

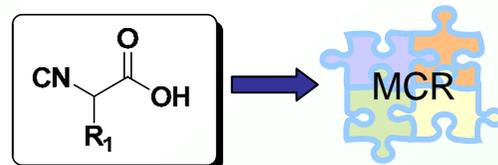
Séminaire Stéréo 2007/2008

4 octobre 2007

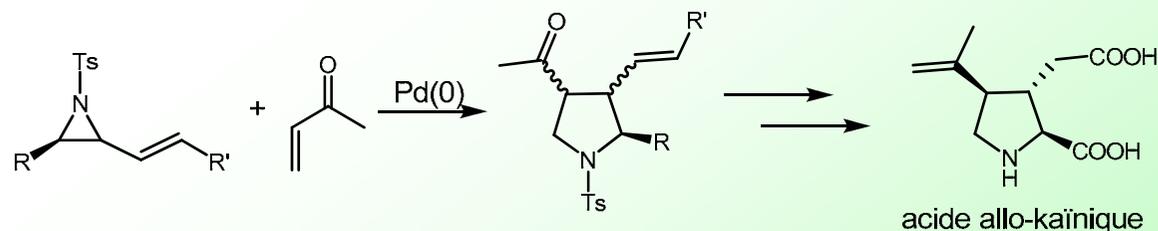
Travaux de thèse et postdoc

Damien BONNE

THESE : NOUVELLES REACTIONS MULTICOMPOSANT AVEC L'ACIDE ISOCYANOACETIQUE



POSTDOC : SYNTHÈSE DE PYRROLIDINE À PARTIR D'AZIRIDINES VINyliQUES PAR CATALYSE AU PALLADIUM : APPLICATION À LA SYNTHÈSE DE L'ACIDE ALLO-KAINIQUE



Nouvelles réactions multicomposant utilisant l'acide α -substitué α -isocyanoacétique

Damien BONNE

Travaux de thèse effectués à l'ICSN
sous la direction de Dr Jieping ZHU
et Dr Mouloud DEKHANE (AstraZeneca)

L'utilisation d'acide α -isocyanoacétique dans les MCR

- I) Les réactions multicomposant
- II) Synthèse de di- et tripeptides
- III) Homologation oxydante d'un carbone des aldéhydes en amides

Synthèse de furopyrrones par réaction à quatre composants

- I) Les α -isocyanoacétates dans les MCR
- II) Réactivité inhabituelle d'un α -arylisocyanoacétate

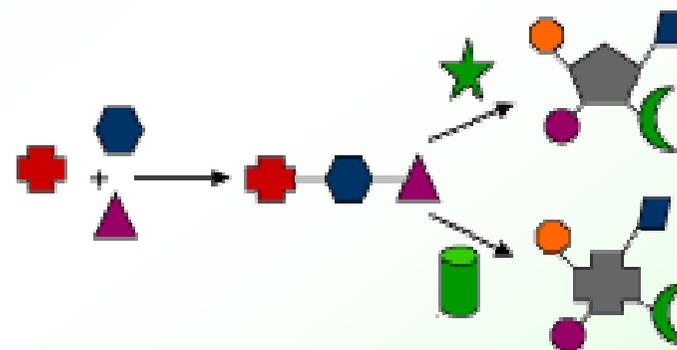
Synthèse de 4-iminobenzoxazines par réaction à trois composants

- I) Etude de la réactivité des 2-isocyanobenzamides
- II) Réarrangement des benzoxazines en quinazolines

Réactions multicomposant

MCR = Réaction où au moins trois réactifs sont combinés en un produit qui incorpore la majorité des fonctions ou atomes de départ

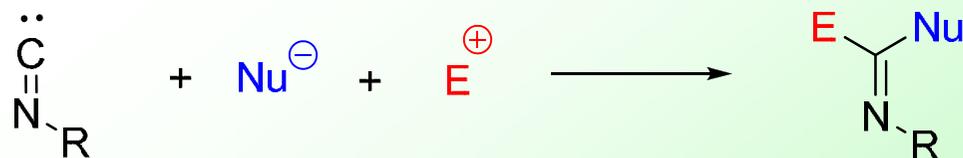
- ➡ Diversité, complexité
- ➡ Economie d'atomes
- ➡ Accès facile aux produits de départ



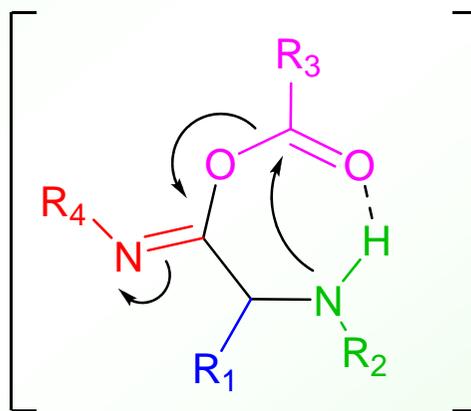
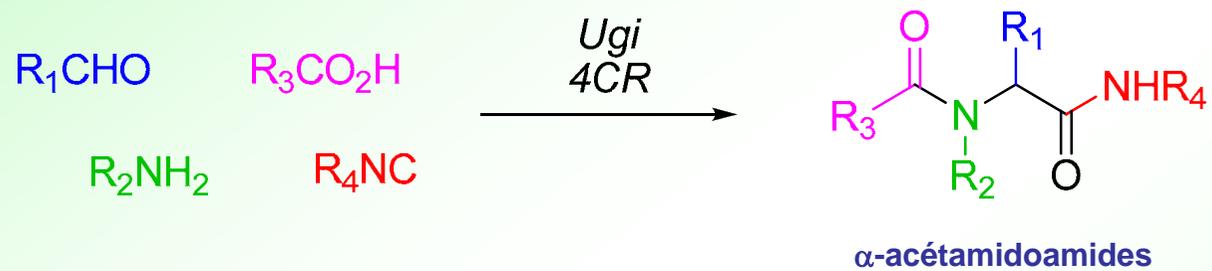
MCR avec un isonitrile = très populaire



- ➡ Acidité du proton en alpha
- ➡ Carbone divalent

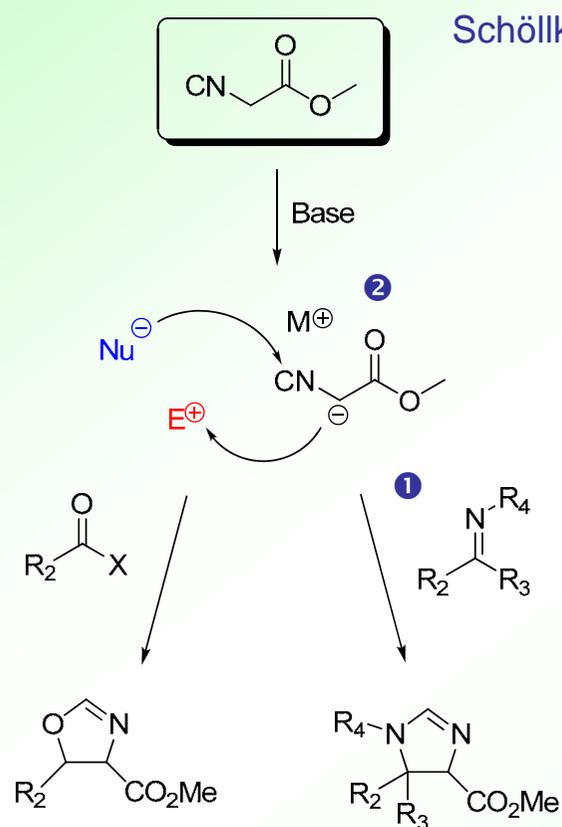


La réaction de Ugi

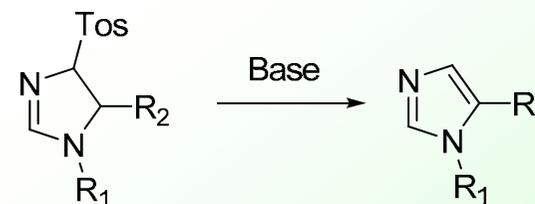
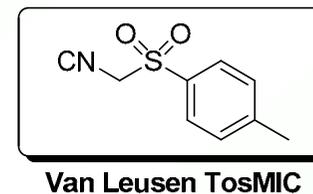


« adduit α »

Les isonitriles fonctionnalisés

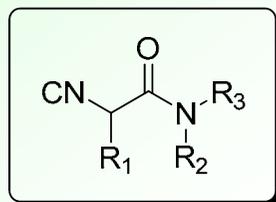


Chimie initiée par le
carbone en alpha

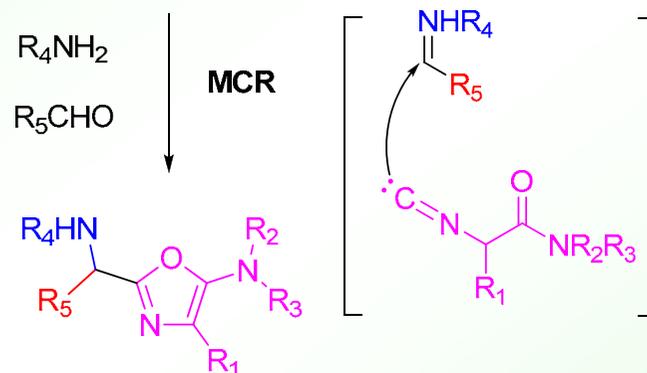


oxazoles, thiazoles
imidazoles, pyrroles...

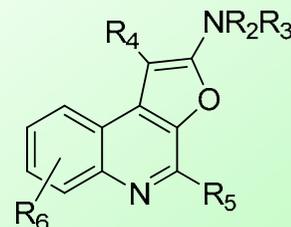
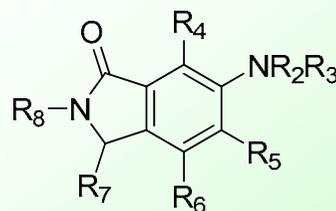
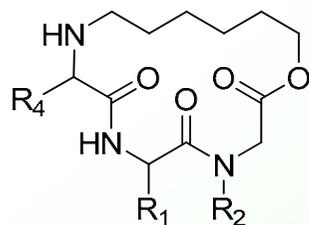
Utilisation de l'isocyanoacétamide dans les MCR



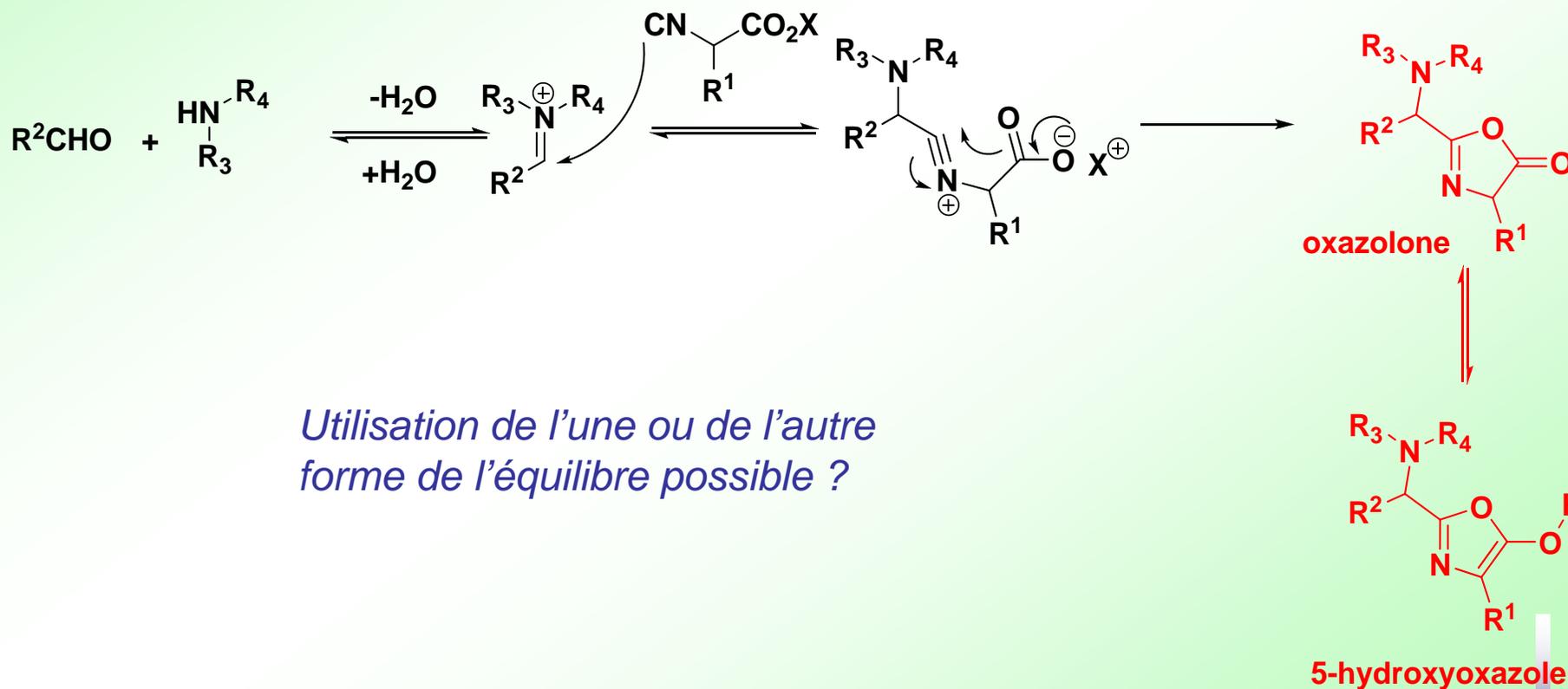
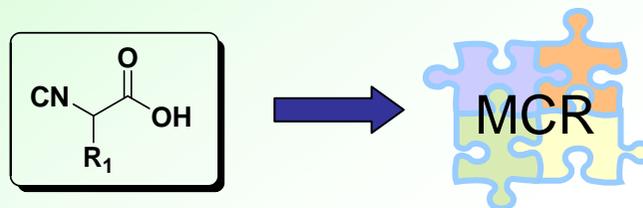
Chimie initiée par le carbone de l'isonitrile



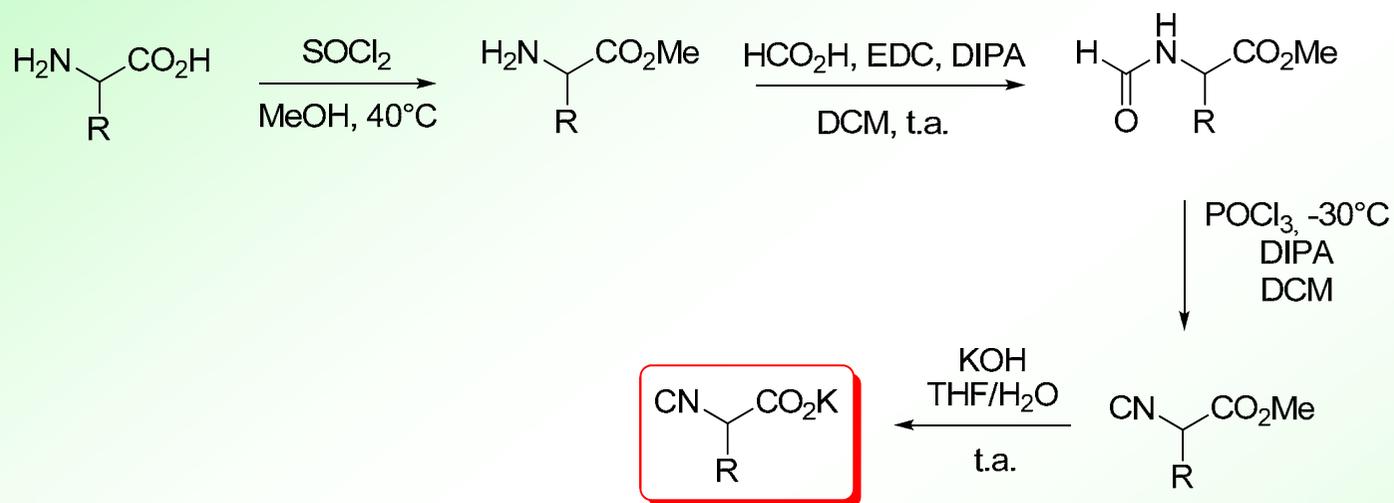
TRANSFORMATIONS DOMINO



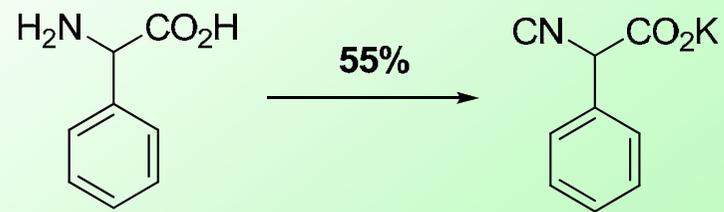
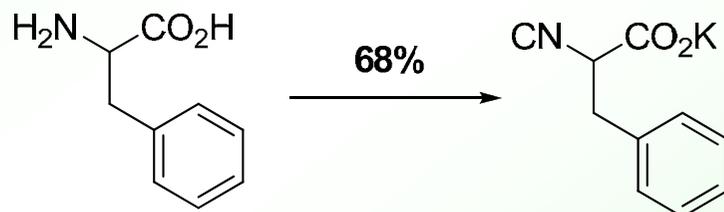
Notre projet : L'acide isocyanoacétique dans les MCR



