

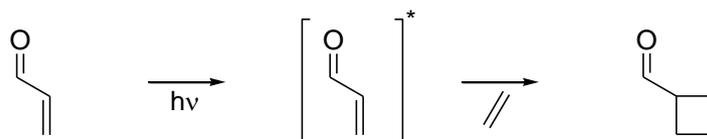
# Photochemistry of cyclopentenones: Beyond [2+2] photocycloaddition reactions

Synthèse du manuscrit: Photochimie des cyclopentenones: au-delà de la photocycloaddition [2+2]

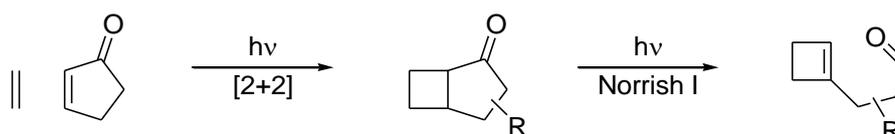
Thèse soutenue le 2/05/2012 par Hendrik Eijsberg (LSOM/ICMMO),  
sous la direction du Pr. D. J. Aitken et Pr. P.-P. Piras

La photochimie organique regroupe l'ensemble des transformations chimiques initiées par l'irradiation de molécules chromophores (susceptibles de capter un photon) par la lumière. Un photon, un quanta d'énergie, absorbé par une molécule permet de promouvoir celui-ci de l'état fondamental à un état excité. L'intérêt de la photochimie repose dans la réactivité différente de ces états excités par rapport à l'état fondamental. Ainsi une énone réagira avec un diène dans une réaction de type [4+2] (Diels-Alder), alors que l'irradiation d'une énone conduit à une réactivité de type [2+2].

La photocycloaddition [2+2] est l'une des méthodes les plus utilisées en photochimie organique et a été largement étudiée. Les produits de cette transformation sont des cyclobutanes cétones :

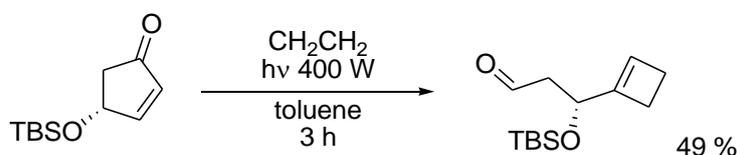


Toutefois, les adduits [2+2] sont eux-mêmes chromophores. Les produits de [2+2] entre des cyclopentenones et des alcènes sont des bicyclo[3.2.0]heptan-3-ones, qui peuvent subir une fragmentation de type Norrish I, suivie de l'abstraction du proton en  $\gamma$ , qui peut mener à des cyclobutène aldéhydes.



Ces structures ont régulièrement été détectées comme étant des produits indésirables lors de réactions d'addition [2+2]. Toutefois, leur synthèse à partir de la cyclopenténone n'a été que très peu étudiée.

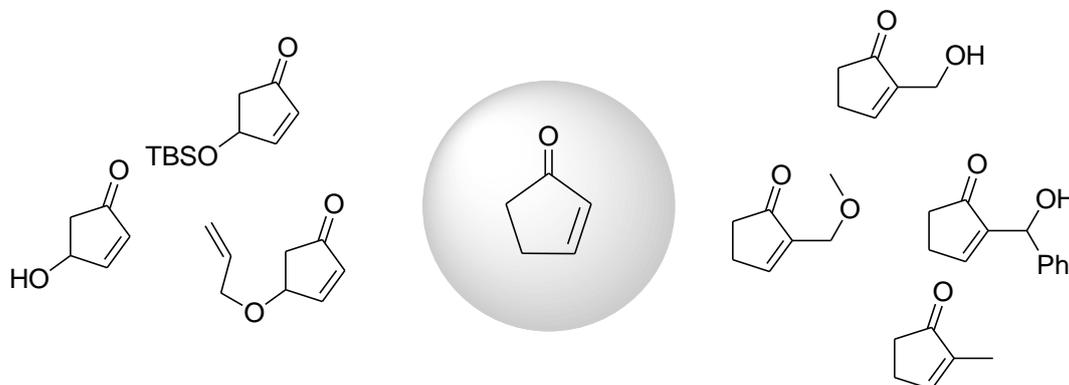
Lors d'études antérieures menées au sein du laboratoire d'accueil à Orsay, l'étude de la réactivité photochimique de dérivés de 4-hydroxy cyclopenténones avait montré que des cyclobutène aldéhydes pouvaient être obtenus facilement par simple irradiation de cyclopenténone (ci-dessus) et d'éthylène dans du toluène pendant 3 heures par une lampe au mercure de 400 W.



