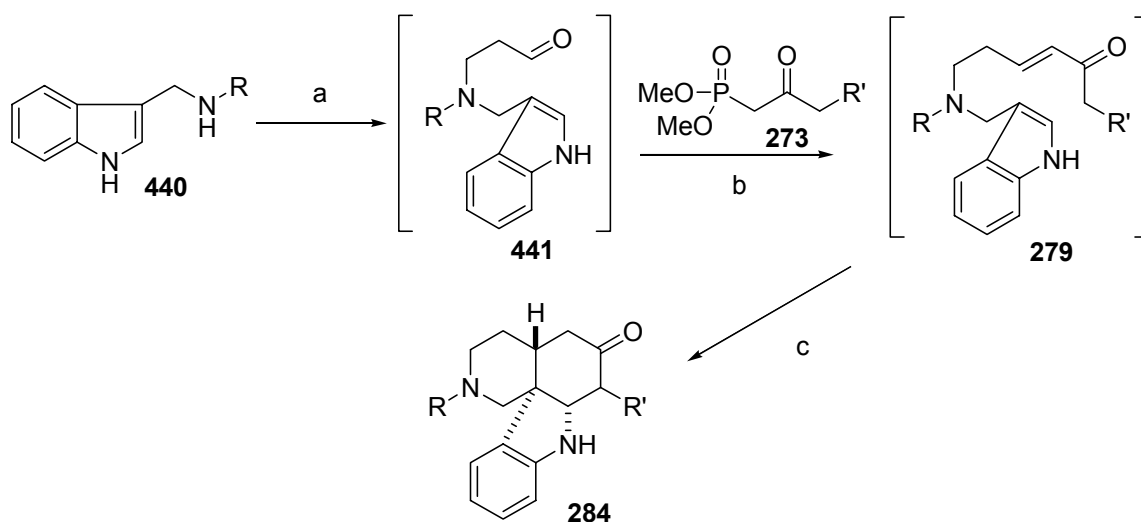


Etude de la polycyclisation anionique

VIII. ETUDE DE LA POLYCYCLISATION ANIONIQUE.

Lors de notre mémoire de licence, nous avons montré qu'il était possible d'obtenir les tétracycles **284** diversement substitués simplement à partir de l'acroléine, d'un β -céto-phosphonate **273** et d'un dérivé de la gramine **440**. Dans un premier temps, l'addition 1,4 de la gramine sur l'acroléine, en présence d'une quantité catalytique de DBU fournit le β -aminoaldéhyde **441** correspondant. Ce dernier n'étant pas stable en phase pure, il a été directement engagé dans une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons avec l'anion d'un β -céto-phosphonate, formé par l'addition de *t*BuOK à **273**, pour fournir théoriquement l'énone **279**. Malheureusement, jusqu'à présent, cette énone n'avait jamais été isolée ni même observée dans les bruts réactionnels. Nous pensions dès lors que cette énone se dégradait rapidement. C'est pourquoi nous avons effectué cette réaction en un pot, en additionnant une quantité catalytique de *t*BuOK. Cette dernière addition de base nous fournit alors le tétracycle **442** désiré avec un excellent rendement et une bonne diastéréosélectivité. A l'époque, la stéréochimie relative de la chaîne en α de la cétone n'avait pas pu être déterminée sans ambiguïté (Schéma 107).



(a) Acroléine, DBUcat (5mol%), THF, 0°C; (b) **273**, *t*BuOK (1 éq); (c) *t*BuOK (0,25 éq).

Schéma 107

C'est pourquoi, il nous a semblé important de continuer dans cette voie et de démontrer la versatilité de notre méthode. Dans ce chapitre, nous détaillerons les améliorations et les études mécanistiques que nous avons effectuées.

VIII.1. SYNTHÈSE DES GRAMINES.

VIII.1.1. Première approche.

Notre première approche est basée sur les résultats antérieurs du laboratoire. En effet, M. Southern a montré qu'il est possible de synthétiser l'imine **442** à partir de *n*-butylamine et d'indole carboxaldéhyde **243**. Une réduction au NaBH₄ dans l'éthanol fournit alors la gramine *N*-butylée **256** avec un rendement global quasi quantitatif (Schéma 108).

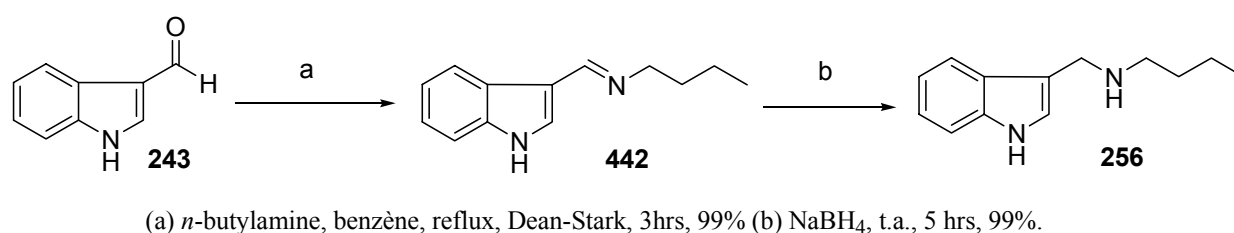


Schéma 108

Nous avons donc repris cette méthode et nous l'avons appliquée à diverses amines primaires pour obtenir les gramines **440** correspondantes avec des rendements similaires (Schéma 109, Tableau 3).

