

## Des molécules polycycliques 3D à portée de dominos

**Résumé** Les structures tridimensionnelles polycycliques sont présentes dans un nombre important d'architectures moléculaires complexes, naturelles ou synthétiques, présentant un vaste champ d'applications biologiques. Le développement de processus domino qui génèrent la formation de plusieurs liaisons en une seule opération est une approche simple et efficace pour accéder rapidement à des édifices présentant à la fois une grande diversité structurale et une complexité moléculaire intéressante. Lorsqu'elles emploient des promoteurs non toxiques, ces transformations répondent par ailleurs au principe d'une chimie plus respectueuse de l'environnement en appliquant le concept d'économie d'atomes et d'étapes et en évitant l'isolement et la purification des intermédiaires. Dans ce contexte, cet article présente la construction de molécules organiques complexes à partir d'aldéhydes insaturés et différentes réactions de polycyclisation qui ont permis d'obtenir très rapidement une variété de nouveaux motifs structurels.

**Mots-clés** Réactions domino, réactions péricycliques, polycyclisations, aldéhydes polyinsaturés.

**Abstract** Domino effect in the synthesis of 3D polycyclic molecules

Polycyclic three-dimensional architectures encompass a broad range of biologically relevant molecules including natural products and synthetic drugs. The development of domino processes that generate the formation of multiple bonds in a single operation is a straightforward approach to elaborate polycyclic 3D scaffolds bearing multiple stereogenic centers and molecular complexity. Domino reactions that employ non-toxic promoters also address environmental concerns by applying the concept of atom, step and pot-economy and avoiding isolation and purification of intermediates. In this context, this article presents the development of straightforward domino processes for the construction of complex organic molecules from unsaturated aldehydes and different polycyclization reactions that afforded very rapidly a variety of novel structural motifs.

**Keywords** Domino reactions, pericyclic reactions, polycyclisation, polyunsaturated aldehydes.

Les architectures moléculaires tridimensionnelles polycycliques sont présentes dans un nombre important de composés, naturels ou synthétiques, trouvant notamment des applications biologiques variées. La conception de candidats-médicaments est longtemps restée basée sur le développement de « molécules planes », impliquant surtout des structures aromatiques. La dernière décennie a été marquée par un tournant stratégique, l'industrie pharmaceutique orientant désormais sa quête de nouvelles molécules bioactives par le développement d'édifices moléculaires 3D, de manière à générer un plus grand nombre de produits différenciés. À cet égard, les molécules polycycliques non planes sont des cibles très intéressantes car les multiples possibilités de jonction des cycles qui les composent – cycles fusionnés, pontés, spiraniques – génèrent une très grande diversité structurale et une complexité moléculaire importante [1].

La construction de ces squelettes carbonés pouvant posséder plusieurs centres stéréogènes est d'une grande importance pour la découverte de nouvelles entités utiles en chimie médicinale. Pour le chimiste organicien, l'accès à ces systèmes sophistiqués est un défi de synthèse majeur. Ainsi, de nombreuses stratégies de synthèse élégantes et efficaces ont été développées au cours des années pour construire des molécules tridimensionnelles d'intérêt à partir de substrats simples et facilement accessibles. Parmi elles, la mise au point de processus chimiques qui permettent la formation de plusieurs liaisons/cycles en une seule opération est une approche attractive, simple et efficace.

### Réactions domino : concept et avantages par rapport à la synthèse multi-étape

Le développement de transformations chimiques plus respectueuses de l'environnement est actuellement un des principaux objectifs des chimistes de synthèse. Le principal problème associé à la synthèse multi-étape traditionnelle, dite « stop and go », est l'isolement des intermédiaires, qui est à la fois long, coûteux et fastidieux. Les préoccupations environnementales croissantes ont donc conduit à l'application de nouveaux critères d'efficacité, et dans ce cadre, le développement de réactions domino s'est considérablement accru ces dernières années (figure 1).

