

ABREVIATIONS

Ar: Aryle

E⁺: Electrophile

ee: Excès énantiomérique

GEA: Groupe électroattracteur

h: Heure

+ I: Effet inductif donneur

- I: Effet inductif attracteur

iPr: isopropyle

LH: Liaison hydrogène

LUMO: Orbitale moléculaire vacante la plus basse énergie

MBFT's: Multiple Bond-forming transformation (Formation de liaisons multiples)

Nu⁻: Nucléophile

PCC: Chlorochromate de pyridinium

Rtd: Rendement

SOMO: single occupied molecular orbital

t.a: Température ambiante

tBu: ter-butyle

Table des matières :

INTRODUCTION	1
I Généralités sur l'organocatalyse	3
I.1 Définition de l'organocatalyse	3
I.2 Evolution de l'organocatalyse	3
I.3 Types d'organocatalyseurs	4
I.3.1 Catalyse par intermédiaire d'énamines	4
I.3.2 Catalyse par intermédiaire d'ion iminium	5
I.3.3 Catalyse par liaison hydrogène	6
I.4 Les avantages et les limites de l'organocatalyse	8
II Présentation de la réaction d'addition de Michael	9
II.1 Définition et historique	9
II.2 Accepteurs de Michael	10
II.3 Donneur de Michael	12
II.4 Mécanisme de la réaction de Michael	12
III Réaction d'addition de Michael énantiosélective organocatalysée	13
III.1 L'électrophilie	13
III.2 Exemples de réactions d'addition de Michael organocatalysées	13
III.3 Réaction d'addition de Michael énantiosélective avec les composés 1,2-dicarbonylés comme électrophiles	15
III.3.1 Les composés 1,2-dicarbonylés comme nucléophiles	16
III.3.2 Les composés 1,2-dicarbonylés comme électrophiles	18
CONCLUSION GENERALE	20
BIBLIOGRAPHIE	21
WEBOGRAPHIE	24

Liste des figures :

Figure 1: Structure d'un accepteur de Michael	10
Figure 2 : Structure d'un donneur de Michael	12
Figure 3 : Sites potentiels de réaction dans les substrats 1,2-dicarbonylés comme nucléophiles	15
Figure 4 : Sites potentiels de réaction dans les substrats 1,2-dicarbonylés comme électrophiles	16

Liste des schémas :

Schéma 1 : Condensation entre cétone et aldéhyde en présence de la (S)-proline.....	1
Schéma 2 : Organocatalyse par imidazolidinone	1
Schéma 3 : Evolution du nombre d'article concernant l'organocatalyse de 2000 en 2014.....	3
Schéma 4 : a) Mécanisme de réaction avec un intermédiaire énamine.....	5
b) Exemples de catalyseurs chiraux impliquant une énamine.....	5
Schéma 5 : Comparaison de deux catalyseurs par une cycloaddition [3+2] énantiosélective ..	5
Schéma 6 : Mécanisme de réaction avec un ion iminium comme intermédiaire	6
Schéma 7 : Mode d'activation par liaison hydrogène	7
Schéma 8 : Réaction entre le malonate de diéthyle et le cinnamate d'éthyle.....	10
Schéma 9 : Les différents types d'addition de l'accepteur de Michael	11
Schéma 10 : Effet des substitutions sur la réactivité de l'accepteur.....	11
Schéma 11 : Mécanisme de la réaction d'addition de Michael	12
Schéma 12 : Réaction de Michael catalysée par le diphenylprolynol méthyl éther	13
Schéma 13 : Addition de Michael énantiosélective du malonate de méthyle catalysée par la cupréine	14
Schéma 14 : Synthèse énantiosélective d'acide isotétronique.....	17
Schéma 15 : Réaction Domino Michael-Acétalisation organocatalysée énantiosélective	18
Schéma 16 : Réaction cascade Michael – Enolisation – Cyclisation énantiosélective	19
Schéma 17 : Addition de Michael énantiosélective catalysée par la trans- indane thiourée ...	19

INTRODUCTION

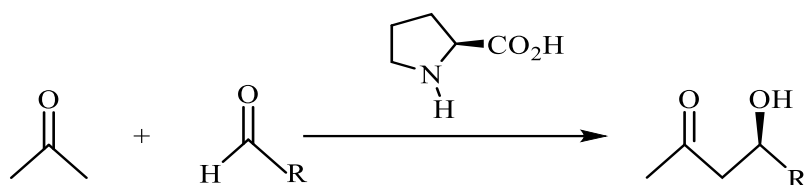
Depuis plus d'une décennie l'accès à des produits énantiomériquement purs et enrichis, utilisés notamment dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, agrochimique et cosmétique s'accroît du jour au lendemain. Ce qui a entraîné le développement de l'organocatalyse énantiosélective dans la seconde moitié du XX^e siècle.

A cette époque, la synthèse énantiosélective était étroitement liée à deux grands domaines de la catalyse :

- la catalyse à base de métaux de transition (catalyse organométallique)
- la catalyse enzymatique (biocatalyse).

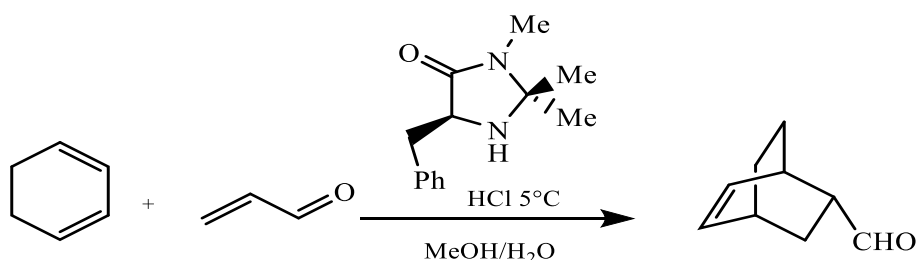
Cependant, au début des années 2000, la situation va bientôt évoluer grâce aux travaux pionniers de List, Barbas et Lerner [1]. Ils ont, pour la première fois, reporté une réaction d'aldolisation asymétrique catalysée par un acide aminé naturel: la (S)-proline (schéma 1).

Schéma 1: condensation entre cétone et aldéhyde en présence de la (S)-proline



Par la suite MacMillan a démontré l'efficacité d'un nouveau catalyseur l'imidazolidinone. Il est utilisé dans la réaction du cyclohexa-1,3-diène après activation d'aldéhydes α, β insaturés tels que le propenal pour conduire par exemple au bicyclo [2.2.2]oct-5-ène-2-carbaldéhyde avec de bons rendements pondéraux et des diastéréo- et énantiosélectivités excellentes (schéma 2).

Schéma 2 : Organocatalyse par imidazolidinone



Ces travaux ont marqué la naissance d'un troisième domaine de la catalyse énantiosélective, connue aujourd'hui sous le nom d'organocatalyse.

Dans ce mémoire, nous nous sommes intéressés plus particulièrement à l'étude des composés 1,2-dicarbonylés comme électrophiles dans les réactions d'addition de Michael énantiosélectives organocatalysées.

Ce mémoire comporte trois parties:

- ❖ Dans la première partie, nous nous intéresserons aux généralités sur l'organocatalyse
- ❖ Dans la deuxième partie de ce mémoire nous présenterons en détail la réaction d'addition de Michael
- ❖ Enfin dans la dernière partie nous donnerons quelques exemples de réactions d'addition de Michael énantiosélectives utilisant les composés 1,2-dicarbonylés comme électrophiles catalysées par différents types d'organocatalyseurs.

I Généralités sur l'organocatalyse

I.1 Définition de l'organocatalyse

Le terme organocatalyse désigne la catalyse des réactions chimiques où le catalyseur utilisé pour accélérer la réaction est une petite molécule organique, dépourvue d'éléments inorganiques tels que des métaux, un tel catalyseur est appelé organocatalyseur.

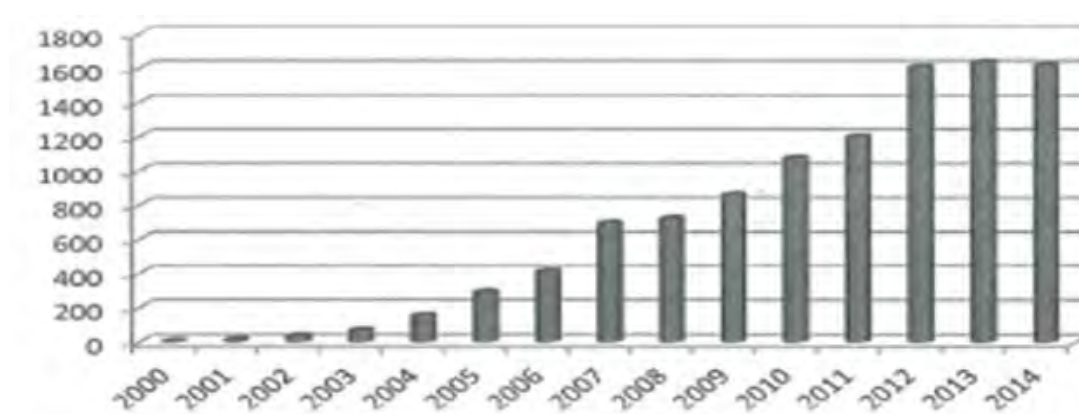
Bien que l'utilisation de molécules organiques en tant que catalyseurs soit connue depuis les débuts de la chimie, c'est uniquement au cours de ces dernières décennies que l'organocatalyse s'est démarquée et est devenue un concept à part entière [2]. Elle fait partie des grandes familles de catalyse homogène, aux côtés de la catalyse par les métaux ainsi que la catalyse par les enzymes [3].

