

CHAPITRE 6 :

Mise au point des conditions de cyclisation

Chapitre 6 : Mise au point des conditions de cyclisation

Dans la première partie de notre travail, nous avons obtenu avec de bons rendements les trois substrats **420**, **345**, **347**. Ces cyclohexénones α -substituées possèdent, en position terminale de la chaîne latérale, trois fonctions de réactivités différentes, à savoir, une oléfine primaire, un aldéhyde et un ester α,β -insaturé. Nous avons maintenant pour second objectif de développer une méthode de cyclisation réductrice pouvant s'appliquer à ces différentes fonctionnalités afin de mettre au point une synthèse de composés bicycliques qui soit courte et qui possède un vaste champ d'application.

6.1. Conditions réductrices utilisant l'iodure de samarium

6.1.1 Quelques exemples de la littérature

Le choix d'utiliser comme réducteur l'iodure de samarium pour effectuer la cyclisation a été guidé par différents résultats publiés dans la littérature, notamment par le groupe de G.A. Molander¹. Avant de discuter de nos résultats, nous présentons tout d'abord, de manière non exhaustive, quelques exemples extraits de la littérature qui nous ont conduit à tester l'iodure de samarium.

L'utilisation du SmI_2 en tant qu'agent réducteur permet, en 1989, au groupe de Enholm², d'effectuer une cyclisation réductrice intramoléculaire sur un composé possédant une fonction cétone et une fonction ester α,β -insaturée. Il obtient à partir du composé **454** deux hydrindanes diastéréoisomères, de jonction de cycle *cis*, avec un rendement globale de 73 %.

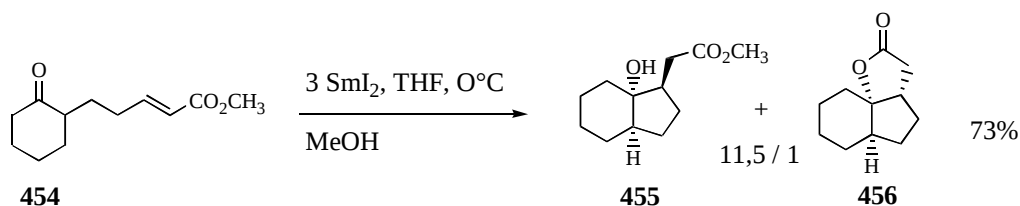
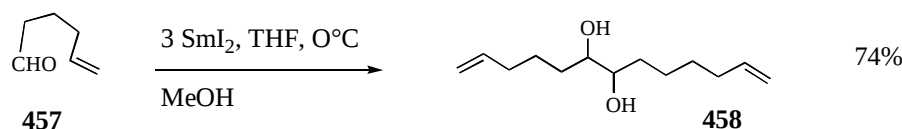


schéma 161

Par contre, ce même groupe teste sans succès une cyclisation réductrice intramoléculaire entre une fonction oléfinique primaire et une fonction aldéhydique. En effet, dans le cas du substrat **457**, l'utilisation de l'iodure de samarium conduit au produit de couplage **458**.

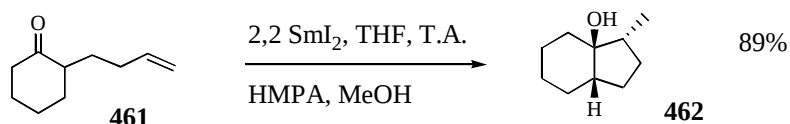
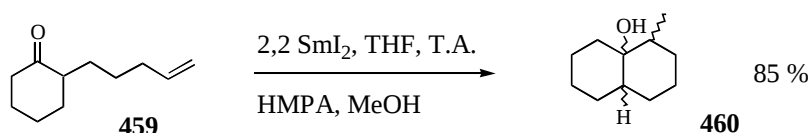
¹ G.A. Molander ; *Organic Reaction*, Ed. L.A. Paquette *et al.*, (46), Published by J. Wiley & Sons, **1994**.

² E.J. Enholm, A. Trivellas ; *Tetrahedron Letters*, 1063, (30), **1989**.



Ce type de réaction ne reste cependant pas infructueux. En 1992, le groupe de Molander³ publie une étude sur l'intérêt d'associer de l'hexaméthylphosphoramide (HMPA) au SmI_2 , conditions décrites initialement par Inanaga⁴, dans laquelle il cite de nombreux exemples de cyclisation radicalaire intramoléculaire mettant en jeu une oléfine terminale et une fonction carbonyle.

Ce processus de cyclisation radicalaire médié par le SmI_2 le conduit, par exemple, à la synthèse de la décaline **460** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères, ou encore, à la synthèse de l'hydrindane **462**, pour lequel il obtient dans ces mêmes conditions, une stéréosélectivité en faveur du *cis*-hydrindane.



Ce groupe ne fait cependant pas mention, dans les mêmes conditions, de la réactivité des énone cycliques en lieu et place des cétones. Si l'on compare le schéma 162 au schéma 164, l'obtention de structures bicycliques grâce à l'association du HMPA à l'iodure de samarium s'explique par le fait que, outre son rôle dans l'augmentation de la capacité réductrice du SmI_2 , la présence du HMPA permet de générer des cétyles radicaux anions de persistance plus grande. En effet, en absence de HMPA, le THF complexe le cation samarium et, lors de la réduction du carbonyle, la proximité de ce THF favorise la transformation du radical **464** en substrat **466** par abstraction d'un atome d'hydrogène, comme illustré au schéma 165. Lorsque du HMPA est ajouté, celui-ci complexe préférentiellement le cation samarium. Il éloigne donc le radical carbonyle formé d'un donneur d'hydrogène et permet ainsi de créer un radical plus persistant qui peut mener à l'intermédiaire **465**. Ce radical **465** peut alors être transformé avec succès en organosamarien **467**, grâce à l'intervention d'un second équivalent de SmI_2 .

³ G.A. Molander, J.A. McKie ; *J. Org. Chem.* ; 3132, (57), **1992**.

⁴ J. Inanaga, M. Ishikawa, M. Yamaguchi ; *Chem. Lett.*, 1485, **1987**.

T. Imamoto, Y. Yamanoi, H. Tsuruta, K. Yamaguchi, M. Yamazaki, J. Inanaga ; *Chem. Lett.*, 949, **1995**.

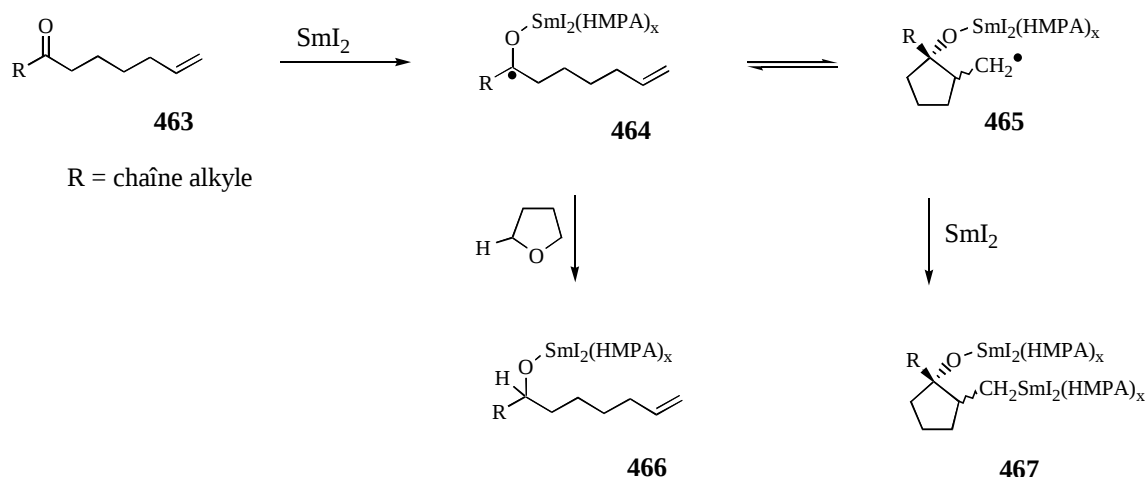


schéma 165

En 1996, le groupe de Little⁵ utilise également le SmI_2 pour effectuer une cyclisation intramoléculaire. Le carbonyl d'une cyclohexénone β -substituée par un groupement méthyle est mis en réaction avec un ester α,β -insaturé situé sur la chaîne substituable en position γ de la cyclohexénone. Il obtient sélectivement et, avec un très bon rendement, la *cis*-décaline **469** à partir du substrat **468**. La stéréosélectivité de la cyclisation est attribuée par le groupe de Little à la formation d'un état de transition similaire à **470**, représenté au schéma 166. Dans cet état de transition, la haute oxophilie du samarium, qui le positionne entre les deux atomes d'oxygène, permettrait la stéréosélectivité de la réaction grâce à la formation d'un chélate.

Les auteurs mettent aussi en évidence l'intérêt expérimental d'utiliser du sel de Rochelle⁶ afin de traiter la réaction effectuée dans ces conditions. Grâce à cette astuce expérimentale, les auteurs optimisent le rendement réactionnel à 95 %.

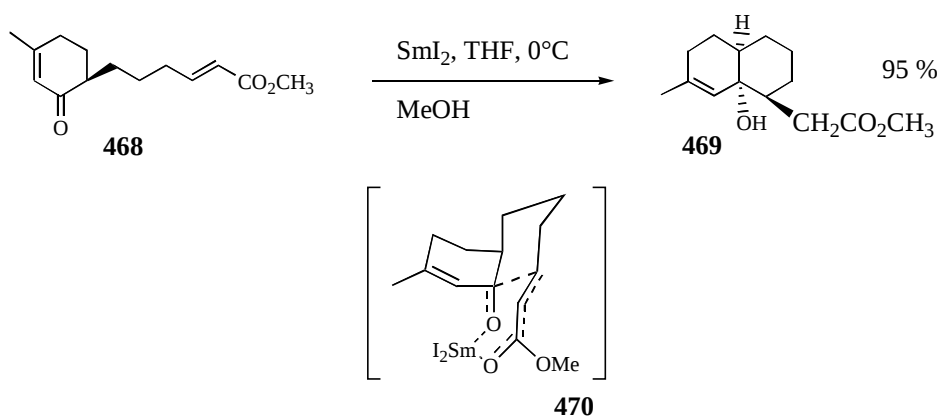


schéma 166

⁵ M. Schwaebe, R.D. Little ; *J. Org. Chem.*, 3240, (61), 1996.

⁶ Sel de Rochelle = tartrate de sodium et de potassium dissous dans un milieu aqueux basique (K_2CO_3)

Il est à noter que seul le carbonyle de la fonction énone intervient dans la réaction. Il est probable que le groupement méthyle encombre suffisamment le carbone β pour empêcher toute cyclisation sur ce centre. De plus, la refermeture en β conduirait à une structure bicyclique pontée, plus tendue.

Pour l'ensemble des réactions à venir, l'iodure de samarium⁷ a été synthétisé *in situ*, à partir de samarium et d'iode, ou encore, à partir de samarium et de diiodoéthane dans le THF. Une fois formé, l'iodure de samarium possède, dans le THF, une coloration bleue intense.

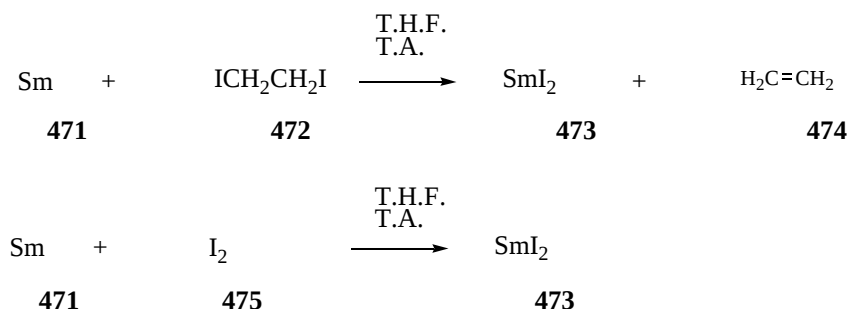


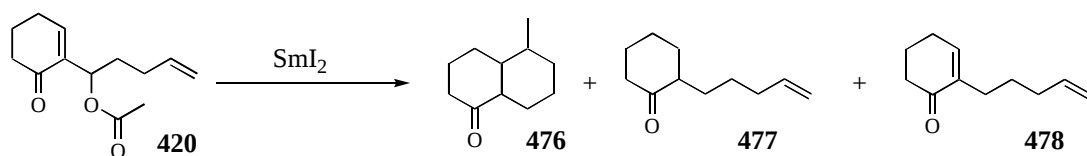
schéma 167

Alors que dans le cas des différents exemples précités, c'est la réactivité d'un carbonyle, aldéhyde ou cétone qui est étudiée, notre étude, elle, va se baser sur la réactivité d'une fonction énone cyclique avec les différentes fonctionnalités : oléfine, aldéhyde ou ester insaturé.