Les réactions domino impliquent « un processus de deux ou plusieurs réactions consécutives dans lequel des réactions séquentielles résultent de la fonctionnalité formée dans

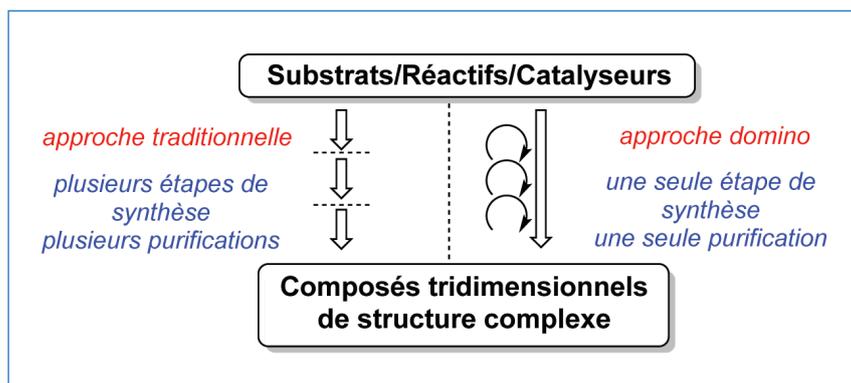


Figure 1 - Approches traditionnelle et domino en synthèse.

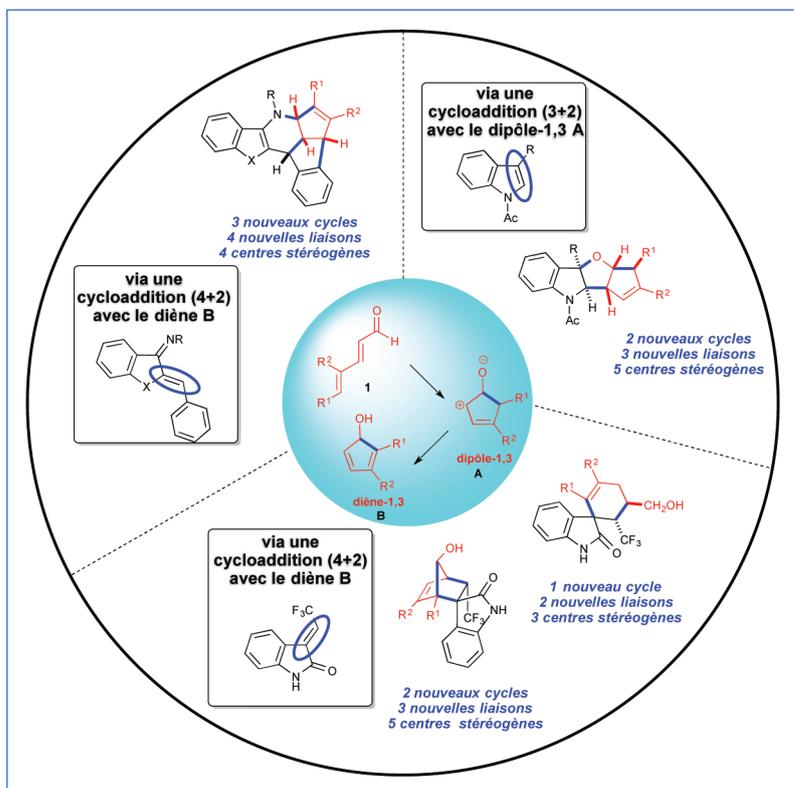


Figure 2 - Différentes réactions domino développées à partir d'aldéhydes polyinsaturés **1** via la formation de dipôles-1,3 **A** dans des cycloadditions (3+2) (schéma en haut) ou de diènes-1,3 **B** dans des cycloadditions (4+2) (schéma en bas et à gauche).

sélection minutieuse du catalyseur et/ou des conditions opératoires, on peut contrôler les différents processus théoriquement possibles pour atteindre une sélectivité totale en direction de la transformation souhaitée. La limitation principale de cet outil de synthèse reste à l'heure actuelle le nombre de cas encore limité où ces réactions domino peuvent être appliquées.

Récemment, nous avons mis au point plusieurs réactions domino utilisant un même type de substrat, des aldéhydes polyinsaturés **1**, pour permettre un accès rapide à des architectures polycycliques complexes d'une grande diversité structurale (figure 2). Les composés **1** sont en effet tout à fait adaptés à ce type de stratégie car ils contiennent un nombre important de sites réactifs. Ils ont ainsi été utilisés dans de nombreuses cascades réactionnelles pour leur capacité à jouer tantôt un rôle de nucléophile tantôt celui d'électrophile au cours de transformations impliquant la formation de plusieurs liaisons [2]. Ces molécules sont également promptes à réagir selon des réactions péricycliques (se déroulant selon un mécanisme concerté impliquant un seul état de transition cyclique). En version intermoléculaire, elles sont souvent mises en jeu dans des réactions de cycloaddition (4+2) de type Diels-Alder<sup>(2)</sup>. Elles avaient été plus rarement engagées dans des processus de cyclisation unimoléculaire tels que les réactions d'électrocyclisation à quatre électrons  $\pi$ . Nous nous sommes donc intéressés à ces réarrangements moléculaires au travers de la réaction d'iso-Nazarov [3], comme point de départ de cascades réactionnelles.

