



SYNTHESE CASCADE EN MILIEU BASIQUE DE LACTONES. APPLICATION A LA SYNTHESE DE LA CERPEGINE ET D'ISOBENZOFURANONES♦

Didier Villemin¹, Liao Liang¹, Nathalie Bar¹,
Nawel Cheikh², Bachir Mostefa-Kara²,
Nouredine Choukchou-Braham², Mohamed A. Didi²

¹ENSICAEN, LCMT – UMR 6507 CNRS, Université de Caen,
14050 Caen, France

²Laboratoire de Catalyse, Université de Tlemcen, BP 119, Tlemcen, Algérie

Abstract: New cascade synthesis (domino synthesis) of butenolides starting from alpha hydroxyketones are described by using environmental friendly procedures. The butenolides esters and nitriles are obtained by cascade reactions of Dreux without solvent and under microwaves irradiation. The reaction was generalized with the synthesis of butenolides carrying a sulfenyle group, sulfoxide, sulfone and phosphoryl. By using BMIM, BF₄ as ionic liquid, it is possible to make the synthesis with a good yield, while recycling the ionic liquid and the base. This reaction of Dreux was used for the domino synthesis of the alkaloid Cerpegine in a one-pot domino reaction. This domino synthesis allows the convergent and fast synthesis of a great number of analogues of Cerpegine. Finally a new synthesis without solvent and under microwaves irradiation of isobenzofuranones was discovered. This synthesis brings into play five successive cascade reactions starting from alpha hydroxyketone.

Keywords: *domino reactions, parallel reactions, butenolides, natural products, pharmacology*

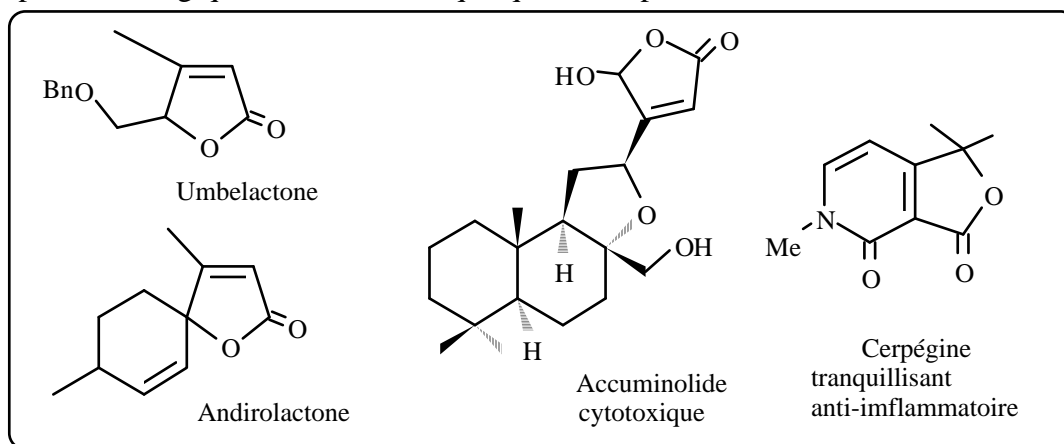
♦ Paper presented at COFrRoCA 2006: Quatrième Colloque Franco-Roumain de Chimie Appliquée, 28 June – 2 July, Clermont-Ferrand, France

INTRODUCTION

Les synthèses cascades ou dominos mettent en jeu plusieurs réactions successives dans un seul réacteur (one-pot reaction). Il est nécessaire que toutes les réactions aient lieu dans les mêmes conditions de milieu (dans notre cas, en milieu basique).

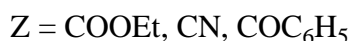
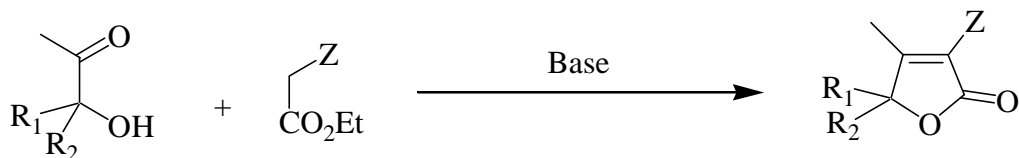
Nous sommes intéressé à développer de nouvelles méthodologies synthétiques dans des conditions respectueuses de l'environnement conduisant à des composés bioactifs inspirés de composés naturels. Ici nous présentons quelques uns de nos résultats dans le domaine des buténolides.