6.1.2 Tests de cyclisation sur le substrat 420

Nous avons effectué les premiers tests de cyclisation utilisant l'iodure de samarium sur le substrat oléfinique **420**. Nous avons varié le nombre d'équivalent d'iodure de samarium, la température de réaction, le temps de réaction ou encore la composition du solvant. Toutefois, ces différents essais se sont soldés par un échec. Les différentes conditions réactionnelles, représentées au schéma 168, ne nous ont jamais conduits à l'obtention de la structure décaline **476**, bien que nous ayons isolé deux produits de réductions **477** et **478**.

⁷ P. Girard, J. Namy, H. Kagan ; *J. Am. Chem. Soc.*, 2693, (9), 1980.



Conditions réactionnelles	476	420	477	478
4 SmI_2 , 32 HMPA, THF, -78°C, 1,5 h	0%	mélange intraitable		
4 SmI_2 , 32 HMPA, -4°C, 45 min.	0%	mélange intraitable		
2 SmI_2 , 16 HMPA, THF, T.A., 1,5 h	0%	mélange intraitable		
4 SmI_2 , 32 HMPA, THF, T.A., 1 h	0%	mélange intraitable		
8 SmI_2 , 5 MeOH, THF, 0°C, 1 h, Sel de Rochelle	0%	45%	25%	20%

schéma 168

Le sel de Rochelle⁸, utilisé lors du traitement de la réaction, est constitué de tartrate de sodium et de potassium dissous dans un milieu aqueux basique (K_2CO_3). Il a pour objectif de rendre plus homogène la phase aqueuse, en améliorant la solubilité des sels obtenus. L'utilisation de ce sel dans le traitement de la réaction nous a permis d'isoler plus facilement les différents produits de réduction.

Le schéma 169 illustre la formation des produits de réduction **478** et **477**. L'énone **420** est réduite en énolate **479**. Cet énolate **479** subit l'élimination du groupement acétate pour former la fonction énone exocyclique du substrat **480**. La protonation de sa forme mésomère **481**, qui possède à nouveau une fonction énone endocyclique, mène au composé **478**. Celui-ci peut, à nouveau, être réduit pour former **477**.

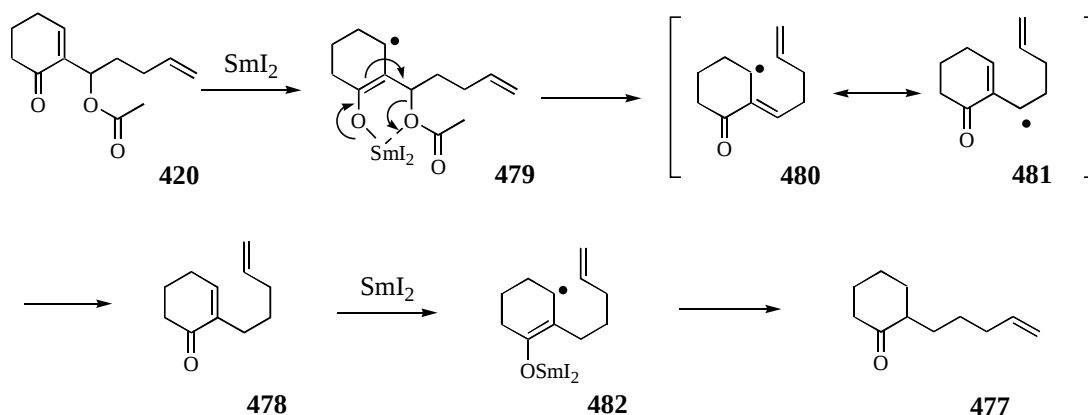


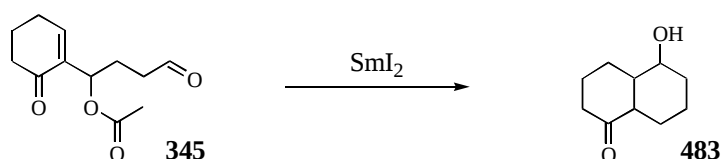
schéma 169

⁸ H. Suhoebe, R. Little ; *J. Org. Chem.*, 3240, (61), 1996.

L'absence de produit de cyclisation, malgré la formation des intermédiaires **480** et **482**, pourrait s'expliquer par la présence de réactions concurrentielles plus rapides, telles que l'abstraction d'hydrogène par le radical, ou encore la transformation de celui-ci en un organosamarien.

6.1.3 Tests de cyclisation sur le substrat **345**

L'addition d'iodure de samarium au substrat **345** nous a conduit à un mélange intraitable de produits. Dans les conditions décrites au schéma 170, aucune trace de structures bicycliques n'a été observée.



Conditions réactionnelles	483
4 SmI ₂ , 32 HMPA, THF, -78°C, 3 h.	mélange intraitable
4 SmI ₂ , 32 HMPA, 2 tBuOH, THF, -78°C, 3 h.	mélange intraitable

schéma 170

6.1.4 Tests de cyclisation sur le substrat **347**

Dans le cas du réactif **347**, nous avons trouvé des conditions réactionnelles permettant la synthèse du bicycle **484**. La réaction effectuée en présence de quatre équivalents d'iodure de Samarium, dans le THF, à 0°C, en présence de méthanol suivie d'un traitement au sel de Rochelle, nous a permis d'isoler la structure décaline **484**. Nous avons isolé ce bicycle sous forme d'un mélange de quatre diastéréoisomères dans un rapport 1 / 4 / 8 / 10. Nous n'avons pas pu en déterminer la structure au vu de la difficulté rencontrée pour séparer les différents isomères. Le rendement est de 35 % en substrat bicyclique **484** mais 13 % du réactif **347** sont récupérés, ce qui élève le taux de conversion du réactif à 40 %.

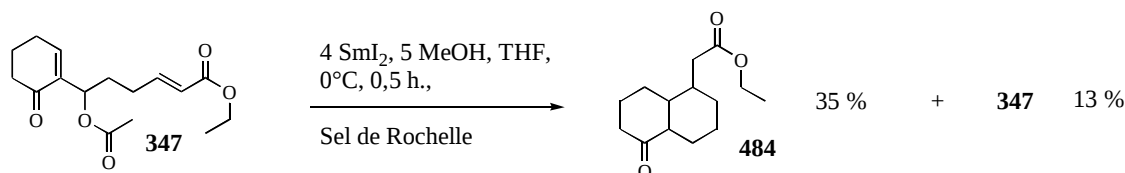
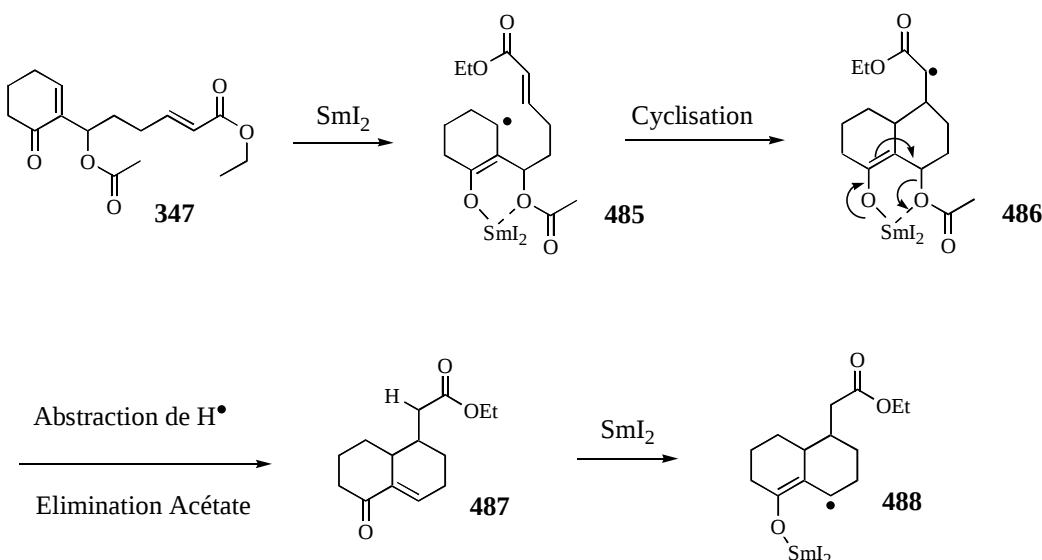
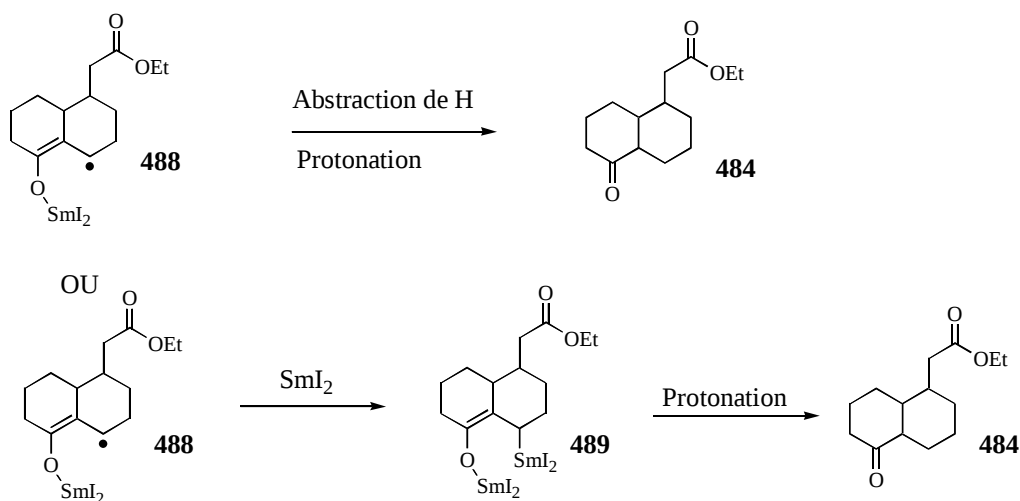


schéma 171

Sachant que la fonction ester α,β -insaturée est plus difficile à réduire que la fonction énone⁹, nous suggérons que le mécanisme réactionnel implique l'addition [1,4] du radical anion sur la fonction ester α,β -insaturée, afin de mener à la structure bicyclique **486**. Une fermeture biradicalaire ou encore l'addition [1,4] d'un organosamarien ne sont cependant pas à exclure, à ce stade de notre étude. La formation intermédiaire de l'énolate **485** va provoquer l'élimination du groupement acétate, générant une nouvelle fonction énone de type **487**. Celle-ci sera elle-même réduite pour permettre, après protonation, l'obtention du substrat **484**.



D'une manière générale, les radicaux formés **486** et **488** peuvent soit conduire à une nouvelle liaison C-H par abstraction d'hydrogène, soit subir une seconde réduction et former un organosamarien de type **489** qui sera ensuite protoné pour mener *in fine* à la décaline **484**.



⁹ Nous avons effectué des mesures de potentiel de réduction des deux fonctions par voltampérométrie cyclique afin de confirmer cette hypothèse. Ces mesures seront présentées au sous-chapitre 6.4.1

Voir aussi les données de la littérature : M. Schaebe, R.D. Little ; *J. Org. Chem.*, 3240, (61), 1996.

Ces conditions réactionnelles, exploitant l'iodure de samarium en tant qu'agent réducteur, nous ont permis pour la première fois d'aboutir à une cyclisation réductrice intramoléculaire entre la fonction énone d'une cyclohexénone et un ester α,β -insaturé.

Suite à ces recherches (1997-1998), nous avons également pris connaissance d'une cyclisation similaire effectuée dans les mêmes conditions réactionnelles par le groupe de Tori¹⁰ et publiée en l'an 2000, permettant la cyclisation du substrat **490** pour mener à un mélange de quatre stéréoisomères de l'hydrindane **491**.

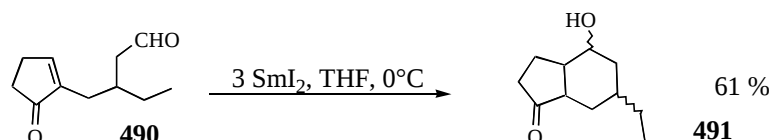


schéma 174

Cet exemple illustre la possibilité de réitérer la réaction sur le substrat **345** afin d'obtenir la décaline **483** (schéma 170). Nous nous attendons toutefois à une faible sélectivité au vu des résultats précédemment obtenus. Les études menées en parallèle¹¹ sur l'utilisation d'autres agents réducteurs s'avérant plus prometteuses, tant au point de vue du rendement que de la sélectivité, nous n'avons toutefois pas persévéré dans cette voie.