l'étape précédente»<sup>(1)</sup>. Leur grand avantage par rapport à la synthèse classique est que deux ou plusieurs réactions sont effectuées en une seule opération dans les mêmes conditions réactionnelles. Ces transformations sont donc « économes en atomes » et évitent notamment les longues étapes de protection/déprotection ainsi que l'isolement des intermédiaires. Elles sont donc reconnues comme des processus produisant un minimum de déchets, entrant ainsi dans la catégorie des transformations chimiques « vertes ».

En revanche, la mise au point de ce type d'approche présente plusieurs difficultés telles que le contrôle de la réactivité et de la sélectivité des transformations impliquées dans la séquence. En effet, contrairement aux séquences multi-étapes classiques, dans le cas des réactions en cascade, de nombreux processus chimiques sont possibles. Ceux-ci peuvent parfois entrer en concurrence, ce qui conduit à des réactions secondaires non souhaitées. Néanmoins, par une

La réaction d'iso-Nazarov permet de transformer des aldéhydes  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturés **1** en cyclopenténone **2**. Un mécanisme simplifié de cette réaction de cycloisomérisation est présenté sur la figure 3. L'aldéhyde polyinsaturé **1**, activé par un acide de Lewis ou de Brønsted, conduit à un premier intermédiaire cationique **A** (connu avant nos travaux) selon une réaction d'électrocyclisation  $4\pi$  [3]. Un réarrangement prototropique, facilité par la présence de molécules d'eau dans le milieu, permet ensuite la formation d'un nouvel intermédiaire cyclopentadiénol **B** (mis en évidence au cours de nos travaux) qui peut s'isomériser rapidement pour former la cétone cyclique **2** observée. Par l'utilisation de partenaires opportunément sélectionnés, la réaction peut être interrompue avant son terme et les intermédiaires **A** et **B** peuvent être engagés dans de nouvelles transformations, créant ainsi des systèmes polycycliques plus complexes.

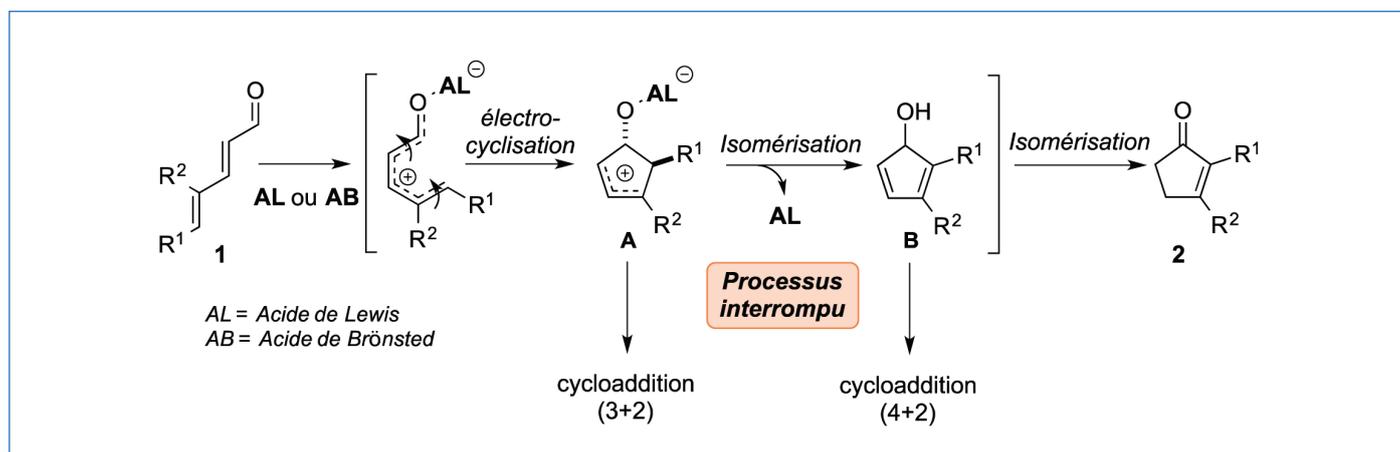


Figure 3 - Réaction d'iso-Nazarov : formation de cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées cycliques **2**.

