

La polycyclisation anionique : Une vue d'ensemble

V. LA POLYCYCLISATION ANIONIQUE: UNE VUE D'ENSEMBLE.

V.1. INTRODUCTION

Les réactions séquentielles sont caractérisées par leur élégance synthétique, leur stéréosélectivité souvent élevée et surtout leur facilité de mise en œuvre. Elles permettent la construction de molécules complexes en un nombre réduit d'étapes. De plus, le développement de ce type de méthode synthétique peut réduire la formation d'un grand nombre de sous-produits indésirables. Par exemple, la quantité de solvants et éluants requis est considérablement réduite en comparaison avec les processus multi-étapes. C'est pour cela que ce type de réactions est de plus en plus étudié. Le plus souvent, la biogenèse sert d'inspiration au chimiste. L'un des exemples les plus intéressants et les mieux connus à ce jour, est la cyclisation de l'oxyde du squalène **285** en lanostérol **286**, un précurseur de bon nombre de stéroïdes (Schéma 70).

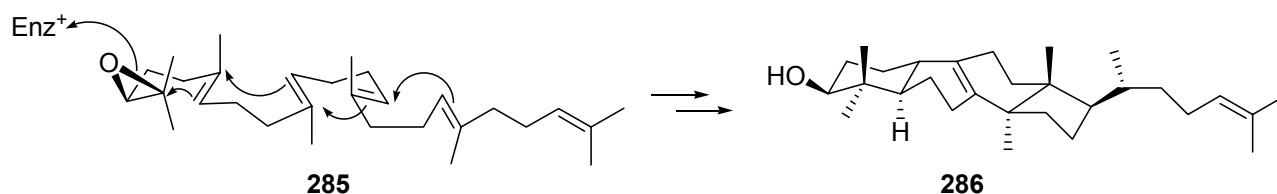


Schéma 70

V.2. DÉFINITIONS ET CLASSIFICATIONS⁵⁰

Les transformations séquentielles, mieux connues sous le terme plus général de réaction « en un pot » peuvent être divisées en deux groupes :

- Les réactions domino,
- Les réactions consécutives.

* Les réactions domino, fréquemment appelées réactions tandem ou cascade, peuvent être décrites comme des processus impliquant au moins deux réactions consécutives dans lesquelles les transformations subséquentes résultent de la fonctionnalité formée lors de l'étape précédente. Souvent, la formation de l'espèce réactive, comme un carbocation ou un carbanion, n'est pas considérée comme une étape dans le processus. Dans le cas idéal, chaque réaction devrait avoir des vitesses comparables. Pour des vitesses non comparables, il devrait être possible, avec ou sans catalyseur, d'effectuer les réactions à la même température. L'accumulation d'un intermédiaire dans le milieu réactionnel ne doit donc pas se produire. Nous entendons par le terme de polycyclisation, une réaction domino qui permet la formation d'au moins deux cycles, fusionnés ou non, à partir d'une simple chaîne linéaire.

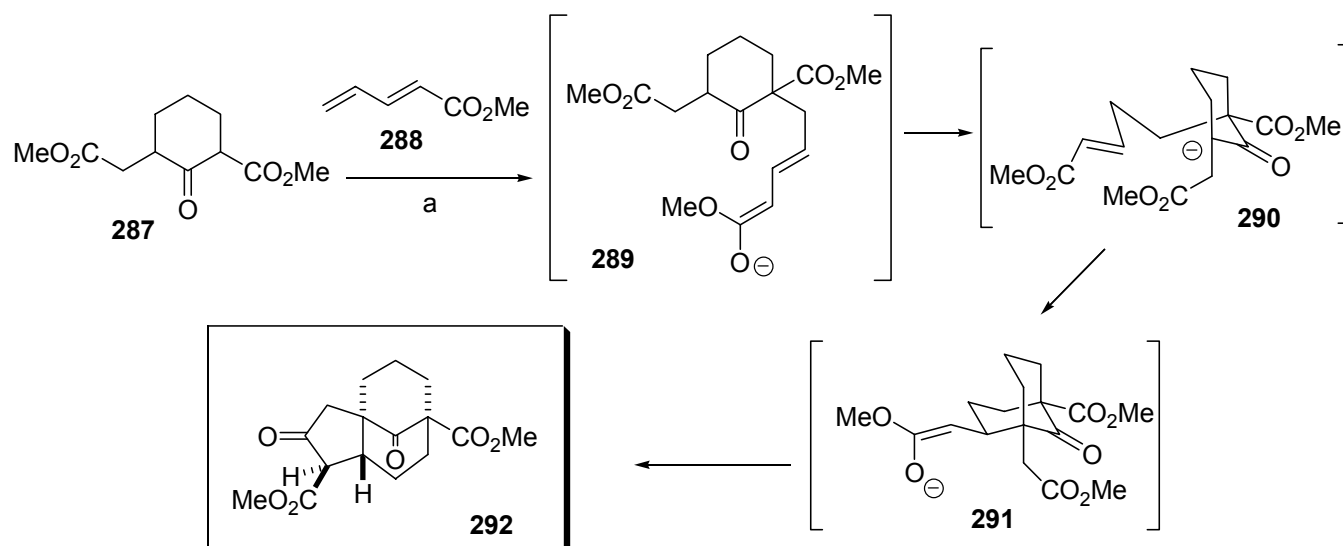
⁵⁰ Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 131.

* Dans une réaction consécutive, un ou plusieurs réactifs, catalyseurs ou médiateurs sont ajoutés après la première transformation, sans purification du produit initialement formé. L'étape suivante conduit alors au produit final. Les séquences au cours desquelles chaque réaction est individuellement effectuée à une température différente, devraient être également incluses dans cette catégorie.

