

## Organocatalyse et superacide : deux modes d'activation coopèrent pour une réactivité inédite

**Résumé** La combinaison de l'organocatalyse énantiosélective et de l'activation superacide permet de nouvelles opportunités synthétiques grâce à la génération *in situ* d'espèces superélectrophiles énatioenrichies à la réactivité inédite. Cela se traduit par la mise au point de nouvelles séquences énantiosélectives pour la construction d'hétérocycles de taille moyenne et hautement fonctionnalisés, avec le contrôle de plusieurs centres stéréogènes.

**Mots-clés** Énantiosélectivité, activation superacide, benzazocines, azépanes, hétérocycles de taille moyenne.

**Abstract** Combining organocatalysis and superacid activation for innovative reactivities

The combination of enantioselective organocatalysis and superacid activation allows new synthetic opportunities thanks to the *in situ* generation of enantioenriched superelectrophilic species with unprecedented reactivity. This results in the development of new enantioselective sequences for the construction of medium-sized and highly functionalized heterocycles, with the control of several stereogenic centers.

**Keywords** Enantioselectivity, superacid activation, benzazocines, azépanes, medium-sized heterocycles.

### L'organocatalyse et la chimie en milieu superacide main dans la main

Une collaboration entre l'Institut des Sciences Moléculaires de Marseille et l'Institut de Chimie des Milieux et Matériaux de Poitiers dans le cadre d'un projet financé par l'ANR<sup>(1)</sup>, nous a permis la mise au point en 2020 d'une méthodologie combinant l'organocatalyse énantiosélective et l'activation superacide (milieu acide plus fort que l'acide sulfurique pur) pour l'obtention d'azahétérocycles pontés à huit chaînons de type 1,6-méthanobenzo[c]azocane (figure 1). Ces motifs, apparentés aux alcaloïdes de la famille des morphinanes et des benzomorphanes [1], constituent le noyau de base d'une large classe de composés bioactifs et de médicaments agissant de manière variable sur les récepteurs opioïdes et sigma. Ce noyau est également présent dans de nombreux produits naturels, tel que la morphine.

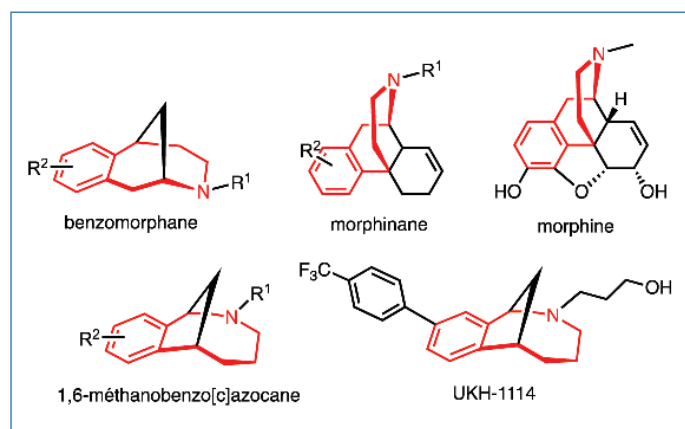


Figure 1 - Alcaloïdes « morphinane » et « benzomorphane » apparentés. Le noyau 1,6-méthanobenzo[c]azocane constitue le sujet de ce travail, une sous-structure notamment retrouvée dans UKH-1114, un agoniste des récepteurs sigma 2, possédant des propriétés anti-douleur.

Cette méthode met en jeu une première réaction domino énantiosélective organocatalysée dans laquelle un  $\alpha$ -cétamide 1 et un énal 2 réagissent en présence de l'organocatalyseur 3 pour donner l'azépane ponté 4 sous forme d'un

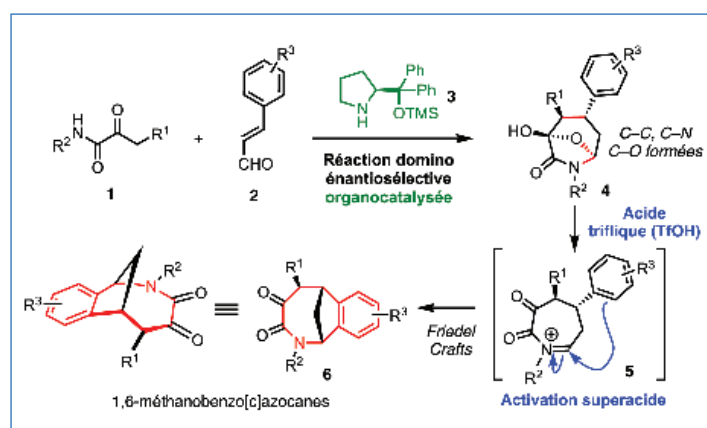


Figure 2 - Les activations « organocatalyse » et « superacide » successives permettent la synthèse des 1,6-méthanobenzo[c]azocanes.