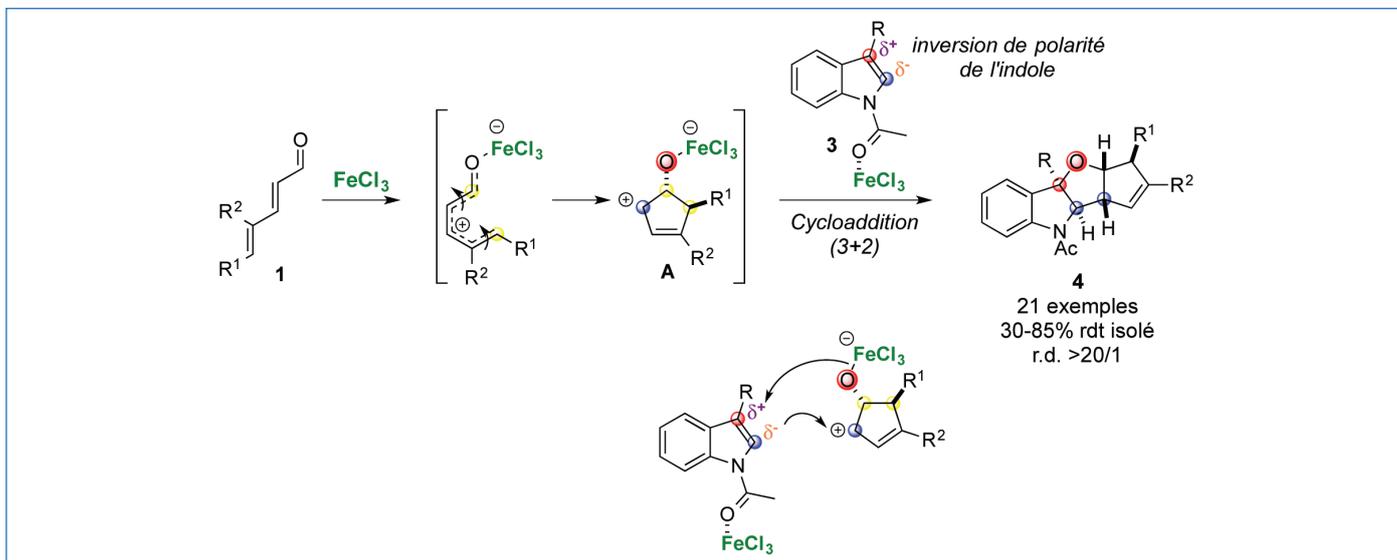


Figure 4 - Cycloadditions désaromatisantes (3+2) d'indoles **3**, mettant en jeu l'intermédiaire dipôle **A** (r.d. : rapport diastéréoisomérique).

