

CHAPITRE 7 : CATALYSE ORGANIQUE DE LA REACTION

D'ADDITION DE MICHAËL SUR ENONES.

7.1 Introduction.

Dans ce chapitre, nous avons poursuivi les travaux initiés par Patrick Schanen à la fin de sa thèse de doctorat, à savoir la catalyse organique de la réaction d'addition de Michaël sur les énonés, en vue de développer une nouvelle méthode de cyclopentannélation asymétrique catalytique (Schéma 150).

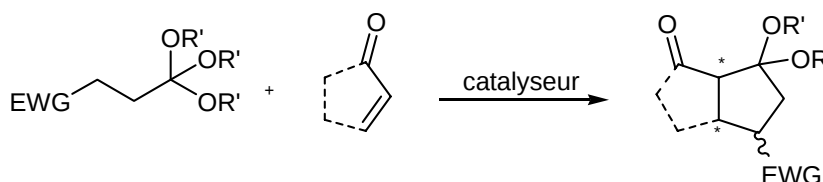


Schéma 150

Barbas a montré que les amines catalysent l'addition sur les énonés par formation d'un dérivé iminium qui active l'accepteur de Michaël.^{125, 126} Des amines dérivées de la proline ont ainsi été utilisées pour réaliser des réactions d'annélation de Robinson asymétriques. Différents exemples de réactions de Michaël catalysées par une amine ont récemment été proposés par Barbas¹²⁷, Jorgensen¹²⁸ ou MacMillan¹²⁹.

7.2 Catalyse par la proline et les sels de proline.

7.2.1 Résultats de la littérature.

Hanessian a décrit l'addition de nitroalcanes et nitroalcènes sur des énonés cycliques, en utilisant la proline comme catalyseur et la *trans*-2,5-diméthylpipérazine comme additif. Les rendements sont bons et les énantiosélectivités bonnes à excellentes (Schéma 151, Tableau 37).¹³⁰

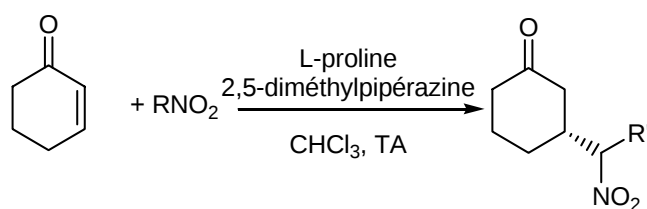


Schéma 151

RNO ₂	rendement (%)	ee (%)
	88	93
	68	93
	73	93
	86 [1 :2]	72, 74
	71 [1 :2]	87, 77
CH ₃ NO ₂	61	71

Tableau 37

En 1997, Yamaguchi décrit l'addition asymétrique catalytique de nitroalcanes sur des énonés cycliques et acycliques, catalysée par le prolinat de rubidium.¹³¹ Les nitroalcanes primaires et secondaires donnent des énantiosélectivités modérées à bonnes. Le schéma 151a et le tableau 38 montrent les exemples relatifs aux énonés cycliques.

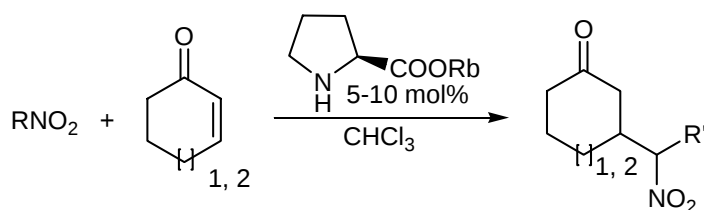


Schéma 151a

Entrée	énone	RNO ₂	rendement (%)	ee (%)	configuration absolue
1	2-cyclohepténone	CH ₃ NO ₂	47	41	<i>R</i>
2		<i>i</i> -C ₃ H ₇ NO ₂	79	73	<i>R</i>
3		<i>cyclo</i> -C ₅ H ₉ NO ₂	74	67	<i>R</i>
4		<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁ NO ₂	84	84	<i>R</i>
5	2-cyclohexénone	CH ₃ NO ₂	55	45	<i>R</i>
6		<i>n</i> -C ₄ H ₉ NO ₂	84 [1:1,4]	53, 47	<i>R, R</i>
7		<i>i</i> -C ₃ H ₇ NO ₂	81	59	<i>R</i>