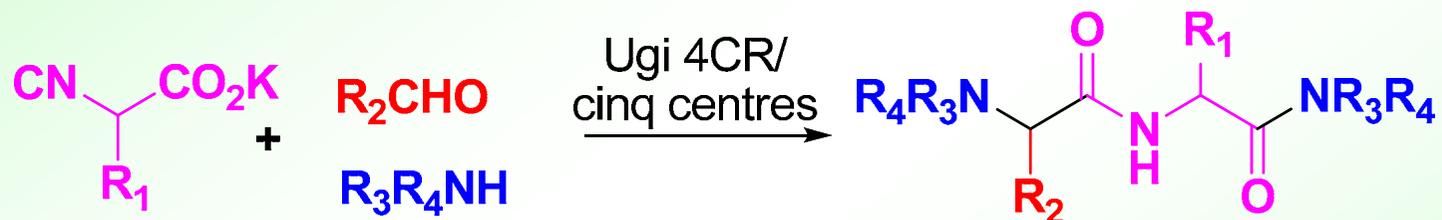
Synthèse du composant isonitrile



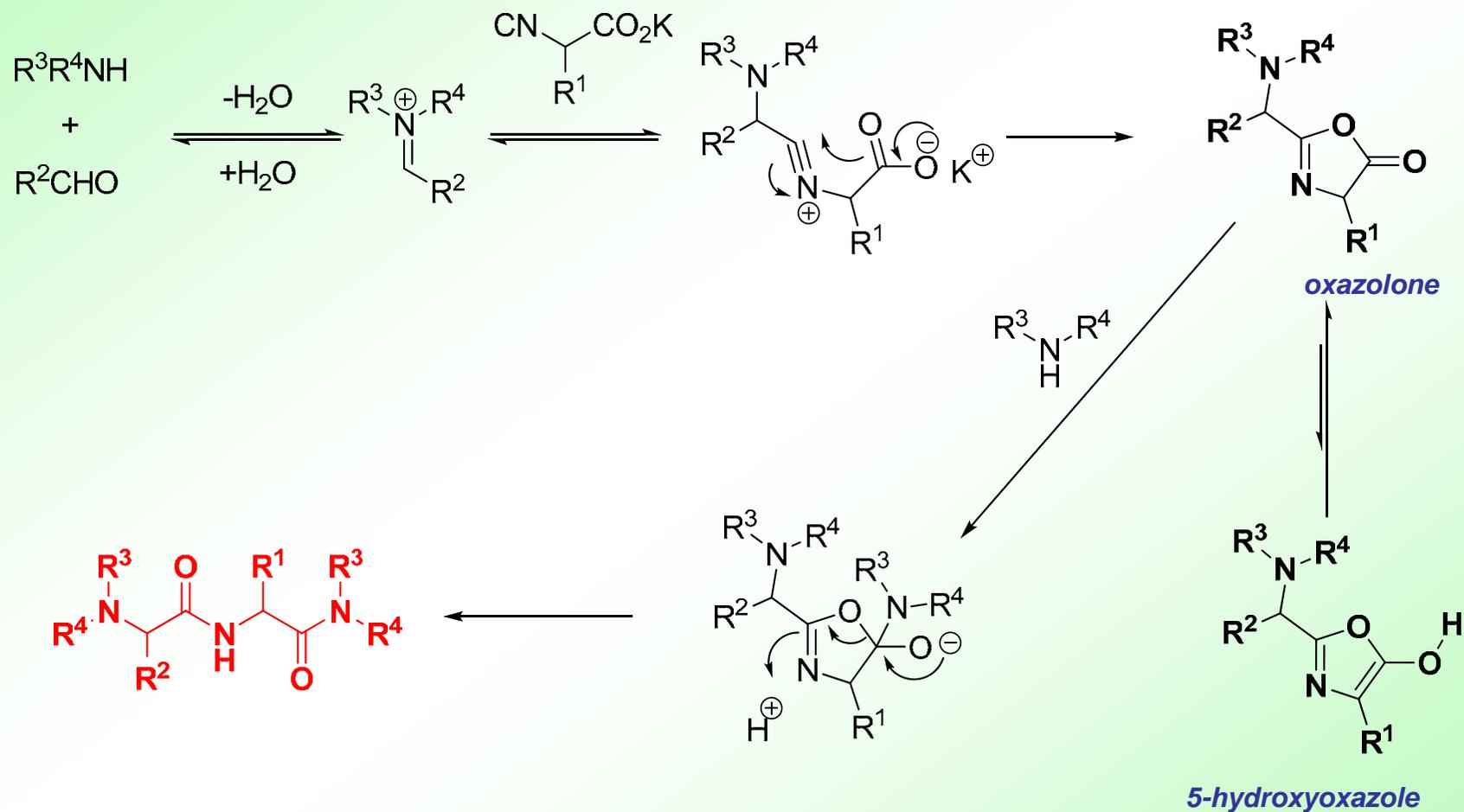
Exemples



L'acide α -isocynoacétique pour la synthèse de peptides

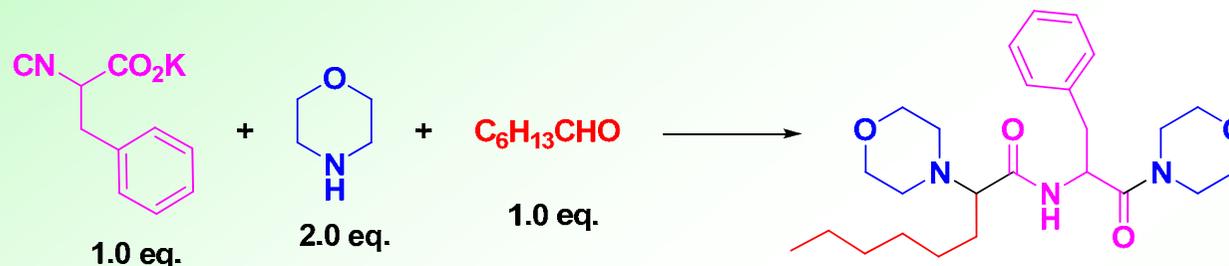


Mécanisme réactionnel



L'oxazolone devrait être l'espèce majoritaire dans l'équilibre

Optimisation des conditions réactionnelles



Solvant	T(°C)	Additif	Rdt
Toluène	t.a.	NH_4Cl	90 %
Toluène	t.a.	-	17 %
Toluène	t.a.	LiBr	16 %
Toluène	t.a.	CSA	44 %
Ethanol	t.a.	NH_4Cl	30 %
Toluène	60°C	NH_4Cl	83 %

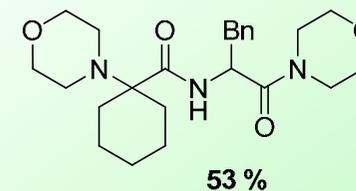
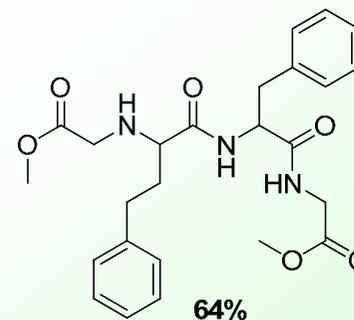
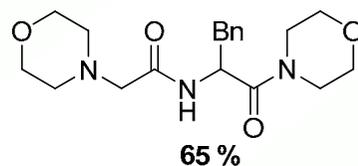
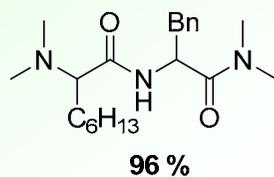
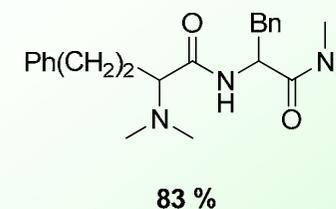
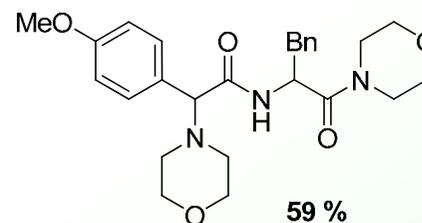
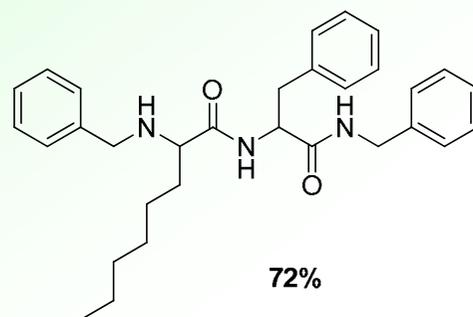
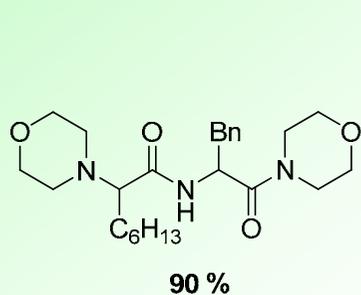
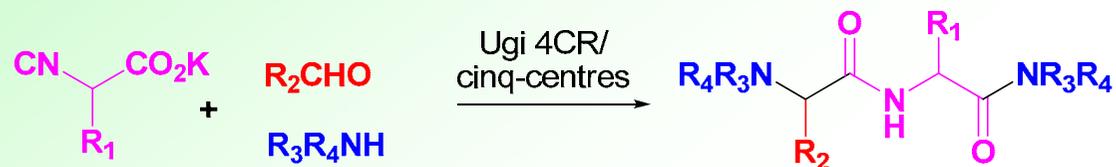
➡ NH_4Cl = Source de proton = favoriser la formation de l'iminium et le rendre plus réactif vis-à-vis de l'isonitrile

➡ CSA = acide plus fort = chute du rendement

➡ Effet du solvant très important (toluène vs éthanol)



Champ d'application

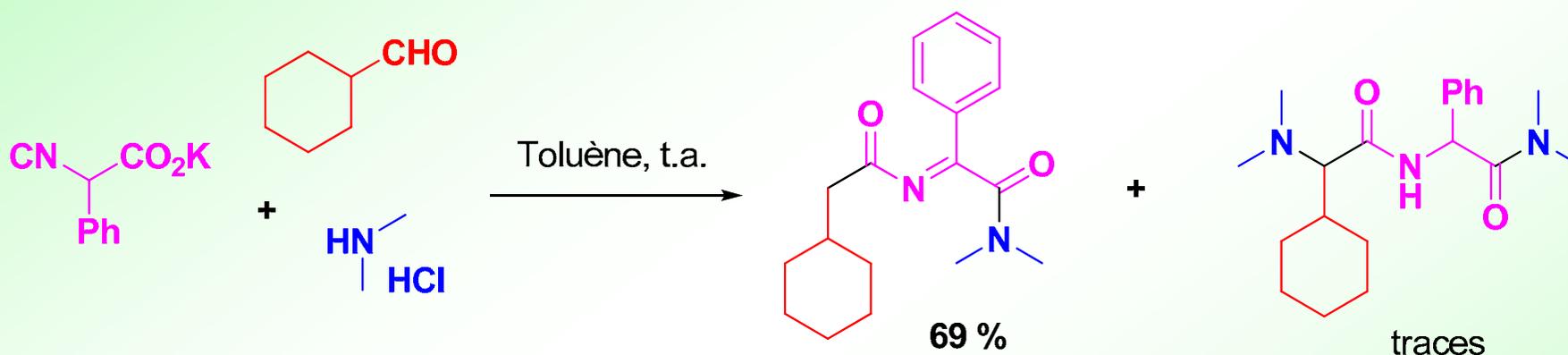


Amines primaires, secondaires, aminoesters

Aldéhydes aliphatiques, aromatiques, formaldéhyde, cétones

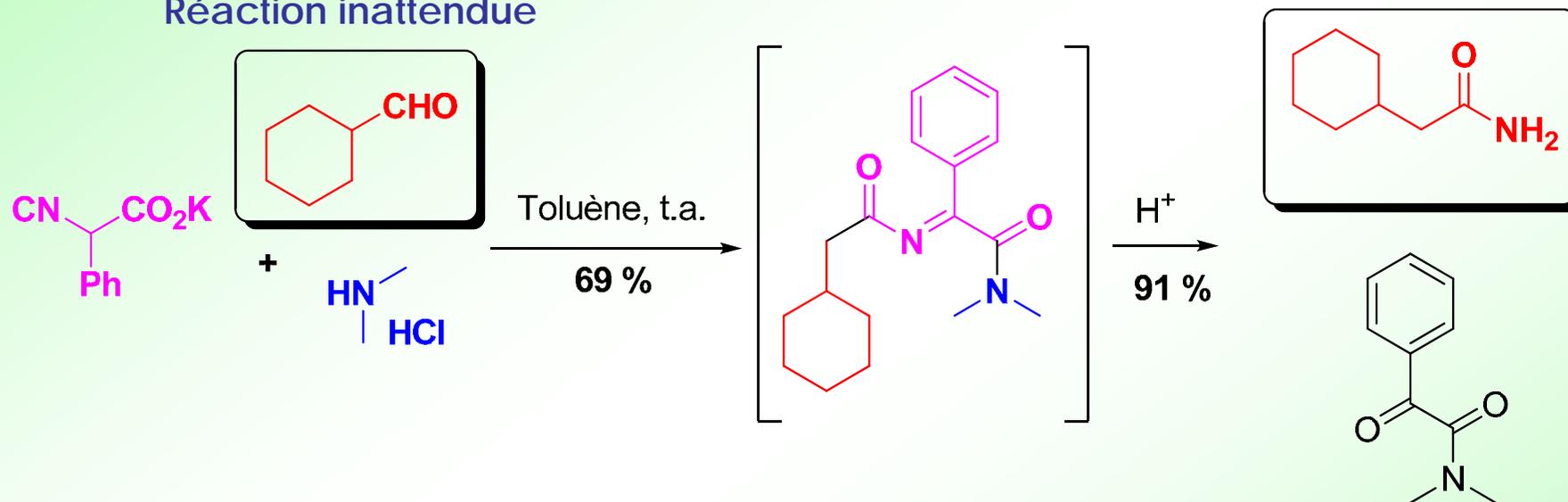
Homologation oxydante d'un carbone d'aldéhydes en amides

Réaction inattendue



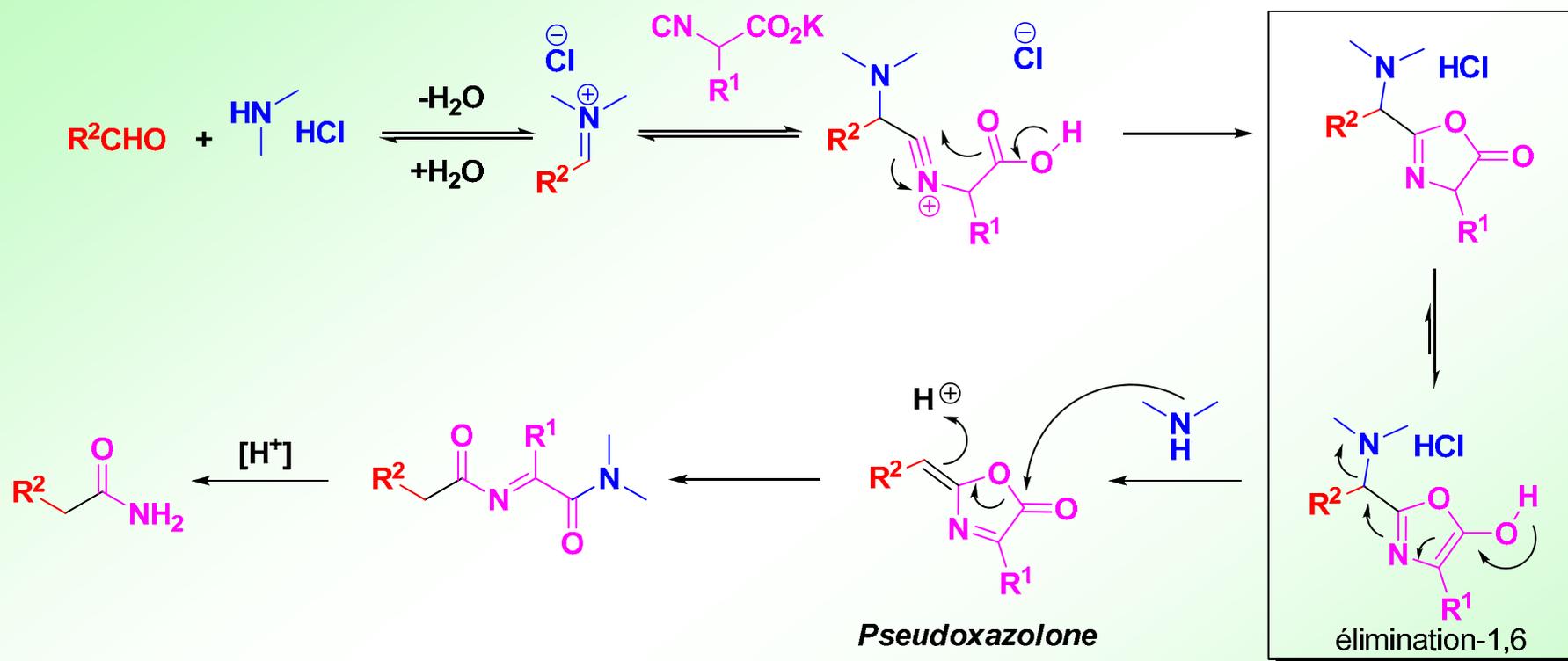
- Le peptide désiré n'est pas formé (seulement des traces)
- L'utilisation de la diméthylamine HCl est requise
- L'utilisation d'un isonitrile portant un groupement aryle est requise

Réaction inattendue



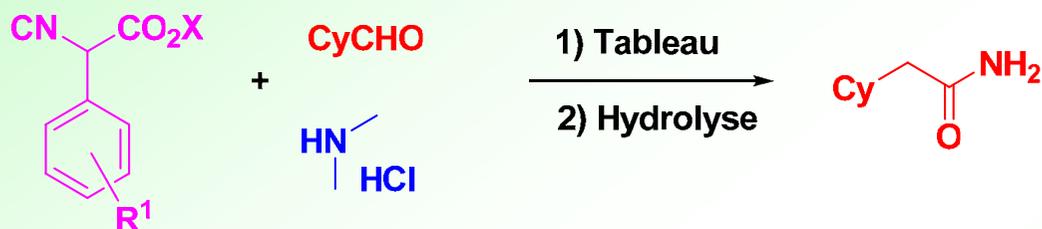
- Le peptide désiré n'est pas formé (seulement des traces)
- L'utilisation de la **diméthylamine HCl** est requise
- L'utilisation d'un isonitrile portant un groupement **aryle** est requise
- **Homologation oxydante d'un carbone d'aldéhydes en amides**

Mécanisme réactionnel supposé



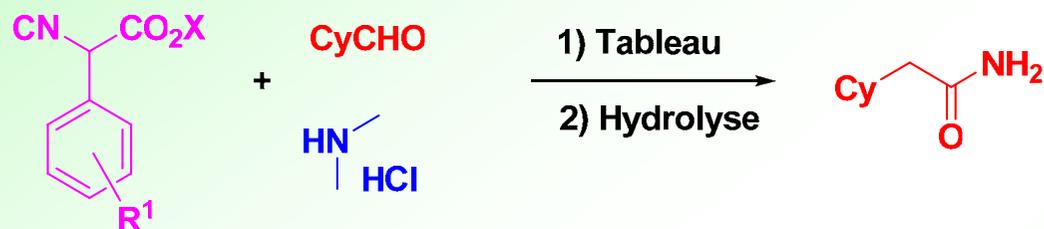
- L'équilibre oxazolone – 5-hydroxyoxazole est crucial
- La nature **ARYLE** de R^1 devrait favoriser la formation du 5-hydroxyoxazole
- L'ouverture de la pseudoxazolone par la diméthylamine donnerait le N-acyliminoamide