6.2. Conditions réductrices utilisant le Zinc

6.2.1 Quelques exemples de la littérature

Outre l'utilisation de l'iodure de samarium, de nombreuses autres méthodes présentées dans la littérature mènent à des cyclisations radicalaires. Par exemple, l'utilisation du vanadium(II)¹² conduit à la synthèse du substrat **493** et l'emploi du radical tributylétain¹³ permet d'obtenir des substrats bicycliques tels que **496**.

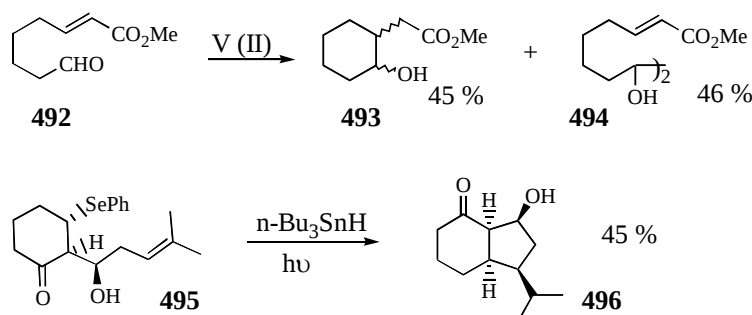


schéma 175

¹⁰ M. Sono, A. Hashimoto, K. Nakashima, M. Tori ; *Tetrahedron Lett.*, 5115, (41), **2000**.

¹¹ Voir sous chapitre suivant 6.3

¹² T. Inokuchi, H. Kawafuchi, S. Torii ; *J. Org. Chem.*, 4983, (56), **1991**.

¹³ I.-Y. C. Lee, J.H. Lee, H.W. Lee ; *Tetrahedron Lett.*, 4173, (35), **1994**.

E.J. Corey¹⁴ a mis au point une autre méthode de cyclisation, utilisant comme agent réducteur le zinc. La formation d'un intermédiaire radical alkoxy-silylé **498** est suivie par une cyclisation réductrice intramoléculaire, par réaction du radical sur une fonction oléfinique, aldéhydique ou ester α,β -insaturé.

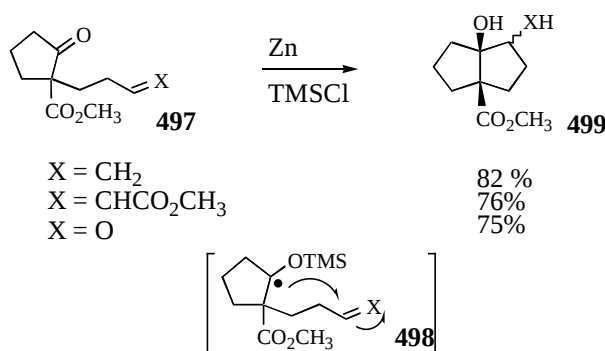


schéma 176

Malgré la diversité de ces exemples, ils ne contiennent pas d'information concernant des cyclisations radicalaires impliquant des fonctions énonnes endocycliques. Parmi les exemples précités, nous avons choisi d'appliquer la réaction de Corey. En effet, celle-ci donne, pour des substrats proches des nôtres, les rendements les plus prometteurs.

6.2.2 Tests de cyclisation sur le substrat 345

Nous avons appliqué les conditions mises au point par le groupe de Corey¹⁴, sur le substrat **345** précédemment synthétisé. Dans le cas de notre substrat **345**, trois carbonyles sont présents sous forme de trois fonctions différentes. Plusieurs scénarios sont donc envisageables. D'après quelques exemples présentés par Corey et repris précédemment au schéma 176, la fonction ester ne semble pas gêner la cyclisation.

D'un point de vue mécanistique, cette méthode comprend la formation intermédiaire d'un radical alkoxy-silylé de type **501**, par réduction d'une fonction cétonique en présence de TMSCl. L'auteur propose une fermeture radicalaire exocyclique de ce radical sur la fonction insaturée. Cette fermeture radicalaire est indispensable pour l'obtention de structures cycliques à partir de substrats oléfiniques. Cependant, dans le cas où le groupement insaturé est une fonction aldéhydique, nous pourrions envisager la réduction de cette fonction aldéhydique pour donner *in fine* le même produit soit par réaction avec la cétone, soit par couplage biradicalaire avec l'alkoxyradical formé sur la fonction cétonique.

¹⁴ E.J. Corey, S.G. Pyne ; *Tetrahedron Lett.*, 2821, (24), 1983.



schéma 177

Dans le cas du substrat **345**, et au vu de l'excès de zinc utilisé afin d'effectuer la réaction, différents mécanismes pourraient donner accès au produit recherché. Nous pouvons par exemple imaginer une réduction simultanée des deux fonctionnalités, aldéhyde et énone, conduisant à un couplage intramoléculaire biradicalaire ; plutôt que l'attaque [1,4] de l'alkoxyradical sur la fonction énone, ou encore une réduction de l'énone suivie de la cyclisation par réaction avec la fonction aldéhydique. L'application de ces conditions réactionnelles ne nous a cependant pas permis d'isoler le substrat bicyclique désiré.

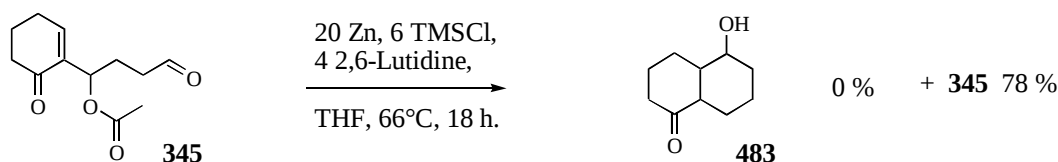


schéma 178

Le substrat **345** souffre d'un manque de réactivité dans ces conditions. En effet, le réactif est récupéré dans sa *quasi* totalité. Cette expérience atteste d'une différence de réactivité entre les cétones substituées telles que **497** et les énonnes α -substituée de type **345** qui font l'objet de notre étude.

6.3. Conditions réductrices utilisant le Lithium

6.3.1 Quelques exemples de la littérature

Le lithium est également utilisé dans la réduction de fonctions cétones¹⁵. Des cyclisations réductrices¹⁶, impliquant l'attaque d'un radical anion dérivé d'une cétone, d'un aldéhyde, ou d'une énone, sur des liaisons double ou triple, ont été précédemment effectuées en utilisant comme agent réducteur le lithium ou le sodium.

¹⁵ V. Rautenstrauch ; *Helv. Chem. Acta*, 402, (65), **1982**.

¹⁶ S.K. Pradhan, S.R. Kadam, J.N. Kolhe, T.V. Radhakrishnan, S.V. Sohani, V.B. Thaker ; *J. Org. Chem.*, 2622, (46), **1981**.

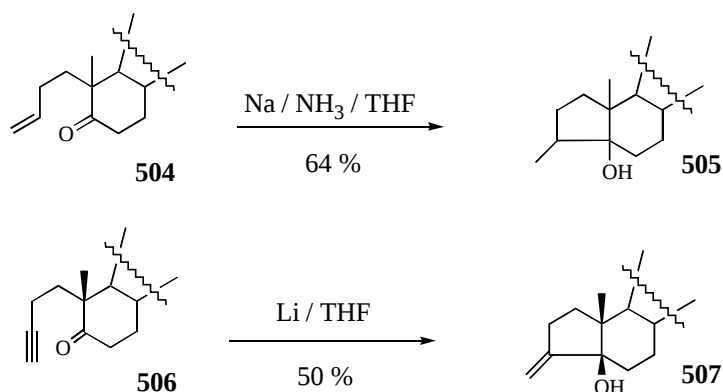


schéma 179

Le lithium et le sodium peuvent être utilisés afin de réduire des fonctions énone¹⁷ cycliques telles que **508** en cétone de type **513**. Cette réduction passe par la formation intermédiaire du radical énoate **509**, suivie par sa réduction en dianion **510** qui peut abstraire un hydrogène à l'ammoniac pour donner l'énoate **511**. Cet intermédiaire, après protonation, conduit au substrat **513**.

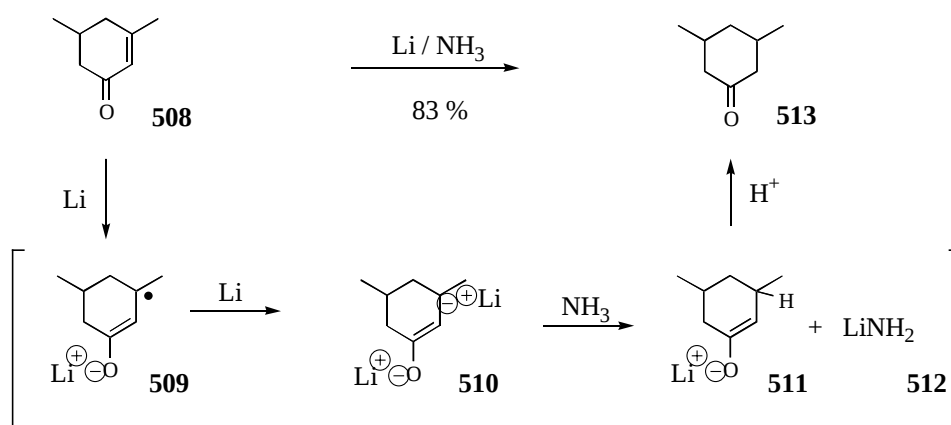


schéma 180

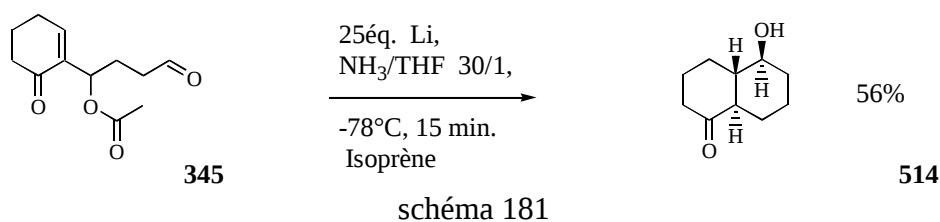
Connaissant les intermédiaires de réduction des énone par le lithium dans l'ammoniac, nous avons voulu tester l'influence de ce milieu réducteur sur nos substrats possédant une fonction énone ainsi qu'un second groupement insaturé. Nous avons utilisé le lithium, comme agent de réduction, dans nos recherches sur l'obtention de structures bicycliques par cyclisation réductrice intramoléculaire.

6.3.2 Tests de cyclisation sur le substrat **345**

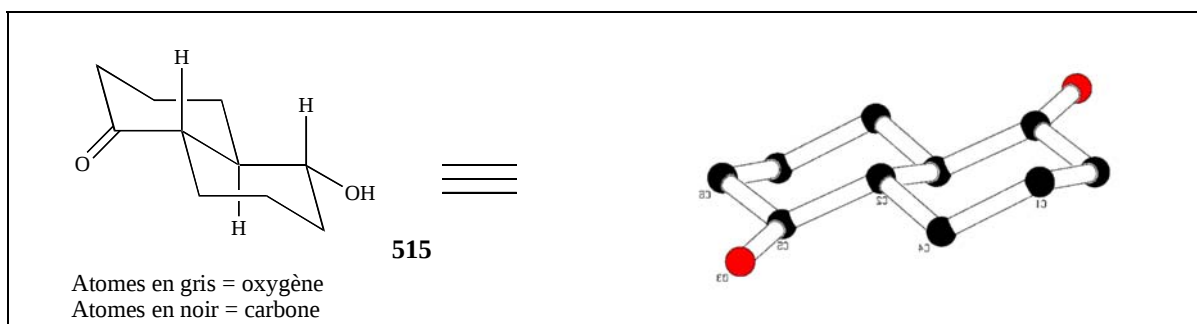
L'utilisation d'un excès de Lithium dans l'ammoniac, en présence de THF et dans un bain à - 78°C ; nous a permis, après 15 minutes de réaction, d'isoler la décane **514** avec

¹⁷ S.K. Pradhan ; *Tetrahedron*, 6351, (42), **1986** et références incluses.

un rendement de 56%. Cette réaction a fourni sélectivement un seul isomère de la structure bicyclique, sous forme d'un solide blanc cristallin.