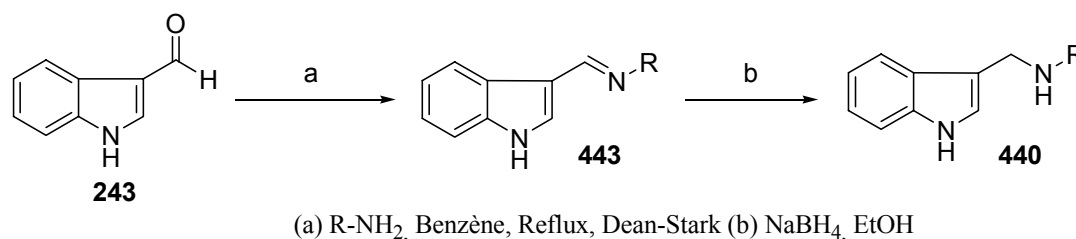
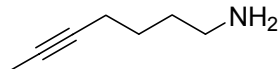
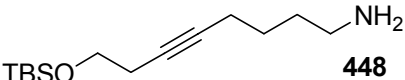


Schéma 109

Tableau 3

Entrée	R	Rendement pour la condensation	Rendement pour la réduction
1	444	99%	99%
2	445	99%	98%
3	446	99%	92,5%

4		96%	99%
5		91%	77%

VIII.1.2. Seconde approche.

Dans un second temps, nous nous sommes rendu compte que certaines amines n'étaient pas accessibles. Nous avons dès lors inversé la stratégie en utilisant, cette fois, divers aldéhydes fonctionnalisés et la gramine-NH₂ **450**⁷⁴, accessible à partir du cyano-indole **449** commercial ou aisément obtenu au départ de l'indole carboxaldéhyde **243**⁷⁵ (Schéma 110).

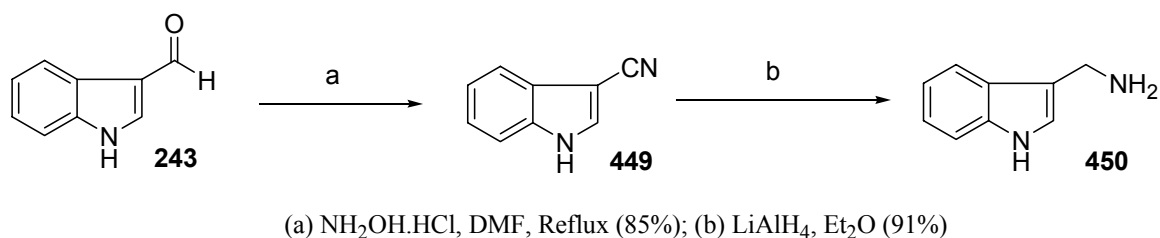


Schéma 110

Il s'est avéré que cette méthode était particulièrement efficace pour des aldéhydes aromatiques. Par contre, l'utilisation d'aldéhydes aliphatiques donne lieu à un produit de structure inconnue qui ne possède pas de fonction imine (Schéma 111, Tableau 4).

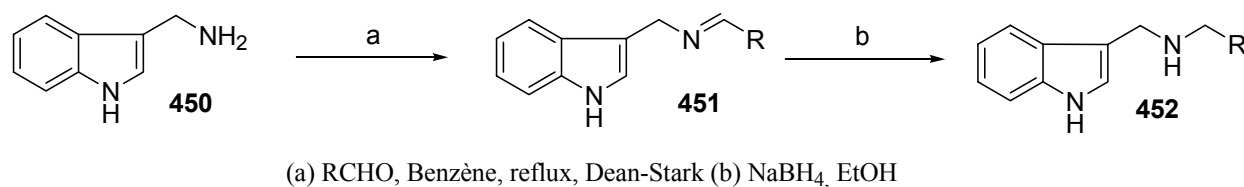
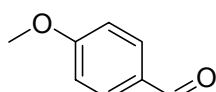


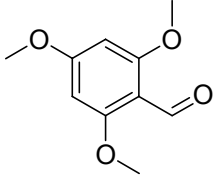
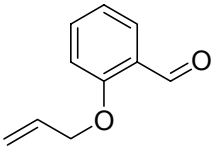
Schéma 111

Tableau 4

Entrée	RCHO	Rendement pour la condensation	Rendement pour la réduction
1		99%	99%

⁷⁴ Gower, B.G.; Leete, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3683.

⁷⁵ Kasahara, A. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **1991**, JP 03083969.

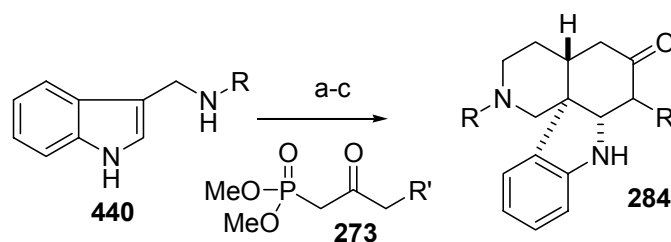
2	 454	99%	89,5%
3	 455	99%	98%
4	<i>n</i> -Butanal	0%	-

Nous avons donc, à ce moment, deux méthodes pour synthétiser de manière efficace des gramines diversement substituées. De plus, nous avons également à notre portée une méthode pour synthétiser divers β -céto-phosphonates (cfr. Chapitre 5). Nous étions dès lors prêt à étudier plus en détail la polycyclisation anionique.

VIII.2. SYNTHÈSE DES TETRACYCLES.

VIII.2.1. Application des travaux préliminaires.

Nous avons appliqué la méthodologie décrite durant notre mémoire afin de synthétiser une large gamme de tétracycles diversement substitués. La base utilisée pour l'oléfinatation de Horner-Wadsworth-Emmons a été le *t*BuOK, qui est très souvent utilisée dans la littérature pour ce genre de transformations⁷⁶ (Schéma 112, Tableau 5).