Les buténolides [1] sont des hétérocycles naturels dont un certain nombre ont des propriétés biologiques intéressantes; quelques exemples sont donnés ci-dessous:



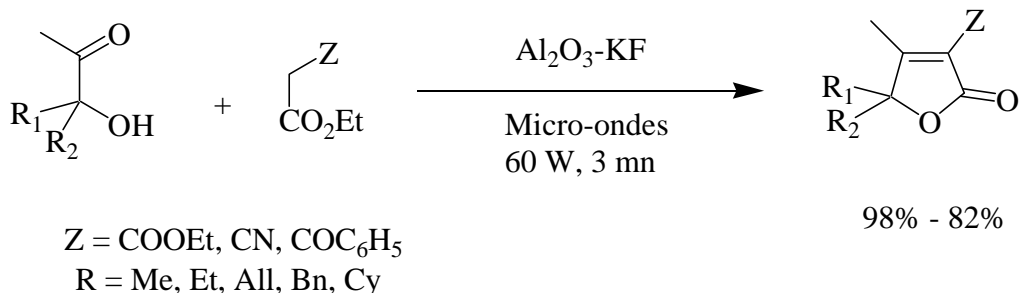
RESULTATS ET DISCUSSION

La synthèse de buténolides à partir d'une alpha hydroxycétone a été décrite par Dreux [2]. Nous avons montré que cette réaction est une synthèse cascade mettant en jeu deux réactions successives catalysées pour les bases, dans le même réacteur. La première est une transestérification catalysée et la deuxième est une réaction de Knoevenagel intramoléculaire extrêmement facile conduisant au cycle buténolide. La formation du cycle est facilitée par l'effet conformationnel Ingold du gem dialkyle [3].

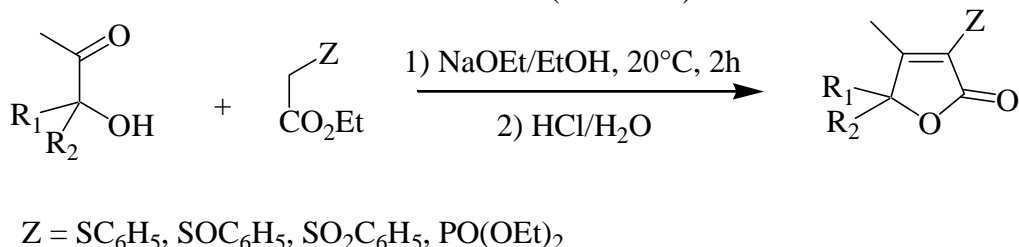


Dans un premier temps nous avons montré qu'il était possible d'obtenir des buténolides simplement en adsorbant l'hydroxycétone et l'ester sur le fluorure de potassium sur alumine. Le fluorure de potassium sur alumine est une base solide très forte capable de déprotoner des acides carbonés jusqu'à des pK_a de 30 [4]. A température ambiante, la réaction est lente et incomplète après 48 h. Sous irradiation des micro-ondes, la réaction

a lieu en quelques minutes. Remarquons que nous avons décrit dès 1989 l'utilisation des micro-ondes pour activer les réactions sans solvant [5], cette technique est devenue maintenant classique [6].

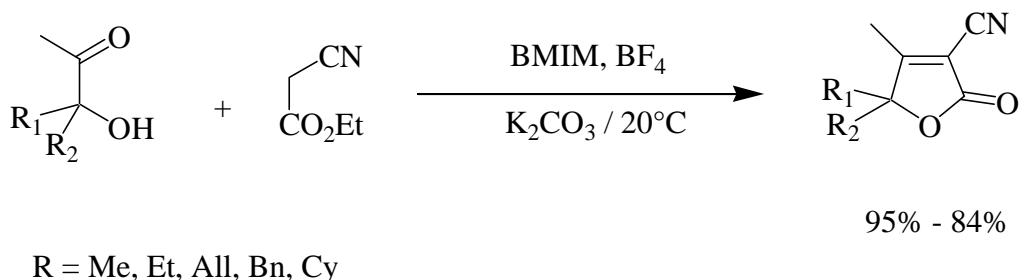


Nous avons essayé d'étendre la synthèse de Dreux aux buténolides comportant des hétéroatomes, avec le groupe sulfényle, sulfoxyde ou le groupe sulfone. Les buténolides ont été obtenus avec des rendements modestes (15 – 45%).