I.2 Evolution de l'organocatalyse

Le terme organocatalyse a été inventé en 1935 par le chimiste allemand Wolfgang Langenbeck [4]. Les organocatalyseurs sont généralement constitués d'atomes comme le carbone, l'hydrogène, le soufre, le phosphore, l'azote, l'oxygène (C, H, S, P, N, O, ...). La plupart du temps, l'organocatalyseur est une molécule chirale énantio pure et permet d'obtenir un produit chiral énantioenrichi: on parle alors d'organocatalyse énantiosélective. En outre, on parlera d'organocatalyse asymétrique si l'organocatalyseur est chiral et permet de contrôler la configuration des centres stéréogènes créés lors de la réaction.

L'organocatalyse s'est développée très rapidement depuis 2000 compte tenu du nombre de publications noté dans ce domaine par an. Il passe de moins de 100 publications avant 2003 à plus de 1000 après 2010 comme le montre le graphe ci-dessous (Schéma 3).

Schéma 3 : Evolution du nombre d'article concernant l'organocatalyse de 2000 en 2014



De tels succès s'expliquent par les avantages offerts par l'organocatalyse par rapport aux catalyses organométalliques et enzymatiques

I.3 Types d'organocatalyseurs

La majorité des catalyseurs organiques qui viennent d'être découverts sont à base d'amines chirales (acides aminés, peptides, alcaloïdes comme la quinine de cinchona, les imidazolidinones chiraux) [5].

Les organocatalyseurs sont souvent regroupés par caractère acido-basique. On distingue ainsi les bases et les acides de Lewis, les bases et les acides de Bronsted.

Une autre classification est possible selon les différents modes d'action: la catalyse par l'intermédiaire d'énamines, d'ions iminiums, de carbènes, l'activation par liaisons hydrogène, la catalyse SOMO (plus haute orbitale moléculaire occupée) et la catalyse par l'intermédiaire du contre-ion [6]. Les principaux modes d'activation sont détaillés ci-après.

I.3.1 Catalyse par intermédiaire d'énamines

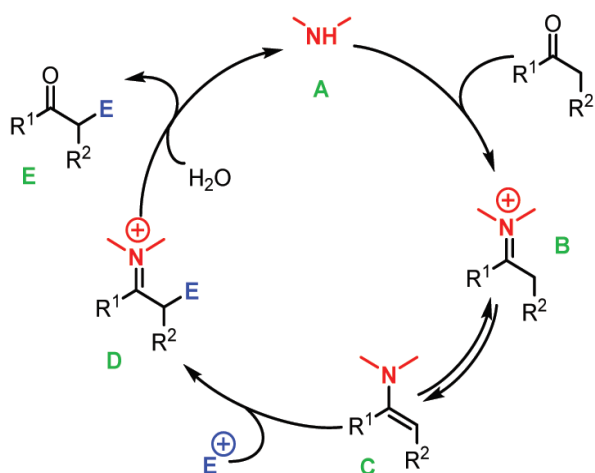
Ce type de catalyse est mis en jeu lors de réactions de fonctionnalisation en α de composés carbonylés. Dans le mécanisme proposé (schéma 4a), le catalyseur **A**, une amine primaire ou secondaire, réagit avec le composé carbonylé pour former un ion iminium **B**, en équilibre tautomérique avec l'énamine **C**. Après réaction avec un électrophile (E^+), un nouvel ion iminium **D** est formé. L'hydratation de ce dernier permet de récupérer le produit et de régénérer le catalyseur. La force motrice de cette réaction est la formation d'un intermédiaire énamine fortement nucléophile.

Diverses transformations chimiques utilisent l'énamine en tant que nucléophile, comme par exemple les réactions de Michael, de Mannich ou les aldolisations.

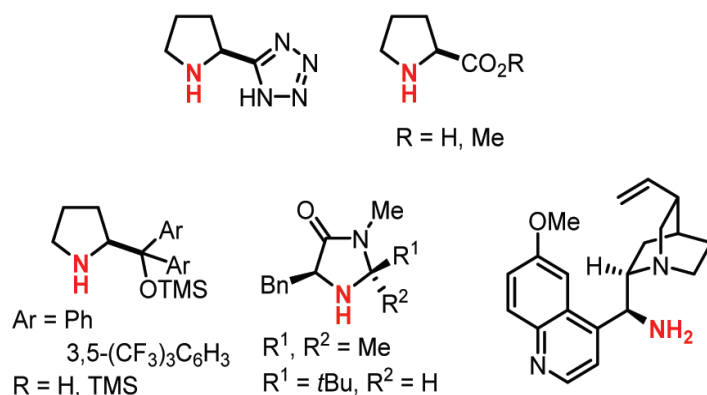
Elle peut également jouer le rôle de diénophile dans les réactions de cycloaddition de type Diels-Alder. Ainsi, de nombreux catalyseurs chiraux ont été développés afin d'étudier et d'améliorer l'efficacité et la sélectivité de ces transformations (schéma 4b) [7].

Schéma 4 :

a) Mécanisme de réaction avec un intermédiaire énamine

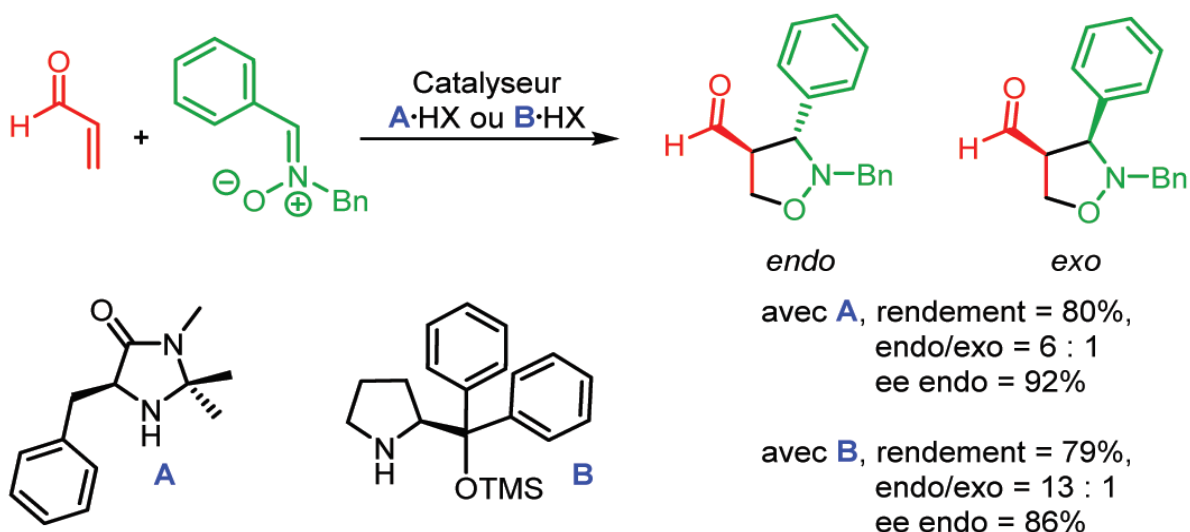


b) Exemples de catalyseurs chiraux impliquant une énamine



Chaque catalyseur étant efficace pour une réaction donnée, il est difficile de les comparer. Cependant, une telle comparaison peut être faite pour deux d'entre eux, dans une réaction de cycloaddition [3+2] entre une nitrone et un aldéhyde α, β insaturé (propenal) (schéma 5) [8].

Schéma 5 : comparaison de deux catalyseurs par une cycloaddition [3+2] énantiosélective



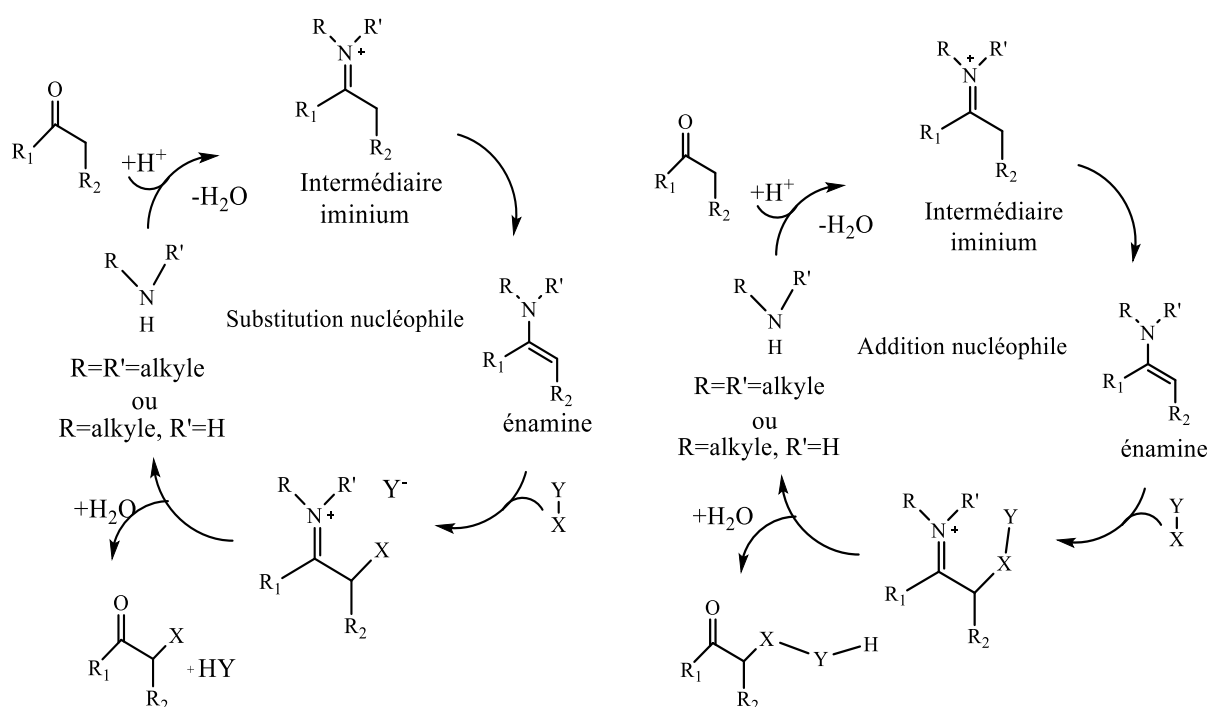
I.3.2 Catalyse par intermédiaire d'ion iminium

