

Réarrangement thermique d' α -hydroxyimines

Synthèse formelle de la (-)-perhydrohistrionicotoxine
Synthèse de γ -butyrolactones catalysée par des sels de palladium(II)

Philippe Compain* chargé de recherche CNRS

Summary : *Thermal rearrangement of α -hydroxy imines : formal synthesis of (-)-perhydrohistrionicotoxine. Synthesis of γ -butyrolactones catalyzed by palladium(II).*

In refluxing diglyme, rearrangement of scalemic α -hydroxyimines bearing diversely substituted allyl groups or 3-trimethylsilylpropargyl group on the α -carbon to the nitrogen afforded in good yield α -amino ketones with complete retention of stereogenicity. The synthetic value of the rearrangement was demonstrated by the formal synthesis of (-)-perhydrohistrionicotoxine. In the course of this study, we discovered a new access to γ -butyrolactones from 4-trimethylsilyl-3-alkyn-1-ols via Wacker type oxidation. A mechanism has been proposed for this transformation.

Mots clés : *Transfert de chiralité 1,2, réarrangement thermique, histrionicotoxine, γ -butyrolactones.*
Key-words : *1,2 chirality transfer, thermal rearrangement, histrionicotoxin, γ -butyrolactones.*

Les neurotoxines, de par leur grande spécificité d'action, sont utilisées par les biologistes pour élucider les mécanismes complexes de l'activité nerveuse. Les dendrobatidès, une famille de grenouilles d'Amérique du sud, comprenant quelque cent trente espèces, sont une source de neurotoxines uniques au monde. Parmi ces neurotoxines, on trouve les histrionicotoxines, découvertes et isolées par le groupe de B. Witkop en 1971, à partir des sécrétions d'une grenouille colombienne multicolore appelée *Dendrobates histrionicus*. Les propriétés biologiques uniques de l'histrionicotoxine, ainsi que de son analogue hydrogéné la perhydrohistrionicotoxine, en font des outils de choix pour l'étude des récepteurs cholinergiques du système neuromusculaire. La structure originale de ces alcaloïdes a également stimulé l'imagination de nombreuses équipes

de synthèse organique donnant lieu à pas moins d'une quarantaine d'approches synthétiques dont une seule, celle de G. Stork fut couronnée de succès en 1990 [1].

Afin de développer une voie de synthèse efficace et générale des histrionicotoxines, nous avons débuté une étude synthétique et mécanistique sur le réarrangement thermique d' α -hydroxyimines énantiomériquement enrichies **1** qui permet d'accéder aux α -aminocétones **2** par migration concertée 1,2 d'un groupement allylique ou propargylique (figure 1). Nous avons pu mettre ainsi en évidence un transfert total de chiralité en série cyclohexanique et générer le carbone quaternaire azaspirannique des histrionicotoxines de façon énantiopure. La détermination de la

configuration absolue du nouveau centre stéréogénique formé a confirmé que la transposition était suprafaciale [2].

L'utilisation du réarrangement thermique d' α -hydroxyimines permet donc la préparation efficace d' α -aminocyclohexanones α -substituées énantiopures, précurseurs potentiels du squelette 1-azaspiro[m,n]undécane, que l'on retrouve dans les histrionicotoxines, mais aussi dans de nombreux alcaloïdes naturels d'intérêt biologique comme la céphalotaxine.

A partir des α -aminocétones énantiopures **2** obtenues par réarrangement thermique, une stratégie générale de synthèse des (-)-histrionicotoxines a été imaginée et a permis, dans un premier temps, de réaliser une synthèse formelle

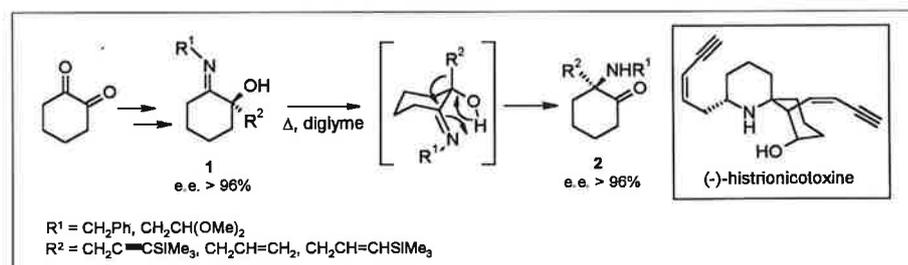


Figure 1 - Réarrangement thermique d' α -hydroxyimines chirales.

Philippe Compain est le lauréat 1998 du prix Dina Surdin attribué par la division Chimie organique de la SFC.

* Institut de Chimie organique et analytique, UPRES-A 6005 du CNRS, Université d'Orléans, BP 6759, 45067 Orléans. Tél. : 02.38.49.48.55. Fax : 02.38.41.72.81. E-mail : philippe.compain@univ-orleans.fr

de la (-)-perhydrohistrionicotoxine (figure 2). L'étape clé de cette séquence fait appel à une méthodologie d'Overman de construction d'hétérocycles utilisant une cyclisation électrophile de type Mannich qui donne la spiriopipéridine **3** avec 77 % de rendement. Pour le besoin d'études modèles, un accès rapide en trois étapes au squelette 1-azaspiro[5,5]undécane-7-one a également été réalisé à partir de l'acide pipécolinique [3].