Tableau 38

Yamaguchi a montré que l'addition sur une énone cyclique catalysée par la L-proline ou un de ses sels, résultait toujours en la formation d'un centre stéréogénique de configuration absolue *R* sur le carbone en β de la fonction carbonyle d'une énone (*Z*).^{131, 132} Par contre, le même catalyseur conduit à des adduits de configuration absolue *S* avec des énone (*E*). Ces résultats sont indépendants du nucléophile : les dérivés nitro et les malonates ont le même comportement.

7.2.2 Résultats du laboratoire.

P. Schanen a étudié la réaction d'addition du 3,3-diéthoxy-1-nitropropane **14** sur des énone cycliques dans les conditions décrites par Hanessian. La réaction est complète après 45 h et les énantiosélectivités sont assez bonnes: 73% ee dans le cas de l'addition sur la cyclohexénone et 79% ee lors de l'addition sur la cyclopenténone (Schéma 152).

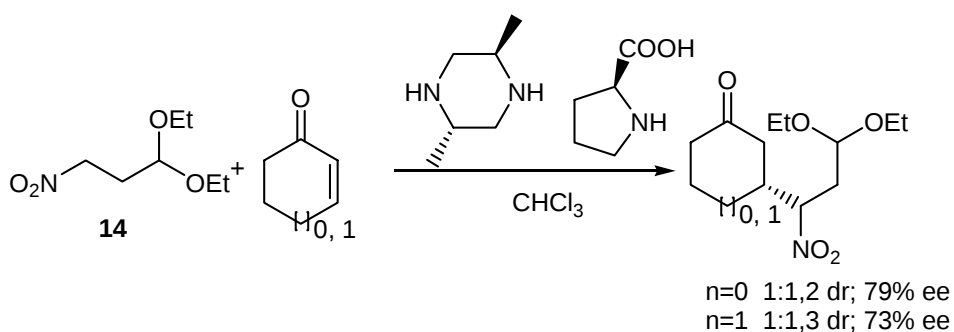


Schéma 152

Il est à noter que la conversion et les sélectivités sont moindres dans le toluène et que, contrairement aux résultats obtenus par Barbas¹²⁷, la proline ne catalyse pas la réaction en l'absence de base.

P. Schanen a également réalisé la réaction d'addition de Michael du 3,3-diéthoxy-1-nitropropane **14** sur des énone cycliques en présence d'une quantité catalytique de proline de rubidium, obtenu par réaction de la proline avec l'hydroxyde de rubidium. La réaction est lente et conduit à des sélectivités modérées. Les adduits sont des mélanges de diastéréoisomères (Schéma 153). La configuration absolue *R* a été attribuée au carbone en β du carbonyle de l'énantiomère majoritaire de chaque

132

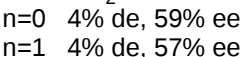


Schéma 153

7.2.3 Résultats.

Notre travail consiste en l'optimisation des rendements et excès énantiomériques obtenus par P. Schanen.

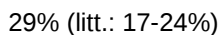
acétal (Schéma 154).¹³³

Schéma 154

L'addition de **2** sur la cyclohexénone ne conduit pas au produit désiré : après une semaine de réaction, on retrouve entièrement le produit de départ (Schéma 155, tableau 39). Ce résultat s'explique soit par une trop faible réactivité due à l'encombrement stérique important de **2**, soit parce que la réaction de rétro-Michaël est plus rapide que la réaction de protonation de l'énolate. Nous avons donc ajouté

un équivalent de chlorure de tri(isopropyl)silyle afin de déplacer l'équilibre vers la forme énol, mais sans succès (Tableau 39, entrée 2).

