

CYCLOADDITIONS DIPOLAIRES 1,3 AVEC DES DIPÔLES OU DES DIPOLAROPHILES A GROUPES MASQUES.  
OBTENTION DE CYCLOPROPANES ELECTROPHILES ET (OU) FONCTIONNELS, RACEMIQVES OU CHIRAUX.

par R. Carrié

Groupe de Physicochimie Structurale, E.R.A. C.N.R.S. n° 389  
Université de Rennes, 35042 Rennes Cédex.

Sous l'impulsion prépondérante du Professeur Huisgen et de ses collaborateurs, la cycloaddition dipolaire 1,3 est maintenant une réaction qui a été largement étudiée tant du point de vue expérimental que du point de vue mécanistique et théorique.

Par contre, son utilisation en synthèse peut encore donner lieu à des développements intéressants. En particulier, elle a été peu utilisée pour l'obtention de synthons adaptés à la préparation de composés élaborés comme les produits naturels. Les synthèses récentes d'alcaloïdes à partir d'isoxazolines dérivées de nitrones par Tufiarelllo et coll. <sup>(1)</sup> illustrent bien ces possibilités.

La conférence exposera quelques aspects de l'intérêt synthétique des réactions de cycloaddition. A l'aide d'exemples choisis dans les travaux de notre laboratoire dont les recherches débutent dans ce domaine nous essaierons de montrer l'intérêt de l'utilisation :

- de dipôles et de dipolarophiles à fonction masquée
- de dipolarophiles à sites masqués ou "équivalent synthétique".

I - Dipôles à fonctions masquées

Le groupement masqué est une fonction aldéhyde transformée en diméthyl acétal correspondant. L'idée directrice est résumée dans le schéma 1.

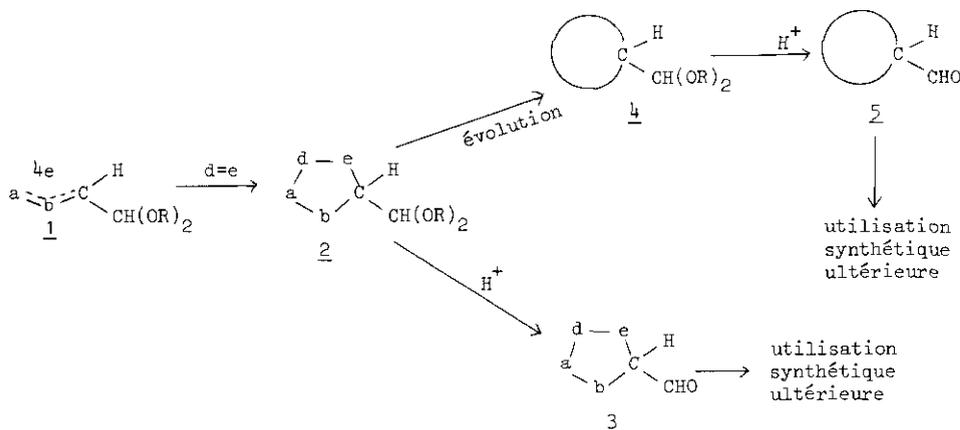
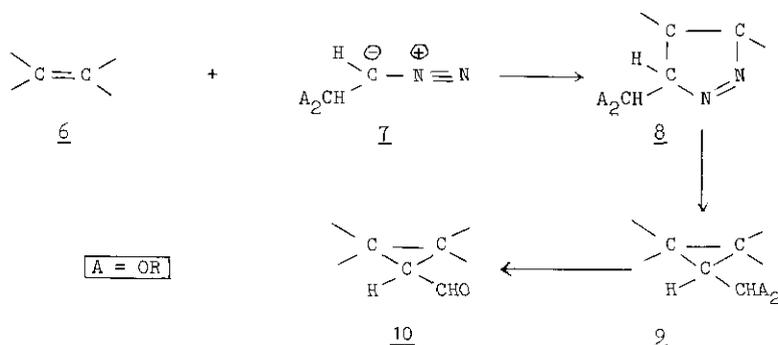


Schéma 1

Le dipôle 1 avec un groupement acétal conduit au cycloadduit 2 qui peut être soit désacétalisé soit transformé pour donner respectivement l'hétérocycle formylé 3 ou le composé 4 dont on libère la fonction aldéhyde. 3 et 5 sont des composés à groupement fonctionnel réactif qui peuvent être utilisés dans des synthèses ultérieures.

Bien que divers dipôles ou précurseurs de dipôles 1 aient été préparés au laboratoire ou par d'autres chercheurs (nitrones, aziridines ou azirines <sup>(2)</sup>, ylures d'azométhine ou de nitrile potentiels) seuls les résultats relatifs au diazoacétal 7 seront exposés. Ce composé est préparé selon Kirmse et Buschnoff <sup>(3)</sup>.

Avec l'alcène 6 on obtient la pyrazoline 8 dont la photolyse conduit à 9 puis au cyclopropane aldéhyde 10 (Schéma 2).



L'intérêt de l'utilisation du diazoacétal 7 préférentiellement au diazoaldéhyde correspondant est multiple:

- le dipôle 7 est facile à préparer et à purifier (Eb<sub>0,05</sub> < 20°) il peut être conservé au réfrigérateur. Le diazoaldéhyde est d'accès, de stabilité et d'utilisation difficile <sup>(4)</sup>.

- la réactivité de 7 est nettement plus grande que celle du dipôle aldéhydique. Ceci résulte vraisemblablement de la différence d'énergie plus petite avec 7 entre l'orbitale la plus basse vacante (BV) de l'alcène 6 et la plus haute occupée du dipôle (HO) <sup>(5)</sup>.

- la pyrazoline-1 de formule 8 ne s'isomérisse pas en pyrazoline-2 ce qui n'est pas le cas lorsque la pyrazoline-1 porte un groupement aldéhyde. Il est alors impossible de transformer la pyrazoline-2 en cyclopropanes.

Des cyclopropanes diversement substitués peuvent ainsi être obtenus :

a) Ils peuvent être électrophiles c'est à dire porter deux groupements électroattracteurs géminés.

Le schéma 3 illustre cette possibilité.

Les cyclopropanes 13 sont désacétalisés avec l'acide formique pur <sup>(6)</sup> et les composés 14 (formation stéréospécifique de composés trans) sont obtenus avec des rendements de 70 à 90 %.

Dans une mise au point récente Danishefsky <sup>(7)</sup> a montré l'intérêt de ces cyclopropanes électrophiles et la nécessité de la mise au point de nouvelles synthèses de ces composés. Cet auteur a réalisé de remarquables synthèses à partir des cyclopropanes électrophiles et parmi celles-ci citons celle de la dl trachelanthamide <sup>(8)</sup>.

