

Projet collaboratif entre les équipes du Pr. Thierry CONSTANTIEUX (Univ. Aix-Marseille, UMR CNRS 7313 iSm2) et du Dr. Jean-Christophe PLAQUEVENT (Univ. Paul Sabatier, Toulouse III, UMR CNRS 5068, LSPCMIB).

Le projet a commencé en décembre 2007 et a duré 46 mois. Il a bénéficié d'une aide ANR de 399 k€ pour un coût global de l'ordre de 843 k€.

Enjeux et problématique

Chaque partenaire impliqué dans ce projet possède une solide expertise dans le domaine des réactions domino multicomposés d'une part (équipe marseillaise), et dans le domaine des liquides ioniques chiraux d'autre part (équipe toulousaine). En unissant nos efforts, nous souhaitons développer de nouvelles méthodologies de synthèse d'hétérocycles via des réactions domino multicomposés conduites en milieu liquide ionique chiral, et les appliquer à la synthèse d'architectures moléculaires complexes à fort potentiel biologique. Le but principal recherché était de pouvoir accéder en très peu d'étapes à des squelettes de molécules hautement fonctionnalisées tout en assurant un très bon chimio-, régio- et stéréocontrôle des réactions, le tout dans un respect le plus élevé possible des différents critères de la chimie pour le développement durable.

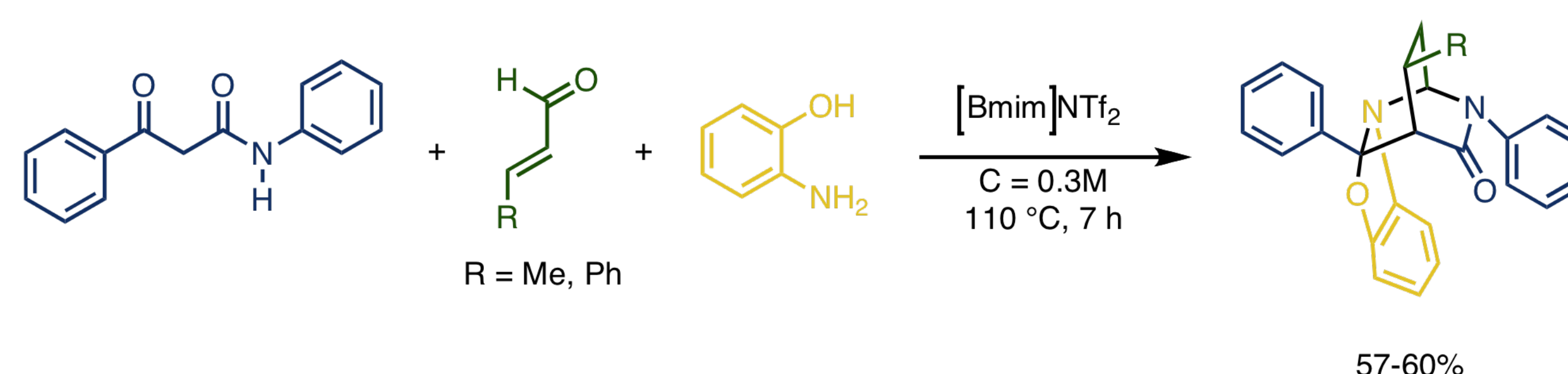
Les réactions multicomposés, qui impliquent au moins trois substrats réagissant simultanément, permettent d'atteindre en une opération une grande complexité moléculaire combinée à une large diversité fonctionnelle, tout en respectant des critères importants tels que les économies d'atomes et d'étapes, et la minimisation des rejets indésirables. En remplaçant le solvant organique par des liquides ioniques à tâches spécifiques, nous souhaitons non seulement rendre les séquences que nous développons plus performantes en terme d'éco-compatibilité, mais en plus et surtout tirer profit des propriétés catalytiques de ces sels et de leur capacité à induire des transformations énantiosélectives, pour ceux qui sont disponibles sous forme optiquement active.

Résultats obtenus

I – Etude de la réaction modèle multicomposés en milieu liquide ionique.