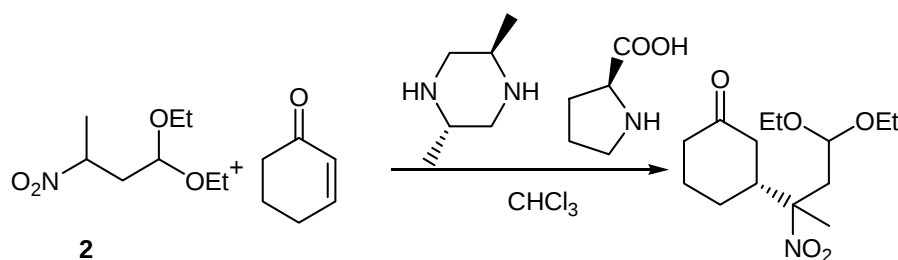
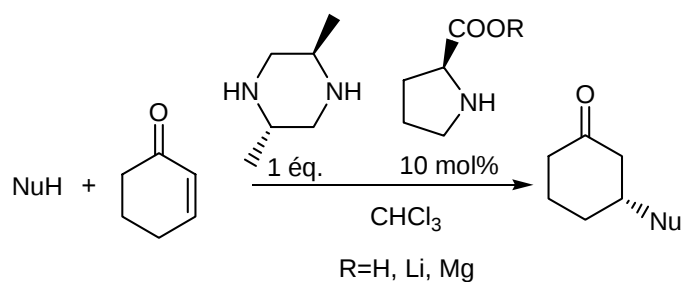


Schéma 155

Entrée	Temps de réaction	Additif	Résultats
1	1 semaine	/	pas de réaction
2	97h30	1 éq. TIPSCI	pas de réaction

Tableau 39

Afin de voir si le contre-ion avait un effet quelconque sur la sélectivité, deux autres sels de proline, le proline de lithium et le proline de magnésium, obtenus par réaction de la proline avec l'hydroxyde métallique correspondant, ont été testés (Tableau 40). Une variation de la nature du nucléophile a également été étudiée.



Entrée	Réactifs	Catalyseur	Temps de réaction	dr	ee (%)	remarque
1		L-Proline	45 h	1,3 / 1	73	
2		L-Prolinate de lithium	143h	2,67 / 1	37	réaction non complète

3		L-Prolinate de magnésium	174h	2,4 / 1	30	réaction non complète
4		L-Proline	76h	/	17	réaction non complète
5		L-Prolinate de lithium	222h	/	24	réaction non complète
6		L-Prolinate de magnésium	174h	/	56	réaction non complète
7		L-Proline	76h	1 / 1	57	réaction non complète
8		L-Prolinate de lithium	143h	2,1 / 1	< 5	réaction non complète
9		L-Prolinate de magnésium	174h	1,8 / 1	6	réaction non complète
10		L-Proline	71h40	1,6 / 1	53 (majo) 21 (mino)	faible taux de conversion
11		L-Proline	72h			pas de réaction
12	 + 1 éq. TMSCl	L-Proline	1 semaine			pas de réaction
13	 +1 éq. TIPSCl	L-Proline	97h			pas de réaction
14		L-Proline	72h40			pas de réaction
15		L-Proline	73h			pas de réaction

Tableau 40

Une première observation que l'on peut faire concerne la lenteur des réactions ; alors que la réaction était terminée après 45 h dans le cas de l'addition du 1,1-diéthoxy-3-nitropropane catalysée par la L-proline (entrée 1), toutes les autres réactions ne montrent qu'un faible taux de conversion après plusieurs jours de réaction. De plus, une légère perte de sélectivité avec le temps est observée.

En passant de la proline à ses sels de lithium et de magnésium pour le dérivé nitré, le rapport diastéréoisomérique augmente mais l'excès énantiomérique diminue (entrées 1, 2 et 3). La même tendance est observée pour un dérivé de β -cétoester (entrées 7, 8, 9). Par contre, l'excès énantiomérique augmente pour le dérivé de type malonique (entrées 4, 5, 6).

Le contre-ion de la proline joue donc un rôle au niveau de la sélectivité de la réaction d'addition, mais aucune généralisation n'est possible car les résultats varient en fonction du nucléophile.

Les réactions d'addition au départ de dérivés de type malonique ou β -cétoester (entrées 4 à 9), pour lesquels les protons sont un peu moins acides que dans les dérivés nitrés ne permettent pas d'obtenir de meilleures sélectivités que la réaction modèle de P. Schanen.