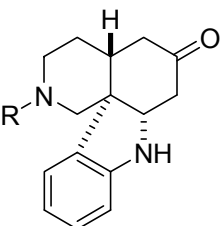
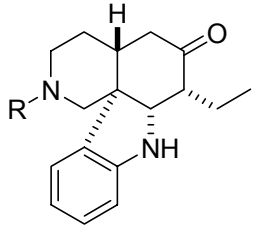
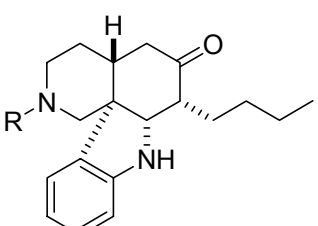
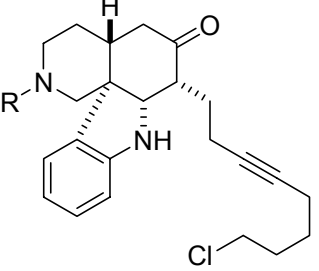
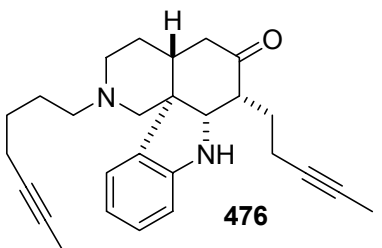
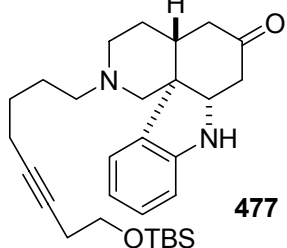
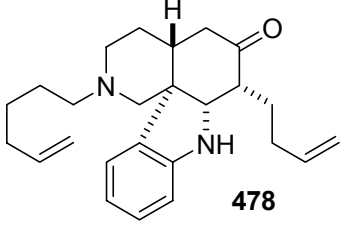


(a) Acroléine, DBUcat (5mol%), THF, 0°C; (b) **273**, *t*BuOK (1 éq); (c) *t*BuOK (0,25 éq).

Schéma 112

⁷⁶ Loupy, A.; Sogadji, K.; Seyden-Penne, J. *Synthesis* **1977**, 126; Etemad-Moghadam, G.; Seyden-Penne, J. *Synth. Commun.* **1984**, 14, 565.

Tableau 5

Produit	Rendement (%)	produit	Rendement (%)
	R = PMB 55% 466 = Allyl 45% 467		R = PMB 22% 468 = Allyl 25% 469
	R = PMB 60% 470 = Allyl 65% 471 = (OMe) ₃ (C ₆ H ₂)CH ₂ 59% 472 = AllylO(C ₆ H ₄)CH ₂ 58% 473		R = PMB 71% 474 = Allyl 54% 475
	49%		38%
	57%		

La stéréochimie relative des divers tétracycles a pu être déterminée grâce à la diffraction des rayons X du dérivé **470** cristallin. Par analogie en RMN-¹H et ¹³C, nous en avons conclu que tous nos tétracycles possédaient la jonction de cycle *trans* au niveau du noyau isoquinoléique et que la chaîne au pied de la cétone se trouvait en position α . De plus, nous avons observé que cette stéréochimie induisait une conformation bateau du cycle B possédant la fonction cétone. Ceci aura une influence non négligeable sur la suite du projet (Schéma 113).

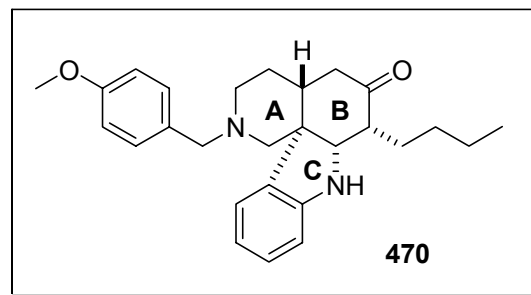
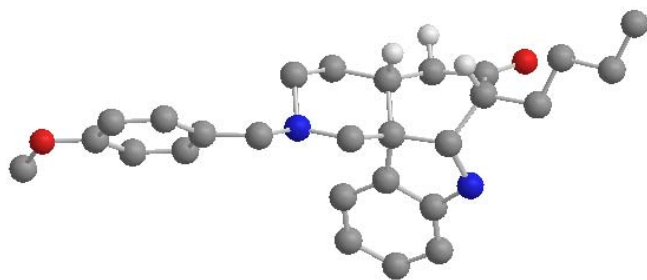


Schéma 113

Cependant, nous avons remarqué que le contrôle de la diastéréosélectivité se voyait parfois fortement altéré en fonction du lot de *t*BuOK que nous utilisons. En effet, sans en connaître la raison, nous observons un pourcentage non négligeable de tétracycle **479**, possédant toujours la jonction de cycle *trans*, mais dont la chaîne au pied de la cétone possédait maintenant la stéréochimie β (Schéma 114).