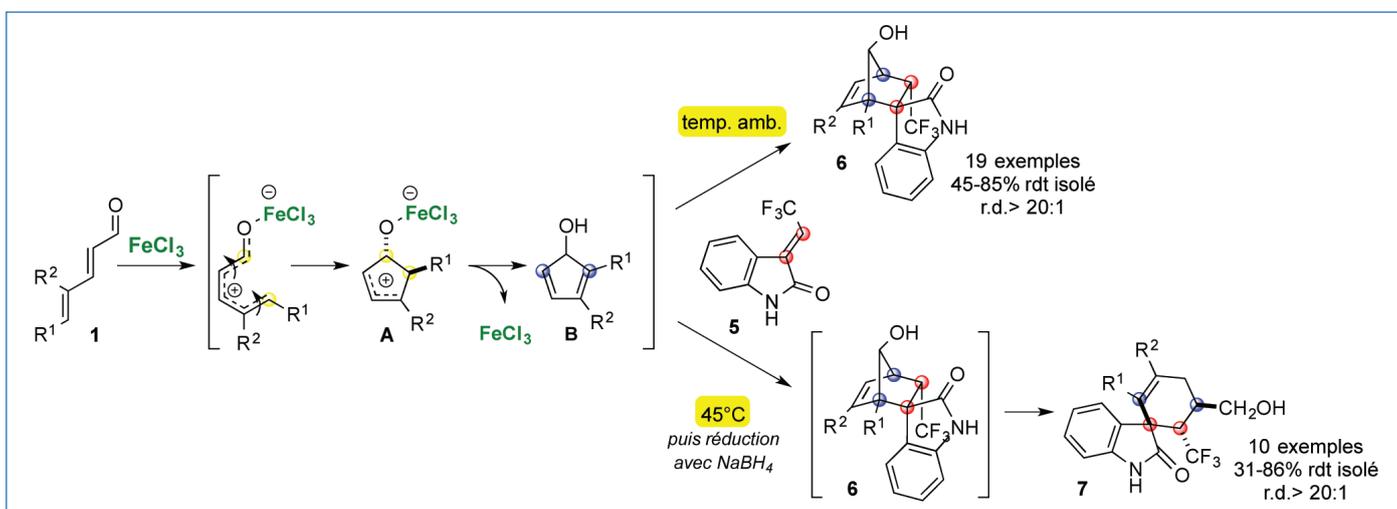


Figure 5 - Cycloadditions (4+2) à partir d'oxindoles **5**, mettant en jeu l'intermédiaire diénoil **B**.

## 2,4-diénal comme précurseur de dipôle-1,3

En utilisant cette stratégie, nous avons mis au point une réaction de désaromatisation d'hétérocycles indoliques **3**, par cycloaddition (3+2), qui génère des structures tétracycliques fusionnées **4** (figure 4) [4]. Dans cette séquence, le trichlorure de fer,  $\text{FeCl}_3$ , est utilisé comme unique promoteur et entraîne une double activation des substrats. Il permet la formation de l'intermédiaire clé **A**, de type dipôle-1,3, qui réagit avec la double liaison C2=C3 de l'indole jouant le rôle de dipolarophile dans la réaction de cycloaddition. Ce processus domino permet de former trois liaisons, deux cycles et cinq centres stéréogènes en une seule étape. De plus, les cycloadduits sont obtenus avec une régiosélectivité inversée par rapport à celle classiquement observée, grâce à l'utilisation d'une méthodologie d'inversion de polarité d'indoles développée par G. Vincent [5]. De nombreux exemples ont été décrits avec de bons rendements isolés, un bon niveau de régiosélectivité et une excellente diastéréosélectivité.

## 2,4-diénal comme précurseur de diénoil

Lorsque la structure du substrat indolique est modifiée et que la réaction est réalisée en présence d'oxindoles **5**, motif

abondamment rencontré dans la nature et les molécules bioactives, le processus observé est différent (figure 5) [6]. Dans ce cas, en présence du même promoteur ( $\text{FeCl}_3$ ) et d'eau dans le milieu réactionnel, l'aldéhyde insaturé conduit à la formation de l'intermédiaire cyclopentadiénoil clé **B**. Une réaction de cycloaddition (4+2) a alors lieu entre ce diène électro-enrichi et la double liaison exocyclique de l'oxindole qui joue le rôle de diénoophile électro-appauvri. À température ambiante, le cycloadduit ponté **6** est isolé avec une régiosélectivité totale et une excellente diastéréosélectivité. Ici, trois nouvelles liaisons C-C, deux cycles et cinq centres stéréogènes sont créés en une seule étape. Si un chauffage à 45 °C est appliqué, un réarrangement semi-pinacolique du cycloadduit ponté **6** est observé et il est alors possible d'isoler les spiroindoles **7** après réduction à l'aide de borohydrure de sodium ( $\text{NaBH}_4$ ).

En présence des imines cycliques  $\alpha,\beta$ -insaturées **8**, plus réactives que les cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées correspondantes, la cascade réactionnelle, promue simplement avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (HCl 37 %), est différente (figure 6) [7]. Les composés **9** sont ainsi isolés avec de bons rendements et une diastéréosélectivité totale. Ici, quatre nouvelles liaisons C-C, trois cycles et quatre centres stéréogènes contigus sont créés. Les molécules de HCl, acide de Brønsted, permettent à la fois la formation du diénoil **B** et

