

Fonctionnalisation d'acétals de 2-bromoacroléine *via* échange halogène-métal

Functionalization of 2-bromo acrolein acetals through halogen-metal exchange reaction

Quentin Llopis^{1,2}, Gérard Guillaumot², Phannarath Phansavath³, Virginie Ratovelomanana-Vidal⁴

¹ PCAS Porcheville R&D Center, 78440 Porcheville, France, quentin.llopis@pcas.com

² PCAS Porcheville R&D Center, 78440 Porcheville, France, gerard.guillaumot@pcas.com

³ PSL Université, Chimie ParisTech, CNRS, Institute of Chemistry for Life and Health Sciences (i-CLeHS), 75005 Paris, France, phannarath.phansavath@chimieparistech.psl.eu

⁴ PSL Université, Chimie ParisTech, CNRS, Institute of Chemistry for Life and Health Sciences (i-CLeHS), 75005 Paris, France, virginie.vidal@chimieparistech.psl.eu

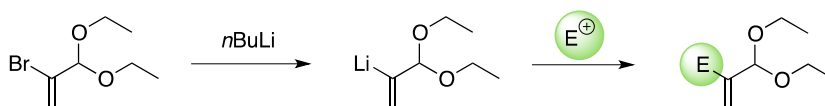
RÉSUMÉ. Cette revue de la littérature présente la fonctionnalisation d'acétals de 2-bromoacroléine en leurs équivalents lithiés par réaction d'échange halogène-métal et leur addition sur différents électrophiles. La transformation de ces organolithiens en organocuprates est aussi présentée, ainsi que leur utilisation dans des réactions d'addition conjuguée ou de substitution nucléophile.

ABSTRACT. This literature overview presents the functionalization of 2-bromoacrolein acetals to their lithiated equivalents by halogen-metal exchange reaction and their addition to electrophiles. The transformation of these organolithium reagents into organocuprates is also presented, as well as their use in conjugated addition or nucleophilic substitution reactions.

MOTS-CLÉS. Acroléine, acétal, échange halogène-métal, organolithien, électrophile, organocuprate, addition conjuguée.

KEYWORDS. Acrolein, acetal, halogen-metal exchange, organolithium, electrophile, organocuprate, conjugated addition.

GRAPHICAL ABSTRACT.

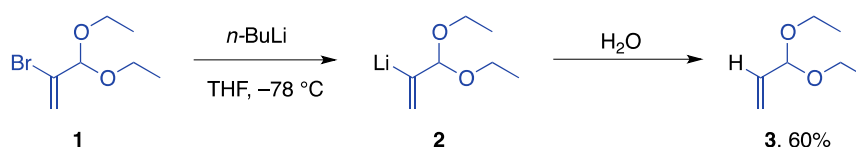


1. Introduction

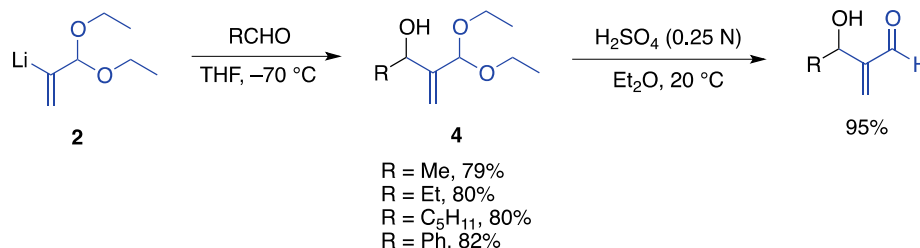
Les acétals de 2-bromoacroléine sont des synthons versatiles permettant d'accéder de manière efficace, par échange halogène-métal et addition sur des électrophiles, à des structures hautement fonctionnalisées et à des produits naturels ou synthétiques complexes.

2. Réaction d'échange halogène-métal et addition sur des aldéhydes

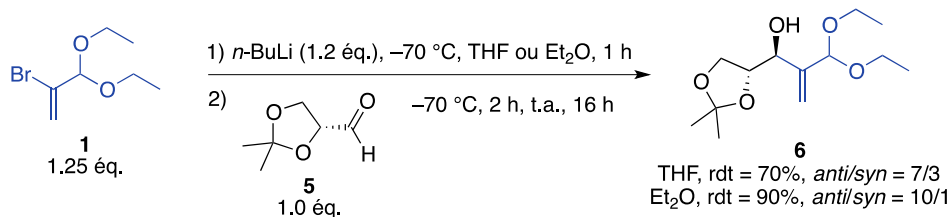
La première utilisation du 2-bromo-3,3-diéthoxyprop-1-ène **1** dans une réaction d'échange halogène-métal a été décrite par J. Ficini et J. C. Depezay en 1969.^[1] L'action du *n*-butyllithium sur **1a** à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ conduit à la formation de l'organolithien **2** correspondant, stable à basse température. L'hydrolyse de cet organolithien **2** permet l'obtention de l'acétal **3** avec un rendement de 60% (schéma 1).



La même équipe a ensuite montré que la condensation de cet organolithien **2** sur divers aldéhydes conduisait à la formation de β -hydroxy α -méthylène acétals **4** avec des rendements de l'ordre de 80% après distillation. Cette réaction est alors compatible avec des aldéhydes aliphatiques tel que l'acétaldéhyde et des aldéhydes aromatiques comme le benzaldéhyde (schéma 2).^[2] L'hydrolyse des acétals par de l'acide sulfurique 0,25 N mène à la formation des aldéhydes correspondants avec des rendements de l'ordre de 95%.