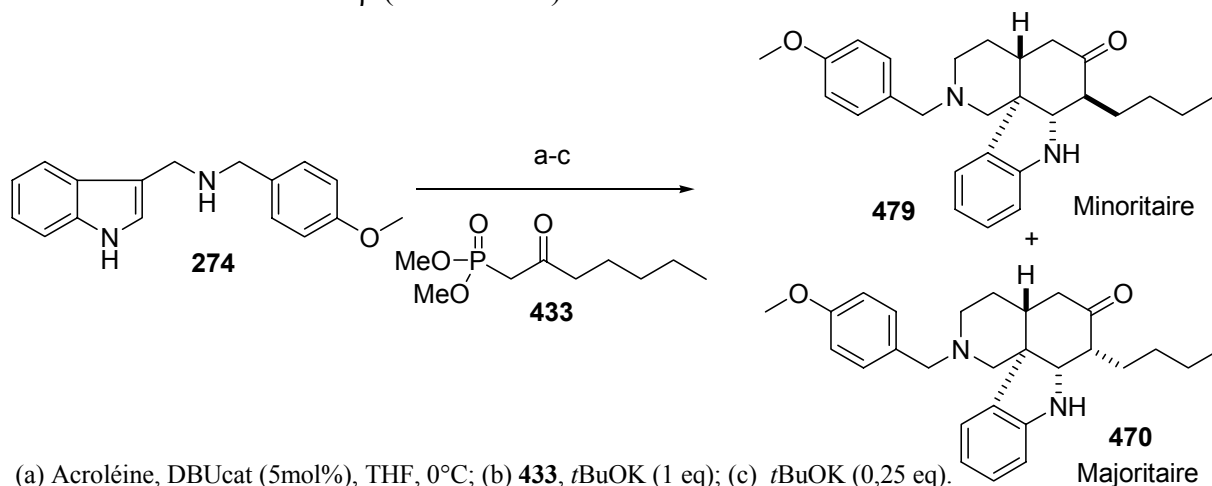


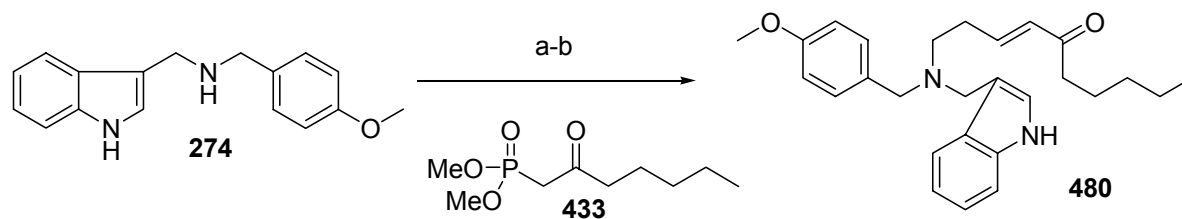
Schéma 114

VIII.2.2. Modification de la base.

Conséquemment à ce manque de reproductibilité, provenant très clairement de la base utilisée, nous avons tenté d'effectuer la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons avec d'autres bases. Il s'est avéré que l'utilisation de K_2CO_3 , de Cs_2CO_3 ⁷⁷ ou du mélange LiCl/DBU⁷⁸ ne donnait pas lieu à la formation de l'énone désirée. Nous invoquons une dégradation rapide du β -aminoaldéhyde. Par contre, l'utilisation d'hydroxyde de césium monohydraté conduit rapidement à la formation de l'énone **480** désirée qui, pour la première fois, put être isolée avec un excellent rendement et caractérisée (Schéma 115, Tableau 6).

⁷⁷ Sinisterra, J.V.; Barrios, J.; Mouloungui, Z.; Delmas, M.; Gaset, A. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1991**, 100, 267.

⁷⁸ Blanchette, M.A.; Choy, W.; Davis, J.T.; Essensfeld, A.P.; Masamune, S.; Roush, W.R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2183.



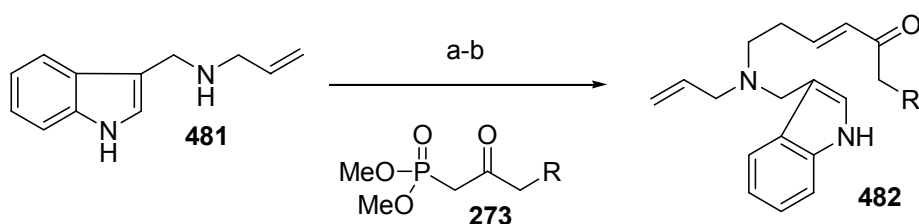
(a) Acroléine, DBUcat (5mol%), THF, 0°C; (b) **433**, Base (1 éq), Conditions

Schéma 115

Tableau 6

Entrée	Bases	Conditions	Rendement
1	<i>t</i> BuOK	THF, t.a.	<5%
2	LiCl / DBU	THF, t.a.	0%
3	Cs ₂ CO ₃	DCM, t.a.	0%
4	CsOH.H ₂ O	THF, t.a.	95%

Bien que cette énone **480** soit peu stable à température ambiante, elle a pu être purifiée sur gel de silice à -100°C et stockée plusieurs mois à -20°C. Plusieurs énonés **482** diversement substitués furent ainsi synthétisés avec de bons rendements (Schéma 116, Tableau 7).

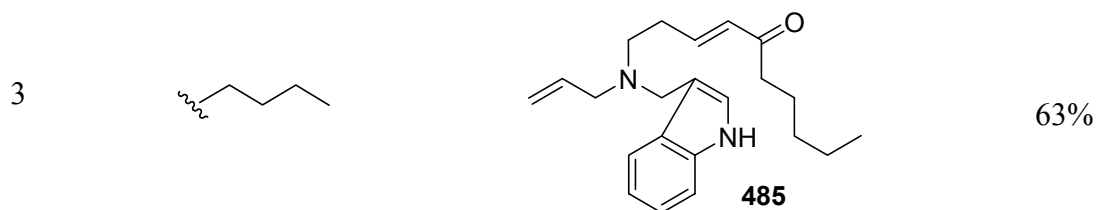


(a) Acroléine, DBUcat (5mol%), THF, 0°C; (b) **273**, CsOH.H₂O (1 éq), THF

Schéma 116

Tableau 7

Entrée	R	Produit	Rendement
1			67%
2			63,5%



L'obtention avec de bons rendements des énone décrites ci-dessus nous a permis d'étudier plus en détail l'étape de polycyclisation. En effet, il nous a été possible maintenant d'utiliser différentes bases, dans différentes conditions, et d'observer les variations de rendement et de diastéréosélectivité. En règle générale, nous avons toujours obtenu les tétracycles possédant une jonction de cycle *trans*. Par contre, la stéréochimie de la chaîne en α de la cétone varie fortement en fonction de la base utilisée. De par son accès aisé, nous avons effectué nos tests d'optimisation sur l'énone **480** (Schéma 117, Tableau 8).

