

Nouvelles stratégies de synthèse totale d'alcaloïdes naturels

Cette partie est consacrée à une nouvelle stratégie de synthèse totale d'une famille d'alcaloïdes complexes à l'activité biologique très prometteuse. Ce domaine de recherche est une des voies pour développer des nouveaux médicaments plus actifs ou avec moins d'effets secondaires.

Nous nous intéresserons ici à la synthèse d'un sous-groupe de substances naturelles appartenant aux alcaloïdes indolomonoterpéniques. Ces molécules forment une classe étendue et fascinante de produits naturels étudiés en raison de leurs bioactivités prometteuses (cytotoxiques, immunosuppressives, anti-inflammatoires, antibactériennes...) et de leur diversité structurale. On en dénombre plus de 3000 découverts dans plusieurs familles du règne végétal comme les *Apocynaceae*, *Loganiaceae* et *Rubiaceae*.

Il s'agit en particulier ici de la synthèse de 6 alcaloïdes dits *mavacurans* (à l'origine isolés de plantes ou fruits et utilisés en Amazonie pour préparer des flèches empoisonnées au curare) en moins de 15 étapes, une prouesse par rapport aux synthèses reportées jusqu'ici pour ces alcaloïdes très complexes. Cette synthèse totale, réalisée pour la première fois en 2023 et adaptable à d'autres molécules de la famille des alcaloïdes indolomonoterpéniques, est une étape importante dans la synthèse efficace de futurs médicaments.

Dans cette partie, un soin particulier est attendu dans l'écriture des mécanismes réactionnels ; les formules utilisées dans les réponses aux questions devront obligatoirement être des représentations topologiques et faire apparaître les doublets non liants et les formes mésomères pertinentes des intermédiaires réactionnels s'il y a lieu. Une représentation simplifiée des molécules peut être utilisée dans l'écriture des mécanismes réactionnels ou des équations de réaction mais, si c'est le cas, elle doit être clairement explicitée.

I – Première stratégie de synthèse

L'équipe qui a mené cette recherche s'est lancée dans une première stratégie de synthèse qui répondait au schéma rétrosynthétique (Figure 1) concernant la dernière étape (fermeture du 5^e cycle noté « D » pour mener aux deux alcaloïdes *mavacuran* notés 1 et 2) :