V.3. REVUE DE LA LITTÉRATURE

Pour une raison de clarté et de suite logique à cet ouvrage, cette revue de la littérature, présentera que les exemples de polycyclisations anioniques qui mènent à la formation d'au moins deux cycles. De façon assez surprenante, il semble que de telles stratégies aient été peu étudiées, malgré les nombreux avantages qu'elles présentent. Nous pensons par exemple à la facilité de mise en œuvre comparativement aux stratégies impliquant des acides de Lewis, souvent plus sensibles à l'humidité ou à l'air.

Un des premiers exemples publié dans la littérature fut décrit par S. Danishefsky⁵¹ et implique la formation du tricycle **292** à partir du diène activé de type sorbate **288** et du cétodiestre **287**. Après formation de l'anion de ce cétodiestre, le diène **288**, pauvre en électrons, est additionné. Il s'ensuit une série d'additions de Michael et d'étapes de protonation-déprotonation, certainement équilibrées, qui culmine par une condensation de type Dieckmann, irréversible. Après 24 heures de réaction, le tricycle fusionné **287** peut être isolé avec un rendement de 41% (Schéma 71).

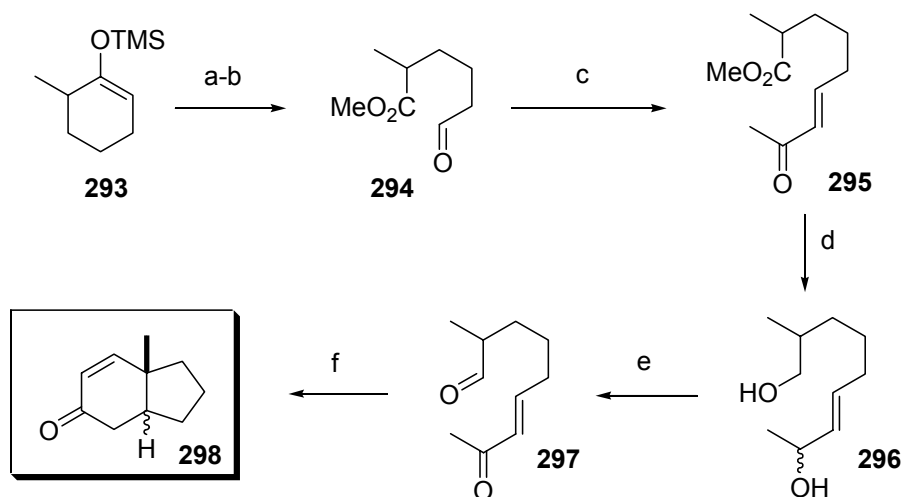


(a) DMSO, NaH (41%)

Schéma 71

⁵¹ Danishefsky, S.; Hatch, W. E.; Sax, M.; Abola, E.; Pletcher, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2410.

Quelques années plus tard, G. Stork⁵² décrit la synthèse de *trans*-hydrindanes à partir de l'éther d'énol silylé **293**. Ce dernier subit un clivage oxydatif pour conduire à l'aldéhyde **294** qui est homologué par une réaction d'Emmons-Horner en l'énone **295**. Le cétoester **295** est ensuite réduit en diol **296** puis oxydé en céto-aldéhyde **297**. Survient alors l'étape de polycyclisation induite par l'addition d'une base. Dans un premier temps, la base utilisée fut le méthanolate de sodium dans l'éther. L'hydrindénone **298** est obtenue avec un excellent rendement de 80% et un rapport diastéréoisomérique de 3 pour 1 en faveur le l'hydrindane *trans* (Schéma 72).



(a) *m*-CPBA, THF, 0°C; (b) Pb(OAc)₄, MeOH (57%); (c) (MeO)₂P(O)CH₂C(O)CH₃, KOH, MeOH, H₂O (81%); (d) Dibal-H, Et₂O; (e) PCC, NaOAc (65%); (f) NaOMe, Et₂O (*trans* : *cis* = 3 : 1) (80%)

Schéma 72

Ces résultats initièrent une étude mécanistique très intéressante au cours de laquelle il fut montré que le rapport diastéréoisomérique dépendait étroitement de la nature du contre-cation présent dans le milieu. C'est ainsi que deux états de transition ont été postulés. Si les deux oxygènes sont proches du métal, la répulsion électrostatique résultant des charges négatives diffusées à travers le système π , devrait favoriser l'état de transition **B** conduisant au produit **299-b** *trans* (Schéma 73).

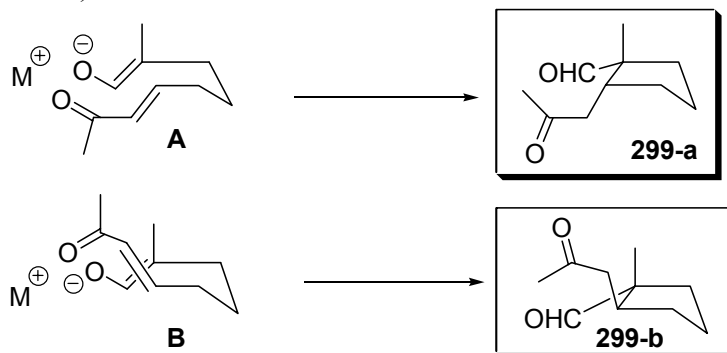


Schéma 73

⁵² Stork, G.; Shiner, C. S.; Winkler, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 310.

Ces réflexions conduisirent alors à des tentatives de cyclisations avec d'autres métaux tel que le zirconium. L'utilisation d'isopropoxyde de zirconium dans le benzène conduit à un rapport de 25 pour 1 en faveur du produit **300** *trans*. L'hydrindane cétole **301**, formé ensuite en par l'action d'une base plus forte telle que LiOH en milieu aqueux, est déshydraté en présence d'anhydride trifluoroacétique et de DBU (Schéma 74).