Ceci nous a incité à explorer de plus près la réactivité de ces cyclopentenones et d'alcènes pour définir des conditions favorisant la synthèse de cyclobutène aldéhydes.

En premier lieu, nous avons cherché à préparer des cyclopenténones, pour explorer les possibilités et les limites de cette réaction tandem, une photocycloaddition [2+2] suivie d'une fragmentation de type Norrish I, suivie de l'abstraction du proton en  $\gamma$ .

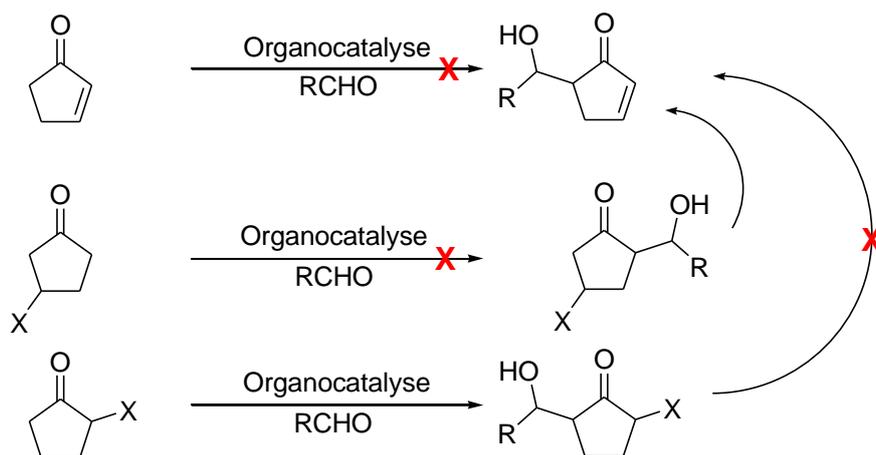
En utilisant des méthodes de la littérature, nous avons préparés quelques cyclopenténones 2- et 4-substituées.



Le manuscrit comporte une exploration de la littérature concernant la synthèse des cyclopenténones : de nombreuses méthodes synthétiques existent, mais ce projet étant centré sur la réactivité photochimique des cyclopenténones, leur synthèse n'a été explorée qu'avec les méthodes les plus simples.

Nous avons cherché à préparer par organocatalyse des substrats pour la réaction tandem, notamment des cyclopenténones mais également des bicyclo[3.2.0]heptan-3-one, similaires à l'espèce intermédiaire de la réaction tandem, l'adduit [2+2], la bicyclo[3.2.0]heptan-2-one.

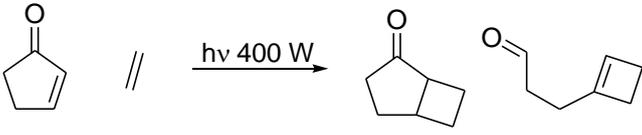
Nos divers efforts par organocatalyse n'ont toutefois pas permis de préparer les substrats attendus.



L'aldolisation directe n'est pas possible en présence d'amines et l'utilisation de précurseurs de cyclopenténones n'a pas permis d'arriver aux cyclopenténone aldols voulus.

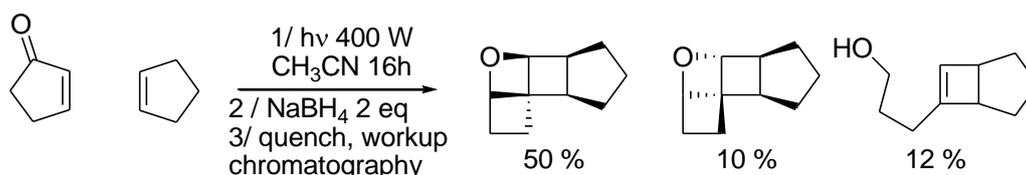
La préparation de bicyclo[3.2.0]heptan-3-ones afin de les soumettre à l'aldolisation organocatalysée n'a pas abouti.