Schéma 2. Addition de l'organolithien **2** sur des aldéhydes

L'addition de l'organolithien **2** sur le *D*-glycéraldéhyde protégé sous forme d'acétonide **5** dans le THF conduit à l'alcool allylique **6** sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères avec un rendement de 70% et un rapport *anti/syn* de 7/3 (schéma 3).^[3] L'équipe de Paquette a montré qu'il est possible d'augmenter la stéréosélectivité en effectuant la réaction dans l'éther diéthylique. Dans ce cas, l'alcool **6** est obtenu avec un rendement de 90% et un rapport *anti/syn* de 10/1.^[4]

Schéma 3. Addition de l'organolithien dérivé de **1** sur l'aldéhyde **5**

Finalement, Depezay et Le Merrer ont utilisé cette méthodologie pour une synthèse du (*Z*)-chloronuciféral **7** et du (*E*)-nuciférol **8**, deux essences odorantes issues du *Torreya nucifera* (schéma 4).^[5] La condensation de l'organolithien dérivé de **1** sur le *p*-tolyl-4-pentanal **9** conduit à la formation de l'alcool allylique **10**. L'hydrolyse acide et la réaction avec le complexe diméthylsulfure/*N*-chlorosuccinimide permettent d'isoler le (*Z*)-chloronuciféral **7** avec un rendement global de 63% après 3 étapes. Enfin, le (*E*)-nuciférol **8** est préparé avec un rendement de 96% par réduction de **7** en présence d'aluminohydruure de lithium.

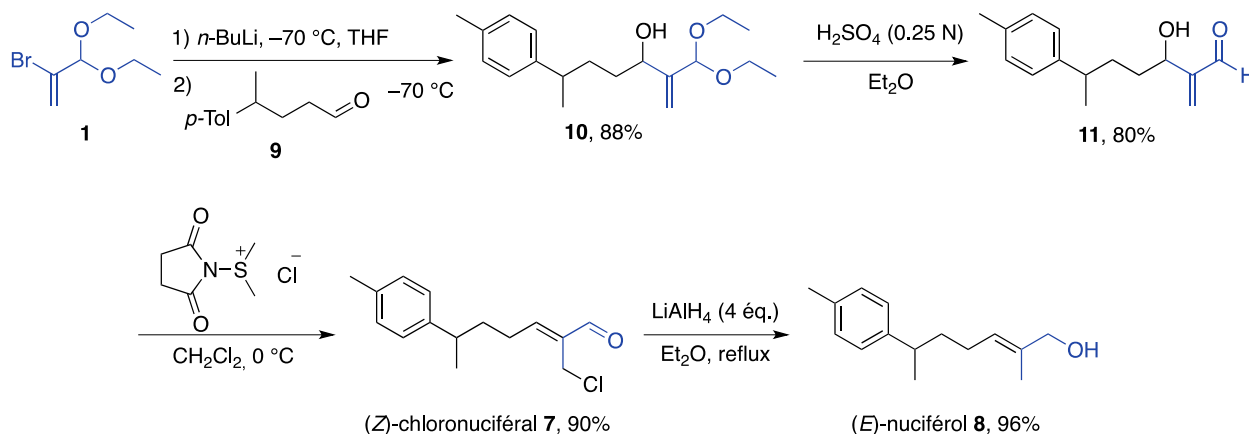


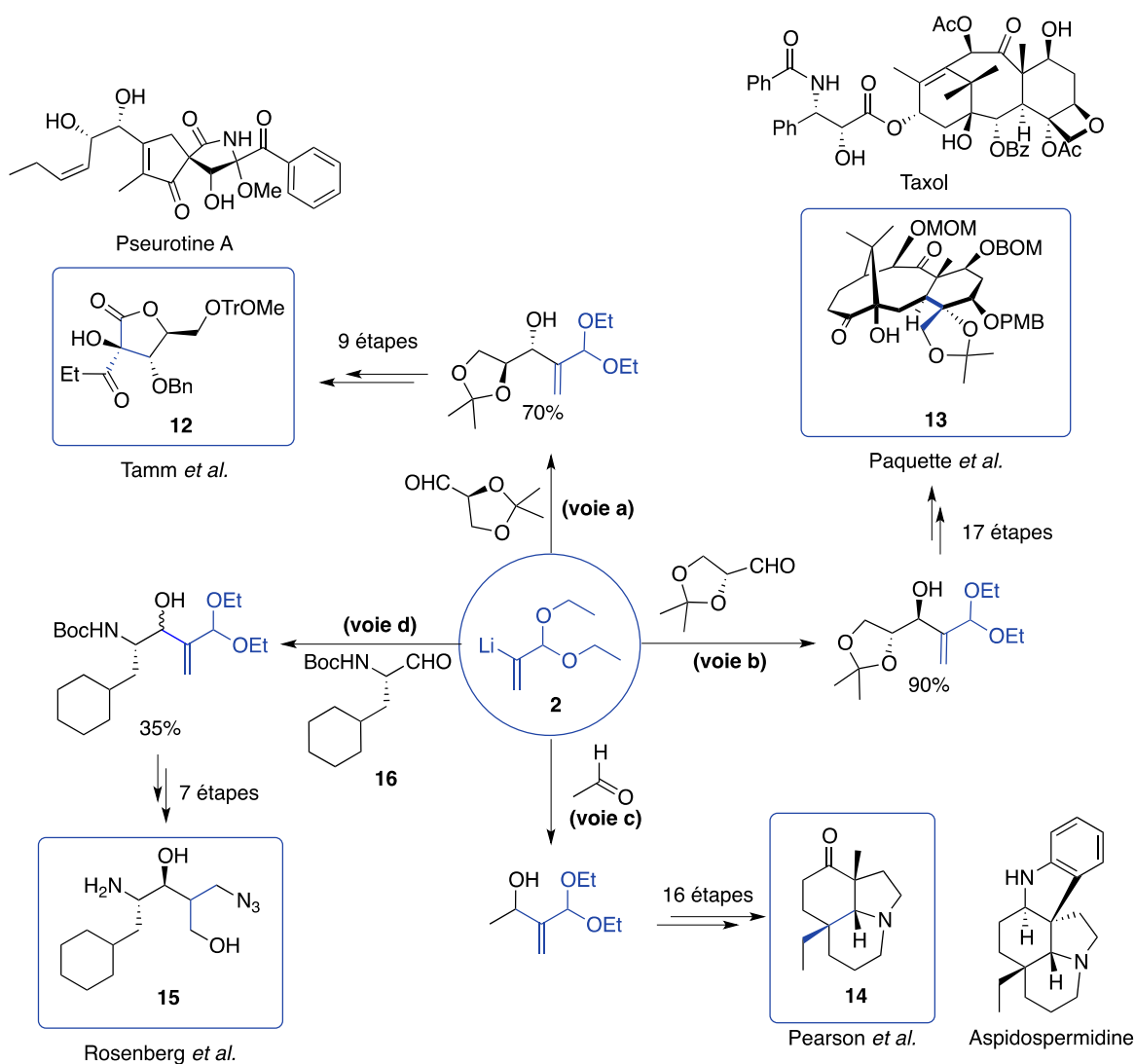
Schéma 4. Synthèse du (Z)-chloronuciféral et du (E)-nuciférol

