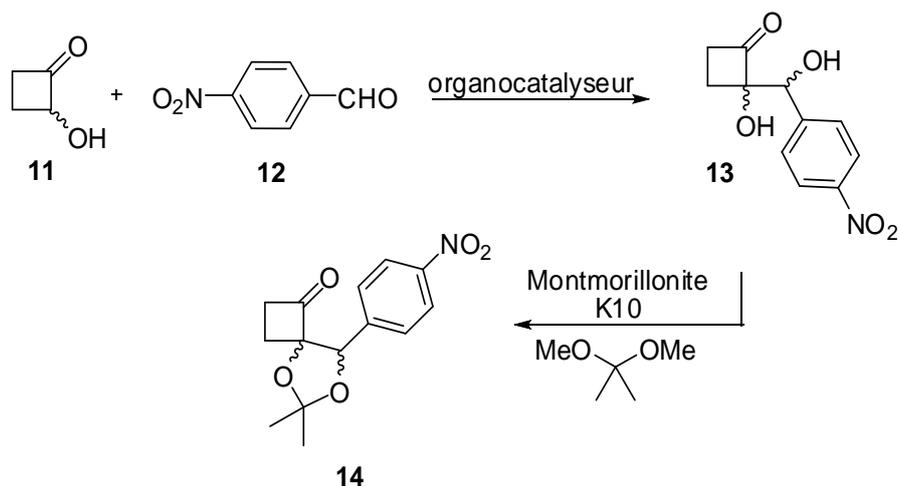
- Réaction aldolique organocatalysée entre cyclobutanones 3-substituées et divers aldéhydes

- Réaction de nitro-Michael entre cyclobutanones 3-substituées et nitrostyrènes diversement substitués.

- La réaction de désymétrisation nitroso-aldolique de cyclobutanones 3-substituées.

Synthèse de cyclobutanones 2,2-disubstituées

Dans un premier temps, nous avons examiné la réaction aldolique directe entre la 2-hydroxycyclobutanone **11** facilement accessible à partir du 1,2-ditriméthylsiloxycyclobut-1-ène et un aldéhyde modèle, le 4-nitrobenzaldéhyde **12**.



Le premier catalyseur testé a été la L-Proline, cependant cette réaction a donné uniquement des traces du diol **13**. Nous émettons l'hypothèse que la faible efficacité de la L-Proline dans la réaction d'aldolisation a pour origine la lente formation de la Z-énamine intermédiaire sans doute due à des interactions stériques. Sur la base de ces considérations, nous avons pensé que l'utilisation des aminoacides primaires pourrait offrir une alternative à surmonter les difficultés inhérentes à la L-Proline dans la génération de l'énamine intermédiaire. En outre, la présence d'un groupement NH dans l'intermédiaire énamine dérivée du groupe amine primaire peut faciliter le contrôle de la structure de l'énamine et diriger par là-même la réaction par une réactivité accrue et une sélectivité spécifique.

Nous avons ensuite testé une série d'aminoacides primaires. Ainsi, lorsque la réaction est effectuée en présence de L-Tryptophane comme catalyseur dans le DMF, on observe la formation de l'aldol attendu avec une conversion et une énantiosélectivité modérées mais avec une bonne diastéréosélectivité. Une augmentation de la conversion de la réaction est observée lorsque la réaction est effectuée en présence de L-tryptophane dans le DMF, avec 8% en volume d'eau. Cependant, différentes concentrations d'eau n'ont apporté aucune amélioration ni de la sélectivité ni de la réactivité. Nous avons toutefois pu déterminer la configuration relative du

diastéréoisomère majoritaire par analyse aux rayons X de l'acétonide dérivé correspondant **14**. Ainsi, la configuration relative *anti* du diastéréoisomère majoritaire a été obtenue.

En ce qui concerne la configuration absolue de l'énantiomère majoritaire du diastéréoisomère majoritaire, celle-ci a été déterminée par analogie avec les résultats rapportés dans la littérature pour une réaction similaire, à savoir la condensation aldolique de l'hydroxyacétone catalysée par les acides aminés primaires. De cette manière a été conclue une configuration R du carbone en α du groupe carbonyle de la cyclobutanone.