L'étude de la réaction tandem fut en premier lieu faite sur la réaction entre la cyclopentenone non-substituée et l'éthylène. Les résultats sont donnés ci-dessous :

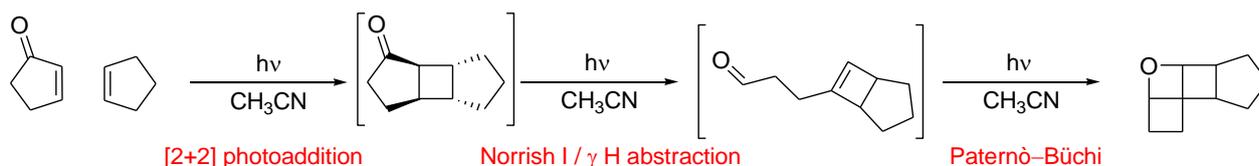
		
Entrée	Conditions	Résultats
1	Toluene, 1h	Aldehyde détecté, mais plus volatile que le solvant
2	Acétone, 45m	Cétone ( $\approx 90\%$ ), SM, dimères du SM
3	Acétone, 3h	Cétone and degradation products
4	Diethyl Ether, 3h	Dégradation, traces de l'aldehyde
5	Cyclohexane, 18h	Degradation, pas d'aldehyde détecté
6	Acetonitrile, 6h	Aldéhyde (82%)

L'emploi de l'acetonitrile a permis d'obtenir le cyclobutène aldéhyde attendu avec un bon rendement. L'application de ces conditions à la réaction entre la cyclopenténone d'un côté et le tetramethylethylene et le cyclopentene a ensuite été évalué. Les deux réactions mènent à des mélanges contenant l'aldéhyde attendu ainsi que plusieurs isomères non-identifiés. Toutes les réactions sont effectuées dans un réacteur photochimique en Pyrex de 250 mL avec une lampe de 400 W, avec 5 mmol de cyclopenténones et 50 mmol d'alcène.

Lors d'études sur la réaction entre la cyclopenténone et le cyclopentene, il fût possible de résoudre la mystère de l'identité de ces composés par en réduisant le milieu réactionnel après irradiation par du borohydrure de sodium.



Ces éthers cycliques (oxétanes tétracycliques), des structures totalement inédites, sont les produits d'une réaction de Paternò-Büchi intramoléculaire de l'aldéhyde cyclobuténique et sont les produits finaux d'une triple séquence de transformations photochimiques subie par la cyclopenténone.



Notre travail s'est donc focalisé par la suite sur le double objectif de la mise au point de conditions favorisant soit la formation du cyclobutène aldéhyde, soit la formation de l'oxétane polycyclique.

Nous avons décidé de faire une optimisation de la réaction entre la cyclopenténone et le cyclopentène. Les conditions standard pour cette réaction sont 5 mmol de cyclopenténone, 50 mmol de cyclopentène dans 250 mL de solvant.

Entrée	Solvant	Temps	Additifs	Proportions relatives <sup>c</sup>		
1	Dichlorométhane <sup>a</sup>	6 h	/	50	42	8
2	Toluene <sup>a</sup>	6 h	/	50	40	10
3	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> <sup>a</sup>	6 h	/	47	45	8
4	CH <sub>3</sub> CN <sup>a</sup>	6 h	/	54	38	8
5	Acétone <sup>b</sup>	6 h	/	n/a		
6	MeOH <sup>a</sup>	6 h	/	82	12	6
7	MeOH <sup>a</sup>	6 h	1 eq AcOH	99	1	0
8	MeOH <sup>a</sup>	6 h	0,1 eq AcOH	99	1	0
9	CH <sub>3</sub> CN <sup>a</sup>	6 h	0,1 eq AcOH	67	28	5
10	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> <sup>a</sup>	16 h	/	16	71	13
11	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> <sup>a</sup>	24 h	/	18	69	13
12	CH <sub>3</sub> CN <sup>a</sup>	16 h	/	21	70	9
13	CH <sub>3</sub> CN <sup>a</sup>	24 h	/	21	70	9

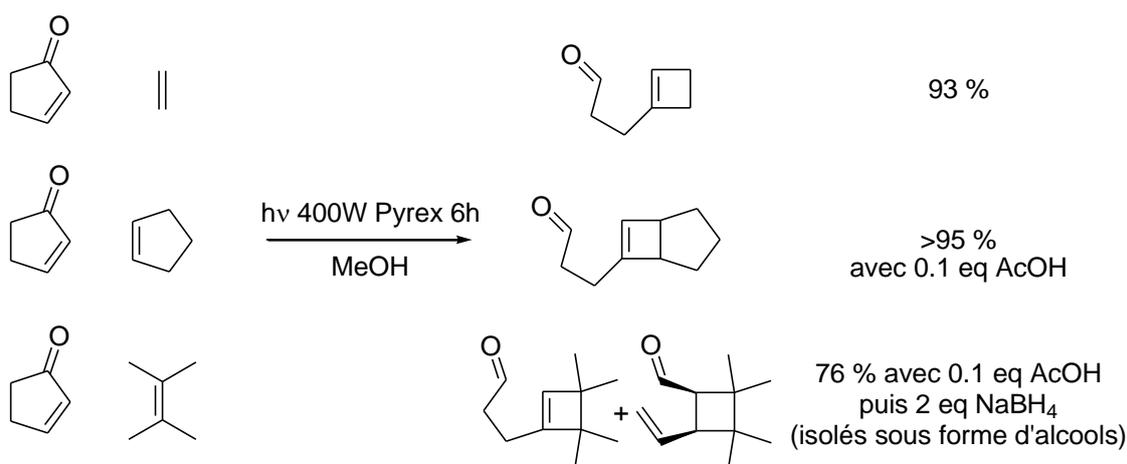
**a** Masse isolée >95% de la masse attendue **b** Masse très largement en excès de la masse attendue avec une réaction entre le solvant and l'alcène **c** Basé sur l'analyse du spectre <sup>1</sup>H NMR du brut réactionnel.