Cette réaction peut aussi être rencontrée dans diverses synthèses de produits naturels ou de composés d'intérêt (schéma 5). L'équipe de Tamm a réalisé la synthèse d'un précurseur de la pseurotine A, un métabolite secondaire de *Pseudeurotium ovalis* STOLK (schéma 5, voie a).^[6] L'étape-clé induisant la stéréochimie consiste en l'addition de l'organolithien **2** sur l'acétonide du (L)-glycéraldéhyde pour former l'alcool allylique correspondant avec un rendement de 70% et un rapport *anti/syn* de 7/3. Après 9 étapes, la lactone **12**, précurseur de la pseurotine A, est isolée.

L'addition de l'organolithien **2** sur l'acétonide du (D)-glycéraldéhyde est la première étape de la synthèse stéréocontrôlée d'un précurseur du taxol, utilisé pour le traitement du cancer du poumon ou du sein, décrite par l'équipe de Paquette (schéma 5, voie b).^[4] Dans ces conditions, l'alcool allylique est isolé avec un rendement de 90% et un rapport *anti/syn* de 10/1. Le précurseur du taxol **13** est ensuite obtenu après une synthèse en 17 étapes.

L'équipe de Pearson a décrit en 2006 la synthèse formelle d'alcaloïdes d'*Aspidosperma* tels que l'aspidospermidine.^[7] Cette synthèse débute par l'addition du formaldéhyde sur le dérivé lithié **2** (schéma 5, voie c). L'alcool allylique alors formé, non isolé, est engagé dans une séquence synthétique en 16 étapes pour former le squelette tricyclique **14**.

La synthèse du diol **15** effectuée par l'équipe de Rosenberg met en jeu l'addition de **2** sur l'aldéhyde **16** lors de la première étape (schéma 5, voie d).^[8] Sept étapes sont ensuite nécessaires pour former le diol **15** à partir de l'alcool allylique, isolé avec un rendement de 35%. Ce diol agit comme un inhibiteur de la rénine et permet de contrôler l'hypertension artérielle.



En 1981, Roush et son équipe se sont intéressés à la synthèse du système cyclique du type *trans*-perhydroindane (schéma 6, voie a). Cette synthèse débute par l'addition du (*E*)-hepta-4,6-diéнал sur l'organolithien **2** pour former l'alcool allylique correspondant avec un rendement de 41%.^[9] Après 6 étapes de fonctionnalisation, les bicycles **17a-b** sont obtenus en mélange. Cependant, cette voie de synthèse ne conduit pas au système *trans* en jonction de cycle, mais au système *cis*. La même stratégie a été adoptée par l'équipe de Taber afin d'étudier des réactions de Diels-Alder intramoléculaires (schéma 6, voie b).^[10]

Enfin, l'équipe de Tsuji a réalisé en 1981 la synthèse d'une α -méthylène- β -alkoxy cétone cyclique, en partant du composé **2**.^[11] Après condensation du 4-iodobutanal sur l'organolithien **2**, l'alcool allylique obtenu conduit après 7 étapes de synthèse, à l'énone **18** dont la réactivité vis-à-vis de la réaction de Michael a été ensuite étudiée (schéma 6, voie c).

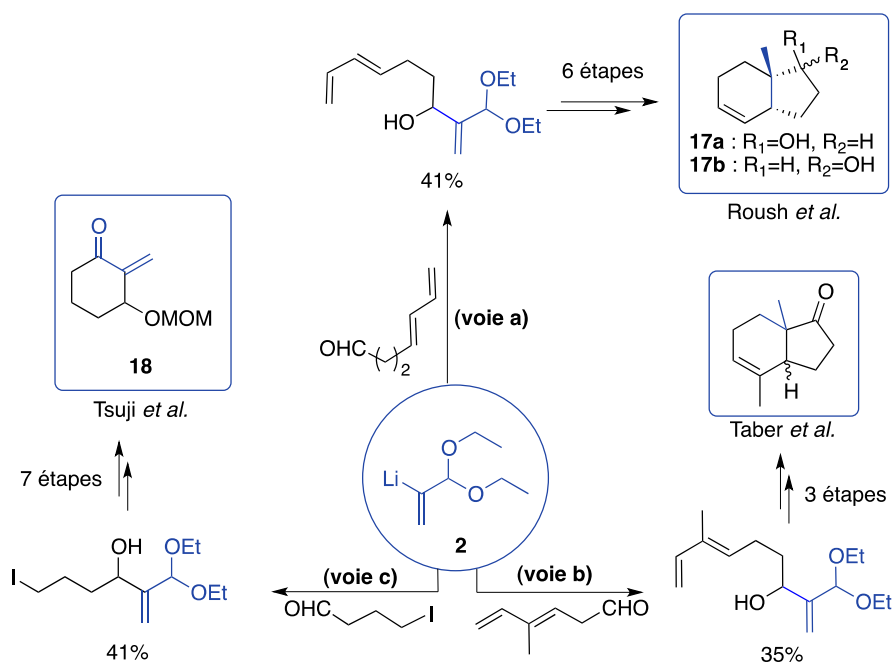


Schéma 6. Autres exemples d'addition de l'organolithien **2** sur des aldéhydes

3. Réaction d'échange halogène-métal et addition sur d'autres électrophiles

Les exemples précédents présentaient des aldéhydes comme électrophiles. Cependant, d'autres types d'électrophiles peuvent aussi être utilisés (schémas 7 et 8).