Ensuite, dans le but d'augmenter la réactivité et la sélectivité de cette réaction, nous avons effectué la réaction en absence de solvant avec divers acides aminés primaires. Parmi les différents acides aminés testés, le meilleur résultat a été obtenu en utilisant la L-Thréonine comme catalyseur et ces conditions ont alors été étendues à plusieurs aldéhydes et à différentes hydroxycétones. Tandis que le benzaldéhyde lui-même n'a pas conduit à la formation de l'aldol correspondant, par contre, la présence de substituants électrons-attracteurs sur le noyau aromatique du benzaldéhyde augmente significativement l'énantiosélectivité de la réaction d'aldolisation. Dans le cas de l'hydroxycyclopentanone, l'aldol correspondant a été obtenu avec un rendement et une énantiosélectivité modérés, tandis que la 2-hydroxycyclohexanone et la 3-hydroxybutanone n'ont pas conduit à la formation de l'aldol correspondant.

Ces résultats pourraient confirmer que la réactivité accrue du groupe carbonyle de la cyclobutanone vers la formation de l'énamine pourrait être attribuée à la tension du cycle à quatre chaînons. L'ensemble de ces résultats montrent que la 2-hydroxycyclobutanone est particulièrement réactive dans la réaction d'aldolisation directe sans solvant et en présence de L-Thr comme catalyseur ; elle fournit l'aldol correspondant avec un bon stéréocontrôle.

Synthèse de cyclobutanones 2,3-disubstituées par deux voies distinctes:

A. Réaction aldolique organocatalysée

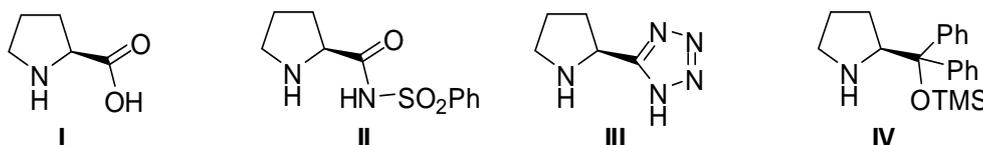
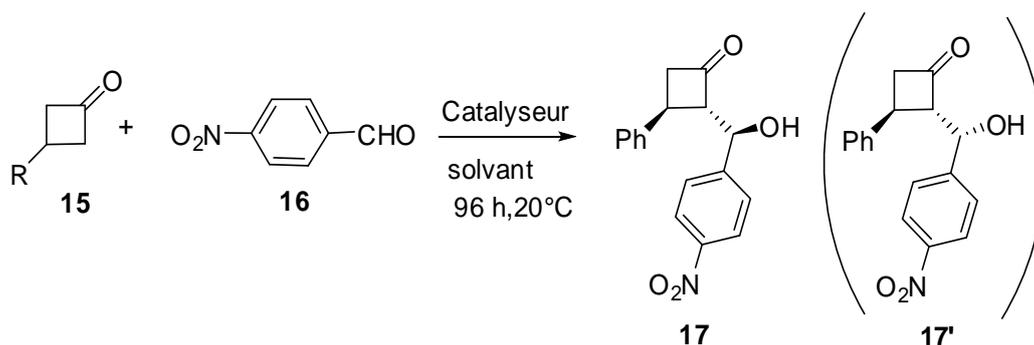
entre cyclobutanones 3-substituées et divers aldéhydes

B. Réaction de nitro-Michael

entre cyclobutanones 3-substituées et divers nitrostyrènes.

- A. Réaction aldolique organocatalysée entre cyclobutanones 3-substituées et divers aldéhydes

La réaction entre la 3-phénylcyclobutanone **15** (R=Ph) et le 4-nitrobenzaldéhyde **16** a été choisie comme réaction modèle pour le screening des catalyseurs.