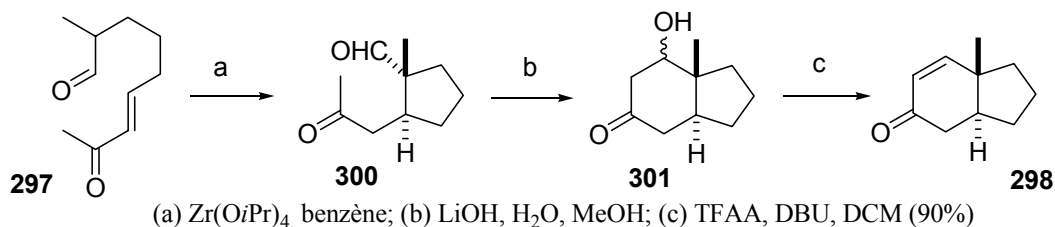


Schéma 74

Le groupe de M. Ihara et K. Fukumoto⁵³ a intensivement étudié les séquences intramoléculaires de double addition de Michael qui peuvent également être considérées comme des polycyclisations anioniques. Ces séquences peuvent être réalisées en milieux basique ou acide. Dans le cas des réactions intramoléculaires sous conditions acides, il est nécessaire de convertir le donneur initial en éther d'énol silylé correspondant. Nous ne présenterons ici que quelques exemples de réactions effectuées en milieu basique.

La double réaction de Michael intramoléculaire de **306**⁵⁴, induite par différentes bases fut initialement étudiée. Le précurseur **306** a été synthétisé en 8 étapes, à partir de l'*o*-anisaldéhyde **302**, avec un bon rendement global (Schéma 75).

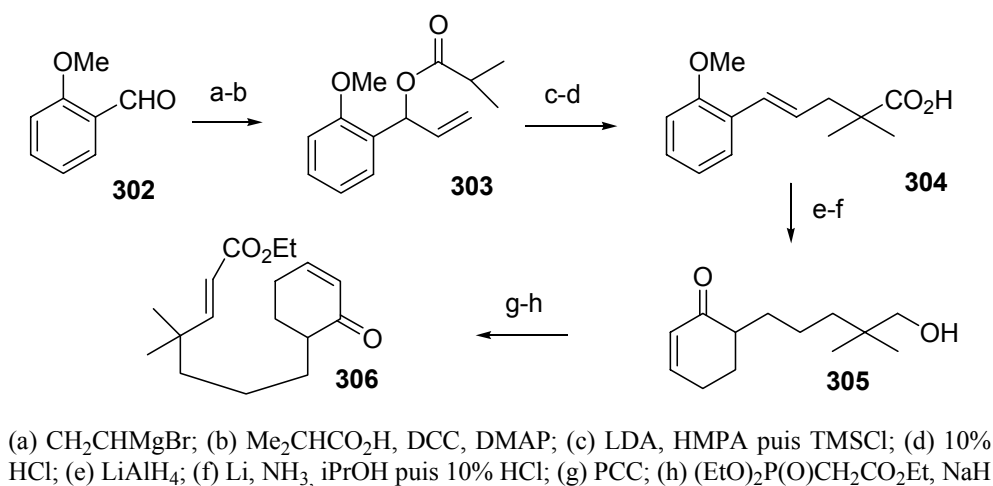


Schéma 75

Le traitement de l'énone **306** par le LiHMDS conduit au produit tricyclique **308** obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec 60% de rendement. Le composé bicyclo[2.2.2]octane **308** ainsi formé est un noyau de base de nombreux produits naturels de structure complexe tel que l'atisirène. La formation stéréosélective de **308** peut être expliquée

⁵³ Ihara, M.; Fukumoto, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1010.

⁵⁴ Ihara, M.; Toyota, M.; Fukumoto, K.; Kametani, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2167.

en invoquant l'état de transition **307** dans lequel les deux oxygènes seraient proches du métal et le lithium coordonnerait l'énolate et la fonction carbonyle de l'ester. Cette interprétation semble être corroborée par une chute du rendement observée lors de l'utilisation d'HMPA, solvant coordonnant qui diminue les interactions entre l'oxygène de l'énolate et le métal (Schéma 76).

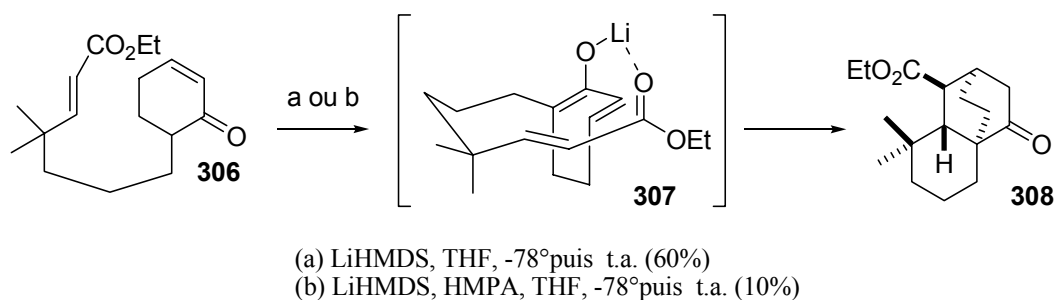


Schéma 76

Le second, et dernier, exemple du groupe de M. Ihara est une double addition de Michael suivie par une réaction aldol intramoléculaire. L'énolate cinétique **310**, dérivé de l'isopropylméthyl cétone est additionné à l'exo-méthylène cétone **309**. L'énolate **311** ainsi généré, peut ensuite réagir de manière intramoléculaire sur l'ester conjugué afin de former la décaline *cis* **312**. L'énolate **312** formé s'additionne alors sur la cétone et complète la formation du troisième cycle **313**. Un mélange de bromohydrines **314** et des deux époxydes diastéroisomères **315** est ainsi isolé (Schéma 77).