La stéréochimie a été déterminée par l'étude des spectres à résonance magnétique nucléaire, effectués à 500 MHz en collaboration avec le Dr. R. Touillaux. Il s'agit d'une décaline *trans*, possédant le groupement substituant hydroxyle en position équatoriale. Cette stéréochimie a été confirmée par l'analyse du spectre de diffraction des Rayons X de ce substrat, après recristallisation dans un mélange dichlorométhane / pentane.



La stéréochimie *trans* du bicycle, ainsi que la position de la fonction alcool sur la même face que l'hydrogène en tête de pont adjacent, correspondent aux besoins de synthèse recherchés pour appliquer cette méthodologie à la construction de la Clérocidine. La synthèse d'un unique isomère de ce composé modèle, par cette méthode, nous a donc paru extrêmement prometteur. En effet, les trois centres stéréogéniques ainsi constitués possèdent la stéréochimie relative requise à l'élaboration du bicycle décaline de la Clérocidine.

6.3.3 Tests de cyclisation sur le substrat 420

Suite à ces fructueux résultats, nous nous sommes focalisés sur l'étude des cyclisations réductrices par le lithium dans l'ammoniac et nous avons appliqué les mêmes conditions réactionnelles au substrat **420** précédemment synthétisé.

Dans le cas de ce réactif **420**, la réitération des conditions réactionnelles permettant l'obtention de la structure bicyclique **514**, à partir du réactif **345**, nous a conduit aux produits de réductions **477** et **478**.

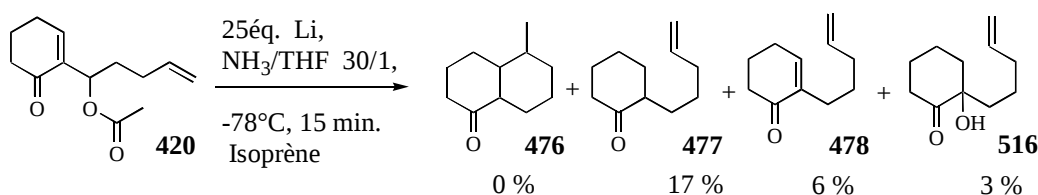


schéma 182

Tout comme nous l'avons précédemment expliqué, lors de l'utilisation de l'iodure de samarium, les substrats **477** et **478** proviennent de la réduction de la fonction énone, suivie par l'élimination du groupement ester par l'énolate intermédiairement formé¹⁸. Dans le cas du composé **478**, cette élimination est suivie par un réarrangement de la nouvelle fonction énone formée en une énone endocyclique. Dans le cas du produit **477**, cette élimination est suivie par une réduction de cette nouvelle fonction énone.

Nous avons également réitéré la réaction avec une plus faible quantité de Lithium (4 équivalents) et les résultats de réaction se sont avérés similaires, menant cependant à la formation du substrat **477** avec un rendement de 55 %.

Comme l'illustre le schéma 182, la fonction énone du substrat **420** est bien réduite. Cependant, elle donne les structures **477** et **478** et non pas le bicyclic **476**. L'absence de cyclisation pourrait provenir d'un problème de cinétique de réaction. En effet, la fonction énone une fois réduite en radical énoate, la cyclisation radicalaire serait soit plus lente que l'abstraction d'un hydrogène, soit plus lente que la réduction du radical en anion. Dans le cas du substrat oléfinique **420**, la réduction de la fonction énone en dianion rendrait la cyclisation impossible.

Nous avons voulu mettre à l'épreuve notre hypothèse de la double réduction trop rapide de la fonction énone en dianion, empêchant toute cyclisation avec un groupement oléfinique. Les fonctions aldéhyde et ester insaturé pouvant conduire à la formation de structures bicycliques, à la fois par un mécanisme radicalaire et par un mécanisme anionique, nous avons transformé l'oléfine terminale en époxyde. L'ouverture de l'époxyde, produisant un substrat bicyclique, pencherait en faveur d'un mécanisme anionique.

Nous avons synthétisé l'époxyde **517** par oxydation de l'oléfine terminale du substrat **420**. L'utilisation de *m*-CPBA¹⁹, dans le chloroforme, à 0°C, nous a fourni cet époxyde avec un rendement de 93 %.

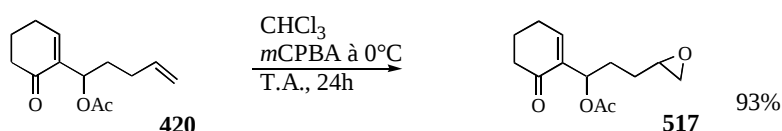


schéma 183

¹⁸ Voir mécanisme, schéma 169

¹⁹ *Practical organic chemistry*; Vogel's, 5^{ème} Ed., 1134.

M. A. Brimble, A.D. Johnston, R. H. Furneaux; *Tetrahedron Letters*, 3591, (38), 1997.

Nous avons appliqué les conditions de réduction du Lithium dans l'ammoniac à ce nouveau substrat. Aucun produit de cyclisation n'étant obtenu, nous ne pouvons tirer de conclusions mécanistiques. Les produits obtenus, **518** (12 %) et **519** (27 %) sont issus d'une réduction de la fonction énone endocyclique du réactif **517**, suivie par l'élimination du groupement acétate. Cette élimination entraîne la formation d'une nouvelle fonction énone, cette fois exocyclique. Comparativement à la synthèse des composés **477** et **478**, cette énone peut soit se réarranger pour donner le substrat **518** ou soit être réduite à son tour pour fournir le composé **519**.

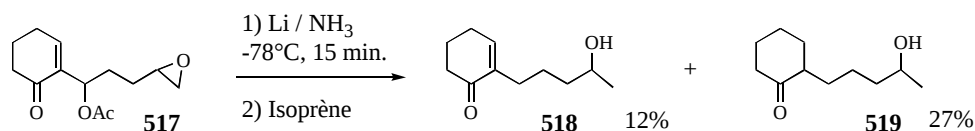
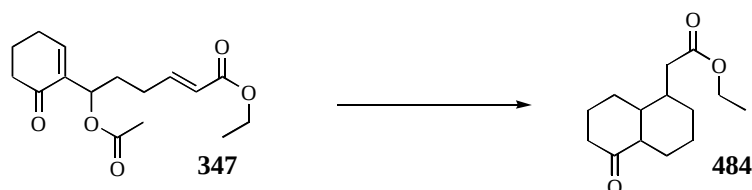


schéma 184

Sur ces produits **518** et **519**, la fonction époxyde a également été réduite²⁰ par le milieu réducteur. Cet essai n'a donc pas répondu à notre question mécanistique, une réaction concurrentielle ayant pris le pas sur notre tentative de cyclisation.

6.3.4 Tests de cyclisation sur le substrat **347**

Le milieu réducteur, fourni par le lithium dans l'ammoniac, nous a également permis d'isoler le bicyclic **484**.



Conditions réactionnelles	2 isomères 1 / 1
Excès Li, NH ₃ /THF, -78°C, Pas d'isoprène	16%
Excès Li, NH ₃ /THF, -78°C, Isoprène	68%
3 éq. Li, NH ₃ /THF, -78°C, Isoprène	47%

schéma 185

Au cours de la mise au point des conditions réactionnelles, nous avons observé que l'utilisation de trois équivalents de lithium permet de générer la décaline **484**, mais avec un rendement légèrement inférieur. Bien qu'il était intéressant de savoir que des résultats similaires pouvaient être obtenus avec trois équivalents de lithium, pour un éventuel « scaling-up » de la réaction, nous avons continué à travailler avec un excès de lithium pour des questions de facilité expérimentale, au vu de la petite masse du lithium et afin d'assurer un rendement optimum en composés bicycliques.

²⁰ H. C. Brown, S. Ikegami, J.H. Kawakami ; *J. Org. Chem.*, 3243, (35), 1970.

L'ajout de l'isoprène a pour objectif d'oxyder l'excès de lithium présent en fin de réaction. Nous l'insérons au milieu réactionnel avant le traitement en phase aqueuse. Son rôle est indispensable car, en son absence, le lithium en excès lors du traitement aqueux peut réduire les fonctions carbonyles nouvellement reformées. En effet, en absence d'isoprène, le brut réactionnel présente des produits secondaires possédant des fonctions hydroxyles visibles en *infra*-rouge et RMN H^1 .

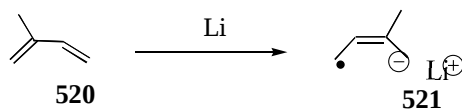


schéma 186

Dans le cas du substrat **347**, cette adjonction d'isoprène nous a permis d'augmenter le rendement en structure bicyclique de 16 à 68 %.

Les conditions réactionnelles optimum consistent donc en l'utilisation d'un excès de lithium dans l'ammoniac, en présence de THF, à -78°C , pendant cinq minutes, suivi de l'addition d'isoprène avant le traitement aqueux. Dans ces conditions, le substrat bicyclique **484** est synthétisé avec 68 % de rendement sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères, dans un rapport de un pour un en composés *trans*-décaline **522** et *cis*-décaline **523**.

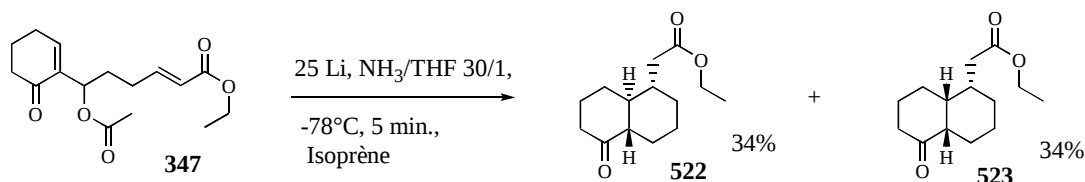


schéma 187

6.3.5 Méthode de détermination de la structure des deux isomères 522 et 523

La détermination de la configuration relative de ces deux isomères a constitué un défi intéressant. En effet, nous avons recherché à isoler séparément chacun des isomères afin d'en déterminer la structure. Cette opération s'est avérée extrêmement fastidieuse. La purification classique sur gel de silice nous a permis d'enrichir différentes fractions dans l'un ou l'autre isomère - avec un rapport de 1 / 3 après deux chromatographies sur gel de silice - mais ne nous a jamais permis l'obtention d'un isomère unique séparé. La chromatographie gazeuse nous permettait distinctement la séparation des deux molécules, mais les chromatographies gazeuses préparatives ayant été supplantées par les techniques d'HPLC, nous n'avons pu trouver le matériel nécessaire à l'élaboration de cette séparation par chromatographie gazeuse préparative.

Nous nous sommes donc tournés vers l'HPLC. Bien que l'HPLC analytique nous ait laissé présager une bonne résolution des structures, nous n'avons jamais réussi, en HPLC semi-préparative, à purifier chacun des composés bicycliques en quantité suffisantes aux analyses. Les essais que nous avons effectués en HPLC semi-préparative ne nous ont mené qu'à des pertes conséquentes en ces composés précieux à notre étude. Cela, sans nous permettre de séparation significative. La technique de l'HPLC s'est donc avérée inexploitable face à la séparation des deux isomères.

Nous nous sommes donc focalisé sur l'enrichissement progressif des fractions de séparation par chromatographie sur gel de silice. Cela nous a permis, malgré les pertes drastiques de rendement qui y ont été liées, d'utiliser les fractions enrichies en l'un ou l'autre isomère afin de déterminer, par la technique des découplages sélectifs en R.M.N., l'attribution des signaux du spectre carbone 13, pour chacun des deux isomères. Cette étude a été réalisée avec la collaboration du Docteur R. Touillaux, en résonance magnétique nucléaire 500 MHz. Sur base de ces valeurs, le spectre Hetcor du mélange de deux isomères nous a permis de déterminer la position de chacun des signaux correspondants aux différents protons des composés pour le spectre ^1H .

Nous avons pu tirer à profit la connaissance de la position exacte de chaque signal proton en spectroscopie R.M.N. ^1H . En effet, grâce à cette donnée, nous avons effectué pour certains protons une analyse *J-résolu*²¹. Cette étude a été réalisée avec la collaboration du Docteur B. Mathieux et de R. Dumeunier, en résonance magnétique nucléaire 500 MHz. Cette analyse *J-résolu* permet de mettre en évidence la valeur de constantes de couplage attribuées au proton étudié.

L'application de cette technique à l'analyse des deux décalines synthétisées nous a permis de déterminer, pour l'une d'entre elle, la stéréochimie relative des différents centres chiraux. En effet, sur base de la valeur de certaines constantes de couplages, il a été possible de déterminer la position axiale ou équatoriale de certains protons sur le bicycle décaline.