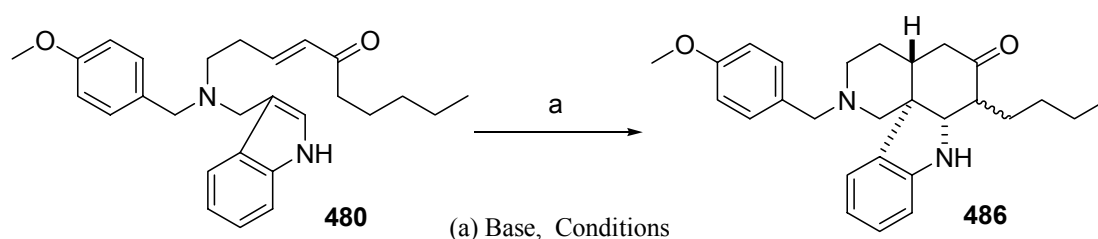


Schéma 117

Tableau 8

Entrée	Bases	Conditions	Rendement	Rapport α/β
1	<i>t</i> BuOK	THF, t.a.	85%	3/1
2	<i>t</i> BuOLi	THF, t.a.	85%	100/65
3	Cs ₂ CO ₃	DCM, t.a.	0%	-
4	Ti(O ^{<i>i</i>} Pr) ₄	DCM, t.a.	0%	-
5	Ba(O ^{<i>i</i>} Pr) ₂	Benzène, t.a.	96%	2/1
6	Zr(O ^{<i>i</i>} Pr) ₄ . ^{<i>i</i>} PrOH	Benzène	0%	-
7	Zr(O ^{<i>t</i>} Bu) ₄	Benzène	0%	-
8	CsOH.H ₂ O	THF, t.a.	73%	7/3
9	CsOH.H ₂ O	THF, H ₂ O, t.a.	85%	>95/5

Dans un premier temps, nous avons été surpris de constater que l'utilisation de *t*BuOK, employé précédemment, conduit au tétracycle désiré avec un excellent rendement de 85% mais avec une médiocre diastéréosélectivité. L'utilisation du *t*BuOLi fournit l'adduit **486** avec le même rendement mais un appauvrissement du rapport en les deux diastéréoisomères est observé. Le carbonate de césium, l'isopropoxyde de titane et le tétra-terbutoxyde de zirconium ne donnent aucune réaction au contraire de l'isopropoxyde de barium qui donne très rapidement le tétracycle avec 96% de rendement et une diastéréosélectivité de 2/1 en faveur de l'isomère α . Dans le cas de l'hydroxyde de césium, nous avons observé un effet du solvant

très important. En effet, en milieu "anhydre", la polycyclisation nous donne 73% de rendement et une diastéréosélectivité de 7/3. Par contre, lors de l'utilisation d'un mélange THF/H₂O (1/1), le produit est isolé avec un excellent rendement et une diastéréosélectivité presque parfaite. En RMN-H¹, seul l'isomère α est observé.

L'isopropoxyde de zirconium, quant à lui, nous a fourni une information cruciale. En effet, lors de l'utilisation d'un équivalent de ce dernier, nous observons la formation du produit spirannique **488**, issu de l'addition [1,4] intramoléculaire de l'énamine indolique sur l'énone. Ce composé spirannique étant impossible à purifier sur gel de silice, nous l'avons préparé en tube RMN dans le THF-d₈. L'analyse RMN-H¹ nous indique la présence d'un seul diastéréoisomère. L'énolate de zirconium ne semble pas assez réactif que pour effectuer l'imino-aldol intramoléculaire. Nous pouvons mettre ces résultats en parallèles avec ceux obtenus par G. Stork⁷⁹ lors de la synthèse de divers *trans*-hydrindanes. C'est, malgré tout, la première fois que nous observons un intermédiaire de la polycyclisation anionique. Nous avons ensuite ajouté un équivalent d'hydroxyde de césium et obtenu le tétracycle **471** avec une conversion complète (Schémas 118, 118 a, 118b et 118c).

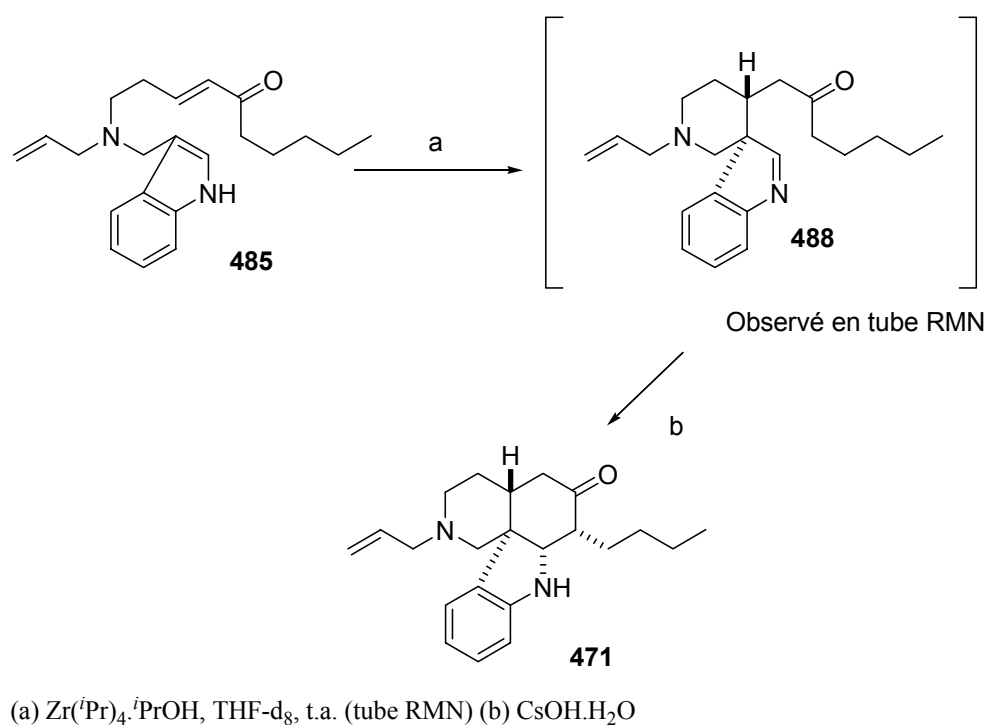


Schéma 118

⁷⁹ Stork, G.; Shiner, C. S.; Winkler, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 310.