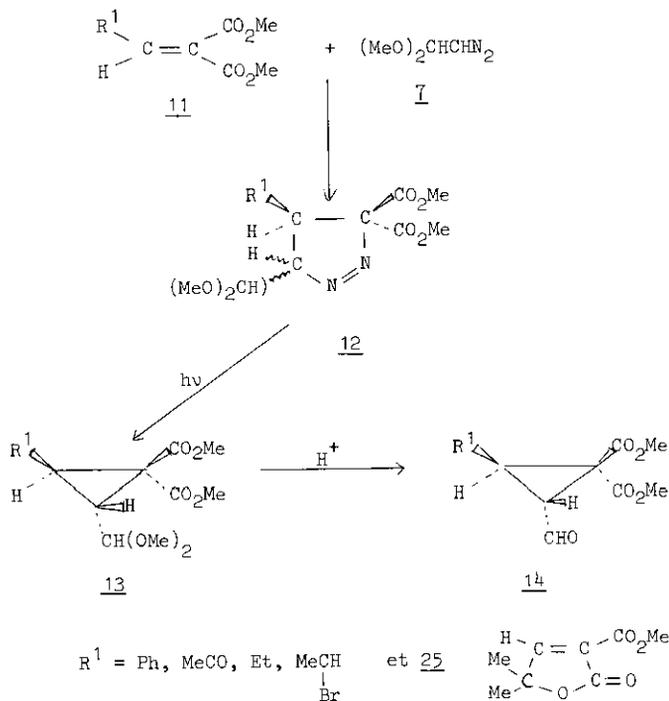


Schéma 3

b) Ils peuvent être fonctionnels. Avec le styrène (schéma 4) on obtient le mélange des deux diastéréoisomères possibles qui peuvent être séparés (Rendement global à partir de 79 %).

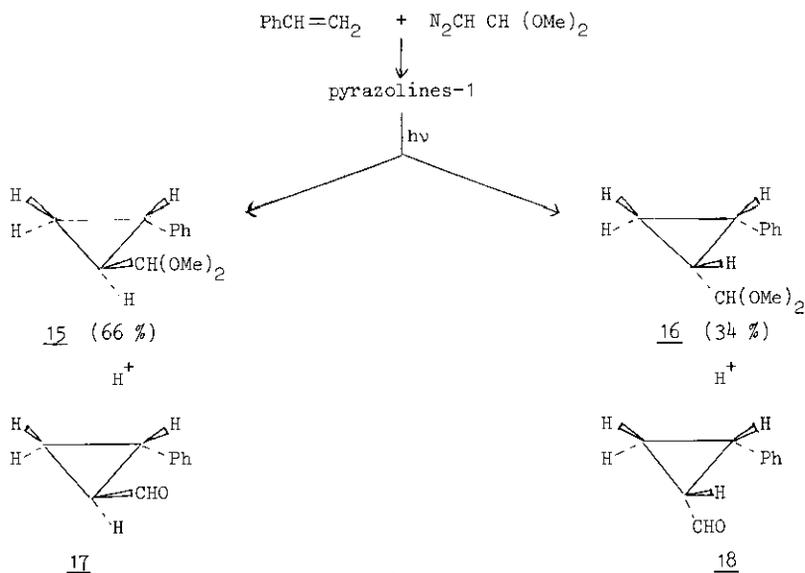


Schéma 4

Des résultats similaires sont obtenus avec le méthacrylate de méthyle. L'acétal du cinnaldéhyde réagit avec I et donne stéréospécifiquement le cyclopropane dialdéhyde 21 avec un rendement de 90 % (schéma 5).

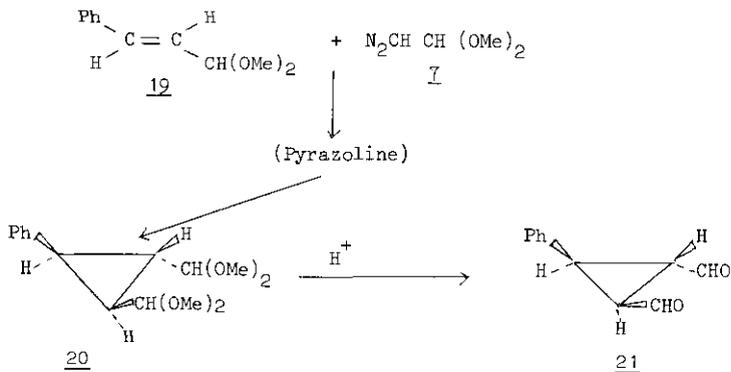


Schéma 5

Comme les alcènes, les alcynes réagissent avec le diazoacétal I et conduisent à des pyrazoles formylés en 5 (schéma 6). Ces composés sont pratiquement inconnus.

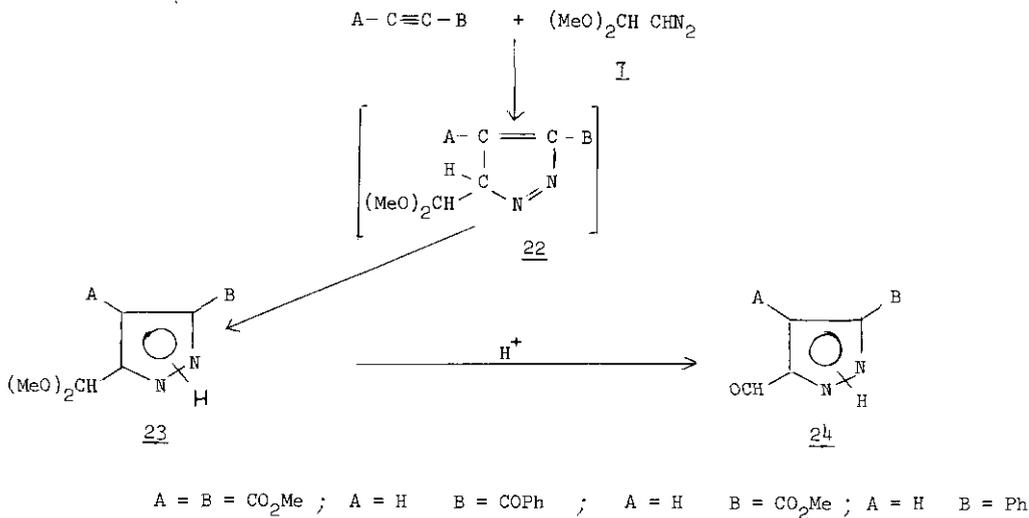


Schéma 6

## II - Dipolarophiles à fonction masquée

### a) Réactions d'homologation

Le premier exemple concerne l'homologation des cycloalcanones. Il a donné lieu à publication (9) et nous ne rappellerons que les résultats essentiels :

L'homologation directe des cycloalcanones a donné lieu à divers travaux mais les résultats ne sont pas satisfaisants. L'addition de diazométhane à une cycloalcanone ne donne pas ex-

clusivement la monohomologation mais on obtient en proportion souvent importante de produits de polyhomologation et l'époxyde correspondant. Ces inconvénients n'ont été que partiellement évités en ajoutant  $\text{AlCl}_3$  <sup>(10)</sup>, la formation d'époxyde n'est pas observée.

