

**N° D'ORDRE
8617**

**UNIVERSITE PARIS XI
UFR SCIENTIFIQUE D'ORSAY**

THESE

présentée

pour obtenir

**Le GRADE de DOCTEUR EN SCIENCE DE
L'UNIVERSITE PARIS XI ORSAY**

par

Guillaume Gauron

**Sujet : ÉTUDE MÉTHODOLOGIQUE D'UNE
RÉACTION DOMINO INITIÉE PAR LE TÉTRA-
ACÉTATE DE PLOMB ET APPLICATION À
L'APPROCHE DE LA SYNTHÈSE DES IRIDALS**

Soutenue le 5 mars 2007 devant la Commission d'examen :

**M. Philippe RENAUD
M. Jean RODRIGUEZ
M. Max MALACRIA
M. Jean-Marc PARIS
M. Jean-Marie BEAU
M. Siméon ARSENIYADIS**

**Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur
Président du jury
Directeur de thèse**

Je tiens tout d'abord à remercier le Professeur Jean-Yves Lallemand de m'avoir accueilli à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles pour ces trois années de thèse.

Je remercie également le Docteur Siméon Arséniyadis pour m'avoir accueilli dans son équipe, pour sa grande disponibilité et pour ces trois années durant lesquelles j'ai énormément appris.

J'adresse mes remerciements aux Professeurs Philippe Renaud, Jean Rodriguez, Max Malacria, Jean-Marie Beau ainsi qu'au Docteur Jean-Marc Paris pour avoir accepté de juger ce travail. Merci pour leurs conseils, que ce soit pour la révision de ce manuscrit ou durant la soutenance.

Un grand merci à tout le personnel technique des services d'analyse (RMN, masse, microanalyse, RX) et surtout à Jean-François qui à toujours était là en cas de problème RMN comme informatique. Merci également au service informatique pour sa présence lors des pannes d'ordinateurs qui, même en travaillant sur Mac, sont fréquentes.

Je tiens particulièrement à remercier Marc Cherest pour m'avoir fait découvrir l'Institut et m'avoir prévenu que dans l'équipe 76, le travail serait dur mais très enrichissant.

Une grande pensée à toutes les personnes qui ont fait partie de notre équipe tout au long de ces trois ans. Merci à Talbi, Isabelle, Laure et ses conseils, Anne, Sylvain et son calme, Aurélien et sa musique anglaise, Jésus pour sa bonne humeur permanente, Andreï pour sa patience lors de mes énervements et pour son intarissable envie de parler, Cédric et ses canards, Imad et Zobida pour les pâtisseries marocaines, Shridar, Ram, et enfin Mohammed pour toute l'aide qu'il m'a apporté pour finir ce doctorat. Et surtout un énorme merci à Angéline pour avoir toujours été là, dans les moments de joie comme dans les périodes plus difficiles.

Je remercie aussi tous ceux que j'ai eu le plaisir de rencontrer à l'institut et qui ont apporté leur bonne humeur à ce doctorat : Garance, Julien et Fred pour les pots de thèse, Renaud pour le retour de pot de thèse, Nicolas, Jean-Marc, Jean-Marie et son humour toujours en première ligne, Xavier, Olivier (Panda), et Guillaume.

Merci aussi à Floriane, Fanette, Taï, Christopher, Thomas, Christophe, Marie, Pierre-Luc, Rémy, pour les pauses thé, les sorties roller et/ou les soirées jeux.

Merci à ma famille qui ne m'a beaucoup vu, à Antonin toujours là quoi qu'il arrive, à Marion pour son soutien, aux gens de ChezWat, les Gnoux, Yannick, Loïc, et toute la communauté perdue dans les donjons tournants pour tous les moments de détente.

Enfin, j'aimerais adresser un merci tout particulier à Pierre, Florence, Stéphane, Anne-K et Cyrille pour beaucoup de raisons différentes.

ABRÉVIATIONS

Ac	acétyl
AIBN	azobisisobutyronitrile
Bn	benzyl
<i>n</i> Bu	butyl
BMDMSCl	bromométhyl-diméthyl silyl
<i>c</i>	concentration
cat.	catalytique
CCM	chromatographie sur couche mince
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DL ₅₀	dose létal sur 50% de population
DMAP	4-(<i>N,N</i> -diméthylamino)pyridine
DMP	periodinane de Dess-Martin
DMS	diméthylsulfide
DMSO	diméthylsulfoxyde
ED ₅₀	dose efficace sur 50% de population
ee	excès énantiomérique
eq.	équivalent
Farn	farnésyl
IBD	iodobenzène diacétate
IC ₅₀	concentration inhibant 50% de l'activité
Im	imidazole
GP	groupement protecteur
HMPA	hexaméthylphosphoramide
LDA	<i>di</i> isopropylamide de lithium

NaHMDS	hexaméthyledisilazide de sodium
NIS	<i>N</i> -iodo-succinimide
NMO	<i>N</i> -méthylmorpholine <i>N</i> -oxide
MOM	méthoxyméthyl
PCC	pyridinium chlorochromate
<i>p</i> TsOH/APTS	acide <i>paratoluène</i> sulfonique
Py	pyridine
RMN	résonance magnétique nucléaire
r.t.	room temperature
SM	starting material
t.a.	température ambiante
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butyl
TBS	<i>tert</i> -butyl-diméthyl-silyl
Tf	triflate (CF ₃ SO ₂)
TMS	triméthyl-silyl
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetraméthyl-éthylenediamine
Ts	tosyl (CH ₃ -C ₆ H ₄ -SO ₂)
UV	ultra-violet
Δ	chauffage

SOMMAIRE

PARTIE THÉORIQUE.

<i>Introduction.</i>	15
<i>Chapitre 1 Étude méthodologique de la réaction domino initiée par le tétra-acétate de plomb.</i>	27
1.1 Les réactions domino.	27
1.1.1 Définition.	28
1.1.2 Critères de Tietze.	28
1.1.3 Quelques exemples de réactions domino.	29
1.2 Travaux antérieurs du laboratoire.	36
1.2.1 Le plomb.	36
1.2.2 Fission du glycol.	37
1.2.3 Découverte de la réaction domino initiée par le tétra-acétate de plomb.	38
1.2.4 Mécanisme de la réaction domino.	40
1.2.4.1 Rationalisation et preuve mécanistique de la "demi-cascade".	41
1.2.4.2 Rationalisation et preuve mécanistique de la "cascade".	42
1.2.5 Extension de la réaction domino et formation de bicyclic [2-2-2].	44
1.2.6 Différence de réactivité entre les diols issus de la cétone de Hajos-Parrish et de ceux issus de la cétone de Wieland-Miescher.	45
1.2.7 Le plomb peut-il être remplacé?	47
1.2.8 Influence du solvant sur la réactivité.	48
1.2.9 Compatibilité et diversité fonctionnelles: étude sur les substituants.	50
1.2.9.1 Est-ce que tous les diols insaturés conduisent au produit de "cascade"?	50
1.2.9.2 Substituant en position 1.	53
1.2.9.3 Substituant en position 3.	53
1.2.9.4 Substituant en position 4.	56
1.2.9.5 Substituant en position 7a (position angulaire).	57
1.2.10 Conclusion.	57
1.3 Résultats.	58
1.3.1 Fonctionnalisation de la partie sud (position 3, 4, 5).	59
1.3.2 Partie nord (position 1, 2, 6, 7, 7a).	61
1.3.2.1 Étude de la position 6.	62
1.3.2.2 Étude des positions 1 et 2.	64
1.3.2.2.1 Synthèse des diols précurseurs.	64

Synthèse des diols comportant deux centres quaternaires adjacents. _____	66
Synthèse des diols comportant trois centres stéréogènes adjacents dont deux quaternaires. _____	70
Introduction d'une fonction alkyle. _____	70
Introduction d'une fonction oxygénée. _____	71
1.3.2.2.2 Réaction hétéro-domino. _____	75
1.3.2.3 Étude de la position 7a. _____	82
1.3.3 Cas particulier de la réaction hétéro-domino utilisant le iodobenzène diacétate. _____	84
1.4 Conclusion. _____	86
Chapitre 2 Les iridals. _____	95
2.1 Description des iridals. _____	95
2.1.1 Découverte des iridals, ou la recherche de l'odeur de violette. _____	95
2.1.1.1 L'iris. _____	95
2.1.1.2 Des Irones aux iridals. _____	96
2.1.1.3 Les iridals, une grande famille. _____	100
2.1.2 Propriétés biologiques. _____	103
2.1.2.1 Test de cytotoxicité. _____	104
2.1.2.2 Une nouvelle classe de ligands pour les récepteurs à ester de phorbol : les protéines kinase C. _____	107
2.1.2.3 Une activité antiplasmodiale. _____	108
2.1.3 Biosynthèse proposée des iridals. _____	110
2.1.3.1 Hypothèses de départ. _____	111
2.1.3.2 Recherche des intermédiaires de biosynthèse. _____	117
2.1.3.3 Formation des cycloiridals et des spiroiridals. _____	118
2.1.4 Synthèse biomimétique d'un analogue du précurseur des iridals. _____	122
2.2 Approche de la synthèse des iridals. _____	124
2.2.1 Rétrosynthèse envisagée. _____	124
2.2.2 Élaboration du noyau cyclohexane (cycle B). _____	126
2.2.2.1 Première synthèse du cycle B. _____	126
2.2.2.2 Tentative de fonctionnalisation de la partie sud. _____	128
2.2.2.3 Synthèse des précurseurs de couplage. _____	130
2.2.2.4 Autre voie possible de synthèse du cycle B. _____	131
2.2.3 Introduction de la chaîne homo-farnésyle. _____	133
2.2.3.1 Baryum, magnésien ou lithien du farnésol. _____	134
2.2.3.2 Sulfone. _____	135
2.2.3.3 Ène-amine. _____	137
2.2.3.4 Indium. _____	138
2.2.3.5 Élimination du C13 excédentaire sur le cyclohexane. _____	142
2.2.3.6 Couplage par échange halogène-métal avec le géranyl-acétone. _____	144
2.2.3.6.1 Homologation du cycle B. _____	144

2.2.3.6.2	Bromométhylénation du géranyl-acétone. _____	146
2.2.3.6.3	Une cyclisation inattendue mais pas inconnue. _____	149
2.2.3.6.4	Ajout des carbones C1, C2 et C25. _____	155
2.2.3.6.5	Test d'oxydation pour la formation de la lactone en C5. _____	156
2.2.3.6.6	Utilisation du bicycle comme nouvelle voie synthétique. _____	157
2.3	Conclusion. _____	159
	<i>Conclusion et perspectives.</i> _____	165
	Utilité de la réaction domino. _____	165
	Diversité fonctionnelle. _____	166
	Application à l'approche de la synthèse de la famille des iridals. _____	168

EXPERIMENTAL PART

1.	Generalities _____	177
2.	Experimental part: Chapter 1 _____	179
3.	Experimental part: Chapter 2 _____	295
4.	X-ray description for 180 _____	351

BIBLIOGRAPHIE _____	361
----------------------------	------------

Introduction.

Introduction.

La synthèse de produit naturel biologiquement actif reste un enjeu important aujourd'hui. Enjeu qui plus est motivant s'il s'accompagne d'un challenge synthétique. La famille des iridals découverte par Marner en 1982 fait partie de ce genre de substances.¹ Les molécules de cette famille possèdent des propriétés biologiques importantes (anticancéreuse, antimalaria)² mais en plus, leurs structures complexes en font un défi pour le chimiste de synthèse. Comme nous pouvons le voir sur la Figure 1, l'iridal **1**, molécule mère de cette famille, possède un noyau cyclohexane hautement fonctionnalisé comportant quatre centres asymétriques, dont deux centres quaternaires adjacents. Ce motif est connu pour être très difficile à synthétiser avec un bon contrôle de la sélectivité. La difficulté synthétique inhérente à cette molécule est une des raisons pour lesquelles aucune synthèse totale n'a été effectuée à ce jour, et explique pourquoi celle-ci représente un défi.

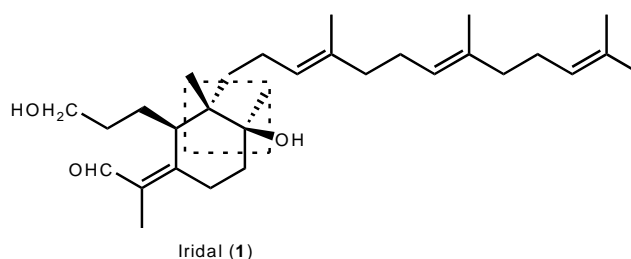


Figure 1 : L'iridal.

D'autres molécules naturelles possèdent elles aussi deux centres quaternaires adjacents. Comme par exemple la gaudichanolide A **2** (traitement du diabète et des désordres intestinaux)³ et le clerodane **3**⁴ récemment découverts (2005 et 2006) qui n'ont toujours pas fait l'objet de synthèse totale.

¹ Marner, F.-J., *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 2531.

² a) Bonfils, J.-P.; Pinguet, F.; Culine, S.; Sauvaire, Y., **1996**, Brevet Français No. 96 03 892 (WO 97/36604).
b) Bonfils, J.-P.; Pinguet, F.; Culine, S.; Sauvaire, Y., *Planta Medica*, **2001**, *67*, 79-81. c) Benoit-Vical, F.; Imbert, C.; Bonfils, J.-P.; Sauvaire Y., *Phytochemistry*, **2003**, *62*, 747-751.

³ Hayashi, K.-I.; Kanamori, T.; Yamazoe, A.; Yamada, M.; Nozaki, H., *J. Nat. Prod.*, **2005**, *68*, 1121-1124.

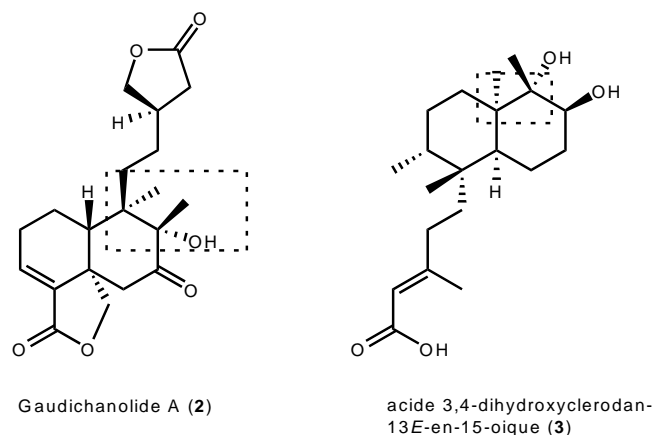


Figure 2 : Deux exemples de produits naturels comportant deux carbones quaternaires adjacents.

Si aujourd'hui la synthèse stéréocontrôlée de centres quaternaires s'est armée de plusieurs méthodes (alkylation asymétrique catalytique, réaction de Heck asymétrique, alkylation d'énolate chiral, réaction de Diels-Alder intramoléculaire)⁵, elle reste un challenge pour tout chimiste organicien,⁶ puisque la stéréosélectivité des réactions sur les carbones quaternaires détermine toujours l'efficacité de la synthèse. Mais plus encore, le contrôle de la stéréochimie de deux centres quaternaires est particulièrement ardu. Il est donc important de mettre au point des méthodes qui permettent la synthèse de centres quaternaires adjacents et ce avec une plus grande simplicité et surtout un meilleur contrôle de la stéréosélectivité.

Notre laboratoire, pendant ses recherches sur la synthèse taxoïde,⁷ a découvert une nouvelle réaction domino initiée par le tétra-acétate de plomb.⁸ Cette réaction a permis

⁴ Cavin, A.-L.; Hay, A.-E.; Marston, A.; Stoeckli-Evans, H.; Scopelliti, R.; Diallo, D.; Hostettmann, K., *J. Nat. Prod.*, **2006**, *69*, 768-773.

⁵ Arimoto, H.; Uemura, D., *Quaternary Stereocenters: Challenges and solutions for Organic Synthesis*. **2005**.

⁶ a) Peterson, E. A.; Overman, L. E., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2004**, *101*, 11943. b) Denissova, I.; Barriault, L., *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 10105-10146.

⁷ a) Arseniyadis, S.; Yashunsky, V. D.; Pereira de Freitas, R.; Munoz Dorado, M.; Potier, P., *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 12443-12458. b) Martin Hernando, J. I.; Rico Ferreira, M. d. R.; Candela Lena, J. I.; Arseniyadis, S., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 783-797. c) Martin Hernando, J. I.; Rico Ferreira, M. d. R.; Candela Lena, J. I.; Birlirakis, N.; Arseniyadis, S., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 863-866. d) Rico Ferreira, M. d. R.; Martin Hernando, J. I.; Candela Lena, J. I.; Birlirakis, N.; Arseniyadis, S., *Synlett*, **2000**, *1*, 113-115. e)

d'avoir accès à des squelettes variés en fonction de la taille du cycle B et des réactifs ajoutés comme le montre le Schéma 1.

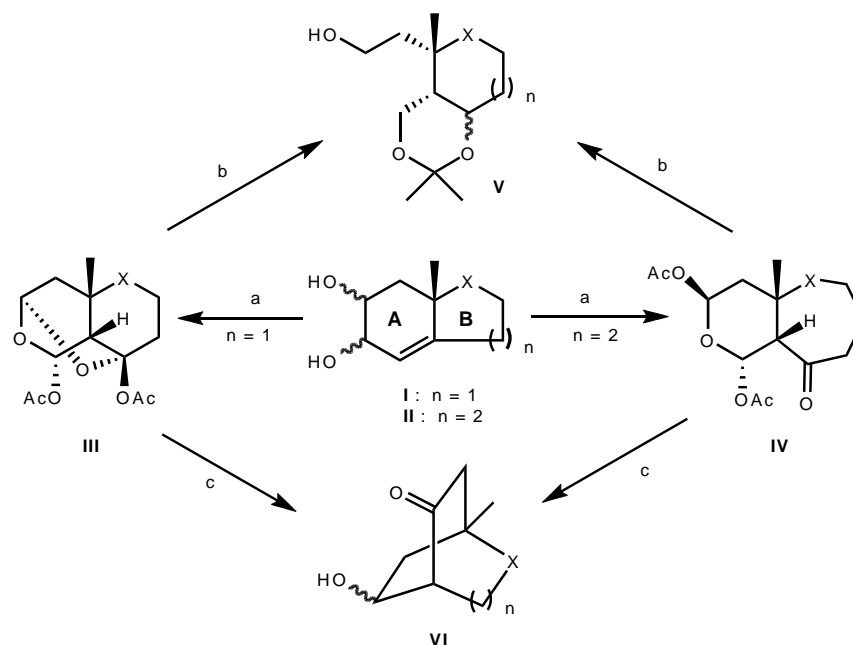


Schéma 1 : Produits obtenus par réaction domino. a) 2.5 eq. Pb(OAc)₄, CH₃CN, 25 °C. b) LiAlH₄, Et₂O, 0 °C puis *p*-TsOH, acétone. c) K₂CO₃, MeOH:H₂O (8:1), 25 °C.

En partant d'un diol issu de la cétone de Hajos-Parrish⁹ (**I**, n=1) ou de Wieland-Miescher¹⁰ (**II**, n=2), il est possible d'obtenir, par une réaction domino, des structures tricycliques telles que **III** ou bicycliques comme **IV**. Ces molécules nous permettent d'accéder à des cycles très fonctionnalisés **V**. De plus, le domaine de structures accessibles

Martin Hernando, J. I.; Rico Ferreira, M. d. R.; Candela Lena, J. I.; Birlirakis, N.; Arseniyadis, S., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 951-973. f) Candela Lena, J. I.; Rico Ferreira, M. d. R.; Martin Hernando, J. I.; Arseniyadis, S., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 3281-3291. g) Hamon, S.; Rico Ferreira, M. d. R.; Quilez del Moral, J.; Martin Hernando, J. I.; Candela Lena, J. I.; Birlirakis, N.; Toupet, L.; Arseniyadis, S., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 3241-3255. h) Safir, I.; Candela Lena, J. I.; Finet, L.; Birlirakis, N.; Arseniyadis, S., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 3436-3450.

⁸ Arseniyadis, S.; Yashunsky, D. V.; Brondi Alves, R.; Wang, Q.; Toromanoff, E.; Toupet, L.; Potier, P., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *1*, 99-102.

⁹ a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R., *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1612-1615. b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R., *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1615-1621.

¹⁰ Wieland, P.; Miescher, K. *Helv. Chim. Acta*, **1950**, *33*, 2215-2228.

grâce à cette réaction domino peut être élargi par ajout de K_2CO_3 (dans le même pot, réaction hétéro-domino) pour atteindre des structures pontées **VI**.

Ainsi dans le cas du diol **I** ($n=1$), la réaction avec deux équivalents de $Pb(OAc)_4$ (le premier équivalent pouvant être remplacé par du $PhI(OAc)_2$ moins toxique) à température ambiante rend possible l'accès à des produits **III** (appelés produits de "cascade") pouvant comporter un grand nombre de fonctionnalités. Ces "cascades" pourraient nous mener par la suite à des cyclohexanes hautement fonctionnalisés **V**. Nous verrons surtout que, grâce au méthyle angulaire (introduit catalytiquement lors de la synthèse de la cétone de Hajos-Parrish⁹), il nous sera possible de contrôler totalement la stéréochimie des différentes fonctionnalités intégrées.

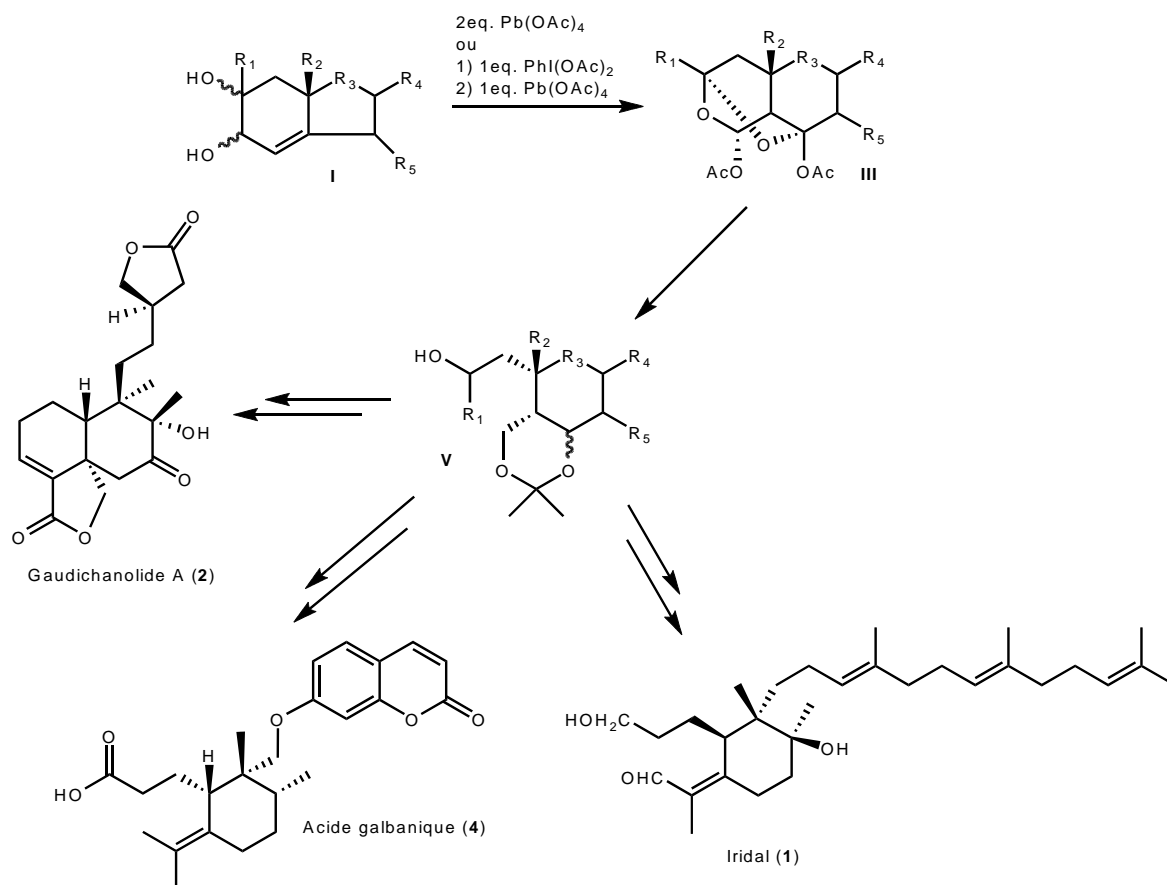


Schéma 2 : Une grande variété structurale accessible.

À l'aide de cette réaction, l'équipe du laboratoire a ainsi pu effectuer la synthèse d'analogues de taxoïdes et de stéroïdes comme les molécules **5** et **6** avec un contrôle de l'ensemble des centres stéréogéniques.^{7b,7e,11}

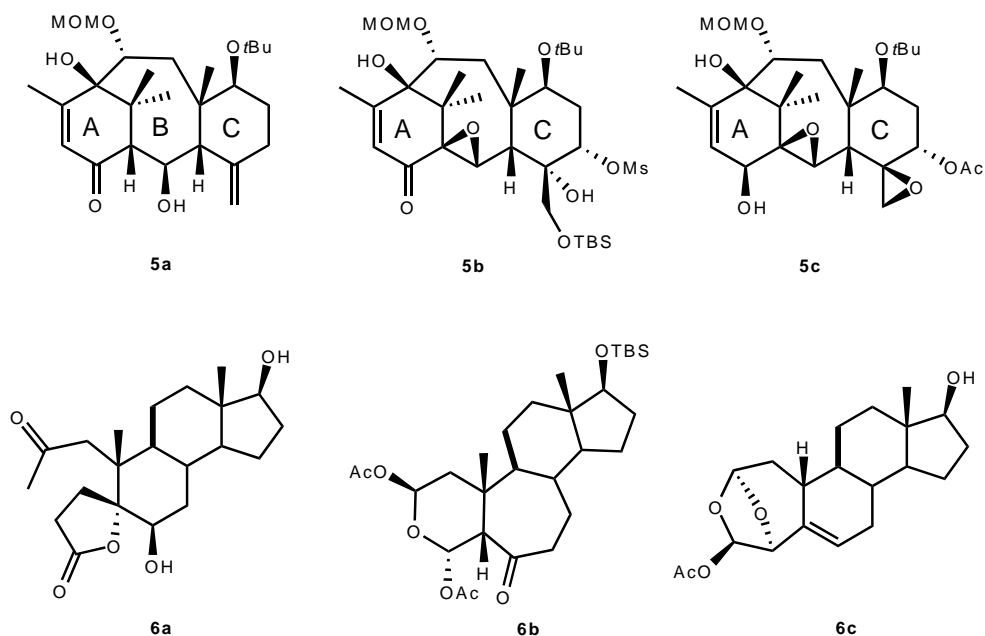


Figure 3 : Quelques exemples de molécules synthétisées grâce à la réaction domino initiée par le tétra-acétate de plomb.

Avec l'acquisition d'une meilleure connaissance de cette réaction et la mise au point d'une méthodologie simple et pratique, de nombreuses synthèses de produits naturels biologiquement actifs s'ouvrent à nous. Ainsi, il est possible d'envisager la synthèse de produits qui comportent des structures aussi variées que les iridals **1**, **7** et **8**,¹² l'acide galbanique **4**,¹³ le célorbicol **9**,¹⁴ la phomactine D **10**,¹⁵ la pathylactone A **11**¹⁶ ou la napalilactone **12**.¹⁷

¹¹ a) Rico Ferreira, M. d. R.; Martin Hernando, J. I.; Candela Lena, J. I.; Toupet, L.; Birlirakis, N.; Arseniyadis, S., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 7679-7682. b) Martin Hernando, J. I.; Rico Ferreira, M. d. R.; Candela Lena, J. I.; Toupet, L.; Birlirakis, N.; Arseniyadis, S., *Tetrahedron Asymmetry*, **1999**, *10*, 3977-3989.

¹² Marner, F.-J., *Current Org. Chem.*, **1997**, *1*, 153-186.

¹³ a) Appendino, G.; Tagliapetra, S.; Nano, G. M.; Jakupovic, J., *Phytochemistry*, **1994**, *35*, 183-186. b) Lee, S.-G.; Ryu, S. Y.; Ahn, J. W., *Bull. Korean Chem. Soc.*, **1998**, *19*, 384-386.

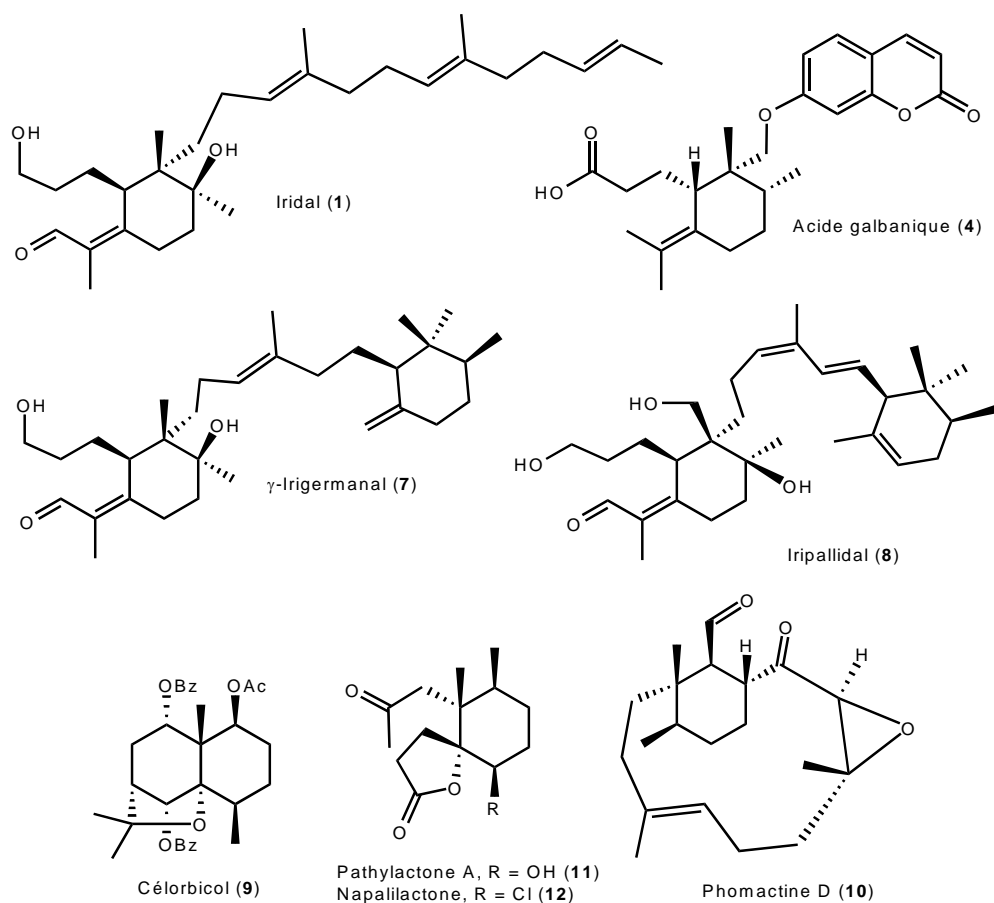


Figure 4 : Quelques terpènes.

¹⁴ a) Büchi, G.; Wüest, H., *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 546-549. b) White, J. D.; Shin, H.; Kim, T.-S.; Cutshall, N. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 2404-2419. c) Kim, S. E.; Kim, Y. H.; Lee, J. J.; Kim, Y. C., *J. Nat. Prod.*, **1998**, *61*, 108-111. d) Descoin Jr, C.; Thanh, G. V.; Boyer, F.-D.; Ducrot, P.-H.; Descoin, C.; Lallemand, J.-Y., *Synlett*, **1999**, *2*, 240-242. e) Pérez-Victoria, J. M.; Tincusi, B. M.; Jiménez, I. A.; Bazzocchi, I. L.; Gupta, M. P.; Castanys, S.; Gamarro, F.; Ravelo, A. G., *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 4388-4393. f) Spivey, A. C.; Woodhead, S. J.; Weston, M.; Andrews, B. I., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 769-771. g) Spivey, A. C.; Weston, M.; Woodhead, S., *Chem. Soc. Rev.*, **2002**, *31*, 43-59. h) Boyer, F.-D.; Descoins, C. L.; Thanh, G. V.; Descoins, C.; Prangé, T.; Ducrot, P.-H., *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 1172-1183. i) Mehta, G.; Kumaran, R. S., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 7055-7059. j) Mehta, G.; Kumaran, R. S., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 8831-8835.

¹⁵ Miyaoka, H.; Saka, Y.; Miura, S.; Yamada, Y., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 7107-7110.

¹⁶ a) Su, J. Y.; Zhong, Y. L.; Wu, J. Q.; Zeng, L. M., *Chin. Chem. Lett.*, **1991**, *2*, 785-786. b) Su, J.-Y.; Zhong, Y.-L.; Zeng, L.-M., *J. Nat. Prod.*, **1993**, *56*, 288-291.

¹⁷ Carney, J. R.; Pharm, A. T.; Yoshida, W. Y.; Scheuer, P. J., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 7115-7118.

Ces différents terpènes ont tous en commun un noyau cyclohexane hautement fonctionnalisé comportant deux centres quaternaires adjacents. Ainsi, grâce à la réaction domino, l'objectif à long terme du laboratoire est la synthèse de ces molécules. Mais dans un premier temps, l'étude de la stéréosélection et de la compatibilité fonctionnelle prédomine.

Mon travail de doctorat a consisté à étudier la compatibilité fonctionnelle de la réaction domino initiée par le tétra-acétate de plomb sur les diols issus de la cétone de Hajos-Parrish, afin d'obtenir une variété structurale importante comportant principalement deux centres quaternaires adjacents stéréocontrôlés. Ceci fera l'objet de mon premier chapitre. Puis dans un second chapitre, nous verrons comment la réaction domino donne un accès aisé à des cyclohexanes hautement fonctionnalisés, ce qui permet d'effectuer une approche de la synthèse totale de l'iridal, molécule mère de la famille des iridals.

*Chapitre 1 : Étude
méthodologique d'une
réaction domino initiée par le
tétra-acétate de plomb.*

Produits obtenus par réaction "domino" de diols insaturés diversement fonctionnalisés.

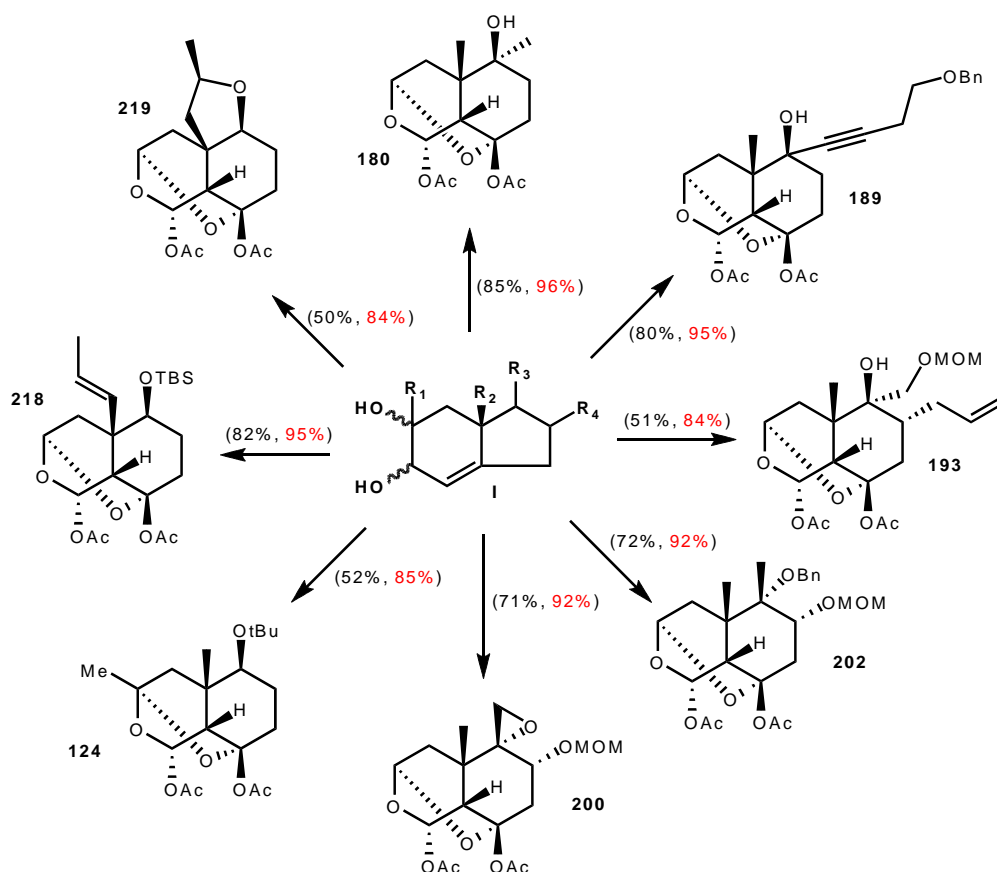
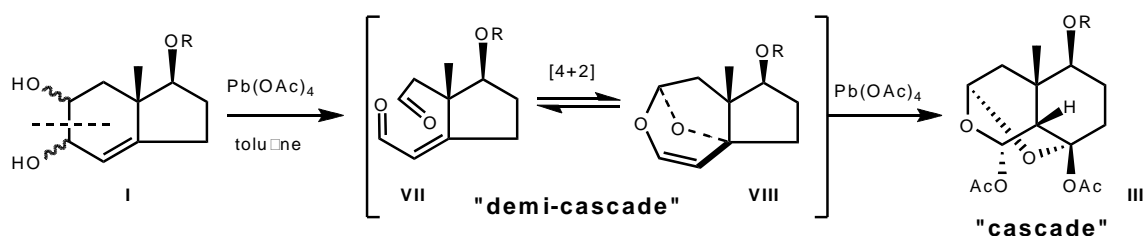


Figure 5 : Quelques exemples de produits pouvant être obtenus par la réaction domino initiée par le $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (rendement obtenu, **rendement moyen par transformation dans la réaction domino**).

Chapitre 1 Étude méthodologique d'une réaction domino initiée par le tétra-acétate de plomb.

Dans cette première partie, nous présenterons les réactions domino de manière générale; puis nous parlerons plus particulièrement de la réaction domino découverte au laboratoire, des travaux antérieurs sur cette dernière, et de l'étude effectuée durant mon doctorat.

Nous verrons que la mise en réaction de diols insaturés avec du $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ permet la synthèse de squelettes originaux, dont quelques exemples sont présentés sur la Figure 5. Une étude sur les différentes positions fonctionnalisables et leurs influences sur la réaction domino initiée par le $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ sera présentée. Ceci nous conduira à voir que cette réaction permet avec une grande facilité la synthèse de cyclohexanes hautement fonctionnalisés comportant deux centres quaternaires adjacents.

1.1 Les réactions domino.

"Aujourd'hui, la question n'est plus seulement de savoir ce que l'on peut synthétiser, mais de comment le faire" nous dit Tietze.¹⁸ En effet, les plus grands problèmes en chimie se trouvent être le stockage, le recyclage ou la destruction des déchets, la recherche de procédures "propres" pour l'environnement, la préservation des ressources, et une augmentation de l'efficacité des transformations. La solution à ces problèmes serait non seulement favorable pour l'environnement, mais réduirait également les coûts de production.

Or, la voie habituelle de synthèse d'une molécule est de former une liaison par étape. Il serait beaucoup plus efficace de pouvoir former plusieurs liaisons en une

¹⁸ "Today it is not only a question of what we can synthesize, but how we do it." Tietze, L.F., *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115. Tietze, L. F.; Beifuss, U., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1993**, *32*, 131. Tietze, L. F.; Brasche, G.; Gericke, K., *Wiley-VCH*, **2006**, 617p.

séquence, et ce, sans avoir à isoler les intermédiaires, changer les conditions réactionnelles ou ajouter des réactifs. Cela permettrait une économie non négligeable de réactifs, de solvants, de temps, d'énergie et réduirait les déchets et donc les coûts. Nous appelons ces réactions, réactions "domino", en association au jeu où chaque pièce mise debout derrière sa voisine va permettre, une fois la première tombée, de faire tomber les suivantes.

Le nombre de publications sur le sujet, ainsi que la variété d'exemples, ont très largement explosé ces dernières années. Il est devenu nécessaire de bien définir ce qu'est une réaction domino.

1.1.1 Définition.

Toujours selon Tietze, "une réaction domino est une réaction faisant intervenir la formation de deux liaisons ou plus (habituellement des liaisons C-C) qui apparaissent dans le même milieu réactionnel sans ajout de réactif ou de catalyseur, et chaque réaction suivante résulte de la formation d'une fonctionnalité dans l'étape précédente".^{18,19}

Selon ce principe, une réaction faisant intervenir plusieurs modifications, mais sur des fonctions indépendantes les unes des autres, n'est pas une réaction domino. Par contre, la formation d'un diène par une retro-Diels-Alder suivie d'une cyclo-addition est une réaction domino par exemple.

1.1.2 Critères de Tietze.

Tietze énonce des critères qui selon lui font une "bonne" réaction domino :

- Le premier centre asymétrique doit être introduit de manière catalytique.
- La réaction doit être modulable, couvrant un large domaine d'applications, et stéréosélective.
- Simple à mettre en oeuvre.

¹⁹ "a domino reaction is a process involving two or more bond-forming transformations (usually C-C bonds) which take place under the same reaction conditions without adding additional reagents and catalysts, and in which the subsequent reactions result as a consequence of the functionality formed in the previous step."

- Donner de bons rendements.
- Ne générer que des sous-produits non toxiques.
- N'utiliser que des produits de départ et des réactifs facilement accessibles.

La réaction se doit donc, d'être élégante, efficace et non polluante.

De plus, l'utilité d'une réaction domino est "mesurable" selon trois critères :

- Le nombre de liaisons formées lors de la réaction.
- L'augmentation de la complexité structurale.
- La simplicité de mise en oeuvre.

Cet ensemble de critères, même si la plupart des réactions domino ne le respectent pas dans sa totalité, se doit d'être un phare pour les chimistes de synthèse afin de conduire à une chimie plus propre, plus efficace et plus économique.

1.1.3 Quelques exemples de réactions domino.

Les premières réactions domino sont celles que l'on trouve dans les organismes vivants. Dans la nature, les réactions domino sont communes et très performantes. Mais elles ne peuvent être comparées à une réaction dans un laboratoire du fait des très nombreuses enzymes mises en jeu, permettant la catalyse de différentes étapes, le tout avec un contrôle total de la stéréochimie des centres formés. L'une des réactions domino naturelles les plus connues est la biosynthèse du lanostérol **14** à partir de l'époxy-squalène **13**.²⁰ Durant cette réaction, six liaisons C-C sont formées (dont deux migrations de groupements méthyle) ainsi que six centres stéréogéniques totalement contrôlés.

²⁰ a) Corey, E. J.; Russey, W. E.; Ortiz de Montellano, P. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 4750. b) Corey, E. J.; Virgil, S. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 4025-4026. c) Corey, E. J., Virphil. S. C.; Sarshar, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 8171-8172. d) Corey, E. J.; Virgil, S. C.; Liu, D. R.; Sarshar, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 1524-1525.

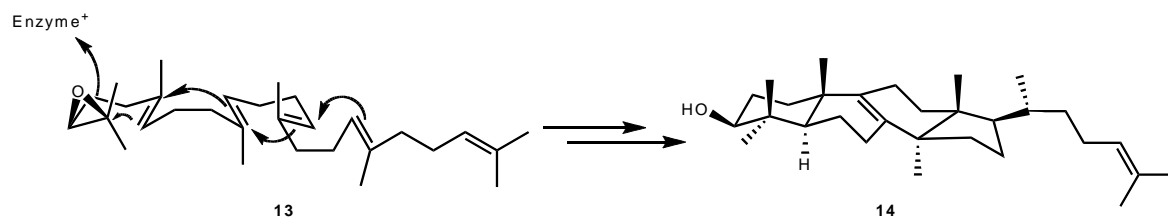


Schéma 3 : Biosynthèse du lanostérol.

Aujourd'hui beaucoup de biosynthèses sont connues, et les chimistes essaient de reproduire ces réactions domino en laboratoire, comme dans la synthèse du triterpène sophoradiol **17** réalisée par Johnson et al. en 1994.²¹

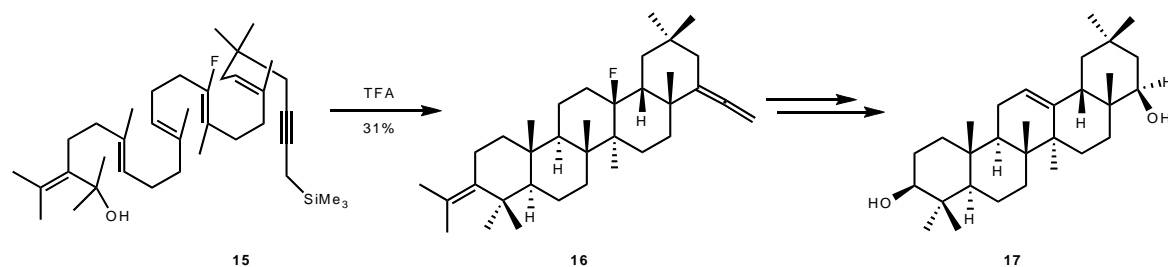


Schéma 4 : Synthèse biomimétique du Sophoradiol

La première réaction en laboratoire pouvant être considérée comme une réaction domino est la réaction de Strecker, réalisée en 1850, qui consiste à faire réagir un aldéhyde avec de l'ammoniaque et du cyanure d'hydrogène pour conduire à la formation d'une amine secondaire chirale sous forme racémique.²²

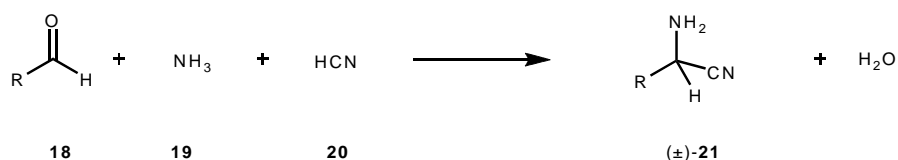


Schéma 5 : La première réaction domino: la réaction de Strecker

²¹ Fish, P. V.; Johnson, W. S., *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 2324-2335.

²² Strecker, A., *Liebigs Ann. Chem.*, **1850**, 75, 27.

Robinson publia en 1917 la première synthèse d'un produit naturel par une réaction domino, la synthèse de la tropinone **22**.²³ Cette réaction domino se compose de réactions de Mannich intra- et inter-moléculaires comme décrit dans le Schéma 6.

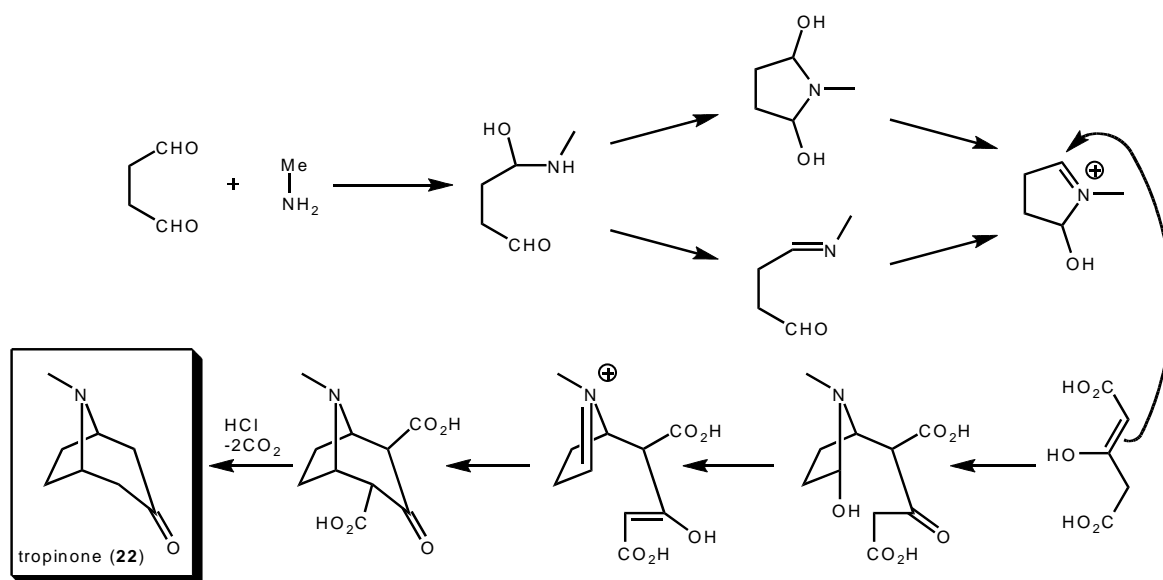


Schéma 6 : Synthèse domino de la tropinone.

Les réactions domino ont ainsi trouvé une place croissante dans la synthèse organique. De nombreuses synthèses de produits naturels ainsi que de nombreuses méthodologies ont été élaborées. Tietze a alors proposé une classification des réactions domino. Ainsi, une réaction domino peut être décrite en fonction des différents mécanismes réactionnels impliqués dans la réaction, que ce soit cationique, anionique, radicalaire, péricyclique, photochimique ou induit par un métal de transition.

Par exemple, Tietze et al.²⁴ ont obtenu un intermédiaire de la corynantheine **25** par une réaction domino intramoléculaire ène de type Pictet-Spengler²⁵ à partir du produit **23**, qui peut être classifiée comme une réaction domino anionique-péricyclique.

²³ Robinson, R., *J. Chem. Soc.*, **1917**, 111, 762-768.

²⁴ Tietze, L. F.; Wichmann, J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1992**, 31, 1079-1080.

²⁵ Pictet, A.; Spengler, T., *Chem. Ber.*, **1911**, 44, 2030.

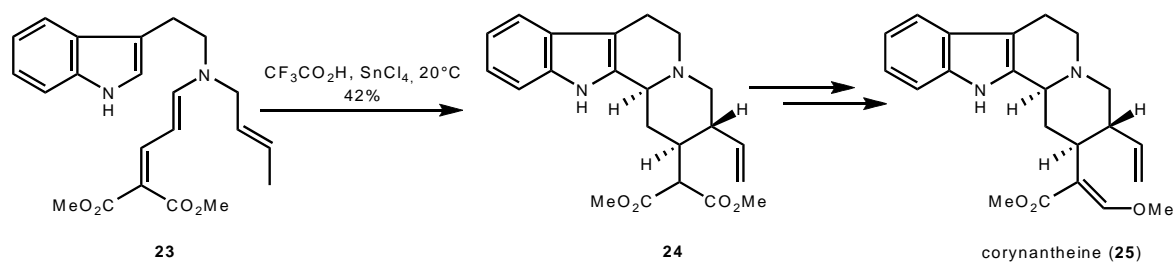


Schéma 7 : Synthèse d'un intermédiaire de la corynantheine.

L'équipe de Rodriguez, quant à elle, a effectué la synthèse domino de polyhétérocycles pouvant conduire à des structures d'intérêt biologique.²⁶ Leur réaction met en jeu un dicarbonyle-1,3 **26** avec un composé carbonylé α,β insaturé **27** et une diamine primaire **28** comme représenté sur le Schéma 8.²⁷ En plus de conduire à des polyhétérocycles très complexes, la réaction ne nécessite que du tamis moléculaire comme catalyseur, et seule de l'eau est récupérée comme produit secondaire, faisant de cette réaction domino un modèle d'un point de vue environnemental. Cette réaction est une réaction domino de type anionique-anionique.

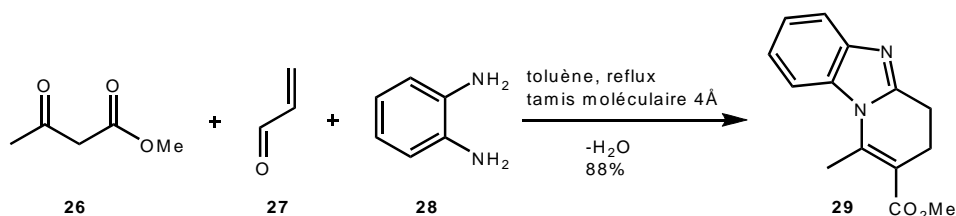


Schéma 8 : Synthèse de polyhétérocycles par réaction domino.

Toujours réalisée par l'équipe de Rodriguez, la cascade MARDi permet d'accéder à des structures variées hautement fonctionnalisées en utilisant une base simple tel le DBU

²⁶ a) Giorgi, G.; Miranda, S.; López-Alvarado, P.; Avendaño, C.; Rodriguez, J.; Menéndez, J. C., *Org. Lett.*, **2005**, 7, 2197-2200. b) Coquerel, Y.; Bensa, D.; Doutheau, A.; Rodriguez, J., *Org. Lett.*, **2006**, 8, 4819-4822.

²⁷ a) Liéby-Muller, F.; Simon, C.; Imhof, K.; Constancieux, T.; Rodriguez, J., *Synlett.*, **2006**, 11, 1671-1674. b) Simon, C.; Peyronel, J.-F.; Rodriguez, J., *Org. Lett.*, **2001**, 3, 2145-2148. c) Simon, C.; Liéby-Muller, F.; Peyronel, J.-F.; Constancieux, T.; Rodriguez, J., *Synlett.*, **2003**, 15, 2301-2304. d) Liéby-Muller, F.; Constancieux, T.; Rodriguez, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 17176-17177.

ou le K_2CO_3 comme catalyseur.^{26b,28} MARDi est l'acronyme des transformations se déroulant durant cette réaction domino de type anionique. La réaction de cascade débute par une addition de **Michael**, suivie d'une condensation intramoléculaire d'**Aldol** puis d'une réaction de **Retro-Dieckmann** pour donner des cycloheptanes hautement fonctionnalisés. En fonction de la quantité de base ajoutée, il est possible de finir cette réaction par une déshydratation suivie d'une saponification d'ester chimiosélective menant à des cycloheptènes. On accède ainsi, par une réaction comprenant trois ou cinq transformations, à des cycloheptanes **34** ou des cycloheptènes **35** très variés, comme représenté sur le Schéma 9.

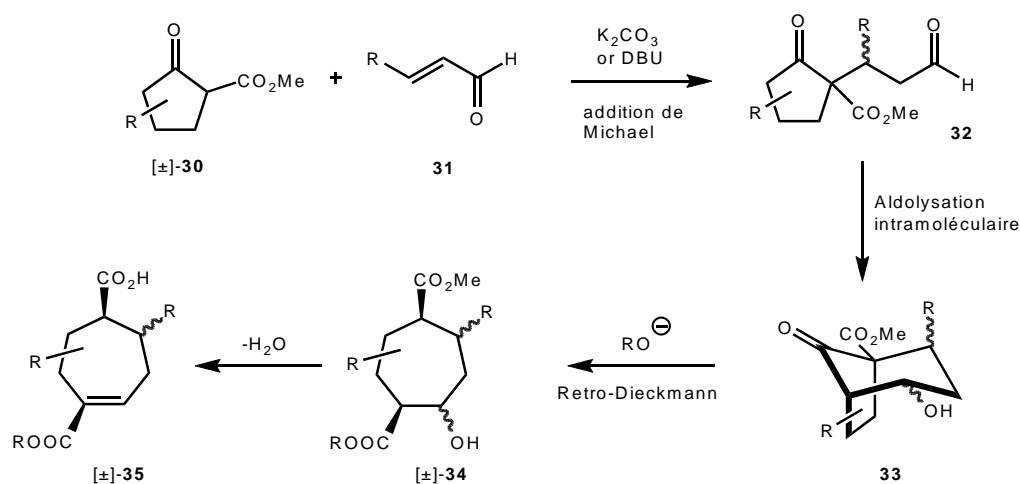


Schéma 9 : Réaction domino MARDi.

Un autre exemple est représenté sur le Schéma 11. Il s'agit d'une réaction domino de type radicalaire permettant la synthèse de l'*epi*-illudol **47**, réalisée par l'équipe de Malacria en 1997.²⁹ Tout d'abord Malacria et al. ont synthétisé un cycle à onze chaînons. Ils ont obtenu le composé **41** en quatorze étapes avec un rendement global de 22,5%

²⁸ a) Filippini, M.-H.; Rodriguez, J.; Santelli, M., *J. Chem. Soc., Chemm. Commun.*, **1993**, 1647-1648. b) Filippini, M.-H.; Rodriguez, J., *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 3034-3035. c) Rodriguez, J., *Synlett.*, **1999**, 5, 505-518. d) Filippini, M.-H.; Rodriguez, J., *Lett. in Org. Chem.*, **2004**, 1, 53-54. e) Coquerel, Y.; Bensa, D.; Moret, V.; Rodriguez, J., *Synlett.*, **2006**, 17, 2751-2754.

