

ÉCOLE DOCTORALE SANTE, SCIENCES BIOLOGIQUES ET CHIMIE DU VIVANT

THÈSE présentée par :
Geoffrey Dumonteil

soutenue le : **15 décembre 2015**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'Université d'Orléans**
Discipline/ Spécialité : Chimie

**Synthèse et pharmacomodulations de
composés naturels issus de plantes**

THÈSE dirigée par :

Sabine BERTEINA-RABOIN Professeur, Université d'Orléans – Directrice de Thèse

Co-encadrée par :

Marie-Aude HIEBEL Maître de conférences, Université d'Orléans

RAPPORTEURS :

Fabrice ANIZON Professeur, Université Blaise Pascal – Clermont 2
Delphine JOSEPH Professeur, Université Paris Sud

JURY :

Fabrice ANIZON	Professeur, Université Blaise Pascal – Clermont 2
Delphine JOSEPH	Professeur, Université Paris Sud
Marie-Christine SCHERRMANN	Professeur, Université Paris Sud – Présidente du jury
Patrick ROLLIN	Professeur, Université d'Orléans
Sabine BERTEINA-RABOIN	Professeur, Université d'Orléans – Directrice de Thèse
Marie-Aude HIEBEL	Maître de conférences, Université d'Orléans – co-encadrante de thèse

A Richard F. Heck, décédé le 10 octobre 2015.

Remerciements

Je remercie le professeur **Olivier Martin**, directeur de l'Institut de Chimie Organique et Analytique (UMR 7311) de m'avoir accueilli au sein de son unité pendant ces trois années.

Je tiens à remercier le professeur **Delphine Joseph** de l'université de Paris Sud et le professeur **Fabrice Anizon** de l'université Blaise Pascal d'avoir accepté de juger ces travaux et d'en être les rapporteurs. Mes sentiments vont aussi vers les professeurs **Marie-Christine Scherrmann** et **Patrick Rollin** qui ont accepté l'invitation à participer au jury de cette thèse.

Je souhaite remercier la région Centre qui a été le support financier de ce projet.

Mes sentiments vont vers le professeur **Sabine Berteina-Raboin**, qui a su me faire confiance en me confiant ce projet et qui a toujours soutenu mes idées et mes ambitions.

Je n'oublie pas **Marie-Aude Hiebel**, co-encadrante de ces travaux, avec qui j'ai beaucoup appris. Merci d'avoir été présente quand il fallait, de me stopper dans mes projets « fous » et d'avoir supporté ma maniaquerie au travail. Je te remercie d'avoir eu la patience de relire et de corriger ce manuscrit un grand nombre de fois.

Je tiens à remercier **Yann, Marie-Madeleine** et **Sandrine**.

Un merci aux membres du labo 4 : **Zahira** et **Zaki**. Ainsi qu'aux stagiaires **Margaux, Alexandra, Louis, Hassan** et **Florina**. Toujours au sein de ce labo, je remercie les élèves EDIFICE **Shaïma, Lin, Imane** et **Appoline** du lycée Voltaire, ainsi que leurs enseignants **M. Bertrand, M. Hellaudais** et **Mme. Gauthier**.

Je remercie chaleureusement **Isabelle Foucault, Christine Roussel, Montasser** et **Magalie**, de l'équipe MT180 à Orléans, pour leurs formations et leurs encouragements pendant ce concours. Merci à **Youssef Touré**, président de l'université d'Orléans, d'être venu assister à la finale nationale de MT180 à Nancy.

Un merci tout particulier à mes amis : **Laure, Romain, Benjamin, Jonathan, Maxime, Camille, Audrey, Fanny, Matthieu, Anthony, Marion, Hélène, Emilie, Doina, Romain, Gilles, Elodie, Samir, Jihen, Cédric, Nuno**, ces trois années n'auraient pas été les mêmes sans vous. Tout me manquera, du V&B le mercredi soir aux folles soirées en passant par nos pauses café. Les mots ne seront jamais assez forts pour vous dire à quel point vous allez me manquer... Mais je sais que nous ne perdrons jamais une bonne occasion de nous retrouver. Mention spéciale à **Laure, Romain** et **Jo**, qui comme moi vont quitter ce cocon amical vers de nouveaux horizons. **Laure**, les excellents moments passés ensemble resteront à jamais dans ma mémoire, tout comme le nombre de verres renversés ou cassés dans les bars (étrange rituel n'est-ce pas ?). Je tiens à remercier mes « groupies » **Laure, Benjamin, Romain** et **Hélène** qui ont pris sur leur temps pour venir me voir à Nancy. Bravo **Romain** d'avoir réussi à me faire rire dans ce moment en écorchant mon prénom de façon exotique. ☺

Une pensée pour mes amis de longue date : **Egon, Etienne, Jean-Baptiste, Claire** et **Noémie**.

Je tiens à remercier ma copine **Stéphanie**, qui a accepté et supporté de me voir partir à Orléans. Ces trois ans ont été une véritable torture sentimentale pour nous deux mais, nous avons tenu bon ! Ton soutien, ton sourire et ta confiance m'ont permis de continuer à avancer dans le succès comme dans les échecs. Je n'aurais jamais assez de lignes ni de temps pour te remercier et te dire à quel point tu es essentielle à mon bien-être, je t'aime.

Mes sentiments vont vers mes sœurs et mon frère, **Sarah, Victoria** et **Frantz** avec qui je passe d'incroyables moments. Vous me manquez tous les jours...

A mes parents, mes grands-parents, ma famille, merci pour vos encouragements et votre soutien.

Sommaire

Remerciements	1
Liste des abréviations	5
1^{ère} Partie : Introduction bibliographique générale – Synthèse de composés diéniques conjugués par couplage métallo-catalysé	7
I. Introduction	8
II. Les réactions de couplage.....	9
A. Les réactions d'homocouplage	9
B. Les réactions de couplage croisé	10
C. Les réactions de couplage croisé à partir d'alcynes	21
D. Réduction d'alcynes	28
III. Conclusions	30
2nd Partie : Synthèse totale de l'acide abscissique.....	31
I. Le diabète.....	32
A. Généralités	32
B. Les traitements du diabète	34
II. Les peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ)	38
B. Conclusion	42
III. Les phytohormones	43
A. Définition et généralités	43
B. Les Auxines	43
C. Les cytokinines	44
D. L'éthylène	45
E. Les gibbérellines.....	46
F. L'acide abscissique	48
IV. Etat de l'art.....	51
V. Résultats et discussions.....	61
A. Objectifs des travaux de thèse	61
B. Synthèse de l'acide abscissique : Voie A	61
C. Synthèse de l'acide abscissique : Voie B	68
D. Synthèse de l'acide abscissique : Voie C	69
VI. Conclusions	77
3^{ème} Partie : Couplage de Mizoroki-Heck sans solvant : optimisation et applications...	78
I. Généralités sur la réaction de Mizoroki-Heck	79
II. Application du couplage de Mizoroki-Heck à la synthèse de composés diéniques	84
III. Résultats et discussions.....	91

IV. Pharmacomodulations de l'acide abscissique.....	103
A. Synthèse des acides par saponification	103
B. Synthèse d'un bioisostère.....	105
V. Conclusions	108
4 ^{ème} Partie : Synthèse de benzothiazoles par catalyse à l'iode	110
I. Généralité sur les réactions catalysées par l'iode	111
II. Résultats et discussions.....	121
III. Conclusions	125
Conclusion et perspectives	126
Partie Expérimentale.....	130
I. Conditions générales.....	131
II. Composés synthétisés dans la 2 nd Partie	132
III. Composés synthétisés dans la 3 ^{ème} partie	140
A. Conditions générales	140
B. Descriptions des composés synthétisés	141
IV. Composés synthétisés dans la 4 ^{ème} partie	168
A. Conditions générales	168
B. Descriptions des composés synthétisés	169
Bibliographie	179

Liste des abréviations

Ac : acétyle	DTBP : di- <i>tert</i> -butylperoxyde
Acac : acétylacétone	
ACN : acétonitrile	Et : éthyle
APTS : acide <i>para</i> -toluène sulfonique	
atm : atmosphère	FDA : Food and Drug Administration
ATP : Adénosine tri-phosphate	
	GLUT4 : Glucose transporter type 4
Bmim : butylméthylimidazolium	
Bn : benzyle	Hex : hexyle
Bu : butyle	HRMS : spectrométrie de masse haute résolution
CCM : chromatographie sur couche mince	IR : infra rouge
CLHP : chromatographie en phase liquide à haute performance	
Cod : cyclooctadiène	LAH : tétrahydroaluminat de lithium
Cp : cyclopentyle	LDA : lithium diisopropylamine
<i>m</i>-CPBA : acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque	
Cy : cyclohexyle	Me : méthyle
	MOM : méthoxyméthyle
DAD : détecteur UV à barrette de diodes	MsCl : chlorure de mésyle
DBa : dibenzylidèneacétone	
DCM : dichlorométhane	NMO : <i>N</i> -méthylmorpholine <i>N</i> -oxyde
DIBAL-H : hydruure de diisobutylaluminium	PEG : polyéthylèneglycol
DIPEA : diisopropyléthylamine	PPTS : <i>para</i> -toluènesulfate pyridinium
DMB : 2,3-diméthylbutane	Ph : phényle
DMF : diméthylformamide	PLE : pig liver esterase
DMS : sulfure de diméthyle	Ppm : partie par million
DMSO : diméthylsulfoxyde	Pr : propyle
Dpe ou dppe : 1,2-bis(diphénylphosphanyl)éthane	Py : pyridine
Dppp : 1,2-bis(diphénylphosphanyl)propane	quant. : quantitatif
Dppf : 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène	

Rf : rapport frontal

RMN : résonance magnétique nucléaire

t.a. : température ambiante

TBAB : bromure de tétrabutylammonium

TBACl : chlorure de tétrabutylammonium

TBHP : hydroperoxyde de *tert*-butyle

TBS ou TBDMS : *tert*-butyl-diméthylsilyle

THF : tétrahydrofurane

TFP : Trifuranylphosphine

TMS : triméthylsilyle

TPAP : perruthénate de tétrapropylammonium

Ts :tosyle

UV : ultra-violet

1^{ère} Partie : Introduction
bibliographique générale –
Synthèse de composés diéniques
conjugués par couplage métallo-
catalysé

I. Introduction

On appelle diène, une molécule possédant deux fonctions alcènes. Il existe différentes sortes de diènes, on les classe en trois catégories (Figure 1) :

- Les diènes non conjugués, c'est-à-dire que les fonctions alcènes sont séparées par au moins 2 liaisons simples ou encore par un atome ne permettant pas la conjugaison des liaisons,
- Les diènes conjugués, c'est-à-dire que les alcènes ne sont séparés que par une seule liaison simple.
- Les allènes, des molécules dont les deux alcènes sont portés par le même carbone.

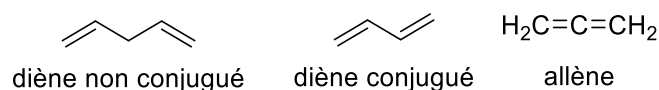


Figure 1 - Les trois catégories de diènes.

Les diènes conjugués sont présents dans de nombreuses molécules naturelles (Figure 2), ces structures sont donc d'un fort intérêt synthétique et il est important et nécessaire de développer de nouvelles approches afin de concevoir des molécules possédant une telle fonction.

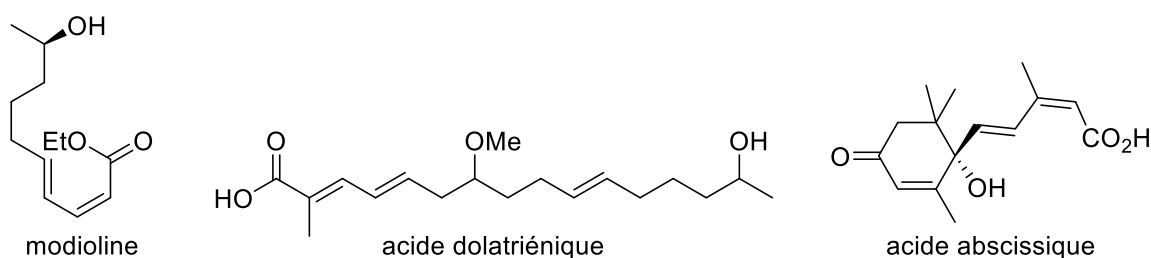


Figure 2 - Molécules naturelles possédant une fonction diène conjuguée.

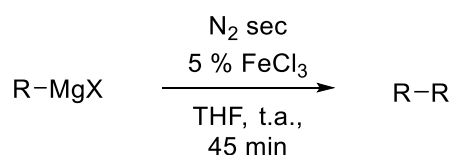
L'objectif principal de ces travaux de thèse est la synthèse de l'acide abscissique, une molécule naturelle possédant un bras diène 1,3-conjugué. Afin de synthétiser ce composé, il sera nécessaire d'avoir un panel de réaction permettant d'obtenir des diènes conjugués. De très nombreuses réactions permettent d'obtenir ce motif, et plus particulièrement les réactions de couplages. Nous allons donc faire un bilan de ces réactions de couplages utilisant des métaux divers et variés comme le nickel, le palladium, ... au travers principalement d'exemples permettant l'accès à des molécules naturelles. Pour cela nous nous intéresserons à des applications récentes, de 2000 à 2015 afin d'avoir une vue d'ensemble des possibilités pouvant être mises en jeu pour la synthèse de notre molécule cible.

II. Les réactions de couplage

A. Les réactions d'homocouplage

Généralement un homocouplage est une réaction parasite d'un couplage croisé entre deux espèces chimiques par un catalyseur métallique. Cependant il est possible de favoriser ce type de couplage avec certains métaux, ou encore en ne mettant en réaction qu'un seul réactif à coupler.

Il est possible d'obtenir des diènes conjugués par des réactions d'homocouplage. L'équipe de Cahiez a récemment mis au point deux conditions d'homocouplage à partir de dérivés organomagnésiens.¹ Leur première condition utilise du chlorure de fer (III) comme catalyseur. Cette méthode est très efficace sur des composés aryles (Tableau 1, entrées 1 et 2) mais montre aussi une activité intéressante sur des composés vinyliques. En effet l'homocouplage du bromure de (*E*)-styrylmagnésium sur lui-même conduit principalement au composé (*E/E*) avec un rendement de 68 % (Tableau 1, entrée 4).



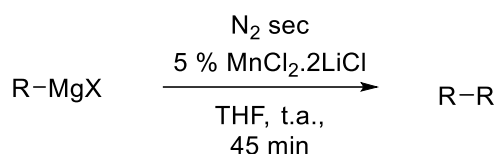
Entrée	RMgX	Produit	Rendement (%)
1			88
2			70
3			60
4			68

Tableau 1 - Homocouplage d'organomagnésiens en présence de FeCl₃

Cette méthode est efficace pour l'homocouplage entre carbones sp² mais s'avère inopérante sur les carbones sp¹. L'équipe de Cahiez a alors mis en place une seconde méthodologie en utilisant un dérivé de manganèse : le chlorure de manganèse (II). En effet il s'avère que ce composé a un comportement similaire quant au couplage de composés organomagnésiens. Les conditions du précédent homocouplage sont appliquées avec le manganèse et conduisent à de très bons résultats. L'application de cette méthode au composé aryle donne de meilleurs rendements (Tableau 2, entrées 1 et 2). Cette tendance est confirmée sur les composés diènes avec une augmentation de près de 30 % sur le composé di-butyle (Tableau 2, entrée 3). Il est intéressant de noter que cette réaction d'homocouplage permet de conserver la configuration *Z* ou *E* des composés organomagnésiens de départ. Après réaction le composé majoritairement obtenu correspond au diène conjugué de

¹ Cahiez G., Moyeux A., Buendia J., Duplais C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 13788.

configuration *E/E* ou *Z/Z* (Tableau 2, entrées 4 et 5). Cette méthode a pu être étendue à la synthèse de composés alcyne et divers produits sont obtenus avec de très bons rendements (Tableau 2, entrées 6 et 7). L'intérêt de ce type de composés diynes conjugués réside dans la possibilité de les réduire en diènes conjugués.



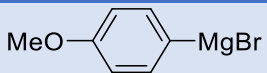
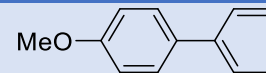
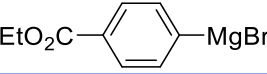
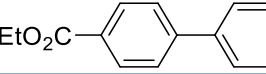
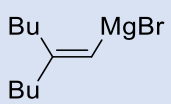
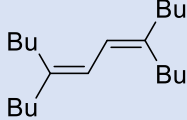
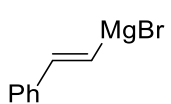
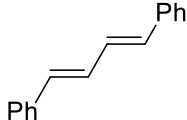
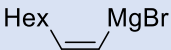
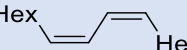
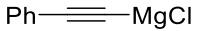
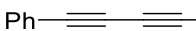
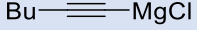
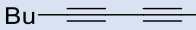
Entrée	RMgX	Produit	Rendement (%)
1			95
2			80
3			88
4			90
5			92
6			89
7			91

Tableau 2 - Homocouplage d'organomagnésien en présence de MnCl_2

B. Les réactions de couplage croisé

1. La métathèse des alcènes

La métathèse est une réaction de couplage entre deux unités vinyloxy, catalysée par un complexe métallique, comme par exemple les catalyseurs de Grubbs ou de Schrock.^{2,3} Cette réaction permet de former des composés 1,3-diéniques par fermeture de cycle, on nomme cette réaction « Ring-Closing Metathesis » (métathèse par fermeture de cycle). Plusieurs équipes ont développé des méthodes pour obtenir des composés 1,3-diènes avec plus ou moins de succès. Mais récemment, l'équipe de Fürstner a mis au point une méthode efficace permettant d'obtenir des composés diéniques conjugués en ayant un contrôle de la stéréosélectivité.⁴

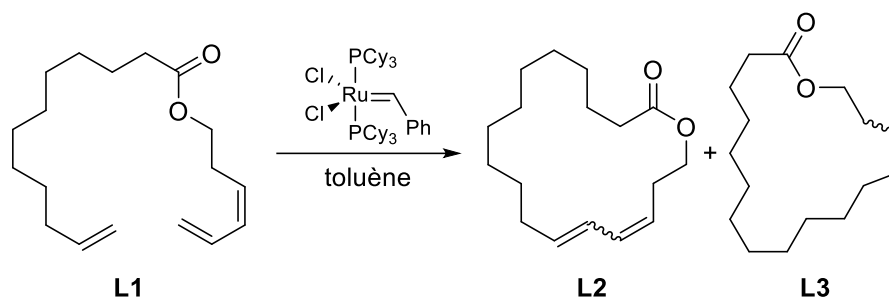
Dans un premier temps ils ont constaté la faible sélectivité pour l'isomère *E,Z* par rapport aux des deux autres isomères possibles, en utilisant le catalyseur de Grubbs de première génération. De

² Nguyen S. T., Johnson L. K., Grubbs R. H., Ziller J. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 3974.

³ Bazan G. C., Oskam J. H., Cho H. N., Park L. Y., Schrock R. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 6899.

⁴ Gallenkamp D., Fürstner A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 9232.

plus ils ont observé une réaction parasite de contraction de cycle conduisant à un alcène simple **L3** (Tableau 3).



Entrée	Catalyseur	Température (°C)	Temps (h)	L2 (dr)	L3 (dr)
1	Grubbs I	20	24	86 % (3:1:1)	14 % (5:1)
2	Grubbs I	110	22	91 % (2,7:1:1)	9 % (5:1)
3	Grubbs II	20	24	< 5 %	95 % (7:1)
4	Grubbs II	110	22	12 % (1:3:4)	88 % (6:1)

Tableau 3 - Métathèse par fermeture de cycle avec le catalyseur de Grubbs de 1^{ère} et de 2^{ème} génération.

En utilisant le catalyseur de première génération à 20 °C, le composé **L2** se forme à hauteur de 86 % mais le composé *E,Z* attendu est en mélange avec des composés parasites minoritaires (Tableau 3, entrée 1). En augmentant la température à 110 °C, et en présence de $\text{Cy}_3\text{P}(\text{O})$, le rendement est légèrement amélioré mais en défaveur du composé *E,Z* qui voit sa quantité, par rapport aux autres composés, diminuer (Tableau 3, entrée 2). Il est intéressant de voir que l'utilisation du catalyseur de Grubbs de seconde génération favorise la contraction de cycle au détriment du composé **L2** (entrées 3 et 4).

Face à ce problème de sélectivité, l'équipe de Fürstner propose l'utilisation d'un groupement silylé sur le diène ainsi qu'un changement de catalyseur, afin de forcer la fermeture de cycle en faveur du composé *E,Z* (Schéma 1).

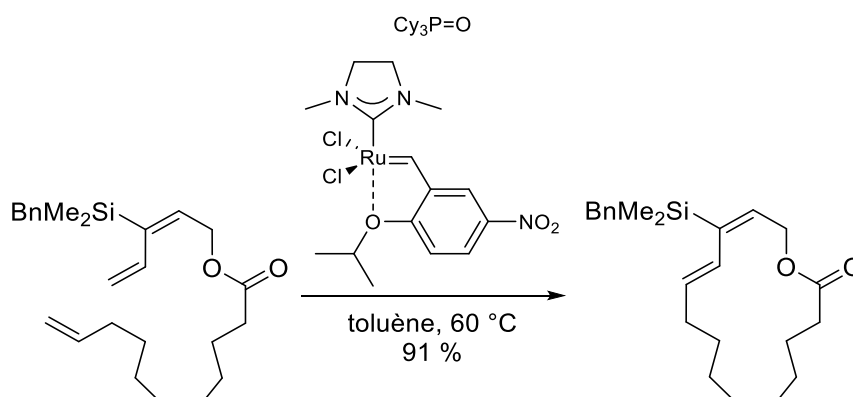


Schéma 1 - Conditions de cyclisation par métathèse favorisant le composé *E,Z*.

Grace à cette approche, une voie d'accès à la lactimidomycine a été mise en place (Schéma 2). Pour cela le composé **L4** est engagé dans la réaction précédemment décrite pour conduire au composé **L5** avec un rendement de 76 %.

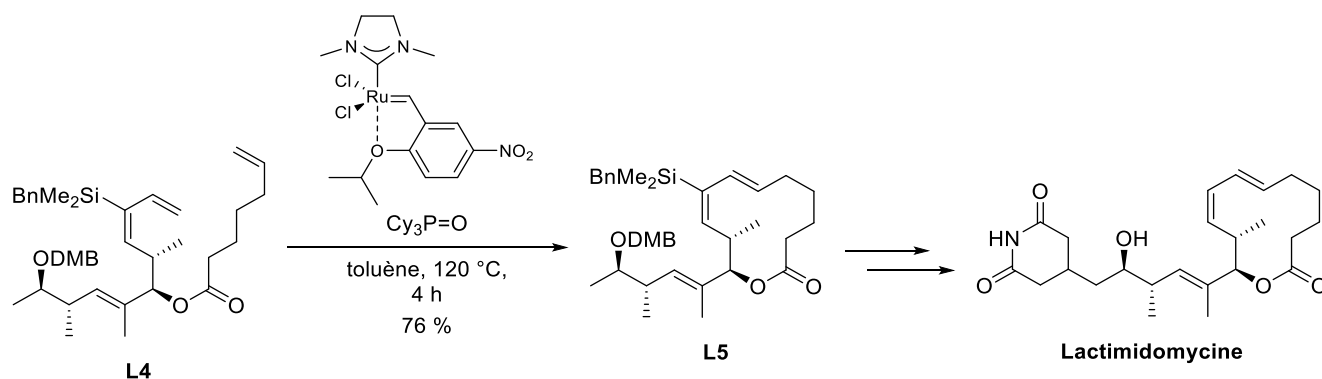


Schéma 2 - Synthèse de la lactimidomycine par métathèse.

Les composés silylés sont assez simples d'accès. En effet la substitution nucléophile de l'atome de chlore d'un dérivé chlorure d'alkylsilane par un alcyne vrai déprotoné à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans du THF permettra d'obtenir le composé désiré. Dans le cas présent, le composé possède une fonction alcool qui est protégée par action du 3,4-dihydro-2H-pyrane, par la suite la fonction alcyne sera protégée à son tour par du chlorure de benzyldiméthylsilane. L'alcool est ensuite déprotégé par action de l'acide chlorhydrique. La triple liaison est réduite sélectivement en composé *trans* qui sera iodé et utilisé dans une réaction de couplage de Stille avec le tributyl(vinyl)étain. Dans ces conditions, le composé obtenu est un diène conjugué possédant un groupement silylé en position 3 (Schéma 3).

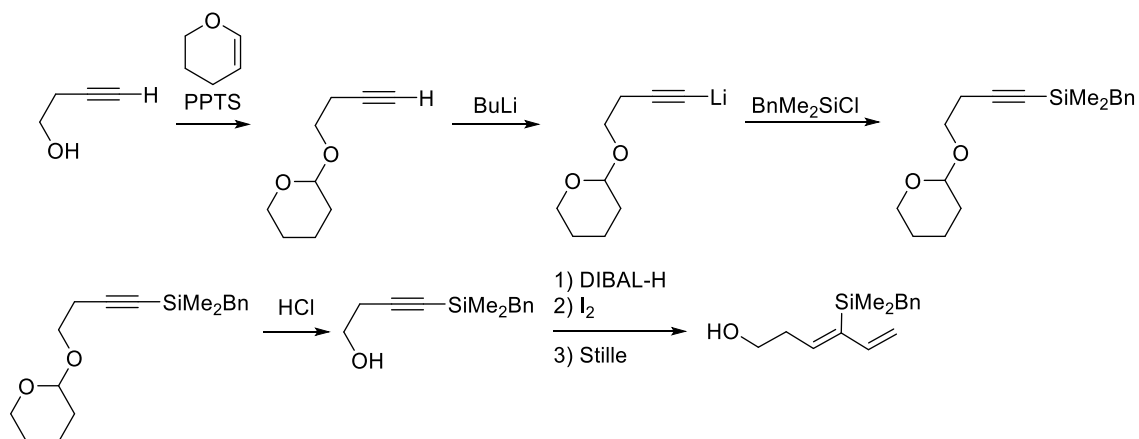


Schéma 3 - Synthèse d'un dérivé silylé.

2. Réaction de Stille

La réaction de Stille est une réaction de couplage croisé, catalysée par le palladium, entre un organostannane et un halogénure. Elle est décrite pour la première fois par Stille, en 1985.⁵ Dans cette publication, l'auteur décrit cette réaction au travers de nombreux exemples, mais dans notre cas nous allons nous intéresser à ceux conduisant aux diènes conjugués. Le couplage entre le (*E*)-(iodovinyl)benzène et un dérivé stannylé conduit avec succès au composé 1,3-diène correspondant. Il est important de noter que la réaction conserve exclusivement la stéréochimie des réactifs engagés. Cette réaction présente un grand intérêt synthétique car un composé possédant une stéréochimie *trans* conduira à un diène *trans* (Schéma 4).

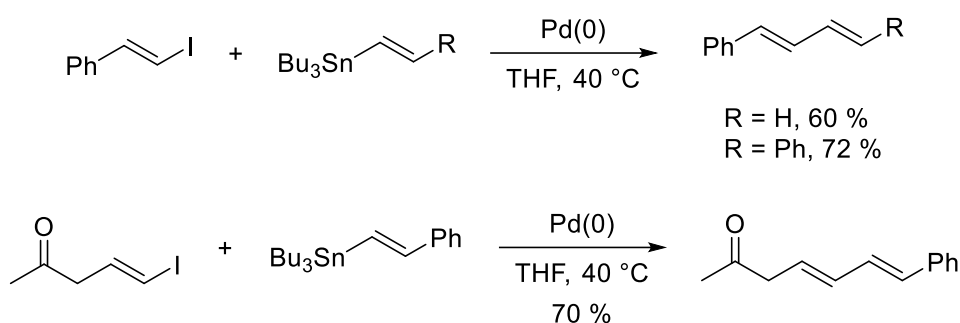


Schéma 4 - Couplage de Stille pour l'obtention de diènes conjugués.

En 2001, l'équipe de Pattenden a proposé la synthèse totale de molécules naturelles comportant des diènes conjugués *via* la réaction de couplage de Stille.⁶ Leurs travaux ont commencé par l'application des conditions de Farina soit l'utilisation du palladium tétrakistriphénylarsine dans du THF à reflux ce qui a permis d'obtenir le composé **L7** par cyclisation intramoléculaire du composé **L6** avec un rendement de 37 % (Schéma 5).⁷

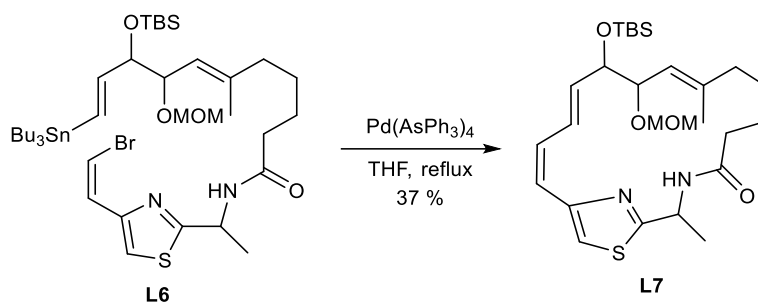


Schéma 5 - Cyclisation intramoléculaire par couplage de Stille.

Encore plus récemment, le groupe de Morris a essayé d'obtenir l'hydroxystrobilurine A, avec comme réaction clé le couplage de Stille.⁸ Le composé **L8** est couplé avec le dérivé iodé **L9** en présence de Pd(dppf)Cl₂ dans du DMF anhydre. Le composé **L10**, qui est un diène conjugué est obtenu avec un rendement de 66 %. Il est intéressant de voir que le couplage a été sélectif de l'iode, ce qui peut

⁵ Stille J. K., *Pure Appl. Chem.*, **1985**, 57, 1771.

⁶ Pattenden G., Sinclair D. J., *J. Organomet. Chem.*, **2002**, 653, 261.

⁷ Farina V., Krishnamurthy V., Scott W. J., *Org. React.*, **1997**, 50, 1.

⁸ Brooke D. G., Morris J. C., *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 2414.

permettre d'envisager un autre couplage sur le carbone bromé. C'est d'ailleurs la suite de la stratégie envisagée par cette même équipe (Schéma 6).

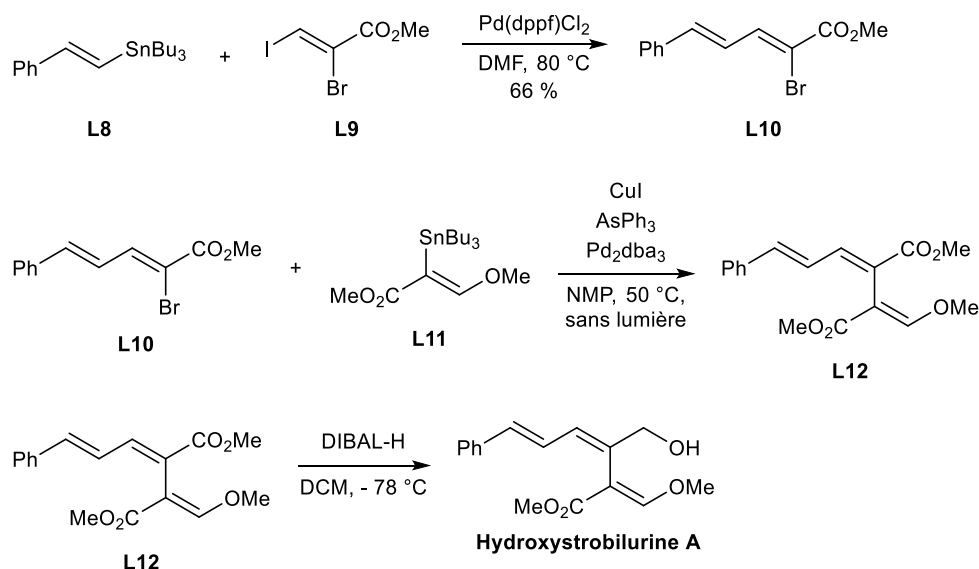


Schéma 6 - Synthèse totale de l'hydroxystrobilurine A par le groupe de Morris.

Le composé **L10** est couplé avec le composé **L11** en présence de CuI, de triphénylarsine et de Pd₂dba₃ dans de la *N*-méthylpyrrolidine à 50 °C et à l'abri de la lumière. Le composé **L12**, obtenu avec un rendement de 86 %, est ensuite réduit par action du DIBAL-H sur l'ester méthylique α,β-insaturé. L'hydroxystrobilurine A est obtenue à hauteur de 12 %. Dans le cas présent, le couplage s'effectue sur l'atome de brome contrairement à la réaction précédente où seul l'atome d'iode était réactif. Cela pourrait provenir de l'utilisation du CuI qui activerait la liaison C-Br par complexation de cette dernière puis, par transmétallation avec le palladium, engagerait le cycle catalytique du couplage.

Les composés stannylés sont faciles d'accès mais restent extrêmement toxiques. Bien que ce couplage ait prouvé son efficacité, il reste cependant à envisager son impact environnemental lors d'une synthèse totale. De plus si ce couplage est utilisé pour de la synthèse de composés actifs, d'éventuelles traces d'étain, même infimes, peuvent être encore présentes dans la formulation finale.

3. Réaction de Suzuki-Miyaura

En 1979, l'équipe de Suzuki publie une réaction de couplage entre un boronate et un bromure vinylique en présence de palladium et d'une base (Schéma 7).⁹

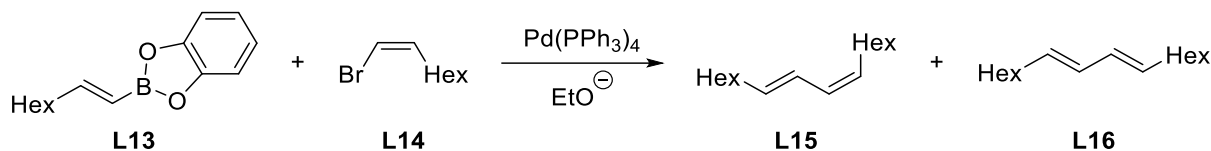


Schéma 7 - Réaction de couplage de Suzuki.

Historiquement, le premier couplage est effectué entre les composés **L13** et **L14** en présence de palladium tétrakistriphénylphosphine et d'éthanoxyde de sodium pour conduire aux dérivés diènes conjugués **L15** et **L16** avec les rendements respectifs de 47 % et 41 %.

Cette réaction a ouvert la voie à de nombreuses synthèses totales comme celle décrite par le groupe de Pattenden pour la synthèse de la (+)-curacine A en 2002 (Schéma 8).¹⁰

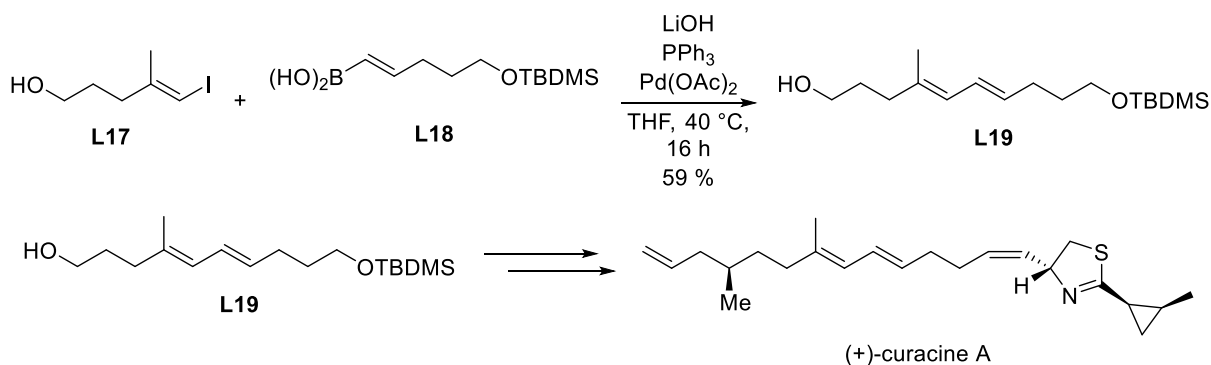


Schéma 8 - Couplage de Suzuki pour la synthèse de la (+)-curacine A.

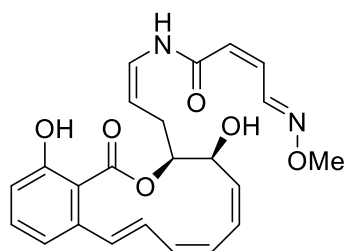
Les composés **L17** et **L18** sont mis en présence d'acétate de palladium, de triphénylphosphine et d'hydroxyde de lithium dans du THF dégazé à 40 °C pendant 16 h pour conduire au seul isomère (E,E) du composé **L19** avec un rendement de 59 %.

Encore plus récemment, le groupe de Molander a mis au point en 2004 une synthèse totale de l'oxymidine II avec la réaction de Suzuki comme étape clé pour la formation du macrocycle (Figure 3).¹¹

⁹ Miyaura N., Yamada K., Suzuki A., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 36, 3437.

¹⁰ Muir J. C., Pattenden G., Ye T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2243.

¹¹ Molander G. A., Dehmel F., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 10313.



Oximidine II

Figure 3 - Molécule cible du groupe de Molander.

Cette macrocyclisation est effectuée de façon intramoléculaire sur la molécule **L21** (Schéma 9) en présence de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ et de carbonate de césium dans un mélange THF/ H_2O (10/1, v/v) à reflux pendant 20 h. Le composé **L22** est ainsi obtenu avec un rendement de 42 % sur deux étapes à partir de l'alcyne **L20**.

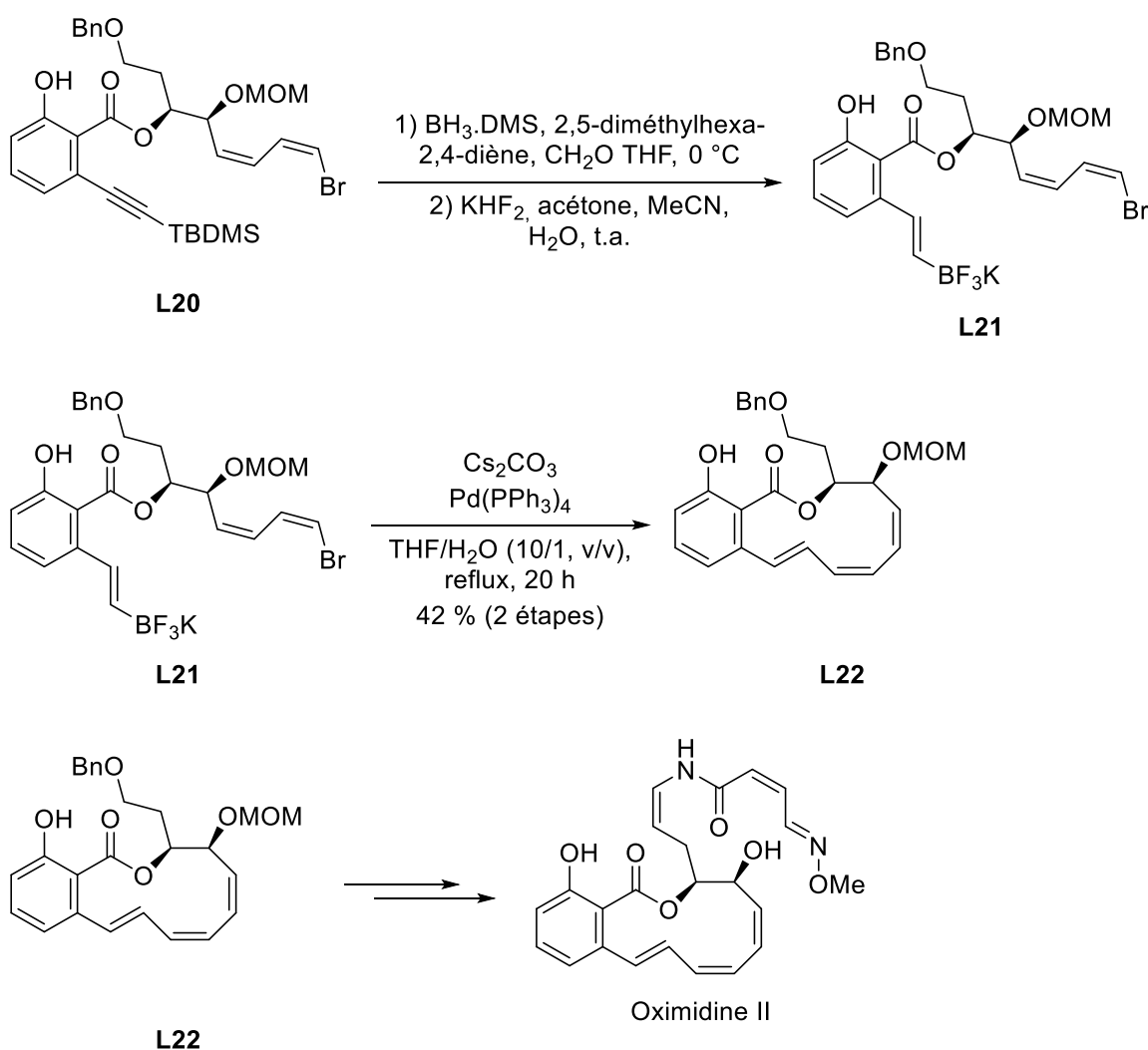


Schéma 9 - Couplage de Suzuki effectué par le groupe de Molander.

Le couplage de Suzuki permet d'obtenir, entre autres, des composés diènes et triènes conjugués à partir de réactifs simples et faciles d'accès. Cependant les dérivés organoboranes comportant plusieurs fonctions chimiques sont généralement onéreux.

4. La réaction de Kumada-Corriu

En 1972, l'équipe de Kumada et celle de Corriu ont découvert en parallèle la réaction de couplage entre un halogénure d'aryle et un organomagnésien en présence de nickel.^{12,13} En solution dans l'éther diéthylique et avec une charge de catalyseur très faible, entre 0,1 et 0,2 %, les composés couplés sont obtenus avec de très bons rendements (Schéma 10).

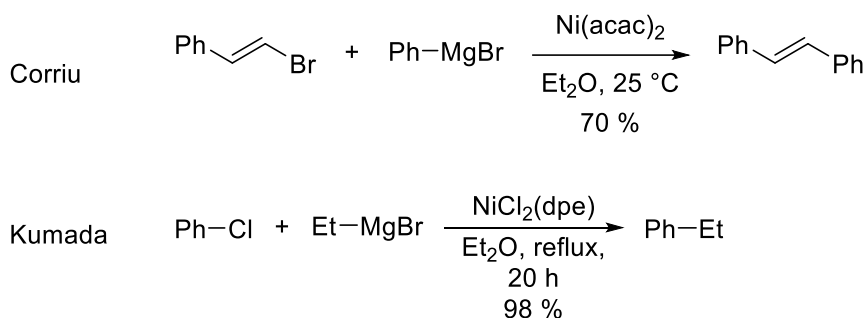


Schéma 10 - Réactions historiques de Kumada et Corriu.

Bien qu'initialement développée avec du nickel, cette réaction peut s'effectuer en présence de palladium. C'est d'ailleurs avec ce type de catalyseur qu'en 2001 le groupe de Jacobsen a utilisé la réaction de Kumada-Corriu pour la synthèse totale de l'Ambruticine. Pour cela le composé **L23** est mis en présence de palladium tétrakistriphénylphosphine et de bromure de vinylmagnésium dans le benzène à reflux pour conduire au diène conjugué **L24** avec la bonne configuration puisque lors de ce couplage, la stéréochimie des composés est conservée (Schéma 11).

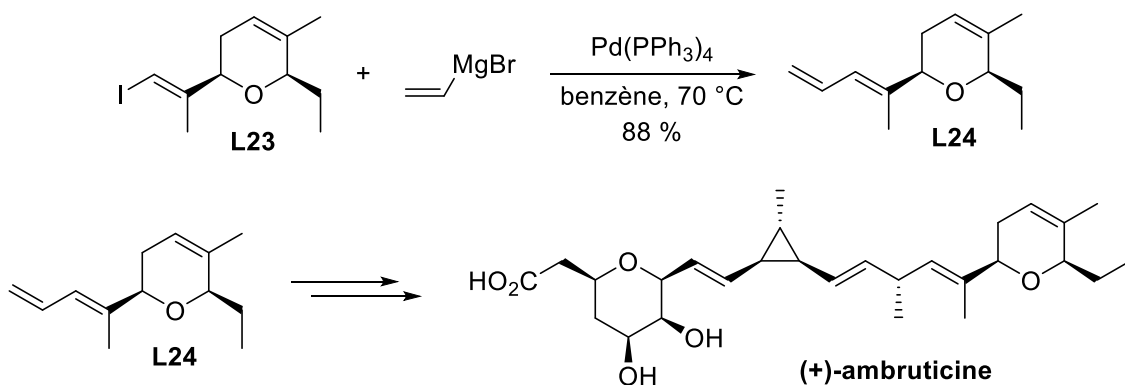


Schéma 11 - Synthèse totale de la (+)-ambruticine selon Jacobsen.

¹² Corriu R. J. P., Masse J. P., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 3, 144a.

¹³ Kiso Y., Yamamoto K., Talmao K., Kumada M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 4374.

5. La réaction de Negishi

Cette réaction, développée en 1977 par Negishi permet de coupler des composés halogénés avec des organozinciques.¹⁴ Historiquement le premier couplage est effectué entre le (*E*)-1-iodohex-1-ène et le chlorure d'éthynylzinc, préparé *in situ* par addition d'une solution de ZnCl₂ dans du THF sur une solution éthynyl-lithium. La réaction est effectuée à température ambiante dans du THF en présence de Pd(PPh₃)₄ pour conduire au composé de couplage avec un rendement de 83 % (Schéma 12).

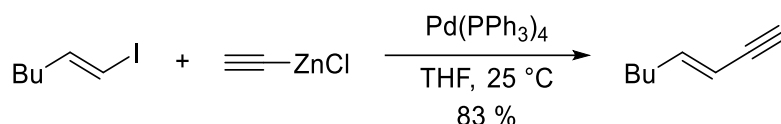


Schéma 12 - Couplage historique de la réaction de Negishi.

En 2008, l'équipe de Kershaw a utilisé le couplage de Negishi comme l'une de ces réactions clefs pour l'obtention d'un composé naturel isolé à partir de coraux, la désoxypukalide.¹⁵ Pour cela le composé **L25** est mis en contact avec 2,3 équivalents de LDA pour arracher le proton acide du cycle conduisant au composé lithié qui subit une transmétallation en présence de chlorure de zinc. C'est ce dernier composé qui réagit suivant le couplage de Negishi en présence du composé **L26** et de PdCl₂dppf. L'alcool est déprotégé en présence de TBAF pour conduire au composé **L27** avec un rendement de 78 % sur deux étapes. Ensuite diverses réactions ont conduit au composé naturel attendu (Schéma 13).

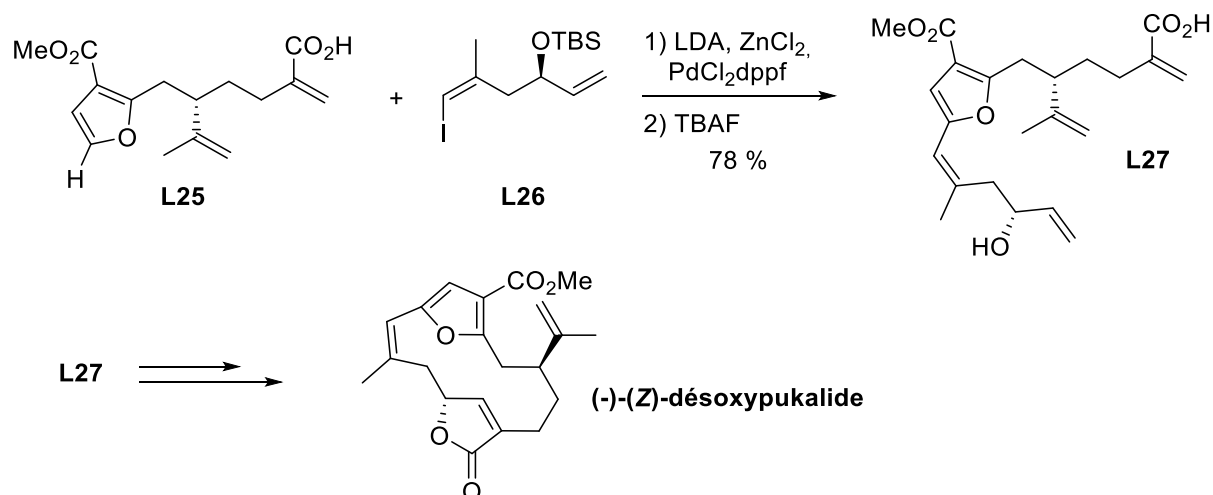


Schéma 13 - Synthèse de la désoxypukalide via un couplage de Negishi.

¹⁴ King A. O., Okukado N., Negishi E., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 19, 683.

¹⁵ Donohoe T. J., Ironmonger A., Kershaw N. M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 7314.

Negishi a aussi mis au point une méthode permettant d'obtenir des organoalanes, précurseurs d'organozinciques, lors de la synthèse totale de la vitamine A en 2001.¹⁶ Pour cela l'alcyne terminal nécessaire est mis en présence de triméthylaluminium et d'un complexe au zirconium (Cp_2ZrCl_2) dans du dichlorométhane afin de former l'alkénylalane correspondant. Dans un premier temps, le triméthylaluminium et le Cp_2ZrCl_2 se complexent en mettant les atomes de chlore en commun et en échangeant un groupement méthyle. Puis la triple liaison se place au niveau de la lacune électronique du zirconium permettant dans le même temps la carbométallation du méthyle sur la double liaison. Par la suite, une transmétalement a lieu entre le zirconium et l'aluminium, ce qui conduit au composé alkénylalane (Schéma 14).

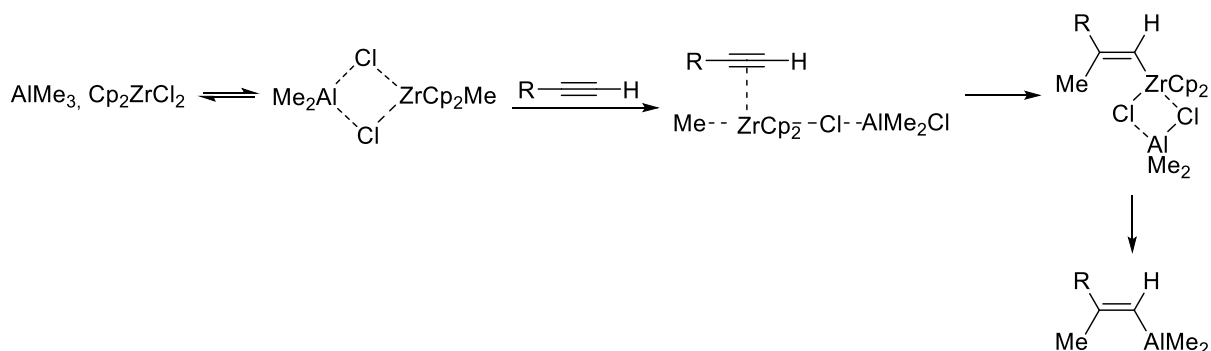
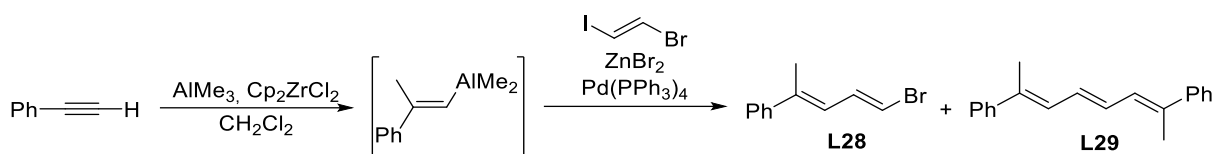


Schéma 14 – Préparation du composé alane pour la réaction de Negishi.

Ici Negishi cherche à optimiser le couplage entre l'organozincique et le composé (*E*)-1-bromo-2-iodo-éthène, tout en favorisant l'addition sur l'atome d'iode ainsi qu'en diminuant la possibilité d'avoir un second couplage au niveau de l'atome de brome. Pour cela il a étudié l'impact du solvant (Tableau 4) et a constaté qu'un mélange DMF/THF (2/1, v/v) reste la meilleure combinaison car on favorise le monocouplage avec l'iode tout en n'observant que des traces du composé **L29**. Le DMF a un impact très important sur la réaction car quand le couplage est effectué avec le THF, le rendement en composé **L28** chute à 20 % sans pour autant augmenter la proportion de **L29**. Cependant, si la réaction est laissée pendant 12 h, ils observent la formation à hauteur de 10 % du composé **L29**.



Solvant	Temps (h)	L28 (%)	L29 (%)
DMF/THF (2/1, v/v)	1	84	Traces
THF	1	20	Traces
THF	12	30	10

Tableau 4 - Optimisation du solvant.

¹⁶ Zeng F., Negishi E., *Org. Lett.*, **2001**, 3, 719.

La synthèse de la vitamine A suit donc cette réaction en faisant réagir le composé **L30** suivant les conditions décrites ci-dessus, une déprotection de l'alcyne est ensuite réalisée pour conduire au composé conjugué **L31** avec un rendement de 70 % (Schéma 15).

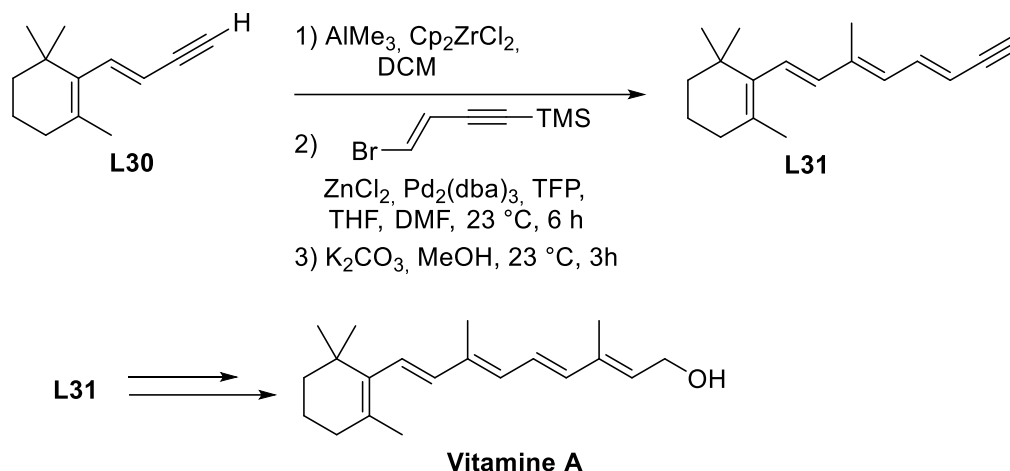


Schéma 15 - Synthèse de la vitamine A *via* la réaction de Negishi.

En 2004, c'est au tour du groupe de Panek de mettre au point la synthèse totale de la Callystatine A grâce à une réaction de couplage de Negishi.¹⁷ Pour cela l'alcyne **L32** est mis en contact avec le Cp_2ZrHCl à température ambiante. L'intérêt d'utiliser le Cp_2ZrHCl , aussi appelé réactif de Schwartz, est d'effectuer une hydroméallation sur la triple liaison et non une carboméallation comme, par exemple, lors de l'utilisation d'un dérivé aluminium.¹⁸ L'ajout de chlorure de zinc dans le THF permet d'obtenir l'organozincique qui est immédiatement engagé dans la réaction de couplage de Negishi avec le composé iodé **L33** pour conduire au composé **L34** avec un rendement de 51 %. Diverses réactions de déprotection conduiront ensuite à la molécule naturelle cible (Schéma 16).

¹⁷ Langille N. F., Panek J. S., *Org. Lett.*, **2004**, 6, 3203.

¹⁸ Schwartz J., Labinger J. A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1976**, 15, 332.

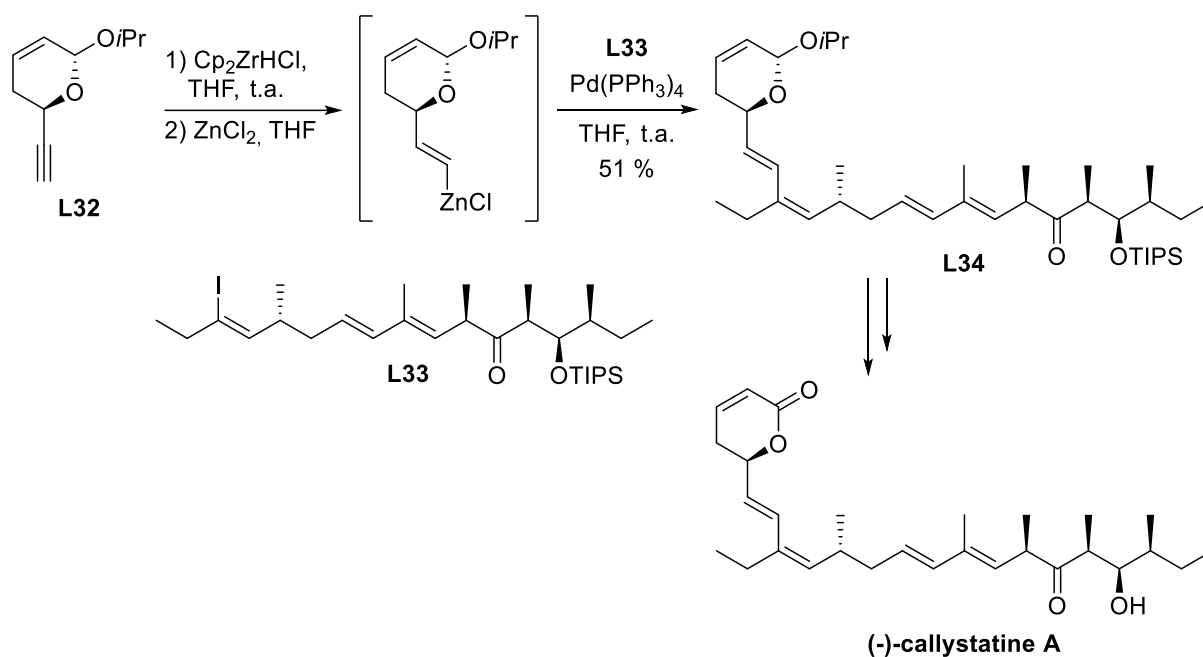


Schéma 16 - Synthèse de la callystatine A par le groupe de Panek.

6. La réaction de Mizoroki-Heck

Cette réaction de couplage entre un dérivé vinylique et un halogénure sera décrite dans la 3^{ème} partie de ce manuscrit comme introduction aux résultats observés durant ces travaux de thèses.

C. Les réactions de couplage croisé à partir d'alcynes

1. La réaction de Sonogashira

En 1975, Sonogashira a mis au point une réaction permettant de coupler un alcyne terminal avec un halogénure d'aryle en présence d'un catalyseur au palladium, d'une base servant de solvant et d'un sel de cuivre servant de co-catalyseur (Schéma 17).¹⁹ Cette réaction robuste s'effectue à température ambiante.

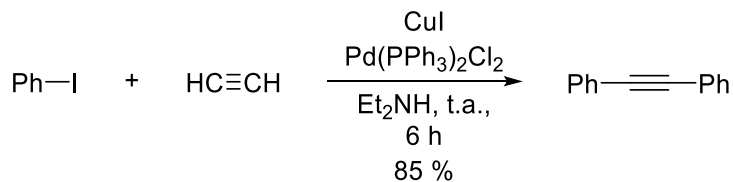
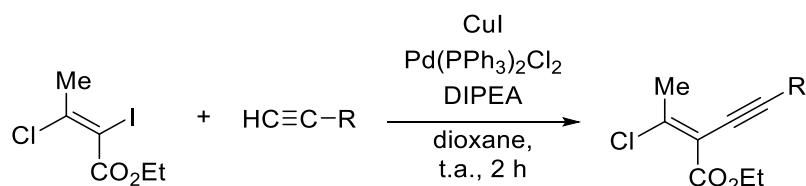


Schéma 17 - Réaction de Sonogashira.

¹⁹ Sonogashira K., Tohda Y., Hagihara N., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 16, 4467.

En 2006, l'équipe d'Ogilvie utilise cette réaction pour obtenir des composés ènynes conjugués à partir d'un alcène iodé et d'alcynes terminaux.²⁰ Pour cela ils ont utilisés le même catalyseur palladié que le groupe de Sonogashira, soit le $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ainsi que de l'iodure de cuivre. La base quant à elle est différente, Sonogashira utilisait de la diéthylamine tandis qu'Ogilvie a choisi la DIPEA à hauteur de 3 équivalents avec du dioxane en guise de solvant. Divers alcynes terminaux ont été couplés avec de très bons résultats. On peut noter que le 4-fluorophénylacétylène est couplé avec un rendement similaire au phénylacétylène (Tableau 5, entrées 1 et 2), que l'utilisation de molécules volatiles comme le triméthylsilylacétylène conduit aussi à un rendement correct de 68 % (Tableau 5, entrée 3) et que cette réaction ne se limite pas aux composés aromatiques et/ou silylés comme le montrent les entrées 3 à 6 du Tableau 5.