L'addition du dérivé 1-chloro-3-nitropropane (entrée 10) conduit au produit d'addition avec un bon rapport diastéréoisomérique mais des excès énantiomériques modestes.

Nous avons également testé la réaction au départ de dérivés de type phénylsulfones : en aucun cas nous n'avons observé la moindre réaction (entrées 11-15). L'addition d'un additif silylé afin de déplacer l'équilibre vers la forme énol n'a pas résolu le problème (entrées 12, 13). Ceci s'explique par le fait que ces carbanions sont plus basiques que le carbanion nitré ; la réaction de déprotonation devient donc plus rapide que la réaction d'addition.

En conclusion, ni la variation de la nature du nucléophile, ni la variation de la nature du catalyseur lors de l'addition sur la cyclohexénone n'ont permis d'augmenter les sélectivités par rapport à la réaction décrite par P. Schanen (entrée 1).

7.3 Catalyse par un dérivé de type imidazolidinone.

7.3.1 Résultats de la littérature.

MacMillan a décrit la catalyse organique énantiosélective de la réaction d'addition d'un silyloxyfurane sur un aldéhyde α,β -insaturé. Il s'agit d'une catalyse par formation d'un sel d'iminium au départ d'imidazolidinones chirales. Alors qu'en présence d'un acide de Lewis on obtient le produit d'addition 1,2 (réaction de type Mukaiyama-aldol), on observe une addition 1,4 en présence d'une amine secondaire (réaction de type Mukaiyama-Michael). (Schéma 156).¹²⁹

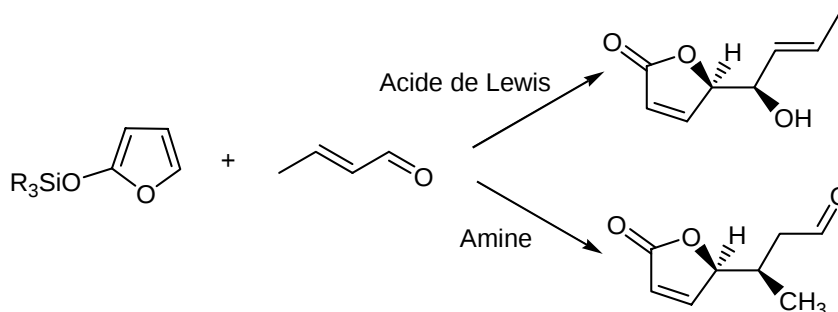


Schéma 156

Les meilleures sélectivités ont été obtenues avec 20 mol% de catalyseur dans du dichlorométhane en présence de deux équivalents d'eau. Le catalyseur est ici le complexe **15**.acide 2,4-dinitrobenzoïque (DNBA) (schéma 157).

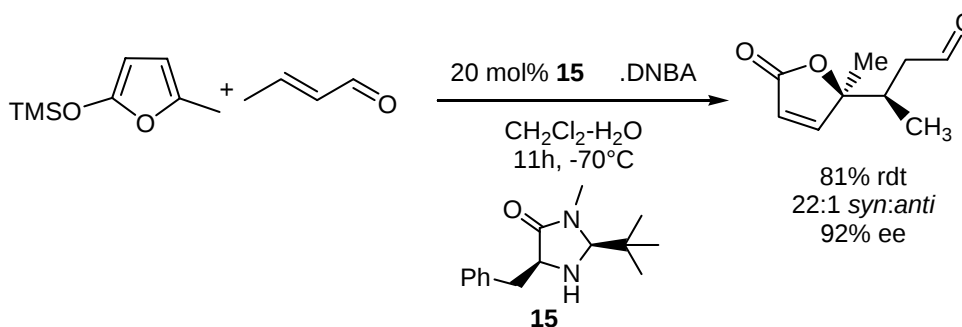


Schéma 157

7.3.2 Résultats.

Nous avons voulu tester le catalyseur décrit par MacMillan sur la réaction d'addition du 1,1-diéthoxy-3-nitropropane **14** à la cyclohexénone.