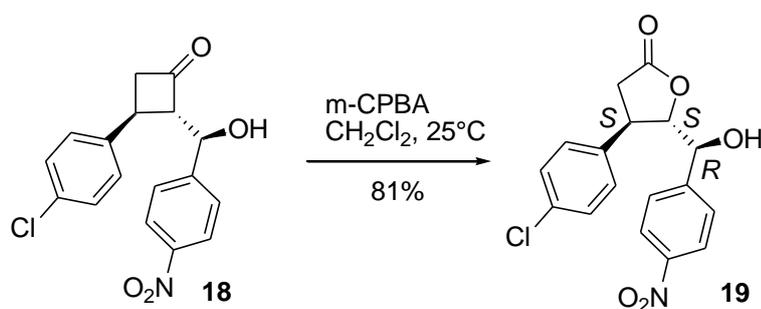


Parmi les différents catalyseurs testés, le meilleur résultat a été obtenu avec le catalyseur **II** dérivé de la L-Proline. Dans le dichlorométhane, le produit aldolique attendu **17** a été obtenu avec un bon rendement, un excellent excès diastéréoisomérique (**17'**) et avec un complet contrôle énantiomérique de l'isomère principal. Avec ces résultats encourageants en main, la désymétrisation de diverses cyclobutanones 3-substituées avec plusieurs aldéhydes a été évaluée.

Tout d'abord, nous avons étendu ces conditions de réaction à différents aldéhydes aromatiques en utilisant la 3-phénylcyclobutanone **15** (R = Ph). Les aldéhydes portant un groupe

électroattracteur ont réagi avec la cyclobutanone **15** pour donner les aldols correspondants avec de bons rendements et avec une diastéréo- et énantiosélectivités qui varient de bonnes à excellentes. Toutefois, le benzaldéhyde moins réactif ne donne aucun produit d'addition.

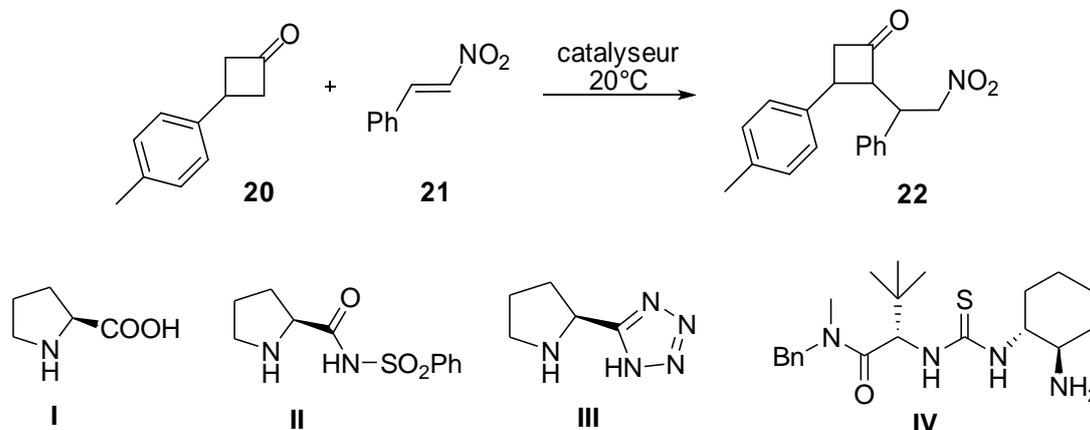
Puis, nous avons étudié la tolérance des substituants sur le phényl de la cyclobutanone **15** (R = Ph) dans une série de réactions d'aldolisation avec le 4-nitrobenzaldéhyde. Les réactions ont donné les adduits aldoliques correspondants avec des rendements chimiques uniformes. Comme précédemment, un diastéréoisomère prédominant a été isolé avec des rapports diastéréoisomériques pouvant atteindre 99:1. Dans chaque cas, ce diastéréoisomère a été obtenu avec un fort excès énantiomérique variant de 83 à plus de 99%. La cyclobutanone **15** tolère plusieurs groupes substituants en position 3 incluant des chaînes aromatiques ou aliphatiques. D'autres combinaisons entre cyclobutanones substituées et plusieurs aldéhydes aromatiques ont confirmé la haute stéréosélectivité de la réaction. Afin d'établir la configuration absolue des trois centres stéréogéniques formés, l'aldol **18** était transformé par une oxydation de Baeyer-Villiger (81% de rendement) en la lactone correspondante **19**. L'analyse aux rayons X d'un monocristal de la lactone a été établie avec une configuration R, S, S des trois centres chiraux. Cette configuration R, S, S a été attribuée par analogie à chaque diastéréoisomère majoritaire des produits aldoliques.



En conclusion, la réaction aldolique catalysée par le catalyseur **II** permet la désymétrisation des cyclobutanones 3-substituées pour donner des produits aldoliques avec un contrôle sans précédent des trois stéréocentres obtenus.

