

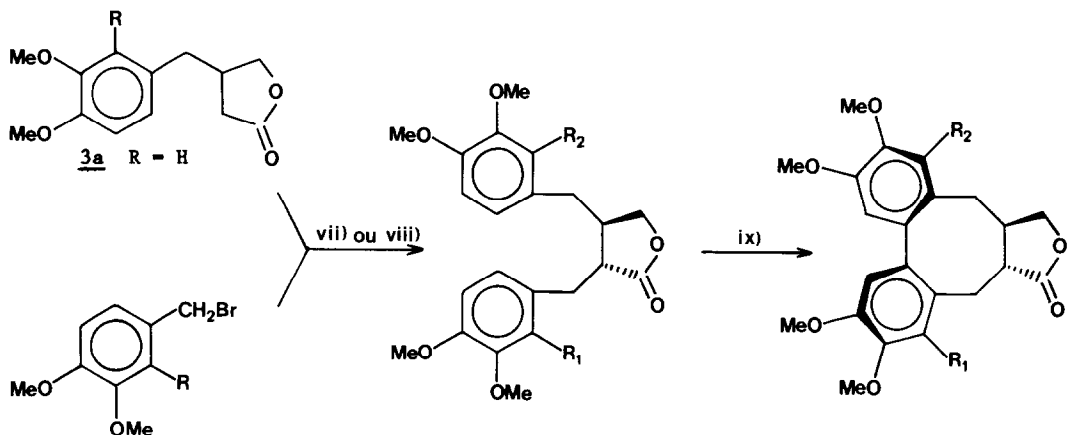
**LE TÉTRAKIS(TRIFLUOROACÉTATE) DE RUTHÉNIUM(IV), NOUVEAU CATALYSEUR
 A TEMPÉRATURE AMBIANTE DU COUPLAGE BIARYLIQUE OXYDANT NON PHÉNOLIQUE
 -PREMIÈRE SYNTHÈSE TOTALE BIOMIMÉTIQUE DU NÉOISOSTÉGANE-**

Y. Landais et J.-P. Robin*

Département Chimie, Institut Universitaire de Technologie du Mans et
 Laboratoire de Synthèse Organique, associé au CNRS, Faculté des Sciences,
 Université du Maine, route de Laval, 72017 Le Mans, France.

Abstract: *In situ* generated Ruthenium(IV) tetrakis(trifluoroacetate) -a new organometallic reagent- was used in intramolecular non-phenolic oxydative biaryl coupling of dibenzylbutanolides, and an application to the first total synthesis of neoisostegane was performed.

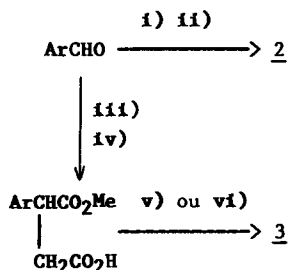
Plusieurs classes de substances naturelles à propriétés antitumorales, parmi lesquelles on peut citer des lignanes et des alcaloïdes, présentent la structure biarylique pontée.¹⁻⁵ Dans le cadre de nos travaux de synthèse de nouveaux agents antitumoraux basés sur les substances naturelles comme modèles,⁶ nous avons entrepris une recherche systématique des méthodes de couplage biarylique oxydant intramoléculaire. Les seuls agents de couplage réellement efficaces décrits à ce jour, sont les oxyhalogénures de vanadium et le tris(trifluoroacétate) de thallium(III).^{7,8}