En effet, nous avons focalisé les fenêtres d'analyses sur les déplacements chimiques des protons positionnés sur les différents centres chiraux, à savoir les positions C10, C5 et C6 selon le schéma repris ci-dessous. La présence d'un signal à proximité du déplacement chimique du proton en C5 a provoqué une interférence avec les signaux de ce proton en C5 de sorte qu'aucune interprétation n'a pu être tirée de l'analyse *J-résolu* du proton positionné en C5. Par contre, des valeurs de constantes de couplage de doublets, que nous avons attribuées au couplages J^{10-5} et J^{6-5} ont été déterminées respectivement de l'ordre de 10 et 16 Hz pour les protons en positions C10 et C6. Or, une valeur aussi élevée de constante de couplage n'est possible, dans ces bicycles, que pour des protons en positions

²¹ *Spectroscopie J-résolu* : Comme le suggère le nom de l'expérience, l'utilité de cette technique réside dans la résolution des constantes de couplages. Cette méthode est souvent utilisée dans le cas des protons, vu sa capacité à séparer des multiplets superposés et à distinguer des multiplets donnant en R.M.N. proton des signaux équivalents (par exemple, un doublet de doublet de même constante de couplage et un triplet). Le spectre *J-résolu* est un spectre à deux dimensions (2D) et dans le cas de l'analyse des protons, il s'agit d'un cas d'analyse homonucléaire ($^1\text{H}\dots^1\text{H}$). Ce spectre 2D procure en abscisse la valeur des déplacements chimiques et en ordonnées le type de couplages et les valeurs des constantes de couplages.

R. Abraham, J. Fisher, P. Loftus ; *Introduction to NMR Spectroscopy*, Ed. : Wiley, 156-160, 1988.

axiales couplant avec un autre proton lui-même en position axiale. Nous avons pu en conclure la position axiale des trois protons en position C10, C5 et C6 et en déduire la jonction de cycle *trans* et la relation *cis* entre le proton en position C5 et la chaîne latérale en position C6.

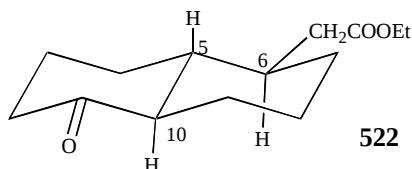


schéma 188

En ce qui concerne le second isomère, l'analyse en *J résolu* du spectre proton n'a pu nous aider car pour plusieurs protons déterminant (en C5 et C10), le déplacement chimique était exactement identique à celui d'un autre proton présent sur la structure, rendant difficile l'interprétation de l'analyse.

N'ayant pu déterminer la structure du second isomère par une analyse spectroscopique, nous avons étudié son comportement face à des conditions d'isomérisation des décalones²² *cis* en décalones *trans*.

Nous avons suivi par chromatographie en phase gazeuse le comportement du mélange des deux isomères **522** et **523**, placés dans des conditions terbutanolate / terbutanol, favorables à la formation du substrat thermodynamiquement plus stable.

Afin de valoriser la fiabilité de cette expérience, nous avons tout d'abord soumis à ces conditions réactionnelles le substrat **514** de stéréochimie connue. Celui-ci possède une structure *trans*-décaline et devrait donc rester stable dans les conditions réactionnelles. Ces faits se sont bien vérifiés expérimentalement. Nous n'avons observé aucune modification de substrat, en imposant au composé **514** les conditions réactionnelles méthanolate / méthanol. Les analyses en chromatographie gazeuse, représentant le substrat **514** avant et après réaction, sont illustrées au schéma 189.

²² T. Tokoroyama, T. Aoto ; *J. Org. Chem.*, 4151, (63), **1998**.

H. Hagiwara, T. Nakano, M. Kon-no, H. Uda ; *J. Chem. Soc. Perkin Trans*, 777, **1995**.

D. L. Boger, R. J. Maathvink ; *J. Am. Chem. Soc.*, 4003, (112), **1990**.

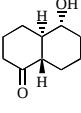
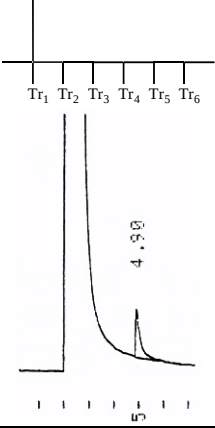
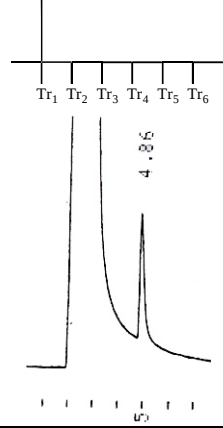
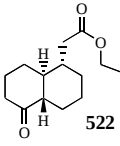
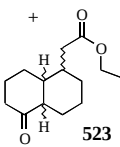
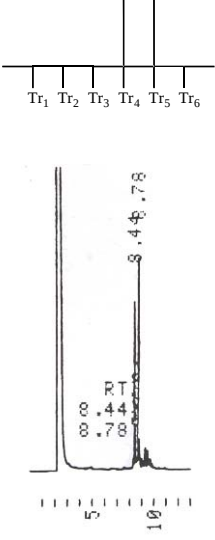
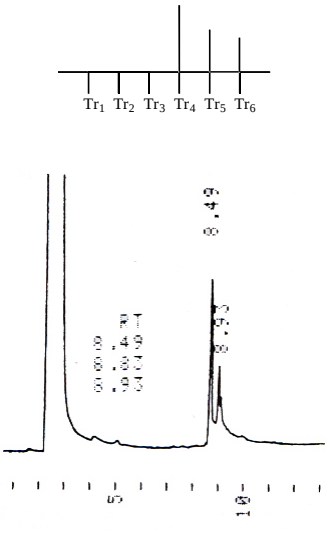
Réactif	Conditions réactionnelles	Illustration des analyses G.C. (Tr = Temps de rétention)	
		Avant isomérisation	Après isomérisation
Permabond SE-52 (95%Me, 5%Ph) 25m × 0.25mm :		180°C / 2' // 10°/1' - 290°	
 514	$\xrightarrow[\text{T.A.}]{\text{MeOH} / \text{MeO}^-}$		
 522  523 Isomère inconnu	$\xrightarrow[\text{T.A.}]{t\text{BuOH} / t\text{BuO}^-}$		

schéma 189

Dans le cas du mélange 522 et 523, trois scénarios étaient possibles. Soit aucune différence entre les chromatographies, avant et après l'exposition aux conditions basiques, ce qui correspondrait pour l'isomère inconnu à une structure *trans*-décالية possédant la chaîne latérale en position axiale. Soit la transformation de l'isomère inconnu en isomère connu, ce qui correspondrait pour l'isomère inconnu à une structure *cis*-décالية possédant la chaîne latérale du même côté que l'hydrogène en tête de pont adjacent. Soit encore la transformation de l'isomère inconnu en un autre substrat, ce qui est le cas de figure observé. Cette transformation signifie que l'isomère inconnu est un substrat *cis*-décالية qui isomérise en un substrat *trans*-décالية différent de celui que nous avons précédemment identifié, et donc possédant la chaîne latérale sur la face opposée à l'hydrogène en tête de pont, adjacent (voir schéma 190). Lors de l'utilisation du milieu méthanolate / méthanol sur le mélange 522 et 523, nous observons tout d'abord une transestérification en plus de l'isomérisation. Le schéma 189 représente un des spectres de

chromatographie gazeuse sur lequel on peut voir la transformation de l'isomère inconnu (Tr = 8,78 min.) en une troisième décalone (Tr = 8,93 min.).

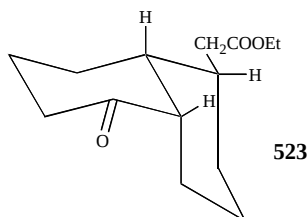


schéma 190

Suite à cette analyse, qui nous a permis d'identifier la stéréochimie du second isomère (523) formé lors de la réaction de cyclisation, nous pouvons récapituler à titre indicatif la réaction qui s'est produite comme étant l'isomérisation de 523 en 524 (schéma 191).

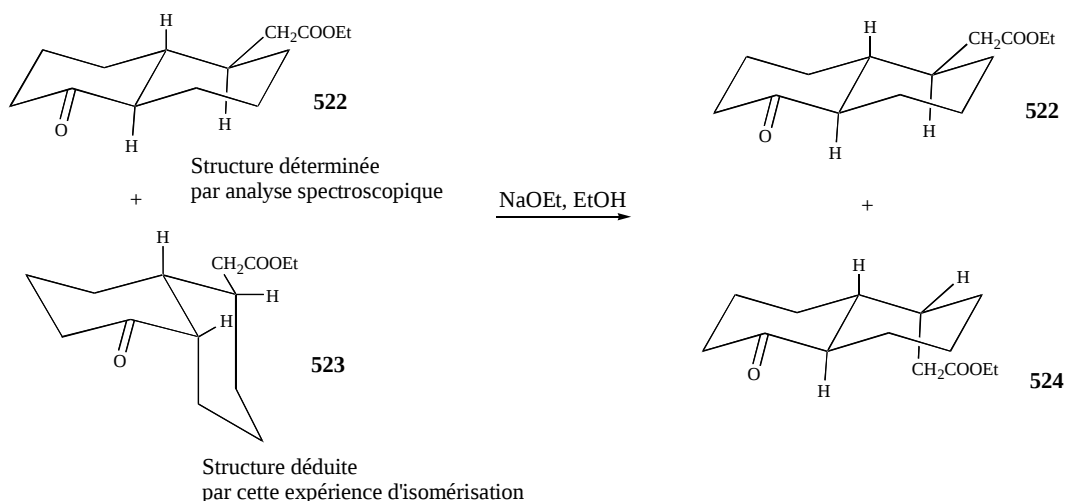


schéma 191

Afin d'acrédi ter nos résultats concernant la stéréochimie relative des deux structures bicycles obtenues par la cyclisation réductrice du substrat 347, nous avons tenté d'obtenir des composés cristallins, afin de pouvoir identifier leurs structures par diffraction des rayons X.

Pour ce faire, nous avons procédé à la modification de la fonction cétone en un groupement hydrazone. Nous avons choisi de former une tosylhydrazone²³ car la présence de cette fonction est connue pour conférer des propriétés de cristallinité à la plupart des

²³ W. Bamford, T. Stevens ; *J. Chem. Soc.*, 4735, 1952.

D. Farnum ; *J. Org. Chem.*, 870, (28), 1963.

T. Iida, T. Tamura, T. Matsumoto ; *Synthesis*, 957, 1984.

molécules qui la portent. De plus, les hydrazones sont aisément hydrolysables²⁴ pour retrouver la fonction cétone d'origine.

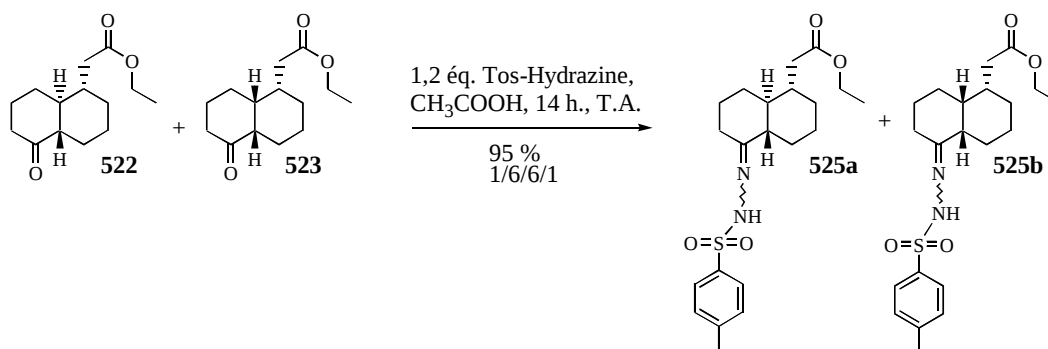


schéma 192

Suite à différents essais, 1,2 équivalents de tosylhydrazine dans l'acide acétique glacial, à température ambiante, durant quatorze heures, nous ont permis d'obtenir une conversion complète du mélange d'isomères **522** et **523**, en hydrazones **525**, avec un rendement de 95 %. Cette hydrazone **525** est isolée sous la forme d'un mélange de quatre isomères. Suite à une étude approfondie, l'HPLC en phase inverse, avec pour solvant un mélange CH₃CN/H₂O 65/35, nous a permis de séparer d'une manière analytique (mais non en semi-préparative) quatre isomères majoritaires. La technique de l'HPLC couplée à la spectrométrie de masse, nous a permis de déterminer avec certitude que ces quatre substrats sont les hydrazones désirées. La proportion relative des isomères suivant les données de l'HPLC s'établit suivant le rapport 1/6/6/1. Notre espoir de pouvoir confirmer nos précédentes déductions concernant la stéréochimie relative des bicycles **522** et **523**, par diffraction aux rayons x des substrats dérivés **525a** et **525b**, n'a cependant pas abouti, au vu de l'impossibilité de séparer les isomères, ainsi qu'au vu de leur état physique solide mais non cristallin. En effet, ces hydrazones ont bien un aspect physique solide mais de type mousseux et il ne nous a pas été possible d'isoler des cristaux de ces composés.