Les entrées 6 et 7 montrent qu'une irradiation de 6 h dans le methanol, éventuellement en presence d'acide acétique permet de maximiser la proportion de cyclobutène aldéhyde. L'acide acétique permet de déplacer l'équilibre entre la forme aldéhyde et la forme hémiacétal qui n'est pas réactive photochimiquement. Toutefois, l'acide acétique n'est qu'un additif optionnel.

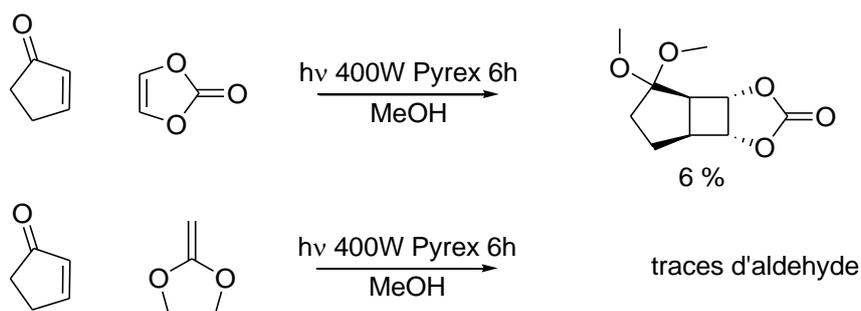
Parallèlement, l'entrée 12 indique que les meilleures conditions pour obtenir l'oxétane sont une irradiation de 16 h dans l'acétonitrile. Dans les deux cas, la réduction du brut réactionnel après irradiation par 2 équivalents de borohydrure de sodium est possible afin de permettre d'isoler les alcools dérivés des cyclobutène aldéhydes ci-ceux sont autrement inséparables.

Nous avons donc appliqué nos conditions standard à nos cyclopenténones disponibles en présence d'alcènes simples : ethylene, cyclopentene et tetraméthylethylene.

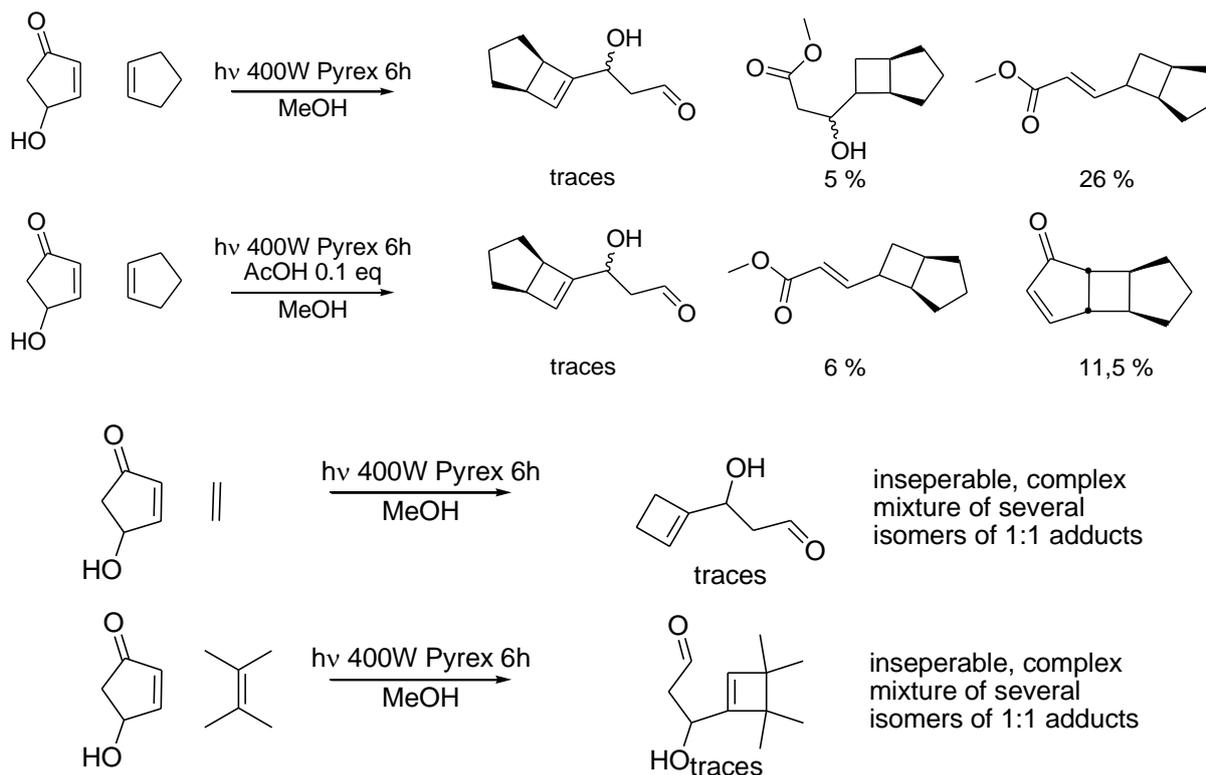
Nos conditions standard pour la préparation des cyclobutène aldéhydes (6 h d'irradiation dans le méthanol) dans les conditions standard (5 mmol de cyclopenténone, 50 mmol d'alcène, réacteur Pyrex de 250 mL, lampe de 400 W) ont donné les résultats suivants :