Entrée	$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{R}$	Rendement (%)
1	$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{Ph}$	78
2	$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}$	77
3	$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{TMS}$	68
4	$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{Hex}$	74
5	$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{OTBS}$	76
6	$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$	72

Tableau 5 - Couplage de Sonogashira par Ogilvie et coll.

Dans ces conditions, le couplage s'effectue uniquement sur le carbone iodé. Mais en portant le temps de réaction à 18 h, Ogilvie et coll. ont également obtenu le produit de couplage sur le carbone chloré (Schéma 18).

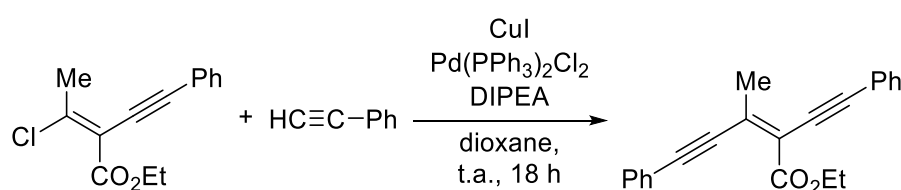


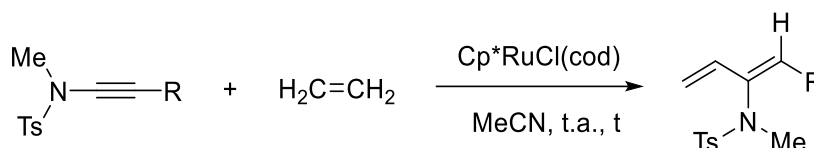
Schéma 18 - Couplage de Sonogashira sur le chlore.

Obtenir des composés alcène-alkyne conjugués permet après réduction de la triple liaison d'obtenir des diènes conjugués.

²⁰ Lemay A. B., Vulic K. S., Ogilvie W. W., *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 3615.

2. Les réactions catalysées par du ruthénium

Il existe des réactions catalysées par le ruthénium permettant d'obtenir des composés diéniques conjugués, c'est ce qu'a mis en avant le groupe de Sato, en utilisant des ynamides et de l'éthylène.²¹ Pour ce couplage, l'amine doit être protégée par un groupement électro-attracteur comme par exemple un tosyle cependant, l'alcyne peut être substitué par divers groupements comme un ester benzylique conduit au composé couplé avec un rendement quantitatif en seulement 2 heures (Tableau 6, entrée 1). Quand l'ynamide est substitué par un groupement *n*-butyle, le temps de réaction est considérablement augmenté car le couplage nécessite 19 heures de réaction mais le rendement demeure encore très bon (Tableau 6, entrée 2). Lorsque le groupement porté par la triple liaison est un éther silylé, le rendement chute à 20 % pour un temps de réaction de 21 h mais l'ynamide de départ est isolé à hauteur de 57 % (Tableau 6, entrée 3). Si l'ynamide couplé est un alcyne terminal, la réaction ne s'effectue pas et seulement 45 % de matière première est récupérée (Tableau 6, entrée 4). C'est la même chose quand l'ynamide est substitué par un groupement TMS, mais cette fois 85 % de produit de départ est isolé (Tableau 6, entrée 5).



Entrée	R	Temps	Rendement	Ynamide isolé
1		2	quant.	0
2		19	80	0
3		21	20	57
4		21	0	45
5		18	0	85

Tableau 6 - Obtention de divers diènes substitués par Sato.

La régiosélectivité de la réaction provient essentiellement de l'addition du catalyseur sur l'ynamide, auquel vient se coupler l'éthylène. En effet, les trois composés forment un métal-cycle à 5 chaînons avec l'azote en *trans* par rapport au ruthénium. La bête élimination conduit ensuite au composé diénique conjugué avec systématiquement la stéréochimie *Z*. Cette stéréochimie est vérifiée par couplage NOE sur la molécule test **L36** obtenue à partir du composé **L35** (Schéma 19).

²¹ Saito N., Saito K., Shiro M., Sato Y., *Org. Lett.*, **2011**, 13, 2718.

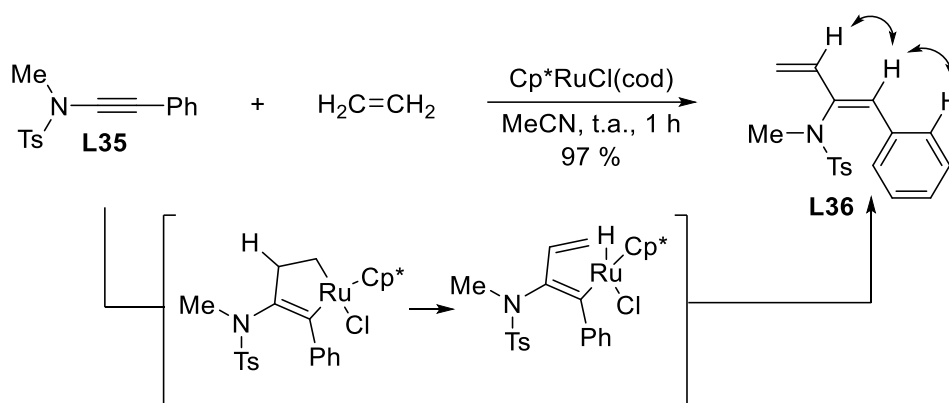
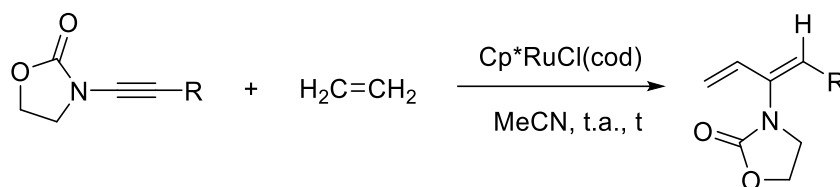


Schéma 19 - Mécanisme pour la réaction décrite par Sato.

Sato et son équipe, ont transposé leur réaction sur une oxazolidinone substituée sur l'azote par un alcyne. Divers dérivés alcynes ont été utilisés pour conduire à des résultats très similaires à ceux obtenus avec les ynamides (Tableau 7, entrées 1 et 2). Néanmoins, l'utilisation du dérivé butyle n'est plus aussi efficace, car seul 10 % de composé de couplage est obtenu contre 80 % précédemment (Tableau 7, entrée 3).

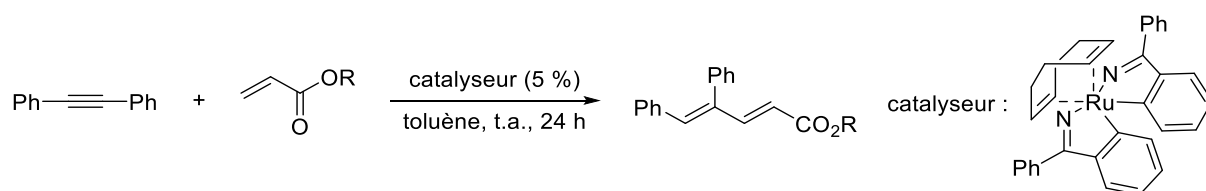


Entrée	R	Temps	Rendement	Ynamide isolé
1		2	86	0
2		2	87	0
3		25	10	80

Tableau 7 – Couplage sur l'oxazolidinone.

En 2014, une autre équipe, celle de Zhao, a mis au point un couplage entre du diphenyléthyne et des acrylates dans le toluène à température ambiante.²² Ils obtiennent alors des composés diéniques conjugués de configuration (*E,Z*). Différents esters ont été utilisés avec de très bons rendements. Par exemple l'utilisation de l'acrylate de méthyle ou d'éthyle permet d'obtenir les produits de couplages avec respectivement 98 % et 99 % (Tableau 8, entrées 1 et 2). Quand l'ester est un des isomères du butane comme le *tert*- ou le *n*-butyle le rendement reste excellent avec 90 % et 98 % (Tableau 8, entrée 3 et 4).

²² Zhang J., Ugrinov A., Zhang Y., Zhao P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 1.



Entrée	R	Rendement (%)
1	Me	98
2	Et	99
3	<i>n</i> Bu	98
4	<i>t</i> Bu	90

Tableau 8 - Couplage alcyne -acrylate selon Zhao et coll.

Cette méthode efficace est généralisable à de très nombreux alcynes. En effet, les phényles ne sont pas une obligation pour conduire au succès de la réaction. Divers substituants de l'alcyne ont permis d'obtenir des alcènes (Schéma 20)

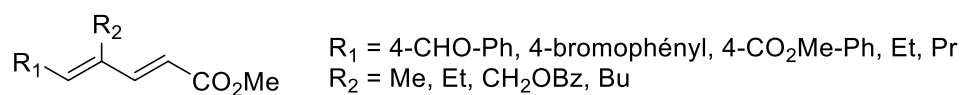


Schéma 20 - Généralisation de la méthode de Zhao et coll.

3. Exemples de couplages catalysés au cobalt

En 2010, le groupe de Cheng a mis au point une réaction permettant d'obtenir des dérivés 1,3-diènes à partir de composés vinyliques en présence d'un catalyseur au cobalt.²³ Quand le diphényléthynyle est mis en présence de styrène, le diène est obtenu avec un rendement de 97 % (Tableau 9, entrée 1). La réaction est aussi efficace avec le para-bromostyrène, qui réagit avec un rendement de 92 % (Tableau 9, entrée 2), ou encore l'utilisation de groupements donneurs en position méta du styrène permettent d'obtenir les produits correspondant avec de très bons rendements (Tableau 9, entrées 3 à 5). Quand du triméthylsilyléthylène est utilisé, le couplage s'effectue de façon plus modérée même avec une augmentation du temps de réaction de 24 à 36 h (Tableau 9, entrée 6).



Entrée	R	Rendement (%)
1		97
2		92
3		94
4		88
5		85
6		64

Tableau 9 - Couplage au cobalt suivant Cheng.

Après avoir fait varier le composé vinylique, Cheng et son équipe ont utilisé différents alcynes en présence de styrène comme par exemple, le 3-pentynylthiophène ou le 4-phénylbut-3-yn-1-ol. Cependant, l'utilisation de CoI_2 , dppp, (1,3-bis(diphénylphosphino)propane) ne permet pas d'obtenir dans ces cas-là, les composés de couplage. Cheng a alors opté pour le $\text{Co}(\text{dppe})\text{Br}_2$, catalyseur possédant un angle de morsure plus faible de par sa chaîne carbonée éthane (80°) et non propane (90°), ainsi que par la présence d'atomes de brome qui sont plus petits que les atomes d'iode. Dans ces conditions, les couplages se font avec des rendements respectifs de 75 % et 91 % (Schéma 21).

²³ Mannathan S., Cheng C.-H., *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 1923.

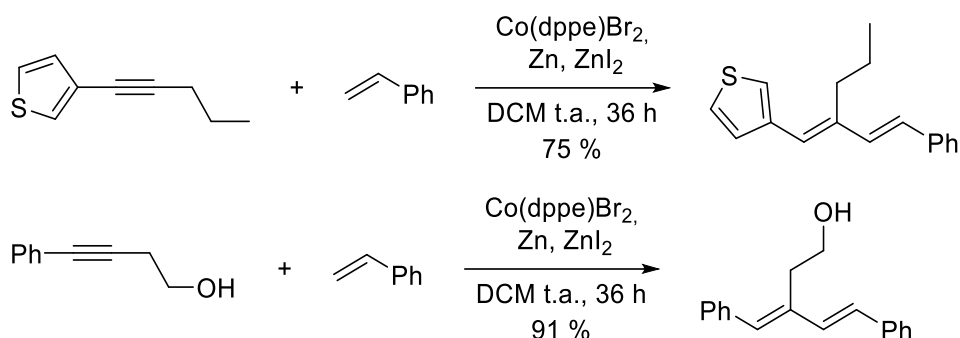


Schéma 21 - Extension du couplage au cobalt selon Cheng.

4. La catalyse au platine

En 2011, l'équipe d'Ananikov a mis au point un couplage à partir de platine et d'acétylène permettant d'obtenir des diènes conjugués (*E,E*) substitués de part et d'autre par un atome d'iode.²⁴ Dans un premier temps, une recherche de solvant a été menée, car la réaction est sensible à la polarité du solvant. L'acétone sera choisie car c'est dans ce solvant que la plus grande sélectivité pour le composé **L37** est observée (Schéma 22).

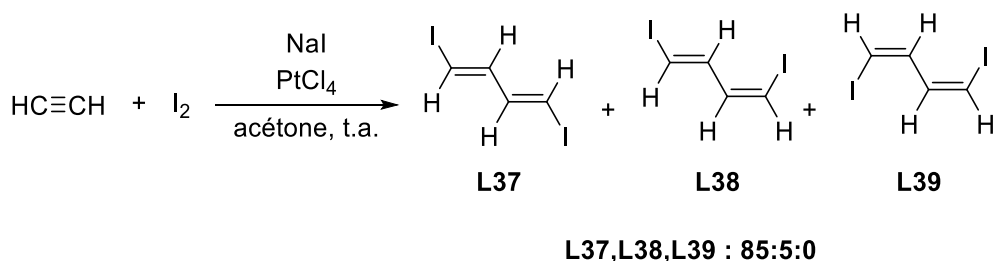


Schéma 22 - Couplage au platine par l'équipe d'Ananikov et coll.

Afin d'avoir le meilleur rendement, une optimisation sur le catalyseur et la quantité de diiode introduit a été effectuée. Quand aucun catalyseur n'est utilisé la réaction ne s'effectue pas, même en présence de quatre équivalents d'iode (Tableau 10, entrée 1). Le rendement est de 66 % quand le catalyseur est le $(\text{NH}_4)_3\text{PtCl}_6$ et chute à 55 % avec le K_2PtCl_6 (Tableau 10, entrées 2 et 3). L'utilisation de tétrachloroplatine conduit au meilleur rendement, soit 86 %, avec 4 équivalents de diiode (Tableau 10, entrée 4). Quand la quantité de diiode est abaissée de moitié ou à 3 équivalents, le rendement diminue (Tableau 10, entrées 5 et 6). C'est donc les conditions PtCl_4 avec 4 équivalents de diiode qui sont gardées pour le couplage.

Entrée	Catalyseur	I ₂ (eq)	Rendement (%)
1	aucun	4	0
2	$(\text{NH}_4)_3\text{PtCl}_6$	4	66
3	K_2PtCl_6	4	55
4	PtCl_4	4	85
5	PtCl_4	3	83
6	PtCl_4	2	70

Tableau 10 - Optimisation du catalyseur et de la quantité de diiode.

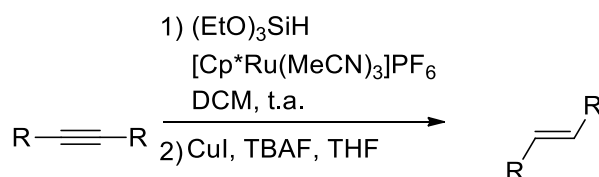
²⁴ Ananikov, V. P., Kashin A. S., Hazipov O. V., Beletskaya I. P., Starikova Z. A., *Synlett*, **2011**, 14, 2021.

D. Réduction d'alcynes

Nous avons vu diverses réactions de couplages catalysées par des métaux, et la plupart d'entre elles conduisent à des composés alcènes ou diéniques. Cependant nous avons vu quelques réactions conduisant à des alcynes ou à des composés ènynes conjugués. Il est donc primordial d'avoir des outils permettant la réduction sélective de triples liaisons en alcènes. Ce type de réduction étant très courante en chimie, nous avons voulu nous restreindre aux dernières avancées permettant d'obtenir des composés alcènes (*E*) de façon exclusive.²⁵ Il est essentiel que ces méthodes soit très sélectives de la fonction alcyne et restent inertes face aux autres fonctions chimiques.

En 2002, le groupe de Trost, a publié des travaux sur la réduction de composés alcynes à partir de dérivés silylés.²⁶ Pour cela, la triple liaison est mise en présence de (EtO)₃SiH et d'un catalyseur au ruthénium dans le dichlorométhane à température ambiante.

Plusieurs dérivés alcynes ont été testés avec de bons rendements. Par exemple quand le composé **L41** est utilisé l'alcène correspondant est obtenu avec 96 % de rendement (Tableau 11, entrée 1), mais quand c'est le composé **L43** qui est réduit le rendement chute à 59 % (Tableau 11, entrée 2), cette baisse est principalement due à la forte volatilité du composé **L43**. Cette méthode reste sélective de la triple liaison, la fonction cétone étant conservée durant le processus de réduction. Quand l'alcène obtenu est un dérivé du styrène, comme le composé **L46**, la réaction s'effectue avec un rendement de 76 % (Tableau 11, entrée 3). Notons tout de même que cette réduction ne permet pas de réduire les cycles aromatiques.



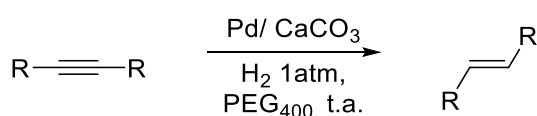
Entrée	Alcyne	Alcène	Rendement (%)
1			96
2			59
3			76

Tableau 11 - Exemples de réduction de composés alcyne par Trost et coll.

²⁵ Hudlicky M., *Reduction in organic chemistry*, 1996.

²⁶ Trost B. M., Ball Z. T., Jöge T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 7922.

En 2004, l'équipe de Chandrasekhar a mis au point une réduction d'alcyne dans le polyéthylène glycol 400.²⁷ Cette réduction conduit sélectivement à des composés alcènes trans, *via* une hydrogénation catalytique en présence de Pd/CaCO₃ et d'1 atm de H₂. L'intérêt de cette méthode est de pouvoir recycler le catalyseur en le laissant en suspension dans le PEG₄₀₀. En effet les alcènes obtenus sont extraits avec de l'éther diéthylique, ce solvant n'étant pas miscible au PEG₄₀₀, formant ainsi une phase organique qui est prélevée. Le catalyseur est ainsi réutilisé jusqu'à 4 fois avec seulement de très légères baisses de rendement. Par exemple lors de l'utilisation de diphényléthynes, le rendement lors du premier essai est de 97 % puis de 90% lors de la cinquième réduction, soit après quatre cycles, (Tableau 12, entrée 1). Le composé **L47** peut aussi être réduit par ce système avec un rendement de 98 % et après 4 cycles le rendement passe à 91 % (Tableau 12, entrée 2). Quant au composé **L48**, la réduction s'effectue très bien (91 %) tout en restant inerte face au groupement protecteur benzyle, qui normalement est déprotégé en présence d'H₂ et de Pd/C. (Tableau 12, entrée 3).



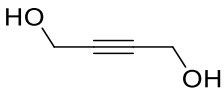
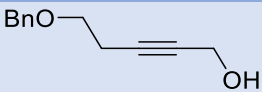
Entrée	Alcynes	Rendement 1 ^{ère} réaction (%)	Rendement après n recyclage (n/%)
1	Ph—C≡C—Ph	97	4/90
2	 L47	98	4/91
3	 L48	91	2/89

Tableau 12 - Réduction au Pd/CaCO₃.

²⁷ Chandrasekhar S., Narsihmulu C., Chandrasekhar G., Shyamsunder T., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 2421.

III. Conclusions

Nous venons de faire un bref état de l'art sur des réactions décrites depuis les années 2000 et permettant d'obtenir des alcènes et plus particulièrement des composés diéniques conjugués. Ces réactions sont très diverses et nécessitent, pour la plupart, un grand nombre de précautions comme par exemple une atmosphère inerte, des solvants dégazés, une absence totale d'eau. Mais la plus importante est la toxicité de la pluparts des catalyseurs nécessaires à l'accomplissement des couplages précédemment décrits.

Il est donc nécessaire de mettre au point, ou d'améliorer, les conditions pour ces réactions de couplage dans une optique d'éco-compatibilité des procédés. En effet, l'utilisation de solvants chlorés, ou du benzène, reste encore trop répandue et devrait faire l'objet d'une optimisation au profit de réactions sans solvant ou dans des solvants verts comme le 2-méthyltétrahydrofurane.

C'est donc sur cet axe majeur que seront orientés mes travaux de thèse : le développement de nouvelles méthodes éco-compatibles permettant d'obtenir des composés diéniques complexes. Nous opterons le plus possible pour des réactions ne nécessitant pas l'utilisation de solvants chlorés, de ligands complexes, ou encore nous regarderons l'origine synthétique des composés commerciaux utilisés lors de nos synthèses, afin de privilégier ceux issus de synthèses vertes ou biosourcés.

2nd Partie : Synthèse totale de l'acide abscissique.

I. Le diabète

A. Généralités

Le diabète est une des plus grandes causes de mortalité de nos jours. En effet, une étude menée en 2013 annonce des chiffres accablants : en 2035, le diabète sera la 7^{ème} cause de décès dans le monde. De plus, l'incidence mondiale de la maladie est telle qu'en 2013, 382 millions de cas ont été recensés.²⁸

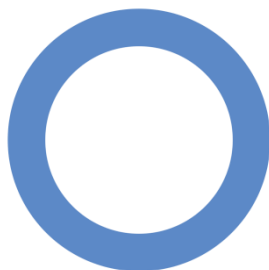


Figure 4 – Le cercle bleu – symbole universel du diabète

Le diabète désigne deux groupes de maladies distinctes : le diabète « insipide » et le diabète « sucré ». Le premier est une maladie rare (3 cas pour 100 000) affectant principalement les hommes, résultant d'un problème vis-à-vis de la reconnaissance – ou de la sécrétion – de la vasopressine : hormone régulant la réabsorption de l'eau urinaire au niveau des reins.²⁹

Le diabète sucré, quant à lui, est symptomatique d'une glycémie importante (> 1.26 g/L de sang).³⁰ Il est classifié en deux types : le type I (ou insulinodépendant) et le type II (non insulinodépendant).

1. Le diabète de type I

Le diabète insulinodépendant, ou encore diabète inné, représentait en 2010 près de 6 % des cas de diabète en France.³¹ Cette maladie apparaît de façon spontanée chez l'enfant voire chez le jeune adulte. La principale cause de cette maladie vient de la destruction de cellules du pancréas responsables de la sécrétion d'insuline : les îlots de Langerhans.

Face à cette maladie, il n'existe pas de traitement réellement efficace. En effet, l'injection d'insuline ou encore une alimentation équilibrée (apport en sucre très limité), restent encore la meilleure thérapie réellement efficace contre les effets du diabète de type I.

²⁸ Guariguata L., Whiting D.R., Hambleton I., Beagley J. *Diabetes Res. Clin. Pr.*, **2014**, 103, 137.

²⁹ Saborio P., Tipton G. A., Chan J., *Pediatrics in Review*, **2000**, 21, 122.

³⁰ OMS, Aide mémoire 312, Diabète, oct. **2013**.

³¹ Fagot-Campagna A., Romon I., Fosse S., Roudier C. *Institut de Veille Sanitaire*, nov. **2010**.

2. Le diabète de type II

a) Généralités

Cette maladie est la plus répandue des variations du diabète : près de 92 % des cas seraient des diabètes de type II (Figure 5).³¹ Il se déclare généralement après 40 ans, principalement chez les personnes atteintes d'une surcharge pondérale.

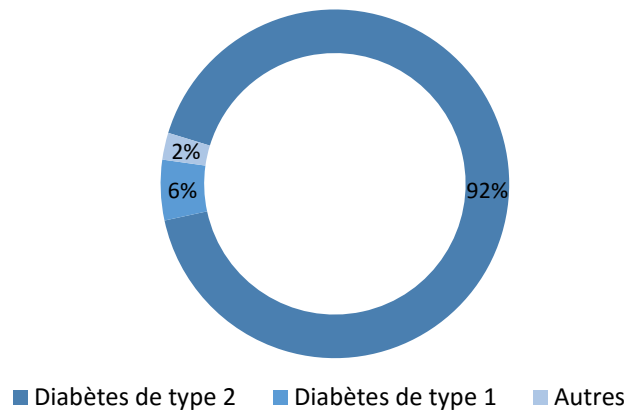


Figure 5 - Distribution des différents types de diabète

Ce type de diabète est principalement caractérisé par une insulino-résistance, c'est-à-dire que contrairement à une personne non diabétique, la dose d'insuline nécessaire pour faire diminuer la glycémie va être de plus en plus importante. Plusieurs facteurs sont identifiés comme inhérents au diabète de type 2 :

- Les facteurs génétiques, tels que l'hypersensibilité des tissus adipeux à l'insuline
- Les facteurs environnementaux, comme la sédentarité ou encore une alimentation riche en glucide.

La somme de ces facteurs conduit donc à une insulino-résistance. Cette dernière est le résultat de plusieurs mécanismes dont la sécrétion d'acides gras (compétitifs du glucose au niveau des muscles) dans le sang, ou encore la libération dans le sang de la résistine.³²

³² Lazar M. A. *Horm. Metab. Res.* **2007**, 39, 710.

b) L'insuline

L'insuline est produite au niveau du pancréas par les cellules β des îlots de Langerhans lors d'un apport alimentaire en glucose. Cette hormone agit principalement sur :

- Le transport du glucose au travers de la membrane cellulaire des muscles ou des cellules adipeuses,
- La glycolyse au niveau des muscles,
- La synthèse de glycogène, par action sur divers tissus comme les muscles ou le foie.

A cette liste non exhaustive s'ajoute une action sur le mécanisme lipidique. Par exemple l'insuline stimule la synthèse d'acide gras au niveau des muscles, des protéines lipidiques et du cholestérol dans le foie.³³

Dans le cadre d'une alimentation normale, ou en absence de troubles génétiques, la régulation de l'insuline se fait de façon ponctuelle au cours de la journée. Cependant dans le cas d'un diabète de type II, la sécrétion d'insuline est telle que les récepteurs sont vite saturés et développent une résistance à cette hormone ce qui va augmenter la glycémie et causer de nombreux désordres biochimiques.

B. Les traitements du diabète

a) Mesures hygiéno-diététiques

Dans le cadre d'un diabète de type II, une enquête alimentaire est généralement de mise. Cette enquête permettra de cibler les faiblesses alimentaires du patient (surconsommation de sucre, graisse, ...) et aboutira à un régime alimentaire visant à réduire la quantité de calories apportées au corps. Cette régulation a pour objectif une perte de poids (généralement entre 1 et 4 kg par mois) afin de diminuer la masse grasseuse responsable de nombreux troubles biochimiques. Couplé à ce « régime », une activité physique sera aussi prescrite. En effet la sédentarité étant un facteur aggravant du diabète de type II, il sera préconisé 45 minutes de sport trois fois par semaine. Ce temps n'est pas immuable et doit s'adapter à la personne suivant ses critères physiques et médicaux (cardiaques principalement). Le patient pourra alors suivre l'évolution de sa glycémie au moyen d'appareils permettant le contrôle *via* une bandelette ou un détecteur sur lequel on dépose une goutte de sang.

³³ Dimitrias G., Mitrou P., Lambadiari V., Maratou E., Raptis S. A. *Diabetes Res. Clin. Pr.* **2011**, 93, 52.

b) *Insuline*

Contrairement à une idée reçue, certains cas de diabète de type II peuvent recevoir régulièrement une injection d'insuline. Il existe une classification des insulines, en fonction de leurs modes d'action (rapide, lent, ...) ou encore si l'insuline est co-injectée avec un adjuvant. Par exemple une insuline couplée avec du zinc, ou encore de la protamine, sera une insuline dite à diffusion lente.

c) *Les analogues de GLP-1³⁴*

Le glucagon-like peptide 1 (GLP-1) est une incrétine, c'est-à-dire une hormone sécrétée par l'intestin lors du passage d'aliments dans celui-ci. Cette hormone agit au niveau des organes, et plus particulièrement sur le pancréas, comme agent de stimulation de la biosynthèse de l'insuline. Cependant GLP-1 est très vite inhibé par une protéine : la dipeptidyl peptidase-4 (DPP4). Les médicaments analogues de GLP-1 sont sous forme de solutions injectables, généralement un lyophilisat dilué dans une solution biologique. Parmi ces médicaments on peut citer Tanzeum® (approuvé par la FDA en avril 2014)³⁵, ou encore le Trulicity®.

d) *Les antidiabétiques oraux*

Les antidiabétiques oraux (ADO) sont depuis les années 1920 un traitement de choix pour le diabète de type II. En effet de par leur action régulant la glycémie par la sécrétion d'insuline ou la sensibilisation des récepteurs à insuline, ils permettent au patient de se médicamenter à domicile sans avoir recours à une infirmière ni à des traitements contraignants comme l'injection d'insuline.

(1) *Les sulfonylurées³⁶*

Cette classe d'ADO fut développée dans les années 1920, elle possède une fonction urée liée à un groupement sulfonyle (Figure 6). Ils sont prescrits lorsque le régime alimentaire seul ne suffit pas. Ce sont des médicaments de fond, c'est-à-dire qu'ils se diffusent sur une longue période (12 – 24 h pour le Glicazide). Ils sont le premier choix de traitement par molécules pour les patients atteints de diabète de type II ne présentant pas d'obésité.³⁷ Leur mécanisme d'action passe par la sécrétion d'insuline au niveau des îlots de Langerhans par action sur les canaux potassiques ATP sensibles (K^+_{ATP}) des cellules β . En effet, les sulfonylurées augmentent la sensibilité des cellules β au glucose par complexation des récepteurs à sulfonylurées (SUR-1), ce qui bloque les canaux K^+_{ATP} . Cette inhibition crée une dépolarisation de la membrane due à l'influx de calcium sur cette dernière, ce qui stimule la sécrétion d'insuline.

³⁴ Meier J. J. *Nature Reviews Endocrinology*, **2012**, 8, 728.

³⁵ <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm393289.htm> - Consulté le 17-07-2015

³⁶ Bösenberg L. H., Van Zyl D. G., *J. Endocrinol. Met. Diab. South Afr.*, **2008**, 13, 80.

³⁷ Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., Ferrannini E., Holman, R. R., Sherwin R., Zinman B. *Diabetologia*, **2008**, 51, 8.

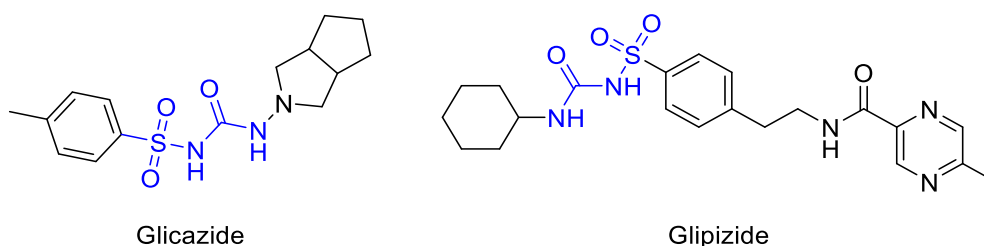


Figure 6 - Exemples de sulfonylurées

(2) Les glinides

Les glinides (Figure 7) ont le même mécanisme d'action que les sulfonylurées soit l'inhibition des canaux potassiques, cependant leur pharmacocinétique est plus courte ($t_{1/2}$ = 6 h pour le repaglinide). Ces médicaments peuvent être prescrits à des patients n'ayant pas encore de régime ni de bilan glycémique. De plus, le risque d'hypoglycémie due à l'action de la molécule est inférieur à celui des sulfonylurées.

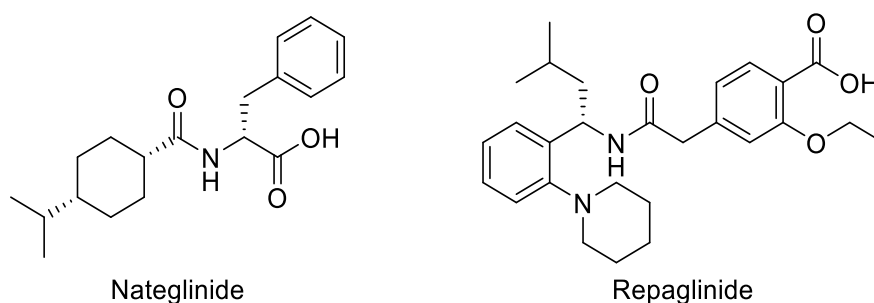


Figure 7 - Exemples de glinides

(3) Les biguanides

Historiquement, une plante la *Galega officinalis* était utilisée pour ses propriétés hypoglycémiantes. En effet, après extraction de diverses parties de la plante un effet hypoglycémiant a été démontré.³⁸ Il s'est avéré que les molécules responsables de cet effet étaient des guanidines, cependant ces dernières étaient trop toxiques pour être utilisées comme telles.³⁹ Il a donc fallu développer des molécules aux structures très proches, et c'est par ce biais que la metformine (Figure 8) fut mise au point.⁴⁰ Les cibles biologiques de cette classe de médicament n'ont pas encore été identifiées avec certitude, même si une étude montre une potentielle activité sur la kinase LKB1.⁴¹ L'effet sur le métabolisme est une baisse du glucose plasmatique par une augmentation de la sensibilité

³⁸ Neef H., Declercq P., Laekeman G. *Phytother. Res.*, **1995**, 9, 45.

³⁹ Petricic J., Kalogjera Z., *Planta Med.*, **1982**, 45, 140.

⁴⁰ Patade G.R., Marita A.R., *J. Obes. Metab. Res.*, **2014**, 1, 127.

⁴¹ Shaw R. J., Lamia K. A., Vasquez D., Koo S.-H., Bardeesy N., DePinho R. A., Montminy M., Cantley L. C., *Science*, **2005**, 310, 1642.

des récepteurs à insuline au niveau du foie. C'est aussi un traitement de choix pour les diabétiques de type II présentant une obésité.

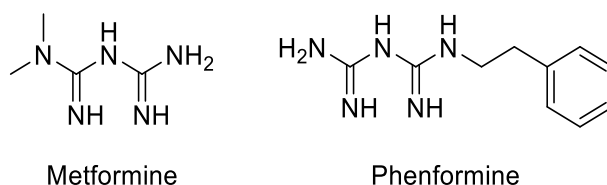


Figure 8 - Exemples de biguanides

(4) Les inhibiteurs de DPP4

La dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) est une protéine responsable de la dégradation de GLP-1. Cependant dans le cas d'une personne diabétique, le GLP-1 est essentiel pour la régulation de la glycémie *via* son action stimulante sur la sécrétion d'insuline. C'est pourquoi des inhibiteurs de DPP4 (Figure 9) ont été développés afin de conserver une concentration sanguine de GLP-1 suffisante. Ils peuvent être utilisés seuls ou encore en association avec une molécule de type sulfonylurée ou biguanide.

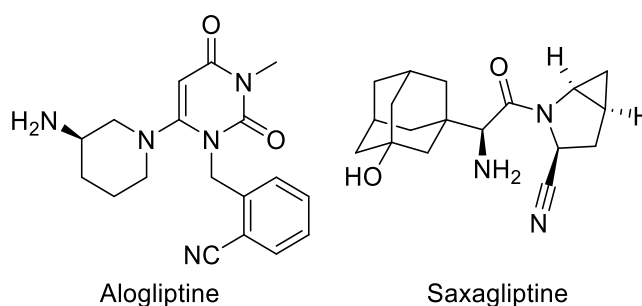


Figure 9 - Exemples d'inhibiteurs de DPP4

(5) Les thiazolidinediones⁴²

Développées vers la fin des années 90, les thiazolidinediones (TZD) - ou glitazone - sont des médicaments dérivés de la thiazolidinedione (Figure 10). Ils se lient sur les récepteurs peroxisome proliferator-activated receptor-γ (PPAR-γ) ce qui permet la sensibilisation des cellules pour l'insuline mais aussi une augmentation de la lipogenèse. En effet les PPAR-γ permettent, en formant un hétérodimère avec les récepteurs X des rétinoïdes (RXR), d'activer une transcription génétique au niveau du tissu. Les médicaments développés ont eu leurs lots de controverses (insuffisances

⁴² Vasudevan A. R., Balasubramanyam A., *Diabetes Technol. Ther.*, **2004**, 6, 850.

cardiaques, prise de poids, cancers, ...), et une réévaluation des risques est en cours sur la plupart des molécules issues de cette famille.⁴³

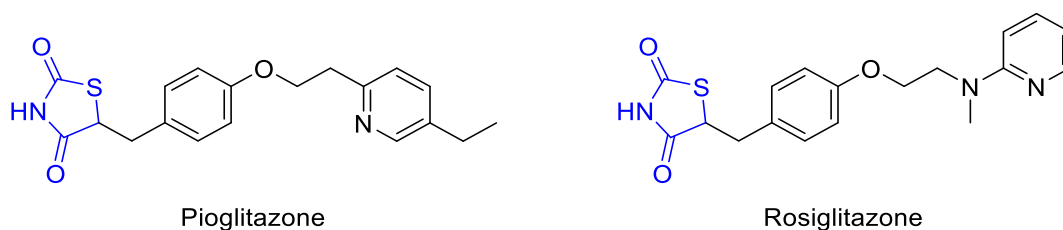


Figure 10 - Exemples de TZD

Malgré les problèmes que les TZD ont mis en avant, les PPAR- γ restent encore une cible biologique importante, mais il est indispensable de développer des molécules sélectives de ces récepteurs. Il faut donc bien connaître cette cible biologique.

II. Les peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ)

1. Généralités sur les PPAR- γ

Les PPAR sont des récepteurs nucléaires, avec les lipides comme ligands naturels. En se liant avec un retinoid X receptor (RXR), les PPAR forment un hétérodimère qui va interagir avec un peroxisome proliferator response elements (PPRE) et ainsi initier une transcription génique au niveau de l'ancrage du récepteur. Il existe plusieurs types de PPAR : α , β/δ et γ . Dans le cadre de mes travaux de thèse je vais m'intéresser spécifiquement aux PPAR- γ .

On retrouve ces récepteurs de façon importante au niveau des tissus adipeux, cependant ils sont aussi exprimés au niveau du foie, des muscles, ... mais dans des proportions plus faibles.⁴⁴

Les PPAR- γ peuvent se lier à de très nombreux ligands, qu'ils soient naturels (acide gras) ou exogène (Rosiglitazone). Néanmoins il semble que ce récepteur préfère se lier à des acides polyinsaturés comme l'acide eicosapentaénoïque (Figure 11).⁴⁵

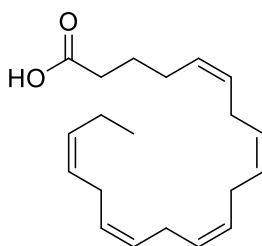


Figure 11 - acide eicosapentaénoïque

⁴³ Azoulay L., Yin H., Filion K.B., Assayag J., Majdan A., Pollak M. N., Suissa S. *Br. Med. J.* **2012**, 344, e3645.

⁴⁴ Fajas L., Aubouef D., Raspé E., Schoonjans K., Lefebvre A.-M., Saladin R., Najib J., Laville M., Fruchart J.-C., Deeb S., Vidal-Puig A., Flier J., Briggs M. R., Staels B., Vidal H., Auwerx J. J. *Biol. Chem.*, **1997**, 272, 18779.

⁴⁵ Xu H. E., Lambert M. H., Montana V. G., Parks D. J., Blanchard S. G., Brown P. J., Sternbach D. D., Lehmann J. M., Wisely G. B., Willson T. M., Kliewer S. A., Milburn M. V. *Mol. Cell.*, **1999**, 3, 397.

2. Une cible contre le diabète

Avec l'apparition des thiazolidinediones (cf. I.B.d), une activité des PPAR- γ sur la sensibilisation à l'insuline a été mise en avant. En effet, une étude a montré une relation entre l'activité des TZD sur les PPAR- γ et l'activation antidiabétique de ces récepteurs.⁴⁶ Cependant cette découverte a apporté un grand nombre de questions, par exemple comment un récepteur nucléaire principalement exprimé dans les tissus adipeux peut-il améliorer la sensibilité des tissus à l'insuline ou encore augmenter l'assimilation du glucose par les muscles ?

Il a été démontré que l'utilisation de TZD sur PPAR- γ provoque une surexpression de GLUT4 (protéine permettant l'assimilation du glucose dans les cellules) au niveau des tissus. De plus, l'activation de PPAR- γ augmente la synthèse d'adipocytes tout en provoquant la mort des cellules plus anciennes chargées de lipides. Cette adipogénèse contribue à l'augmentation de la sensibilité à l'insuline : les nouveaux adipocytes sont petits, nombreux mais surtout plus sensibles à l'insuline.⁴⁷ Une action sur GLUT4, couplée à l'augmentation de la sensibilité des adipocytes pour l'insuline, active l'effet hypoglycémiant résultant de l'activation des PPAR- γ . Cependant, ce côté bénéfique est contrebalancé par une prise de poids des patients (toujours en conséquence de l'adipogénèse). Il faut aussi noter, que les PPAR- γ agissent sur la sécrétion de résistine par l'inhibition de la voie synthèse.

⁴⁶ Berger J., Bailey P., Biswas C., Cullinan C. A., Doebber T. W., Hayes N. S., Saperstein R., Smith R. G., Leibowitz M. D., *Endocrinology*, **1996**, 137, 4189.

⁴⁷ Gervois P., Fruchard J.-C., *Erudit*. **2003**, 19, 20.

3. Molécules naturelles agissant sur PPAR

Depuis que l'Homme est sur Terre, il a cherché – avec plus ou moins de succès – à utiliser son environnement pour survivre. Cela implique bien évidemment la chasse et la cueillette, mais aussi l'utilisation de la flore pour combattre les problèmes d'états de santé. Certes à l'aube de l'humanité cette utilisation était très empirique et se basait sur une observation physique d'un état physiologique (non soupçonné). Mais le concept était bien présent et des preuves archéologiques sont encore présentes pour nous montrer les efforts de recherche sur l'utilisation des plantes (Figure 12).

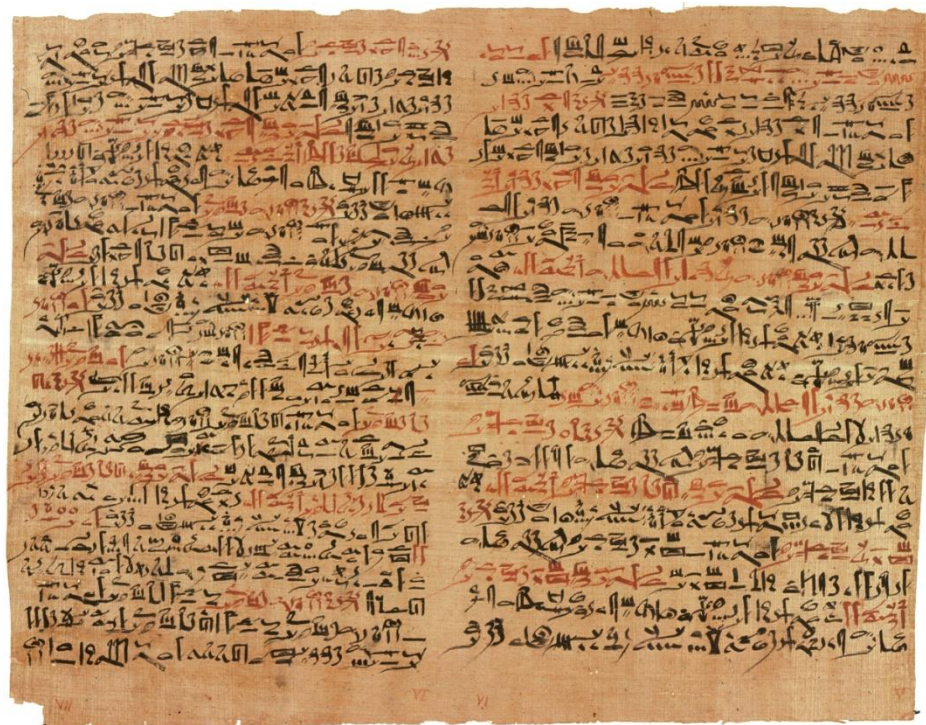


Figure 12 - Extrait du papyrus Edwin Smith, retrouvé à Thèbes, 1500 av. JC. - Premier ouvrage traitant de la chirurgie et listant divers traitements utilisés et leurs origines.

De nos jours, l'utilisation de plantes en recherche constitue un certain avenir car on estime que seulement 10 % des molécules naturelles (biologiquement actives ou non) ont été découvertes.

La part de produits naturels utilisés comme agonistes de PPAR- γ est très importante. En effet de nombreuses molécules naturelles sont actives sur PPAR- γ en induisant une activité antidiabétique (Figure 13).⁴⁸

⁴⁸ Wang L., Waltenberger B., Pferschy-Wenzig E.-M., Blunder M., Liu X., Malainer C., Blazevic T., Schwaiger S., Rollinger J. M., Heiss E. H., Schuster D., Kopp B., Bauer R., Stuppner H., Dirsch V. M., Atanasov A. G. *Biochem. Pharmacol.*, **2014**, 92, 73.

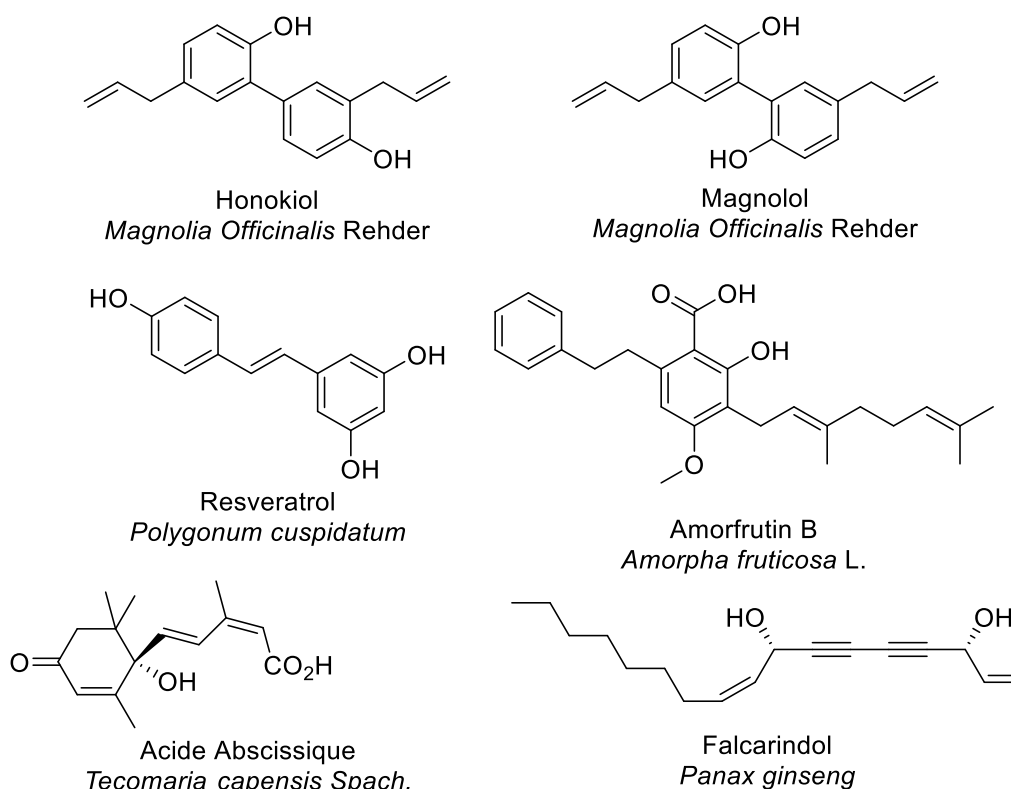


Figure 13 - Molécules d'origine naturelle agonistes de PPAR-γ

Parmi ces molécules on peut noter que l'Honokiol active PPAR-γ ($EC_{50} = 3.9 \mu M$), ce qui induit une augmentation de l'assimilation du glucose mais aucune prise de poids dans ce cas n'est observée.⁴⁹

Une phytohormone a aussi montré sur différents tests biologiques, une affinité pour PPAR-γ et, par conséquent, une activité biologique : l'acide abscissique (ABA). Lors de l'administration de 100 mg/kg d'acide abscissique à des souris diabétiques, le taux de glucose connaît une baisse importante (de l'ordre de 50 % par rapport aux souris témoins). Il est à noter que l'ABA est délivré de façon orale. L'effet sur les PPAR-γ est aussi démontré *in vitro* par une culture de cellules 3T3-L1 pré-adipocyte sur lesquelles un plasmide de PPAR-γ et de Luciférase ont été transfectés. L'intérêt d'une telle technique est de mesurer l'activation de PPAR-γ par colorimétrie. Diverses concentrations d'ABA ont été testées (de 3,125 μM à 50 μM) ainsi qu'à titre comparatif le Rosiglitazone (de 1 μM à 10 μM). De prime abord, cette expérience confirme bel et bien l'activation de PPAR-γ par l'acide abscissique, mais aussi qu'il existe une dose seuil qui marque le maximum d'activation soit une concentration à 12,5 μM . On remarque aussi que ce maximum d'activation correspond à une concentration de 1 μM de Rosiglitazone (Figure 14).

L'acide abscissique semble conduire à une perte de poids : pour un même régime diététique les souris témoins terminent avec un poids moyen de 43,54 g contre 41,34 g pour les souris traitées avec de l'acide abscissique, soit une différence de 2,2 g ou 5 %.

⁴⁹ Atanasov A. G., Wang J. N., Gu S. P., Bu J., Kramer M. P., Baumgartner L., Fakhrudin N., Ladurner A., Malainer C., Vuorinen A., Noha S. M., Schwaiger S., Rollinger J. M., Schuster D., Stuppner H., Dirsch V. M., Heiss E. H. *Biochim. Biophys. Acta – General Subjects*, **2014**, 1830, 4813.

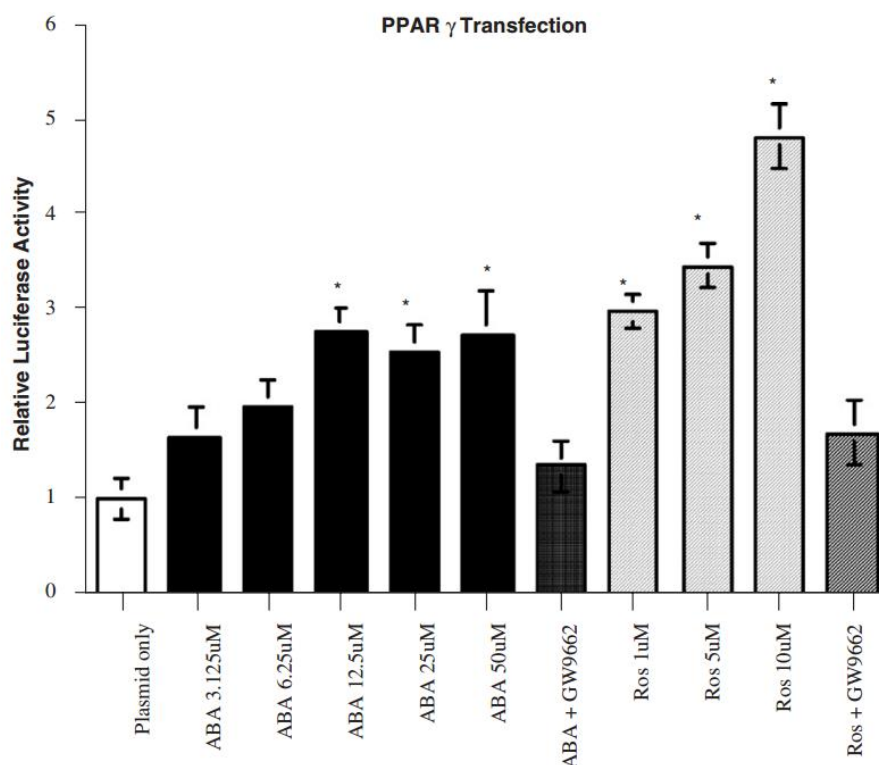


Figure 14 - Transactivation de PPAR- γ en présence d'acide abscissique ou de rosiglitazone⁵⁰

B. Conclusion

Nous avons donc vu que le diabète, et plus particulièrement le diabète de type II, est une maladie ayant une très forte incidence mondiale. De très nombreux traitements ont été découverts ou mis au point mais aucun n'apporte une réelle satisfaction d'un point de vue médical du fait d'effets secondaires non négligeables. La découverte des récepteurs PPAR- γ comme cible potentielle pour le traitement symptomatique du diabète de type II a été une réelle avancée même si les TZD ont apporté plus de désordres qu'un réel traitement. En regardant la pharmacopée traditionnelle, la découverte de molécules naturelles efficaces contre le diabète montre tout le potentiel qui reste à exploiter. L'utilisation et la pharmacomodulation de molécules comme l'acide abscissique reste un objectif concret qui sera le cœur des travaux de recherche effectués dans le cadre de cette thèse.

⁵⁰ Guri A. J., Hontecillas R., Si H., Liu D., Bassaganya-Riera J., *Clin. Nutr.* **2007**, 26, 107.

III. Les phytohormones

A. Définition et généralités

Une phytohormone, du grec *phytos* (végétal) et *hormè* (impulsion), est un métabolite secondaire présent dans les plantes en très faible quantité, mais des composés synthétisés par le végétal. Par ailleurs la synthèse de ces composés n'est pas exclusive d'une ou plusieurs parties de la plante, même s'il est vrai que certaines hormones sont plus localisées dans les feuilles que dans les tiges et inversement, ceci est expliqué par l'absence de système cardiovasculaire ou lymphatique dans les plantes : les hormones sont donc produites là où elles seront utilisées.

L'utilisation des hormones est très variée, elle va de la différenciation cellulaire, à la communication entre les végétaux, en passant par la gestion de l'eau lors de stress dû à la température/sécheresse.

Il existe plusieurs grandes classes de phytohormones : les auxines, les cytokinines, l'éthylène, les gibbérellines et l'acide abscissique. Bien que ces 5 classes de composés soient les plus représentatives, il existe d'autres hormones plus spécifiques d'une famille de plante, ou même d'une plante précise.

B. Les Auxines

Les auxines, du grec *auxein* (s'étendre), font parties des phytohormones présentes au moment de l'embryogénèse, elles régulent aussi la ramification des racines ou encore la dominance apicale (*i.e.* la plante grandit plus vite qu'elle se ramifie). La première auxine a été identifiée par Kenneth V. Thimann dans les années 1930 sous la forme de l'acide indole-3-acétique (ou IAA). D'autres auxines ont été identifiées : l'acide indole-3-butyrique (IBA), l'acide 4-chloroindole-3-acétique (4-Cl-IAA). Bien que les auxines décrites précédemment soient dérivées de l'indole (Figure 15), il existe une auxine ne respectant pas ce motif : l'acide phénylacétique (PAA).⁵¹

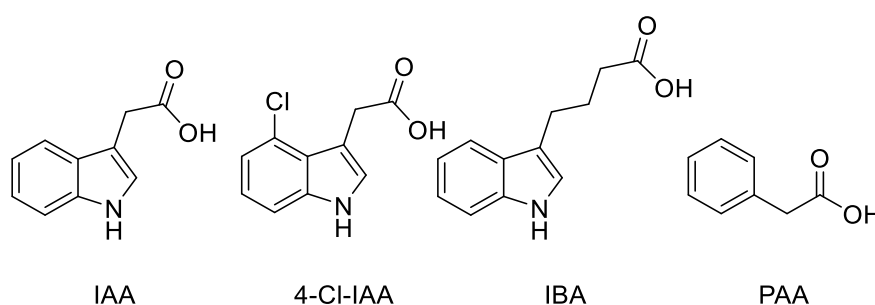


Figure 15 - Structure chimique des auxines

La biosynthèse de l'IAA a pour point de départ l'indole qui, par action de la Trp Synthase β , est converti en tryptophane. Ensuite plusieurs voies d'accès sont possibles : la décarboxylation du

⁵¹ Simon S., Petrášek J., *Plant Science*, **2011**, 180, 454.

tryptophane, la formation de d'hydroxylamine, etc..., conduisent à la formation du composé IAA attendu (Figure 16).

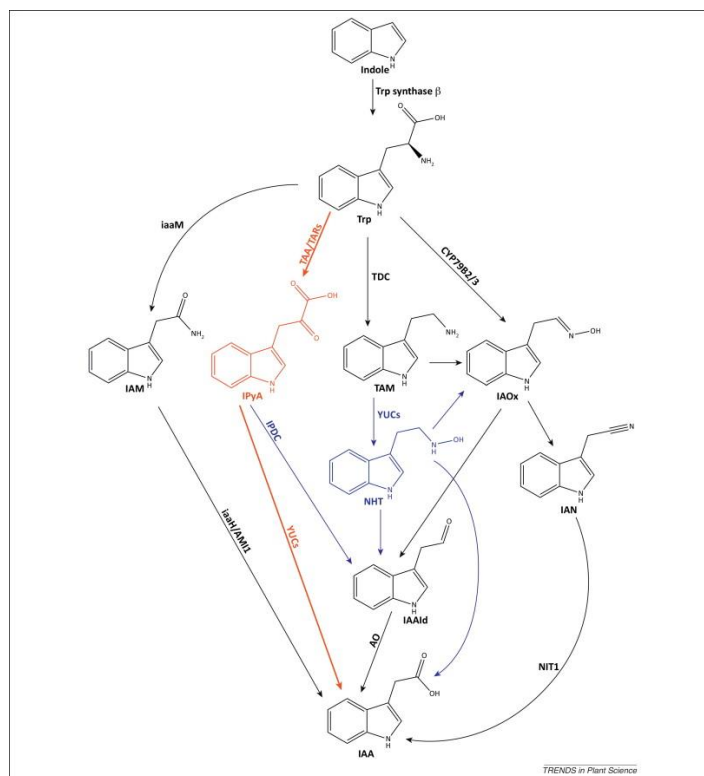


Figure 16 - Différentes voies possibles pour la biosynthèse de l'IAA.⁵²

C. Les cytokinines

Les cytokinines agissent principalement sur la division cellulaire, bien que des effets sur la croissance des végétaux ainsi qu'au niveau de la différenciation cellulaire aient été observés. La production de chlorophylle est aussi due à un effet des cytokinines sur les cellules végétales. Le motif de base de ces phytohormones est le noyau adénine, ce qui classe ces composés dans les bases puriques ; la plus répandue de ces hormones est la zéatine, sous la forme cis ou trans (Figure 17).

⁵² Tivendale N. D., Ross J. J., Cohen J.D. *Trends Plant Sci.*, **2014**, 19, 44.

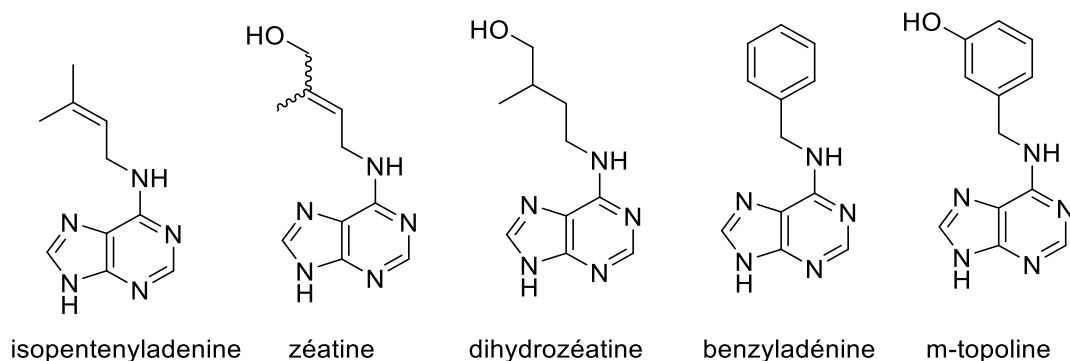


Figure 17 - Différentes cytokinines

La biosynthèse de ces composés (Figure 18) utilise l'adénosine 5'-phosphate (mono, bis ou ter) ainsi qu'un électrophile correspondant à la chaîne carbonée attendue, catalysée par l'adénosine phosphate-isopentenyltransferase (IPT). Ensuite les pertes des groupements phosphates et du sucre fixé à l'adénine conduisent à la cytokinine attendue.