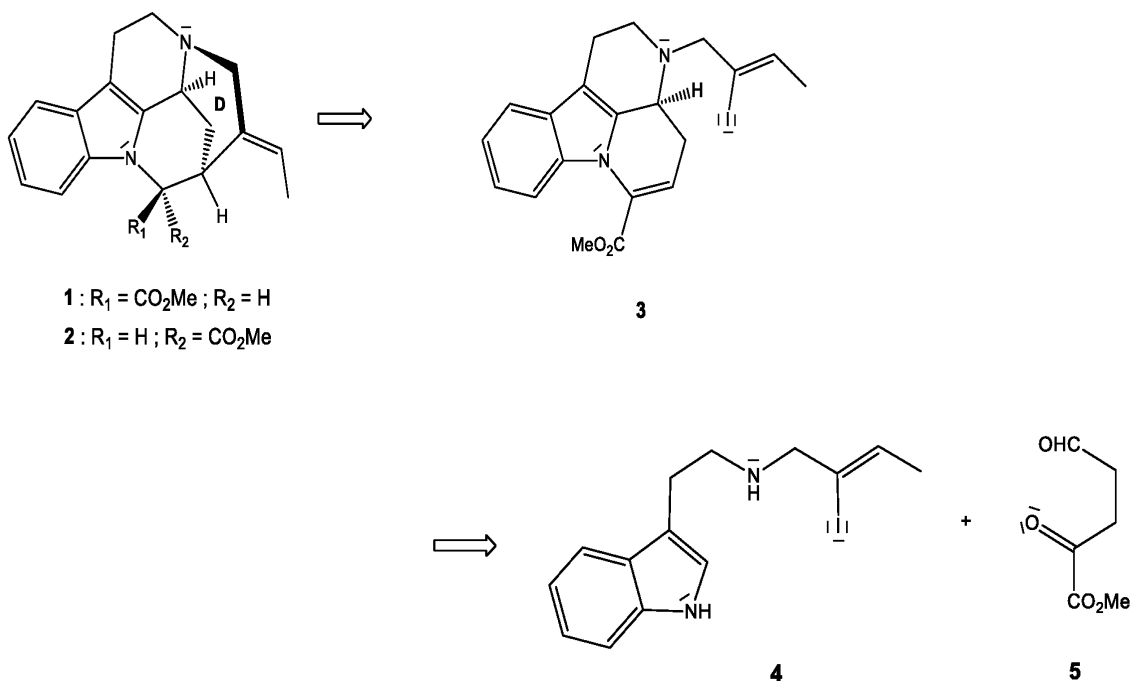


Figure 1 – Schéma rétrosynthétique de la synthèse des alcaloïdes 1 ($R_1 = \text{CO}_2\text{Me}$ et $R_2 = \text{H}$) et 2 ($R_1 = \text{H}$ et $R_2 = \text{CO}_2\text{Me}$) à partir des précurseurs 4 et 5.

La synthèse du précurseur **4** se fait en 4 étapes à partir de l'aldéhyde **6** (Figure 2).

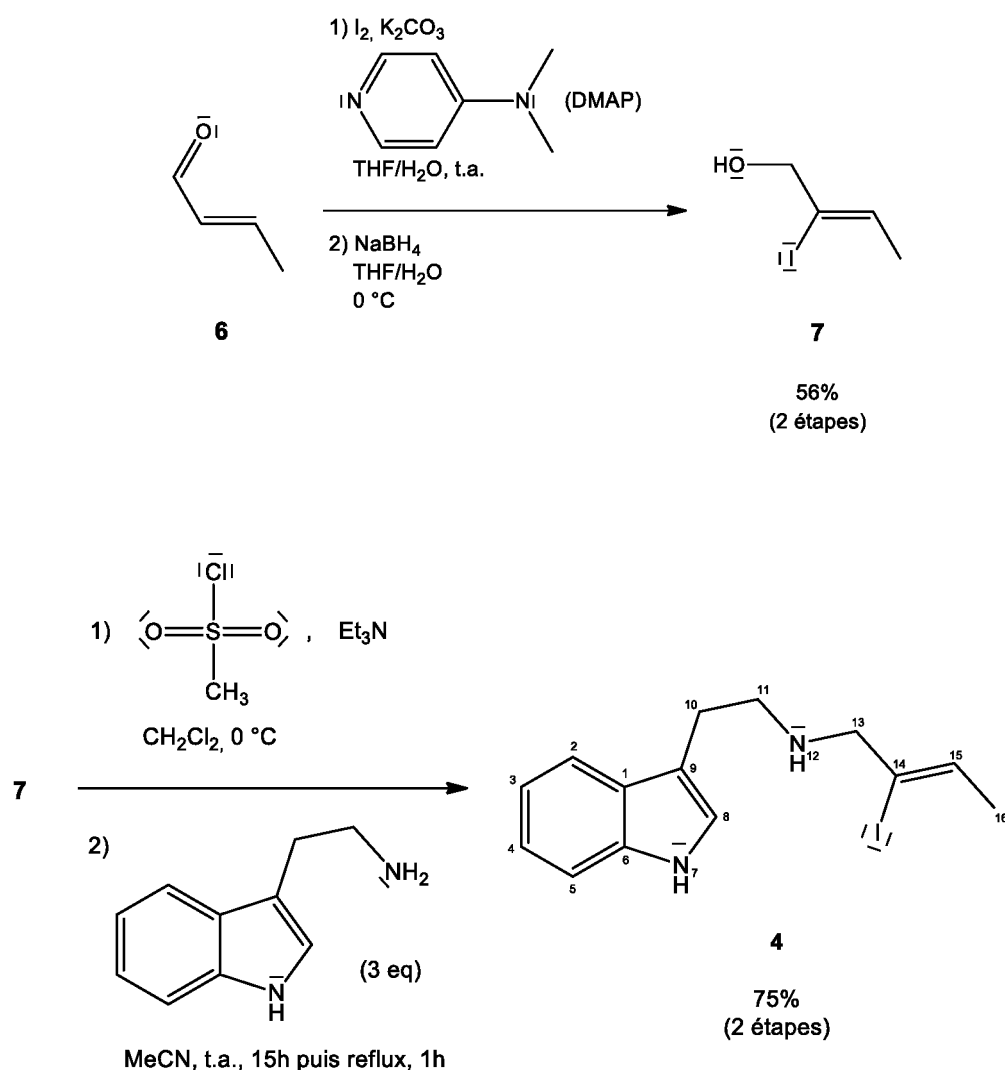
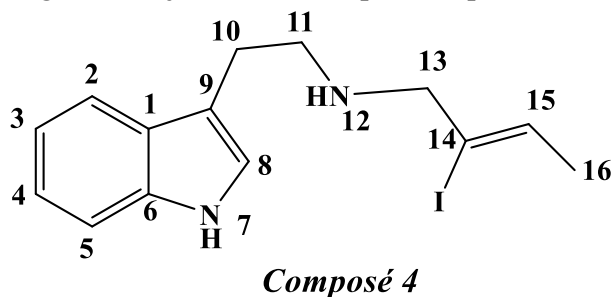