Optimisation des conditions réactionnelles



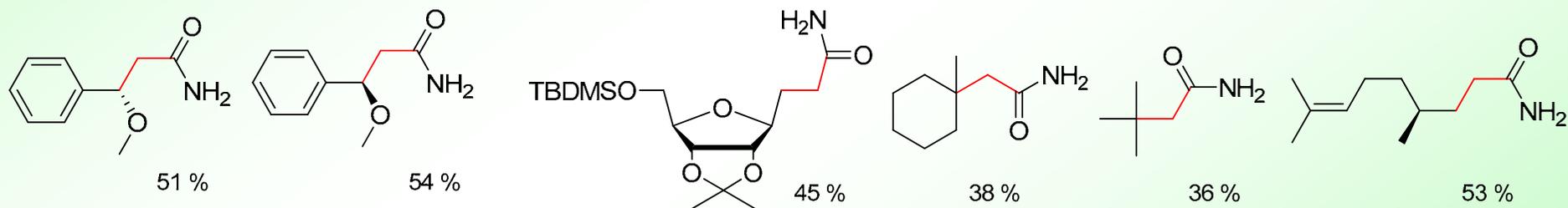
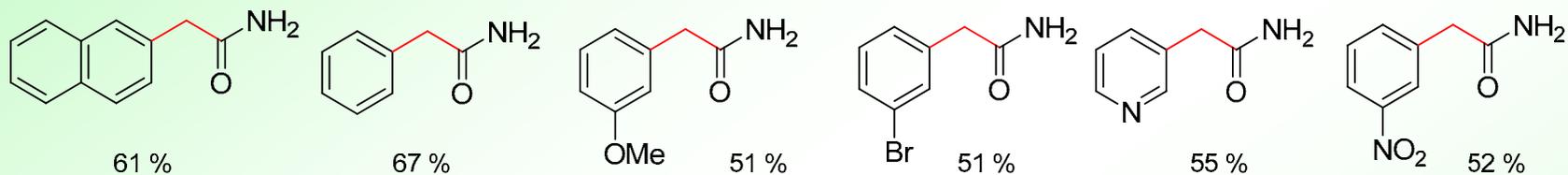
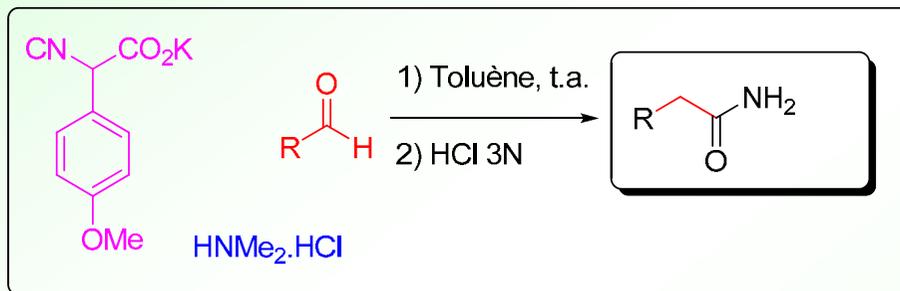
Entrée	R ¹	Solvant	Sel (X=)	Rdt (%)
1	H	Toluène	K	63
2	H	THF	K	47
3	H	MeOH	K	62
4	H	DMSO	K	7
5	2-fluoro	Toluène	K	32
6	4-méthoxy	Toluène	Li	53
7	4-méthoxy	Toluène	K	71
8	4-méthoxy	Toluène	Cs	77
9	3,4-diméthoxy	Toluène	K	69
10	4-diméthylamino	Toluène	K	66
11	4-méthoxy	Toluène	K	81

Effet de la substitution de l'isonitrile

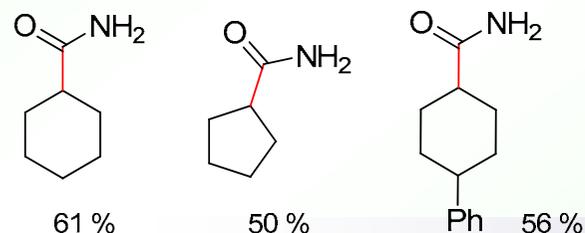


Entrée	R ¹	Solvant	Sel (X=)	Rdt (%)
1	H	Toluène	K	63
2	H	THF	K	47
3	H	MeOH	K	62
4	H	DMSO	K	7
5	2-fluoro	Toluène	K	32
6	4-méthoxy	Toluène	Li	53
7	4-méthoxy	Toluène	K	71
8	4-méthoxy	Toluène	Cs	77
9	3,4-diméthoxy	Toluène	K	69
10	4-diméthylamino	Toluène	K	66
11	4-méthoxy	Toluène	K	81

Homologation d'aldéhydes

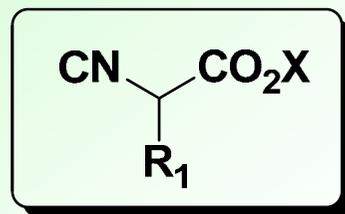


Homologation de cétones

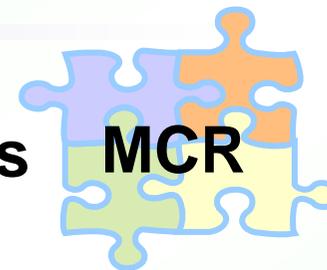


Transformation efficace pour :

- Aldéhydes aliphatiques
- Aldéhydes aromatiques
- Aldéhydes avec un centre chiral en alpha
- Quelques cétones cycliques



utile pour les MCR



R₁ = Alkyl

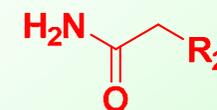
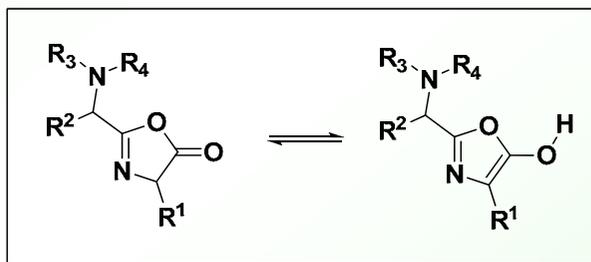
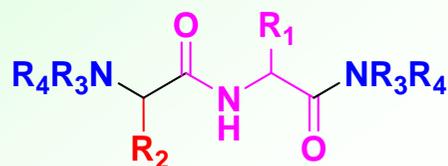
HNR₃R₄

R₂CHO

R₁ = Aryl

HNMe₂ .HCl

R₂CHO



- L'équilibre gouverne le chemin réactionnel
- Réaction d'homologation = transformation « one-pot »
- Isonitrile = donneur de « CONH₂ » à l'aldéhyde
- HNMe₂ = molécule, vecteur de la réaction, pour activer/terminer la séquence réactionnelle

L'utilisation d'acide α -isocyanoacétique dans les MCR

- I) Les réactions multicomposant
- II) Synthèse de di- et tripeptides
- III) Homologation oxydante d'un carbone des aldéhydes en amides

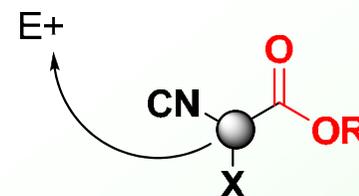
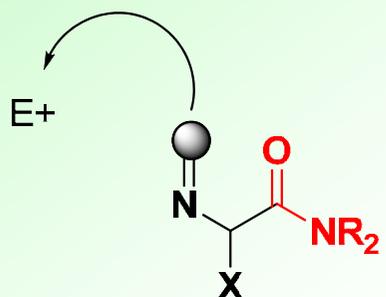
Synthèse de furopyrrrolones par réaction à quatre composants

- I) **Les α -isocyanoacétates dans les MCR**
- II) **Réactivité inhabituelle d'un α -arylisocyanoacétate**

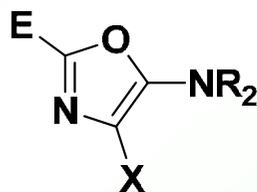
Synthèse de 4-iminobenzoxazines par réaction à trois composants

- I) Etude de la réactivité des 2-isocyanobenzamides
- II) Réarrangement des benzoxazines en quinazolines

Comparaison entre : isocyanoacétamide / isocyanoacétate



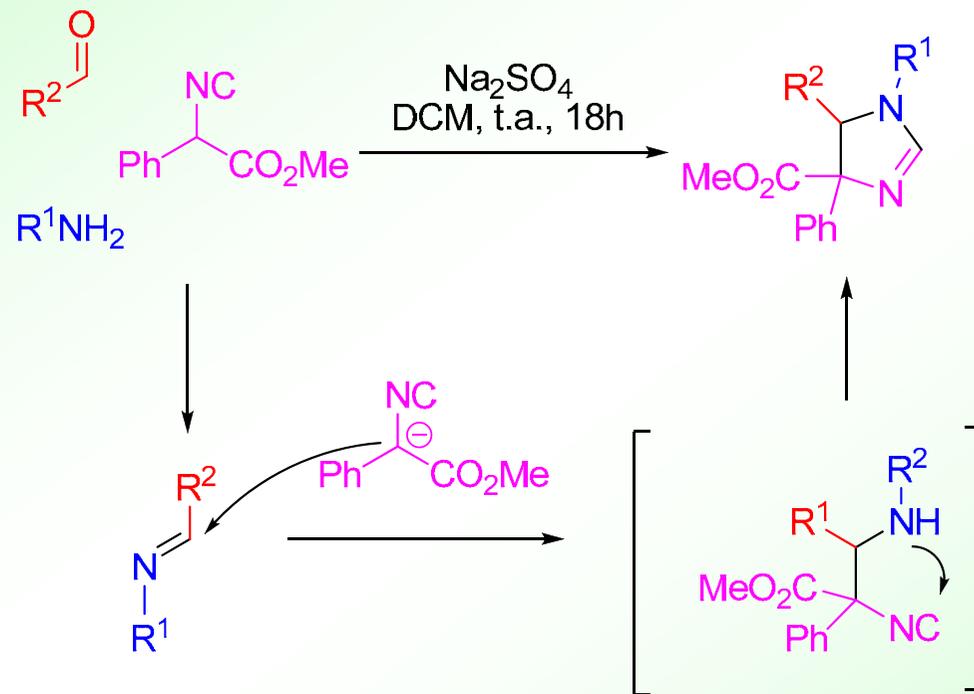
Proton en alpha moins acide
Carbone de l'isonitrile un peu plus nucléophile
Plus forte basicité de Lewis de l'oxygène de l'amide



Chimie du laboratoire

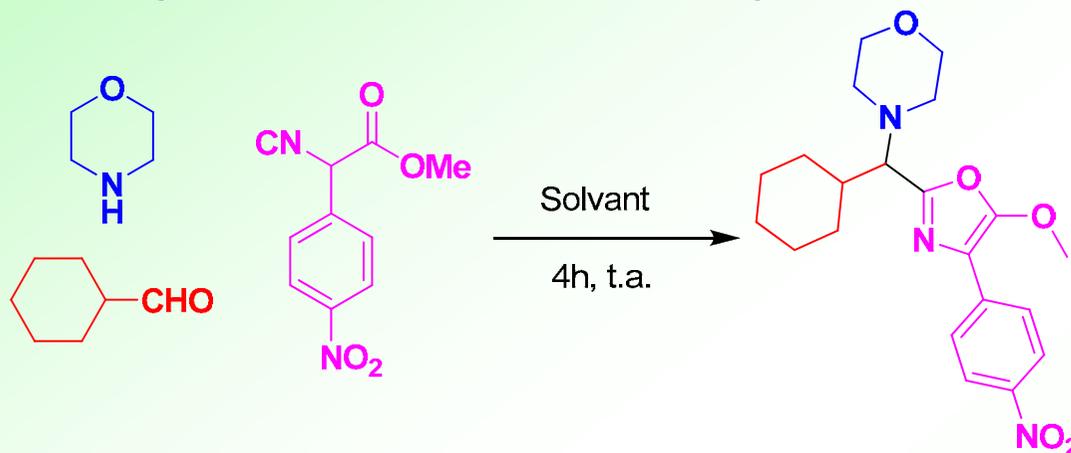
Schöllkopf
Van Leusen

Synthèse de 2-imidazolines de Orru

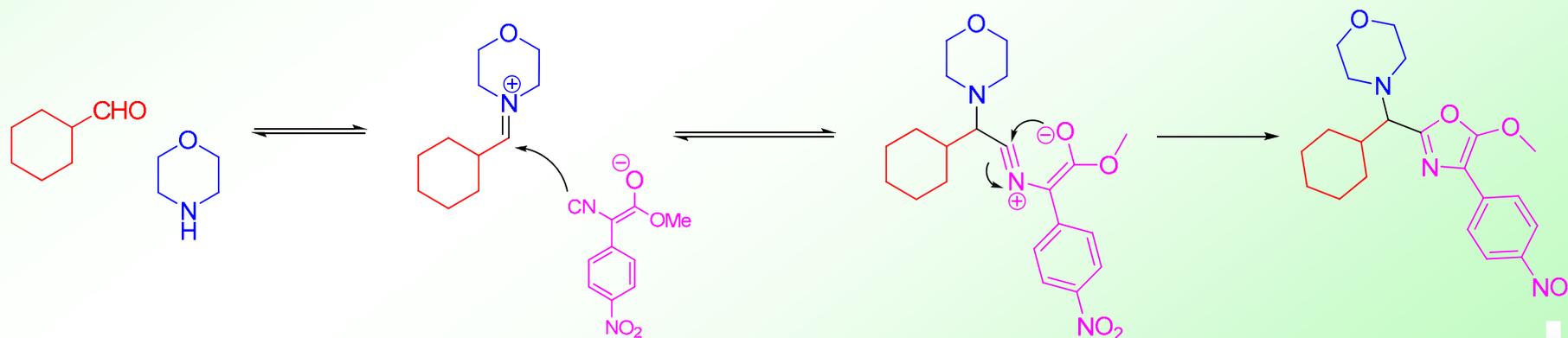


- L'amine joue le rôle de base et déprotone l'isonitrile en alpha
- L'anion généré attaque l'imine

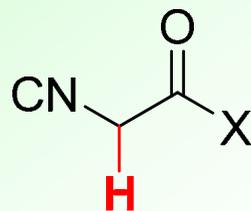
Synthèse de 5-méthoxyoxazoles



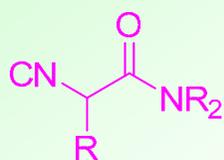
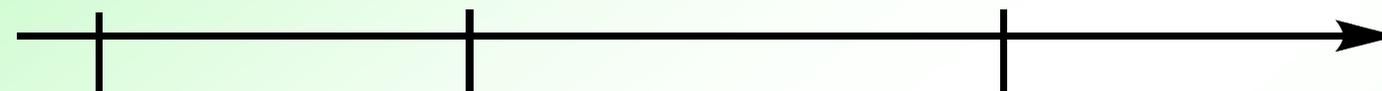
La réactivité est initiée
par le carbone de l'isonitrile



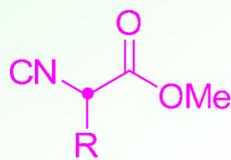
Synthèse à quatre composants de furopyrrolones



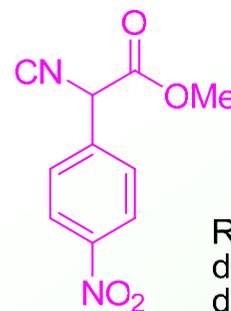
Acidité du proton en alpha



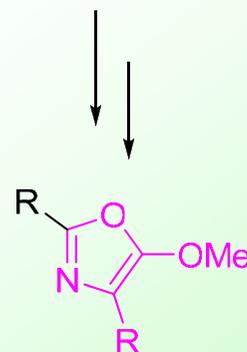
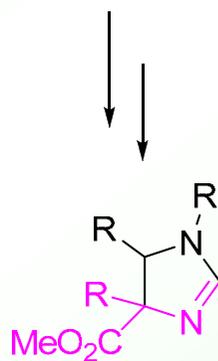
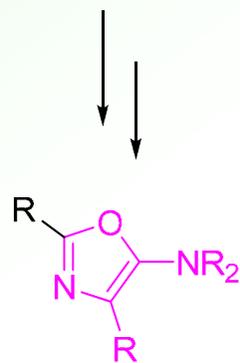
Réactivité du carbone de l'isonitrile