2a R = OMe
2b R = H

4a R₁ = OMe, R₂ = H
4b R₁ = OMe, R₂ = OMe
4c R₁ = H, R₂ = H

1a R₁ = OMe, R₂ = H
1b R₁ = OMe, R₂ = OMe
1c R₁ = H, R₂ = H



- i) NaBH₄/MeOH-CH₂Cl₂, 0°C, 5 mn; NH₄Cl.
- ii) PBr₃/Ether-Pyridine, reflux, 2 h.
- iii) (CH₂CO₂Me)₂, MeONa/MeOH, -10°C, 3 h; HCl.
- iv) H₂-Pd-C/AcOEt, 20°C, 6h.
- v) KOH, CaCl₂-NaBH₄/EtOH, 0°C, 6 h; HCl 6N, 20°C, 30 mn.
- vi) KOH, LaCl₃-NaBH₄/EtOH, -40°C, 5 mn; HCl 6N, 20°C, 30 mn.
- vii) LiN(iPr)₂/THF-HMPT, -80°C, 3 h; HCl 6N, -30°C.
- viii) LiN[Si(CH₃)₃]₂/THF-HMPT, -80°C, 30 mn; HCl 6N, -30°C.
- ix) RuO₂, CF₃CO₂H-(CF₃CO)₂O-BF₃OEt₂/CH₂Cl₂, 20°C, 12 à 48 h.

Nous proposons ici, le tétrakis(trifluoroacétate) de ruthénium(IV) -RUTFA- nouveau réactif organométallique, permettant d'obtenir, à température ambiante, avec de très hauts rendements, le couplage oxydant non-phénolique intramoléculaire de dibenzylbutanolides.

Les précurseurs dibenzylbutanolides connus 4b et 4c ont été préparés par une amélioration des procédés décrits.^{6,9,10} De la même façon, nous avons synthétisé 4a à l'aide de la séquence suivante (voir schéma): les hémioesters saturés ont été préparés classiquement en 2 étapes à partir des aldéhydes commerciaux correspondants (MeONa/MeOH, reflux, 3h; H₂, Pd-C/AcOEt), puis, après acidification (HCl, 20°C, 1 h), réduits (LaCl₃-NaBH₄/EtOH, -40°C, 5mn), en vératrylbutanolide 3a d'une part et (triméthoxy-2,3,4 benzyl)-3 butanolide 3b (R = OMe) d'autre part, avec un rendement quantitatif.

Les meilleurs résultats d'alkylation, ont été obtenus avec l'hexaméthylidisilylamidure de lithium (LHDS) comme base.⁹ Dans ces conditions, l'alkylation du vératryl-3 butanolide 3a, par le bromure de triméthoxy-2,3,4 benzyle, a donné le (triméthoxy-2,3,4 benzyl)-2 (diméthoxy-3,4 benzyl)-3 butanolide-4 cristallin 4a F = 113,5-114,5°C (dichlorométhane-hexane), IR(nujol) 1601 et 1770 cm⁻¹, RMN ¹H (CDCl₃) 2,13 à 3,40 (6H, m, H aliphatiques), 3,8 (6H, s, 2 x OMe), 3,88 (3H, s, OMe), 3,92 (3H, s, OMe), 3,97 (3H, s, OMe), 4,0 à 4,44 (2H, m, CH₂ lactonique) et 6,55 à 7,26 ppm (m, 5H, H aromatiques), avec un rendement de 74%. 4b et 4c (di-O-méthylmatairesinol), ont été obtenus par la méthode que nous avons déjà décrite.^{6,10}

<u>Composé</u>	<u>Catalyseur</u>	<u>Milieu réactionnel</u>	<u>t(°C)</u>	<u>Temps(h)</u>	<u>R(%)</u>
Néoisostégane <u>1a</u>	VOCl ₃	CF ₃ CO ₂ H-(CF ₃ CO) ₂ O-CH ₂ Cl ₂	-80	3	50 ^a
"	VOF ₃	CF ₃ CO ₂ H-(CF ₃ CO) ₂ O-CH ₂ Cl ₂	-50	3	46 ^a
"	TTFA	CF ₃ CO ₂ H-(CF ₃ CO) ₂ O-BF ₃ Et ₂ O-CH ₂ Cl ₂	-10	2	75
"	RUTFA ^b	CF ₃ CO ₂ H-(CF ₃ CO) ₂ O-BF ₃ Et ₂ O-CH ₂ Cl ₂	+20	12	98
Stéganolide A <u>1b</u>	TTFA	CF ₃ CO ₂ H-(CF ₃ CO) ₂ O-BF ₃ Et ₂ O-CH ₂ Cl ₂	-10	1	69
"	RUTFA	CF ₃ CO ₂ H-(CF ₃ CO) ₂ O-BF ₃ Et ₂ O-CH ₂ Cl ₂	+20	48 ^c	96
Analogue <u>1c</u>	TTFA	CF ₃ CO ₂ H-(CF ₃ CO) ₂ O-BF ₃ Et ₂ O-CH ₂ Cl ₂	-10	1	79 ^d
"	RUTFA	CF ₃ CO ₂ H-(CF ₃ CO) ₂ O-BF ₃ Et ₂ O-CH ₂ Cl ₂	+20	48	97