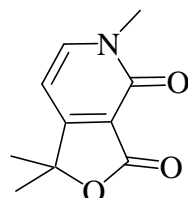


Avec le groupe phosphoryle, deux buténolides se forment, l'un résultant de la réaction de Horner (Z = H) en compétition avec la réaction de Knoevenagel [Z = PO(OEt)₂]. Ce genre de compétition est déjà connu [7], et dépend de la base, et la réaction de Horner pour faire des buténolides (Z = H) a été décrite [8].

Les liquides ioniques [9] semblent être une alternative aux solvants polaires toxiques ou aux solvants volatils détruisant la couche d'ozone. Les liquides ioniques sont des sels fondus, liquides à la température ambiante et de tension de vapeur nulle. Nous avons choisi d'utiliser le BMIM, BF₄ comme milieu de synthèse de buténolides. Les sels d'imidazolium sont peu stables en milieu basique, toutefois ils ont récemment été décrits dans quelques réactions de synthèses [10]. En utilisant du carbonate de potassium comme base, nous avons obtenus des buténolides nitriles avec un excellent rendement, à température ambiante sans activation et il est possible de recycler la base et le liquide ionique.

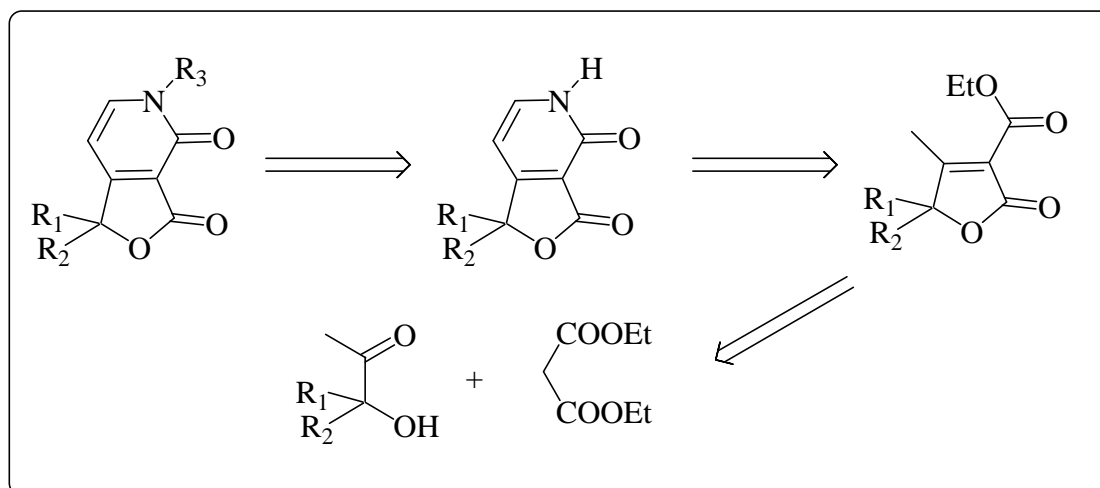


Le buténolide ester est un vinylogue de malonate, il a donc un groupe méthyle acide qui permet de l'utiliser dans la synthèse de la Cerpégine. La Cerpégine est un alcaloïde lactonique extrait d'une plante indienne (*Ceropegia juncea*) connue pour ses propriétés tranquillisantes et anti-inflammatoires.