Figure 2 – Synthèse du composé **4** à partir de **6**.



- La DMAP (*N,N*-diméthylpyridin-4-amine) est un dérivé de la pyridine utilisé comme catalyseur nucléophile dans un grand nombre de réactions. Expliquer en quoi la nucléophilie de l'azote du cycle de la pyridine est augmentée ici par rapport à celui de la molécule de pyridine seule.
- Donner la structure de l'intermédiaire réactionnel obtenu après la première étape de la transformation **6** → **7**, puis représenter le mécanisme réactionnel de la deuxième étape de cette transformation.
- Donner la formule topologique de l'intermédiaire obtenu après la première étape de la transformation **7** → **4**.
- À l'aide de l'Annexe 1, montrer que les données de spectroscopie RMN du composé **4** fournies dans le Tableau 1 sont compatibles avec la structure proposée dans la Figure 2. Attribuer les signaux A à I aux protons portés par les atomes selon la numérotation de la Figure 2.

Référence du signal	Déplacement chimique (ppm)	Nature du signal et couplage éventuel (Hz)	Intégration
A	1,81	d (6,3)	3
B	2,07	<i>br</i> s	1
C	2,93	t (6,9)	2
D	3,06	<i>br</i> t (6,9)	2
E	3,56	s	2
F	5,81	q (6,3)	1
G	7,04	s	1
H	7,17 – 7,69	m	4
I	8,60	<i>br</i> s	1

Tableau 1 – Spectre RMN du proton du composé 4.

Abréviations : s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet, *br* = large.

La synthèse du précurseur 5 se fait , elle en 2 étapes (*Figure 3*)

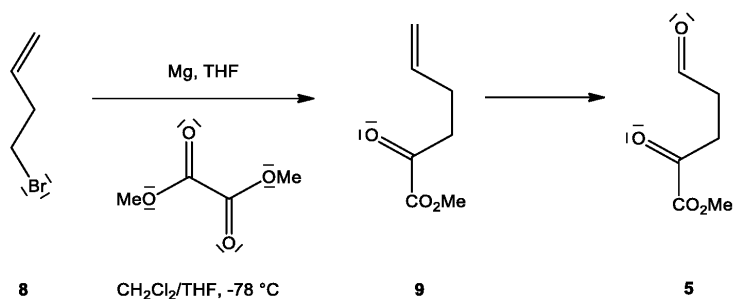


Figure 3 – Synthèse du composé 5 à partir de 8.

5. Justifier le choix du THF comme solvant lors de l'étape **8** → **9**, et de la nécessité qu'il soit anhydre.

6. Proposer un mécanisme réactionnel rendant compte de la formation de **9**.

Le produit **3** est ensuite obtenu à partir des précurseurs **4** et **5** en 2 étapes (*Figure 4*).