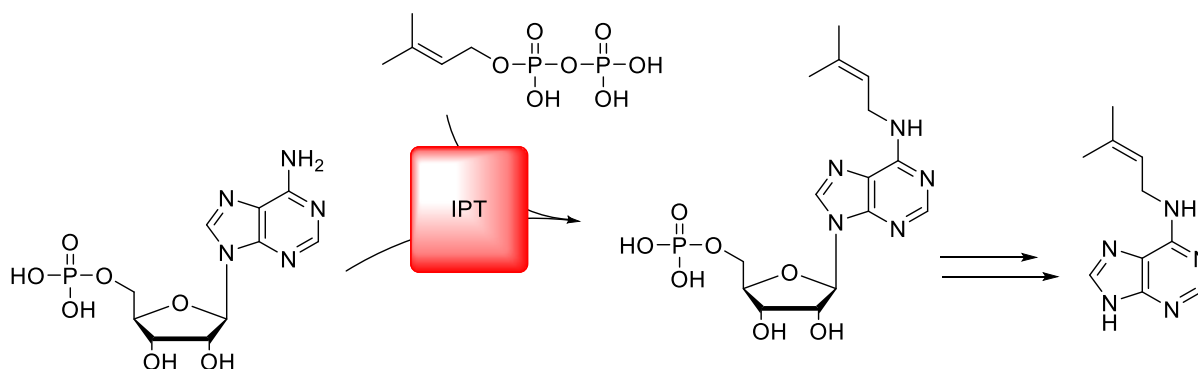


Figure 18 - Biosynthèse simplifiée d'une cytokinine⁵³

D. L'éthylène

L'éthylène est la plus petite hormone végétale connue, mais elle est d'une importance capitale dans la vie d'un végétal. On lui accorde les effets suivants :

- La maturation des fruits : plus la concentration en éthylène est importante plus le fruit mûrit (expérience du fruit en cloche),
- La chute des feuilles : par opposition aux auxines qui génèrent la croissance,
- La floraison.

⁵³ Hwang I., Sakakibara H., *Physiol. Plant.*, **2006**, 126, 528.

La biosynthèse de l'éthylène a été décrite par Shang Fa Yang en 1984.⁵⁴ Ce composé est synthétisé à partir de la méthionine qui est greffé sur le ribose de l'adénosine formant ainsi un soufre trivalent. La substitution nucléophile intramoléculaire donne la 5'méthylthioadénosine et le 1-aminocyclopropanecarboxylate. C'est de cette dernière molécule que provient l'éthylène : par action de l'oxygène, le carboxylate s'oxyde en donnant du CO₂, de l'HCN, de l'eau et une unité d'éthylène (Figure 19).

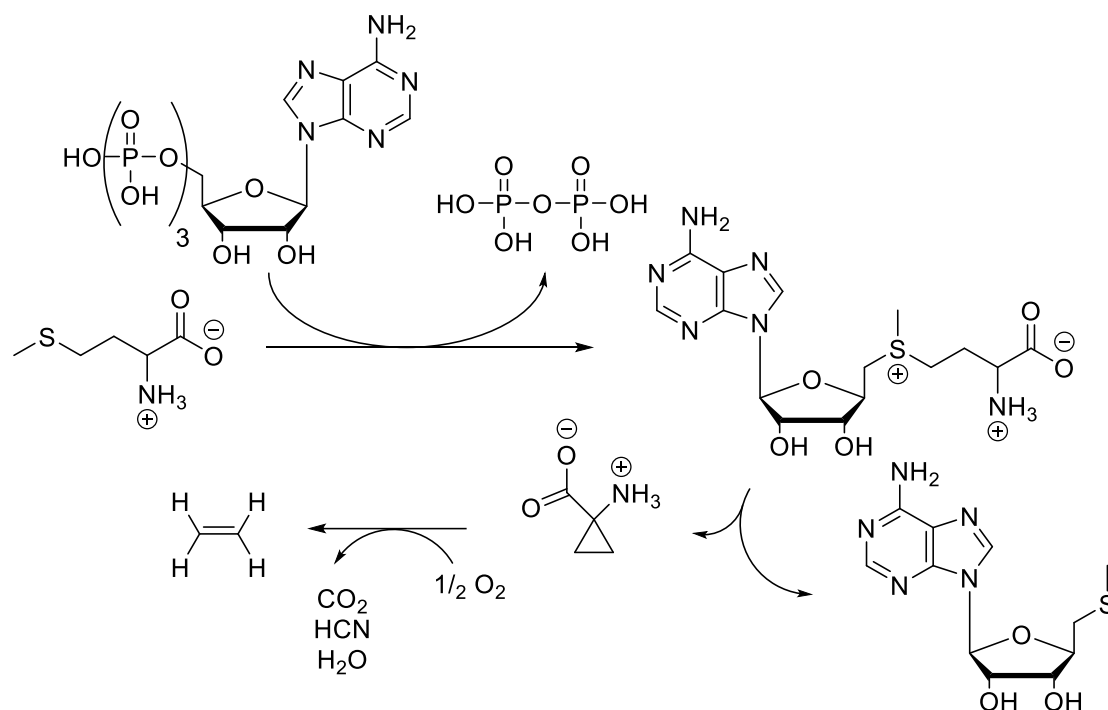


Figure 19 - Biosynthèse de l'éthylène⁵⁵

E. Les gibbérellines⁵⁶

Découverte en 1983 comme métabolite secondaire de *Gibberella fujikuroi*, un parasite fongique du riz, la gibbérelline GA₃ est responsable d'une croissance démesurée de cette céréale (Figure 20). Les gibbérellines sont des dérivés terpéniques, et plus précisément des diterpénoïdes, c'est-à-dire que leurs squelettes carbonés comptent exactement 20 carbones, cependant il est à noter que certaines gibbérellines possèdent seulement 19 carbones. Ces composés sont très diversifiés (136 composés caractérisés), et présents dans tout le règne végétal (plantes, champignons).

⁵⁴ Yang S. F., Hoffman H. E., *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.*, **1984**, 35, 155.

⁵⁵ Wang K. L. C., Li H., Ecker J. R., *The Plant Cell*, **2002**, Supplement, S131.

⁵⁶ Hedden P., eLS. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester. DOI : 10.1002/9780470015902.a0023720

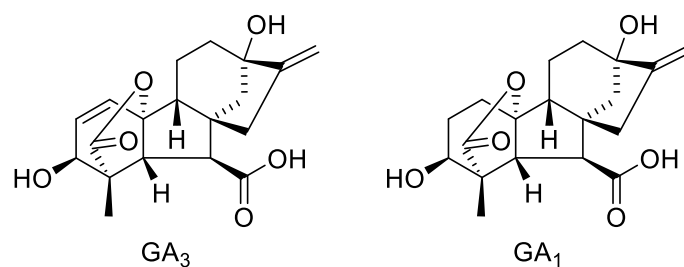
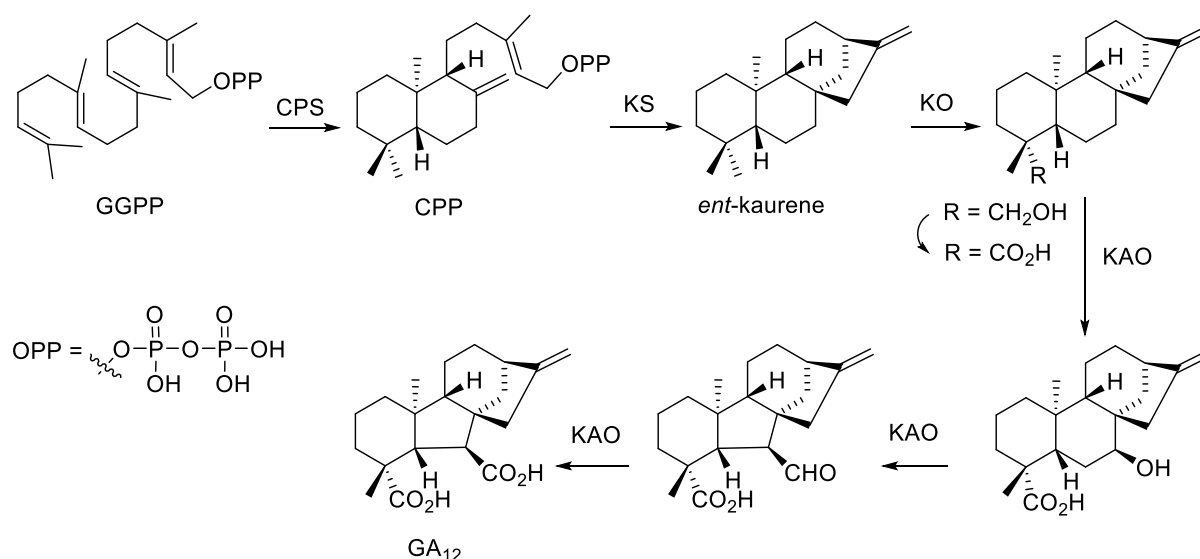


Figure 20 - Exemples de gibbérellines

Ces hormones sont responsables de la levée de la dormance des plantes, de leur croissance, mais contrairement aux auxines, elles ne participent pas à la croissance des racines. Elles sont utilisées industriellement pour augmenter la taille des grains de raisins ou encore pour ralentir la maturation des agrumes.

La biosynthèse des gibbérellines (Figure 21) commence par une cyclisation du dérivé *trans*-géranylgéranyl diphosphate sous l'action de l'enzyme *ent*-copalyl diphosphate synthase (CPS). Ensuite plusieurs réactions enzymatiques conduisent à la GA_{12} qui est un motif de base à beaucoup de gibbérellines. En effet la GA_{12} pourra subir diverses réactions afin de conduire à un grand nombre de gibbérellines.



GGPP : *trans*-geranylgeranyl diphosphate
 CPP : *ent*-copalyl diphosphate
 KS : *ent*-kaurene synthase
 KO : *ent*-kaurene oxydase
 KAO : *ent*-kaurenoic acid oxydase

Figure 21 - Biosynthèse de la Gibbérelline GA_{12}

F. L'acide abscissique

L'acide abscissique (Figure 22), isolé durant les années 1960, est un sesquiterpène, c'est-à-dire que la molécule possède 15 carbones.

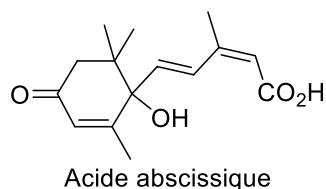


Figure 22 - L'acide abscissique

Cette hormone permet la régulation de nombreuses fonctions au sein des végétaux. Parmi ces fonctions, on peut noter la dormance, la défense face aux stress environnementaux, ... Son nom vient de sa première fonction supposée : l'abscission (processus générant la chute des feuilles).

La biosynthèse de cette hormone (Figure 23) commence par une époxydation des doubles liaisons intracycliques de la zéaxanthine pour former la violaxanthine. Ensuite deux voies sont possibles : la première passe par la synthèse de la néoxanthine suivie par une isomérisation pour finir par une coupure oxydante formant la xanthoxine ; tandis que la seconde voie commence par une isomérisation suivie d'une coupure oxydante pour conduire au même motif. Cette dernière en présence d'alcool déshydrogénase, forme l'aldéhyde abscissique qui sera oxydé par l'abscisic aldehyde oxidase en présence de molybdenum cofactor pour conduire à l'acide abscissique.⁵⁷

⁵⁷ Nambara E., Marion-Poll A., *Annu. Rev. Plant. Biol.*, **2005**, 56, 165.

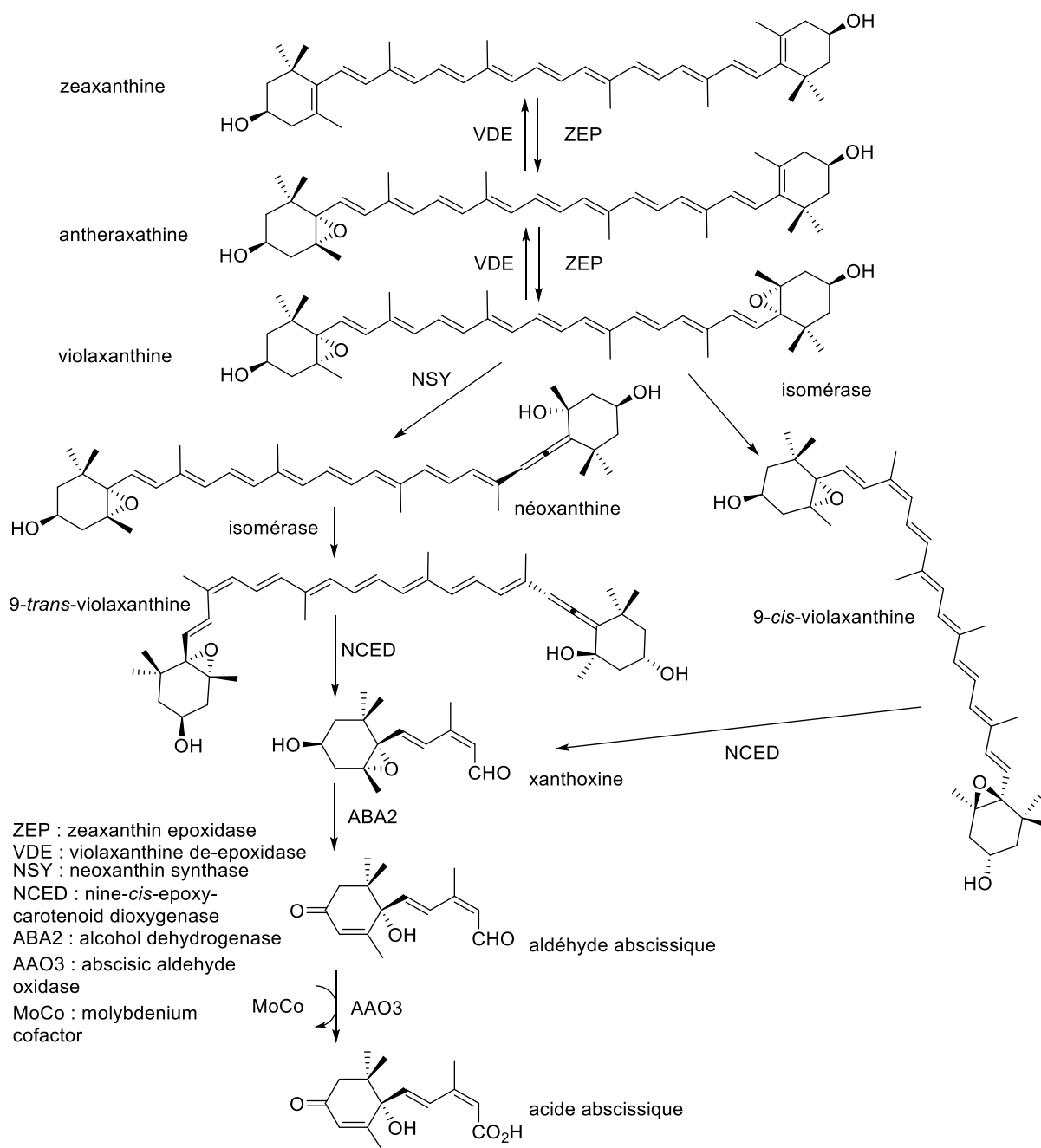


Figure 23 - Biosynthèse de l'acide abscissique

Cette hormone est très faiblement concentrée dans les plantes. Par exemple on obtient seulement 63 ng d'acide abscissique pour 100 ml de sève d'*Acer saccharum* (érable à sucre) ou encore 1104 ng pour 100 ml de sève de *Tecomaria capensis* (Tableau 13).

Espèce végétale	Quantité d'acide abscissique « cis » (ng / 100 ml)
<i>Acer saccharum</i> Marsh.	63
<i>Actinidia chinensis</i> Planch.	9
<i>Malus sylvestris</i> Mill.	25
<i>Prunus persica</i> Batsch	217
<i>Salix fragilis</i> L.	219
<i>Tecomaria capensis</i> Spach.	1104

Tableau 13- Exemples de concentration en acide abscissique "cis" dans les sèves de certaines espèces végétales.⁵⁸

De par la faible disponibilité de cette phytohormone et son intérêt biologique, il nous a donc paru nécessaire de développer de nouvelles voies de synthèse pour cette molécule. C'est l'objectif de ces travaux de thèse : la mise au point d'une voie de synthèse innovante, convergente et éventuellement modulable pour conduire à la création d'analogues de cette hormone. Cette voie de synthèse devra être efficace, énantiosélective (en faveur de l'isomère S naturel) et surtout la plus éco-compatible possible. Pour cela un état de l'art des synthèses totales décrites dans la littérature doit être fait.

⁵⁸ Davison R. M., Young H., *Planta*, **1973**, 109, 95.

IV. Etat de l'art

Depuis la découverte de l'acide abscissique dans les années 1960, les chimistes ont mis au point diverses voies de synthèses. Le premier groupe à proposer une synthèse totale de l'acide abscissique est le groupe de Bellin (Schéma 23).⁵⁹

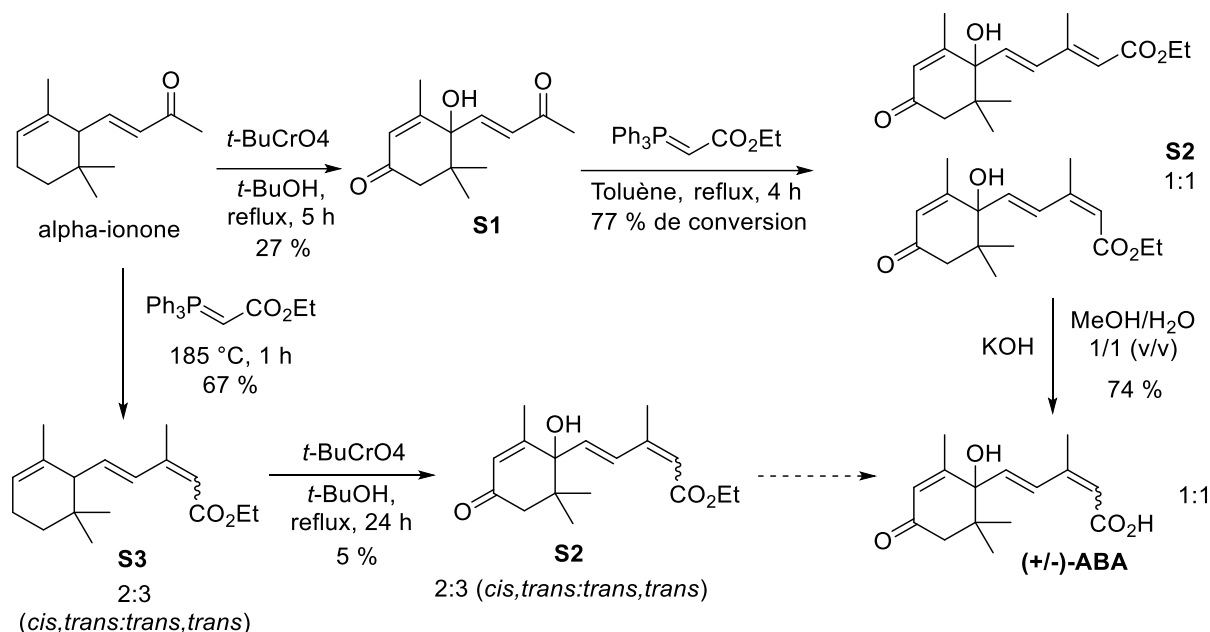


Schéma 23 - Synthèse totale de ABA par le groupe de Bellin

L'idée de ce groupe est d'utiliser l' α -ionone commerciale comme produit de départ. En effet dans une première voie de synthèse, ce composé est oxydé avec du chromate de *tert*-butyl qui est fait *in situ* à partir de chromium trioxyde et de *tert*-butanol, conduisant à la cétone α,β conjuguée **S1**. Cette transformation s'accompagne de l'introduction de l'alcool tertiaire. Cette méthode d'oxydation ne favorise pas un diastéréoisomère par rapport à l'autre, cela conduit donc à un composé racémique avec un rendement de 27 %. L'étape suivante est une réaction Wittig-Horner en utilisant le carbéthoxyméthylétriphénylphosphorane sur le composé **S1** dans du toluène à reflux. Cette réaction n'est pas sélective vis-à-vis d'un isomère *cis* ou *trans* ce qui conduit donc à un mélange 1:1 du composé **S2**, avec un rendement de 77 %. L'ultime étape de cette synthèse est la saponification de l'ester éthylique. Pour cela une solution de KOH dans un mélange MeOH/H₂O (1/1, v/v) est ajoutée sur le mélange d'isomères **S2**. Les réactifs sont laissés en contact 24 h, pour conduire aux isomères non séparables de l'acide abscissique avec un rendement de 74 %. Une alternative à cette voie est aussi proposée en inversant l'oxydation et la réaction de Wittig. Cette dernière est beaucoup moins efficace que la première approche car l'oxydation s'effectue avec un très faible rendement (5 %). Cependant cette synthèse est une synthèse racémique, et non sélective *cis* ou *trans* pour la réaction de Wittig. Le rendement global est néanmoins de 15 % sur 3 étapes.

⁵⁹ Roberts D. L., Heckman R. A., Hege B. P., Bellin S. A., *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 3566.

En 1976, le groupe de Mayer, propose à son tour une voie d'accès à l'acide abscissique (Schéma 24).⁶⁰

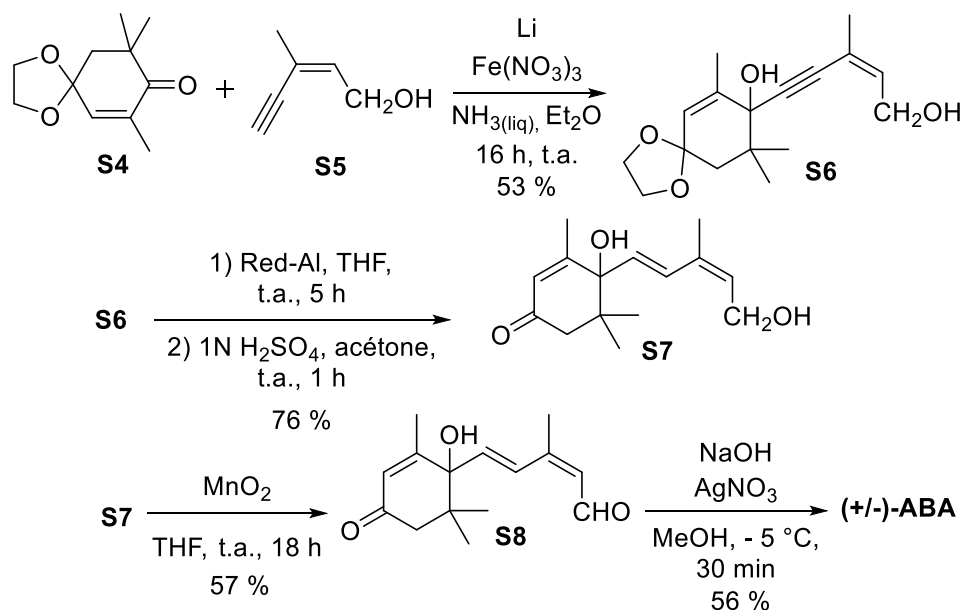


Schéma 24 - Synthèse totale de ABA suivant Mayer

Pour cette voie de synthèse, les composés **S4** et **S5** sont synthétisés suivant des méthodes décrites précédemment dans la littérature, avec des rendement globaux de 85 % pour le composé **S4** et 38 % pour le composé **S5**.^{61,62,63} Ensuite l'addition de l'alcyne **S5** sur la cétone s'effectue en présence d'amidure de lithium généré *in situ* en utilisant du lithium sur du nitrate de fer (III) dans de l'ammoniac, cela conduit au composé **S6** avec un rendement de 53 %. Ce dernier est alors placé dans du THF avec du Red-Al afin de réduire la triple liaison en alcène E uniquement. La déprotection de la cétone s'effectue alors en condition acide pour conduire au composé **S7** avec un rendement de 76 %.

Le mécanisme de la réduction de l'alcyne en alcène est le suivant : un équivalent d'aluminium réagit sur l'alcool avec perte d'une molécule de dihydrogène. Ensuite, la triple liaison est réduite par l'attaque d'un hydruure sur celle-ci (Schéma 25). L'aluminium est alors éliminé par l'ajout d'une solution aqueuse acide, permettant d'obtenir exclusivement le composé diénique *trans*.

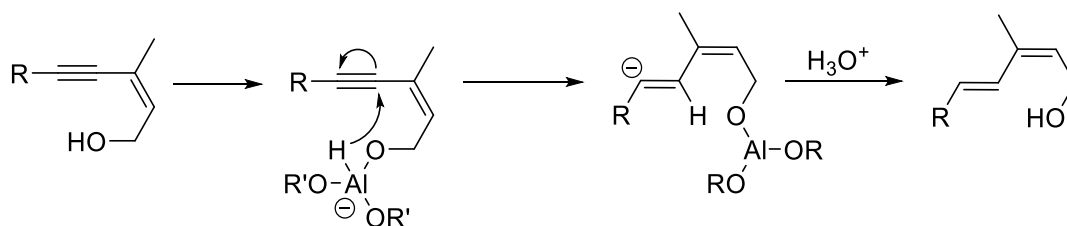


Schéma 25 - Mécanisme de la réduction d'un alcyne avec le Red-Al

⁶⁰ Mayer H. J., Rigassi N., Schwieter U., Weedon B. C. L. *Helv. Chem. Act.*, **1976**, 59, 1424.

⁶¹ Cynerman J., Heilbron I. M., Jones E. R. H., *J. Chem. Soc.*, **1945**, 0, 90.

⁶² Von Planta C., Schwieter U., Chopard-dit-Jean L., Rüegg R., Kofler M., Isler O., *Helv.*, **1962**, 45, 548.

⁶³ Mayer H., Montavon M., Rüegg R., Isler O., *Helv.*, **1967**, 50, 1606.

L'oxydation de l'alcool en aldéhyde **S8** s'effectue en présence d'oxyde de manganèse dans le THF à température ambiante pendant 18 h pour un rendement de 57 %. L'obtention de l'acide abscissique est le résultat de l'oxydation de l'aldéhyde **S8** en présence de soude et de nitrate d'argent dans le méthanol à -5°C pendant 30 min avec un rendement de 57 %. Cette synthèse permet d'obtenir l'acide abscissique sous forme de deux énantiomères car l'enchainement E/Z est contrôlé au niveau du bras diénique. Cette synthèse totale s'effectue en cinq étapes pour un rendement global de 11%.

Une dizaine d'année plus tard, le groupe de Petragnani proposa une nouvelle synthèse racémique de l'acide abscissique à partir de l'isophorone (Schéma 26). La cétone est tout d'abord protégée sous forme d'acétal avec de l'éthane-1,2-diol en présence d'une quantité catalytique d'acide para-toluènesulfonique dans le toluène pour conduire au composé **S9**.

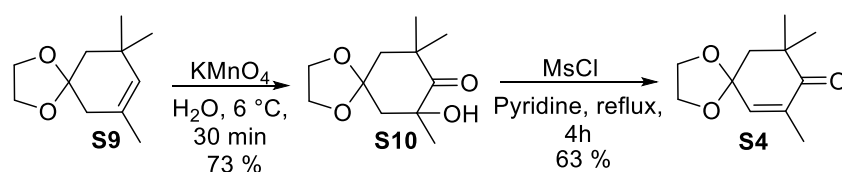


Schéma 26 – Première partie de la synthèse totale de ABA suivant Petragnani

Le composé **S9** est préparé avec un rendement de 65 % selon les travaux de Coghlan avant d'être oxydé par du KMnO_4 pour conduire au composé **S10** avec un rendement de 73 %.⁶⁴ L'alcool est transformé en groupe partant en présence de chlorure de méthanesulfonyle dans la pyridine. Le milieu est alors placé au reflux de la pyridine pour conduire à l'élimination du groupement mésylate et aboutir au composé **S4** avec un rendement de 63 %.

L'alcyne vrai **S11**, synthétisé par deux oxydations successives sur l'alcool commercial, est mis en présence de LDA dans le THF à -78°C . Le sel de lithium ainsi obtenu est mis en contact avec le composé **S4** à -30°C pendant 1 h 30 pour conduire au composé **S12** de façon quantitative (Schéma 28). L'utilisation du CrSO_4 dans un mélange DMF/ H_2O (2/1, v/v) permet, par transfert d'électrons, de réduire l'alcyne **S12** en alcène (Schéma 27). De plus, cette réaction de réduction génère des protons dans le milieu qui serviront à déprotéger l'acétal, ce qui conduit au composé **S13** avec un rendement de 35 %.

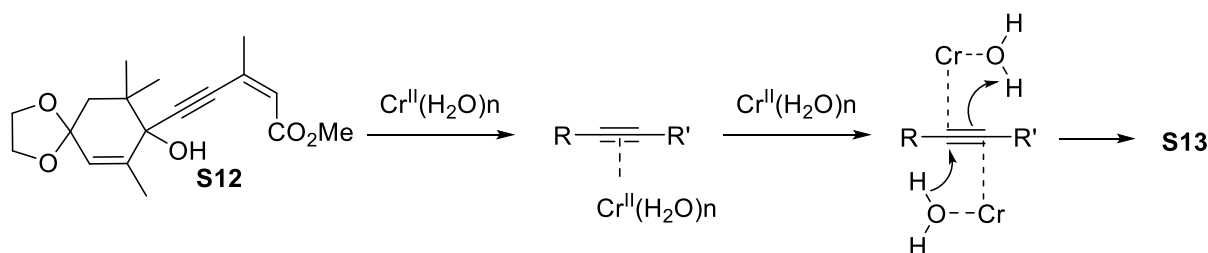


Schéma 27 – Réduction de l'alcyne par CrSO_4

L'ester est enfin saponifié en utilisant de la soude en solution dans un mélange $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ à température ambiante pendant 1 h avec un rendement de 80 %. L'acide abscissique sous la forme de deux énantiomères est obtenu avec un rendement de 8 % sur 6 étapes.

⁶⁴ Babler J. H., Malek N. C., Coghlan M. J., *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 1821.

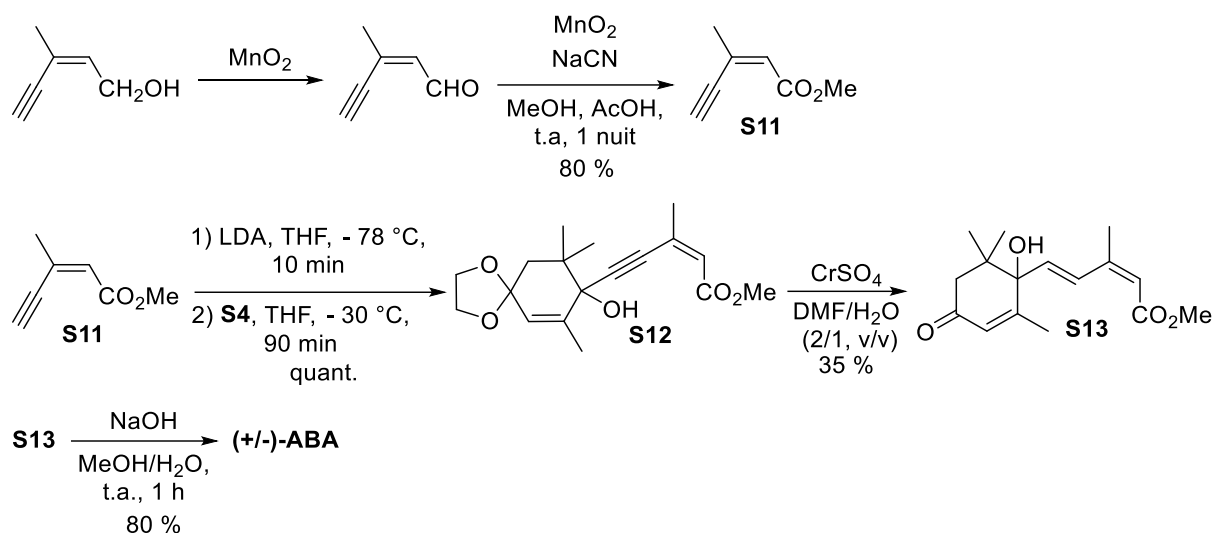


Schéma 28 - Suite de la synthèse totale de Petragrani.

En 1989, le groupe de Castellano propose une nouvelle voie de synthèse originale pour cette phytohormone (Schéma 29).⁶⁵

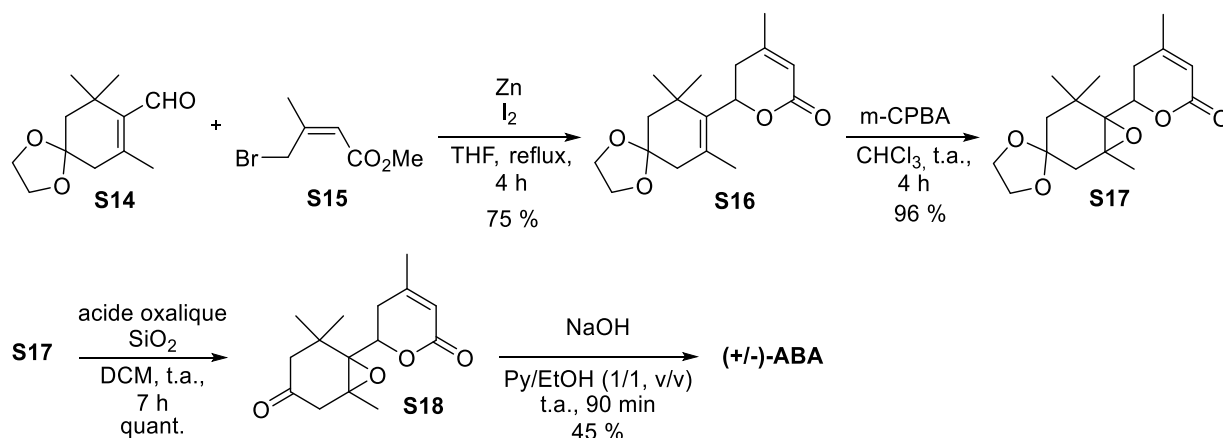


Schéma 29 - Synthèse totale de ABA suivant Castellano

Dans un premier temps, le composé **S14** est synthétisé en 5 étapes avec 8 % de rendement d'après les travaux du groupe de Thommen.⁶⁶ En parallèle, le composé **S15** est quant à lui obtenu en 2 étapes avec un rendement de 8 % selon la méthode décrite par l'équipe de Nachvatal.⁶⁷ Une fois les produits de départ synthétisés, la première étape consiste en une réaction de Reformatsky entre les composés **S14** et **S15**, suivie d'une trans-estérification cyclisante dans le THF à reflux pendant 4 h (Schéma 30). La lactone **S16** est obtenue avec un rendement de 75 %.

⁶⁵ Constantino M. G., Losco P., Castellano E. E., *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 681.

⁶⁶ Sumartis J. D., Walser A., Gibas J., Thommen R., *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 1053.

⁶⁷ Ahmad L., Gedye R. N., Nachvatal A., *J. Chem. Soc. C.*, **1968**, 185.

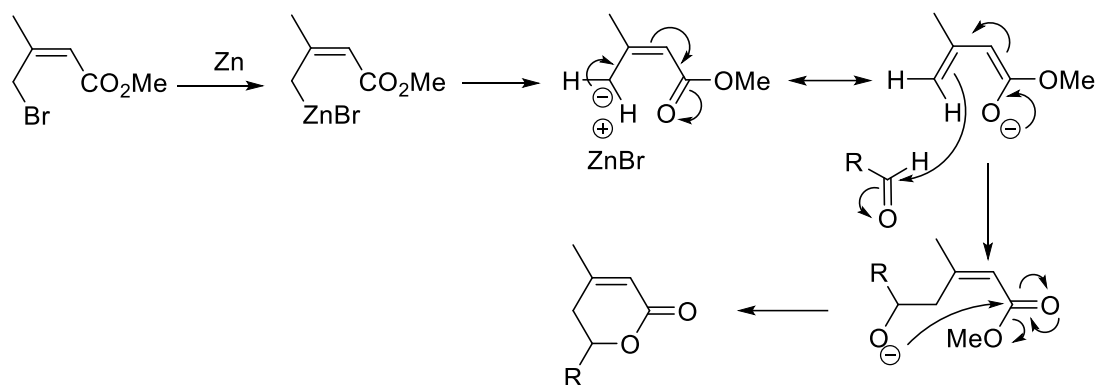


Schéma 30 - Mécanisme de la réaction de Reformatsky entre les composés S14 et S15.

La double liaison non conjuguée est ensuite oxydée avec du m-CPBA pour conduire à l'époxyde **S17** (96 %). L'acétal est déprotégé en présence d'une solution à 17 % d'acide oxalique aqueux et de silice de façon quantitative. L'ultime étape est l'ouverture de la lactone et de l'époxyde pour conduire à l'acide abscessique, suivie par l'élimination des alcools. Ces transformations s'effectuent en une seule étape en présence d'hydroxyde de sodium dans un mélange pyridine/EtOH. L'acide abscessique est ainsi obtenu sous forme racémique avec un rendement de 3 % à partir des composés commerciaux.

Une nouvelle voie de synthèse est proposée en 1992 par le groupe de Sir Cornforth (Schéma 31).⁶⁸

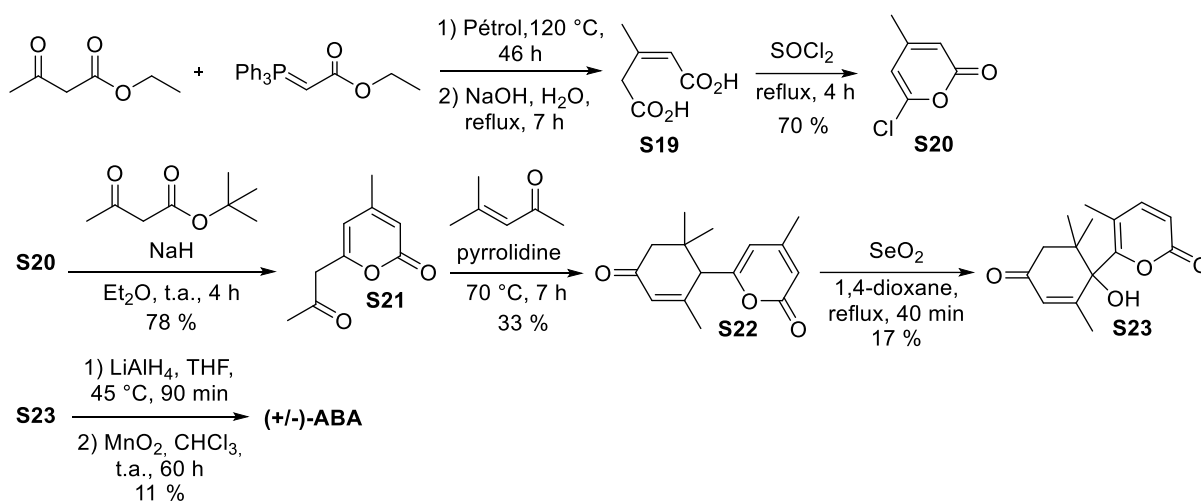


Schéma 31 - Synthèse totale de ABA suivant Sir Cornforth

La synthèse commence par une réaction de Wittig entre l'acétoacétate d'éthyle et un phosphorane, pour obtenir le diacide **S19** qui sera ensuite cyclisé en 6-chloro-4-méthylpyran-2-one **S20** en présence de chlorure de thionyle avec un rendement de 70 % (Schéma 32). Pour cela, l'acide α,β -conjugué est transformé en chlorure d'acyle en présence de SOCl_2 . Le OH du second acide fera une cyclisation intramoléculaire sur la fonction activée conduisant ainsi à l'hydroxypyranone

⁶⁸ Sir Cornforth J., Hawes J. E., Mallaby R., *Aust. J. Chem.*, **1992**, 45, 179.

correspondante qui sera en équilibre avec la forme anhydride. C'est bien la forme hydroxypyranone qui réagira de façon irréversible avec un second équivalent de SOCl_2 pour conduire au composé **S20**.

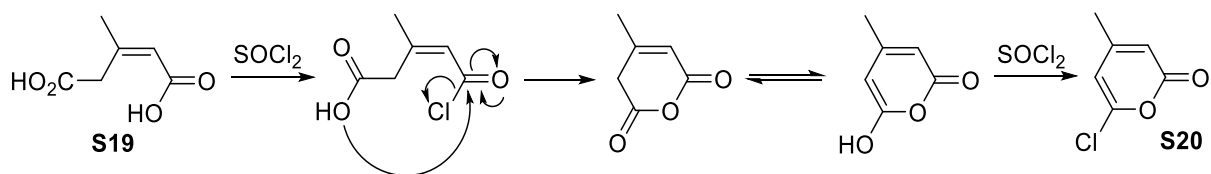


Schéma 32 - Mécanisme pour l'obtention du composé **S20** à partir du composé **S19**.

Ensuite l'action de l'hydruide de sodium sur l'acétoacétate de *tert*-butyle conduit à la substitution du chlore par le carbocation suivie par une décarboxylation pour obtenir le composé **S21** avec un rendement de 78 % (Schéma 33).

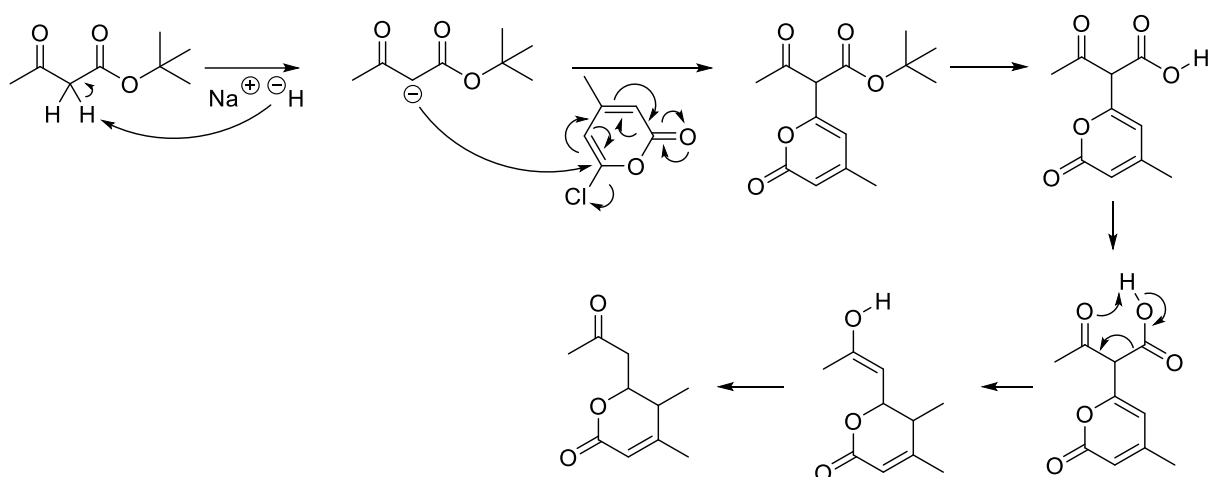


Schéma 33 - Mécanisme d'obtention du composé **S21**.

Ce dernier produit est cyclisé en présence d'oxyde de mésityle à 70 °C pendant 7 h. Suivant ces conditions le composé bicyclique **S22** est obtenu avec un rendement de 33 %. Afin d'obtenir la molécule **S23**, de l'oxyde de sélénium est utilisé à reflux du 1,4-dioxane. Le rendement de la réaction est de 17 %. L'ultime étape est l'ouverture de la pyranone par l'hydruide de lithium et d'aluminium suivie d'une oxydation avec de l'oxyde de manganèse pour conduire à l'acide abscissique avec un rendement de 11 %. Le rendement global de la synthèse est de 0.3 % en 6 étapes.

L'avant dernière synthèse totale présente dans la littérature a été décrite par le groupe de Uyanik en 2003 (Schéma 34).⁶⁹

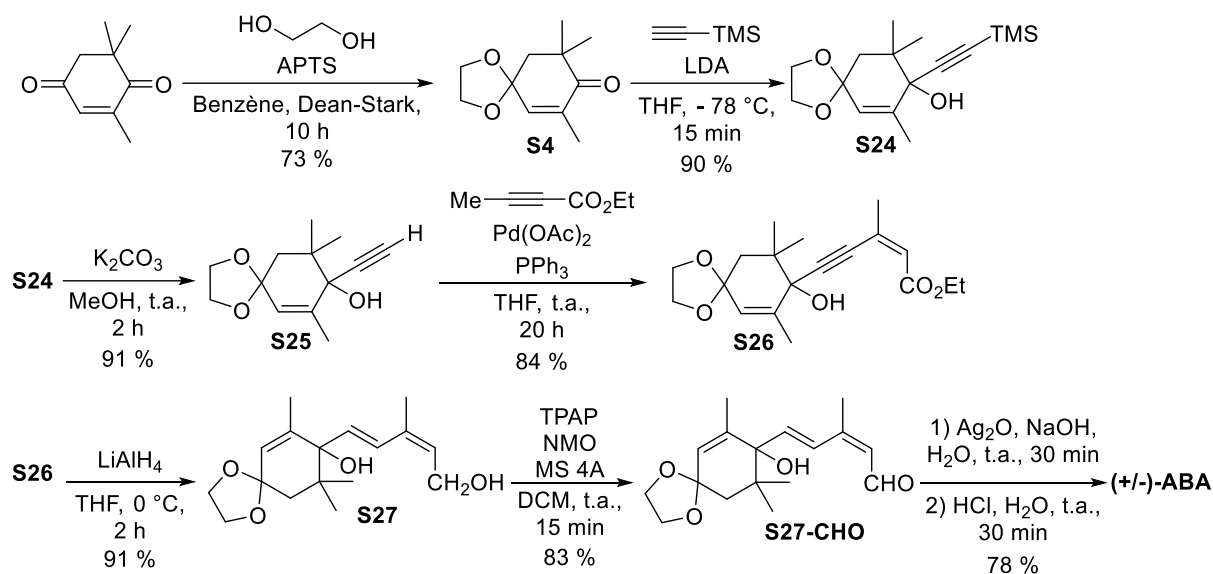


Schéma 34 - Synthèse totale de ABA suivant Uyanik

La 4-oxoisophorone est régiosélectivement mono-protégée avec de l'éthylène glycol en présence d'acide *para*-toluènesulfonique dans le benzène en utilisant un Dean-Stark. Cela permet d'obtenir le composé **S4** avec un rendement de 73 %. Ce dernier subit une addition nucléophile 1,2 du composé triméthylsilyléthyne de lithium sur la cétone conduisant au composé **S24** avec un rendement de 90 %. Le groupement TMS est éliminé en présence de K₂CO₃ dans le méthanol pour conduire à l'alcyne vrai **S25** avec un rendement de 91 %. Ce dernier est alors engagé dans une réaction de couplage pallado-catalysée de Trost pour conduire au composé **S26** avec un excellent rendement. La réduction de l'ester et de la triple liaison est effectuée en présence d'hydruide de lithium et d'aluminium, suivant un mécanisme similaire à la réduction précédemment décrite avec le Red-Al (Schéma 25) pour conduire sélectivement à l'alcool **S27** avec un rendement de 91 %. Enfin l'oxydation de l'alcool primaire en acide carboxylique et la déprotection de la cétone constituent les dernières étapes de la synthèse. L'acide abscessique sous la forme de ses deux énantiomères est isolé avec un rendement global de 30 % sur 7 étapes.

⁶⁹ Hanson J. R., Uyanik C., *J. Chem. Research*, **2003**, 7, 426.

En 1992, l'équipe de Rose, a mis au point une voie d'accès à un composé optiquement pur proche de l'acide abscissique (Schéma 35).⁷⁰

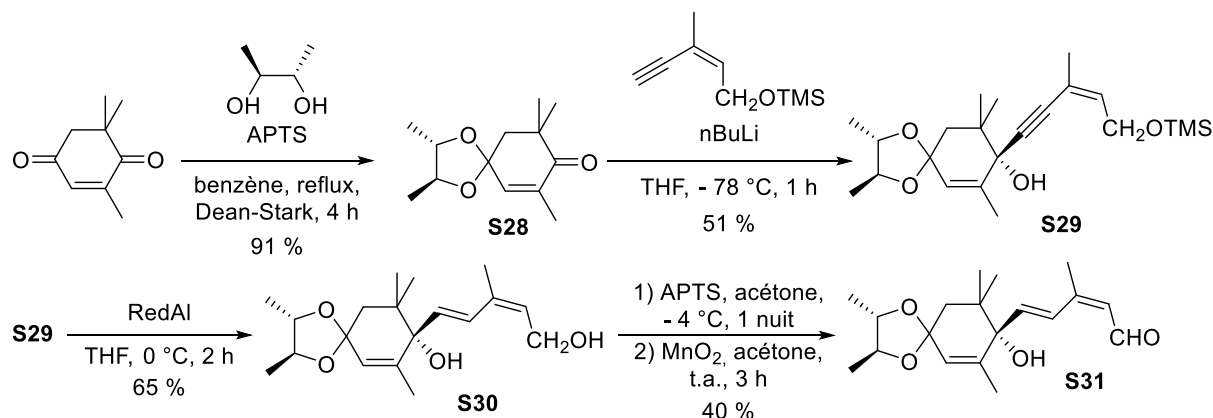


Schéma 35 - Synthèse de l'aldéhyde abscissyle.

La stratégie de cette synthèse est basée sur l'introduction d'une copule chirale sous la forme de cétal. Le (S,S)-butan-1,2-diol dans le toluène en présence d'APTS avec un Dean-Stark. Le composé **S28** est obtenu avec un rendement de 91 %. L'addition de l'alcyne sur la cétone s'effectue dans du THF anhydre à -78 °C en présence de n-butyl lithium. Cette étape permet d'obtenir le composé **S29** avec un rendement de 51 %. La triple liaison est réduite de façon sélective en présence de RedAl dans du THF anhydre à 0°C avec un rendement de 65 %. Il est intéressant de noter que le composé **S30** est isolé sous forme d'alcool primaire car lors du traitement acide de la réaction le groupement TMS est éliminé. L'acétal **S30** est déprotégé en présence d'APTS dans l'acétone à -4°C en une nuit avec un rendement de 55 %. L'alcool ainsi obtenu est oxydé en aldéhyde **S31** par l'action d'oxyde de manganèse dans l'acétone. Le composé (S)-aldéhyde abscissyle est obtenu avec un rendement global de 12 % en 5 étapes.

⁷⁰ Rose P. A., Abrams S. R., Shaw A. C., *Tetrahedron Asym.*, **1992**, 3, 443.

La dernière équipe qui a proposé une synthèse totale de l'acide abscissique est le groupe de Marsh (Schéma 36).⁷¹ Elle propose une approche énantiosélective en 6 étapes avec un rendement global de 31 %.

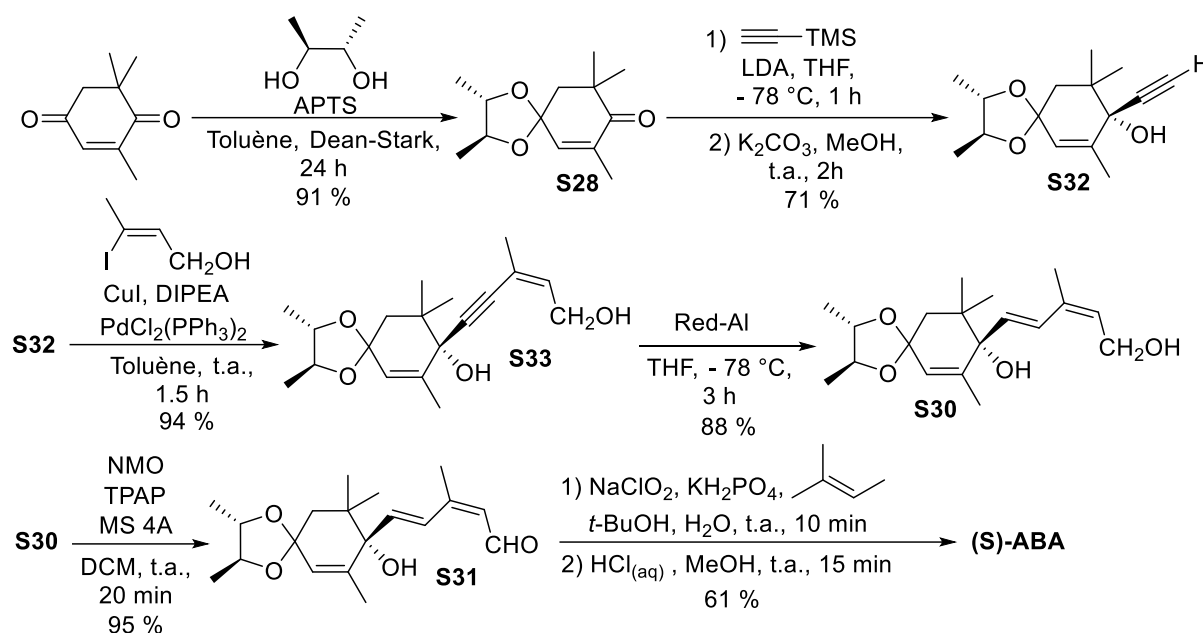


Schéma 36 - Synthèse totale de ABA suivant Marsh A.

La stratégie de cette synthèse est basée sur le composé **S28** synthétisé par le groupe de Rose. L'addition de TMS-acétylène sur la cétone est effectué dans le THF à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Le clivage du TMS est effectué dans le MeOH en présence de carbonate de potassium. Ici l'énantiomère (R) est favorisé à hauteur de 74:26 par rapport au (S) grâce à l'inducteur chiral qui encombre la face *si* de la cyclohexénone. L'énantiomère (R) est isolé par recristallisation dans l'éther de pétrole. Suivant ces conditions le composé **S29** est isolé avec un rendement de 71 %. Ce dernier est engagé dans une réaction de Sonogashira pour conduire à l'alcène **S30** avec un rendement de 94 %. Afin de réduire la triple liaison, du Red-Al est utilisé dans le THF à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Le diène E/Z **S31** est obtenu avec un rendement de 88 %. Deux oxydations successives ainsi qu'une déprotection de la cétone conduisent à l'acide abscissique avec un rendement de 58 % sur deux étapes.

⁷¹ Smith T. R., Clark A. J., Clarkson G. J., Taylor P. C., Marsh A., *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 4186.

Nous venons de détailler les sept synthèses totales de l'acide abscissique décrites dans la littérature. Néanmoins il est nécessaire de référencer les atouts et les défauts de ces voies de synthèse (Tableau 14).

La plupart de ces synthèses sont convergentes et utilisent des composés commercialement disponibles de faibles coûts. Cependant toutes les synthèses jusqu'en 2003, utilisent des composés toxiques (oxydes de chrome, nitrate, benzène, pyridine, etc...) et elles conduisent toujours à un mélange d'isomères (*R*)/(*S*) et ou *E/Z*. La synthèse proposée par Marsh en 2006 s'affranchit de la plupart de ces problèmes. En effet cette équipe utilise un inducteur chiral, le (*S,S*)-butane-1,2-diol et n'utilise plus de composés toxiques, mais ce composé chiral est extrêmement cher.

Synthèse	Avantages	Inconvénients	Nombre étapes	Rendement global (%)
Bellin S. A. (1967)	Convergente	Chrome, énormément d'isomères	3	15
Mayer H. S. (1976)	Convergente Composé S5	Ammoniac, nitrate, non énantiosélective	5	11
Petragnani N. (1986)	Convergente	Chrome, pyridine, DMF, non énantiosélective	6	8
Castellano E. (1989)	Convergente	Pyridine, solvants chlorés, non énantiosélective	9	3
Sir Cornforth J. (1992)	Composés simples	Sélénium, non convergente, non énantiosélective, LiAlH ₄	6	0,3
Uyanick C. (2003)	Convergente	Benzène, non énantiosélective, LiAlH ₄	7 (8)	30
Rose P. A. (1992)	Convergente, énantiosélective	Réactifs onéreux, température d'application (- 78 °C)	5 ^a	12
Marsh A. (2006)	Convergente, énantiosélective	Réactifs onéreux, température d'application (- 78 °C)	6 (8)	31
a : la molécule obtenue n'est pas l'acide abscissique mais l'aldéhyde correspondant.				

Tableau 14 - Comparaison des synthèses totales de la littérature

V. Résultats et discussions

A. Objectifs des travaux de thèse

L'objectif principal de mes travaux de thèse est la mise en œuvre d'une nouvelle voie de synthèse totale pour l'acide abscissique. Pour cela des contraintes ont été imposées :

- La synthèse se doit d'être convergente
- La synthèse se doit d'être énantiosélective
- La synthèse se doit d'être éco-compatible
- La synthèse se doit d'être courte
- La synthèse se doit d'être industriellement transposable.

Il va donc falloir s'inspirer des synthèses précédemment décrites, comme par exemple l'utilisation d'un inducteur chiral. L'emploi de composés commerciaux accessibles et peu coûteux est aussi un défi pour ces travaux. Enfin, l'origine des composés commerciaux sera elle aussi examinée, en effet nous voulons autant que possible des composés issus d'une synthèse éco-compatible.

Par ailleurs, l'intérêt d'une synthèse convergente est de pouvoir apporter une diversité structurale dans le cadre d'une éventuelle pharmaco-modulation de l'acide abscissique.

B. Synthèse de l'acide abscissique : Voie A

1. Rétrosynthèse

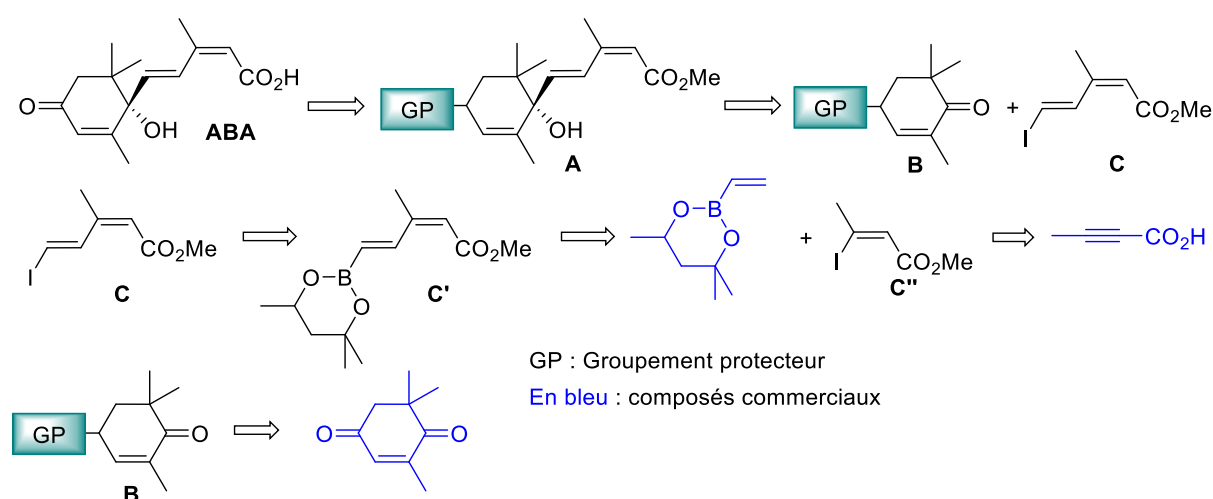


Figure 24 - Rétrosynthèse de l'acide abscissique : Voie A

L'acide abscissique (ABA) proviendrait d'un composé **A** protégé à la fois au niveau de l'acide par un ester méthylique et au niveau de la cétone. Ce diène proviendrait de l'addition du dérivé iodé 1,3-diène **C** correspondant sur la cétone **B** non protégée. Ce composé iodé serait issu d'un couplage de Heck sur le vinyle porté par un ester boronique commercial et du dérivé 3-iodo-2-buténoate de méthyle **C''**. Ce dernier peut être obtenu par addition d'acide iodhydrique suivie d'une estérification sur l'acide tétrolique commercial. La cétone **B** mono-protégée résulterait de la protection sélective de la cétone la moins encombrée de la 4-oxoisophorone.

2. Recherche d'un groupement protecteur

Le premier groupement protecteur envisagé a été l'ester méthylique de la proline. Parmi les deux isomères de la proline existant (L ou D), seul le L-prolinate de méthyle était disponible au laboratoire. Afin d'induire la chiralité souhaitée il est important d'encombrer la face *ré* de la dione afin de favoriser l'addition sur la face *si*, pour cela la D-Proline est l'isomère idéal. Cependant, nous avons voulu valider notre démarche expérimentale en effectuant des tests préliminaires avec la L-proline moins coûteuse.

Pour cela la 4-oxoisophorone est mise en réaction avec l'ester méthylique de la L-proline dans du toluène avec de l'APTS en quantité catalytique. Dans ces conditions, et après plusieurs essais, le composé attendu n'est pas obtenu (Schéma 37).⁷²

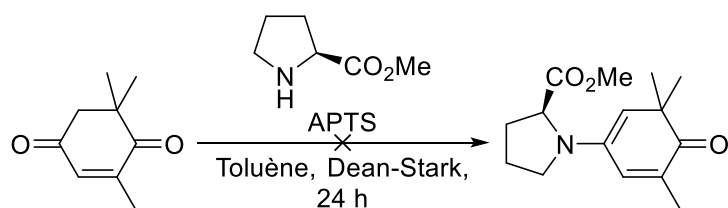
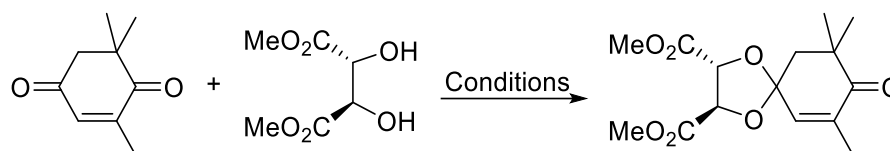


Schéma 37 - Protection de la cétone par la proline.