3.1. Addition sur un amide

En 1985, Depezay a décrit la synthèse d' α -méthylène- β -oxoacétals **19** en effectuant la monoaddition du lithien **2** sur des amides (schéma 7, voie a). Si cette dernière permet l'obtention de cétones avec des rendements de 70% lorsque l'amide est substitué par un phényle, un *iso*-butyle ou un cyclohexyle, les rendements obtenus par addition de l'organolithien sur le *N,N*-diméthylformamide ou le *N,N*-diméthylacétamide sont faibles (entre 20% et 30%).^[12]

Pour effectuer la synthèse du fragment C₁₃-C₂₅ de la Bafilomycine A₁, un macrolide antibiotique, l'équipe de Paterson a effectué l'addition du lithien issu de **1** sur un amide de Weinreb pour obtenir l'intermédiaire **20** avec un rendement de 75% (schéma 7, voie b).^[13] C'est le seul exemple d'utilisation d'amide de Weinreb avec le synthon **1**.

Cette stratégie d'addition de l'organolithien **2** sur un amide a aussi été utilisée par Carroll et Grieco en 1993 pour la synthèse totale biomimétique de la pseudotabersonine **21**, un alcaloïde d'*Aspidosperma* (schéma 7, voie c). Une des étapes clé est la formation de l'intermédiaire **22** obtenu avec un rendement de 95% à partir du lactame correspondant et de **2**. Quatre étapes de synthèse ont ensuite été nécessaires pour synthétiser la pseudotabersonine **21**.^[14]

3.2. Addition sur une cétone

Afin d'étudier le réarrangement 1,3-oxydatif de diénols, l'équipe de Majetich a synthétisé le diénol **23** avec un rendement de 75% par addition du lithien **2** sur l'énone **24** (schéma 7, voie d). Par action du dichromate de pyridine, le diénol **23** se réarrange pour former l'énone **25** avec un rendement de 80%.^[15]