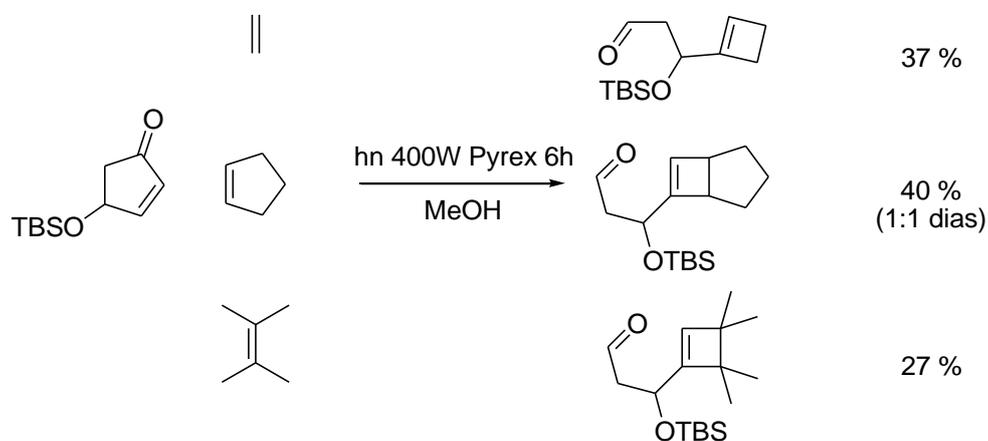
La cyclopenténone non-substituée réagit de façon satisfaisante avec ces alcènes simples, fournissant les aldéhydes cyclobuténiques sans purification, sauf dans le cas du tétraméthyléthylène où un problème de séparation des régioisomères nous a poussé à réduire les aldéhydes. Forts de ces succès, la méthode a ensuite été étendue à des alcènes plus atypiques.



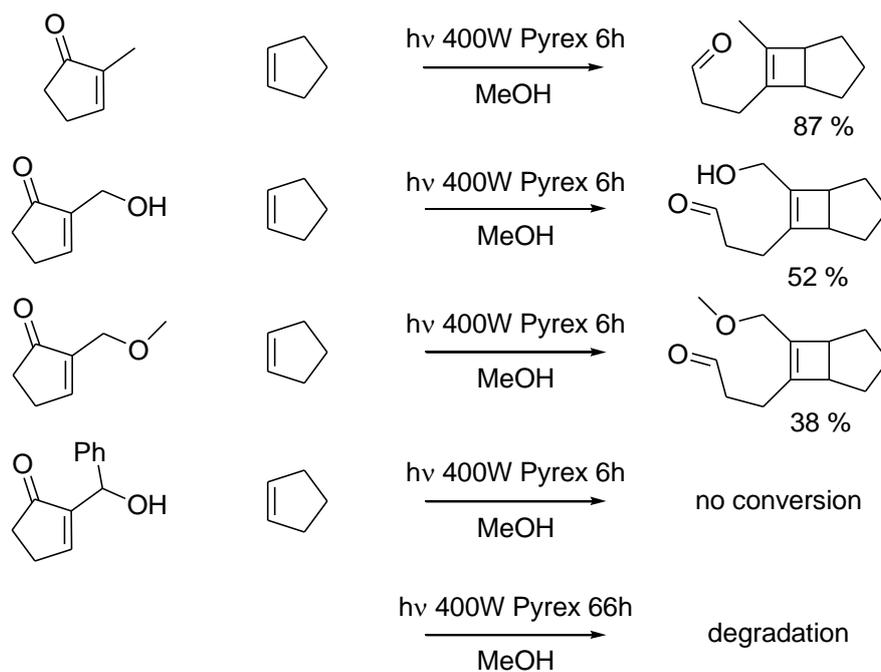
Ceux-ci ont présenté un manque de réactivité. Malgré ces résultats moins encourageants, les conditions choisies furent étendues aux substrats 4-substitués :