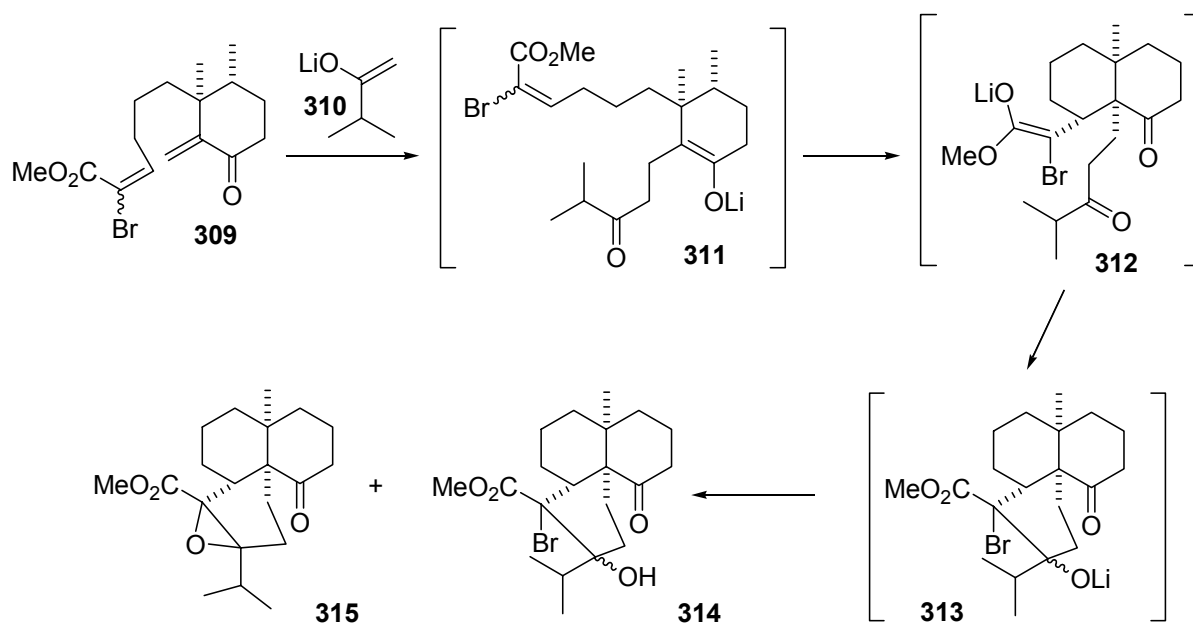


Schéma 77

En 1993, J-Y. Lallemand⁵⁵ réinvestigua une méthodologie particulièrement élégante, décrite pour la première fois par E. R. Koft⁵⁶, et permettant la synthèse de **317**, un précurseur de la forskolin **316** (Schéma 78).

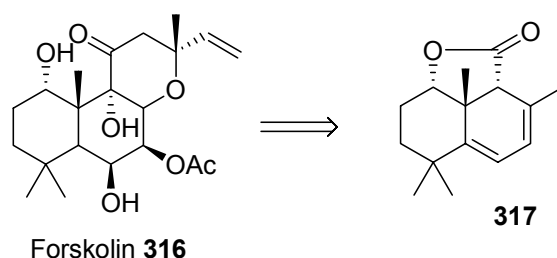
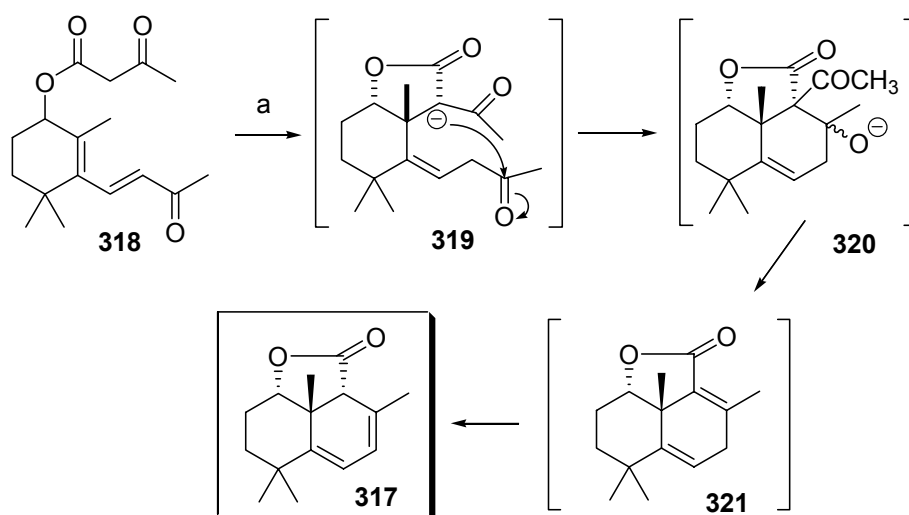


Schéma 78

Cette séquence multi-étapes implique une addition de Michael intramoléculaire, suivie par une condensation aldol, une déacyclation et une isomérisation de la double liaison. Une série impressionnante de conditions expérimentales ont été testées afin de réduire la quantité de sous-produits et d'augmenter les rendements en produit **317** désiré (Schéma 79).