L'activation par une énamine met en jeu un dérivé carbonylé (cétone ou aldéhyde) énolisable et une amine primaire ou secondaire conduisant à la formation d'un intermédiaire iminium. L'acidité du proton en position α devient par conséquent plus importante (diminution

de la LUMO) permettant une réaction de déprotonation afin de conduire à l'énamine correspondante. Cette entité nucléophile peut alors réagir avec des entités électrophiles permettant ainsi de réaliser des additions ou des substitutions nucléophiles. L'hydratation de l'iminium résultant permettra de régénérer le catalyseur en libérant le nouveau dérivé carbonylé.

Le mécanisme de formation d'énamine est universel pour les amines secondaires et primaires et par conséquent le terme de catalyse énamine a été attribué à ce type d'activation [9]. Il intervient principalement dans les réactions d'aldolisation et de Mannich asymétriques (schéma 6) [10].

Schéma 6 : Mécanisme de réaction avec un ion iminium comme intermédiaire



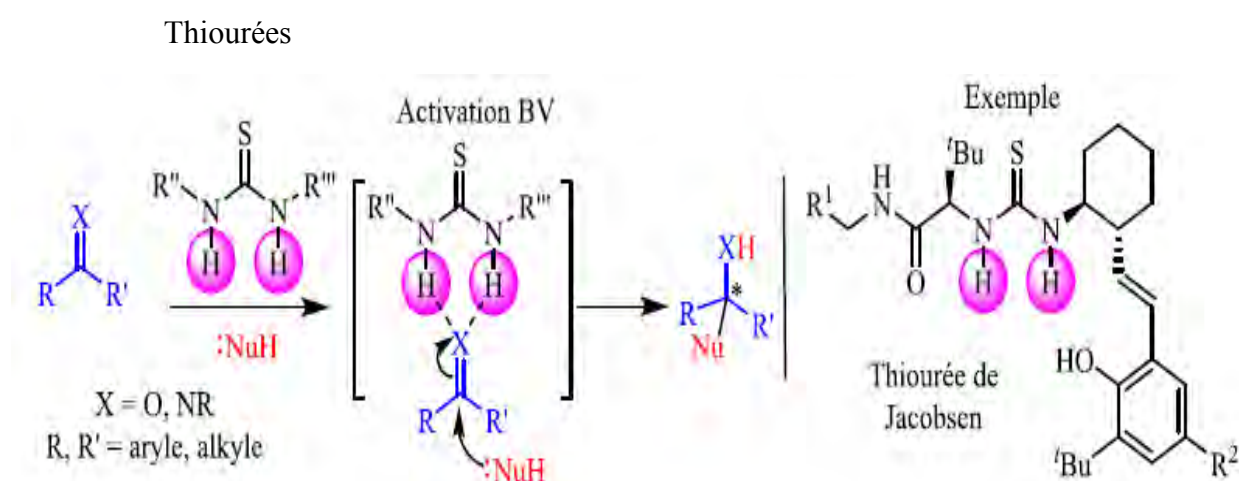
I.3.3 Catalyse par liaison hydrogène

La liaison hydrogène est une interaction attractive entre le doublet libre d'un atome fortement électronégatif (N, S, O...) et un atome d'hydrogène lié de façon covalente à un atome donneur électrons (également fortement électronégatif). Par le passé, les liaisons hydrogènes étaient considérées ne pas être suffisamment activantes ou directionnelles pour être utilisées en synthèse asymétrique. Le concept de la catalyse par liaison hydrogène fut découvert suite à l'observation d'une augmentation de la cinétique des réactions de Diels - Alder après ajout d'additifs protiques tels que des acides carboxyliques ou des phénols [11]. Cependant, son potentiel ne fut réalisé qu'au début des années 80 alors que Hiemstra décrivit les premières

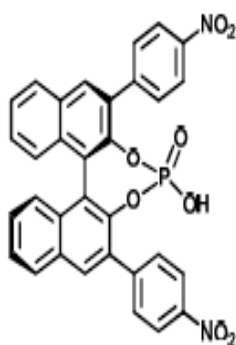
additions conjuguées catalysées par un alcaloïde bifonctionnel, la cinchonidine [12]. Ces travaux furent suivis par ceux de Jacobsen et de Corey qui élaborèrent les premiers catalyseurs interagissant par liaisons hydrogène à partir de l'hydrocyanation respective d'aldéhydes et d'imines [13]. Depuis, divers catalyseurs furent élaborés et exploités en synthèse asymétrique. Parmi les plus représentés, nous pouvons citer les urées et surtout thiourée, les guanidines et amidines, les diols et biphénols, les acides phosphoriques chiraux, les alcaloïdes dérivés de quinquina, les oligopeptides et plus récemment les squaramides

L'activation **par liaison hydrogène** (LH) est fondée sur les interactions faibles non covalentes entre le catalyseur, par exemple une thiourée et le substrat qui voit l'énergie de son orbitale BV (l'orbitale la plus basse vacante) diminuée rendant ainsi l'addition d'un nucléophile plus aisée (Schéma 7) [14].

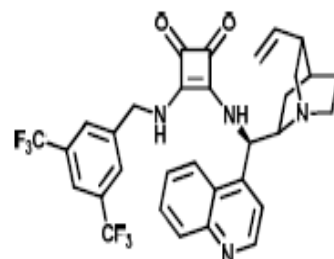
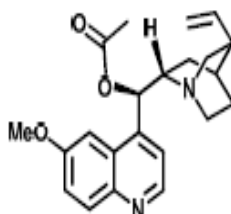
Schéma 7 : Mode d'activation par liaison hydrogène



Catalyseur à base d'acide phosphorique



Squaramides



I.4 Les avantages et les limites de l'organocatalyse

L'organocatalyse présente différents avantages. Les molécules organiques utilisées dans ce type de catalyse ont la plupart du temps une meilleure tolérance à l'eau et à l'air que les composés organométalliques, et sont moins contraignantes que les enzymes vis-à-vis du milieu réactionnel (température, solvant, pH), ce qui les rend plus simples à manipuler [15]. Le catalyseur est de faible poids moléculaire (en comparaison avec les enzymes), et ne contient pas de métaux de transition. Il évite ainsi les problèmes de pollution, de toxicité et de prix que l'on retrouve souvent avec ce type de composé. En lien avec l'intérêt grandissant de la Société pour la préservation de l'environnement, l'utilisation de petites molécules sans métaux semble de plus en plus attendue. Il est crucial de s'intéresser à la réduction de la toxicité des catalyseurs utilisés en synthèse ainsi qu'à leurs conséquences sur l'environnement, qui sont des aspects faisant partie des principes fondamentaux de la chimie verte [W1]. C'est pourquoi l'organocatalyse occupe une place importante en recherche depuis plusieurs années. En ce qui concerne les applications industrielles, les réactions organocatalytiques ont une grande utilité pour les chimistes médicaux en tenant compte des principes de la chimie verte. Ces chercheurs constituent le plus grands corps de chimistes synthétiques industriels au monde, et leurs besoins en technologie diffèrent souvent de ceux des chimistes dans la fabrication ou le développement de processus. En effet, des organocatalyseurs ont déjà été pris en charge par certains chimistes médicaux à la recherche d'agents thérapeutiques enrichis pour un énantiomère particulier [16].

Mais à côté de ces avantages, l'organocatalyse présente aussi certains inconvénients. La charge catalytique est souvent élevée (notamment pour la catalyse covalente), on peut aussi parfois être confronté à des problèmes de prédictibilité.