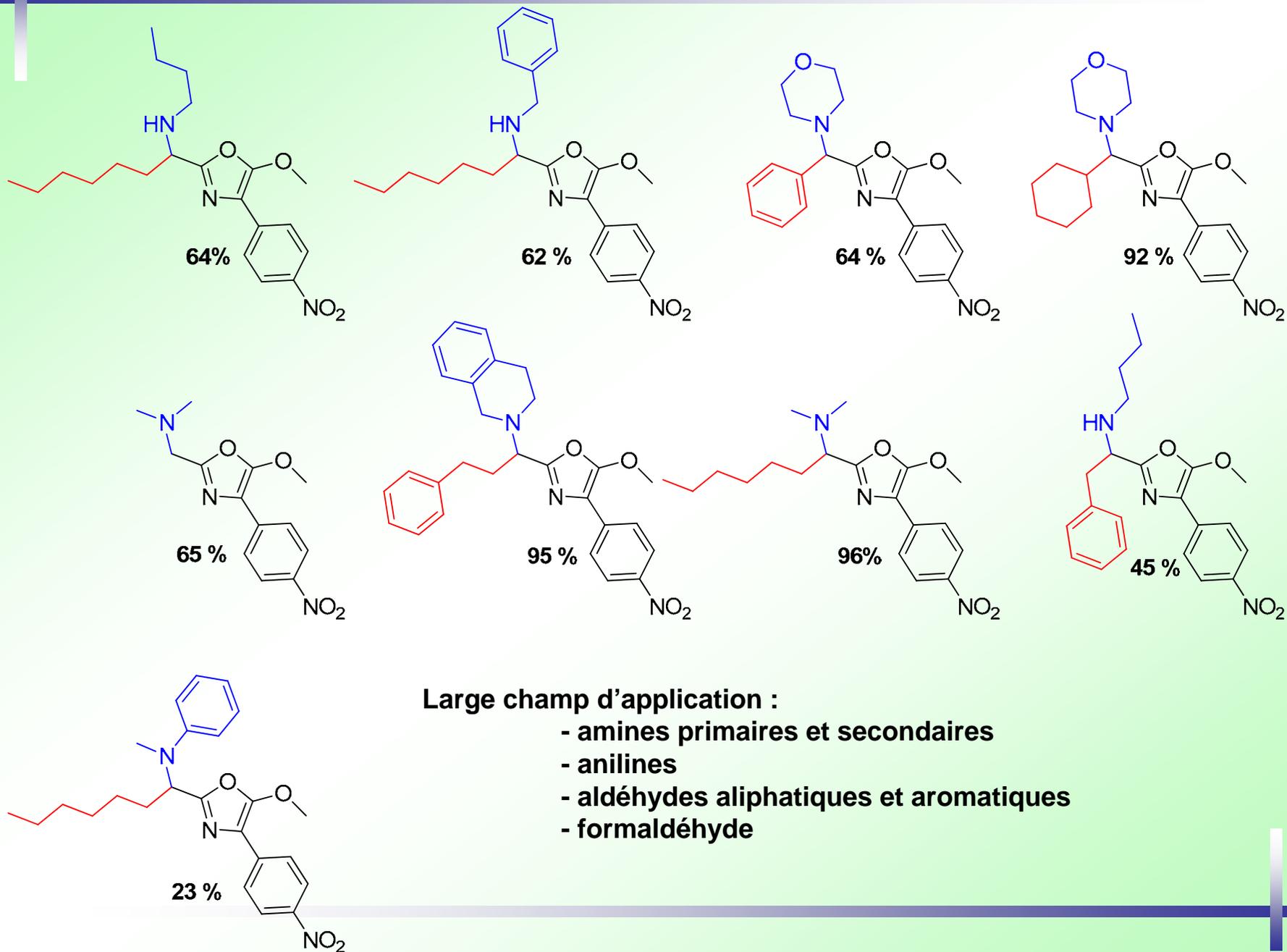
Réactivité du carbone en alpha



Réactivité du carbone de l'isonitrile



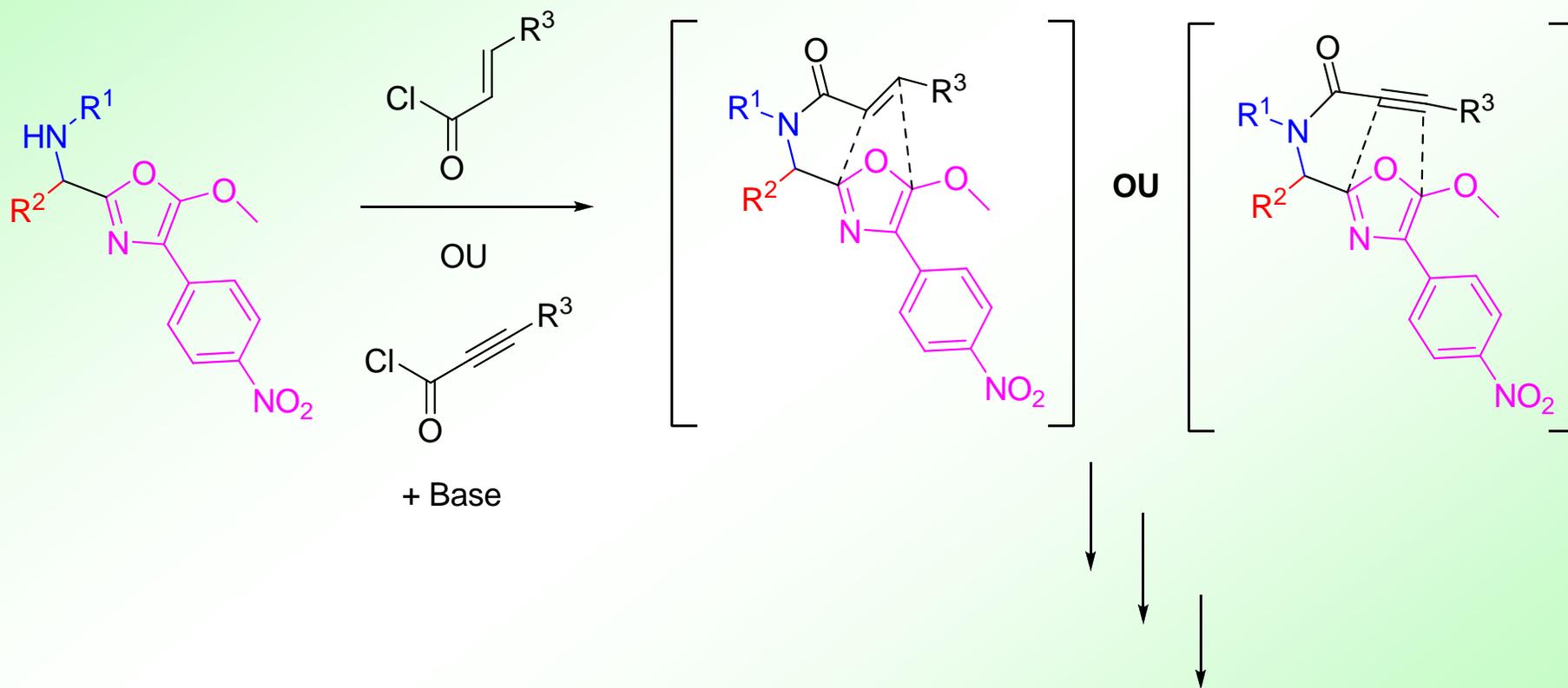
Synthèse à quatre composants de furopyrrolones



Large champ d'application :

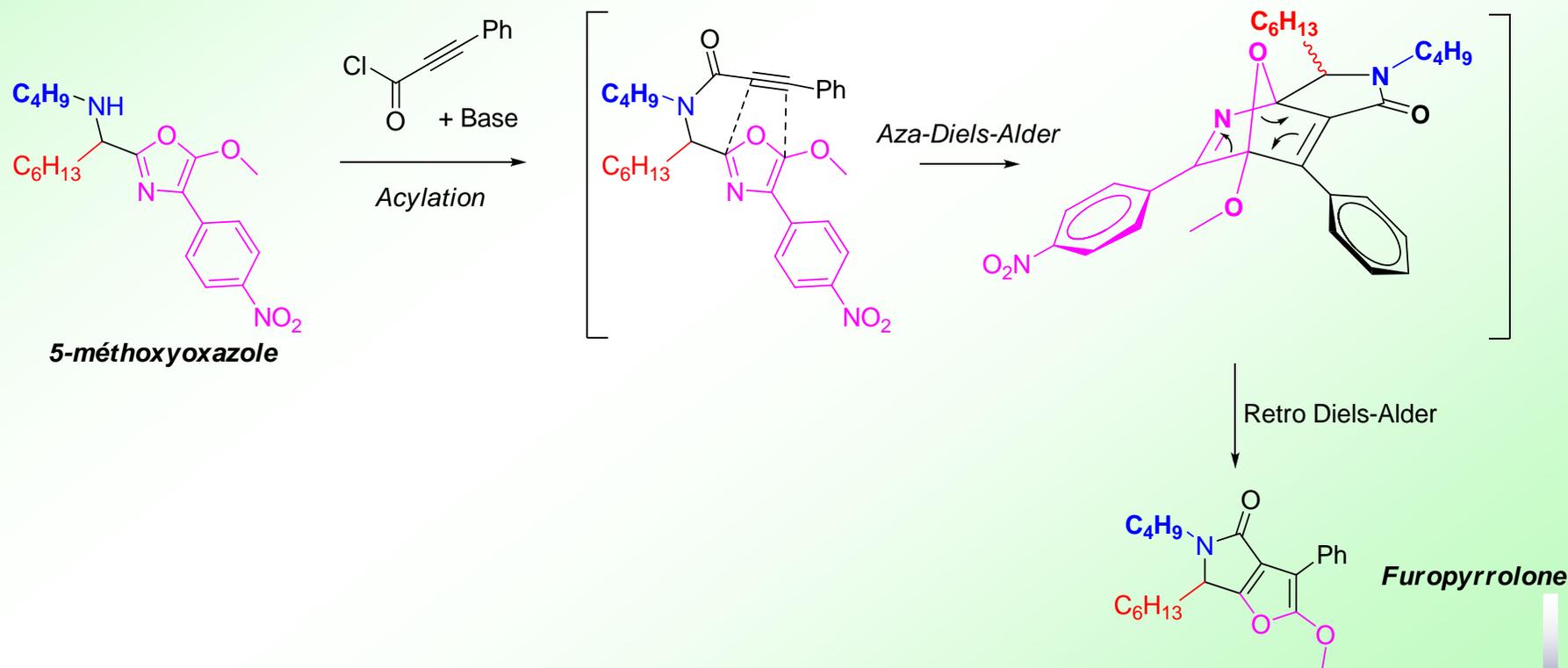
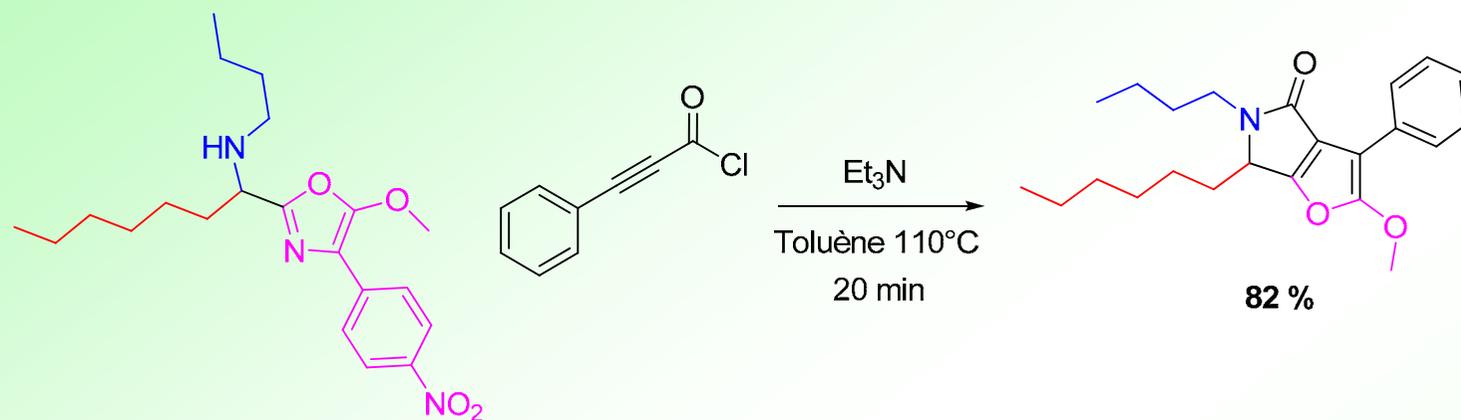
- amines primaires et secondaires
- anilines
- aldéhydes aliphatiques et aromatiques
- formaldéhyde

Exploitation du 5-méthoxyoxazole dans des réactions de Diels-Alder intramoléculaires

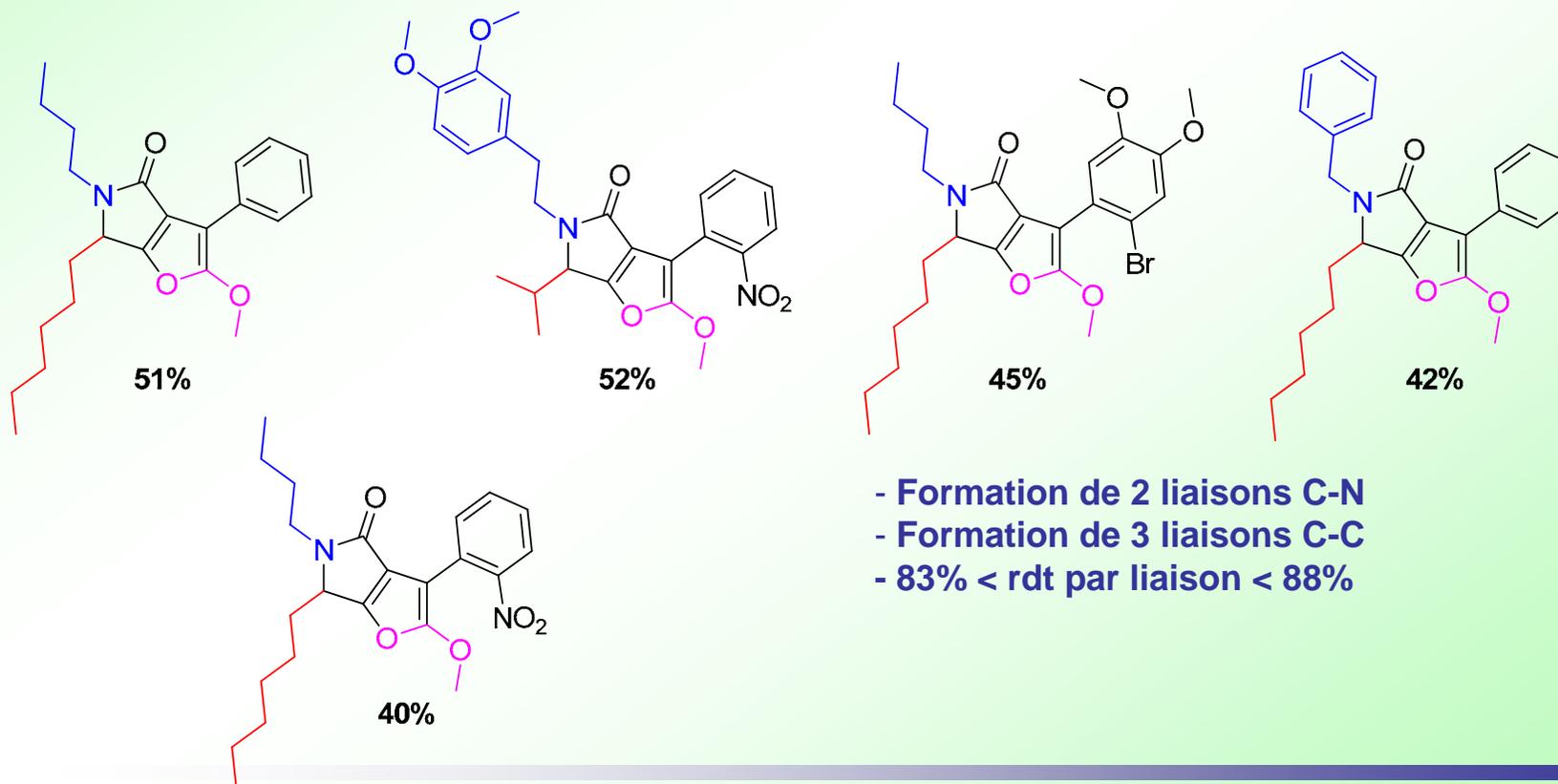
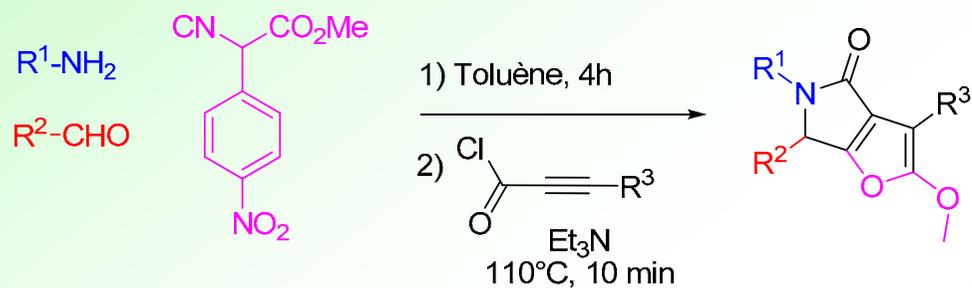


PRODUITS de AZA-DIELS-ALDER

Synthèse à quatre composants de furopyrrolones

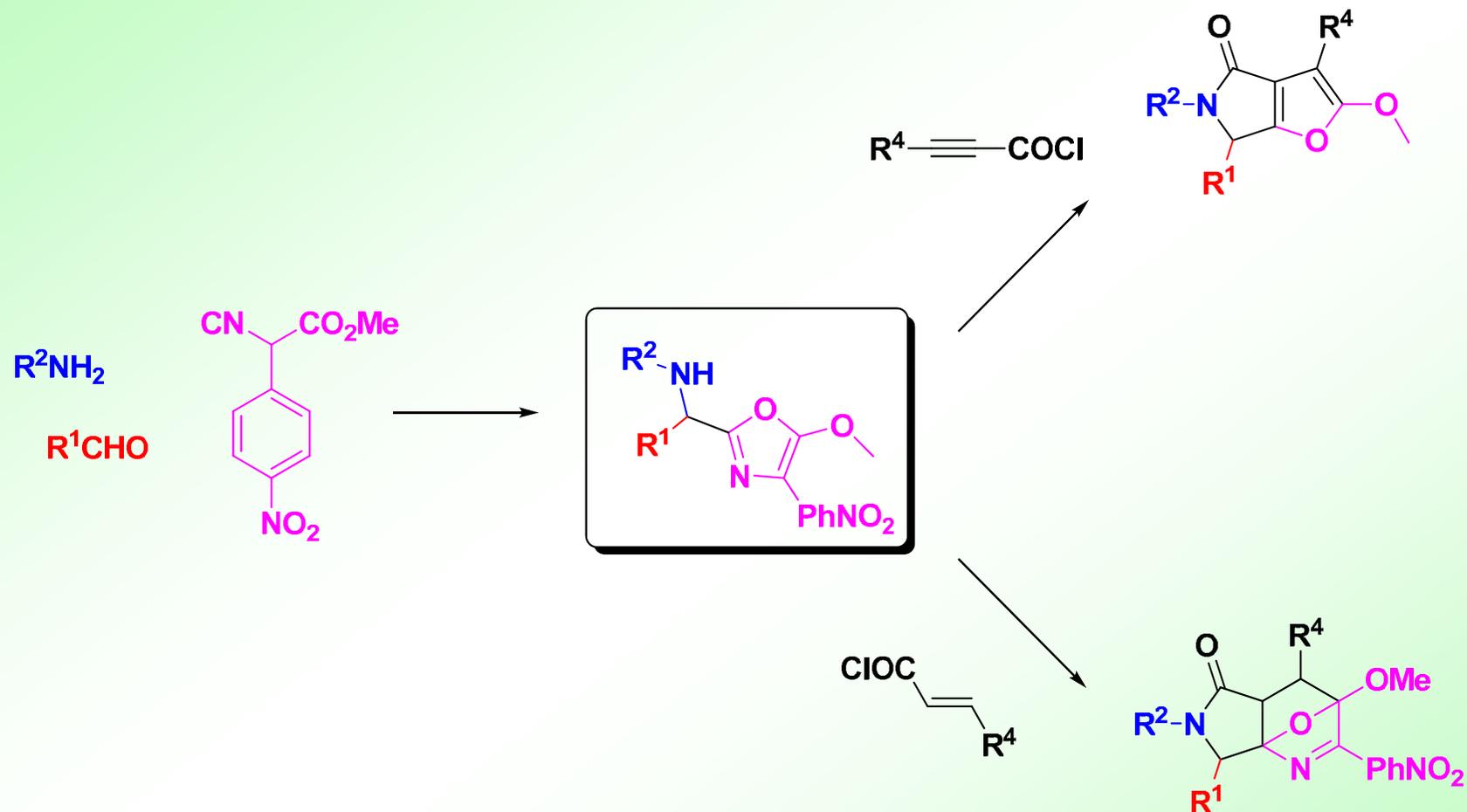


Séquence « one pot »



- Formation de 2 liaisons C-N
- Formation de 3 liaisons C-C
- $83\% < \text{rdt par liaison} < 88\%$

CONCLUSION



Le groupement p -nitrophényle est responsable de la réactivité inhabituelle de cet isocynoacétate (réactivité type isocynoacétamide).