- **B. Réaction de nitro-Michael entre les cyclobutanones 3-substituées et divers nitrostyrènes.**

La réaction de la cyclobutanone **20** avec le nitrostyrène **21** a été choisie comme réaction modèle pour le screening des catalyseurs.

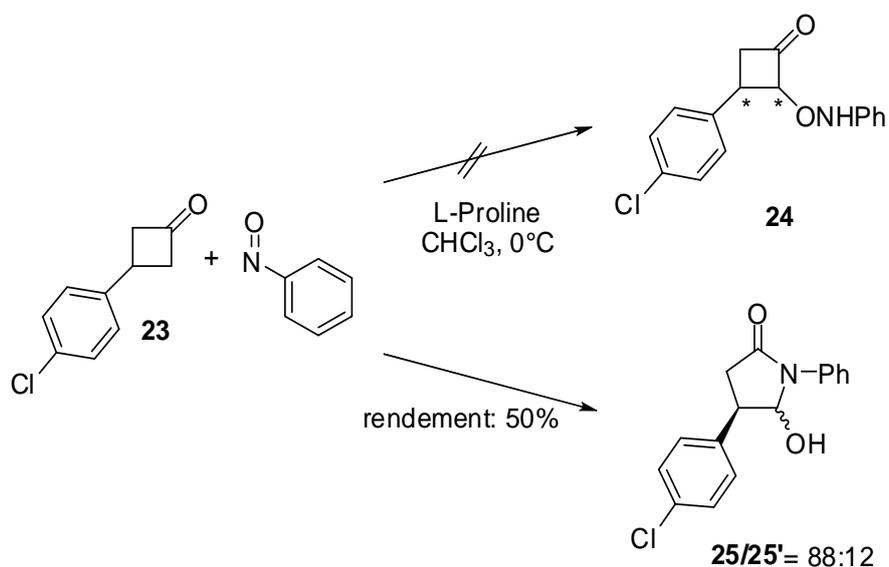


Les catalyseurs d'abord examinés, à savoir la L-Proline **I** et ses dérivés **II-IV**, a conduit au produit désiré avec de très bons rendements mais avec une faible énantiosélectivité. Ces résultats nous ont amenés à modifier cette réaction modèle en utilisant différents types de catalyseurs. Récemment, Wei et Tsogoeva ont rapporté l'utilisation des dérivés de la thiourée comme catalyseurs dans les réactions d'addition de cétones à des nitroalcènes ; nous avons alors évalué l'efficacité catalytique de la thiourée chirale **IV** dans l'addition du nitrostyrène **21** à la p-tolylcyclobutanone **20**. Le toluène ayant été identifié comme étant le meilleur solvant pour la réaction, l'adduit **22** a été obtenu après 48 h certes avec un rendement modeste, mais avec un bon contrôle diastéréomérique et d'excellents excès énantiomériques. Afin d'améliorer le rendement, la réaction a été poursuivie durant 96 h permettant l'obtention de l'adduit avec un rendement 76% et une bonne stéréosélectivité. A la suite de ces résultats encourageants, nous avons retenu le catalyseur **IV** pour l'étude de la portée de la réaction.

L'addition organocatalysée d'une série de cyclobutanones 3-substituées a ainsi été examinée et bien que les énantiosélectivités observées étaient modérées, ces résultats préliminaires constituent une base pour de futurs développements.