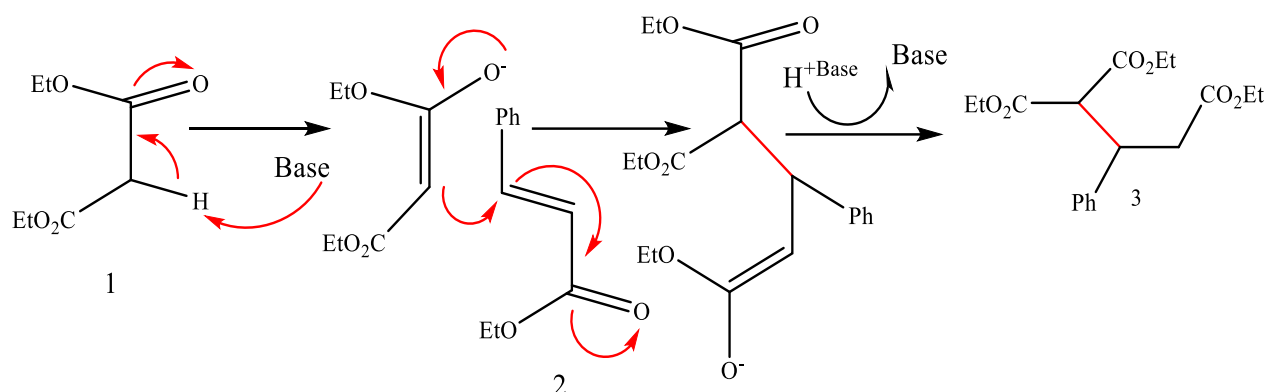
II Présentation de la réaction d'addition de Michael

II.1 Définition et historique

Arthur Michael, né le 7 août 1853 est un chimiste organicien américain, connu pour les réactions d'addition de Michael. Né dans une famille aisée de Buffalo, Arthur Michael est le fils d'investisseur immobilier, John et Clara Michael. Il étudie d'abord au sein du laboratoire d'Hofmann à l'université de Berlin puis deux ans auprès de Robert Bunsen à l'université de Heidelberg avant de revenir auprès d'Hofmann. Il étudie alors une autre année avec Wurtz à l'école de médecine de Paris et avec Dimitri Mendeleïev à Saint-Petersbourg. Retournant aux Etats-Unis en 1880, Michael devient professeur de chimie à l'université de Tufts où il enseigne de 1882 à 1889. En 1912, il enseigne la chimie à l'université Harvard jusqu'à son départ à la retraite en 1936. Arthur Michael décède à Orlando le 8 février 1942. Il est principalement connu de nos jours pour l'addition de Michael aussi nommée réaction de Michael. L'addition ou réaction de Michael est une réaction qui permet la création de liaison carbone-carbone voire carbone-soufre nommée sulfa-Michael, carbone-azote nommée aza-Michael ou carbone-oxygène nommée oxo-Michael. Cette réaction, le plus souvent catalysée par une base (ou un agent de transfert de phase), nécessite deux partenaires de synthèse, un donneur et un accepteur de Michael. Michael l'a définie initialement comme la réaction de condensation d'un ion énolate sur un composé carbonyle α - β insaturé (aldéhyde, cétone et même ester α , β insaturé) [W2].

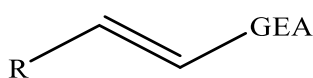
En 1887, Komnenos a découvert le premier exemple d'un nucléophile de carbone ajoutant à une double liaison carbone-carbone déficient en électron en observant l'addition facile de l'anion de malonate de diéthyle en malonate d'éthylidène [17]. Quatre ans après, Arthur Michael a systématiquement étudié les réactions de divers anions stabilisés avec des systèmes α , β insaturés comme par exemple l'addition conjuguée de malonate de diéthyle (2) à la double liaison du cinnamate d'éthyle (1) en présence d'éthanolate de sodium pour fournir un diester d'acide pentanedioïque (3) substitué (schéma 8) [18].

Schéma 8 : Réaction entre le malonate de diéthyle et le cinnamate d'éthyle



II.2 Accepteurs de Michael

La réaction d'addition 1,4 de Michael sur les oléfines activées, est l'une des méthodes très utilisée pour la formation de liaisons carbone-carbone, carbone-hétéroatome en synthèse organique. Ces oléfines sont des composés possédant un groupe électroattracteur (nitrile, nitro, cétone ou ester) conjugué avec une double liaison. Il est généralement sous la forme suivante (figure 1).



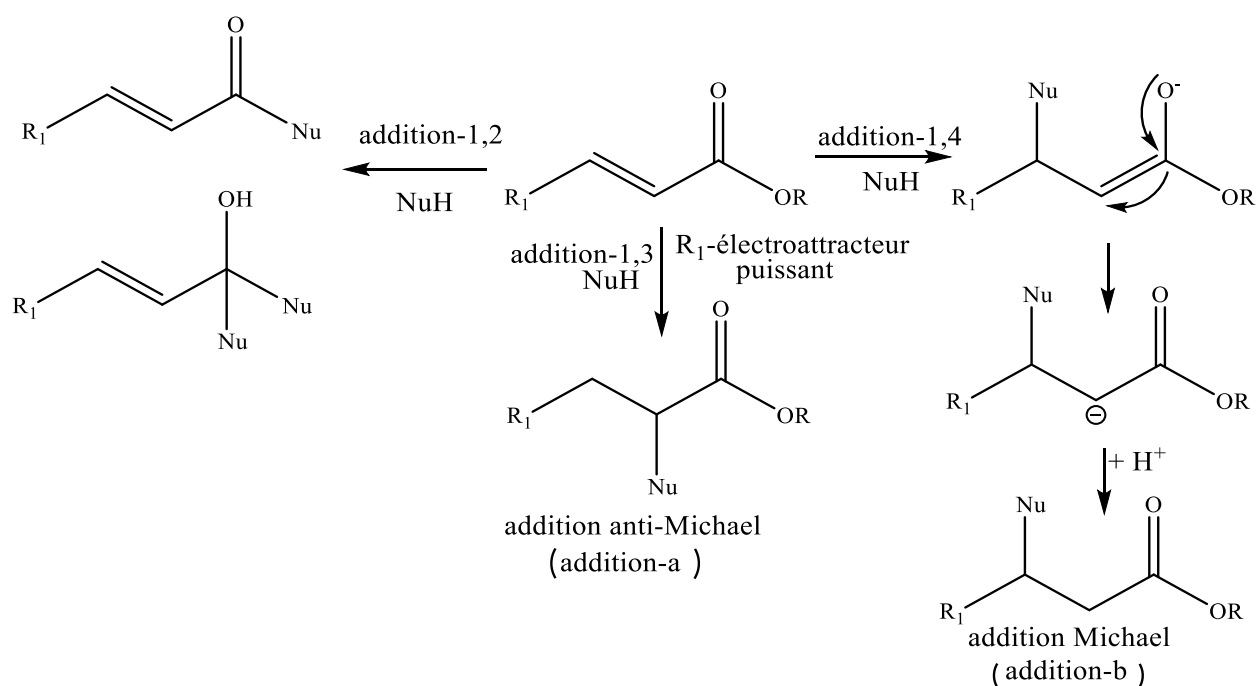
GEA : groupe électroattracteur

R : groupe électroattracteur ou électrodonneur

Figure 1: structure d'un accepteur de Michael

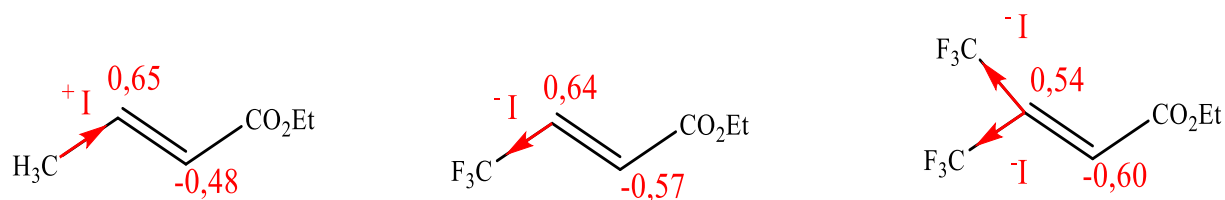
La réactivité des accepteurs de Michael peut être modifiée de telle sorte que l'addition-1,4 serait contournée en faveur de la position α d'un système α, β insaturé. Ceci est connu comme étant la réaction anti-Michael, réaction de Michael anormale ou substitution du carbone α. La régiosélectivité de la réaction de Michael peut être inversée par des groupes ayant des propriétés fortement électroattractrices à la position β et la réaction donne le produit d'addition en α (schéma 9). Mais aussi dans certaines contraintes, plus précisément dans les réactions sous contrôle de charge en synthèse organique, le nucléophile peut s'ajouter directement sur le carbone fonctionnel, connu sous le nom d'addition 1,2 [19].

Schéma 9 : Les différents types d'addition de l'accepteur de Michael



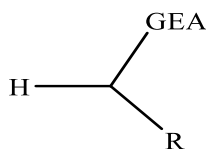
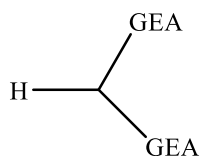
L'étude théorique des facteurs contrôlant la régiochimie de l'addition de Michael ou addition nucléophile au carbone β par rapport au carbone α des accepteurs substitués à la position 4, montre que cela dépend de la nature des substituants. Les groupes électrodonneurs par augmentation de la densité électronique du coefficient de l'orbitale p en valeur absolue et de la diminution de l'énergie de l'atome β , favorisent l'addition normale tandis que la présence des groupes attracteurs d'électrons stabilisent la réaction vers l'addition anormale en augmentant le coefficient du carbone α (schéma 10)

Schéma 10 : effet des substitutions sur la réactivité de l'accepteur



II.3 Donneur de Michael

Les donneurs de Michael à caractère nucléophile, sont en général des substrats portant des méthylènes ($-\text{CH}_2-$) activés par un ou plusieurs groupements électroattracteurs, leur conférant ainsi un caractère acide [20].



GEA: COOR , COH , etc...