La 4-hydroxy cyclopenténones présenta des problèmes de réactivité : déshydratation, problèmes de régiosélectivité. Ce substrat difficile donna de meilleurs résultats lorsque l'alcool est protégé sous forme d'éther silylé.

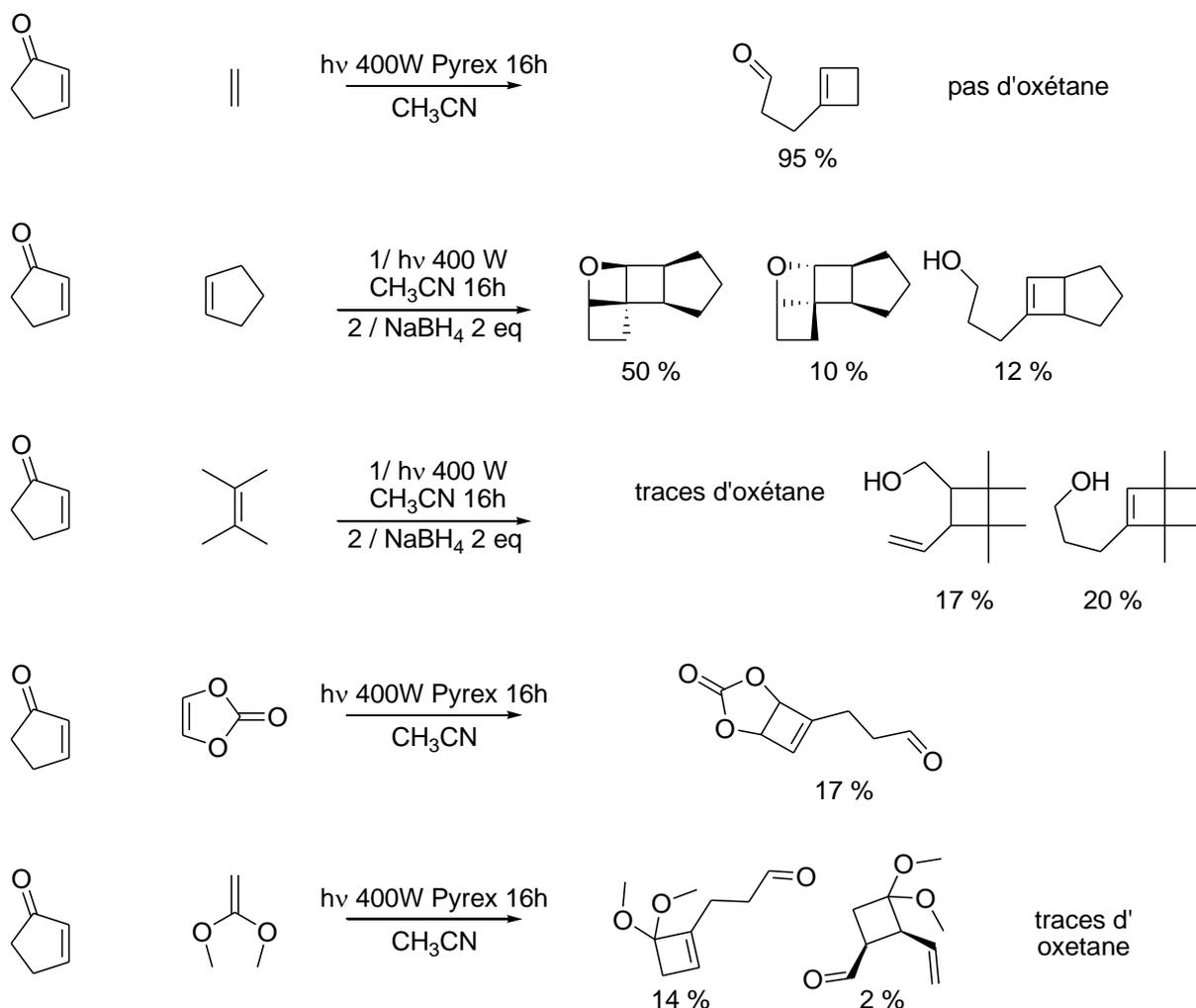


Contrairement au substrat précédent, les cyclobutène aldéhydes attendus furent isolés avec succès par