Afin de trouver l'inducteur chiral le plus efficace, nous nous sommes orientés vers des composés proches du (S,S)-butane-1,2-diol. Pour cela notre attention s'est tournée vers les dérivés de l'acide tartrique. Ce composé naturel, peu coûteux, est disponible sous la forme (R,R)-diméthyle tartrate. Ce composé est engagé dans la réaction de protection de la 4-oxoisophorone. Diverses méthodes sont testées mais aucune n'a permis d'obtenir le composé acétal attendu (Tableau 15).

⁷² Kanzian T., Lakhdar S., Mayr H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 9526.



Conditions	Rendement (%)
APTS (0,1 équiv), toluène, reflux – Dean-Stark, 24 h	0
MgSO ₄ , APTS (0,1 équiv), toluène, reflux – Dean-Stark 24 h	0
APTS (0,1 équiv), benzène, reflux – Dean-Stark, 24 h	0

Tableau 15 - Conditions de protection avec le méthyle tartrate.

Initialement la réaction est effectuée dans le toluène en présence d'APTS (0,1 équiv) mais seuls les composés initiaux sont récupérés.⁷³ Afin d'optimiser l'élimination de l'eau dans la manipulation, quelques grains de MgSO₄ sont placés dans le ballon sans cependant apporter d'améliorations. En remplaçant le toluène par du benzène, l'acétal ne se forme pas.⁷⁴ La non-réactivité du diméthyle tartrate provient très certainement de l'effet électroattracteur des esters. En effet, les alcools sont appauvris en électron diminuant leur nucléophilie et rendant la formation de l'acétal ardue.

Face à ces difficultés, nous nous sommes tournés vers un autre diol chiral : la (+)-(*S,S*)-hydrobenzoïne. En effet ce composé, obtenu de façon verte *via* l'addition pinacolique du benzaldéhyde sur lui-même avec un inducteur chiral, est disponible commercialement pour un coût raisonnable.⁷⁵ Dans un premier temps, l'hydrobenzoïne (1,05 équiv) est mise en présence d'APTS (0,11 équiv) dans le toluène avec la 4-oxoisophorone (1 équiv), mais le produit **1** attendu ne se forme pas, on observe uniquement la dégradation de l'hydrobenzoïne en benzaldéhyde (Tableau 16, entrée 1). Une nouvelle méthode est alors envisagée, cette dernière utilise le chlorure de fer hydraté (0,5 équiv) pour former l'acétal correspondant (Tableau 16, entrée 2).⁷⁶ Ces conditions ont été développées pour la protection de différents diols et cétones, dont l'hydrobenzoïne. Cette modification conduit à un succès modeste car le produit **1** est isolé avec un rendement de 25 %. Cependant, on observe majoritairement la dégradation de l'hydrobenzoïne qui reste un problème majeur. Il semble que la température puisse jouer un rôle important dans l'obtention de l'acétal, nous avons donc essayé les premières conditions en substituant le toluène par le benzène afin de diminuer l'apport calorifique lors du reflux.⁷⁷ Suivant ces conditions l'acétal ne se forme pas et la dégradation de l'hydrobenzoïne est toujours observée (Tableau 16, entrée 3).

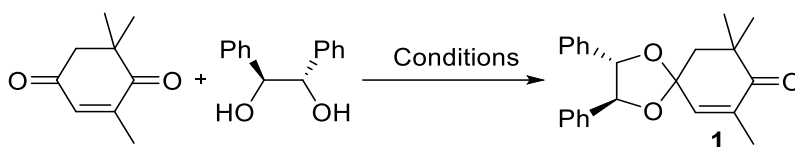
⁷³ Fudickar W., Vorndran K., Linker T. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 10639.

⁷⁴ Heise Glen L., Rein Burton M., WO/9807653A1

⁷⁵ Kim Y. H., Kim S. M., Youn S. W., *Pure Appl. Chem.*, **2001**, 73, 283.

⁷⁶ Karamé, I., Alamé, M., Kanj, A., Baydoun, G.N., Hazimeh, H., El Masri, M., Christ, L., *C. R. Chimie*, **2011**, 14, 525.

⁷⁷ Ferrer E., Alibés R., Busqué F., Figueredo M., De March P., *J.Org. Chem.* **2009**, 74, 2425.



Entrée	Conditions	Rendement (%)
1	APTS (0,11 équiv), toluène, reflux – Dean-Stark	Dégradation - Benzaldéhyde
2	FeCl ₃ .6H ₂ O (0,5 équiv), THF, 50 °C, 48 h	25 % + benzaldéhyde
3	APTS (0,11 équiv), benzène, reflux – Dean-Stark, 24 h	Dégradation – Benzaldéhyde
4	PPTS (0,11 équiv), benzène, reflux – Dean-Stark, 5 j	24 %
5	PPTS (0,11 équiv), cyclohexane, reflux – Dean-Stark, 1 nuit	96 %

Tableau 16 - Conditions d'obtention de l'acétal de l'hydrobenzoïne.

Après une recherche dans la littérature, il apparaît que l'hydrobenzoïne est une molécule sensible aux acides forts. Par exemple, le groupe de Mash a utilisé du pyridinium para-toluènesulfonate (PPTS ; 0,11 équiv) pour obtenir des acétals de l'hydrobenzoïne. L'intérêt d'utiliser le PPTS provient de la faible acidité de ce composé par rapport à l'APTS ($pK_{aPPTS} = 5.21$ // $pK_{aAPTS} = -2.8$).^{78,79,80} On a donc utilisé ces conditions pour la protection de la dione. Cette fois-ci l'hydrobenzoïne n'est plus dégradée mais nous observons une évolution lente de la réaction : nous avons isolé 24 % de composé **1** après 5 jours de réaction (Tableau 16, entrée 4). Afin d'améliorer le rendement et la cinétique de la réaction, et de respecter les conditions que nous nous sommes posées pour l'obtention de l'acide abscessique, un changement de solvant est indispensable. Le benzène étant un CMR reconnu, il ne peut pas faire partie de notre voie de synthèse. Après consultation de la littérature, il apparaît que le cyclohexane fait un azéotrope avec l'eau à 69 °C. Nous avons donc essayé les précédentes conditions avec le cyclohexane comme solvant. La première surprise est la rapidité de la réaction (1 nuit contre 5 jours avec le benzène), la seconde est la considérable augmentation du rendement car nous passons de 25 % à 96 % (Schéma 38 et Tableau 16, entrée 5).

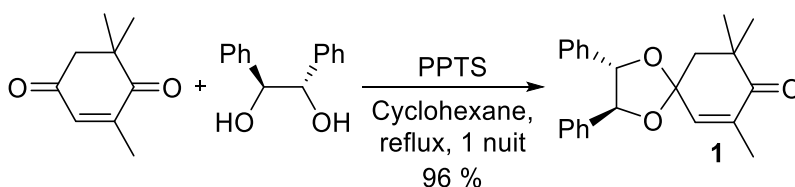


Schéma 38 - Conditions optimales pour l'obtention du composé 1.

Nous avons donc le groupement protecteur de la 4-oxoisophorone : la (+)-(S,S)-hydrobenzoïne. L'étape suivante est la conception du bras diène.

⁷⁸ Mash, E. A.; Torok, D. S., *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 250.

⁷⁹ Guthrie, J. P.; *Can. J. Chem.* **1978**, 56, 2342.

⁸⁰ Evans pKa tables.

3. Synthèse du bras diène

Afin de synthétiser le bras diène, l'obtention du composé **3** est indispensable. Pour cela l'acide tétrolique est placé dans une solution aqueuse à 57 % d'acide iodhydrique à 60 °C pendant 1 nuit pour conduire au composé **2** avec un rendement de 98 %. ⁸¹ Ce dernier est ensuite estérifié en utilisant le chlorure de thionyle pour conduire au composé **3** avec un rendement de 89 %. Cependant le chlorure de thionyle n'est pas très recommandé dans une optique de chimie verte, une alternative à cette voie de synthèse est appliquée. L'alternative envisagée permet d'obtenir le composé **3** avec un rendement similaire (83 % contre 87 %) en utilisant de l'iodure de sodium dans de l'acide acétique à reflux. Le composé **3** est isolé en 30 minutes soit de manière plus rapide. C'est donc en une étape que sera validée la synthèse de **3** pour notre synthèse totale de l'acide abscissique (Schéma 39).

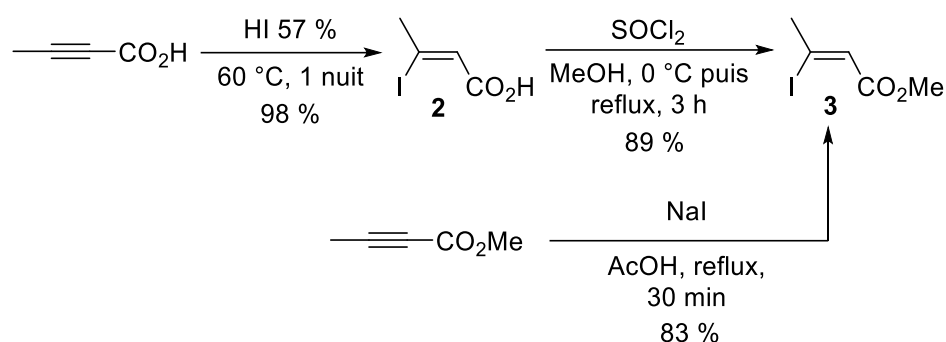


Schéma 39 - Synthèse du composé **3**.

La suite de la synthèse passe par un couplage de Heck entre le composé **3** et le 4,4,6-triméthyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborinane en présence d'acétate de palladium, d'acétate d'argent et de tri(*o*-tolyl) à 60 °C pendant 6 h. Le composé **4** est alors obtenu avec un rendement de 83 %. Le produit **4** est ensuite placé dans une solution de méthanol contenant du méthanolate de sodium à -78 °C pendant 1 h, du chlorure d'iode en solution dans le DCM est ajouté au milieu pour conduire au composé **5** avec un rendement de 72 % (Schéma 40).

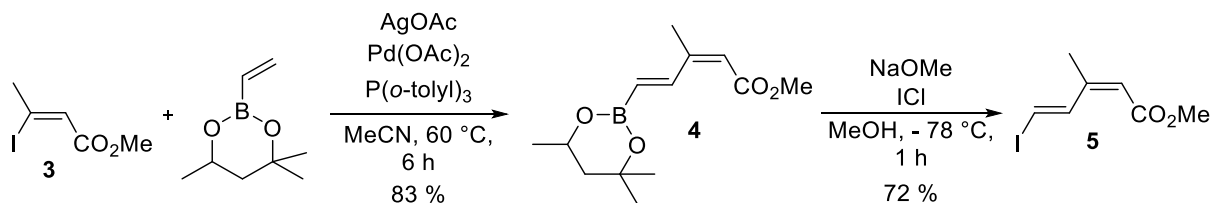


Schéma 40 - Synthèse des composés **4** et **5**. ⁸²

⁸¹ Abarbri M., Thibonnet J., Parrain J-L., Duchêne A., *Synthesis.*, **2002**, 4, 543.

⁸² Batsanov A. S., Knowles J. P., Whiting A., *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 2525.

La stéréochimie de ce composé est ensuite confirmée par analyse RMN ^1H . Le couplage 3J entre les protons H_4 et H_5 est caractéristique d'une double liaison *trans* (16 Hz). De plus on n'observe pas de couplage entre H_2 et H_4 (Figure 25).

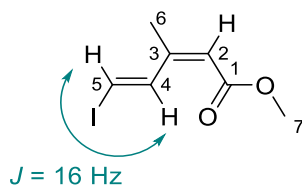
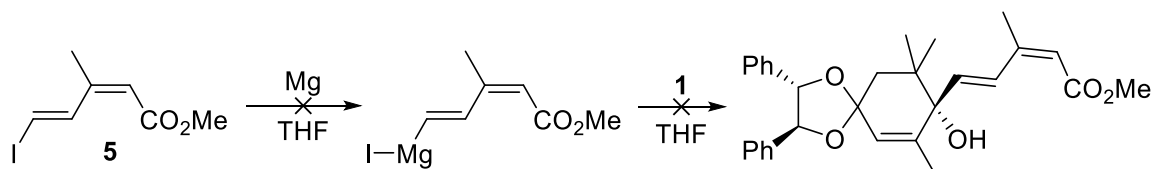


Figure 25 - Constante de couplage *trans* sur le composé 5.

Nous avons donc en notre possession le composé diène **5** qui est notre bras à greffer sur la cétone **2**.

4. Addition du bras sur la cétone

Afin d'ajouter le bras diène sur la cétone non protégée, la stratégie du dérivé magnésien est tout d'abord envisagée (Tableau 17).



Entrée	Conditions	Rendement (%)
1	Mg copeaux, THF sec, 0 °C puis cétone 1	0
2	Mg copeaux activés, THF sec, 0 °C puis cétone 1	0
3	<i>i</i> PrMgCl, THF sec, 0 °C puis cétone 1	0

Tableau 17 - Conditions testées pour obtenir le composé organomagnésien.

Dans un premier temps, des copeaux de magnésium anhydre (1,5 équiv) sont placés dans un ballon bicol sec contenant du THF anhydre à 0 °C (Tableau 17, entrée 1). Ensuite le composé **5** (1,1 équiv), en solution dans du THF anhydre, est additionné à la suspension de magnésium. Après une initialisation de la réaction par chauffage, la réaction normalement exothermique, n'entretient pas le reflux dans notre cas. Deux options s'offrent à nous : soit le magnésium est oxydé et ne réagit pas, soit le composé **5** est inerte. Afin d'éliminer la première hypothèse, la manipulation est relancée mais cette fois-ci les copeaux de magnésium sont fraîchement broyés au mortier puis placés une nuit dans une étuve à 110 °C. Les conditions de réactions sont les mêmes que décrites précédemment sans changement de résultat, le composé **5** est isolé sans dégradation (Tableau 17, entrée 2). Il est donc logique de penser que le composé iodé est inerte face au magnésium. Face à ce problème, nous avons essayé une alternative consistant à faire le dérivé MgCl (Schéma 41 et Tableau 17, entrée 3).⁸³ Pour cela le composé **5** est placé en solution dans du THF anhydre puis une solution 2 M de chlorure

⁸³ Kopp F., Sapountzis I., Knochel P., *Synlett*, **2003**, 6, 885.

d'isopropylmagnésium dans le THF est ajoutée goutte à goutte à 0 °C puis à t.a. pendant une nuit, mais cela n'a pas donné le composé attendu.

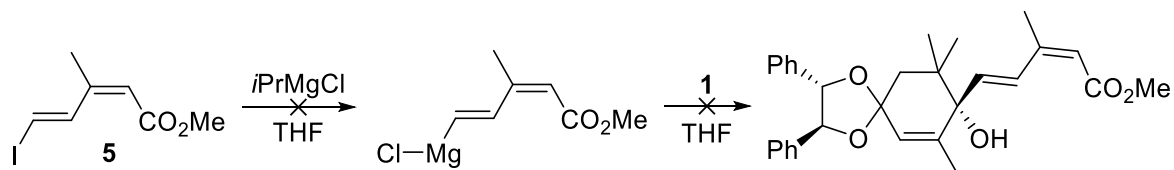


Schéma 41 - Utilisation du chlorure d'isopropylmagnésium.

Comme nous le pensions, la non réactivité du composé **5** face au magnésium nous pousse donc à utiliser des méthodes différentes plus réactives : les organolithiens.

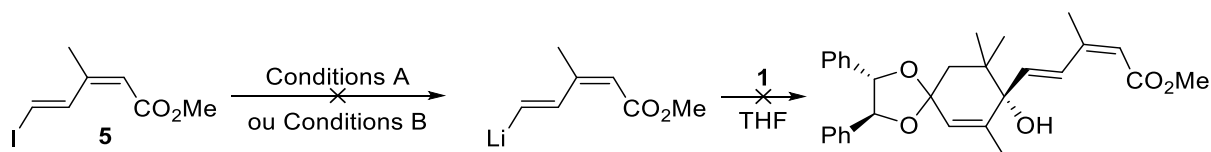


Schéma 42 - Utilisation du lithium.

Du lithium diisopropylamide (1,1 équiv) est ajouté au composé **5** (1,1 équiv) en solution dans le THF à – 78 °C (conditions A). Après 1 h de mise en contact des deux réactifs, le composé **5** semble être entièrement consommé, donc la cétone **1** est ajoutée dans la solution. Après une nuit de réaction, aucun produit n'est identifié, seul le composé iodé est isolé. La disparition du composé **5** était simplement un effet de concentration. Un autre dérivé lithié est utilisé dans les mêmes conditions que précédemment : le *n*-butyl lithium (conditions B). Le composé **5** est bel et bien consommé et après 2 h de contact avec la cétone **1** plus aucun des produits initiaux n'est identifié. Une purification est alors effectuée, mais seule de la dégradation est observée. Par ailleurs il est à noter qu'aucun composé résultant d'une addition du butyl lithium sur l'ester n'est isolé ou observé.

Cette voie de synthèse est un échec et nous devons trouver une alternative.

C. Synthèse de l'acide abscissique : Voie B

1. Rétrosynthèse

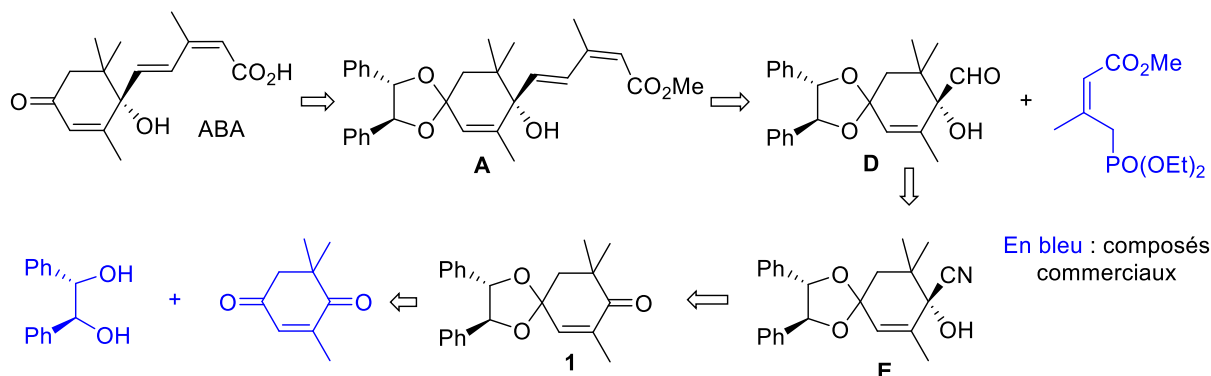
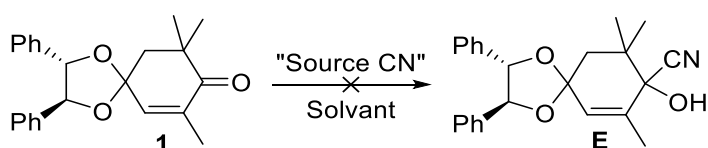


Schéma 43 - Rétrosynthèse voie B de l'acide abscissique.

Dans cette voie de synthèse (Schéma 43), l'acide abscissique proviendrait du même composé protégé que précédemment **A**. Le bras diène serait le résultat d'une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons entre le composé phosphorane commercial et l'aldéhyde correspondant **D**. Ce dernier serait issu de la réduction d'un dérivé nitrile lui-même étant le résultat d'une addition nucléophile d'un cyanure sur la cétone **1**. Cette dernière sera obtenue de façon similaire à la voie A.

2. Addition du cyanure sur la cétone

Afin d'effectuer l'addition nucléophile sur la cétone plusieurs conditions ont été mises en œuvre (Tableau 18).



Entrée	Conditions	Rendement (%)
1	KCN (6 équiv), NaHSO ₃ (6 équiv), H ₂ O/AE (4/6, v/v), t.a., 1 nuit	0
2	KCN (6 équiv), NaHSO ₃ (6 équiv), H ₂ O/AE (4/6, v/v), 60 °C, 2 h	0
3	KCN (6 équiv), NaHSO ₃ (6 équiv), H ₂ O/AE (4/6, v/v), 60 °C, 1 nuit	0
4	KCN (6 équiv), NaHSO ₃ (6 équiv), DMSO, 60 °C, 1 nuit	0
5	KCN (6 équiv), NaHSO ₃ (6 équiv), DMSO, t.a., 1 nuit	0
6	TMSCN(2 équiv), K-prolinate (10 %), THF, t.a., 24 h	0

Tableau 18 - Conditions d'addition du cyanure sur la cétone 2.

Dans un premier temps la cétone **1** est mise en réaction avec du cyanure de potassium (6 équiv) en présence d'une base pour neutraliser une éventuelle formation de HCN, ici la base utilisée est le NaHSO₃ (6 équiv). Ces conditions sont conduites dans un mélange eau/AE (4/6, v/v) à température ambiante pendant une nuit mais cela ne conduit pas au composé attendu **E**, les réactifs n'ayant pas réagi.⁸⁴ Afin d'augmenter la réactivité, le milieu est chauffé à 60 °C pendant 2 h, puis pendant 1 nuit sous agitation à 60 °C sans amélioration.

Afin de vérifier que le mélange de solvants choisi ne soit pas la cause de cette inactivité, des essais sont effectués à température ambiante et à 60 °C dans le DMSO, solvant polaire aprotique, dans ces cas-là également seul le composé **1** est récupéré sans observer d'amélioration (entrée 4 et 5).⁸⁵

La dernière méthode tentée est celle récemment décrite par le groupe de Shun-Jun, pour cela du TMSCN et du prolinat de potassium (10 %) sont mis en réaction avec le composé **1** dans du THF à t.a. pendant 24 h, là encore l'addition attendue n'est pas observée.⁸⁶

Face au manque de réactivité de cette cétone, une nouvelle voie de synthèse est envisagée.

D. Synthèse de l'acide abscissique : Voie C

1. Rétrosynthèse

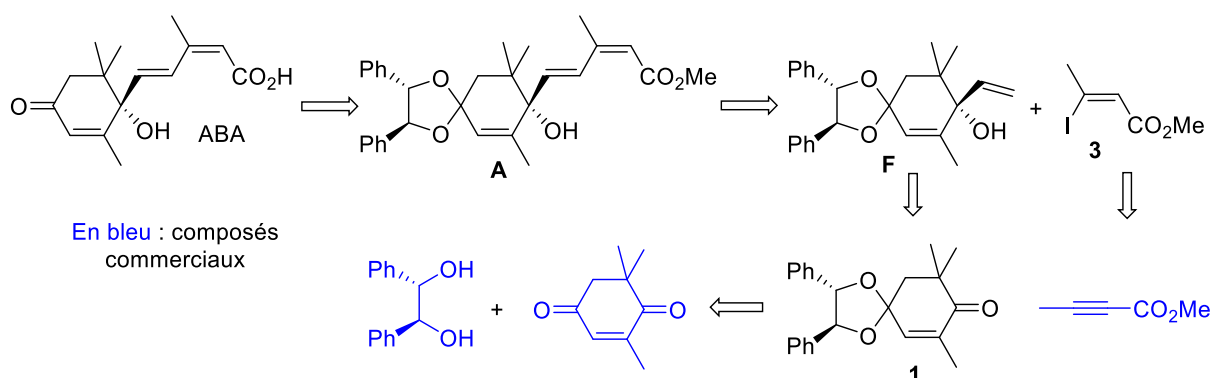


Schéma 44 - Rétrosynthèse C de l'acide abscissique.

Dans cette stratégie de synthèse (Schéma 44), le dérivé protégé serait le résultat d'un couplage de Heck effectué entre le dérivé iodé **3** et le composé vinylique correspondant. Ce dernier serait le résultat d'une addition du bromure de vinylmagnésium sur le composé **1** précédemment synthétisé.

⁸⁴ Spencer W. T., Levin M. D., Frontier A. J., *Org. Lett.*, **2011**, 11, 414.

⁸⁵ Nanda S., Kato Y., Asano Y., *Tetrahedron*, **2005**, 61, 10908.

⁸⁶ Zhi-Liang S., Shun-Jun J., *Synth. Commu.*, **2009**, 39, 775.

2. Addition du dérivé vinylo

Afin d'ajouter l'éthylène sur la cétone, nous avons opté pour l'utilisation du bromure de vinylmagnésium, composé commercial peu onéreux (Schéma 45).

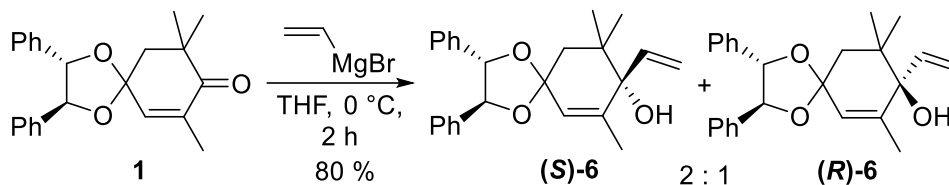


Schéma 45 - Obtention du composé 6.

Dans un premier temps nous avons utilisé 10 équivalents de dérivé magnésium dans du THF anhydre placé à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Ensuite une solution de la cétone **1** dans du THF anhydre est ajoutée goutte à goutte au ballon, ensuite le milieu est laissé sous agitation à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 2 h. Nous avons obtenu le composé **6** avec un rendement de 80 %. De plus, l'effet de l'inducteur chiral conduit à un excès de composé (S) attendu face au composé (R). Cet excès est mesuré d'une part par analyse RMN ^1H et d'autre part par CLHP chirale.

Sur le spectre RMN (Figure 26), le ratio des deux isomères peut être mesuré au niveau du proton H_5 , on suppose que le composé majoritaire (71 %) est le composé (S) grâce à l'inducteur chiral qui oriente l'attaque de façon majoritaire sur la face *si*.

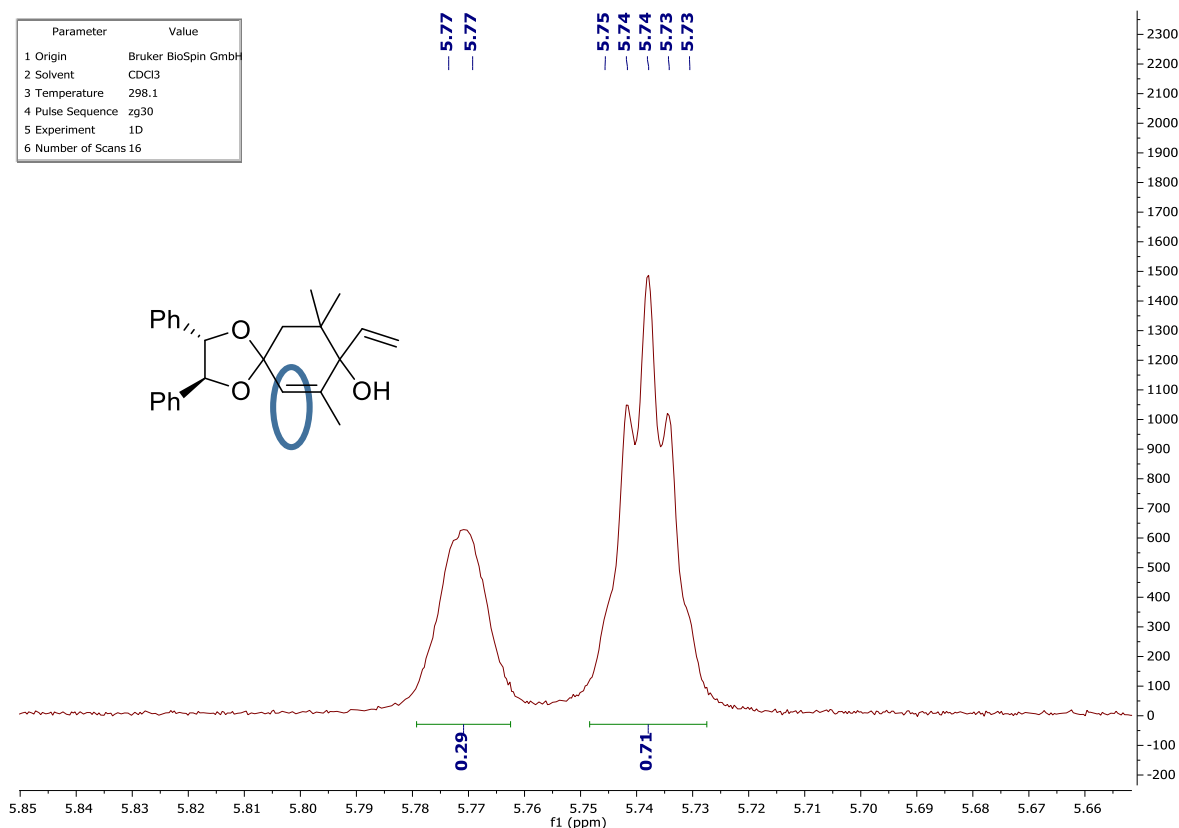


Figure 26 - RMN ^1H du composé 6, zoom entre 5,85 et 5,66 ppm

Le ratio des deux isomères est confirmé avec l'analyse CLHP, le chromatogramme annonce un composé avec un temps de rétention de 4,096 minutes (67 %) et un second avec un temps de rétention de 4,338 minutes (33 %).

Afin d'améliorer le ratio (S)/(R), nous avons essayé deux autres conditions de température pour la réaction : - 20 °C et - 78 °C. A - 20 °C, le ratio n'a pas évolué, cependant le rendement a chuté à 57 % ; à - 78 °C le ratio a augmenté en faveur du composé (S) (75 :25), mais là le rendement chute sévèrement à 22 %. L'explication de cette baisse de rendement vient principalement du fait que le composé **1** se solidifie aux alentours de - 20 °C, donc il ne réagit pas entièrement avec le bromure de vinylmagnésium. Nous avons donc gardé les conditions initiales soit une réaction effectuée à 0 °C dans le THF. Nous avons par ailleurs constaté que lorsque la réaction est laissée seulement 1 h à 0 °C puis arrêtée par ajout d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl, la réaction devient quantitative sans qu'aucune dégradation ne soit observée (Schéma 46).

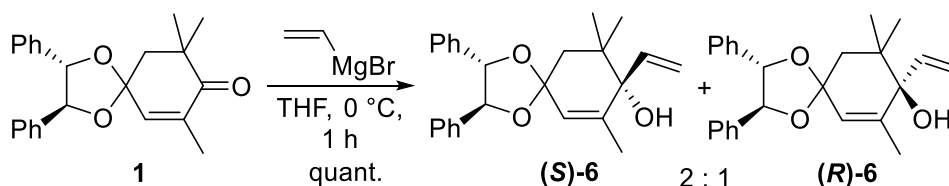
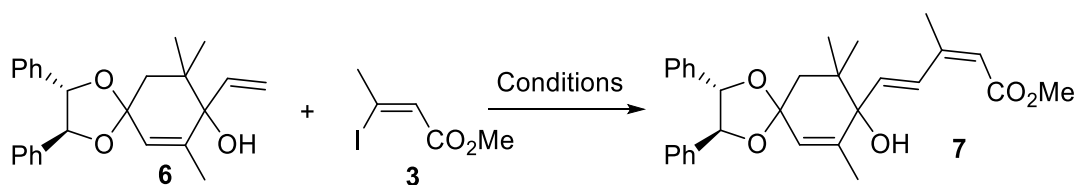


Schéma 46 - Conditions finales pour l'obtention du composé 6.

3. Couplage de Heck

Afin de construire notre bras diène, le composé vinylique **6** va être engagé dans un couplage palladocatalysé de Heck avec le composé **3**. Dans un premier temps, les composés sont engagés dans les mêmes conditions que pour l'obtention du composé **4**, soit acétate de palladium (10 %), AgOAc (1,1 équiv), P(*o*-tolyl)₃ mais cela ne conduit pas à la formation du composé attendu (Tableau 19, entrée 1).



Entrée	6 (équiv)	3 (équiv)	Base	Solvant	Température	Temps de réaction (h)	Rendement (%)
1 ^a	1.2	1	AgOAc (1.1)	DMF	65 °C	17	0
2	1.2	1	AgOAc (1.1)	DMF	50 °C	17	0
3	2	1	AgOAc (1.1)	DMF	50 °C	17	0
4 ^b	1.2	1	AgOAc (1.1)	DMF	50 °C	17	0
5	1.2	1	KOAc (1.1)	DMF	50 °C	17	0
6	1.2	1	Ag ₂ CO ₃ (1.5)	DMF	50 °C	17	8
7	1.2	1	Ag ₂ CO ₃ (1.5)	MeCN	50 °C	17	92

a : ligand P(*o*-Tolyl)₃ 10 % ; b : Pd(OAc)₂ 50 %

Tableau 19 - Optimisation de la réaction de Heck

Quand on diminue la température à 50 °C, et qu'on s'abstient d'utiliser des ligands, la formation de **7** n'est pas observée (entrée 2).⁸⁷ Nous avons alors essayé d'augmenter la quantité de dérivé vinylique **6** et de palladium acétate à 50 % sans obtenir d'évolution positive (entrées 3 et 4). Dans la littérature, la base choisie lors de couplages diéniques a une forte influence quant au succès de la réaction. Le remplacement d'AgOAc par KOAc n'a cependant pas permis d'améliorer nos résultats. Nous avons néanmoins observé un début de conversion avec Ag₂CO₃ donnant un rendement de 8 %. Ce rendement sera porté à 92 % en remplaçant le DMF par de l'acétonitrile, le couplage conduisant exclusivement au composé (*E,Z*) (Schéma 47).

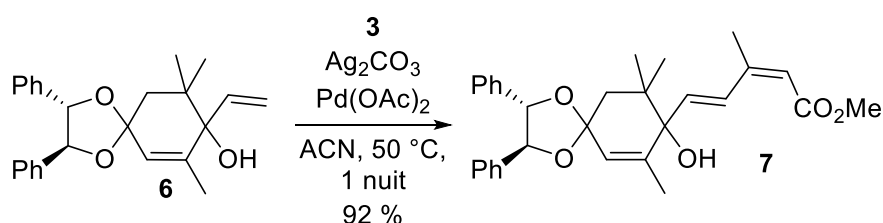


Schéma 47 - Conditions finales pour l'obtention du composé **7**.

Il est aussi à noter, que le ratio (*S*)/(*R*) reste de 2/1. Cela est toujours confirmé par les analyses RMN ¹H et CLHP. Sur le spectre RMN on peut distinguer 3 pics : celui à 5.70 ppm correspond au H₂ tandis que les pics à 5.73 et 5.78 ppm correspondent aux deux isomères (*S*) et (*R*) de H_{6'}.

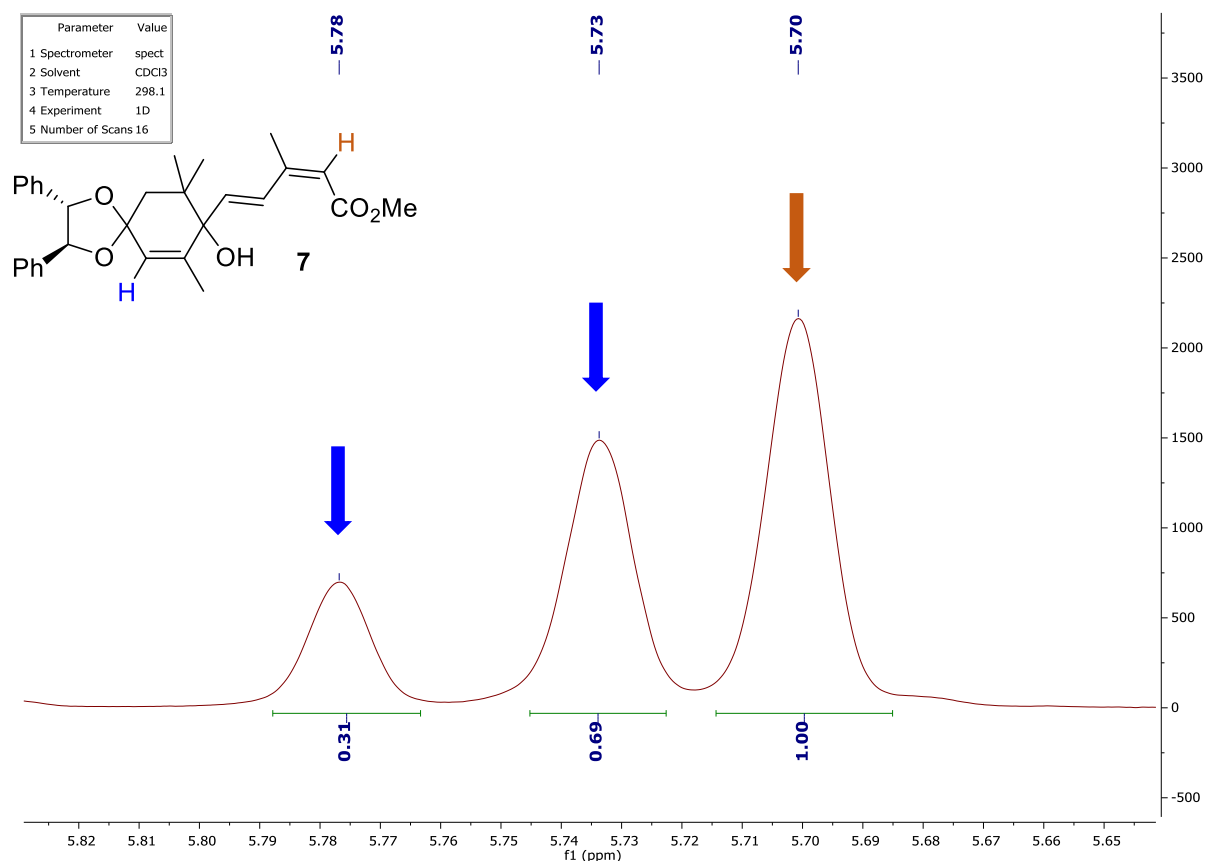


Figure 27 - RMN ¹H du composé **7**, zoom entre 5.65 et 5.82 ppm.

⁸⁷ Brandt D., Bellosta V., Cossy J., *Org. Lett.*, **2012**, 14, 5594.

Cette conclusion est corrélée avec l'analyse CLHP, effectuée sur une colonne chirale. Deux composés sont identifiés, le premier au temps de rétention de 3.601 minutes correspond au composé (*S*), et le second avec un temps de rétention de 3.794 minutes est le composé (*R*) (Figure 28).

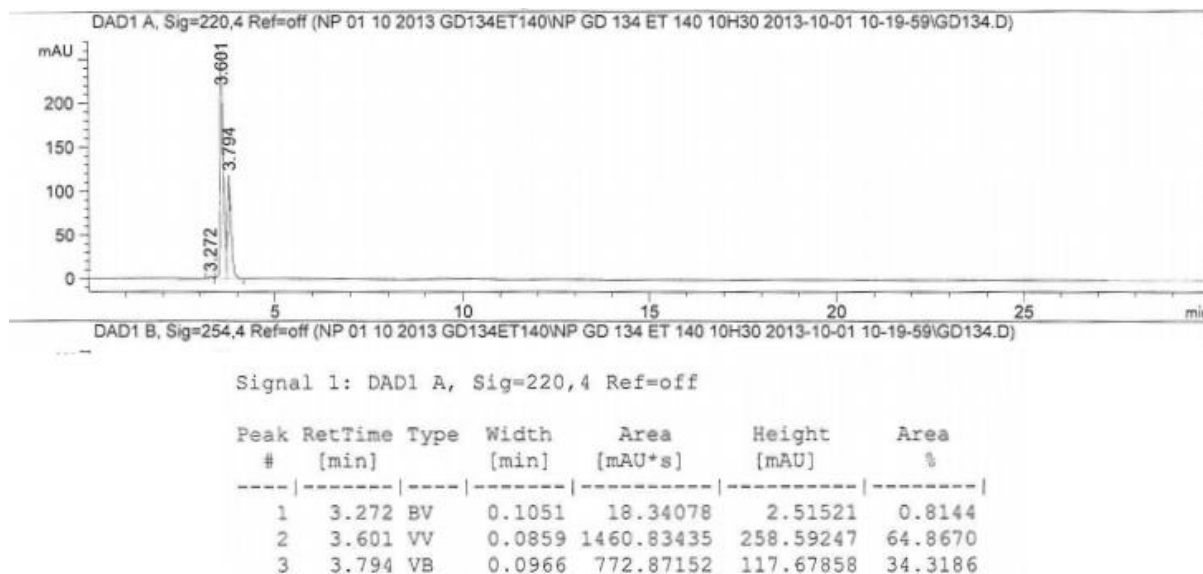


Figure 28 – Chromatogramme CLHP du composé 7.

Ce sont donc ces conditions qui seront retenues pour la synthèse totale de l'acide abscissique.

4. Déprotection(s)

Afin d'obtenir l'acide abscissique, le composé **7** est placé dans du THF auquel on ajoute une solution aqueuse 1N de soude et un catalyseur de transfert de phase, le chlorure de tetrabutylammonium, est ajouté. Le milieu est laissé à 40 °C pendant 2 h, et après complète disparition du composé **7**, l'addition d'acide chlorhydrique en solution dans le méthanol à 0 °C conduit en 1 h à l'acide abscissique (Schéma 48). Comme l'acide abscissique est obtenu sous la forme de 2 énantiomères (*S,Z,E*) et (*R,Z,E*), il n'est pas possible de les séparer sur les colonnes de gel de silice que nous avons au laboratoire.

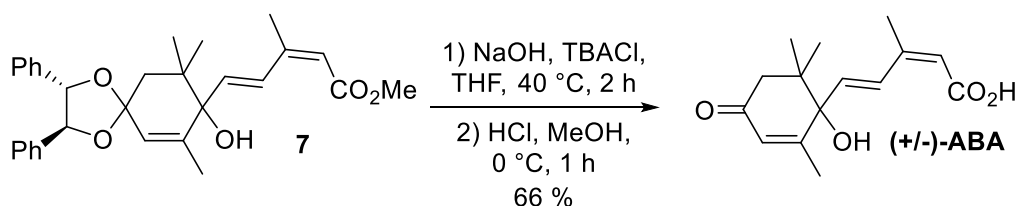


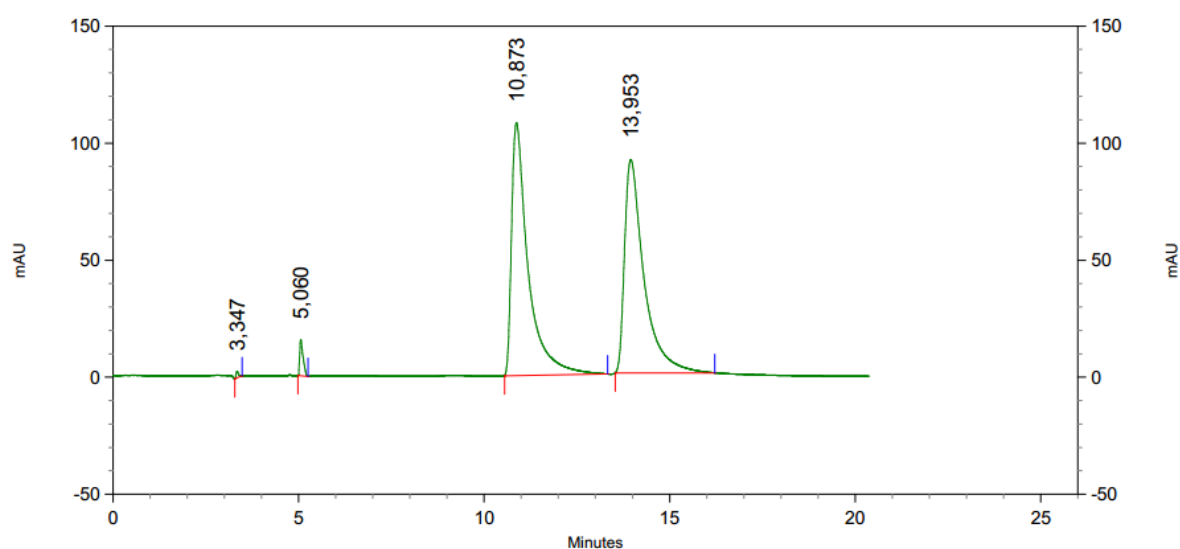
Schéma 48 - Déprotection du composé 8.

L'acide abscissique obtenu est analysé par spectroscopie RMN dans le MeOH deutéré afin de confirmer la structure avec les déplacements chimiques de la littérature (Tableau 20).

	Littérature ⁷¹	Synthèse
RMN ¹ H (MeOH- <i>d</i> ₄)	δ 7.82 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 6.18 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 2.50 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H), 2.30 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.04 (s, 3H).	δ 7.77 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 6.23 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 2.53 (d, <i>J</i> = 17.0 Hz, 1H), 2.26 (s, 1H), 2.18 (d, <i>J</i> = 16.9 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.03 (s, 3H).
RMN ¹³ C (MeOH- <i>d</i> ₄)	δ 198.3, 170.9, 163.0, 151.6, 136.9, 128.4, 127.1, 118.1, 79.9, 49.7, 41.7, 24.3, 23.1, 21.5, 19.1.	δ 201.0, 169.7, 166.6, 150.6, 137.7, 129.5, 127.5, 120.0, 80.6, 50.7, 42.8, 24.7, 23.6, 21.2, 19.6.
IR (cm ⁻¹)	3394, 1646, 1622, 1597, 1248	3389, 1676, 1643, 1597, 1196
Point de fusion (°C)	159 - 161	159 - 162

Tableau 20 - Comparaison des données caractéristiques de l'acide abscissique.

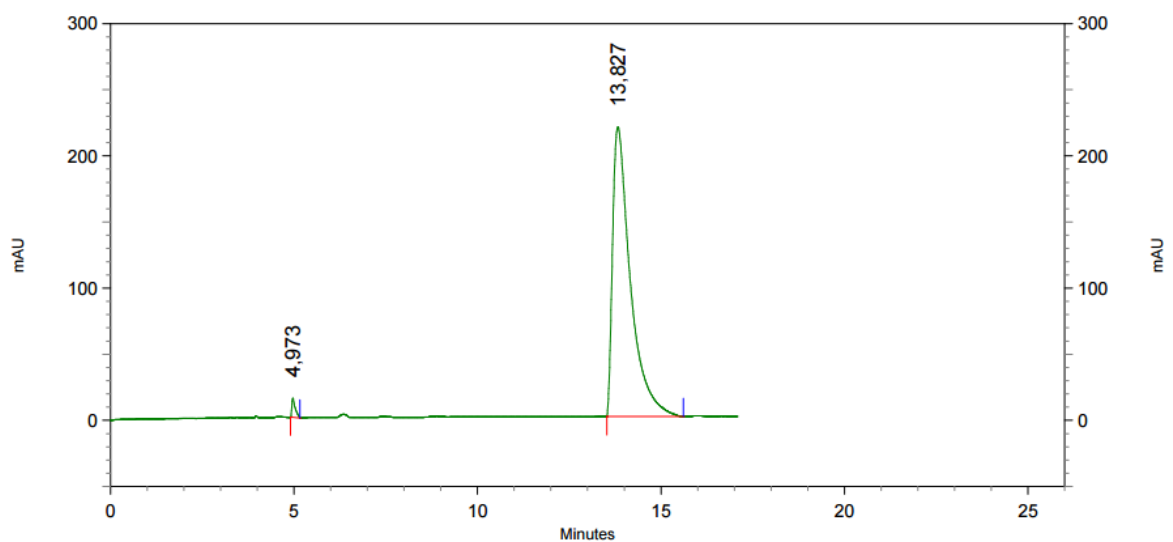
Afin de quantifier le ratio (R/S), les analyses CLPH de l'acide (+/-)-abscissique acheté chez Sigma-Aldrich (Figure 29) et de l'acide (S)-abscissique acheté chez Apollo Sci. (Figure 30) sont effectuées. Cela permet d'identifier le temps de rétention des deux diastéréoisomères.



Spectrum Max Plot Results		
Retention Time	Area	Area %
3,347	51331	0,19
5,060	391018	1,45
10,873	13379029	49,45
13,953	13232884	48,91
Totals	27054262	100,00

Figure 29 - Chromatogramme CLHP de l'acide (+/-)-abscissique commercial.

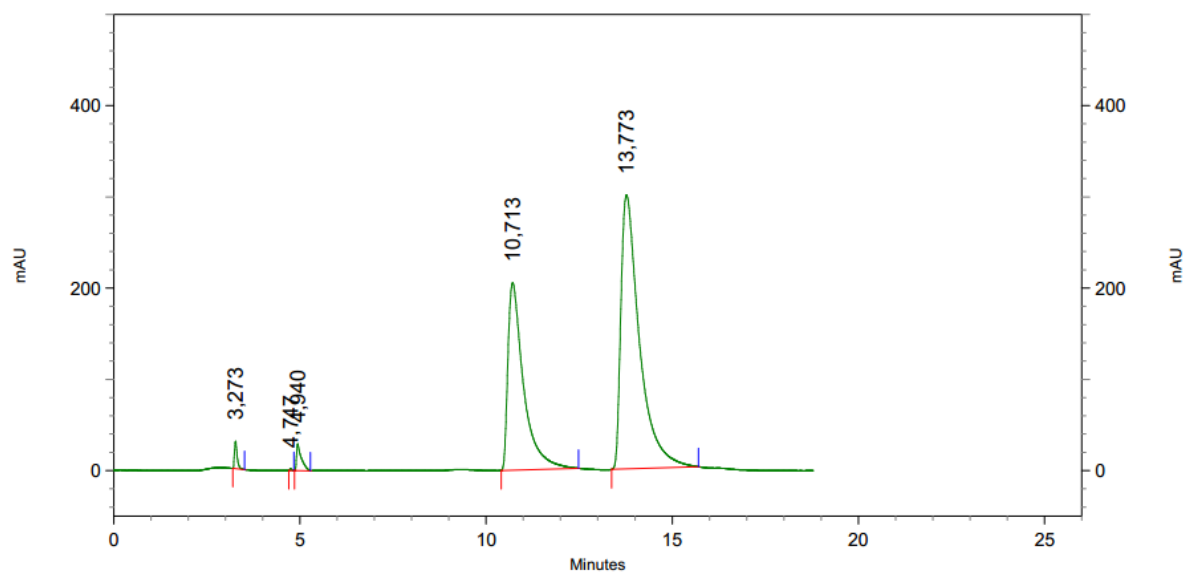
Dans les conditions de l'analyse (détecteur DAD max plot; phase mobile: 90% heptane, 10% éthanol, débit : 1 mLmin⁻¹; T = 30 °C; P = 40 bars; concentration de l'échantillon. 0,5 mgmL⁻¹ en solution dans la phase mobile, 20 µL injectés), le composé avec un temps de rétention de 10,873 min correspond à l'isomère (R) et le composé à 13,953 min correspond à l'isomère (S).



Spectrum Max Plot Results		
Retention Time	Area	Area %
4,973	369749	1,24
13,827	29494984	98,76
Totals	29864733	100,00

Figure 30 - Chromatogramme CLHP de l'acide (S)-abscissique commercial.

Dans les mêmes conditions, un échantillon de l'acide abscissique précédemment synthétisé est injecté. Cela nous permet de conclure sur un rapport 2:1 en faveur du composé (S). On peut noter que depuis l'addition du bromure de vinylmagnésium, le ratio n'a pas varié et aucune racémisation n'est observée.



Spectrum Max Plot Results		
Retention Time	Area	Area %
3,273	620259	0,92
4,747	26316	0,04
4,940	1046702	1,56
10,713	24016855	35,69
13,773	41575256	61,79
Totals	67285388	100,00

Figure 31 - Chromatogramme de l'acide abscissique synthétisé.

5. Synthèse

La synthèse totale de l'acide abscissique peut donc être décrite comme ci-dessous (Schéma 49). Il est à noter que cette synthèse est convergente, et qu'elle utilise un maximum de composés commercialement disponibles et peu onéreux. L'inducteur chiral permet d'avoir une légère stéréosélectivité lors de l'addition du dérivé magnésien. Cette dernière est conservée tout le long de la synthèse et permet d'obtenir l'acide abscissique avec un rendement global de **57 %** sur 4 étapes et un excès énantiomérique d'environ 27 %.

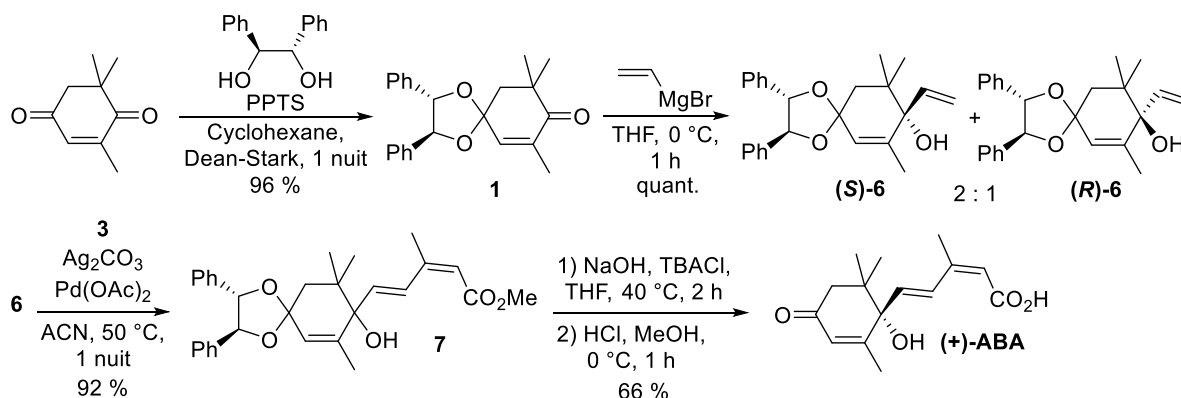


Schéma 49 - Synthèse totale de l'acide abscissique

VI. Conclusions

En conclusion, l'objectif de ces travaux de thèse était la mise au point d'une nouvelle voie de synthèse pour l'obtention de l'acide abscissique. Après deux échecs, une voie de synthèse a finalement été menée à bien, en respectant également la plupart des contraintes posées.

Conditions	Respect ?
Convergente	Oui
Enantiosélective	En partie
Eco-compatible	En partie
Efficacité	Oui
Industrialisation	Oui

En effet, cette synthèse totale est convergente *via* le couplage de Heck et de nombreux composés iodés pourraient être introduits par cette réaction pour obtenir des analogues. Cette approche est aussi courte : 4 étapes. En ce qui concerne l'éco-compatibilité, un gros effort a été apporté car aucun solvant chloré n'a été utilisé. Des améliorations pourraient être envisagées pour diminuer l'impact environnemental, en agissant au niveau de la réaction de Heck avec l'élimination de l'acétonitrile ou en excluant l'emploi du cyclohexane. Cependant il serait intéressant d'utiliser cette réaction de Heck pour apporter de la diversité moléculaire. Une optimisation de cette réaction sur un composé plus simple nous apparaît nécessaire afin de rendre cette transformation générale, robuste et plus éco-compatible.

Cette idée sera développée dans la troisième partie de ces travaux de thèse.

3^{ème} Partie : Couplage de Mizoroki-Heck sans solvant : optimisation et applications

I. Généralités sur la réaction de Mizoroki-Heck

Dans le cadre de ces travaux de thèse, nous nous sommes intéressés à la réaction de Heck, et plus particulièrement aux travaux publiés depuis les années 2000. Dans un premier temps nous verrons l'évolution de ce couplage au travers de quelques exemples illustrant les efforts menés afin d'orienter la réaction vers des méthodes plus éco-compatibles. Enfin nous ferons un état de l'art des conditions innovantes conduisant à des composés diéniques conjugués.

En 1971, l'équipe de Mizoroki a publié des travaux permettant de coupler l'iodure de phényle et le bromure de vinyle en présence de palladium et de carbonate de potassium.⁸⁸ En 1972, le groupe de Heck décrit à son tour le même couplage mais en appliquant ces conditions à divers substrats avec des rendements très variables.⁸⁹ Cette réaction, appelée réaction de Mizoroki-Heck (Schéma 50), est couramment utilisée en synthèse organique. En effet, ce couplage nécessite des synthons simples d'accès et globalement peu coûteux.

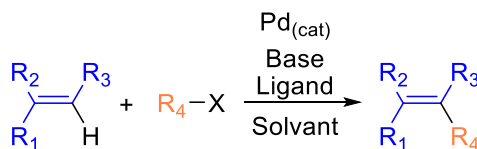


Schéma 50 - Schéma général de la réaction de Mizoroki-Heck.

Le mécanisme de cette réaction commence par une insertion oxydante du catalyseur dans la liaison C-halogène, suivie d'une insertion migratoire du complexe palladium-R₄X sur la double liaison. L'addition se fait principalement de façon *syn*, ce qui permet de garder la stéréochimie de la double liaison. Par la suite, une rotation de la liaison C-C permet de mettre le palladium et l'hydrogène dans le même plan afin d'effectuer une β-élimination suivie d'une élimination réductrice de l'acide HX régénérant ainsi le catalyseur (Schéma 51).⁹⁰

⁸⁸ Mizoroki T., Mori K., Ozaki A., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, 44, 581.

⁸⁹ Heck R. F., Nolley J. P., *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 2320.

⁹⁰ Dounay A. B., Overman L. E., *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 2945.

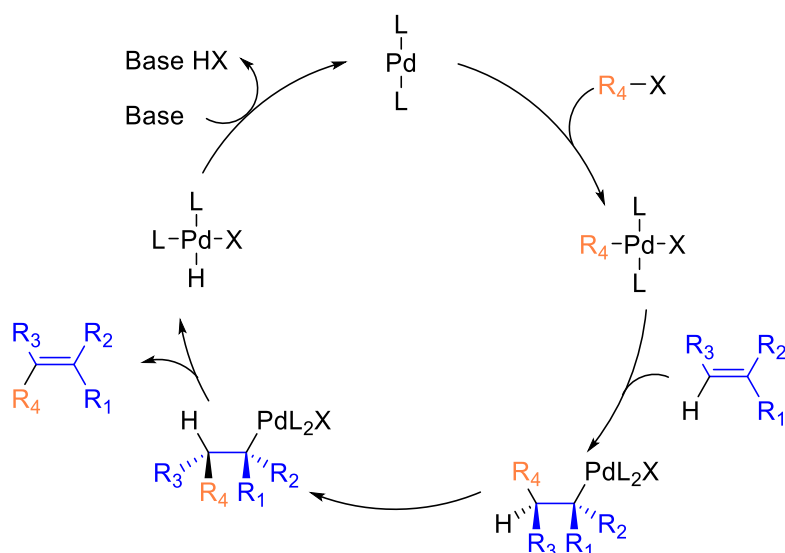
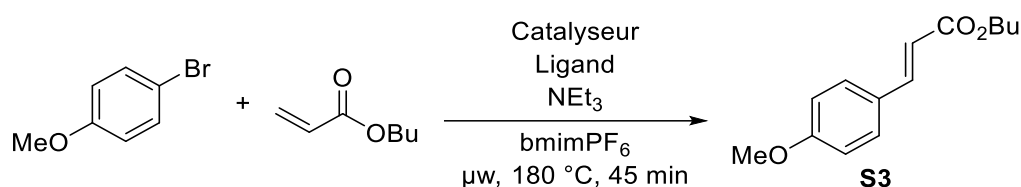


Schéma 51 - Mécanisme général de la réaction de Mizoroki-Heck.

En 2002, l'équipe de Hallberg a décrit une méthodologie sur ce couplage avec comme activation thermique l'utilisation de l'irradiation micro-ondes.⁹¹ L'intérêt d'utiliser ce type d'activation est de considérablement diminuer le temps de réaction par rapport à un chauffage classique, car les micro-ondes permettent de chauffer à cœur les milieux réactionnels. De plus cette équipe a cherché à utiliser des solvants verts. Pour cela, ils ont opté pour un liquide ionique. Les composés dialkylimidazolium supportent des hautes températures, ont une forte polarité et une capacité de solubilisation très grande, mais sont généralement onéreux. Le liquide ionique choisi par le groupe de Hallberg est l'hexafluorophosphate de 1-butyl-3-méthylimidazolium. Les premières conditions utilisées ne nécessitent pas de ligand et conduisent au composé **S3** avec un rendement de 53 % (Tableau 21, entrée 1). Quand le ligand triphénylphosphine est utilisé, le rendement chute de 10 % mais si le ligand est la tri-orthotolylphosphine, le rendement augmente pour atteindre 70 % (entrées 2 et 3). Quand le catalyseur utilisé est le PdCl₂, la réaction est conduite avec succès (94 %) sans utilisation de ligand. Quand la tri-orthotolylphosphine est utilisée, le composé **S3** est obtenu avec un rendement de 99 % (Tableau 21, entrées 4 et 5).