$\text{R} = \text{H}$, Aryle, Alkyle

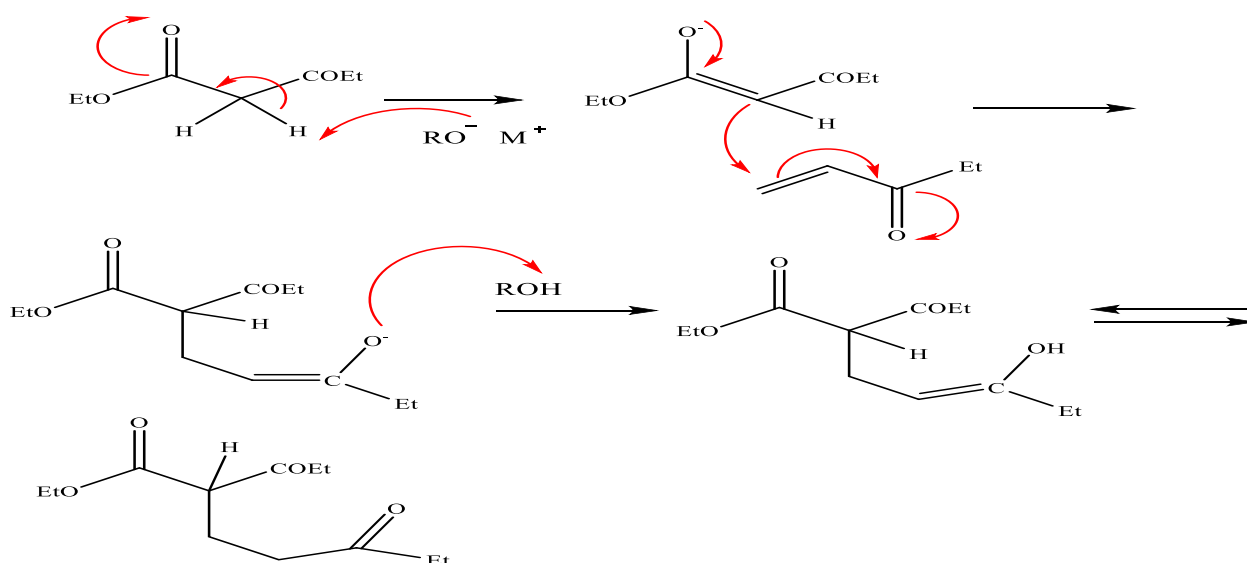
Figure 2: Structure d'un donneur de Michael

II.4 Mécanisme de la réaction de Michael

La réaction de Michael s'effectue le plus souvent en milieu basique. Son mécanisme se déroule comme suit:

- formation de l'énolate par la déprotonation du pro-nucléophile par une base;
- formation clé de la liaison carbone-carbone dans laquelle l'énolate a tendance à réagir avec l'accepteur de Michael via l'addition conjuguée;
- reprotonation de l'énolate nouvellement formé avec régénération du catalyseur de base (schéma10) [21].

Schéma 11: Mécanisme de la réaction d'addition de Michael



III Réaction d'addition de Michael énantiosélective organocatalysée

III.1 L'électrophilie

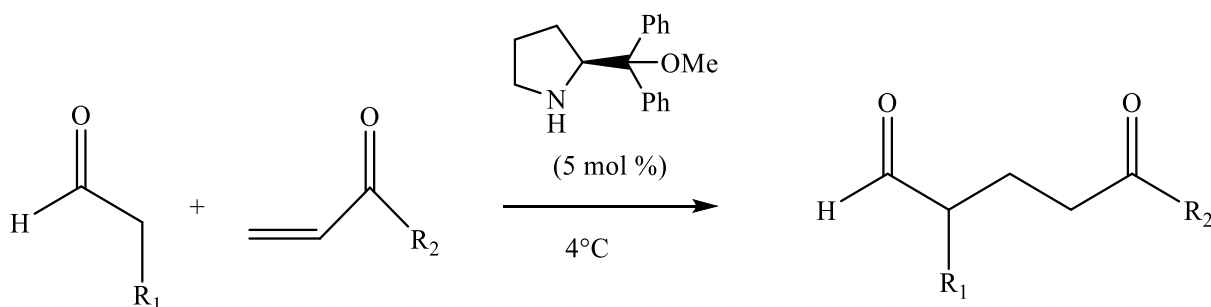
Un **électrophile** est une espèce chimique déficiente en électrons. Il est caractérisé par sa capacité à former une liaison avec un autre composé en acceptant un doublet électronique de celui-ci [W3]. Ce composé, excédentaire en électrons, est appelé nucléophile.

Du point de vue des effets électroniques, tout effet attracteur d'électrons est déstabilisant en substitution électrophile tandis que l'effet donneur d'électrons est stabilisant. Dans ce chapitre, les réactions d'addition énantiosélectives organocatalysées de Michael que nous allons présenter sont réalisées à partir des composés 1,2-dicarbonylés qui peuvent y participer efficacement en tant qu'électrophile ou nucléophile

III.2 Exemples de réactions d'addition de Michael organocatalysées

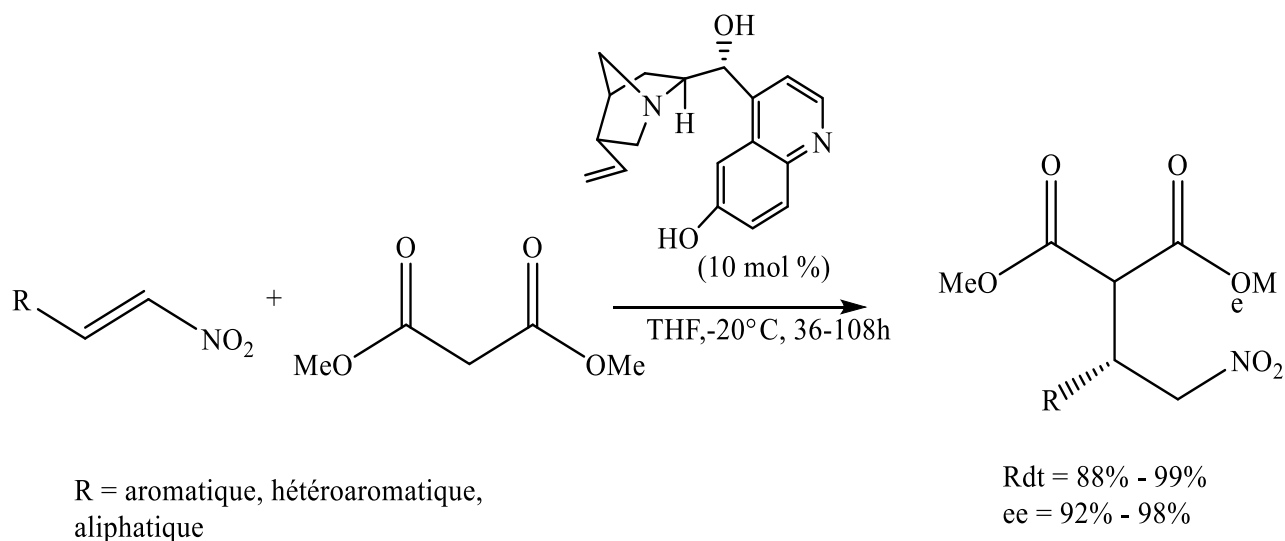
La réaction de Michael est une méthode synthétique polyvalente pour le couplage efficace des électrons oléfines pauvres avec une vaste gamme de nucléophiles, de nombreuses classes de nucléophiles ont été largement utilisées dans l'addition conjuguée. Nous avons trouvé divers procédés catalytiques mis au point pour l'addition de Michael, ainsi, plusieurs types de réactions, catalysées par une variété de catalyseurs différents ont été décrits. Dans ce qui suit nous présenterons des exemples représentatifs de la réaction de Michael, utilisant différents types de catalyseurs.

Schéma 12: Réaction de Michael catalysée par le diphénylprolynol méthyl éther



On décrit la réaction de Michael en présence de diphénylprolynol méthyl éther comme catalyseur énantiosélective pour l'addition 1,4 d'aldéhydes sur des énone. Cette réaction est menée à une température de 4°C, pendant 24 à 48 heures [22]. Les produits de Michael sont obtenus avec des rendements compris entre 65 à 87%, avec un excès énantiomérique (ee) > 95 [23].

Schéma 13: Addition de Michael énantiosélective du malonate de méthyle catalysée par la cupréine



Avec l'essor de l'organocatalyse, de nombreux travaux furent réalisés sur la structure des catalyseurs afin d'améliorer leur efficacité et de nombreux dérivés des alcaloïdes naturels furent élaborés, promouvant avec succès divers types de réactions. En 2004, Deng identifia la cupréine comme étant le catalyseur optimal pour l'addition du malonate de méthyle sur différentes nitrooléfines (Schéma 12) [24]. Les adduits furent obtenus avec d'excellents rendements et de très hautes énantiosélectivités, bien qu'amoindries dans le cas des électrophiles aliphatiques. Il est à noter que l'accès au produit de configuration opposée fut possible en fonction de la stéréochimie du catalyseur utilisé. Les études cinétiques réalisées au cours de ces travaux confortèrent Deng dans l'idée que l'organisation et la stabilisation de l'état de transition seraient assurées par un réseau de liaisons hydrogènes impliquant les deux fonctions alcool et l'atome d'azote de la quinuclidine.