Le temps passant et, possédant une proposition cohérente pour la stéréochimie des substrats obtenus, nous avons préféré poursuivre nos recherches sur le caractère applicable de cette nouvelle réaction à d'autres réactifs, afin d'en déterminer les limites de synthèse ou encore son applicabilité aux substrats substitués de natures plus proches de ceux conduisant au corps décaline de la Clérocidine. Cette étude fait l'objet du chapitre sept.

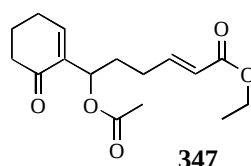
6.4. Discussion mécanistique

6.4.1 Etude voltampérométrique

Le substrat **347**, sur lequel nous avons effectué avec succès une cyclisation intramoléculaire grâce à l'utilisation d'un milieu réducteur, possède deux fonctions

²⁴ J. Whitesell, M. Whitesell ; *Synthesis*, 517, 1983.

insaturées, une énone et un ester α,β -insaturé, qui peuvent toutes deux être réduites dans les conditions réactionnelles, lithium / ammoniac.



Donc, formellement, d'un point de vue mécanistique, non seulement la cyclisation pourrait avoir lieu par un mécanisme radicalaire, biradicalaire ou anionique, mais en plus, elle pourrait avoir lieu dans un sens ou dans un autre, c'est-à-dire l'addition [1,4] de la forme réduite de l'énone sur la fonction ester α,β -insaturée ou encore l'addition [1,4] de la forme réduite de l'ester α,β -insaturée sur la fonction énone.

Quelques exemples de la littérature donnent à la fonction énone un potentiel de réduction légèrement inférieur à celui d'une fonction ester α,β -insaturée. Ces valeurs peuvent cependant être très proches, or, le potentiel de réduction est influencé par la nature du substrat. C'est pourquoi, nous avons pour objectif de déterminer la différence de potentiel de réduction entre ces deux groupements sur notre composé **347** et donc, de confirmer celle des deux fonctions qui est réduite en premier lieu, afin de pouvoir suggérer les chemins réactionnels intervenant dans la formation des structures bicycliques **522** et **523**.

6.4.1.1 Prérequis

Le groupe de R.D. Little²⁵ a étudié la réaction de cyclisation intramoléculaire grâce à une initiation électrochimique d'une variété de substrats possédant une fonction ester α,β -insaturée et une fonction aldéhydique ou cétonique.

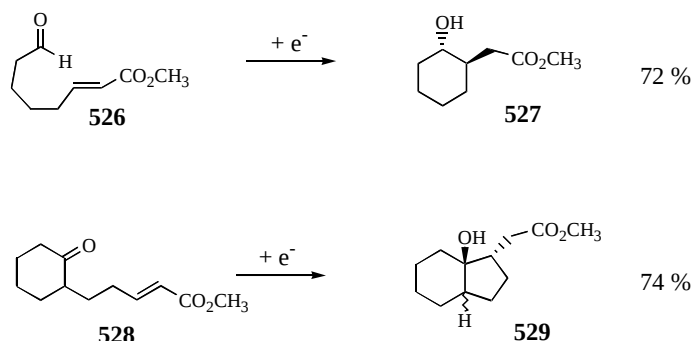


schéma 193

²⁵ R.D. Little, D. P. Fox, L. V. Hijfte, R. Dannecker, G. Sowell, R.L. Wolin, L. Moëns, M. M. Baizer ; *J. Org. Chem.*, 2287, (53), **1988**.

Ce groupe a prouvé que l'électrophore était l'ester α,β -insaturé et non la fonction cétone ou aldéhyde. Pour déterminer la nature de l'électrophore, ils se sont basés sur une étude de voltampérométrie cyclique, qui a permis de déterminer quelle était la fonction initialement réduite, ainsi que son potentiel de demi-vague. Par exemple, l'analyse voltampérométrique des substrats **533** et **534** a donné respectivement comme valeur de potentiel de demi-vague - 2,20 volt et - 2,14 volt, pour une mesure effectuée avec de l'eau comme source de proton et avec pour référence l'électrode au calomel. Le substrat **533** ne possédant pas de fonction aldéhydique, la valeur de potentiel mesurée correspond à la réduction du groupement ester insaturé. Dans le cas des substrats **534** et **535**, la valeur mesurée étant très proche de la référence **533**, ils peuvent conclure qu'il s'agit également de la réduction de la fonction ester insaturé. Cette mesure révèle donc l'identité de l'électrophore comme étant ce groupement ester insaturé.

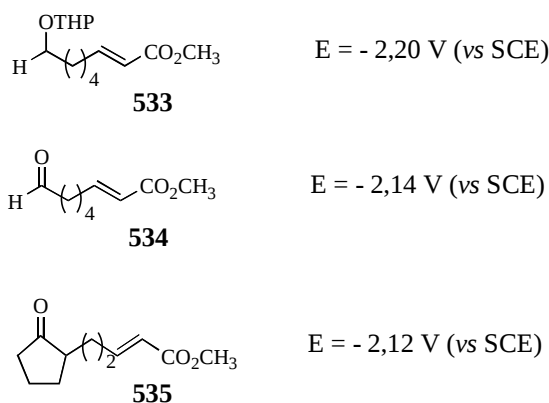


schéma 195

Cette étude ne fait nullement mention du comportement des fonctions énones vis-à-vis des groupements aldéhydiques et cétoniques ou encore vis-à-vis des esters insaturés.

6.4.1.2 Analyse

Comparativement à l'étude du groupe de Little, nous avons fait appel à la voltampérométrie cyclique afin de déterminer les potentiels de demi-vague des fonctions ester insaturé et énone, permettant de déduire laquelle de ces deux fonctions serait réduite en premier lieu.

Pour pouvoir déterminer le potentiel réducteur des différentes fonctions précitées sur le substrat **347**, nous avons tout d'abord élaboré la synthèse de composés modèles possédant séparément la fonction ester α,β -insaturée et la fonction énone dans un environnement comparable à celui du composé **347** afin d'obtenir sur ces composés des valeurs de potentiel de réduction comparables aux valeurs de potentiel de réduction du produit à étudier **347**. Pour réaliser cette étude, nous avons donc synthétisé les deux substrats **536** et **537**.

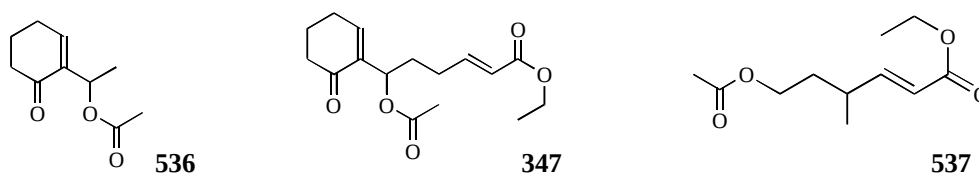


schéma 196

La possession de deux composés distincts, possédant chacun une des deux fonctions à étudier, nous permettra par comparaison des valeurs, d'attribuer les potentiels mesurés à l'une ou l'autre fonction du substrat **347**.

6.4.1.3 Synthèse des substrats **536** et **537**

La synthèse de la molécule **537** s'est effectuée à partir de l'alcool **538a**²⁶, par une simple réaction d'acylation. Nous avons choisi une réaction entre cet alcool et l'anhydride acétique catalysée par un acide de Lewis, à savoir le triflate de scandium, pour obtenir le produit désiré **537** avec un rendement de 99 %. Cette molécule contient une fonction ester α,β insaturée et en ε un groupement acétate, positionné comparativement aux deux mêmes fonctions dans le composé **347**.

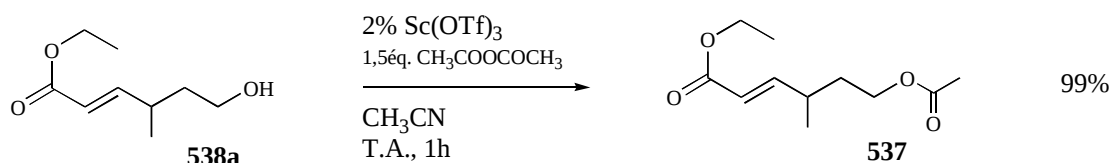
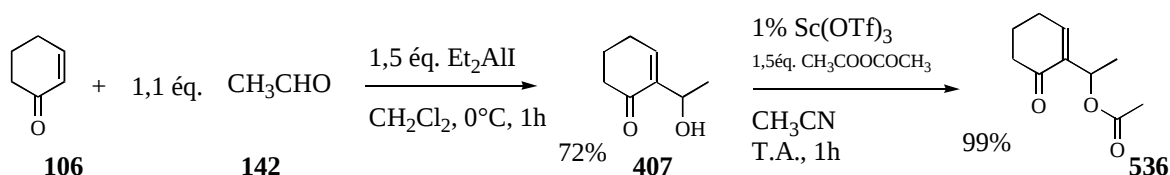


schéma 197

La synthèse du produit **536**, possédant une fonction énone cyclique substituée en α et ayant un groupement acétate sur la chaîne latérale, se réalise à partir de la cyclohexénone **106** par une séquence de deux réactions. Tout d'abord, une réaction entre la cyclohexénone et l'acétaldéhyde en présence d'iodure de diéthylaluminium pour obtenir l'alcool **407**, comme expliqué précédemment²⁷. Cette réaction est ensuite suivie d'une acylation catalysée par le triflate de scandium, et effectuée dans les conditions précitées, pour obtenir un rendement global de 72 % en produit désiré **536**.



²⁶ La synthèse de cet alcool **538a** sera décrite ultérieurement, Voir chapitre 7.2.1

²⁷ Voir chapitre 5.2.

schéma 198

6.4.1.4 Description de la technique de mesure

La voltampérométrie est le nom général donné aux techniques basées sur l'examen des courbes reliant les valeurs de potentiels aux intensités de courant. Le courant de diffusion contrôlé (I) augmente avec la différence de potentiel imposée jusqu'à ce que la valeur limite (I_D) soit atteinte. Comme le courant limite est caractéristique des ions présents, chaque ion peut être identifié par la mesure de son potentiel de demi-vague, c'est à dire le potentiel à mi-chemin entre le potentiel initial et le potentiel final de la vague, correspondant à la variation de courant. Dans cette technique, le potentiel appliqué à l'électrode (E) et le potentiel de demi-vague ($E_{1/2}$) sont définis par rapport à une électrode de référence. Nous avons utilisé en tant que référence une électrode à calomel (SCE). Pour électrode, nous avons utilisé une électrode à gouttes de mercure tombante représentée au schéma 199, car la surface de l'électrode est continuellement renouvelée, sous forme de gouttes formées à la fin d'un capillaire et tombant, ce qui évite la contamination de la surface de l'électrode.

schéma 199

La voltampérométrie consiste en une mesure de la valeur du courant lorsque le potentiel de l'électrode est modifié ; et l'équation de la vague polarographique, représentée au schéma 200, donne la relation mathématique entre le potentiel et le courant.

Equation de la vague polarographique : $E = E_{1/2} + \frac{RT}{nF} \cdot \ln [I_D - I/I]$

Si $I = I_D/2$, alors $E = E_{1/2}$

E = potentiel appliqué, $E_{1/2}$ = potentiel de demi-vague,
 R = constante des gaz parfaits 8,31 J/mol. °K, T = Température °K, F = constante de Faraday 96 500 C / mol., n = nombre de mole d'électron par mole d'analyte
 I = le courant, I_D = le courant de diffusion limite pour une concentration en substance à réduire tendant vers 0

schéma 200

Le principe expérimentale de la voltampérométrie est le suivant. Initialement, le potentiel est bas et le courant cathodique est dû à la migration des ions en solution. Une variation progressive du potentiel est appliquée et lorsque le potentiel approche du potentiel de réduction du soluté réductible, le courant cathodique augmente. Juste après, le potentiel dépasse le potentiel de réduction et le courant diminue en rapport avec la polarisation de concentration de l'électrode, puisqu'alors se trouve un manque de soluté réductible près de l'électrode.

schéma 201

Dans le cas de la voltampérométrie cyclique, suite à la réduction, le potentiel est remis progressivement à sa valeur initiale, permettant l'oxydation en retour dans le cas des réactions réversibles. La forme de la courbe est initialement comme celle d'une expérience à balayage linéaire. Ensuite, lorsque le potentiel varie en sens inverse et chute, il y a un rapide changement dans le courant dépendant de la concentration des espèces oxydables à proximité de l'électrode. Quand le potentiel est proche du potentiel requis pour oxyder l'espèce réduite, il y a un courant anodique important jusqu'à ce que l'oxydation soit complète. Le courant retourne alors à zéro.