²⁹ a) Elliot, M. R.; Dhimane, A.-L.; Malacria, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 3427-3428. b) Magnol, E.; Malacria, M., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 2255-2256. c) Agnel, G.; Malacria, M., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 3555-3558. d) Fensterbank, L.; Dhimane, A.-L.; Wu, S.; Lacôte, E.; Bogen, S.; Malacria, M., *Tetrahedron*, **1996**, 52, 11405-11420. e) Journet, M.; Malacria, M., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 3085-3093.

comme représenté sur le Schéma 10. Plus récemment l'équipe de Malacria s'est penchée sur l'étude de nouvelles voies de synthèse de ce type de macrocycle.³⁰

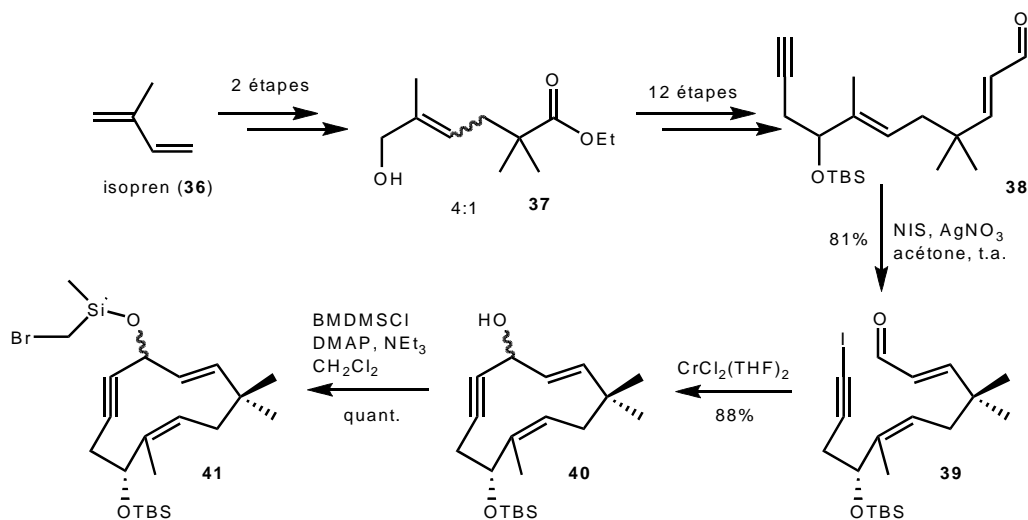


Schéma 10 : Synthèse du macrocycle 41.

Comme représenté sur le Schéma 11, la mise en réaction du macrocycle **41** avec l'AIBN en milieu très dilué va permettre une cyclisation radicalaire conduisant au composé **46**. Dans un premier temps, le radical se forme en α du silicium et va mener *via* une cyclisation 5-exo-dig à un radical vinylique **43**. Puis, ce dernier effectue une cyclisation transannulaire 4-exo-trig donnant le radical α -cyclobutyle **44**. Cette dernière cyclisation est réversible, mais la fermeture 6-exo-trig finale va empêcher tout retour en arrière. Finalement une oxydation de Tamao³¹ va permettre d'obtenir la molécule **46** qui sera déprotégée pour obtenir le β -OH *epi*-illudol **47** de façon biomimétique.

³⁰ Rychlet Elliot, M.; Dhimane, A.-L.; Hamon, L.; Malacria, M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 155-163.

³¹ Tamao, K.; Ishida, N.; Tanaka, T.; Kumado, M., *Organometallics*, **1983**, 2, 1694.

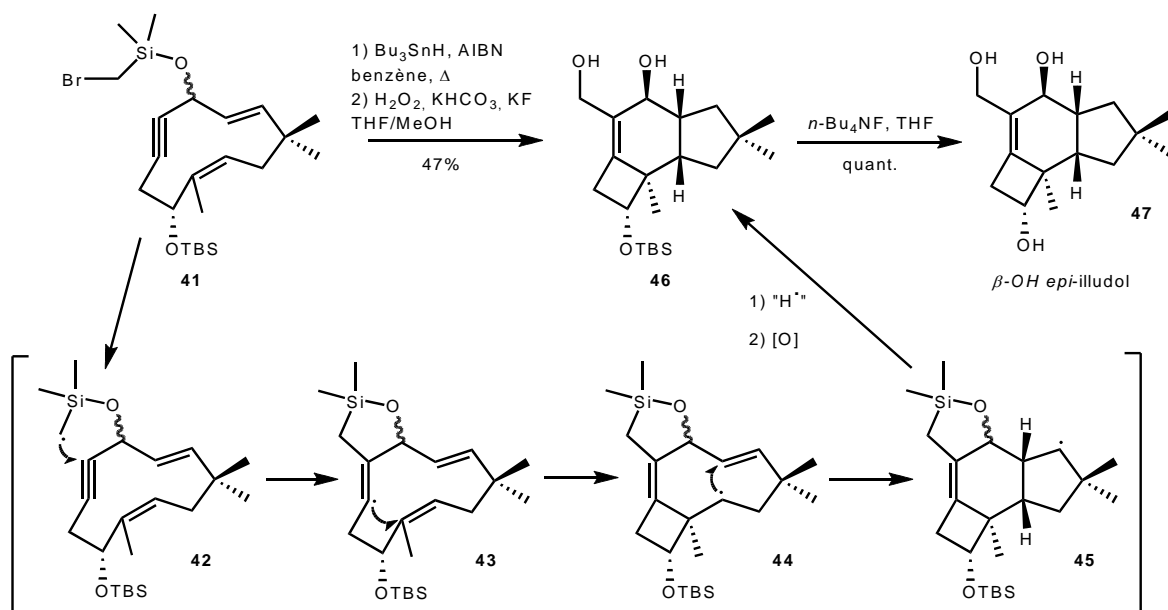


Schéma 11 : Réaction domino de type radicalaire. Synthèse de l'épi-illudol.

Toujours par cyclisation radicalaire, Malacria et al. ont obtenu des polyhétérocycles azoté (réaction domino de type radicalaire) par réaction avec l'AIBN et le Bu_3SnH dans le benzène à 80°C .³² Le radical aromatique **49** va effectuer une cyclisation 5-exo-dig conduisant au radical vinylique **50**, qui va ensuite mener au radical **51** par un processus 6-endo-trig. On obtient ainsi la molécule **52** en une étape.

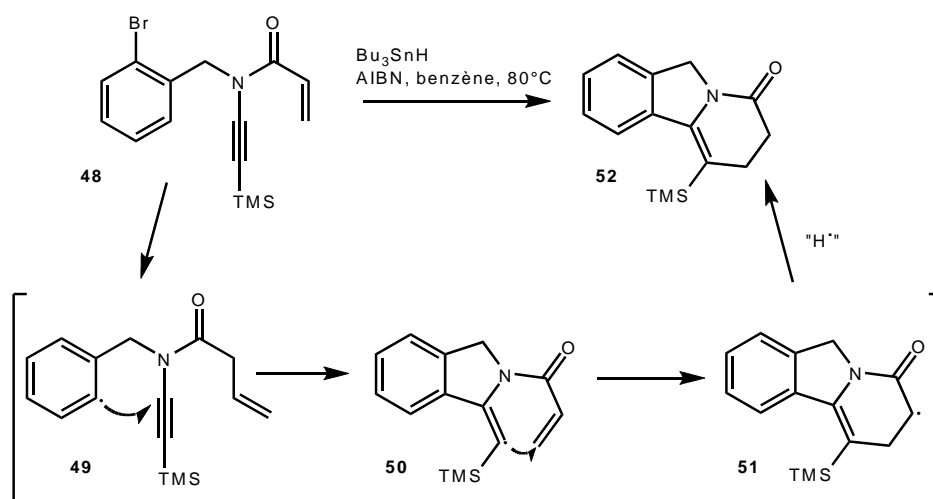


Schéma 12 : Exemple de polyhétérocycle obtenu par réaction domino radicalaire.

³² Marion, F.; Coulomb, J.; Servais, A.; Courillon, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M., *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 3856-3871.

On peut donc voir que les réactions domino sont un moyen simple et efficace d'augmenter la diversité structurale. Ainsi, au laboratoire a été découverte et étudiée une réaction domino initiée par le $\text{Pb}(\text{OAc})_4$. Nous verrons que cette réaction mène à de très nombreuses structures, à un contrôle parfait des centres stéréogéniques formés et qu'elle ouvre la voie à de nombreuses possibilités de synthèses.

1.2 Travaux antérieurs du laboratoire.

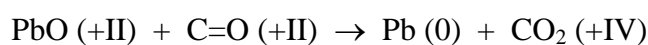
1.2.1 Le plomb.

Le plomb est composé de 4 isotopes stables, ^{204}Pb , ^{206}Pb , ^{207}Pb et ^{208}Pb , dont les trois derniers proviennent respectivement de la dégradation radioactive de ^{238}U , ^{235}U et ^{232}Th . Il a pour configuration électronique $[\text{Xe}]4f^{14} 5d^{10} 6s^2 6p^2$ et possède quatre états d'oxydation. Comme nous le verrons plus tard, le plomb possède des propriétés qui en feront un métal de choix pour notre réaction domino.

L'utilisation du plomb remonte à plus de 5000 ans, à l'ère néolithique. Les Égyptiens s'en servaient déjà pour améliorer la qualité du verre mais aussi dans leurs maquillages à paupières. Malheureusement, les gisements contiennent rarement le plomb sous forme métallique, mais plutôt sous forme de galène (PbS), de carbonate (PbCO_3) et d'anglésite (PbSO_4). De plus, sa disponibilité et sa grande utilisation s'expliquent par le désir de l'homme pour l'argent (Ag).

En effet, l'argent se trouve associé aux gisements de plomb et pour chaque tonne d'argent, on obtient également 400 tonnes de plomb métallique.

Le plomb métallique est généralement préparé à partir de galène (PbS) qui va être désulfuré par chauffage pour donner l'oxyde de plomb (PbO), avant d'être réduit par un jet d'oxyde de carbone à haute température.



Le plomb a de nombreuses applications. Il est incorporé dans de nombreux alliages (notamment le bronze), dans les essences, les batteries, les câbles, les munitions, les boucliers anti-radiations, les pigments, etc. Mais le plomb a un grand défaut qui est sa toxicité. En effet, la dose létale à 50% (DL₅₀) est de 120 mg/kg pour le Pb(OAc)₂ (pas de donnée pour Pb⁴⁺). En comparaison, le Cu(OAc)₂ est peu toxique avec une DL₅₀ = 585 mg/kg, alors que OsO₄ s'avère être parmi les métaux les plus toxiques et possède une DL₅₀ = 14 mg/kg (toxique par ingestion). Dans les dernières années, on s'est intéressé de plus en plus aux risques provoqués par les métaux lourds et donc par l'utilisation du plomb. Cela a conduit, entre autres, à l'interdiction des peintures au plomb dans les maisons, qui sont la principale cause de saturnisme (maladie provoquée par l'absorption de plomb par l'organisme). Du point de vue de la chimie organique, un effort conséquent a été produit pour éviter l'utilisation de ces produits toxiques. Nous verrons ainsi que nos propres recherches en la matière nous ont permis de diminuer la quantité de plomb utilisée dans nos réactions.

Löwig fut l'un des premiers chimistes à travailler sur le plomb, et en 1922 Midgley et Boyd ont découvert les propriétés antidétonantes du Et₄Pb quand il est ajouté à l'essence de moteur.³³ Depuis, le plomb est utilisé dans de nombreux procédés et réactions.

1.2.2 Fission du glycol.

Le Pb(OAc)₄, au même titre que l'acide périodique et le bismuthate de sodium, est connu depuis longtemps pour provoquer la réaction de fission du glycol.³⁴ Et depuis il a été souvent utilisé pour former des di-aldéhydes à partir de diols.³⁵

³³ a) Löwig, C., *Liebigs Ann. Chem.*, **1853**, 88, 318. b) Löwig, C., *J. Pract. Chem.*, **1853**, 60, 304. c) Midgley, T.; Boyd, T.A., *Ind. Engl. Chem.*, **1922**, 14, 894.

³⁴ a) Criegee, R., *Ber.*, **1931**, 64, 260. b) Malaprade, *Bull. Soc. chim.*, **1928**, 43, 683. c) Rigby, W.; *J. Chem. Soc.*, **1950**, 1907-1913.

³⁵ Corey, E. J.; Danheiser R. L.; Chandrasekaran, S.; Siret, P.; Keck, G. E.; Gras, J.-L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 8031-8034.

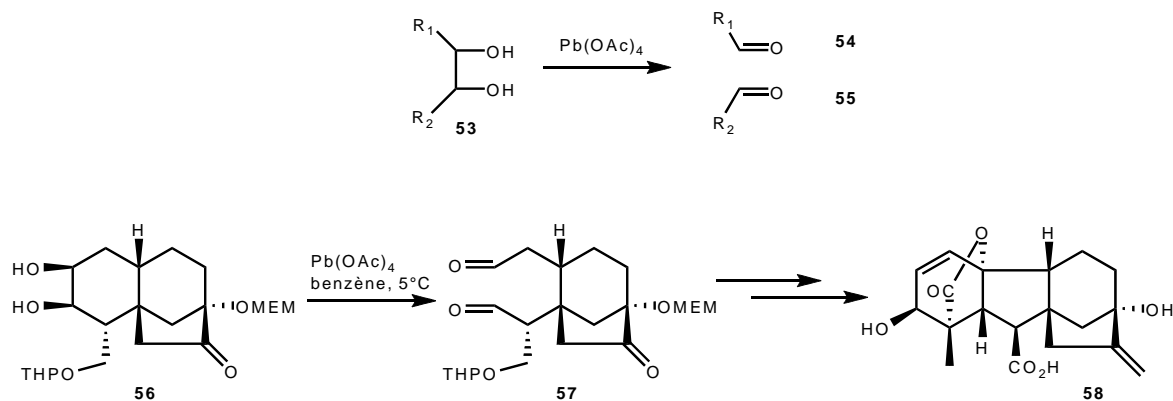


Schéma 13 : Réaction de fission du glycol et son utilisation dans la synthèse de l'acide Gibbérellique par Corey.

Le $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ a ensuite été étudié pour effectuer d'autres réactions que la "fission du glycol", comme l'oxydation d'alcène, d'aromatique³⁶ ou d'éther d'énol,³⁷ l'acétoxylation en α de cétone³⁸ ou la décarbonylation d'acide.³⁹ Comme nous allons le voir, ce réactif permet de faire des transformations beaucoup plus élaborées.

1.2.3 Découverte de la réaction domino initiée par le tétra-acétate de plomb.

La réaction domino initiée par le $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ que nous allons voir a été découverte au laboratoire par hasard. L'équipe étudiait le clivage oxydant de diols insaturés afin de l'utiliser lors de la synthèse des cycles A et C taxoïdes.⁸

En effet, si des diols bicycliques saturés donnent, après traitement avec l'oxydant, les dialdéhydes attendus provenant de la fission du glycol,³⁴ l'insertion d'une oléfine dans le système bicyclique modifie complètement le résultat de la réaction.

³⁶ Criegge, R., *Angew. Chem.*, **1958**, 70, 173-196.

³⁷ a) Rubottom, G. M.; Gruber, J. M.; Kincaid, K., *Synth. Comm.*, **1976**, 6, 59-62. b) Rubottom, G. M.; Gruber, J. M.; Mong, G. M., *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 1673-1674.

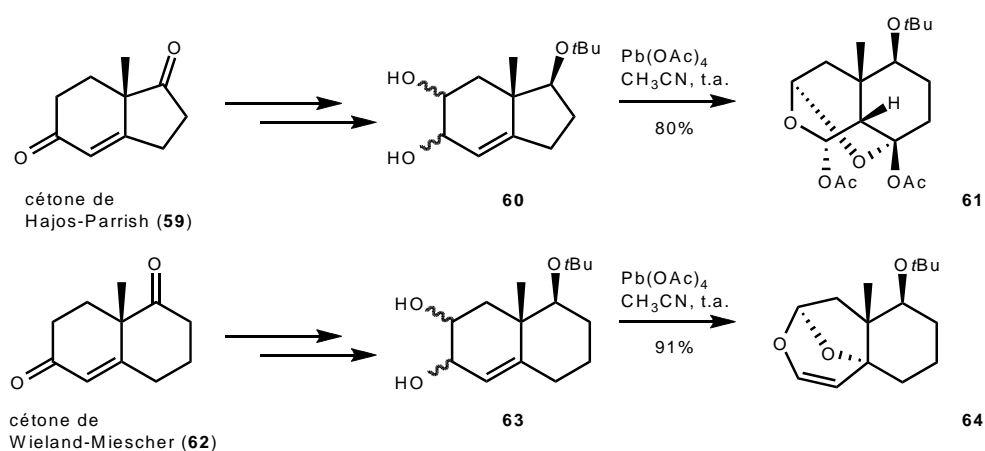
³⁸ a) Heusler, K.; Kalvoda, J., *Angew. Chem.*, **1964**, 3, 525. b) Rawilson, D. J.; Sosnovsky, G., *Synthesis*, **1973**, 567. c) Cavill, G. W. K.; Solomon, D. H., *J. Chem. Soc.*, **1955**, 4426.

³⁹ Sheldon, R. A.; Kochi, J. K., *Organic Reaction.*, **1972**, 19, 279.

Les oléfines sont de bonnes bases « π » grâce à l'énergie libre possédée et le tétra-acétate de plomb est un bon électrophile qui possède un grand nombre de coordinations ainsi qu'un potentiel d'oxydation élevé (1.7 V). Il agit comme un réactif multifonctionnel, se comportant comme un oxydant et comme un acide de Lewis dans le même milieu réactionnel.

Les diols insaturés utilisés sont issus des cétones de Hajos-Parrish⁹ **59** et de Wieland-Miescher¹⁰ **62**, de la testostérone ou de la carvone. Lors de la mise en réaction de ces diols avec le $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ dans l'acétonitrile à température ambiante pendant 16 h, les produits obtenus n'ont pas été les dialdéhydes attendus, mais une structure beaucoup plus complexe. De plus, les squelettes obtenus à partir de la cétone de Hajos-Parrish et ceux à partir de la cétone de Wieland-Miescher étaient complètement différents, comme indiqué sur le Schéma 14.

La structure de ces produits inattendus (**61** et **64**) a été confirmée par rayons-X⁴⁰ et ouvre le champ d'un très grand nombre de structures hautement fonctionnalisées.^{7bf,14a,41}



⁴⁰ Arsényiadis, S.; Brondi Alves, R.; Pereira de Freitas, R.; Muñoz Dorado, M.; Yashunsky, D.V.; Potier, P.; Toupet, L., *Heterocycles*, **1997**, *46*, 727-764.

⁴¹ a) Finet, L.; Candela Lena, J. I.; Kaoudi, T.; Birlirakis, N.; Arsényiadis, S., *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 3813-3820. b) Finet, L.; Dakir, M.; Chiaroni, A.; Arsényiadis, S., *Eur. J. Org. Chem.*, sous presse. c) Rico Ferreira, M.; Martín Hernando, J. I.; Candela Lena, J. I.; Quilez del Moral, J.; Arsényiadis, S., *Tetrahedron Asymmetry*, **1999**, *10*, 1527-1537.

Cela a permis entre autre la synthèse de cycle C taxoïde d'une manière extrêmement simple, avec un contrôle parfait de la stéréochimie des différents centres.^{8,41c}

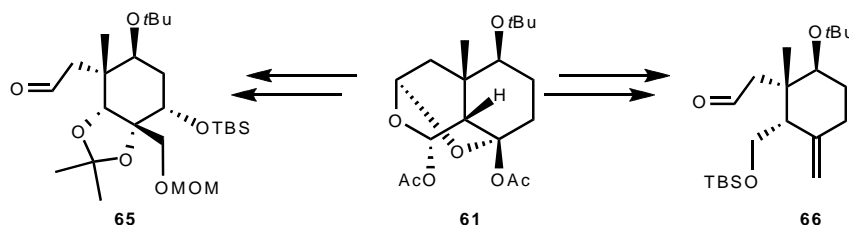


Schéma 15 : Exemples de précurseurs de cycles C taxoïdes accessibles à partir du produit 61.

1.2.4 Mécanisme de la réaction domino.

Pour la suite, nous nous intéresserons uniquement à la cétone de Hajos-Parrish. En effet, la cétone de Wieland-Miescher réagit elle aussi mais de manière différente comme nous le verrons brièvement dans le § 1.2.6

L'équipe du laboratoire s'est alors attelée à rationaliser le mécanisme de cette réaction prometteuse.⁴² Et rapidement un mécanisme a été proposé, qui se verra par la suite confirmé. Le mécanisme proposé est indiqué sur le Schéma 16.

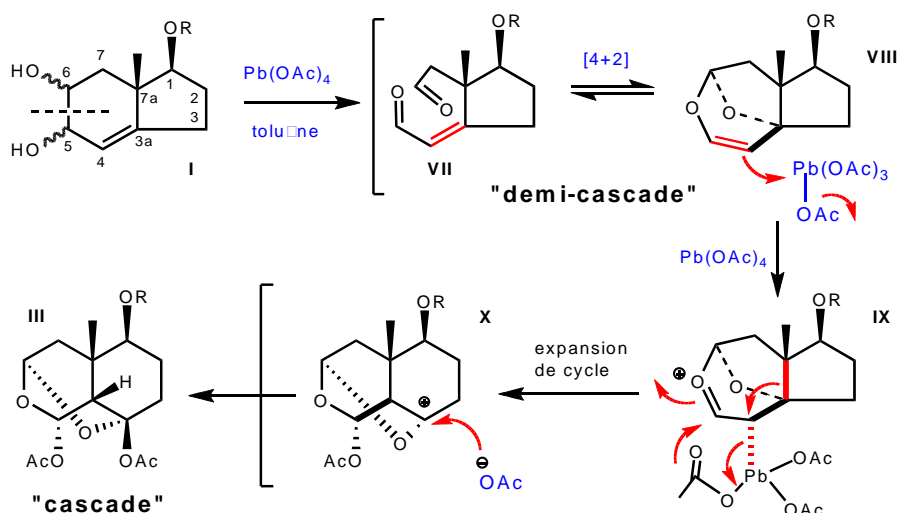


Schéma 16: Mécanisme de la réaction domino.

⁴² Arsényiadis, S.; Toupet, L.; Yashunsky, D. V.; Wang, Q.; Potier, P., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 8783-8786.

La réaction est d'abord initiée par un équivalent de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ conduisant au clivage oxydant du diol insaturé **I**, suivi d'une cycloaddition [4+2] menant au produit que nous appelons "demi-cascade" (équilibre entre **VII** et **VIII**). Ensuite, un nouvel équivalent de plomb permet l'addition électrophile sur l'ène-acétal cyclique (éther d'énol tricyclique) formé, et conduit à une expansion de cycle. Le carbocation subit alors l'attaque nucléophile d'un groupement acétate pour donner le produit de "cascade" **III**.

En tout, cette réaction domino se compose de 4 transformations réalisables avec un réactif, le $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, un solvant (un choix de 15 solvants organiques), à température ambiante et un rendement moyen de 80%, soit plus de 94% par transformation. De plus, la réaction est simple à mettre en oeuvre et ne conduit qu'à un seul produit sans aucun produit secondaire détectable.

Nous verrons que cette réaction peut être poursuivie par l'ajout de K_2CO_3 pour conduire à une réaction hétéro-domino constituée de 7 transformations. De plus, le premier équivalent de plomb peut avantageusement être remplacé par le diacétate de iodobenzène (IBD, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$) comme nous le verrons par la suite (§ 1.2.7).

1.2.4.1 Rationalisation et preuve mécanistique de la "demi-cascade".

Pour s'assurer que la réaction passe bien par le clivage du diol insaturé et par la réaction intramoléculaire hétéro-Diels-Alder (IMDA), l'équipe du laboratoire a mis en réaction le diol **60** avec un seul équivalent de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, et la réaction est arrêtée après 5 minutes.^{7a} Le produit obtenu a été caractérisé par RMN- ^1H et ^{13}C , confirmant bien la présence des composés **67Z** et **68** en équilibre avec un ratio 1:1. Ce mélange peut être stocké pendant plusieurs semaines au froid sans dégradation notable, puis être remis en réaction avec deux équivalents de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ pour conduire au produit de "cascade" **61**.

Il a, de plus, été montré que le dialdéhyde doit être *Z* pour qu'il y ait réaction, puisque la réaction du diol **60** avec NaIO_4 conduit bien au mélange des deux composés **67Z** et **68**; mais si la réaction est poursuivie 2 h de plus, elle conduit alors au composé **67E** qui ne réagit pas en présence de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$.

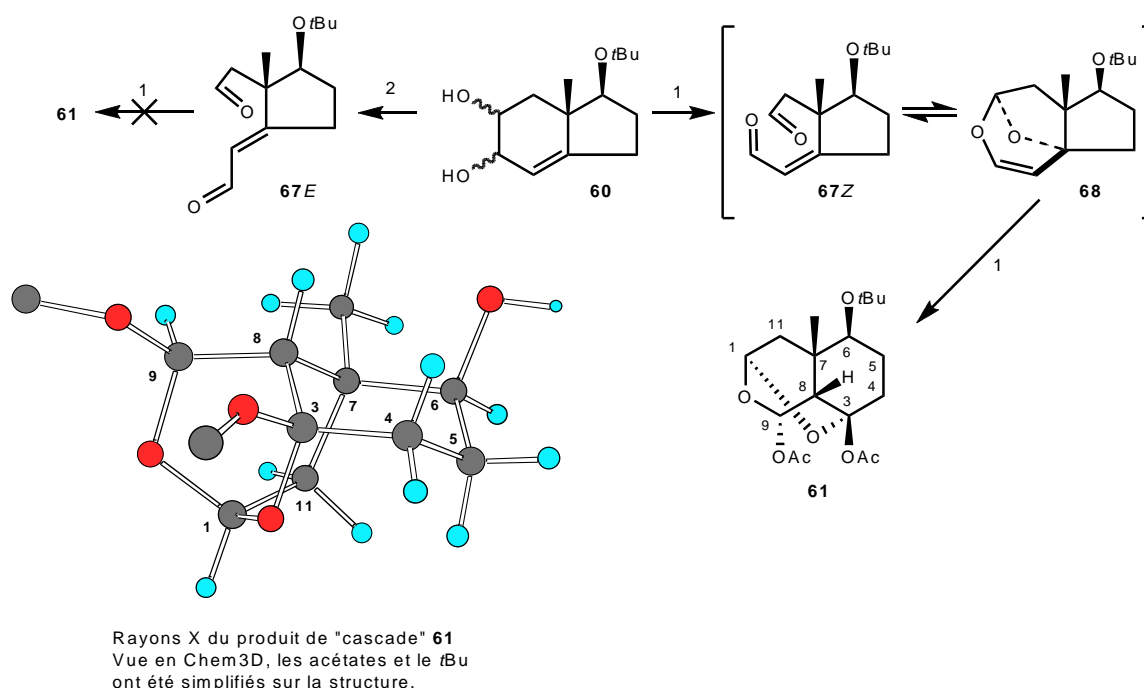


Schéma 17 : Il est nécessaire d'avoir un diène Z pour effectuer la réaction IMDA.

Condition: 1) Pb(OAc)₄/CH₃CN. 2) NaIO₄, THF-H₂O.

1.2.4.2 Rationalisation et preuve mécanistique de la "cascade".

Afin de rationaliser cette partie du mécanisme, les données suivantes ont été prises en compte.⁴⁰ De tous les éléments du groupe IV, le plomb possède le plus grand rayon covalent (1.52Å), ce qui correspond à des distances inter-atomiques importantes, et donc, à des énergies de liaisons faibles. Ensuite, les sels inorganiques de Tl³⁺ sont des acides de Lewis et réagissent comme des électrophiles avec les composés organiques insaturés tels que les oléfines.⁴³ Hg²⁺ et Pb⁴⁺ sont isoélectroniques (5d¹⁰) et réagissent de la même manière.^{36,44} Enfin, l'aspect le plus important de la chimie du plomb est la grande facilité avec laquelle Pb⁴⁺ est réduit en Pb²⁺ (potentiel d'oxydoréduction du couple Pb⁴⁺/Pb²⁺ de 1,7V).⁴⁵

Pb ⁴⁺ / Pb ²⁺ = 1,7V	longueur de liaison	Électronégativité	Énergie de dissociation
--	---------------------	-------------------	-------------------------

⁴³ McKillop, *Chemistry in Britain*, **1973**, 9, 4.

⁴⁴ Larrock, *Tetrahedron*, **1982**, 38, 1713.

⁴⁵ Latimer, W. M., "The Oxidation States of the Elements and Their Potentials in Aqueous Solutions", Prentice Hall, N. Y., **1952**.

	(rayon covalent)		(C-M)
	$\begin{array}{c} 1,54\text{\AA} \\ \text{C} \text{---} \text{C} \\ (0,77\text{\AA}) \end{array}$	2,5	87 Kcal/mol
	$\begin{array}{c} 1,95\text{\AA} \\ \text{C} \text{---} \text{Si} \\ (1,18\text{\AA}) \end{array}$	1,8	65 Kcal/mol
	$\begin{array}{c} 2,29\text{\AA} \\ \text{C} \text{---} \text{Pb} \\ (1,52\text{\AA}) \end{array}$	1,8	31 Kcal/mol
Attaque électrophile de métaux sur une oléfine	"M"	$\left\{ \begin{array}{ccc} \text{Hg}^{2+} & \text{Tl}^{3+} & \text{Pb}^{4+} \\ & (5d^{10}) & \end{array} \right\}$	

Tableau 1 : Quelques données importantes sur la chimie du plomb.

Ces données sont en accord avec le mécanisme proposé. En effet, le produit de "demi-cascade" **VIII** va subir une attaque électrophile du métal sur l'oléfine riche en électrons (effet mésomère donneur de l'oxygène), conduisant à la formation de la liaison C-Pb. Les contraintes stériques associées au système cyclique **IX** vont ensuite favoriser l'expansion de cycle concomitante avec la perte de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ et l'attaque de l'acétate sur le carbone C5 puis sur le carbone C3a. Comme nous le verrons un peu plus loin (§ 1.2.6), il est important que l'angle dièdre C7a-C3a/C4-Pb soit de 180° (Schéma 18) pour que l'expansion de cycle ait lieu.

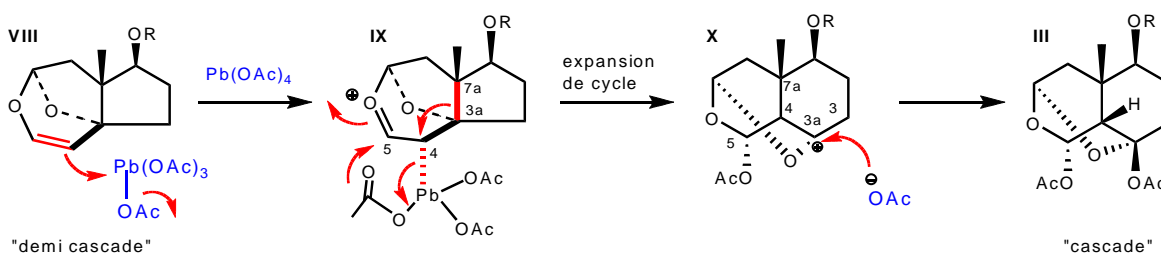


Schéma 18 : Le plomb agit comme acide de Lewis.

La réaction a été effectuée dans l'acide acétique deutéré puis dans l'acide (*S*)-2-acétoxypropionique. Dans les deux cas, seuls les composés de "cascade", *via* la formation

de PbL_4 ($L = OCOCD_3$; acétate de (*S*)-2-acétoxypropionyl), comportant les ligand L à la place des acétates ont été isolés, confirmant ainsi la fin du mécanisme réactionnel.⁴⁶

Le plomb remplit donc un double rôle : celui d'oxydant lors de la coupure du diol insaturé, puis celui d'acide de Lewis lors de l'oxyplombation et de l'expansion de cycle qui en découle, et cela lors de la même réaction. Nous verrons ci-dessous (§ 1.2.7) que le premier équivalent de plomb peut être remplacé par un autre oxydant moins toxique, l'IBD.

1.2.5 Extension de la réaction domino et formation de bicyclic [2-2-2].

La réaction domino peut être poursuivie par ajout de K_2CO_3 dans un mélange MeOH/H₂O. Les acétates sont tout d'abord saponifiés, conduisant à l'énone **XII**, qui va ensuite subir une déacylation (retro-Claisen), pour finir par une aldolisation intramoléculaire qui mènera à la molécule "pontée" **VI**.

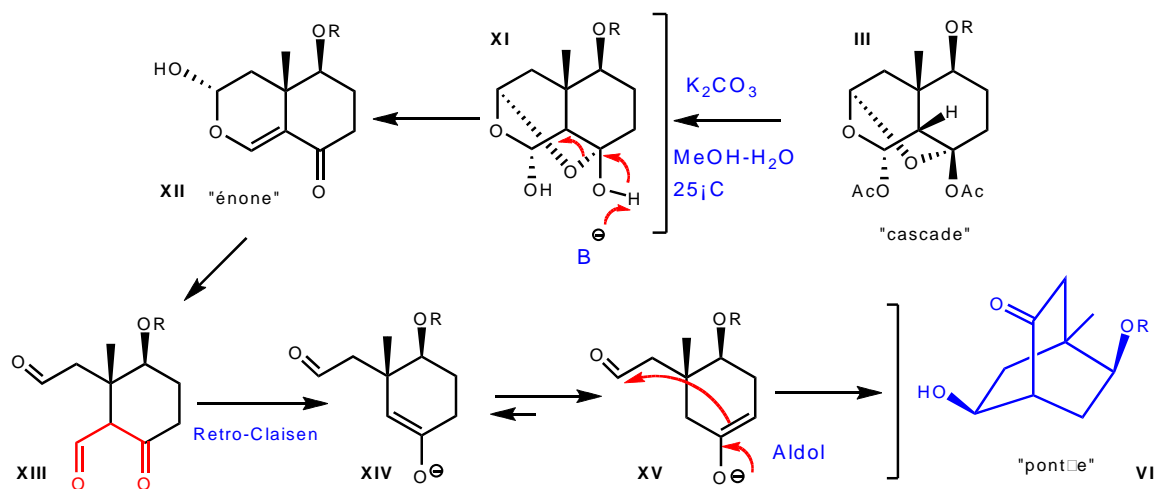


Figure 6 : Continuation de la réaction domino.

On peut expliquer simplement la dernière partie de la réaction domino. Après ajout de K_2CO_3 -MeOH et d'eau directement dans le milieu réactionnel, le composé de "cascade" **III** est soumis à une hydrolyse basique provoquant une saponification. Le produit **XII** obtenu a été isolé, nous permettant de valider cette étape.^{41b} Si l'énone est laissée en

⁴⁶ Candela Lena, J. I.; Sesenoglu, Ö.; Birlirakis, N.; Arsényiadis, S., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 21-24.

réaction, une décarbonylation va mener à l'énolate **XIV**, par un mécanisme de rétro-Claisen. Finalement, l'isomérisation de l'énolate **XIV** suivi d'une aldolisation intramoléculaire nous permet d'obtenir la molécule "pontée" **VI**.

Ainsi, la mise en réaction de diols insaturés avec du $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ puis du K_2CO_3 mène à une nouvelle réaction hétéro-domino constituée de 7 transformations avec un rendement de 80% soit plus de 96% de rendement par transformation.

Cette réaction hétéro-domino est particulièrement intéressante car elle offre un accès simple à des bicycles [2-2-2] pouvant servir de ligands chiraux polydentates comme ceux qui sont mis en avant par Frejd et al. tel que le BODOL **69**.^{41c,47}

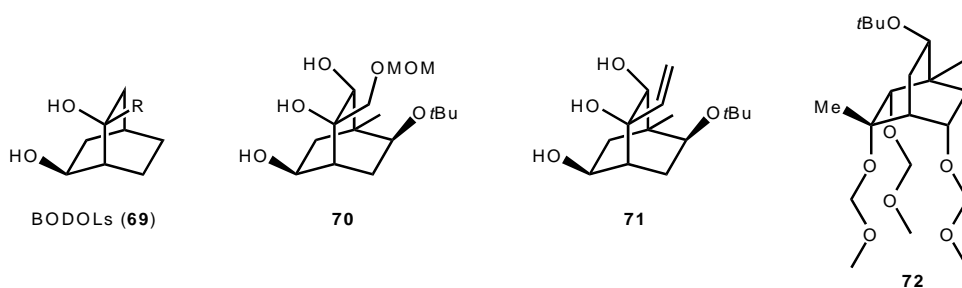


Figure 7 : Les BODOLs de Frejd et trois exemples de ligands tridentates synthésisés au laboratoire.

1.2.6 Différence de réactivité entre les diols issus de la cétone de Hajos-Parrish et de ceux issus de la cétone de Wieland-Miescher.⁴⁸

Il est intéressant de noter que si le second cycle n'est plus à cinq (série Hajos-Parrish) mais à six (série Wieland-Miescher) chaînons, la réactivité de la réaction domino change.

En effet, la mise en réaction de diols insaturés bicycliques [6-6] **63** avec $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ conduit uniquement au produit de "demi-cascade" **64** à température ambiante (structure

⁴⁷ a) Almqvist, F.; Torstensson, L.; Gudmundsson, A.; Frejd, T., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 376-377. b) Sarvary, I.; Almqvist, F.; Frejd, T., *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 2158-2166. c) Sarvary, I.; Wan, Y.; Frejd, T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 645-651. d) Thornqvist, V.; Manner, S.; Wingstrand, M.; Frejd, T., *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 8609-8612. e) Finet, L.; Dakir, M.; Castellote, I.; Kaoudi, T.; Toupet, L.; Arseniyadis, S., *Eur. J. Org. Chem.*, sous presse.

⁴⁸ Unaleroglu, C.; Aviyente, V.; Arseniyadis, S., *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 2447-2452.

confirmée par rayons X).⁴⁰ De plus celui-ci est stable contrairement au cas des diols insaturés bicyclique 6-5. Mais comme indiqué dans le Schéma 19, la réaction domino peut tout de même mener à un produit de "cascade" **74** qui est différent de celui obtenu dans le cas de la série Hajos-Parrish.

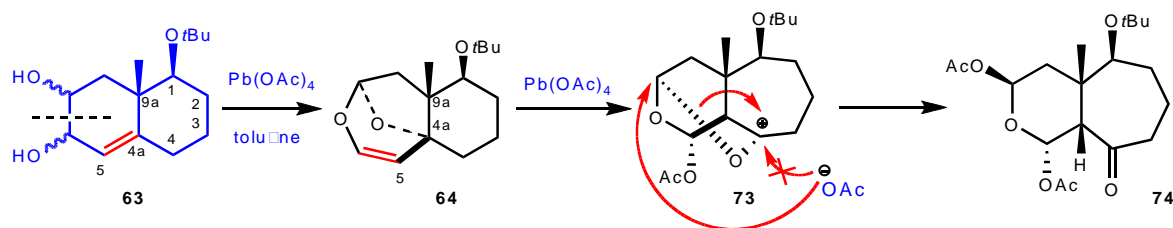


Schéma 19: Réaction domino avec la série Wieland-Miescher.

Si le produit de "demi-cascade" **64** est obtenu très rapidement (2 h à t.a.), la réaction peut être poursuivie pendant 48 h afin d'obtenir un produit de "cascade" **74** (soit trois fois plus de temps réactionnel que pour la série Hajos-Parrish). Cela s'explique par la nécessité d'avoir un angle dièdre entre les liaisons C4a-C8a et C5-Pb le plus proche de 180°, ce qui n'est pas le cas dans la série Wieland-Miescher (il est de 147° contrairement à la série Hajos-Parrish où il est de 179°), rendant ainsi plus lente l'expansion de cycle. Enfin, le produit de cascade obtenu n'est pas le même dans la série Wieland-Miescher que dans la série Hajos-Parrish, car le carbocation formé suite à l'expansion de cycle se réarrange afin de minimiser les contraintes stériques, puis l'ion acétate s'additionne pour former le composé **74**.

Dans ce cas, la réaction est plus lente, des produits secondaires se forment et le solvant utilisé a beaucoup d'importance.⁴⁹

Des études poussées ont été effectuées sur la série Wieland-Miescher permettant de mieux comprendre le mécanisme de cette réaction,⁵⁰ la diversité et la compatibilité fonctionnelles,⁵¹ ainsi que la synthèse de stéroïdes et de la pathylactone.^{11b,41c,52} Il a été de

⁴⁹ Sesenoglu, Ö.; Candela Lena, J. I.; Altinel, E.; Birlirakis, N.; Arsényiadis, S., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 995-1015.

⁵⁰ a) Arsényiadis, S.; Brondi-Alves, R.; Quilez del Moral, J.; Yashunsky, D. V.; Potier, P., *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 5949-5958. b) Öztürk, C.; Topal, K.; Aviyente, V.; Tüzün, N. S.; Sánchez Fernández E.; Arsényiadis S., *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 7080-7086.

⁵¹ a) Candela Lena, J. I.; Martín Hernando, J. I.; Rico Ferreira, M.; Altinel, E.; Arsényiadis, S., *Synlett*, **2001**, *5*, 597-600. b) Sánchez Fernández, E. M.; Candela Lena, J. I.; Altinel, E.; Birlirakis, N.; Barrero, A. F.;

plus démontré récemment que l'obtention de la "demi-cascade" ne nécessite pas l'utilisation du plomb et que ce dernier peut être remplacé par l'IBD moins toxique.⁵³

1.2.7 Le plomb peut-il être remplacé?

La question est importante, car pour rendre notre réaction domino plus respectueuse de l'environnement et donc plus attrayante, la diminution de la quantité de plomb utilisée est obligatoire. Pour cela, plusieurs oxydants connus ont été utilisés.

Mn(OAc)₃ et le periodinane de Dess-Martin (DMP)⁵⁴ peuvent également effectuer les deux premières transformations domino (soit la coupure du diol et la réaction Diels-Alder intra-moléculaire). En conséquence, ils peuvent être utilisés de manière consécutive avec un équivalent de Pb(OAc)₄, diminuant ainsi de moitié la quantité de Pb(OAc)₄ utilisée.^{51a,55} Si la réaction avec le DMP se fait à température ambiante, il faut être au reflux du benzène avec le Mn(OAc)₃. Les rendements dans les deux cas sont moins bons que ceux obtenus avec Pb(OAc)₄.

Enfin, un nouvel oxydant a été essayé avec succès, l'IBD (PhI(OAc)₂).^{53,56} Ce composé effectue la coupure oxydante avec de très bons rendements et mène au produit de "demi-cascade". Nous verrons qu'il peut aussi conduire dans une certaine mesure à un produit de "cascade" légèrement modifié (§ 1.3.3).

Arséniyadis, S., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 2277-2290. c) Candela Lena, J. I.; Sánchez Fernández, E. M.; Ramani, A.; Birlirakis, N.; Barrero, A. F.; Arséniyadis, S., *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 683-700.

⁵² Rico Ferreira, M.; Martín Hernando, J. I.; Candela Lena, J. I.; Toupet, L.; Birlirakis, N.; Arséniyadis, S., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 7679-7682.

⁵³ Chanu, A.; Castellote, I.; Commeureuc, A.; Safir, I.; Arséniyadis, S., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 2565-2591.

⁵⁴ a) Dess, D. B.; Martin, J. C., *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4155-4156. b) Dess, D. B.; Martin, J. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 7277-7287. c) Ireland, R. E.; Liu, L., *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 2899.

⁵⁵ Candela Lena, J. I.; Rico Ferreira, M.; Martín Hernando, J. I.; Altinel E.; Arséniyadis, S., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 3179-3182.

⁵⁶ Candela Lena, J. I.; Altinel E.; Birlirakis, N.; Arséniyadis, S., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 1409-1412.

Les composés de la famille de l'iode (III) sont connus pour posséder des propriétés et une réactivité similaires au Hg(II), Tl (III) et Pb (IV), mais sans la toxicité et les problèmes environnementaux liés à ces derniers.⁵⁷

L'IBD permet donc de remplacer avantageusement le premier équivalent de plomb lors de la réaction domino. Il est alors possible d'effectuer notre réaction domino à l'aide de deux réactifs en un seul pot. La conversion en une seule étape du système bicyclique accolé **60** au système tricyclique **61** (Schéma 20) est initiée par l'IBD, qui assure les deux premières transformations. La réaction se poursuit par l'ajout de Pb(OAc)₄, qui rend possible l'agrandissement du cycle. De plus il est possible d'effectuer la réaction hétéro-domino en un seul pot avec un troisième réactif. La réaction est alors terminée par l'ajout de carbonate de potassium, qui conduit à la formation d'un composé aldolique bicyclique **75** possédant des fonctionnalités qui ont des réactivités bien différenciées.

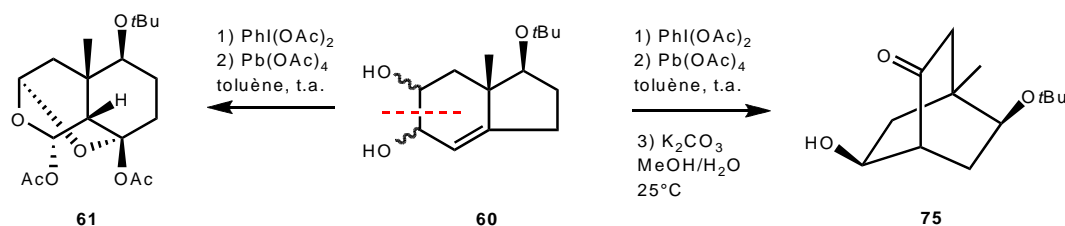


Schéma 20 : Deux possibilités de réaction domino.

Mais jusqu'à aujourd'hui, nous n'avons pu trouver un réactif dont la toxicité serait réduite, qui puisse à la fois effectuer la coupure oxydante et l'expansion de cycle pour obtenir le produit de "cascade" **61**; un réactif qui, comme le plomb, puisse à la fois avoir un rôle d'oxydant et d'acide de Lewis avec des rendements similaires. Comme dit précédemment, l'IBD peut jouer ce rôle dans une certaine mesure.

1.2.8 Influence du solvant sur la réactivité.⁵⁸

⁵⁷ a) Banks, D. F., *Chem. Rev.*, **1966**, 66, 243-266. b) Stang, P. J.; Zhdankin, V. V., *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 1123-1178.

⁵⁸ Ozge Sesenoglu (Middle East Technical University, Ankara), thèse sandwich, soutenue en Juin, 2001 à Ankara (Bourse, TUBITAK-OTAN, Turquie).

Afin de déterminer si le solvant peut avoir une influence sur la réactivité de la réaction domino, plusieurs conditions de réactions ont été testées.⁴⁹ Le choix de ces solvants est dû à une recherche bibliographique et à des considérations sur la manière dont la réaction de clivage s'incorpore dans le mécanisme de la réaction domino.

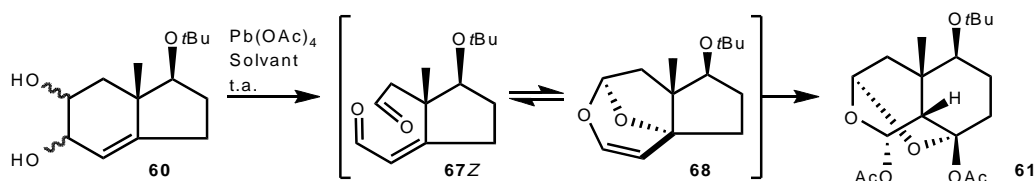


Schéma 21 : Rappel de la réaction de "cascade".

Comme on peut le voir dans le Tableau 2, le solvant n'a qu'un effet marginal sur la formation du produit de "cascade", excepté dans deux cas (entrées 11 et 12).

	Solvant	67Z + 68 (%)	61 (%)
1	Acétonitrile	-	82
2	Acide acétique	-	88
3	Acétone	-	85
4	Benzène	-	97
5	Toluène	-	85
6	Trifluorotoluène	-	92
7	Anizole	-	97
8	1,2-Dichlorobenzène	-	89
9	Chloroforme	-	86
10	Dichlorméthane	-	84
11	THF	3 ⇌ 5 uniquement	-
12	DMF	3 ⇌ 5 uniquement	-
13	DME	-	78

Conditions: 2,4 eq. de Pb(OAc)₄, solvant (5 mL/mmol) à température ambiante pour 20 h.

Tableau 2: Effet du solvant sur la réaction domino.

Pour les solvants des entrées 1-10 et 13, l'intermédiaire de "demi-cascade" **68** est obtenu en équilibre avec **67Z** seulement si 1 équivalent de Pb(OAc)₄ est utilisé. Après addition d'un nouvel équivalent, la réaction se poursuit pour donner le produit de "cascade" **61**. L'ensemble des solvants (entrée 1-10 et 13) présente de très bons rendements, surtout

lorsque l'on se rappelle qu'il y a 4 transformations successives pour aller du diol **60** au produit **61**.

1.2.9 Compatibilité et diversité fonctionnelles: étude sur les substituants.

L'équipe s'est aussi penchée sur l'étude de compatibilité fonctionnelle. Il est évidemment important de savoir si la réaction domino découverte au laboratoire est un cas particulier ne fonctionnant que sur le diol insaturé **60**, ou si ce diol peut comporter d'autres fonctions compatibles avec la réaction domino. Cela donnerait accès à des produits de cascade extrêmement variés, et comme il a été fait pour les cycles C taxoïde **5**, conduire à des cyclohexanes hautement fonctionnalisés.⁸

Dans un premier temps, nous verrons que tout diol insaturé ne peut prétendre à notre réaction domino, puis nous passerons en revue les différentes positions déjà étudiées au laboratoire.

Pour la suite, les positions seront numérotées comme indiqué dans le Schéma 22. De plus, pour plus de simplicité, nous séparerons arbitrairement notre molécule en deux parties: "nord" et "sud".

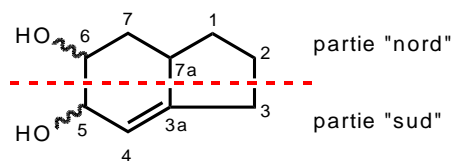


Schéma 22 : Numérotation des positions du diol insaturé.

1.2.9.1 Est-ce que tous les diols insaturés conduisent au produit de "cascade"?^{49,59}

⁵⁹ a) Ertan Altinel (Middle East Technical University, Ankara, Turquie), thèse sandwich (présentée le 22:05:2006 à Ankara). b) Candela Lena, J. I.; Altinel E.; Birlirakis, N.; Arséniyadis, S., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 2505-2509.

Pour répondre à cette question, l'équipe du laboratoire a travaillé à l'étude de diol insaturé réduit au minimum dans sa complexité. Les diols **77**⁶⁰ et **81** ont donc été synthétisés dans ce but. Leurs synthèses ont été effectuées à partir des énones commerciales correspondantes, en utilisant les protocoles définis au laboratoire (acétoxylation puis réduction).^{50a} Les limites de la réaction domino conduite par $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ sont illustrées par ces deux exemples.

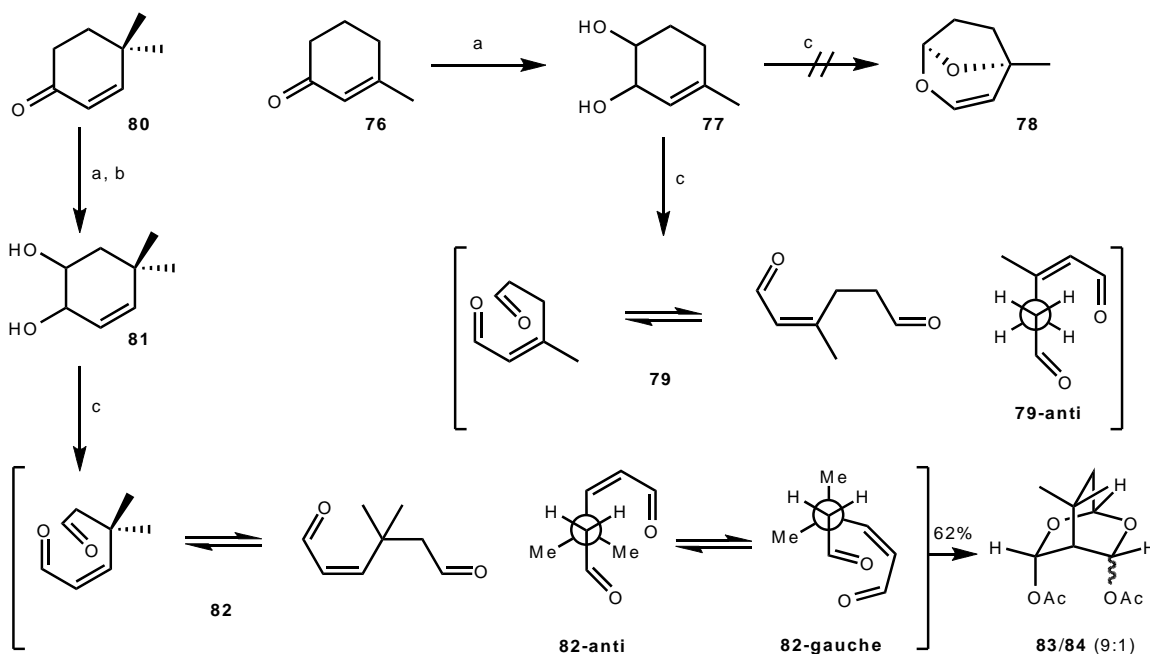


Schéma 23: Réactifs et conditions: a) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, benzène, 90°C, 4 jours; b) LiAlH_4 , Et_2O , 0°C; c) 2,4 eq. $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, MeCN, -30°C à 25°C.

Dans le premier exemple, le diol **77** ne conduit qu'au dialdéhyde **79**, provenant simplement de la coupure oxydante du diol. Même en poussant les conditions (chauffage à 75°C, temps de réaction long (60 h), divers solvants, excès de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$), aucune trace de produit de "cascade" ni de "demi cascade" **78** n'a pu être observée. Cela est dû à l'incapacité de la molécule à se placer dans la conformation pouvant induire la réaction Diels-Alder intra-moléculaire.

Dans le deuxième cas, le diol insaturé monocyclique **81** contenant un groupement *gem*-di-méthyle⁶¹ réagit pour donner un mélange de deux produits **83** et **84** avec un

⁶⁰ Bolton, I. J.; Harrison, R. G.; Lythgoe, B.; Manwaring, R. S., *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 2944-2949.

⁶¹ Curtin, M. L.; Okamura, W. H., *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 5278-5287.

rendement de 62%. La contrainte stérique introduite par le groupement *gem*-di-méthyle va favoriser le rotamère réactif *syn* en rapprochant l'hétéro-diène de l'hétéro-diènophile.⁶² De plus, la contrainte stérique imposée va servir de force motrice pour la formation du produit de "cascade" **83/84**. Une projection de Newman (Schéma 23) permet de mieux voir l'effet du groupement *gem*-di-méthyle. La forme **82**-gauche devient alors sensiblement iso-énergétique de la forme **82**-anti, majoritaire en l'absence des deux méthyles (**79**-anti).

La réaction de "cascade" obtenue donne un mélange de deux produits **83** et **84** dans un rapport 9:1. Ces deux produits sont le résultat des deux possibilités d'addition du groupement acétate lors de la dernière transformation de la réaction domino comme le montre la Figure 8.

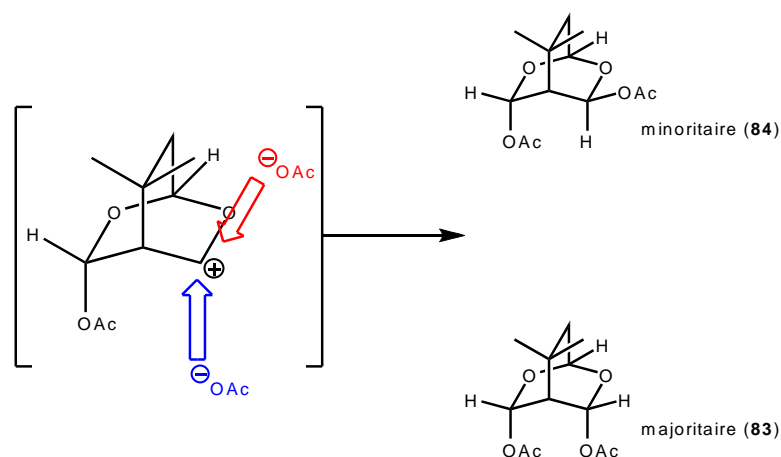


Figure 8 : Deux attaques possibles pour le groupement acétate.