Lors de nos recherches d'une synthèse d' α -hydroxyimines énantiopures, nous avons mis en évidence, de façon inattendue, une nouvelle voie d'accès aux γ -butyrolactones catalysée par des sels de palladium(II) (figure 3). Les meilleurs rendements ont été obtenus dans le cas de la formation de γ -butyrolactones spiraniques. Un mécanisme rationnel permettant d'expliquer la réac-

tivité des 4-triméthylsilyl-3-alcyn-1-ols dans des conditions de type Wacker a pu être avancé et confirmé par une étude expérimentale [4]. Nous pensons que la première étape de ce processus est une réaction d'oxypalladation intramoléculaire de type 5 *endo-dig* qui, après protonolyse de la liaison carbone palladium, conduit au dihydrofurane **4**. Une *trans* addition nucléophile de l'eau sur l'oléfine coordonnée de **4** donne l'espèce σ -palladique **5** qui par une *syn* élimination de $[\text{PdX}/\text{SiMe}_3]$ conduit à la γ -butyrolactone (figure 3). Il est à noter que la présence du groupe triméthylsilyle est capitale ; en son absence, la formation de lactones n'est pas observée.

L'intérêt synthétique de cette nouvelle méthodologie a été illustré par la synthèse rapide et efficace de la γ -spiro lactone bioactive **6** à partir de l'œstrone.

D. Poirier et coll. ont montré récemment

que cette lactone était un inhibiteur puissant de la 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase, enzyme qui joue un rôle essentiel dans la biosynthèse des hormones sexuelles humaines [5].

L'extension de cette méthodologie pour la synthèse de γ -lactames a également été réalisée [6].

Remerciements

Je tiens à exprimer ici ma profonde gratitude à Jacques Goré, ainsi qu'à Jean-Michel Vatèle pour leurs conseils avisés et pour la confiance qu'ils m'ont témoignée. Je tiens également à remercier la fondation Dina Surdin ainsi que la Société Française de Chimie pour m'avoir fait l'honneur de récompenser ce travail de thèse.

Références et notes

- [1] Le groupe de Stork est le seul à ce jour à avoir réalisé la synthèse de la (-)-histrionicotoxine : Stork G., Zhao K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, p. 5875 ; Pour une revue sur la synthèse du système 1-azaspiro[5,5]undécane, voir : Kotera M., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1989**, p. 370.
- [2] Compain P., Goré J., Vatèle J.M., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, p. 4059 ; Compain P., Goré J., Vatèle J.M., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, p. 4063 ; Compain P., Goré J., Vatèle J. M., *Tetrahedron*, **1996**, *52*, p. 6647.
- [3] Compain P., Goré J., Vatèle J.M., *Synth Commun.*, **1995**, *25*, p. 3075.
- [4] Compain P., Vatèle J.M., Goré J., *Synlett*, **1994**, p. 943 ; Compain P., Goré J., Vatèle J.M., *Tetrahedron*, **1996**, *52*, p. 10405.
- [5] Sam K.M., Auger S., Luu-The V., Poirier D., *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, p. 4518.
- [6] Il a été montré que, dans les conditions décrites de lactonisation (figure 3), en substituant la fonction alcool par un carbamate (NHCO_2Me), on parvenait avec de bons rendements à synthétiser des γ -lactames. (Doan D., Goré J., Vatèle J.M., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, p. 6765). La même réaction n'a donné aucun résultat avec une amine toxylée [4].

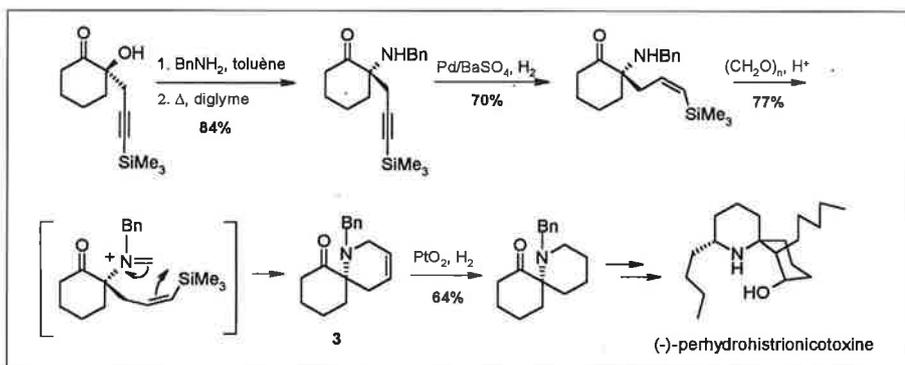


Figure 2 - Synthèse formelle de la (-)-perhydrohistrionicotoxine.

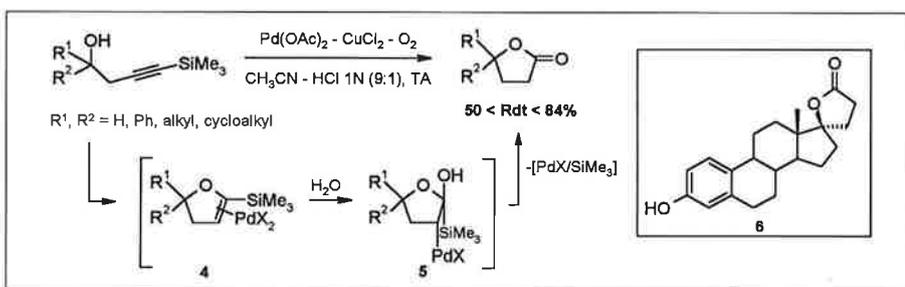


Figure 3 - Synthèse de γ -butyrolactones catalysée par des sels de Pd(II).