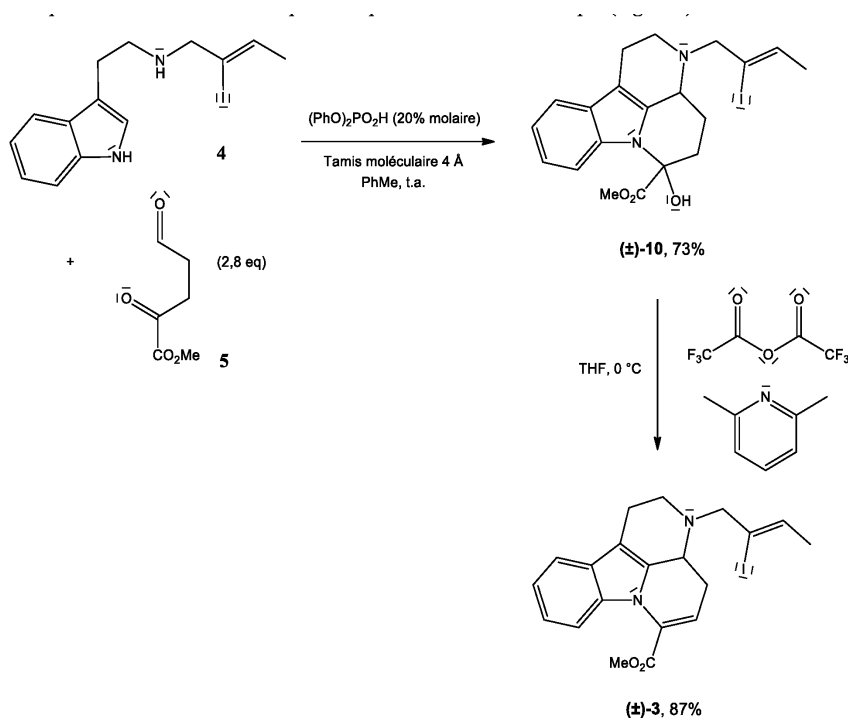


Figure 4 – Synthèse du composé 3 à partir de 4 et 5.

7. Donner le schéma de Lewis de l'espèce $(\text{PhO})_2\text{PO}_2\text{H}$, ainsi que la géométrie locale de l'atome de phosphore.

La réaction menant à $(\pm)$ -**10** est une réaction de Pictet-Spengler. Cette dernière a été découverte en 1911 et reste très utilisée lors de la synthèse des alcaloïdes et des produits pharmaceutiques. Lors de cette réaction chimique, une β -aryléthylamine comme la tryptamine $(\pm)$ -**10** est produite par une réaction de fermeture de cycle après une condensation avec un composé carbonylé.

8. Donner la signification du signe $(\pm)$ dans le nom du produit $(\pm)$ -**3**.

9. Identifier, en justifiant dans les deux cas, le site le plus nucléophile de la molécule **4** et les sites électrophiles de la molécule **5** en les classant par ordre croissant d'électrophilie.

10. La 2,6-diméthylpyridine intervient lors de la transformation $(\pm)$ -**10** $\rightarrow$ $(\pm)$ -**3**. Donner son rôle lors de cette transformation.

11. Indiquer pourquoi l'on se place à 0 °C dans cette transformation. Donner le nom de ce type de réaction chimique.

12. L'hétérocycle hydroxylé de la molécule $(\pm)$ -**10** est un cycle à 6. On observe expérimentalement qu'il n'adopte pas une conformation de type « chaise », mais une géométrie quasi-planaire. Proposer une explication à cette observation.

II – Deuxième stratégie de synthèse

Après les 8 étapes décrites dans la première partie, l'équipe de recherche n'est pas parvenue à obtenir d'alcaloïdes. Suite à cet échec, l'équipe a décidé d'établir un nouveau schéma rétrosynthétique (*Figure 5*).