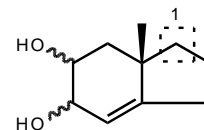
En effet, le groupement méthyle bloque l'attaque par la face supérieure (β) favorisant l'attaque nucléophile de l'acétate menant au composé **83** (attaque par la face inférieure α).

Donc tout diol insaturé ne peut conduire à un produit de "cascade" *via* notre réaction domino. Une conformation privilégiée due aux contraintes stériques est nécessaire

⁶² a) Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F., *J. Chem. Soc.*, **1915**, 107, 1080. b) Bruice, T. C.; Pandit, U. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 5858. c) Jung, M. E.; Gervay, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 5469-5470. d) Jung, M., *Synlett*, **1990**, 186. e) Jung, M., *Synlett*, **1999**, 843. f) Jung, M. E.; Gervay, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 24-232. g) Sternbach, D. D.; Rossana, D. M.; Onan, K. D., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 591. h) Sammes, P. G.; Weller, D. J., *Synthesis*, **1995**, 1205.

pour que les deux partenaires de la réaction Diels-Alder intramoléculaire (IMDA) puissent se rapprocher et réagir ensemble, première transformation obligatoire pour obtenir un produit de "cascade".

1.2.9.2 Substituant en position 1.



La première réaction domino a été réalisée avec un groupement *O*tBu en position 1 conduisant d'une manière inattendue au produit de "cascade" **61** avec un rendement de 80%.⁸ Le deuxième exemple pour la position 1 a été fait en absence de tout substituant **88**.^{41a} Ces deux choix (R = H ou *O*tBu) sont les plus intéressants pour la synthèse taxoïde, principale cible du laboratoire à l'époque.

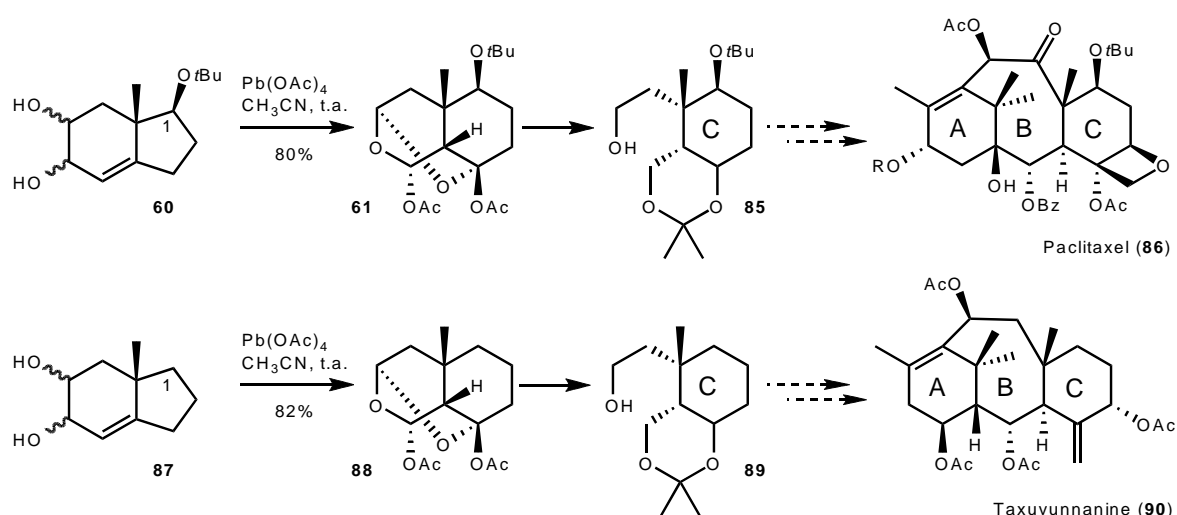
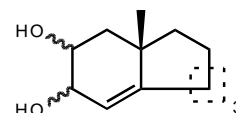


Schéma 24 : Les premières réactions de "cascade" avaient pour but la synthèse taxoïde.

L'étude de cette position est une partie du travail réalisé durant cette thèse. Nous verrons donc plus tard que la position 1 est très intéressante pour de très nombreuses raisons.

1.2.9.3 Substituant en position 3.



La position 3 a été l'objet d'une étude dès le début, car c'est une position importante dans la synthèse du cycle C taxoïde fonctionnalisé comme indiqué dans le Schéma 25. L'équipe du laboratoire a synthétisé le précurseur **91** (avec un substituant *OtBu* en position 3 β , substituant vers le haut) et l'a soumis aux conditions de réaction domino afin d'obtenir le produit de "cascade" précurseur du cycle C taxoïde.⁶³ Malheureusement, seul le dialdéhyde **92Z** a été formé et ce, malgré des conditions poussées de réaction (chauffage, excès de plomb, temps prolongé). De plus, si le temps de réaction est trop long, le composé **92Z** finit par s'isomériser en **92E** qui ne peut conduire à la réaction IMDA.

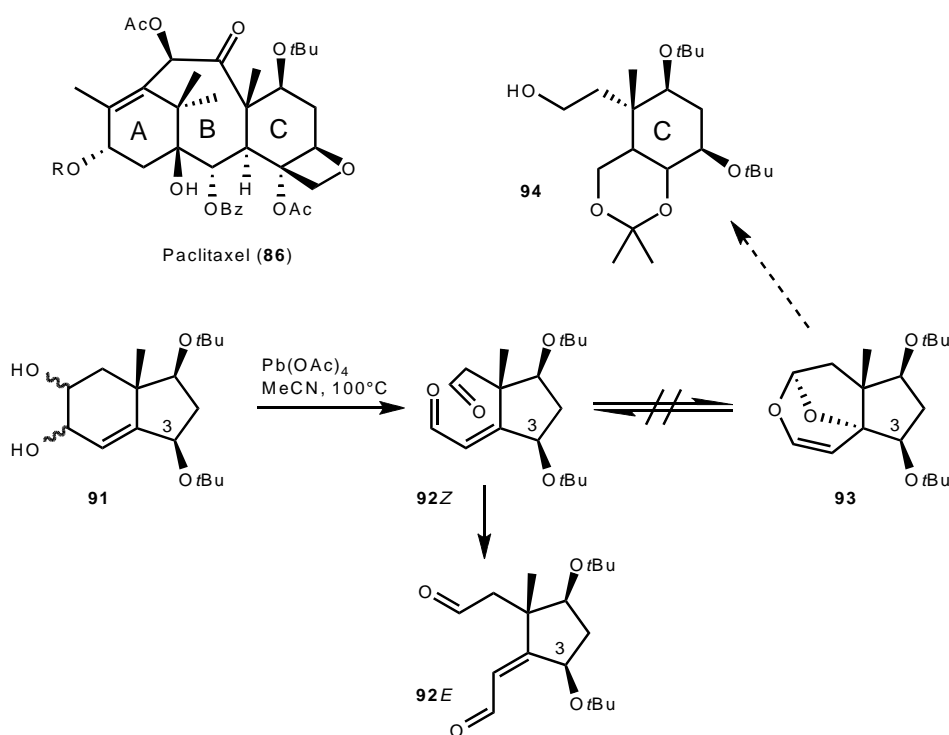


Schéma 25 : Influence du substituant en position 3 β sur la réaction domino.

Néanmoins, d'autres essais avec cette fois le groupement en position 3 α (substituant vers le bas) ont permis d'isoler le produit de "cascade" désiré.⁴⁹ Mais les conditions doivent être poussées ($100^\circ C$ pendant 72 h) afin d'obtenir la molécule **96** avec un rendement faible. En effet, avec une fonctionnalité *OAc* le rendement est de 26% et il est de 21% dans le cas d'un groupement *OBn*.

⁶³ Arsényiadis, S.; Brondi Alves, R.; Yashunsky, D.V.; Wang, G.; Potier, P., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 1027-1030.

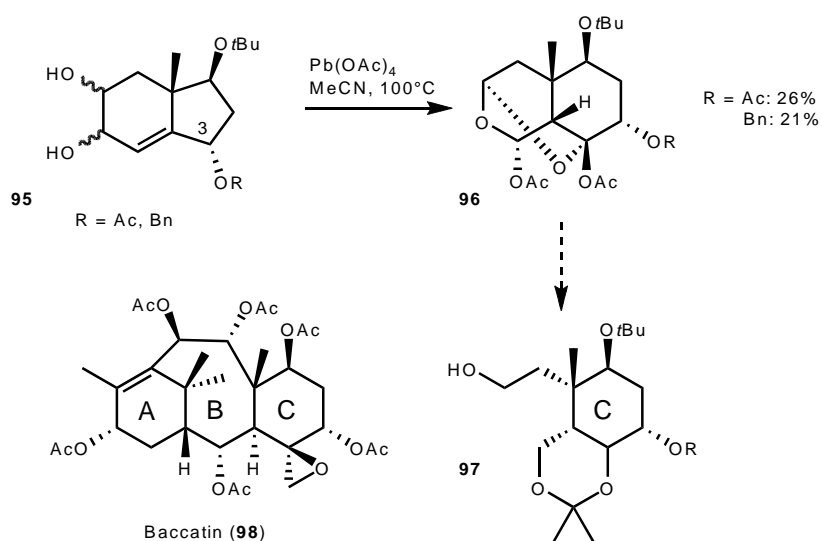


Schéma 26 : La réaction de cascade peut avoir lieu avec un substituant en position 3.

Cette position est importante car elle permettrait d'obtenir des cycle-C toxoïde menant par exemple à la baccatin **98**. Mais dernièrement, une méthode a été mise au point pour obtenir ce type de cycle-C en contournant le problème du rendement faible.^{41c}

Pour rationaliser la difficulté de la réaction domino dans ces cas-là, l'équipe a étudié les conformères de plus basse énergie des produits de "demi-cascade" ci-dessous. On voit que la présence d'un groupement en position 3 va rendre l'attaque électrophile du plomb plus difficile, laissant ainsi le temps à la double liaison de s'isomériser (arrêtant ainsi la réaction domino).

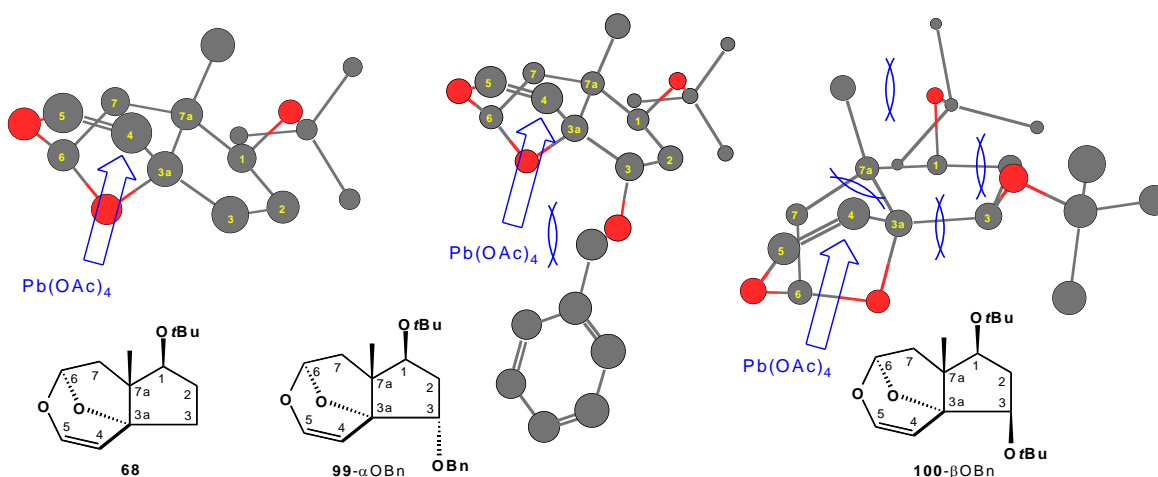
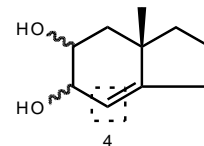


Figure 9 : Rationalisation des difficultés et de l'interruption complète de la réaction domino: conformère de plus basse énergie 68, 99- α OBn et 100- β OBn.

1.2.9.4 Substituant en position 4.



La position 4 a aussi été une des premières positions étudiées.⁶³ Les diols **101** et **104** ont alors été mis en réaction avec le $\text{Pb}(\text{OAc})_4$. Le diol **101** contient un groupement méthyle en position 4 (groupement électro-donneur) et le diol **104** contient un groupement ester méthylique (groupement électro-attracteur).

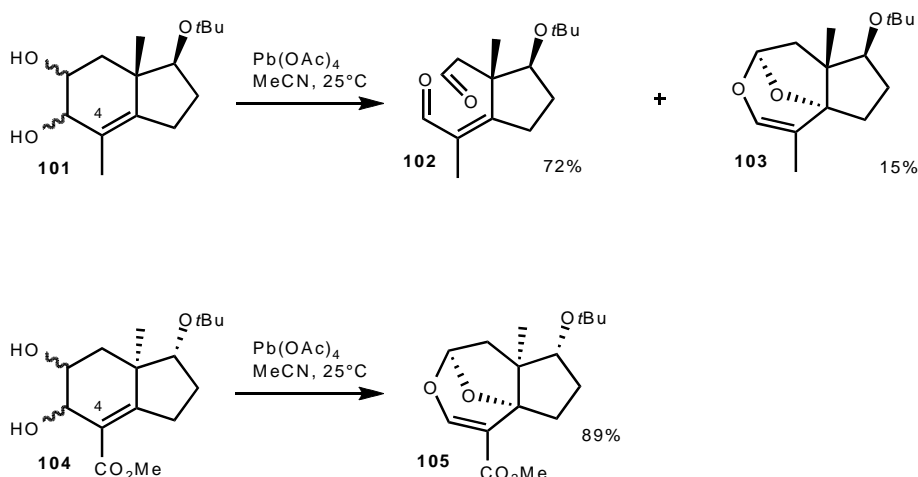
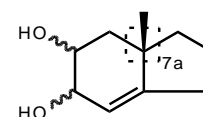


Schéma 27 : Influence du substituant en position 4 sur la réaction domino.

Dans les deux cas, aucun produit de "cascade" n'a pu être observé et seul le produit de "demi-cascade" s'est formé. Mais on observe une différence majeure entre la "demi-cascade" issue du diol **101** et celle issue de **104**. En effet, la réaction domino avec le diol **101** conduit à un mélange en équilibre entre le dialdéhyde **102** et le produit **103** (83/17), alors que dans le cas de la réaction avec le diol **104**, seul le produit de "demi-cascade" **105** est obtenu, le groupement électro-attracteur stabilisant l'ène-acétale cyclique.



1.2.9.5 Substituant en position 7a (position angulaire).⁶⁴

Enfin la position 7a, permet également une variabilité des substituants conduisant à un produit de "cascade" comme indiqué dans le Schéma 28.

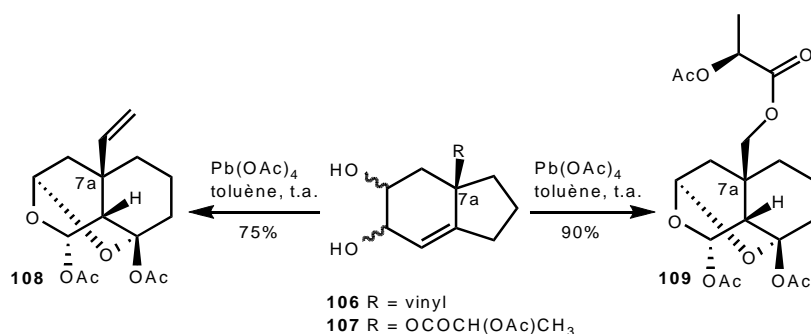


Schéma 28 : Des réactions de cascade avec un groupement différent de méthyle, en position 7a.

Une étude plus poussée de cette position a dernièrement fait l'objet d'une publication. Il est démontré que la présence de fonctionnalités bien précises (principalement oxygénées) va conduire à des produits alternatifs de notre réaction domino. Ce dernier point ne sera pas traité car il nous éloignerait de la réaction de "cascade" à proprement parler.

1.2.10 Conclusion.

C'est par hasard que la réaction domino a été découverte au laboratoire et son intérêt fut tout de suite évident. Elle est composée de 4 ou 7 transformations en fonction du produit désiré (molécule dite de "cascade" ou "pontée") et conduit à une variété structurale très importante avec de bons rendements (80% de moyenne). De plus, cette réaction est utilisable avec un grand nombre de solvants sans baisse significative du rendement, et peut être rendue moins toxique par le remplacement du premier équivalent de plomb par l'IBD.

⁶⁴ Safir, I.; Castellote, I.; Porcel, S.; Kaoudi, T.; Birlirakis, N.; Toupet, L.; Arséniyadis, S., *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 7337-7344.

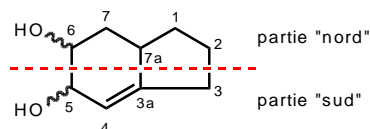
Enfin, la fonctionnalisation de certaines positions du diol insaturé va diminuer, voire empêcher, la réaction domino d'avoir lieu. Cette réaction domino remplit donc une grande partie des critères de Tietze décrits au début du chapitre :

- premier centre asymétrique introduit de manière catalytique
- réaction modulable et stéréosélective
- simple à mettre en oeuvre
- de bons rendements et pas de produit secondaire
- produits de départ et réactifs facilement accessibles
- élégante et efficace

Seule la toxicité du plomb reste contraire à ces principes. Mais cette toxicité est contrebalancée par plusieurs points: nous effectuons quatre réactions en une, qui n'utilisent qu'un seul solvant et ne nécessitent aucune séparation des produits dominos (un seul produit de "cascade" formé dans tous les cas) et enfin, $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ est un réactif très bon marché.

1.3 Résultats.

Nous allons maintenant entrer dans les détails des résultats obtenus. Nous parlerons dans un premier temps des sites de fonctionnalisation possibles sur la partie "sud" du diol insaturé, puis nous découvrirons que la partie "nord" est une porte d'accès à la synthèse de cyclohexanes hautement fonctionnalisés et ce, avec une grande simplicité. Enfin, nous verrons que l'IBD peut lui aussi conduire à des produits de "cascade" et peut, dans certains cas, remplacer totalement le tétra-acétate de plomb.



1.3.1 Fonctionnalisation de la partie sud (position 3, 4, 5).

La partie sud de notre diol insaturé a déjà été partiellement étudiée comme nous venons de le voir (§ 1.2.9.3 et § 1.2.9.4). Les positions 3 et 4 ont montré un manque de réactivité significatif vis-à-vis de la réaction domino. Reste donc à savoir si la dernière position (position 5) réagit de même ou au contraire nous permet un accès à des produits de "cascade".

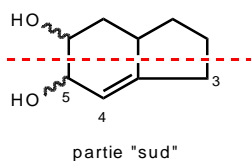


Figure 10 : Les différentes positions fonctionnalisables de la partie "sud".

Nous avons donc synthétisé les précurseurs **111** et **112**. À partir de l'acétoxy ènone **110** obtenu suivant la procédure classique,⁶⁵ nous avons introduit dans le premier cas un groupement méthyle (MeLi, -78°C pendant 1 h, 65% de rendement) et dans le deuxième cas, un groupement méthoxyméthoxyméthyle en effectuant un couplage de Still.⁶⁶

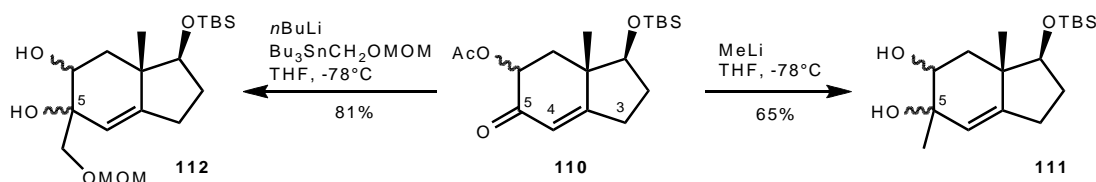


Schéma 29 : Synthèse des diols insaturés 215 et 216.

Le réactif stannylé nécessaire à la formation du composé **112** est synthétisé en deux étapes à partir de l'hydru de tributylétain **113** (Schéma 30). L'anion correspondant réagit

⁶⁵ a) Arsényiadis, S.; Rodriguez, R.; Cabrera, E.; Thompson, A.; Ourisson, G., *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 7045-7058. b) Arsényiadis, S.; Ouazzani, J.; Rodriguez, R.; Rumbero, A.; Ourisson, G., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 3573-3576.

⁶⁶ Danheiser, R. L.; Romines, K. R.; Koyama, H.; Gee, S. K.; Johnson, C. R.; Medich, J. R., *Org. Synth.*, **1992**, *71*, 140-145.

en effet sur le *para*formaldéhyde,⁶⁷ et l'alcool **114** obtenu est protégé par un groupement méthoxyméthyle. Le rendement global de la réaction est de 73% après purification par chromatographie et le composé **115** peut être conservé au réfrigérateur sous argon pendant plusieurs mois.

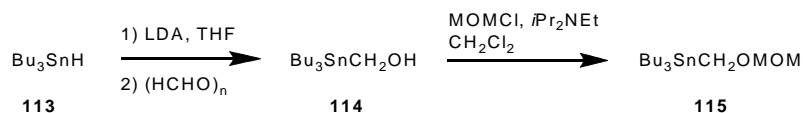


Schéma 30 : Synthèse du réactif stannylé **115**.

Nous avons ensuite mis ces deux diols insaturés en présence de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ dans le toluène à température ambiante pendant 16 h.

Le diol **111** subit la coupure oxydante du plomb mais aucune réaction de cyclisation ne peut être observée. Seul le céto-aldéhyde **116** est isolé, même si les conditions sont poussées en augmentant la température (80°C).

Dans le cas du diol **112** aucune réaction n'a pu être observée, pas même la fission du diol.

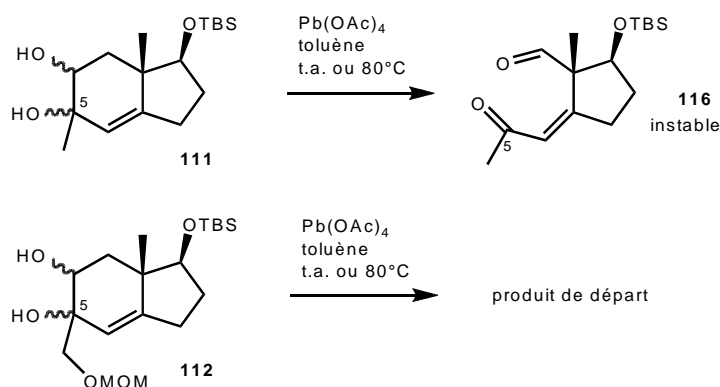


Schéma 31 : Une fonctionnalisation de la position 5 n'est pas favorable à la réaction domino.

⁶⁷ Danheiser, R. L.; Romines, K. R.; Koyama, H.; Gee, S. K.; Johnson, C. R.; Medich, J. R., *Org. Synth.*, **1992**, *71*, 133.

La dernière position de la partie "sud" du diol insaturé est donc elle aussi néfaste au bon déroulement de la réaction domino.

En conclusion pour la partie "sud", nous avons vu qu'à l'exception de la position 3 (qui permet d'obtenir le produit de "cascade" dans des cas très précis et avec de faibles rendements), la réaction domino initiée par le tétra-acétate de plomb n'est pas compatible avec la présence de fonctionnalités.

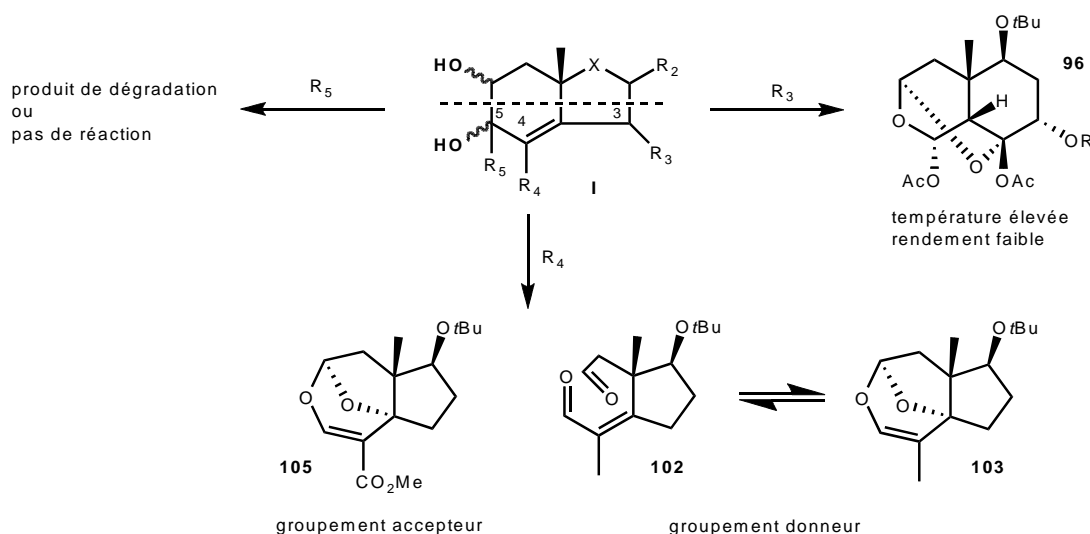


Schéma 32 : La partie "sud" accepte très peu de fonctionnalisations.

Nous allons voir que la tolérance fonctionnelle de la réaction domino vis-à-vis de la présence de différents groupements sur la partie "nord" est tout autre.

1.3.2 Partie nord (position 1, 2, 6, 7, 7a).

La partie nord, comme nous l'avons vu, n'a été que peu étudiée. En effet, à part la position angulaire 7a et la position 1 pour la synthèse taxoïde, assez peu d'exemples ont été traités. Il est donc utile d'aller plus en avant et de savoir si la réaction domino accepte un plus grand nombre de fonctionnalités. Nous allons voir, entre autres, qu'il nous sera possible de synthétiser des centres quaternaires adjacents avec un contrôle total de stéréosélectivité.

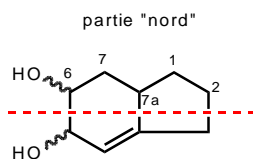
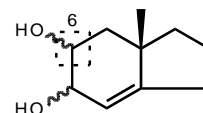


Figure 11 : Les différentes positions fonctionnalisables de la partie "nord".

Dans cette étude, nous verrons dans un premier temps la fonctionnalisation de la position 6 et sa compatibilité avec la réaction domino. Puis, nous nous intéresserons aux positions 1, 2 et 7a. Enfin, la position 7 reste à ce jour à étudier.

1.3.2.1 Étude de la position 6.



Pour la synthèse de diols fonctionnalisés en position 6, nous avons utilisé le diol **60** que nous avons mono protégé par un groupement *tert*-butyl-diméthyl-silyle (TBS). La réaction se fait avec un seul équivalent de TBSCl en présence d'imidazole dans le DMF à 0°C avec un rendement de 50% (récupération de 50% de produit de départ). La réaction est chimiosélective du fait de la plus grande réactivité de l'alcool allylique. Ensuite l'alcool **117** est oxydé à l'aide du périodate de Dess-Martin (DMP)⁵⁴ dans le CH₂Cl₂ en présence de pyridine à température ambiante, pour obtenir la cétone **118**. Malheureusement, le rendement n'est que de 61% car 28% de la cétone **119** est obtenue. Cette dernière est due à un phénomène de silatropie permettant la migration 1-5 du groupement silylé entre les deux alcools.⁶⁸ Phénomène aussi observé par Boger en 2001 lors de sa synthèse de la fostriecin.⁶⁹

⁶⁸ a) Torisawa, Y.; Shibasaki, M.; Ikegami, S., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 21, 1865-1868. b) Howard, C.; Newton, R. F.; Reynolds, D. P.; Roberts, S. M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1981**, 2049-2054.

⁶⁹ Boger, D. L.; Ichikawa, S.; Zhong, W., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 4161-4167.

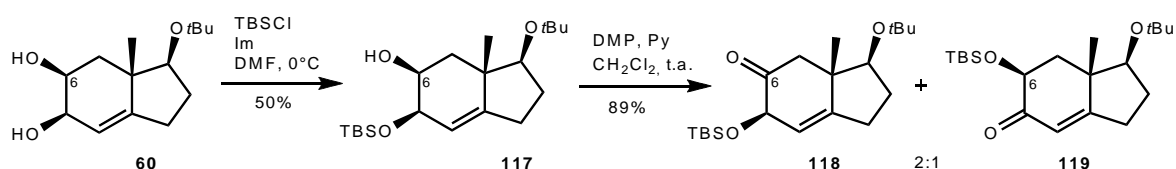


Schéma 33 : Synthèse de la cétone 118.

La cétone **118** est alors mise en réaction avec un lithien ou un magnésien donnant les alcools respectifs **120** et **122**, avec des rendements corrects (79% pour le MeLi et 64% pour le bromure d'allyle magnésium). Ces alcools sont ensuite déprotégés avec du TBAF dans le THF à température ambiante pour obtenir les diols **121** et **123**.

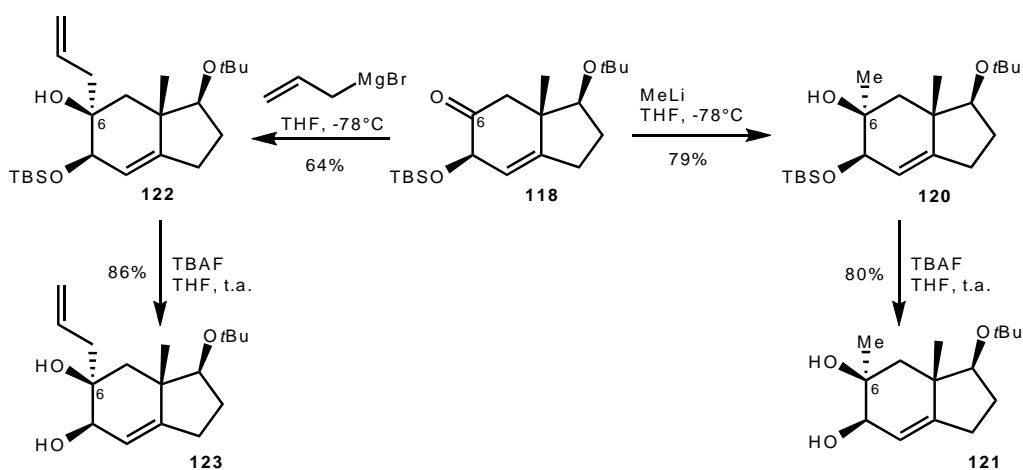


Schéma 34 : Synthèse des diols fonctionnalisés en position 6.

Les diols **121** et **123** sont alors soumis aux conditions de la réaction domino et conduisent aux produits de "cascade" désirés **124** et **125**, avec des rendements plus faibles que la moyenne (52% et 35%). Cela peut s'expliquer par la gêne stérique induite par le groupement fonctionnel incorporé, défavorisant la réaction de cyclisation.

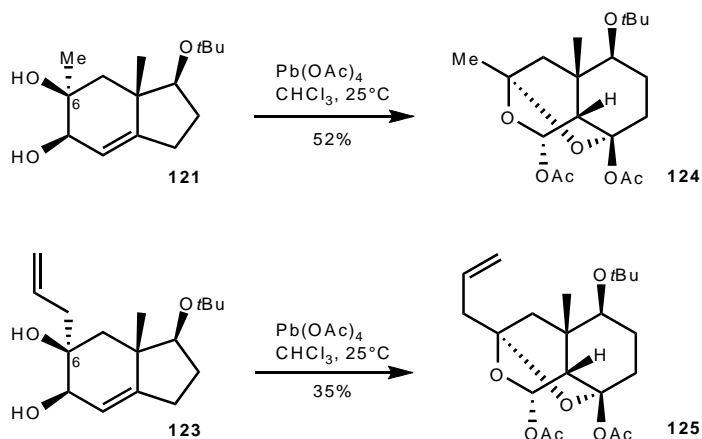
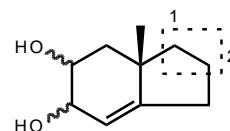


Schéma 35 : Réactions domino avec un substituant en position 6.

1.3.2.2 Étude des positions 1 et 2.⁷⁰



Les positions 1, 2 offrent une gamme de possibilités très importante. Et surtout, comme nous allons le voir, elles permettent la synthèse de deux centres quaternaires adjacents totalement stéréocontrôlés avec une grande facilité.

Les centres 1 et 2 seront traités en même temps, et nous verrons, dans un premier temps, la synthèse des diols précurseurs, avant de se pencher sur leur réactivité vis-à-vis de la réaction de "cascade".

Synthèse des diols précurseurs.

Tous les diols insaturés ont été synthétisés à partir du diol **127** issu de la cétone de Hajos-Parrish **59** en quatre étapes (55% de rendement global), comme indiqué sur le Schéma 36. Le diol est obtenu en mélange de quatre diastéréomères et lors des étapes ultérieures, seul l'un d'entre eux a été isolé pour caractérisation. En effet, la réaction domino va ensuite détruire ces deux centres lors de la première étape de "fission du glycol"

⁷⁰ Je tiens à remercier les docteurs Mohamed Dakir, Juan-Miguel Castro-Marmol et Mohamed Merouane El-Hammoumi pour leur participation à ce travail.

et va ainsi permettre de n'obtenir qu'un seul produit de "cascade" en partant des quatre stéréomères.

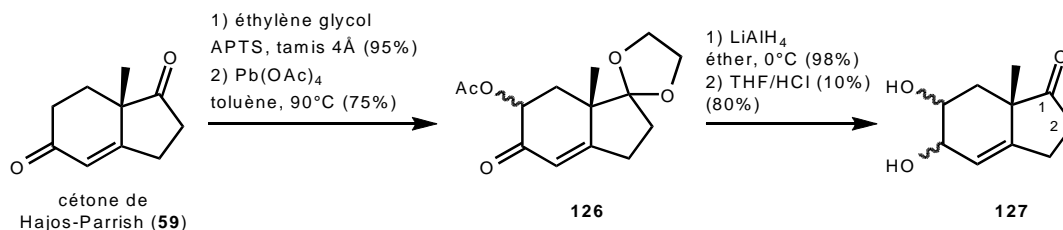


Schéma 36 : Synthèse de la cétone **127**.

Le diol **127** est alors protégé par des groupements silylés (TBS ou TMS), puis différents produits d'addition lui ont été opposés.

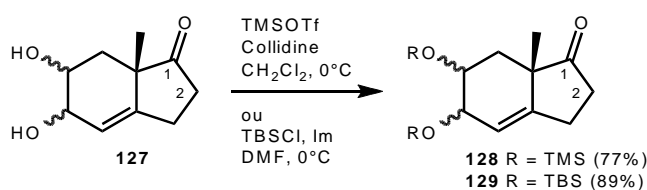


Schéma 37 : Protection du diol **127**.

Dans un premier temps, nous avons fait réagir le diol protégé **128** avec du MeLi. Nous avons pu alors observer deux choses importantes. Tout d'abord, l'addition se fait de manière totalement stéréosélective permettant ainsi la création d'un deuxième centre quaternaire adjacent à celui déjà présent. Il est à noter que la pureté optique de la cétone de Hajos-Parrish est introduite de manière catalytique à l'aide de la (*S*)-Proline. Nous avons donc l'introduction d'un deuxième centre quaternaire totalement contrôlé par le premier qui lui-même fut introduit catalytiquement. Deuxième point important lors de cette réaction : le caractère basique du MeLi va conduire à une déprotonation partielle du proton en α de la cétone, limitant ainsi le rendement de la réaction mais donnant accès à un troisième centre stéréogénique contrôlé comme nous allons le voir.

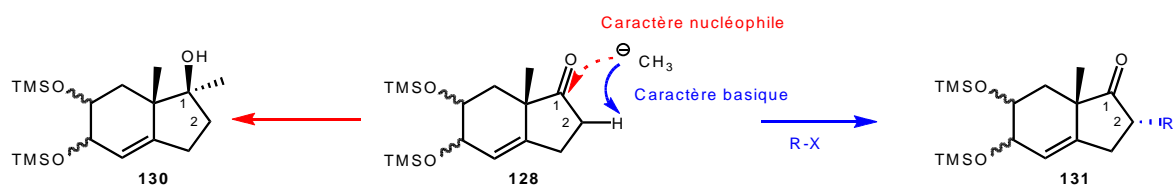


Figure 12 : Caractère nucléophile et basique (l'anion est piégé par ajout de RX) du MeLi.

Pour prouver cela, nous avons arrêté la réaction en ajoutant de l'iodure de méthyle. Après séparation des produits formés, on obtient bien l'alcool **133** associé à la cétone **132**.

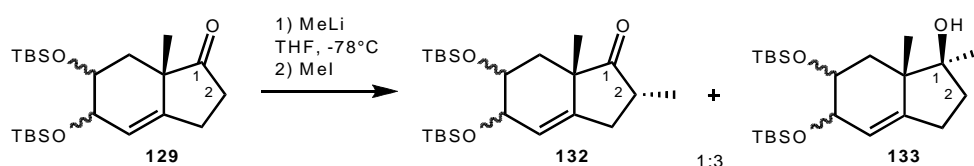


Schéma 38 : Vérification du caractère basique du MeLi par arrêt de la réaction à l'aide de MeI.

Synthèse des diols comportant deux centres quaternaires adjacents.

La cétone **128** est mise en réaction avec différents magnésiens et lithiens comme indiqué sur le Schéma 39. L'addition du méthyl lithium conduit à l'alcool **130** (74%), et l'addition du bromure de vinyl magnésium conduit au composé **136** avec un rendement de 36%. Ce dernier rendement s'explique par le caractère particulièrement basique de ce magnésien éno lisant la cétone et empêchant toute addition (58% de produit de départ récupéré).

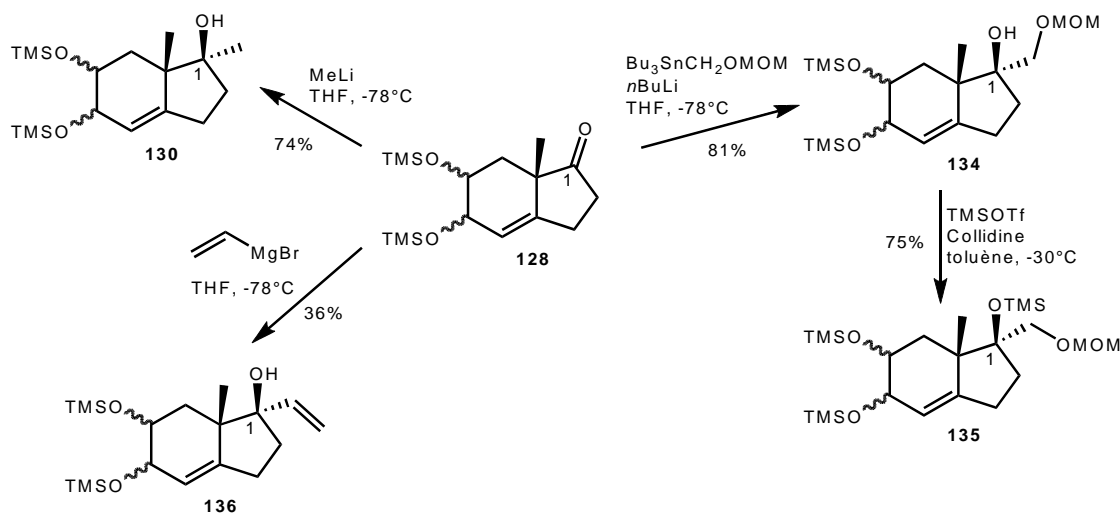


Schéma 39 : Synthèses de précurseurs de la réaction domino.

Le composé **134** a été formé par un couplage de Still utilisant le Bu₃SnCH₂OMOM **115** (synthétisé comme indiqué ci-dessus: § 1.3.1) avec un bon rendement (81%) puis une partie de cet alcool est protégée pour obtenir la molécule **135**.

Toutes ces additions se font avec une totale stéréosélectivité grâce au contrôle du méthyle angulaire, qui va interdire l'accès à la face β (face supérieure) de la molécule. Il est à noter que du produit de départ est systématiquement récupéré (énolisation de la cétone lors de la réaction), complétant les rendements à plus de 95%.

Ces alcools protégés par un groupement TMS seront utilisés directement sans déprotection lors de l'étape domino (excepté la molécule **136** qui présentera de meilleurs rendements après déprotection). En effet, les réactions de "cascade" seront effectuées dans l'acide acétique, permettant la déprotection et la réaction domino en une seule étape.

Nous avons ensuite préféré utiliser le diol **129** protégé par des groupements TBS car ces derniers sont plus stables, rendant les purifications plus simples (dans les cas des réactions avec le diol protégé TMS **128**, des produits monoprotégés ont parfois été isolés, le groupement TMS étant particulièrement sensible à l'acidité). Nous avons fait réagir ce diol avec du *n*-BuLi (55%, **137**, récupération de 45% de produit de départ) et avec du bromure d'allyl magnésium (95%), puis l'alcool obtenu est protégé par un groupement acétyle (83%, **138**). Ensuite nous avons mis le diol **129** en réaction avec du MeLi (74%), puis l'alcool **133** est protégé par un groupement méthoxyméthyle **139** ou acétyle **140**

(respectivement 98% et 75% de rendement). Deux acétylènes lui ont aussi été opposés conduisant au produit **141** et **142** avec des rendements de 82% et 62%.⁷¹ Enfin une réaction de Wittig-Horner-Wadsworth-Emmons avec $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{COOEt}$ en présence de NaHMDS en chauffant à 60°C nous a permis la synthèse de l'ester conjugué **143**.⁷² Comme précédemment, toutes ces additions se font avec une totale stéréosélectivité et du produit de départ est toujours récupéré.

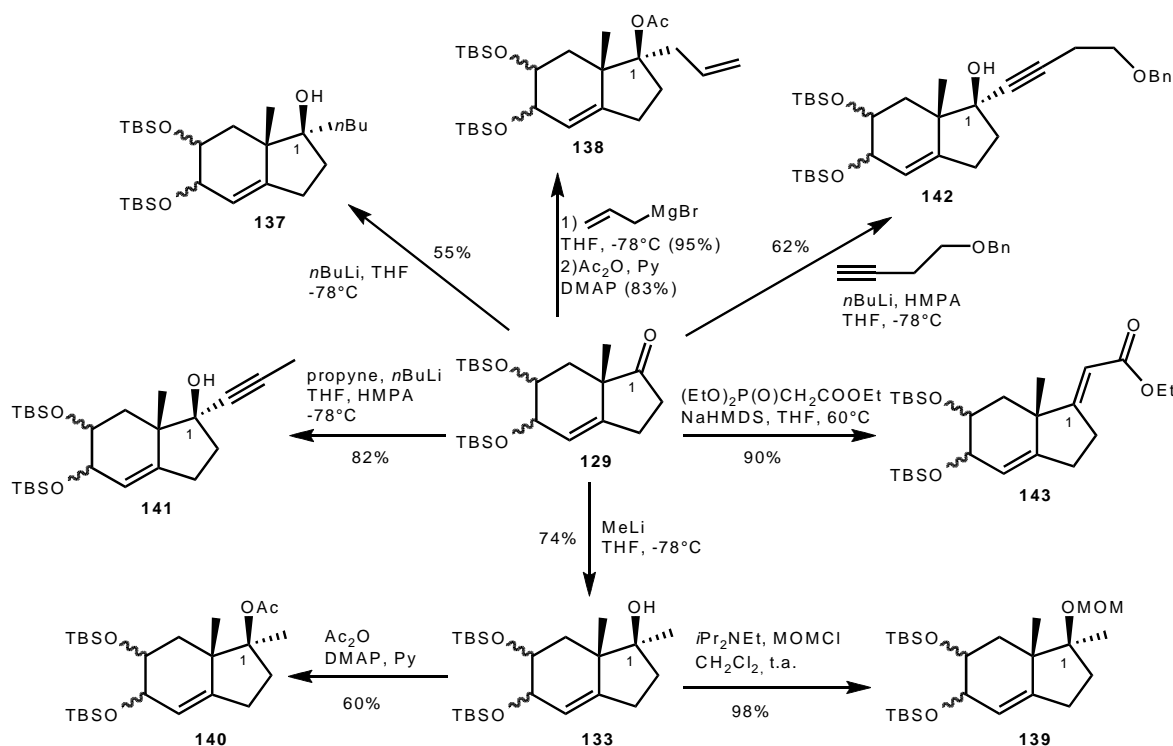


Schéma 40 : Fonctionnalisation de la position 1.

Ces diols sont ensuite déprotégés par réaction avec le TBAF dans le THF en chauffant à 60°C avec des rendements allant de 70% à 100%. Le diol protégé TMS **136** a lui aussi été déprotégé afin d'obtenir de meilleurs rendements lors de la réaction domino.

⁷¹ a) Tashiro, T.; Mori, K., *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 2167-2173. b) Yadav, J. S.; Srihari, P., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 81-89. c) Razon, P.; N'Zoutani, M.-A.; Dhulut, S.; Bezenine-Lafollée, S.; Pancrazi, A.; Ardisson, J., *Synthesis*, **2005**, *1*, 109-121.

⁷² a) Tronchet, J. M.; Gentile, B., *Helv. Chim. Acta*, **1979**, *62*, 2091. b) Valverde, S.; Martin-Lomas, M.; Herradon, B.; Garcia-Ochoa, S., *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 1895-1901. c) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B., *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 863-901. d) Shing, T. K. M.; Tai, V. W.-F., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 2140-2144. e) Van Gool, M.; Zhao, X. Y.; Sabbe, K.; Vandewalle, M., *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 2241-2248.

On obtient alors 11 diols dont 10 comportent deux centres quaternaires adjacents totalement stéréocontrôlés, auxquels nous ajoutons la cétone de départ **127** et son précurseur protégé sous forme d'acétal **144**. Nous avons ainsi 13 diols que nous soumettrons à la réaction avec le $\text{Pb}(\text{OAc})_4$.

Nous avons donc là une méthode extrêmement simple pour créer deux centres quaternaires adjacents totalement stéréocontrôlés.

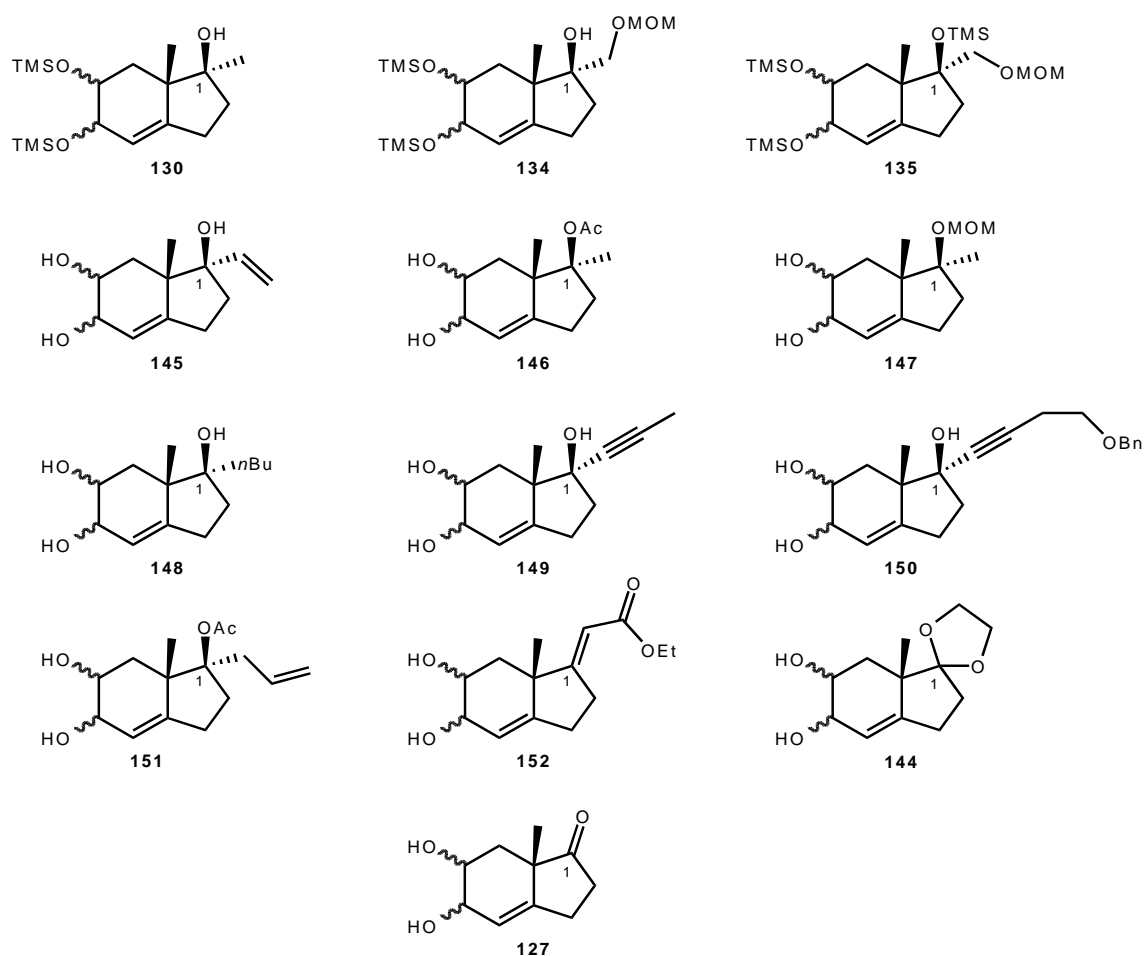


Schéma 41 : 13 diols insaturés dont 10 comportant deux centres quaternaires stéréodéfinis.

Avant d'examiner la réaction domino avec ces diols, nous allons voir que nous pouvons aller encore plus loin avec la création stéréocontrôlée d'un troisième centre asymétrique, adjacent au centre quaternaire nouvellement formé.

Synthèse des diols comportant trois centres stéréogènes adjacents dont deux quaternaires.

Introduction d'une fonction alkyle.

L'acidité des protons en α de la cétone nous a permis d'insérer une fonction alkyle (méthyle ou allyle). De plus, cette insertion se fait à nouveau de manière totalement stéréosélective grâce au contrôle du méthyle angulaire. Enfin, une fois l'insertion effectuée, la cétone nous offre toujours la possibilité de construire le deuxième centre quaternaire toujours avec une sélectivité totale.

Nous avons fait réagir les cétones **128** et **129** avec du LDA afin de former l'énolate, puis du bromure d'allyle ou de l'iodure de méthyle est introduit dans le milieu. On obtient alors les cétones **132** et **154** sous la forme d'un seul isomère au niveau de la position 2. La configuration du centre formé a été vérifiée par expérience $^1\text{H-RMN-NOESY}$, confirmant ainsi le contrôle total du méthyle angulaire sur la face d'approche lors de l'addition.

Un couplage de Still a ensuite été effectué sur les cétones **132** et **154** pour obtenir les alcools **153** et **156** avec 87% et 57% de rendement. Enfin du $n\text{BuLi}$ a été ajouté sur la cétone **154** pour former l'alcool **155** avec 95% de rendement. Ces additions se font uniquement en *anti* du méthyle angulaire, même en présence d'un groupement sur le carbone en α .

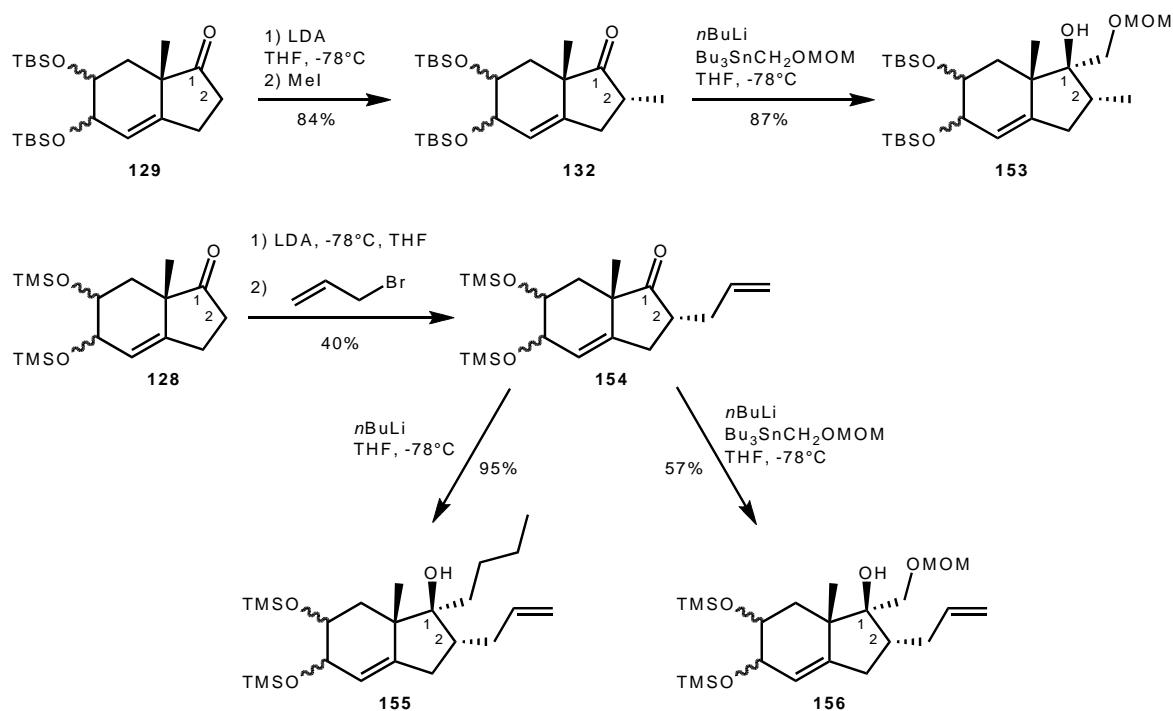


Schéma 42 : Synthèse de deux nouveaux centres asymétriques.

Les alcools **155** et **156** seront directement utilisés dans la réaction de "cascade" alors que les alcools **132**, **153** et **154** seront déprotégés comme précédemment par réaction avec le TBAF avec un rendement respectif de 75%, 81% et 97% (de même que pour le composé **136**, la molécule **154** est déprotégée afin d'augmenter les rendements de la réaction domino). Malheureusement, les composés **132** et **154** s'épimérisent durant la réaction, menant à un mélange inséparable de deux diastéréomères dans des proportions (3:1) et (2:1) respectivement (**158** et **159**).⁷³

Nous avons donc synthétisé cinq diols, dont trois comportent deux centres quaternaires et un centre tertiaire stéréocontrôlés.

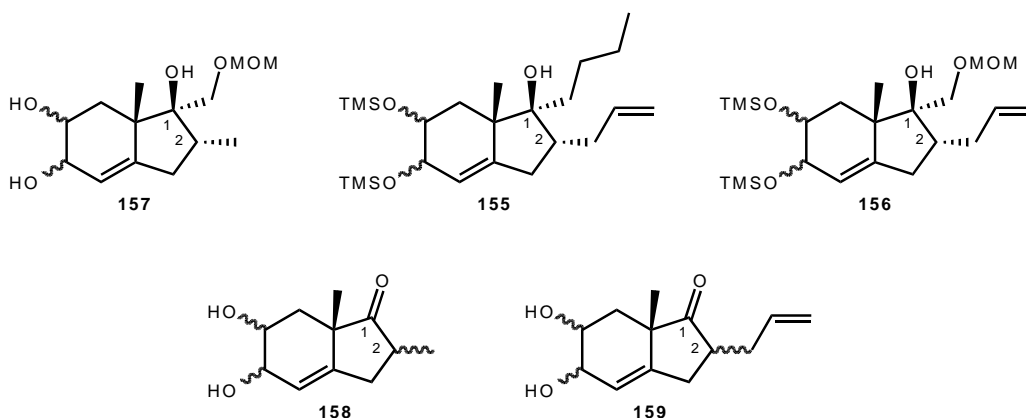


Schéma 43 : Cinq nouveaux diols insaturés pour effectuer la réaction domino initiée par $\text{Pb}(\text{OAc})_4$.

Introduction d'une fonction oxygénée.⁷⁴

Nous désirions aussi introduire une fonction oxygénée, plus intéressante d'un point de vue synthétique. Nous avons effectué une réaction de Wittig sur la cétone **129** afin

⁷³ Le composé **154** s'épimérise aussi s'il est mis directement en réaction avec le $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ dans l'acide acétique.

⁷⁴ Je tiens à remercier les docteurs Juan Miguel Castro-Marmol et Mohamed Dakir pour leur importante participation à ce travail.

d'obtenir le composé insaturé **160** avec un rendement quantitatif. Puis une oxydation au sélénium et une acétylation au plomb nous ont permis de synthétiser les composés **161** et **162** (63% et 35%).^{7e} Il est préférable d'utiliser directement l'alcool **161** sans purification afin d'obtenir de meilleurs rendements, car cet alcool est instable sur gel de silice. Quant au diol **162**, il est obtenu après 1.5 h de réaction, accompagné d'un autre produit dont la structure n'a pu être établie.