⁹¹ Vallin K. S. A., Emilsson P., Larhed M., Hallberg A., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 6243.



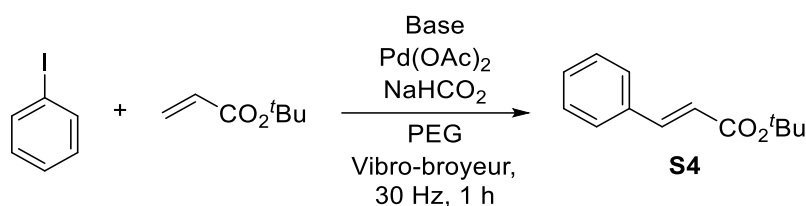
Entrée	Catalyseur	Ligand	Rendement (%)
1	Pd(OAc) ₂	-	53
2	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	43
3	Pd(OAc) ₂	P(<i>o</i> -tolyl) ₃	70
4	PdCl ₂	-	94
5	PdCl ₂	P(<i>o</i> -tolyl) ₃	99

Tableau 21 - Optimisations des conditions de couplage par Hallberg.

Les produits de couplage obtenus sont tous de configuration (*E*), ce qui permet de dire que dans ce cas présent, les micro-ondes ne modifient pas la configuration de la double liaison. En effet, une isomérisation aurait pu survenir par effet thermique, les produits formés dans ces exemples sont les produits thermodynamiques et non les produits cinétiques. Il est à noter que ces conditions nécessitent un chauffage très fort à 180 °C qui peut ne pas être toléré par certaines fonctions ou encore par des molécules complexes qui auraient tendance à se dégrader, comme par exemple certains sucres.

En 2012, l'équipe de Lamaty a publié des conditions de couplage dans un solvant qui présente la particularité d'être solide à température ambiante : le PEG₂₀₀₀. Ce solvant vert, présent sous forme d'une poudre, est placé avec les autres réactifs dans un broyeur vibrant à la fréquence de 30 Hz pendant 1 h.⁹² Dans leur recherche de meilleures conditions, le groupe de Lamaty a dans un premier temps testé le PEG₃₄₀₀ avec du carbonate de potassium comme base pour conduire au composé **S4** avec un rendement de 67 % (Tableau 22, entrée 1). Quand la base est remplacée par du carbonate de sodium, le rendement chute fortement à 2 % (entrée 2). Ce résultat peut s'expliquer par la plus grande interaction des ions K⁺ avec le PEG par rapport aux ions Na⁺. Quand le PEG₃₄₀₀ est remplacé par le PEG₂₀₀₀, le rendement augmente pour atteindre 88 % (entrée 3). La quantité de palladium joue aussi un rôle important, car quand la charge de catalyseur est abaissée à 1 mol % aucune réaction n'est observée (entrée 4). Le meilleur rendement est obtenu quand la quantité de dérivé vinylique introduite est augmentée à 5 équivalents (entrée 5).

⁹² Declerck V., Colacino E., Bantreil X., Martinez J., Lamaty F., *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 11778.

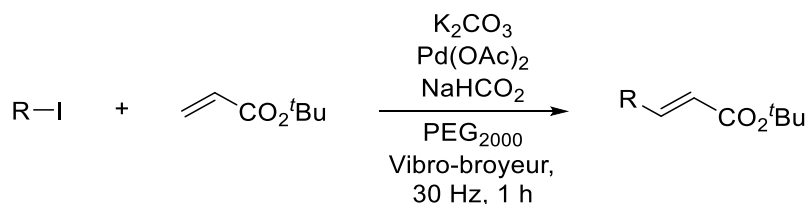


Entrée	PEG	Base	Rendement (%)
1	PEG ₃₄₀₀	K ₂ CO ₃	67
2	PEG ₃₄₀₀	Na ₂ CO ₃	2
3	PEG ₂₀₀₀	K ₂ CO ₃	88
4 ^a	PEG ₂₀₀₀	K ₂ CO ₃	0
5 ^b	PEG ₂₀₀₀	K ₂ CO ₃	100

a : Pd(OAc)₂ 1 mol % ; b : vinyl 5 équiv..

Tableau 22 - Optimisation des conditions de Lamaty.

Cette méthodologie particulière permet de réaliser avec succès des couplages de Mizoroki-Heck sur divers substrats aromatiques avec de très bons rendements. Par exemple l'utilisation de *p*-iodobenzaldéhyde ou de 3-fluoro-1-iodobenzène conduit avec un rendement de 100 % aux produits de couplages correspondants (Tableau 23, entrées 1 et 2). Quand l'aromatique est substitué par un groupement électroattracteur en para, la réaction est conduite avec seulement 35 % de rendement (entrée 3). L'isolement des composés est effectué par précipitation du PEG dans l'éther diéthylique à – 40 °C. Cette technique permet de récupérer les composés d'intérêt par filtration des billes de polyéthylène glycol.

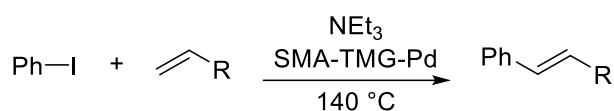


Entrée	R-I	Rendement (%)
1	<chem>O=Cc1ccc(I)cc1</chem>	100
2	<chem>Fc1ccc(I)cc1</chem>	100
3	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(I)cc1</chem>	35

Tableau 23 - Exemples de composés obtenus par Lamaty.

Tout comme précédemment, la configuration des composés est exclusivement (*E*) et aucune isomérisation n'est observée. Cependant, bien que cette méthode permette d'obtenir de façon rapide et efficace de nombreux composés, la mise en œuvre de cette réaction reste contraignante par l'utilisation du vibro-broyeur qui n'est pas un équipement standard dans les laboratoires.

En 2008, Han et son équipe ont mis au point un couplage de Mizoroki-Heck sans solvant, avec un catalyseur supporté sur de la silice SBA-15 greffée avec du 1,1,3,3-tétraméthylguanidinium (TMG).⁹³ L'utilisation de ce catalyseur supporté, permet d'utiliser une infime quantité de celui-ci dans la réaction de couplage : 0,01 mol %. L'iodure de phényle est mis en contact avec différents vinyliques à 140 °C avec la triéthylamine en guise de base. Avec l'ester méthylique, le couplage s'effectue avec 91 % de rendement (Tableau 24, entrée 1). Cette réactivité est confirmée quand l'ester éthylique est utilisé (entrée 2). Il est intéressant de voir que l'utilisation de l'acide permet de conduire avec succès au composé de couplage avec un rendement de 94 % (entrée 3). Ce résultat permet de mettre en évidence le fait que la réaction acide base avec la triéthylamine ne perturbe pas le cycle catalytique. L'utilisation de styrène conduit avec succès au composé de couplage avec un rendement de 90 % (entrée 4). Dans ce cas précis, un second composé est isolé, le (1-phényléthényl)benzène qui est le résultat du couplage en *gem*. Cette particularité peut être due à la présence d'une forme mésomère du styrène. Quand le vinyle est disubstitué en *gem*, le couplage est réalisé avec un rendement de 72 % (entrée 5). L'intérêt d'une méthodologie sans solvant est de pouvoir proposer un couplage de Mizoroki-Heck en limitant l'impact environnemental.



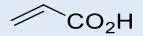
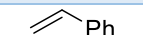
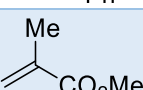
Entrée		Rendement (%)
1		91
2		92
3		94
4		90
5		72

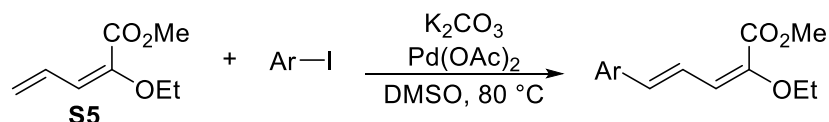
Tableau 24 - Couplage de Heck sans solvant par Hang.

Nous venons de voir les dernières avancées depuis 2000 et jusqu'à nos jours, effectuées sur la réaction de couplage de Mizoroki-Heck. L'utilisation de ce couplage pour la synthèse de composés (*E*) de façon quasi exclusive, montre l'intérêt grandissant pour cette réaction. De plus il est possible de la conduire dans des conditions très variées comme avec les micro-ondes à haute température, ou encore sans solvant.

⁹³ Ma X., Zhou Y., Zhang J., Zhu A., Jiang T., Han B., *Green Chem.*, **2008**, 10, 59.

II. Application du couplage de Mizoroki-Heck à la synthèse de composés diéniques

En 2003, l'équipe de Venturello a publié des travaux concernant le couplage de composés diéniques conjugués avec des dérivés aromatiques iodés.⁹⁴ Quand le diène **S5** est mis en contact avec l'iodobenzène, le couplage s'effectue avec un rendement de 43 % (Tableau 25, entrée 1). En présence de 1-iodo-4-méthoxybenzène le résultat est identique avec un rendement proche de 48 % (entrée 2). Suivant ces conditions, les composés isolés conservent la stéréochimie (*E,E*) du composé **S5**.



Entrée	Ar-I	Rendement (%)
1		43
2		48

Tableau 25 - Couplage de Heck suivant Venturello et coll.

Cependant quand le diène utilisé ne possède pas de fonction ester mais un groupe alkyle comme, par exemple un méthyle (**S6**) ou un propyle (**S8**), le couplage s'effectue bel et bien mais une isomérisation des doubles liaisons est observée (Schéma 52).

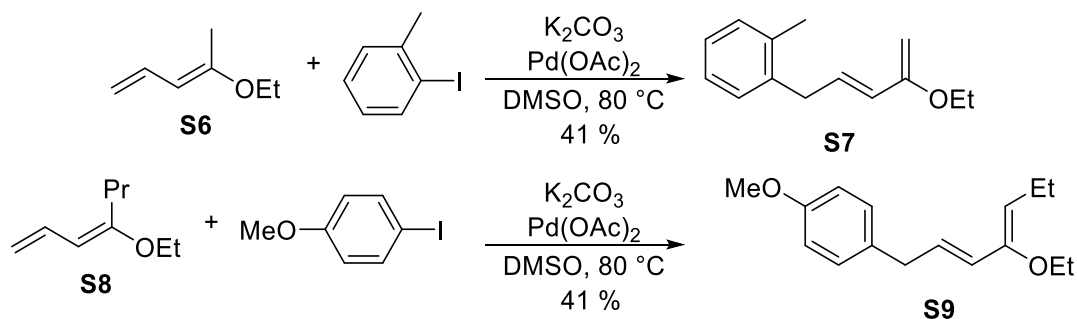


Schéma 52 - Couplage de Heck avec isomérisation des doubles liaisons.

En effet après l'insertion du palladium sur la double liaison, le catalyseur se lie avec le second alcène. Ensuite un des protons présents sur le dérivé alkyle permet d'éliminer le métal en régénérant les doubles liaisons mais avec une migration du diène (Schéma 53).

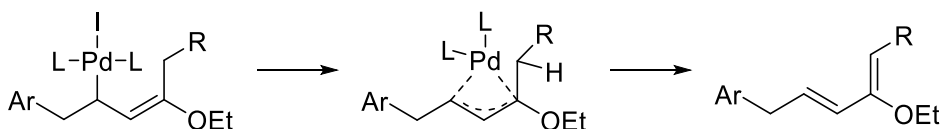


Schéma 53 - Mécanisme de l'isomérisation du diène conjugué.

⁹⁴ Deagostino A., Prandi C., Venturello P., *Org. Lett.*, **2003**, 5, 3815.

Quand cette équipe utilise le diène **S10** dans la réaction de couplage précédemment décrite, l'isomérisation est observée mais cette fois ci un composé cyclisé est isolé. Cette cyclisation intramoléculaire est le résultat de l'addition de l'alcool sur le diène complexé par le palladium. Enfin le catalyseur est décomplexé de l'alcène afin de conduire au composé **S11** (Schéma 54). Le composé obtenu est de conformation (*E*) exclusivement.

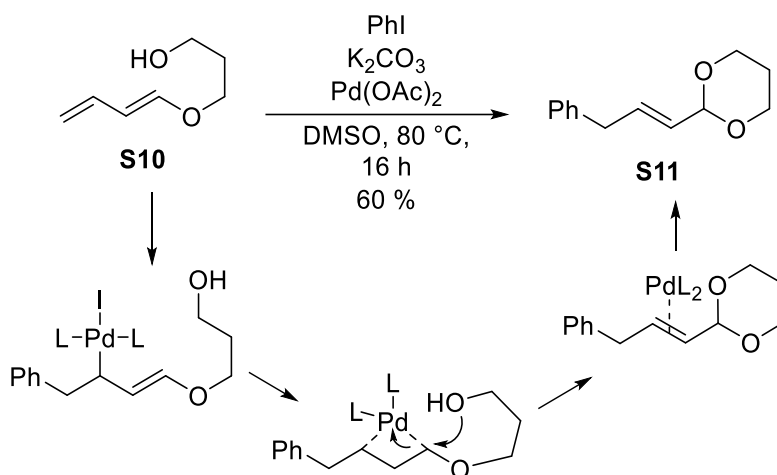
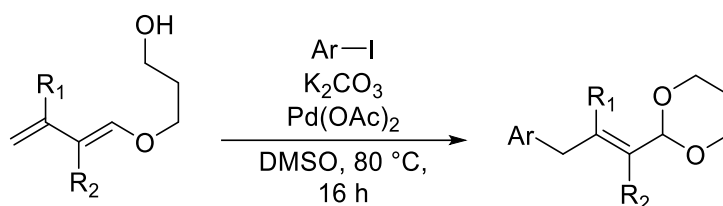


Schéma 54 - Mécanisme d'obtention du composé **S11**.

A partir de ce résultat l'équipe de Venturello a généralisé sa méthode à partir de divers composés iodés et différents diènes substitués. Quand le diène n'est pas substitué, les rendements oscillent entre 60 % et 73 % en fonction des composés aromatiques utilisés, avec une configuration (*E*) uniquement (Tableau 26, entrées 1 à 3). La substitution par un groupement méthyle en 3' sur le diène utilisé, conduit bien au composé de couplage attendu mais un second isomère peut être observé (entrées 4 et 6). Cependant quand l'aryle est encombré en position ortho, seul le composé (*E*) est isolé (entrée 5). Si le diène est substitué par un méthyle en position 2', c'est la même chose le composé (*Z*) n'est pas observé seul le composé (*E*) est obtenu (entrée 7).

Les composés ainsi isolés sont d'un grand intérêt synthétique car par hydrolyse acide, il serait possible de régénérer un aldéhyde α,β -insaturé par déprotection de la fonction acétal de la molécule.



Entrée	R ₁	R ₂	Ar-I	Rendement (E)/(Z) (%)
1	H	H		60/0
2	H	H		68/0
3	H	H		73/0
4	Me	H		42/8
5	Me	H		79/0
6	Me	H		53/17
7	H	Me		65/0

Tableau 26 - Généralisation des conditions de Heck cyclisantes.

En 2006 la même équipe a mis au point des conditions pouvant conduire à des diènes sans qu'aucune isomérisation ne soit observée.⁹⁵ Pour cela un changement de base a été effectué, mais le changement le plus important induisant l'effet escompté est le remplacement du DMSO par un liquide ionique : le bromure de tétrabutylammonium (Schéma 55). Le composé obtenu est un diène conjugué de stéréochimie (*E,E*) sans qu'il n'y ait d'observation d'un autre isomère.

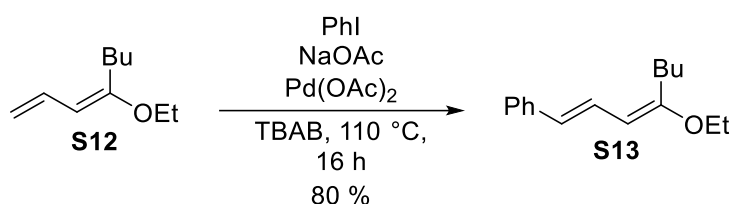
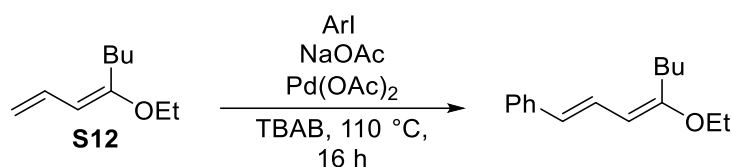


Schéma 55 - Couplage de Heck dans un solvant ionique par Venturello.

A partir de ces résultats, l'équipe de Venturello a obtenu divers composés. Quand le diène **S12** est mis en présence de 1-iodo-3-méthylbenzène, le rendement de la réaction est de 72 % (Tableau 27, entrée 1). Quand le méthyle est en position ortho, le couplage s'effectue aussi très bien, mais avec un temps de réaction plus long de 38 h et un rendement de 75 % (Tableau 27, entrée 2). Si le dérivé

⁹⁵ Beccaria L., Deagostino A., Prandi C., Zavattaro C., Venturello P., *Synlett*, **2006**, 18, 2989.

aromatique est le 4-iodobenzoate de méthyle, le couplage s'effectue avec 55 % de rendement mais sous une forme différente. En effet, pour ce composé, la fonction éthoxyvinyléther est déprotégée, générant ainsi la cétone α,β -insaturée correspondante (Tableau 27, entrée 3 et Schéma 56). Cette réaction s'explique par la déprotection de l'éther d'alcool en présence de l'acide iodhydrique généré. De plus, il est probable que l'effet mésomère attracteur de l'ester méthylique soit responsable d'un appauvrissement électronique de l'éther et favorise sa déprotection.



Entrée	Ar-I	Rendement (%)
1		72
2		75
3		55

Tableau 27 - Généralisation du couplage dans le TBAB.

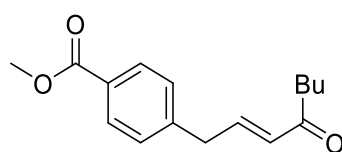


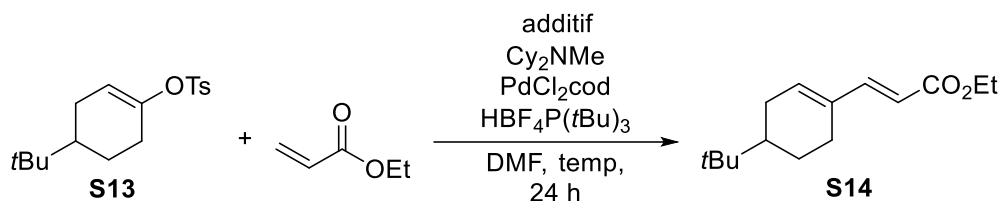
Schéma 56 - Composé déprotégé.

En 2006 c'est au tour du groupe de Skrydstrup de mettre au point une nouvelle méthodologie permettant d'obtenir des composés diéniques conjugués.⁹⁶ La particularité de cette méthode est l'utilisation de tosylates à la place des composés iodés habituellement utilisés. Afin d'effectuer le couplage entre le composé **S13** et l'acrylate d'éthyle, le catalyseur utilisé est le PdCl_2cod qui permet la réalisation de la réaction, la phosphine est présente sous forme d'un sel, préparée suivant la méthode décrite par Fu, et la base présente dans le milieu est la dicyclohexylméthylamine.⁹⁷ Suivant ces conditions, le composé **S14** est obtenu avec un rendement très faible de 5 % (Tableau 28, entrée 1). Cependant quand 1 équivalent de chlorure de lithium est ajouté au milieu, le rendement augmente considérablement jusqu'à atteindre 50 % (entrée 2). L'utilisation de ce sel pourrait permettre de capter le Pd^{II} sous forme de PdCl_2 afin de pouvoir régénérer le catalyseur plus efficacement. En augmentant

⁹⁶ Hanse A. L., Ebran J.-P., Ahlquist M., Norrby P.-O. Skrydstrup T., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 3349.

⁹⁷ Netherton M. R., Fu G. C., *Org. Lett.*, **2001**, 3, 4295.

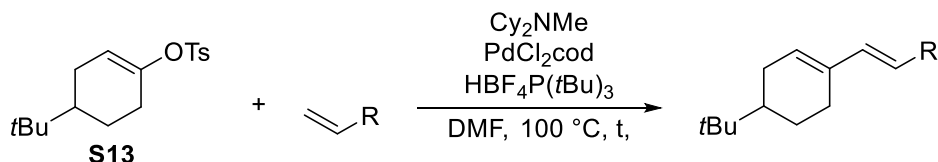
la température de réaction à 100 °C, le couplage s'effectue avec 66 % de rendement (Tableau 28, entrée 3).



Entrée	Additif	Température (°C)	Rendement (%)
1	-	85	5
2	LiCl	85	50
3	LiCl	100	66

Tableau 28 - Optimisation des conditions de couplage par Skrydstrup et coll.

A partir de ce résultat, une généralisation de la méthode est effectuée. Pour cela le composé **S13** est mis en présence de plusieurs dérivés vinyliques. Quand le styrène est utilisé, le couplage s'effectue en 17 h avec un rendement de 96 % (Tableau 29, entrée 1). Le résultat est encore meilleur avec le 4-vinyl-1,1'-biphényle (entrée 2). La réaction est applicable à de nombreux composés, comme par exemple la 4-vinylpyridine qui permet d'obtenir le composé de couplage à hauteur de 88 % (entrée 3). L'acrylamide permet de réaliser le couplage avec succès pour un rendement de 92 % (entrée 4). Le rendement diminue légèrement à 64 % quand le méthyle acryloylalaninate est couplé (entrée 5).



Entrée	$\text{CH}_2=\text{CH-R}$	Temps (h)	Rendement (%)
1		17	96
2		16	99
3		17	88
4		17	92
5		23	64

Tableau 29 - Généralisation de la méthode de Skrydstrup et al.

Cette méthode est très intéressante car elle permet de coupler des amides primaires et secondaires qui peuvent apporter une grande diversité structurale. De plus la généralisation de la réaction pour les composés hétéroaromatiques en fait une méthode de choix pour l'obtention de composés complexes.

Cependant, quand le composé **S14** est utilisé seul le composé *trans* **S15** qui est isolé. Ce résultat signifie que lors de l'insertion du palladium sur le composé **S14**, une isomérisation peut avoir lieu. Cela s'expliquerait en partie par l'encombrement stérique induit par le groupement *tert*-butyle (Schéma 57).

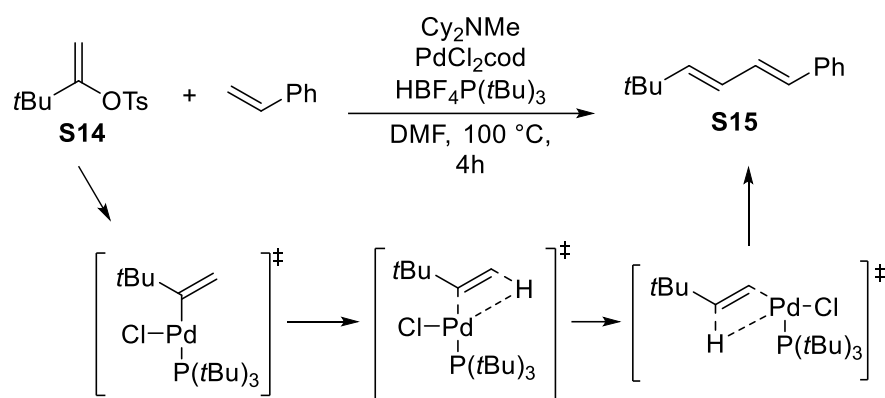
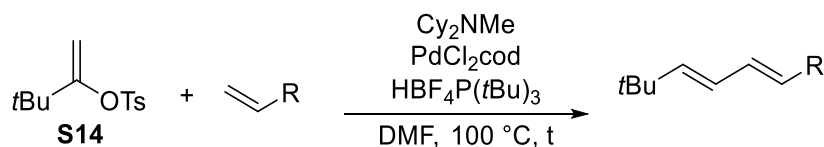


Schéma 57 - Isomérisation lors du couplage de **S14**.

Néanmoins, avec ce nouvel élément, le groupe de Skjoldstrup a généralisé la réaction aux substrats vinyliques précédents. Les couplages s'effectuent tout aussi bien que précédemment, les rendements allant de 93 % dans le cas de la 4-éthénylpyridine (Tableau 30, entrée 2) à 72 % pour l'acrylamide (entrée 3) et chaque composé isolé possède bien la configuration (*E,E*), sauf lors du couplage du composé acryloylalaninate pour lequel un mélange 10/1 en faveur du composé (*E,E*) par rapport au couplage *gem* est observé (Tableau 30, entrée 4).



Entrée	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{R}$	Temps (h)	Rendement (%)
1		23	95
2		20	93
3		20	72
4		3	80

Tableau 30 - Généralisation des conditions d'isomérisation.

Nous venons de voir quelques-unes des méthodes récentes, mises au point pour la réaction de Heck et plus précisément pour l'obtention de composés diéniques conjugués. La plupart de ces réactions permettent d'obtenir de façon quasi exclusive des composés possédant une stéréochimie (*E,E*) et sont simples à mettre en œuvre. De plus les rendements sont globalement bons, voire même excellents mais les réactions sont principalement effectuées dans des conditions de températures élevées ou avec des solvants pouvant être soit toxiques soit onéreux. Par ailleurs, l'utilisation éventuelle de ligands ou d'additifs peut augmenter encore le coût de ces méthodes.

Il est donc nécessaire de mettre au point un couplage de Heck permettant de s'affranchir au maximum de tels inconvénients. C'est un des objectifs des travaux décrits dans la suite de ce manuscrit.

III. Résultats et discussions

Comme nous l'avons vu dans la première partie de ces travaux, le couplage de Mizoroki-Heck nous a permis d'obtenir un diène 1,3 conjugué avec un très bon rendement. Nous avons donc essayé de mettre au point une méthodologie permettant d'obtenir une petite bibliothèque de composés.

1. Optimisation et exemplification

En vue de constituer une librairie de molécules de type 1,3-diène, nous avons voulu affiner les conditions du couplage mis en œuvre lors de la synthèse de l'acide abscissique (Schéma 58), afin qu'elles soient généralisables et efficaces.

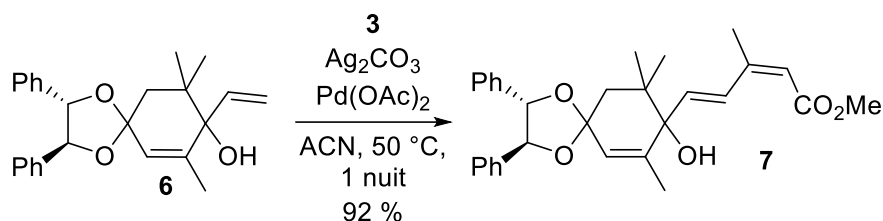


Schéma 58 – Réaction de Heck pour obtenir le composé 7.

Nous avons donc choisi le composé iodé **3** (cf. Partie I) ainsi que le composé vinylique **8**, obtenu par addition du bromure de vinylmagnésium (2,5 équiv.) dans du THF anhydre pendant 2 h à 0 °C comme composés tests pour cette réaction de Heck. Ces derniers sont alors engagés dans les mêmes conditions afin de confirmer la transposition du couplage (Schéma 59).

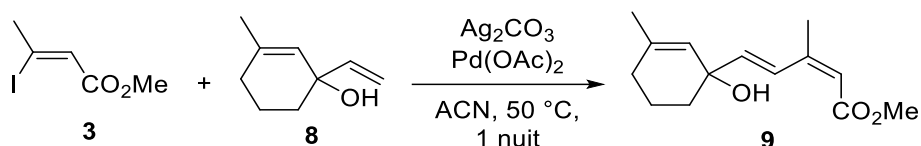
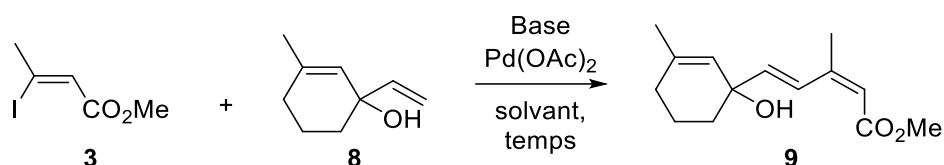


Schéma 59 - Couplage de Heck appliqué aux composé 3 et 8.

Le résultat est concluant car le composé **9** est isolé avec un rendement de 49 %. Il est intéressant de remarquer que le composé **3** n'est pas entièrement consommé, ou partiellement dégradé durant cette réaction tandis que le réactif **8** est isolable à hauteur de 16 %.

Avec ce constat, nous avons testé différentes conditions réactionnelles, du couplage de Heck, décrites dans la littérature (Tableau 31).



Entrée	8 (équiv.)	3 (équiv.)	Pd(OAc) ₂ (%mol)	Base (équiv.)	Solvant	Temps	Rendement (%)
1	1,2	1	5	Ag ₂ CO ₃ (1,5 équiv.)	MeCN	17 h	49
2	1,2	1	5	AgOAc (1,1)	DMF	17 h	0
3	1,2	1	5	AgOAc (1,1)	MeCN	17 h	9
4 ^a	1,2	1	5	AgOAc (1,1)	MeCN	17 h	20

a : ajout d'un ligand P(o-tolyl)₃ 10 % mol.

Tableau 31 – Premières conditions d'optimisations

Les premières conditions testées sur ces molécules sont celles décrites par le groupe de Cossy, c'est-à-dire en utilisant de l'acétate de palladium (5 mol%), de l'acétate d'argent (1,1 équiv.) dans du DMF à 50 °C, mais aucune conversion n'est observée, de plus les réactifs se sont entièrement dégradés (entrée 2).⁸⁷ Face à ce résultat, nous avons relancé les conditions en effectuant un changement de solvant (entrée 3). Le résultat de ce couplage nous interpelle car le seul composé isolable et isolé possède un R_f très proche du composé **9** attendu, l'écart entre les deux taches est ΔR_f=0,05. L'analyse du spectre ¹H RMN indique une structure très proche du composé attendu, et la spectrométrie de masse confirme que les deux composés possèdent une masse molaire identique. Nous avons alors essayé les conditions du groupe de Knowles, qui utilise le même système catalytique mais en ajoutant de la tri-otolylphosphine à hauteur de 10 % molaire (Tableau 31, entrée 3).⁹⁸ Le couplage s'effectue mais le même composé inconnu est isolé à hauteur de 20 %. Grâce à l'analyse RMN, nous avons pu identifier ce composé comme étant le produit **10** isomère de position du produit **9** (Schéma 60).

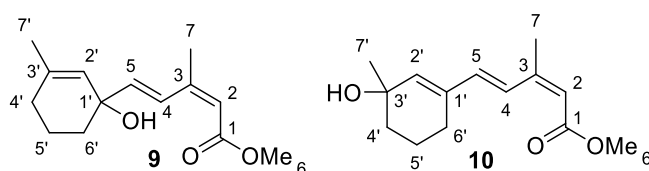


Schéma 60 - Structure des composés **9** et **10**.

En effet, les signaux des H_{4'} du composé **9** sortent à 1,96-1,97 ppm, tandis que pour le composé **10** ces mêmes protons résonnent à 2,19-2,37 ppm. Cette augmentation du déplacement chimique provient principalement de la position homoallylique et de la proximité du groupement alcool. De plus le signal du méthyle 7' est plus blindé pour le composé **10** (1,33 ppm) que pour le composé **9** (1,73 ppm), pour les mêmes raisons. En effet sur la molécule **9** le méthyle 7' est en position vinylique, ce qui déblindé les signaux, contre une position allylique qui au contraire blinde le signal (Figure 32).

⁹⁸ Knowles J. P., O'Connor E. V., Whiting A., *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 1876.

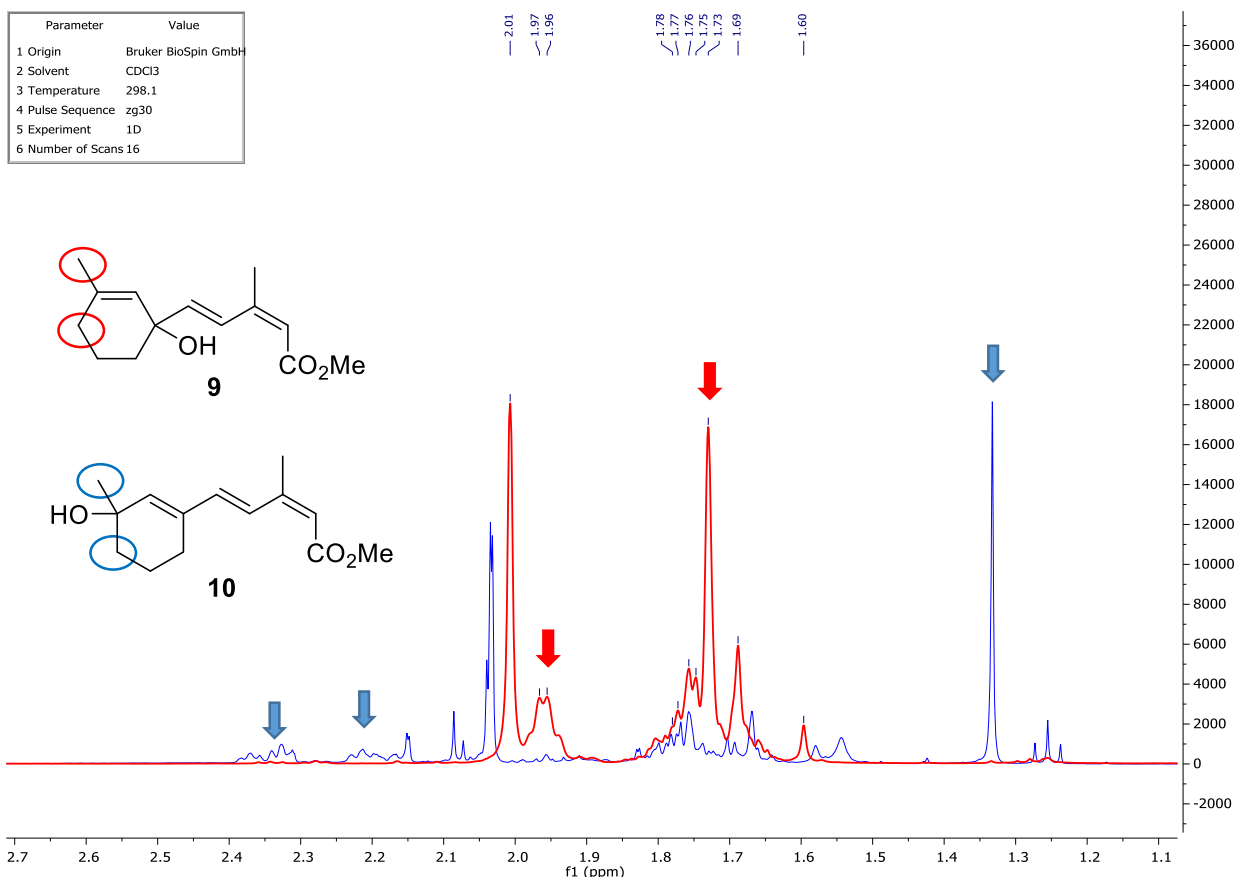


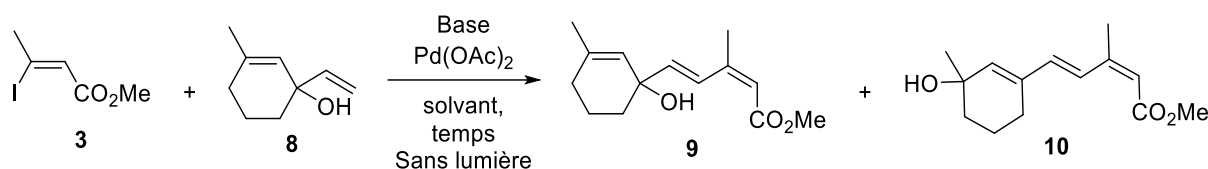
Figure 32 - Spectres RMN 1H des composés 9 et 10 - zoom entre 2,7 et 1,1 ppm.

Ce type de réarrangement a récemment été décrit par le groupe de Qu.⁹⁹ En effet ils observent une migration de l'alcool allylique afin de former un triène conjugué. Leur réaction est initiée par la présence d'eau or dans notre cas nous utilisons des solvants et de la verrerie strictement secs. En effet les solvants sont séchés sur cartouche desséchante et le matériel de réaction est placé dans une étuve à 110 °C puis séché à la flamme tout en étant sous argon. Nous devons donc nous orienter vers une autre cause possible de ce réarrangement comme la lumière. En effet la lumière, et plus particulièrement le rayonnement ultra-violet, est connu pour isomériser les composés alcènes.¹⁰⁰ Afin de vérifier si ce paramètre a un impact sur le couplage de Heck, nous avons réessayé les précédentes conditions en protégeant le milieu réactionnel de la lumière (Tableau 32).

Les conditions initiales de Cossy conduisent à un mélange de composés **9** et **10** avec des rendements de 5 et 4 % respectivement (entrée 1). Le remplacement du DMF par l'acétonitrile conduit à 9 % du composé **9** uniquement (entrée 2). L'impact de la lumière est donc avéré avec cette manipulation car dans les mêmes conditions réactionnelles, l'apport de lumière n'avait conduit qu'au composé **10**. Avec l'utilisation du ligand suivant les conditions de Knowles, nous isolons 9 % de l'isomère **9** en mélange avec le composé **10** isolé à hauteur de 20 % (Tableau 32, entrée 3). Nous supposons aussi que la phosphine favorise la formation du composé réarrangé.

⁹⁹ Li P. -F., Wang H. -L., Qu J., *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 3955.

¹⁰⁰ Tsuji K., Watanuki T., Kondo F., Watanabe M. F., Suzuki Z., Nakazawa H., Suzuki M., Uchida H., Harada K. I., *Toxicon*, **1995**, 33, 1619.



Entrée	8 (équiv.)	3 (équiv.)	Pd(OAc) ₂ (%mol)	Base (équiv.)	Solvant	Temps	Rendement 9:10 (%)
1	1,2	1	5	AgOAc (1,1)	DMF	17 h	5:4
2	1,2	1	5	AgOAc (1,1)	MeCN	17 h	9:0
3 ^a	1,2	1	5	AgOAc (1,1)	MeCN	17 h	9:20

a : ajout d'un ligand P(o-tolyl)₃ 10 % mol.

Tableau 32 – Premières conditions d'optimisation sans lumière.

Afin d'améliorer notre rendement, et de privilégier le composé **9**, nous effectuerons la manipulation à l'abri de lumière pour le reste de l'optimisation. Le rendement avec l'acétate d'argent étant très faible, nous nous sommes orientés vers l'utilisation du carbonate d'argent précédemment utilisé. Nous avons donc appliqué nos conditions initiales en préservant simplement la réaction de la lumière. Nous avons pu ainsi isoler le composé **9** avec un rendement de 63 % (Schéma 61).

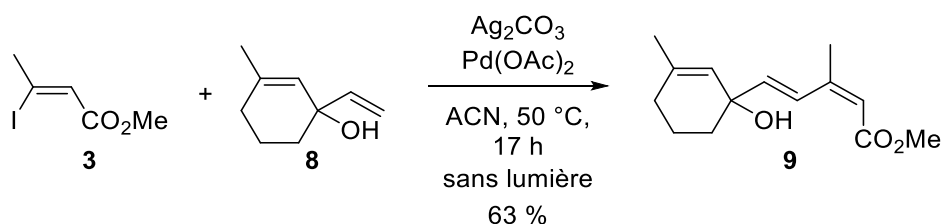
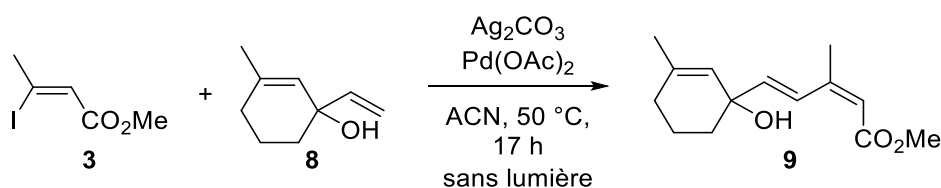


Schéma 61 - Couplage de Heck sans lumière.

L'absence de lumière a permis d'augmenter le rendement de la réaction de 16 %. Ce pourcentage correspond à la quantité du composé **8** qui n'avait pas réagi lors du premier essai. Une variation de la quantité de base introduite a ensuite été effectuée (Tableau 33).



Entrée	8 (équiv.)	3 (équiv.)	Base (équiv.)	Solvant	Temps	Rendement 9:10 (%)
1	1.2	1	Ag ₂ CO ₃ (1.5)	MeCN	17 h	63:0
2	1.2	1	Ag ₂ CO ₃ (2.0)	MeCN	17 h	63:0
3	1.2	1	Ag ₂ CO ₃ (1.1)	MeCN	17 h	54:0
4 ^a	1.2	1	Ag ₂ CO ₃ (1.5)	MeCN	17 h	10:0
5 ^b	1.2	1	Ag ₂ CO ₃ (1.5)	MeCN	17 h	0:0

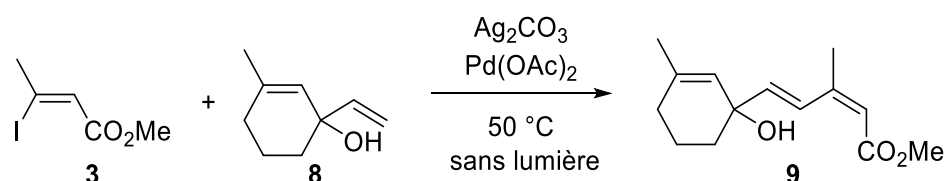
a : température = 80 °C. b : température ambiante.

Tableau 33 - Variation de la quantité de base ou de la température.

Dans les conditions précédentes, nous utilisons 1,5 équivalents de carbonate d'argent pour conduire au composé **9** avec un rendement de 63 % (Tableau 33, entrée 1). Une augmentation à

hauteur de 2 équivalents (entrée 2) n'apporte aucune amélioration alors qu'une diminution (1,1 équiv.) fait sensiblement chuter le rendement à 54 % (entrée 3). La température nécessaire à la réaction a ensuite été examinée. En portant le milieu réactionnel à 80 °C le couplage s'effectue à hauteur de 10 % en faveur du composé **9**, les autres composés, sensibles à la chaleur, se sont dégradés (entrée 4). L'importance d'un apport thermique est néanmoins démontrée car en effectuant le couplage à température ambiante, seuls les composés de départ sont isolés.

Dans le cadre de ces travaux, nous avons placé comme objectif général une éco-compatibilité des réactions. Bien que l'acétonitrile soit un solvant moins dangereux que le DMF, il n'en est pas plus éco-compatible. Nous avons donc essayé de faire ce couplage de Heck sans la présence de solvant (Tableau 34).



Entrée	8 (équiv.)	3 (équiv.)	Base (équiv.)	Solvant	Temps	Rendement 9:10 (%)
1	1,2	1	Ag ₂ CO ₃ (1.5)	MeCN	17 h	63:0
2	1,2	1	Ag ₂ CO ₃ (1.5)	-	1 h	63:0
3	1	2	Ag ₂ CO ₃ (1.5)	-	2 h	60:0
4	1	1+1	Ag ₂ CO ₃ (1.5)	-	2 h	50:0
5 ^a	1,2	1	Ag ₂ CO ₃ (1.5)	-	2 h	0:0

a : activation aux ultrasons

Tableau 34 - Conditions de Heck sans solvant.

Le résultat obtenu est alors très inattendu : le couplage s'effectue bel et bien, mais surtout aucune diminution de rendement n'est observée. De plus le temps de réaction est en nette diminution : 1 h contre 17 h dans l'acétonitrile (Tableau 34, entrée 2). Il est intéressant de noter que l'agitation du milieu est très faible, car peu de temps après avoir réuni tous les réactifs le milieu devient très compact et visqueux. L'agitateur reste donc bloqué dans cet amas de composés et n'agit plus. Dans ces conditions, quelques traces du composé vinylique **8** sont isolés (environ 10 %) et afin d'augmenter le rendement nous avons relancé la réaction mais en mettant le composé iodé **3** en large excès (entrée 3), mais cela ne conduit pas à une amélioration du rendement, une légère baisse est d'ailleurs observée, mais le temps de réaction a doublé passant ainsi de 1 h à 2 h. Nous avons donc voulu procéder différemment en ajoutant de façon séquentielle les équivalents d'iode : 1 équivalent à t= 0 et un second équivalent à t = 1 h (entrée 4). Cette fois-ci le rendement chute à 50 %, le composé iodé **3** est isolé à hauteur de 20 % tandis que le composé **8** est complètement consommé et dégradé. Afin de surmonter le problème de l'agitation, nous avons essayé d'effectuer la réaction sous activation ultrasonique mais après 2 h de mise en contact aucune évolution n'est observée.

Nous avons donc mis au point une réaction de couplage de Mizoroki-Heck pour des composés 1,3-diènes sans ligand et surtout sans solvant, c'est par ailleurs le seul exemple de couplage sans solvant pour ce type de composés. La plupart des réactions de couplage de Mizoroki-Heck décrites sans solvant sont pour des composés aromatiques, et elles nécessitent l'ajout d'un ligand, d'un catalyseur supporté ou sous forme de nanoparticules, ou encore une activation micro-onde.¹⁰¹ La seule

¹⁰¹ Du L. H., Wang Y. G., *Synth. Commun.*, **2007**, 37, 217.

et unique précaution nécessaire, pour que nos conditions fonctionnent, est d'effectuer la réaction à l'abri de la lumière.

Il est important de noter que le composé **9** possède bien une configuration (*E,Z*) qui est confirmée par l'analyse RMN du proton H₂ en accord avec les valeurs des déplacements chimiques de la littérature attendus pour des composés (*E,Z*) soit 5,56 ppm contre 6,05 ppm pour de composés (*E,E*). Dans notre cas le proton H₂ sort à 5,69 ppm, il est plus proche de 5,56 ppm, donc plus proche des valeurs références pour un composé (*E,Z*) (Figure 33).¹⁰²

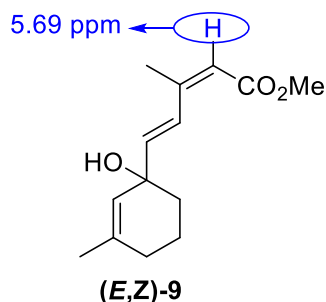


Figure 33 - Déplacement chimique du H₂ du composé (*E,Z*).

Afin de mettre en application cette nouvelle méthodologie de couplage, divers composés vinyliques ont été synthétisés à partir des composés carbonylés correspondants sur lesquels du bromure de vinylmagnésium (2,5 équiv.) est additionné dans du THF anhydre (Schéma 62)

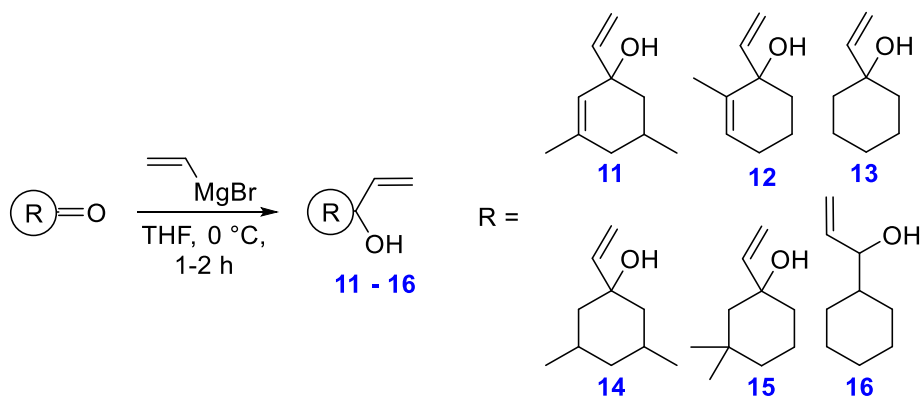


Schéma 62 - Synthèse des vinyliques **11** à **16**.

Ces composés sont engagés dans la réaction de couplage précédemment développée (Schéma 63). Les temps de réaction sont variables d'un composé à l'autre : les composés **17**, **18**, et **22** nécessitent 2 h de réaction tandis que les composés **19** et **20** réagissent en seulement 1 h 40 min. Le composé **21** reste fidèle à la méthode en ne nécessitant qu'une seule heure de réaction.

¹⁰² Trost B. M., Conway W. P., Strege P. E., Dietsche T. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 7165.

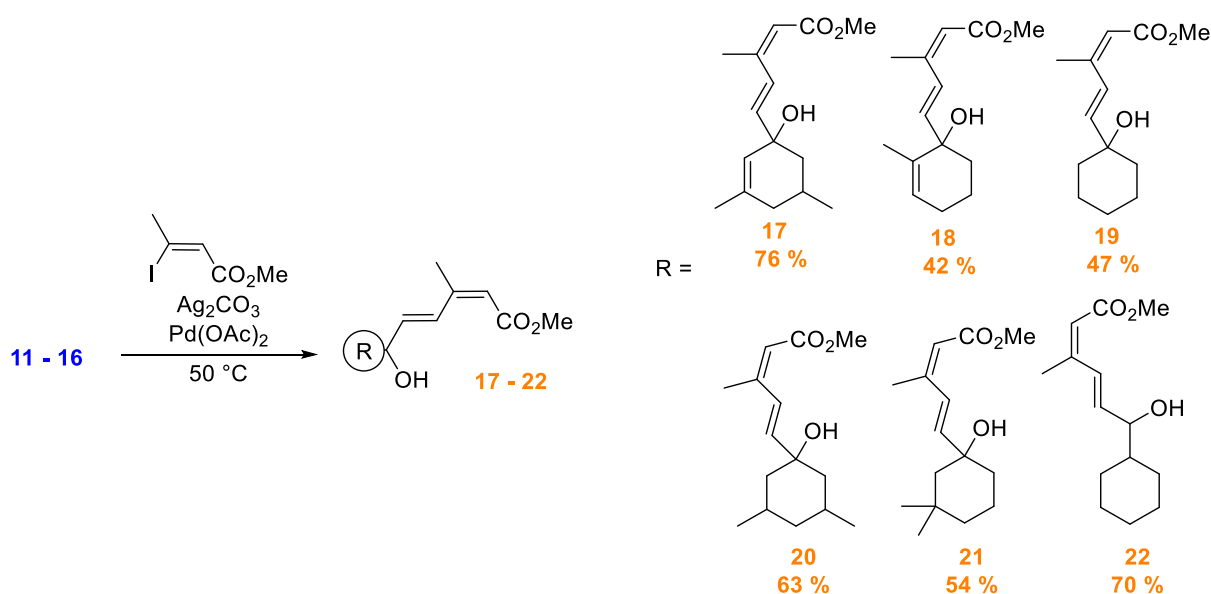


Schéma 63 - Synthèse des composés 17 à 22.

Afin d'obtenir le composé **23** (Schéma 64), nous avons dans un premier temps effectué une addition de bromure de vinylmagnésium sur la cyclopentanone mais lors de l'isolement du composé vinylique, ce dernier se dégrade rapidement. En effet c'est un composé instable, il a donc fallu engager le brut réactionnel dans la réaction de couplage. Le rendement de cette réaction est très bas (27 %) car le composé vinylique se dégrade avec la chaleur tandis que le produit de couplage **23** est stable, il est par ailleurs isolé sous la forme d'un solide brun.

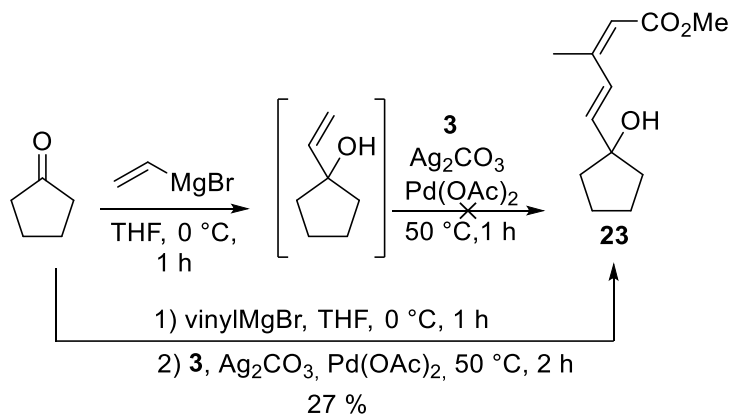


Schéma 64 - Obtention du composé 23.

Afin de vérifier si la présence de l'alcool est essentielle au couplage, le vinylcyclohexane est engagé dans la réaction de couplage (Schéma 65). Cependant ce composé étant très volatil la réaction est mise en œuvre dans un tube scellé. Nous obtenons néanmoins le composé **24** avec un rendement de 42 %.

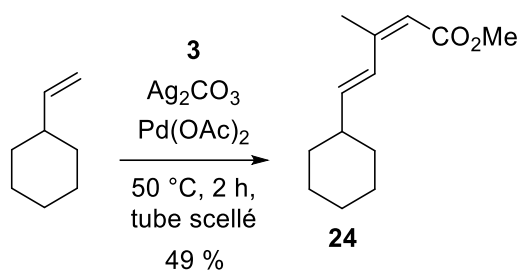


Schéma 65 - Synthèse du composé 24 en tube scellé.

Nous savons que le couplage s'effectue sur des composés non aromatiques, mais nous avons cherché à savoir s'il pouvait s'étendre aux composés aromatiques tels que le styrène. Ce dernier est alors engagé dans la réaction de Heck précédemment mise au point et conduit avec un très bon rendement (78 %) au composé **25** en 1 h (Schéma 66).

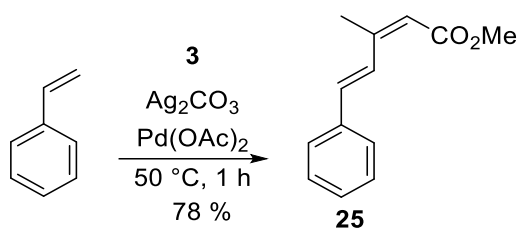


Schéma 66 - Couplage du styrène.

Après avoir fait varier le dérivé vinylique, nous avons changé uniquement le dérivé iodé. Pour cela plusieurs composés ont été synthétisés (Schéma 67). Le composé **26**, est obtenu avec 50 % de rendement par addition du NaI sur la triple liaison du propiolate de méthyle dans l'acide acétique à reflux pendant 2 h. L'utilisation d'acide iodhydrique sur l'acide butynoïque conduit au composé iodé **2** avec un rendement de 75 %. Ce dernier est estérifié avec du chlorure de thionyle et du *p*-nitrophénol dans du toluène à 80 °C pendant 1 nuit. Le composé **27** est ainsi isolé sous la forme d'un solide jaune avec un rendement de 69 %.

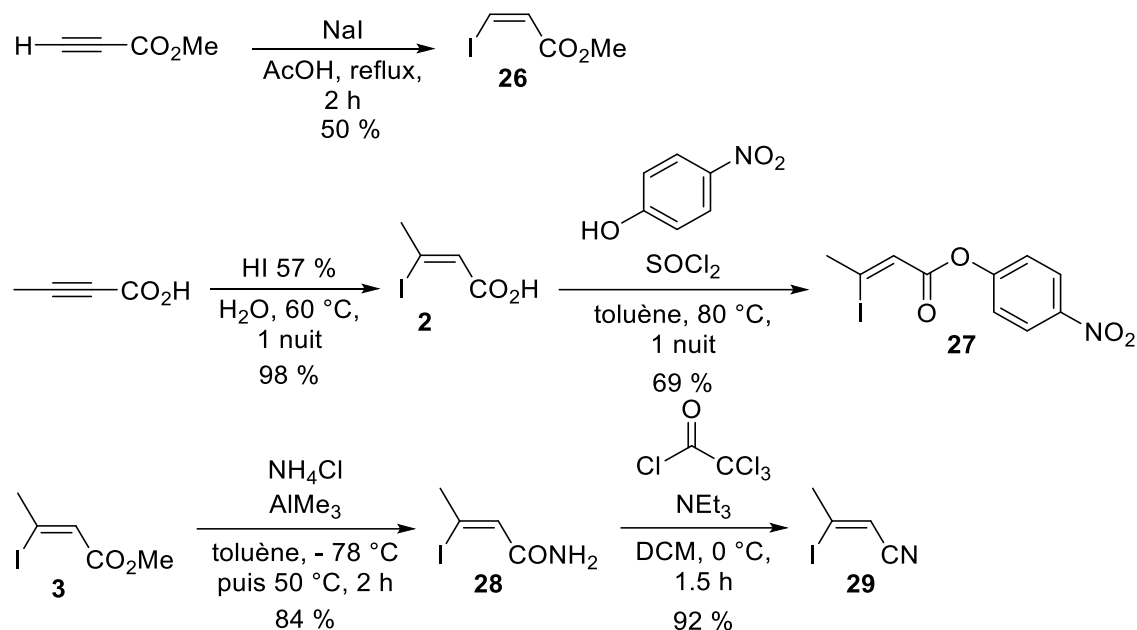


Schéma 67 - Synthèse des composés iodés 27 à 29.^{103,104,105}

L'amide **28** est formé par ammonolyse de l'ester. Cette réaction est effectuée par l'action du chlorure d'ammonium sur le triméthylaluminium à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans du toluène anhydre. Quand l'intégralité du solide est consommée, le composé **3** est ajouté au milieu qui est placé à $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 2 h. Cela permet de conduire au composé **28** avec un rendement de 84 %. Le nitrile **29** est le résultat de la déshydratation de l'amide **28** par action du chlorure de trichloroacétyl et de la triéthylamine dans le dichlorométhane à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Schéma 68). Le mécanisme de cette réaction passe par la formation d'un imide, résultat de l'addition de l'oxygène sur le chlorure d'acyle suivie d'une migration de paires électroniques. La triéthylamine présente dans le milieu va capter les protons de l'azote pour conduire à la formation du nitrile par élimination de dioxyde de carbone et de chloroforme. Suivant ces conditions, le composé **29** est obtenu avec un rendement de 92 %.

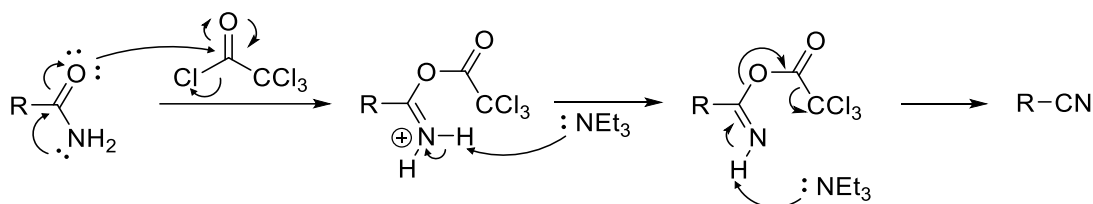


Schéma 68 - Mécanisme de la réduction de l'amide par le chlorure de trichloroacétyl.

Les composés **26**, **27** et **29** sont engagés dans la réaction de couplage précédemment mise au point pour conduire aux composés **30-32** avec des rendements modérés (Schéma 69). Le composé **32** est obtenu dans un temps plus court que tous les autres composés. Cette vitesse de réaction pourrait s'expliquer par la plus grande disponibilité de l'atome d'iode due à la délocalisation électronique induite par la présence du groupement nitro en para de la fonction ester. Nous avons aussi essayé de

¹⁰³ Bartoli G., Cipolletti R., Di Antonio D., Giovannini R., Lanari S., Marcoline M., Marcantoni E., *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 3509.

¹⁰⁴ Bair J. S., Palchaudhuri R., Hergenrother P. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 5469.

¹⁰⁵ Anderson O. P., Barrett A. G.M., Edmunds J. J., Hachiya S.-I., Hendrix J. A., Horita K., Malecha J. W., Parkinson C. J., Vansickle A., *Can. J. Chem.* **2001**, 79, 1562.

coupler les composés **2** et **28** avec le composé **8**, mais ces deux composés ne permettent pas d'effectuer le couplage. En effet le composé **2** peut réagir avec la base dans le milieu et ainsi empêcher la réaction de se dérouler. D'autre part, l'inertie du composé **28** peut s'expliquer par le fait que le palladium se complexent avec l'azote et donc ne peut réagir.

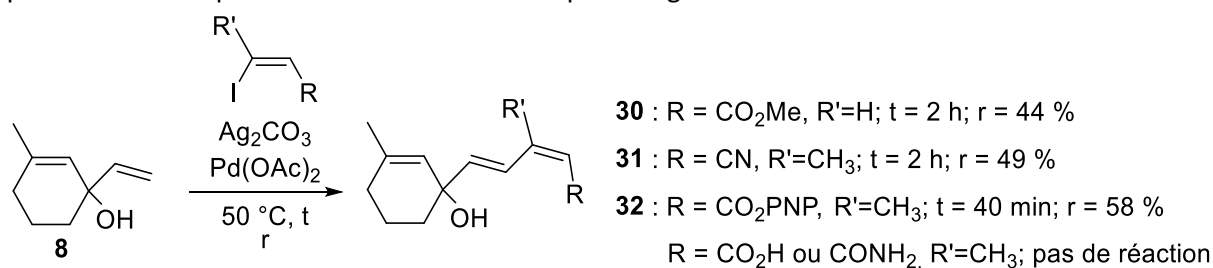


Schéma 69 - Synthèse des composés **30** à **32**.