énantiomère majoritaire (figure 2). Dans cette réaction domino, l'énal 2 est activé via la formation d'un ion iminium, entraînant la formation successive des liaisons C-C, C-N et C-O, et dès lors une complexité moléculaire importante en une seule opération.

Ensuite, l'activation superacide est réalisée en présence d'acide triflique (CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H), et permet la génération de l'ion acyliminium 5 (figure 3). Ce dernier est piégé de manière intramoléculaire par le motif aryle (réaction de Friedel-Crafts), permettant la formation d'un cycle à huit chaînons ponté final. Ce type de cycle de taille moyenne (entre 7 et 12 atomes) est en général très difficile à former à cause de facteurs enthalpiques et entropiques défavorables. De plus, très peu d'exemples de la littérature rapportent leur accès de manière énantiosélective. Formellement, cette suite réactionnelle peut ainsi être considérée comme une réaction de type Pictet-Spengler<sup>(2)</sup> énantiosélective [2], un réel challenge en synthèse organique. Dans le cas présent, l'activation superacide permet de surpasser ces facteurs défavorables et de former une liaison C-C supplémentaire.

Afin d'élucider le mécanisme réactionnel, des expériences de RMN *in situ* du proton et du carbone à basse température (-20 °C) ont permis l'identification de l'ion *N*-acyliminium 5a.

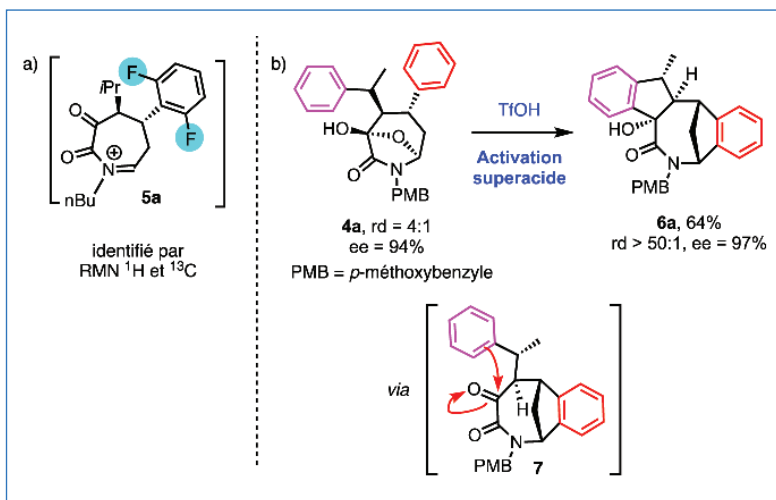


Figure 3 - a) Identification de l'intermédiaire réactionnel par RMN. b) Double cyclisation de Friedel-Crafts.

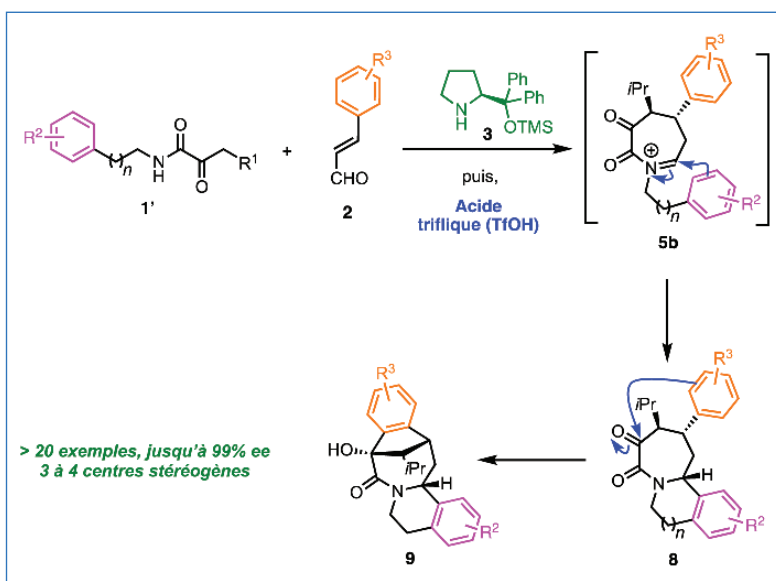


Figure 4 - Synthèse énantiosélective d'azépanes polycycliques via une séquence domino organocatalysée - activation superacide.