Les observations effectuées au laboratoire <sup>(11)</sup> et résumées dans le schéma 7 nous ont conduit à réaliser l'homologation suivant une nouvelle méthode (schéma 8).

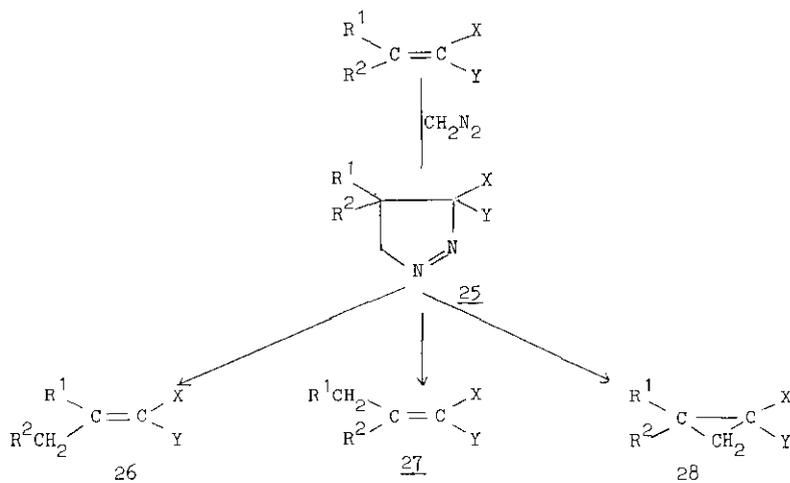


Schéma 7

La réaction d'un diazométhane avec les oléfines gem disubstituées par des groupements électroattracteurs donne la pyrazoline 25 dont la thermolyse conduit aux oléfines 26 et 27 ainsi qu'au cyclopropane 28. Lorsque l'un des groupements est un groupement nitrile le cyclopropane correspondant n'est pas observé ou seulement obtenu avec de très faibles rendements.

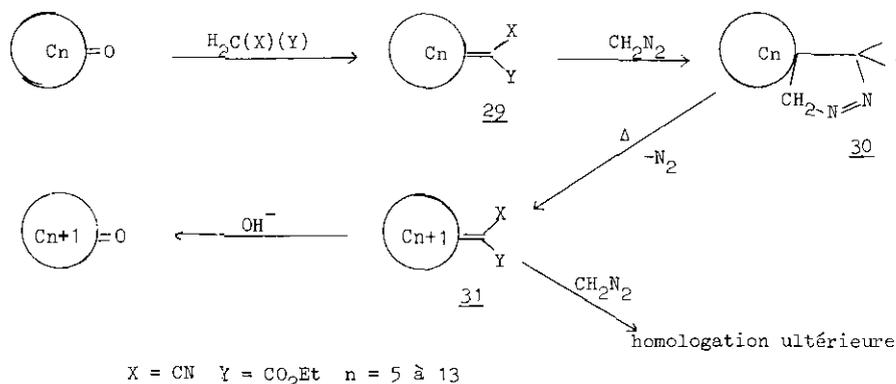
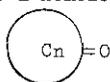


Schéma 8

L'homologation des cycloalcanones est réalisée de la manière suivante. La cétone ( $n$  atomes de carbone) donne facilement l'ester nitrile 29 qui conduit à la pyrazoline 30 avec le diazométhane. Lors de la thermolyse de cette dernière dans  $\text{CHCl}_3$  bouillant, l'oléfine 31 est obtenue. Son traitement avec la soude donne la cyclanone homologuée ( $n+1$  atomes de carbone) qui peut ainsi être préparée avec un excellent rendement (schéma 9).

Rendement global dans l'homologation des cycloalcanones



cétone obtenue n	cétone de départ n	rendement %
7	6	58
8	7	73
9	8	71
10	8	35
11	8	72
13	12	76
14	12	68

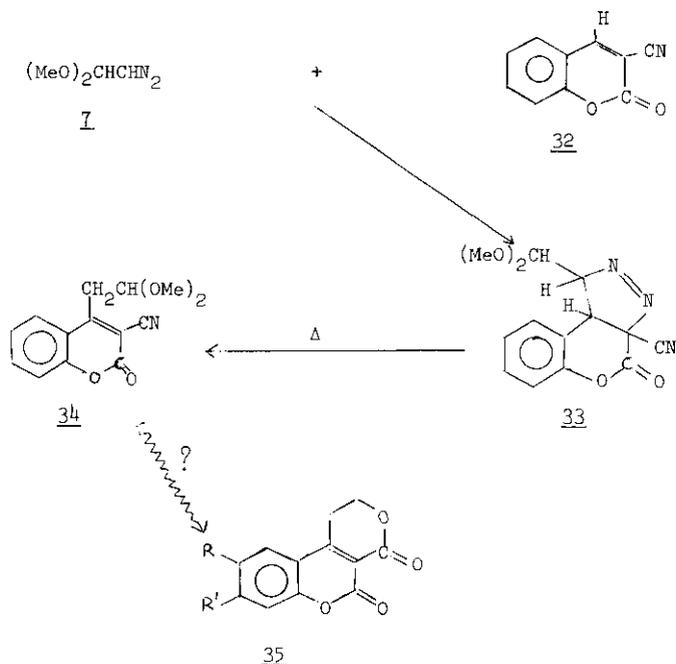
Schéma 9

Remarques

- Le groupement méthylène cyanacétate apparaît comme un groupement cétonique masqué. La libération de la fonction cétone s'opère très facilement par traitement à la soude.

- Comme l'indique le schéma plusieurs homologations successives peuvent être réalisées sans isoler les cyclanones intermédiaires.

Le deuxième exemple <sup>(12)</sup> traite de la synthèse du dérivé (schéma 10) coumarinique 34 qui semble pouvoir être un précurseur de choix pour la synthèse de structure aflatoxine 35 <sup>(13)</sup>. La thermolyse de la pyrazoline 33 résultant de l'addition du diazoacétal 7 à la cyanocoumarine 32 donne avec un rendement pratiquement quantitatif le composé 34.