Nous avons cherché à étendre notre méthode aux composés triéniques (Schéma 70). Pour cela nous avons mis en contact le composé **8** et le dérivé iodé **5** précédemment synthétisé. En suivant nos conditions de couplage, nous avons obtenu le composé **33** avec un rendement de 56 % en 2 h.

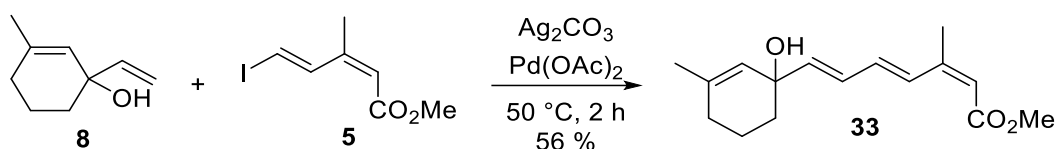


Schéma 70 - Extension de la méthode à la synthèse d'un triène conjugué.

La stéréochimie de ce composé (*E,E,Z*) est déterminée par analyse des constantes de couplage ³J des hydrogènes H₄ à H₈ (Figure 34).

	³ J théorique (Hz)	³ J expérience (Hz)
H₄-H₅	12 - 18, typique = 15	15.5
H₅-H₆	10 - 11	10.6
H₆-H₇	12 - 18, typique = 15	15.3

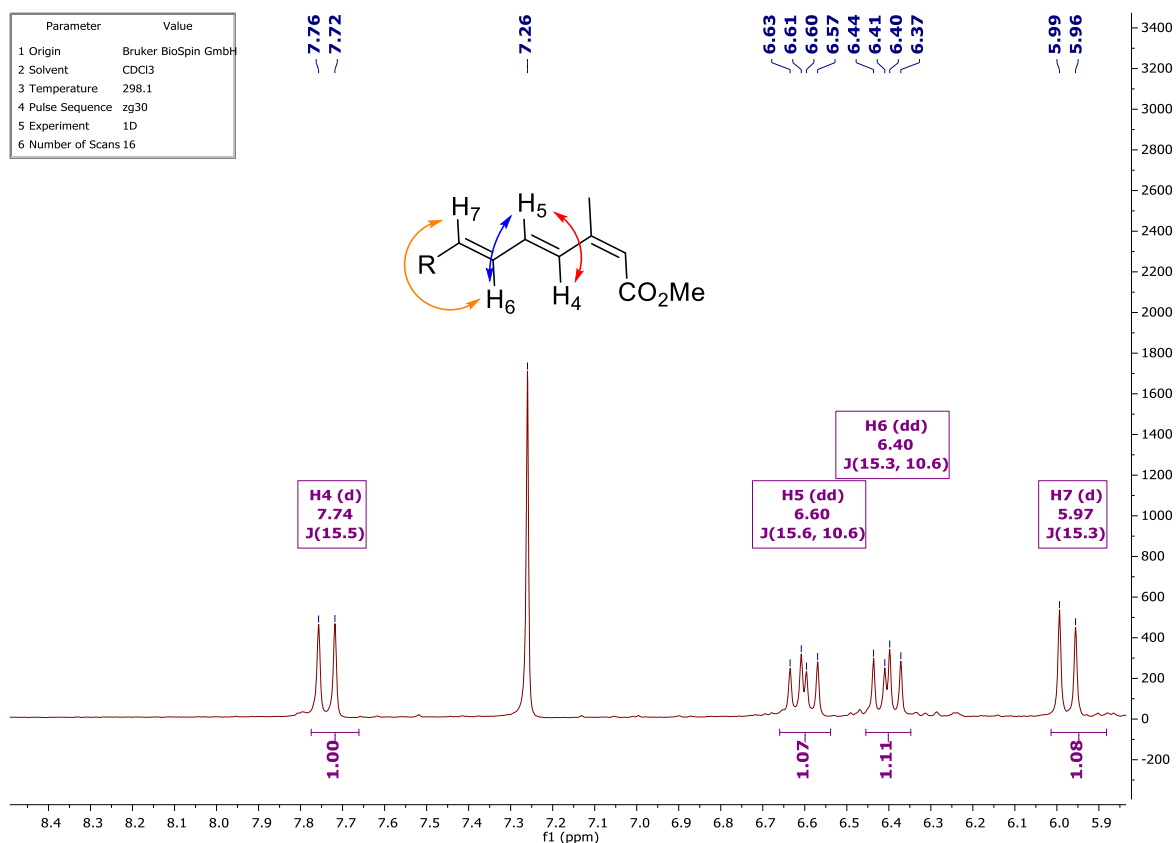


Figure 34 - Spectre RMN 1H du composé 33 - Zoom entre 5.9 et 8.4 ppm.

Les constantes 3J entre les protons H₄-H₅ et H₆-H₇ sont dans la gamme théorique pour des alcènes trans.¹⁰⁶ De plus la constante entre les protons H₅ et H₆ est typique des hydrogènes dans cette position.¹⁰⁷ Nous avons donc démontré que cette méthodologie ne s'applique pas uniquement aux composés diènes 1,3 conjugués mais qu'elle peut s'étendre aux composés triéniques conjugués.

¹⁰⁶ Dean J. A., *Lange's handbook of chemistry* 15th ed., 1999.

¹⁰⁷ Pretsch E., Bühlmann P., Badertschke M. *Structure determination of organic compounds* 4th ed., 2009.

2. Application à la synthèse totale de l'acide abscissique

Comme nous avons pu le voir dans la première partie de ces travaux de thèses, nous avons mis au point une nouvelle synthèse de l'acide abscissique avec comme réaction clé lors de la formation du bras diène : la réaction de couplage de Mizoroki-Heck.

Nous avons donc voulu savoir si notre méthodologie était transposable et applicable à la synthèse totale de l'acide abscissique. En effet, la précédente synthèse utilisée est décrite avec le couplage de Heck en solution dans l'acétonitrile, nous cherchons donc à savoir si la réaction peut être conduite en l'absence de solvant. Pour cela nous avons placé le composé **3** et le composé **6** dans les conditions de couplage développés : Ag_2CO_3 (1.5 équiv.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%) à 50 °C. La manipulation est suivie par CCM et s'avère complète uniquement au bout d'une nuit. Le composé **34** est isolé avec un rendement excellent de 96 % (Schéma 71) qui a même augmenté par rapport à celui obtenu en solution (92 %).

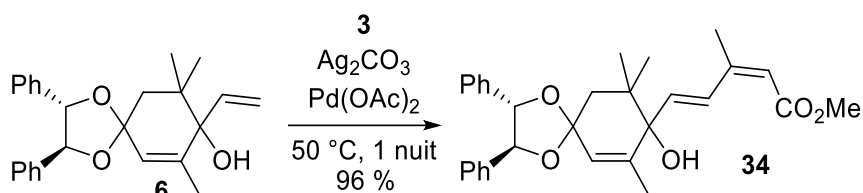


Schéma 71 - Application de la méthode à la synthèse totale de l'acide abscissique.

IV. Pharmacomodulations de l'acide abscissique

A. Synthèse des acides par saponification

Dans la littérature, de nombreux exemples de déprotection d'ester méthylique sur des composés diènes 1,3 conjugués sont décrits. Le groupe de Watanabe, propose l'utilisation d'une solution aqueuse de soude à une concentration de 0,5 N dans un mélange Et₂O/MeOH (1/1, v/v) pendant 72 h à température ambiante. Cette méthode conduit au composé déprotégé avec un rendement de 82 % (Schéma 72).¹⁰⁸

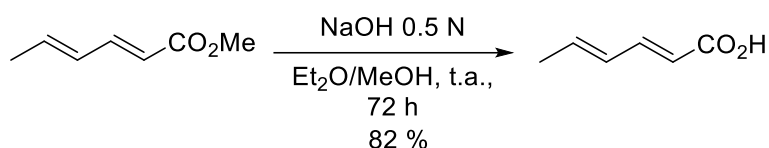


Schéma 72 - Saponification selon Watanabe.

Cependant l'équipe de Krishna Rao avait déjà décrit la déprotection d'acides α,β -insaturés en présence d'une solution de KOH dans le méthanol (Schéma 73).¹⁰⁹ Cela nous conforte donc sur la faisabilité de cette réaction sur ce type de composés.

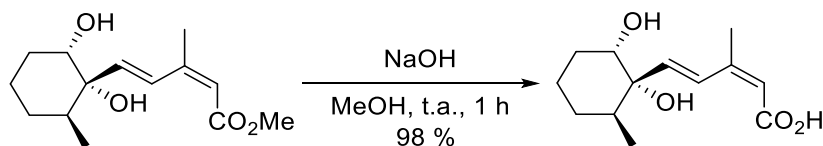


Schéma 73 - Saponification selon Krishna.

Nous avons aussi trouvé des exemples de saponification sur des composés proches de l'acide abscissique. Les travaux du groupe de Todoroki, utilisent une solution aqueuse de NaOH dans du méthanol pendant 1 h pour un rendement de 98 %.¹¹⁰

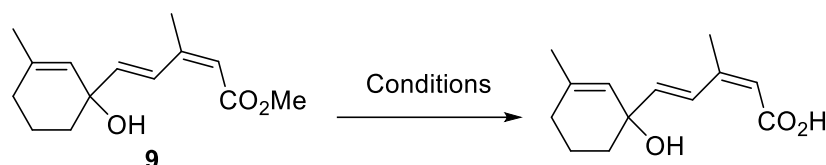
Dans la partie précédente, nous avons obtenu un certain nombre de composés estérifiés pouvant être considérés comme de potentielles pharmacomodulations de l'acide abscissique. Afin d'obtenir les composés acides, une saponification sera nécessaire. Pour cela nous avons transposé les conditions utilisées pour l'acide abscissique sur le composé **9**, à savoir une solution aqueuse de soude 1N dans du THF à 40 °C en présence d'un catalyseur de transfert de phase (TBACl) pendant 2 h ; mais cela ne permet pas de conduire au composé acide attendu, seule de la dégradation est observée (Tableau 35, entrée 1). Face à cet échec inattendu, nous avons envisagé que l'apport calorifique durant la réaction était à l'origine de la dégradation de la molécule. C'est pourquoi nous avons relancé la manipulation à température ambiante. Là encore ce fut un échec, une partie de la matière première s'est dégradée, mais nous avons pu isoler environ 30 % du composé ester de départ par simple extraction (avec de l'éther diéthylique) après neutralisation avec une solution d'HCl 1 N (entrée 2). Ce

¹⁰⁸ Tsunematsu Y., Fukutomi M., Saruwatari T., Noguchi H., Hotta K., Tang Y., Watanabe K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 8475.

¹⁰⁹ Murali D., Krishna Rao G. S., *Synthesis*, **1987**, 3, 254.

¹¹⁰ Araki Y., Miyawaki A., Miyashita T., Mizutani M., Hirai N., Todoroki Y., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 3302.

résultat tend à confirmer que l'apport énergétique en présence d'une base forte peut être responsable de la dégradation de la molécule **9**. Nous optons donc pour un changement de base : l'hydroxyde de lithium. Cette base étant plus douce que la soude elle devrait nous offrir de meilleurs résultats, mais l'utilisation de cette base n'a pas permis d'accéder à la saponification du composé **9** qui est principalement dégradé (entrée 3). L'hypothèse précédente n'étant pas vérifiée, nous avons donc envisagé l'utilisation de la potasse, base nettement plus forte que les deux précédentes. Mais l'utilisation d'hydroxyde de potassium dans les mêmes conditions ne permet toujours pas de saponifier le composé **9** (entrée 4). Face aux problèmes que soulève l'utilisation de bases fortes, nous nous sommes tournés vers l'estérase de foie de porc PLE (EC 3.1.1.1). Le composé **9** est placé en suspension dans un 1 mL d'eau avec du tampon phosphate afin d'ajuster le pH entre 7.5 – 8.0, et 5 mg d'estérase sont additionnés. La réaction est laissée à température ambiante pendant une nuit, mais aucune réaction n'est observée.¹¹¹



Entrée	Conditions	Rendement (%)
1	NaOH 1N, TBACl, MeOH, 40 °C, 2 h	0
2	NaOH 1 N, TBACl, MeOH, t.a., 2 h	0
3	LiOH 1 N, TBACl, MeOH, t.a., 2 h	0
4	KOH 1 N, TBACl, MeOH, t.a., 2 h	0
5	PLE, pH = 8, H ₂ O, t.a., 1 nuit	0

Tableau 35 - Conditions de saponifications.

Face à ces échecs, nous avons essayé une approche utilisant le composé **32** qui est un ester activé qui devrait nous permettre d'obtenir plus facilement le composé acide. Pour cela le composé **32** est placé dans du méthanol en présence d'une solution de soude 1N et de TBACl à température ambiante pendant 2 h. Dans un premier temps le milieu reste incolore puis une coloration jaune apparaît après 1 h de mise en contact, elle s'intensifie au bout des deux heures de réaction (Schéma 74). Cette couleur est caractéristique du 4-nitro-1-phénolate en solution. Après acidification et extraction, une colonne est effectuée. Un composé possédant un R_f différent du composé **32** est isolé, mais l'analyse RMN ¹H reste très proche du produit de départ. Compte tenu des conditions utilisées pour éluer la colonne, il ne peut s'agir de l'ester nous supposons donc une possible co-élution du 4-nitrophénol avec l'acide potentiellement obtenu. Un nouvel essai de purification afin de séparer les deux composés est effectué mais ne permet pas d'obtenir les composés purs.

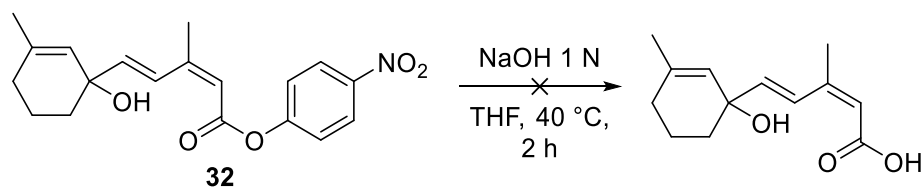


Schéma 74 - Saponification de l'ester **32**.

¹¹¹ Mohr P., Waespe-Sarcevic N., Tamm C., Gawronska K., Gawronski J. K., *Helv. Chem. Acta.*, **1983**, 66, 2501.

Avec ces résultats peu concluants, nous avons préféré nous tourner vers une alternative pour l'obtention de l'acide : les bioisostères de l'acide carboxylique.

B. Synthèse d'un bioisostère

1. Généralités

Des isostères sont, comme le définit Langmuir en 1919, des atomes, des ions ou des molécules possédant le même nombre d'atomes et/ou le même environnement électronique.¹¹² Par exemple l'hydrure est un isostère d'un atome d'hélium, ou encore le méthane est un isostère de l'ion ammonium. Un bioisostère est donc une fonction ou un atome possédant le même environnement électronique ou la même valence qu'une autre fonction chimique possédant une affinité biologique.¹¹³ Cependant le terme de bioisostère peut s'étendre à des propriétés physico-chimiques telles que la lipophilie, la polarité ou encore le pK_a . Cet aspect est très important car ce sont les caractéristiques physico-chimiques qui confèrent à une molécule, et plus particulièrement à la fonction chimique, son activité biologique.

Dans notre cas, il est nécessaire de trouver un bioisostère de l'acide carboxylique. Une fonction est souvent utilisée dans ce but : le tétrazole. En effet cet hétérocycle possède des caractéristiques proches de l'acide carboxylique : un H acide, des doublets non liants, une orientation dans l'espace similaire (Schéma 75).

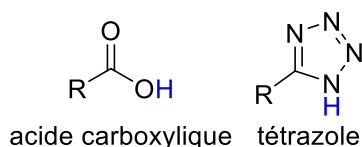


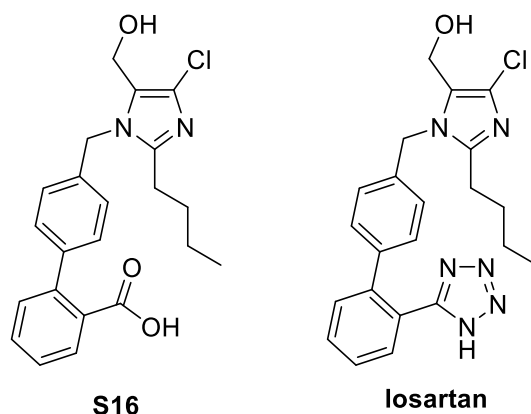
Schéma 75 - L'acide carboxylique et son bioisostère.

Ce bioisostère a d'ailleurs été utilisé afin d'obtenir le Losartan, un inhibiteur sélectif du récepteur à l'angiotensine II.¹¹⁴ Cette molécule est obtenue en remplaçant l'acide carboxylique par le tétrazole, ce qui modifie légèrement le pK_a mais à une forte influence sur la lipophilie de la molécule. En effet, en utilisant le tétrazole le logP augmente considérablement, passant de 1,2 à 4,5. Cette modification a un impact sur l'activité de la molécule qui devient dix fois plus active (Tableau 36).

¹¹² Langmuir I., *J. Am. Chem. Soc.*, **1919**, 41, 1543.

¹¹³ Patani G. A., LaVoie E. J., *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 3147.

¹¹⁴ Herr R. J., *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, 10, 3379.



	S16	Losartan
pK_a	4,5	5,0
logP	1,2	4,5
IC₅₀ (μM)	0,23	0,02

Tableau 36 - Comparaison entre S16 et le losartan.

A partir de ces données nous avons choisi d'utiliser le tétrazole comme bioisostère de notre acide carboxylique.

2. Synthèse du tétrazole

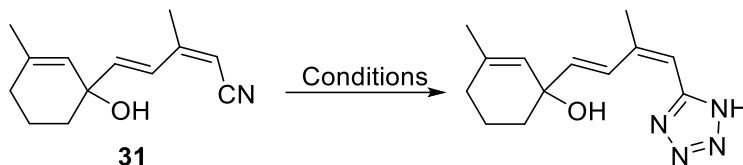
Il est possible d'obtenir un tétrazole à partir d'une fonction nitrile, c'est pourquoi nous avons utilisé le composé **31** comme composé de départ afin d'obtenir le tétrazole correspondant. Dans un premier temps, le nitrile **31** est mis en contact avec du bromure de zinc et d'azoture de sodium en solution dans un mélange isopropanol/eau (1/2, v/v). La réaction est laissée à reflux pendant 1 nuit. Une analyse CCM montre l'apparition de très nombreux composés UV actifs mais impossibles à séparer sur colonne. La RMN ¹H du brut réactionnel montre que la majorité du composé **31** a été dégradé (Tableau 37, entrée 1).¹¹⁵ Les mêmes conditions sont relancées mais en laissant la réaction à température ambiante sans observer de réaction (entrée 2). L'utilisation d'un acide de Lewis étant un échec, nous avons essayé des conditions en présence d'un acide de Brönsted. Pour cela le composé **31** est mis en solution dans du DMF contenant de l'azoture de sodium et du chlorure d'ammonium. Le milieu est laissé sous agitation pendant 24 h à 120 °C.¹¹⁶ Mais aucun produit d'intérêt n'a été isolé et seule de la dégradation est observée par RMN ¹H (entrée 3). Nous nous sommes alors orientés vers l'utilisation d'une résine acide, l'amberlyst-15. En effet cette résine insoluble a la capacité d'échanger des protons avec son milieu, ce qui en fait un substitut de choix aux acides forts qui risqueraient d'avoir un effet néfaste sur la réaction. Cette résine est placée dans du DMSO avec de l'azoture de sodium, le nitrile conjugué **31** est ajouté au milieu puis laissé sous agitation à 80 °C pendant 24 h.¹¹⁷ Cependant aucun produit n'est isolé du milieu réactionnel, seule de la dégradation est observée (entrée 4). L'utilisation de dérivés aluminium a donc été envisagée. Quand on met en contact le chlorure de diméthylaluminium avec de l'azoture de sodium, le N₃⁻ va substituer l'atome de chlore sur l'aluminium et ainsi former une espèce plus réactive afin de former un tétrazole (Schéma 76). Cette réaction est

¹¹⁵ Moutevelis-Minakakis P., Filippakou M., Sinanoglou C., Kokotos G., *J. Peptide Sci.*, **2006**, 12, 377.

¹¹⁶ Momose Y., Maekawa T., Odaka H., Ideka H., Sohda T., *Chem. Pharm. Bull.*, **2002**, 50, 100.

¹¹⁷ Shelkar R., Singh A., Nagarkar J., *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 106.

effectuée dans le toluène anhydre à 0 °C, la consommation du NaN₃ est suivie visuellement et quand plus aucune trace de ce composé n'est visible dans le ballon, le nitrile **31** en solution dans le toluène anhydre est ajouté goutte à goutte au milieu, puis la température peut remonter doucement à t.a. et le milieu est laissé ainsi sous agitation pendant 24 h, (entrée 5).¹¹⁸ Malheureusement ces conditions n'ont pas permis d'obtenir le tétrazole désiré car le composé **31** est majoritairement dégradé.



Entrée	Conditions	Rendement (%)
1	ZnBr ₂ , NaN ₃ , <i>i</i> PrOH/H ₂ O (1/2), reflux, 24 h	0
2	ZnBr ₂ , NaN ₃ , <i>i</i> PrOH/H ₂ O (1/2), t.a., 24 h	0
3	NH ₄ Cl, NaN ₃ , DMF, 120 °C, 24 h	0
4	Amberlyst-15, NaN ₃ , DMSO, 80 °C, 24 h	0
5	AlMe ₂ Cl, NaN ₃ , toluène, 0 °C	0

Tableau 37 - Conditions pour la synthèse du tétrazole.

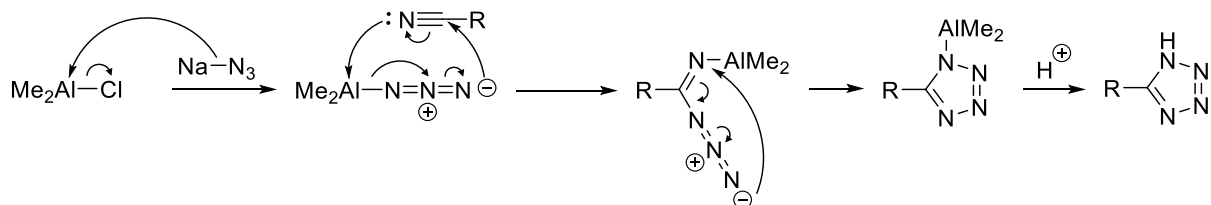


Schéma 76 - Mécanisme de la formation d'un tétrazole à partir d'AlMe₂Cl.

¹¹⁸ Aureggi V., Sedelmeier G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 8440.

V. Conclusions

En conclusion, nous avons mis au point une nouvelle méthodologie de la réaction de Mizoroki-Heck avec la particularité d'être sans solvant et sans ligand (Schéma 77).

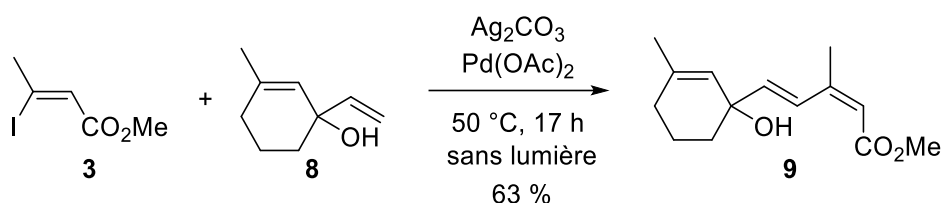


Schéma 77 - Conditions optimisées du couplage de Heck.

Cette méthodologie permet d'obtenir des composés (*E,Z*)-diéniques conjugués diversement substitués avec des rendements allant de modérés à très bons (27 - 78 %). Nous avons pu étendre cette méthodologie à la synthèse de composés triéniques conjugués par le biais d'un exemple avec un rendement de 56 % (Figure 35).

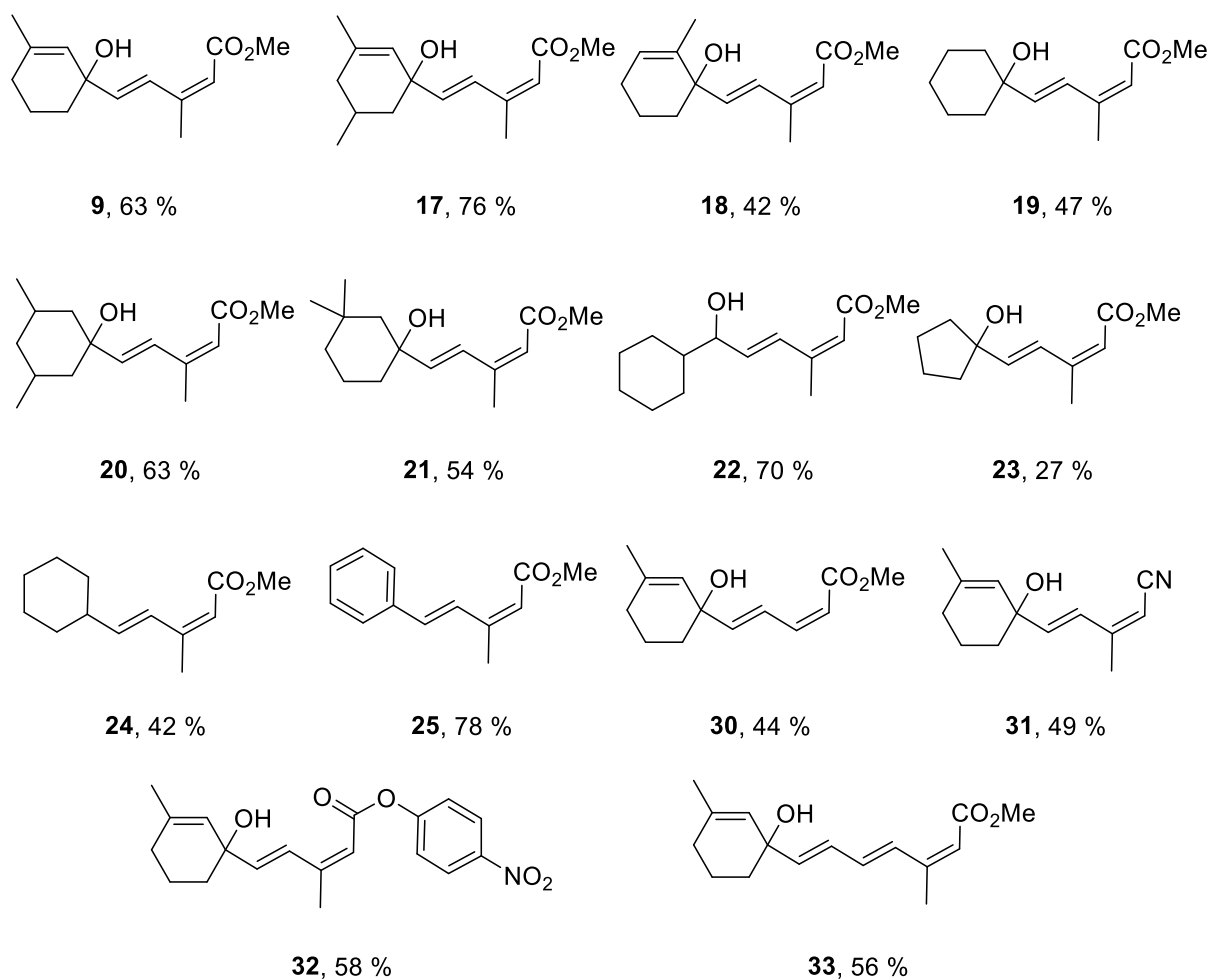


Figure 35 - Exemplification de la réaction de Mizoroki-Heck optimisée

Nous avons aussi appliqué cette méthode à la synthèse de l'acide abscissique précédemment obtenu, ce qui a conduit avec succès au composé de couplage **34** avec un rendement de 96 % (Schéma 78). Cette légère augmentation de rendement permet d'améliorer le rendement global de la synthèse totale de l'acide abscissique à 61 % sur 4 étapes.

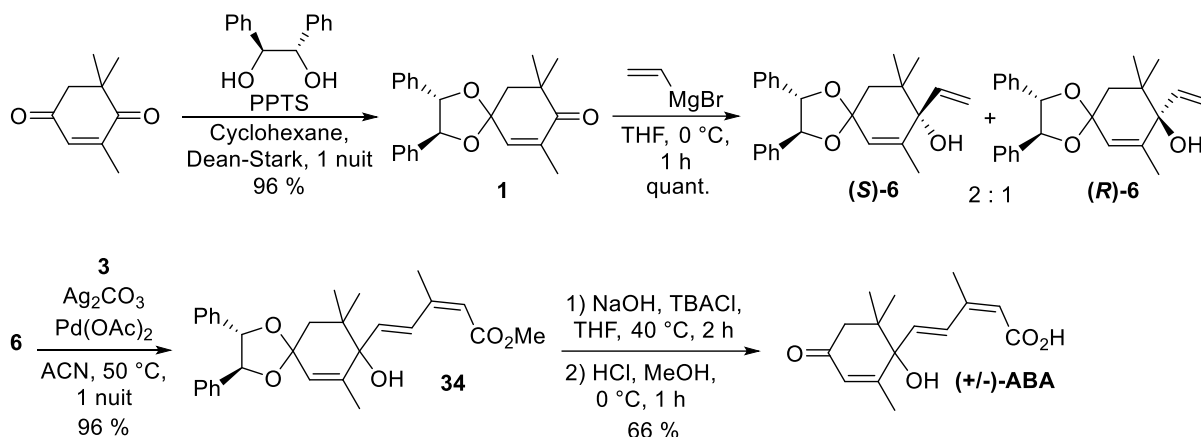


Schéma 78 - Synthèse totale de l'acide abscissique avec le couplage de Mizoroki-Heck optimisé sans solvant.

A partir des composés obtenus par le couplage de Mizoroki-Heck nous avons cherché à synthétiser des analogues de l'acide abscissique. Cependant la saponification des composés obtenus s'avère plus délicate que prévu et a mis en échec la plupart des méthodes courantes pour déprotéger un acide carboxylique. Quand nous avons utilisé l'ester activé au *p*-nitrophénol **32** le résultat obtenu n'a pas non plus conduit à l'acide attendu. L'alternative restante a été la synthèse d'un bioisostère de l'acide carboxylique. Pour cela nous avons choisi le tétrazole, mais toutes nos tentatives de synthèse ont conduit à la dégradation du composé nitrile de départ.

La déprotection de l'acide carboxylique ainsi que sa modulation en bioisostère, devra faire l'objet de plus longues recherches, qui, par manque de temps, n'ont pas pu être menées. Néanmoins il reste certainement des possibilités non exploitées qui pourraient déboucher sur un résultat prometteur.

4^{ème} Partie : Synthèse de benzothiazoles par catalyse à l'iode

I. Généralité sur les réactions catalysées par l'iode

Les réactions de couplage croisé sont indispensables dans la conception de nouvelles structures moléculaires. Les liaisons principalement créées sont de type C-C ou C-X, avec X = O, N, S, et sont obtenues à partir d'un nucléophile et d'un électrophile. Récemment, des couplages permettant de créer ces types de liaisons ont été publiés, mais avec une particularité notable : l'absence de catalyseurs métalliques au profit d'une quantité catalytique d'iode. En effet, l'utilisation de cet halogène comme catalyseur permet de diminuer l'impact environnemental des réactions correspondantes. De très nombreux articles sont publiés sur ce sujet, et les méthodes décrites permettent d'obtenir un grand nombre de liaisons.^{119,120,121} Dans le cadre de ces travaux de thèse, nous nous sommes intéressés à la création de liaison C-S par catalyse à l'iode.

En 2013, le groupe de Tian, a décrit une réaction d'addition de groupements soufrés sur des indoles.¹²² Cette addition s'effectue exclusivement en position 3 de l'hétérocycle. Pour cela l'indole est mis en présence d'une sulfonohydrazine et de diiode (Schéma 79).

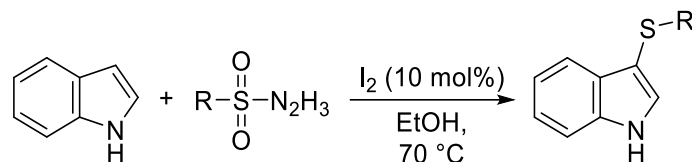


Schéma 79 - Sulfénylation d'indole par Tian et coll.

Cette réaction est particulière, car l'iode n'est pas régénéré par un oxydant tel que l'eau oxygénée ou le TBHP, mais par la formation du groupement S-N₂. En effet, l'iode agit sur la sulfonohydrazine conduisant à une élimination de HI et de HOI pour aboutir à la sulfinohydrazine correspondante. La molécule de HOI réagit avec l'acide iodhydrique afin de régénérer l'iode et former une molécule d'eau. Une nouvelle fois l'iode agit sur le composé soufré afin d'obtenir le groupement S-N₂. Par la suite, l'iode substitue le groupement diazonium pour former l'espèce électrophile R-SI qui réagit avec l'indole. L'addition s'effectue sélectivement en position 3 car c'est la position la plus nucléophile de l'indole (Schéma 80).

¹¹⁹ Shi E., Shao Y., Chen S., Hu H., Liu Z., Zhang J., Wan X., *Org. Lett.*, **2012**, 14, 3384.

¹²⁰ Shu X. Z., Yang Y. F., Xia X. F., Ji K. G., Liu X. Y., Liang Y. M., *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, 4077.

¹²¹ Nobuta T., Tada N., Fujiya A., Kariya A., Miura T., Itoh A., *Org. Lett.*, **2013**, 15, 574.

¹²² Yang F. L., Tian S. K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 4929.

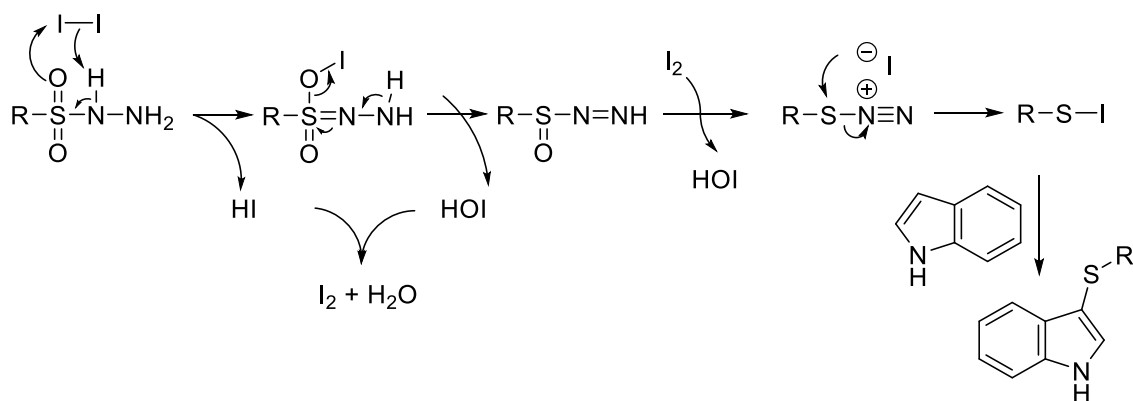
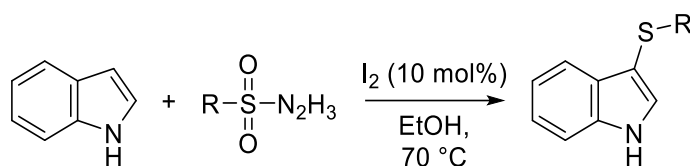


Schéma 80 - Mécanisme proposé par Tian et al.

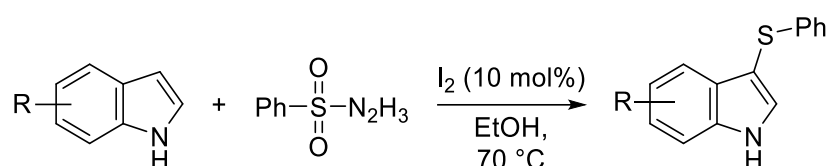
Plusieurs substrats sulfonohydrazines ont été utilisés afin de démontrer la robustesse de la réaction. L'utilisation du groupement phényle permet d'obtenir le composé attendu avec un rendement de 79 % (Tableau 38, entrée 1). Quand un groupement électrodonneur est présent en position 4, les rendements restent sensiblement les mêmes (entrées 2 et 3). Une amélioration est observée quand le substituant est un groupement attracteur (entrées 4 et 5). Par ailleurs plus le groupement est électroattracteur, plus le rendement s'améliore. Cette tendance est conservée quand le groupement nitro est placé en position 3 du cycle aromatique (entrée 6). Enfin l'utilisation de sulfonohydrazines aromatiques n'est pas obligatoire pour conduire au bon déroulement de la réaction, L'utilisation d'un substrat avec une chaîne saturée est également possible bien que cela s'accompagne d'une légère baisse de rendement (entrée 7).



Entrée	R	Rendement (%)
1		79
2		84
3		75
4		82
5		89
6		90
7		58

Tableau 38 – Variation du groupement porté par le S(O)₂N₂H₃.

En se basant sur la benzenesulfonohydrazine, Tian et son équipe ont fait varier le cycle indole en utilisant diverses substitutions. Quand le système hétéroaromatique est substitué par un méthyle sur l'azote, le rendement reste très bon (Tableau 39, entrée 1). De manière générale, les groupements électrodonneurs (OMe et halogènes) sur les positions 4, 5 et 6 du cycle indolique sont bien tolérés lors de cette transformation (entrées 2-4, et 6). Cependant, un appauvrissement notable du cycle par la présence d'un groupement nitro diminue de manière significative le rendement (entrée 5). La variation des substituants utilisés montre que cette méthode est applicable à des substrats permettant d'apporter de la diversité moléculaire. En effet, les groupements chlorés et bromés peuvent être le lieu de réactions de couplages métallo-catalysés ultérieurs.



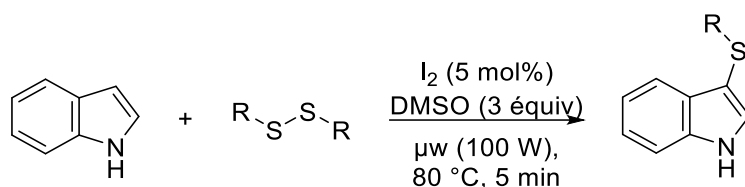
Entrée	R	Rendement (%)
1	1-Me	88
2	4-Br	82
3	5-Br	80
4	5-OMe	89
5	5-NO ₂	59
6	6-Cl	89

Tableau 39 - Modulation du cycle indole.

Une seconde équipe, celle de Braga, a publié des résultats permettant d'obtenir des composés indoliques substitués en position 3 par un groupement soufré. Cette méthode diffère de la précédente par ajout du DMSO comme oxydant. Leur méthode ne nécessite aucun solvant et est possible par activation micro-ondes.¹²³

Plusieurs dérivés disulfures ont été utilisés lors de cette réaction (Tableau 40). Le phényldisulfure permet d'obtenir l'indole substitué avec un rendement de 92 % (entrée 1). L'utilisation d'un groupement donneur ou d'un halogène en *para* du soufre conduit avec succès au couplage (entrées 2 et 3). Une chute de rendement est observée lors du couplage de dérivés soufrés aliphatiques puisque le composé couplé n'est isolé qu'à hauteur de 60 % (entrées 4 et 5) avec l'utilisation de dérivés benzyle ou éthyle.

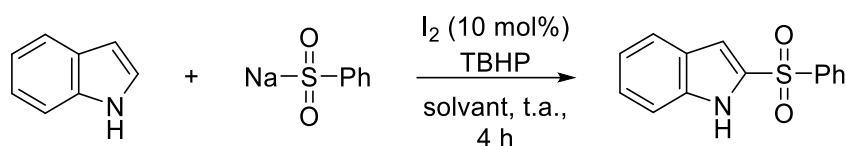
¹²³ Azeredo J. B., Godoi M., Martins M. G., Silveira C. C., Braga A. L., *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 4125.



Entrée	R	Rendement (%)
1		92
2		86
3		97
4		60
5		55

Tableau 40 - Variation du composé soufré.

En 2014, l'équipe de Deng a publié des résultats permettant d'obtenir des indoles substitués en position 2.¹²⁴ Les composés sont obtenus à partir de dérivés de sulfinates de sodium avec comme oxydant le TBHP. Deng et son équipe ont, dans un premier temps, cherché le solvant le plus adéquat (Tableau 41). L'acide acétique est utilisé en première intention avec un très bon rendement de 92 % (entrée 1). Lorsque l'acide pivalique est testé, le rendement chute à 50 % (entrée 2). Un acide plus fort comme l'acide trifluoroacétique conduit principalement à la dégradation des composés (entrée 3). Afin de vérifier si un solvant protique polaire est essentiel au couplage, un essai est effectué dans le toluène avec un très faible succès (entrée 4). Si un solvant aprotique polaire est utilisé, comme l'anisole, le rendement reste proche de celui du toluène (entrée 5). Ces résultats montrent donc l'importance d'un solvant protique polaire mais avec un pKa inférieur à 5. Cependant l'acide ne doit pas être trop fort au risque de dégrader entièrement les composés mis en présence.



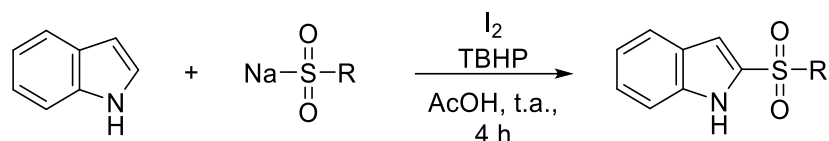
Entrée	Solvant	Rendement (%)
1	AcOH	92
2	PivOH	50
3	TFA	4
4	Toluène	8
5	Anisole	6

Tableau 41 - Variation de solvant par Deng et coll.

A partir de ces résultats, divers sulfinates sont placés dans ces conditions de couplage (Tableau 42). La réaction tolère très bien les composés sulfinates porteurs de groupements aromatiques substitués en 4 par des groupements électrodonneurs comme le méthyle ou encore le méthoxy (entrées 1 et 2). De même, l'utilisation de groupements électroattracteurs comme le fluor ou

¹²⁴ Xiao F., Chen H., Xie H., Chen S., Yang L., Deng G. J., *Org. Lett.*, **2014**, 16, 50.

le CF₃, conduit avec de bons rendements aux composés de couplage attendus (entrées 3 et 4). La généralisation de cette réaction montre aussi la robustesse de la méthode qui permet de coupler des sulfinates aliphatiques avec des rendements allant de bons à excellents (entrées 5 et 6).



Entrée	R	Rendement (%)
1		85
2		75
3		71
4		67
5		90
6		65

Tableau 42 - Généralisation de la méthode de Deng et coll.

Le mécanisme de cette réaction met en jeu des radicaux. Ces derniers sont formés par l'action du TBHP sur le sulfinat qui délocalise le radical sur l'atome de soufre. Ensuite, la réaction avec l'indole conduit à la substitution de l'indole en position 2. Le radical libre en position 3, réagit avec l'iode pour conduire au composé disubstitué qui après élimination d'HI conduit à l'indole attendu. L'addition du sulfinat en position 2 de l'indole est guidée par la stabilisation du radical en position 3 de l'indole, ce qui ne serait pas le cas si l'addition avait lieu sur la position 3, le radical serait alors placé en position 2 qui n'est pas privilégiée pour une charge négative ou un radical (Schéma 81).

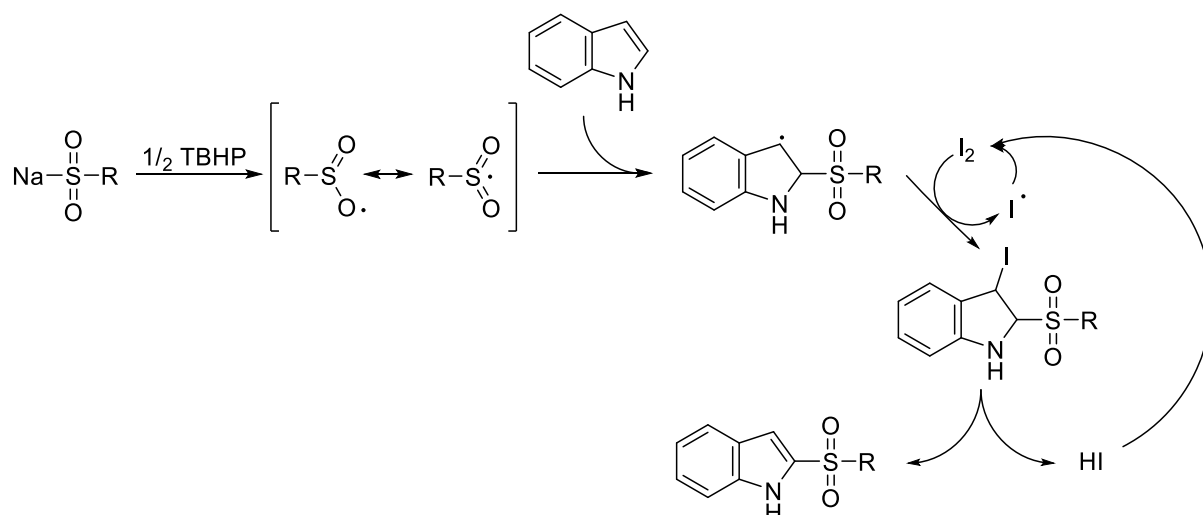
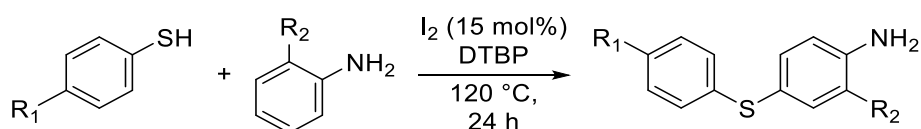


Schéma 81 - Mécanisme de la réaction de Deng et coll.

Très récemment, en 2015, le groupe de Wang a décrit une méthode permettant de créer une liaison C-S sur une aniline en position *ortho* ou *para*.¹²⁵ Ce couplage s'effectue en présence d'iode et de di-*tert*-butyl peroxyde à 120 °C sans solvant. En utilisant des anilines *ortho* substituées par un groupement méthyle ou par un atome de chlore, le couplage s'effectue exclusivement en position 4 de l'aniline (Tableau 43). Divers composés thiols sont engagés dans cette réaction et conduisent avec succès aux composés attendus. La réaction est compatible avec une substitution par des groupements donneurs comme le méthoxy ou le méthyle (entrées 1, 4 et 5) ou encore à des groupements électroattracteurs (entrées 2,3,6 et 7). Il est intéressant de noter que seule la formation du composé substitué en *para* est observée malgré la possibilité d'une substitution en position *ortho* de l'amine. En effet, ce groupement activant est *ortho-para* orienteur, de plus l'effet cumulé d'un groupement désactivant et *ortho-para* orienteur comme le chlore aurait pu orienter la réaction dans ce sens.

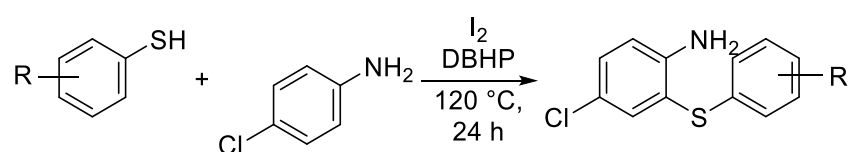


Entrée	R ₁	R ₂	Rendement (%)
1	Me	Me	99
2	Cl	Me	88
3	Br	Me	91
4	Me	Cl	95
5	OMe	Cl	86
6	Cl	Cl	75
7	Br	Cl	78

Tableau 43 - Généralisation de la méthode de Wang et coll.

¹²⁵ Yang D., Yan K., Zhao J., Zhang M., Sheng X., Li G., Lu S., Wang H., *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 6083.

Cette méthode fonctionne toujours pour des anilines substituées en position *ortho* (Tableau 44). En utilisant un benzénethiol ou thiophénol substitué en position 4, 3 ou 2 par un groupement méthyle, la réaction s'effectue avec de bons rendements (entrées 1 à 3). Une baisse de réactivité est tout de même observée quand le thiol est substitué dans une position autre que *para*. Cette baisse de rendement peut s'expliquer par une éventuelle gêne stérique entre le méthyle et l'amine. Quand un groupement plus fortement donneur est utilisé, la réaction conduit à un rendement de 72 % (entrée 4). Les meilleurs rendements sont observés quand le thiol est substitué par un halogène en position 4 (entrées 5 et 6).

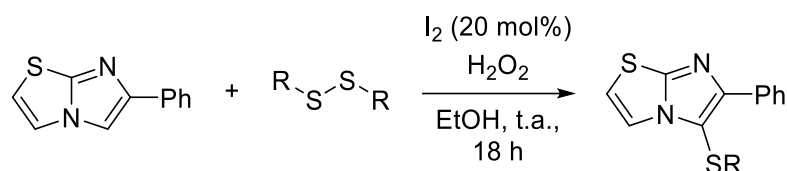


Entrée	R	Rendement (%)
1	4-Me	86
2	3-Me	62
3	2-Me	69
4	4-OMe	72
5	4-Br	84
6	4-Cl	88

Tableau 44 - Réaction de Wang et coll. avec des anilines *para*-substituées.

Toujours en 2015, le groupe de Tang a publié une réaction de sulfénylation sur des hétérocycles aromatiques de type imidazoles.¹²⁶ Plusieurs composés disulfures ont été utilisés lors de la généralisation de la méthode (Tableau 45). La mise au point de la réaction avec le diphenyldisulfure conduit au composé de couplage avec 92 % de rendement (entrée 1). La mise en contact de composés substitués en position 4 par un groupement donneur (entrées 2 et 3) permet d'obtenir les produits attendus avec de très bons rendements. Aucune baisse de rendement n'est observée avec l'utilisation d'un dérivé *ortho* substitué par un atome de fluor (entrée 4). La réaction tolère les composés aliphatiques, comme le montre l'utilisation du composé diéthylédissulfure, cependant la température doit être augmentée à 60 °C afin de palier la faible réactivité de ces composés (entrée 5). La réaction est aussi applicable aux composés hétéroaromatiques (entrées 6 à 8).

¹²⁶ Ji X. M., Zhou S. J., Chen F., Zhang X. G., Tang R. Y., *Synthesis*, **2015**, 47, 659.



Entrée	R	Rendement (%)
1		92
2		94
3		95
4		93
5		90
6		94
7		83
8		91

Tableau 45 - Généralisation des conditions de Tang et coll.

Notre dernier exemple, d'après les travaux de l'équipe de Wang en 2015, montre l'obtention de benzothiophènes à partir de dérivés thiophénols et d'alcynes disubstitués.¹²⁷ Pour cela, ils ont choisi de faire réagir des esters α,β -insaturés avec de l'iode et le DTBP en guise d'oxydant (Schéma 82).

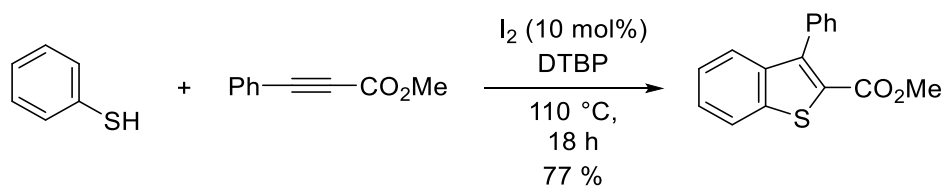


Schéma 82 - Réaction de couplage selon Wang et coll.

Le mécanisme de cette réaction passe par l'addition nucléophile de l'alkyne sur le dérivé Ph-SI, généré *in situ* par l'action de l'iode sur le thiophénol (Schéma 83). Cette addition a lieu spécifiquement en α de l'ester de façon à obtenir le carbone déficitaire en électrons en position benzylique. En effet, la charge est ainsi stabilisée par effet mésomère sur le cycle benzénique et par l'éventuelle conjugaison avec l'ester. Par la suite le carbocation subit une attaque intramoléculaire du noyau aromatique du thiophénol. L'aromaticité de la molécule est retrouvée par perte d'un proton, formant ainsi de l'acide iodhydrique qui en présence du radical *tert*-butoxy régénère l'iode.

¹²⁷ Yan K., Yang D., Zhang M., Wei W., Liu Y., Tian L., Wang H., *Synlett*, **2015**, 26, 1890.

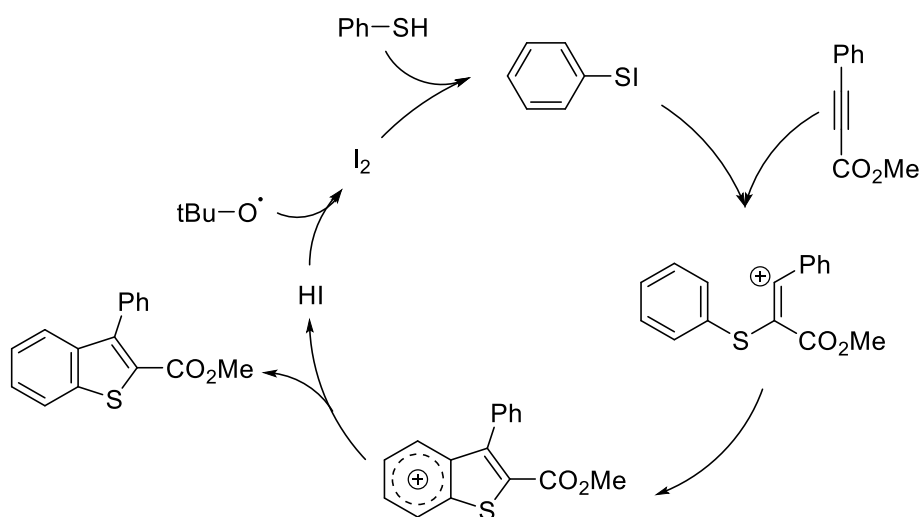
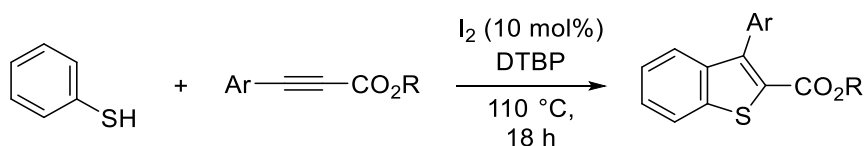


Schéma 83 - Mécanisme proposé par Wang et coll.

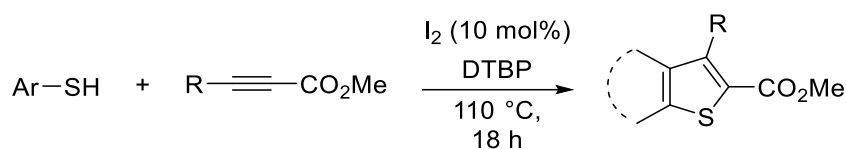
Afin de généraliser leur méthode, Wang et son équipe ont testé différents alcyne (Tableau 46). La nature de l'ester n'affecte pas la réaction, qui reste dans la même gamme de rendements (entrées 1 - 3). Une variation du groupement aromatique porté par l'alcyne, ne semble pas perturber le bon déroulement de la réaction puisque aucun isomère de position n'est isolé (entrées 4 et 5). Cependant, la réaction atteint ses limites quand l'ester est remplacé par un acide carboxylique (entrée 6). En effet dans ce dernier cas, la réaction ne s'effectue pas.



Entrée	Ar	R	Rendement (%)
1	Ph	Me	77
2	Ph	Bn	75
3	Ph	<i>n</i> -Bu	75
4	4-MePh	Me	71
5	3-BrPh	Et	77
6	Ph	H	0

Tableau 46 - Variation de l'alcyne.

Des variations au niveau du thiophénol ont aussi été effectuées (Tableau 47). Quand le thiophénol est substitué en *ortho* par un groupement méthoxy, la réaction s'effectue toujours avec 74 % de rendement, de même lorsque ce groupement est positionné en *para* du soufre (entrées 1 et 2). Toujours en position *para* de la fonction thiol, l'utilisation de chlore ou de brome reste toléré par la réaction et aucun produit secondaire n'est observé (entrées 3 et 4). Notons qu'une variation de l'alcyne a été effectuée en présence du *para*-bromothiophénol, elle conduit avec un très bon rendement au composé diester correspondant à l'alcyne dans le milieu (entrée 5). Ces divers exemples montrent bien la généralisation de cette méthode.



Entrée	Ar-SH	R	Rendement (%)
1		Ph	74
2		Ph	74
3		Ph	73
4		Ph	77
5		CO ₂ Me	79

Tableau 47 - Variation du composé thiophénol.

L'engouement grandissant de ces réactions catalysées par de l'iode inspire de nombreuses équipes notamment dans la synthèse de composés flavones. Notons, par exemple, les travaux du groupe de Zhou et Ge, qui utilisent le NH_4I comme source d'iode ré-oxydé tantôt par un oxydant présent dans le milieu, si le dérivé soufré est un thiol, ou *in situ* dans le cas de l'utilisation de dérivés sulfonohydrazine.^{128,129}

Nous venons de faire un aperçu de quelques réactions catalysées par de l'iode permettant d'obtenir des liaisons C-S. L'intérêt de ces réactions est de diminuer l'impact environnemental en s'affranchissant de l'utilisation de métaux. Les réactions sont généralisables et applicables à de nombreux substrats, elles représentent donc un grand intérêt pour la synthèse de nouvelles molécules voire pour l'amélioration des synthèses de composés existants.

Dans le cadre de ces travaux de thèse, nous nous sommes intéressés à la mise au point d'une méthode permettant d'obtenir des hétérocycles aromatiques substitués à partir de substrats simples.

¹²⁸ Zhao W., Xie P., Bian Z., Zhou A., Ge H., Zhang M., Ding Y., Zheng L., *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 9167.

¹²⁹ Zhao W., Xie P., Bian Z., Zhou A., Ge H., Zhang M., Ding Y., *RSC Adv.*, **2015**, 5, 59861.

II. Résultats et discussions

Nos recherches se sont portées sur la synthèse de dérivés benzothiazoles substitués en 2 par un groupement *N*-aryle ou *N*-alkyle. La synthèse de tels composés nécessite généralement plusieurs étapes, ou ne sont pas orientées vers l'éco-compatibilité.^{130,131}

De récents travaux au sein du laboratoire, ont démontré la réaction de composés thiophénols en présence de diiode.¹³² En effet les composés thiols réagissent entre eux pour former des disulfures qui en présence d'une molécule d'iode réagit pour former un intermédiaire très électrophile (Schéma 84).

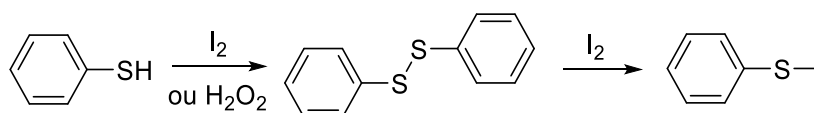


Schéma 84 - Action du diiode sur le thiophénol.

Sur la base de ces résultats, nous avons pensé à une réaction de synthèse *one pot* mettant en jeu un dérivé thiol et un nucléophile afin d'obtenir des composés benzothiazoles substitués en position 3 par une amine portant un groupement aryle ou alkyle. Pour cela nous avons choisi les réactifs suivants : le 2-aminobenzène-thiol et un isonitrile. L'isonitrile utilisé pour la mise au point de cette réaction est le *tert*-butylisonitrile (Schéma 85). Ce composé, bien que très toxique, reste essentiel car il permet d'introduire le groupement *tert*-butyl qui induit une forte gêne stérique sur les molécules. Afin d'améliorer l'impact environnemental de notre méthode, nous choisissons de la conduire dans un solvant vert : le PEG₄₀₀.

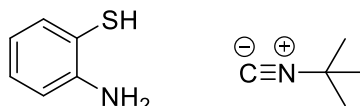


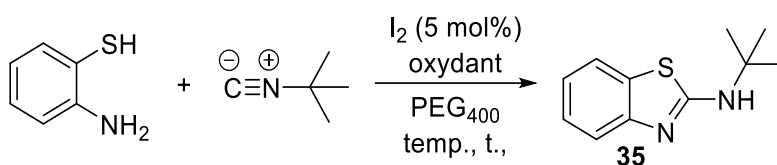
Schéma 85 - Réactifs envisagés pour la synthèse de benzothiazoles.