Le dérivé imidazolidinone **15** est synthétisé au départ de la L-phénylalanine. Le groupement amine de la L-phénylalanine est tout d'abord protégé sous forme de Boc, puis l'acide carboxylique est transformé en amide. Le (L)-N-(*t*-butoxycarbonyl)phénylalanine-N-méthylamide **16** ainsi obtenu est condensé en présence de triméthylacétaldéhyde et d'acide trifluoroacétique afin d'obtenir l'imidazolidinone **15** (Schéma 158).¹³⁴

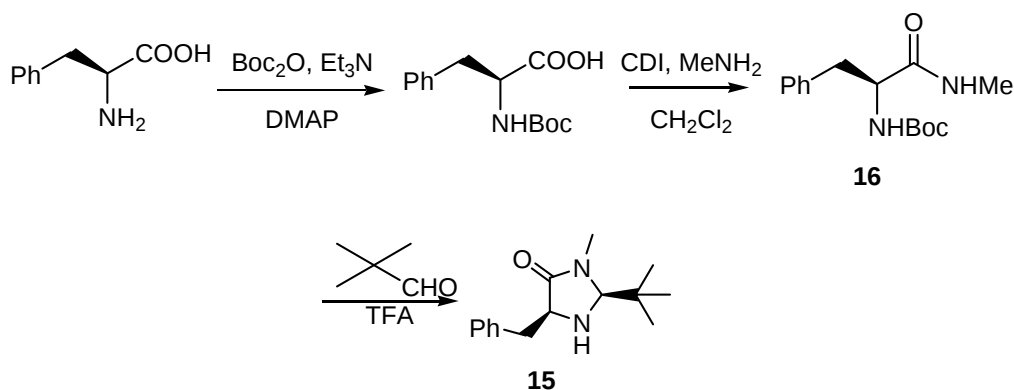
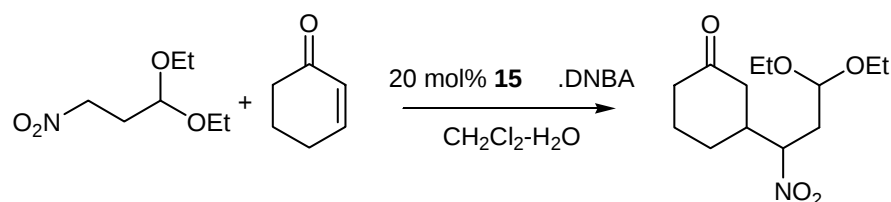


Schéma 158

Lors de la catalyse, **15** et l'acide 2,4-dinitrobenzoïque sont dissous dans un mélange dichlorométhane-eau, en présence de la cyclohexénone. Le 1,1-diéthoxy-3-nitropropane est additionné après 10 minutes d'agitation et le suivi de la réaction est effectué par GC chirale. Après une semaine d'agitation, aucune évolution n'est observée.

La réaction a été répétée en présence d'un équivalent de 2,5-diméthylpipérazine, mais sans succès (Tableau 41).



Entrée	Additif	Temps de réaction	Résultat
1	/	une semaine	pas de réaction
2	1 éq. 2,5-diméthylpipérazine	une semaine	pas de réaction

Tableau 41

Le catalyseur décrit par MacMillan ne permet donc pas la catalyse de la réaction d'addition de Michaël sur des énones. Ce catalyseur requiert probablement des systèmes beaucoup plus réactifs.

7.4 Addition de Michaël sur la 2-(carboxyéthyl)cyclopentèn-1-one.

7.4.1 Résultats du laboratoire.

La réaction d'addition de Michaël de dérivés de type sulfonamide-orthoester ou phénylsulfonylorthoester sur des énones cycliques a été longuement étudiée au laboratoire. L'un des inconvénients majeurs de cette réaction est la nécessité d'utiliser une grande quantité d'HMPA si l'on veut obtenir le produit d'addition 1,4 (Schéma 159).¹³⁵