Molécule type aflatoxine

Schéma 10

b) Obtention de composés optiquement actifs

Le groupement aldéhyde est masqué sous forme d'oxazolines obtenues à partir d'éphédrine. Si cette éphédrine est optiquement active le groupe protecteur est également stéréodirecteur<sup>(14)</sup>. Le schéma 11 illustre ces possibilités.

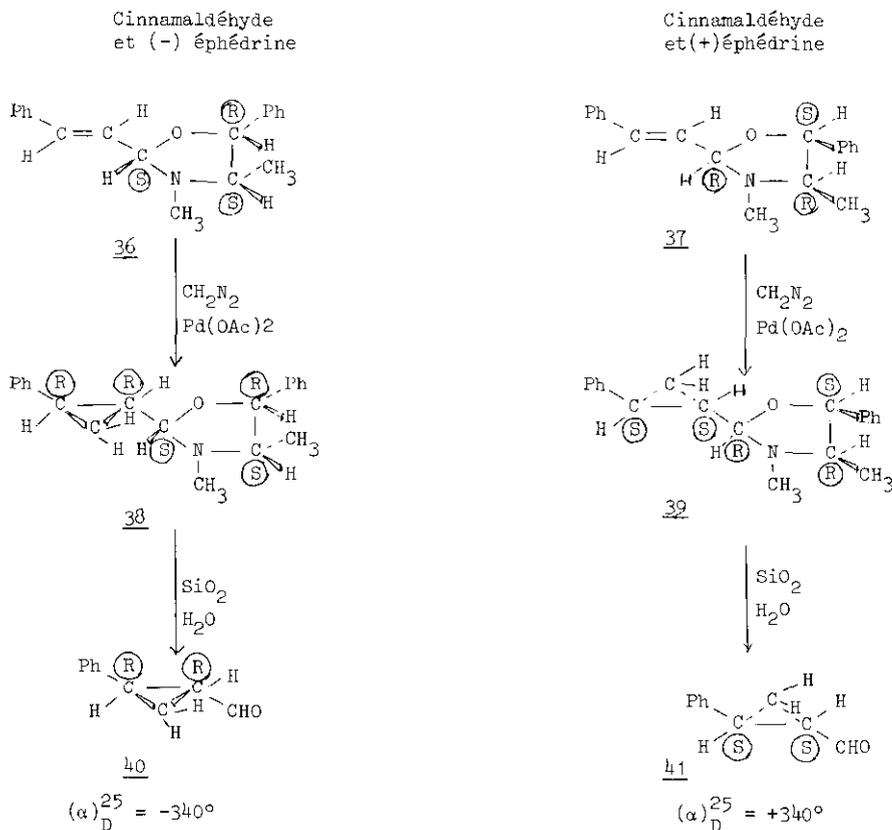


Schéma 11

L'oxazolidine 36 (un seul diastéréoisomère) est obtenu à partir de l'éphédrine (-) et du cinnamaldéhyde. Sa configuration est attribuée selon la littérature<sup>(15)</sup>. L'addition de diazométhane en présence d'acétate de palladium donne stéréospécifiquement le cyclopropane 38 dont on libère le groupement aldéhyde par filtration sur la silice humide. On isole ainsi le cyclopropane (-) 40. L'énantiomère 41 est obtenu de la même manière à l'aide de l'éphédrine (+).

Les configurations absolues de ces composés ont été établies avec certitude par corrélation avec celle des acides correspondants<sup>(16)</sup>. Ils sont isolés optiquement purs à la précision de la RMN. En effet, condensés avec l'éphédrine (-) les antipodes optiques 40 et 41 conduisent à deux oxazolines diastéréoisomères qui sont facilement distinguées à l'aide de la RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C.

D'autres synthèses de cyclopropanes optiquement actifs polyfonctionnels et notamment électrophiles sont également réalisées avec d'excellents rendements (schéma 12).

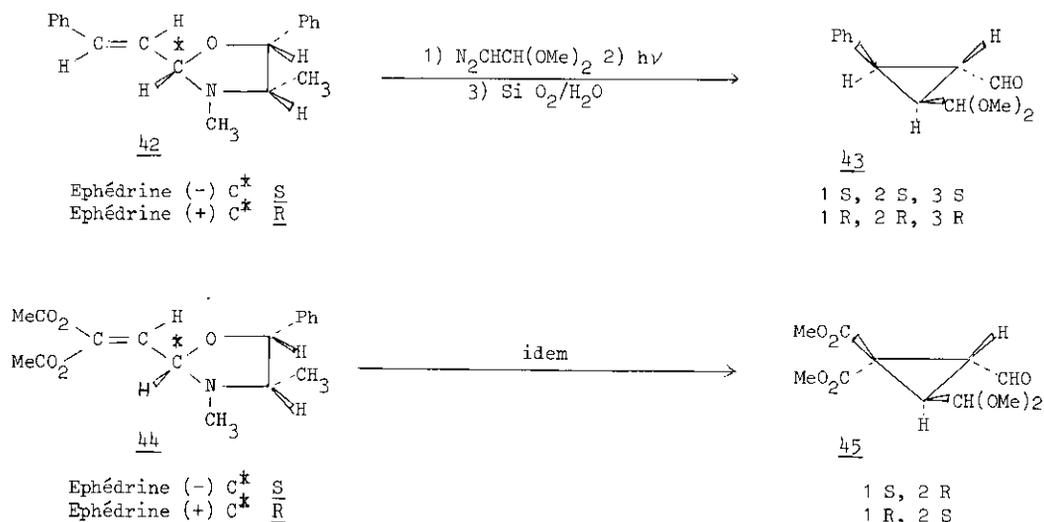


Schéma 12

Lors de ces synthèses on obtient intermédiairement des pyrazolines-1 dont la transformation en cyclopropanes est réalisée photochimiquement. Les configurations absolues ne sont pas encore connues avec certitude mais les composés sont optiquement purs à la précision de la RMN.

### III - Dipolarophiles à sites masqués

#### a) Sélectivité du site d'addition

L'utilisation de complexes de métaux de transition n'a fait l'objet que d'un nombre limité d'application dans le domaine de la cycloaddition dipolaire 1,3<sup>(17,18)</sup> et ces études concernent exclusivement les tropones. Les possibilités de complexation sélective de sites réactionnels dans le cas des composés acycliques sont illustrés dans le schéma 13.