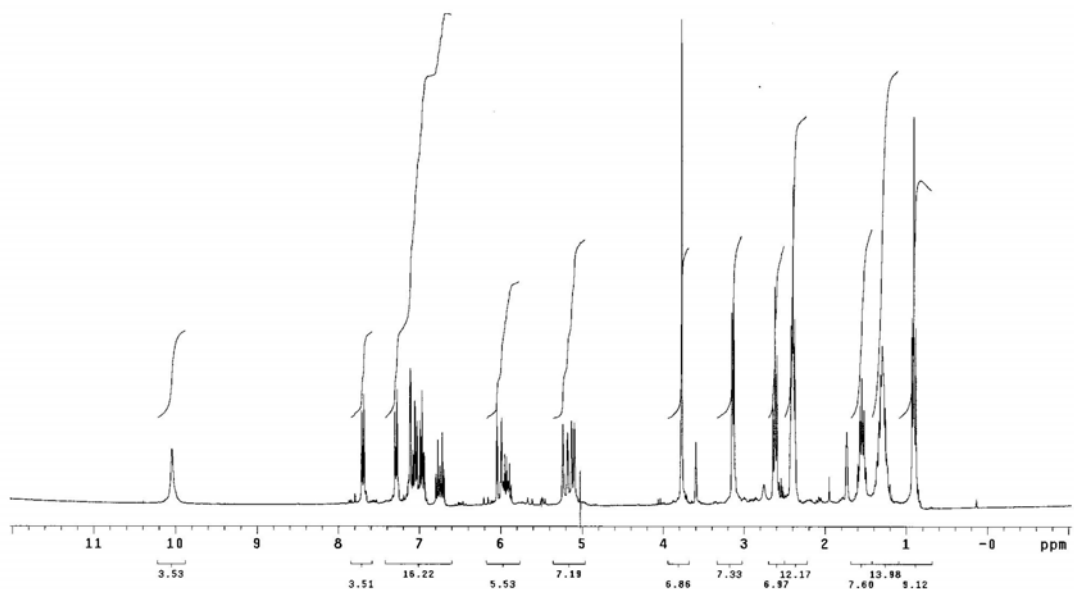
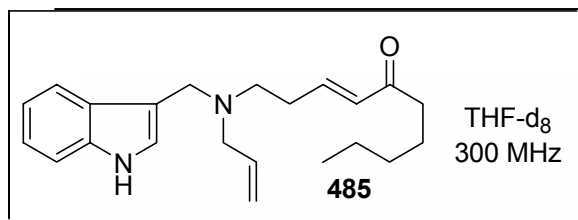


Schéma 118a

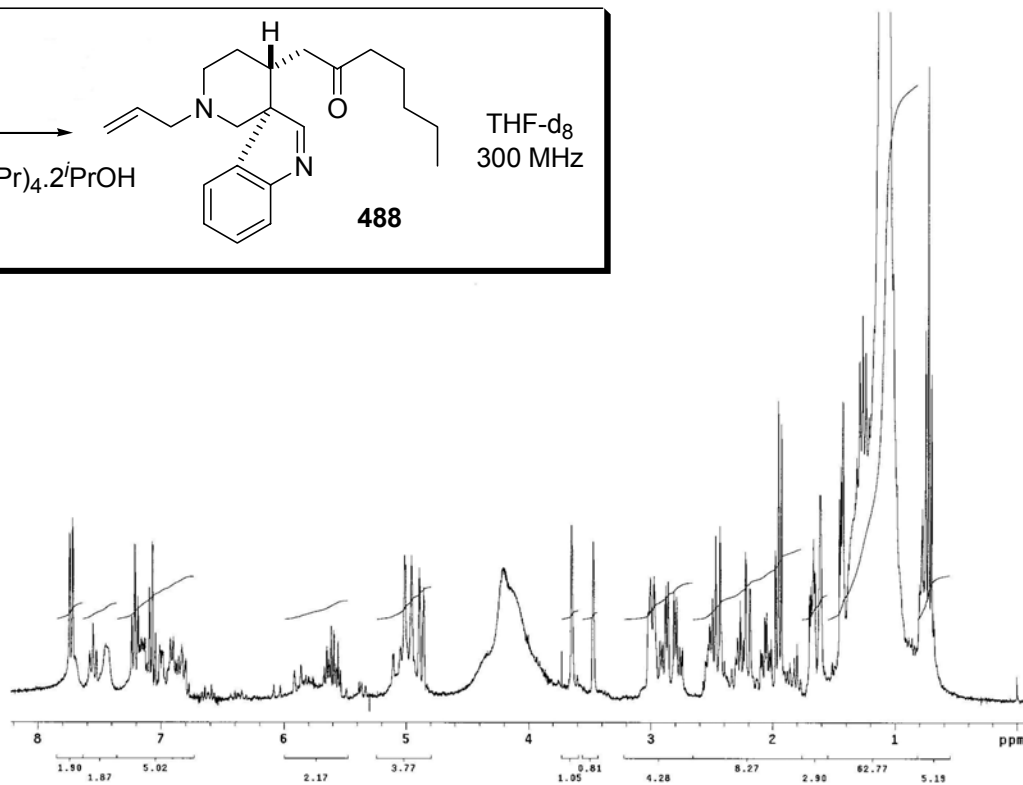
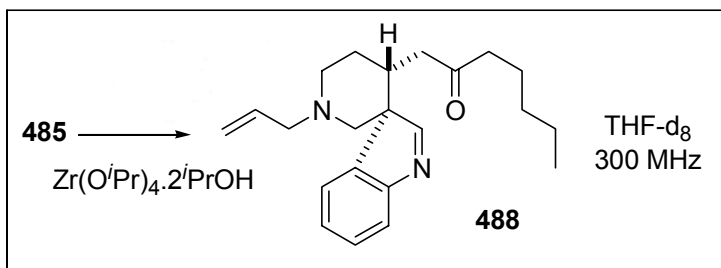