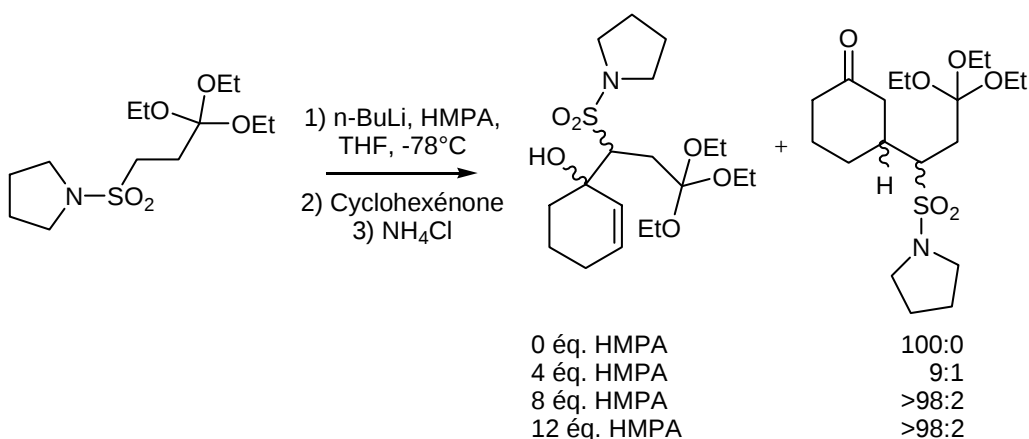


Schéma 159

L'addition en présence d'HMPA se fait sous contrôle cinétique. En effet, lorsque l'alkoxyde **17**, résultant de l'addition 1,2, est mis en présence d'HMPA et agité pendant 30 minutes, seul le produit correspondant à l'addition 1,2 est observé ; aucune équilibration vers le produit d'addition 1,4 n'est observée (Schéma 160).¹³⁵

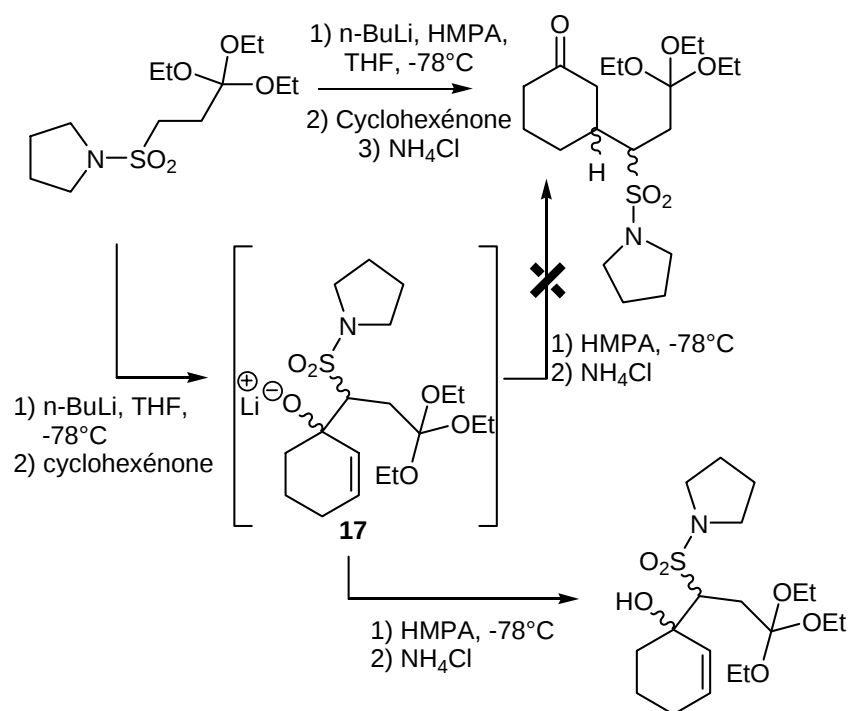


Schéma 160

Nous avons voulu développer une méthode qui permette l'addition 1,4 de nucléophiles sur des énone cycliques sans utiliser d'HMPA. Pour ce faire, nous avons substitué l'énone cyclique d'un groupement électrocapteur en α de la fonction carbonyle afin d'activer le système.