chromatographie. Encouragés par ces succès, nous avons exploré l'utilisation de cyclopenténones substituées en position 2 tel que les adduits de Baylis-Hillman.



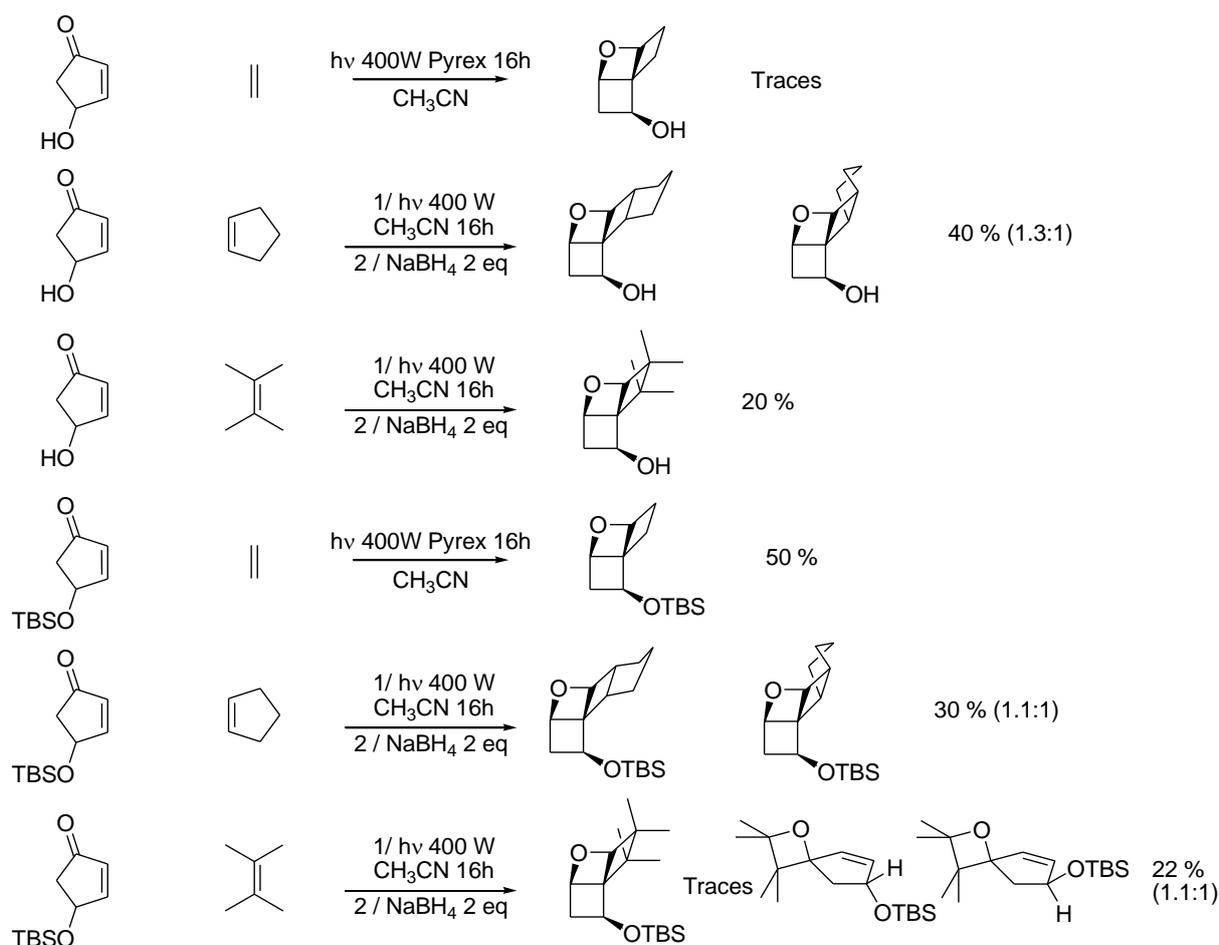
La réactivité de ces substrats reste bonne tant que les substituents ne sont pas trop encombrants. Le phényl empêche l'approche d'alcènes substitués comme le cyclopentène.