Les premières conditions envisagées sont celles de Deng, qui décrit une méthodologie de couplage à l'iode en utilisant le DMSO comme oxydant. En respectant les conditions décrites, et après 18 h de réaction, nous n'observons que des traces du composé attendu (Tableau 48, entrée 1). Nous supposons que l'apport de température est trop important et que cela dégrade notre composé d'intérêt ou les réactifs. Afin de pallier ce problème, nous avons relancé la réaction en chauffant à une température plus faible soit 50 °C (entrée 2). Après 24 h de réaction, le résultat reste identique, seules quelques traces du composé attendu sont observées, les autres composés sont dégradés durant le processus. Nous envisageons donc de changer d'oxydant, pour cela nous nous sommes orientés vers l'utilisation de persulfate de potassium sans succès, les résultats restant les mêmes qu'avec le DMSO (entrée 3). Le composé **36** est isolé à hauteur de 80 % quand l'oxydant utilisé est le TBHP (entrée 4). Une amélioration du rendement est encore effectuée avec le peroxyde d'hydrogène à 35 % en solution aqueuse (entrée 5).

¹³⁰ Del Amo V., Dubbaka S. R., Krasovskiy A., Knochel P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 7838.

¹³¹ Ulrich H., *Science of Synthesis*, **2002**, 11, 835-912.

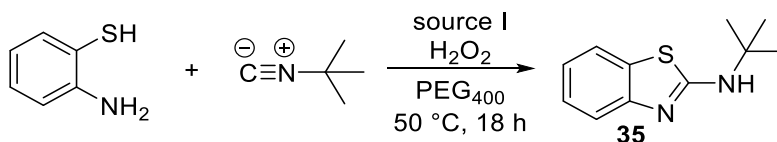
¹³² Hiebel M. A., Berteina-Raboin S., *Green Chem.*, **2014**, 17, 937.



Entrée	Oxydant	Température (°C)	Temps (h)	Rendement (%)
1	DMSO	100	18	Traces
2	DMSO	50	24	Traces
3	K ₂ S ₂ O ₈	50	18	Traces
4	TBHP	50	18	80
5	H ₂ O ₂	50	18	89

Tableau 48 - Recherche de l'oxydant.

Après avoir trouvé le meilleur oxydant possible, nous avons voulu faire varier la source d'iode. Pour cela nous avons envisagé l'iodure de potassium, mais le rendement tombe à 11 % (Tableau 49, entrée 1). En changeant pour un composé de type ammonium, comme le TBAI, le rendement reste très bas (entrée 2). Par contre, lorsque la source d'iode est le *N*-iodosuccinimide, le rendement monte à 71 % (entrée 3). La différence de rendement entre l'utilisation du KI et du TBAI par rapport au NIS, peut venir de l'effet stabilisateur d'ions des solvants de type PEG et surtout de la solubilité des réactifs dans le PEG (KI spécifiquement). Comme aucune amélioration de rendement n'est observée avec ces sources d'iode, nous restons donc avec 5 % de diiode.

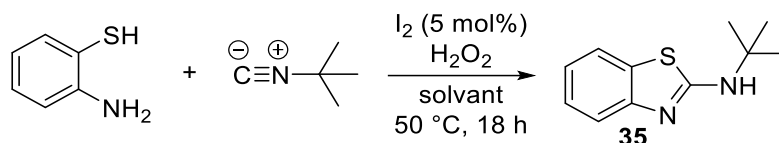


Entrée	Source I	Rendement (%)
1	KI	11
2	TBAI	12
3	NIS	71

Tableau 49 - Variation de la source d'iode.

Afin de valider la faisabilité de la réaction, différents solvants sont testés. Dans un premier temps, le dichlorométhane est testé mais la réaction s'effectue difficilement (Tableau 50, entrée 1). Une amélioration par rapport au DCM est observée avec le toluène (entrée 2). Comme ce dernier est un solvant apolaire, nous supposons donc que la réaction est stabilisée par effet de solubilisation due à l'interaction des cycles aromatiques par interaction π - π . En utilisant un solvant polaire aprotique, comme l'acétonitrile la réaction s'effectue à hauteur de 65 % (entrée 3). Ce palier est identique à l'utilisation d'un solvant polaire protique tel que l'éthanol (entrée 4). La réaction s'effectue également très bien dans le THF avec 82 % de rendement (entrée 5). L'effet de la polarité du solvant est toujours présent, mais il semble que cette réaction soit plus efficace dans les solvants éthers. Pour confirmer cela, un éther cyclique apolaire est envisagé. Nous optons donc pour le 1,4-dioxane qui permet d'avoir un rendement de 79 % (entrée 6). Afin de vérifier toutes les gammes de solvants possibles, un essai

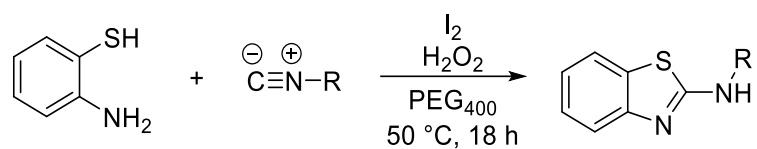
dans l'eau est effectué. Le résultat est mitigé, car le composé d'intérêt est isolé à hauteur de 22 % (entrée 7). Ce faible rendement provient d'un problème de solubilité des différents composés organiques.



Entrée	Solvant	Rendement (%)
1	CH ₂ Cl ₂	17
2	Toluène	42
3	Acétonitrile	65
4	Ethanol	65
5	THF	82
6	1,4-dioxane	79
7	H ₂ O	22

Tableau 50 - Variation du solvant.

Nous avons donc mis au point une méthode permettant l'accès, en une étape, à un composé benzoxazole substitué en position 2 par un groupement *N-tert*-butyle. Afin de généraliser la méthode, nous avons réalisé la réaction avec différents isocyanures dans les conditions opératoires mises au point dans le PEG (Tableau 51). Le premier substrat engagé est l'isonitrilebenzène qui permet d'obtenir le composé **37** attendu avec un rendement de 61 % (entrée 1). La réaction tolère les composés substitués en *ortho* ou *para* par un groupement électrodonneur, bien qu'une baisse significative de rendement soit observée avec le méthoxy en *para* (entrées 2 et 3). Une augmentation du rendement a lieu quand un halogène est positionné en *para* du cycle porté par l'isonitrile (entrée 4). Lors de l'utilisation d'un groupement aromatique disubstitué, la réaction reste efficace avec un rendement de 58 % (entrée 5). En effet, la présence cumulée des groupements méthyl en *ortho* et nitro, fortement désactivant en position *mé*ta, n'influe pas sur le bon déroulement de la réaction. Enfin l'isonitrileméthylbenzène permet d'obtenir le composé **42** avec un bon rendement de 70 % (entrée 6) Pour compléter cette généralisation, nous avons utilisé des composés aliphatiques cycliques et linaires. Dans un premier temps nous avons mis en jeu l'isonitrilecyclohexane qui permet d'obtenir le composé **43** sous forme d'un solide gris avec un rendement de 68 % (entrée 7). Les composés **44** et **45** sont aussi obtenus à partir des isocyanures correspondants avec de très bons rendements (entrées 8 et 9).



Entrée	Isonitrile	Produit	Rendement (%)
1		 36	61
2		 37	61
3		 38	42
4		 39	75
5		 40	58
6		 41	70
7		 42	68
8		 43	72
9		 44	77

Tableau 51 - Généralisation de la réaction de cyclisation à l'iode.

III. Conclusions

Nous avons mis au point une méthode qui permet d'obtenir en *one pot* des composés de type benzothiazoles substitués en position 2 par un groupement *N*-alkyle ou *N*-aryle. Cette réaction utilise de l'iode de façon catalytique en présence d'un oxydant permettant de régénérer l'halogène. Cet oxydant est l'eau oxygénée en solution aqueuse à 35 %. Nous avons cherché à réduire l'impact environnemental de notre réaction en utilisant un solvant vert comme le PEG₄₀₀ (Schéma 86).

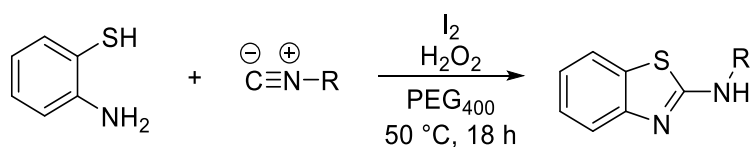


Schéma 86 - Conditions générales de la méthode développée.

Grâce à nos conditions, nous avons pu synthétiser quelques composés, avec en particulier les composés **41** et **45** qui n'ont jamais été obtenus auparavant (Schéma 87).

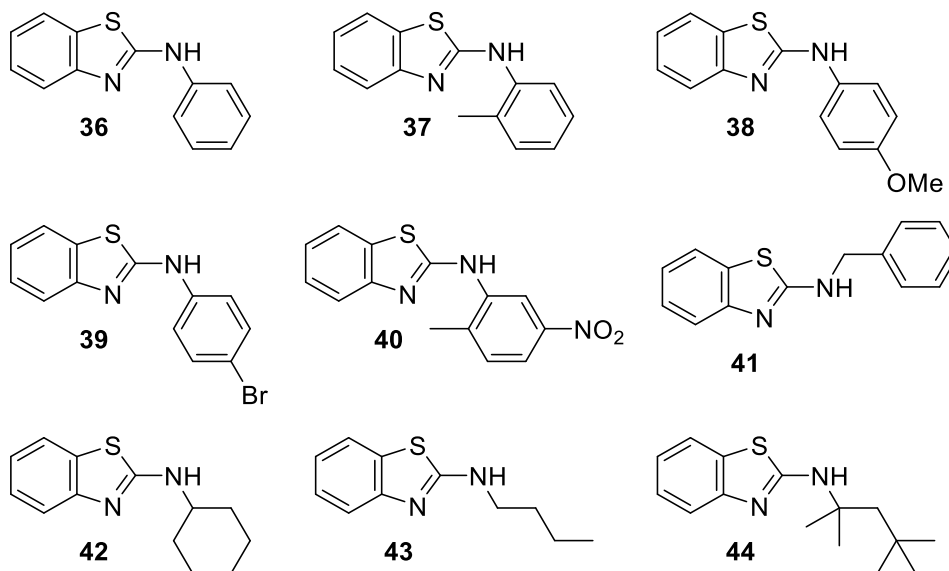


Schéma 87 - Composés synthétisés avec la méthode développée.

Conclusion et perspectives

L'obtention de composés diéniques est un véritable défi pour la synthèse chimique. De très nombreuses méthodes ont été décrites dans la littérature et, la majorité d'entre elles, nécessitent l'utilisation de catalyseurs complexes, de ligands ou de solvants ayant un impact néfaste sur l'environnement. Il est donc important de développer de nouvelles méthodes s'orientant vers un respect environnemental.

Au cours de ces travaux de thèse, nous avons pu mettre au point la synthèse totale d'une molécule naturelle : l'acide abscissique. Cette synthèse devait répondre à différentes contraintes comme l'éco-compatibilité des voies d'accès, l'efficacité ou encore la convergence. L'impact écologique de cette synthèse a été le cœur de nos recherches, que ce soit en limitant l'utilisation de solvants chlorés ou encore en limitant le nombre d'étapes. De plus, un regard attentif a été porté sur l'origine synthétique des composés commerciaux qui devaient provenir au maximum de la synthèse dite verte. Après quelques échecs, une voie efficace et plus respectueuse de l'environnement a été trouvée. Cette nouvelle synthèse totale de l'acide abscissique a été mise au point grâce à une étape clef : la formation du diène conjugué par la réaction de Heck. Nous avons ainsi pu obtenir l'acide abscissique avec un rendement global de 58 % en seulement 4 étapes (Schéma 88).

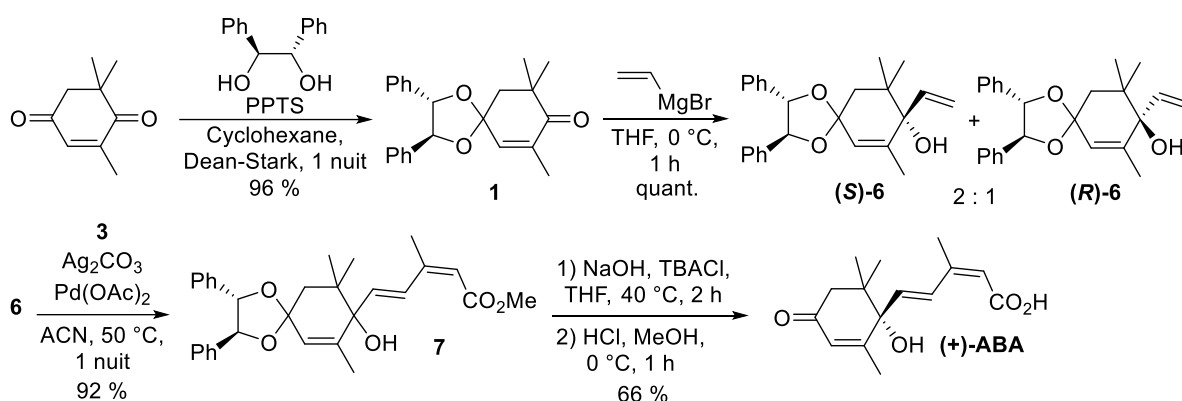


Schéma 88 - Synthèse totale de ABA.

C'est d'ailleurs cette réaction que nous avons voulu optimiser afin de réduire au maximum l'impact écologique engendré par l'utilisation de ligands et de solvants. Après divers essais, nous avons réussi à mettre au point une réaction ne nécessitant aucun ligand et surtout pouvant être réalisée sans aucun solvant avec comme seule contrainte l'absence de lumière (Schéma 89).

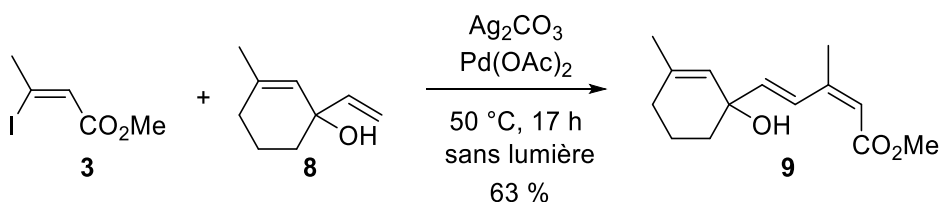


Schéma 89 - Conditions générales du couplage de Heck.

Cette méthode a pu être appliquée à la synthèse de l'acide abscissique. Nous avons de cette manière obtenu un meilleur rendement sur le couplage de Heck sans solvant par rapport à la version avec solvant, ce qui a légèrement augmenté le rendement global de la synthèse de l'acide abscissique à 61 %, toujours en 4 étapes (Schéma 90).

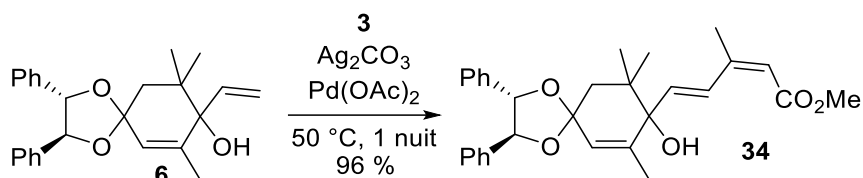


Schéma 90 - Application du couplage de Heck à la synthèse totale de l'ABA.

Nous avons voulu tester l'étendue de cette réaction en l'appliquant à la synthèse d'une petite librairie de composés cycliques portant un bras diène (Schéma 91).

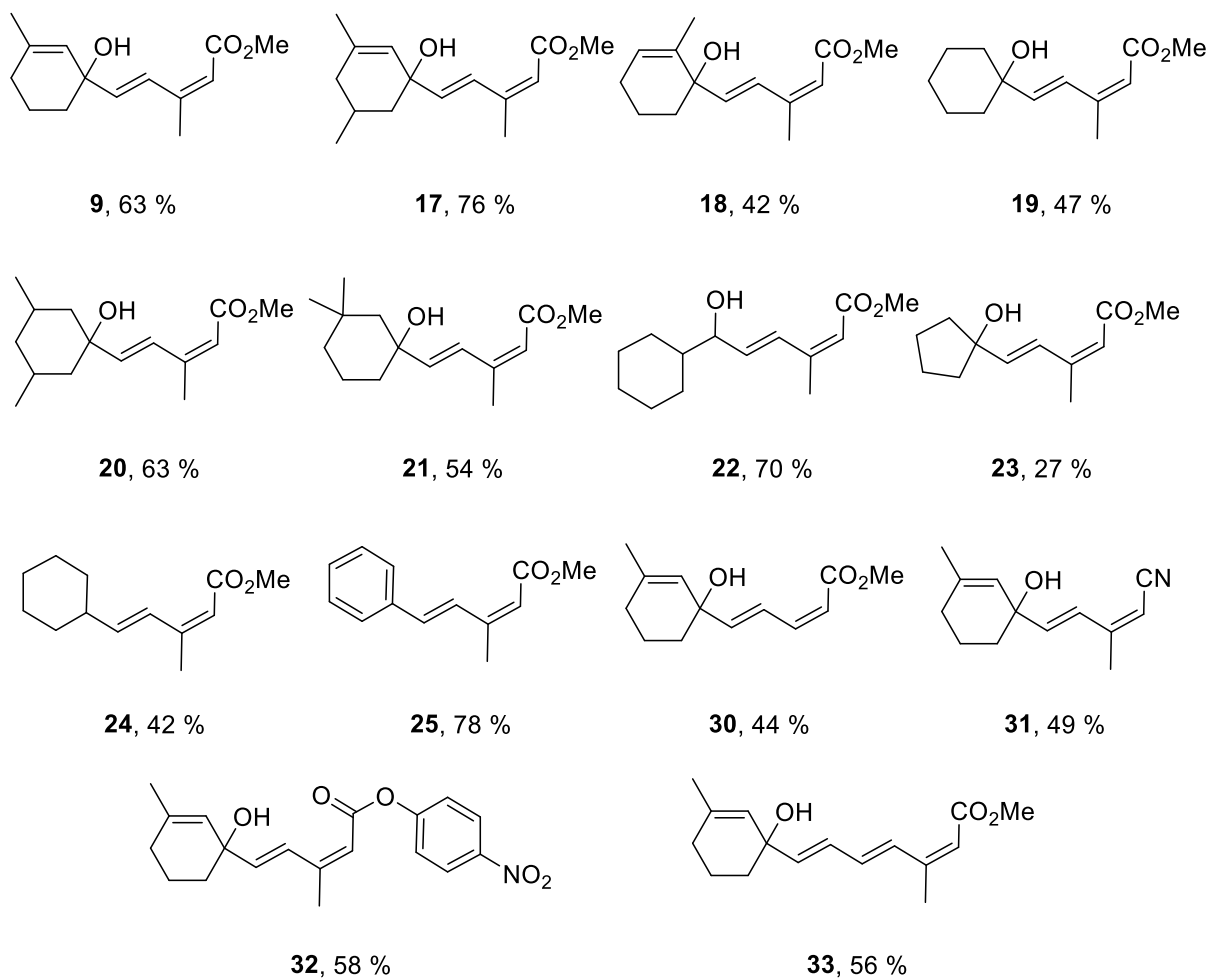


Schéma 91 - Différents composés obtenus *via* le couplage de Heck sans solvant.

Ces composés en main, nous avons envisagé la possibilité d'obtenir des analogues de l'acide abscissique. En effet, une activité biologique sur le diabète de type II a été observée avec cette phytohormone. Nous voulions donc tenter d'améliorer cette activité par le biais d'une pharmacomodulation du cycle. Nous avons alors tenté d'effectuer une réaction de saponification sur le composé **9**, cependant malgré les nombreux essais réalisés cette transformation n'a pas pu être obtenue.

Face à ces échecs, nous nous sommes orientés vers la synthèse d'un bioisostère de l'acide carboxylique : le tétrazole. Malgré nos efforts de synthèse, aucun nouveau composé de ce type n'a pu être synthétisé. Il reste néanmoins quelques pistes à explorer. Par exemple la modification du bioisostère cible. En effet, la fonction tétrazole n'est pas la seule alternative à l'acide carboxylique.

Nous pouvons aussi envisager la synthèse d'acide phosphonique, d'acide sulfonique, ou même d'amide, voire de thiazolidinedione.

De plus, il est encore envisageable d'améliorer la méthodologie mise au point en effectuant de plus grandes variations au niveau du composé iodé. Nous avons réussi à obtenir un composé triénique avec un rendement très correct de 56 % sans mise en évidence d'isomérisation des doubles liaisons. Cela reste une nouvelle piste d'exploration afin d'étendre cette méthode à d'autres synthèses totales et ainsi limiter l'impact du chimiste organicien.

Parallèlement à ces travaux sur la synthèse de composés diéniques, nous avons cherché à obtenir une méthode permettant de synthétiser des cycles benzothiazoles substitués en position 3 par un groupement *N*-aryle ou *N*-alkyle. Cette synthèse a été mise au point sans utilisation de catalyseurs métalliques, mais simplement avec une catalyse à l'iode. En effet, depuis une dizaine d'années, la catalyse à l'iode connaît un véritable engouement car les réactions qui en découlent sont aussi, voire plus efficaces que les couplages dits classiques. Afin de réaliser cette réaction iodo-catalysée, nous avons choisi le 2-aminothiophénol comme source de soufre électrophile, et des dérivés isonitriles comme partenaire nucléophile et électrophile. Dans la recherche de solvants, nous avons sélectionné le PEG₄₀₀, un solvant vert, qui permet de solubiliser un grand nombre de composés organiques et inorganiques (Schéma 92).

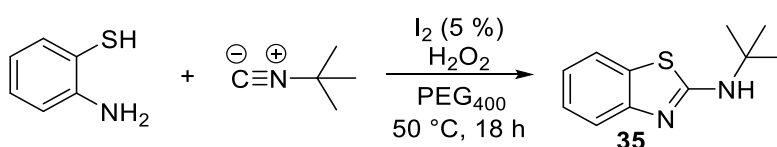


Schéma 92 - Conditions générales du couplage à l'iode.

A partir de ces résultats, nous avons pu mettre au point une petite librairie de composés. La plupart ont déjà été décrits dans la littérature, mais nous avons aussi réussi à synthétiser deux nouveaux composés (Schéma 87).

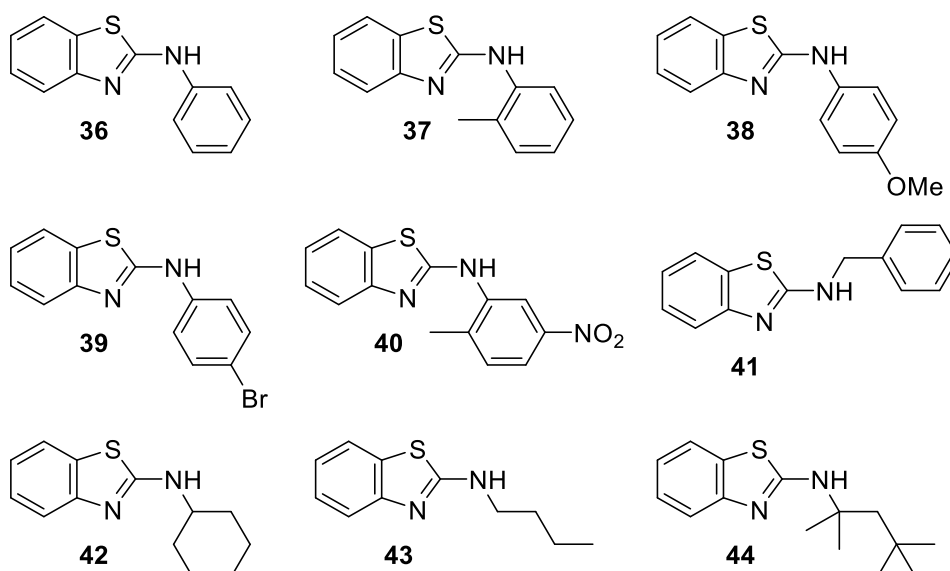


Schéma 93 - Composés synthétisés avec la méthode développée.

Partie Expérimentale

I. Conditions générales

Les **chromatographies sur couche mince** (CCM), sont réalisées sur plaques de silice (60 F254, Merk) et visualisées sous lumière UV (254 et 345 nm)

Les **chromatographies sur colonne** sont réalisées avec de la silice de type 230 - 400 mesh, 0.040 - 0.063 mm.

Les solvants anhydres sont séchés sur station de séchage GT S100, et sont utilisés directement après prélèvement.

Les spectres RMN sont réalisés sur un spectromètre Bruker Avance II 250 MHz (^1H : 250 MHz, ^{13}C : 62,9 MHz) ainsi que sur un spectromètre Bruker Avance III HD Nanobay 400 MHz (^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100,62 MHz).

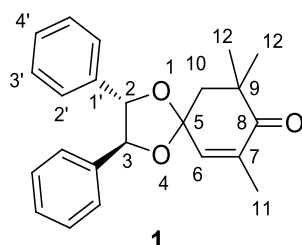
Les spectres IR sont réalisés sur un spectromètre Thermo Scientific Nicolet iS10 (cristal diamant).

Les points de fusion (Mp en °C) sont mesurés dans des capillaires ouverts et sont sans corrections.

Tous les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm et les constantes de couplages (J) en Hz. Les multiplicités seront notées : s (singulet), se (singulet élargi), d (doublet), t (triplet), td (triplet dédoublé), te (triplet élargi), q (quadruplet), m (multiplet), me (multiplet élargi) et dd (doublet dédoublé).

II. Composés synthétisés dans la 2nd Partie

(2*S*,3*S*)-7,9,9-triméthyl-2,3-diphényl-1,4-dioxaspiro[4.5]decèn-8-one **1**



Molecular Weight: 348,43

A une solution de la (*S,S*)-(-)-hydrobenzoïne (2,000 g; 9,3 mmol) dans du cyclohexane (50 mL) sont successivement ajoutés la 4-oxoisophorone (3,552 g; 23,3 mmol) et le pyridinium *p*-toluènesulfonate (258,0 mg; 1,0 mmol). Le ballon est surmonté d'un Dean Stark et laissé à reflux pendant 1 nuit. Le milieu est dilué avec de l'acétate d'éthyle (30 mL) et de l'eau (10 mL) puis est extrait avec de l'acétate d'éthyle (2 x 30 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluee par un mélange AcOEt/PE (1/9, v/v).

Suivant ces conditions, le produit **1** est obtenu avec un rendement de 96 % (3,130 g).

Aspect : Huile jaune pale.

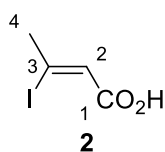
¹H RMN (250 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.35 – 7.31 (m, 6H, H_{3'}, H_{4'}), 7.25 – 7.20 (m, 4H, H_{2'}), 6.63 (t, *J* = 1.2, 1H, H_{2'}), 4.78 (m, 2H, H₂, H₃), 2.45 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, H₁₀), 2.36 (dd, *J* = 14.0, 1.4 Hz, 1H, H₁₀), 1.89 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, H₁₁), 1.30 (s, 3H, H₁₂), 1.28 (s, 3H, H₁₂).

¹³C RMN (63 MHz, Chloroforme-*d*) δ 204.2 (C₈), 140.4 (C₆), 136.1 (C₇), 135.9 (C_{1'}), 135.9 (C_{1'}), 128.5 (C_{3'}, C_{4'}), 126.7 (C_{2'}), 126.7 (C_{2'}), 104.4 (C₅), 85.2 (CH), 85.2 (CH), 47.4 (C₁₀), 42.3 (C₉), 27.0 (C₁₂), 26.3 (C₁₂), 16.4 (C₁₁).

IR (ATR, cm⁻¹): 3032, 2922, 1674, 1094, 896.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calculée pour C₂₃H₂₄NaO₃ 371.1618, trouvée 371.1617.

acide (Z)-3-iodobut-2-énoïque **2**



Molecular Weight: 211,99

L'acide butynoïque (2,000 g; 24 mmol) est placé dans une solution aqueuse de HI 57 % (8,0 mL; 36 mmol). Le milieu est agité à reflux pendant 17 h. Après consommation des réactifs, la réaction est arrêtée par ajout d'eau (20 mL), traitée avec une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium (100 mL) et extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 30 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous vide.

Suivant ces conditions, le composé **2** est obtenu avec un rendement de 75 % (3,780 g).

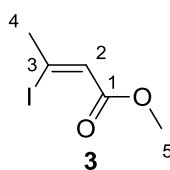
Aspect: solide blanc.

¹H RMN (250 MHz, Chloroforme-*d*) δ 11.11, (se, 1H, CO₂H) 6.38 (s, 1H, H₂), 2.79 (s, 3H, H₄).

Données conformes avec la référence bibliographique n°81.

CAS : 34450-60-7.

(Z)-2-iodobut-2-énoate de méthyle **3**



Molecular Weight: 226,01

A une solution de butynoate de méthyle (2,000 g; 20 mmol) dans l'AcOH (18 mL), est ajouté le NaI (4,890 g; 33 mmol). Le milieu est maintenu sous agitation à reflux pendant 2 h. Après la complète consommation de l'alcyne, la réaction est arrêtée par ajout d'eau (20 mL), traitée avec une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium (100 mL) et extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluée par un mélange AcOEt/PE (1/9, v/v).

Suivant ces conditions, le composé **3** est obtenu avec un rendement de 83 % (3.800 g).

Aspect: huile brune.

¹H RMN (250 MHz, Chloroforme-*d*) δ 6.30 (q, *J* = 1.5 Hz, 1H, H₂), 3.75 (s, 3H, H₅), 2.73 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, H₄).

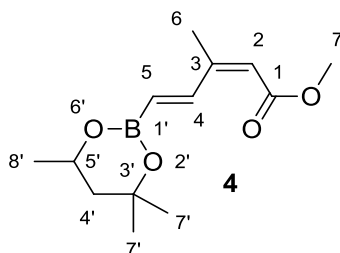
¹³C RMN (63 MHz, Chloroforme-*d*) δ 164.9 (C₁), 125.3 (C₂), 113.8 (C₃), 51.7 (C₅), 36.7 (C₄).

Données conformes avec la référence bibliographique n°133.

CAS : 35588-70-6

¹³³ Dudley G.B., Takaki K. S., Cha D. D., Danheiser R. L., *Org. Lett.* **2000**, 2, 3407.

(2Z,4E)-3-méthyl-5-(4',4',6'-triméthyl-1',3',2'-dioxaborinan-2'-yl)penta-2,4-diénoate de méthyle **4**



Molecular Weight: 252,11

A une solution de **3** (500,0 mg; 2,12 mmol) dans MeCN (10 mL), sont successivement ajoutés le 2'-ethenyl-4,4,6-triméthyl-1,3,2-dioxoborinane (572 µl; 3,32 mmol), l'AgOAc (553,9 mg; 3,32 mmol), la P(o-tolyl)₃ (740,7 mg; 2,43 mmol) et le Pd(OAc)₂ (248,3 mg; 0,5 mmol). Le milieu est laissé sous agitation pendant 6 h à 60 °C. La réaction est arrêtée par ajout d'eau, et extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 30 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluee par un mélange AcOEt/PE (1/9, v/v) puis AcOEt.

Suivant ces conditions, le composé **4** est isolé avec un rendement de 83 % (464 mg).

Aspect: huile jaune.

¹H RMN (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 8.26 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H, H₄), 5.93 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H, H₅), 5.76 (s, 1H, H₂), 4.25 (dq, *J* = 12.2, 6.1, 2.8 Hz, 1H, H_{5'}), 3.72 (s, 3H, H₇), 1.99 (s, 3H, H₆), 1.81 (dd, *J* = 13.9, 2.9 Hz, 1H, H_{4'}), 1.51 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, H_{4'}), 1.32 (d, *J* = 4.1 Hz, 6H, H_{7'}), 1.29 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H_{8'}).

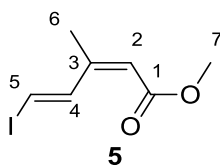
¹³C RMN (100 MHz, Chloroforme-*d*) δ 166.4 (C₁), 151.6 (C₃), 142.4 (C₄), 118.4 (C₂), 71.1 (C_{3'}), 64.9 (C_{5'}), 51.1 (C₇), 46.0 (C_{4'}), 31.2 (C_{7'}), 28.1 (C_{7'}), 23.1 (C_{8'}), 20.7 (C₆).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₁₃H₂₂BO₄: 253.1608, trouvée 253.1607.

Données conformes avec la référence bibliographique n°82.

CAS : 1381755-77-6.

(2Z,4E)-5-iodo-3-méthylpenta-2,4-diénoate de méthyle **5**



Molecular Weight: 252,05

A une solution de **4** (200,0 mg; 0,79 mmol) dans du THF anhydre (10 mL) à -78 °C, est ajoutée une solution à 0,5 M de NaOMe dans du MeOH (2 mL; 1 mmol). Le milieu est agité pendant 30 min puis une solution de ICl (132,7 mg; 0,82 mmol) est ajoutée à -78 °C et le milieu agité pendant 1 h. On laisse remonter la réaction à t.a. puis elle est arrêtée par ajout d'eau (10 mL) et extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 30 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluee par un mélange AcOEt/PE (5/95, v/v).

Suivant ces conditions, le composé **5** est obtenu avec un rendement de 72 % (143 mg)

Aspect: huile jaune sombre.

¹H RMN (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 8.61 (d, 1H, *J* = 16 Hz, H4 ou H5), 5.65 (m, 1H, H2), 6.94 (d, 1H, *J* = 16 Hz, H4 ou H5), 3.71 (s, 3H, H7), 1.98 (s, 3H, H6).

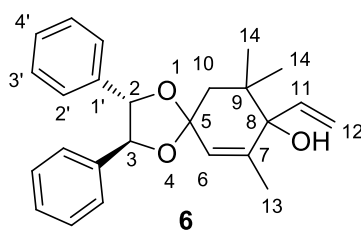
¹³C RMN (100 MHz, Chloroforme-*d*) δ 166.3 (C1), 149.4 (C3), 142.7 (C4 ou C5), 117.4 (C4 ou C5), 102.9 (C3), 51.4 (C7), 20.4 (C6).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₇H₁₀IO₂: 252.9720, trouvée 252.9724.

Données conformes avec la référence bibliographique n°82.

CAS :1381755-79-8.

(2*S*,3*S*)-8-éthényl-7,9,9-triméthyl-2,3-diphényl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-èn-8-ol **6**



Molecular Weight: 376,49

A une solution 1 M de bromure de vinylmagnésium (4,3 mL; 4,3 mmol) dans du THF anhydre (10 mL) à 0 °C, est ajouté le composé **1** (300 mg; 0,86 mmol). La réaction est agitée à 0 °C pendant 1 h sous atmosphère inerte. Ensuite une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (50 mL) est ajoutée, et le milieu est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 40 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluée par un mélange AcOEt/PE (2/8, v/v).

Suivant ces conditions, le composé **6** est obtenu avec un rendement quantitatif (316 mg)

Aspect : gomme incolore.

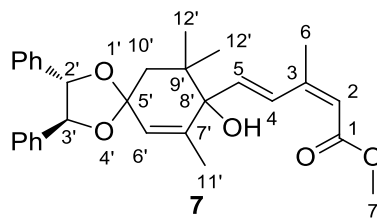
¹H RMN (250 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.34 – 7.30 (m, 6H, H_{3'}, H_{4'}), 7.25 – 7.20 (m, 4H, H_{2'}), 5.94 (dd, *J* = 17.3, 10.7 Hz, 1H, H₁₁), 5.78 – 5.73 (m, 1H, H₆), 5.40 – 5.23 (m, 2H, H₁₂), 4.84 – 4.69 (m, 2H, H₂, H₃), 2.31 – 1.97 (m, 2H, H₁₀), 1.77 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, H₁₄), 1.58 (s, 1H, OH), 1.18 (s, 3H, H₁₃), 1.01 (s, 3H, H₁₃).

¹³C RMN (100 MHz, Chloroforme-*d*) δ 141.8 (C₇), 138.9 (C₁₁), 136.8 (C_{1'}), 136.6 (C_{1'}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 125.0 (C₆), 114.8 (C₁₂), 105.7 (C₅), 85.0 (CH), 84.7 (CH), 79.5 (C₈), 46.1 (C₁₀), 38.9 (C₉), 24.8 (C₁₃), 23.2 (C₁₃), 17.9 (C₁₄).

IR (ATR, cm⁻¹): 3499, 2969, 2875, 1666, 1604, 1439, 1093, 972.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calculée pour C₂₅H₂₈NaO₃ 399.1930, trouvée 399.1928.

(2Z,4E)-5-[(2S,3S)-8-hydroxy-7,9,9-triméthyl-2,3-diphényl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-èn-8-yl]-3-méthylpenta-2,4-diénoate de méthyle **7**



Molecular Weight: 474,59

Les composés **3** (100,0 mg; 0,44 mmol) et **6** (250,0 mg; 0,53 mmol), le carbonate d'argent (153,0 mg; 0,55 mmol) et le palladium acétate (10 mg; 5 % mmol) sont placés dans de l'acétonitrile à 50 °C sous agitation pendant 17 h. Après consommation des réactifs, le milieu est dilué avec de l'acétate d'éthyle (5 mL) et traité avec une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (5 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 × 10 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluee par un mélange AcOEt/PE (2/8, v/v).

Suivant ces conditions, le composé **7** est obtenu avec un rendement de 92 % (84 mg).

Aspect: gomme jaune pale.

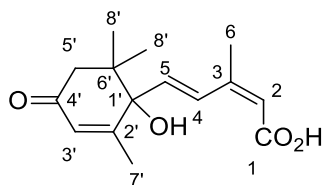
¹H RMN (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.84 (dd, *J* = 16.0, 11.8 Hz, 1H, H₅), 7.36 – 7.27 (m, 5H, H_{Ar}), 7.28 – 7.18 (m, 5H, H_{Ar}), 6.16 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H₄), 5.80 – 5.68 (m, 2H, H₂, H_{6'}), 4.85 – 4.68 (m, 2H, H_{2'}, H_{3'}), 3.68 (s, 3H, H₇), 2.33 – 2.01 (m, 2H, H_{10'}), 2.00 (s, 3H, H₆), 1.78 (s, 3H, H_{11'}), 1.19 (s, 3H, H_{12'}), 1.01 (s, 3H, H_{12'}).

¹³C RMN (100 MHz, Chloroforme-*d*) δ 166.7 (C₁), 150.2 (C_{7'}), 141.9 (C₃), 138.4 (C₄), 136.9 (C_{Ar}), 136.7 (C_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 126.7 (CH_{Ar}), 125.1 (C₂), 117.4 (C_{6'}), 105.7 (C_{5'}), 85.1 (CH), 84.8 (CH), 79.3 (C_{8'}), 51.2 (C₇), 46.4 (C_{10'}), 39.6 (C_{9'}), 25.3 (C_{11'}), 23.6 (C_{11'}), 21.5 (C₆), 18.0 (C_{12'}).

IR (ATR, cm⁻¹): 3460, 2969, 2875, 1717, 1666, 1604, 1439, 1157, 1093, 972.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calculée pour C₃₀H₂₄NaO₅ 497.2298, trouvée 497.2292.

(2Z,4E)-5-(1-hydroxy-2,6,6-triméthyl-4-oxocyclohex-2-èn-1-yl)-3-méthylpenta-2,4-diénoic acid (abscisic acid) **ABA**



ABA

Molecular Weight: 264,32

A une solution de **7** (178,3 mg; 0,38 mmol) dans du THF (2 mL), sont ajoutés une solution aqueuse 1N de NaOH (300 µL; 1,52 mmol) et du tetrabutylammonium chloride (2 gouttes). Le milieu est agité à 40 °C pendant 2 h. Après complète consommation de l'ester, le THF est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est alors placé à 0°C et une solution aqueuse 1 N de HCl (4 mL; 3,8 mmol) est ajoutée. La réaction est laissée sous agitation à t.a. pendant 1 h. Ensuite, la réaction est diluée avec de l'acétate d'éthyle (5 mL). Les phases aqueuses sont extraites avec de l'acétate d'éthyle (3 × 10 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluee par un mélange AcOEt/PE/AcOH (3/2.9/0.1, v/v) pour isoler l'**ABA** sous forme d'un solide gris qui est recristallisé dans un mélange heptane/EA (9/1, v/v).

L'**ABA** est ainsi obtenu avec un rendement de 62 % (62 mg).

Aspect: solide blanc.

Mp: 159 – 162 °C (Litt 161 – 163 °C).

¹H RMN (400 MHz, Methanol-*d*4) δ 7.77 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H₄), 6.23 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H₅), 5.92 (s, 1H, H_{3'}), 5.75 (s, 1H, H₂), 2.53 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, H_{5'}), 2.26 (s, 1H, OH), 2.18 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, H_{5'}), 2.03 (s, 3H, H₆), 1.92 (s, 3H, H_{7'}), 1.06 (s, 3H, H_{8'}), 1.03 (s, 3H, H_{8'}).

¹³C RMN (100 MHz, Methanol-*d*4) δ 201.0 (C_{4'}), 169.7 (C₁), 166.6 (C_{2'}), 150.6 (C₃), 137.7 (C₅), 129.5 (C₄), 127.5 (C_{3'}), 120.0 (C₂), 80.6 (C_{1'}), 50.7 (C_{5'}), 42.8 (C_{6'}), 24.7 (C_{8'}), 23.6 (C_{8'}), 21.2 (C₆), 19.6 (C_{7'}).

IR (ATR, cm⁻¹): 3389, 2957, 1676, 1643, 1597, 1196, 1023, 979.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calculée pour C₁₅H₂₀NaO₄ 287.1253, trouvée 287.1254.

HLPC: Hitachi Chiralpack IA+pre-column 250X4.6 mm; det DAD max plot; Mobile phase: 90% heptane, 10% Ethanol, flow: 1 mLmin⁻¹; T = 30 °C; P = 40 bars; sample preparation: conc. 0.5 mgmL⁻¹ in Heptane/Ethanol (90/10), 20 µL injected. Retention time: t₁ = 10.713 min for 35.69 %, t₂ = 23.773 min for 61.79 %.

Données conformes avec la référence bibliographique n°71.

III. Composés synthétisés dans la 3^{ème} partie

A. Conditions générales

Conditions générales A : addition du bromure de vinylmagnésium.

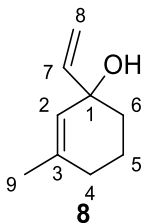
A une solution de bromure de vinylmagnésium (2,5 eq) dans du THF anhydre, est ajoutée la cétone correspondante (1 eq) à 0 °C. Le milieu est agité à cette température pendant 2 heures. Ensuite, une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (10 mL) est ajoutée. La solution est extraite avec de l'AcOEt (3 x 30 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO_4 puis concentrées sous vide.

Conditions générales B : couplage de Heck sans solvant.

Le composé iodé (0,44 mmol), le composé vinylique (0,53 mmol), le carbonate d'argent (0,66 mmol) et le palladium acétate (5 % mol) sont placés dans un ballon et agités à 50 °C durant le temps correspondant et ce, à l'abri de la lumière. Après consommation des réactifs, le milieu est dilué avec de l'acétate d'éthyle (5 mL) et traité avec une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (5 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 10 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO_4 puis concentrées sous vide.

B. Descriptions des composés synthétisés

1-éthényl-3-méthylcyclohex-2-èn-1-ol **8**



Molecular Weight: 138,21

Conditions générales A.

Purification: le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluée par un mélange AcOEt/PE (2/8, v/v).

Le composé **8** est obtenu avec un rendement de 82 % (2.064 g).

Aspect : huile jaune pale.

^1H RMN (250 MHz, Chloroforme-*d*) δ 5.93 (dd, $J = 17.3, 10.6$ Hz, 1H, H_7), 5.29 (q, $J = 1.5$ Hz, 1H, H_2), 5.21 (dd, $J = 17.3, 1.4$ Hz, 1H, H_8), 5.06 (dd, $J = 10.6, 1.5$ Hz, 1H, H_8), 1.97 – 1.88 (m, 2H, H_4), 1.80 – 1.59 (m, 8H, H_{5-6} et H_9 and OH).

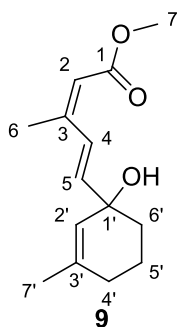
^{13}C RMN (63 MHz, Chloroforme-*d*) δ 144.7 (C_7), 138.5 (C_3), 125.6 (C_2), 112.5 (C_8), 71.4 (C_1), 36.0 (C_6), 30.0 (C_4), 23.7 (C_9), 19.3 (C_5).

IR (ATR, cm^{-1}): 3355, 2966, 2866, 1669, 1638, 1436, 988.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Li}]^+$ calculée pour $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{LiO}$: 145.1199, trouvée 145.1196 and $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+ =$ calculée pour C_9H_{13} : 121.1012, trouvée 121.1009.

CAS : 62763-42-2.

(2Z,4E)-5-(1-hydroxy-3-méthylcyclohex-2-èn-1-yl)-3-méthylpenta-2,4-dièneoate de méthyle **9**.



Molecular Weight: 236,31

Conditions générales B.

Purification: le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluée par un mélange AcOEt/PE (2/8, v/v).

Suivant ces conditions, le composé **9** est obtenu avec un rendement de 63 % (59 mg).

Aspect : huile jaune pale.

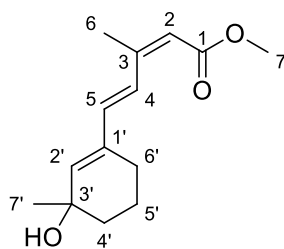
^1H RMN (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.73 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H_4), 6.18 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H_5), 5.69 (s, 1H, H_2), 5.36 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{2'}$), 3.70 (s, 3H, H_7), 2.01 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, H_6), 1.99 – 1.93 (m, 2H, H_4'), 1.82 – 1.64 (m, 8H, $\text{H}_{5'}$, $\text{H}_{6'}$, $\text{H}_{7'}$, OH).

^{13}C RMN (100 MHz, Chloroforme-*d*) δ 166.6 (C_1), 150.8 (C_3), 143.6 (C_4), 139.1 ($\text{C}_{3'}$), 125.2 (C_5 , $\text{C}_{2'}$), 117.2 (C_2), 71.3 ($\text{C}_{1'}$), 51.0 (C_7), 36.0 ($\text{C}_{6'}$), 30.0 ($\text{C}_{4'}$), 23.8 ($\text{C}_{7'}$), 21.1 (C_6), 19.2 ($\text{C}_{5'}$).

IR (ATR, cm^{-1}): 3459, 2947, 1713, 1436, 1157.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NaO}_3$ 245.1148, trouvée 245.1145.

(2Z,4E)-5-(3-hydroxy-3-méthylcyclohex-1-èn-1-yl)-3-méthylpenta-2,4-diénoate de méthyle **10**.



10

Molecular Weight: 236,31

Conditions générales B.

Purification: le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluée par un mélange AcOEt/PE (2/8, v/v).

Suivant ces conditions, le composé **10** est obtenu avec un rendement de 20 % (17 mg).

Aspect : huile jaune pale.

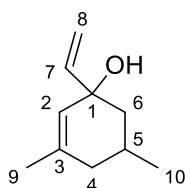
^1H RMN (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.83 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H_4), 6.56 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H_5), 5.81 (s, 1H, $\text{H}_{2'}$), 5.68 (s, 1H, H_2), 3.70 (s, 3H, H_7), 2.40 – 2.30 (m, 1H, $\text{H}_{4'}$), 2.24 – 2.16 (m, 1H, $\text{H}_{4'}$), 2.04 (t, $J = 1.6$ Hz, 3H, H_6), 1.85 – 1.64 (m, 5H, $\text{H}_{5'}$, $\text{H}_{6'}$, OH), 1.33 (s, 3H, $\text{H}_{7'}$).

^{13}C RMN (100 MHz, Chloroforme-*d*) δ 166.8 (C_1), 151.3 (C_3), 138.2 (C_5), 138.0 ($\text{C}_{2'}$), 137.5 ($\text{C}_{1'}$), 125.5 (C_4), 116.8 (C_2), 68.8 ($\text{C}_{3'}$), 51.0 (C_7), 37.8 ($\text{C}_{7'}$), 29.2 (C_6), 24.5 (C_4), 20.8 (C_6), 19.4 ($\text{C}_{5'}$).

IR (ATR, cm^{-1}): 3459, 2950, 1717, 1445, 1157.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NaO}_3$ 259.1304, trouvée 259.1302.

1-éthényl-3,5-diméthylcyclohex-2-èn-1-ol **11**



11

Molecular Weight: 152,23

Conditions générales A.

Purification: le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluée par un mélange AcOEt/PE (2/8, v/v).

Le composé **11** est obtenu avec un rendement de 74 % (107,1 mg).

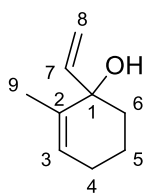
Aspect : huile jaune pale.

^1H RMN (250 MHz, Chloroforme-*d*) δ 5.94 (dd, $J = 17.3, 10.5$ Hz, 1H, H_7), 5.21 (se, 1H, H_2), 5.18 – 5.01 (m, 2H, H_8), 1.98 – 1.89 (m, 1H, H_4 ou H_6), 1.86 – 1.76 (m, 1H, H_4 ou H_6), 1.71 (s, 3H, H_9), 1.67 – 1.58 (m, 2H, H_4 et H_6), 1.40 – 1.27 (m, 1H, H_5), 0.96 (d, 3H, H_{10}).

^{13}C RMN (63 MHz, Chloroforme-*d*) δ 143.93 (C_7), 137.11 (C_3), 125.68 (C_2), 113.21 (C_8), 73.76 (C_1), 45.16 (C_4 ou C_6), 38.98 (C_4 ou C_6), 27.04 (C_5), 23.21 (C_9), 21.68 (C_{10}).

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Li}]^+$ calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{LiO}$: 159.1356, trouvée 159.1351.

1-éthényl-3,5-diméthylcyclohex-2-èn-1-ol **12**



12

Molecular Weight: 138,21

Conditions générales A.

Purification: le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluée par un mélange AcOEt/PE (2/8, v/v).

Le composé **12** est ainsi obtenu avec un rendement de 71 % (179,1 mg).

Aspect : huile jaune pale.

^1H RMN (250 MHz, Chloroforme-*d*) δ 5.87 (dd, $J = 17.3, 10.6$ Hz, 1H, H_7), 5.59 (s, 1H, H_3), 5.25 (dd, $J = 17.3, 1.5$ Hz, 1H, H_8), 5.15 (dd, $J = 10.6, 1.5$ Hz, 1H, H_8), 2.02 (m, 2H, H_4), 1.80 – 1.58 (m, 8H, H_{5-6} et H_9 et OH).

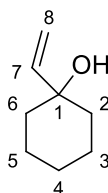
^{13}C RMN (63 MHz, Chloroforme-*d*) δ 143.3 (C_7), 135.7 (C_2), 126.3 (C_3), 113.3 (C_8), 73.8 (C_1), 37.9 (C_6), 25.7 (C_4), 19.4 (C_5), 18.1 (C_9).

IR (ATR, cm^{-1}): 3409, 2923, 2852, 1701, 1640, 1454, 992.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$ calculée pour C_9H_{13} : 121.1012, trouvée 121.1011.

CAS :100144-31-8.

1-éthénylcyclohexan-1-ol **13**



13

Molecular Weight: 126,20

Conditions générales A.

Purification: le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluée par un mélange AcOEt/PE (2/8, v/v).

Suivant ces conditions, le composé **13** est obtenu avec un rendement de 65 % (167,9 mg).

Aspect : huile incolore.

^1H RMN (250 MHz, Chloroforme-*d*) δ 5.99 (dd, $J = 17.4, 10.7$ Hz, 1H, H_7), 5.26 (dd, $J = 17.4, 1.3$ Hz, 1H, H_8), 5.05 (dd, $J = 10.7, 1.3$ Hz, 1H, H_8), 1.72 – 1.46 (m, 10H, $5^*\text{CH}_2 + \text{OH}$), 1.29 (s, 1H, H_4).

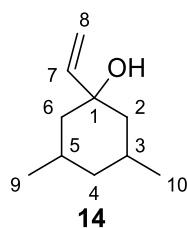
^{13}C RMN (63 MHz, Chloroforme-*d*) δ 146.0 (C_8), 111.5 (C_7), 71.7 (C_1), 37.6 ($\text{C}_6 + \text{C}_2$), 25.5 (C_4), 22.0 ($\text{C}_5 + \text{C}_3$).

IR (ATR, cm^{-1}): 3342, 2942, 1638, 1450, 1270.

HRMS (ESI): impossible.

CAS : 1940-19-8.

1-ethenyl-3,5-dimethylcyclohexan-1-ol **14**



Molecular Weight: 154,25

Conditions générales A.

Purification: le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluée par un mélange AcOEt/PE (2/8, v/v).

Suivant ces conditions, le composé **14** est obtenu avec un rendement de 35 % (85,0 mg).

Aspect : huile jaune pale.

^1H RMN (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 5.93 (ddd, $J = 17.4, 10.8, 1.4$ Hz, 1H, H_7), 5.23 (dd, $J = 17.6, 1.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{8\text{ trans}}$), 5.00 (dd, $J = 10.7, 1.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{8\text{ cis}}$), 1.91 – 1.78 (m, 2H, H_3 et H_5), 1.69 (ddt, $J = 14.6, 3.7, 1.8$ Hz, 1H, H_4), 1.58 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H, H_2 et H_6), 1.26 (s, 1H, OH), 1.02 (t, $J = 12.9$ Hz, 2H, H_2 et H_6), 0.91 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H, H_{10}), 0.89 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, H_9), 0.53 (q, $J = 12.2$ Hz, 1H, H_4).

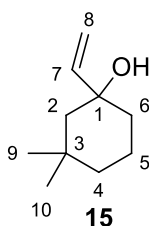
^{13}C RMN (100 MHz, Chloroforme-*d*) δ 147.0 (C_7), 110.9 (C_8), 73.1 (C_1), 45.6 (C_2 et C_6), 43.5 (C_4), 27.7 (C_5 et C_3), 22.5 (C_{10} et C_9).

IR (ATR, cm^{-1}): 3360, 2946, 2868, 1640, 1452, 1266, 918.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+ =$ calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{17}$: 137.1325, trouvée 137.1329.

CAS : 1472724-01-8.

1-éthényl-3,3-diméthylcyclohexan-1-ol **15**



Molecular Weight: 154,25

Conditions générales A.

Purification: le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluée par un mélange AcOEt/PE (2/8, v/v).

Suivant ces conditions, le composé **15** est obtenu avec un rendement de 65 % (399,8 mg).

Aspect : huile jaune pale.

¹H RMN (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 5.91 (dd, *J* = 17.3, 10.6 Hz, 1H, H₇), 5.21 (dd, *J* = 17.3, 1.3 Hz, 1H, H₈), 4.99 (dd, *J* = 10.7, 1.3 Hz, 1H, H₈), 1.87 – 1.74 (m, 1H, H₅), 1.57 – 1.35 (m, 6H, H₆ à H₄ et H₂), 1.16 (dd, *J* = 12.3, 3.3 Hz, 1H, H₄), 1.12 (s, 1H, OH), 1.10 (s, 3H, H₁₀ ou H₉), 0.89 (s, 3H, H₁₀ ou H₉).

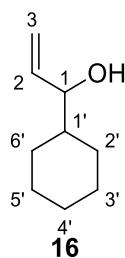
¹³C RMN (100 MHz, Chloroforme-*d*) δ 147.5 (C₇), 110.7 (C₈), 72.9 (C₁), 49.3 (C₂), 38.9 (C₄), 37.4 (C₆), 33.3 (C₉ ou C₁₀), 30.7 (C₃), 27.7 (C₉ ou C₁₀), 18.6 (C₅).

IR (ATR, cm⁻¹): 3340, 2949, 2867, 1640, 1459, 1260, 918.

HRMS (ESI): *m/z* [M-H₂O]⁺ = calculée pour C₁₀H₁₇ : 137.1325, trouvée 137.1321.

CAS : 52528-24-2.

1-cyclohexylprop-2-èn-1-ol **16**



Molecular Weight: 140,22

Conditions générales A.

Purification: le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluée par un mélange AcOEt/PE (2/8, v/v).

Le composé **16** est obtenu avec un rendement de 80 % (199,5 mg).

Aspect : huile incolore.

^1H RMN (250 MHz, Chloroforme-*d*) δ 5.87 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.6$ Hz, 1H, H_2), 5.28 – 5.10 (m, 2H, H_3), 3.86 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H, H_1), 1.93 – 1.62 (m, 5H, $\text{CH}_2 + \text{OH}$), 1.49 – 1.30 (m, 1H, CH_2), 1.31 – 1.12 (m, 4H, CH_2), 1.12 – 0.90 (m, 2H, CH_2).

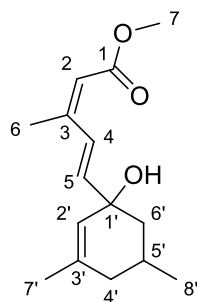
^{13}C RMN (63 MHz, Chloroforme-*d*) δ 139.8 (C_2), 115.5 (C_3), 77.8 (C_1), 43.5 (C_4), 28.8 (CH_2), 28.3 (CH_2), 26.5 (CH_2), 26.1 (CH_2).

IR (ATR, cm^{-1}): 3282, 2957, 2896, 1637, 1448, 1263, 918.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+ =$ calculée pour C_9H_{15} : 123.1168 trouvée 123.1166.

CAS : 4352-44-7.

(2Z,4E)-5-(1-hydroxy-3,5-diméthylcyclohex-2-èn-1-yl)-3-méthylpenta-2,4-diénoate de méthyle **17**.



17

Molecular Weight: 250,33

Conditions générales B, en 2 h.

Purification: le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluée par un mélange AcOEt/PE (2/8, v/v).

Suivant ces conditions, le composé **17** est obtenu avec un rendement de 76 % (84 mg).

Aspect : huile jaune pale.

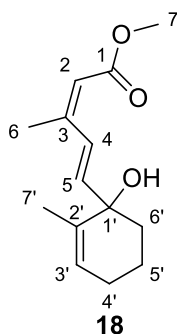
^1H RMN (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.65 (dd, $J = 16.1, 0.9$ Hz, 1H, H_4), 6.17 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H_5), 5.70 (s, 1H, H_2), 5.29 (q, $J = 1.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{2'}$), 3.71 (s, 3H, H_7), 2.01 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, H_6), 2.00 – 1.96 (m, 1H, $\text{H}_{6'}$), 1.91 (ddt, $J = 12.5, 2.8, 1.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{4'}$), 1.75 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H, $\text{H}_{7'}$), 1.69 – 1.58 (m, 3H, OH, $\text{H}_{5'}$, $\text{H}_{6'}$), 1.46 – 1.33 (m, 1H, $\text{H}_{4'}$), 0.99 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $\text{H}_{8'}$).

^{13}C RMN (100 MHz, Chloroforme-*d*) δ 166.7 (C_1), 150.8 (C_3), 142.8 (C_5), 137.7 ($\text{C}_{3'}$), 126.0 (C_4), 125.7 ($\text{C}_{2'}$), 117.6 (C_2), 73.7 ($\text{C}_{1'}$), 51.2 (C_7), 45.4 ($\text{C}_{4'}$), 39.1 ($\text{C}_{6'}$), 27.3 ($\text{C}_{5'}$), 23.4 ($\text{C}_{7'}$), 21.9 ($\text{C}_{8'}$), 21.3 (C_6).

IR (ATR, cm^{-1}): 3427, 2967, 1717, 1436, 1157.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NaO}_3$ 273.1461, trouvée 273.1458.

(2Z,4E)-5-(1-hydroxy-2-méthylcyclohex-2-èn-1-yl)-3-méthylpenta-2,4-dièneate de méthyle **18**.



18

Molecular Weight: 236,31

Conditions générales B, en 2 h.

Purification: le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluée par un mélange AcOEt/PE (2/8, v/v).

Le composé **18** est ainsi obtenu avec un rendement de 76 % (84 mg).

Aspect : huile incolore.

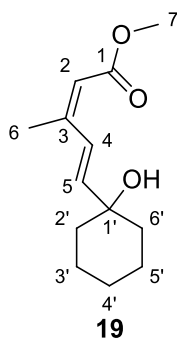
^1H RMN (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.73 (dd, $J = 16.3, 0.9$ Hz, 1H, H_4), 6.12 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H_5), 5.69 (s, 1H, H_2), 5.63 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{3'}$), 3.70 (s, 3H, H_7), 2.07 – 2.00 (m, 5H, $\text{H}_6, \text{H}_{4'}$), 1.88 – 1.76 (m, 2H, $\text{H}_{6'}$), 1.72 (bs, 1H, OH), 1.67 (q, $J = 1.9$ Hz, 5H, $\text{H}_{7'}, \text{H}_{5'}$).