6.4.1.5 Mesure des potentiels de réduction des substrats 536 et 537 et 347

Après divers essais, nous avons retenu les conditions de mesures donnant un blanc parfaitement plat pour une fenêtre de potentiel optimum. Nous avons effectué nos mesures²⁸ dans des solutions $2 \cdot 10^{-3}$ M en substrat réactif et 1M en sel électrolytique Et₄NBr, dans un mélange de solvant acétonitrile / eau dans un rapport 9 / 1. Nous avons utilisé comme électrode de référence, l'électrode au calomel (SCE) et comme électrode et contre-électrode, une électrode à goutte de mercure tombante et une électrode au platine.

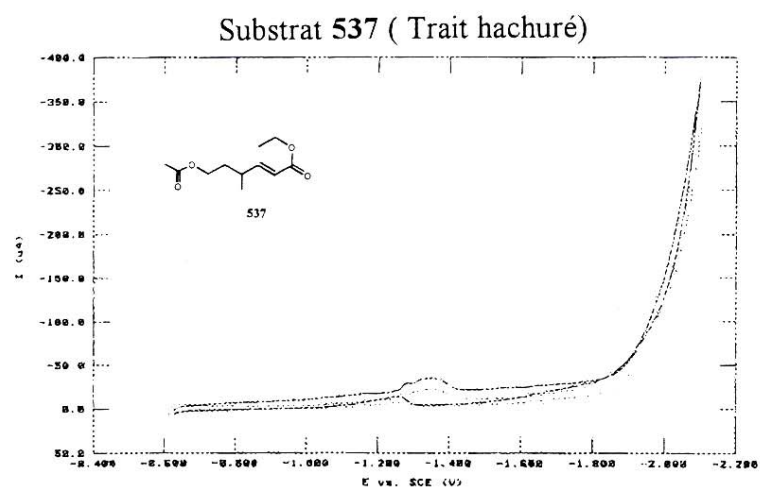
La fenêtre de balayage des potentiels s'étend de - 0,6 volt à - 2,1 volt, valeur limite imposée par le front de solvant dans les conditions de l'expérience. La vitesse de balayage est de 50 mVolt / seconde.

Nous avons ainsi déterminé la valeur du potentiel pour la réduction du substrat **536** comme étant égale à -1,85 Volt (vs SCE), la réduction du substrat **537** n'a pas lieu dans la

²⁸ Cette étude a été effectuée en collaboration avec le laboratoire du Professeur Claes, Université catholique de Louvain, Louvain-la-Neuve, Belgique.

fenêtre de potentiel expérimentalement accessible, nous pouvons en conclure que ce potentiel est supérieur en valeur absolue à - 2,1 volt. Enfin, le substrat **347** a montré un potentiel de réduction de valeur égale à - 1,82 Volt (vs SCE).

En abscisse E (V vs SCE), en ordonnée I (μA)



Trait continu = référence
= solution blanc

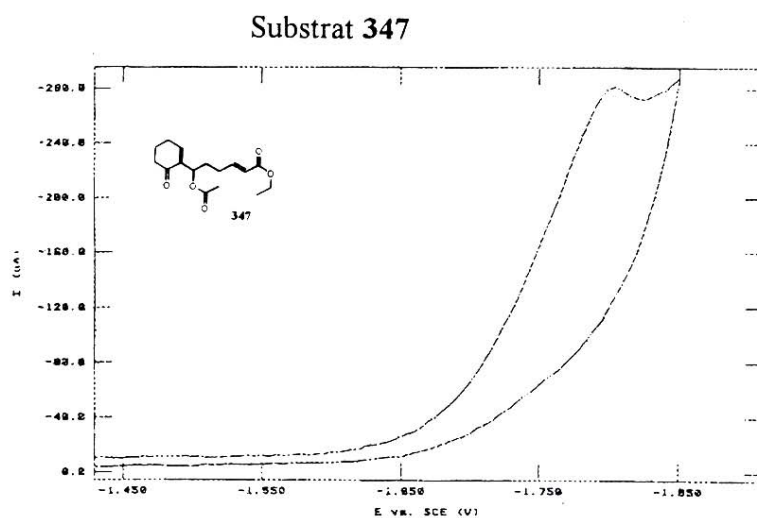
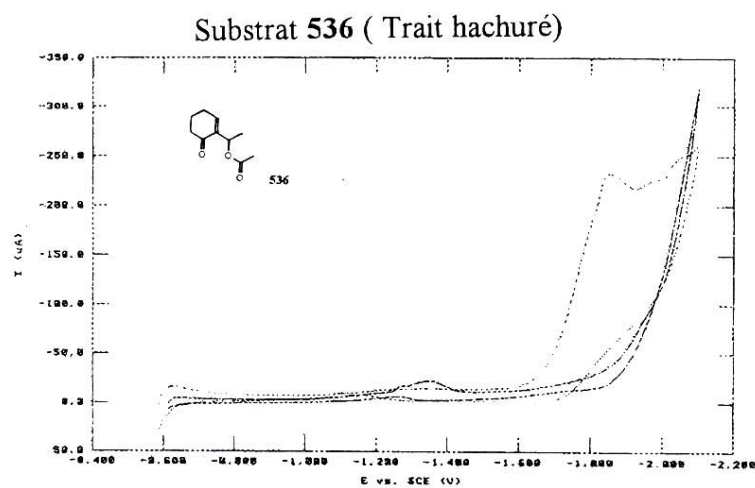


schéma 202

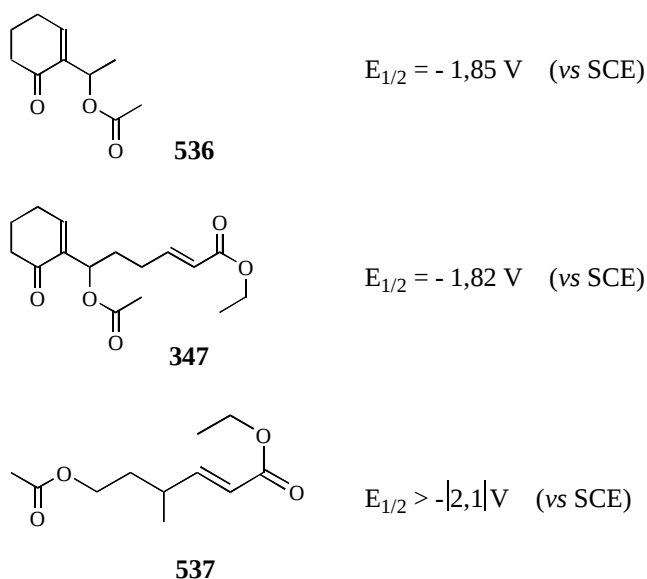


schéma 202

Une étude comparative indique, au vu de la proximité des valeurs de potentiel de réduction observées pour les substrats **536** et **347**, que la réduction observée à - 1,82 Volt pour le substrat **347** correspond à la réduction de la fonction énone. Nous déduisons de cette étude que le substrat **347** voit sa fonction énone réduite en premier lieu et celle-ci possède un potentiel de $E = -1,82 \text{ Volt (vs SCE)}$. Limité par la fenêtre de potentiel balayable dans ces conditions expérimentales, nous n'observons pas la réduction de la fonction ester sur le substrat **347** mais par comparaison avec le substrat **537**, nous pouvons déduire qu'elle a lieu à un potentiel supérieur en valeur absolue à -2,1 Volt. Toutefois, étant donné que nous ne voyons pas la courbe de réduction, il pourrait nous être suggéré de mesurer le nombre d'électrons échangés au potentiel de réduction de - 1,82 Volt sur le substrat **347**. Un seul électron transféré vérifierait de manière absolue que, dans le cas de ce substrat, les deux fonctions ne sont pas réduites au même potentiel. Or, afin de déterminer le nombre d'électrons échangés lors de la réduction, il faudrait pouvoir observer la courbe d'oxydation car le nombre d'électrons transmis n'est calculable que dans le cas des courbes aller-retour en voltampérométrie cyclique. Toutefois, les réactions de réduction des substrats testés **536**, **537** et **347** sont toutes trois irréversibles, la courbe retour d'oxydation n'est pas observée. En absence de cette donnée, nous pouvons utiliser comme argument supplémentaire la valeur de potentiel réducteur de - 2,20 V, mesurée par le groupe de Little dans des conditions expérimentales comparables aux nôtres, pour la réduction de la fonction ester sur le substrat **533**, assez proche en structure (schéma 195).

En conclusion, les données recueillies concernant les valeurs de potentiels de réduction déterminées pour la fonction énone des substrats **536** et **347**, permettent de compléter le tableau des réactivités étudié par le groupe de Little et présenté au schéma 195, en introduisant la réduction de la fonction énone en tant qu'électrophore sur un substrat possédant également un groupement ester α,β -insaturé.

6.4.2 Tests de cyclisation sur un substrat ne possédant pas le groupement acétoxy

Nous avons voulu vérifier l'importance, pour la cyclisation, de la présence d'un groupement acétoxy. Nous supposons que ce groupement est éliminé par un énolate intermédiaire, créé par la première réduction de la fonction énone endocyclique, et forme une seconde fonction énone qui est elle-même réduite dans les conditions de la réaction. Dans ce cas, la présence du groupement acétoxy ne devrait pas être indispensable à la cyclisation.

Nous avons effectué avec succès la cyclisation réductrice du substrat **538b**²⁹ dans les conditions mises au point précédemment et utilisant un excès de lithium dans l'ammoniac, à -78 °C. Nous avons isolé le bicyclic **539** avec 71 % de rendement sous forme d'un mélange de six isomères dans un rapport 30 / 5 / 29 / 20 / 7 / 4. Nous avons prouvé la présence des isomères dans ces rapports par un couplage d'analyses, chromatographie gazeuse et masse. Trois isomères sont fortement majoritaires. Ils sont présents dans un rapport 3 / 3 / 2.

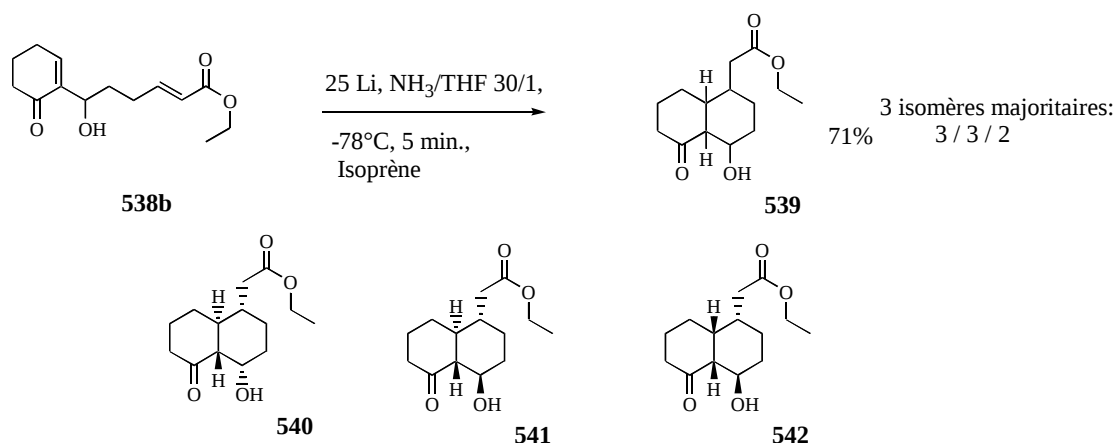


schéma 203

Parmi les huit stéréochimies relatives différentes possibles, nous attribuons les deux manquantes aux décalines *cis* et *trans* possédant les deux substituants en position axiale. Suite à l'analyse précédente, ayant prouvé l'obtention des substrats **522** et **523** à partir du réactif **347**, nous suggérons comme stéréochimie relative pour les trois isomères majoritaires les structures **540**, **541** et **542**. Vu la difficulté rencontrée lors des essais d'isolement de chacun des isomères, nous n'avons cependant pas prouvé cette proposition par une analyse spectroscopique.