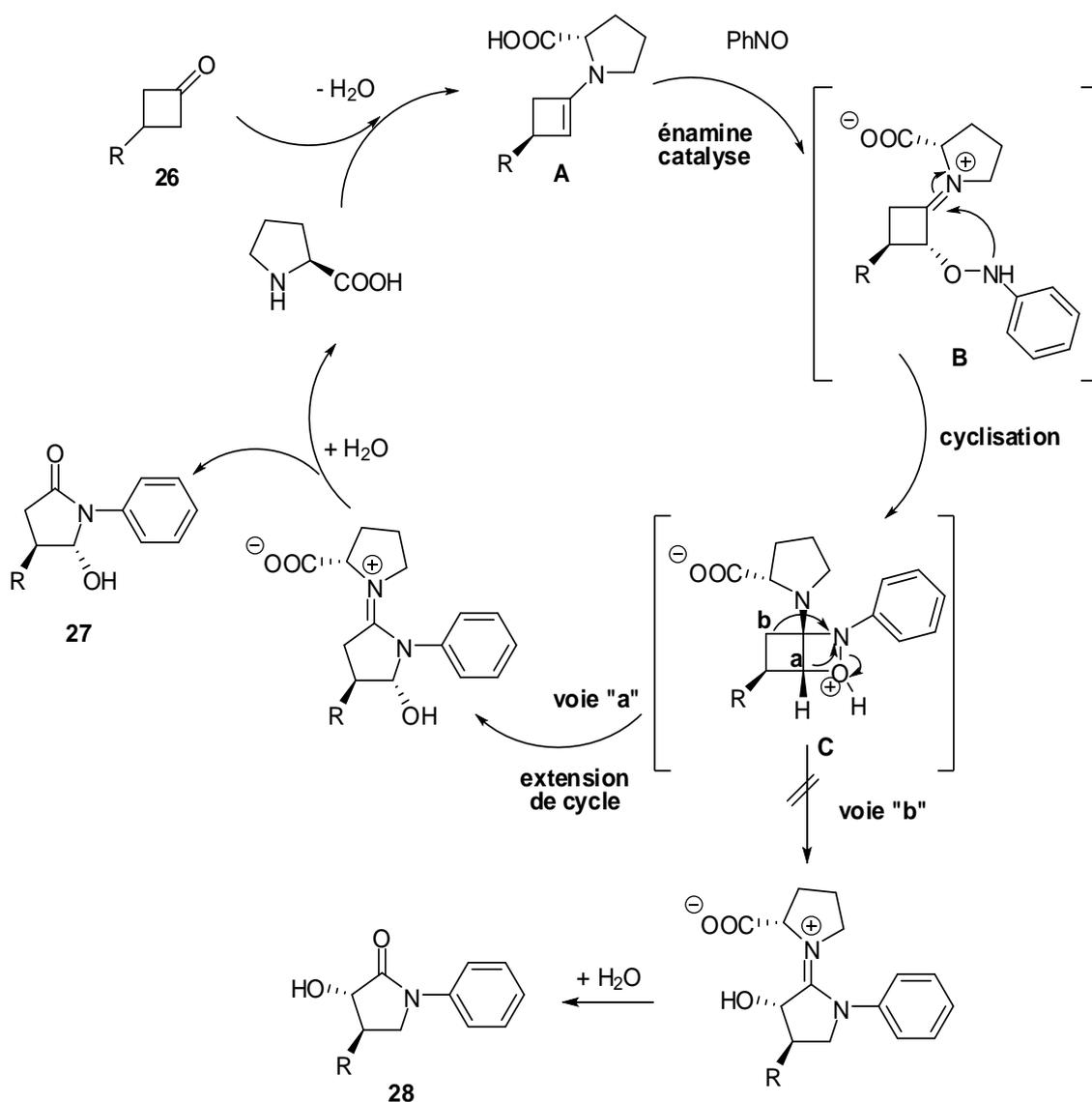
- Réaction de désymétrisation nitroso-aldolique des cyclobutanones 3-substituées.

La réaction préliminaire de la cyclobutanone **23** avec le nitrosobenzène (3,0 équiv.) en présence de 30% de L-Proline a fourni, non pas la cyclobutanone α -aminoxy **24** attendue, mais l' α -hydroxy- γ -lactame **25** avec un rendement acceptable (50%) sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères **25/25'** (dr = 88/12) et que nous avons considéré, à ce stade, comme un mélange *trans* / *cis* (44% et 70% ee respectivement) d'un unique régioisomère.