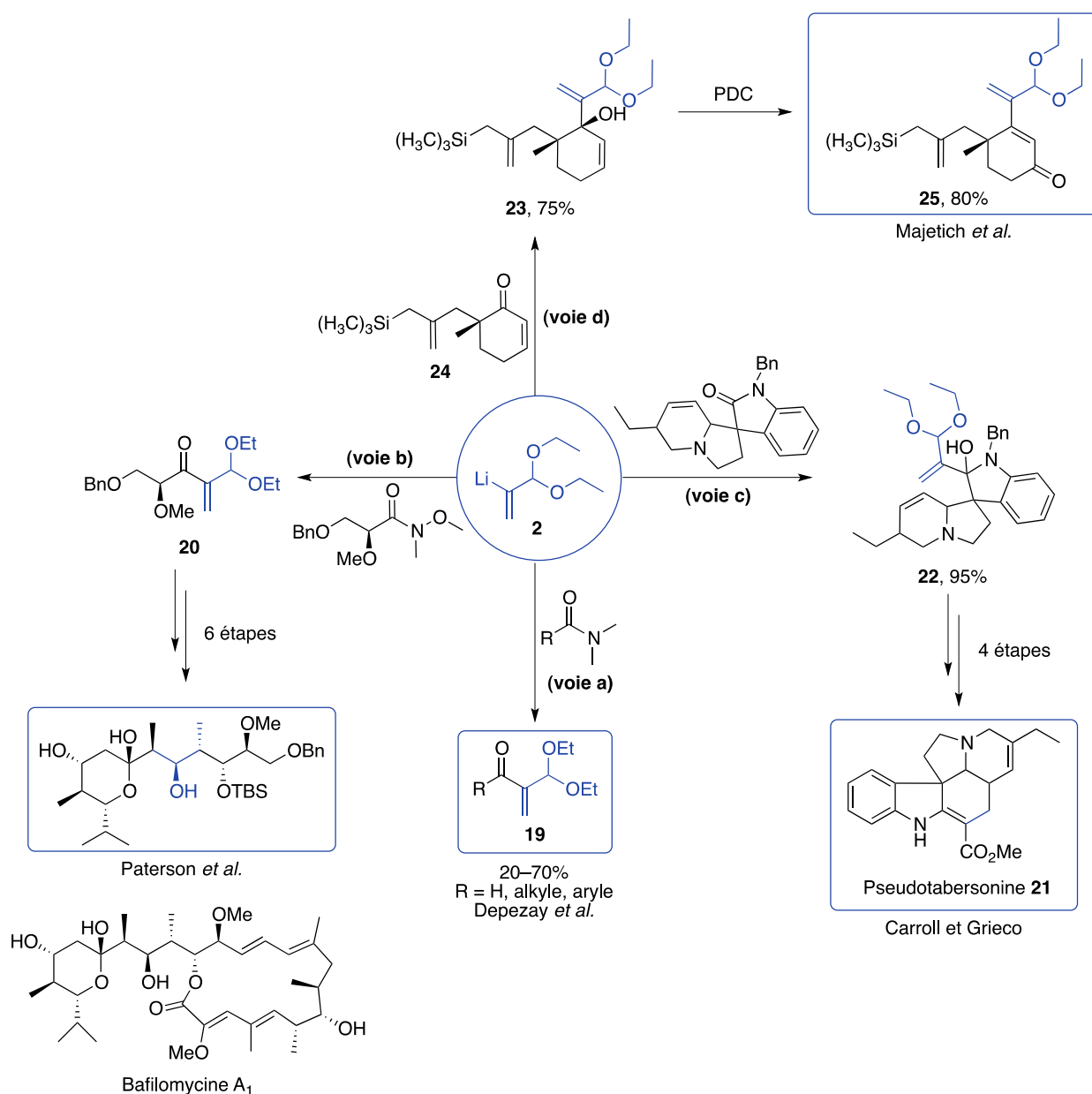


Schéma 7. Addition de l'organolithien **2** sur d'autres électrophiles

3.3. Addition sur des oxalates de dialkyles

Pour synthétiser des précurseurs du squelette de céphamycines, présents dans des antibiotiques produits par la famille des *Streptomyces*, Duguay a effectué l'addition de l'organolithien **2** sur des oxalates de dialkyle pour former les vinylcétoesters **26** correspondants (schéma 8, voie a).^[16] Ces composés, instables à cause de leur tendance à polymériser facilement, ne sont pas isolés mais

directement engagés dans la suite de la synthèse. Après 2 étapes de synthèse, les dihydro-1,3-thiazines **27** sont isolées.

3.4. Addition sur un époxyde

En 2005, un exemple de réaction d'addition sur un époxyde a été décrit par l'équipe de Weavers pour la synthèse d'une unité 3-méthylène-2-vinyltétrahydropyran **28**, présente dans l'hodgsonox, un métabolite de *Lepidolaena hodgsoniae* ayant des propriétés insecticides (schéma 8, voie b).^[17] L'addition de l'organolithien **2** sur l'épichlorohydrine en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ conduit à l'alcool homoallylique correspondant avec un rendement de 88%. Le tétrahydropyran **28** est ensuite obtenu après 4 étapes.

3.5. Addition sur un électrophile soufré

En 2012, Ishihara *et al.* ont décrit l'utilisation de composés soufrés dans ce type de réaction pour conduire à des α -(carbamothio)acroléines **29** (schéma 8, voie c).^[18] Ces thioacroléines peuvent alors réagir en tant que diénophiles dans des réactions de Diels-Alder pour donner les cycloadduits **30** après déprotection de l'aldéhyde.

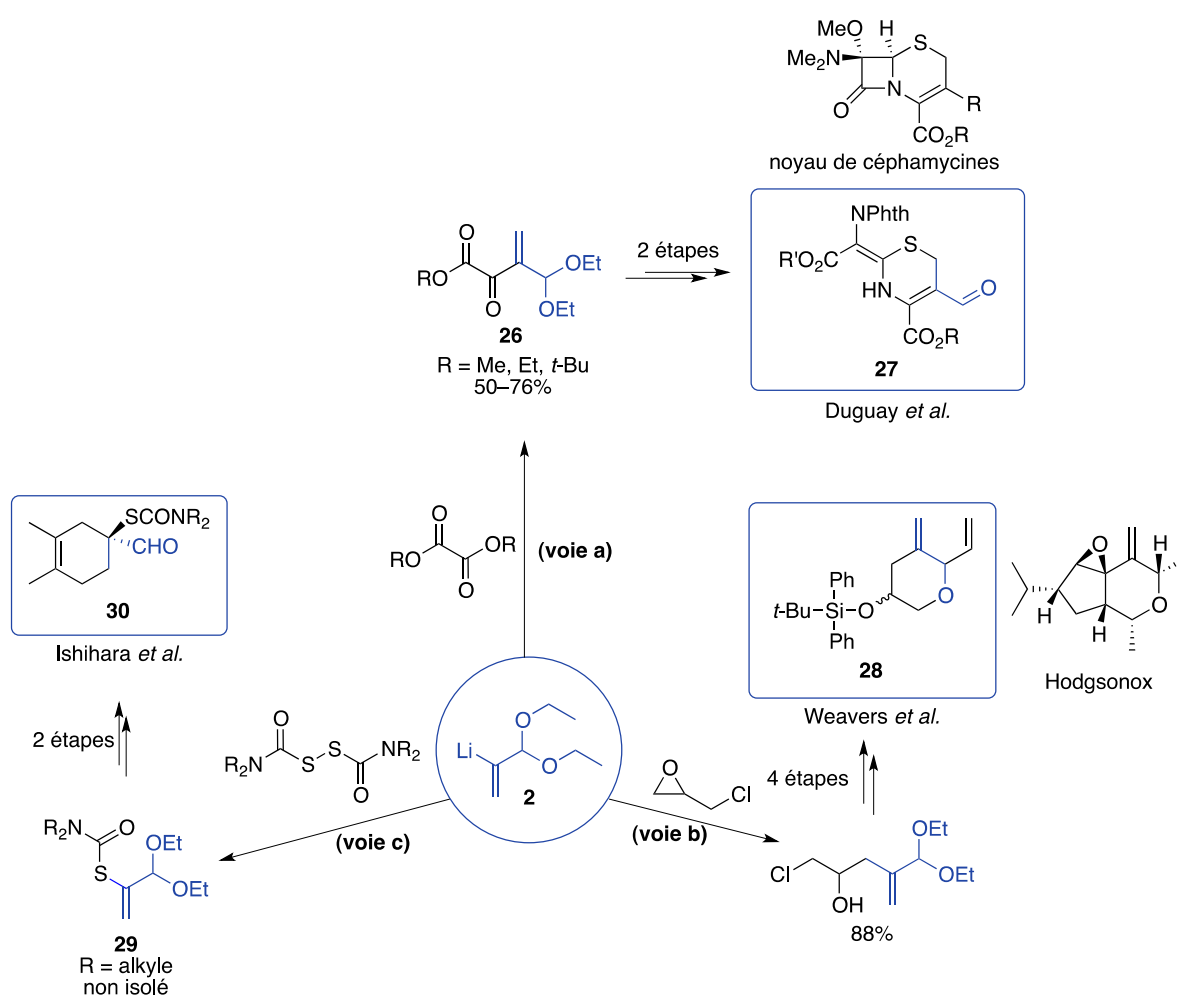


Schéma 8. Autres exemples d'addition de l'organolithien **2** sur divers électrophiles

4. Synthèse et utilisation de dérivés organocuprates

Le dérivé lithié **2** est aussi utilisé comme précurseur d'une variété de composés organocuprates ayant différents types de réactivité.

