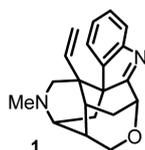


Sérendipité en chimie organique, de la synthèse totale à la méthodologie et *vice versa*

La synthèse totale est un domaine de la chimie organique qui consiste à assembler et façonner étape par étape des briques moléculaires simples en une cible élaborée, naturelle ou non. C'est une démarche qui est dirigée vers une finalité, mais qui révèle parfois des surprises en cours de route avec des applications qui vont au-delà du but original. Ce cas de figure s'est présenté lors d'un projet qui avait pour objectif la préparation d'un produit naturel nommé koumine, un alcaloïde à la structure assez dense. Contenant par définition au moins un azote basique, les alcaloïdes représentent une des plus grandes classes de produits naturels, en quantité et diversité structurale. *Gelsemium elegans* Benth est une plante toxique du genre *Gelsemium* très utilisée dans la médecine traditionnelle chinoise, notamment pour ses effets analgésiques et anti-inflammatoires, et dont l'un des alcaloïdes majoritaire est la koumine **1** [1] :



Le début de l'histoire

C'est en entreprenant la synthèse totale de ce produit qu'une réaction inattendue conduisant à une lactone à neuf chaînons fut découverte. La méthode pour la préparer était assez aisée car une simple addition nucléophile de l'alcynure de lithium **3** sur l'aldéhyde **2** conduit avec 46 % de rendement à la lactone **5** et non à l'alcool **4** (figure 1). Un cliché par rayons X démontra la tension de cycle du composé obtenu, ce qui, au vu de la simplicité de préparation et des possibilités ouvertes grâce à l'introduction de nucléophiles carbonés, nous encouragea à mieux cerner les contours de la méthode. Le mécanisme implique la formation intermédiaire d'un alcoolate secondaire qui réagit immédiatement avec une fonction cétone adjacente, très électrophile du fait de la présence du groupement nitroaryl, pour conduire au lactolate **6**. Ce même groupement favorise probablement la fragmentation de **6** en énolate **7**, augmentant ainsi la taille du cycle. Après protonation de **7**, deux stéréoisomères furent obtenus en quantité non égale (dr = 2:1). L'aspect domino de la séquence est séduisant car dans celle-ci un nucléophile carboné crée une liaison C-C et provoque

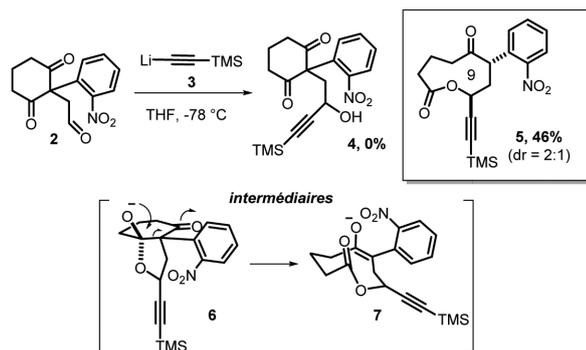


Figure 1 - Extension de cycle.

un réarrangement significatif d'un composé cyclique non tendu en s'incorporant dans celui-ci. Pour explorer et inventorier le potentiel de cette transformation [2], notre programme de synthèse totale fut mis en pause.

Étude expérimentale du mécanisme de la réaction domino

L'un des points que nous voulions particulièrement approfondir était lié à la sélectivité de la séquence réactionnelle. Contrôler la sélectivité lors d'un réarrangement de squelette n'est pas aisé mais il apparut rapidement que sous certaines conditions, un seul isomère de lactone était obtenu. Ainsi, lorsque l'aldéhyde **8** (en mélange *cis* et *trans*) fut réduit (avec NaBH₄) en alcoolate, un post-traitement basique (K₂CO₃, THF, 80 °C) conduisit à la lactone **9** sous forme d'un seul isomère, alors que quatre étaient théoriquement attendus puisque le produit de départ était en mélange diastéréoisomérique et que deux régioisomères étaient possibles (figure 2).

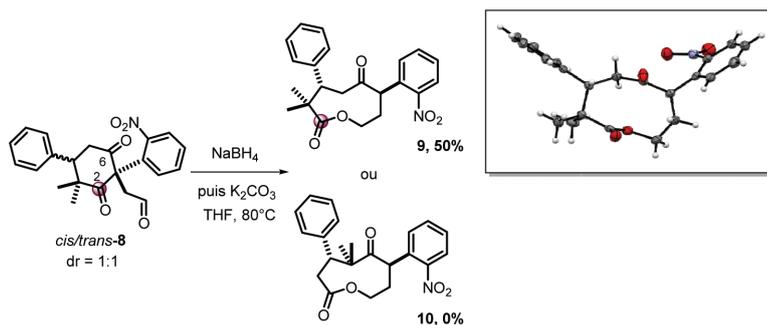


Figure 2 - Extension régiosélective de cycle.