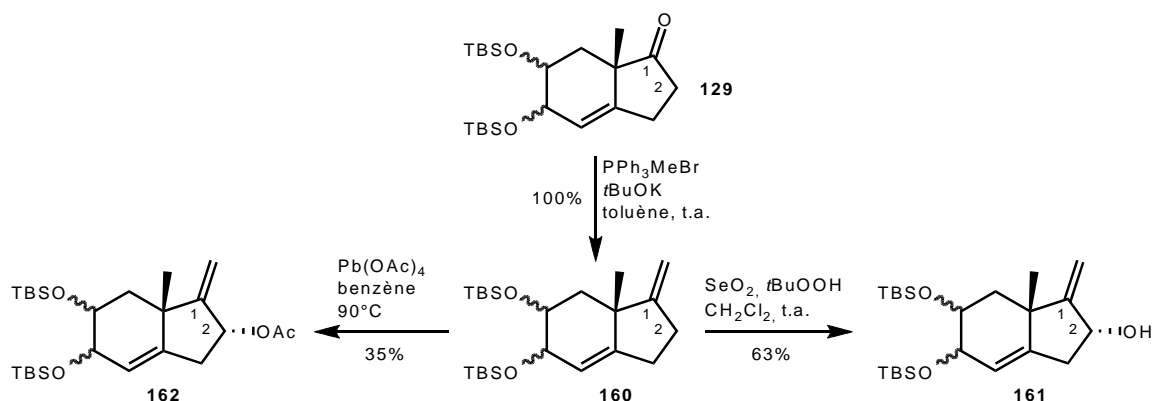


Schéma 44 : Introduction d'une fonction oxygénée en position 2.

Le composé **161** est particulièrement intéressant puisqu'il va nous permettre de synthétiser l'époxyde **163** en utilisant les conditions de Sharpless.⁷⁵ L'alcool est ensuite protégé par un groupement MOM comme précédemment (**164**, 95%). Puis, une simple réduction au LiAlH_4 nous permet d'obtenir une configuration inversée du deuxième centre quaternaire par rapport aux composés précédemment synthétisés, avec l'alcool sur la face α de la molécule au lieu de β . Ce qui offre une plus grande modularité pour notre réaction. L'alcool **165** est obtenu avec 98% de rendement.

⁷⁵ Sharpless. K. B.; Michaelson, R. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 6136-6137.

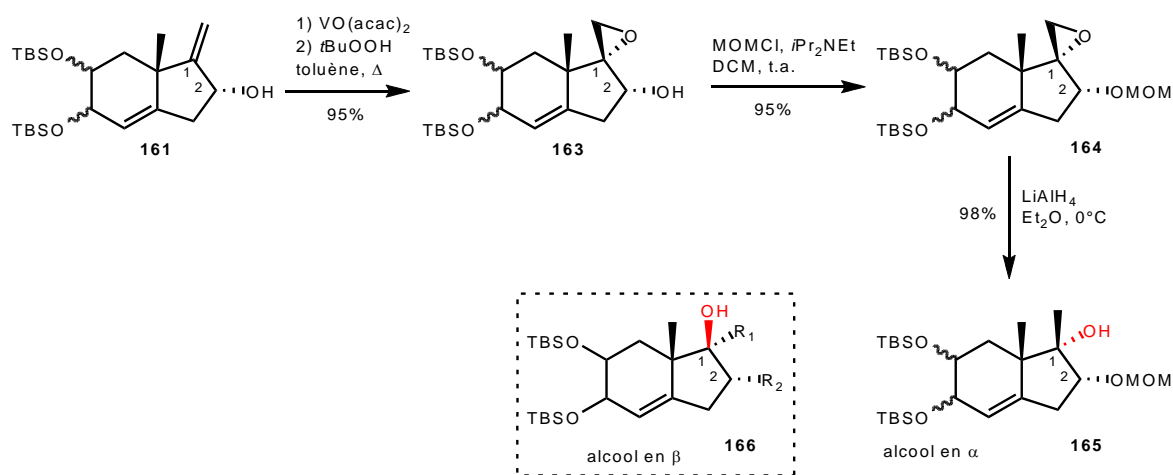


Schéma 45 : "Inversion" de la configuration relative du deuxième centre quaternaire.

L'alcool **165** peut être protégé à l'aide d'un groupement benzyle (**167**), puis les groupements TBS sont retirés (50% sur les deux étapes). On obtient le diol **168**.

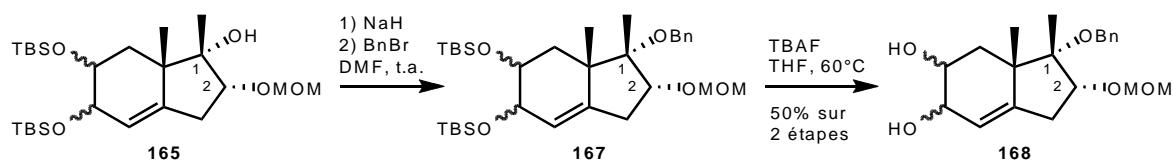


Schéma 46 : Formation du diol **168**.

Enfin, si l'on utilise l'oléfine **160** que l'on oxyde, suivie de la protection de l'alcool obtenu, sans purification intermédiaire, on obtient l'alcool protégé **169** avec 80% de rendement.⁷⁶ La double liaison est ensuite oxydée par le tétraoxyde d'osmium⁷⁷ pour conduire au diol **170** (32%), qui est ensuite protégé sous forme de benzyle (**171**, 61%). De même que précédemment, le composé **171** présente une configuration inverse du second centre quaternaire par rapport aux diols synthétisés directement depuis la cétone de départ (**128** ou **129**).

⁷⁶ L'alcool obtenu après oxydation au sélénium est fragile puisque que lors de cette étape seule, le rendement après purification sur gel de silice est de 63%. Il est donc préférable de le protéger directement.

⁷⁷ a) Cha, J. K.; Kim, N. S., *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 1761-1795. b) Cha, J. K.; Christ, W. J.; Kishi, Y., *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 3943-3946 et 3947-3950. c) Cha, J. K.; Christ, W. J.; Kishi, Y., *Tetrahedron*, **1984**, 40, 2247-2255.

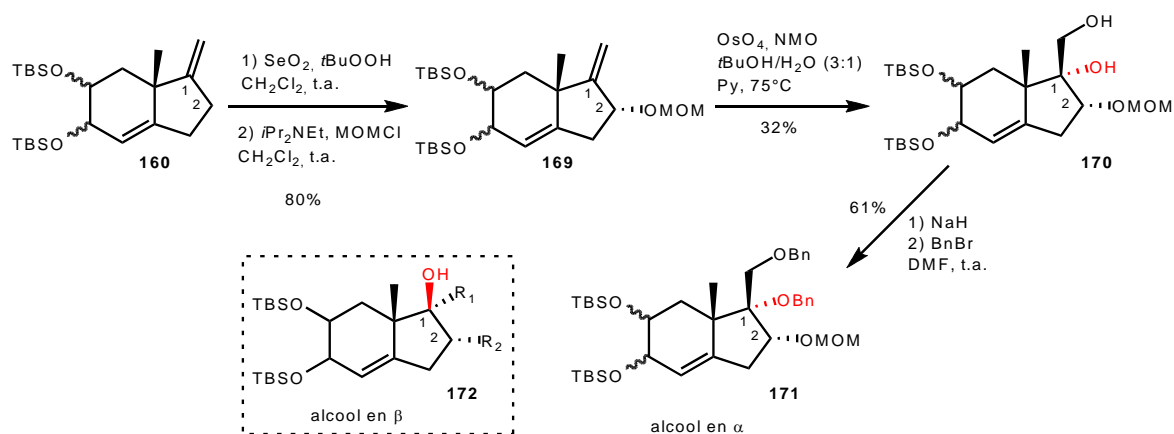


Schéma 47 : Autre possibilité "d'inversion" du second centre quaternaire.

Après déprotection des groupements TBS (les rendements allant de 76% à 90%), nous obtenons alors 6 diols insaturés utilisables pour notre réaction domino, auxquels nous ajouterons la molécule insaturée **173** provenant de la déprotection du composé **160**.

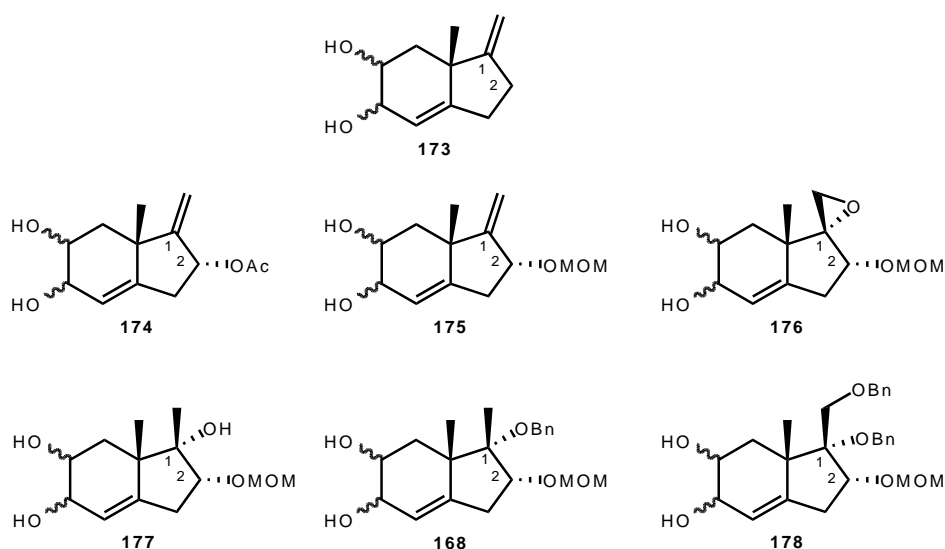


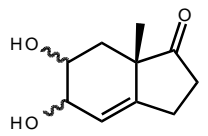
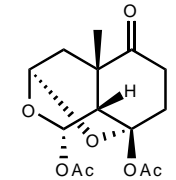
Schéma 48 : 6 diols insaturés comportant une fonction oxygénée en position 2 et leur précurseur 173.

Nous voilà maintenant avec 25 diols insaturés diversement substitués pouvant servir de produits de départ pour la réaction de "cascade". Ils comportent une très grande variété de fonctions et ont, pour la majeure partie d'entre eux, deux carbones quaternaires

adjacents. De plus, la stéréochimie du second centre quaternaire est totalement contrôlée et les deux épimères sont accessibles. Enfin, un troisième centre asymétrique peut être construit (en α du second carbone quaternaire) avec encore une fois un contrôle total sur sa stéréochimie. Nous allons maintenant voir la réactivité de ces 25 molécules vis-à-vis de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$.

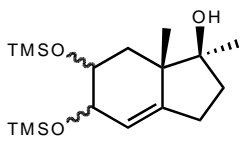
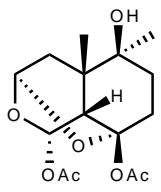
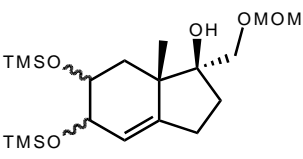
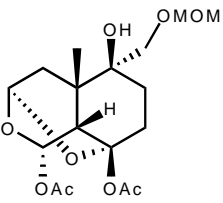
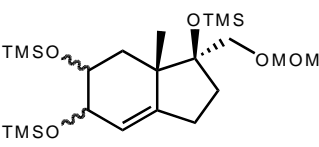
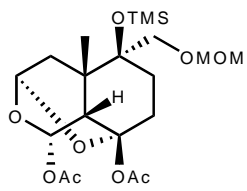
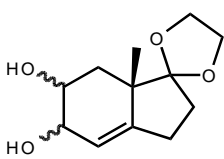
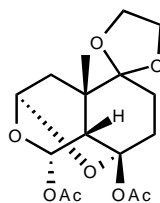
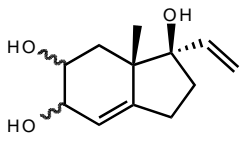
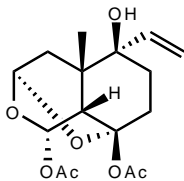
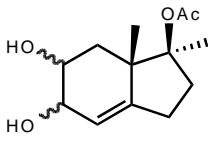
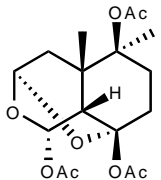
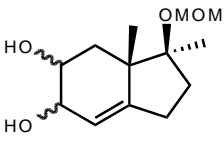
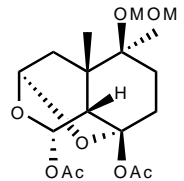
Réaction domino.

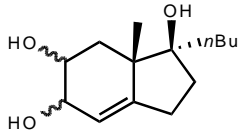
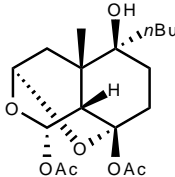
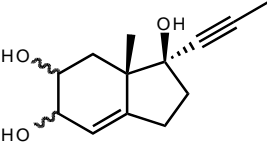
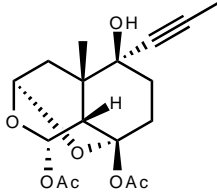
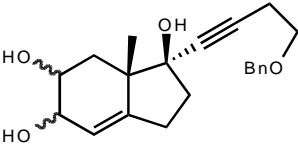
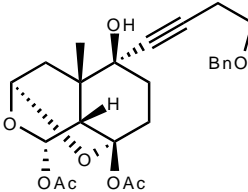
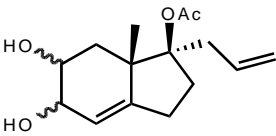
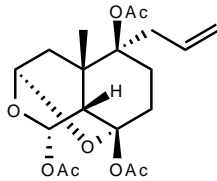
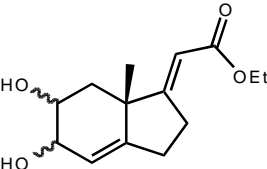
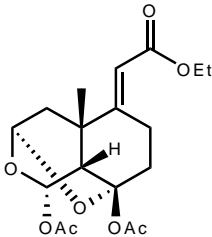
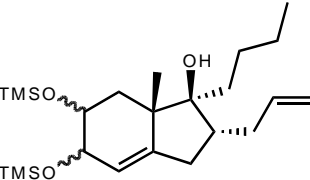
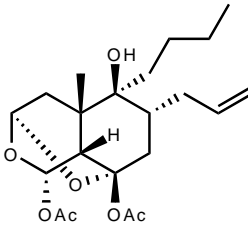
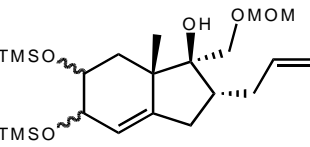
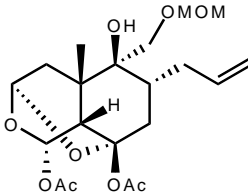
Les diols comportant une protection TMS ont été mis à réagir dans l'acide acétique, alors que les autres ont généralement été solubilisés dans le toluène ou le dichlorométhane. Les conditions standards de réaction sont les suivantes: 3 eq. de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ sont mis à sécher sous vide dans un bicol comportant un barreau magnétique, puis le diol insaturé en solution⁷⁸ est ajouté à 0°C sous atmosphère d'argon. Le mélange réactionnel est alors laissé sous agitation magnétique à température ambiante pendant 15 h. Après vérification par contrôle CCM de la disparition de la totalité du produit de départ et du dialdéhyde formé (UV actif) lors de la première étape de notre "cascade", le mélange réactionnel est dilué avec de l'éther avant d'être filtré sur une succession de MgSO_4 /célite/silice.⁷⁹ Le tableau ci-dessous résume les résultats obtenus.

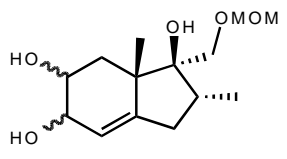
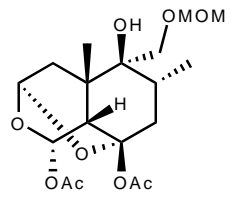
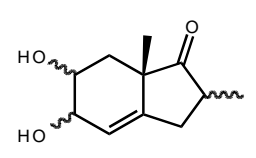
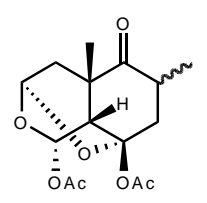
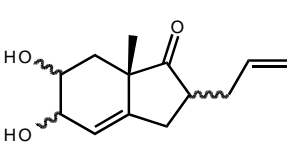
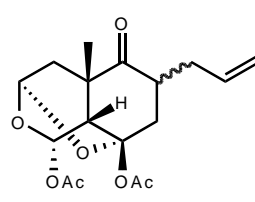
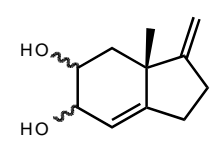
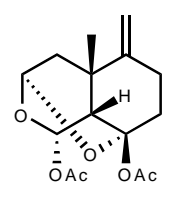
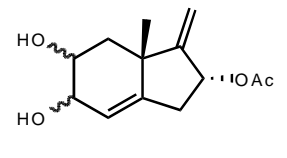
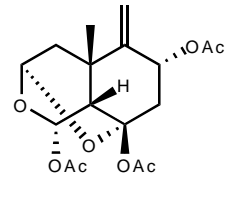
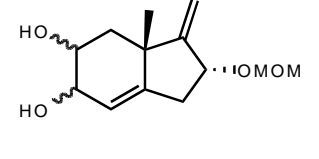
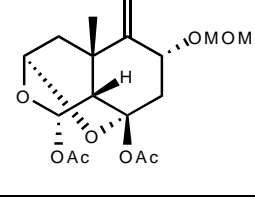
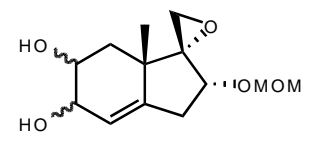
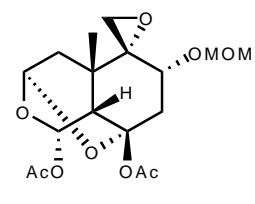
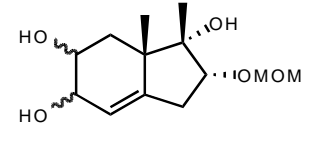
	Diols		Produit de "cascade"	Rendement
127		179		39* %

⁷⁸ Maximum 5 mL de solvant pour 1 mmol.

⁷⁹ Si le solvant de réaction est l'acide acétique, le traitement de la réaction est différent. Se reporter à la partie expérimentale p238.

	Diols		Produit de "cascade"	Rendement
130		180		85 %
134		181		80 %
135		182		40 %
144		183		82 %
145		184		51 %
146		185		87 %
147		186		87 %

	Diols		Produit de "cascade"	Rendement
148		187		52 %
149		188		57 %
150		189		80 %
151		190		62 %
152		191		60* %
155		192		40 %
156		193		39 %

	Diols		Produit de "cascade"	Rendement
157		194		51 %
158		195		54 %
159		196		59 %
173		197		80 %
174		198		56 %
175		199		86 %
176		200		71 %
177		201	Voir § ci-après	-

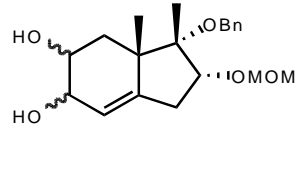
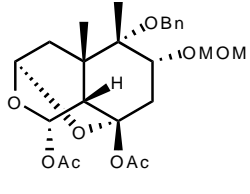
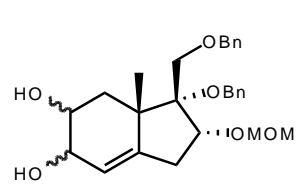
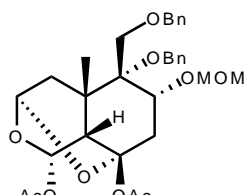
	Diols		Produit de "cascade"	Rendement
168		202		72 %
178		203		60 %

Tableau 3 : Résultats de la réaction domino (* du produit de "demi-cascade" est récupéré, cf ci-après).

On peut voir que l'ensemble de nos diols réagit lors de la réaction domino pour former les produits de "cascade" attendus, à l'exception des produits **127**, **152** et **177** sur lesquels nous reviendrons. Notre réaction domino accepte donc un très grand nombre de fonctionnalités différentes avec des rendements allant de 39% à 87%. Compte tenu des quatre transformations ayant lieu pendant le processus (voir cinq dans le cas des diols protégés TMS), la réaction domino donne plus de 82% de rendement par transformation dans les cas les moins bons et plus de 96% dans les cas habituels. Enfin la structure du composé **180** a été obtenue par RX, confirmant ainsi la configuration absolue et relative des deux centres quaternaires.

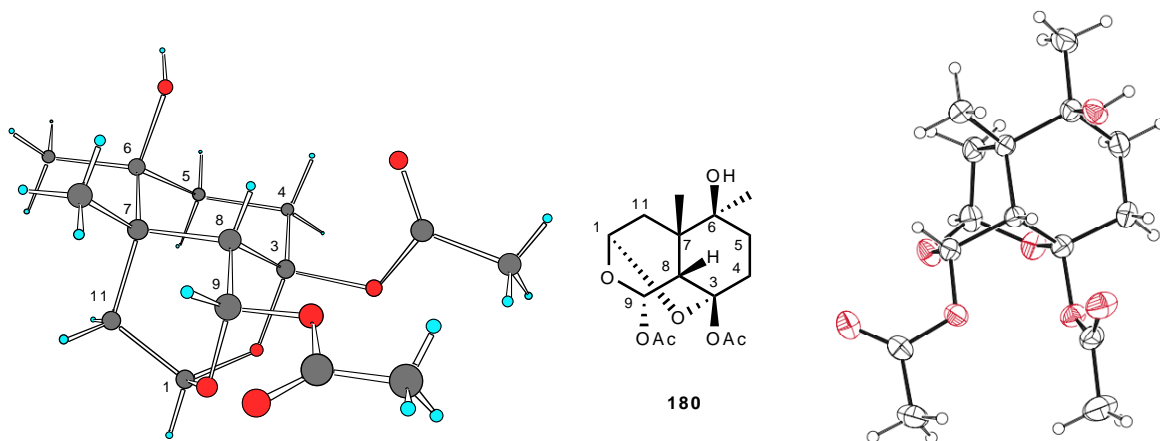


Figure 13 : Rayon X de la "cascade" 180 (vue en Chem3D et en ellipsoïde).

Les diols **127**, **152** et **177** présentent une réactivité différente des autres. Tout d'abord, dans les cas de la cétone **127** et de l'ester conjugué **152**, ces derniers réagissent bien pour former le produit de "cascade", mais des traces du produit de "demi-cascade" sont toujours présentes. De plus, dans le cas de l'ester conjugué **152**, le produit de "demi-cascade" n'est pas en équilibre avec le dialdéhyde correspondant, chose inhabituelle pour le cas des bicycles [6-5]. Nous avons donc fait réagir ce diol avec un seul équivalent de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ et nous avons pu isoler le produit de "demi-cascade" **204** avec un rendement de 57% (et des traces du produit de "cascade"). La présence d'une insaturation en position 1 semble donc modifier légèrement la réactivité de la réaction, probablement en influant sur l'angle dièdre nécessaire à l'expansion de cycle.

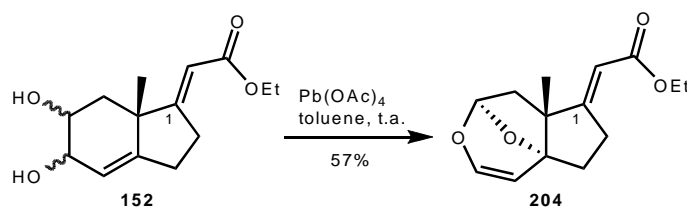


Schéma 49 : Un produit de "demi-cascade" isolable.

Ensuite, le diol **176** a une réactivité différente des autres diols, réactivité que nous avons prévue. En effet, suite à la coupure oxydante qui se passe normalement, aucun produit de "cascade" et même de "demi-cascade" n'a pu être observé. À la place, c'est le lactol **205** qui a été obtenu.

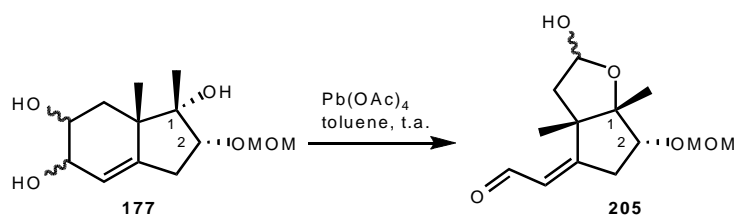


Schéma 50 : Arrêt précoce de la réaction domino.

Effectivement, une fois la coupure oxydante réalisée, l'aldéhyde et l'alcool étant en *cis* l'un de l'autre, ils ont alors la possibilité de former un lactol. Possibilité qui n'existait pas lorsque la configuration du centre 1 était opposée. Cela nous permet d'accéder à une

diversité de squelettes encore plus importante, et de plus, nous avons toujours la possibilité de protéger l'alcool pour éviter la formation du produit **205**, comme nous l'avons fait pour obtenir le produit de "cascade" **202**.

Enfin, en réduisant nos produits de "cascade" à l'aide de LiAlH_4 , nous obtenons des cyclohexanes d'une très grande diversité. Nous avons donc dans les mains une méthode simple et efficace pour obtenir des cyclohexanes hautement fonctionnalisés comportant 5 centres stéréogéniques dont 4 sont parfaitement contrôlés (le cinquième est obtenu en mélange mais avec un diastéréomère majoritaire; de 6:1 à 10:1 en général). De plus, l'aisance avec laquelle les deux centres quaternaires sont formés et l'élégance du contrôle de tous les centres à partir du premier (introduit de manière catalytique) font de cette réaction une méthode très attractive de synthèse de cyclohexanes. Enfin, comme nous l'avons vu, les deux stéréochimies du second centre quaternaire sont accessibles. Par ailleurs, nous pouvons faire varier la stéréochimie du premier centre en utilisant la (*R*)-proline lors de la formation de la cétone de Hajos-Parrish.⁹

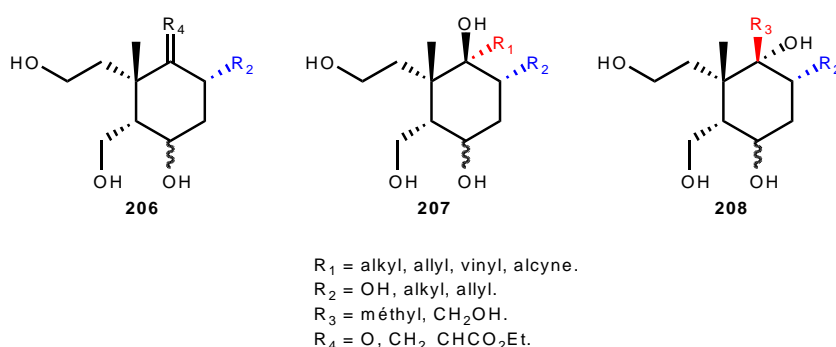


Figure 14 : Des cyclohexanes hautement fonctionnalisés.

Ainsi dans le Chapitre 2, ces cyclohexanes permettront un accès simple et efficace au cycle B des iridals.

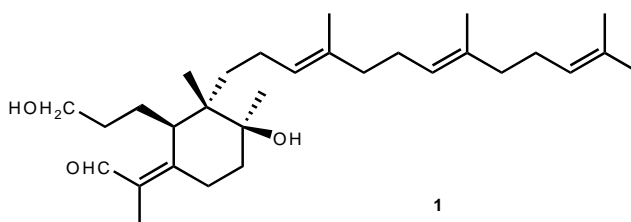
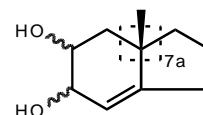


Figure 15 : L'iridal.

1.3.2.3 Étude de la position 7a.⁸⁰



Enfin la dernière position que nous avons étudiée est la position 7a. Position qui a déjà fait l'objet d'une étude mais qui ne conduit pas à des produits habituels de "cascade".⁶⁴ Nous verrons que cette position permet l'accès à des produits de "cascade" très intéressants d'un point de vue synthétique.

À partir d'une cétone de Hajos-Parrish modifiée **209**,⁸¹ nous avons synthétisé trois diols insaturés comme indiqué sur le Schéma 51. La synthèse de ces diols suit la procédure classique développée au laboratoire. Il faut noter la réaction de déplacement de la double liaison au rhodium (transformation de **212** en **213**), que nous avons effectuée suivant le protocole de Hanselmann.⁸²

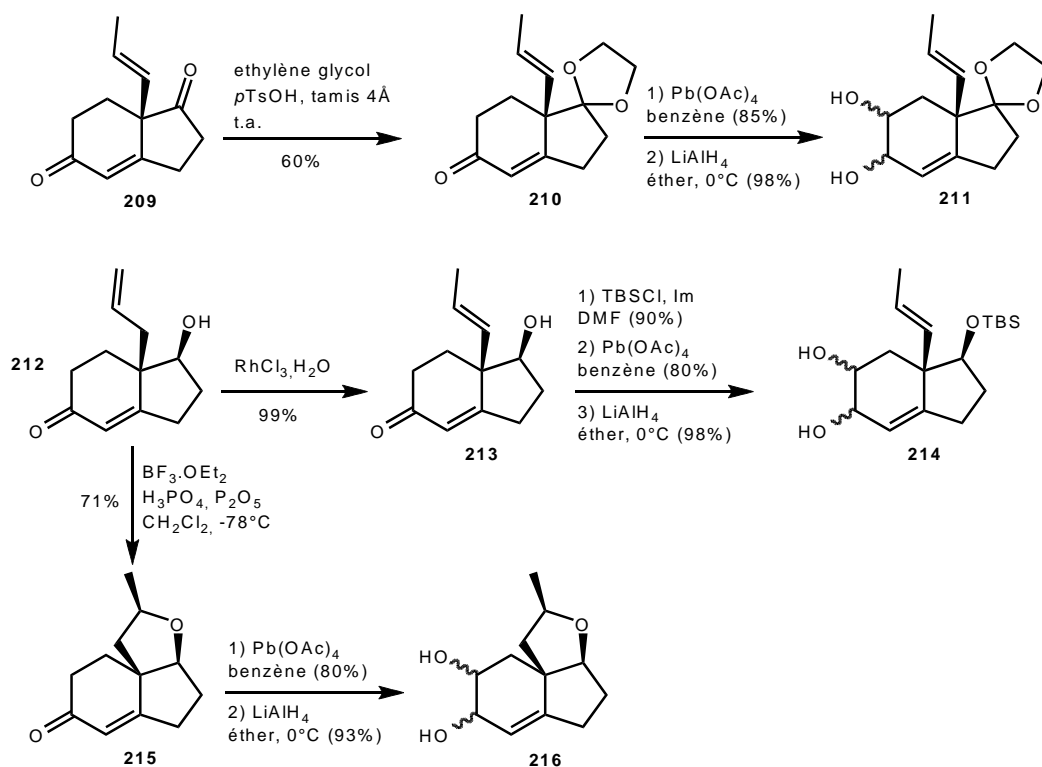


Schéma 51 : Synthèse de 3 diols fonctionnalisés en position 7a.

⁸⁰ Ce travail a été réalisé par le docteur Mohamed Dakir en stage post-doctoral au sein du laboratoire.

⁸¹ Adler, M. É., Yumagulova, S. A., Torosyan, S. A., Miftakhov, M. S., *Russian J. Org. Chem.*, **1994**, 30, 1006.

⁸² a) Cramer, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 2272-2282. b) Hanselmann, R.; Benn, M., *Synthetic comm.*, **1996**, 26, 945-961.

Nous obtenons ainsi les trois diols insaturés **211**, **214** et **216** que nous avons mis en réaction avec le tétra-acétate de plomb dans le dichlorométhane. Les trois produits de "cascade" ont ainsi été synthétisés avec des rendements allant de moyens à bons.

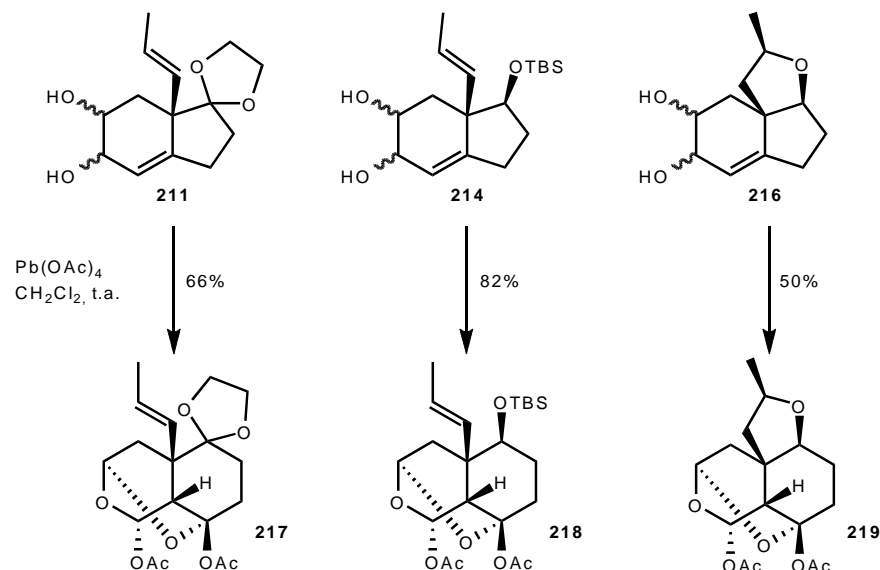


Schéma 52 : Obtention de 3 nouveaux produits de "cascade".

Le composé **218** a ensuite subi une ozonolyse pour conduire à l'aldéhyde **220**.

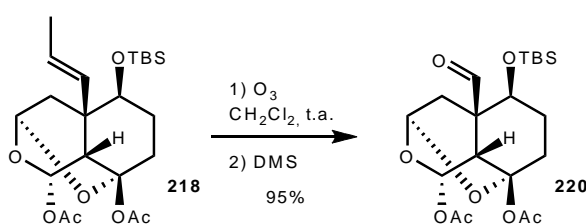


Schéma 53 : Ozonolyse du composé **218**.

Ce dernier produit est très important, puisqu'il permet l'accès aux spiro-iridals dont nous parlerons dans le chapitre suivant.

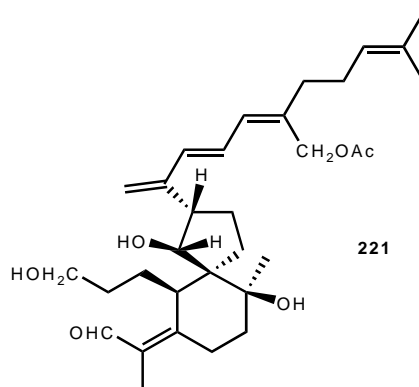


Figure 16 : Exemple de spiro-iridal : le 29-acétoxy-spiroiridal.

1.3.3 Cas particulier de la réaction hétéro-domino utilisant le diacétate de iodobenzène.⁸³

Nous avons vu au début de ce chapitre (§ 1.2.7) que l'IBD pouvait avantageusement remplacer le $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ lors de la première étape de fission du diol. Ainsi la toxicité de la réaction domino s'en trouvait diminuée. Mais il nous reste toujours un équivalent de plomb qui n'a, jusqu'à présent, pas pu être remplacé. En effet, seul le plomb est en mesure d'effectuer l'attaque électrophile sur la double liaison et de provoquer l'expansion de cycle conduisant au produit de "cascade".

Dans nos efforts de rendre notre réaction domino la plus "propre" possible, des travaux ont donc été effectués pour savoir si l'IBD ne pourrait pas lui aussi attaquer la double liaison et provoquer cette expansion de cycle. En effet, les propriétés de l'IBD (I^{3+}) sont proches de celles du $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (Pb^{4+}) (propriété oxydante, électrophile, liaison C-I longue, de l'ordre de 2,10 à 2,19 Å).⁵⁷ Il est donc envisageable que l'IBD mène jusqu'au bout la réaction domino.

Nous avons donc choisi trois diols (**60**, **127** et **222**) réagissant avec le $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (respectivement 39%, 67% et 85%) afin d'évaluer leur réactivité vis-à-vis de l'IBD.

Les réactions domino ont été effectuées dans le toluène à 70°C pendant 40 h. En effet, l'IBD ne conduit qu'au produit de "demi-cascade" à température ambiante comme nous l'avons vu ci-dessus (§ 1.2.7).

⁸³ Ce travail a été réalisé par le docteur Mohamed Dakir en stage post-doctoral au sein du laboratoire.

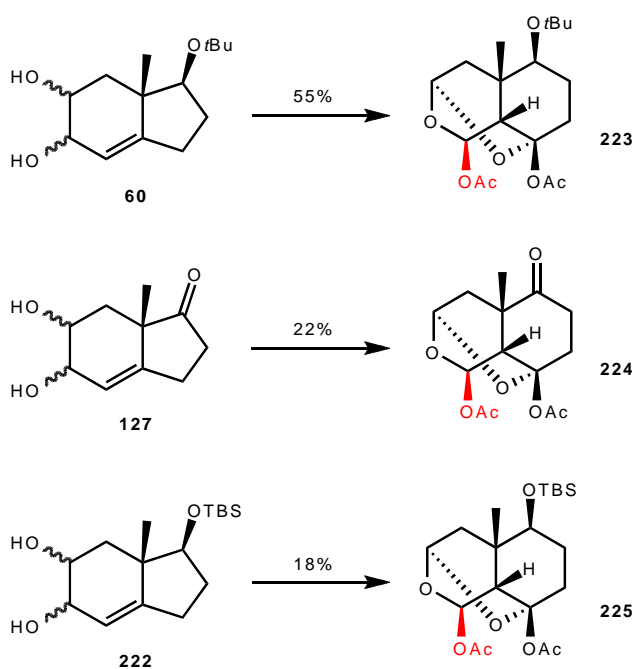


Schéma 54 : Conditions: $\text{Pb}(\text{OAc})_2$, CH_3CN , 70°C , 40h.

Si le produit obtenu ressemble grandement au produit de "cascade" habituel, ce n'est toutefois pas exactement le même. En effet, après des analyses poussées de ^1H -RMN, ^{13}C , 2D et expérience n.O.e, il a été vérifié que l'acétate introduit en dernier n'est pas α (face inférieure) mais β (face supérieure), impliquant un mécanisme de réaction différent de celui établi pour le $\text{Pb}(\text{OAc})_4$. De plus, pour nous assurer que le produit obtenu était bien un produit de "cascade", il a été soumis au traitement par K_2CO_3 - $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ et a conduit à la molécule "pontée" habituellement isolée.

Les rendements obtenus sont particulièrement faibles, mais cela est très probablement dû à une certaine instabilité de la molécule. En effet, seul le produit de cascade apparaît dans la ^1H -RMN du brut (pollué par des résidus d'IBD), et la purification par chromatographie sur gel de silice ne permet pas d'obtenir ces produits purs.

Afin d'expliquer ce changement de réactivité, le mécanisme réactionnel décrit dans le Schéma 55 est proposé. Comme nous l'avons déjà vu (§ 1.2.4), dans le cas du $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, l'expansion de cycle est concertée avec l'introduction du groupement acétate. Le plomb devant se trouver à 180° de la liaison C9-C5, le groupement acétate est donc introduit par

la face inférieure (face α) de la molécule. Alors que dans le cas de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, le groupement acétate viendrait d'abord attaquer par la face supérieure (face β), puis l'expansion de cycle aurait lieu de manière normale.

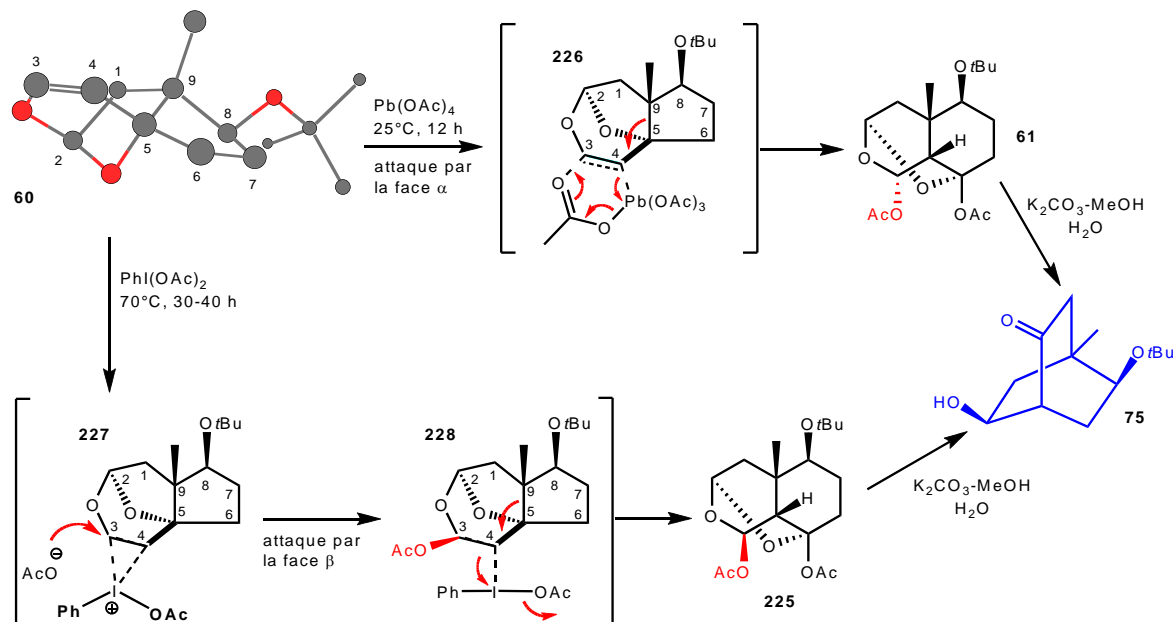


Schéma 55 : Chemin réactionnel possible expliquant la différence de réactivité entre le $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ et le $\text{Pb}(\text{OAc})_4$.

Même si pour le moment l'IBD ne peut rivaliser avec le $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ pour effectuer l'ensemble de la cascade, il permet déjà de diminuer la toxicité de la réaction domino (en remplaçant le premier équivalent) et rend possible d'effectuer la réaction hétéro-domino (réaction avec ajout de K_2CO_3) en diminuant la toxicité par élimination totale du plomb.

1.4 Conclusion.

Ce chapitre nous a permis de mieux savoir comment fonctionne la réaction domino. Le plomb, initialement nécessaire pour l'intégralité de la réaction, ne l'est plus désormais,

car le premier équivalent peut être avantageusement remplacé par du $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ non toxique.

Nous avons fonctionnalisé certains des carbones du squelette du diol de départ et observé la réactivité de ces molécules vis-à-vis du plomb afin d'obtenir des produits de "cascade", et découvert que tous les diols insaturés ne permettent pas d'obtenir ces produits.

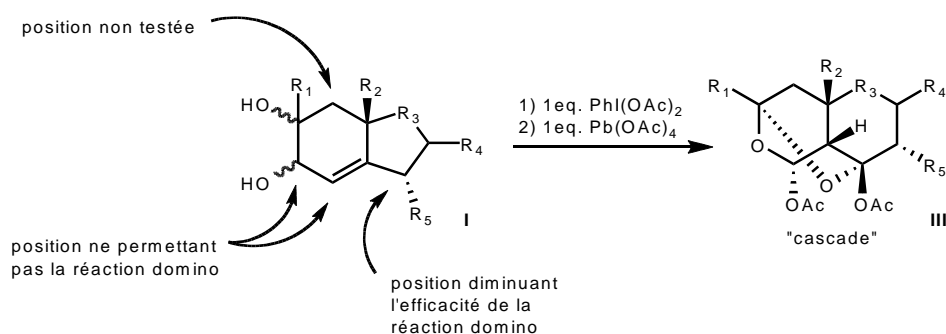


Schéma 56 : Toutes les positions n'acceptent pas d'être fonctionnalisées pour mener à un produit de "cascade".

À l'aide du méthyle angulaire du diol insaturé, il nous est possible de contrôler la stéréochimie des centres formés. Il nous a donc été possible d'obtenir des produits de "cascade" comportant deux centres quaternaires adjacents totalement stéréodéfinis.

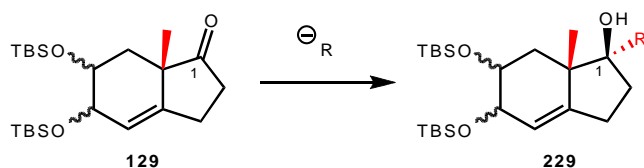


Schéma 57 : Un seul diastéréomère est obtenu.

De plus, le caractère acide du proton en α nous a permis de synthétiser un troisième centre asymétrique de manière stéréocontrôlée. Et l'insertion sur ce centre d'une fonctionnalité oxygénée ($\text{R} = \text{OH}$) nous permet "l'inversion" de la configuration du deuxième centre quaternaire.

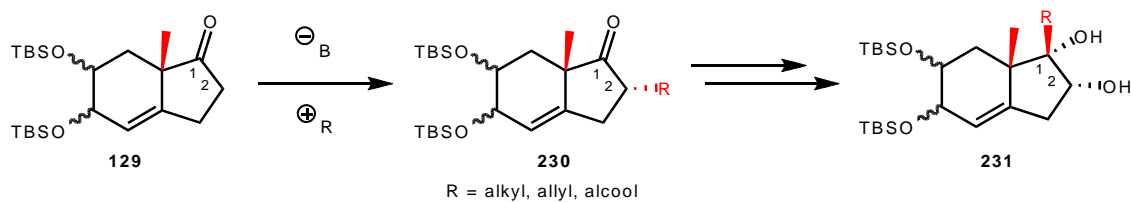


Schéma 58 : Insertion d'un troisième centre asymétrique et contrôle du deuxième centre quaternaire.

Ainsi la réaction domino découverte au laboratoire se révèle être un formidable outil pour accéder à une diversité fonctionnelle importante. Nous avons ainsi dans les mains une méthode simple pour obtenir des cyclohexanes hautement fonctionnalisés.

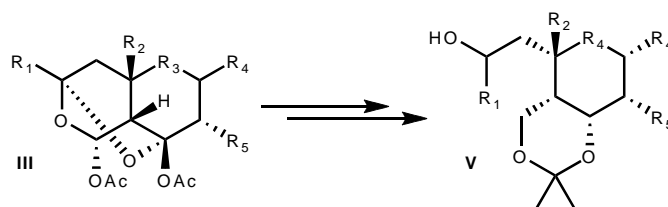


Schéma 59 : Des cycles à six chaînons très fonctionnalisés.

Et nous allons voir dans le chapitre suivant, que, grâce aux produits de cascade **180** et **186**, il est possible d'accéder avec une grande facilité au noyau cyclohexanique de produits naturels comme les iridals.

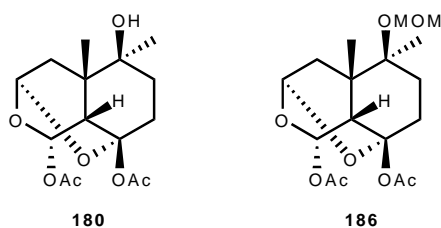


Figure 17 : Produits de "cascade" que nous utiliserons dans le chapitre suivant.

***Chapitre 2 : Approche de la
synthèse des iridals.***

Les Iridals.

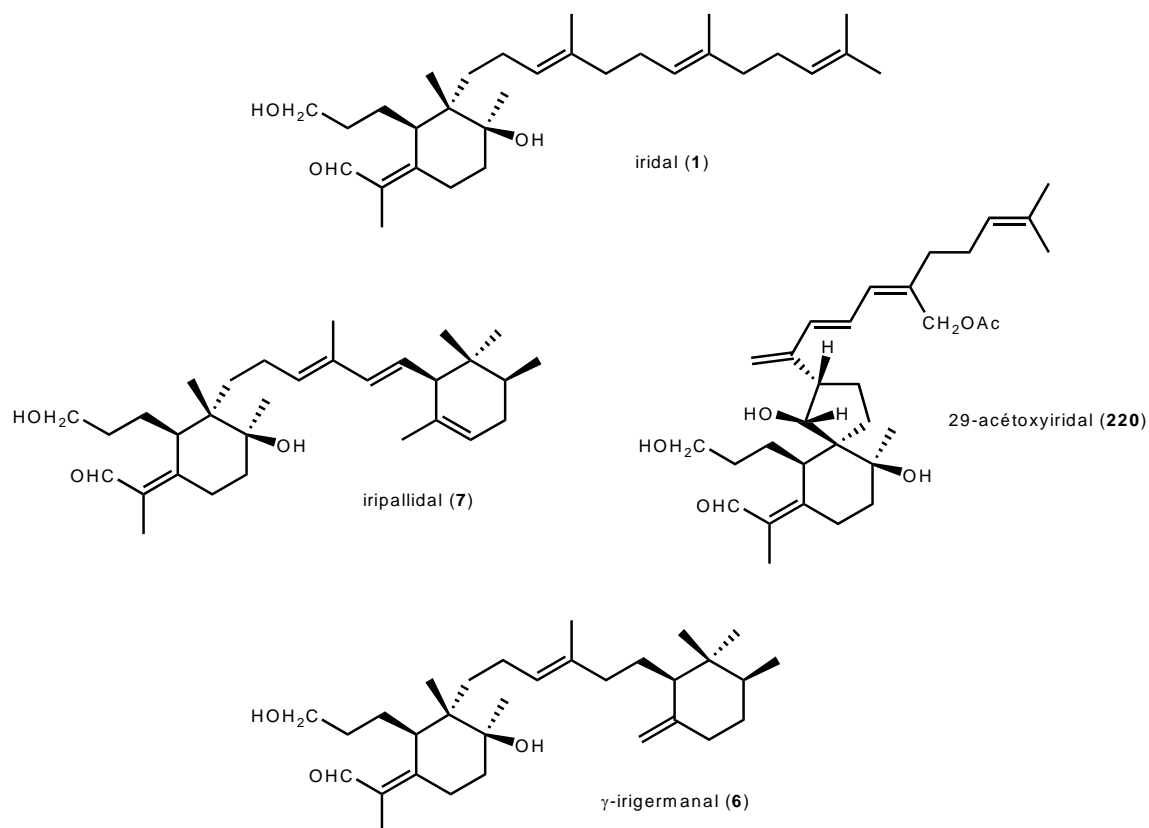


Figure 18 : Quelques exemples des trois sous-familles des iridals.

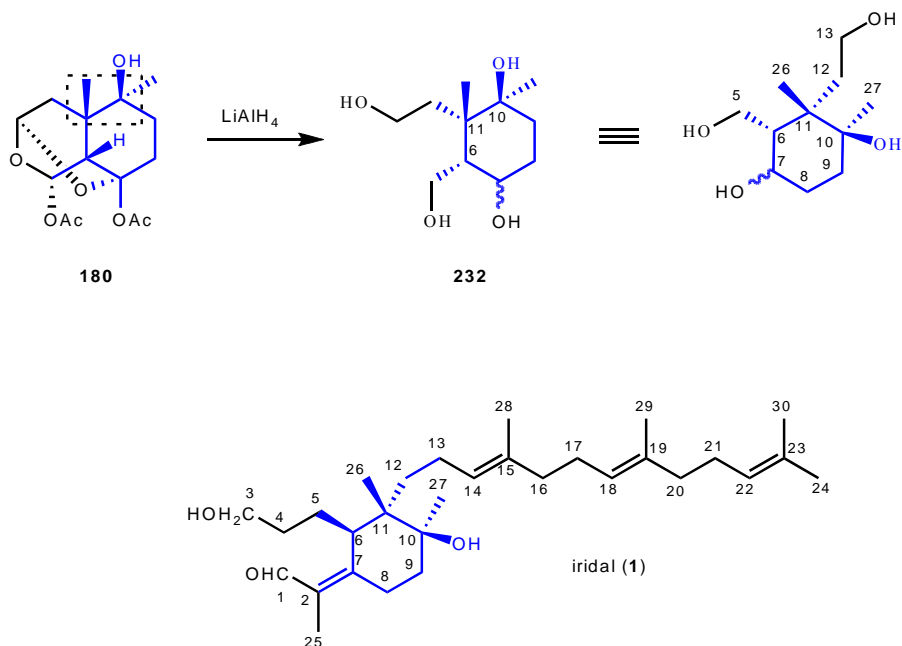


Figure 19 : Une grande ressemblance de structure entre un produit de "cascade" et l'iridal.

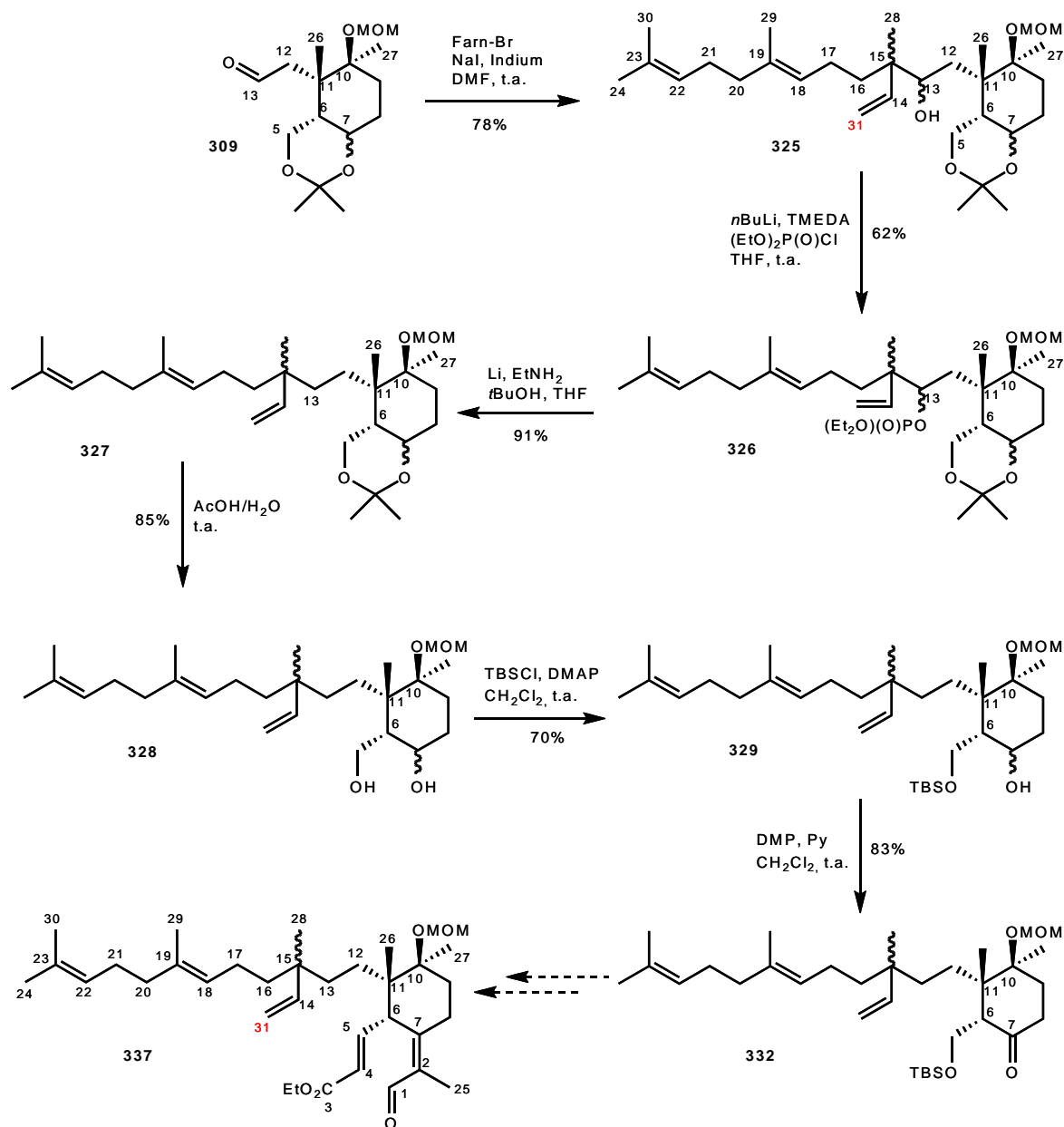


Figure 20 : Voie de synthèse avec couplage à l'indium.