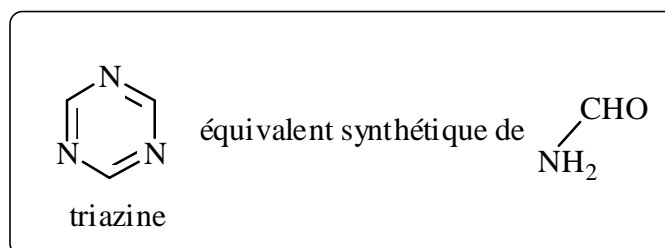


Cerpégine

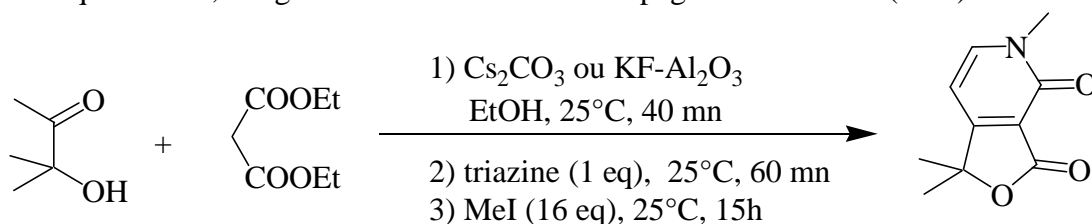
Le schéma rétrosynthétique que nous avons utilisé est le suivant :



L'étape clef est la formation du cycle pyridinone par réaction de la triazine. Étant donné que la triazine est solide et peu volatil, nous avons utilisé ici un solvant peu toxique, l'éthanol, comme milieu de réaction.



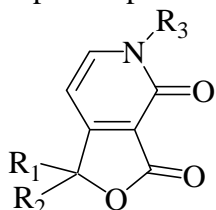
La synthèse de la Cerpégine est une synthèse domino dans un seul réacteur, mettant en jeu cinq réactions, malgré tout le rendement en Cerpégine est très bon (75%).



La réaction domino comprend donc comme étapes:

- une transestérification
- une cyclisation par une réaction de Knoevenagel
- la dépolymérisation de la triazine
- une condensation cyclisation en pyridinone
- une alkylation de l'azote.

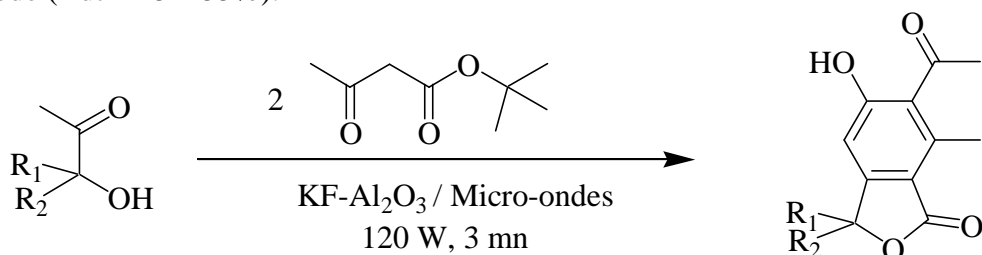
La réaction domino est généralisable pour différentes hydroxycétones et différents agents alkylants, ce qui conduit à la synthèse convergente d'analogues de la Cerpégine dont les propriétés pharmacologiques seront étudiées.



$R_1 = R_2 = \text{Me}$; $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{Et}$; $R_1, R_2 = \text{Cy}$

$R_3 = \text{Me, Et, All, Bn}$

Durant notre étude de la formation d'acétylbuténolides avec le fluorure de potassium sur alumine et sous activation micro-ondes, nous avons obtenu un produit secondaire. Il a été possible d'optimiser la synthèse de ce dernier en utilisant deux équivalents d'acétylacétone. Nous avons séparé et identifié ce produit comme étant une benzofuranone non décrite dans la littérature. Elles se forment par une cascade de cinq réactions successives dans le même réacteur. Une série de produit a été préparé par cette méthode (Rdt = 45 – 55%).



$R_1 = R_2 = \text{Me}$; $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{Et}$; $R_1, R_2 = \text{Cy}$

La formation du cycle aromatique est analogue à la formation des cycles aromatiques chez les plantes par la voie polyacétyle.

CONCLUSION

En conclusion les réactions dominos sont rapides et efficaces. Nous avons obtenu des buténolides à partir d'hydroxycétones, mais il est aussi possible d'effectuer la synthèse de composés plus complexes tel que la Cerpégine ou les benzofuranones dans un seul réacteur par des réactions dominos. Les micro-ondes peuvent être utilisées pour activer ces réactions dominos et il est aussi possible de les effectuer dans des conditions respectueuses de l'environnement (sans solvant, liquide ionique, éthanol), afin de synthétiser des molécules intéressantes pour la recherche pharmacologique.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient la région Basse-Normandie et le CMEP pour leur soutien financier.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les réactions sont illustrées ci-dessous par quelques exemples :