^{13}C RMN (100 MHz, Chloroforme-*d*) δ 166.6 (C_1), 150.5 (C_3), 142.4 (C_4), 135.5 ($\text{C}_{2'}$), 126.5 ($\text{C}_{3'}$), 126.2 (C_5), 117.1 (C_2), 73.7 ($\text{C}_{1'}$), 51.0 (C_7), 37.9 ($\text{C}_{6'}$), 25.5 ($\text{C}_{4'}$), 21.2 (C_6), 19.2 ($\text{C}_{5'}$), 18.1 ($\text{C}_{7'}$).

IR (ATR, cm^{-1}): 3459, 2947, 1713, 1436, 1157.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NaO}_3$ 259.1304, trouvée 259.1304.

(2Z,4E)-5-(1-hydroxycyclohexyl)-3-méthylpenta-2,4-diénoate de méthyle **19**



Molecular Weight: 224,30

Conditions générales B, en 1 h 40.

Purification: le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluée par un mélange AcOEt/PE (1/9, v/v).

Suivant ces conditions, le composé **19** est obtenu avec un rendement de 47 % (47 mg).

Aspect : huile incolore.

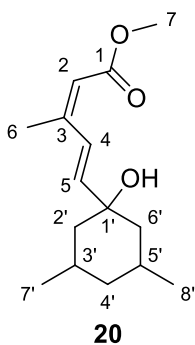
^1H RMN (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.77 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H_4), 6.20 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H_5), 5.70 (s, 1H, H_2), 3.70 (s, 3H, H_7), 2.01 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, H_6), 1.70 – 1.52 (m, 9H, CH_2), 1.47 (s, 1H, OH), 1.35 – 1.23 (m, 1H, CH_2).

^{13}C RMN (100 MHz, Chloroforme-*d*) δ 166.7 (C_1), 150.9 (C_3), 144.8 (C_5), 124.6 (C_4), 117.1 (C_2), 71.8 ($\text{C}_{1'}$), 51.0 (C_7), 37.5 ($\text{C}_{2'}$), 25.5 ($\text{C}_{4'}$), 21.9 ($\text{C}_{3'}$), 21.0 (C_6).

IR (ATR, cm^{-1}): 3401, 2929, 1698, 1447, 1157.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NaO}_3$ 247.1304, trouvée 247.1297.

(2Z,4E)-5-(1-hydroxy-3,5-diméthylcyclohexyl)-3-méthylpenta-2,4-diénoate de méthyle **20**



Molecular Weight: 252,35

Conditions générales B, en 1 h 40.

Purification: le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluée par un mélange AcOEt/PE (2/8, v/v).

Suivant ces conditions, le composé **20** est obtenu avec un rendement de 63 % (60 mg).

Aspect : huile incolore.

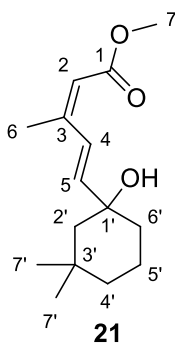
^1H RMN (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.73 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H_4), 6.17 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H_5), 5.68 (s, 1H, H_2), 3.70 (s, 3H, H_7), 1.99 (s, 3H, H_6), 1.91 – 1.79 (m, 2H, $\text{H}_{3'}$, $\text{H}_{5'}$), 1.72 – 1.61 (m, 3H), 1.52 (s, 1H, OH), 1.08 (t, $J = 12.8$ Hz, 2H, $\text{H}_{4'}$), 0.91 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, $\text{H}_{7'}$ ou $\text{H}_{8'}$), 0.89 (s, 3H, $\text{H}_{7'}$ ou $\text{H}_{8'}$), 0.55 (q, $J = 12.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{4'}$).

^{13}C RMN (100 MHz, Chloroforme-*d*) δ 166.9 (C_1), 151.1 (C_3), 145.8 (C_5), 123.9 (C_4), 117.1 (C_2), 73.2 ($\text{C}_{1'}$), 51.2 (C_7), 45.4 (C_6 , $\text{C}_{2'}$), 43.4 ($\text{C}_{4'}$), 27.7 ($\text{C}_{3'}$, $\text{C}_{5'}$), 22.4 ($\text{C}_{7'}$, $\text{C}_{8'}$), 21.3 (C_6).

IR (ATR, cm^{-1}): 3411, 2946, 1698, 1434, 1155.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NaO}_3$ 275.1617, trouvée 275.1617.

(2Z,4E)-5-(1-hydroxy-3,3-diméthylcyclohexyl)-3-méthylpenta-2,4-diénoate de méthyle **21**



Molecular Weight: 252,35

Conditions générales B, en 1 h.

Purification: le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluée par un mélange AcOEt/PE (2/8, v/v).

Suivant ces conditions, le composé **21** est obtenu avec un rendement de 70 % (64 mg).

Aspect : huile incolore.

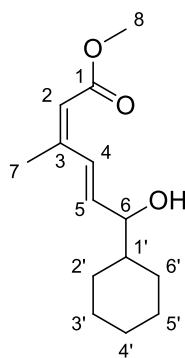
^1H RMN (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.75 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H_4), 6.17 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H_5), 5.71 (s, 1H, H_2), 3.72 (s, 3H, H_7), 2.02 (s, 3H, H_6), 1.90 – 1.80 (m, 1H, $\text{H}_{5'}$), 1.70 – 1.61 (m, 1H, $\text{H}_{4'}$), 1.61 – 1.38 (m, 5H, $\text{H}_{4'}$, $\text{H}_{6'}$, $\text{H}_{2'}$), 1.33 (s, 1H, OH), 1.23 – 1.17 (m, 1H, $\text{H}_{6'}$), 1.13 (s, 3H, $\text{H}_{7'}$), 0.92 (s, 3H, $\text{H}_{7'}$).

^{13}C RMN (100 MHz, Chloroforme-*d*) δ 166.7 (C_1), 150.9 (C_3), 146.0 (C_5), 123.8 (C_4), 117.1 (C_2), 72.9 ($\text{C}_{1'}$), 51.0 (C_7), 49.3 ($\text{C}_{2'}$), 38.9 ($\text{C}_{6'}$), 37.2 ($\text{C}_{4'}$), 33.1 ($\text{C}_{7'}$), 30.8 ($\text{C}_{3'}$), 27.9 ($\text{C}_{7'}$), 21.1 (C_6), 18.5 ($\text{C}_{5'}$).

IR (ATR, cm^{-1}): 3443, 2948, 1716, 1455, 1190.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NaO}_3$ 275.1617, trouvée 275.1618.

(2Z,4E)-6-cyclohexyl-6-hydroxy-3-méthylhexa-2,4-diénoate de méthyle **22**



22

Molecular Weight: 238,32

Conditions générales B, en 2 h.

Purification: le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluée par un mélange AcOEt/PE (2/8, v/v).

Suivant ces conditions, le composé **22** est obtenu avec un rendement de 74 % (70 mg).

Aspect : huile jaune pale.

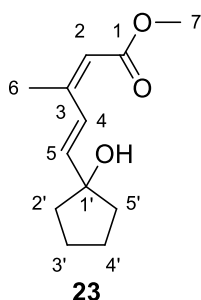
^1H RMN (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.67 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H_4), 6.10 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H_5), 5.70 (s, 1H, H_2), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 1H, H_6), 3.70 (s, 3H, H_8), 2.01 (s, 3H, H_7), 1.88 (d, J = 13.1 Hz, 1H, CH_2), 1.80 – 1.71 (m, 2H, CH_2), 1.66 (dd, J = 17.7, 5.6 Hz, 3H, CH_2), 1.47 (tdd, J = 11.9, 6.4, 3.2 Hz, 1H, $\text{H}_{1'}$), 1.30 – 1.11 (m, 3H, CH_2), 1.08 – 0.96 (m, 2H, CH_2).

^{13}C RMN (100 MHz, Chloroforme-*d*) δ 166.6 (C_1), 150.4 (C_3), 138.8 (C_5), 128.2 (C_4), 117.2 (C_2), 77.4 (C_6), 51.1 (C_8), 43.8 ($\text{C}_{1'}$), 28.9 (CH_2), 28.5 (CH_2), 26.5 (CH_2), 26.1 (CH_2), 26.0 (CH_2), 21.1 (C_7).

IR (ATR, cm^{-1}): 3399, 2923, 1714, 1449, 1157.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NaO}_3$ 261.1461, trouvée 261.1463.

(2Z,4E)-5-(1-hydroxycyclopentyl)-3-méthylpenta-2,4-diénoate de méthyle **23**



Molecular Weight: 210,27

A une solution de bromure de vinylmagnésium (11,9 mL, 5 eq) dans du THF anhydre, est ajoutée la cyclopentanone (200,0 mg, 1 eq) à 0 °C. Le milieu est agité à cette température pendant 1 h. Ensuite, une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (10 mL) est ajoutée, et extraite avec AcOEt (3 x 30 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous vide.

Le résidu obtenu (59,6 mg; 0,53 mmol) est placé dans un ballon, ensuite le Pd(OAc)₂ (4,97 mg; 5 %), l'Ag₂CO₃ (183,1 mg; 0,66 mmol) et le composé iodé (100,0 mg; 0,44 mmol) sont ajoutés successivement. Le milieu est laissé sous agitation à 50 °C pendant 2 h, à l'abri de la lumière. Après analyse CCM, le composé iodé est entièrement consommé. La réaction est arrêtée par ajout d'eau, puis on ajoute une solution aqueuse saturée de NH₄Cl et elle est extraite avec AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne éluee par un mélange AcOEt/PE (1/9, v/v).

Le composé **23** est obtenu avec un rendement de 27 % (25 mg).

Aspect : solide brun.

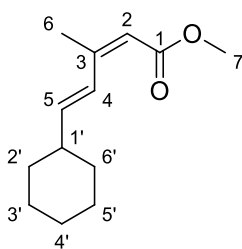
¹H RMN (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.80 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H₄), 6.28 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H₅), 5.69 (s, 1H, H₂), 3.70 (s, 3H, H₇), 2.02 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, H₆), 1.96 – 1.85 (m, 2H, CH₂), 1.81 – 1.70 (m, 6H, CH₂).

¹³C RMN (100 MHz, Chloroforme-*d*) δ 166.7 (C₁), 150.7 (C₃), 143.5 (C₅), 124.1 (C₄), 116.9 (C₂), 82.2 (C_{1'}), 51.0 (C₇), 40.7 (2*CH₂), 23.8 (2*CH₂), 21.1 (C₆).

IR (ATR, cm⁻¹): 3472, 2965, 1687, 1452, 1164.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calculée pour C₁₂H₁₈NaO₃ 233.1148, trouvée 233.1147.

(2Z,4E)-5-cyclohexyl-3-méthylpenta-2,4-diénoate de méthyle **24**



24

Molecular Weight: 208,30

Conditions générales B, mais en tube scellé et en 2 h.

Purification: le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluée par un mélange AcOEt/PE (1/9, v/v).

Suivant ces conditions, le composé **24** est obtenu avec un rendement de 49 % (50 mg).

Aspect : huile jaune très sombre.

^1H RMN (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 6.84 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H_4), 6.21 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H_5), 5.32 (s, 1H, $\text{H}_{2'}$), 5.16 (s, 1H, H_2), 2.01 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, H_6), 2.00 – 1.94 (m, 2H, $\text{H}_{4'}$), 1.81 – 1.65 (m, 8H, $\text{H}_{5'}$, $\text{H}_{6'}$, $\text{H}_{7'}$, OH).

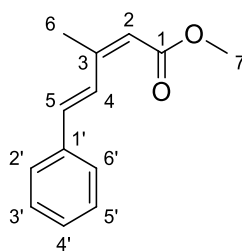
^{13}C RMN (100 MHz, Chloroforme-*d*) δ 156.2 (C_3), 145.0 (C_5), 139.9 ($\text{C}_{3'}$), 125.4 (C_4), 124.6 (C_2), 116.7 (C_1), 96.6 ($\text{C}_{2'}$), 71.1 ($\text{C}_{1'}$), 36.1 ($\text{C}_{6'}$), 29.9 ($\text{C}_{4'}$), 23.8 ($\text{C}_{7'}$), 19.6 (C_6), 19.1 (C_5).

IR (ATR, cm^{-1}): 3438, 2935, 2211, 1165.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NNaO}$ 226.1202, trouvée 226.1199.

CAS : 84813-93-4.

(2Z,4E)-3-méthyl-5-phenylpenta-2,4-diénoate de méthyle **25**



25

Molecular Weight: 202,25

Conditions générales B, en 1 h.

Purification: le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluée par un mélange AcOEt/PE (1/9, v/v).

Suivant ces conditions, le composé **25** est obtenu avec un rendement de 76 % (208 mg).

Aspect : solide blanc.

Mp : 36 – 38 °C(litt. : 38 – 40 °C)¹³⁴

¹H RMN (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 8.41 (d, J = 16.4, 1H, H₄), 7.59 – 7.52 (m, 2H, H_{2'} et H_{6'}), 7.38 – 7.32 (m, 2H, H_{3'} et H_{5'}), 7.31 – 7.27 (m, 1H, H_{4'}), 6.93 (d, J = 16.3 Hz, 1H, H₅), 5.77 – 5.74 (s, 1H, H₂), 3.74 (s, 3H, H₇), 2.14 (d, J = 1.3 Hz, 3H, H₆).

¹³C RMN (100 MHz, Chloroforme-*d*) δ 166.8 (C₁), 151.1 (C₃), 136.7 (C_{1'}), 135.5 (C₅), 128.7 (C_{3'} et C_{5'}), 128.7 (C_{4'}), 127.4 (C_{2'} et C_{6'}), 125.9 (C₄), 117.2 (C₂), 51.1 (C₇), 20.9 (C₆).

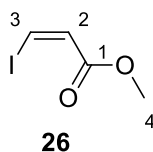
IR (ATR, cm⁻¹): 2999, 1706, 1619, 1598, 1457, 1148.

HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ calculée pour C₁₃H₁₅O₂ 203.1066, trouvée 203.1063.

CAS : 20430-14-2.

¹³⁴ Shin L., Xiao W., Wen X., Huang Y., *Synthesis*, **1987**, 370.

(Z)-2-iodoprop-2-énoate de méthyle **26**



Molecular Weight: 211,99

A une solution de propynoate de méthyle (500,0 mg; 5,9 mmol) dans l'AcOH (5 mL), est ajouté le NaI (1,430 g; 9,4 mmol). Le milieu est agité à reflux pendant 2 h. Après la complète consommation de l'alcyne, la réaction est arrêtée par ajout d'eau (20 mL), traitée avec une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium (100 mL) et extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluee par un mélange AcOEt/PE (1/9, v/v).

Suivant ces conditions, le composé **26** est obtenu avec un rendement de 50 % (635 mg).

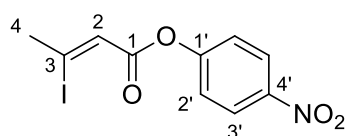
Aspect: huile brune.

¹H RMN (250 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.44 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H₃), 6.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H₂), 3.76 (s, 3H, H₄).

Données conformes avec la référence bibliographique n°103.

CAS : 6214-23-9.

(2Z)-3-iodobut-2-énoate de 4-nitrophényle **27**



27

Molecular Weight: 333,08

A une solution du composé **2** (147 mg; 0,7 mmol) dans le toluène (10 mL) à 0 °C, est ajouté le SOCl₂ (251 µL; 3,5 mmol) et le *para*-nitrophénol (124 mg; 1,0 mmol). Le milieu est agité à 0 °C pendant 30 min puis à reflux pendant 1 nuit. Après la complète consommation du composé **2**, la réaction est arrêtée par ajout d'eau (20 mL), traitée avec une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium (100 mL) et extraite avec du DCM (3 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluee par un mélange AcOEt/PE (1/9, v/v).

Suivant ces conditions, le composé **27** est obtenu avec un rendement de 69 % (159 mg).

Aspect: solide jaune.

Mp : 129 - 130 °C.

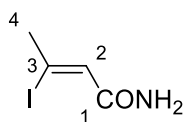
¹H RMN (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 8.26 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{2'}), 7.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{3'}), 6.57 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H₂), 2.85 (s, 3H, H₄).

¹³C RMN (100 MHz, Chloroforme-*d*) δ 161.7 (C₁), 155.2 (C_{4'}), 145.4 (C_{1'}), 125.3 (C_{2'}), 124.1 (C₂), 122.5 (C_{3'}), 119.3 (C₃), 37.3 (C₄).

IR (ATR, cm⁻¹): 3109, 1749, 1625, 1588, 1488.

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₁₀H₉INO₄: 333.9571, trouvée 333.9577.

(Z)-3-iodobut-2-énamide **28**



28

Molecular Weight: 211,00

A une solution de NH_4Cl (130 mg; 2,4 mmol) dans le toluène anhydre (2 mL) à -78°C , est ajouté une solution d' AlMe_3 2M dans le toluène (1,22 mL; 2,4 mmol). Le milieu est agité à -78°C pendant 5 min puis 30 minutes à température ambiante. Le composé **2** (500 mg; 2,2 mmol) est ajouté au milieu qui est laissé sous agitation à 50°C pendant 2 h. Après la complète consommation de l'ester, la réaction est arrêtée par ajout d'une solution aqueuse 3,7 N d' HCl (10 mL), et extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO_4 puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluee par un mélange AcOEt/PE (4/6, v/v).

Le composé **28** est obtenu avec un rendement de 84 % (391,8 mg).

Aspect: solide brun.

Mp : $50 - 51^\circ\text{C}$.

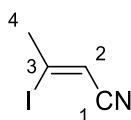
^1H RMN (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 6.29 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, H_2), 5.68 (se, 2H, NH_2), 2.70 (t, $J = 1.6$ Hz, 3H, H_4).

^{13}C RMN (100 MHz, Chloroforme-*d*) δ 166.4 (C_1), 128.7 (C_2), 107.7 (C_3), 36.2 (C_4).

Données conformes avec la référence bibliographique n°104.

CAS : 154026-87-6.

(Z)-3-iodobut-1-ènenitrile **29**



29

Molecular Weight: 192,99

A une solution de **28** (537 mg; 2,5 mmol) dans du DCM anhydre (2 mL) à -0°C , sont ajoutés la triéthylamine (369 μL ; 3,3 mmol) et le chlorure de trichloroacétyle (711 μL ; 5,1 mmol). Le milieu est laissé sous agitation à -0°C pendant 1,5 h. Après la complète consommation de l'amide, la réaction est arrêtée par ajout d'eau (10 mL), et extraite avec du DCM (3 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO_4 puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluée par un mélange AcOEt/PE (1/9, v/v).

Suivant ces conditions, le composé **29** est obtenu avec un rendement de 92 % (453 mg).

Aspect: huile brune.

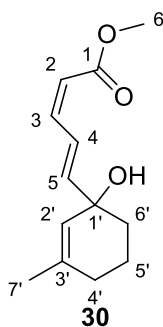
^1H RMN (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 6.13 (s, 1H, H₂), 2.70 (s, 3H, H₄).

^{13}C RMN (100 MHz, Chloroforme-*d*) δ 122.6 (C₃), 118.1 (C₁), 110.2 (C₂), 34.6 (C₄).

Données conformes avec la référence bibliographique n°105.

CAS : 34450-64-1.

(2Z,4E)-5-(1-hydroxy-3-méthylcyclohex-2-èn-1-yl)penta-2,4-diènoate de méthyle **30**.



Molecular Weight: 222,28

Conditions générales B, en 2 h.

Purification: le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluée par un mélange AcOEt/PE (2/8, v/v).

Le composé **30** est obtenu avec un rendement de 44 % (46 mg).

Aspect : huile jaune pale.

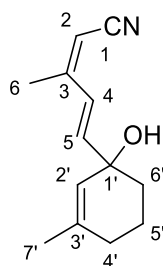
^1H RMN (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.50 (dd, $J = 15.5, 11.3$ Hz, 1H, H_4), 6.59 (td, $J = 11.3, 0.8$ Hz, 1H, H_3), 6.12 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, H_5), 5.69 – 5.64 (s, 1H, H_2), 5.34 (s, 1H, H_2'), 3.73 (s, 3H, H_6), 2.02 – 1.88 (m, 2H, H_4'), 1.81 – 1.62 (m, 8H, H_5' , H_6' , H_7' , OH).

^{13}C RMN (100 MHz, Chloroforme-*d*) δ 166.8 (C_1), 149.8 (C_5), 144.7 (C_3), 139.3 (C_3'), 124.8 (C_2'), 124.1 (C_4), 117.1 (C_2), 71.1 (C_1'), 51.2 (C_6), 35.9 (C_6'), 30.0 (C_4'), 23.8 (C_7'), 19.2 (C_5').

IR (ATR, cm^{-1}): 3436, 2950, 1716, 1437, 1173.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NaO}_3$ 245.1148, trouvée 245.1145.

(2Z,4E)-5-(1-hydroxy-3-méthylcyclohex-2-èn-1-yl)-3-méthylpenta-2,4-diènenitrile **31**.



31

Molecular Weight: 203,28

Conditions générales B, en 2 h et en tube scellé.

Purification: le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluée par un mélange AcOEt/PE (1/9, v/v).

Suivant ces conditions, le composé **31** est obtenu avec un rendement de 49 % (50 mg).

Aspect : huile jaune.

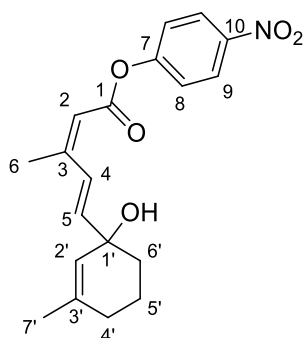
^1H RMN (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 6.84 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H_5), 6.21 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H_4), 5.32 (s, 1H, $\text{H}_{2'}$), 5.16 (s, 1H, H_2), 2.01 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, H_6), 2.00 – 1.94 (m, 2H, $\text{H}_{4'}$), 1.81 – 1.65 (m, 8H, $\text{H}_{5'}$, $\text{H}_{6'}$, $\text{H}_{7'}$, OH).

^{13}C RMN (100 MHz, Chloroforme-*d*) δ 156.2 (C_3), 145.0 (C_4), 139.9 ($\text{C}_{3'}$), 125.4 (C_5), 124.6 (C_2), 116.7 (C_1), 96.6 ($\text{C}_{2'}$), 71.1 ($\text{C}_{1'}$), 36.1 ($\text{C}_{6'}$), 29.9 ($\text{C}_{4'}$), 23.8 ($\text{C}_{7'}$), 19.6 (C_6), 19.1 ($\text{C}_{5'}$).

IR (ATR, cm^{-1}): 3438, 2935, 2211, 1165.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NNaO}$ 226.1202, trouvée 226.1199.

(2Z,4E)-5-(1-hydroxy-3-méthylcyclohex-2-èn-1-yl)-3-méthylpenta-2,4-dièneoate de 4-nitrophényle **32**.



32

Molecular Weight: 343,37

Conditions générales B, en 1 h.

Purification: le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluée par un mélange AcOEt/PE (1/9, v/v).

Suivant ces conditions, le composé **32** est obtenu avec un rendement de 49 % (50 mg).

Aspect : huile jaune.

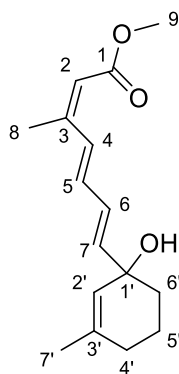
^1H RMN (250 MHz, Chloroforme-*d*) δ 8.33 – 8.21 (m, 2H, H₈), 7.74 (d, J = 16.8 Hz, 1H, H₅), 7.36 – 7.26 (m, 2H, H₉), 6.32 (d, J = 16.7 Hz, 1H, H₄), 5.90 (s, 1H, H₂), 5.33 (p, J = 1.3 Hz, 1H, H_{2'}), 2.13 (d, J = 1.2 Hz, 3H, H₆), 1.99 – 1.90 (m, 2H, H_{4'}), 1.80 – 1.62 (m, 8H, H_{5'}, H_{6'}, H_{7'}, OH).

^{13}C RMN (63 MHz, Chloroforme-*d*) δ 163.1 (C₁), 155.6 (C₁₀), 155.4 (C₃), 145.7 (C₇), 145.1 (C₄), 139.5 (C_{3'}), 125.1 (C₈), 124.8 (C_{2'}), 124.8 (C₅), 122.6 (C₉), 115.2 (C₂), 71.3 (C_{1'}), 36.0 (C_{6'}), 30.0 (C_{4'}), 23.8 (C_{7'}), 21.4 (C₆), 19.1 (C_{5'}).

IR (ATR, cm⁻¹): 3389, 2932, 1731, 1632, 1613, 1521, 1111.

HRMS (ESI): m/z [M+Na]⁺ calculée pour C₁₉H₂₁NNaO₅ 366.1311, trouvée 366.113.

(2*Z*,4*E*,6*E*)-7-(1-hydroxy-3-méthylcyclohex-2-èn-1-yl)-3-méthylhepta-2,4,6-triènoate de méthyle **33**.



33

Molecular Weight: 262,34

Conditions générales B, en 2 h.

Purification: le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluée par un mélange AcOEt/PE (15/85, v/v).

Le composé **33** est obtenu avec un rendement de 56 % (64 mg).

Aspect : huile jaune.

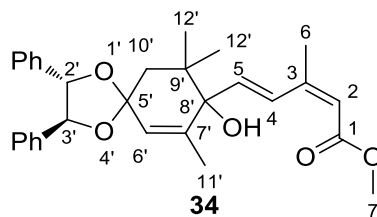
^1H RMN (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.74 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H_4), 6.60 (dd, J = 15.6, 10.6 Hz, 1H, H_5), 6.40 (dd, J = 15.3, 10.6 Hz, 1H, H_6), 5.97 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H_7), 5.66 (s, 1H, H_2), 5.31 (q, J = 1.6 Hz, 1H, $\text{H}_{2'}$), 3.70 (s, 3H, H_9), 2.02 (d, J = 1.2 Hz, 3H, H_8), 1.94 (dt, J = 10.8, 5.8 Hz, 2H, $\text{H}_{4'}$), 1.81 – 1.57 (m, 8H, $\text{H}_{5'}$, $\text{H}_{6'}$, $\text{H}_{7'}$, OH).

^{13}C RMN (100 MHz, Chloroforme-*d*) δ 166.7 (C_1), 151.0 (C_3), 143.8 (C_4), 138.9 ($\text{C}_{3'}$), 135.6 (C_6), 129.6 (C_7), 129.0 (C_5), 125.3 (C_2), 116.7 ($\text{C}_{2'}$), 71.4 ($\text{C}_{1'}$), 51.0 (C_9), 36.3 ($\text{C}_{6'}$), 30.0 ($\text{C}_{4'}$), 23.7 ($\text{C}_{7'}$), 20.8 (C_8), 19.3 ($\text{C}_{5'}$).

IR (ATR, cm^{-1}): 3391, 2932, 1711, 1609, 1613, 1450, 1378, 1155, 993.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NaO}_3$ 285.1461, trouvée 285.1462.

(2Z,4E)-5-[(2S,3S)-8-hydroxy-7,9,9-triméthyl-2,3-diphényl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-èn-8-yl]-3-méthylpenta-2,4-diénoate **34**



Molecular Weight: 474,59

Conditions générales B, en une nuit.

Purification: le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluée par un mélange AcOEt/PE (2/8, v/v).

Suivant ces conditions, le composé **34** est obtenu avec un rendement de 96 % (88 mg).

Aspect: gomme jaune pale.

^1H RMN (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.84 (dd, $J = 16.0, 11.8$ Hz, 1H, H_5), 7.36 – 7.27 (m, 5H, H_{Ar}), 7.28 – 7.18 (m, 5H, H_{Ar}), 6.16 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H_4), 5.80 – 5.68 (m, 2H, H_2, H_6), 4.85 – 4.68 (m, 2H, H_2, H_3), 3.68 (s, 3H, H_7), 2.33 – 2.01 (m, 2H, $\text{H}_{10'}$), 2.00 (s, 3H, H_6), 1.78 (s, 3H, $\text{H}_{12'}$), 1.19 (s, 3H, $\text{H}_{11'}$), 1.01 (s, 3H, $\text{H}_{11'}$).

^{13}C RMN (100 MHz, Chloroforme-*d*) δ 166.7 (C_1), 150.2 (C_7), 141.9 (C_3), 138.4 (C_4), 136.9 (C_{Ar}), 136.7 (C_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 126.7 (CH_{Ar}), 125.1 (C_2), 117.4 (C_6), 105.7 (C_5), 85.1 (CH), 84.8 (CH), 79.3 (C_8), 51.2 (C_7), 46.4 ($\text{C}_{10'}$), 39.6 (C_9), 25.3 ($\text{C}_{11'}$), 23.6 ($\text{C}_{11'}$), 21.5 (C_6), 18.0 ($\text{C}_{12'}$).

IR (ATR, cm^{-1}): 3460, 2969, 2875, 1717, 1666, 1604, 1439, 1157, 1093, 972.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculée pour $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{NaO}_5$ 497.2298, trouvée 497.2292.

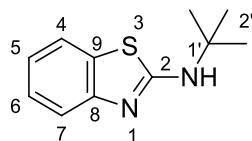
IV. Composés synthétisés dans la 4^{ème} partie

A. Conditions générales

A une solution de tert-butylnitrile (1,00 mmol) dans du PEG₄₀₀ (2 mL) dans un tube, sont ajoutés le 2-aminobenzène-1-thiol (1,10 mmol), l'iode (5 % mmol) et une solution aqueuse d' H₂O₂ 35 % (96 µL, 1,10 mmol). Le tube est scellé, et le milieu est agité à 50 °C pendant 18 h. Après complète consommation de l'isonitrile, la réaction est diluée dans de l'AcOEt (10 mL) et une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium (10 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3 × 5 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous vide.

B. Descriptions des composés synthétisés

N-tert-butylbenzo[d]thiazol-2-amine **35**



35

Molecular Weight: 206,31

Purification: le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluee par un mélange AcOEt/PE (2/8, v/v).

Suivant ces conditions, le composé **35** est obtenu avec un rendement de 89 % (184 mg).

Aspect: solide blanc.

Mp: 93 – 94 °C (Litt 94 – 96 °C).

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.74 (se, 1H, NH), 7.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H₅), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H₈), 7.19 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H₇), 6.98 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H₆), 1.42 (s, 9H, H_{2'}).

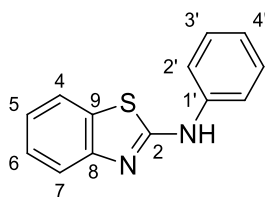
^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-*d*6) δ 163.9 (C₂), 153.0 (C₉), 130.0 (C₄), 125.2 (C₇), 120.7 (C₆), 120.5 (C₅), 118.0 (C₈), 52.9 (C_{1'}), 28.5 (C_{2'}).

Données conformes avec la référence bibliographique.¹³⁵

CAS : 50915-37-2.

¹³⁵ Zhu T.-H., Wang S.-Y., Wang G.-N., Ji S.-J., *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 5850.

N-phénylbenzo[*d*]thiazol-2-amine **36**



36

Molecular Weight: 226,30

Purification: le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluée par un mélange AcOEt/PE (2/8, v/v).

Suivant ces conditions, le composé **36** est obtenu avec un rendement de 61 % (139 mg).

Aspect: solide blanc.

Mp: 156 – 157 °C (Litt 157 – 159 °C).

¹H RMN (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 8.76 (s, 1H, NH), 7.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₅), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₈), 7.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{2'}), 7.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{3'}), 7.34 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₇), 7.21 – 7.14 (m, 2H, H₆ + H_{4'}).

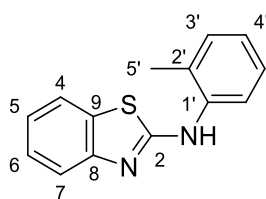
¹³C RMN (100 MHz, Chloroforme-*d*) δ 164.7 (C₂), 151.4 (C₉), 139.9 (C_{1'}), 129.9 (C₄), 129.6 (C_{3'}), 126.1 (C₇), 124.4 (C₆), 122.4 (C_{4'}), 120.9 (C₅), 120.3 (C_{2'}), 119.4 (C₈).

Données conformes avec la référence bibliographique.¹³⁶

CAS : 1843-21-6.

¹³⁶ Zhang Z., Wang F.-J., Wu H.-H., Tan Y.-J., *Chem. Lett.*, **2015**, 44, 440.

N-(2-méthylphényl)benzo[d]thiazol-2-amine **37**



37

Molecular Weight: 240,32

Purification: le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluée par un mélange AcOEt/PE (2/8, v/v).

Suivant ces conditions, le composé **37** est obtenu avec un rendement de 42 % (101 mg).

Aspect: solide marron.

Mp: 129 – 130 °C (Litt 127 – 128 °C).

¹H RMN (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 8.00 (se, 1H, NH), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₅), 7.58 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₈), 7.54 – 7.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, H_{6'}), 7.34 – 7.27 (m, 3H, H_{3'}-H_{5'}), 7.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₆), 7.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₇), 2.36 (s, 3H, H_{7'}).

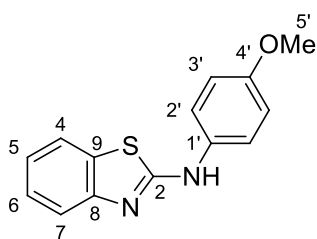
¹³C RMN (100 MHz, Chloroforme-*d*) δ 166.4 (C₂), 151.8 (C₉), 138.1 (C_{1'}), 131.8 (C₄), 131.2 (C_{5'}), 130.3 (C_{2'}), 127.3 (C_{3'}), 126.2 (C₆), 126.1 (C_{4'}), 123.6 (C₅), 122.1 (C₇), 120.9 (C₈), 119.1 (C_{6'}), 17.9 (C_{7'}).

Données conformes avec la référence bibliographique.¹³⁷

CAS : 25717-12-8.

¹³⁷ Zhao N., Liu L., Wang F., Li J., Zhang W., *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 2575.

N-(4-méthoxyphényl)benzo[d]thiazol-2-amine **38**



38

Molecular Weight: 256,32

Purification: le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluee par un mélange AcOEt/PE (2/8, v/v).

Suivant ces conditions, le composé **38** est obtenu avec un rendement de 61 % (157 mg).

Aspect: solide beige.

Mp: 160 – 161 °C (Litt 161 – 162 °C).

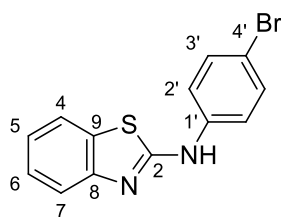
¹H RMN (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 8.25 (bs, 1H, NH), 7.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₈), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₅), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{2'}), 7.30 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₆), 7.11 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₇), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{3'}), 3.84 (s, 3H, H_{5'}).

¹³C RMN (100 MHz, Chloroforme-*d*) δ 166.5 (C₂), 157.3 (C_{4'}), 151.9 (C₉), 132.9 (C_{1'}), 130.1 (C₄), 126.0 (C₈), 123.9 (C_{2'}), 122.1 (C₇), 120.8 (C₅), 119.1 (C₆), 114.8 (C_{3'}), 55.6 (C_{7'}).

Données conformes avec la référence bibliographique.¹³⁶

CAS : 5398-35-6.

N-(4-bromophényl)benzo[d]thiazol-2-amine **39**



39

Molecular Weight: 305,19

Purification: le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluée par un mélange AcOEt/PE (2/8, v/v).

Suivant ces conditions, le composé **39** est obtenu avec un rendement de 75 % (189 mg).

Aspect: solide beige.

Mp: 219 – 220 °C (Litt 217 – 219 °C).

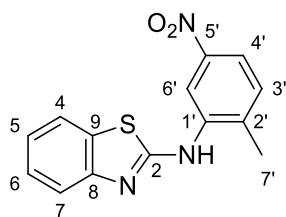
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.60 (s, 1H, NH), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H₅), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{2'}), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H₈), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{3'}), 7.34 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H₇), 7.17 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H₆).

¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*6) δ 161.2 (C₂), 151.9 (C₉), 139.9 (C_{1'}), 131.7 (C_{3'}), 130.0 (C₄), 125.9 (C₇), 122.5 (C₆), 121.1 (C₅), 119.6 (C_{2'}), 119.4 (C₈), 113.3 (C_{4'}).

Données conformes avec la référence bibliographique.¹³⁶

CAS : 6278-86-0.

N-(2-méthyl-5-nitrophényl)benzo[d]thiazol-2-amine **40**



40

Molecular Weight: 285,32

Purification: le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluée par un mélange AcOEt/PE (2/8, v/v).

Suivant ces conditions, le composé **40** est obtenu avec un rendement de 58 % (82 mg).

Aspect: solide vert.

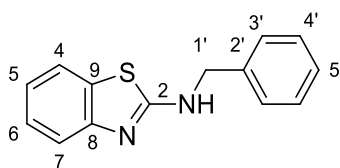
Mp: 198 – 199 °C (dégradation).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.92 (bs, 1H, NH), 9.27 (s, 1H, H_{6'}), 7.90 – 7.83 (m, 2H, H₅ + H_{4'}), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₈), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{3'}), 7.35 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₇), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₆), 2.45 (s, 3H, H_{7'}).

¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162.5 (C₂), 151.2 (C₉), 146.2 (C_{1'}), 139.5 (C_{2'}), 136.0 (C_{5'}), 131.4 (C_{3'}), 130.4 (C₄), 126.0 (C₇), 122.7 (C₆), 121.2 (C_{4'}), 119.5 (C₈), 117.6 (C₅), 114.7 (C_{6'}), 18.5 (C_{7'}).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₁₄H₁₂N₃O₂S 286.0644, trouvée 286.0644.

N-benzylbenzo[d]thiazol-2-amine **41**



41

Molecular Weight: 240,32

Purification: le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluée par un mélange AcOEt/PE (2/8, v/v).

Suivant ces conditions, le composé **41** est obtenu avec un rendement de 70 % (169 mg).

Aspect: solide beige.

Mp: 161 – 162 °C (Litt 160 – 161 °C).

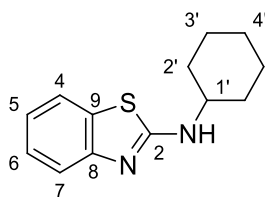
^1H RMN (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.43 – 7.27 (m, 6H, H_{Ar}), 7.10 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 5.60 (s, 1H, NH), 4.65 (s, 2H, CH_2).

^{13}C RMN (100 MHz, Chloroforme-*d*) δ 167.1 (C_2), 152.4 (C_9), 137.4 ($\text{C}_{2'}$), 130.6 (C_4), 128.8 (C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 127.7 (C_{Ar}), 126.0 (C_{Ar}), 121.8 (C_{Ar}), 120.8 (C_{Ar}), 119.1 (C_{Ar}), 49.4 ($\text{C}_{1'}$).

Données conformes avec la référence bibliographique.¹³⁷

CAS : 21816-82-0.

N-cyclohexylbenzo[d]thiazol-2-amine **42**



42

Molecular Weight: 232,34

Purification: le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluée par un mélange AcOEt/PE (2/8, v/v).

Suivant ces conditions, le composé **42** est obtenu avec un rendement de 68 % (159 mg).

Aspect: solide gris.

Mp: 108 – 109 °C (Litt 109 – 110 °C).

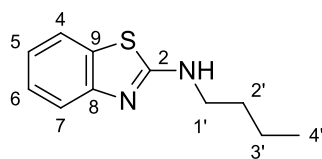
^1H RMN (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H_5), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_8), 7.30 – 7.24 (m, 1H, H_7), 7.06 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H_6), 5.26 (bs, 1H, NH), 3.65 – 3.51 (m, 1H, $\text{H}_{1'}$), 2.19 – 2.07 (m, 2H, $\text{H}_{2'}$), 1.82 – 1.72 (m, 2H, $\text{H}_{3'}$), 1.70 – 1.59 (m, 1H, $\text{H}_{4'}$), 1.51 – 1.22 (m, 5H, $\text{H}_{2'}$ + $\text{H}_{3'}$ + $\text{H}_{4'}$).

^{13}C RMN (100 MHz, Chloroforme-*d*) δ 166.5 (C_2), 152.6 (C_9), 130.4 (C_4), 125.9 (C_7), 121.3 (C_6), 120.7 (C_5), 118.8 (C_8), 54.4 ($\text{C}_{1'}$), 33.3 ($\text{C}_{2'}$), 25.5 ($\text{C}_{5'}$), 24.7 ($\text{C}_{3'}$).

Données conformes avec la référence bibliographique.¹³⁵

CAS : 2891-75-0.

N-butylbenzo[d]thiazol-2-amine **43**



43

Molecular Weight: 206,31

Purification: le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluee par un mélange AcOEt/PE (2/8, v/v).

Le composé **43** est obtenu avec un rendement de 72 % (148 mg).

Aspect: solide gris.

Mp: 84 – 85 °C (Litt 83 – 84 °C).

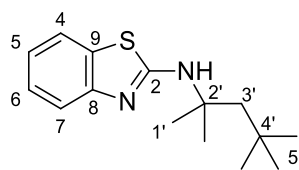
^1H RMN (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H₅), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H₈), 7.33 – 7.25 (m, 1H, H₇), 7.08 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H₆), 5.41 (bs, 1H, NH), 3.43 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H_{1'}), 1.68 (p, J = 7.1 Hz, 2H, H_{2'}), 1.46 (h, J = 7.3 Hz, 2H, H_{3'}), 0.98 (t, J = 7.3 Hz, 3H, H_{4'}).

^{13}C RMN (100 MHz, Chloroforme-*d*) δ 167.6 (C₂), 152.6 (C₉), 130.4 (C₄), 125.9 (C₇), 121.4 (C₆), 120.8 (C₅), 118.8 (C₈), 45.4 (C_{1'}), 31.6 (C_{2'}), 20.0 (C_{3'}), 13.7 (C_{4'}).

Données conformes avec la référence bibliographique.¹³⁵

CAS : 24622-31-9.

N-(2,4,4-triméthylpentan-2-yl)benzo[d]thiazol-2-amine **44**



44

Molecular Weight: 262,41

Purification: le résidu est purifié par chromatographie sur colonne éluée par un mélange AcOEt/PE (2/8, v/v).

Suivant ces conditions, le composé **44** est obtenu avec un rendement de 77 % (201 mg).

Aspect: huile brune.

^1H RMN (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H₅), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H₈), 7.27 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H₇), 7.06 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H₆), 5.10 (bs, 1H, NH), 1.88 (s, 2H, H_{3'}), 1.54 (s, 6H, H_{1'}), 1.03 (s, 9H, H_{5'}).

^{13}C RMN (100 MHz, Chloroforme-*d*) δ 164.3 (C₂), 152.6 (C₉), 130.8 (C₄), 125.7 (C₇), 121.3 (C₆), 120.4 (C₅), 119.0 (C₈), 57.1 (C_{2'}), 51.4 (C_{3'}), 31.7 (C_{4'}), 31.5 (C_{5'}), 29.6 (C_{1'}).

HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ calculée pour C₁₅H₂₃N₃S 263.1576, trouvée 263.1575.

CAS : 1285104-18-8.

Bibliographie

1. Cahiez G., Moyeux A., Buendia J., Duplais C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 13788.
2. Nguyen S. T., Johnson L. K., Grubbs R. H., Ziller J. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 3974.
3. Bazan G. C., Oskam J. H., Cho H. N., Park L. Y., Schrock R. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 6899.
4. Gallenkamp D., Fürstner A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 9232.
5. Stille J. K., *Pure Appl. Chem.*, **1985**, 57, 1771.
6. Pattenden G., Sinclair D. J., *J. Organomet. Chem.*, **2002**, 653, 261.
7. Farina V., Krishnamurthy V., Scott W. J., *Org. React.*, **1997**, 50, 1.
8. Brooke D. G., Morris J. C., *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 2414.
9. Miyauchi N., Yamada K., Suzuki A., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 36, 3437.
10. Muir J. C., Pattenden G., Ye T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2243.
11. Molander G. A., Dehmelt F., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 10313.
12. Corriu R. J. P., Masse J. P., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 3, 144a.
13. Kiso Y., Yamamoto K., Talmao K., Kumada M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 4374.
14. King A. O., Okukado N., Negishi E., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 19, 683.
15. Donohoe T. J., Ironmonger A., Kershaw N. M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 7314.
16. Zeng F., Negishi E., *Org. Lett.*, **2001**, 3, 719.
17. Langille N. F., Panek J. S., *Org. Lett.*, **2004**, 6, 3203.
18. Schwartz J., Labinger J. A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1976**, 15, 332.
19. Sonogashira K., Tohda Y., Hagihara N., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 16, 4467.
20. Lemay A. B., Vulic K. S., Ogilvie W. W., *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 3615.
21. Saito N., Saito K., Shiro M., Sato Y., *Org. Lett.*, **2011**, 13, 2718.
22. Zhang J., Ugrinov A., Zhang Y., Zhao P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 1.
23. Mannathan S., Cheng C.-H., *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 1923.
24. Ananikov, V. P., Kashin A. S., Hazipov O. V., Beletskaya I. P., Starikova Z. A., *Synlett*, **2011**, 14, 2021.
25. Hudlicky M., *Reduction in organic chemistry*, **1996**.
26. Trost B. M., Ball Z. T., Jöge T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 7922.
27. Chandrasekhar S., Narsihmulu C., Chandrasekhar G., Shyamsunder T., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 2421.
28. Guariguata L., Whiting D.R., Hambleton I., Beagley J. *Diabetes Res. Clin. Pr.*, **2014**, 103, 137.
29. Saborio P., Tipton G. A., Chan J., *Pediatrics in Review*, **2000**, 21, 122.
30. OMS, Aide mémoire 312, Diabète, oct. **2013**.
31. Fagot-Campagna A., Romon I., Fosse S., Roudier C. *Institut de Veille Sanitaire*, nov. **2010**.
32. Lazar M. A. *Horm. Metab. Res.* **2007**, 39, 710.
33. Dimitrias G., Mitrou P., Lambadiari V., Maratou E., Raptis S. A. *Diabetes Res. Clin. Pr.* **2011**, 93, 52.
34. Meier J. J. *Nature Reviews Endocrinology*, **2012**, 8, 728.
35. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm393289.htm> - Consulté le 17-07-2015
36. Bösenberg L. H., Van Zyl D. G., *J. Endocrinol. Met. Diab. South Afr.*, **2008**, 13, 80.
37. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., Ferrannini E., Holman, R. R., Sherwin R., Zinman B. *Diabetologia*, **2008**, 51, 8.
38. Neef H., Declercq P., Laekeman G. *Phytother. Res.*, **1995**, 9, 45.
39. Petricic J., Kalogjera Z., *Planta Med.*, **1982**, 45, 140.
40. Patade G.R., Marita A.R., *J. Obes. Metab. Res.*, **2014**, 1, 127.
41. Shaw R. J., Lamia K. A., Vasquez D., Koo S.-H., Bardeesy N., DePinho R. A., Montminy M., Cantley L. C., *Science*, **2005**, 310, 1642.
42. Vasudevan A. R., Balasubramanyam A., *Diabetes Technol. Ther.*, **2004**, 6, 850.

43. Azoulay L., Yin H., Filion K.B., Assayag J., Majdan A., Pollak M. N., Suissa S. *Br. Med. J.* **2012**, 344, e3645.
44. Fajas L., Aubouef D., Raspé E., Schoonjans K., Lefebvre A.-M., Saladin R., Najib J., Laville M., Fruchart J.-C., Deeb S., Vidal-Puig A., Flier J., Briggs M. R., Staels B., Vidal H., Auwerx J. *J. Biol. Chem.*, **1997**, 272, 18779.
45. Xu H. E., Lambert M. H., Montana V. G., Parks D. J., Blanchard S. G., Brown P. J., Sternbach D. D., Lehmann J. M., Wisely G. B., Willson T. M., Kliwer S. A., Milburn M. V. *Mol. Cell.*, **1999**, 3, 397.
46. Berger J., Bailey P., Biswas C., Cullinan C. A., Doebber T. W., Hayes N. S., Saperstein R., Smith R. G., Leibowitz M. D., *Endocrinology*, **1996**, 137, 4189.
47. Gervois P., Fruchard J.-C., *Erudit.* **2003**, 19, 20.
48. Wang L., Waltenberger B., Pferschy-Wenzig E.-M., Blunder M., Liu X., Malainer C., Blazevic T., Schwaiger S., Rollinger J. M., Heiss E. H., Schuster D., Kopp B., Bauer R., Stuppner H., Dirsch V. M., Atanasov A. G. *Biochem. Pharmacol.*, **2014**, 92, 73.
49. Atanasov A. G., Wang J. N., Gu S. P., Bu J., Kramer M. P., Baumgartner L., Fakhrudin N., Ladurner A., Malainer C., Vuorinen A., Noha S. M., Schwaiger S., Rollinger J. M., Schuster D., Stuppner H., Dirsch V. M., Heiss E. H. *Biochim. Biophys. Acta – General Subjects*, **2014**, 1830, 4813.
50. Guri A. J., Hontecillas R., Si H., Liu D., Bassaganya-Riera J., *Clin. Nutr.* **2007**, 26, 107.
51. Simon S., Petrášek J., *Plant Science*, **2011**, 180, 454.
52. Tivendale N. D., Ross J. J., Cohen J.D. *Trends Plant Sci.*, **2014**, 19, 44.
53. Hwang I., Sakakibara H., *Physiol. Plant.*, **2006**, 126, 528.
54. Yang S. F., Hoffman H. E., *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.*, **1984**, 35, 155.
55. Wang K. L. C., Li H., Ecker J. R., *The Plant Cell*, **2002**, Supplement, S131.
56. Hedden P., eLS. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester. DOI : 10.1002/9780470015902.a0023720
57. Nambara E., Marion-Poll A., *Annu. Rev. Plant Biol.*, **2005**, 56, 165.
58. Davison R. M., Young H., *Planta*, **1973**, 109, 95.
59. Roberts D. L., Heckman R. A., Hege B. P., Bellin S. A., *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 3566.
60. Mayer H. J., Rigassi N., Schwieter U., Weedon B. C. L. *Helv. Chem. Act.*, **1976**, 59, 1424.
61. Cynerman J., Heilbron I. M., Jones E. R. H., *J. Chem. Soc.*, **1945**, 0, 90.
62. Von Planta C., Schwieter U., Chopard-dit-Jean L., Rüegg R., Kofler M., Isler O., *Helv.*, **1962**, 45, 548.
63. Mayer H., Montavon M., Rüegg R., Isler O., *Helv.*, **1967**, 50, 1606.
64. Babler J. H., Malek N. C., Coghlan M. J., *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 1821.
65. Constantino M. G., Losco P., Castellano E. E., *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 681.
66. Sumartis J. D., Walser A., Gibas J., Thommen R., *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 1053.
67. Ahmad L., Gedye R. N., Nachvatal A., *J. Chem. Soc. C.*, **1968**, 185.
68. Sir Cornforth J., Hawes J. E., Mallaby R., *Aust. J. Chem.*, **1992**, 45, 179.
69. Hanson J. R., Uynaik C., *J. Chem. Research*, **2003**, 7, 426.
70. Rose P. A., Abrams S. R., Shaw A. C., *Tetrahedron Asym.*, **1992**, 3, 443.
71. Smith T. R., Clark A. J., Clarkson G. J., Taylor P. C., Marsh A., *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 4186.
72. Kanzian T., Lakhdar S., Mayr H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 9526.
73. Fudickar W., Vorndran K., Linker T. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 10639.
74. Heise Glen L., Rein Burton M., WO/9807653A1
75. Kim Y. H., Kim S. M., Youn S. W., *Pure Appl. Chem.*, **2001**, 73, 283.
76. Karamé, I., Alamé, M., Kanj, A., Baydoun, G.N., Hazimeh, H., El Masri, M., Christ, L., *C. R. Chimie*, **2011**, 14, 525.
77. Ferrer E., Alibés R., Busqué F., Figueredo M., De March P., *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2425.
78. Mash, E. A.; Torok, D. S., *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 250.
79. Guthrie, J. P.; *Can. J. Chem.* **1978**, 56, 2342.
80. Evans pKa tables.

81. Abarbri M., Thibonnet J., Parrain J.-L., Duchêne A., *Synthesis*, **2002**, 4, 543.
82. Batsanov A. S., Knowles J. P., Whiting A., *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 2525.
83. Kopp F., Sapountzis I., Knochel P., *Synlett*, **2003**, 6, 885.
84. Spencer W. T., Levin M. D., Frontier A. J., *Org. Lett.*, **2011**, 11, 414.
85. Nanda S., Kato Y., Asano Y., *Tetrahedron*, **2005**, 61, 10908.
86. Zhi-Liang S., Shun-Jun J., *Synth. Commu.*, **2009**, 39, 775.
87. Brandt D., Bellosta V., Cossy J., *Org. Lett.*, **2012**, 14, 5594.
88. Mizoroki T., Mori K., Ozaki A., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, 44, 581.
89. Heck R. F., Nolley J. P., *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 2320.
90. Dounay A. B., Overman L. E., *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 2945.
91. Vallin K. S. A., Emilsson P., Larhed M., Hallberg A., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 6243.
92. Declerck V., Colacino E., Bantreil X., Martinez J., Lamaty F., *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 11778.
93. Ma X., Zhou Y., Zhang J., Zhu A., Jiang T., Han B., *Green Chem.*, **2008**, 10, 59.
94. Deagostino A., Prandi C., Venturello P., *Org. Lett.*, **2003**, 5, 3815.
95. Beccaria L., Deagostino A., Prandi C., Zavattaro C., Venturello P., *Synlett*, **2006**, 18, 2989.
96. Hanse A. L., Ebran J.-P., Ahlquist M., Norrby P.-O. Skrydstrup T., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 3349.
97. Netherton M. R., Fu G. C., *Org. Lett.*, **2001**, 3, 4295.
98. Knowles J. P., O'Connor E. V., Whiting A., *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 1876.
99. Li P. -F., Wang H. -L., Qu J., *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 3955.
100. Tsuji K., Watanuki T., Kondo F., Watanabe M. F., Suzuki Z., Nakazawa H., Suzuki M., Uchida H., Harada K. I., *Toxicon*, **1995**, 33, 1619.
101. Du L. H., Wang Y. G., *Synth. Commun.*, **2007**, 37, 217.
102. Trost B. M., Conway W. P., Strege P. E., Dietsche T. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 7165.
103. Bartoli G., Cipolletti R., Di Antonio D., Giovannini R., Lanari S., Marcoline M., Marcantoni E., *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 3509.
104. Bair J. S., Palchaudhuri R., Hergenrother P. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 5469.
105. Anderson O. P., Barrett A. G.M., Edmunds J. J., Hachiya S.-I., Hendrix J. A., Horita K., Malecha J. W., Parkinson C. J., Vansickle A., *Can. J. Chem.* **2001**, 79, 1562.
106. Dean J. A., *Lange's handbook of chemistry 15th ed.*, **1999**.
107. Pretsch E., Bühlmann P., Badertschre M. *Structure determination of organic compounds 4th ed.*, **2009**.
108. Tsunematsu Y., Fukutomi M., Saruwatari T., Noguchi H., Hotta K., Tang Y., Watanabe K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 8475.
109. Murali D., Krishna Rao G. S., *Synthesis*, **1987**, 3, 254.
110. Araki Y., Miyawaki A., Miyashita T., Mizutani M., Hirai N., Todoroki Y., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 3302.
111. Mohr P., Waespe-Sarcevic N., Tamm C., Gawronska K., Gawronski J. K., *Helv. Chem. Acta.*, **1983**, 66, 2501.
112. Langmuir I., *J. Am. Chem. Soc.*, **1919**, 41, 1543.
113. Patani G. A., LaVoie E. J., *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 3147.
114. Herr R. J., *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, 10, 3379.
115. Moutevelis-Minakakis P., Filippakou M., Sinanoglou C., Kokotos G., *J. Peptide Sci.*, **2006**, 12, 377.
116. Momose Y., Maekawa T., Odaka H., Ideka H., Sohda T., *Chem. Pharm. Bull.*, **2002**, 50, 100.
117. Shelkar R., Singh A., Nagarkar J., *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 106.
118. Aureggi V., Sedelmeier G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 8440.
119. Shi E., Shao Y., Chen S., Hu H., Liu Z., Zhang J., Wan X., *Org. Lett.*, **2012**, 14, 3384.
120. Shu X. Z., Yang Y. F., Xia X. F., Ji K. G., Liu X. Y., Liang Y. M., *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, 4077.
121. Nobuta T., Tada N., Fujiya A., Kariya A., Miura T., Itoh A., *Org. Lett.*, **2013**, 15, 574.
122. Yang F. L., Tian S. K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 4929.

123. Azeredo J. B., Godoi M., Martins M. G., Silveira C. C., Braga A. L., *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 4125.
124. Xiao F., Chen H., Xie H., Chen S., Yang L., Deng G. J., *Org. Lett.*, **2014**, 16, 50.
125. Yang D., Yan K., Zhao J., Zhang M., Sheng X., Li G., Lu S., Wang H., *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 6083.
126. Ji X. M., Zhou S. J., Chen F., Zhang X. G., Tang R. Y., *Synthesis*, **2015**, 47, 659.
127. Yan K., Yang D., Zhang M., Wei W., Liu Y., Tian L., Wang H., *Synlett*, **2015**, 26, 1890.
128. Zhao W., Xie P., Bian Z., Zhou A., Ge H., Zhang M., Ding Y., Zheng L., *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 9167.
129. Zhao W., Xie P., Bian Z., Zhou A., Ge H., Zhang M., Ding Y., *RSC Adv.*, **2015**, 5, 59861.
130. Del Amo V., Dubbaka S. R., Krasovkiy A., Knochel P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 7838.
131. Ulrich H., *Science of Synthesis*, **2002**, 11, 835-912.
132. Hiebel M. A., Berteina-Raboin S., *Green Chem.*, **2014**, 17, 937.
133. Dudley G.B., Takaki K. S., Cha D. D., Danheiser R. L., *Org. Lett.* **2000**, 2, 3407.
134. Shin L., Xiao W., Wen X., Huang Y., *Synthesis*, **1987**, 370.
135. Zhu T.-H., Wang S.-Y., Wang G.-N., Ji S.-J., *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 5850.
136. Zhang Z., Wang F.-J., Wu H.-H., Tan Y.-J., *Chem. Lett.*, **2015**, 44, 440.
137. Zhao N., Liu L., Wang F., Li J., Zhang W., *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 2575.

Geoffrey DUMONTEIL

Synthèse et pharmacomodulations de composés naturels issus de plantes

Résumé :

Les motifs polyènes constituent une fonction importante parmi les composés organiques et sont présents dans de nombreux composés naturels sous la forme de diènes 1,3-conjugués. Il est donc essentiel de mettre au point des méthodes permettant d'accéder à ces diènes tout en portant un regard attentif à l'impact environnemental. Au cours de ces travaux, nous avons pu synthétiser un composé naturel ayant une incidence sur le diabète de type II : l'acide abscissique. L'étape clef conduisant au succès de cette synthèse est la réaction de Heck. A partir de ces résultats, nous avons mis au point une méthode robuste et efficace pour obtenir divers composés diéniques (*E,Z*) et triéniques (*E,E,Z*) en s'affranchissant d'utiliser des ligands ou un solvant. Les composés ainsi obtenus sont envisagés comme potentiels analogues de l'acide abscissique et sont engagés dans diverses réactions afin d'essayer d'obtenir l'acide carboxylique correspondant ou un bioisostère de ce dernier.

En parallèle, nous avons mis au point une voie d'accès à des composés de type benzo[*d*]thiazole substitués en position 2 par un groupement *N*-aryle ou *N*-alkyle. Cette méthodologie de synthèse s'inscrit dans un contexte d'écocompatibilité par l'utilisation d'une catalyse au diiode.

Mots clés : chimie verte, diène, produit naturel, réaction de Heck, catalyse à l'iode

Synthesis and pharmacomodulation of natural compounds from plants

Summary :

Polyene units constitute an important function from organic compounds and are present in many natural products in the form of 1,3-conjugated dienes. It is therefore essential to develop methods to access these dienes while wearing a careful look at the environmental impact. During this work, we were able to synthesize a natural compound which has activity on type II diabetes: the abscisic acid. The key step leading to the success of this synthesis is the Heck reaction. From these results, we have developed a robust and efficient method to obtain various diene compounds (*E, Z*) and trienes (*E, E, Z*) without ligand or solvent. The compounds thus obtained are considered as potential analogues of the abscisic acid and are involved in various reactions in order to obtain the corresponding carboxylic acid or its bioisostere.

In parallel with this synthesis application, we have developed a pathway to obtain benzo[*d*]thiazole compounds substituted in position 2 with an *N*-aryl or *N*-alkyl. This synthetic methodology is part of a context of environmental compatibility by using iodine catalyst.

Keywords : green chemistry, diene, natural product, Heck reaction, iodine catalyst



**Institut de chimie organique et analytique
université d'Orléans - Pôle de chimie
rue de Chartres - BP 6759
45067 Orléans Cedex 2
France**