4.1. Formation de réactifs organocuprates

A ce jour, quatre composés organocuprates dérivés de 2 ont été décrits (schéma 9). Cette partie s'intéressera à la formation de ces composés. Une comparaison de leurs réactivités sera ensuite présentée.

Le 3,3-diéthoxy-1-propèn-2-ylcuprate 31 a été préparé par Marino et Farina en faisant réagir un équivalent de 2 avec un équivalent d'iodure de cuivre (I) dans le THF à -75°C .^[19]

La même équipe a aussi développé la synthèse du bis(3,3-diéthoxy-1-propèn-2-yl)cuprate de lithium 32 par réaction de 2 avec un complexe de bromure de cuivre (I) et de sulfure de diméthyle dans le THF à -70°C .^[19]

Un premier organocuprate mixte, le (3,3-diéthoxy-1-propèn-2-yl)(3,3-diméthyl-1-butynyl)cuprate 33, dérivé de 2 a été préparé par Marino et Farina en 1975 par réaction de 2 sur le 3,3-diméthyl-1-butynylcuprate (I) à -78°C dans le THF ou un mélange diéther/THF.^[19]

Enfin, un deuxième organocuprate mixte a été décrit par Grieco et Wang en 1976.^[20] Dans un premier temps, une solution de thiophénolate de cuivre (I) doit être préparée par action de butyllithium sur du thiophénol, suivie de l'addition d'iodure de cuivre (I). A cette solution est ensuite versée une solution de 2 dans le THF à -78°C pour former le (3,3-diéthoxy-1-propèn-2-yl)(phénylthio)cuprate de lithium 34.

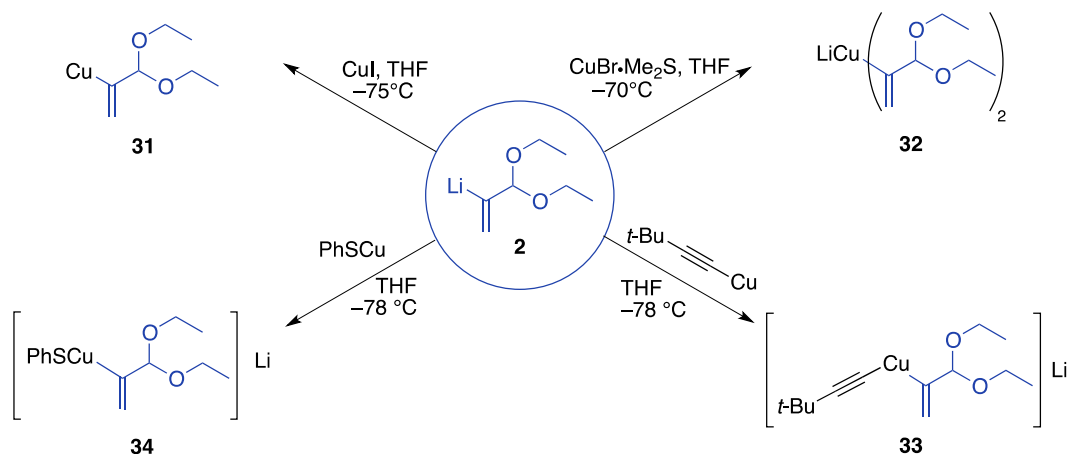


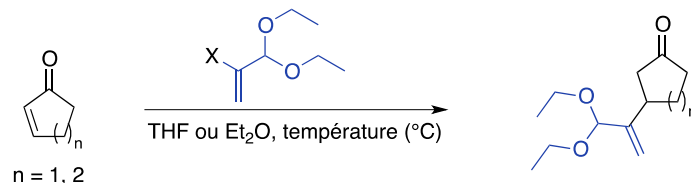
Schéma 9. Formation de réactifs organocuprates

4.2. Réactivité de ces organocuprates

Ces dérivés organocuprates sont essentiellement employés dans des réactions d'additions conjuguées sur des énone, des réactions d'alkylation d'halogénures allyliques ou encore des réactions d'addition sur des époxydes vinyliques.

4.2.1. Réactions d'addition conjuguées sur des énone

Les composés 32, 33 et 34 réagissent avec une variété d'énone cycliques dans des réactions d'addition conjuguée 1,4. L'étude comparative menée par Marino et Farina montre que l'addition de l'organocuprate mixte 33 sur la cyclohexénone s'effectue avec un meilleur rendement que celui obtenu avec l'organocuprate 32 (tableau 1, entrées 1 et 2). Cependant, la tendance inverse est observée lorsque la cyclopenténone est utilisée (tableau 1, entrées 4 et 5).^[19] L'organocuprate mixte 34 réagit quant à lui avec les deux énone précédentes pour donner les produits d'additions avec des rendements respectifs de 88% et 50% (tableau 1, entrées 3 et 6).^[20]



Entrée	n	Cuprate	Température	Rendement
1	2	32	-70 °C	80%
2	2	33	-40 °C	96%
3	2	34	-40 °C	88%
4	1	32	-70 °C	65%
5	1	33	-40 °C	15–20%
6	1	34	-40 °C	50%

Tableau 1. Addition 1,4 des cuprates 32, 33 et 34

Enfin, l'addition de 32 et 33 sur des énones plus encombrées, telles que la carvone, est moins efficace voire inefficace (schéma 10).^[19, 21] Dans le cas du dérivé 33, le manque de réactivité vis-à-vis de la carvone pourrait s'expliquer par une stabilisation plus importante du cuprate par le ligand acétylénique.