Schéma 118b

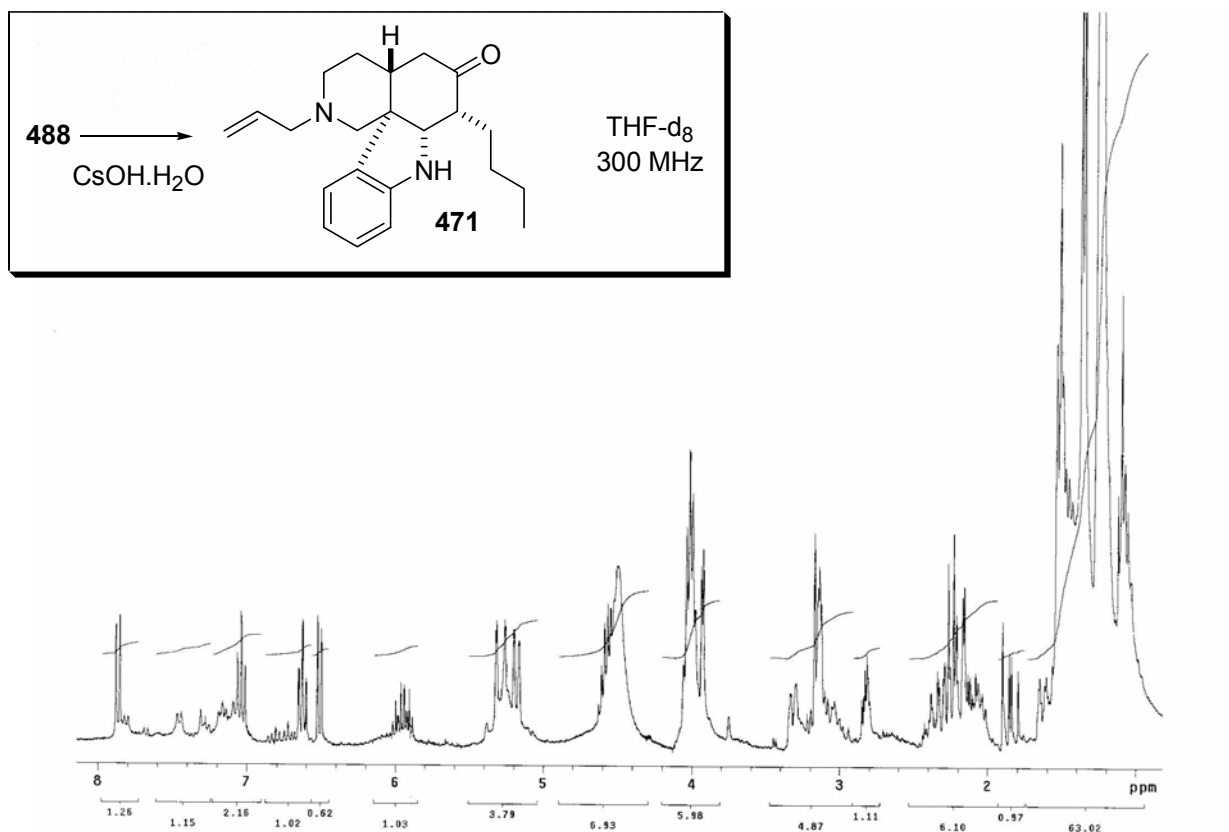
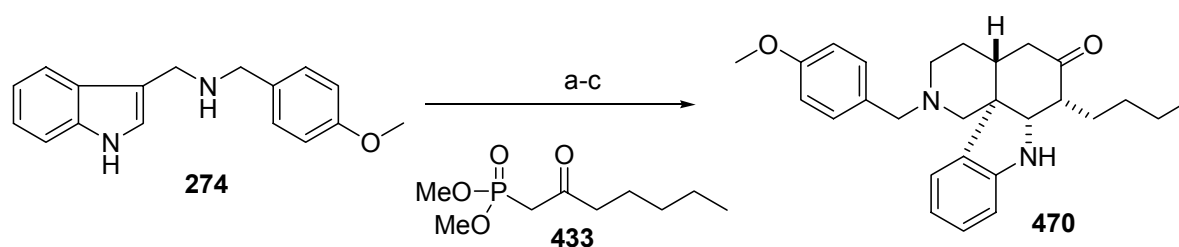


Schéma 118c

Il est à noter que le processus de formation du tétracycle en une étape à partir de la gramine **274** a également été effectué en présence d'hydroxyde de césium. L'énone **274** a été synthétisée par réaction de Horner-Wadsworth-Emmons. Par la suite, un volume équivalent d'eau est ajouté puis un second équivalent d'hydroxyde de césium est additionné. Nous avons alors eu le plaisir d'obtenir le tétracycle désiré avec un rendement de 74%, supérieur à celui obtenu lors de l'utilisation du *t*BuOK, et une diastéréosélectivité parfaite.



(a) Acroléine, DBUcat (5mol%), THF, 0°C; (b) **433**, CsOH.H₂O (1 éq); (c) CsOH.H₂O (1 éq) (74%).

Schéma 119

VIII.2.3. Mécanisme et états de transition.