L'utilisation d'acide α -isocyanoacétique dans les MCR

- I) Les réactions multicomposant
- II) Synthèse de di- et tripeptides
- III) Homologation oxydante d'un carbone des aldéhydes en amides

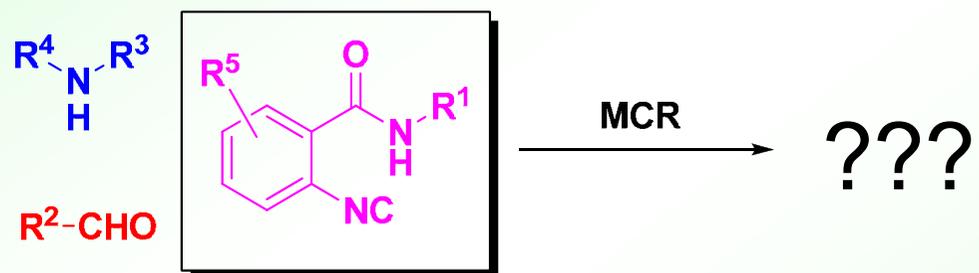
Synthèse de furopyrrrolones par réaction à quatre composants

- I) Les α -isocyanoacétates dans les MCR
- II) Réactivité inhabituelle d'un α -arylisocyanoacétate

Synthèse de 4-iminobenzoxazines par réaction à trois composants

- I) Etude de la réactivité des 2-isocyanobenzamides
- II) Réarrangement des benzoxazines en quinazolines

Réactivité de l'orthoisonocyanobenzamide

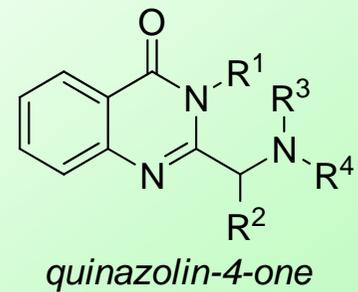
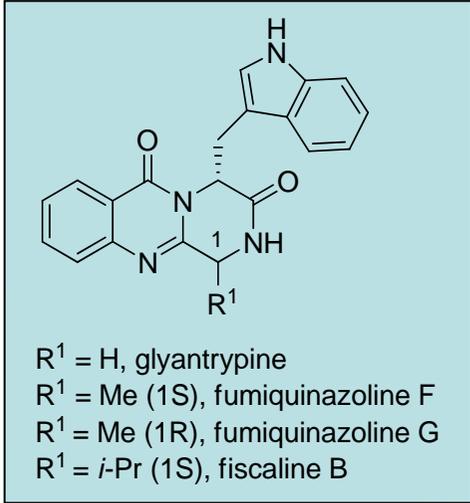


L'isonitrile joue le rôle de réactif bifonctionnel

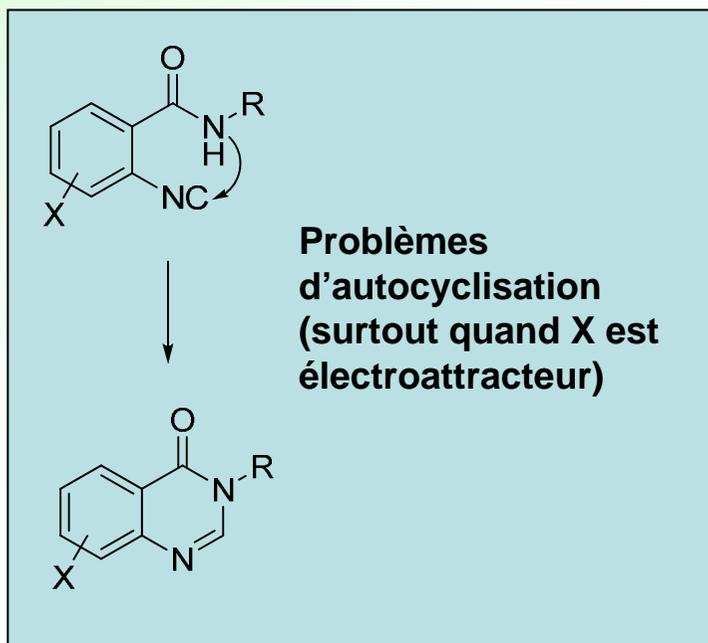
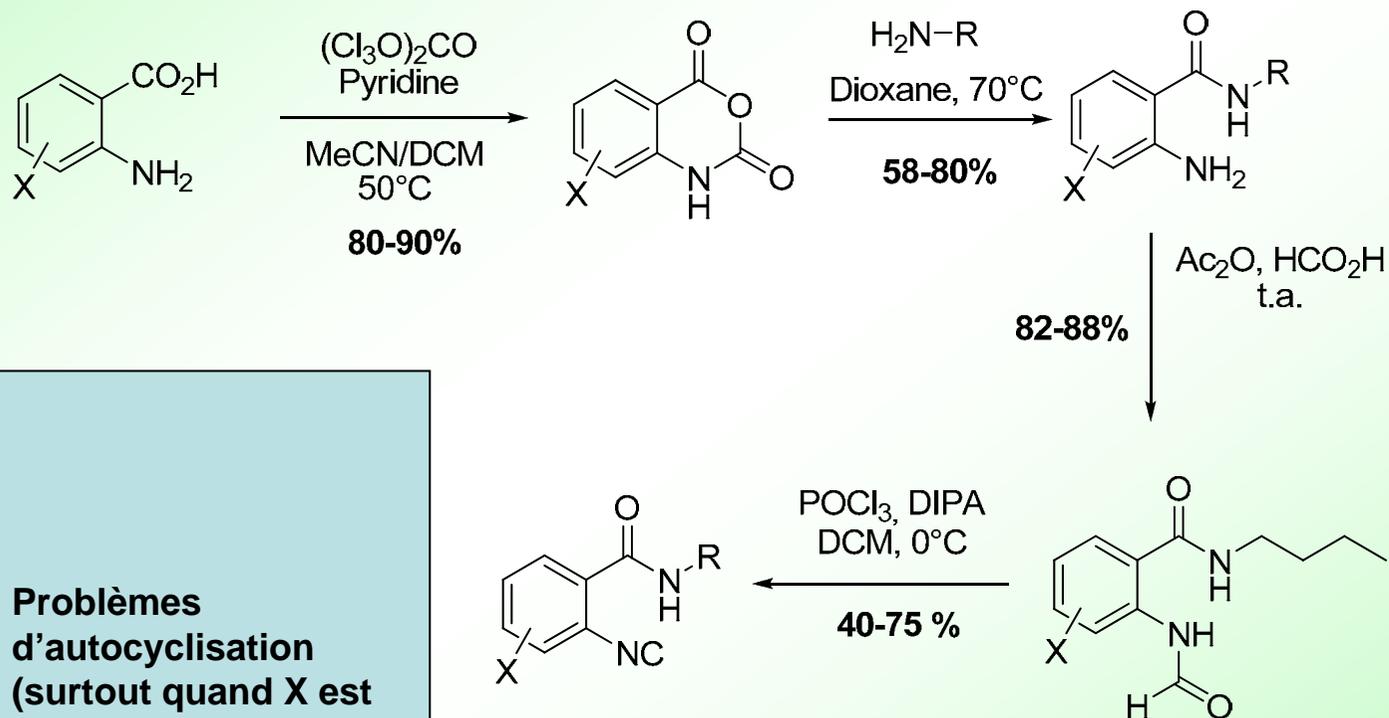
Ce type d'isonitrile n'a jamais été synthétisé

Synthèse de 4-Iminobenzoxazines par réaction à trois composants

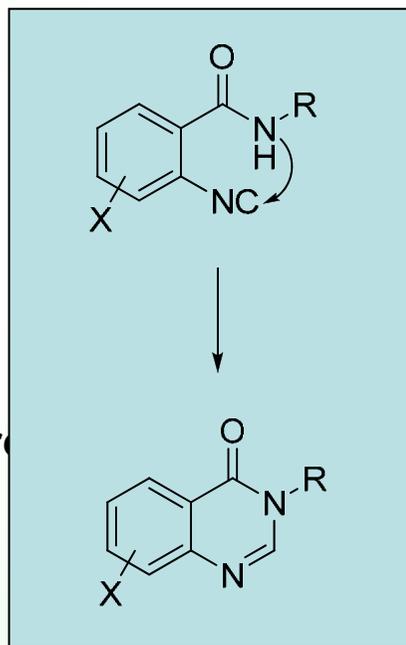
Activité biologique en agrochimie
Brevet par Dupont



Synthèse du réactif bifonctionnel



Synthèse de 4-iminobenzoxazines par réaction à trois composants

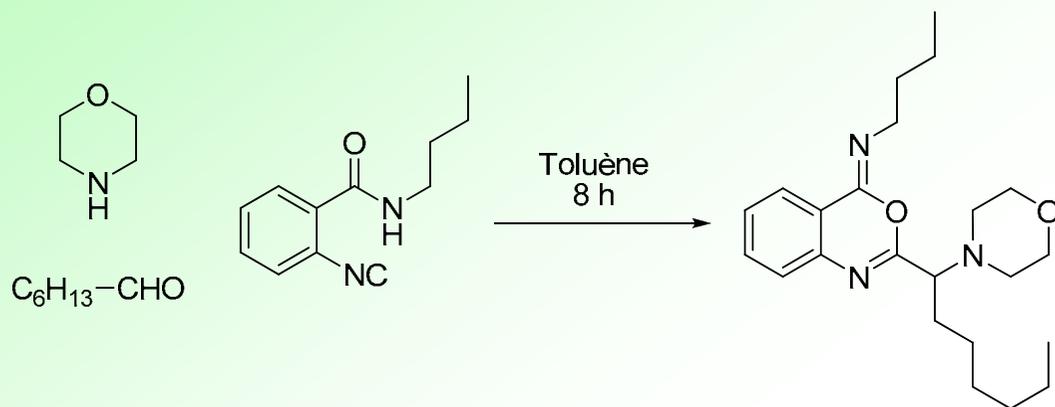


Nucléophile mou (azote)
réagit sur électrophile
mou (carbone isonitrile)

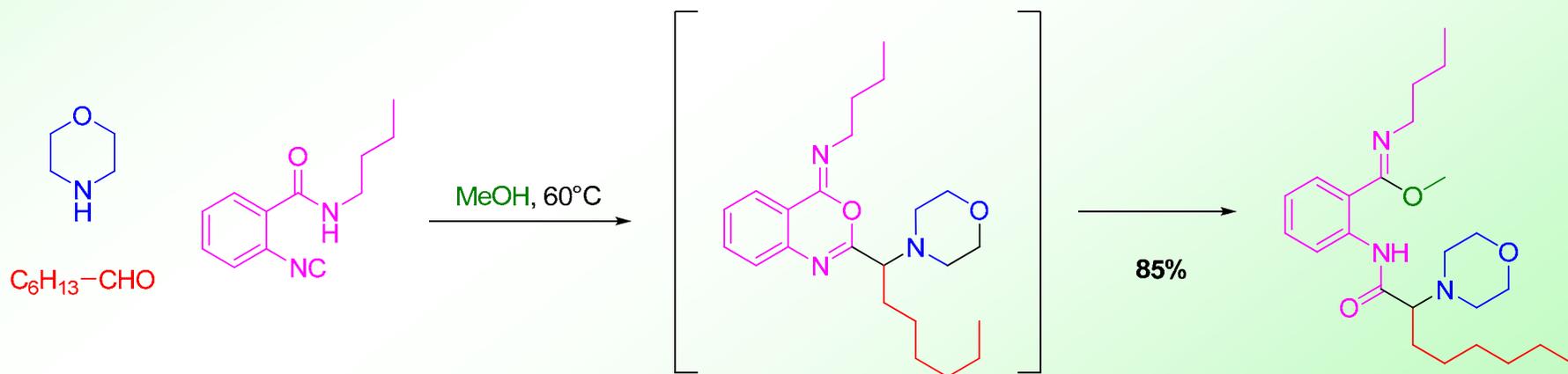
Nucléophile dur (oxygène) réagit sur électrophile dur (nitrilium)

Nucléophile dur (oxygène) réagit sur électrophile dur (nitrilium)

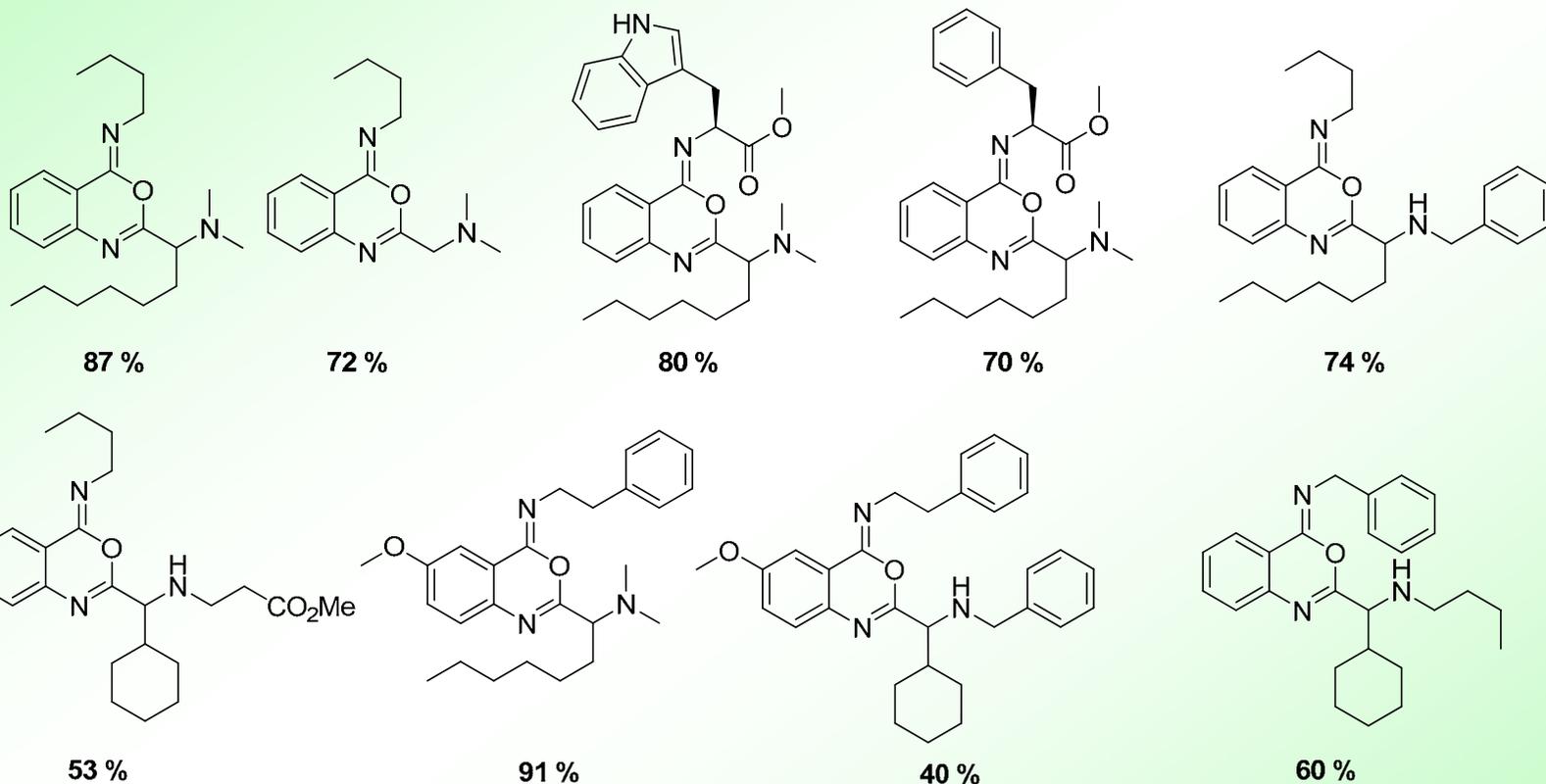
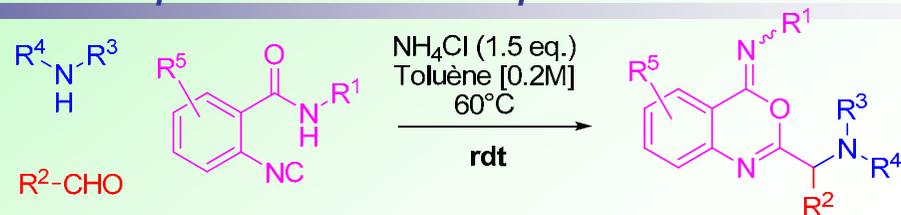
Mise au point de la réaction