III.3 Réaction d'addition de Michael énantiosélective avec les composés 1,2-dicarbonylés comme électrophiles

La facilité d'accès, la simplicité structurale et le vaste choix d'aldéhydes et de cétones sont les raisons pour lesquelles ces substrats sont demeurés pendant un temps des nucléophiles privilégiés dans les additions de Michael organocatalysées. Toutefois, leur nombre restreint de sites réactifs est rapidement apparu comme une limite et une quête vers de nouveaux substrats a alors été menée. Si divers nucléophiles ont été découverts et engagés dans des réactions d'oxa-Michael, [25] d'aza-Michael [26] ou encore de thia-Michael, [27] d'autres espèces plus originales comme les composés 1,2- dicarbonylés présentent une structure particulièrement adaptée à l'élaboration de MBFT's (formation de liaisons multiples) initiées par une addition de Michael organocatalysée. Ils constituent en effet des substrats de choix en raison de la présence d'une multitude de sites réactionnels dont les caractères nucléophiles et électrophiles alternent et peuvent être modulés en fonction de la nature des substituants (figures 4 et 5).

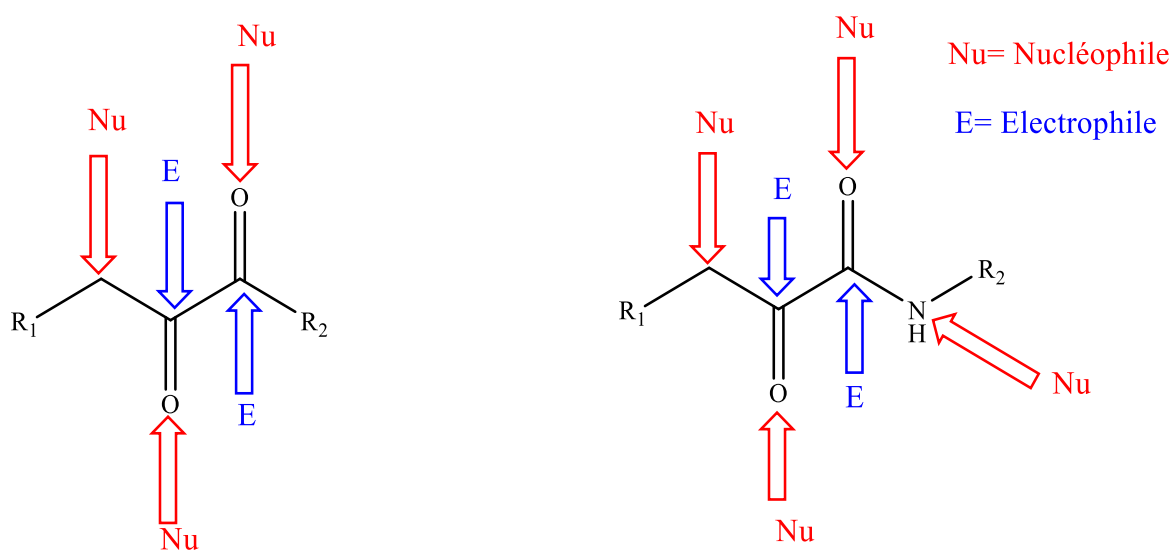


Figure 3: Sites potentiels de réaction dans les substrats 1,2-dicarbonylés comme nucléophiles

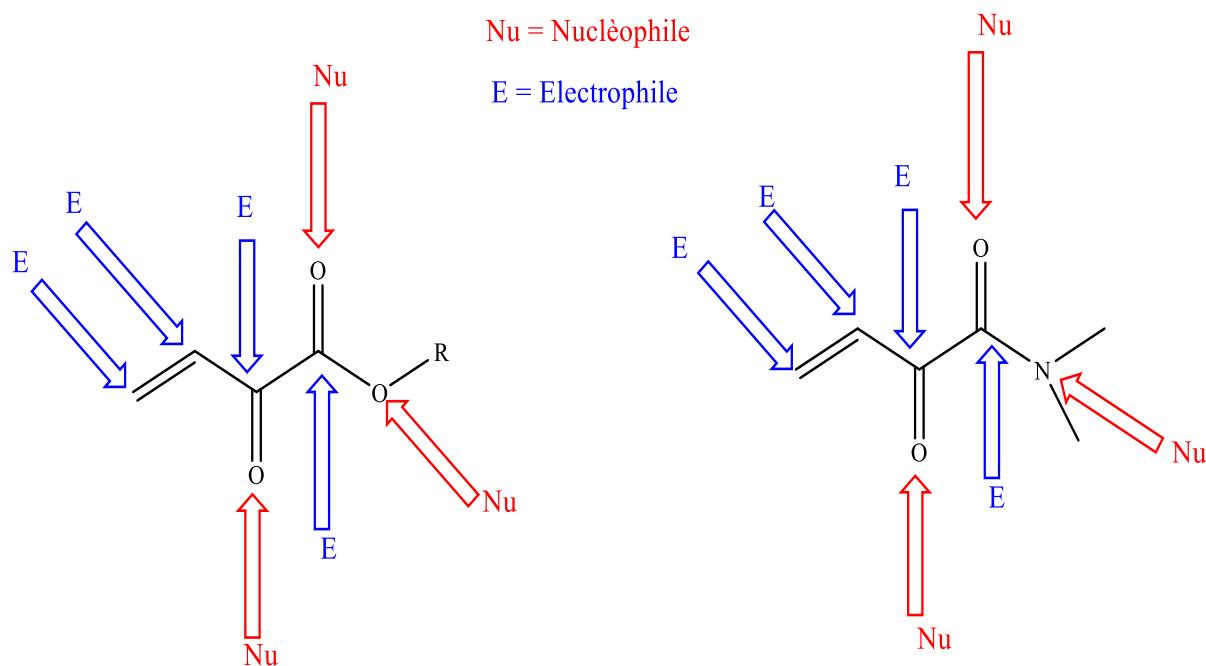


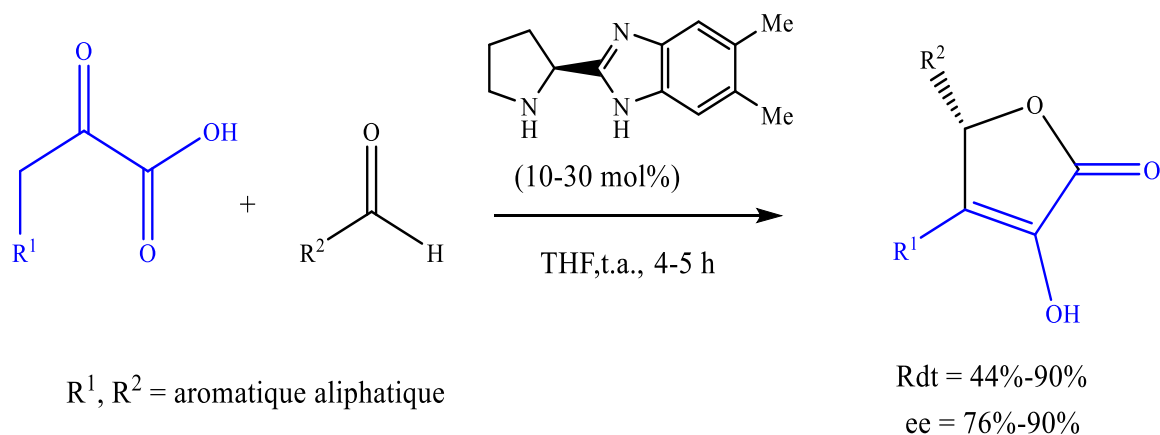
Figure 4: Sites potentiels de réaction dans les substrats 1,2-dicarbonylés comme électrophiles

En présence de partenaires adéquats tels que les nitrooléfines ou les nitroalcanes et dans des conditions opératoires particulières, les composés 1,2-dicarbonylés respectivement comme nucléophiles ou électrophiles sont susceptibles d'être impliqués dans des transformations successives chimio-, régio- et stéréosélectives de manière à créer une grande complexité moléculaire et une large diversité fonctionnelle à partir de substrats simples et aisément accessibles.