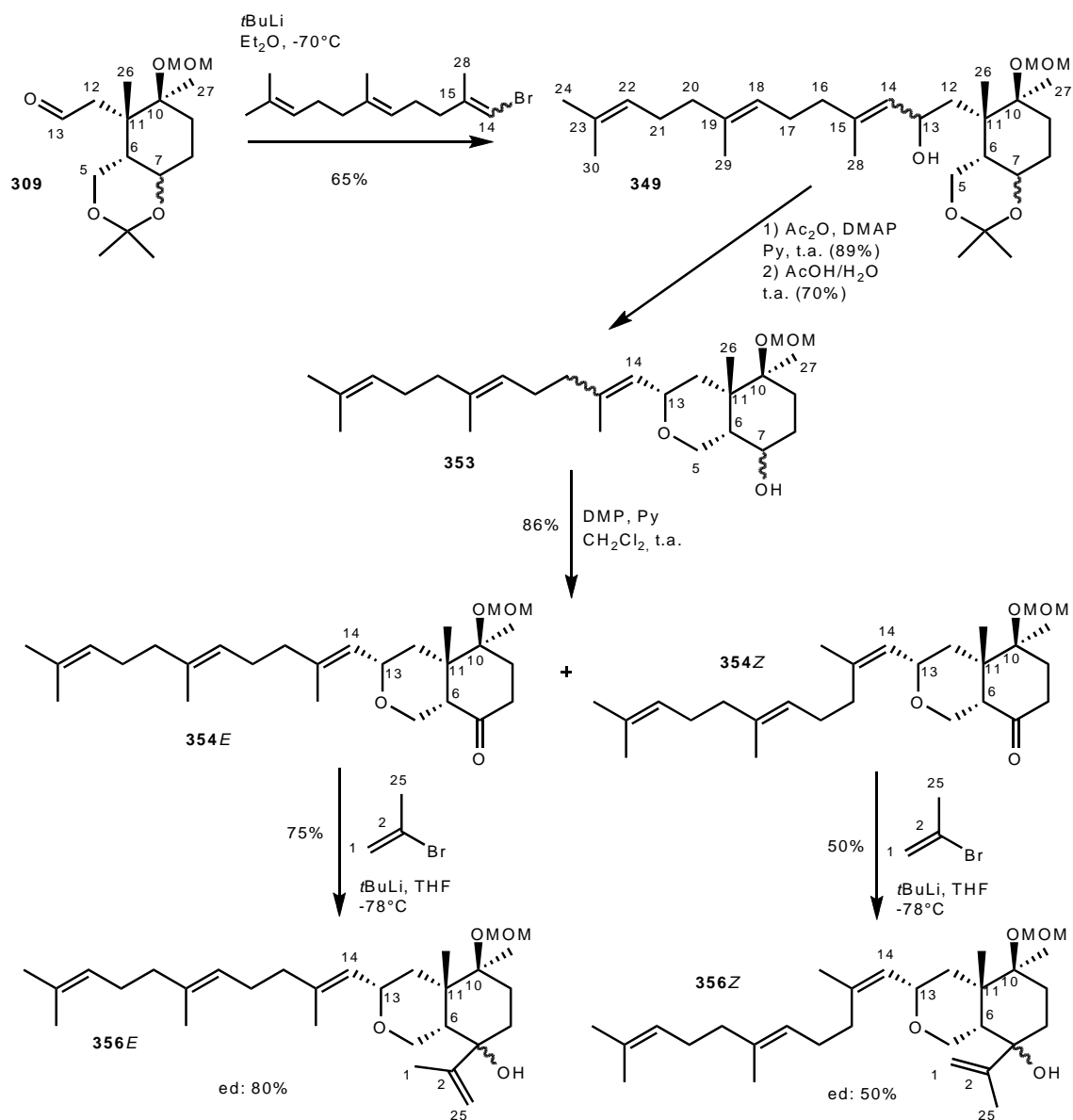


Figure 21 : Seconde voie de synthèse.

Chapitre 2 Approche de la synthèse des iridals.

2.1 Description des iridals.

2.1.1 Découverte des iridals, ou la recherche de l'odeur de violette.

2.1.1.1 L'iris.

L'iris est une plante vivace à rhizomes ou à bulbes de la famille des Iridacées (dont fait également partie le crocus). Le genre *Iris* contient 210 espèces et d'innombrables variétés horticoles. L'iris germanique (*Iris germanica*) est la variété la plus commune dans les jardins.

On trouve des iris dans tout l'hémisphère nord, aussi bien en Europe qu'en Asie, en Afrique du Nord et en Amérique du Nord. Déjà considéré comme sacré par les Égyptiens, l'iris est devenu, sous le nom héraldique de fleur de lys, le symbole de la royauté en France. Aujourd'hui, l'iris des marais (*Iris pseudacorus*, également appelé iris faux-acore), à la belle couleur jaune, est l'emblème de la ville de Bruxelles, tandis que l'iris versicolore (*I. versicolor*) est celui du Québec depuis 1999. L'iris d'Angleterre (*Iris latifolia*) est en fait à l'origine une espèce endémique des Pyrénées.

Certaines espèces sont très recherchées en parfumerie pour leur rhizome, dont on extrait l'essence d'iris et son principal composant, l'irone. Ce sont, par exemple, *Iris germanica* et surtout *Iris pallida*, iris blanc plus connu sous le nom d'iris de Florence, cultivé en Italie et au Maroc. Il semble que la mode de l'iris comme parfum ait été lancée par Catherine de Médicis. Au XVII^e siècle, on l'utilisait en poudre pour les cheveux : le rhizome était pilé, puis tamisé, donnant une poudre qui sentait la violette, propriété due à l'irone. Après avoir été un moment considéré comme démodé, l'iris entre toujours aujourd'hui dans la composition de nombreux parfums, associé aux notes florales ou comme note de fond.

2.1.1.2 Des Irones aux iridals.

C'est en 1946 que Naves⁸⁴ et Ruzicka⁸⁵, indépendamment, ont décrit les trois isomères α -, β - et γ -irones **233**, **234**, **235**, (Figure 22) responsables de l'odeur de violette de l'huile d'*Iris*.

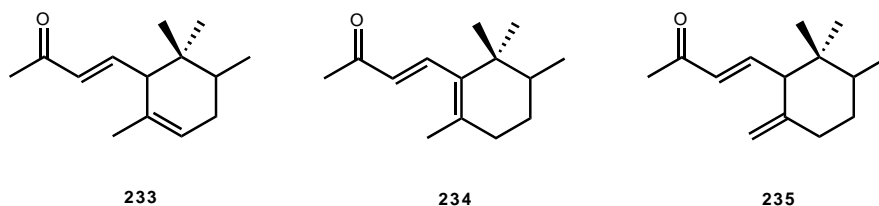


Figure 22 : α -, β - et γ -irone.

Leurs structures furent complètement élucidées avec la détermination des configurations absolues par Rautenstrauch et Ohloff en 1971.⁸⁶ Ils trouvèrent dans leur huile d'*iris* (provenant du stock de Ruzicka) les *2R,6S-cis*-irones **236** et **237**, le *2S,6S-trans- α* -isomère **238** et le *2R*- β -irone **239** en mélange racémique (excepté pour la γ -irone **237**).

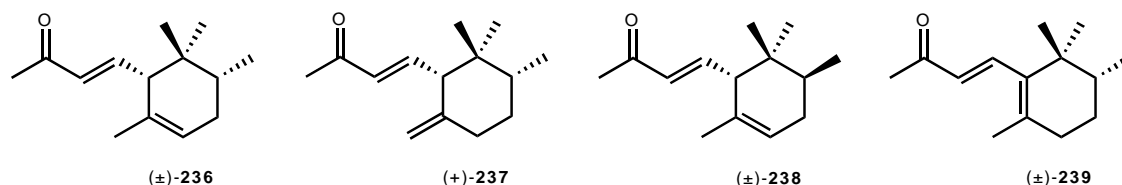


Figure 23 : Configuration absolue des irones.

En 1982, le groupe du Professeur F.-J. Marnier à Cologne, lors d'une recherche destinée à étudier la biosynthèse des irones (principes odoriférants d'essence d'*Iris*), a extrait des triterpènes originaux de la plante *Iris germanica* (Iris germanique), qu'il nommera plus tard "iridals".¹

⁸⁴ Naves, Y.-R.; Bachmann, P., *Helv. Chim. Acta*, **1947**, *30*, 2222.

⁸⁵ Ruzicka, L., Seidel, C.F., Schinz, H., Pfeiffer, M., *Helv. Chem. Acta*, **1947**, *30*, 1807.

⁸⁶ Rautenstrauch, V., Ohloff, G., *Helv. Chim. Acta*, **1971**, *54*, 1776.

Le fait que les iridals, et surtout les cycloiridals, soient les précurseurs des irones a été mis en évidence grâce à l'analogie avec le développement de l'odeur d'ambre gris.¹² L'ambre gris est une sécrétion intestinale pathologique du cachalot bleu extrait par morceaux de 100 kg, et composé principalement du triterpénol "ambrein" **240** inodore. La fragrance se développe après l'extraction en un processus lent, conduisant aux odorants ambrox[®] **241** et γ -dihydroionone **242**. La double liaison subit une coupure oxydante. Cette réaction a été reproduite *in vitro* par conversion du triterpénol **240** avec KMnO_4 ⁸⁷ et sous condition naturelle simulée avec l'oxygène singulet.⁸⁸

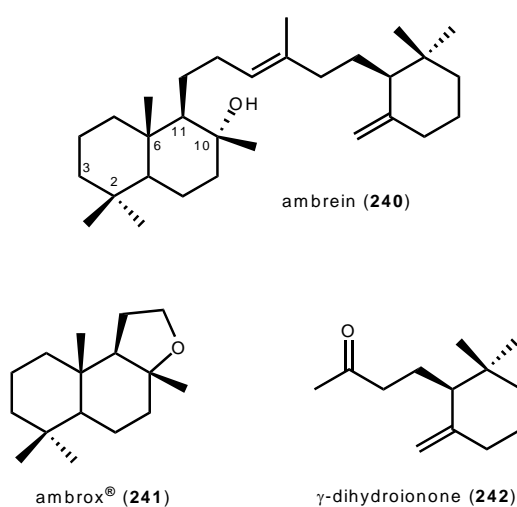


Figure 24 : L'odeur d'ambre gris provient de la dégradation de l'ambrein.

L'application de l'oxydation au permanganate de potassium sur des extraits de rhizome d'*Iris* fraîchement récolté a conduit à la formation d'irones. Ainsi, les triterpénoïdes bicycliques **6** et **7** ont pu être identifiés comme étant des précurseurs des irones. Ces molécules contiennent 31 atomes de carbone et représentaient à l'époque une structure complètement nouvelle.

⁸⁷ a) Ruzicka, L., Lardon, F., *Helv. Chim. Acta*, **1946**, 29, 912. b) Lederer, E., Marx, F., Mercier, D., Prevot, G., *Helv. Chim. Acta*, **1946**, 29, 1354. c) Lederer, E., Mercier, D., Prevot, G., *Bull. Soc. Chim.*, **1947**, 345. d) Lederer, E., *J. Chem. Soc.*, **1949**, 2115. e) Ruzicka, L., Seidel, C.F., Pfeiffer, M., *Helv. Chim. Acta*, **1948**, 31, 827. f) Ohloff, G., Vial, C., *Helv. Chim. Acta*, **1977**, 60, 2767.

⁸⁸ Ohloff, G., Schulte-Elte, K.H., Müller, B.L., *Helv. Chim. Acta*, **1977**, 60, 2763.

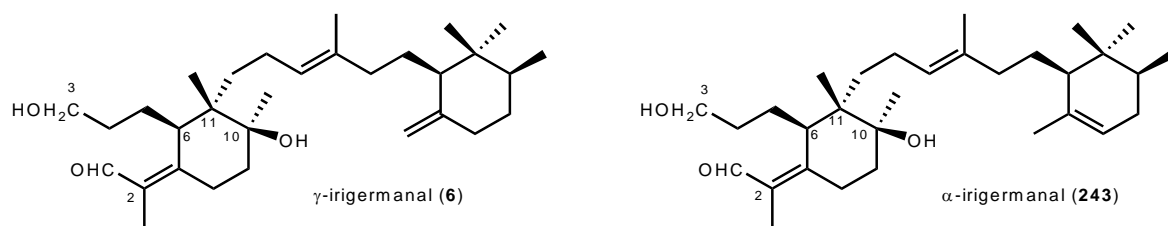


Figure 25 : Les deux premiers Iridals décrits.

La ressemblance avec l'ambrein **240** est bien sur évidente: le cycle A est clivé entre les carbones C2 et C3 et le groupement méthyle du carbone C6 est déplacé en C11. La formation de la partie dihydroirone à la place de la partie dihydroionone s'explique par la cyclisation de la double liaison terminale du squalène par addition d'un groupement méthyle au lieu d'un proton, mais nous reviendrons plus tard sur la biosynthèse des iridals (§ 2.1.3).

Par comparaison avec les produits obtenus par oxydation d'extraits bruts, le précurseur **244** de l' α -irone, et sous forme de traces, le dérivé **7** deoxy en C26, ont été trouvés dans *I. pallida*. Dans *I. florentina*, c'est l'isomère γ **245** qui a été identifié. Dernièrement, le composé **246** deoxy en C26 a été découvert dans les rhizomes de *I. germanica*. Il est à noter que la partie irone de ces molécules est énantiomère des irones décrites par Rautenstrauch et Ohloff,⁸⁶ mais aucune explication n'a été proposée à ce jour.

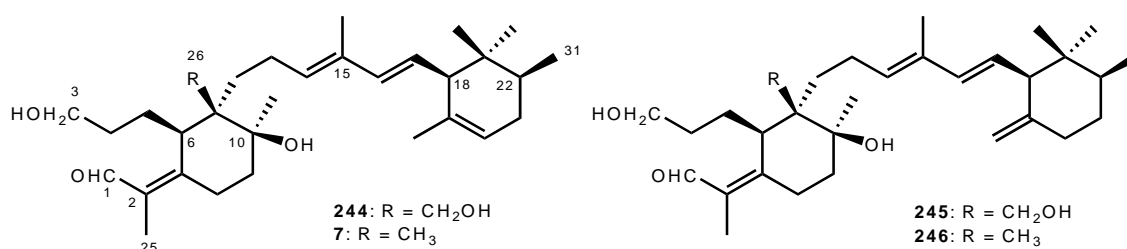


Figure 26 : Des précurseurs des irones.

L'équipe de Marner a supposé que la dégradation oxydante de ces composés suit le chemin réactionnel proposé par Ohloff pour le clivage de l'ambrein **240**. Selon lui, la formation des irones ne peut s'expliquer que de deux manières. La double liaison la plus substituée du système diénique du précurseur va réagir avec de l'oxygène singulet, soit par un ène-réaction, soit par une cycloaddition [2+2]. Dans le premier cas, les deux

hydroperoxydes **247** et **248** peuvent être décrits comme intermédiaires, nécessitant une migration de la double liaison. Dans le second cas, le dioxétane **249** peut être le produit de départ.

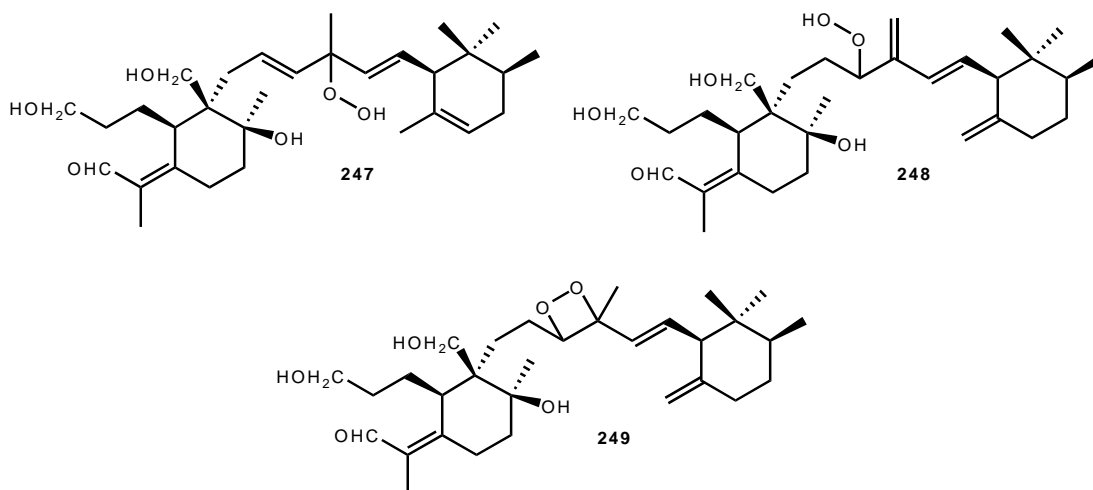


Figure 27 : Intermédiaires possibles de la formation des irones.

Les irones seront alors formées par décomposition de l'intermédiaire en catalyse acide ou thermique, par une réaction de Hock-Criegee.⁸⁹ De plus, il a été prouvé que la présence de l'alcool primaire en C26 participe à la fragmentation de la molécule. Deux séquences réactionnelles possibles sont décrites dans le Schéma 60.

⁸⁹ Hock, H.; Kropf, H., *Angew. Chem.*, **1957**, 69, 313.

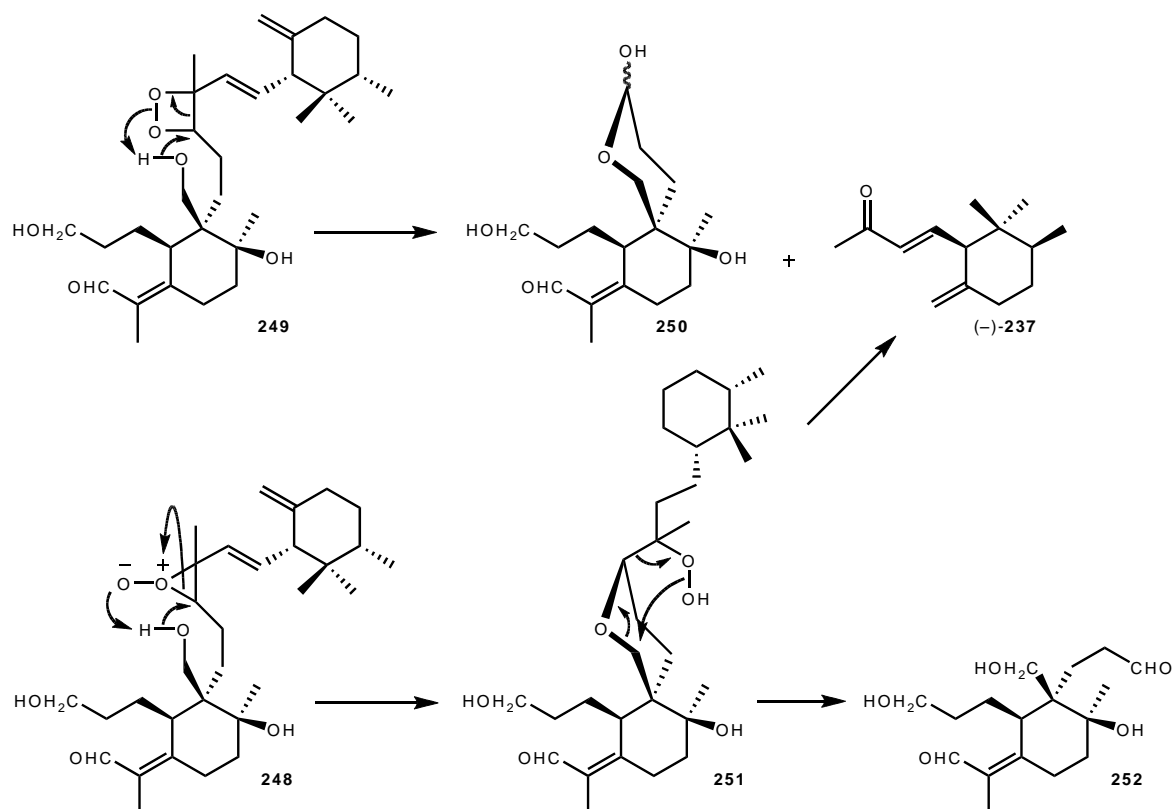


Schéma 60 : Participation possible de l'alcool en C26 dans la formation des irones.

2.1.1.3 Les iridals, une grande famille.

C'est donc à partir de cette découverte du précurseur des irones que la famille des iridals a été étudiée. En effet, au-delà des bicycles triterpéniques que nous venons de voir, une grande variété de composés monocycliques peut être trouvée dans les extraits, conduisant à la même famille de structure, mais ne possédant que 30 atomes de carbones. Les homologues à chaîne ouverte (**1** et **253-255**) ont été isolés parallèlement aux structures bicycliques.¹²

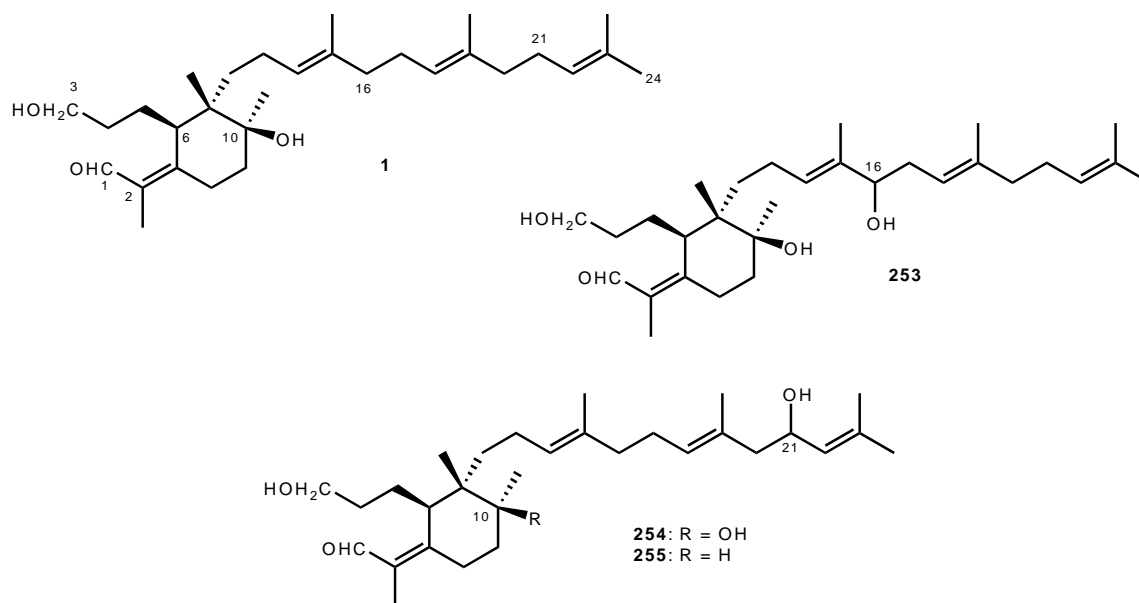


Schéma 61 : Quelques iridals à chaîne ouverte.

Ces triterpénoïdes ont été nommés *iridals* du fait de la présence caractéristique de la fonction aldéhyde ("al"), et de leur origine ("iris").⁹⁰ Le composé **1** est considéré comme la molécule-mère de cette famille. En conséquence, les représentants bicycliques sont désignés comme *cycloiridals*. La chaîne latérale de l'iridal **1** peut être hydroxylée en différentes positions comme dans les composés **253** (en C16) et **254** (en C21), et le groupement hydroxy en C10 du cycle B peut être absent **255**.

Depuis, beaucoup d'autres iridals ont été caractérisés.⁹¹ Nous n'en citerons que quelques-uns parmi cette famille qui en comporte plus de 30. Les iridals **256** et **257** ont été isolés de *I. sibirica* et les composés **258** et **259** de *I. versicolor*.⁹² À partir d'extrait de la même plante, l'homologue **260** en C31 a parfois été isolé.⁹³ Dans ce dernier cas, la méthylation de la double liaison terminale ne conduit pas à la formation d'un cycle irone (cycle E).

⁹⁰ Jaenicke, L.; Marner, F.-J., *Progr. Chem. Org. Nat. Prod.*, **1986**, 50, 1.

⁹¹ a) Effers, K.; Scholz, B.; Nickel, C.; Hanisch, B.; Marner, J.-F., *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 2793-2797. b) Marner, J.-F.; Hanisch, B., *Helv. Chim. Acta*, **2001**, 84, 933-938. c) Lamshöft, M.; Schmickler, H.; Marner, J.-F., *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 727-733. d) Marner, J.-F.; Littek, A.; Arold, R.; Seferiadis, K.; Jaenicke, L., *Liebigs Ann. Chem.*, **1990**, 563-567. e) Marner, J.-F.; Badawi Singab, A. N.; Al Azizi, M. M.; El-Emary, N. A., Schäfer, M., *Phytochemistry*, **2002**, 60, 301-307.

⁹² Marner, F.-J.; Longerich, I., *Liebigs Ann. Chem.*, **1992**, 269.

⁹³ Krick, W.; Marner, F.-J.; Jaenicke, L. Z., *Naturforsch.* **1983**, 38c, 689.

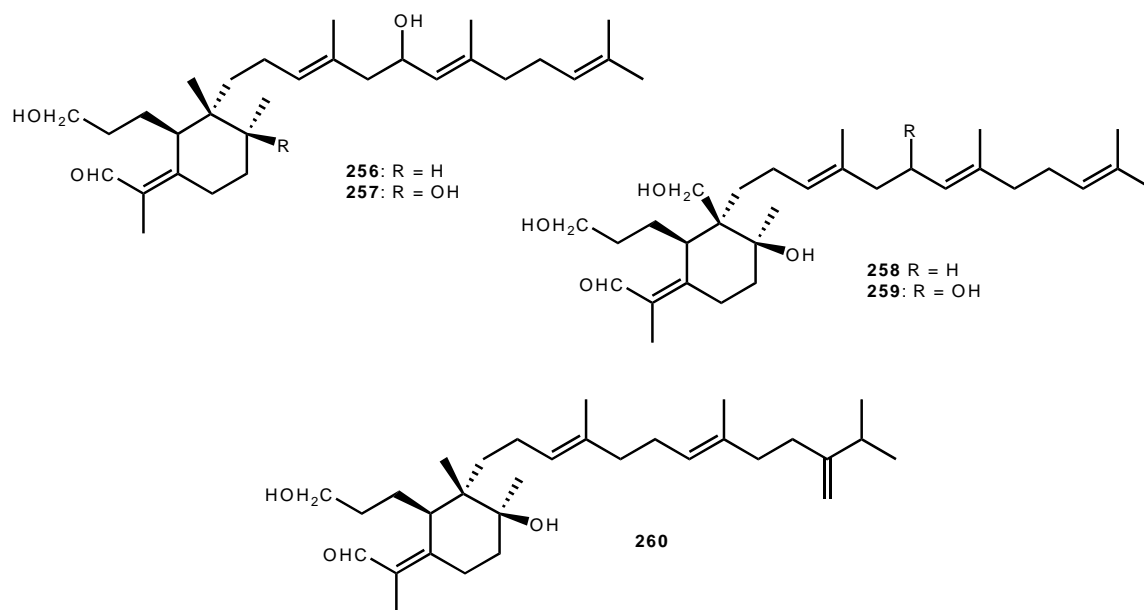


Figure 28 : Quelques exemples d'iridals.

D'autres structures d'iridals ont été découvertes, tels les *spiroiridals* dont un exemple est donné dans la Figure 29.

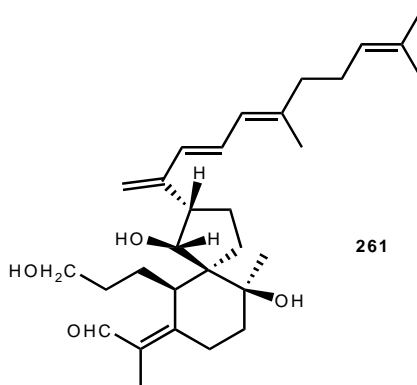


Figure 29 : Un spiroiridal.

Enfin, la configuration absolue des iridals a été déterminée par des expériences de dégradation et de comparaison avec les irones connues. Mais surtout une structure RX a été obtenue pour le γ -irigermanal (accompagnée d'une molécule de méthanol).¹ Marner et al. ont alors considéré que l'origine commune de tous les iridals permettait de confirmer la configuration absolue de l'ensemble des centres des différents membres de la famille de molécules.¹²

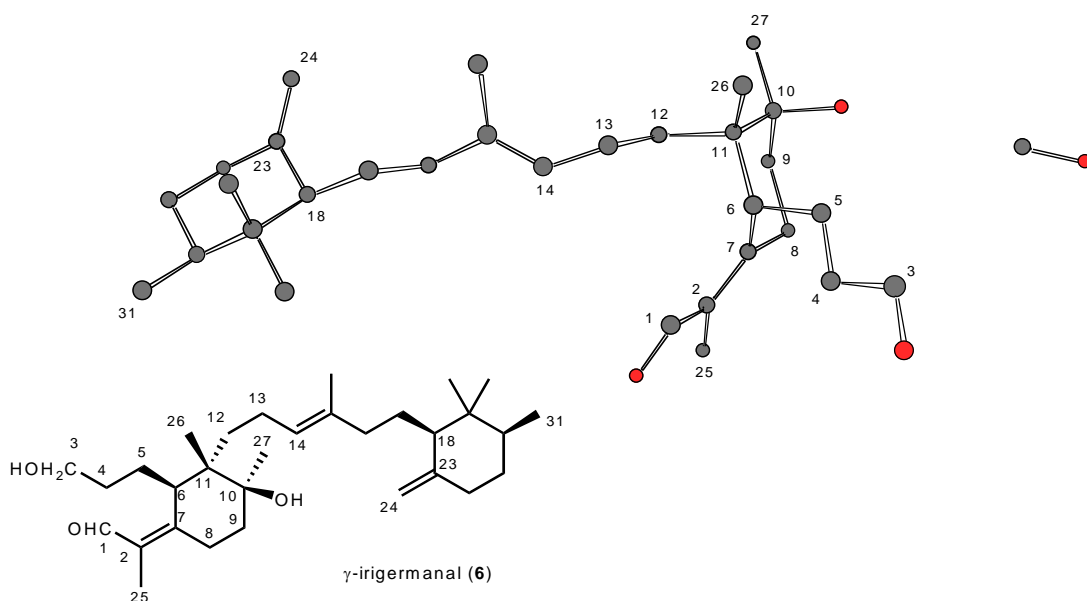


Figure 30 : Rayons X du γ -irigermanal 6 obtenu par Marner.

2.1.2 Propriétés biologiques.

La recherche de traitements anti-cancéreux a toujours été un enjeu important, mais qui s'est vite heurté à un problème de résistance multi drogue (phénomène MDR). Mais depuis que l'on a découvert en 1981 que le verapamyl était capable d'annuler la résistance multi-droge (MDR), beaucoup d'autres substances anti-MDR ont été découvertes, comme les immunosuppresseurs (cycloporine A, FK506). Récemment, des chercheurs ont trouvé que certains taxanes faiblement oxygénés étaient de puissants inhibiteurs des transporteurs de la glycoprotéine-P et agissaient comme des agents anti-MDR.

Depuis l'utilisation clinique du Taxol[®] (paclitaxel) et du Taxotere[®] (docetaxel), qui sont les médicaments les plus utilisés en oncologie, l'émergence d'effets secondaires et la rapide induction des glycoprotéines-P ont stimulé la recherche d'agent anti-MDR. Ceci a aussi permis l'élaboration et la découverte de nouvelles molécules, et de nouvelles propriétés biologiques (non oncologiques).

Depuis que les iridals ont été découverts par Marner,¹ plusieurs membres de cette famille ont fait l'objet de tests biologiques afin de déterminer leurs propriétés. Comme

nous allons le voir, ces composés possèdent de nombreuses propriétés intéressantes, que ce soit contre le cancer, la malaria ou en tant que ligand pour les protéines kinase C (PKC).

2.1.2.1 Test de cytotoxicité.

Les premiers tests de cytotoxicité d'extrait d'*Iris* ont été réalisés par l'équipe de Wong sur la lignée cellulaire P-388 (leucémie du système lymphatique) en 1986.⁹⁴ Les tests ont été effectués à partir d'extrait de racines d'*I. missouriensis*. Après extraction et analyse du produit brut, Wong et al. ont isolé, entre autres, l'iso-iridogermanal **253** (ou 16-hydroxyiridal). Les résultats sur la lignée P-388 ont démontré une cytotoxicité significative ($ED_{50} = 0.1 \mu\text{g/mL}$).

Il faut ensuite attendre dix ans pour que de nouveaux résultats soient publiés sous la forme d'un brevet déposé par Bonfils et al. en 1996.^{2a} Dans ce dernier, près de 30 iridals sont référencés. Les tests présentés démontrent l'activité cytotoxique d'extraits bruts de rhizome d'*Iris* (*I. germanica*, *I. pallida*, *I. pseudacorus*, *I. sp.* ou variétés horticoles) et du 29 acétoxy-spiroiridal **220**, sur deux types de lignées cellulaires d'origine humaine :

- A2780 (cancer de l'ovaire), lignée adhérente sensible à la doxorubicine et A2780 R, lignée fille rendue résistante à la doxorubicine et exprimant le mécanisme de chimiorésistance MDR.

- K562 (leucémie myéloïde chronique), lignée en suspension liquide sensible à la doxorubicine et K562 R, lignée fille résistante à la doxorubicine et exprimant le mécanisme de chimiorésistance MDR.

⁹⁴ Wong S.-M.; Oshima Y.; Pezzuto J. M.; Fong H. H. S.; Farnsworth N. R. *J. Pharm. Sci.*, **1986**, 75, 317.

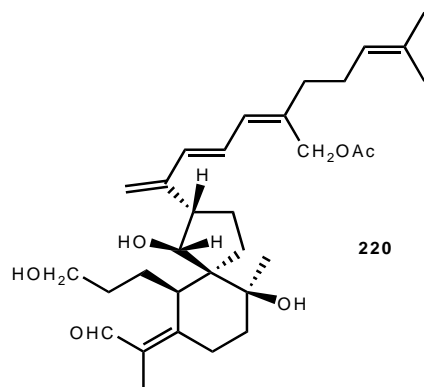


Figure 31 : 29-acétoxy-spiroiridal.

Les deux extraits bruts testés sont :

- Le mélange après broyage et filtration des rhizomes (EB)
- La phase organique reprise dans l'éthanol issu de l'extraction à l'éther du mélange après broyage (PO).

Les résultats de ces tests, mis en parallèle avec ceux du taxol et de la doxorubicine, sont présentés dans le Tableau 4.

Composés testés	Activité cytotoxique (IC ₅₀ en mg/mL)			
	Lignées cellulaires			
	A2780	A2780R	K562	K562R
EB	14,6 ± 1,6	29,3 ± 20,5	22,2 ± 22	19 ± 13,4
PO	12,3 ± 8,2	11,3 ± 1,8	17 ± 1,0	14 ± 2,8
29-acétoxy-spiroiridal (220)	2,92	4,93	1,44	2,55
Doxorubicine	0,057 ± 0,18	0,76 ± 0,09	0,19 ± 0,07	12,3 ± 8,5
Taxol	0,001	0,87 ± 0,04	3,2 ± 0,39	29 ± 9,2

Tableau 4 : Activité cytotoxique d'extraits d'Iris.

Ces résultats montrent que les extraits bruts (EB et PO) possèdent une activité cytotoxique sur les lignées cancéreuses humaines aussi bien sensibles que résistantes. On

notera avec intérêt que les valeurs des IC_{50} sont sensiblement du même ordre de grandeur dans les tests sur cellules résistantes (en comparaisons avec les cellules non résistantes), alors qu'elles sont dix fois supérieures avec les principes actifs connus, que sont la doxorubicine et le taxol.

En 2001, l'équipe de Bonfils publie les tests de cinq autres iridals et du 29-acétoxyspiroiridal **220** sur les mêmes lignées que ci-dessus.^{2b} Les résultats indiqués dans le Tableau 5 montrent que, dans le cas de la lignée A2780, le taxol est la substance la plus efficace (ce qui est en accord avec sa très grande efficacité contre les tumeurs de l'ovaire). Seul un iridal (le 29-acétoxyspiroiridal **220**) possède une cytotoxicité comparable à la doxorubicine. Finalement, pour la lignée A2780R, les iridals sont généralement moins efficaces contre le phénotype résistant (A2780R). Toutefois cette baisse d'activité est relativement faible comparée à celle notée pour le taxol et la doxorubicine entre A2780 et A2780R.

Dans le cas de la lignée K562, les iridals montrent une inhibition de croissance plus importante que la doxorubicine et le taxol, que ce soit sur la lignée K562 ou K562R. Mais les iridals perdent toutefois en efficacité contre la lignée résistante (la baisse d'activité restant relativement faible), excepté pour le 16-acétoxyiridal dont l'activité est même meilleure.

Composés testés	Activité cytotoxique (IC_{50} en mg/mL), Lignées cellulaires.			
	A2780	A2780R	K562	K562R
Iridals	3,59 ± 0,53	1,38 ± 1,86	0,10 ± 0,05	0,95 ± 0,37
16-acétoxyiridal	0,75 ± 0,32	5,17 ± 2,86	0,40 ± 0,12	0,28 ± 0,10
Iriflorental 245	2,34 ± 1,49	4,08 ± 4,60	0,13 ± 0,66	0,88 ± 0,43
α -irigermanal 243	0,56 ± 0,12	4,26 ± 4,82	0,34 ± 0,32	0,47 ± 0,11
γ -irigermanal 6	0,76 ± 0,25	5,32 ± 2,22	0,33 ± 0,04	0,52 ± 0,01
29-acétoxy-spiroiridal 220	0,17 ± 0,32	1,94 ± 1,68	0,09 ± 0,06	0,41 ± 0,43
doxorubicine	0,17 ± 0,19	16,40 ± 18,09	0,49 ± 0,67	9,01 ± 1,01
taxol	8,37 10^{-3} ± 0,01	1,35 ± 1,96	12,20 ± 18,95	21,50 ± 35,50

Tableau 5 : IC_{50} d'iridals testés sur deux lignées cancéreuses.

Tous les iridals testés possèdent une activité cytotoxique significative. Néanmoins la lignée leucémique K562 semble plus sensible que la lignée ovarienne A2780.

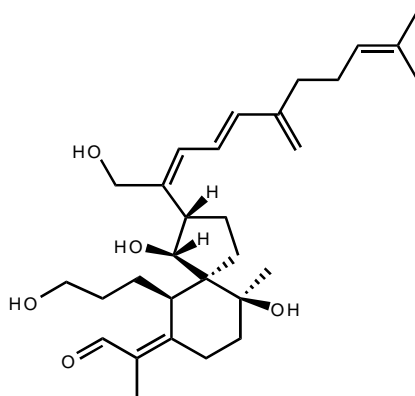
Ce qu'il faut surtout retenir de ces tests, c'est que les iridals semblent peu affectés par le phénotype résistant ou non des lignées cellulaires, ce qui en fait des cibles thérapeutiques intéressantes dans le traitement anticancéreux.

2.1.2.2 Une nouvelle classe de ligands pour les récepteurs à ester de phorbol : les protéines kinase C.

Les esters de phorbol sont des agents promoteurs de tumeurs. Une de leur action est l'activation des protéines kinase C. La protéine kinase C est impliquée dans différentes fonctions physiologiques de la cellule comme les phénomènes d'apoptose, l'activation des plaquettes, la modulation de l'activité des canaux ioniques, la sécrétion et la prolifération cellulaire. De façon plus générale, les kinases et les phosphatases sont associées pour réguler et coordonner différents aspects métaboliques.

Deux études ont montré que certains iridals pouvaient agir comme des esters de phorbol et venir se coordonner aux récepteurs PKC.

Dans la première, l'équipe de Nomura montre que le spiroiridal 28-deacetylbelamcandal **262** est un promoteur de tumeur de la peau chez les souris.⁹⁵



28-deacetylbelamcandal (**262**)

Figure 32 : Un spiroiridal agissant comme les esters de phorbol.

⁹⁵ Takahashi, K.; Hano, Y.; Sukanuma, M.; Okabe, S.; Nomura, T., *J. Nat. Prod.*, **1999**, 62, 291-293.

Dans la deuxième, les équipes de Blumberg et Wang ont utilisé le programme de découverte de composé anti-cancéreux du NCI (The United States National Cancer Institute).⁹⁶ Ce programme a pour but de cribler 10000 composés chaque année sur un panel de 60 lignées cancéreuses humaines provenant de différents organes. Deux iridals **244** (NSC 631939) et **220** (NSC 631941) ont été identifiés comme des ligands pour les protéines kinase C. Cette découverte ouvre de nouvelles possibilités structurales dans la conception de ligands pour la famille de récepteurs à ester de phorbol.

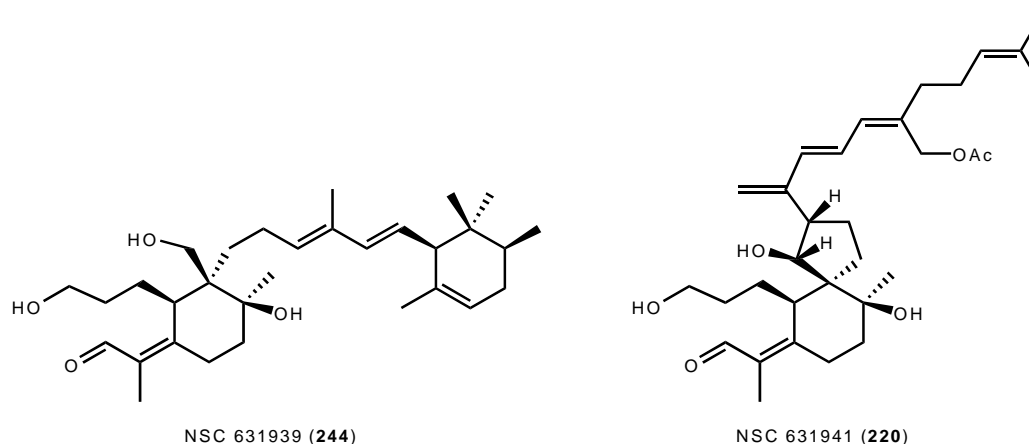


Figure 33 : Deux iridals issus du programme de criblage du NCI.

2.1.2.3 Une activité antiplasmodiale.

Enfin, dernier intérêt thérapeutique en date, publié par l'équipe de Bonfils en association avec l'équipe de Benoit-Vical en 2003, l'iridal **1** possède une activité antimalaria.^{2c} L'activité biologique a été étudiée sur *Plasmodium falciparum* pour les tests in vitro, et sur *P. vinckei* pour ceux in vivo.

Dans le cas des tests in vitro, trois souches ont été utilisées (Nigerian, FcB1 et FcM29). Les résultats pour l'iridal sont comparés avec *Azadirachta indica*, une plante antimalaria utilisée traditionnellement dans les traitements, et la chloroquine, molécule testée en routine dans le laboratoire de Benoit-Vical.

⁹⁶ Shao, L.; Lewin, N. E.; Lorenzo, P. S.; Hu, Z.; Enyedy, I. J.; Garfield, S. H.; Stone, J. C.; Marnier, F.-J.; Blumberg, P. M.; Wang, S., *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 3872-3880.

L'iridal présente des valeurs d'IC₅₀ entre 1,8 et 26 µg/mL, valeurs qui sont proches des valeurs pour *A. indica* et supérieures à celles relevées dans la majorité de la littérature.⁹⁷ Une incubation de 32 h permet de visualiser l'effet du composé sur la maturation du parasite. À 48 h, on évalue l'activité de l'extrait sur un cycle complet de malaria. Et enfin, un temps d'incubation de 72 h (1,5 fois plus long que le cycle de vie érythrocyte du parasite) permet d'obtenir des informations sur un possible effet d'accumulation sur le chemin métabolique du parasite, ou sur un potentiel effet sur la ré-invasion de l'érythrocyte.

Les résultats suggèrent que l'iridal est plus actif dans la phase de ré-invasion que dans la phase de maturation de *P. falciparum*. De plus, les IC₅₀ obtenus sur les trois souches de *P. falciparum* ne présentent aucune corrélation avec celle de la chloroquine, indiquant, de ce fait, que les modes d'action de la chloroquine et de l'iridal doivent être différents.

<i>P. falciparum</i>	Activité cytotoxique (IC ₅₀ en mg/mL)				
	Nigerian CQS ^a	FcB1 CQR ^a			FcM29 CQR+ ^a
Composés testés	48 h ^b	32 h ^b	48 h ^b	72 h ^b	48 h ^b
iridal (1)	26	14	20	1,8	12
<i>Azadirachta indica</i>	6,8	7,5	n.d.	6,3	n.d.
Chloroquine	40 x 10 ⁻³	80 x 10 ⁻³	75 x 10 ⁻³	75 x 10 ⁻³	100 x 10 ⁻³
^a CQS: souche sensible à la chloroquine; CQR: souche résistante à la chloroquine; CQR+: souche très résistante à la chloroquine.					
^b Temps d'incubation entre la culture du parasite et le test de l'extrait végétal.					

Tableau 6 : IC₅₀ de l'iridal et de plantes de contrôle, testé in vitro contre trois souche de *P. falciparum*.

Les tests in vivo, quant à eux, ont été effectués sur des souris parasitées par *P. vinckei petteri*. Les résultats donnent un ED₅₀ de 85 mg/kg/jour, mais même si les

⁹⁷ Weniger, B.; Robledo, S.; Arango, G.J.; Deharo, E.; Aragon, R.; Munoz, V.; Callapa, J.; Lobstein, A.; Anton, R., *Journal of Ethnopharmacology*, **2001**, 78, 193-200.

injections permettent de retarder la mort (de 11 à 44%), les doses testées n'ont pas été suffisantes pour soigner les souris. Ces résultats restent cependant encourageants car ils permettent de conclure sur l'absence d'effets secondaires ou de toxicité de l'iridal pour ces doses sur un modèle animal.

Enfin dans cette étude, diverses hypothèses ont été envisagées. Il semble que l'iridal joue un rôle structural et fonctionnel dans les membranes cellulaires comparable à celui joué par le stérol.⁹⁸ En effet Maguire et Sherman ont montré que des changements dans la composition lipidique et des échanges de cholestérol entre des cellules saines et les membranes d'érythrocyte infectées par la malaria peuvent être responsables de l'augmentation de la fluidité et de la perméabilité des cellules infectées par *P. falciparum*.⁹⁹ Ce qui vient confirmer l'hypothèse selon laquelle l'effet de l'iridal est le plus fort pendant la phase de ré-invasion de *P. falciparum*.

Enfin, les différents tests cités ci-dessus concordent tous pour dire que les iridals ne semblent pas présenter d'effets secondaires, ni de toxicité importante (aiguë ou répétée).^{2a,c}

On pourra noter que les iridals présentent aussi des propriétés ichtyotoxiques ("qui tue les poissons") étudiées par l'équipe japonaise de Yoshida à Okayama.¹⁰⁰

2.1.3 Biosynthèse proposée des iridals.

L'équipe de Marner s'est penchée sur la biosynthèse de la famille des iridals. Biosynthèse particulière, car s'il ne fait aucun doute de l'origine isoprenoïde des iridals, leur biogenèse est par contre sans précédent. En général, la cyclisation oxydante du squalène dans les "plantes évoluées" conduit à des triterpènes tétra- et pentacyclique, la quantité de composés qui ont été découverts avec un degré de cyclisation plus bas est

⁹⁸ a) Bonfils, J.-P.; Sauvaire, Y.; Maurin, L., *Planta*, **1996**, 200, 353-357. b) Leconte, O.; Bonfils, J.-P.; Sauvaire, Y., *Phytochemistry*, **1997**, 44, 575-579.

⁹⁹ Maguire, P.A.; Sherman, I.W., *Molecular Biochemistry and parasitology*, **1990**, 38, 105-112.

¹⁰⁰ a) Ito, H.; Onoue, S.; Miyake, Y.; Yoshida, T., *J. Nat. Prod.*, **1999**, 62, 89-93. b) Ito, H.; Miyake, Y.; Yoshida, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1995**, 43, 1260-1262.

faible. Or, comme nous allons le voir, les iridals sont des triterpènes monocycliques (bicycliques pour certains).

2.1.3.1 Hypothèses de départ.

Tous les iridals sont des triterpènes (30 atomes de carbone), et ont en commun un cyclohexane hautement fonctionnalisé (cycle B) et une chaîne terpénique non cyclique (*EE*)-homo-farnésyle. Il existe trois sous-familles d'iridals : les monocycloiridals (ou iridals), les bicycloiridals (ou cycloiridals) et les spiroiridals. Les cycloiridals (précurseurs des irones) voient leur chaîne homo-farnésyle cyclisée et le cycle résultant (cycle E) possède un groupement CH_3 supplémentaire. Quant aux spiroiridals, ils ont une oxygénation supplémentaire en C26, leur chaîne terpénique participe au cycle *spiro* et elle possède des insaturations supplémentaires. Nous verrons au § 2.1.3.3 la biogenèse des cycloiridals et des spiroiridals.

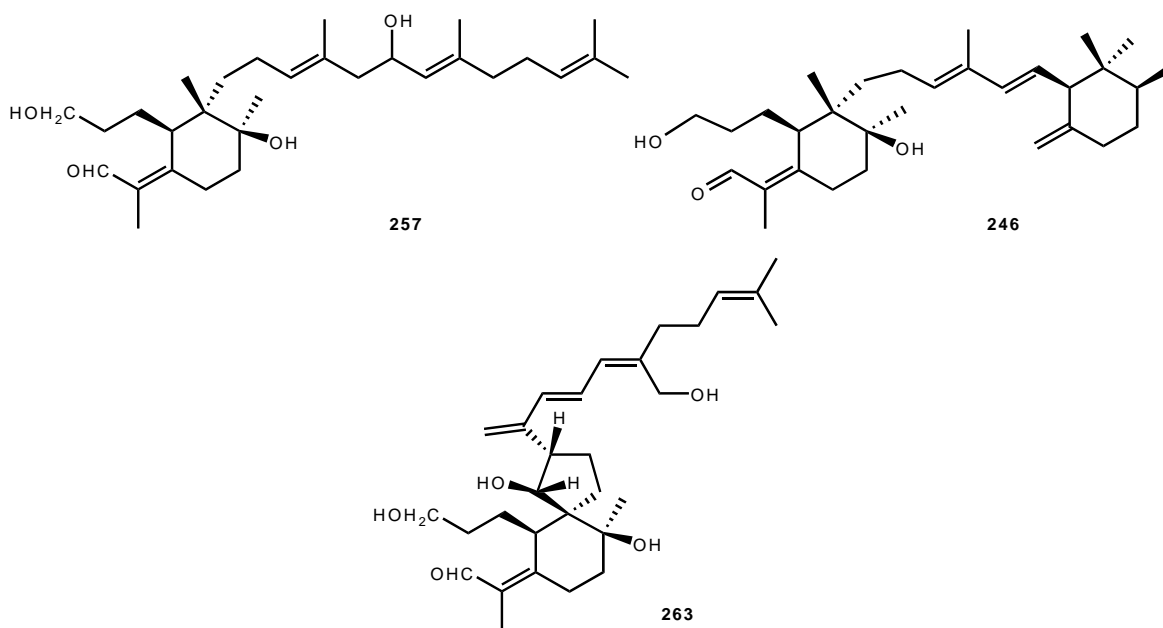


Figure 34 : Un exemple de chacune des trois sous-familles des iridals.

L'hypothèse de départ émise par Marner et al. pose que les iridals ont pour origine le squalène. Pour vérifier cela, ils ont effectué des expériences de marquage isotopique du squalène, qui a ensuite été injecté dans de jeunes plants d'*Iris*.¹⁰¹

Le Tableau 7 montre les résultats d'incorporation de squalène tritié dans des iridals (*I. pallida dalmatica*). L'espèce *I. pallida dalmatica* a été choisie car elle est moins sensible au pentane utilisé comme solvant pour l'incorporation du squalène, mais aussi parce qu'elle comporte une composition moins complexe d'iridals, qui consiste quasi-exclusivement en un mélange 65:35 de cycloiridals **244** et **245** inséparables par HPLC. La partie diène de ces composés est responsable d'un maximum d'absorption UV à 238 nm servant à les distinguer des autres iridals des extraits. Des traces de 16-hydroxyiridal **257** sont aussi présentes.

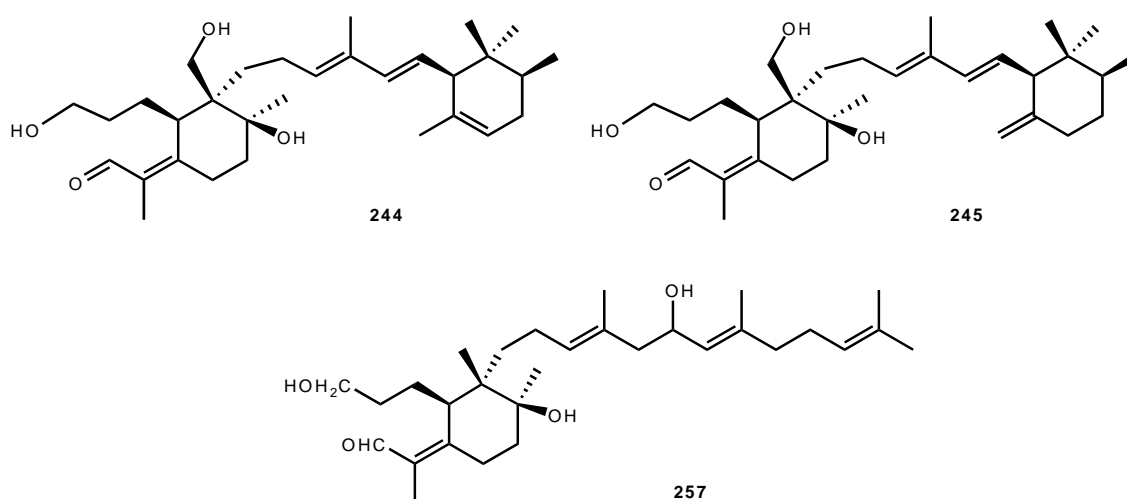


Figure 35 : Iridals présents dans *I. pallida dalmatica*.

Le tableau ci-dessous récapitule les résultats obtenus.

¹⁰¹ Marner, F.-J.; Gladtko, D.; Jaenicke, L., *Helv. Chem. Acta*, **1988**, *71*, 1331-1338.

Produit de départ	Activité	Temps d'incubation	Activité totale dans les fractions HPLC		Activité incorporée dans les iridals			
			Abs. [KBq]	[%]	Iridal 257		Cycloiridals 244 et 245	
	[MBq]				Abs. [KBq]	[%]	Abs. [KBq]	[%]
[³ H]Squalène	0,37	7j	3,07	0,83	167,2	0,05	0,71	0,19

Tableau 7 : Incorporation de squalène tritié dans les iridals de *I. pallida dalmatica*.

Les résultats indiquent que le marquage isotopique est bien incorporé aux iridals, ce qui confirme l'origine squalénique de ces derniers.

À partir de ce résultat et des observations suivantes, Marner et al. ont proposé un chemin de biosynthèse.

Tous les iridals connus ont le même *seco*-cycle A. En conséquence, la formation de cet élément structural apparaît comme la première étape dans l'interconversion du squalène en iridal. La séquence réactionnelle la plus plausible est représentée dans le Schéma 62. Elle débute par une époxydation de la double liaison terminale suivie de la protonation de l'époxyde conduisant à l'intermédiaire bicyclique **265**. Ce dernier va alors subir un réarrangement de son squelette pour former le produit **266** dans la bonne configuration (observée), contenant un *seco*-cycle A.

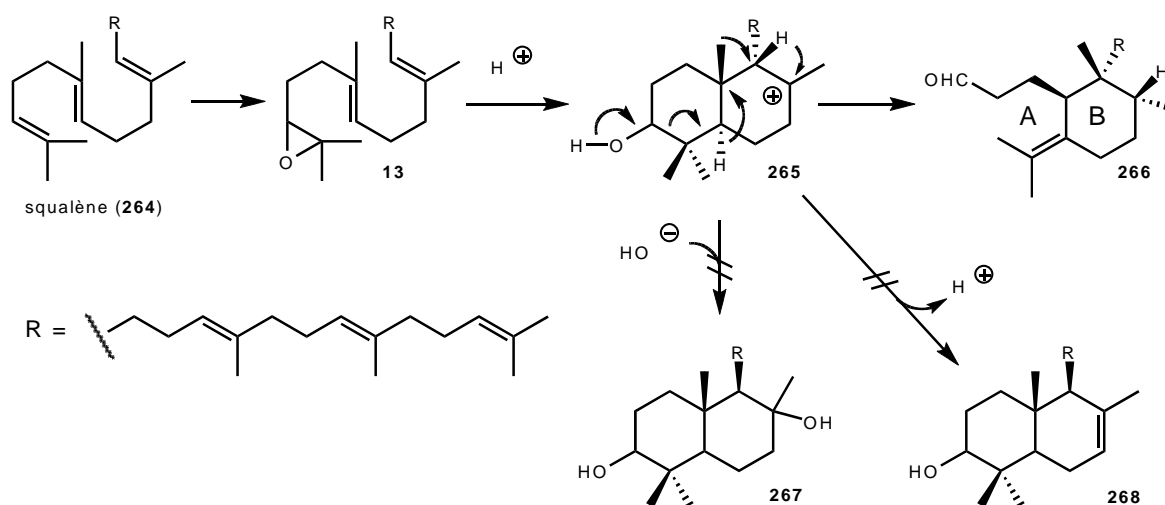


Schéma 62 : Biosynthèse proposée de l'iridal.