TABLE: Etude comparative des différents réactifs oxydants.

^aPrésence de produits secondaires de dégradation.⁷

^bNon isolé, engendré in situ à partir de RuO₂.xH₂O (1,5 equiv.).¹¹

^cTemps de réaction environ doublés avec la forme anhydre de RuO₂.

^dDéjà décrite dans la littérature.^{8d}

Le dibenzylbutanolide 4a a ensuite été soumis au couplage oxydant selon la méthode de Kupchan et coll.^{1,2,3} à l'aide de l'oxychlorure (VOCl₃/TFA-TFAA-CH₂Cl₂, -80°C, 3h) et l'oxyfluorure de vanadium (VOF₃/TFA-TFAA-CH₂Cl₂, -50°C, 3h) pour donner, après chromatographie (Silicagel Merck Si 60, cyclohexane-acétate d'éthyle), le néoisostégane racémique cristallin 1a F = 90-92°C (éther-dichlorométhane) avec des rendements moyens (50 et 46%, respectivement).¹³

Une exploration systématique des potentiels d'oxydoréduction des métaux de transition nous a conduit à sélectionner le ruthénium à l'état d'oxydation IV, puis à tenter le couplage du précurseur **1a** dans les conditions analogues à celles décrites pour les autres réactifs oxydants,⁸ soit le mélange acide-anhydride trifluoroacétique-dichlorométhane en présence de l'oxyde de ruthénium hydraté pulvérulent en suspension (1,5 équivalents).¹¹ De même, l'éthérate de trifluorure de bore a été retenu comme agent d'assistance électrophile. Contrairement à ce que nous avons observé pour TTFA, aucune réaction n'a pu être mise en évidence au bout de 3 heures, à -40°C, cependant, le composé de départ a été récupéré inchangé. Par contre, au bout de 12 heures à 20°C, nous avons obtenu une conversion totale du dibenzylbutanolide **2a** en néoisostégane **1a**.¹⁴ Après neutralisation (NaHCO₃) et filtration, on obtient, par simple évaporation, ce composé à l'état cristallin F = 90-92°C (éther-dichlorométhane), avec un rendement quasi quantitatif (98%). La même réaction appliquée à nos précurseurs **4b** et **4c** a donné le stéganolide A **1b** cristallin, F = 173-175°C (éther-dichlorométhane) R = 96% et l'analogue non naturel du stégane **1c** sous forme d'un solide blanc amorphe R = 97%.^{8d}

L'étude à l'état brut des composés **1a** et **1b** en RMN du proton, à 500 MHz (CDCl₃), montre la présence de traces de l'autre atropisomère (dit normal: P*,6R*,7R*). Ce phénomène n'a pas été relevé pour l'analogue **1c**.¹⁵

Par analogie avec la formation du tétrachlorure de ruthénium décrite dans la littérature,¹² le véritable réactif semble être le **tétrakis(trifluoroacétate de ruthénium(IV))**. A titre de comparaison, les performances du **tris(trifluoroacétate)** de thallium(III) ont été également vérifiées dans des expériences parallèles sur les modèles connus **4b** et **4c**. Les rendements obtenus ont été sensiblement inférieurs, le milieu réactionnel étant fortement coloré.