Additif	T(°C)	Rdt
-	60°C	61%
NH_4Cl	t.a.	78%
NH_4Cl	60°C	90%



Synthèse de 4-Iminobenzoxazines par réaction à trois composants

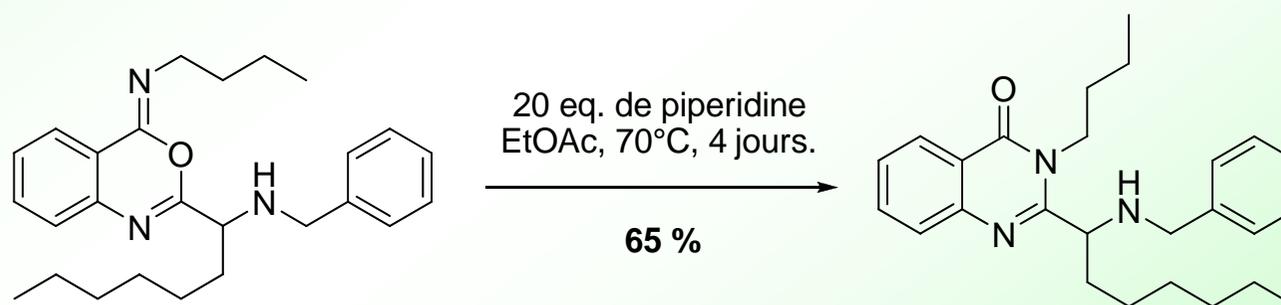
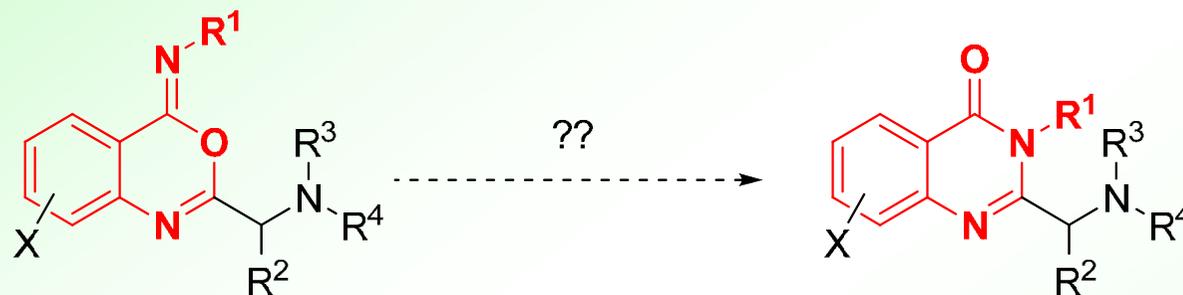


Les aldéhydes aromatiques ne participent pas à la réaction

Amines primaires et secondaires peuvent être employées (pas les anilines)

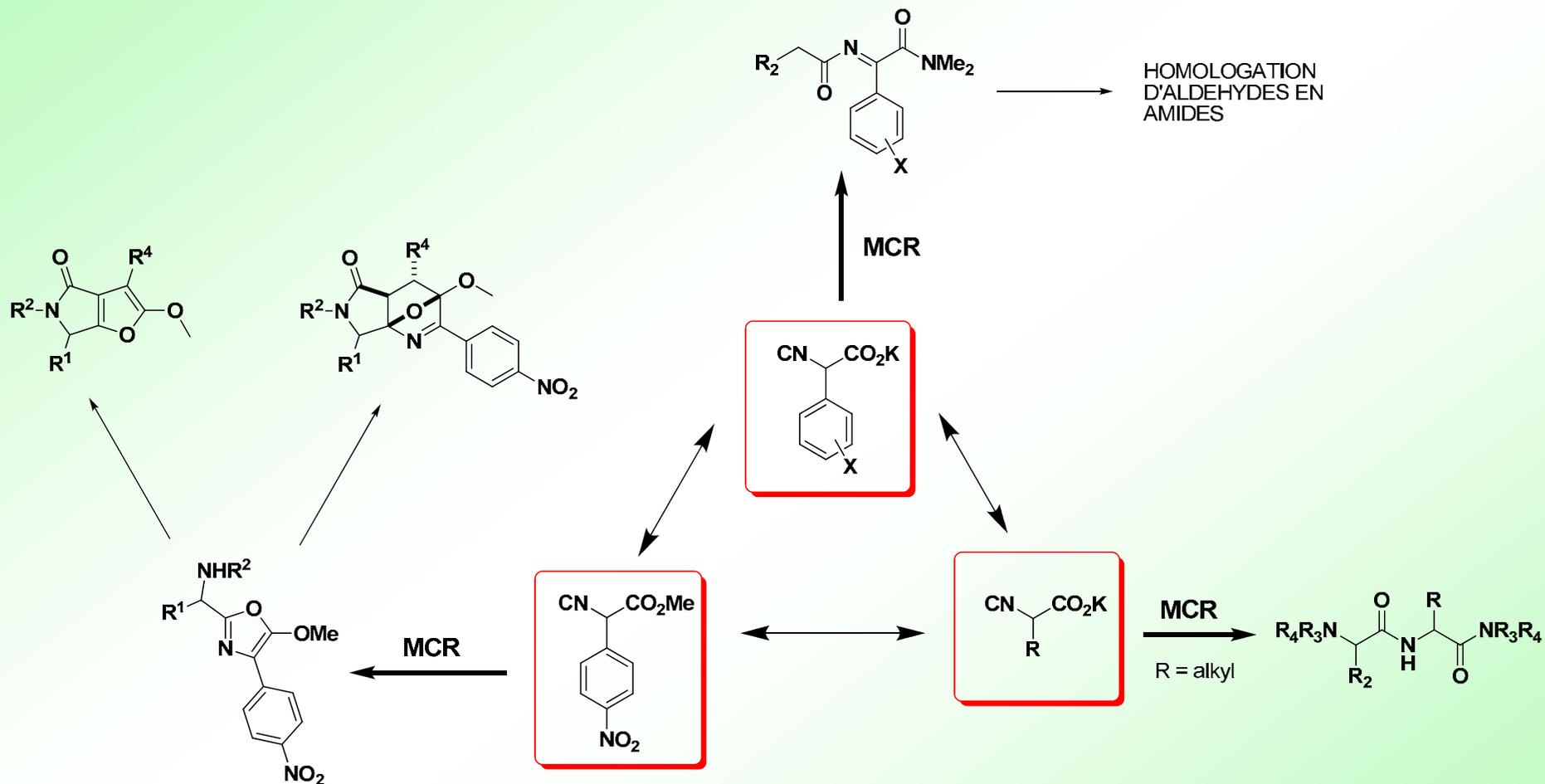
Pas d'induction asymétrique si l'isonitrile de départ est chiral

Réarrangement des benzoxazines en quinazolines



Le réarrangement a lieu si une amine secondaire est présente

CONCLUSION GENERALE

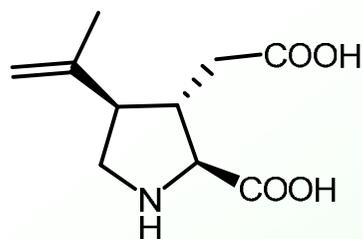


Chimie subtile : des isonitriles similaires = grande diversité des produits obtenus

*The palladium catalysed synthesis of
pyrrolidines from vinyl aziridines*

-

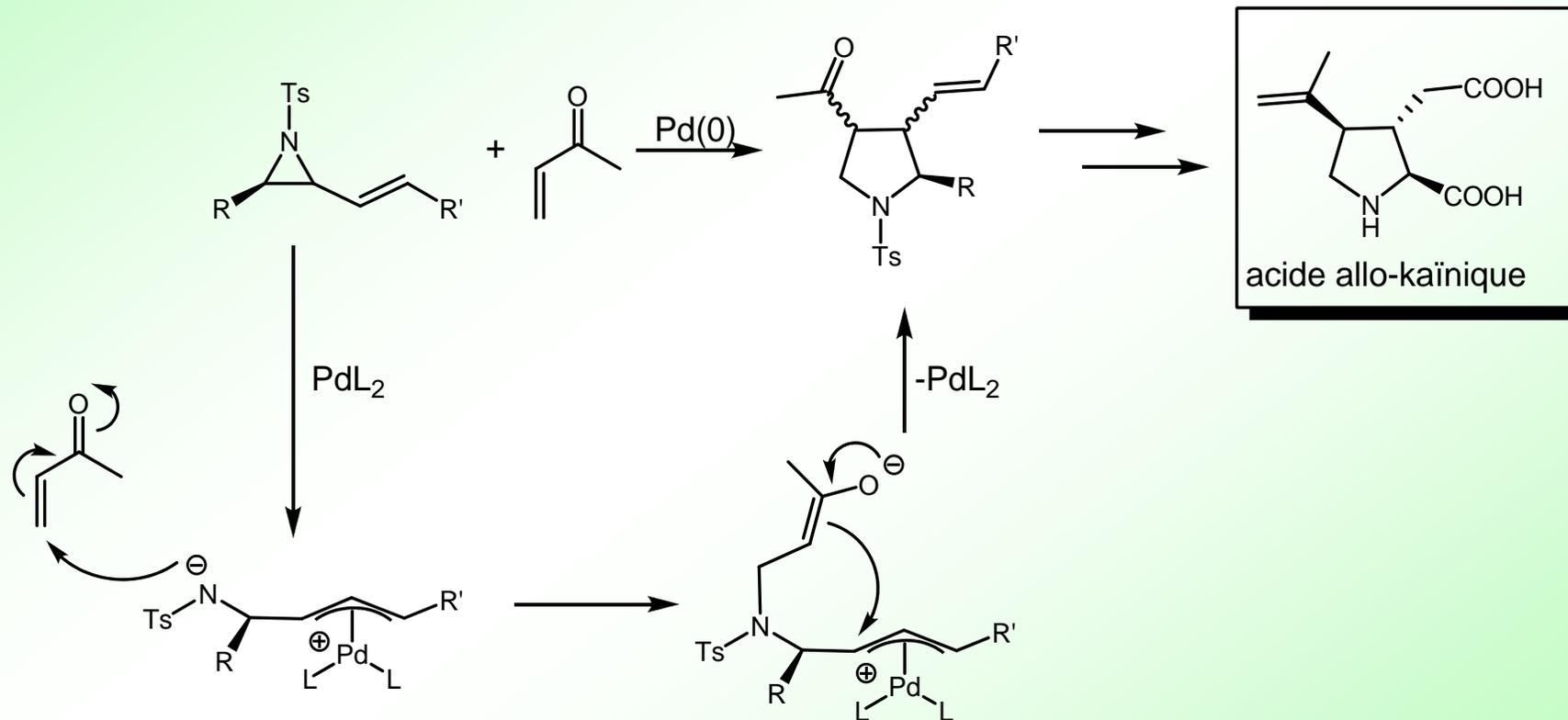
Synthesis of (-) allo-Kainic acid



Postdoc at the university of Bristol (V.K. Aggarwal)

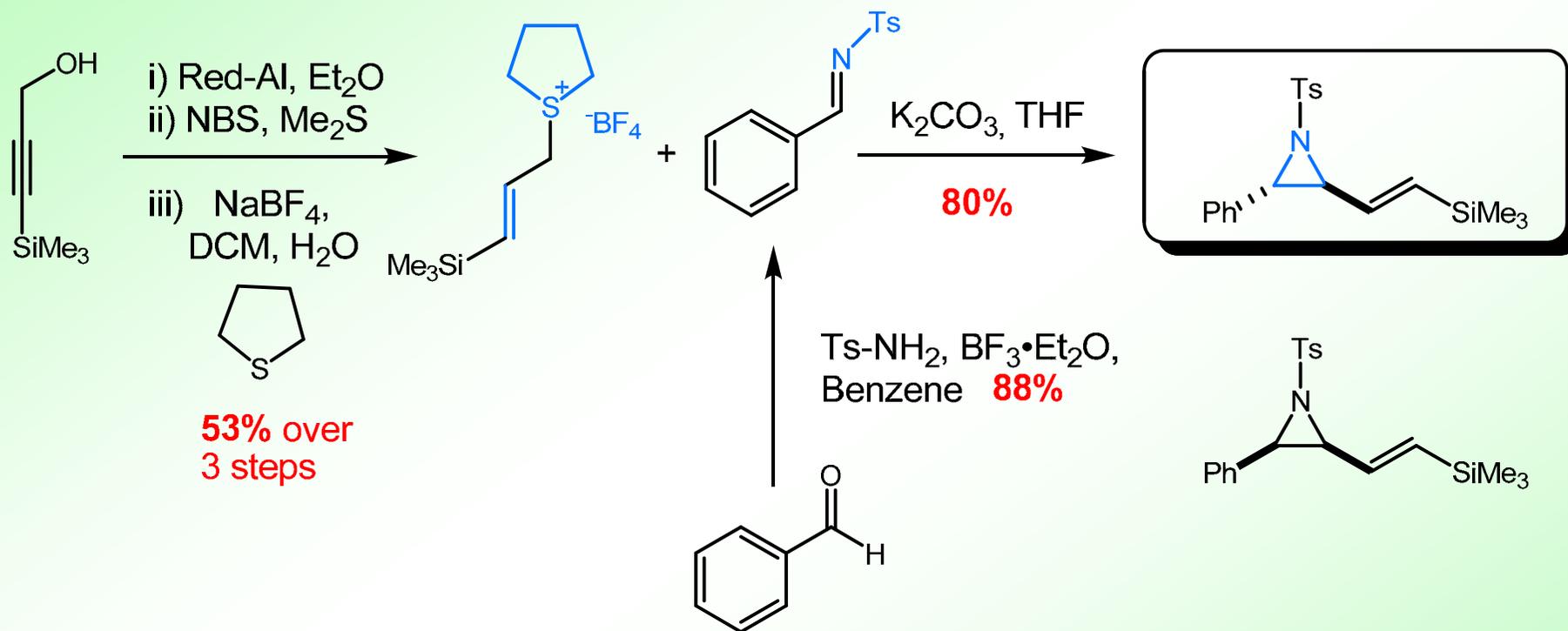
Project aims

- Use the methodology developed in the lab for the diastereoselective palladium catalysed synthesis of substituted pyrrolidines from easily prepared vinyl aziridines



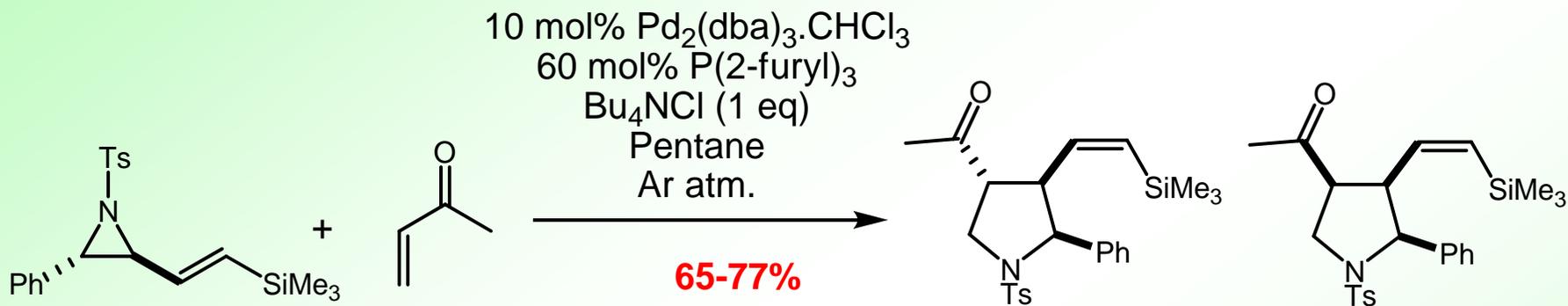
- Apply the methodology for the synthesis of natural product such as (-) allo-kainic acid

Synthesis of the aziridine



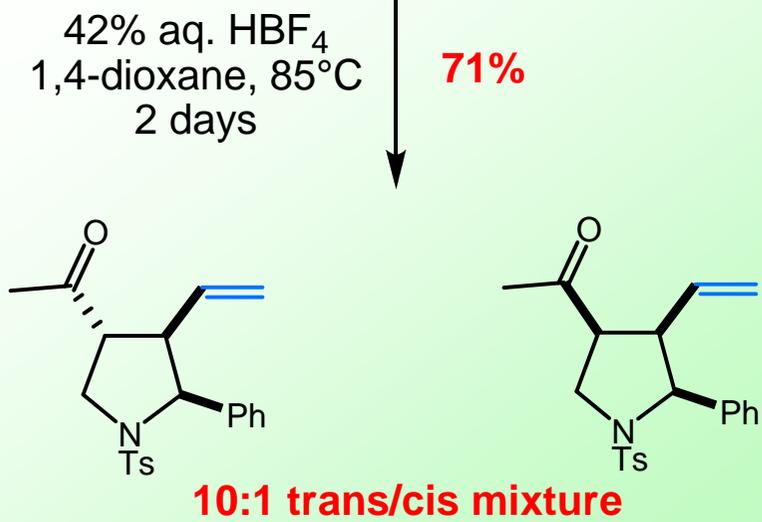
The desired aziridine is obtained by recrystallisation in EA/PE (64-69%)

KEY STEP : The palladium catalysed synthesis of pyrrolidines from vinyl aziridines

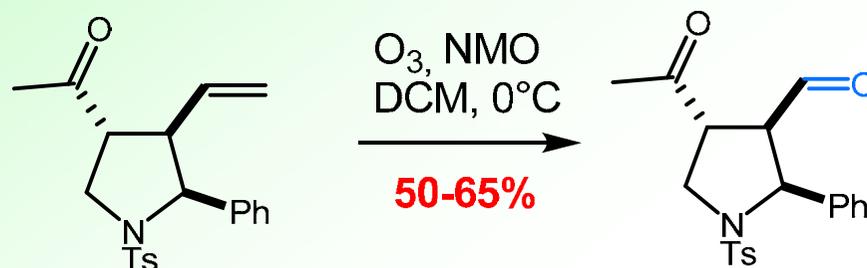


2 : 1

Epimerisation of the ketone to the more favoured *trans* configuration

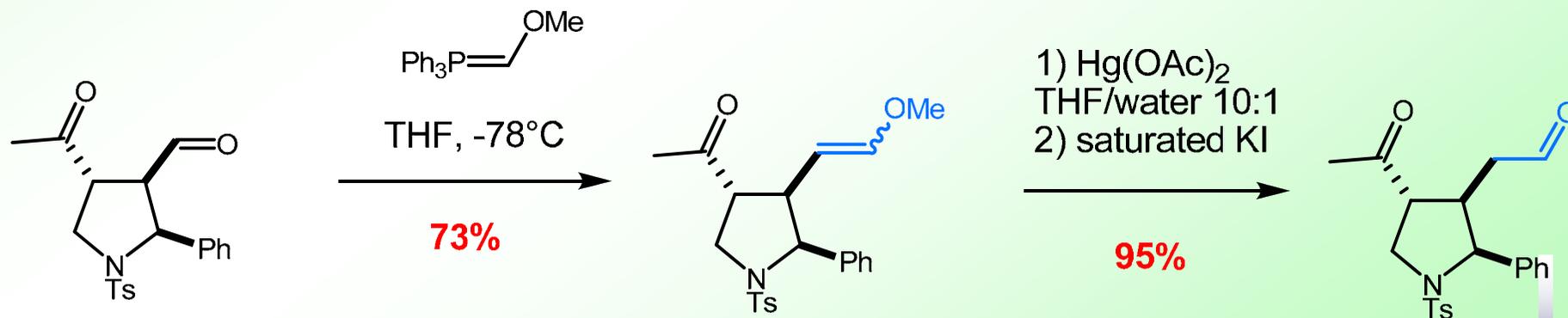


The ozonolysis

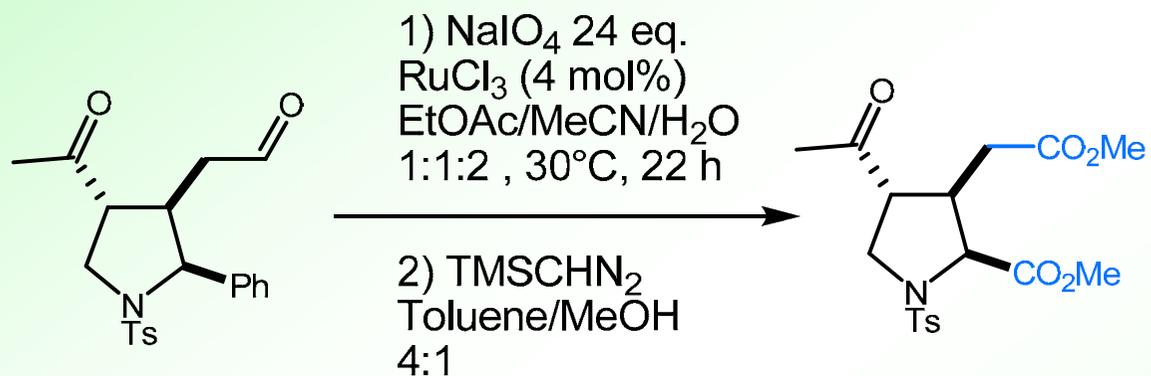


The aldehyde is not very stable and needs to be purified (quick chromatography) as soon as the ozonolysis is finished.