Réaction dans un liquide ionique

4,5,5-Trimethyl-2-oxo-2,5-dihydro-furan-3-carbonitrile:

A une solution d'alpha hydroxycétone (10 mmole) et de cyanoacétate d'éthyle (10 mmole) dans le BMIM, BF₄ (3 mL), on ajoute du carbonate de potassium (10 mmole) et le mélange est agité, à température ambiante pendant 12 heures. Après avoir ajouté 30 mL d'eau, le résidu est extrait avec 3 x 50 mL d'éther. La phase organique, ainsi récupérée, est séchée sur sulfate de magnésium et l'évaporation sous pression réduite de l'éther fournit directement le produit pur. Rendement: 84 %, Pf: 60-61°C.

IR (ν cm⁻¹) : 2239 ; 1763 ; 1651 ; RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,54 (6H, s) ; 2,32 (3H, s); RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 13,91 ; 24,42 ; 88,37 ; 104,62 ; 110,61 ; 165,50 ; 184,84.

Synthèse de buténolide substitué par un hétéroatome

3-Benzenesulfonyl-4,5,5-triméthyl-2(5H)-furanone

Dans un ballon de 100 mL, un mélange de phénylsulfonylacétate d'éthyle (4,57 g, 20 mmol), et de la 3-hydroxy-3-méthyl-butan-2-one (3,06 g, 20 mmol) dans l'éthanol (10 mL) est chauffé pour le dissoudre, puis le mélange est refroidi à 0°C et on ajoute une solution d'éthylate de sodium dans l'éthanol (10 mmol, 6,4 mL). L'ensemble est agité à 0°C pendant 1 heures, puis chauffé à reflux pendant 6 heures. Après évaporation, le résidu est acidifié par l'acide chlorhydrique à 18%. On extrait à l'éther (3 x 20 mL). La phase organique est lavée avec l'eau saturée de NaCl (3 x 6 mL) puis séchée sur Na₂SO₄. On obtient après évaporation le produit brut (3,6 g). Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EtOH/CH₂Cl₂ : 0,5/99,5) et on obtient le produit pur. Rendement : 39%, Pf : 159-160°C.

IR (ν cm⁻¹): 1752 ; 1318, 1268, 1154 ; RMN ¹H (CDCl₃) δ = 1,46 (6 H, s), 2,51 (3 H, s), 7,55 (2 H, t,t), 7,66 (1 H, t,t), 8,08 (2 H, d,t) ; RMN ¹³C (CDCl₃) δ = 12,47 ; 24,12 ; 86,56 ; 126,6 ; 129,11 ; 134,27 ; 139,21 ; 164,56 ; 179,09.

Préparation d'analogue de la Cerpégine (R₁=R₂=Me ; R₃=Et)

Dans un ballon on mélange 0,003 mole d'α-cétol et 0,003 mole de CH₂(COOEt)₂ avec 0,006 mole d'éthylate de sodium. Le mélange est agité à température ambiante pendant 40 minutes, puis on ajoute 0,003 mole de 1,3,5-triazine (0,243 g) et le tout est agité à température ambiante pendant 3 heures. Après avoir additionné l'iodure d'éthyle (0,030 mole), le mélange est chauffé, durant 3 heures, à 70-80°C. Le résidu obtenu, par évaporation du solvant et de l'iodure d'éthyle en excès, est extrait au dichlorométhane (2

x 15 mL). Après filtration et évaporation du solvant, on obtient le produit brut que l'on recristallise dans un mélange CH_2Cl_2 -EtOH. Rendement : 84%, Pf : 125°C.

IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$): 1754, 1720, 1662, 1552, 1306, 1090, 948 ; RMN ^1H (DMSO-d_6 and CDCl_3) δ = 1,38 (3 H, t) ; 1,62 (6 H, s) ; 4,12 (2 H, q) ; 6,49 (1 H, d) ; 8,03 (1 H, d) ; RMN ^{13}C (DMSO-d_6 and CDCl_3) δ = 14,36 ; 25,44 ; 44,58 ; 82,97 ; 99,04 ; 145,55 ; 157,38 ; 163,19 ; 167,51 ; 171,31.