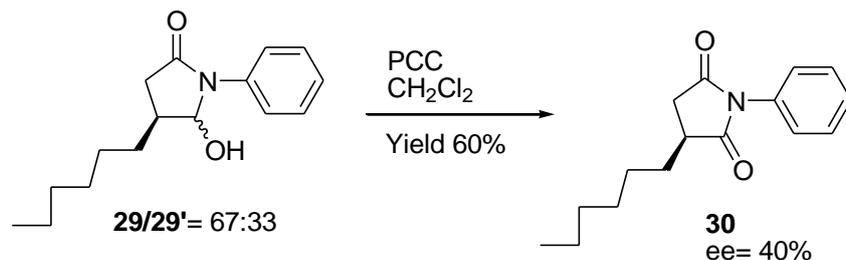
Intrigué par ce résultat préliminaire, nous avons cherché des conditions de réaction qui permettraient l'amélioration du rendement et de la stéréosélectivité. Ainsi, La réaction de la cyclobutanone **23** et du nitrosobenzène a été étudiée comme réaction modèle et nous avons examiné l'effet d'un certain nombre de catalyseurs connus **I-IV** dans différents solvants et en variant les conditions de réaction. Parmi ces catalyseurs, **I** et **IV** se sont révélés les meilleurs promoteurs pour le processus tant en terme de rendement chimique que de stéréosélectivité ; cependant, l'utilisation d'autres solvants ainsi que la variation des températures de réaction ne se sont guère révélées fructueuses. Cette réaction a été étendue à différentes cyclobutanones en utilisant les catalyseurs **I** et **IV** et le chloroforme comme solvant à 0 ° C.

La réaction peut être illustrée en admettant le mécanisme suivant:

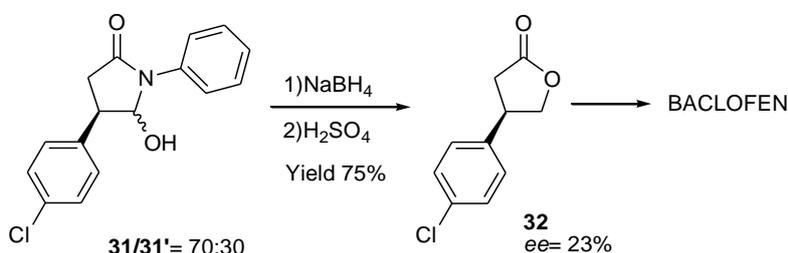


Dans la première étape, la L-Proline chirale catalyse la formation de l'énamine **A** qui subit l'addition nucléophile du nitrosobenzène pour fournir l'iminium **B** avec une excellente diastéréosélectivité. Cet aminoxy cyclobutane **B** subit alors une addition nucléophile intramoléculaire suivie par le réarrangement de l'intermédiaire bicyclique **C** conduisant après hydrolyse soit au 3-hydroxy- γ -lactame **27** par la migration de la liaison la plus substituée (voie a)

ou bien au 5-hydroxy- γ -lactame **28** par la migration de l'extrémité la moins substituée (voie b). Sur la base de ce mécanisme, nous pouvons avoir deux isomères géométriques d'un unique régioisomère ou deux régioisomères avec la même géométrie. Pour résoudre l'incertitude mentionnée ci-dessus, nous avons réalisé l'oxydation du mélange inséparable des diastéréoisomères **29** et **29'**.



Le fait que nous ayons obtenu uniquement le produit **30** (ee = 40%) apporte une preuve concluante que les produits **29/29'** constituent un mélange *trans/cis* d'un unique régioisomère. La géométrie de ces composés a été attribuée sur la base de la valeur de la constante de couplage $\text{C}_4\text{-H}$ et $\text{C}_5\text{-H}$, par rapport à la valeur rapportée dans la littérature. D'autre part, la stéréochimie absolue de l'isomère majoritaire des composés pourrait être attribuée par analogie à la stéréochimie absolue assignée à **31/31'** après sa conversion en la (R)-lactone **32** (ee = 23%) précurseur de l'acide aminé connu sous le nom de baclofène.



En résumé, nous avons développé une désymétrisation organocatalysée des cyclobutanones 3-substituées en utilisant le nitrosobenzène comme électrophile ; cela implique une réaction de cyclisation- extension en séquence domino pour donner les 5-hydroxy- γ -lactamines avec un bon rendement et la production de deux nouveaux centres asymétriques.

CONCLUSION

Au cours de ce travail de thèse, nous avons :

- développé une méthode simple et efficace pour synthétiser des cyclobutanones 2,2- et 2,3- disubstituées. Il convient de noter que la synthèse des cyclobutanones 2,2-disubstituées constitue le premier exemple de fonctionnalisation directe asymétrique via la catalyse énamine d'une cétone α,α -disubstituée.

- développé une nouvelle réaction de désymétrisation de cyclobutanones 3-substituées qui, via une extension de cycle, les transforment en 4-aryl 3-hydroxy- γ -lactamines à la suite d'une séquence tandem.