The Wittig reaction and deprotection of the enol ether

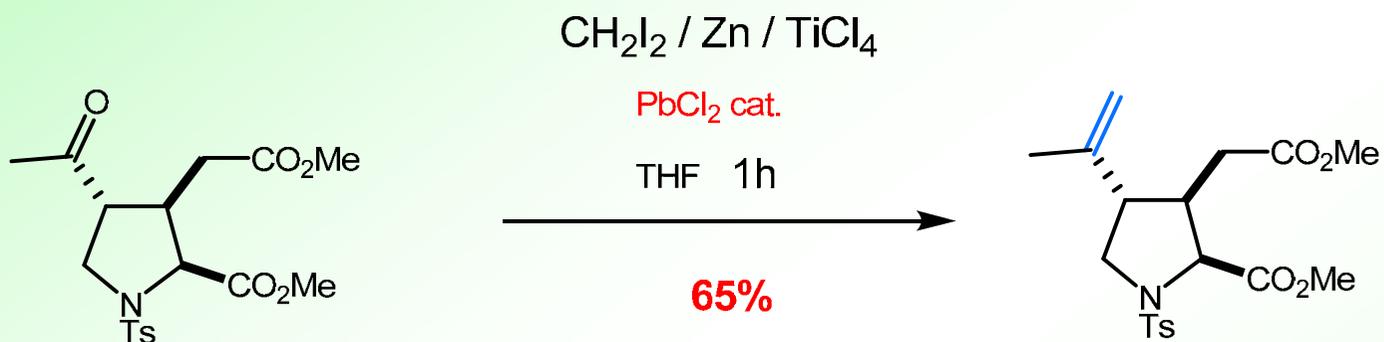


Oxidative cleavage / diazomethane workup



It seems that the moderate yield comes from the TMS diazomethane work-up

Methylenation



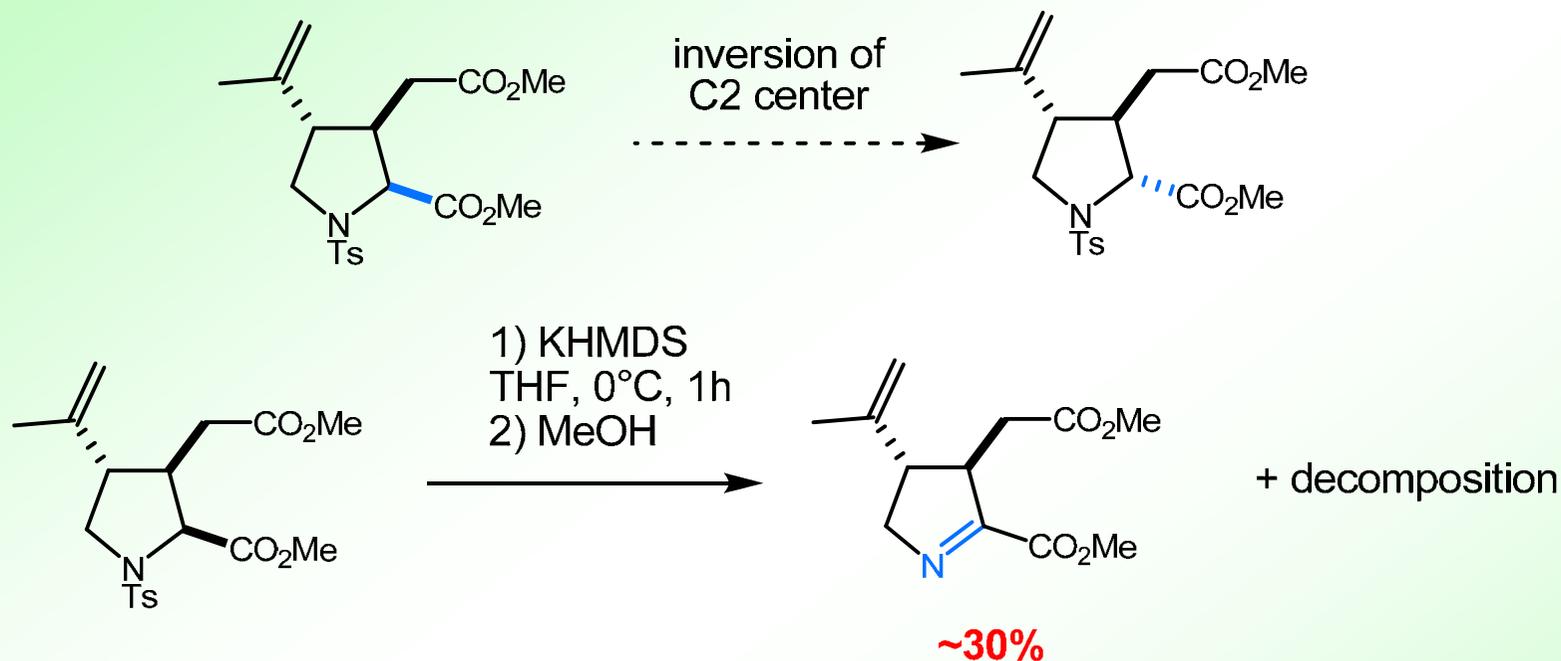
Lombardo's protocole

Lombardo, *Tet. Lett.* **1982**, 4293

Without lead(II) chloride, the reaction as not been successfull

The lead(II) facilitate the zinc inserion into the carbon-iodine bond

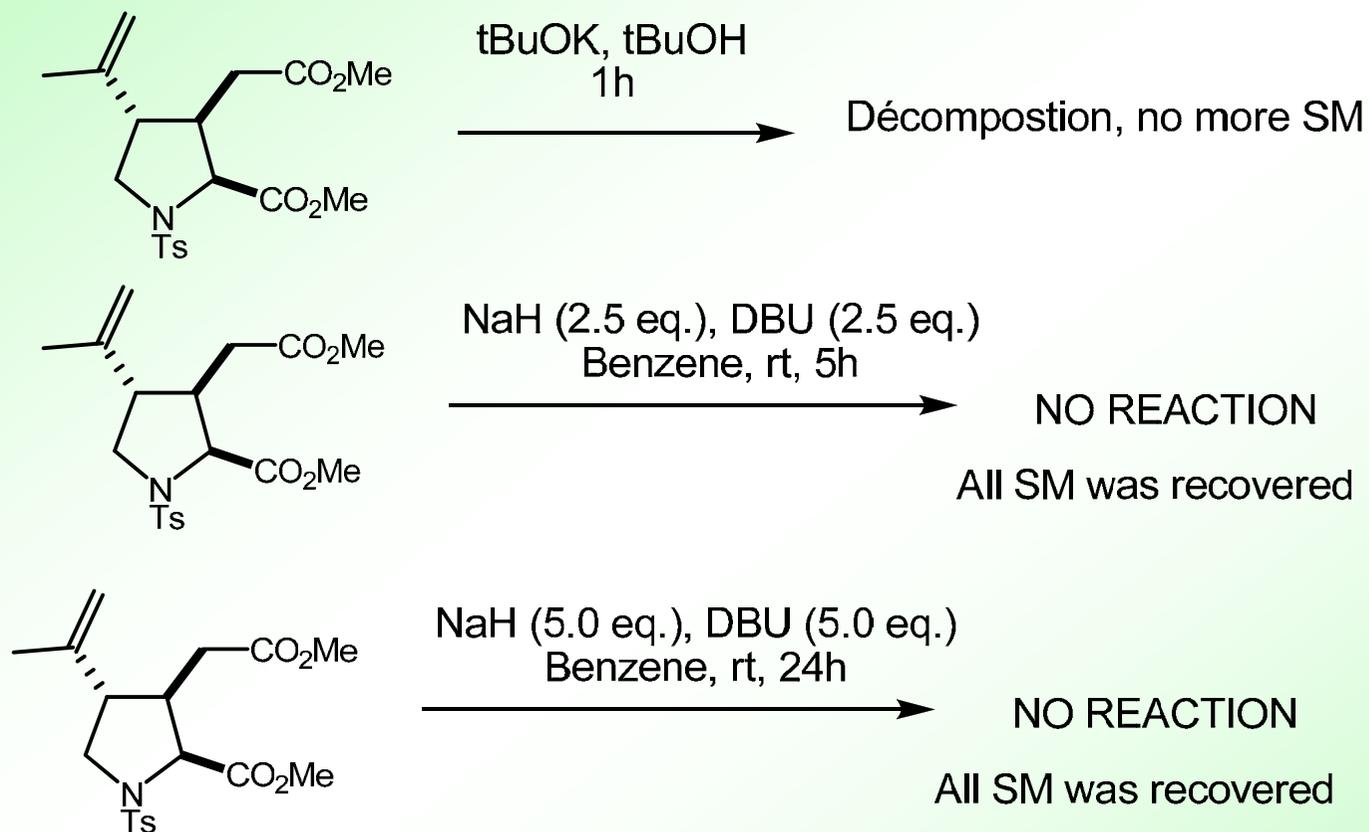
Epimerisation attempts of the C2 center



1st attempt resulted in the removal of the tosyl group.

Reduction of the imine bond would probably produce a mixture of diastereoisomers

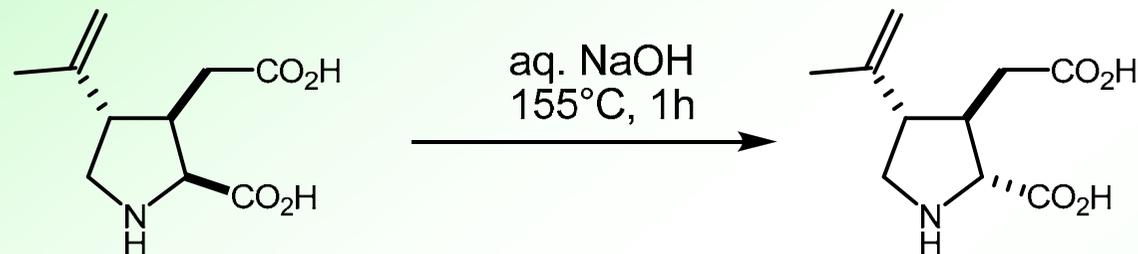
Epimerisation attempts of the C2 center



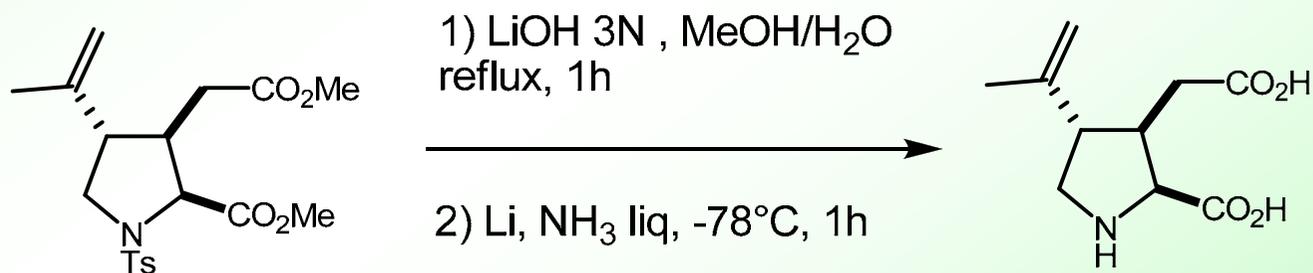
This reaction has been done before with Cbz and Boc protecting groups.

Org. Lett. **2000**, 3181 ; *J. Chem. Soc., Chem. Comm* **1988**, 1204 ; *JACS* **1987**, 109, 5523

Epimerisation attempts of the C2 center

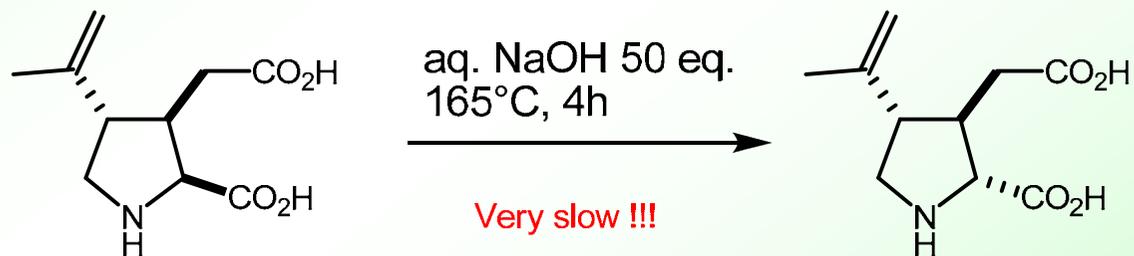
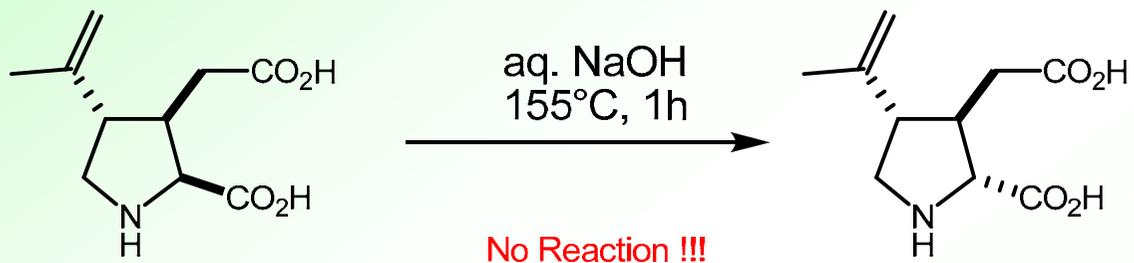


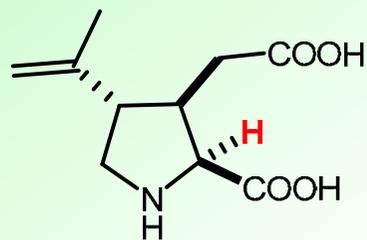
Kraus, G.A., Nagy, J.O. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 3427-3430