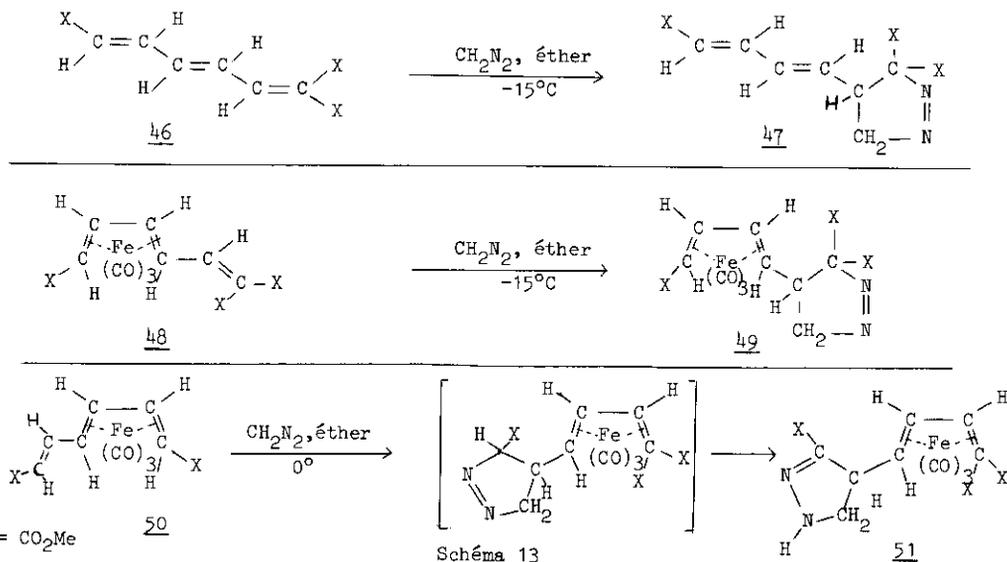
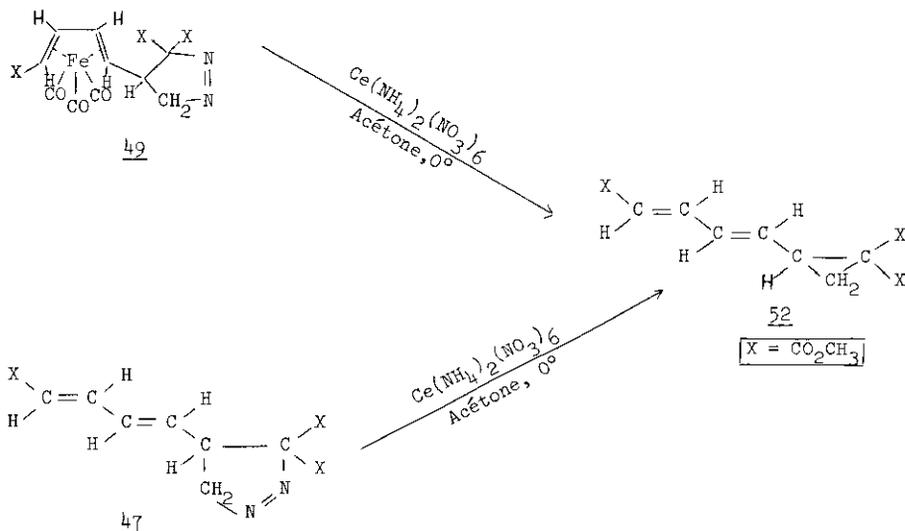


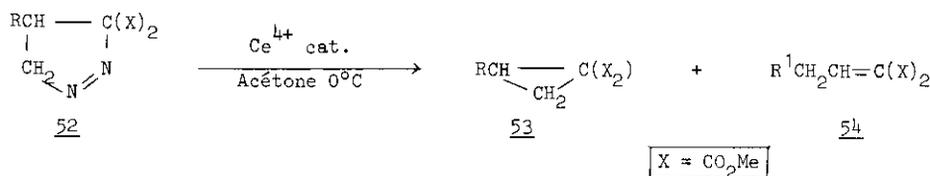
Schéma 13

La synthèse des oléfines 46, 48 et 50 a été mise au point au laboratoire (19). L'addition du diazométhane aux composés 46 et 48 conduit aux pyrazolines 47 et 49. Avec le dipolarophile 50 la pyrazoline-2 de formule 51 est obtenue. Cet exemple illustre la possibilité de modifier, par complexation, le site primaire de cycloaddition.

Les essais de décomplexation de la pyrazoline 49 nous ont conduit à des observations intéressantes (schéma 14).



Traité par le nitrate de cérium et d'ammonium à 0°C dans l'acétone la pyrazoline 49 conduit directement au cyclopropane 52. Le même résultat est obtenu à partir de la pyrazoline 47. Cette observation nous a amené à mettre au point une nouvelle voie d'accès aux cyclopropanes électrophiles (20) (schéma 15).

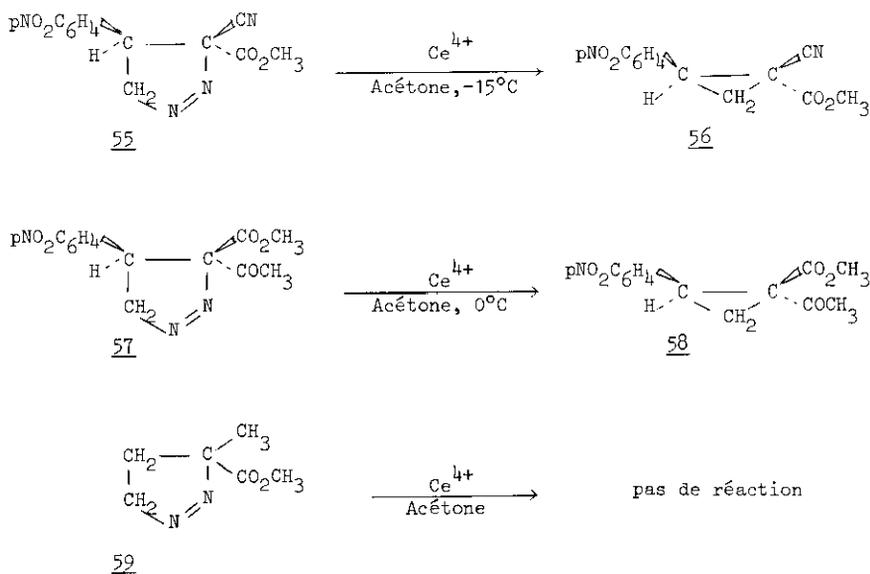


53 seul avec R = CO<sub>2</sub>Me, COMe, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Et,  
 MeCH, pCH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>CPhCH<sub>2</sub>, (CO<sub>2</sub>Me)CH=CH-CH=CH-  
 |  
 Br

Mélange <u>53</u> + <u>54</u>	R	Ph	pMeOPh	PhCH=CH
<u>53</u> %		56	10	50
<u>54</u> %		46	90	50

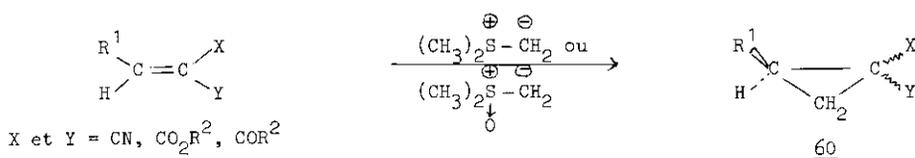
Schéma 15

La décomposition thermique des pyrazolines 52 facilement obtenues à partir des alcènes correspondants conduit à des mélanges de cyclopropanes 53 et d'oléfine 54. Par contre, dans de nombreux cas l'addition d'une quantité catalytique de nitrate de cérium et d'ammonium à une solution cétonique de pyrazoline 52 (à 0°) donne exclusivement le cyclopropane 53. De plus, il est vérifié que la réaction est stéréospécifique (schéma 16).