(a) Cs₂CO₃, CH₃CN (90%)

Schéma 79

Dans le cadre de la synthèse de terpénoïdes naturels, D. Spitzner⁵⁷ et son groupe ont développé une séquence réactionnelle en cascade permettant la synthèse de petits polycycliques hautement fonctionnalisés et énantiomériquement purs. Tout comme M. Ihara et K. Fukumoto, le premier donneur de Michael est composé du diénolate de lithium **323**.

⁵⁵ Leclaire, M.; Levet, R.; Lallemand, J-Y. *Synthetic Communications* **1993**, 23, 1923. Lallemand, J-Y.; Leclaire, M.; Levet, R.; Aranda, G. *Tetrahedron: asymmetry* **1993**, 4, 1775.

⁵⁶ Koft, E. R.; Kotnis, A. S.; Broadbent, T. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 29, 2799.

⁵⁷ Braun, N. A.; Klein, I.; Spitzner, D.; Vogler, B.; Bormann, H; Simon, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3675.
Braun, N. A.; Bürkle, U.; Feth, M. P.; Klein, I.; Spitzner, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1569.

L'accepteur de Michael est, dans ce cas, le chloro ester optiquement pur **324**. Seul le diastéréoisomère **325** a été isolé, et ce, avec un excellent rendement de 81% (Schéma 80).

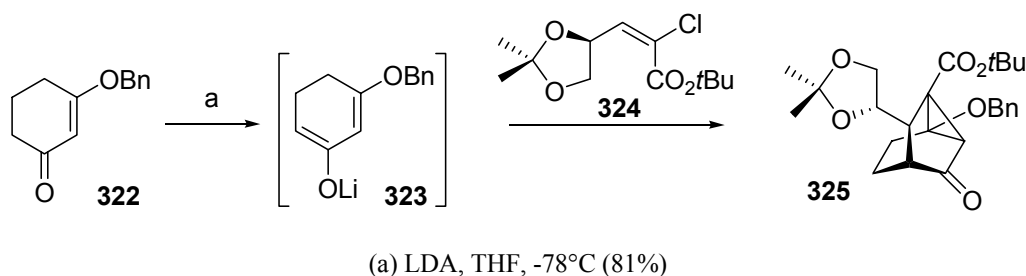


Schéma 80

Notons que cette méthodologie a permis la synthèse d'un grand nombre d'analogues de sesquiterpènes marins comme le 2-isocyanopupukeanane et le 9-isocyanopupukeanane⁵⁸.

A nos yeux, le plus bel exemple de polycyclisation anionique est celui décrit par S. V. Ley⁵⁹ lors de la synthèse de tetronasin **327** (ICI M139603), un ionophore appartenant à la classe des acides tétroniques. La stratégie, inspirée de la biosynthèse présumée de **327**, est basée sur l'utilisation d'une cyclisation intramoléculaire du polyène **326**, contrôlée par chélation du métal (Schéma 81).

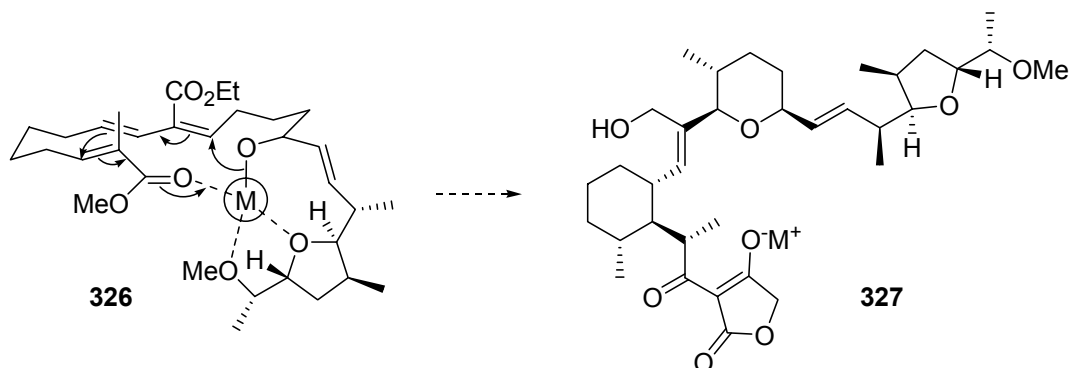


Schéma 81

Le polyène substrat contient un diène pauvre en électrons afin de faciliter la formation du cycle pyranique *via* une addition conjuguée. Il a été décidé d'introduire directement le groupement tétrahydrofurane afin de renforcer la chélation et d'augmenter ainsi tant les chances de refermeture que la diastéréosélectivité. D'une cyclisation de Michael intramoléculaire subséquente, résulterait la formation d'un carbocycle à 6 chaînons. Par ce chemin, il semblait alors possible de former deux cycles non fusionnés et de contrôler 5 centres stéréogéniques en une seule opération.

⁵⁸ Gutke, H-J.; Oesterreich, K.; Spitzner, D.; Braun, N. A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 997.

⁵⁹ Boons, G-J.; Lennon, I. C.; Ley, S. V.; Owen, E. S. E.; Staunton, J.; Wadsworth, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 323.

Le précurseur linéaire **326** a été synthétisé facilement à partir des fragments **328**, **329**, **330** et **331** aisément accessibles (Schéma 82).