Les résultats récapitulés dans la table, montrent la très nette supériorité de RUTFA sur les réactifs connus à ce jour. Contrairement à ce qui a été décrit pour ces derniers,^{8c} les mélanges réactionnels obtenus en fin de manipulation sont incolores,¹⁶ et l'excès de catalyseur peut être récupéré par simple filtration.¹⁷

A notre connaissance, la description et l'utilisation du réactif mis en jeu n'ont jamais été évoquées dans la littérature.¹⁸

Bibliographie et Notes

1. S.M. Kupchan, K.K. Chakravarti et N. Yokoryama, J. Pharm. Sci., **52** 985 (1963). La présente communication est dédiée au regretté Morris Kupchan.
2. S.M. Kupchan, A.J. Liepa, V. Kamesvaran et R.F. Bryan, J. Am. Chem. Soc., **95** 6861 (1973) et références citées.
3. S.M. Kupchan, O.P. Dhingra, C.-K. Kim et V. Kamesvaran, J. Org. Chem., **43** 2521 (1978) et références citées.
4. S.M. Kupchan, R.W. Britton, M.F. Ziegler et C.J. Gilmore, R.J. Restivo et R. Bryan, J. Am. Chem. Soc., **95**, 335 (1973).

5. H. Achenbach, in "New Natural products and Plant Drugs with Pharmaceutical Biological or Therapeutical Activity" par H. Wagner et P. Wolff, Springer Verlag, Berlin, New York, p. 108 (1977) et références citées.
6. M. Taafrout, Y. Landais, J.-P. Robin et D. Davoust, Tetrahedron Letters, sous presse, et références citées.
7. E.C. Taylor, J.G. Andrade, G.J.H. Rall et A. McKillop, J. Am. Chem. Soc., **102**, 6513 (1980) et références citées.
8. a) A.S. Kende et L.S. Liebeskind, J. Am. Chem. Soc., **98**, 267, (1976);
b) R.E. Damon, R.H. Schlessinger et J.F. Blount, J. Org. Chem., **41** 3772 (1976);
c) R.C. Cambie, M.G. Dunlop, P.S. Rutledge et P.D. Woodgate, Synth. Comm., 827 (1980);
d) R.C. Cambie, G.R. Clark, P.A. Craw, P.S. Rutledge et P.D. Woodgate, Aust. J. Chem., **37** 1775, (1984).
9. E. Brown, J.-P. Robin et R. Dhal, J.C.S. Chem. Comm., 556 (1978).
10. M. Taafrout, F. Rouessac, J.-P. Robin et D. Davoust, Tetrahedron Letters, **37** 4127 (1984).
11. Il existe deux variétés commerciales de dioxyde de ruthénium, la forme hydratée ($2 \text{ H}_2\text{O}$), soluble, et la forme anhydre, dite insoluble. Cette dernière a nécessité des temps de réaction prolongés et un plus large excès de réactif (5 au lieu de 1,5 equiv.).
12. Egalement insuffisamment stable pour être isolé. S. Prakash in "Advanced Chemistry of Rare Elements" Chemical Publishing Company, Inc, New York, 1967.
13. Authentifié par comparaison avec le composé d'origine naturelle (HPLC, IR, RMN). M. Taafrout, F. Rouessac et J.-P. Robin, Tetrahedron Letters, **24** 2983 (1983).
14. Des manipulations témoins effectuées sans l'oxyde métallique ont laissé le composé de départ inchangé.
15. Constatation valable aussi bien pour TFFA que pour RUTFA.
16. La relative innocuité des sels de ruthénium, permet, contrairement aux sels de thallium, une manipulation sans précaution particulière.
17. Les sels résiduels, complètement insolubles, peuvent être facilement oxydés par le métaperiodate de sodium en ruthénium(VIII).
18. Ce procédé de couplage et son application à la synthèse de biaryles pontés font l'objet d'un brevet. J.-P. Robin et Y. Landais, (en cours).

Remerciements

Nous sommes redevables au Professeur Guy Ourisson pour de fructueuses discussions. Nous remercions également Alexandre Lebrun et Valérie Lenain pour leur participation technique.