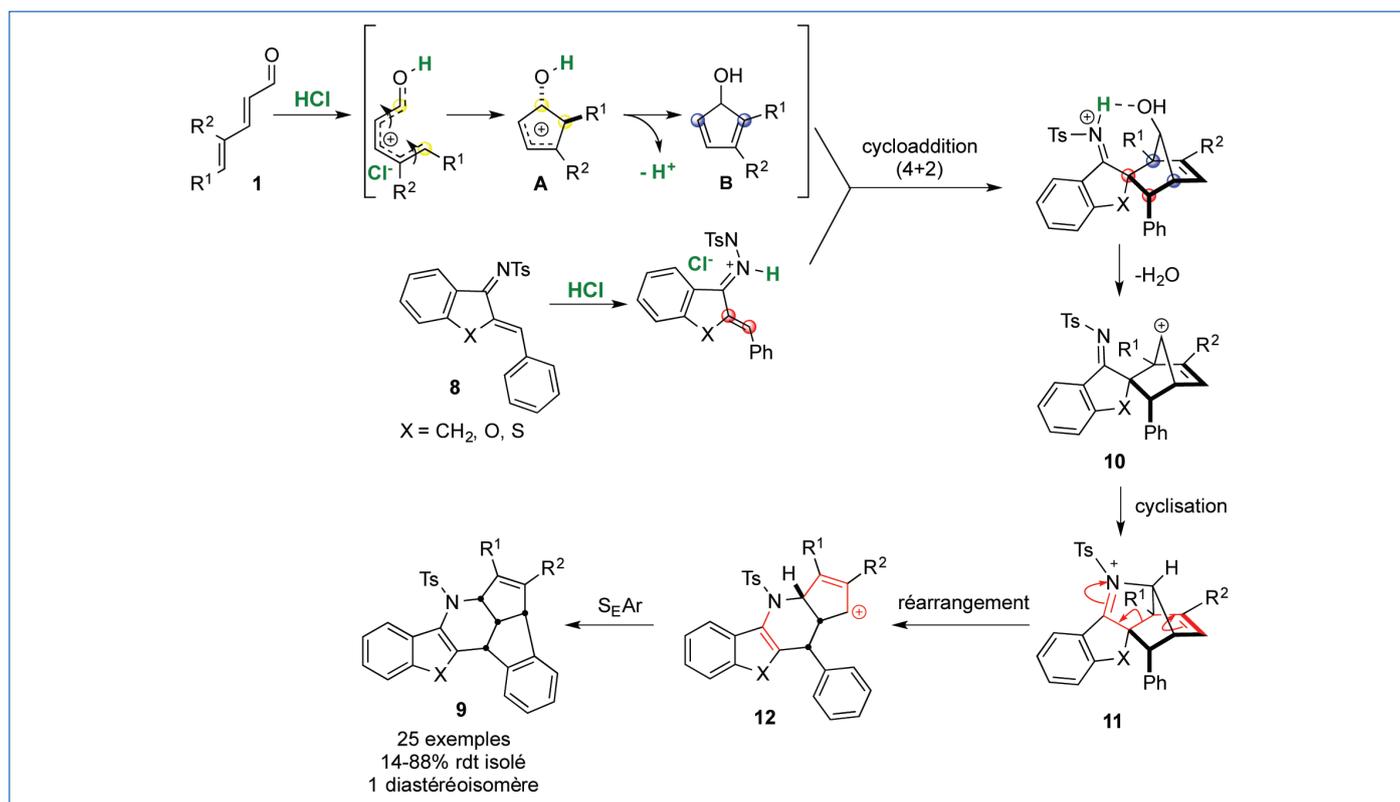


Figure 6 - Cascade réactionnelle observée avec les imines **8**, mettant en jeu l'intermédiaire diénoil **B**.

l'activation de **8**, par protonation de l'atome d'azote. La cycloaddition (4+2) entre le diène et le diénoophile activé est ainsi réalisée de façon totalement sélective. Après cette première étape, similaire au cas précédent, plusieurs étapes successives sont observées. Pour expliquer la formation exclusive du composé **9**, le mécanisme proposé implique l'élimination d'une molécule d'eau pour conduire au cation norbornényl **10** dit « non classique » [8], sans doute stabilisé par la double liaison voisine. Après cyclisation en cation iminium **11**, un réarrangement peut avoir lieu pour générer le cation allylique **12** qui cyclise par substitution électrophile aromatique et conduit ainsi au composé hexacyclique azoté et polyfonctionnel **9**.