Cette séquence réactionnelle est d'autant plus plausible qu'une séquence similaire se produit lors de la formation de pleuromutilin à partir du geranylgeraniol pyrophosphate.¹⁰²

La formation intermédiaire de triterpénoïde bicyclique neutre, comme **267** et **268**, semble peu probable puisque aucune de ces substances n'a pu être trouvée dans les extraits d'*Iris*. Le cyclohexane de l'intermédiaire supposé **266** doit être ensuite rapidement converti par une oxydation et une réduction enzymatique pour obtenir le noyau cyclohexane des iridals, puisque aucun triterpénoïde avec un groupement propanal et/ou isopropylidène n'a été trouvé. Après la cyclisation initiale du squalène, beaucoup de réactions sont possibles puisque des iridals avec des degrés d'oxydation variés ont été caractérisés.

Une publication récente vient confirmer l'origine squalénique des iridals. L'équipe du Pr. Matsuda a étudié le gène triterpène synthase *At5g42600* de *Arabidopsis thaliana*.¹⁰³ L'enzyme encodée transforme l'oxydosqualène en un intermédiaire bicyclique, qui subit ensuite un réarrangement-1,2 vers un cation en C7. Le cycle A est ensuite coupé par une fragmentation de Grob¹⁰⁴, pour former l'aldéhyde 3,4-*seco* **266** (qu'ils nommeront marneral en l'honneur du Pr. Marner). Fragmentation qui n'a jusqu'à présent pas été rapportée dans la biosynthèse de triterpène. L'aldéhyde **266** n'a jamais été isolé, mais est supposé être le premier précurseur de la biosynthèse des iridals.

Les iridals ne se trouvent que dans les *Iridaceae*, une famille de monocot qui est phylogénétiquement éloignée de *Arabidopsis*. Le gène de cyclisation a donc été cloné et exprimé afin de pouvoir élucider la structure de **266** et montrer que le mécanisme réactionnel passe bien par une fragmentation de Grob.

Après mise en réaction d'oxydosqualène en présence d'enzymes adéquats, le produit prédominant est un alcool triterpénique 3,4-*seco* **269** (nommé marnerol) comportant un squelette typique des iridals. Son squelette de formule C₃₀H₅₂O suggère une

¹⁰² a) Birch, A. J.; Holzapfel, C. W.; Rickards, R. W., *Tetrahedron*, **1966**, 22, 359. b) Arigoni, D., *Pure Appl. Chem.*, **1968**, 17, 331.

¹⁰³ Xiong, Q.; Wilson, W. K.; Matsuda, S. P. T., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 1285-1288.

¹⁰⁴ a) Grob, C. A.; Schiess, P. W., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1967**, 6, 1-15. b) Grob, C. A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1969**, 8, 535-546.

réduction post-cyclisation. En effet, l'oxydation de **269** avec le périodinate de Dess-Martin donne le précurseur **266**.

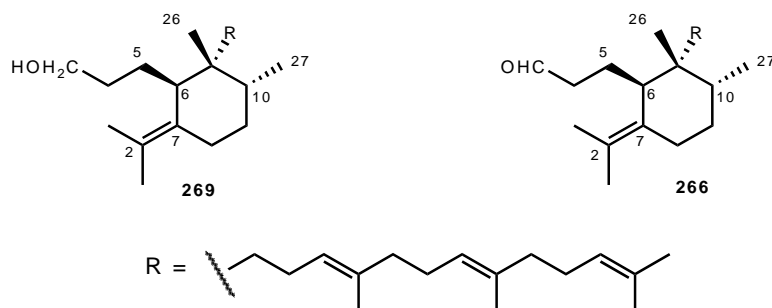


Figure 36 : Précurseurs des iridals obtenus par synthèse enzymatique.

La réduction post-cyclisation est confirmée par l'analyse d'extraits de cellules traitées différemment. En effet, le produit enzymatique majoritaire lors d'une extraction directe à l'heptane, sans saponification, se trouve être l'aldéhyde **266** et non plus l'alcool **269** comme précédemment.

La caractérisation totale de l'aldéhyde **266** a permis de confirmer la configuration des différents centres stéréogènes. Elle est la même que la stéréochimie observée dans le 10-déoxy-17-hydroxyiridal naturel. Ceci implique un intermédiaire bateau pour la formation du cycle B lors de la cyclisation de l'oxydosqualène, validant de ce fait l'hypothèse de Marner et Longerich.⁹² Le mécanisme probable est montré dans la Figure 37.

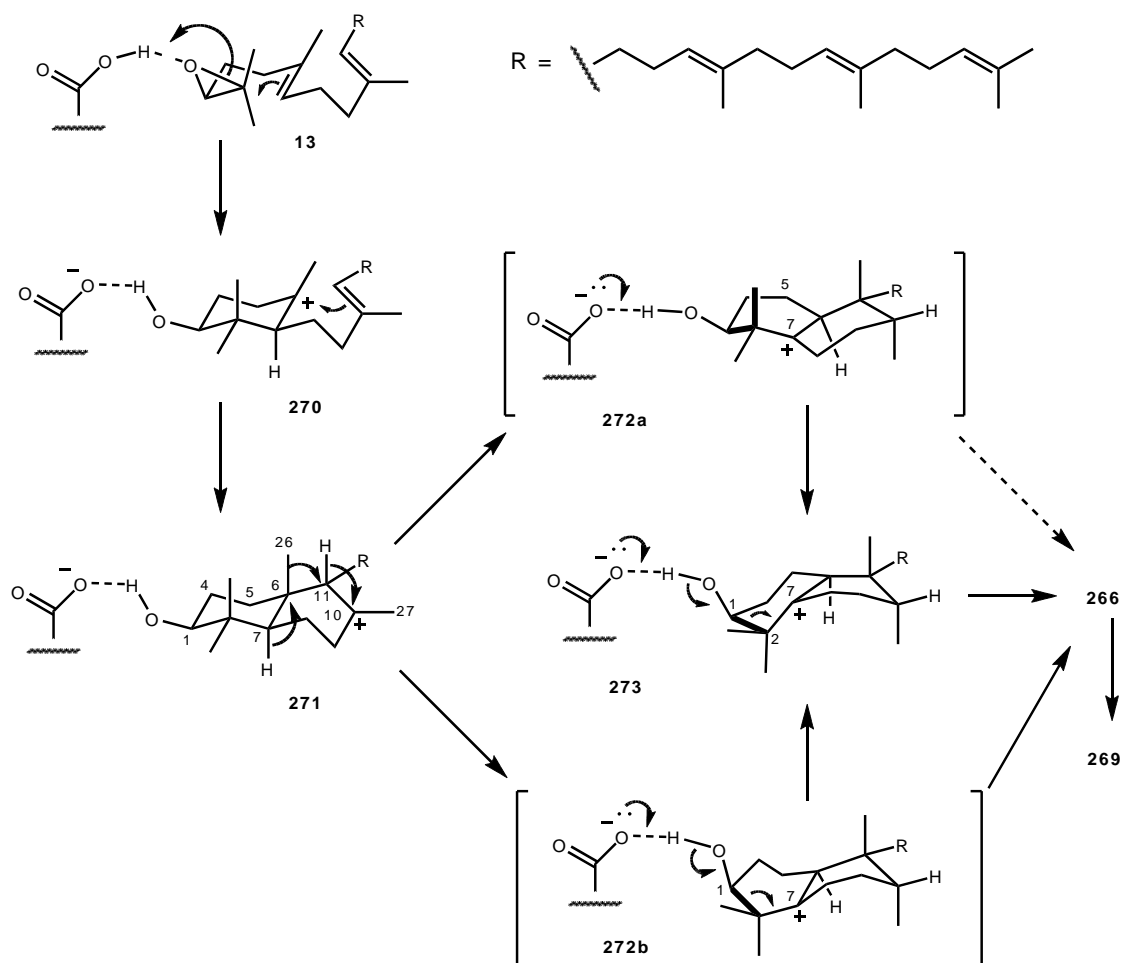


Figure 37 : Mécanisme de formation de l'alcool 269.

L'oxydosqualène est protoné par un aspartate et cyclisé pour donner le carbocation bicyclique **270**. Une série de réarrangements 1,2 fait migrer le proton H11 vers C10, C26 vers C11, le proton H7 vers C6 et la charge positive se retrouve en C7. La dernière migration va induire un réarrangement conformationnel du cycle A, qui va alors passer *via* une conformation croisée **272a** (inversion de C5) ou un bateau **272b** (inversion de C1 et C2) pour finir en chaise inversée **273**.

Les conformères **272b** et **273**, présentent la liaison C1-C2 en hyperconjugaison avec le cation en C7, ce qui va conduire directement à **266** par une fragmentation de Grob avec transfert du proton alcoolique H1 vers l'aspartate. Le conformère **272a**, quant à lui, pourrait aussi effectuer la fragmentation, mais il se trouve en concurrence avec la migration du méthyle 2 β . Or l'enzyme ne va pas effectuer ce transfert, au profit de la fragmentation.

Ainsi, les iridals proviennent bien de la cyclisation du squalène et le 10-desoxyiridal en est le premier précurseur comme Marner l'a établi.

2.1.3.2 Recherche des intermédiaires de biosynthèse.

Marner et al. avaient prouvé que le 10-desoxyiridal était bien un intermédiaire de la biosynthèse de cette famille triterpénique.¹⁰⁵ Pour cela, ils ont utilisé une culture cellulaire de *I. pseudacorus* qui synthétise des quantités importantes de spiroiridals **261**.

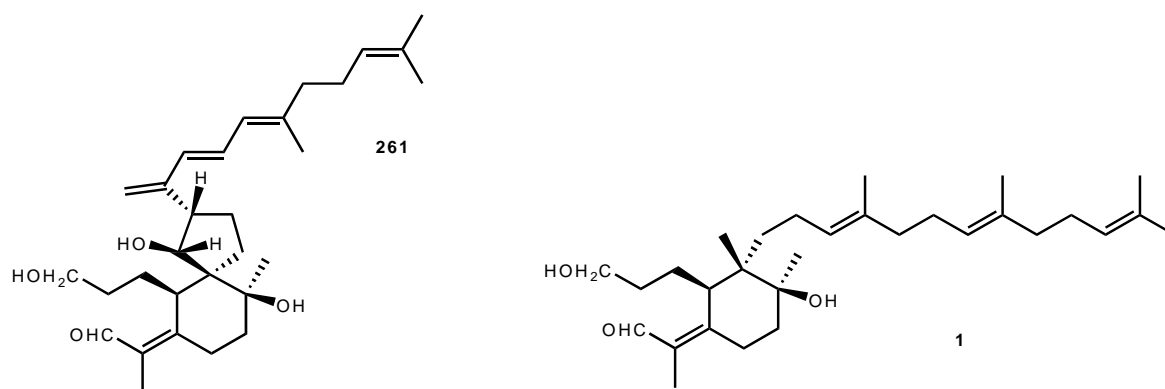


Figure 38 : Un spiroiridal **261** et l'iridal **1**.

Afin de prouver leur théorie selon laquelle le 10-desoxyiridal serait le premier précurseur des iridals, ils ont additionné dans leur culture cellulaire, un inhibiteur de déshydrogénase, le 3-amino-1,2,4-triazole. Cela permettrait, entre autres, d'empêcher la formation des spiroiridals, et de découvrir leurs précurseurs. En effet, l'inhibition de la déshydrogénase pourrait conduire à l'accumulation de un ou plusieurs de ces précurseurs comme indiqué sur le Schéma 63.

¹⁰⁵ Ritzdorf, I.; Bartels, M.; Kerp, B.; Kasel, T.; Klonowski, S.; Marner, F.-J., *Phytochemistry* **1999**, *50*, 995-1003.

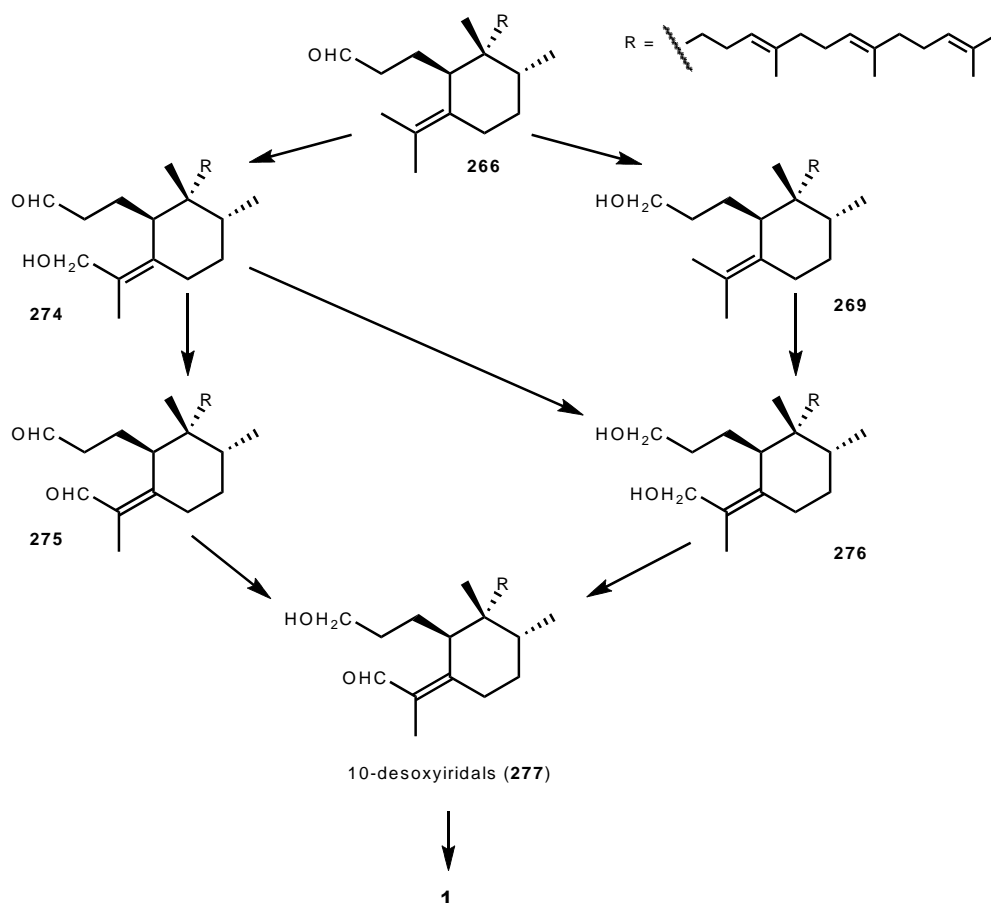


Schéma 63 : Intermédiaire attendu lors de l'inhibition de la synthèse de spiroiridals.

Les expériences d'inhibition ont bien montré une accumulation importante de l'iridal **1** et du 10-desoxyiridal **277**, mais malheureusement aucun autre intermédiaire attendu n'a pu être observé, du fait probablement de leur manque de chromophore et des techniques d'analyse utilisées. Ces résultats prouvent que l'iridal **1** est un intermédiaire clé dans la synthèse des spiroiridals, et que le 10-desoxyiridal est le précurseur de la famille des iridals.

2.1.3.3 Formation des cycloiridals et des spiroiridals.

Les cycloiridals (bicycliques) comportent un carbone supplémentaire par rapport aux iridals (monocycliques) qui est localisé sur le cycle E. Il est donc possible que la formation des cycloiridals soit initiée par l'addition d'un groupement CH_3 activé sur la double liaison terminale des iridals.

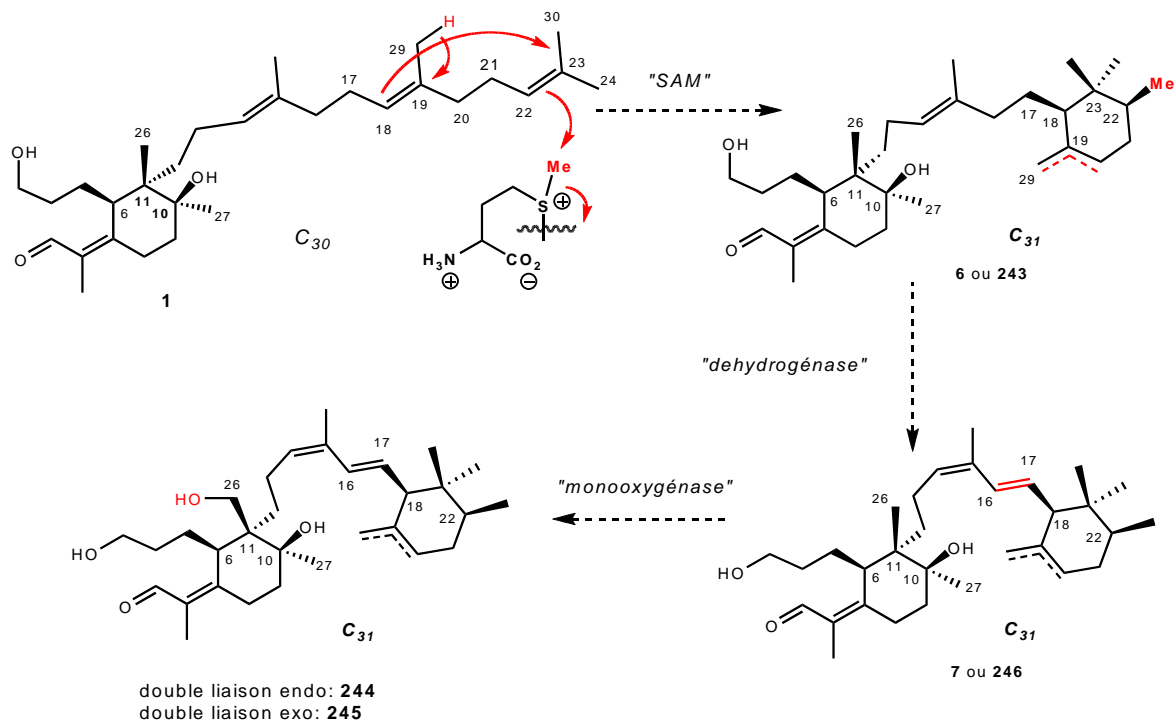


Schéma 64 : Biosynthèse probable des cycloiridals à partir de l'iridal (1), selon Marner.

Afin de vérifier cette hypothèse, Marner et al. ont effectué une expérience d'incorporation de L-[methyl-³H]méthionine.¹⁰¹

Produit de départ	Activité [MBq]	Temps d'incubation	Activité totale dans les fractions HPLC		Activité incorporée dans les iridals			
			Abs. [KBq]	[%]	Iridal 257		Cycloiridals 244 et 245	
					Abs. [KBq]	[%]	Abs. [KBq]	[%]
L-[methyl- ³ H] méthionine	3,96	7j	205,7	5,2	-	-	24,1	0,6

Tableau 8 : Incorporation d'un méthyle tritié dans les cycloiridals.

Pour cette incorporation, *I.pallida dalmatica* est à nouveau utilisé (§ 2.1.3.1), car sa composition riche en cycloiridals va permettre de suivre la méthylation et la cyclisation des

iridals. Les résultats indiquent bien que la radioactivité est incorporée dans les cycloiridals **244** et **245** avec un rendement de 0.6 %.

Cette expérience a ensuite été répétée avec un mélange de L-[methyl-³H]Méthionine et L-[methyl-¹⁴C]Méthionine (³H/¹⁴C 4,99:1) afin d'établir le ratio H/C du groupement méthyle activé, avant et après son introduction dans les cycloiridals. Comme le montre le Tableau 9, il n'y a pas de variation dans le ratio ³H/¹⁴C entre la méthionine incubée et le triterpénoïde méthylé. Cela indique qu'il n'y a pas de perte d'atome d'hydrogène durant le transfert du groupement méthionine vers la double liaison terminale conduisant à la partie irone de la molécule. Le groupement CH₃ de la partie irone est transféré depuis un aminoacide, très probablement *via* la S-adenosyl-L-méthionine, vers la double liaison terminale.

Composé	Activité totale		3H/14C ratio	
	3H	14C	Observé	Normalisé
L-[methyl- ³ H, ¹⁴ C]Méthionine	3,96 MBq	0,79 MBq	4,99	3,00 :1
Cycloiridals 244 et 245				
Séparation sur gel de silice	1,61 KBq	326 Bq	4,94	2,97 :1
Séparation sur <i>RP 18</i>	17,8 KBq	3,98 KBq	4,47	2,69 :1
Séparation sur <i>RP 27</i>	21,5 KBq	4,84 KBq	4,44	2,67 :1

Tableau 9 : Incubations de L-[methyl-³H, ¹⁴C]Méthionine dans *I.pallida dalmatica*.

À partir des deux chemins possibles conduisant au cyclohexane décrit dans le Schéma 65, la formation intermédiaire du cyclopropane peut être exclue puisque l'expérience précédente a montré qu'il n'y a pas de perte d'atome d'hydrogène pendant le transfert du groupement méthyle. En conséquence, la cyclisation se doit d'être initiée directement par l'espèce CH₃[⊕].

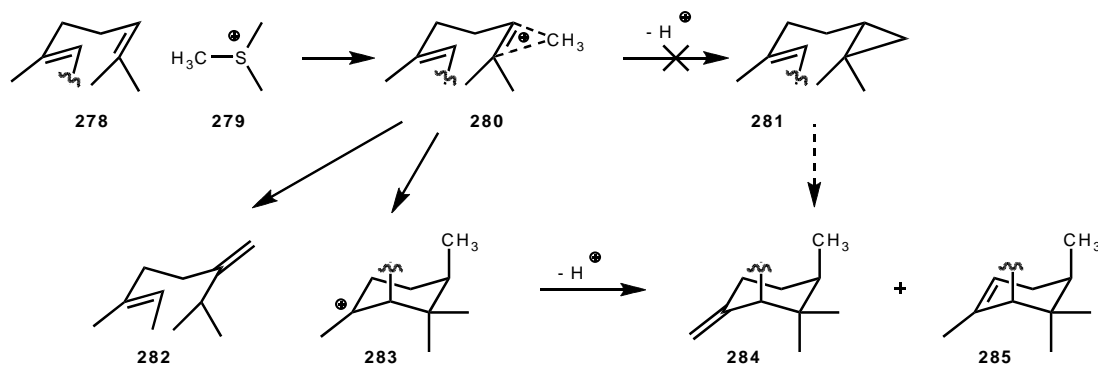


Schéma 65 : Insertion du groupement méthyle.

Enfin, les spiroiridals possèdent un bicyclic spiranique et seraient le résultat d'une réaction de Prins intramoléculaire sur le trienal **288**. Ce dernier serait obtenu par oxydation du triénol **287**, lui-même synthétisé par l'action d'une monooxygénase sur l'iridal **286**, provenant de l'iridal **1**.¹² La réaction de Prins¹⁰⁶ consiste en l'attaque du proton H28 par un enzyme, provoquant l'attaque de l'oléfine C14-C15 sur l'aldéhyde activé en C26, pour obtenir le cycle spiranique.

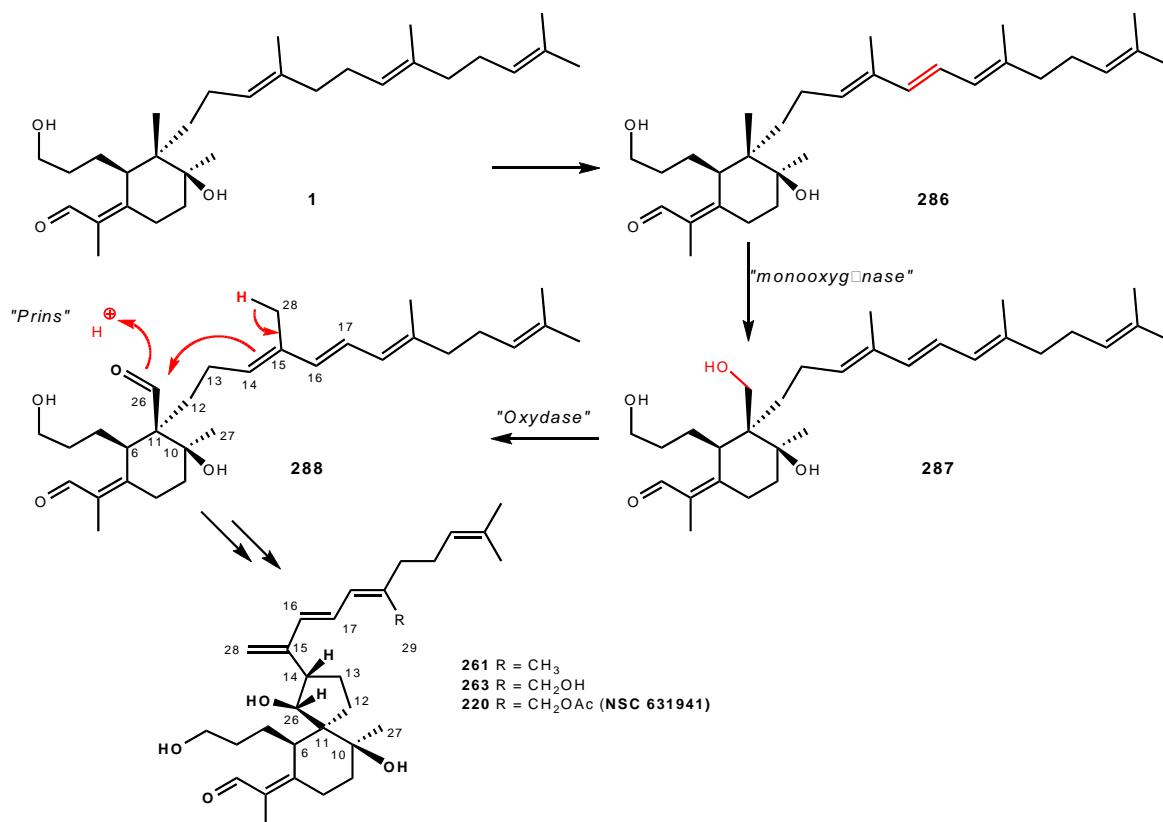


Schéma 66 : Biosynthèse probable des spiroiridals selon Marner.

¹⁰⁶ a) Prins, H. J., *Chemisch Weekblad*, **1919**, *16*, 1072 et 1510. b) Arundale, E.; Mikeska, L. A., *Chem. Rev.*, **1952**, *51*, 505-555.

2.1.4 Synthèse biomimétique d'un analogue du précurseur des iridals.

Marner et Kasel ont effectué la synthèse de l'alcool **296**¹⁰⁷ possédant un *seco*-cycle A, afin de pouvoir obtenir une molécule synthétique leur permettant d'affiner leur recherche dans l'étude de la biogenèse des iridals, principalement dans la recherche du 10-desoxyiridal comme intermédiaire de la biosynthèse. Ce précurseur affiche la totalité du squelette carboné des iridals (30C), mais il lui manque deux fonctions oxygénées (l'aldéhyde en C1 et l'alcool en C10). Pour débiter leur synthèse, Marner et Kasel vont utiliser l'alcool **289** obtenu en mélange racémique par la cyclisation biomimétique de Tamelen du 2,3 epoxysqualène¹⁰⁸.

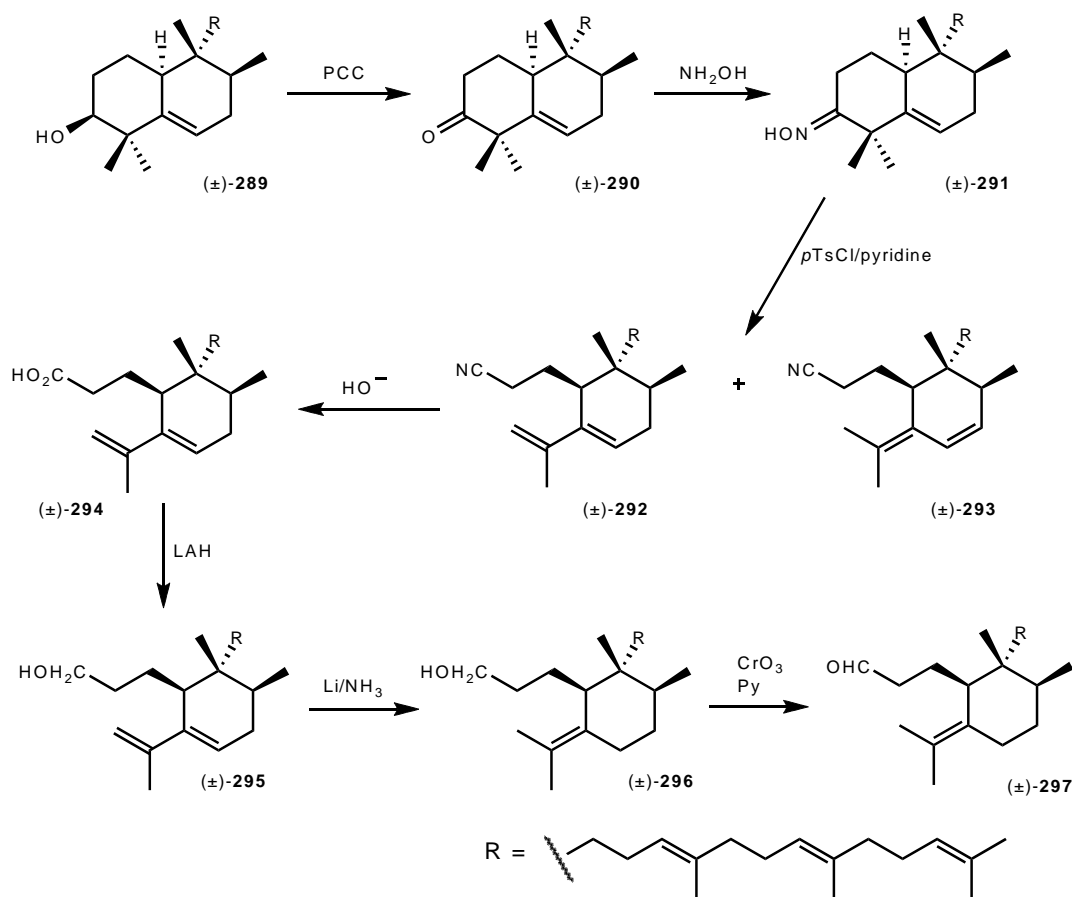


Schéma 67 : Synthèse de l'alcool 296.

¹⁰⁷ Marner, F.-J.; Kasel, T., *J. Nat. Prod.*, **1995**, 58, 31.

¹⁰⁸ Sharpless, K. B.; van Tamelen, E. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 1848.

L'alcool est tout d'abord mis à réagir avec du PCC pour donner la cétone **290**. Puis l'ouverture du cycle A est effectuée selon la procédure mise en avant par Whitham (dans sa synthèse de l'acide nyctanthic¹⁰⁹). La cétone **290** est convertie en l'oxime **291**. Puis le traitement du brut réactionnel par du *p*TsCl dans la pyridine, conduit à un mélange (1:1) de deux nitriles isomères **292** et **293** avec un rendement modéré. Après séparation des isomères sur gel de silice, l'acide carboxylique (instable) **294** est obtenu par hydrolyse basique du nitrile **292**. Cet acide est directement réduit pour obtenir l'alcool **295**. Finalement, une réduction de Birch du système diène conjugué avec Li/NH₃ donne l'alcool **296** avec un squelette de type Iridal.

Les auteurs ont oxydé un échantillon de l'alcool **296** afin d'obtenir l'aldéhyde **297**. Cet aldéhyde **297** sera utilisé comme référence dans la détection des intermédiaires de la biosynthèse des iridals.

En conclusion, les iridals sont dérivés de la cyclisation de l'époxysqualène, et le 10-deoxyiridal **278** est le premier produit de cette réaction. Ce dernier va conduire au cycle B des iridals par l'effet d'une mono-oxygénase en C10 avec rétention de configuration.

Les cycloiridals sont produits par une cyclisation de la chaîne homofarnésyle ou homofarnésène des composés **1** (iridal), **286**, ou **287**, qui est initiée par le transfert d'un groupement méthyle sur la double liaison terminale par la S-adenosylmethionine. Mais en fonction de l'espèce ou de la variété d'*Iris*, cette réaction n'est pas toujours stéréospécifique, car les enzymes impliquées ne contrôlent pas totalement la conformation de la chaîne terpénique et conduisent à des cycles irones (cycle E) énantiomères et diastéréoisomères.

Enfin les iridals comportant un bicyclique spiro sont le résultat d'une réaction de *Prins* après formation d'un groupement aldéhyde en C26.

¹⁰⁹ Whitham, G. H., *J. Chem. Soc.*, **1960**, 2016.

2.2 Approche de la synthèse des iridals.

La famille des iridals est une cible de choix pour le chimiste de synthèse, et ce pour plusieurs raisons :

- Tout d'abord, à ce jour aucune synthèse totale n'a été publiée. Cela semble en effet étrange qu'une famille de cibles aussi prometteuse, avec un spectre aussi large de propriétés biologiques (anticancéreuse, antimalaria, ichtyotoxique, ligand pour les récepteurs à Phorbol ester), n'ait pas déjà été étudiée. Une raison possible à cela est que le rendement à l'extraction est particulièrement bon. Un rendement de 4% du poids sec (comparée au 0,1% pour la déacétylbaccatine, 10-DAB) lors de l'extraction des iridacées serait difficile à égaler par synthèse totale.

- Ensuite, la famille des iridals possède un cyclohexane hautement fonctionnalisé avec trois centres stéréogéniques définis, représentant un défi synthétique important.

- Enfin, la présence de deux centres quaternaires adjacents stéréodéfinis est un élément structural particulièrement difficile à synthétiser avec un bon contrôle de la stéréochimie, difficulté attractive pour le chimiste organicien.

Comme nous avons pu le voir dans le premier chapitre, la réaction domino développée au laboratoire permet l'obtention simple de deux centres quaternaires adjacents totalement stéréocontrôlés. C'est donc naturellement que nous avons décidé de choisir les iridals comme cible de notre synthèse, et pour commencer notre étude, nous avons sélectionné l'iridal **1**, molécule mère de cette famille, comme premier exemple.

Tout d'abord nous présenterons la rétrosynthèse envisagée, puis nous étudierons la synthèse du cycle B, pour finir avec les différentes méthodes de couplage envisagées.

2.2.1 Rétrosynthèse envisagée.

Sur le Schéma 68 sont représentées les trois grandes coupures envisagées pour notre rétrosynthèse.

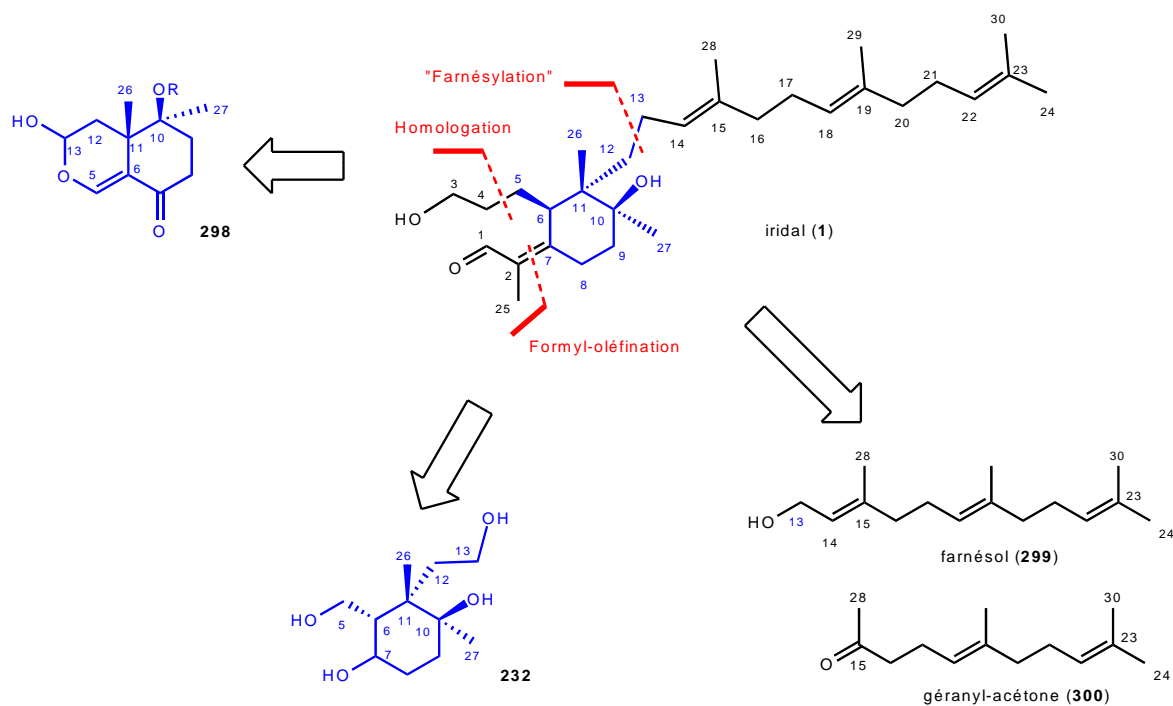


Schéma 68 : Rétrosynthèse proposée de l'iridal.

Nous envisageons de commencer notre synthèse avec le tétraol (**232**) qui, comme nous allons le voir, sera facilement accessible à partir d'une de nos réactions domino. Sur ce tétraol, nous envisageons une réaction de formyl-oléfination afin de créer l'aldéhyde conjugué au niveau de C7 (ajoutant les atomes de carbones C1, C2 et C25, ainsi qu'une oxygénation). Une double homologation permettra d'obtenir la bonne longueur de chaîne pour l'alcool primaire en ajoutant les atomes de carbones C3 et C4. Enfin nous envisageons deux possibilités afin d'obtenir la chaîne homofarnésyle :

- une coupure en C12-C13, nous faisant utiliser le farnésol commercial.
- ou bien une coupure en C13-C14 qui utiliserait le géranyl-acétone, commercial lui aussi.

En ce qui concerne la stéréochimie, nous verrons que si le problème du contrôle des deux centres quaternaires est résolu avec simplicité dès le départ, la configuration du centre C6 nécessitera une modification.

Comme nous avons pu le voir dans le premier chapitre, la modularité de la réaction de "cascade" nous permet aussi d'envisager une autre possibilité. En effet, en laissant se poursuivre la réaction domino jusqu'au stade de l'énone, une autre possibilité de fonctionnalisation de l'iridal serait accessible.

Pour simplifier la suite de notre discussion, nous découperons arbitrairement notre molécule en deux parties, comme indiqué sur le Schéma 69. Une partie "nord" qui correspond à la synthèse des deux centres quaternaires et au couplage de la chaîne homo farnésyle, et une partie "sud" comprenant l'alcool primaire et l'aldéhyde conjugué.

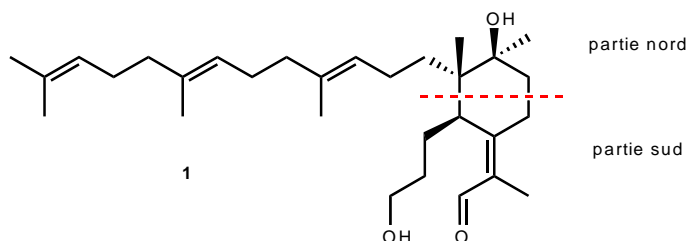


Schéma 69 : Découpage de l'iridal.

2.2.2 Élaboration du noyau cyclohexane (cycle B).

La synthèse du cycle B peut paraître complexe au premier abord, du fait de la présence des différents centres stéréogéniques à contrôler. Nous allons voir qu'à l'aide de la réaction domino présentée dans le premier chapitre, cette complexité sera en partie élucidée simplement.

2.2.2.1 Première synthèse du cycle B.

Nous utiliserons donc le produit de cascade **180** présenté dans le Chapitre 1. En effet, si l'on compare le cyclohexane de droite avec le cycle B de l'iridal **1**, comme représenté sur la Figure 39, on remarque une correspondance des centres stéréogènes et surtout la présence des deux centres quaternaires dans la bonne configuration.

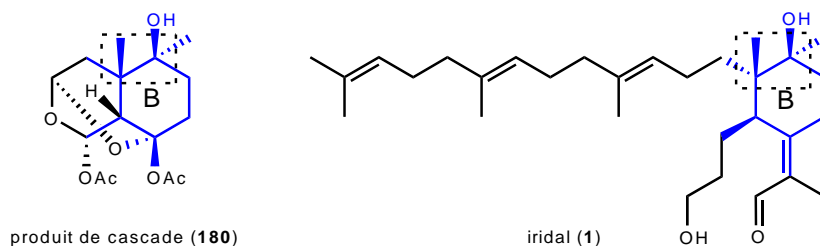


Figure 39 : Les centres quaternaires déjà définis.

Cette correspondance est encore plus frappante lorsqu'on compare le produit **232** (issu de la réduction du produit de cascade **180**) et l'iridal **1**.

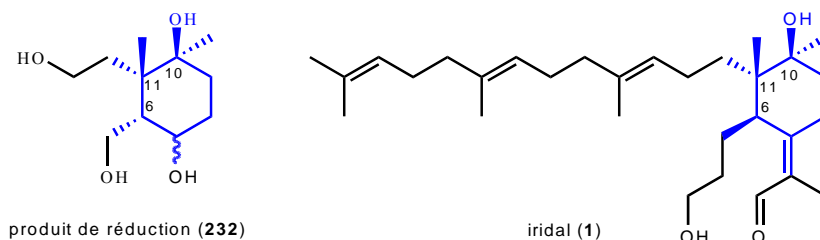


Figure 40 : Une ressemblance évidente.

Pour obtenir ce composé, le produit de "cascade" **180** est mis en réaction avec LiAlH_4 dans le THF à reflux pendant 1 h. Le produit brut se trouve être le tétraol **232**, et du fait de sa très grande polarité et hydrosolubilité, il présente des difficultés d'extraction. Le brut réactionnel est alors mis directement en réaction avec l'acétone en présence d'APTS catalytique et de tamis moléculaire (4Å), afin d'obtenir l'acétonide **301** en mélange de deux diastéréomères, beaucoup plus simple à manipuler. Le rendement est calculé sur les deux réactions successives et est de 70% en moyenne.

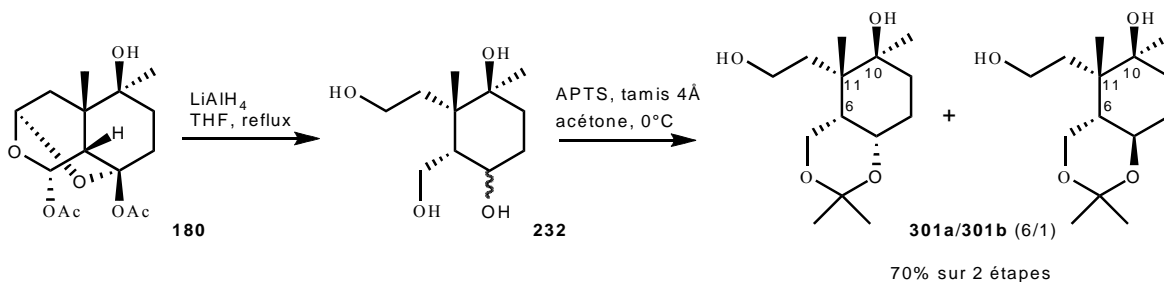


Schéma 70 : Réduction de la "cascade" **180 et protection sous forme d'acétonide.**

Ainsi, on obtient très simplement notre cycle B, possédant déjà les quatre positions fonctionnalisables, qui porteront les groupements fonctionnels de l'iridal. Pour rappel (Chapitre 1), les centres quaternaires C10 et C11 sont obtenus avec un contrôle total de la stéréochimie. Seul le centre 6 reste à inverser durant notre synthèse.

À l'aide de cet acétonide **301**, plusieurs possibilités s'offrent à nous. En effet, il nous est alors possible de choisir sur quelle partie ("nord" ou "sud") de notre molécule nous désirons travailler. Nous avons décidé dans un premier temps de fonctionnaliser la partie sud avant de nous atteler à l'assemblage de la chaîne latérale.

2.2.2.2 Tentative de fonctionnalisation de la partie sud.

Afin de travailler sur la partie "sud", il nous fallait protéger la partie "nord". Pour cela nous avons utilisé une réaction de cyclisation intramoléculaire spontanée déjà observée au laboratoire. En effet, lors de la mise en réaction de l'acétonide **301** avec du TsCl dans la pyridine en présence de DMAP à t.a., on observe une tosylation de l'alcool primaire puis une cyclisation de l'alcool tertiaire sur le groupement partant tosylate, avec déprotection de l'acétonide du fait de la contrainte stérique, comme le montre le Schéma 71.

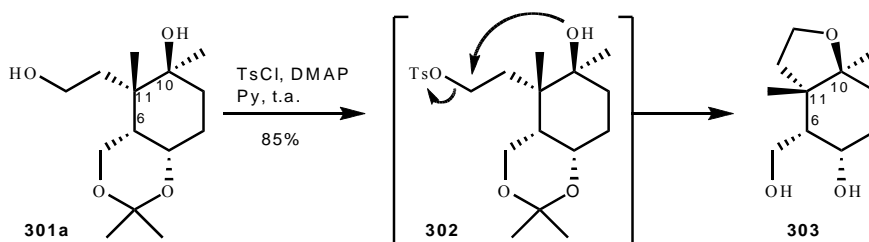


Schéma 71 : Formation du furane **303**.

La partie "nord" est ainsi protégée, ce qui nous permet de travailler sur la partie "sud". Le diol **303** est ensuite oxydé sélectivement en présence de DMP⁵⁴ dans le CH₂Cl₂ et la pyridine en 1 h pour fournir la cétone **304** (80%).

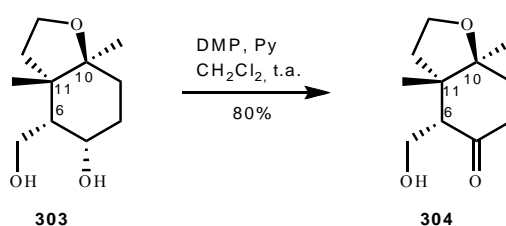


Schéma 72 : Oxydation du diol 303.

Nous avons ensuite voulu additionner les carbones C1, C2 et C25 de l'iridal comme indiqué sur le Schéma 73, par l'attaque du bromure de propényl magnésium dans le THF. Nous savions que l'addition directe, sans protection préalable de l'alcool primaire, pouvait poser problème (possibilité de rétro-aldolisation), mais nous avons tout de même essayé. Malheureusement, aucune addition n'a pu être observée, et seul du produit de départ a été récupéré sans trace de rétro-aldolisation.

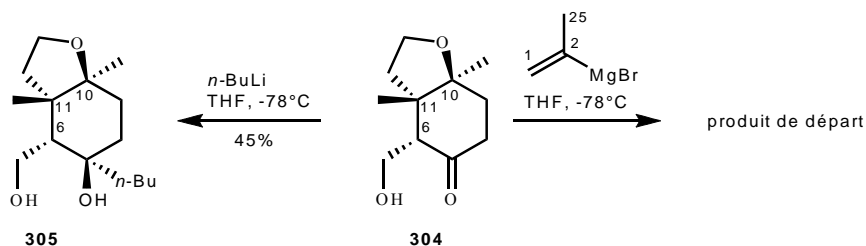


Schéma 73 : Additions sur la cétone 304.

Nous avons réussi à additionner un groupement *n*-butyle mais avec un faible rendement de 45%. Cela nous permet de penser qu'en utilisant une protection appropriée au lieu de travailler sur l'alcool primaire libre, il nous serait possible d'améliorer les rendements, laissant cette voie de synthèse possible. Cependant nous n'avons pas poursuivi dans cette voie afin de nous tourner vers la fonctionnalisation de la partie "nord", et donc vers l'assemblage de la chaîne homo-farnésyle.

2.2.2.3 Synthèse des précurseurs de couplage.

Afin de coupler la chaîne latérale, nous avons préparé deux aldéhydes (l'un avec une protection méthoxyméthyle sur l'alcool tertiaire et l'autre sans). Le premier correspond à une oxydation de l'acétonide **301** par le DMP⁵⁴, dans le CH₂Cl₂ et la pyridine avec un rendement de 85%.

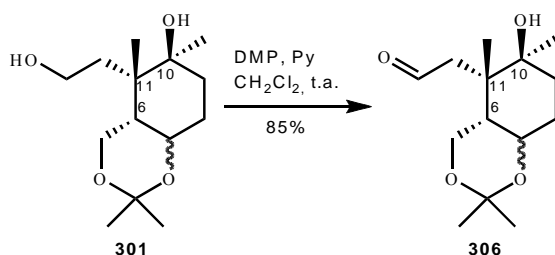


Schéma 74 : Formation du premier précurseur de couplage.

Quant au deuxième, il correspond au besoin de faciliter la réaction de réduction de la "cascade" ainsi qu'au besoin d'augmenter les rendements des produits de couplage comme nous pourrons le voir par la suite. En effet, comme nous l'avons précisé ci-dessus, le tétraol **232** obtenu lors de la réduction du produit de cascade **180** est très hydrosoluble et très polaire. Pour pallier ce problème, nous avons décidé d'utiliser le produit de cascade **186** qui sera soumis au même chemin réactionnel que précédemment afin de fournir l'aldéhyde **309**. Le passage par le triol **307** est beaucoup plus aisé en terme d'extraction et nous permet d'obtenir l'aldéhyde **309** avec de bon rendements.

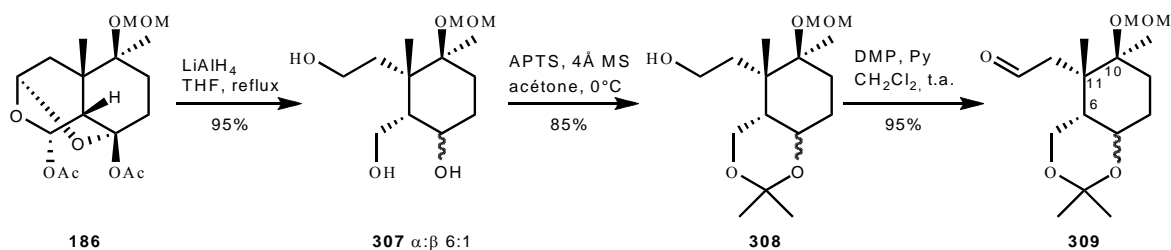


Schéma 75 : Formation de l'aldéhyde **309** possédant une protection MOM sur l'alcool en C10.

C'est à l'aide de ces deux aldéhydes que nous effectuerons une part importante de notre étude sur l'assemblage de la chaîne homo-farnésyle.

2.2.2.4 Autre voie possible de synthèse du cycle B.

Mais on peut aussi envisager d'utiliser un autre produit de notre réaction domino afin de synthétiser le cycle B de l'iridal. Lors de la réaction domino, plusieurs intermédiaires réactionnels peuvent être isolés. La "cascade" en est un, mais on peut aussi envisager de s'arrêter à l'étape suivante, qui est l'ènone comme rappelée sur le Schéma 76.

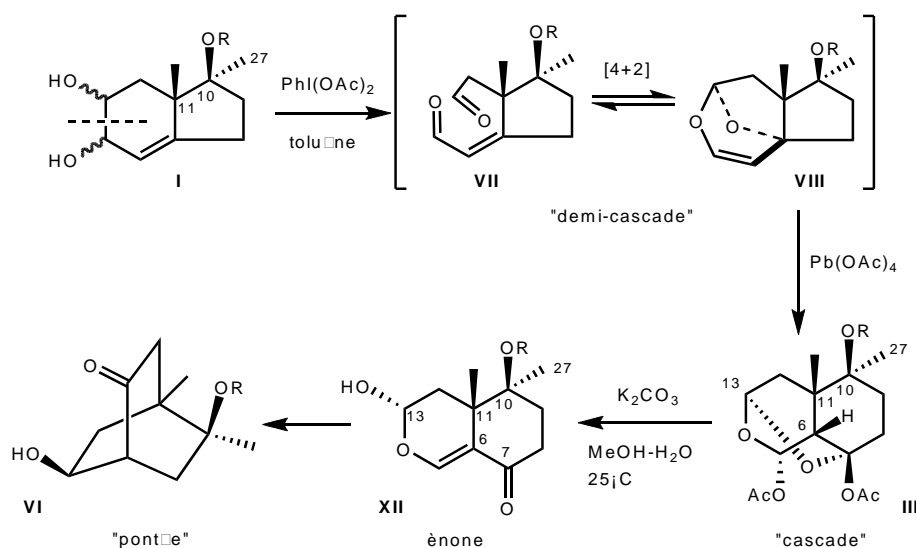


Schéma 76 : Rappel de la réaction domino du laboratoire.

Une fois cette ènone obtenue, il nous serait alors simple de fonctionnaliser les positions C6 et C7 avant d'effectuer le couplage de la chaîne en C13.

Malheureusement, le passage de l'ènone à la molécule "pontée" est très rapide (de quelques secondes à quelques minutes), et en fonction du groupement en position 10, il n'est pas toujours possible de l'isoler. En effet, les travaux antérieurs du laboratoire montrent que dans le cas où la position 10 est libre ou occupée par un groupement *O**t*Bu, on peut obtenir l'ènone en 20 min avec un rendement de 81%.^{41b} Dans le premier cas, l'ènone **310** est obtenue seule et est protégée par un groupement acétate pour être

caractérisée. Mais dans le second cas, l'énone **312** est toujours légèrement contaminée par le bicyclic **313**.

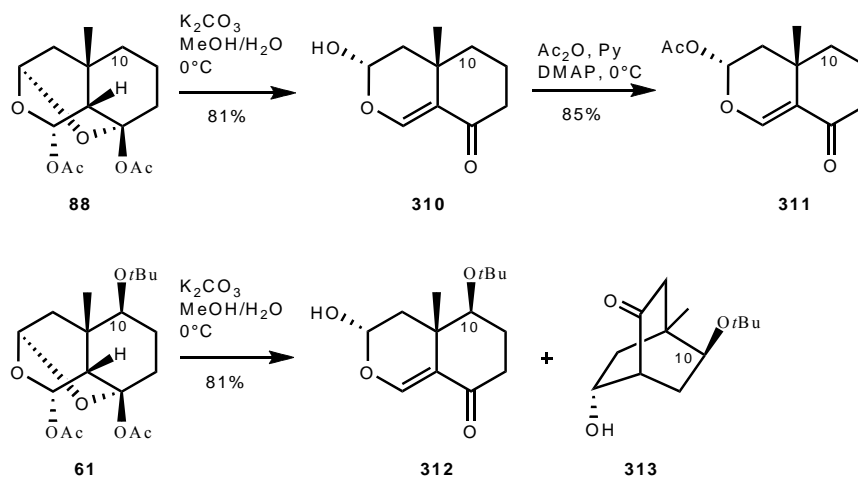


Schéma 77 : Arrêt de la réaction hétéro-domino au stade ènone.

Nous avons alors mis en réaction le produit de "cascade" **180** dans un mélange MeOH/H₂O en présence de K₂CO₃ à 0°C, et suivi la réaction par CCM dès la première minute. La vitesse de la réaction dans ce cas a été rapide au point que la molécule "pontée" était déjà majoritaire au bout de 1-2 min, rendant impossible l'isolation de l'ènone.

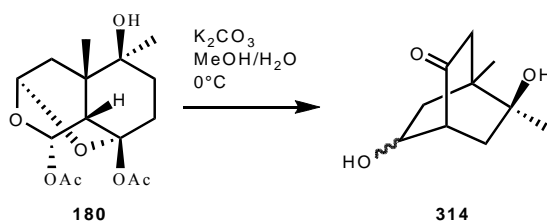


Schéma 78 : Formation très rapide du bicyclic 314.

Nous avons alors essayé d'obtenir notre ènone en utilisant le produit de "cascade" **186** comportant l'alcool protégé par un groupement MOM et en diluant le milieu par ajout de toluène.

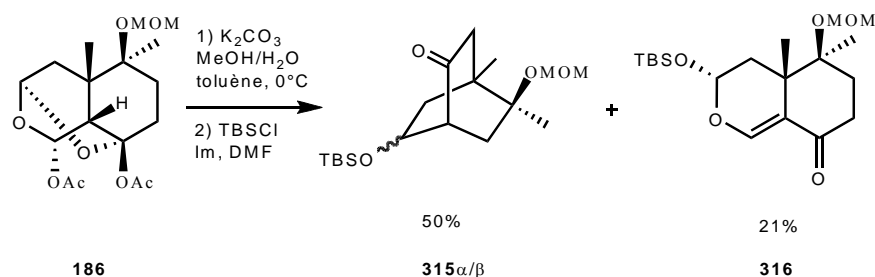


Schéma 79 : Synthèse de l'énone 316.