III.3.1 Les composés 1,2-dicarbonylés comme nucléophiles

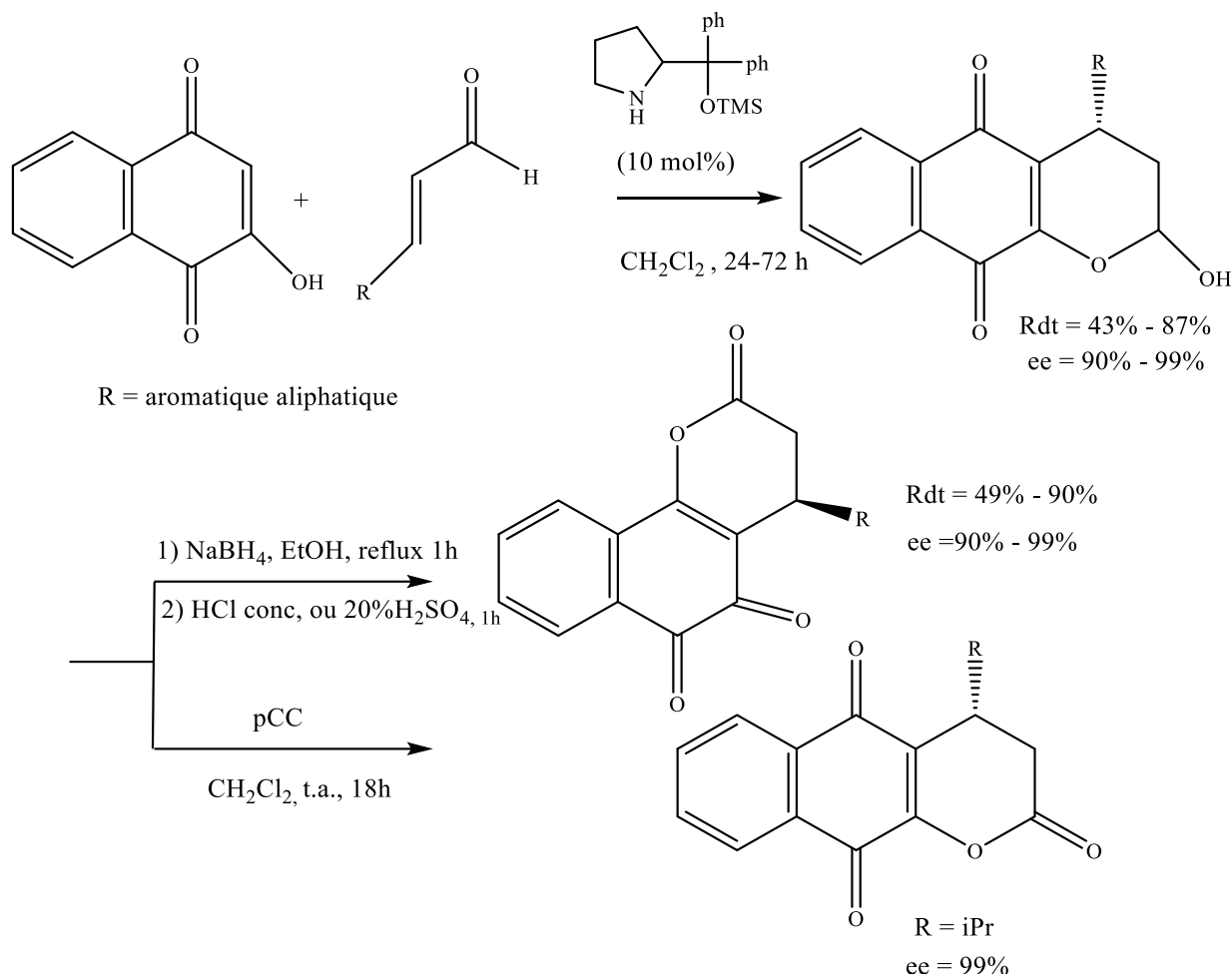
La réactivité ambidente des composés 1,2-dicarbonylés fut exploitée pour la première fois par Dondoni en 2005. Il rapporta l'accès de manière très efficace aux dérivés d'acide isotétronique par une réaction d'homoaldolisation du pyruvate d'éthyle, catalysée par la (*S*)-(+)-1-(2 pyrrodinylmethyl) pyrrolidine et en présence d'acide trifluoroacétique en guise de co-catalyseur [28]. Deux ans plus tard, le groupe de Landais décrivit une séquence aldolisation – lactonisation monotope plus générale entre des 1,2-cetoacides et divers aldéhydes afin d'aboutir à la formation de ces mêmes dérivés d'acide isotétronique (Schéma 13) [29].

Schéma 14: Synthèse énantiosélective d'acide isotétronique



Les 1,2-dicétones sont également d'excellents pro-nucléophiles dans les réactions domino organocatalysées. De plus, leur caractère électrophile les rend particulièrement sujettes à des réactions subséquentes, en raison de leur grande réactivité en comparaison avec les 1,2-cétoesters et 1,2-cétoamides. Leur première utilisation en tant que pro-nucléophiles ne fut cependant réalisée que récemment grâce à Rueping qui employa la 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone avec des aldéhydes α, β insaturés dans une transformation domino Michael-Acétalisation [30]. Le catalyseur d'Hayashi-Jorgensen lui donna accès à des 1,4-pyranonaphthoquinones avec de bons rendements et d'excellentes énantioselectivités qui furent ensuite efficacement converties en dérivés de β -lapachone ou en lactones (Schéma 14).

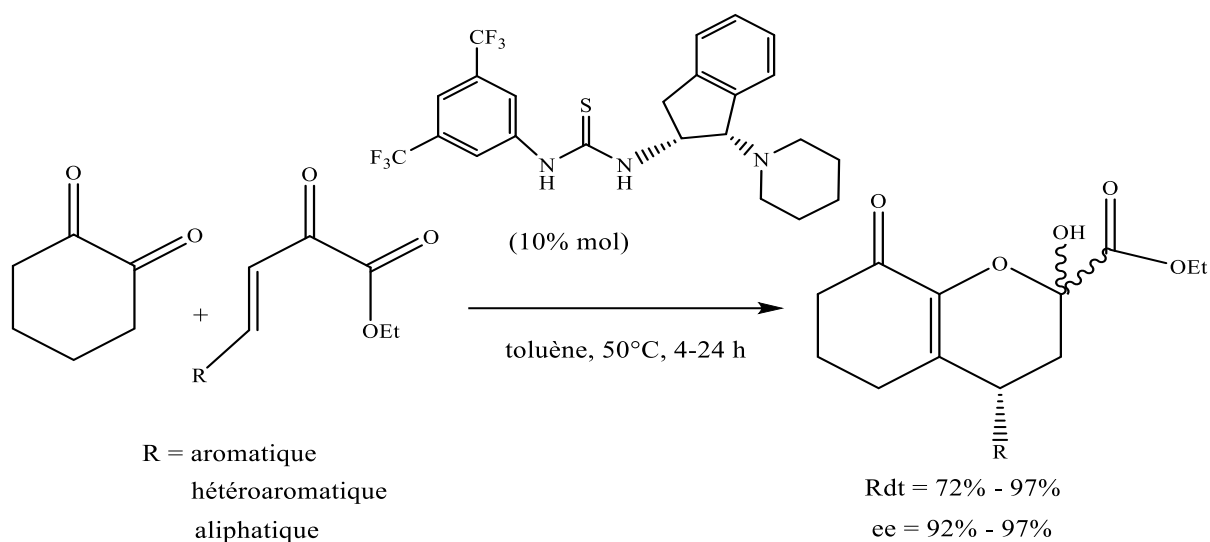
Schéma 15: Réaction Domino Michael-Acétalisation organocatalysée énantiosélective



III.3.2 Les composés 1,2-dicarbonylés comme électrophiles

En 2011, Wang montra que la 1,2-cyclohexanedione pouvait être utilisée en tant que double nucléophile lorsqu'elle est mise en présence de pyruvates α, β insaturés en guise de double électrophiles. Il développa ainsi une séquence domino Michael – Enolisation – Cyclisation catalysée par une thio-urée chirale dérivée d'indane. À partir d'une large gamme de substrats, des complexes chiraux dihydro-2 H -pyranes contenant deux centres stéréogéniques ont été obtenus en un seul pot avec des rendements bons à excellents (72 – 97%) et des stéréosélectivités élevées à excellentes (92 – 97% ee) (schéma 15) [31].

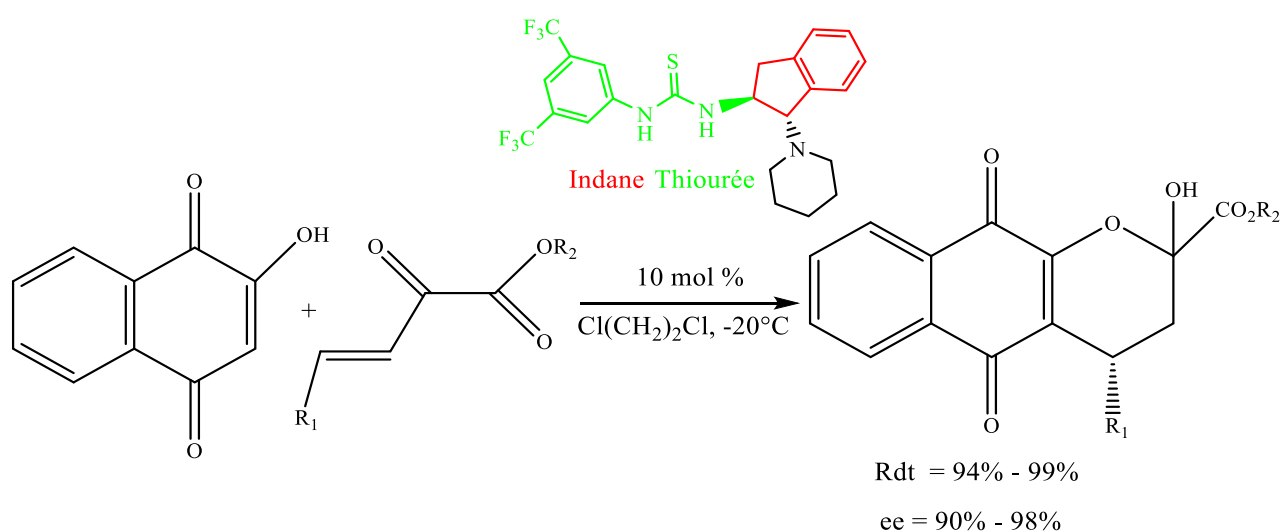
Schéma 16 : Réaction cascade Michael – Enolisation – Cyclisation énantiosélective



Une nouvelle réaction d'addition de Michael énantiosélective catalysée par la trans-indane thio-urée est décrite, il s'agit de la réaction d'hémiacétalisation de Michael efficace, pratique et énantiosélective qui a été développée pour la synthèse de naphtoquinones. Ce processus fournit une voie efficace vers la synthèse énantiosélective des naphtoquinones.