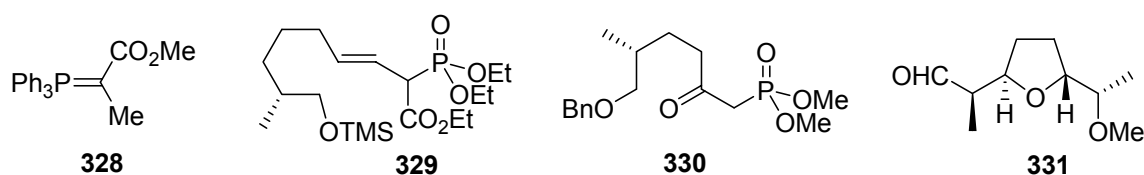
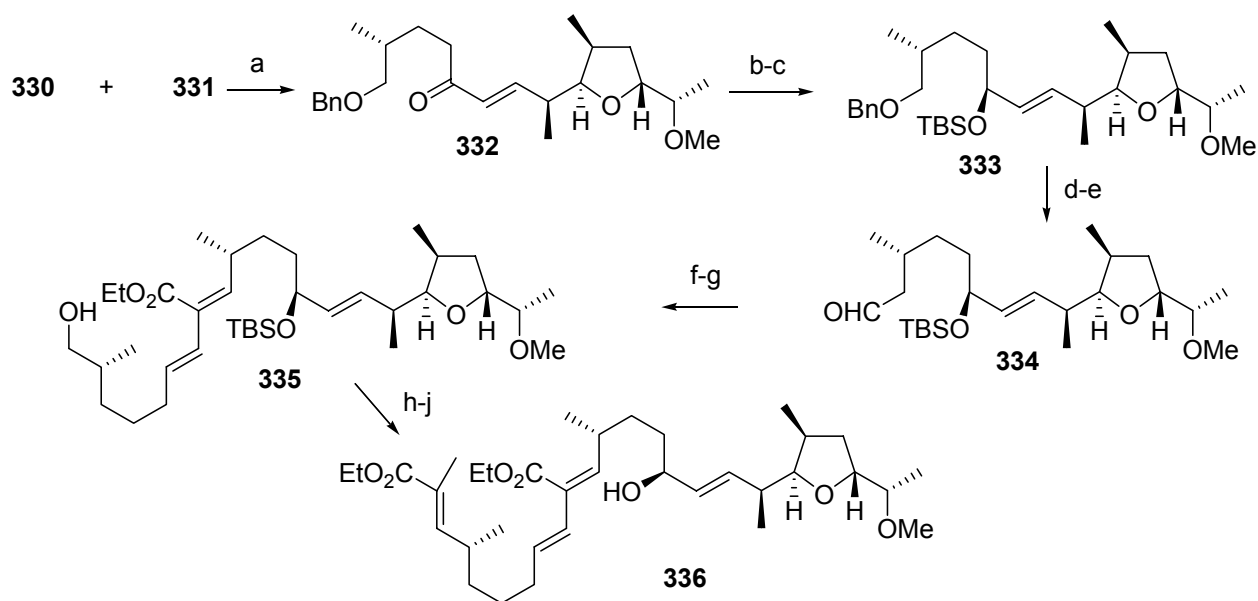


Schéma 82

L'énone **332** fut assemblée par union de **330** et **331** dans les conditions de Masamune-Roush. Cette énone fut réduite avec le (*S*)-Binal-H pour donner l'alcool correspondant avec une bonne diastéréosélectivité. L'éther silylé **333** fut obtenu par silylation de cet alcool. Une série de transformations standards conduisirent ensuite à l'aldéhyde **334** qui réagit avec l'anion du phosphonate ester **329**. L'alcool **335** obtenu est oxydé en aldéhyde et couplé avec l'ylure **328**. L'éther silylé résultant est alors déprotégé et le polyène **336** désiré est isolé avec un excellent rendement global de 42%.



(a) LiCl, Base Hünig, CH₃CN (71%); (b) (*S*)-BINAL-H, THF, -100°C (84%; 9:1); (c) TBSCl, imidazole, DMF (98%); (d) Na, NH₃, -33°C (99%); (e) TPAP, NMO, DCM (93%); (f) **329**, LiHMDS, THF, -78°C (86%); (g) NaOAc, AcOH, MeOH (99%); (h) TPAP, NMO, DCM (95%); (i) **328**, CHCl₃ (99%); (j) DOWEX-50W, MeOH (98%)

Schéma 83

Le traitement du polyène **336** avec KHMDS dans le toluène à 0°C fournit ainsi le produit désiré **337** avec 86% de rendement, sous la forme d'un seul diastéréoisomère (Schéma 84).

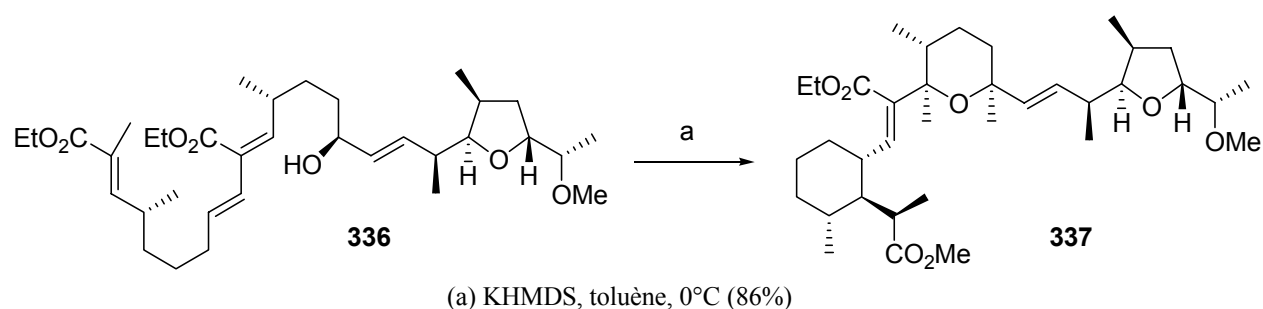


Schéma 84

Notons que le second précurseur linéaire **338** a également été synthétisé *via* une approche similaire et qu'il a aussi donné lieu à une réaction de polycyclisation lors de son traitement en milieu basique. Le premier accepteur de Michael est cette fois une fonction énone (Schéma 85).