La réaction est arrêtée très rapidement (2-5 min) pour donner un mélange entre l'énone et le produit "ponté" (sous la forme de deux diastéréomères α/β : 1/2). Le mélange est soumis à une protection TBS afin de stabiliser l'énone et de simplifier la séparation. Mais malgré la possibilité d'obtenir l'énone, le rendement rend toute voie de synthèse l'utilisant très peu performante.

L'obtention de la "cascade" puis la formation des acétonides seront finalement la voie choisie pour la synthèse du cycle B de l'iridal et de sa fonctionnalisation.

2.2.3 Introduction de la chaîne homo-farnésyle.

Afin de greffer la chaîne homo-farnésyle de l'iridal, nous avons décidé d'utiliser comme base de travail deux composés commerciaux que sont le farnésol (ou ses dérivés bromé et chloré) et le géranyl-acétone. En effet, ces deux composés nous permettent d'apporter l'ensemble des carbones de la chaîne latérale en une seule fois. Le farnésol qui est un sesquiterpène apportera 15 carbones, avec en plus la bonne configuration (*trans*) pour les deux doubles liaisons. Et dans le cas du géranyl-acétone, ce sont 13 carbones qui vont être introduits mais cette fois-ci avec la configuration de l'insaturation en C15 qui restera à contrôler lors de la synthèse.

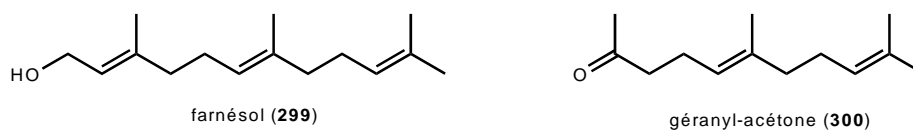


Figure 41 : Deux produits commerciaux afin d'introduire la chaîne homo-farnésyle de l'iridal.

Mais comme nous pouvons le voir dans la Figure 42, en comparant l'iridal à nos deux fragment possibles, il y a soit un carbone de trop dans le cas du farnésol **299**, soit un de moins pour le géranyl-acétone **300**.

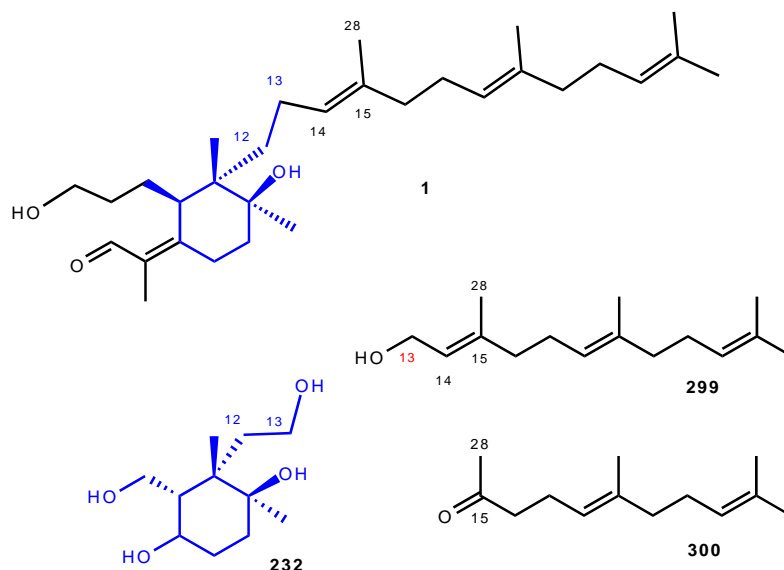


Figure 42 : Un carbone de trop ou un de moins.

Nous verrons donc quelles méthodes de couplage nous allons pouvoir utiliser, et s'il est préférable d'éliminer un carbone ou plutôt d'en rajouter un.

2.2.3.1 Baryum, magnésien ou lithien du farnésol.

L'addition de groupement allyle est une réaction extrêmement utilisée dans la synthèse organique, et une grande variété de méthodes existe.¹¹⁰ Mais il nous faut garder un paramètre à l'esprit : nous voulons introduire la chaîne *trans-trans*-farnésyle et nous désirons que la double liaison allylique reste *trans* lors de l'addition. Or toutes les méthodes ne le permettent pas. Si les Grignards ou les lithiens sont des réactifs grandement

¹¹⁰ Yamamoto, Y.; Asao, N.; *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 2207-2293.

utilisés, ils offrent malheureusement une conservation de la stéréochimie de la double liaison allylique assez faible comme l'ont étudié Yamamoto et al.¹¹¹

Dans leur article, ils comparent les différences de conservation de la stéréochimie de la double liaison allylique de trois métaux différents que sont le magnésium, le lithium et le baryum. Ils montrent que le magnésium est le moins bon, puisque la perte de configuration est directe lors de la mise en réaction et ce quelle que soit la température. À -70°C, le rapport *Z/E* est déjà de 30/70 (en partant d'un produit *Z* pur). Le lithium est un peu meilleur puisque la configuration peut être maintenue jusqu'à une température de -60°C, puis la perte de configuration est rapide et se stabilise à un rapport *Z/E*: 50/50 aux alentours de -30°C. Finalement le baryum est le meilleur métal puisque la stéréochimie est conservée jusque -50°C puis comme pour le lithium, la perte rapide de configuration et suivie d'un plancher *Z/E*: 50/50 à partir de -15°C. Le baryum semble donc un métal de choix pour effectuer l'allylation de la chaîne farnésyle.

Néanmoins, l'utilisation de BaI₂ reste difficile. Et les essais antérieurs effectués au laboratoire sur l'utilisation de ce métal n'étaient pas très encourageants.

Nous avons tout de même essayé de manipuler ce réactif très prometteur mais sans succès. Malgré nos efforts, il ne nous a pas été possible de former l'espèce organométallique.

2.2.3.2 Sulfone.

Pour effectuer notre couplage nous nous sommes tournés vers les sulfones. Tout d'abord parce que la farnésyl-sulfone est facilement accessible à partir du bromure de farnésyle¹¹² commercial, et aussi parce que l'addition de sulfone sur un aldéhyde semblait aisée.¹¹³ Nous avons synthétisé la sulfone en mettant à réagir le bromure de farnésyle avec du sulfonate de sodium dans le DMF à t.a. pendant une nuit, avec un rendement de 82% comme indiqué par Kirschleger.¹¹²

¹¹¹ Yanagisawa, A.; Habaue, S.; Yasue, K.; Yamamoto, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 6130-6141.

¹¹² Bouzbouz, S.; Kirschleger, B., *Synthesis*, **1994**, 714-718.

¹¹³ Markó, I. E.; Murphy, F.; Kumps, L.; Ates, A.; Touillaux, R.; Craig, D.; Carballares, S.; Dolan, S., *Tetrahedron*, **2001**, 2609-2619.

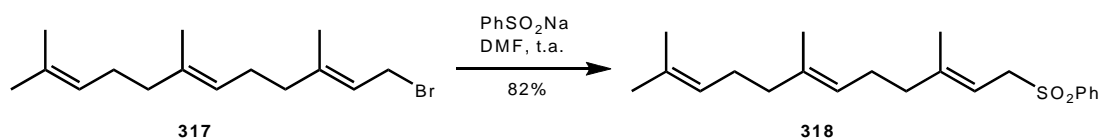


Schéma 80 : Formation de la farnésyl-sulfone.

L'addition d'une sulfone sur un carbonyle passe par un équilibre comme représenté sur la Figure 43. En fonction de la nature de la sulfone (primaire ou secondaire), le premier équilibre sera défavorable ou favorable respectivement.

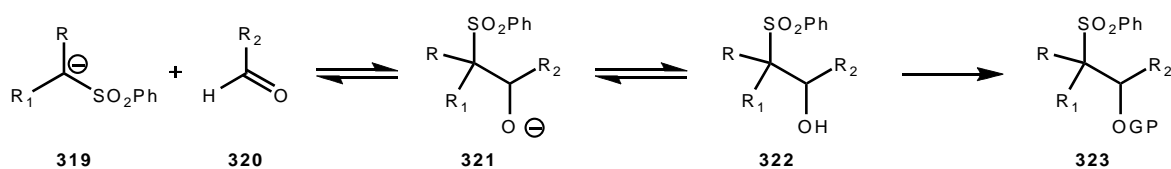


Figure 43 : Mécanisme de l'addition d'une sulfone sur un aldéhyde.

Or notre sulfone est primaire et l'addition est donc défavorisée. Mais il est possible de piéger l'alcool obtenu afin de déplacer cet équilibre. Dans un premier temps, nous désirions tester la réaction sans prendre en compte le carbone excédentaire introduit si l'on ajoute la chaîne farnésyle (les carbones du bout de chaîne C13 et C14) sur notre noyau cyclohexane qui contient lui aussi le carbone C13 comme indiqué sur le Schéma 81.

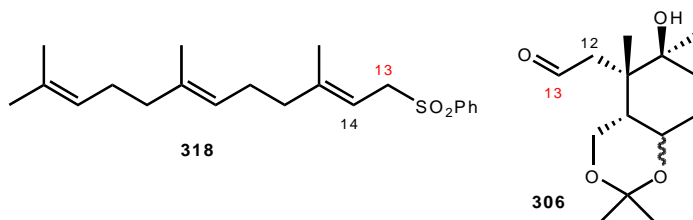


Schéma 81 : Un carbone de trop: le C13.

Nous avons donc mis en réaction la farnésyl-sulfone **318** avec du *n*-BuLi dans le THF à -78°C pendant 45 min, puis l'aldéhyde **306** est ajouté. Après 30 min, du TMSCl

fraîchement distillé est ajouté, et la réaction est agitée à t.a. pendant 3 h. Mais aucun produit d'addition n'a pu être obtenu.

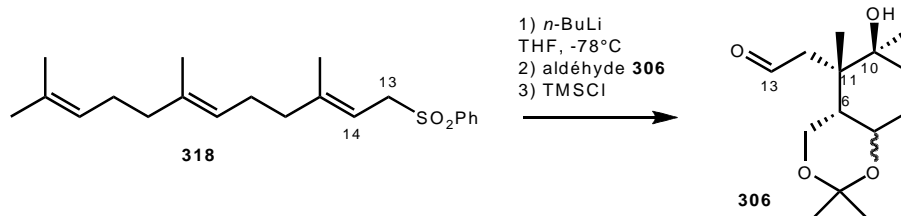


Schéma 82 : Absence d'addition de la sulfone.

2.2.3.3 Ène-amine.

Les réactions d'alkylation de composés carbonylés par un halogénure d'alkyle *via* une ène-amine sont connues depuis près d'un demi-siècle.¹¹⁴ C'est une réaction d'autant plus simple que les ène-amines sont des composés très faciles à préparer, et ce depuis encore plus longtemps.¹¹⁵

Comme dans le cas de la sulfone, nous ne nous occuperons pas du C13 excédentaire, afin de tester la réaction avant d'envisager de l'enlever. Notre aldéhyde **306** a donc été mis à réagir avec la pipéridine en présence de K_2CO_3 à 0°C pendant 3 h. La réaction est totale et nous donne l'ène-amine désirée **324**, qui est directement mise en réaction avec le bromure de farnésyle ou le bromure d'allyle suivant le protocole décrit par Stork et al.¹¹⁴

¹¹⁴ Stork, G.; Brizzolara, A.; Landesman, H.; Szmuszkovicz, J.; Terrel, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 207-222.

¹¹⁵ Mannich, C.; Davidsen, H., *Ber.*, **1936**, 69, 2106.

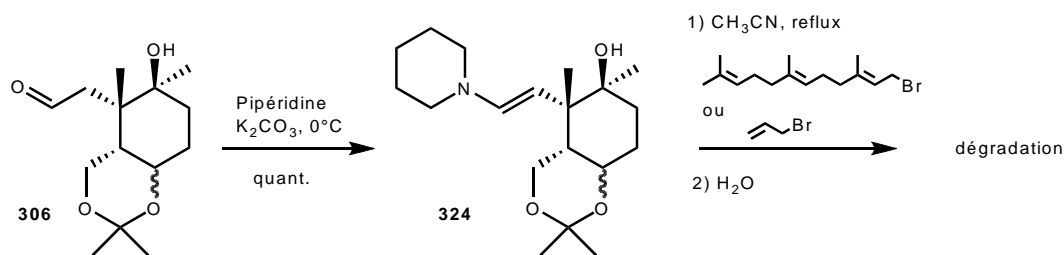


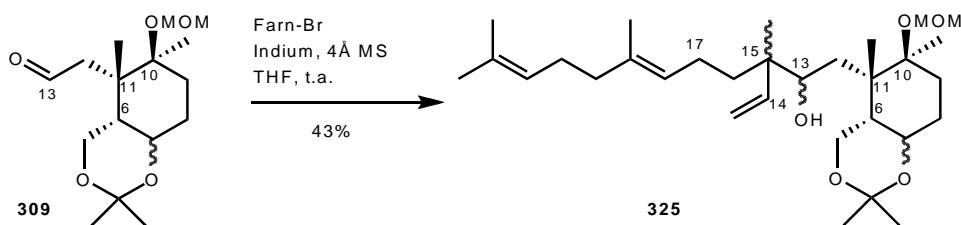
Schéma 83 : Formation de l'ène-amine et réaction avec des bromures d'allyle.

Mais dans les deux cas, aucun produit n'a pu être récupéré et l'on observe uniquement de la dégradation.

2.2.3.4 Indium.

Lors de notre recherche, nous avons trouvé que Frejd et al. utilisent l'indium métallique In(0) pour effectuer l'addition d'un bromure d'allyle sur une cétone.¹¹⁶ Et ce, dans des conditions d'utilisation relativement aisées.

Nous avons donc mis à réagir le bromure de farnésyle et l'indium (en poudre) dans le THF en présence de tamis moléculaire (4Å) à t.a., avant d'ajouter notre aldéhyde **309**. Nous avons bien obtenu un produit de couplage (**325**, 43%, récupération de 29% de produit de départ) mais pas celui que nous attendions. En effet, lors de l'addition d'un anion d'allyle, deux possibilités existent. Soit une attaque par l'anion en α soit en γ . Dans notre cas, seule l'attaque en γ a été observée.

Schéma 84 : Couplage par l'indium. Addition en γ du bromure de farnésyle.

¹¹⁶ Thornqvist, V.; Manner, S.; Frejd, T., *Tetrahedron: Asymmetry.*, **2006**, *17*, 410-415.

Après de plus amples recherches sur l'indium, il a été effectivement prouvé que les réactions d'allylation utilisant l'indium se font souvent en γ .¹¹⁷ Nous avons tout de même mis à profit ce produit de couplage pour valider notre chemin synthétique de la partie sud de l'iridal.

Pour cela nous avons tout d'abord changé le protocole de couplage, et décidé d'utiliser le mode opératoire proposé par Ceschi,¹¹⁸ qui consiste à faire réagir le bromure de farnésyle avec l'indium (en poudre), en présence de NaI, dans le DMF à t.a. pendant 2 h puis ajouter l'aldéhyde **309**. On obtient ainsi le produit de couplage **325** avec un rendement de 78%.

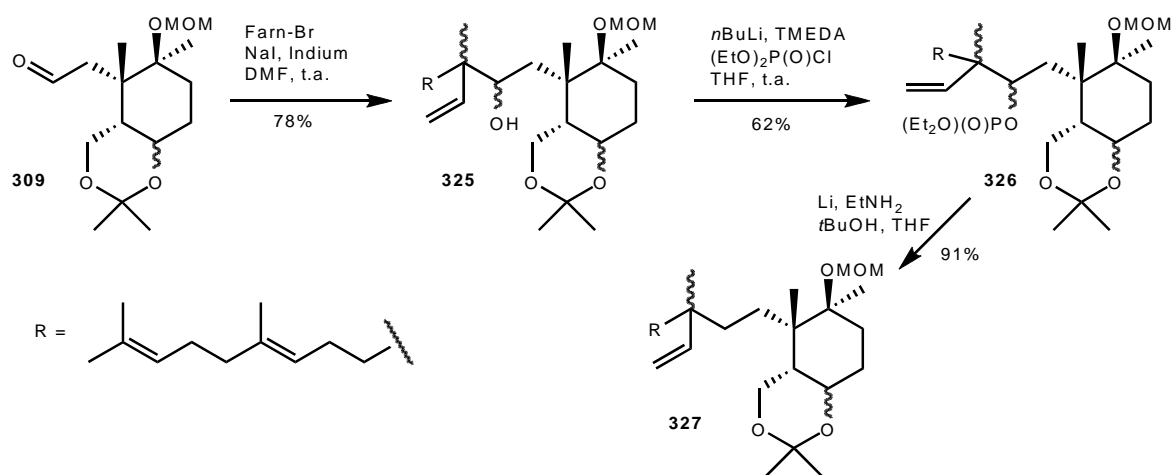


Schéma 85 : Couplage à l'indium et désoxygénation.

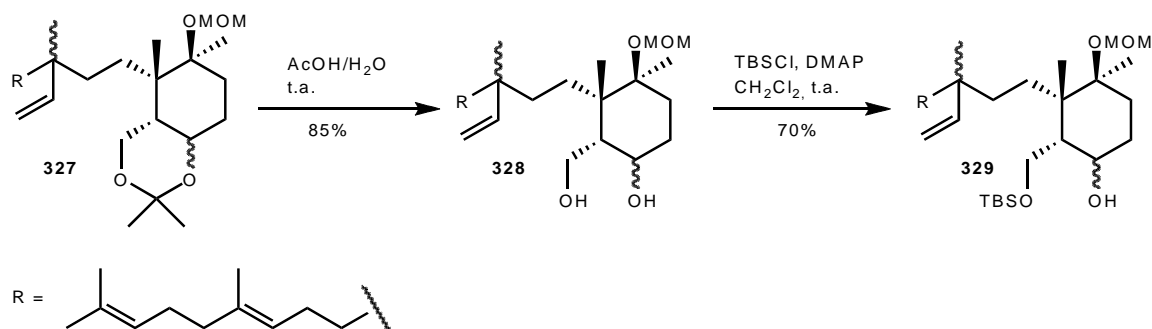
L'alcool **325** est ensuite mis en présence de *n*-BuLi et de TMEDA dans le THF à t.a. pour 10 min, avant d'ajouter $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$ et de laisser agiter la réaction pendant 3 h. On obtient alors le phosphate **326** (62% et 26% de produit de départ) qui va être réduit par le couple Li/EtNH₂, dans le THF en présence de *t*-BuOH à t.a. avec un rendement de 91% pour obtenir le produit **327** désoxygéné.¹¹⁹

¹¹⁷ a) Cintas, P.; *Synlett*, **1995**, 1087-1096. b) Woo, S.; Squires, N.; Fallis, A. G., *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 573-575.

¹¹⁸ Ceschi, M. A.; Petzhold, C.; Schenato, R. A., *J. Braz. Chem. Soc.*, **2003**, *14*, 759-763.

¹¹⁹ Radetich, B.; Corey, E. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 2430-2431.

L'acétonide **327** est ensuite déprotégé en 1 h dans un milieu HCl à 10% qui conduit bien à la déprotection totale de l'acétonide, mais aussi à une déprotection partielle du groupement MOM. Pour éviter cette déprotection non désirée, un mélange acide acétique/eau sera par la suite utilisé pour conduire au diol **328** avec un rendement de 85% (sans déprotection du groupement MOM). Puis ce diol est monoprotégé par un groupement TBS avec un rendement de 70% pour obtenir l'alcool **329**.

Schéma 86 : Synthèse de l'alcool **329**.

Parallèlement, le triol issu de la déprotection du groupement MOM par HCl (10%) sera monoprotégé lui aussi par un groupement TBS avec un rendement de 72%.

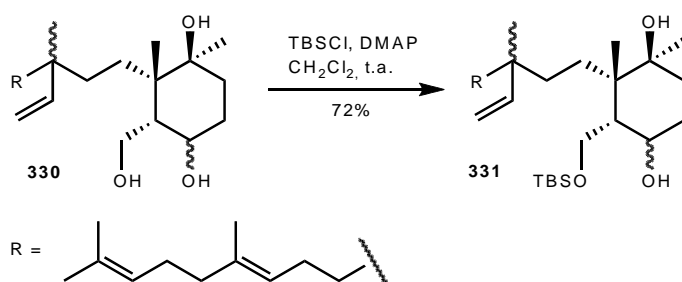


Schéma 87 : Protection TBS de l'alcool primaire.

Les alcools **329** et **331** sont ensuite soumis à une oxydation de Dess-Martin⁵⁴ pendant 1 h, pour donner les cétones correspondantes avec respectivement, 83% et 81% de rendement.

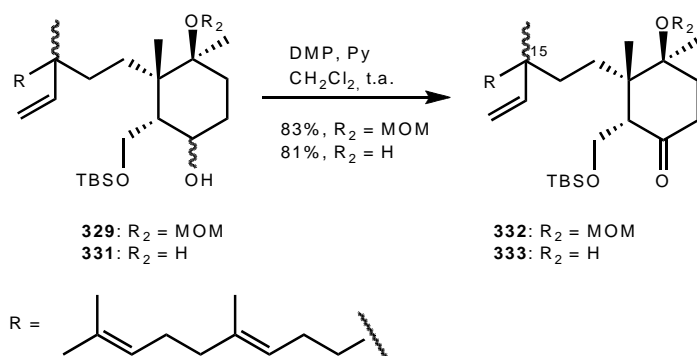


Schéma 88 : Oxydation de Dess-Martin.

Il est à noter que les produits ont été obtenus en mélange diastéréomérique (au niveau du C15) inséparable, même au niveau de la cétone **332**.

Nous avons alors arrêté la synthèse à ce niveau pour deux raisons. Tout d'abord, pour pouvoir nous tourner vers une autre méthode de couplage afin d'obtenir la chaîne latérale de l'iridal, et ensuite car formellement la synthèse de la partie "sud" est terminée.

En effet dans le cas de la synthèse de l'acide galbanique **4** développée au laboratoire,¹²⁰ la séquence réactionnelle effectuant la double homologation et la formyl-oléfination a été validée. Cette séquence est composée de cinq réactions comme indiqué sur le Schéma 89. Tout d'abord, la cétone **332** est attaquée par le lithien du bromure de propène,¹²¹ puis le groupement TBS est retiré afin d'oxyder l'alcool **334** dans une troisième réaction. L'aldéhyde **335** ainsi obtenu est alors soumis à une réaction de Wittig-Horner-Wadsworth-Emmons¹²² pour effectuer la double homologation. Enfin, la molécule **336** est traitée par du PCC dans les conditions de Dauben¹²³ pour avoir le réarrangement conduisant à l'aldéhyde conjugué **337** en mélange des deux régioisomères (le majoritaire est celui représenté).

Cela nous permet de dire que nous pouvons formellement atteindre l'aldéhyde **337** contenant l'ensemble du squelette de la partie "sud" de l'iridal.

¹²⁰ Réalisée par le doctorant Andrei Corbu et le docteur Juan Miguel Castro Marmol.

¹²¹ Paquette, W. D.; Taylor, R. E., *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 103-106.

¹²² Wadsworth Jr, W. S.; Emmons, W. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 1733-1738.

¹²³ Dauben, W. G.; Michno, D. M., *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 682-685.

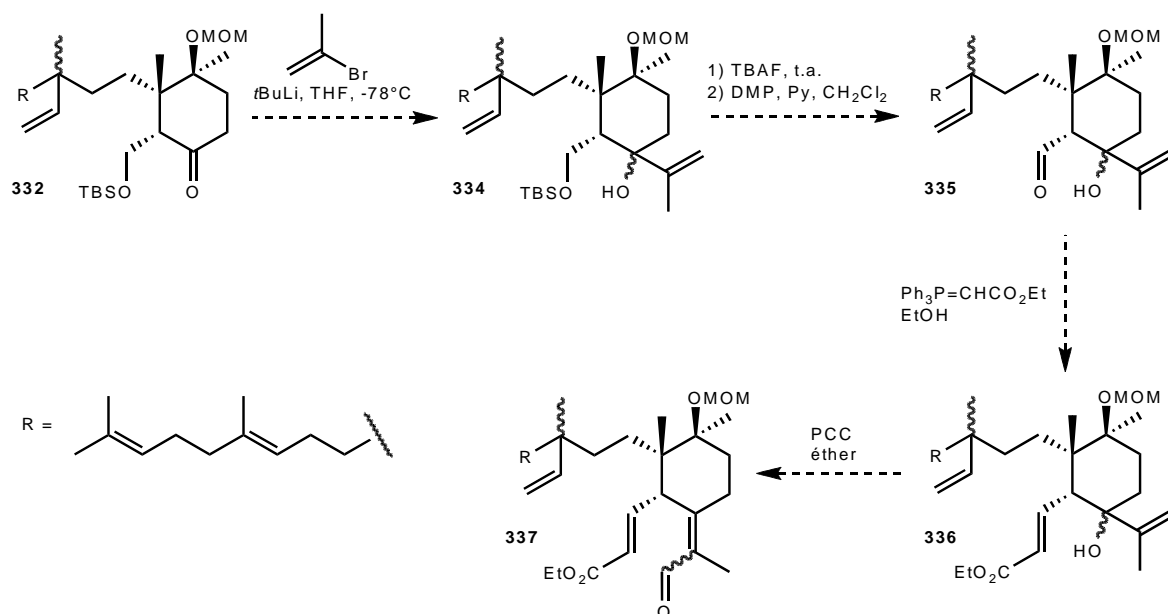


Schéma 89 : Synthèse formelle de la partie "sud" de l'iridal.

Avant de passer à la seconde stratégie qui consiste à ajouter le carbone 14, et malgré les résultats des différentes tentatives de greffer la chaîne farnésyle, nous avons voulu vérifier que l'élimination du carbone C13 excédentaire était faisable. Ce qui, si la réaction ne fonctionne pas, nous conforterait dans l'idée d'ajouter le C14.

2.2.3.5 Élimination du C13 excédentaire sur le cyclohexane.

Pour cela, nous avons utilisé notre aldéhyde **309** auquel nous avons fait subir la suite de réactions suivantes : formation de l'énolate en présence de KH dans le DME, puis piégeage de ce dernier par AcCl en présence de DMAP. Le brut réactionnel **338** est alors soumis à une ozonolyse dans le CH_2Cl_2 en présence de pyridine, avec réduction de l'ozonide par le DMS.⁸

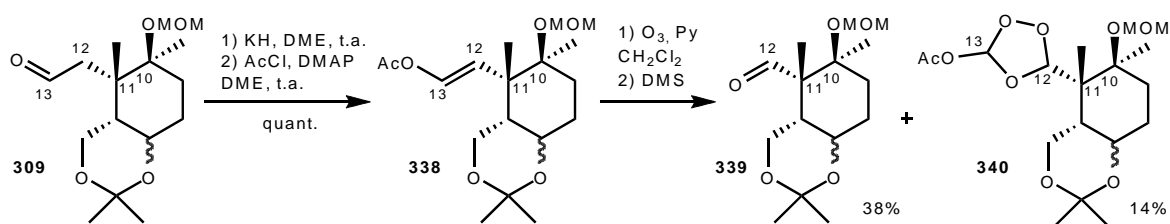


Schéma 90 : Ozonolyse.

Comme l'indique le Schéma 90, la réduction de l'ozonide secondaire **340** n'est pas totale, et ce dernier jouit d'une certaine stabilité, suffisante pour qu'il soit séparé de l'aldéhyde **339** par chromatographie sur gel de silice, et caractérisé. Les rendements de cette réaction sont malheureusement trop faibles (38% d'aldéhyde et 14% d'ozonide) pour que celle-ci soit viable.

Nous avons tout de même profité d'avoir l'aldéhyde **339** pour faire un essai d'addition du magnésien du bromure d'allyle. La réaction est conduite dans le THF à -78°C pendant 1 h. Le produit d'addition **341** est obtenu à 52% sous la forme d'un seul diastéréomère.

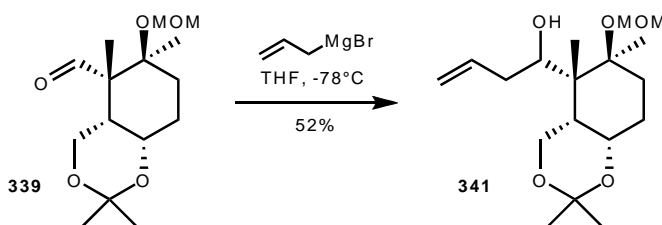


Schéma 91 : Addition d'un groupement allyle.

Devant les nombreux problèmes rencontrés pour additionner la chaîne farnésyle et pour retirer le C13 excédentaire, nous nous sommes tournés vers le géranyl-acétone **300** comme précurseur de la chaîne de l'iridal.

2.2.3.6 Couplage par échange halogène-métal avec le géranyl-acétone.

Plusieurs raisons nous ont poussés à utiliser le géranyl-acétone. Tout d'abord, d'un point de vue synthétique, il est plus élégant d'ajouter un carbone que de le retirer. Ensuite cela nous permet d'effectuer notre couplage en restant à une certaine distance du centre neo-pentylique en C11, qui est une source d'encombrement stérique important.

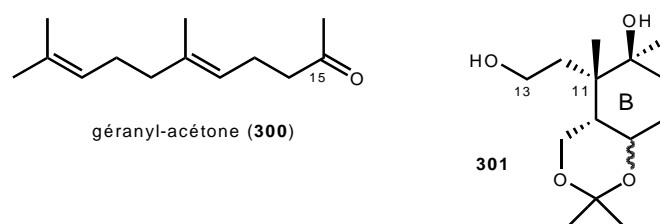


Schéma 92 : Un carbone manquant, le C14.

Deux possibilités s'offre alors, soit le carbone C14 manquant sera ajouté sur le cycle B, soit sur le géranyl-acétone **300**. Homologation qui doit aussi nous permettre d'introduire l'halogène afin de procéder à l'échange halogène-lithium. Nous allons voir que ces deux possibilités sont envisageables, et que la méthode utilisée pour l'homologation puis le couplage sera la même dans les deux cas.

Homologation du cycle B.

L'homologation du cycle B avec insertion d'un atome de brome se fait en une étape par réaction de Wittig entre l'aldéhyde **306** de notre substrat et le bromure de bromométhyl-triphényl-phosphonium ((Ph₃PCH₂Br)Br) en présence de *t*BuOK pendant 3 h avec un rendement de 40% (mélange *Z/E*: 1/1; récupération de 35% de produit de départ).¹²⁴

¹²⁴ a) Matsumoto, M.; Kuroda, K., *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 4021-4024. b) Viliers, P.; Vicart, N.; Ramondenc, Y.; Plé, G., *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 561-574. c) Avignon-Tropis, M.; Berjeaud, J. M.; Pougny, J. R., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 651-654.

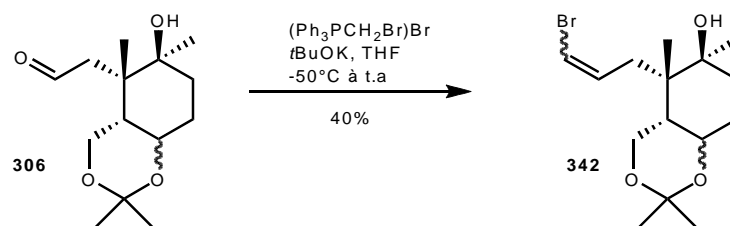


Schéma 93 : Bromométhylenation.

On met alors en réaction notre composé bromé avec le géranyl-acétone **300** suivant le mode opératoire de Duhamel,¹²⁵ qui consiste à faire réagir un bromure vinylique **342** avec du $t\text{BuLi}$ afin de procéder à l'échange halogène-lithium, puis à ajouter la cétone **300** pour obtenir le produit de couplage **343**.

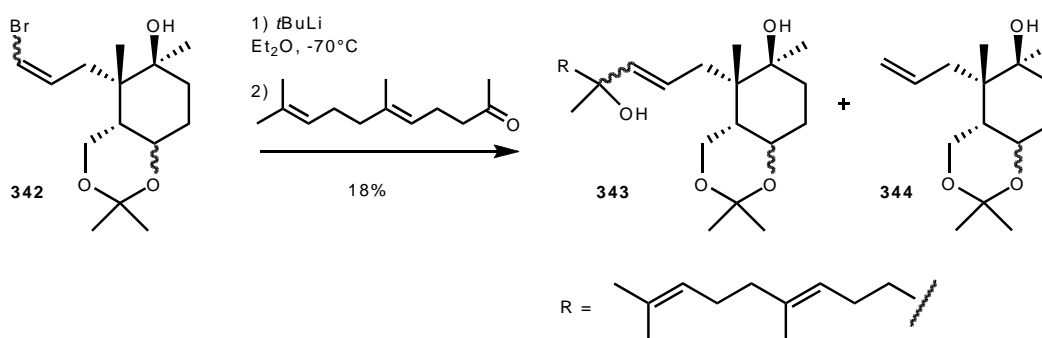


Schéma 94 : Échange brome-lithium et couplage avec le géranyl-acétone.

Le couplage a bien lieu mais avec un rendement de seulement 18% (**343**). L'échange brome-lithium ne peut être considéré comme la cause du faible rendement puisque l'on récupère après traitement le produit de réduction **344** et non le produit de départ **342**.

Avant d'essayer d'améliorer ce rendement, nous avons cherché à savoir si la réaction suivante fonctionne. En effet, dans le cas contraire, il nous sera très difficile d'obtenir la chaîne sous sa forme correcte, rendant ce mode de couplage caduc. Nous avons donc mis notre produit couplé dans les conditions d'un réarrangement de Dauben afin de former l'énone **345** désirée.¹²³

¹²⁵ Soullez, D.; Plé, G.; Duhamel, L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 1639-1645.

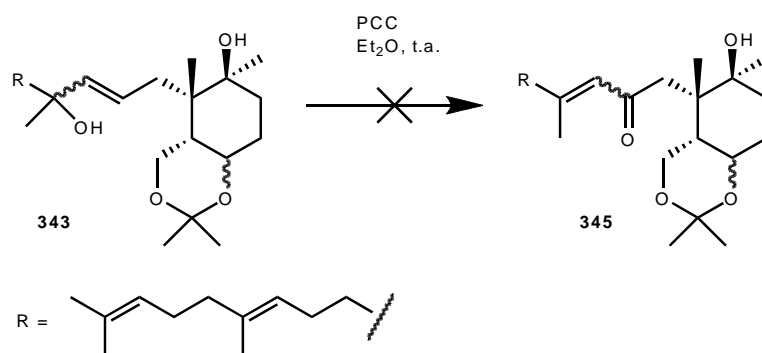
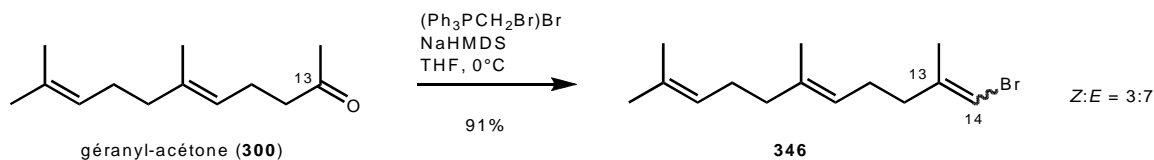


Schéma 95 : Le réarrangement de Dauben n'a pas lieu.

Malheureusement, la cétone conjuguée **345** ne se forme pas et seul le produit de départ **343** reste présent dans la solution. N'ayant pu obtenir la cétone conjuguée **345** et au vu des rendements bas de la réaction de couplage, nous nous sommes alors tournés vers la possibilité inverse, c'est-à-dire faire la bromométhylénation du geranyl-acétone.

Bromométhylénation du geranyl-acétone.

Afin d'effectuer la bromométhylénation du geranyl-acétone **300**, nous utilisons le NaHMDS comme base plutôt que le *t*BuOK, suivant le protocole utilisé par l'équipe de Kittaka.¹²⁶ Le produit synthétisé avec un rendement de 91% est un mélange de deux isomères *Z/E* inséparable (**346**), en proportion 3/7.

Schéma 96 : Synthèse du composé bromé vinylique **346**.

¹²⁶ Saito, N.; Matsunaga, T.; Fujishima, T.; Anzai, M.; Saito, H.; Takenouchi, K.; Miura D.; Ishizuka, S.; Takayama, H.; Kittaka, A., *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 4396-4402.

Les deux isomères étant inséparables, nous utiliserons ce mélange afin de valider notre voie de synthèse en espérant pouvoir les séparer plus tard.

On utilise alors les mêmes conditions que précédemment (conditions de Duhamel)¹²⁵ pour faire réagir le bromure vinylique **346** en présence de *t*BuLi sur l'aldéhyde **306** pendant 2 h.

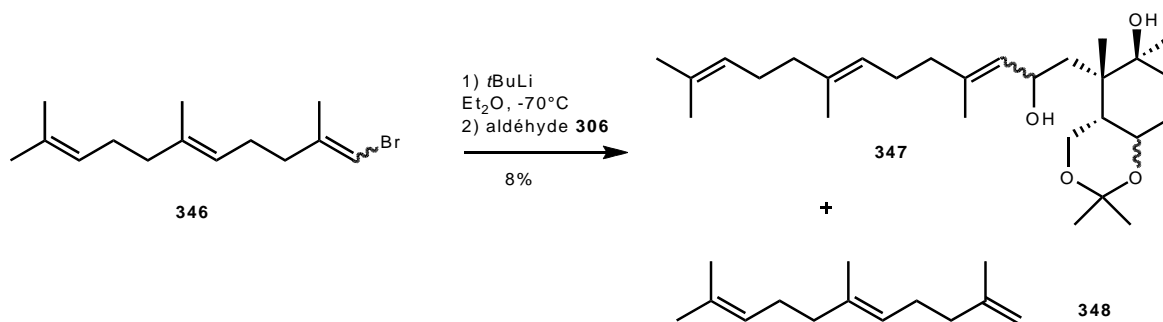


Schéma 97 : Couplage par échange halogène-lithium.

À nouveau, le rendement est faible et ce malgré l'échange halogène-lithium total, puisque l'on récupère uniquement le composé **348** (composé non-bromé) et pas de composé de départ bromé **346**. Nous avons alors cherché à protéger l'alcool tertiaire (en C10) de notre cycle B, supposant que celui-ci pouvait être en partie responsable du peu d'addition observée. Nous avons utilisé la protection MOM déjà utilisée précédemment pour obtenir l'aldéhyde **309** et le mettre en réaction. Après 1 h à -70°C, on obtient le produit de couplage désiré **349** avec 65% de rendement.

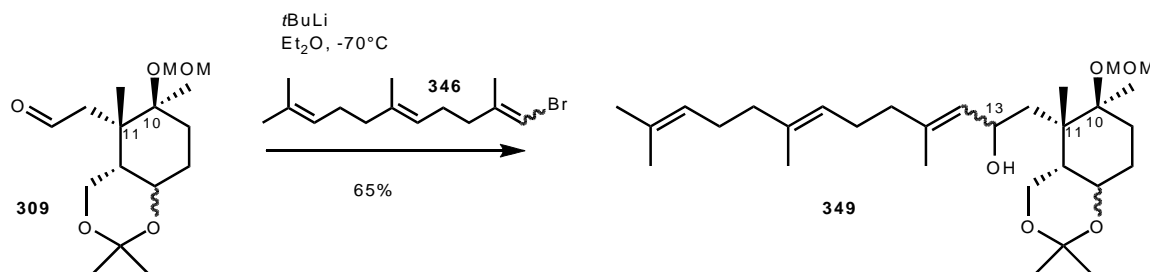


Schéma 98 : Réaction de couplage par échange halogène-lithium.

L'étape suivante consiste à éliminer l'alcool libre de notre chaîne homo-farnésyle. Mais que l'on tente d'obtenir le phosphate comme dans le cas de l'indium (2.2.3.4) afin de le réduire par le couple Li/EtNH₂, ou que l'on synthétise le tosylate afin de le réduire, les deux réactions nous ont conduit systématiquement à un produit d'élimination **350** comme indiqué sur le Schéma 99.

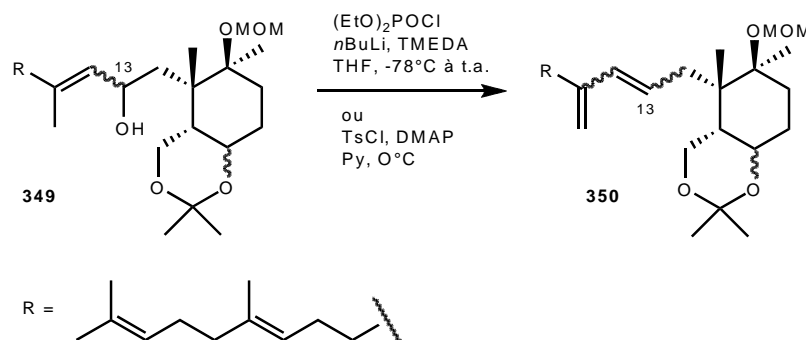


Schéma 99 : L'alcool allylique en C13 est très instable.

Nous avons alors oxydé l'alcool **349** afin de l'éliminer. Cela nous permettrait ensuite d'obtenir le thio-acétale qui pourrait être réduit avec le Nickel de Raney.¹²⁷ L'alcool **349** est mis à réagir avec du DMP en présence de pyridine dans le CH₂Cl₂.⁵⁴ Après 1 h, la cétone **351** est isolée avec un rendement de 45% (récupération de 35% de produit de départ).

La formation du thio-acétale a été essayée en mettant en réaction la cétone **351** et le dithiane en présence de BF₃.OEt₂.¹²⁷ La réaction comportait des risques puisque les insaturations de la chaîne latérale pouvaient peut-être réagir avec le très bon acide de Lewis qu'est le BF₃.OEt₂. Et en effet, un mélange complexe de produits a été synthétisé, ne montrant plus aucune trace de doubles liaisons en ¹H-RMN du proton, et un accroissement important des pics dans la région aliphatique.

¹²⁷ Dailey, O. D. Jr., *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 1984-1989.

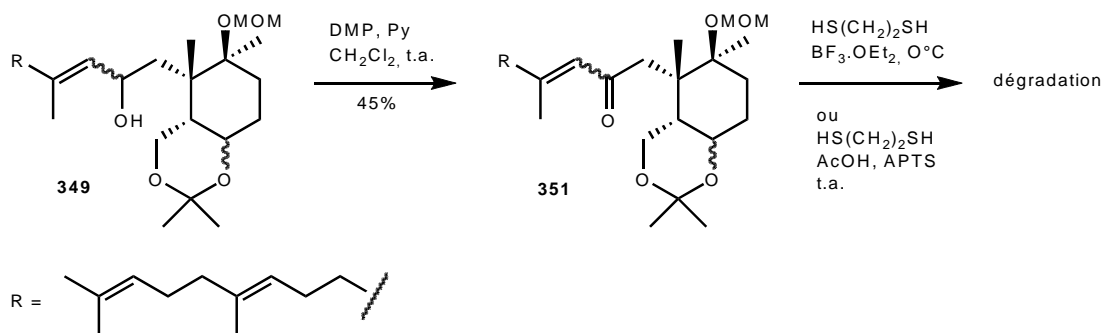


Schéma 100 : Oxydation de Dess-Martin et échec de la protection en thio-acétale de la cétone.

De même, si on utilise des conditions plus douces comme APTS catalytique dans l'acide acétique à la place du $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, un mélange complexe est obtenu et seul un proton d'insaturation reste visible sur les trois en temps normal.

Devant le problème que pose l'élimination de l'alcool allylique, nous avons pris la décision de simplement le protéger et de poursuivre notre synthèse afin de valider notre schéma réactionnel.

Une cyclisation inattendue mais pas inconnue.

L'alcool **349** a été protégé par un groupement acétate, suivant le protocole habituel. Puis nous voulions déprotéger l'acétonide afin de mettre en place les groupements fonctionnels de la partie "sud" de l'iridal. Mais lors de la mise en réaction du composé **352** dans un mélange acide acétique/eau, au lieu d'avoir une simple déprotection, nous avons pu observer une cyclisation conduisant au composé bicyclique **353**.

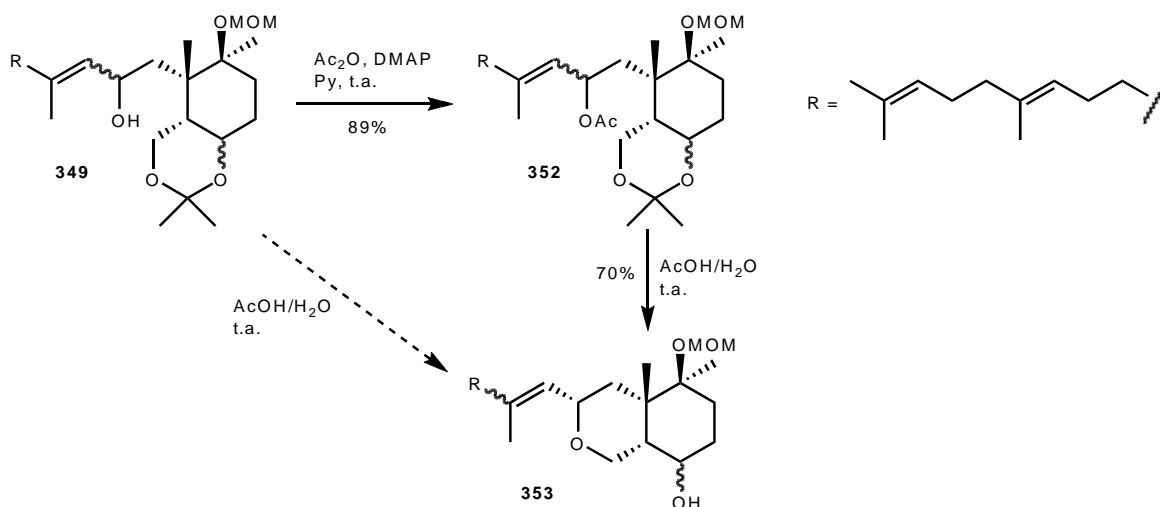


Schéma 101 : Une cyclisation inattendue.

Cette cyclisation confirme l'instabilité déjà visible de l'alcool allylique. Et après recherche dans la littérature, nous avons trouvé que cette cyclisation ne nécessite pas d'avoir un groupement acétate, et quelle peut s'effectuer directement avec l'alcool libre. Ainsi, Snowden et al. ont utilisé cette cyclisation dans des conditions aussi douces (TsOH.H₂O cat. dans le toluène), afin de synthétiser l'oxyde de rose.¹²⁸ Yonemitsu et al. ont obtenu des tetrahydropyranes par cyclisation dans un mélange HCl (4N)/THF (1:5).¹²⁹ Puis en 1994 l'équipe de Nakata a publié une étude de l'influence de la substitution de la double liaison sur cette cyclisation (en utilisant le BF₃.OEt₂ ou du CSA comme catalyseur),¹³⁰ montrant ainsi que la cyclisation n'a lieu que s'il y a au moins un groupement méthyle (et alkyle par extension) sur la position terminale de la double liaison. De plus, le groupement acétate n'est finalement pas nécessaire pour l'efficacité de la cyclisation, nous faisant ainsi gagner une étape.

Cette réaction inattendue nous a permis de simplifier notre mélange diastéréomérique, puisqu'elle passe très probablement par un intermédiaire carbocationique, ne conduisant qu'à une configuration (*S*) du carbone C13. Configuration prouvée par expérience ¹H-RMN-NOESY.

Sur le spectre 1H-NOESY, les taches de corrélation entre les protons H13 et H26, H6/H26, H7/H6 et entre les protons H14 et H16 sont flagrantes. Ce qui confirme la configuration de l'ensemble des centres stéréogéniques de notre molécule comme explicité sur la Figure 44.

¹²⁸ a) Snowden, R.L.; Muller, B.L.; Schulte-Elte, K. H., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 335-338. b) Snowden, R. L.; Linder, S. M.; Muller, B.L.; Schulte-Elte, K. H., *Helv. Chim. Acta*, **1987**, 70, 1879-1885.

¹²⁹ Noda, I.; Horita, K.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 1917-1920.

¹³⁰ Nakata, M.; Yasuda, M.; Kawakita, J., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1994**, 67, 22607-2610.

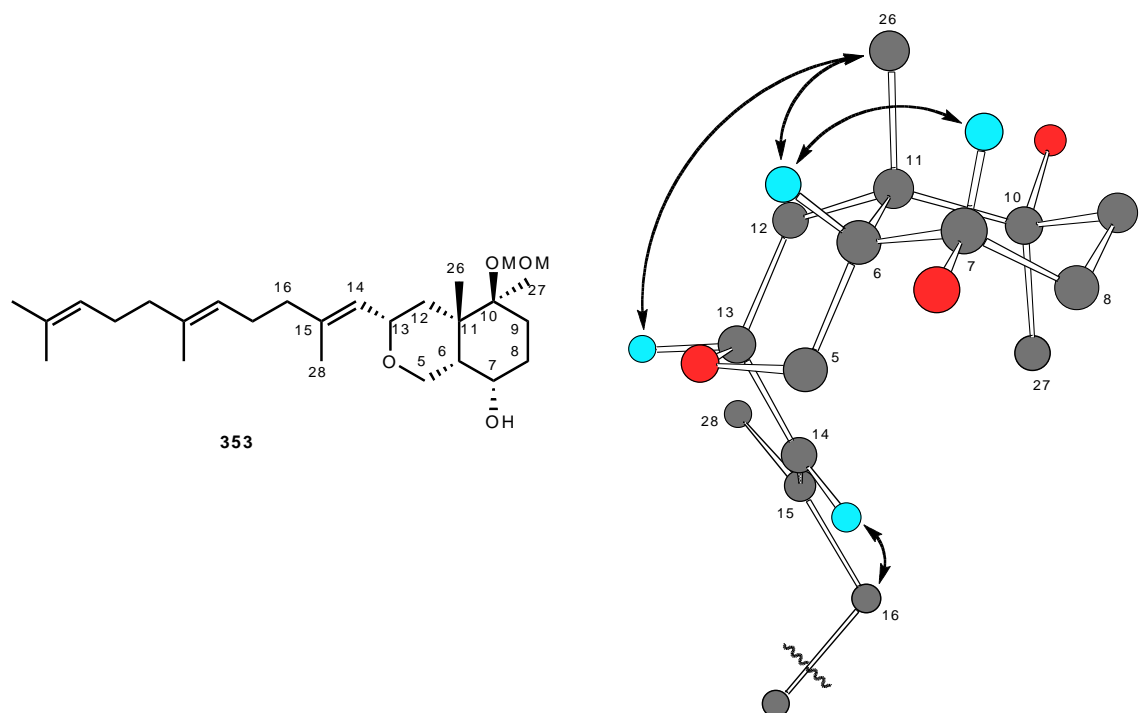
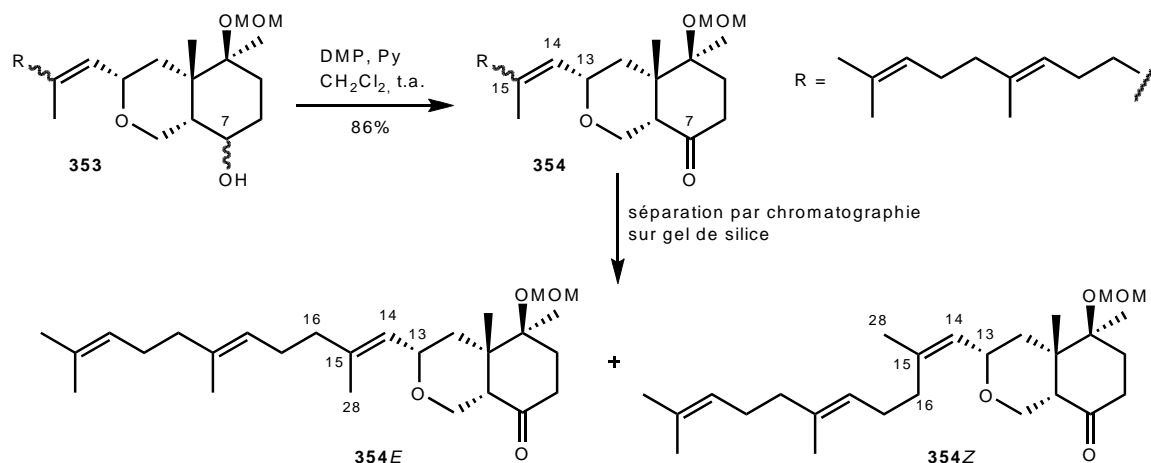


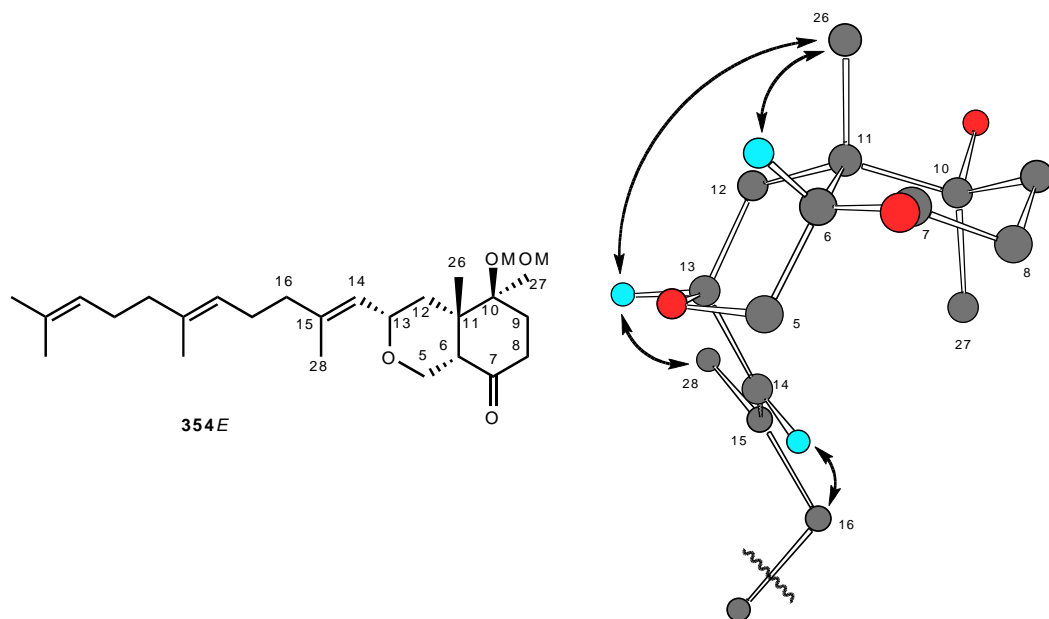
Figure 44 : Confirmation des configurations de l'alcool 353 par expérience ^1H -RMN-NOESY (représentation du conformère de plus basse énergie).

De plus, comme nous verrons plus tard (0.0.0.0), une nouvelle approche synthétique s'offre à nous.

L'oxydation de l'alcool en C7 se fait avec le DMP dans le CH_2Cl_2 en présence de pyridine,⁵⁴ conduisant à la cétone **354** avec un rendement de 86%. À cette étape, seule la double liaison en C14-C15 comporte encore deux isomères, et nous avons pu les séparer par chromatographie pour obtenir les cétones **354E** et **354Z** dans un rapport 75/25 (le rapport *E/Z* du bromure de départ est de 70/30 indiquant une addition légèrement supérieure de l'isomère *E*).

Schéma 102 : Oxydation de l'alcool 353 et séparation des isomères *Z* et *E*.

La configuration absolue de chacune des cétones a pu être confirmée par expérience ^1H -RMN-NOESY (Figure 45 et Figure 46). De plus, si on compare les spectres ^{13}C -RMN des deux cétones, on peut observer un effet de blindage pour les carbones C16 et C28 en fonction de la géométrie de la double liaison. Ces carbones sont blindés lorsqu'ils se trouvent en *cis* du carbone C13. Ainsi, le déplacement chimique (^{13}C -RMN) du carbone C28 est de 23,2 ppm dans le cas de la cétone **354Z** et de 16,9 ppm dans le cas de la cétone **354E**.

Figure 45 : Confirmation des configurations de la cétone **354E** par expérience ^1H -RMN-NOESY (représentation du conformère de plus basse énergie).