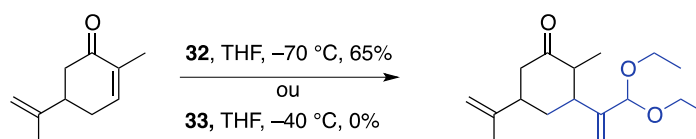


Schéma 10. Addition 1,4 des cuprates 32 et 33 sur la carvone

Cette réactivité a été utilisée par Grieco pour synthétiser une nouvelle δ -valérolactone 35 à partir du cyclohexénol et du composé 34 (schéma 11, voie A),^[20] par l'équipe de Caine pour préparer des γ -lactones chirales 36 à partir de furanones (schéma 11, voie B),^[22] ou encore par l'équipe de Smith pour la synthèse totale du (+)-hanegokedial 37, un sesquiterpène possédant des propriétés coupe-faim pour certains insectes et des propriétés inhibitrices de croissance des plantes (schéma 11, voie C).^[23]

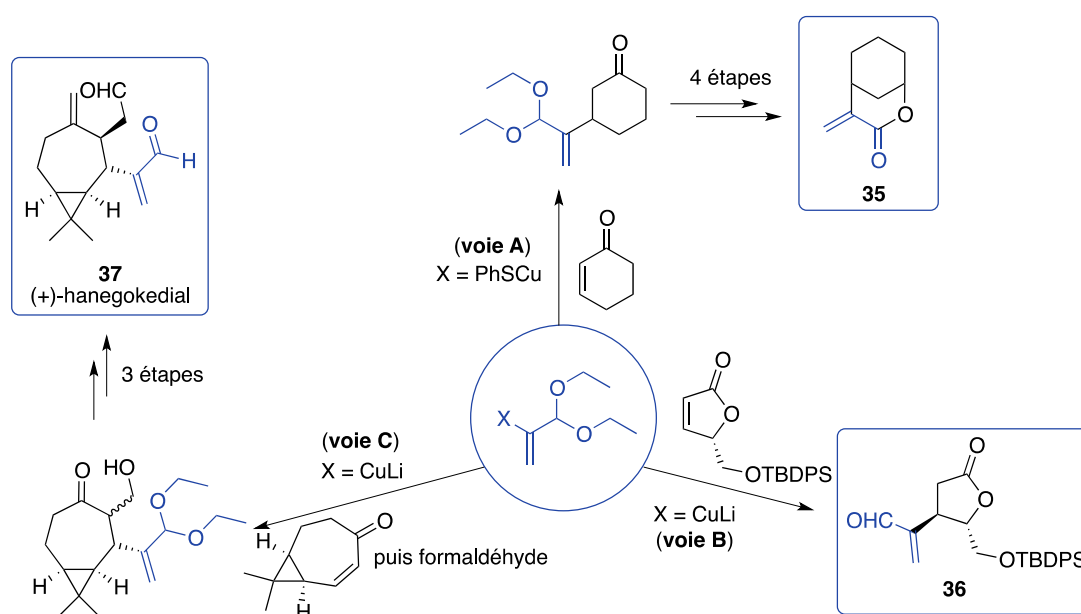
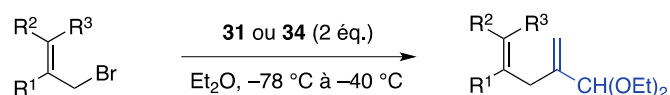


Schéma 11. Addition 1,4 d'organocuprates

4.2.2. Réactions d'alkylation d'halogénures d'allyle

Les organocuprates **31** et **34** réagissent avec des halogénures d'allyle dans des réactions de substitution nucléophile pour former une variété de diènes 1,4 (tableau 2, entrées 1–5). Cependant, ils sont inactifs vis-à-vis des halogénures de vinyle ou du bromure de benzyle (tableau 2, entrées 6 et 7).^[20]



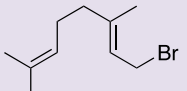
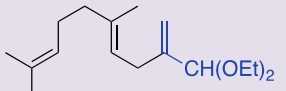
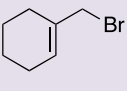
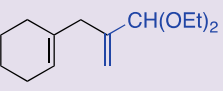
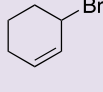
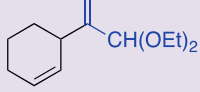

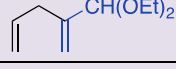

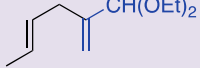
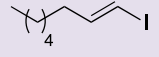
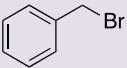
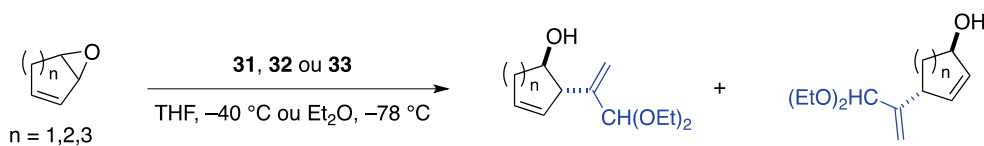
Entrée	RX	Produit	Rendements avec 31	Rendements avec 34
1			85%	90%
2			70%	75%
3			76%	50%
4			80%	70%
5			74%	65%
6		—	Pas de réaction	Pas de réaction
7		—	Pas de réaction	Pas de réaction

Tableau 2. Réactions d'alkylation d'halogénures d'allyles

4.2.3. Réactions d'addition sur des époxydes allyliques

Marino et Farina ont montré que les organocuprates **31**, **32** et **33** peuvent être engagés dans des réactions d'addition sur des époxydes allyliques.^[24] Cependant, cette réaction n'est pas régiosélective puisque des mélanges d'adduits 1,2 et 1,4 sont obtenus (tableau 3). Néanmoins, de meilleurs ratios 1,2/1,4 sont en général observés lorsque ces réactions d'additions sont menées avec l'organocuprate **32** dans le diéther.