Remarque

Les synthèses des cyclopropanes électrophiles 60 ont été réalisées au laboratoire (21) par réaction des ylures de soufre sur les oléfines correspondantes (schéma 17).



Comparativement à la méthode précédente (Ce<sup>4+</sup>) cette dernière technique présente un certain nombre d'inconvénients :

- la réaction n'est pas stéréospécifique
- l'oléfine ne doit pas avoir d'hydrogène ("acide") en position allylique
- lorsque l'un des substituants X ou Y est un groupement cétonique la formation de quantité plus ou moins importante de dihydrofuranne est observée.

b) Complexation stéréodirectrice. Synthèse de composés optiquement actifs

L'exemple traité illustre les possibilités d'utilisation d'un complexe à chiralité planaire.



Condensé avec l'éphédrine (-) le complexe racémique donne quantitativement le mélange des oxazolidines diastéréoisomères 65 et 66 qui peuvent être facilement séparés par cristallisation fractionnée. Chaque diastéréoisomère est récupéré avec un rendement supérieur à 90 %. Le traitement à la silice humide de chacun d'entre eux permet d'obtenir les aldéhydes des complexes chiraux 64 et 64''.

Ces aldéhydes peuvent être utilisés à la synthèse stéréospécifique des cyclopropanes aldéhyde électrophile 70' et 70'' (schéma 20) (22).

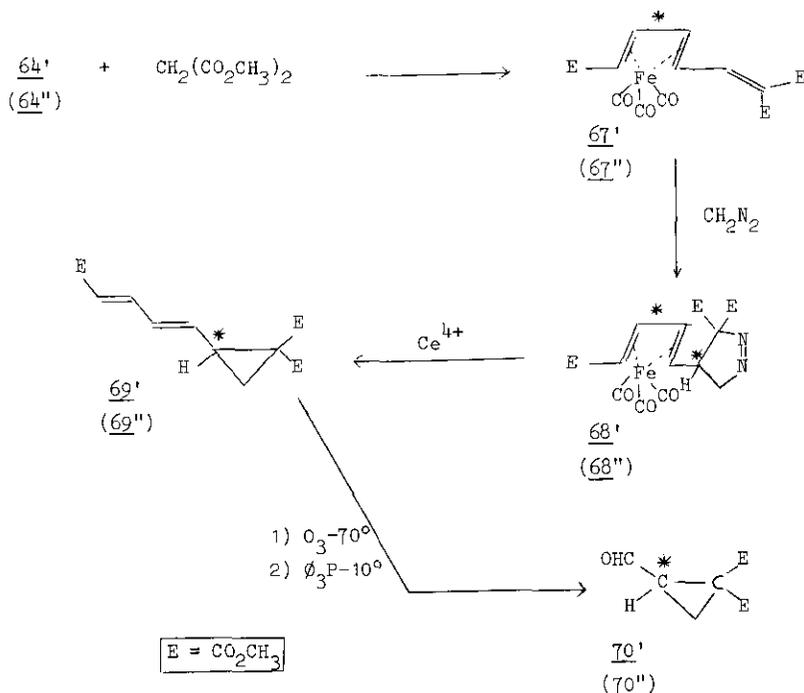


Schéma 20

L'addition du diazométhane à l'oléfine 67' (ou 67'') donne une seule pyrazoline 68' (ou 68'') dont la décomposition avec Ce<sup>4+</sup> conduit au cyclopropane 69' (ou 69'') dont l'ozonolyse permet d'obtenir le cyclopropane 70' (ou 70'').

Cette méthode permet d'obtenir l'un ou l'autre des deux énantiomères (70' ou 70''). La configuration absolue de ces composés n'est pas encore déterminée.

#### IV - Dipolarophiles "équivalents synthétiques"

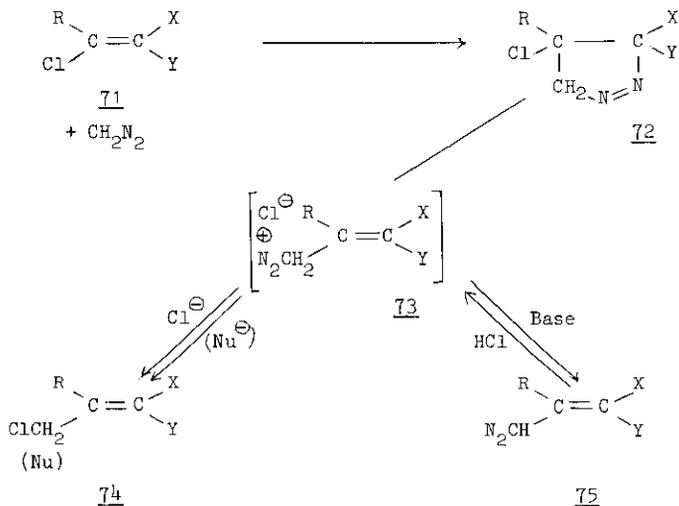
Deux groupements seront considérés comme "équivalents synthétiques" lorsqu'ils présentent le même type de réactivité (23). Dans le cadre de cette définition l'alcène 71 (X et Y grou-



pements électroattracteurs) est l'équivalent synthétique d'un chlorure d'acide 72.