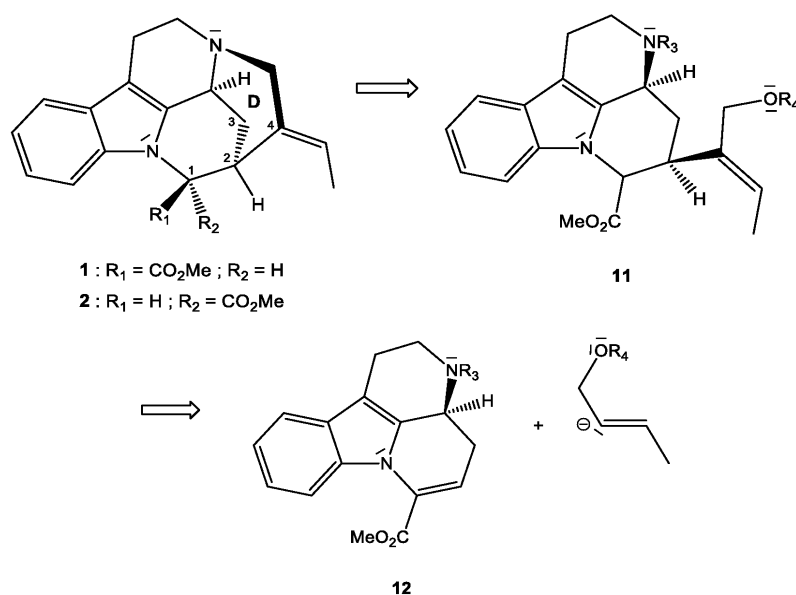


Figure 5 – Schéma rétrosynthétique de la synthèse des alcaloïdes **1 ($\text{R}_1 = \text{CO}_2\text{Me}$ et $\text{R}_2 = \text{H}$) et **2** ($\text{R}_1 = \text{H}$ et $\text{R}_2 = \text{CO}_2\text{Me}$) à partir du précurseur **12**.**

- Indiquer les produits parasites qui auraient pu être formés lors de la formation de **11** à partir de **12** si les groupes protecteurs R_3 et R_4 indiqués en *Figure 5* n'avaient pas été présents.
- À l'aide de la *Table A3* fournie en *Annexe 2*, proposer deux groupes protecteurs R_3 et R_4 compatibles avec les conditions suivantes : $T \geq 25$ °C pour la protection et $\text{pH} > 1$ pour la déprotection.
- Donner le stéréodescripteur des carbones stéréogènes C_1 et C_2 dans le cas de l'alcaloïde **2** en justifiant.
- Donner une représentation de Newman de la molécule **2** selon la liaison $\text{C}_1\text{--}\text{C}_2$ en utilisant la numérotation de la *Figure 5*, en plaçant l'atome C_1 au premier plan et en se limitant aux atomes voisins.

La molécule **13**, nécessaire à la fermeture du cycle *D*, est synthétisée en 3 étapes (*Figure 6*). La première étape est de nouveau une réaction de Pictet-Spengler.