Nous avons également appliqué à ces substrats les conditions déterminées pour la préparation des oxétanes polycycliques, toujours dans les conditions standard suivantes : 5 mmol de cyclopenténone, 50 mmol d'alcène, réacteur Pyrex de 250 mL, lampe de 400 W, 16 h dans l'acétonitrile.



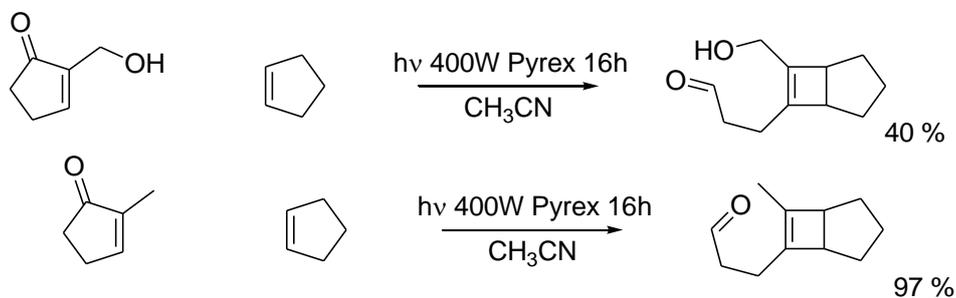
Malgré quelques résultats intéressants, la synthèse d'oxétanes à partir de la cyclopenténone non-substituée s'est avérée problématique.

Toutefois, ces conditions se sont montrés efficaces pour les substrats substitués en position 4 :



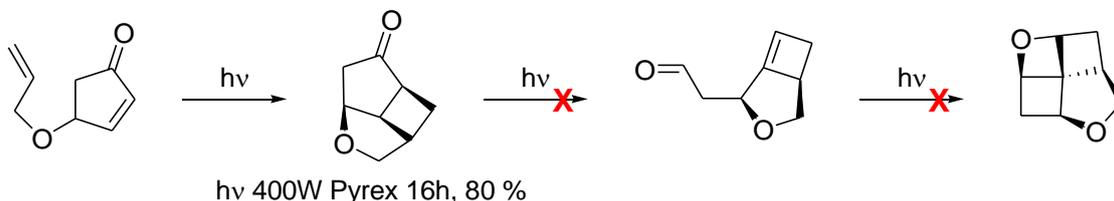
Plusieurs structures polycycliques ont pu être isolées avec des rendements moyens mais une grande diastéréosélectivité. En effet, dans tous les cas, les oxétanes isolés sont dans une configuration où les deux oxygènes sont cis l'un par rapport à l'autre. Ceci peut s'expliquer par une stabilisation des états intermédiaires par des liaisons hydrogène (pour OH) ou une interaction de type base-acide de Lewis (OTBS).

Les substrats 2-substitués ont toutefois posé un problème,



Bien que l'aldéhyde fut formé, celui-ci ne réagissait pas pour donner l'oxétane, même lorsque le substituant était le plus petit possible (un méthyle). Il est possible qu'il y ait un problème de gêne stérique pour cette réaction intramoléculaire. Ceci va dans le sens de la non-réactivité de la cyclopenténone silyl éther qui ne réagit pas de façon habituelle avec le tétraméthylethylène.

Enfin, nous avons essayé de préparer un fenestrane en partant d'une cyclopenténone 4-allyloxy pour effectuer la triple réaction de façon intramoléculaire. La cétone fut l'unique produit isolé, ce qui semble indiquer que la deuxième étape (la Norrish I et la transfert de proton) ne peut pas se faire.



En conclusion, nos études de la photochimie des cyclopenténones a montré qu'il existait une chimie méconnue mais riche au-delà des confins maîtrisés de la photoaddition [2+2]. Notre étude exploration, bien qu'insuffisante pour conclure sur les limites et les possibilités de ces deux méthodes photochimiques, a toutefois permis d'en cerner certaines. La substitution de cyclopenténones en position 4 permet d'obtenir des aldéhydes cyclobuténiques et des oxétanes tricycliques avec de bons rendements. La substitution en position 2 permet d'obtenir des aldéhydes si le substituant n'est pas trop encombrant, mais ne permet pas d'obtenir d'oxétanes. L'emploi d'alcènes complexes (vinylene carbonate, dimethyl acetal cetene) mène à des produits complexes. Ces oxétanes sont des structures très intéressantes et la formation de ces oxétanes est hautement diastéréosélective dans certains exemples.