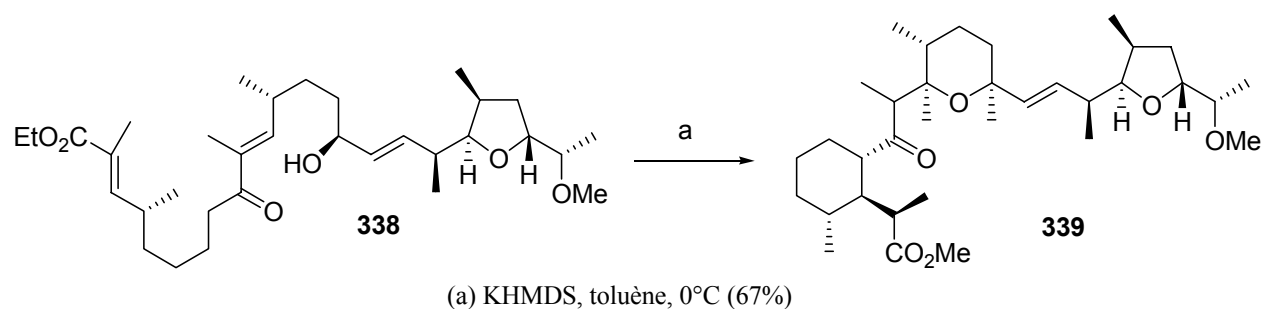


Schéma 85

Enfin, le groupe de J-F. Deslongchamps⁶⁰ a intensivement étudié un type de polycyclisation anionique en vue de réaliser la synthèse du noyau central de divers stéroïdes, tels que les cardénoïdes. C'est ainsi qu'une rétrosynthèse de la Ouabagenin **340** a été proposée à partir des précurseurs **342** et **343** qui, en milieu basique, pourraient subir une cascade anionique et ainsi fournir l'intermédiaire **341** (Schéma 86).

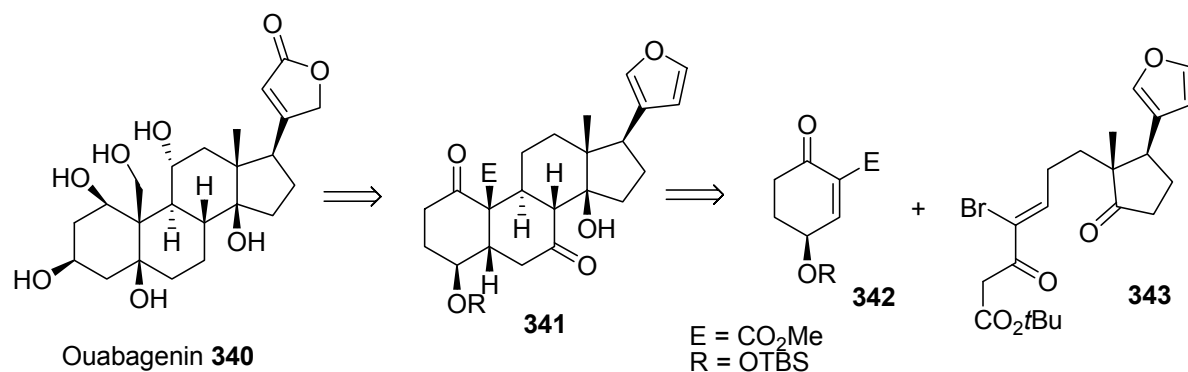


Schéma 86

⁶⁰ Lavallée, J-F.; Deslongchamps, P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6033. Yang, Z.; Shannon, D.; Truong, V-L.; Deslongchamps, P. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4693. Chapdelaine, D.; Belzile, J.; Deslongchamps, P. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5669.

Dans un premier temps, ils étudièrent la polycyclisation anionique de substrats plus simples a été étudiée. L'énone **348** a été préparée en quatre étapes avec un rendement global de 12% (Schéma 87).

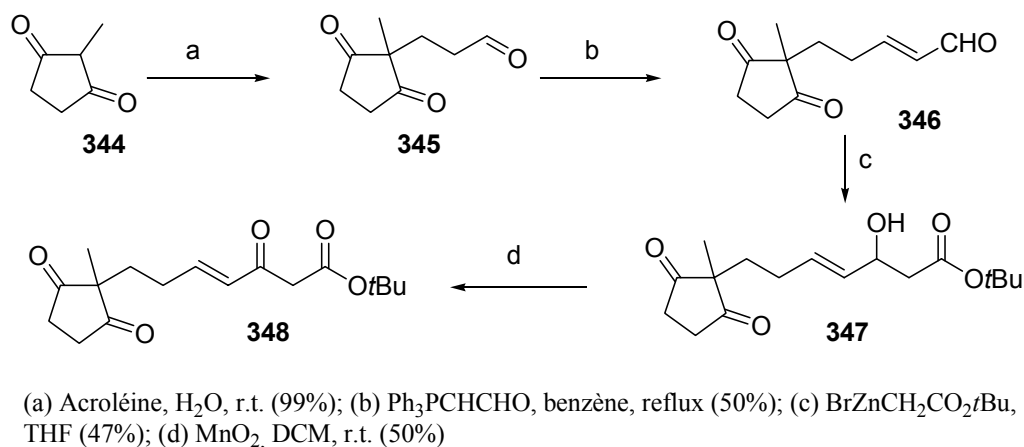


Schéma 87

Ce précurseur a donc été mis en présence de l'énone **348** et de carbonate de césium. Dans ces conditions, une première addition de Michael intermoléculaire se produit. Cette dernière est suivie d'une seconde addition de Michael intramoléculaire conduisant à l'énolate **351**. L'énolate de césium **351** subit alors une condensation aldol intramoléculaire pour former **352**, un noyau de base de nombreux stéroïdes. Un traitement acide induit ensuite la décarboxylation de l'ester *t*-butyrique et le produit **353**, plus facile à purifier, est isolé. Six nouveaux centres chiraux sont formés avec une excellente diastéréosélectivité et un rendement global de 47% (Schéma 88).