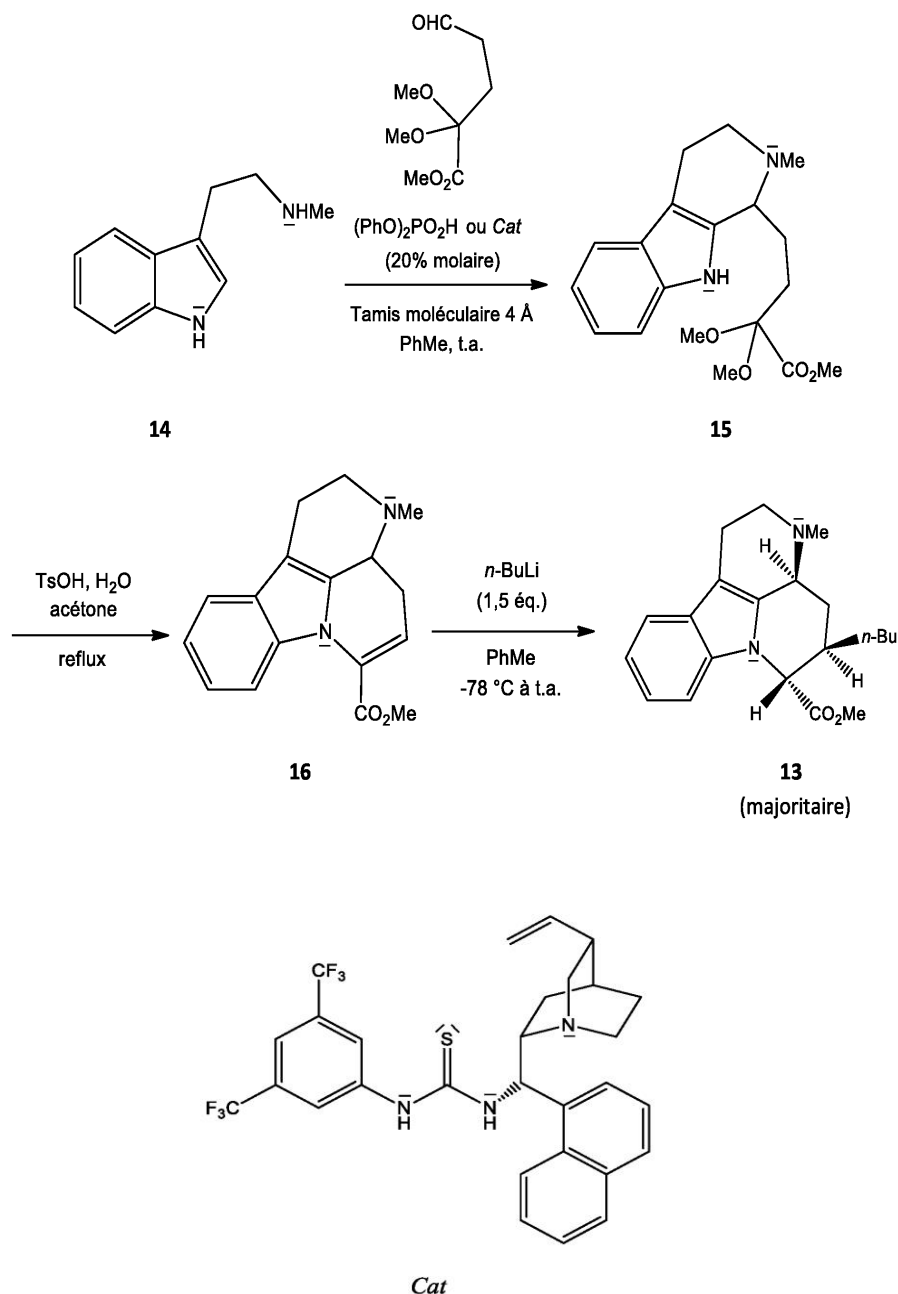


Figure 6 – Synthèse du composé 13 et détail de l'espèce Cat.

17. Le nom du produit **14** en nomenclature IUPAC est : 2-(1H-indol-3-yl)-N-méthyléthan-1-amine. Dédurre de ce nom la structure d'un noyau de type indole.
18. L'emploi de l'espèce *Cat* permet d'obtenir le composé **15** dans un mélange de proportion 80/20 des énantiomères R et S, respectivement. Expliquer et justifier le rôle de *Cat*.
19. Proposer une méthode expérimentale pour séparer les différents stéréoisomères de **15**.
20. Le passage du composé **14** à **13** s'effectue en 3 étapes qui peuvent être suivies chacune par spectroscopie IR. Analyser, en s'aidant de l'Annexe 1, ces 3 étapes en reproduisant et en remplissant le tableau ci-après :

Étape	Nature	Rôle	Bande(s) à suivre en IR (zone en cm^{-1})	Évolution de la (des) bande(s) en IR
Exemple	(ex : oxydation, réaction acido-basique, cyclisation...)	(ex : protection, déprotection, activation, aménagement fonctionnel, ...)	Liaison C–C (1000 – 1250 cm^{-1})	Disparition / Apparition / Déplacement
14 → 15				
15 → 16				
16 → 13				

21. Nommer les deux types de sélectivité observés lors de l'ajout de *n*-BuLi sur **16**.

L'addition 1,4 observée lors de l'ajout de *n*-BuLi sur **16** est inhabituelle en chimie organique. L'équipe de recherche a montré lors d'un travail complémentaire que la sélectivité de la réaction dépend de la nature du solvant. Ils ont notamment montré par calculs de chimie quantique que la formation d'un complexe tétraédrique formé de 4 molécules de *n*-BuLi autour de l'azote de l'amine tertiaire la plus accessible de **16** est nécessaire pour amener à cette addition 1,4 (*Figure 7*).