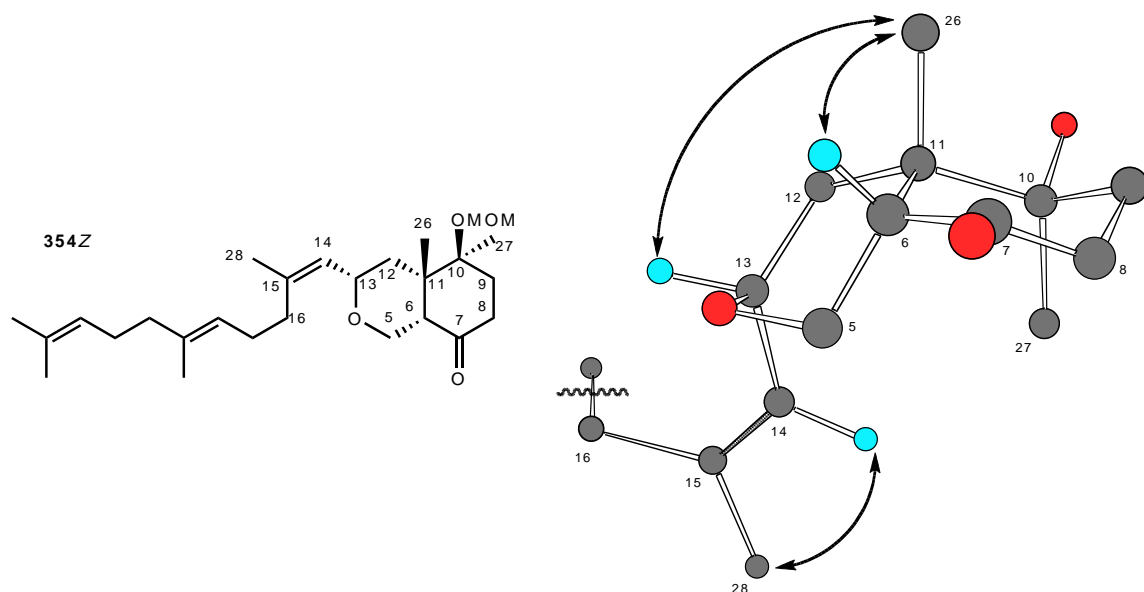


Figure 46 : Confirmation des configurations de la cétone 354Z par expérience ^1H -RMN-NOESY (représentation du conformère de plus basse énergie).

Nous avons donc mis à profit cette cyclisation qui nous a donné une *cis*-décaldine pour essayer d'épimériser le centre C6 afin d'obtenir la bonne configuration du dernier centre stéréogénique. Nos espoirs étaient fondés sur le fait que les *trans*-décaldine sont généralement plus stables que les *cis*-décaldine. Mais nous étions également conscients qu'il y avait peu de chance que cette épimérisation fonctionne pour des raisons conformationnelles. En effet, sur la Figure 47 sont représentés les conformères de plus basse énergie de la *cis* et de la *trans*-décaldine.

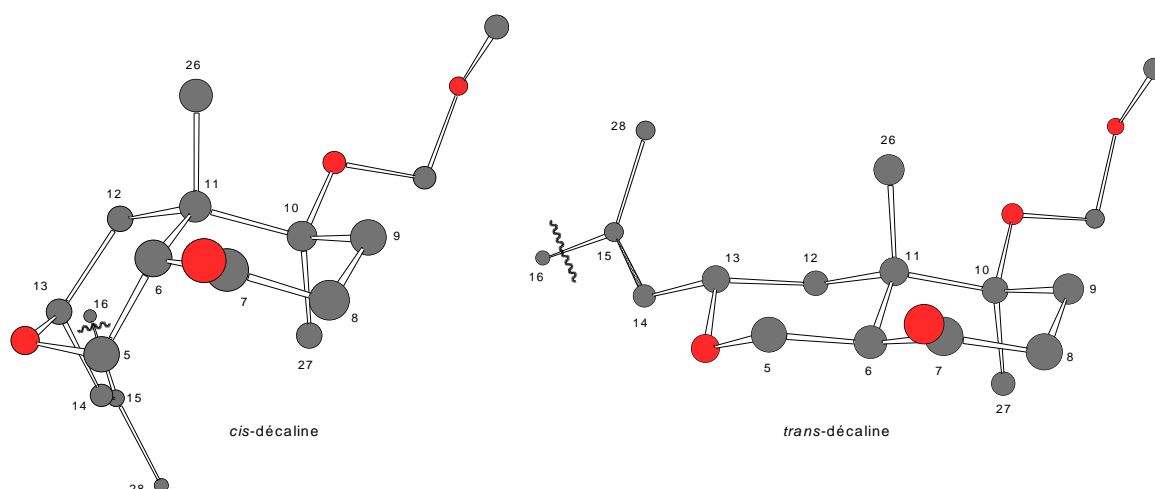


Figure 47 : Conformères de plus basse énergie de la cétone 354E : forme *cis* et *trans*.

On peut voir que la structure *trans* est beaucoup plus rigide et impose une conformation axiale au méthyle C26 dans les deux cycles, alors que la structure *cis* permet au méthyle C26 d'être en position équatoriale dans le cycle A.

Nous avons tout de même tenté d'épimériser le centre C6 et nous avons expérimenté quatre conditions basiques :

- KOH (5%) dans le méthanol à reflux.¹³¹
- NaHCO₃ dans le méthanol à reflux.¹³²
- *t*BuOK/*t*BuOH dans le THF à 70°C.¹³³
- LDA dans le THF à t.a.

Pour les deux premières conditions, seul du produit non-épimérisé est obtenu même après des temps de réaction de plusieurs jours. La troisième expérience conduit uniquement à la dégradation de la molécule. Enfin la réaction avec le LDA provoque une ouverture du cycle A puis une rétro-aldolisation comme indiqué sur le Schéma 103.

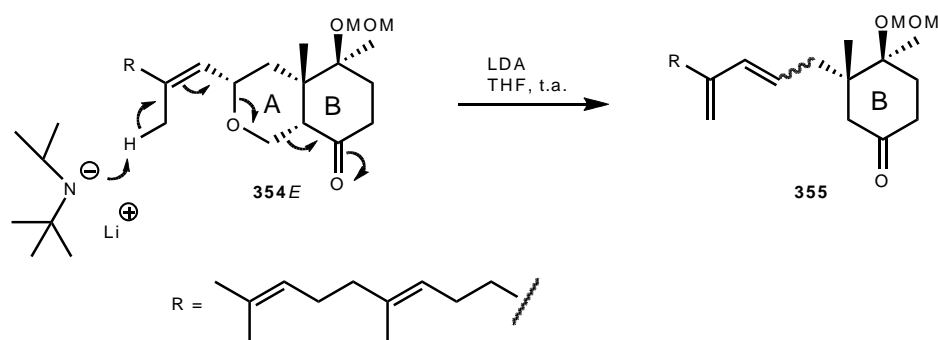


Schéma 103 : Mécanisme proposé pour l'obtention de la cétone 355.

¹³¹ Djerassi, C.; Marshall, D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 3986-3995.

¹³² Arsényiadis, S.; Rodriguez, R.; Spanevello, R.; Camara, J.; Thompson, A.; Guittet, E.; Ourisson, G., *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 7, 1255-1262.

¹³³ Hamon, S.; Birlirakis, N.; Toupet, L.; Arsényiadis, S., *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 4082-4092.

Ces résultats sont donc bien en accord avec ce que nous pressentions. Il n'est pas possible à ce stade d'épimériser le centre C6 afin d'obtenir la bonne configuration. Nous avons donc poursuivi notre synthèse des groupements fonctionnels de la partie "sud" de l'iridal.

Ajout des carbones C1, C2 et C25.

Le bromure de propényle a été mis en réaction avec le *t*BuLi dans le THF à -78°C . Après 20 min, la cétone **354Z** ou **354E** est ajoutée pour former les molécules **356Z** ou **356E** respectivement. L'addition se fait avec un rendement de 66% (18% de produit de départ) et un excès diastéréomérique de 84% en faveur de l'alcool α (attaque préférentielle par la face avant, configuration déterminée par 1H-RMN NOESY) pour le premier cas. Dans le cas de la cétone comportant la double liaison *E*, il est de 50% (ed = 50%, récupération de 12% de produit de départ). Dans ce dernier cas les deux diastéréomères ne sont pas séparables.

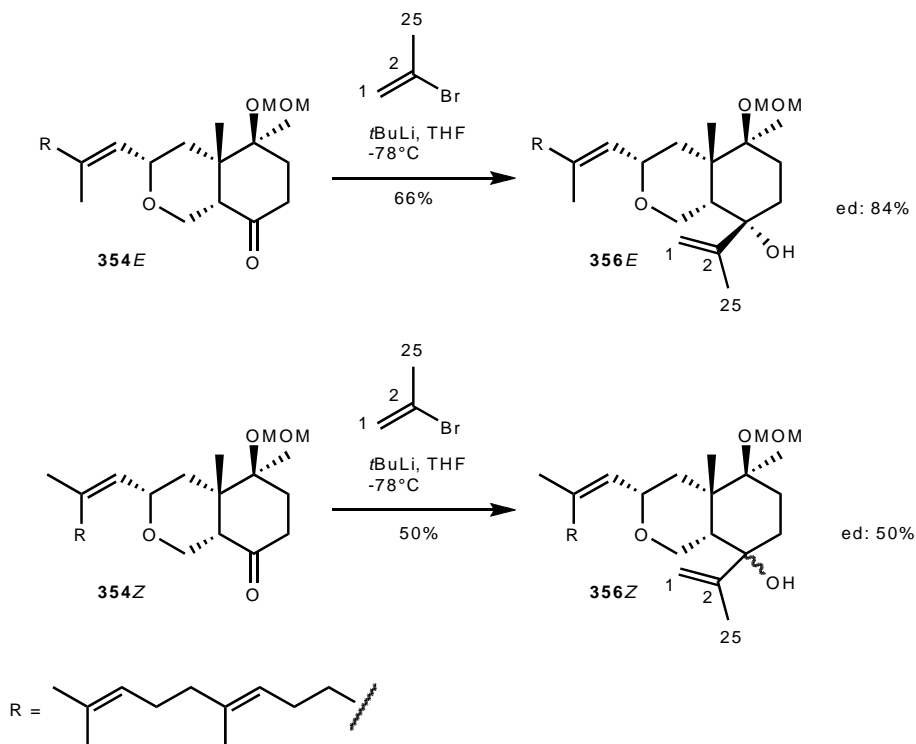


Schéma 104 : Addition du bromure de propényle sur la cétone **354Z/E**.

Nous avons ensuite mis l'alcool **356E** obtenu en présence de PCC dans l'éther afin d'obtenir un réarrangement de Dauben.¹²³ Mais cette réaction ne conduit pas au réarrangement voulu. Ceci est probablement dû à la structure trop rigide du bicyclic et à l'encombrement des groupements méthyles de part et d'autre du cycle B.

Nous avons finalement effectué quelques essais d'oxydation afin de synthétiser la lactone, ce qui nous permettra de procéder à la double homologation amenant les derniers carbones du squelette de l'iridal.

Test d'oxydation pour la formation de la lactone en C5.

Pour former la lactone, en position C5, nous avons utilisé l'oxydation au ruthénium(III) développé par Sharpless et al. en 1981 et utilisé par Niwa et al. lors de la synthèse de la (-)-anisatin.^{134,135} Nous avons donc introduit du RuCl₃ dans un mélange comportant l'alcool **356Ea**, du CCl₄, du NaIO₄, du CH₃CN et une solution tampon de phosphate pH = 7. Le tout est laissé à réagir pendant une nuit à température ambiante. Nous obtenons alors un mélange complexe qui par RMN nous indique plusieurs choses. Tout d'abord les deux protons en C5 ont disparu, laissant entendre que la lactone s'est bien formée, mais surtout que les doubles liaisons de la chaîne latérale ont elles aussi réagi conduisant à la présence d'un grand nombre de produits.

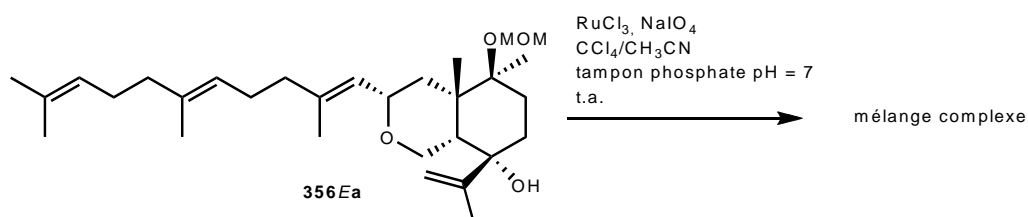


Schéma 105 : Essai de formation de la lactone en C5.

¹³⁴ Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B., *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 3936-3938.

¹³⁵ Niwa, H.; Nisiwaki, M.; Tsukada, I.; Ishigaki, T.; Ito, S.; Wakamatsu, K.; Mori, T.; Ikagawa, M.; Yamada, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 9001-9003

Pour éviter la dégradation des doubles liaisons, nous nous sommes tournés vers la synthèse d'un bicyclic plus simple qui ne comporte pas la chaîne latérale dans sa totalité. Sans toutefois nous empêcher de l'atteindre plus tard, une fois la lactone formée.

Utilisation du bicyclic comme nouvelle voie synthétique.

L'obtention du bicyclic nous permet d'envisager une nouvelle voie synthétique qui semble plus simple car elle retarde le moment d'introduction de la chaîne insaturée et donc elle permet d'effectuer les modifications fonctionnelles avec moins de contraintes.

Dans un premier temps, nous avons couplé un groupement vinyle sur l'aldéhyde **309** qui est la version simplifiée de la chaîne homofarnésyle. Nous obtenons le composé **357** avec un rendement de 91%, que nous avons mis à réagir dans un mélange acide acétique/eau (3:1) afin d'effectuer la cyclisation. Mais comme l'équipe de Nataka l'avait découvert,¹³⁰ l'absence de tout groupement alkyle sur le carbone terminal de l'insaturation ne permet pas la cyclisation et ne conduit qu'au produit déprotégé **358**.

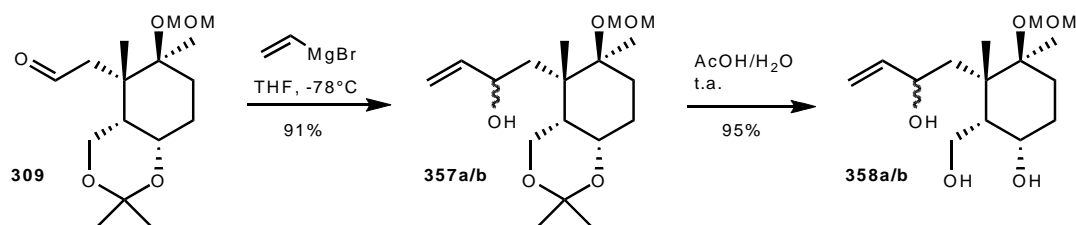


Schéma 106 : Addition d'un groupement vinyle et absence de cyclisation.

Nous avons alors mis en réaction l'aldéhyde **309** avec le bromo(2-méthyl-1-propényl)magnésium dans le THF à -78°C , pour obtenir l'alcool **359** de manière quantitative en 1 h (en mélange de deux diastéréomères 1:1). Le produit brut est directement engagé dans l'étape suivante, qui consiste à le laisser réagir 30 min à t.a. dans un mélange AcOH/H₂O pour obtenir la cyclisation avec un rendement de 90% sur les deux étapes. Un seul isomère **360** a été obtenu venant confirmer le passage par un intermédiaire carbocationique lors de la cyclisation.

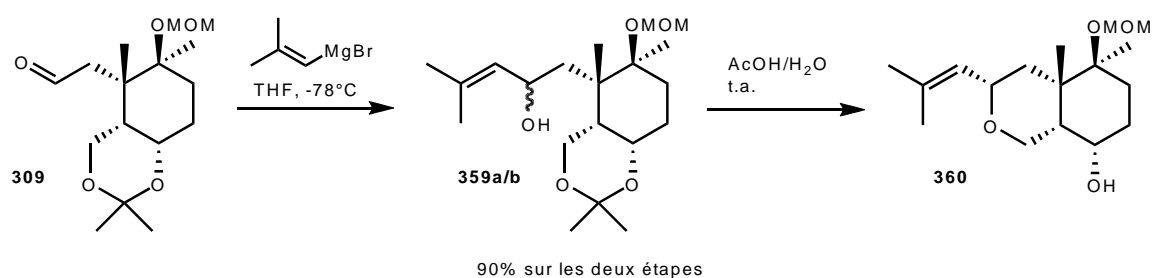


Schéma 107 : Synthèse d'un bicyclic ne comportant pas l'intégralité de la chaîne homofarnésyle.

L'alcool **360** est ensuite oxydé selon la méthode habituelle (oxydation de Dess-Martin, 86%),⁵⁴ et la cétone **361** est alors soumise aux mêmes conditions oxydantes de Sharpless explicitées dans le chapitre 0.

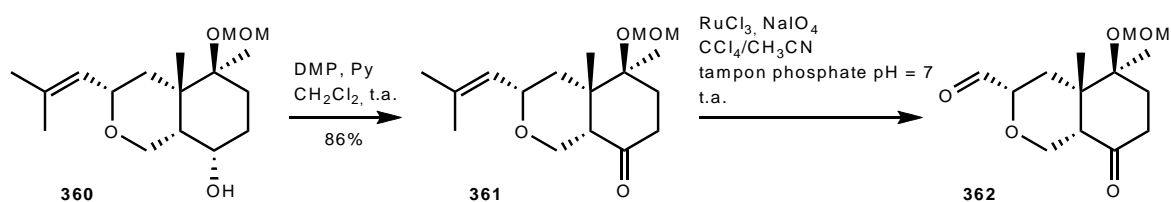


Schéma 108 : Nouvel essai de formation de la lactone.

Malheureusement, aucune formation de lactone n'est observée, et la double liaison laisse place à un aldéhyde. Cette dernière réaction n'a été effectuée que comme test et le composé **362** n'a pas été caractérisé entièrement.

Dans la possibilité où nous pourrions obtenir la lactone, il nous serait possible d'envisager une nouvelle voie de synthèse. En effet, comme représenté sur le Schéma 109, la chaîne latérale pourrait être introduite par un couplage au samarium selon la méthodologie développée par Kagan.¹³⁶ Puis la lactone serait ouverte afin d'effectuer la double homologation selon la méthode déjà décrite (§ 2.2.3.4). Enfin la partie aldéhyde

¹³⁶ Soupe, J.; Namy, J.-L.; Kagan, H.B., *Tet. Lett.*, **1984**, 25, 27, 2869-2872.

serait introduite par un réarrangement de Dauben comme effectué dans la synthèse de l'acide galbanique.¹²⁰

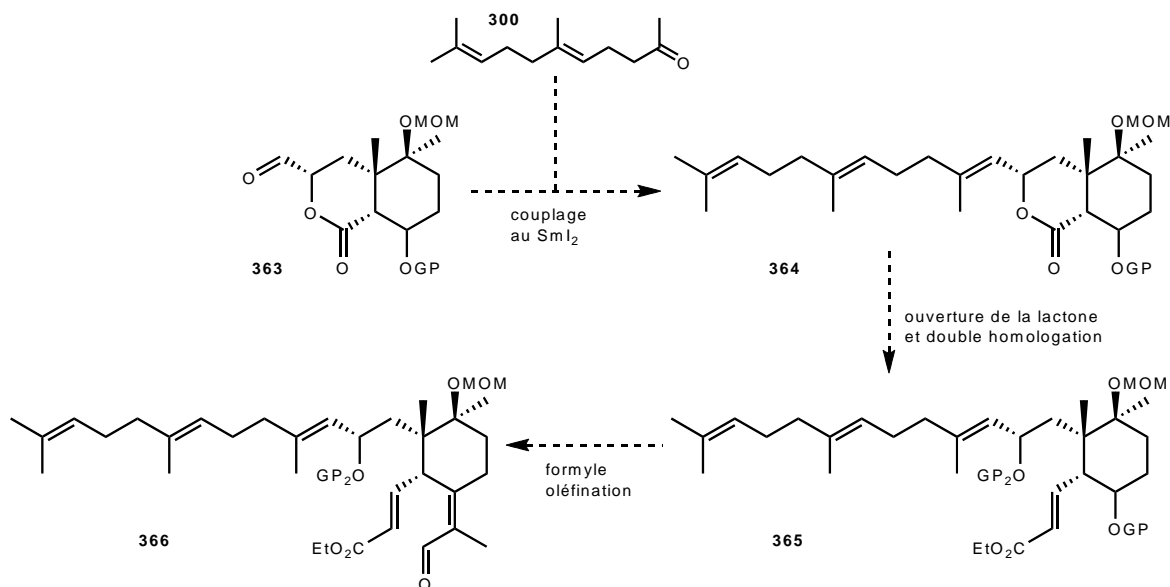


Schéma 109 : Voie de synthèse envisageable avec un couplage au samarium.

2.3 Conclusion.

Durant ce chapitre, nous avons vu que le produit de "cascade" **180** va nous permettre un accès facile au cycle B des iridals avec la configuration des deux centres quaternaires correctement fixée.

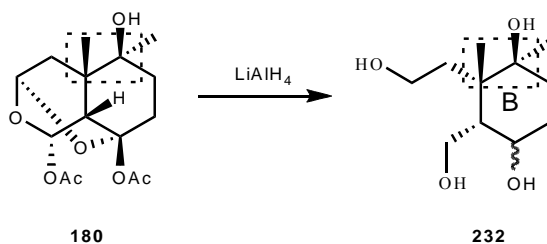


Schéma 110 : Réduction de la "cascade" **180** pour obtenir le cyclohexane **232**.

Pour plus d'efficacité, il a été préférable d'utiliser le produit de "cascade" **186** possédant l'alcool tertiaire protégé par un groupement méthoxyméthyle. De cette manière, nous avons éliminé les problèmes d'hydrosolubilité que nous avons lors de la formation du tétraol **232**. Et cela nous a aussi permis d'augmenter les rendements de la réaction de couplage.

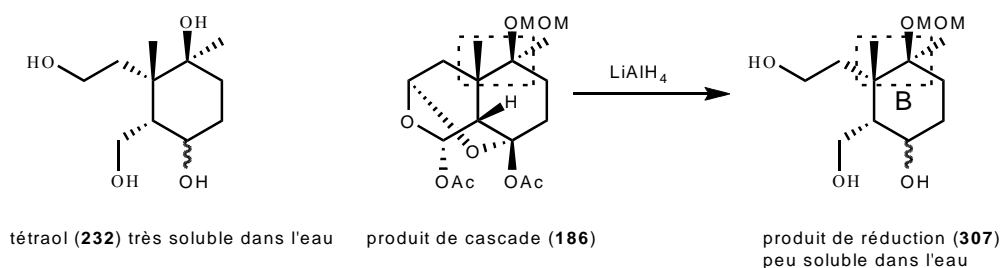


Schéma 111 : Utilisation bénéfique de la "cascade" 186 comportant l'alcool tertiaire protégé.

L'assemblage de la chaîne homofarnésyle nous a posé problème, et après avoir essayé plusieurs méthodes (barium, sulfone, en-amine, indium) nous avons réussi à y parvenir. Pour cela, nous avons effectué un couplage entre l'aldéhyde **309** et le bromure de vinyle **346**. Pour effectuer cette addition, nous avons fait un échange halogène-lithium entre le *t*BuLi et le bromure de vinyle **346**. Nous avons pu ainsi obtenir la molécule **349** qui comporte déjà 25 des 30 carbones qui composent l'iridal.

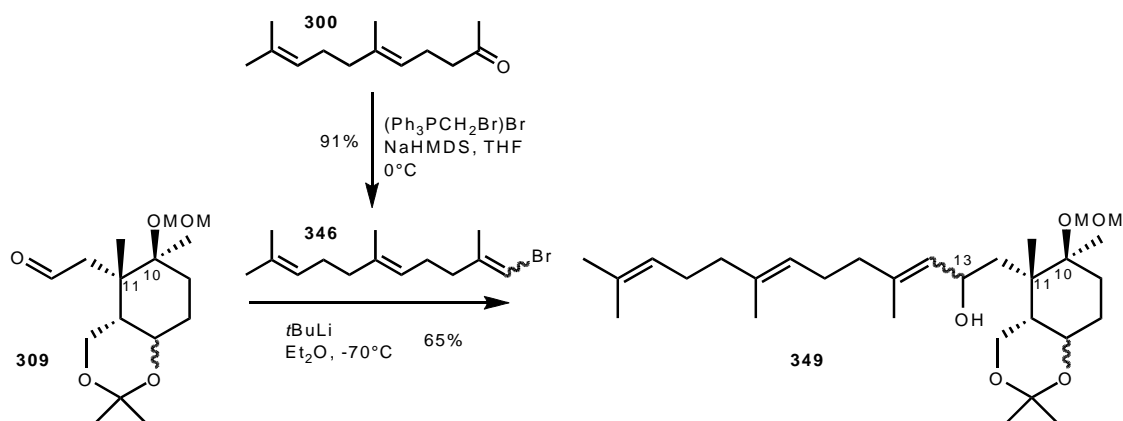


Schéma 112 : Synthèse de la chaîne homofarnésyle.

À l'aide d'une réaction de cyclisation inattendue (mais pas inconnue)¹²⁸ qui s'effectue dans des conditions douces (acide acétique/eau), nous avons pu former la quasi-intégralité du squelette de l'iridal. Seuls les atomes de carbones C3 et C4 manquent.

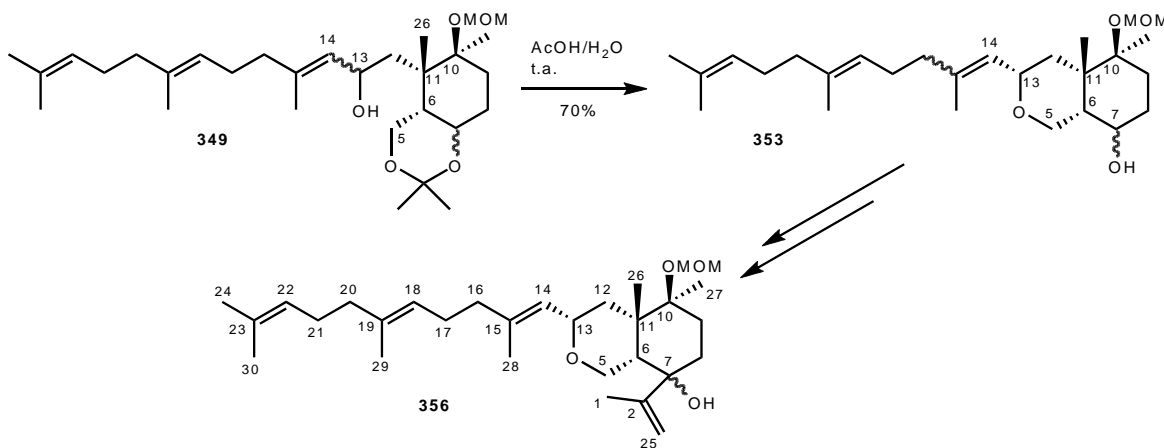


Schéma 113 : Approche de la synthèse de l'iridal.

Conclusions et perspectives.

Conclusion et perspectives.

2.4 Utilité de la réaction domino.

La réaction domino développée au laboratoire permet donc, par mise en réaction d'un diol insaturé avec du $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ d'obtenir des produits possédant une diversité structurale importante. Cette réaction comprend une succession de quatre transformations menant à un produit unique. La transformation clé est une expansion de cycle conduisant au produit dit de "cascade". Cette molécule peut ensuite nous permettre d'accéder à des cyclohexanes hautement fonctionnalisés avec un contrôle parfait de la stéréochimie.

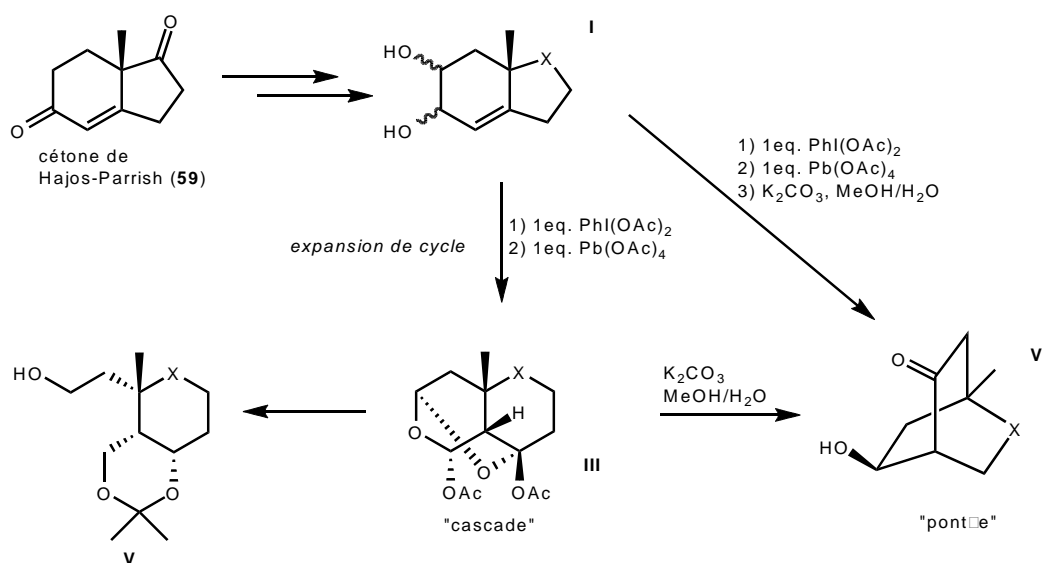


Schéma 114 : La réaction domino initiée par le $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ mène à une grande diversité structurale.

L'intérêt de cette réaction repose sur 3 points:

- Le premier centre asymétrique est introduit de manière catalytique lors de la synthèse de la cétone de Hajos-Parrish.
- La réaction est simple à mettre en oeuvre et ne conduit qu'à un seul produit, sans aucune trace de produit secondaire.

- Elle mène à des structures variées en fonction de la taille du cycle B et de l'ajout de réactif.

De plus, nos recherches nous ont permis de diminuer la quantité de plomb utilisé, puisque le premier équivalent peut avantageusement être remplacé par $\text{PhI}(\text{OAc})_2$. Et nous avons pu nous abstraire totalement du $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ en utilisant uniquement du $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ pour obtenir un produit de cascade, variant uniquement sur la configuration d'un groupement acétate, prouvant ainsi le passage par un mécanisme réactionnel différent entre le réactif à base de plomb et celui qui est à base d'iode.

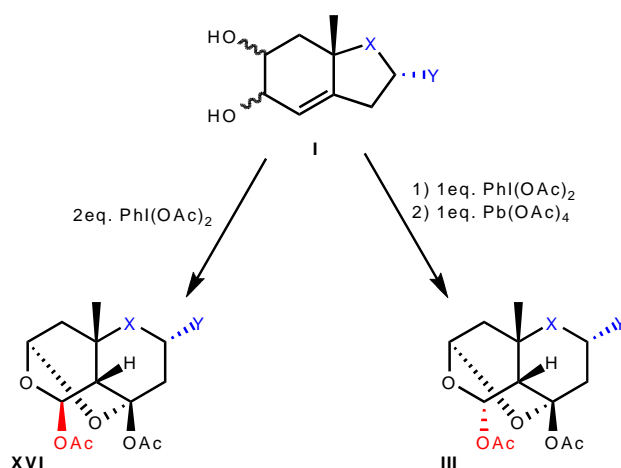


Schéma 115 : Différence de réactivité entre le $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ et le $\text{PhI}(\text{OAc})_2$.

2.5 Diversité fonctionnelle.

Le diol insaturé issu de la cétone de Hajos-Parrish peut être diversement fonctionnalisé, mais seules certaines positions permettent le bon fonctionnement de la réaction domino.

En effet, nous avons pu voir qu'il n'était pas possible de fonctionnaliser tous les centres du diol sans affecter l'efficacité de la réaction domino. D'une manière générale, la partie "sud" ne permet pas d'obtenir un produit de "cascade" si l'un des atomes de carbones se trouve être substitué.

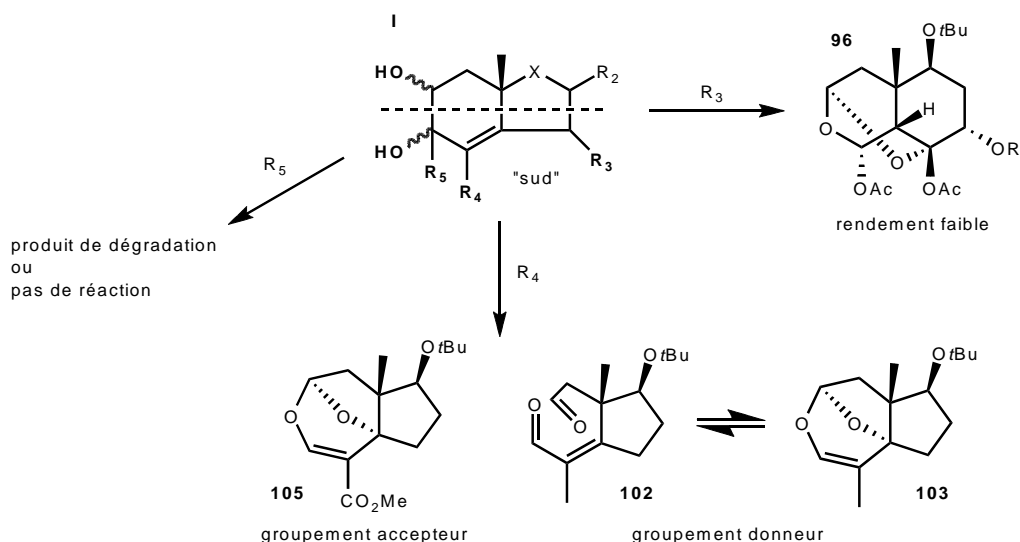


Schéma 116 : La partie "sud" accepte mal la fonctionnalisation.

Alors que la partie "nord", quant à elle, peut être très largement fonctionnalisée et mène à des produits de "cascade" avec de bons rendements. Ainsi, des groupements aussi variés que des alkyles, des alcools, des époxydes, des alcènes ou des alcynes ont été greffés sur le squelette de notre substrat.

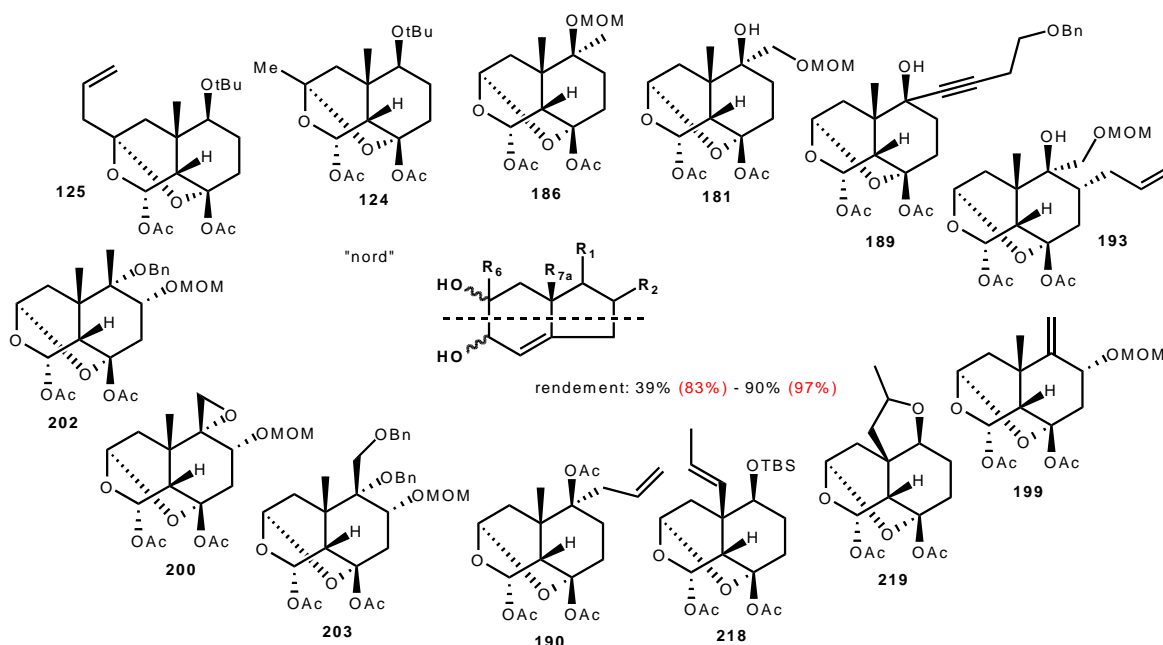


Schéma 117: La partie "nord" accepte une grande diversité fonctionnelle (rendement de la réaction, rendement moyen par transformation de la réaction domino).

Mais surtout, ces groupements sont introduits avec un contrôle total de la stéréochimie. En effet, la fonctionnalisation se fait sur le cycle à cinq chaînons avant la réaction de "cascade" et donc avant l'expansion de cycle, ce qui va permettre un contrôle bien supérieur à celui que l'on pourrait obtenir sur un cycle à six. Il nous est ainsi possible d'obtenir des centres quaternaires adjacents parfaitement définis, avec en plus, la possibilité de choisir la configuration absolue du second centre formé.

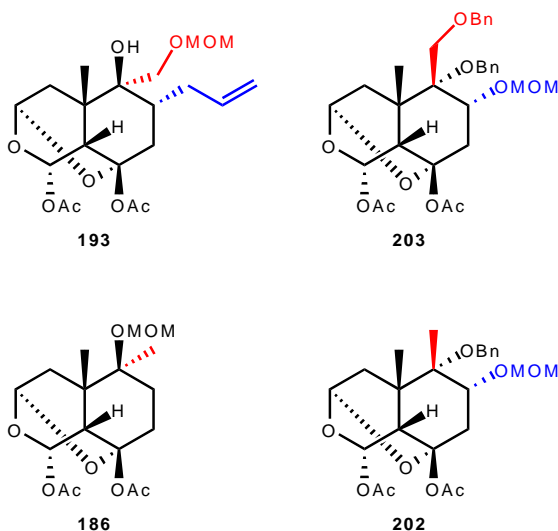


Figure 48 : Un contrôle total de la stéréochimie des centres formés.

2.6 Application à l'approche de la synthèse de la famille des iridals.

Il est possible d'utiliser cette réaction domino dans la synthèse de nombreuses molécules naturelles possédant des propriétés biologiques importantes. Ainsi, la famille des iridals est une cible de choix.

À l'aide de la réaction domino, nous avons pu synthétiser le noyau cyclohexane (cycle B) présent dans tous les représentants connus de la famille iridal, en contrôlant la stéréochimie des deux centres quaternaires adjacents, motif réputé pour sa difficulté à être installé et contrôlé.

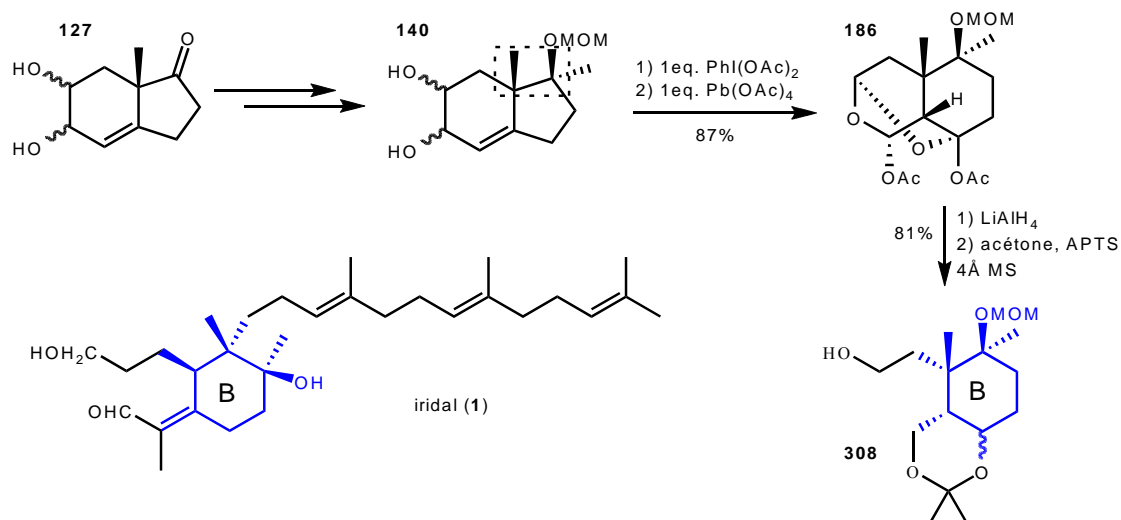


Schéma 118 : Obtention du cycle B des iridals.

Nous avons couplé ce cyclohexane **309** avec un composé bromé issu du géranyl-acétone afin d'obtenir la chaîne homofarnésyle de l'iridal. Et après une cyclisation en catalyse acide, nous avons branché les carbones C1, C2 et C25. Ce qui nous a permis d'obtenir la quasi-intégralité du squelette carboné de l'iridal (28 carbones sur 30).

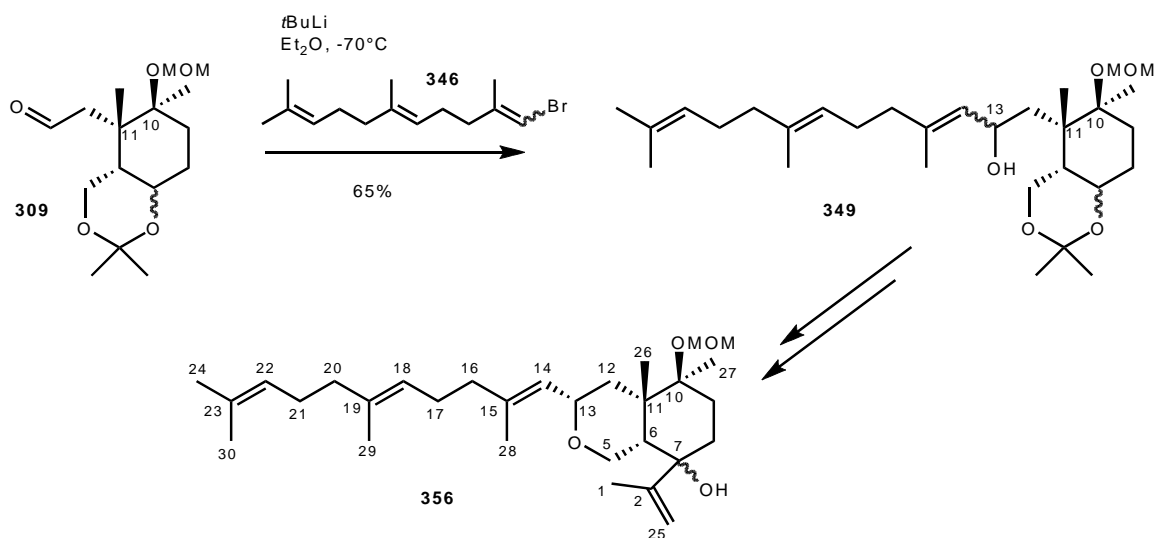


Schéma 119 : Installation de la chaîne homofarnésyle.

Et grâce au produit de couplage **349** comportant un hydroxyle en position 13, que nous avons obtenu, et au produit de "cascade" **219** comportant une fonction aldéhyde en

position 7a, nous avons désormais tous les éléments qui nous permettent d'accéder à la sous-famille des spiroiridals.

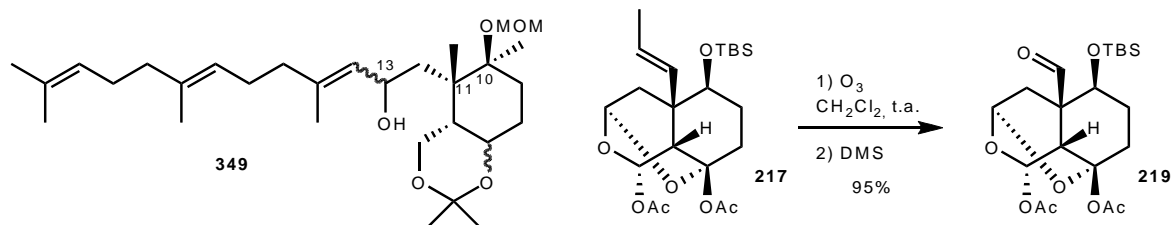


Schéma 120 : Deux méthodologies nous donnant accès aux spiroiridals.

Ainsi, comme représenté sur le Schéma 121, en utilisant les méthodologies mises au point pour obtenir un produit de "cascade" comportant une fonction aldéhyde en 7a, et pour greffer la chaîne terpénique, il nous sera possible de synthétiser le produit **367**, qui, une fois lactolisé, nous mènera aux spiroiridals comme, par exemple, le représentant **369**.

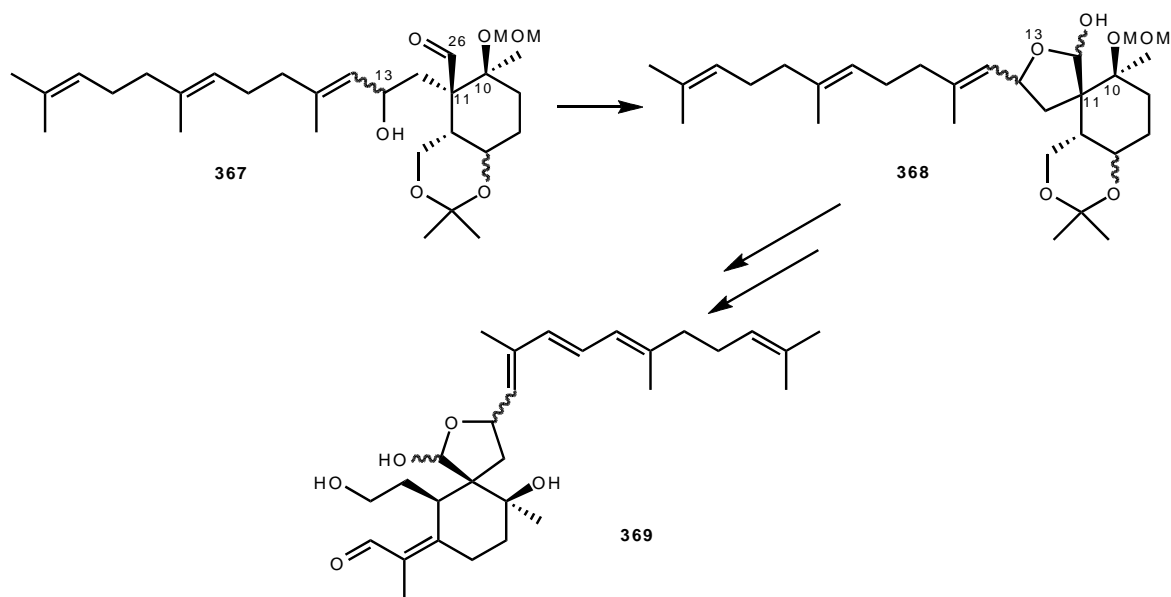


Schéma 121 : Voie de synthèse envisagée pour les spiroiridals.

Enfin, la synthèse de l'iridal se poursuit au laboratoire, avec pour objectif d'assembler la chaîne homofarnésyle sans groupement hydroxyle en C13 comme précédemment. Pour cela, nous envisageons d'utiliser l'aldéhyde **309** qui subira une

réaction de Wittig, puis une hydroboration afin d'obtenir l'alcool **371**. Cet alcool sera transformé en iodo afin de conduire à la phosphine **372**, qui sera ensuite couplé au géranyl-acétone **300** par une réaction de Wittig, de manière sélective en faveur de la liaison *trans*.

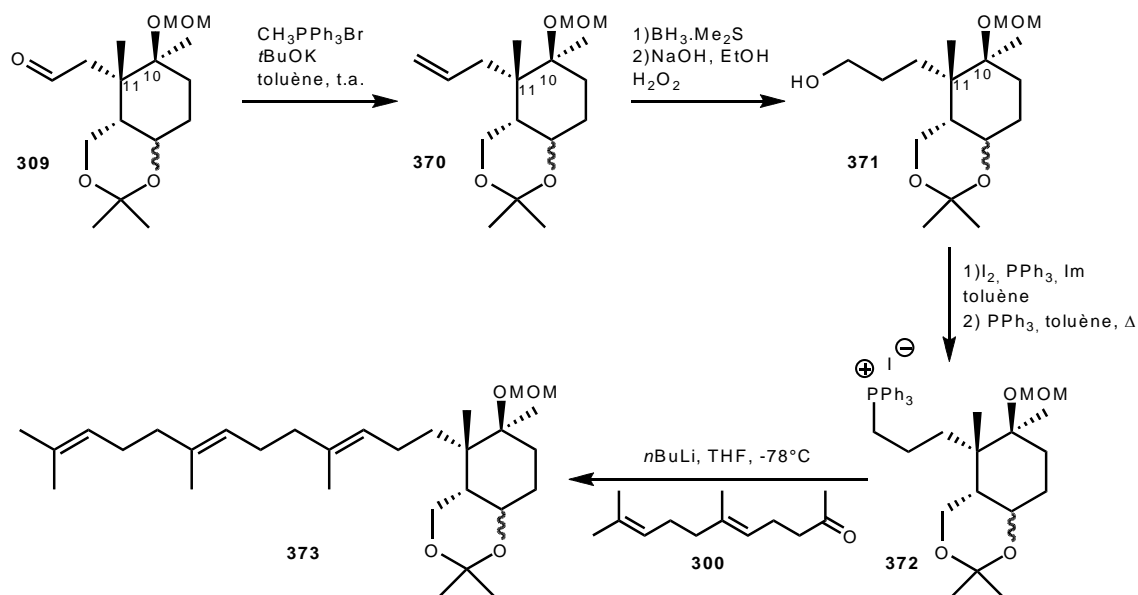


Schéma 122 : Couplage envisagé de la chaîne homofarnésyle.

Si cette méthodologie fonctionne,¹³⁷ il nous sera alors possible d'accéder à l'ensemble des iridals possédant une chaîne latérale variée tels les cycloiridals **6** et **243**.

¹³⁷ Recherche effectuée par le docteur Jesús Fernández Arteaga et le doctorant Andrei Corbu.

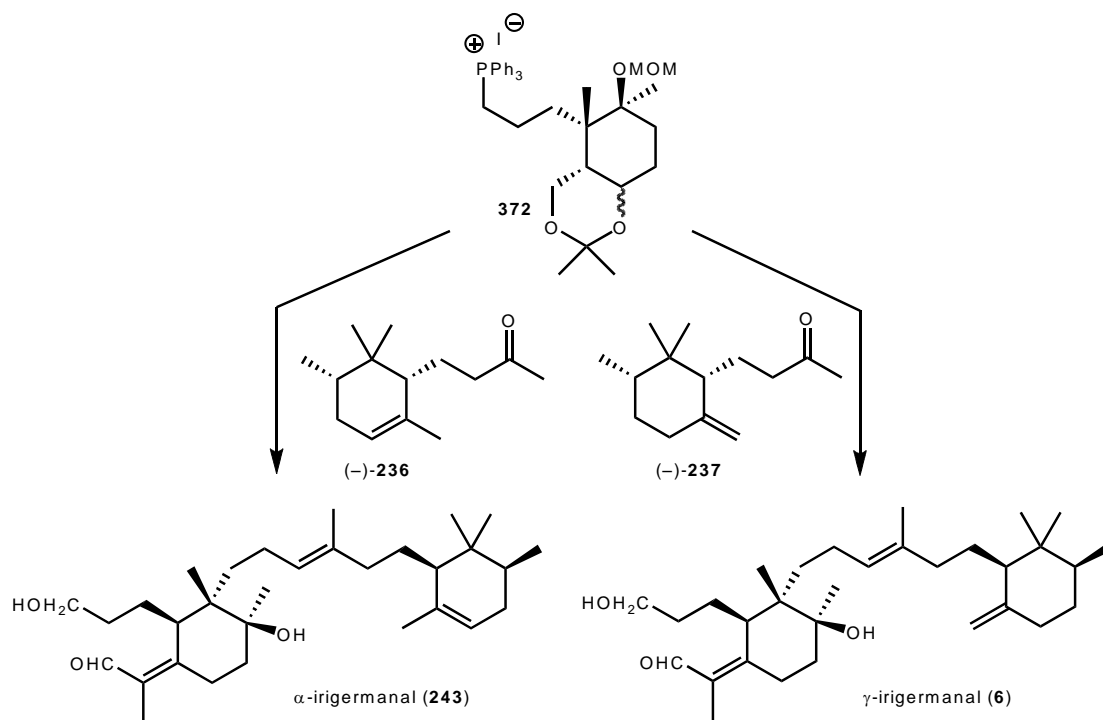


Schéma 123 : Accès aux cycloiridals.

Puis nous espérons améliorer la fonctionnalisation de la partie "sud". En effet, lors de la synthèse de l'acide galbanique réalisée au laboratoire,¹³⁸ l'aldéhyde ne se forme pas avec une stéréosélectivité totale. Cela n'est pas un problème dans le cas de l'acide galbanique, puisque ce dernier sera ensuite réduit pour obtenir un groupement méthyle. Mais dans le cas des iridals, il est préférable de l'obtenir de manière totalement régiosélective. Nous envisageons donc une autre méthode.¹³⁹ En partant du composé **374**, la cétone **375** serait obtenue en trois étapes selon la méthode mise au point au laboratoire. Nous désirons ensuite synthétiser l'acide $\alpha\beta$ -insaturé **376** afin d'effectuer une lactonisation menant au composé **377**. Cela nous permettrait d'obtenir l'aldéhyde de manière totalement régiosélective. La double homologation serait effectuée de la manière déjà décrite au § 0.0.0.0. Puis la chaîne homofarnésyle serait installée pour conduire à l'iridal **1**.

¹³⁸ Réalisée par le doctorant Andrei Corbu actuellement au laboratoire.

¹³⁹ Recherche effectuée par le docteur Jesús Fernández Arteaga et le doctorant Andrei Corbu.

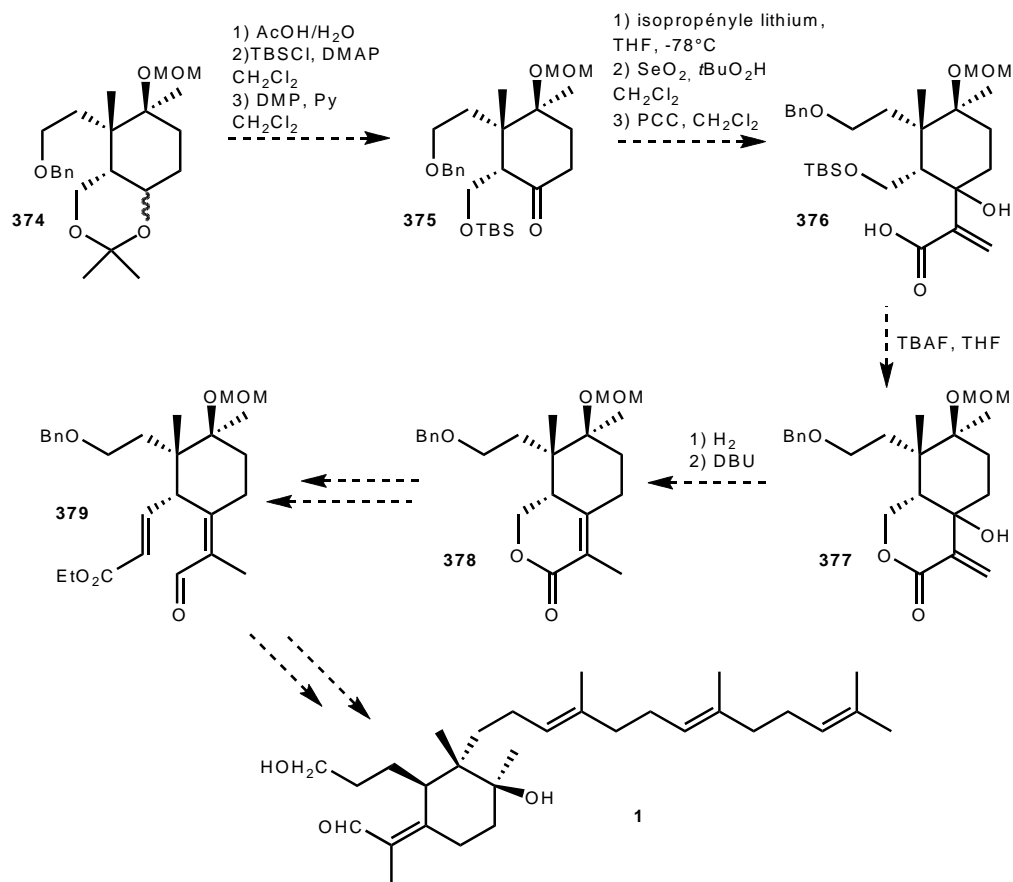


Schéma 124 : Voie de synthèse envisagée pour la fonctionnalisation de la partie "sud".

Nous possédons désormais les bases méthodologiques qui vont nous permettre la synthèse de chacun des représentants de la famille des iridals.