Il a été signalé que ce procédé favorisait des rendements élevés (jusqu'à 99%) et des excès énantiomériques élevés à excellents (90 – 98% ee) (schéma 16) [32].

Schéma 17: Addition de Michael énantiosélective catalysée par la trans- indane thiourée



CONCLUSION GENERALE

L'organocatalyse asymétrique est l'un des domaines focaux les plus importants de la synthèse organique. Des efforts considérables ont été déployés pour le développement d'une nouvelle organocatalyse chirale avantageuse applicable dans une grande variété de leur type de réaction. Leur préparation continue d'être un domaine important de la recherche en synthèse organique. Ce travail de recherches bibliographiques, nous a permis de découvrir l'importance de l'organocatalyse et de faire une étude sur quelques composés 1,2-dicarbonylés comme électrophiles dans l'addition de Michael énantiosélective organocatalysée.

Les dérivés 1,2-dicarbonylés sont des substrats particulièrement attrayants qui ont été jusqu'à présent principalement employés comme nucléophiles. Leur intérêt est d'autant plus grand que leur nombre élevé de sites réactifs en fait des composés de choix en vue d'une application dans diverses réactions comme celle de l'addition de Michael, d'aldolisation et même de cyclisation... Ces réactions d'addition de Michael sont le plus souvent utilisées en synthèse totale pour accéder à des molécules d'intérêt biomédical isolées en produits naturels. Elles constituent l'une des méthodes les plus simples et les plus utilisées pour la formation des liaisons carbone-carbone, carbone-azote... et permettent d'accéder à des composés énantiomériquement purs.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] List B.; Lener R. A.; Barbas C. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395-2396.
- [2] Dalko P. I.; Moisan L.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138-5175.
- [3] Seayad J.; List B.; *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719-724.
- [4] Ahrendt K. A.; Borths C. J. et MacMillan D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, n° 17, 4243-4244.
- [5] List B.; *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719-724.
- [6] Abbasov M.E.; Romo D.; *Nat. Prod. Rep.* **2014**, 31, 1318.
- [7] Mukherjee S.; Yang J.W.; Hoffmann S.; List B.; *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471.
- [8] Erkkilä A.; Majander I.; Pihko P.M.; *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5416.
- [9] List B.; *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 584-557.
- [10] a) Notz W.; List B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7386-7387 b) List B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 9336-9337.
- [11] Wasserman A. J.; *Chem. Soc.* **1942**, 618.
- [12] Hiemstra H.; Wynberg H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 417.
- [13] a) Sigman M. S.; Jacobsen E. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901. b) Corey E. J.; Grogan M. J.; *Org. Lett.* **1999**, 1, 157.
- [14] Doyle A. G.; Jacobsen E. N.; *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5713-5743.
- [15] MacMillan D. W. C.; *Nature.* **2008**, 455, 304-308.
- [16] King H. D. et al. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3437-3440.
- [17] Komnenos T.; *Liebigs Ann. Chem.* **1883**, 2018, 145-169.

- [18] Michael A.; *J. Prakt. Chem.* **1887**, 35, 349-356.
- [19] Lewandowska E., **2006**, *Tetrahedron* 63:2107.
- [20] Kürtis Li.; Csakó B.; *Strategic Applications of Named Reactions in Organic synthesis*; Elsevier Academic Press. **2005**; 286-287.
- [21] Mather B. D.; Viswanathan K.; Miller K. M.; Long T. E.; *Prog. Polym. Sci.* **2006**, 31, 487-531.
- [22] Ranu B. C.; Banerjee S.; *Org. Lett.* **2005**, 7, 3049-3052.
- [23] Chi Y.; Gellman S. H.; *Org. Lett.* **2005**, 7, 4253-4256.
- [24] Li H.; Wang Y.; Tang L.; Deng L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9906.
- [25] a) Diner P.; Nielsen M.; Bertelsen S.; Niess B.; Jorgensen K.A.; *Chem. Commun.* **2007**, 3646. b) Xu D.; Wang Y.F.; Luo S.P.; Zhang S.; Zhong A.G.; Chen H.; Xu Z.Y.; *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2610. c) Zhang F. -G.; Yang Q.-Q.; Xuan J.; Lu H.-H.; Duan S. -W.; Chen J.-R.; Xiao W.-J.; *Org. Lett.*, **2010**, 12, 5636.
- [26] a) Wang J.; Li H.; Zu L.; Wang W.; *Org. Lett.* **2006**, 8, 1391. b) Nielsen M.; Zhuang W.; Jorgensen K. A.; *Tetrahedron*, **2007**, 63, 5849. c) Wang Y.F.; Zhang W.; Luo S.P.; Li B.L.; Xia A.B.; Zhong A.G.; Xu D.Q.; *Chem. Asian J.* **2009**, 4, 1834.
- [27] a) Dodda R.; Goldman J.J.; Mandal T.; Zhao C. G.; Broker G. A.; Tiekink R.T.; *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 537. b) Li H.; Wang J.; Zu L. S.; Wang W.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2585.
- [28] Dambruoso P.; Massi A.; Dondoni A.; *Org. Lett.* **2005**, 7, 4657.
- [29] Vincent J.-M.; Margottin C.; Berlande M.; Cavagnat D.; Buffeteau T.; Landais Y.; *Chem. Commun.* **2007**, 4782.
- [30] Rueping M.; Sugiono E.; Merino E.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3046.

[31] Ren Q.; Gao Y. Wang J.; *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 5297

[32] Ren Q.; Gao Y.; Wang J.; *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 3691-3697

WEBOGRAPHIE

[W1] organocatalyse

<https://pastel.archives-ouvertes.fr/tel-01089342/document> (page consultée le 5/12/2019).

[W2] Arthur Michael

<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Arthurmicheal&oldid=153787049> (page consultée le 06 /02/2020).

[W3] électrophile

<https://fr.wikipedia.org/wiki/%C3%89lectrophile> (page consultée le 14 /02/2020).

RESUME

Le travail exposé dans ce mémoire est une étude bibliographique des composés 1,2-dicarbonylés comme électrophiles dans les réactions d'addition de Michael énantiosélectives organocatalysées en vue de synthétiser des composés énantiomériquement enrichis. Dans ce contexte nous avons dans un premier temps présenté les généralités sur l'organocatalyse. Après avoir défini l'organocatalyse, nous nous sommes intéressés à son évolution de 2000 à 2014, tout en donnant aussi ses avantages et ses inconvénients. En seconde partie nous avons présenté la réaction d'addition de Michael à travers son aspect historique et son mécanisme. Et enfin nous avons recensé quelques réactions d'addition de Michael énantiosélectives organocatalysées applicables sur les composés 1,2-dicarbonylés pouvant être considérés comme nucléophiles mais aussi comme électrophiles.

Mots-clés : Composés 1,2-dicarbonylés, électrophiles, organocatalyse, addition de Michael, énantiosélectivité, nucléophiles

ABSTRACT

The work presented in this thesis is a bibliographic study of 1,2-dicarbonyl compounds as electrophiles in the Michael addition reactions enantioselective organocatalyst in order to synthesize enantiomerically enriched compounds. In this context we first presented the general information on organocatalysis. After defining organocatalysis, we were interested in its evolution from 2000 to 2014, while also giving its advantages and disadvantages. In the second part we presented the Michael addition reaction through its historical aspect and its mechanism. And finally we have identified some Michael addition enantioselective organocatalyst reaction applicable on 1,2-dicarbonyl compounds which can be considered as nucleophiles also as electrophiles.

Keywords : 1,2-dicarbonyl compounds, electrophiles, organocatalysis, Michael addition, enantioselective, nucleophiles

NOM : FAYE

PRENOM : BARA

**SUJET : LES COMPOSES 1,2-DICARBONYLES COMME ELECTROPHILES DANS
LES REACTIONS D'ADDITION DE MICHAEL ENANTIOSELECTIVES
ORGANOCATALYSEES**

Mémoire de Master II en Chimie Moléculaire option Organique

Soutenu le 07/03/2020 devant le jury composé de :

Présidente : Mme Fatou Dieng Faye Maître de Conférences Titulaire FST/UCAD

Examineur : M. Bédié Mbow Maître de Conférences Titulaire FST/UCAD

Encadreur : M. Mouhamadou Fofana Maître de Conférences Titulaire FST/UCAD

RESUME

Le travail exposé dans ce mémoire est une étude bibliographique des composés 1,2-dicarbonylés comme électrophiles dans les réactions d'addition de Michael énantiosélectives organocatalysées en vue de synthétiser des composés énantiomériquement enrichis. Dans ce contexte nous avons dans un premier temps présenté les généralités sur l'organocatalyse. Après avoir défini l'organocatalyse, nous nous sommes intéressés à son évolution de 2000 à 2014, tout en donnant aussi ses avantages et ses inconvénients. En seconde partie nous avons présenté la réaction d'addition de Michael à travers son aspect historique et son mécanisme. Et enfin nous avons recensé quelques réactions d'addition de Michael énantiosélectives organocatalysées applicables sur les composés 1,2-dicarbonylés pouvant être considérés comme nucléophiles mais aussi comme électrophiles.

Mots-clés : Composés 1,2-dicarbonylés, électrophiles, organocatalyse, addition de Michael, énantiosélectivité, nucléophiles