22. Entre le THF et le toluène, déterminer quel est le solvant plus favorable à la formation du complexe tétraédrique de *n*-BuLi. Justifier à l'aide des formules topologiques des deux solvants données en Annexe 3.
23. En s'appuyant sur la *Figure 7*, justifier la plus faible énergie associée à l'état de transition TS_{AB} par rapport à celui TS_{AB'}.

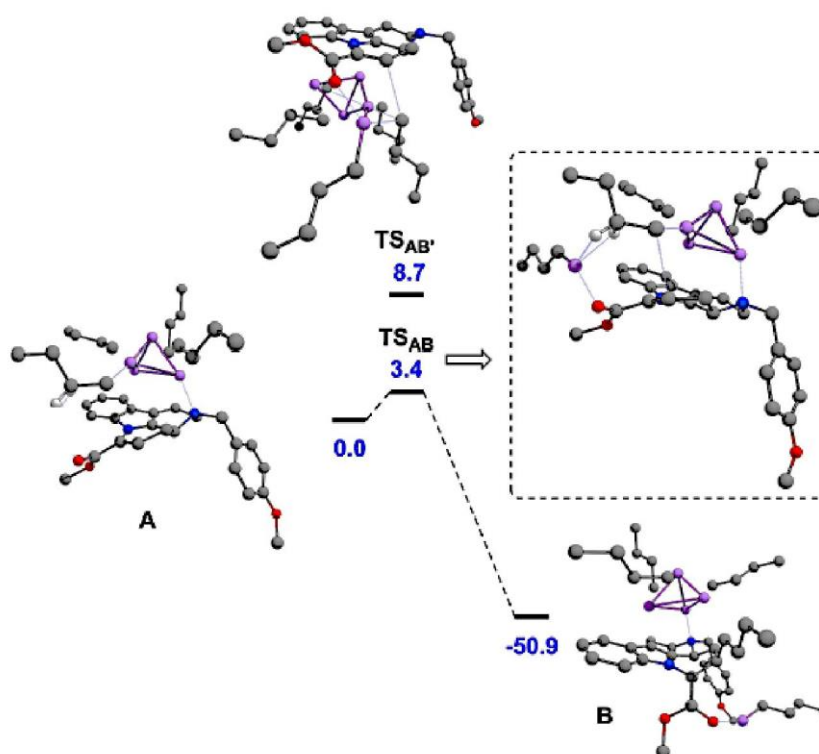


Figure 7 – Profil d'énergies relatives à l'addition de *n*-BuLi sur 16 pour former 13. Les énergies sont calculées pour les complexes A (qui sert ici de référence) et B, ainsi que pour les états de transition TSas et TSas'. Énergies en kcal·mol⁻¹ ; les atomes d'hydrogène sont omis. Li : violet ; O : rouge ; N : bleu ; C : gris.

Cette étude détaillée a permis à l'équipe de recherche d'utiliser l'addition 1,4 pour obtenir la molécule **18** en une étape (Figure 8).

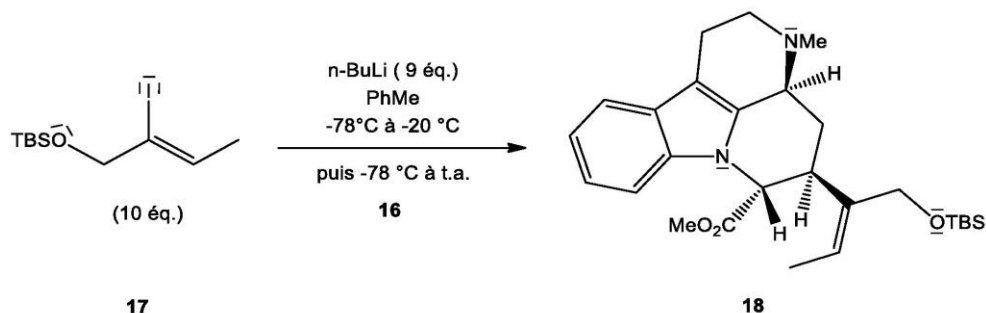


Figure 8 – Schéma réactionnel de la synthèse de **18** à partir de **16** et **17**.