7.4.2 Résultats

7.4.2.1 Synthèse des réactifs.

La 2-(carboxyéthyl)cyclopentèn-1-one **132** est obtenue avec un rendement non optimisé de 45% (litt. : 98%) par la séquence classique : addition nucléophile de l'anion sur le chlorure de phénylsélénium – oxydation en sélénioxyde en présence d'eau oxygénée – élimination du phénylsélénylalcool (Schéma 161).¹²⁹

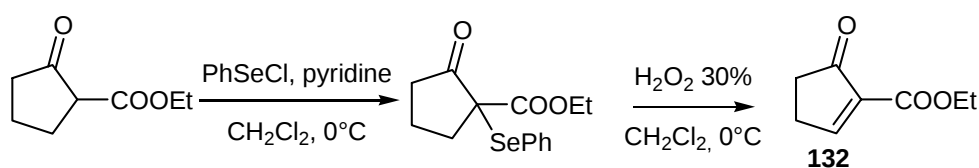


Schéma 161

Le dérivé sulfonamide-orthoester a été obtenu par répétition des séquences de réactions précédemment décrites par C. Huart et P. Schanen (Schéma 162).^{135, 136}

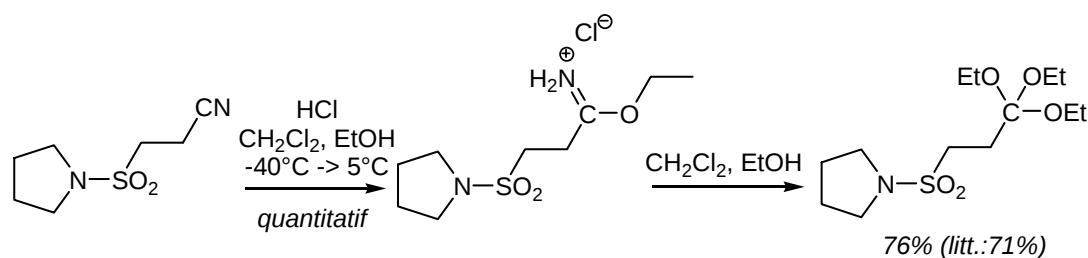
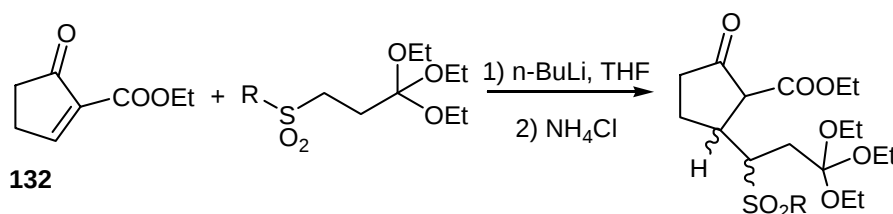


Schéma 162

7.4.2.2 Réactions d'addition.

Les résultats obtenus lors de l'addition des anions orthoesters sur la cyclopenténone **132** sont présentés dans le tableau 42.



Entrée	R	Conditions	Produit
1	Ph: 133	-78°C	récupération de la sulfone-orthoester destruction de 132
2	Ph : 133	+ 4 éq. TMSCl + 3,5 éq. Et ₃ N 0°C	récupération de la sulfone-orthoester destruction de 132
3	pyrrolidine : 134	-78°C	récupération de la sulfonamide-orthoester destruction de 132
4	pyrrolidine : 134	+ 4 éq. TMSCl + 3,5 éq. Et ₃ N 0°C	récupération de la sulfonamide-orthoester destruction de 132

Tableau 42

L'examen du tableau 42 montre que la réaction réalisée à -78°C, en l'absence de TMSCl et de triéthylamine conduit dans chaque cas à la destruction de la cyclopenténone **132** (tableau 42, entrées 1 et 3). Ceci s'explique probablement car la déprotonation de **132** est plus rapide que l'addition à -78°C.