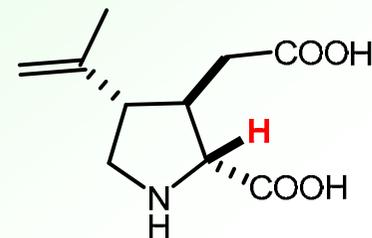
83%

Epimerisation attempts of the C2 center



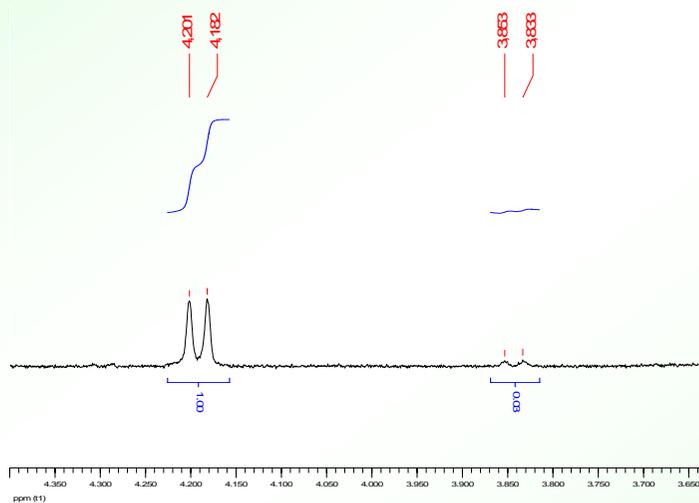


2-epi-(±) allo-kainic acid

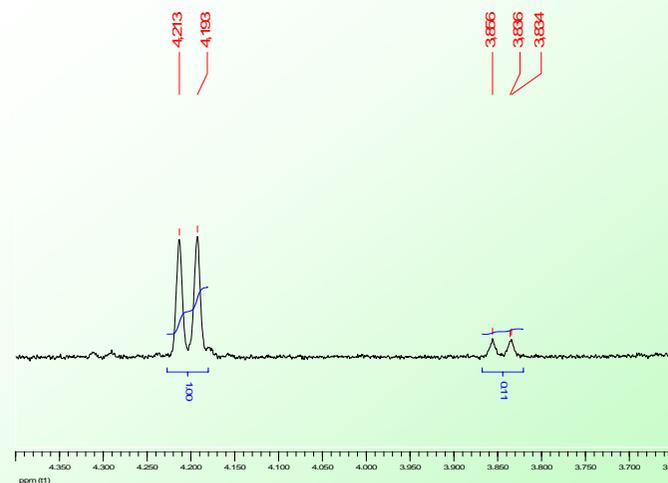


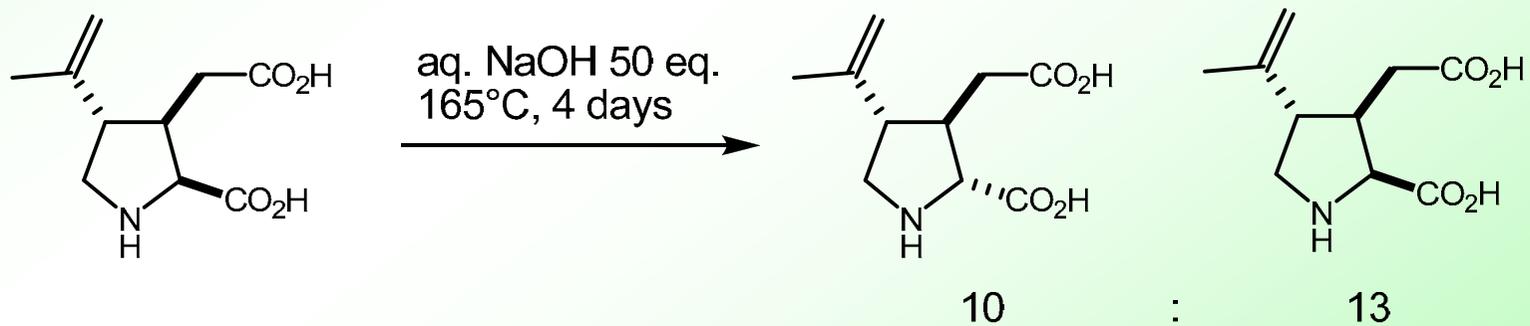
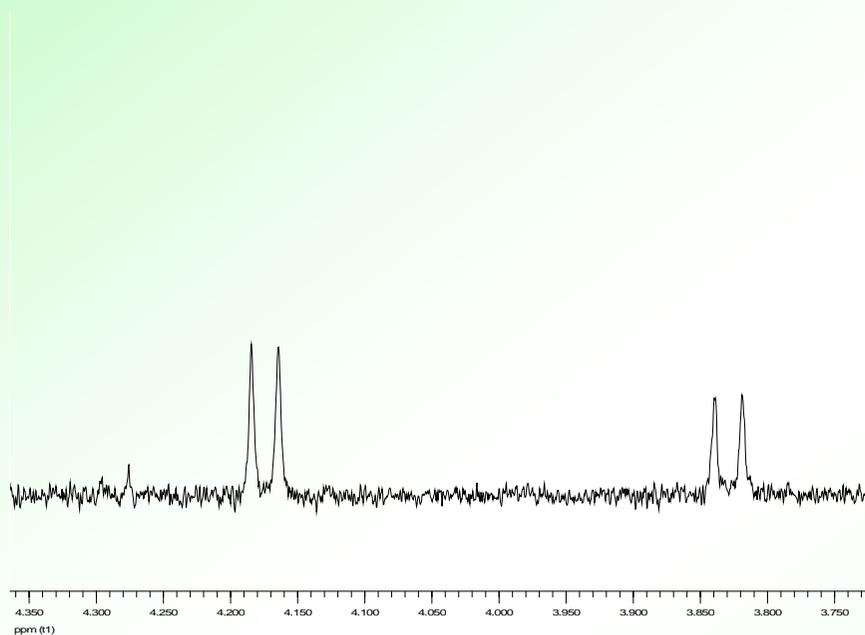
(±) allo-kainic acid

Before reaction



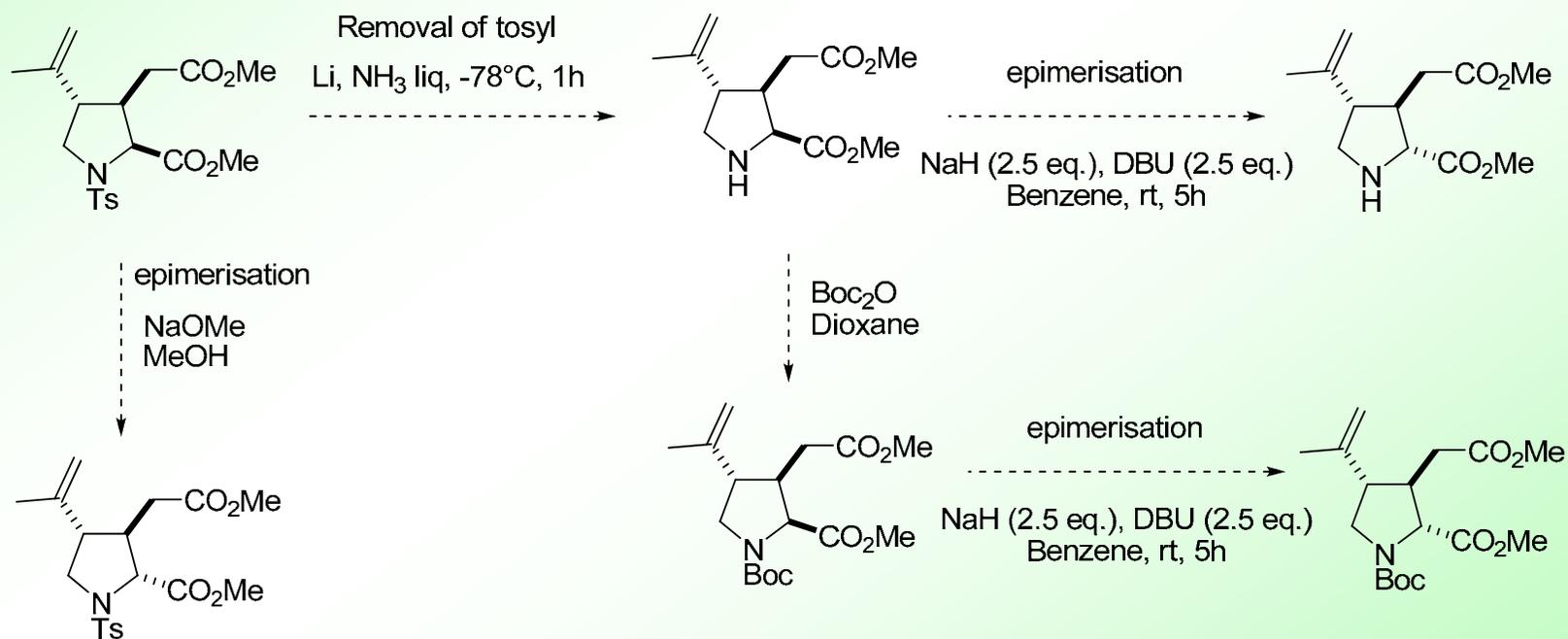
After reaction





FUTUR WORK PLANNED / POSSIBLE

- Finish the diastereoselective synthesis
- Find a way to do the epimerization





Remerciements

Dr. Jieping ZHU

Dr. Mouloud DEKHANE

ASTRA ZENECA

ICSN-CNRS

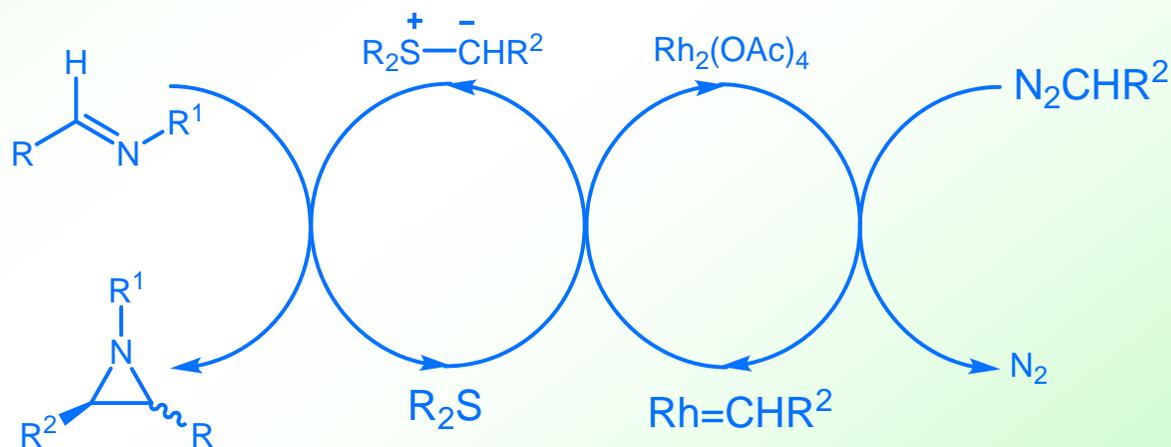
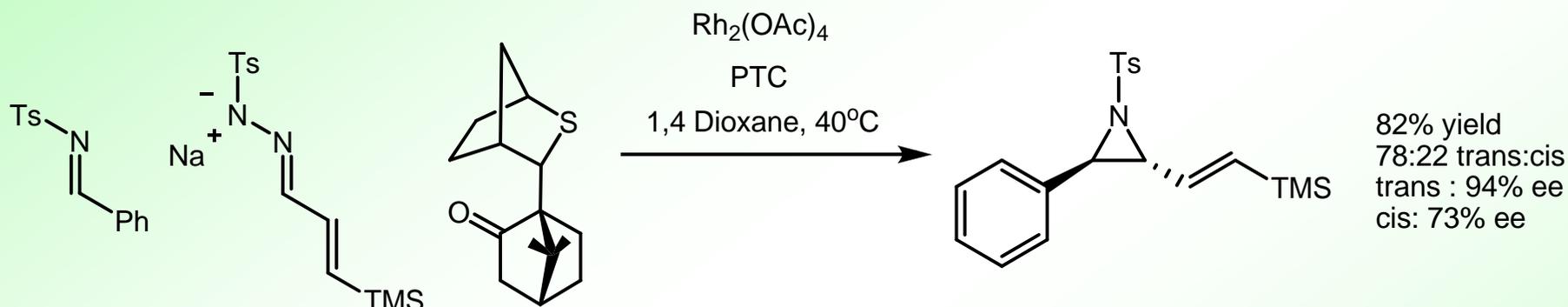
Pr. Varinder AGGARWAL

University of Bristol

Diapos supplémentaires

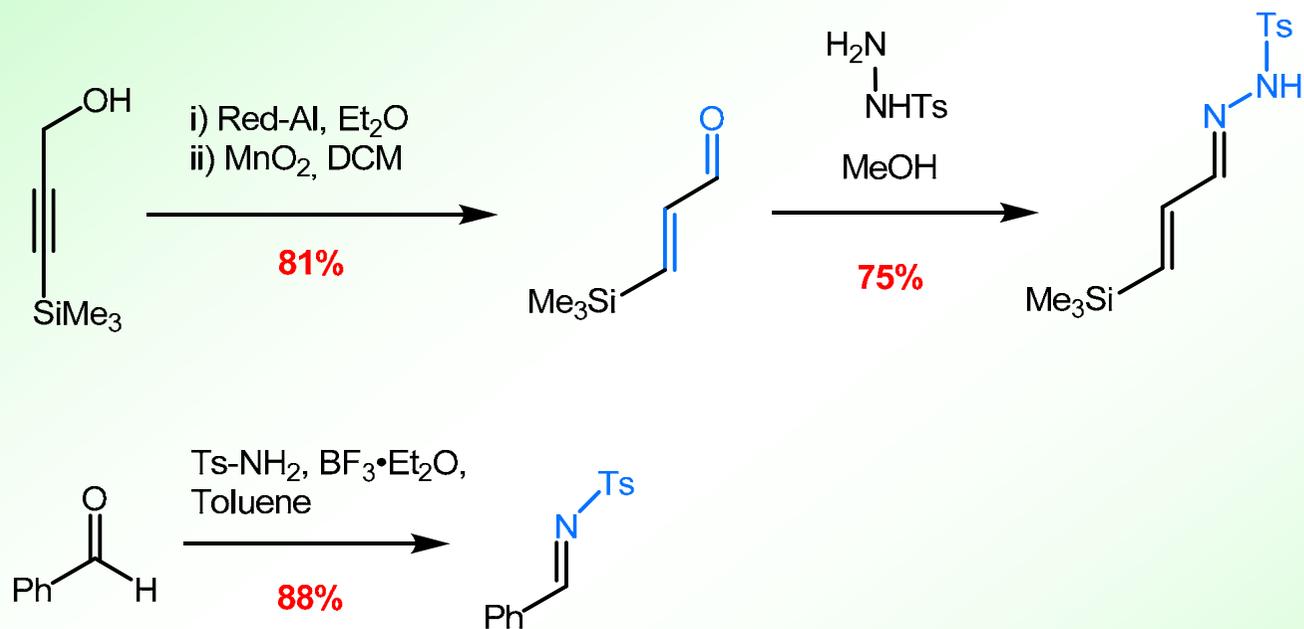
Enantioselective synthesis of Allo-Kainic Acid

Repeat chemistry using asymmetric aziridination to prepare chiral aziridine



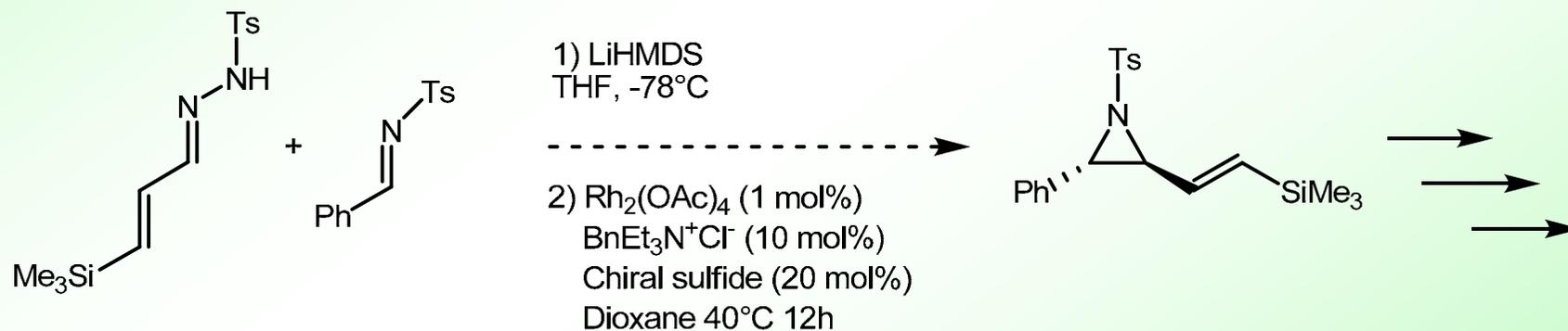
Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Fang, G.; Ferrara, M.; Hynd, G.; Porcelloni, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1433

Asymmetric aziridination

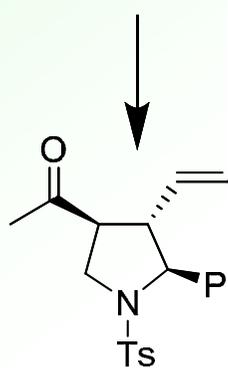
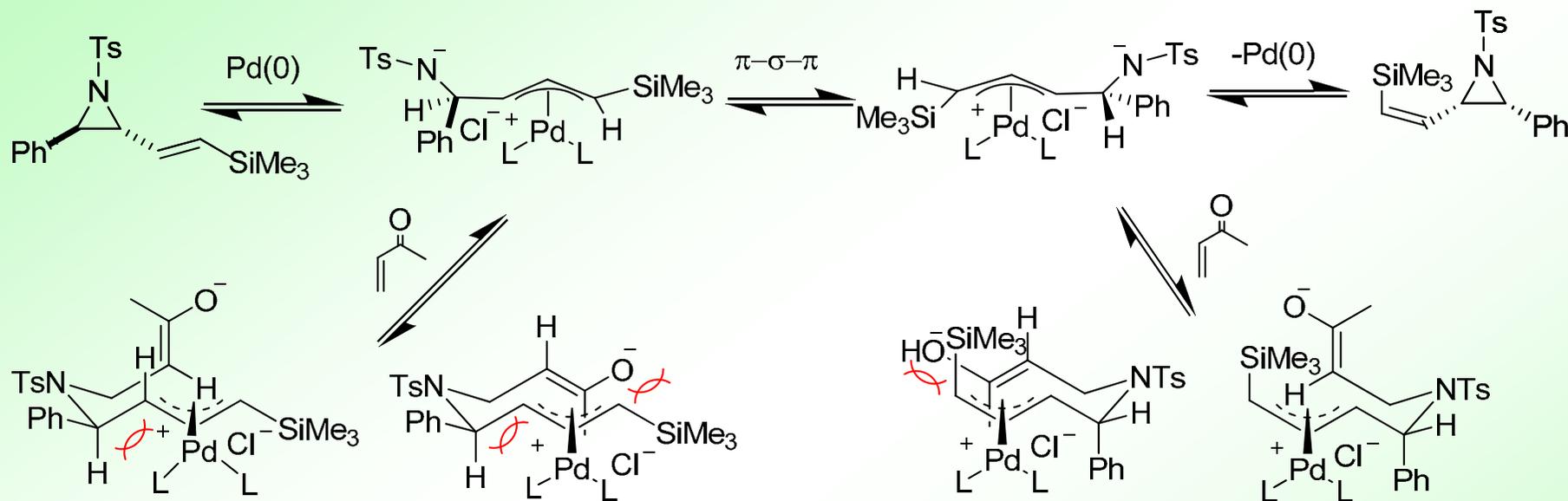


FUTUR WORK PLANNED / POSSIBLE

Start the enantioselective synthesis of (-) allo kainic acid



Rationale for Diastereoselectivity



The major diastereomer is formed *via* a pathway which minimises the steric repulsions between

- the phenyl ring and palladium
- the enolate and the π -allyl complex.