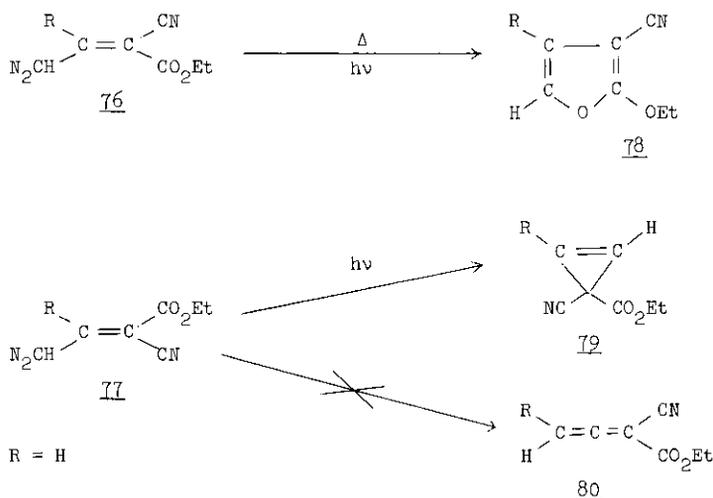
Dans la suite de l'exposé à l'aide de quelques exemples concernant les oléfines 71 nous illustrerons l'intérêt de l'utilisation de ces composés.

Dans une publication antérieure <sup>(24)</sup> nous avons montré la possibilité d'obtenir des vinyl diazocomposés 75 à partir des oléfines 71 (schéma 21).



Ces diazovinyls équivalents synthétiques de diazocétones sont obtenus selon un mécanisme analogue à celui de la réaction de Arndt Eistert. Ils réagissent avec les alcènes activés ou les alcynes pour conduire à des pyrazolines ou des pyrazoles.

Leur photolyse conduit à des résultats plus intéressants (schéma 22).



Lorsque R = H les diazocomposés Z et E 76 et 77 sont séparés par cristallisation fractionnée du mélange obtenu à partir de la pyrazoline 72. Leur réactivité est très différente. Par photolyse l'isomère Z donne exclusivement le furanne 78 alors que l'isomère E conduit quantitativement au cyclopropène 79 et non à l'allène 80 qui résulterait d'une transposition de type Wolff. Lorsque R est différent de H le comportement des diazocomposés est plus complexe et chacun des isomères Z ou E donne un mélange de furanne 78 et de cyclopropène 79 correspondant.

Les cyclopropènes obtenus sont d'un accès très difficile par d'autres méthodes <sup>(25)</sup>. Ce sont des dipolarophiles extrêmement réactifs. Par exemple, avec les diazocomposés ils donnent quantitativement des bicyclopypyrazolines. L'évolution de ces dernières est caractérisée par l'absence de rupture de la liaison "en jonction de cycle". Avec le diazométhane le pyrazole 84 est obtenu (schéma 23). La pyrazoline 85 dérivée du diphényldiazométhane conduit préférentiellement à la formation de bicyclobutane 87 particulièrement stable (schéma 24).

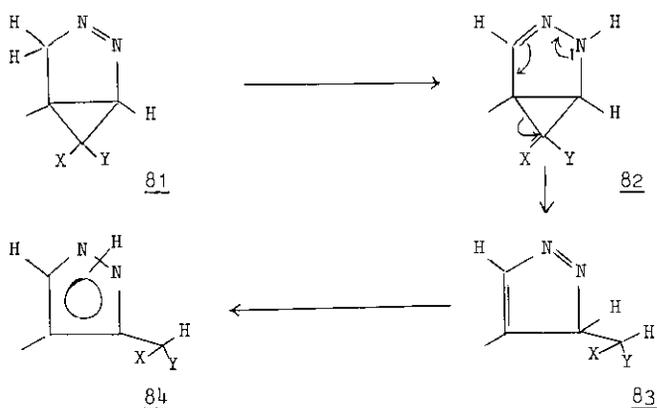


Schéma 23

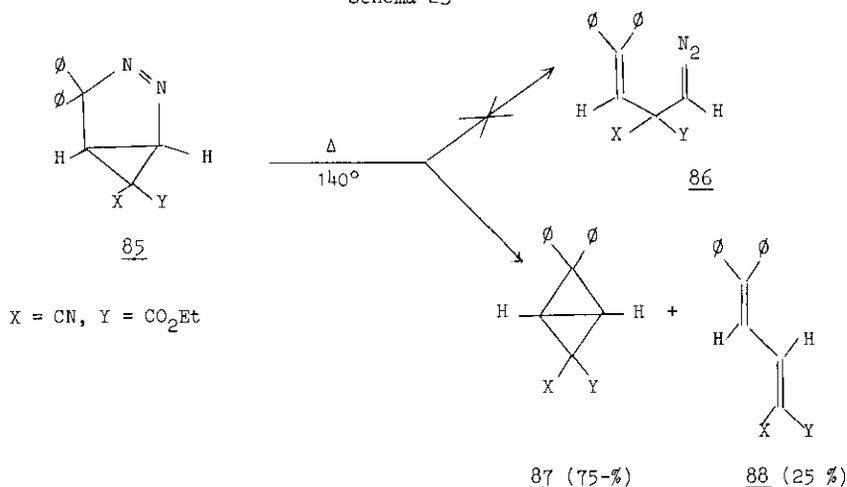
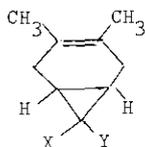


Schéma 24

Ce sont aussi d'excellents dienophiles. Avec le diméthyl-2,3 butadiène l'adduit 89 est ainsi obtenu avec un rendement pratiquement quantitatif.



89, X = CN, Y = CO<sub>2</sub>Et

Les cyclopropènes 79 conduisent donc à une nouvelle classe de cyclopropanes électrophiles (bicyclobutanes) d'intérêt potentiel certain mais que nous n'avons pas encore étudiés.

Un dernier point mérite d'être souligné. Les oléfines chlorées portant un hydrogène en position allylique telle que 90 peut être utilisé comme précurseur d'allènes de type 91 (analogie avec les chlorures d'acide précurseurs de cétène). Malheureusement ces allènes sont beaucoup plus instables que les cétènes correspondants et seules les réactions avec piégeage simultané peuvent être réalisées (schéma 25).

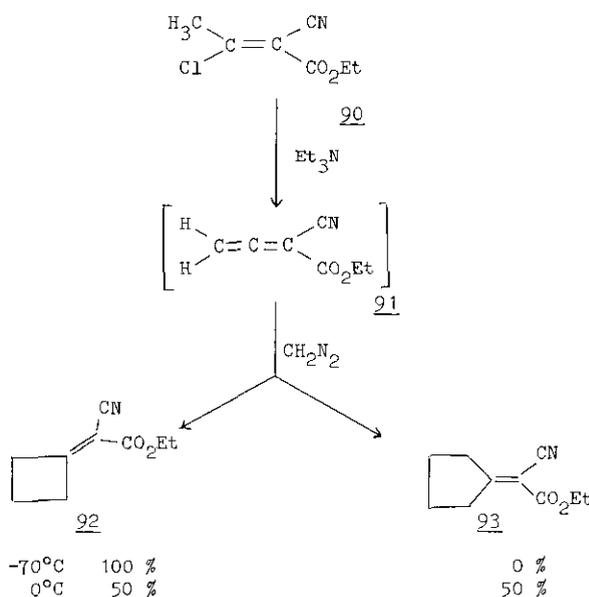


Schéma 25

Lorsqu'on ajoute l'oléfine chlorée 90 à un mélange de triéthylamine et de diazométhane on obtient le mélange des oléfines 92 et 93 (Rdt 80 %) à 0° et exclusivement 92 à -70°.