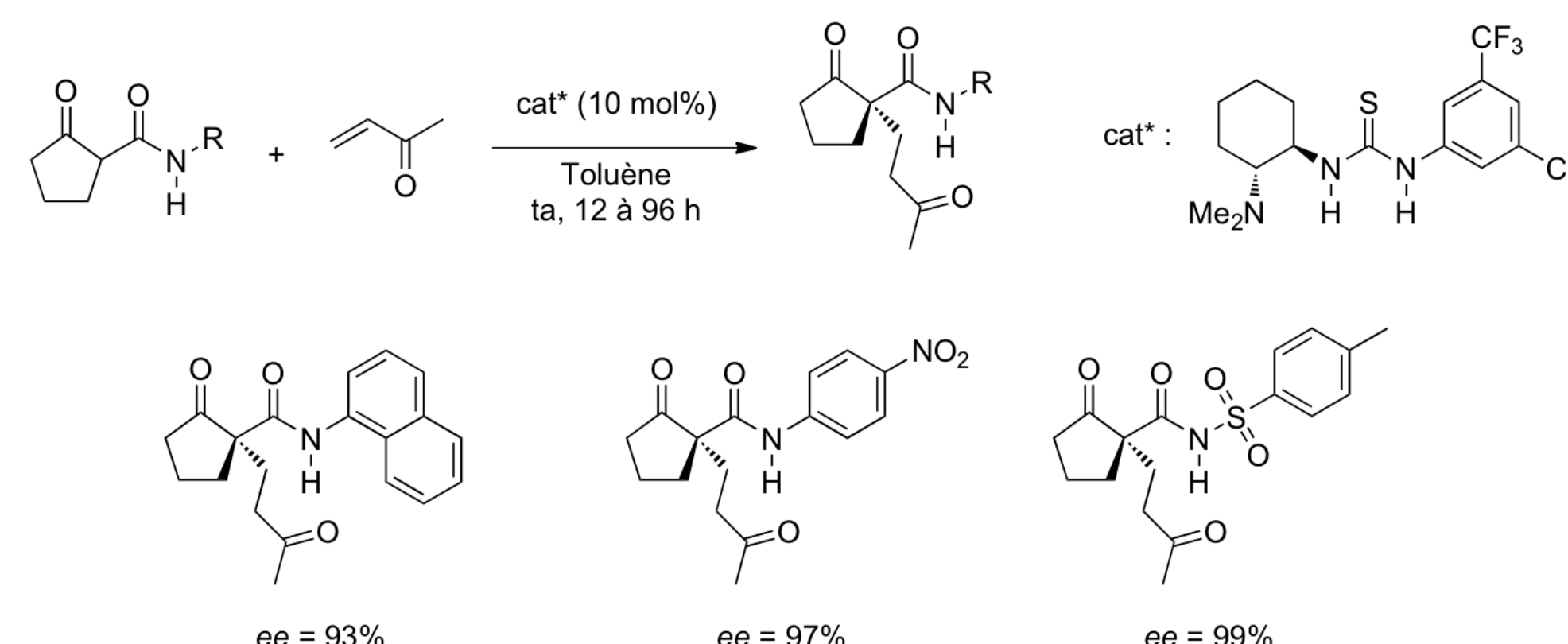
La validation de la faisabilité des réactions domino en milieu liquide ionique représente le cœur de l'étude conduite par le partenaire toulousain. La réaction multicomposés entre un β -cétamide, un accepteur de Michael et un aminophénol conduisant à la formation d'un squelette 2,6-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) hautement fonctionnalisé a été retenue comme réaction test du fait de son fort potentiel synthétique. Des substrats types ont été sélectionnés dans une première phase de l'étude (i.e. l'acroléine et le 3-oxo-N-3-diphénylpropanamide) sur la base des résultats observés en solvant organique usuel (toluène). Des paramètres clés pour le succès de la réaction ont été rapidement mis en évidence comme le nombre d'équivalents d'accepteur de Michael (cinq) et la qualité du tamis moléculaire (4 Å en poudre activé) ainsi que la température (110° C) et la durée de réaction (8h). Une exigence assez stricte quant à la nature du liquide ionique a par ailleurs été observée. Seul le cation 1-butyl-3-méthylimidazolium a permis d'obtenir une transformation tangible. Cette étude très complète a ainsi permis de mettre au point un protocole se comparant très favorablement aux conditions originales décrites par le partenaire marseillais. En effet, l'utilisation du liquide ionique hydrophobe [BMIM][NTf₂] permet non seulement de s'affranchir de l'emploi d'un solvant volatil, mais aussi de réduire de 10 fois la quantité de tamis moléculaire, tout en conduisant à un meilleur rendement en produit purifié (75% au sein du liquide ionique contre 60% dans le toluène) en un temps réactionnel trois fois plus court.