Si la configuration relative *trans* de **9** était logiquement pressentie du fait d'interactions stériques défavorables entre les deux substituants (phényl et nitroaryl), la régiosélectivité de la réaction fut plus surprenante car seul le régioisomère **9** (et non pas **10**) fut observé, sa formation impliquant une addition régiosélective de l'alcoolate sur la cétone en C2 la plus encombrée.

Pour mieux comprendre l'origine de ce phénomène, des calculs théoriques par DFT (théorie de la fonctionnelle de la densité) furent effectués afin d'évaluer le caractère électrophile des deux fonctions cétones. Il apparut ainsi que l'électrophilie du carbone C2 était plus importante que celle du carbone C6. Cette observation s'explique en partie par le fait qu'un composé carbonylé ne pouvant s'énoliser est plus électrophile car son carbone est plus électrodéficient. C'est le cas pour la fonction cétone en position C2 qui ne peut s'énoliser compte tenu de la présence de quatre substituants en α et α' . Mais les calculs DFT suggéraient aussi un rôle, encore inexpliqué, du groupement nitro quant à la distinction des deux fonctions cétone. En plus de ces facteurs électroniques, des facteurs stériques pourraient accentuer cette sélectivité en favorisant l'équilibration vers un seul énolate. En tout état de cause, nous étions ravis de cette sélectivité qui se reproduisit avec un nucléophile carboné lors d'une réaction avec l'aldéhyde **8** (figure 3). Plus incertain, cet assemblage impliquait en effet la formation et la réaction d'un alcoolate secondaire avec

la fonction cétone la plus encombrée, un scénario peu favorable à un assemblage. Pratiquement, il suffit de traiter l'aldéhyde avec un nucléophile doux (tributylallylétain) en présence d'un acide de Lewis (SnCl_4) et, pour conclure la séquence réactionnelle, un traitement basique aboutit à la lactone sous forme de deux stéréoisomères **11** et **12** mais avec la régiosélectivité attendue. Pour mettre en perspective ce résultat, il faut préciser que huit isomères (quatre stéréoisomères et leurs régioisomères) étaient théoriquement attendus.

De plus, lorsque l'aldéhyde **13** fut traité avec l'acétylure de lithium **2** en présence de chlorure de cérium, un seul régioisomère de la lactone **14** fut observé parmi de nombreux stéréoisomères (50 % de rendement) et il fut nécessaire de réduire le groupement nitro (70 % de rendement, dr = 3:2) afin de former le noyau indole de **15**, supprimant ainsi un des stéréocentres. Au final, on note que cette transformation étoffe l'espace moléculaire en intégrant le motif indole très présent dans les molécules d'intérêt pharmaceutique, et que la méthode assemble des fonctions très encombrées, alcools secondaires et acide carboxylique en α d'un carbone quaternaire, dans un cycle très tendu sans activation ou agent protecteur.

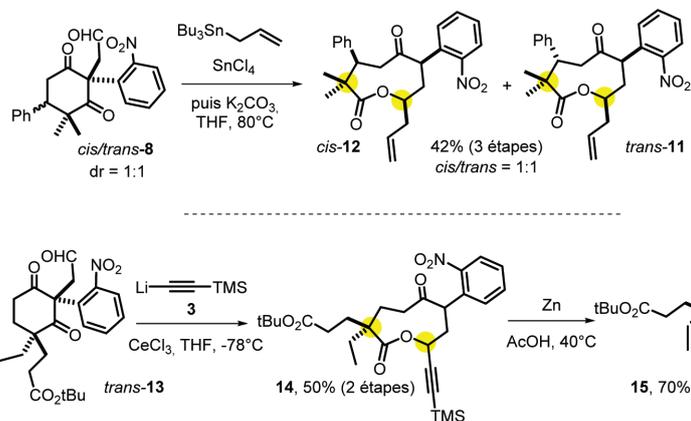


Figure 3 - Extension régiosélective de cycle.

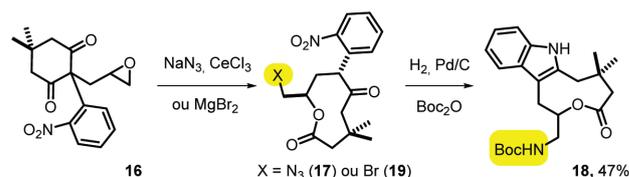


Figure 4 - Extension de cycle déclenchée par ouverture d'époxyde.