Le mécanisme de la réaction est donné dans le schéma 26.

La triéthylamine effectue une substitution vinylique et conduit au sel 95 qui par élimination donne l'allène 96. La cycloaddition du diazométhane entraîne la formation de méthylène pyrazoline 97 qui est isolée lorsque X = Y = CO<sub>2</sub>Me. Cette méthylène pyrazoline se réarrange en méthylène cyclopropane 99 avec extrusion d'azote. L'homologation du composé 99 suivant un mécanisme déjà discuté donne successivement 92 puis 93.

Remarque

La coupure basique de 92 fournit la cyclobutanone mais il faut noter que l'homologation directe du cétène par le diazométhane est une méthode aussi efficace de synthèse de la cyclobutanone. La possibilité d'obtention de cyclobutanones substitués est actuellement étudiée.

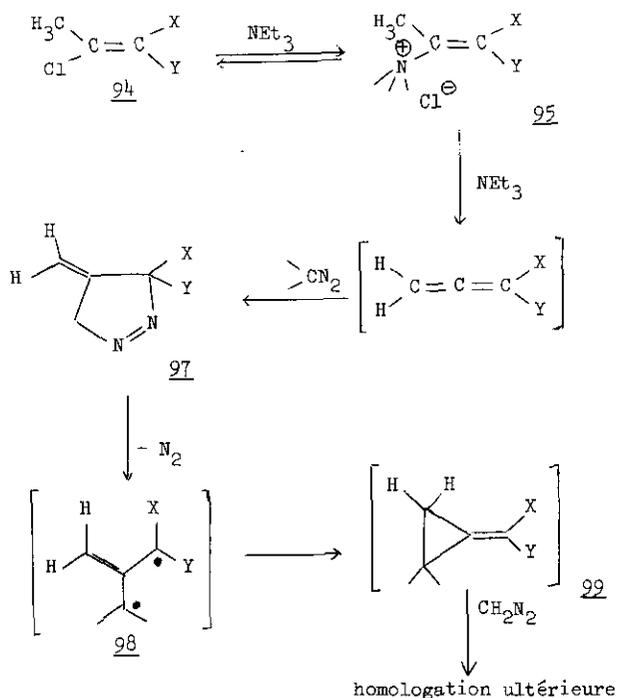


Schéma 25

### Conclusion

Les résultats exposés dans cette conférence ne sont encore que l'aboutissement de recherches fragmentaires. Il semble cependant mettre en évidence l'intérêt de la réaction de cycloaddition avec des dipôles et des dipolarophiles spécialement adaptés dans le but d'obtenir des synthons divers difficilement accessibles par d'autres méthodes. L'élaboration de synthons chiraux nous paraît particulièrement digne d'être développée.

L'auteur remercie l'ensemble de ses collaborateurs et en particulier les Docteurs D. Danion et R. Grée pour de bien fructueuses discussions et pour la part qu'ils ont pris dans la conception et la réalisation de ces recherches.

Bibliographie

- (1) J.J. Tufariello, Accounts Chem. Res., 1979, 12, 396.
- (2) A. Padwa, T. Blacklock et A. Tremper, Org. Synt. 1978, 57, 83.
- (3) W. Kirmse et M. Buschhoff, Chem. Ber., 1967, 100, 149.
- (4) L. Kucera, Z. Janousek et Z. Arnold, Coll. Czechoslav. Chem. Com. 1970, 35, 3618.
- (5) I. Fleming, "Frontier orbitals an organic chemical reactions", John Wiley and Sons, 1976, p. 152, et réf. citées.
- (6) A. Gorgues, Bull. Soc. Chim. Fr., 1974, p. 529.
- (7) S. Danishefsky, Accounts Chem. Res., 1979, 12, 66.
- (8) S. Danishefsky, R. Mc Kee et R.K. Singh, J. Am. Chem. Soc., 1977, 99, 4783.
- (9) Y.M. Saunier, R. Danion-Bougot, D. Danion et R. Carrié, J. Chem. Research, 1978, p. 436 (S) 1978, p. 5116 (M).
- (10) E. Muller et M. Bauer, Annalen, 1962, 92, 654.
- (11) J. Hamelin et R. Carrié, Bull. Soc. Chim. Fr., 1968, p. 2162, 2515, 2521 et 3000 ; 1972, p. 2054.  
R. Danion-Bougot et R. Carrié, Ibid 1968, p. 2526 et 4241 ; 1969, p. 313 ; 1972, p. 3511 et 3521.
- (12) H. Abdallah, thèse de 3ème cycle, Rennes 1980.
- (13) B.W. Bycroft, J.R. Halton et J.C. Roberts, J. Chem. Soc. (C), 1970, p. 281.
- (14) H. Abdallah et R. Grée, travaux non publiés.
- (15) R.J. De Neale, Ph D, Ohio State University 1973 ; Diss Abst. Int. B 34 (S), 2119 B.
- (16) Y. Inonye, T. Sugita et M.M. Walborsky, Tetrahedron 1964, 20, 1695.
- (17) M. Franck-Newmann et D. Martina, Tetrahedron Letters, 1975, p. 1759.  
M. Franck-Newmann, F. Brion et D.Martina, Ibid, 1978, p. 5033.
- (18) M. Bonadeo, C. De Micheli et R. Gandolfi, J. Chem. Soc. Perkin I, 1977, p. 939.
- (19) J. Martelli, R. Grée et R. Carrié, Tetrahedron Letters, 1980, p. 1953.
- (20) J. Martelli et R. Grée, J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1980, p. 356.
- (21) A. Razé et R. Carrié, travaux non publiés.
- (22) A. Montpert, Diplôme d'études approfondies, Rennes 1980.
- (23) K. Wallenfels, K. Friedrich, J. Rieser, W. Ertel et H.K. Thieme, Angew. Chem., Int. Ed., 1976, 15, 261.
- (24) Y.M. Saunier, R. Danion-Bougot, D. Danion et R. Carrié, Nouveau J. Chim., 1979, 3, 47.
- (25) E. Ciganek, J. Amer. Chem. Soc., 1966, 88, 1979.