La seconde phase de cet aspect du projet a consisté en la généralisation de ces observations à des accepteurs plus encombrés stériquement, qui sont classiquement beaucoup moins réactifs dans ces systèmes. Ainsi, différents aldéhydes substitués en position 3 ont été engagés et conduisent, avec des rendements corrects, aux adduits correspondants (ca 57-60%).



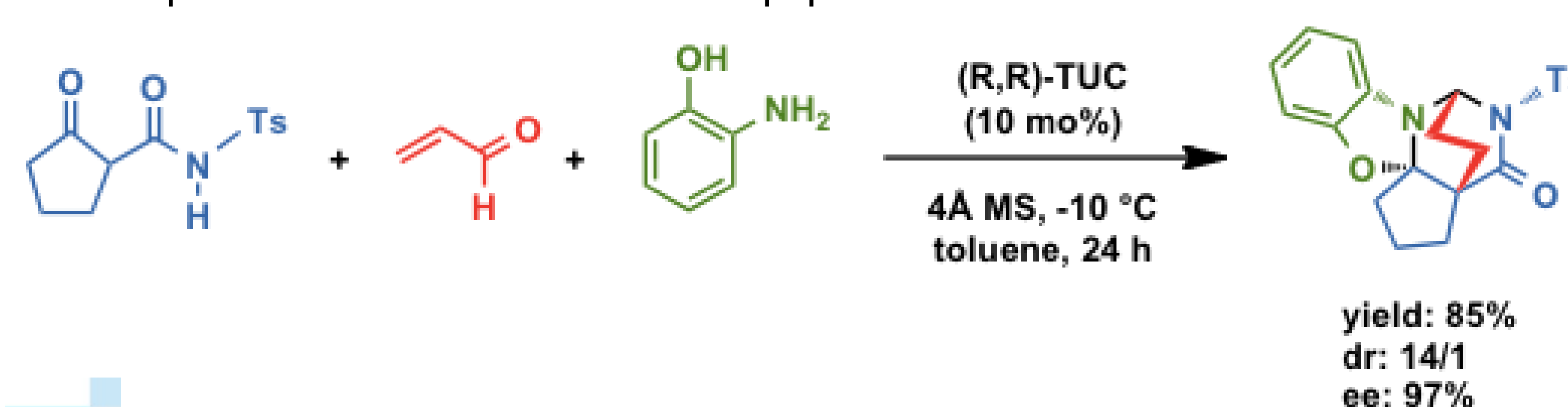
II – Mise au point de l'addition de Michael énantiosélective organocatalysée de β -cétamides sur des enals et des énones.

L'équipe marseillaise s'est attachée à la mise au point d'une version asymétrique de l'addition de Michael de β -cétamides sur des aldéhydes et des cétones α,β -insaturés. En effet, cette réaction constitue la première étape des synthèses domino-multicomposés que nous étudions, et le contrôle stéréochimique à ce stade de la séquence est primordial. Pour ce faire, un screening large et systématique de catalyseurs décrits dans la littérature a été effectué, pour aboutir à la mise au point de conditions opératoires permettant d'atteindre des excès énantiomériques supérieurs à 99%, en utilisant un catalyseur de type thiourée.



IV – Approche organocatalysée énantiosélective de la formation des 2,6-DABCOs

Un résultat fort intéressant a récemment été obtenu. Il a ainsi été montré que la réaction a trois composants entre un β -cétamide cyclique, l'acroléine et le 2-aminophénol pouvait conduire, en présence d'un organocatalyseur chiral bifonctionnel, au 2,6-DABCO correspondant avec un excès énantiomérique de 92%. Ce résultat extrêmement encourageant est actuellement en cours de généralisation à d'autres substrats, et nous a donc permis d'atteindre un des principaux objectifs que l'on s'était fixés initialement, à savoir le développement d'une version énantiosélective organocatalysée des réactions domino multicomposés étudiées au sein de l'équipe marseillaise.



References

- A ce jour, ce travail a donné lieu à la publication de plusieurs articles :
- Org. Lett.*, **2010**, 12, 5246-5249.
 - Org. Lett.*, **2011**, 13, 3296-3299.
 - Green Chem.*, **2011**, 13, 2549-2552.
 - Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 1347-1357.

CONTACT :

Prof. Thierry CONSTANTIEUX, Université Aix-Marseille, ISM2, UMR CNRS 7313
thierry.constantieux@univ-amu.fr