Afin de favoriser la réaction d'addition, nous avons décidé de répéter la réaction à plus haute température et en présence de chlorure de triméthylsilyle, afin de déplacer l'équilibre vers la forme énol. L'optimisation des conditions réactionnelles de l'étape de silylation a été réalisée par C. Huart au cours de sa thèse de doctorat.¹³⁵ Il apparaît dans cette étude que la triéthylamine est essentielle à l'obtention de l'éther d'énol silylé et qu'un nombre élevé d'équivalents de TMSCl et de triéthylamine sont importants pour une réaction rapide à température ambiante.

Malheureusement, ce changement de conditions réactionnelles a conduit au même résultat que précédemment (tableau 42, entrées 2 et 4).

Afin de voir l'influence du contre-ion lithium sur le déroulement de la réaction, nous avons synthétisé le 2-triméthylsilyle-phénylsulfonylorthoester **135**. Celui-ci peut en effet être désilylé facilement en présence d'une source de fluorures et conduire à l'anion « nu » (Schéma 163).

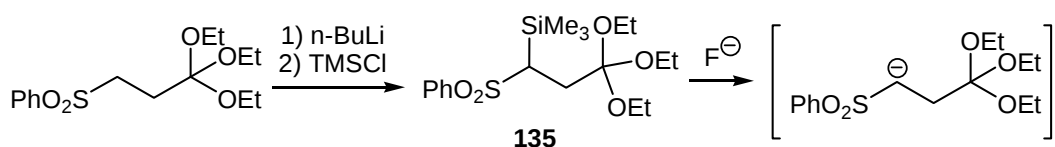


Schéma 163

Fukunaga a montré que cette combinaison de réactifs conduit uniquement au produit d'addition 1,4 lors de la réaction d'éthers d'énols silylés ou de cétène-acétals silylés avec des accepteurs de Michaël portant des protons acides (Schéma 164).¹³⁷

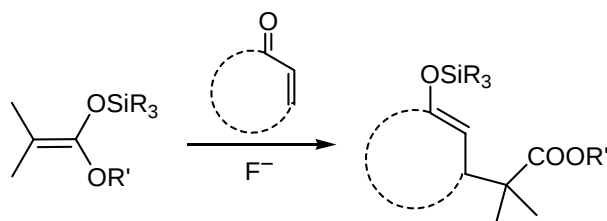
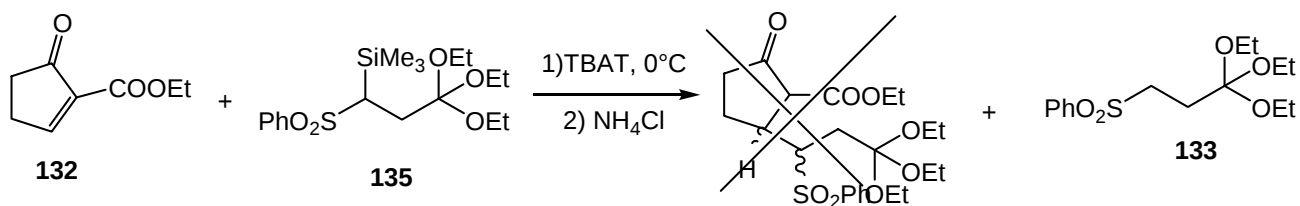


Schéma 164

La réaction d'addition sur la cyclopenténone **132** a donc été testée au départ de **135** en présence d'un équivalent de TBAT comme source de fluorure (Tableau 43).



Entrée	Conditions	Résultats
1	4h, 0°C	récupération de 133 destruction de 132
2	+ 4 éq. TMSCl + 3,5 éq. Et ₃ N 2h, 0°C	récupération de 133 destruction de 132

Tableau 43

Quelles que soient les conditions utilisées, on retrouve le sulfonamide-orthoester **133** et la cyclopenténone est détruite. La réaction de déprotonation est donc toujours plus rapide que l'addition. Aucun produit d'addition 1,2 n'est observé.

7.4.3 Conclusion.

Les résultats obtenus au § 7.4.2.2 confortent l'hypothèse émise par notre laboratoire selon laquelle la présence de l'HMPA et du cation Li⁺ jouent un rôle dans le mécanisme de la réaction d'addition 1,4 sur les énones.^{135, 136}

Etant donné les résultats obtenus, aucune réaction de cyclisation n'a été entreprise.