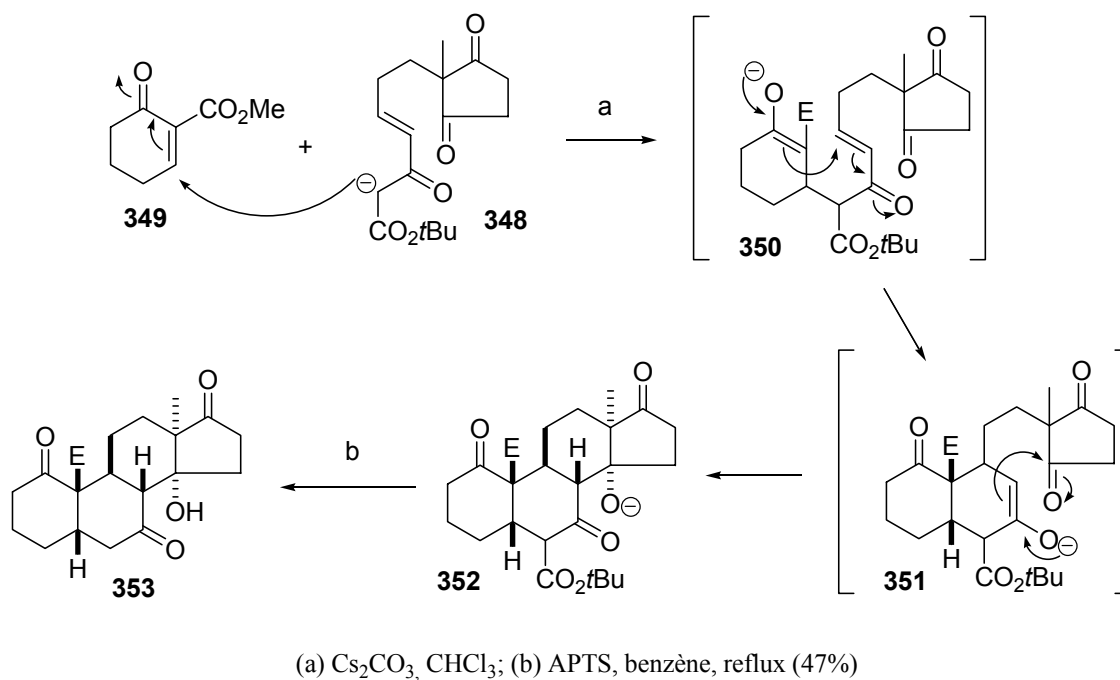


Schéma 88

Les deux premières étapes d'addition de Michael conduisent de toute évidence à la formation de la décaline *cis*. La génération préférentielle d'un diastéréoisomère durant la condensation aldol a pu être rationalisée par une étude conformationnelle des divers énolates. L'intermédiaire **351**, qui conduit au produit **352**, semble être préféré en raison de la configuration chaise du nouveau cycle formé et de la position équatoriale de l'alcool résultant (Schéma 89).

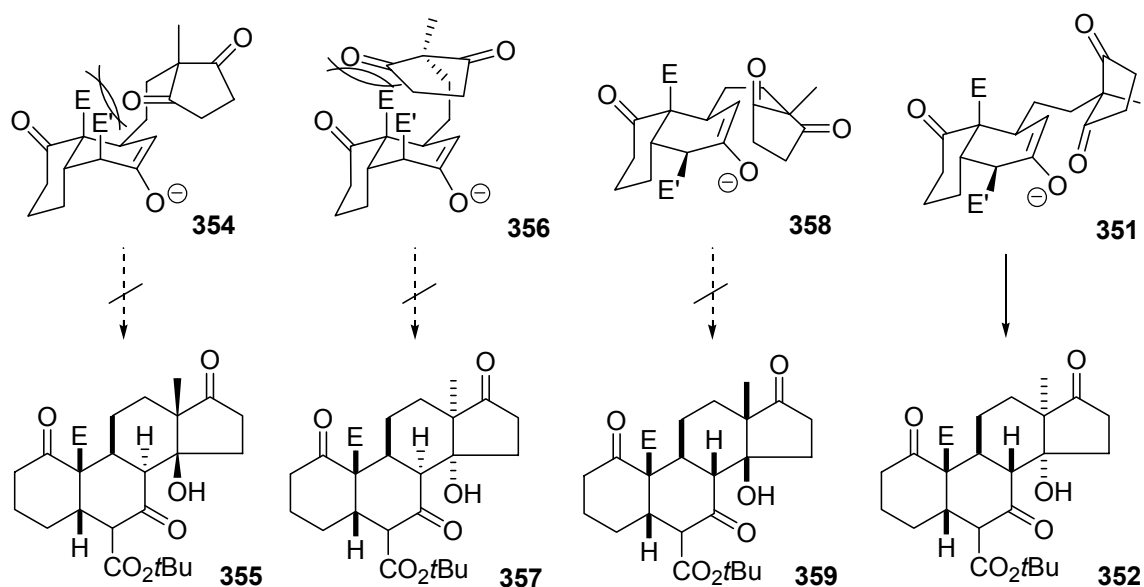


Schéma 89