dernier dans la cyclisation de Friedel-Crafts intramoléculaire (figure 4), conduisant en deux étapes à la formation d'azépanes polycycliques complexes 8 [3]. Dans certains cas, l'autre groupement aryle (en orange) peut participer, s'il est suffisamment riche en électrons et que sa conformation est favorable, à la formation intramoléculaire d'une deuxième liaison C-C, conduisant à l'azocane polycyclique 9, avec une complexité moléculaire accrue.

Cette collaboration entre nos équipes de recherche de Marseille et de Poitiers a permis de montrer que l'activation superacide peut être associée à l'organocatalyse énantiosélective pour produire des molécules complexes structurellement proches des morphinanes et des benzomorphanes [4]. L'aptitude à générer des cations chiraux hautement réactifs, dont l'existence a été démontrée par des expériences de RMN à basse température, a permis de mettre en évidence une réactivité inédite exploitée pour la formation de molécules représentant un défi synthétique important.

(1) ORGASUP / ANR-16-CE29-0005.

(2) La réaction de Pictet-Spengler est un processus chimique où une  $\beta$ -aryléthylamine forme un cycle après s'être condensée avec un composé carbonyle. Typiquement, cette réaction est catalysée par un acide et de nombreuses versions énantiosélectives existent.

[1] R. Beaud, B. Michelet, Y. Reviriot, A. Martin-Mingot, J. Rodriguez, D. Bonne, S. Thibaudeau, Enantioenriched methylene-bridged benzazocanes synthesis by organocatalytic and superacid activations, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, p. 1279-85.

[2] A. Calcaterra *et al.*, The Pictet-Spengler reaction updates its habits, *Molecules*, **2020**, *25*, 414.

[3] Y. Reviriot *et al.*, Hidden heptacyclic chiral N-Acyl iminium ions: a new entry to enantioenriched polycyclic azepanes and azocanes by superacid-promoted intramolecular Pictet-Spengler reaction, *Chem. Eur. J.*, **2022**, *28*, e202200432.

[4] B. Michelet, A. Martin-Mingot, J. Rodriguez, S. Thibaudeau, D. Bonne, Enantioselective organocatalysis and superacid activation: challenges and opportunities, *Chem. Eur. J.*, **2023**, *29*, e202300440.

La présence des atomes de fluor empêche la cyclisation permettant son accumulation à basse température ( $-20^\circ\text{C}$ ).

## Cyclisations en cascade pour accroître la complexité structurale

Par ailleurs, un niveau de complexité supplémentaire a été atteint en engageant l'azépane 4a en présence d'acide triflique. En effet, après la première réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire conduisant à l'azocane 7, suivant le mécanisme explicité précédemment, ce dernier subit une deuxième cyclisation entre le cycle (rose) et la fonction cétoné nouvellement révélée. Le pentacycle 6a ainsi obtenu porte 5 atomes de carbone stéréogènes dont la configuration est parfaitement contrôlée.

De plus, il a été montré que la présence d'une chaîne carbonée plus longue entre l'atome d'azote du cétoamide 1' et le groupement aryle (en rose) permettait la participation de ce

Damien BONNE<sup>1\*</sup>, professeur, Bastien MICHELET<sup>2</sup>, chargé de recherche, Yasmin REVIRIOT<sup>1</sup>, docteur, Rodolphe BEAUD<sup>1</sup>, chargé de recherche, Agnès MARTIN-MINGOT<sup>2</sup>, maître de conférences, Frédéric GUÉGAN<sup>2</sup>, maître de conférences, Jean RODRIGUEZ<sup>1</sup>, professeur et Sébastien THIBAudeau<sup>2</sup>, professeur.

<sup>1</sup>Institut des Sciences Moléculaires (ISM2), UMR 7313 CNRS-Centrale Med, Aix-Marseille Université, Marseille.

<sup>2</sup>Institut de Chimie et Matériaux (IC2MP), UMR 7285 CNRS-Université de Poitiers.

\*damien.bonne@univ-amu.fr