En effectuant la réaction de cyclisation réductrice sur le substrat **538b**, nous avons confirmé que le groupement ester en position β du carbonyle n'est nullement indispensable

²⁹ La synthèse de ce précurseur **538b** sera décrite ultérieurement, Voir chapitre 7.3.1

à la réalisation de la cyclisation. Nous ne pouvons cependant rien conclure en ce qui concerne le moment de l'élimination du groupement acétoxy.

6.4.3 Discussion mécanistique

Les tentatives de cyclisation sur le substrat **420** ayant conduit à un échec, nous supposons que dans les conditions réactionnelles imposées, la réduction du radical anion **543** en dianion **544** est plus rapide que la réaction de cyclisation du radical anion sur la fonction oléfinique de la chaîne latérale.

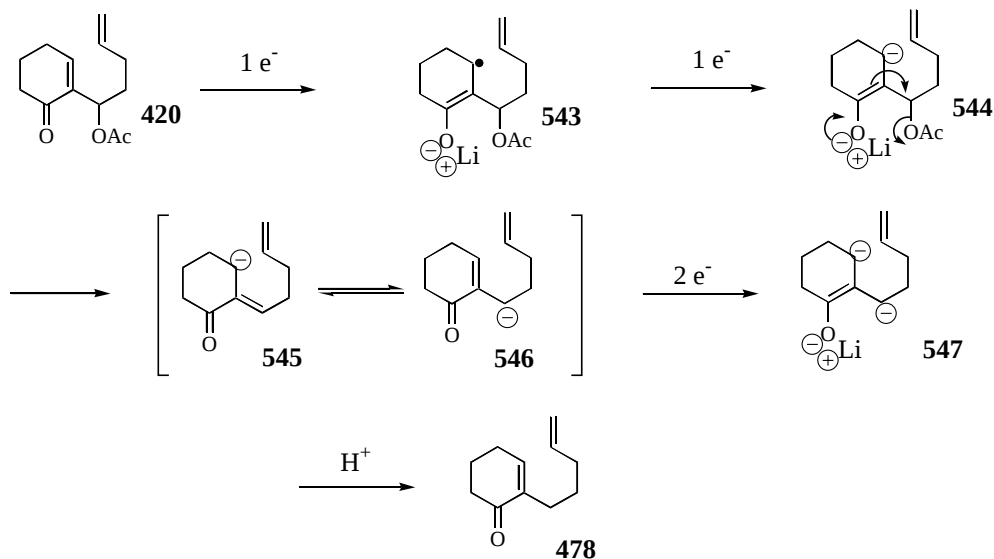
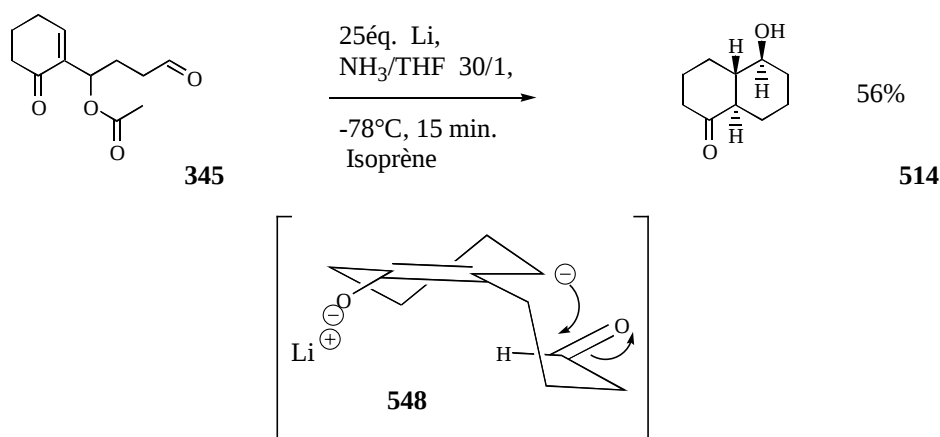


schéma 204

Par analogie, la cyclisation du substrat aldéhydique **345** menant à la décaline **514**, procède probablement *via* une cyclisation anionique, les réactions radicalaires sur les cétones et les aldéhydes étant plus difficiles³⁰.



³⁰ B. Giese, *Radicals in Organic Synthesis*, Pergamon Press, Series Editor : J.E. Baldwin, volume 5, page 14-16, 1986.

schéma 205

Cette interprétation ne nous conduit cependant pas forcément à conclure que la cyclisation a lieu de manière anionique sur le substrat **347**. En effet, les réactions radicalaires entre un radical et un ester insaturé sont de l'ordre de $3 \cdot 10^3$ fois plus rapide³⁰ qu'entre un radical et une oléfine primaire. Ceci s'explique par une réduction de la différence d'énergie entre la SOMO du radical et la LUMO de l'oléfine. L'augmentation de la vitesse d'addition du radical est donc liée à la présence du groupement capteur sur l'oléfine qui provoque une diminution de l'énergie de sa LUMO.

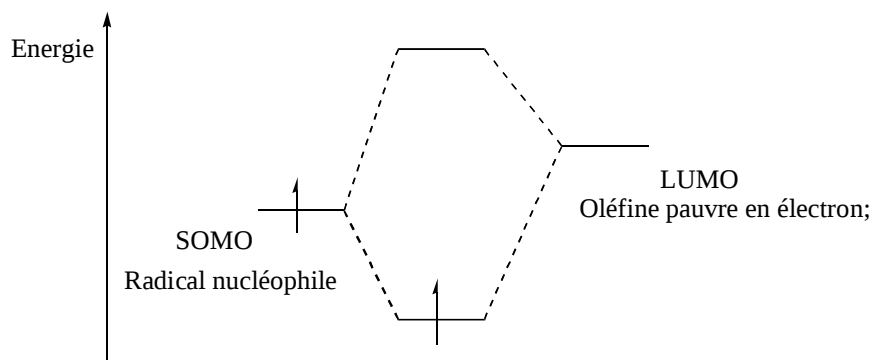


schéma 206

Nous pourrions donc envisager le mécanisme radicalaire repris au schéma 207 dans le cas de la cyclisation du substrat **347**. Nous avons déterminé la réduction première de la fonction énone ainsi que l'absence d'intervention du groupement acétoxy dans la cyclisation à proprement dit. Il reste cependant plusieurs possibilités en ce qui concerne les détails mécanistiques, comme par exemple : la formation d'une liaison ou d'une réduction avant une autre ; l'élimination du groupement acétoxy avant ou après la cyclisation - pouvant varier en fonction de la position axiale ou équatoriale - ; tout cela dépend des vitesses concurrentielles de réaction.

Il est possible que plusieurs voies soient simultanées pour mener à la même structure bicyclique. Le mécanisme que nous représentons au schéma 207 est donc repris à titre indicatif en dessinant les grandes étapes de la réactions.

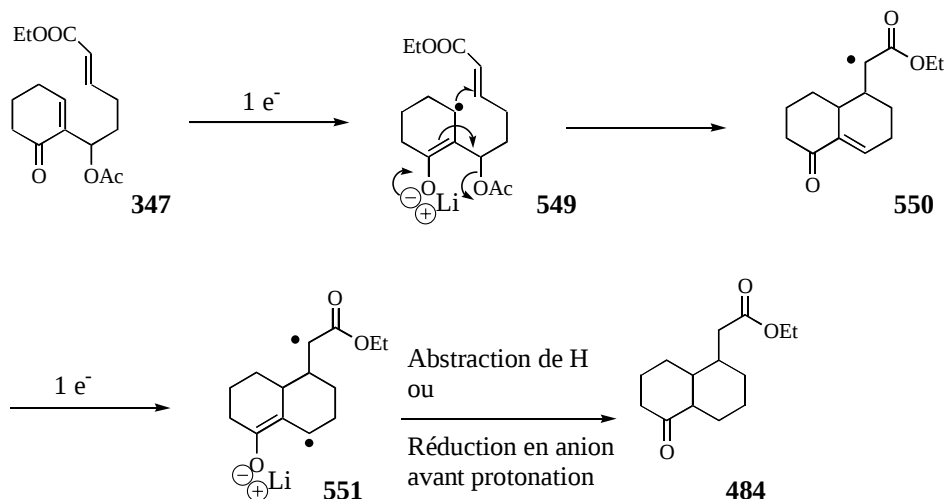


schéma 207

La structure **522** serait issue de l'état de transition de type **522a**, possédant la chaîne latérale en position extérieure au cycle ; tandis que la structure **523** proviendrait de l'état de transition de type **523a**, pour lequel la chaîne latérale serait positionnée sous le cycle et pourrait ainsi se coordonner au cation lithium. Dans ce cas, la fonction ester provoquerait un encombrement stérique pouvant favoriser l'approche d'un proton par l'autre face, menant à la formation d'une décaline *cis*.

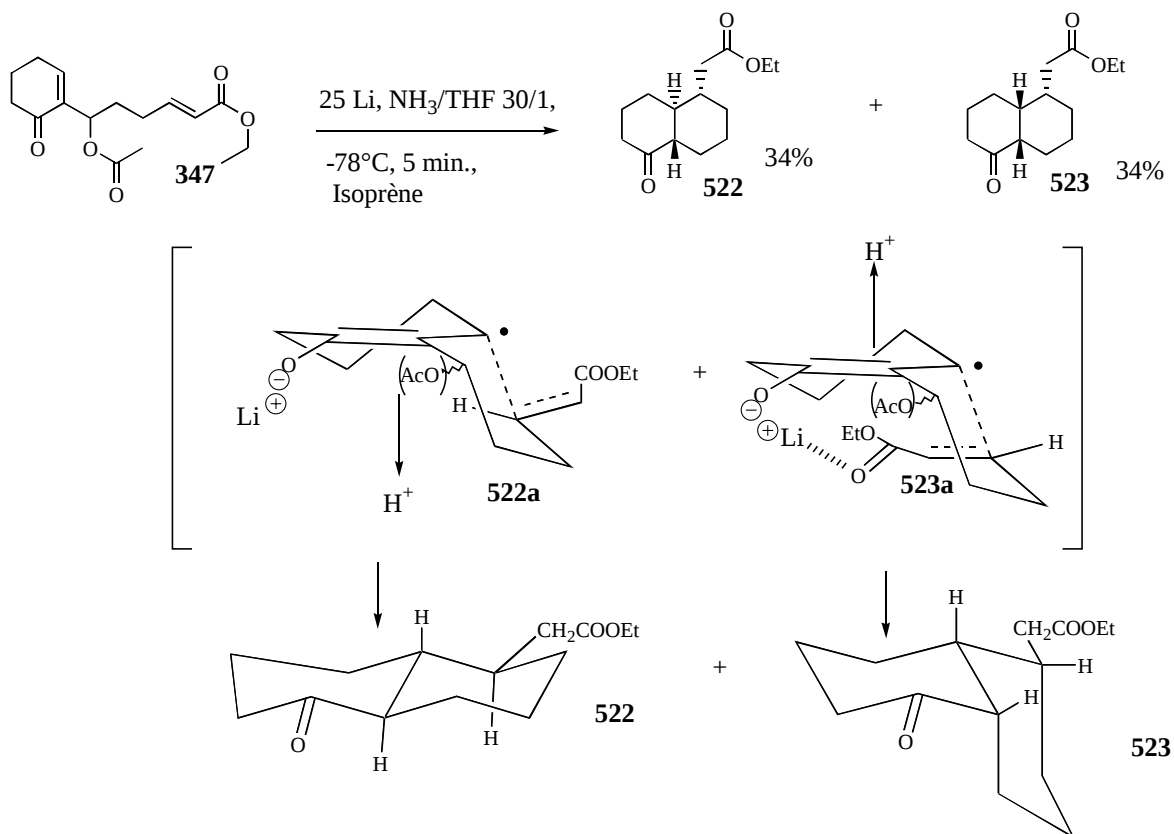


schéma 208

Notons également que les deux isomères formés possèdent la chaîne latérale en position équatoriale, ce qui minimise les interactions stériques 1-3 diaxiales.

Nous ne sommes cependant pas en mesure, avec les données dont nous disposons, d'affirmer un mécanisme réactionnel précis.

Les réactions d'oxydo-réduction possèdent un caractère assez complexe qui rend très difficile la prévision mécanistique. Nous pourrions aussi envisager une fermeture de cycle biradicalaire, le potentiel de réduction du lithium dans l'ammoniac étant suffisamment fort que pour réduire les différentes fonctions présentes.