## Vers des cibles biologiques

En conclusion, ces quelques exemples de réactions domino initiées à partir d'un même substrat, un aldéhyde polyinsaturé, et promues par des réactifs facilement accessibles, non toxiques et abondants ( $\text{FeCl}_3$  ou solution de HCl 37 %) illustrent l'efficacité de cette stratégie pour accéder rapidement et efficacement à des édifices moléculaires complexes présentant une grande diversité structurale. Devenus faciles d'accès, l'intérêt de ces composés originaux vis-à-vis de diverses cibles biologiques pourra à présent être évalué.

Les auteurs remercient les Labex Chammmat et SynOrg pour le financement du doctorat d'Anne-Sophie Marques ainsi que l'Agence nationale de la recherche.

## Notes et références

(1) Pour décrire les réactions monotopes, les termes de « réaction domino », « réaction cascade » et « réaction tandem » sont utilisés. Lutz Tietze a suggéré l'utilisation de « réaction domino » : L.F. Tietze, *Domino Reactions-Concepts for Efficient Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 2014.

(2) Selon la définition de IUPAC, une cycloaddition (n+m) est une réaction dans laquelle deux molécules fournissent des unités de n et m atomes. Dans cette notation, une réaction de

Diels-Alder est une cycloaddition (4+2), la cycloaddition de Huisgen est (3+2). Le symbolisme [n+m] identifie quant à lui les nombres n et m d'électrons impliqués. Dans cette notation, les cycloadditions de Diels-Alder et de Huisgen sont des réactions [4+2].

[1] T.P. Stockdale, C.M. Williams, Pharmaceuticals that contain polycyclic hydrocarbon scaffolds, *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, 44, p. 7737-63.

[2] a) C.M.R. Volla, I. Atodiressei, M. Rueping, Catalytic C-C bond-forming multi-component cascade or domino reactions: pushing the boundaries of complexity in asymmetric organocatalysis, *Chem. Rev.*, **2014**, 114, p. 2390-2431; b) X.-Y. Chen, S. Li, F. Vetica, M. Kumar, D. Enders, N-heterocyclic-carbene-catalyzed domino reactions via two or more activation modes, *iScience*, **2018**, 2, p. 1-26.

[3] M.J. Riveira, L.A. Marsili, M.P. Mischne, The iso-Nazarov reaction, *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, 15, p. 9255-74.

[4] A.-S. Marques, V. Coeffard, I. Chataigner, G. Vincent, X. Moreau, Iron-mediated domino interrupted iso-Nazarov/dearomative (3+2)-cycloaddition of electrophilic indoles, *Org. Lett.*, **2016**, 18, p. 5296-99.

[5] R. Beaud, R. Nandi, A. Perez-Luna, R. Guillot, D. Gori, C. Kouklovsky, N.-E. Ghermani, V. Gandon, G. Vincent, Revealing the electrophilicity of N-Ac indoles with  $\text{FeCl}_3$ : a mechanistic study, *Chem. Commun.*, **2017**, 53, p. 5834-37.

[6] A.-S. Marques, J. Marrot, I. Chataigner, V. Coeffard, G. Vincent, X. Moreau, In situ generation of cyclopentadienol intermediates from 2,4-dienals: application to the synthesis of spirooxindoles via a domino polycyclization, *Org. Lett.*, **2018**, 20, p. 792-795.

[7] A.-S. Marques, T. Duhail, J. Marrot, I. Chataigner, V. Coeffard, G. Vincent, X. Moreau, A fused hexacyclic ring system: diastereoselective polycyclization of 2,4-dienals through an interrupted iso-Nazarov reaction, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58, p. 9969-73.

[8] S. Winstein, A.H. Lewin, K.C. Pande, The non-classical 7-norbornenyl cation, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, p. 2324-26.

**Anne-Sophie MARQUES**, docteure de l'Université Versailles Saint-Quentin, **Isabelle CHATAIGNER\***, professeure, Université Rouen-Normandie, actuellement en délégation CNRS à Sorbonne Université, **Vincent COEFFARD\***, chargé de recherche au CNRS, Université de Nantes, **Guillaume VINCENT\***, directeur de recherche au CNRS, Université Paris-Saclay, et **Xavier MOREAU\***, professeur, Université de Versailles Saint-Quentin.

\* isabelle.chataigner@univ-rouen.fr ; vincent.coeffard@univ-nantes.fr ; guillaume.vincent@universite-paris-saclay.fr ; xavier.moreau@uvsq.fr