Entrée	Epoxyde	Produits addition 1,2	Produits addition 1,4	Réactif	Rendement	ratio 1,2/1,4
1				32	87%	2.5 (THF)
				33	80%	2.0 (THF)
2				31	71%	0.6 (THF)
				32	94%	1.5 (THF), 2.7 (Et ₂ O)
				33	72%	1.5 (THF)
3				31	58%	2.7 (THF)
				32	98%	2.9 (THF), 4.3 (Et ₂ O)
				33	70%	2.3 (THF)

Tableau 3. Réactions d'addition sur des époxydes allyliques

L'adduit d'addition 1,2 de 32 sur le cycloheptadiène monoépoxyde a par la suite été transformé en trans-hydroxy-cis- α -méthylène- γ -butyrolactone 38, puis en cis-hydroxy-trans- α -méthylène- γ -butyrolactone 39, motif pouvant être rencontré dans l'hélénaline, le constituant majoritaire de l'Arnica Montana ayant des propriétés anti-inflammatoires (schéma 12).

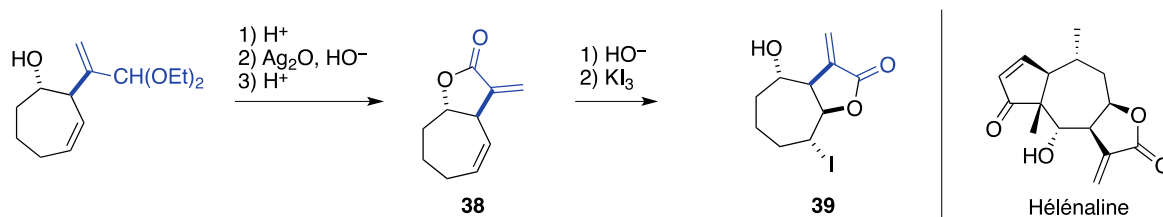


Schéma 12. Post-fonctionnalisation d'un adduit 1,2

5. Conclusion

Le composé organolithié obtenu par réaction d'échange halogène-métal entre le 2-bromo-3,3-diéthoxyprop-1-ène et le *n*-butyllithium dans le THF à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ représente une plateforme polyvalente pour la fonctionnalisation de divers électrophiles, permettant l'obtention d'une grande variété d'aldéhydes protégés α,β -insaturés précurseurs potentiels de dérivés acryliques. Cette réaction constitue souvent la première étape de synthèses totales ou formelles, ou de synthèse de fragments de produits naturels.

Ce composé organolithien peut aussi être engagé dans des réactions de transméallation avec divers sels de cuivre (I) pour former une famille de dérivés organocuprates. Ces derniers peuvent à leur tour être engagés dans diverses réactions telles que des additions conjuguées sur des énonés, des alkylations d'halogénure d'allyle ou des additions sur des époxydes allyliques. Cette méthodologie est aussi rencontrée dans la synthèse partielle ou totale de produits naturels.

6. La bibliographie

- [1] J. Ficini, J.-C. Depezay, *Tetrahedron Lett.* 1969, 10, 4797.
 [2] J.-C. Depezay, Y. Le Merrer, *Tetrahedron Lett.* 1974, 15, 2751.

- [3] J.-C., Depezay, Y. Le Merrer, *Tetrahedron Lett.* 1978, 19, 2865.
- [4] L. A. Paquette, F. J. Montgomery, T.-Z. Wang, *J. Org. Chem.* 1995, 60, 6857.
- [5] J.-C. Depezay, Y. Le Merrer, *Tetrahedron Lett.* 1974, 15, 2755.
- [6] Z. Su, C. Tamm, *Helv. Chim. Acta* 1995, 78, 1278.
- [7] W. H. Pearson, A. Aponick, *Org. Lett.* 2006, 8, 166.
- [8] S.H. Rosenberg, K. W. Woods, H. D. Kleinert, H. Stein, H. N. Nellans, D. J. Hoffman, S. G. Spanton, R. Pyter, J. Cohen, D. Egan, T. J. Perun, *J. Med. Chem.* 1989, 32, 1371.
- [9] W. R. Roush, S. M. Peseckis, *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 6696.^[11]_{SEP}
- [10] D. F. Taber, C. Campbell, B. P. Gunn, I.-C. Chiu, *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 5121.
- [11] T. Takahashi, K. Hori, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 119.
- [12] J.-C. Depezay, Y. Le Merrer, M. Sanière, *Synthesis* 1985, 766.
- [13] I. Paterson, S. Bower, M. D. McLeod, *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 175.
- [14] W. A. Carroll, P. A. Grieco, *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 1164.
- [15] G. Majetich, S. Condon, K. Hull, S. Ahmad, *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 1033.
- [16] A. Boussoufli, J. L. Parrain, P. Hudhomme, G. Duguay, *Tetrahedron* 1994, 50, 12609.
- [17] A. J. Barlow, B. J. Compton, R. T. Weavers, *J. Org. Chem.* 2005, 70, 2471.
- [18] A. Sakakura, H. Yamada, K. Ishihara, *Org. Lett.* 2012, 14, 2972.
- [19] J. P. Marino, J. S. Farina, *Tetrahedron Lett.* 1975, 16, 3901.
- [20] P. A. Grieco, C.-L. Wang, G. Majitech, *J. Org. Chem.* 1976, 41, 726.
- [21] R. K. Boeckman Jr, M. Ramaiah, *J. Org. Chem.* 1977, 42, 1581.
- [22] D. Caine, S. D. Vankatamaru, A. Kois, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 2960.
- [23] M. D. Taylor, A. B. Smith III, *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 1867.
- [24] J. P. Marino, J. S. Farina, *J. Org. Chem.* 1976, 41, 3213.