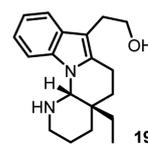
Vers une généralisation de la méthode

Afin d'augmenter la polyvalence de la méthode, la fonction électrophile de l'aldéhyde **2** fut remplacée par un époxyde tel que **16**. L'ouverture d'un époxyde par un nucléophile générant un alcoolate, il était anticipé qu'une fragmentation domino d'expansion de cycle découlerait d'un tel processus. Ce fut le cas lorsque l'époxyde **16** fut exposé à l'azoture de sodium en présence de chlorure de cérium, par exemple. Après chauffage, la lactone **17**, incorporant la fonction azoture, fut produite avec de très bons rendements. Or cette nouvelle entité est très employée, notamment pour les réactions bio-orthogonales de fonctions alcyne ou pour une conversion en amine. Cette dernière possibilité fut démontrée en préparant **18** par réduction de l'azoture suivie d'une protection de l'amine générée par le groupe Boc. Mais l'ouverture de l'époxyde **16** fut aussi illustrée avec des sels de bromure de magnésium aboutissant à une lactone **19** contenant un bras bromure de méthyle, ce qui théoriquement ouvre la voie à de nombreuses variations par exploitation de la liaison C-Br nouvellement formée (figure 4).

En conclusion, une nouvelle méthode d'assemblage de lactones à neuf chaînons, mono à pentasubstituées, fut découverte lors d'un programme de synthèse totale [3]. Impliquant l'extension de cycles par réaction domino initiée par une addition de nucléophile, le processus démontre une sélectivité qui le rend pertinent pour atteindre des molécules à l'architecture originale et hautement substituée auxquelles il aurait été difficile d'accéder autrement [4].

Nos efforts visent désormais à définir un nouveau chemin réactionnel vers **1**, tout en continuant d'étendre le champ d'applications de cette méthode à la synthèse de produits naturels tels que

la goniomitine **19**, par exemple, dont la structure fut identifiée par l'équipe de H.-P. Husson à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (CNRS, Gif-sur-Yvette) après isolation à partir de racines *Gonioma malagasy* [5] :



La molécule a été depuis l'objet de nombreux travaux de synthèse totale ainsi que d'évaluations biologiques ayant révélé des activités antiprolifératives intéressantes comme décrit par l'équipe de J. Waser [6].

- [1] Rujjanawate C., Kanjanapothi D., Panthong A., Pharmacological effect and toxicity of alkaloids from *Gelsemium elegans* Benth, *J. Ethnopharmacology*, **2003**, 89, p. 91.
- [2] Pour une vision de l'état de l'art, voir : Donald J.R., Unsworth W.P., Ring-expansion reactions in the synthesis of macrocycles and medium-sized rings, *Chem. Eur. J.*, **2017**, 23, p. 8780.
- [3] Reyes Loya D., Jean A., Cormier M., Fressigné C., Nejrotti S., Blanchet J., Maddaluno J., De Paolis M., Domino ring expansion: regioselective access to 9-membered lactones with a fused indole unit from 2-nitrophenyl-1,3-cyclohexanediones, *Chem. Eur. J.*, **2018**, 24, p. 2080 ; Reyes Loya D., Maddaluno J., De Paolis M., Study toward an asymmetric and catalytic synthesis of koumine, *Heterocycles*, **2019**, 99, 10.3987/COM-18-5(F)83.
- [4] Pour une mise en perspective de ces résultats avec l'état de l'art, voir : Reyes Loya D., De Paolis M., Nucleophilic-addition-initiated ring expansion and selectivity in anionic fragmentation, *Chem. Eur. J.*, **2019**, 25, p. 1842.
- [5] Randriambola L., Quirion J.-C., Kan-Fan C., Husson H.-P., Structure of goniomitine, a new type of indole alkaloid, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, p. 2123.
- [6] De Simone F., Gertsch J., Waser J., Catalytic selective cyclizations of aminocyclopropanes: formal synthesis of aspidospermidine and total synthesis of goniomitine, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, p. 5767, et corrections *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, p. 4038.

Cette fiche a été réalisée par **Michaël DE PAOLIS**, chargé de recherche au CNRS (Normandie Université, UNIROUEN, INSA de Rouen, CNRS, Laboratoire COBRA, michael.depaolis@univ-rouen.fr).

L'auteur remercie David Reyes Loya, Alexandre Jean, Morgan Cormier, Catherine Fressigné, Stefano Nejrotti, Jérôme Blanchet et Jacques Maddaluno, associés aux travaux présentés ici.

Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par un comité éditorial mené par Jean-Pierre Foulon (jpfoulon@wanadoo.fr). Elles sont regroupées et en téléchargement libre sur www.lactualitechimique.org/spip.php?rubrique11.