Synthèse d'isobenzofuranones

6-Acetyl-5-hydroxy-3,3,7-trimethyl-3H-isobenzofuran-1-one

On mélange dans un ballon du 3-hydroxy-3-méthyl-butan-2-one (0,02mole, 2,04g), de l'acétoacétate de tertibutyle (0,04mole, 6,32g) et du $\text{Al}_2\text{O}_3\cdot\text{KF}$ (3g). Le mélange est agité à 20°C pendant 5mn, puis irradié sous micro-ondes à 120 W pendant 3 minutes dans un réacteur monomode (synthewave 402).

Le résidu obtenu est acidifié avec l'acide chlorhydrique (18%) et repris à l'éther. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau puis avec une solution saturée en NaCl, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le solide blanc obtenu est recristallisé dans l'éthanol. Rendement : 42%, Pf : 247-248°C.

IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$): 3207, 1720, 1757 ; RMN ^1H (CDCl_3) δ = 1.61 (s, 6H), 2.73 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 6.78 (s, 1H) ; RMN ^{13}C (CDCl_3) δ = 17,17 ; 27,20 ; 33,55 ; 82,72 ; 108,03 ; 114,93 ; 123,45 ; 144,01 ; 160,71 ; 166,36 ; 169,21 ; 206,33.

RÉFÉRENCES

1. (a) Rao, Y. S. *Chem. Rev.* **1964**, 64, 353; (b) Rao, Y. S. *Chem. Rev.* **1976**, 76, 625; (c) Avestisyan, A. A.; Dangyan, M. T. *Russian Chem. Rev.*, **1977**, 46, 1250.
2. (a) Colonge, J.; Dreux, J. *Comp. Rend. Acad. Sc.* **1956**, 243, 498; (b) Dreux, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1956**, 1777; (c) Lacey, R. N. *J. Chem. Soc.* **1960**, 3153; (d) Avestisyan, A. A.; Mangasayan T. A.; Melikyan G. S ; Dangyan M. T ; Matsoyan S. G. , *Z. Org. Khim.* **1971**, 7, 962, *Chem. Abs.* **1971**, 75, 63047.
3. (a) Jung, M.; Pizzi, G. *Chem. Rev.* **2005**, 1735; (b) Villemin, D.; Liang, L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8733 and references cited.
4. Villemin, D.; Ricard, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1059.
5. Ben Alloum, A.; Labiad, B.; Villemin, D. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1989**, 386.
6. (a) Ahluwalia, V.K.; Aggarwal, R. *Organic Synthesis, Special Techniques*, Alpha Science International Ltd, Pangbourne , **2001**; (b) Hayes, B.L. *Microwave Synthesis-Chemistry at the Speed of Light*, CEM publishing, Matthews, **2002**; (c) Loupy, A. *Microwaves in Organic Synthesis*, ed. Wiley-VCH, **2002**; (d) Lidstöm, P.; Tierney, J.P. *Microwave-Assisted Organic Synthesis*, (Eds.), Blackwell Scientific, **2005**.
7. Texier-Boullet, F.; Villemin, D.; Ricard, M., Moison, H.; Foucaud, A. *Tetrahedron* **1985**, 41, 1259.

8. Bonadies, F.; Cardilli, A.; Lattanzi, A.; Pesci, S.; Scettri, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2839.
9. (a) Welton, T. *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 2071; (b) Wasserscheid, P.; Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim **2002**; (c) Rogers R. D., Seddon K. R ed., *Industrial Application to Green Chemistry*, American Chemical Society Symposium serie 818, Washington DC **2002**; (d) Rogers R. D., Seddon K. R ed., *Ionic Liquids as Green Solvents*, American Chemical Society Symposium serie 856, Washington DC **2003** (e) Ghosh, A. K.; Bilcer, G.; Schiltz, G. *Synthesis* **2001**, 2203. (f) List, B.; Castello, C. *Synlett* **2001**, 1687.
10. (a) Morrison, D. W.; Forbes, D. C.; Davis, J. H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6053; (b) Fan, Xuesen; Hu, Xueyuan; Zhang, Xinying; Wang, Jianji *Austr. J. Chem.* **2004**, 57, 1067; (c) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Naveenkumar, V.; Rao, R. S.; Nagaiah, K. *Synthesis* **2004**, 1783; (d) Formentin, P.; Garcia, H.; Leyva, A. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2004**, 214, 137; (e) Jurcik, V.; Wilhem, R. *Green Chem.* **2005**, 7, 844.