Le précurseur **18** permet d'obtenir des *mavacurans*. L'étape de déprotection de l'alcool détaillée en Figure 9 requiert quelques précautions expérimentales.

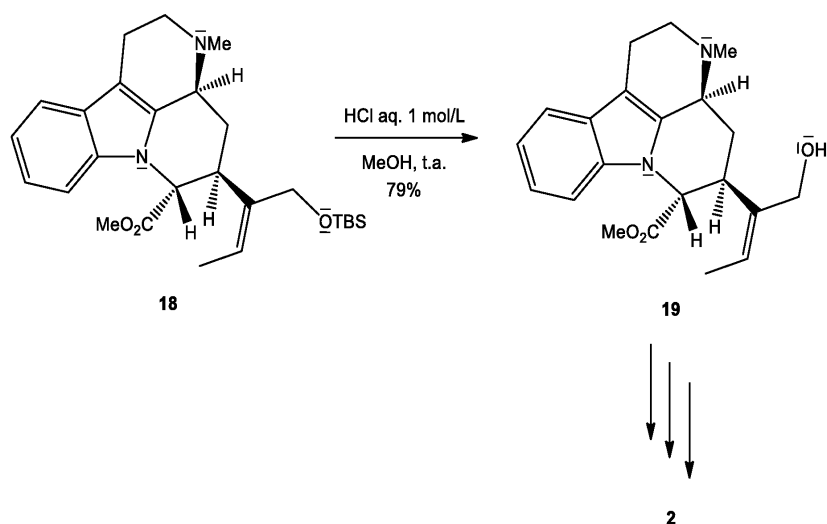


Figure 9 – Schéma réactionnel de la synthèse de 19 à partir de 18.

24. Les conditions employées pour la déprotection de l'alcool sont particulièrement douces pour éviter une réaction parasite de cyclisation. Nommer la réaction de cyclisation que l'on souhaite éviter et dessiner la molécule qui serait obtenue lors de cette réaction parasite.

Le précurseur **19** mène en 3 étapes – dont nous ne présenterons pas le détail – au *mavacuran* **2** puis à une série de 4 *mavacurans*, dont la séquence réactionnelle est présentée en *Figure 10*.

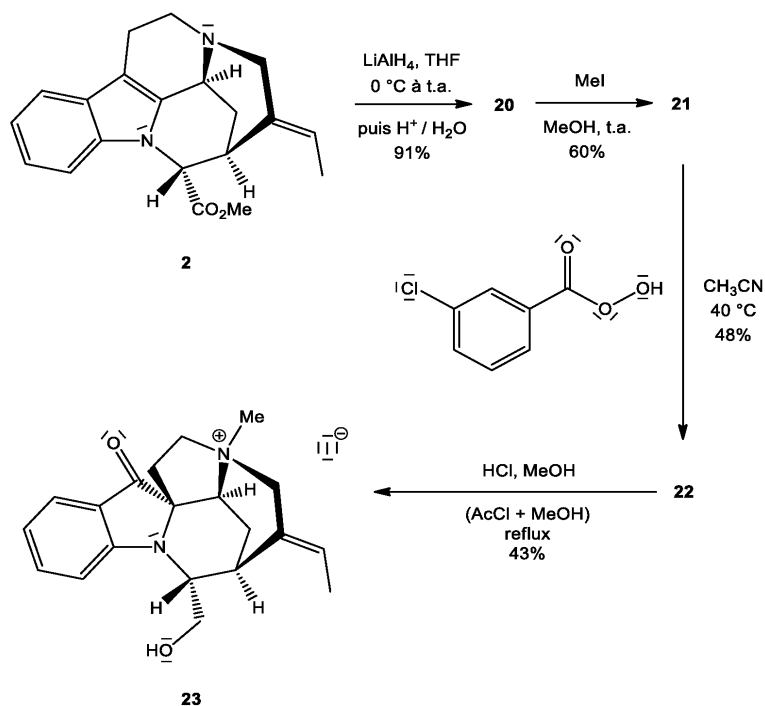


Figure 10 – Synthèse des *mavacurans* 20, 21, 22 et 23 à partir de 2.

25. Donner les structures des *mavacurans* 20, 21 et 22 en supposant pour ce dernier la formation d'un époxyde .