Le mécanisme proposé reste inchangé par rapport à celui postulé durant notre mémoire de seconde licence. La réaction se déroule vraisemblablement en plusieurs étapes comme le suggère les résultats obtenus lors de l'utilisation de l'isopropoxyde de zirconium. Dans un

premier temps, la base viendrait déprotonner le N-H indolique et générerait l'amidure **280**. Celui-ci initierait une première cyclisation *via* addition nucléophile intramoléculaire sur l'énone, formant l'énolate **281** intermédiaire. Cet énolate peut tautomeriser par une succession d'équilibres de protonation-déprotonation pour produire le nouvel énolate **282** capable de subir une réaction de type imino-aldol, formant alors l'indoline **283** déprotonnée (Schéma 120).

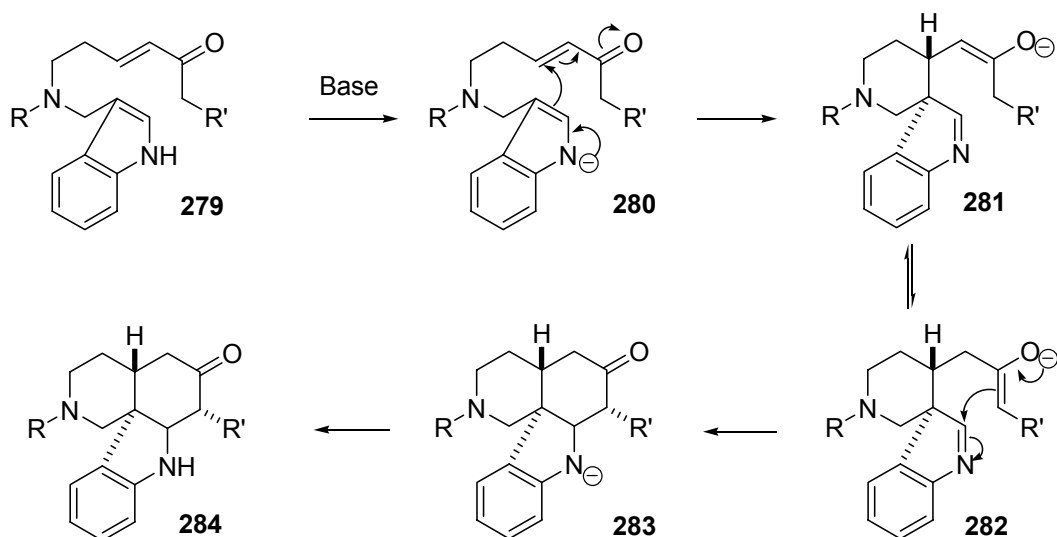


Schéma 120

La rationalisation de la stéréochimie *trans* de la fusion de cycle est, par contre, moins aisée. Au niveau du contrôle de la jonction de cycle, les quatre états de transition proposés au schéma **121** nous semblent plausibles. La différence d'énergie entre ces états de transition hypothétiques n'est pas flagrante. Nous pensons que des répulsions électroniques entre le noyau aromatique et l'énone déstabiliseraient **B** et **D** par rapport à **A** et **C**. Finalement, **B** serait défavorisé par rapport à **A** en raison des interactions 1,3 diaxiales entre les hydrogènes axiaux et la double liaison (Schéma 121).

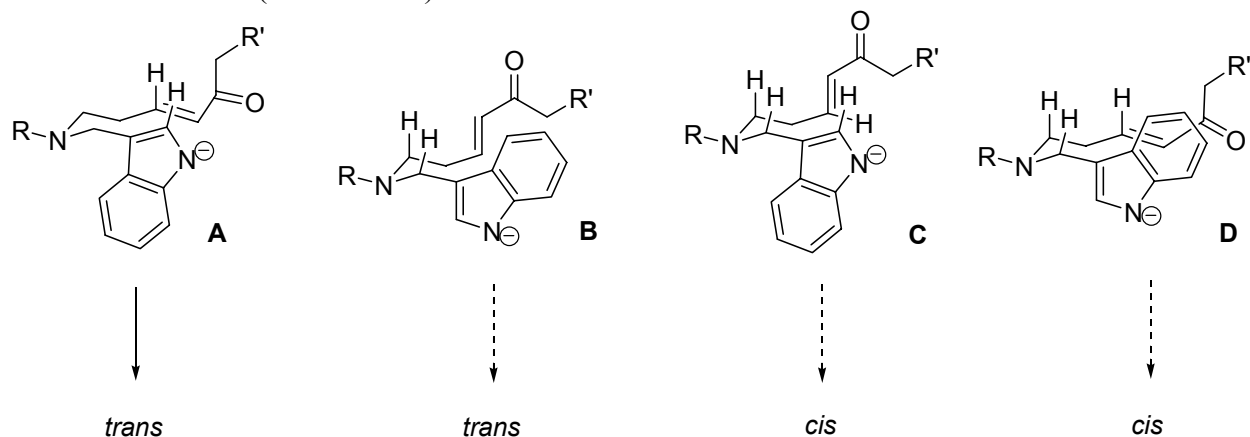


Schéma 121

Cependant nous n'excluons pas une possible coordination entre l'amidure, le contre-cation de la base et le carbonyle de l'énone. qui pourrait avoir lieu dans la conformation **A** (Schéma 122).

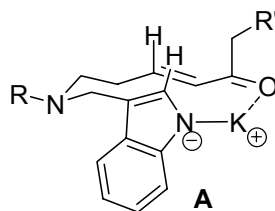


Schéma 122

Pour ce qui est de la refermeture du second cycle du noyau isoquinoléique, après isomérisation, l'énolate peut se trouver sous forme des deux isomères *cis* et *trans*. De plus, on peut aisément admettre une coordination entre le contre-cation de la base, l'oxygène de l'énolate et l'atome d'azote de l'imine. Ceci imposerait une conformation bateau au cycle qui se forme et expliquerait que l'énolate **490**, le moins favorable, positionnerait la chaîne en pseudo-équatorial. C'est effectivement le diastéréoisomère **491** qui est observé majoritairement. Cette explication semble compatible avec les résultats obtenus (Schéma 123).

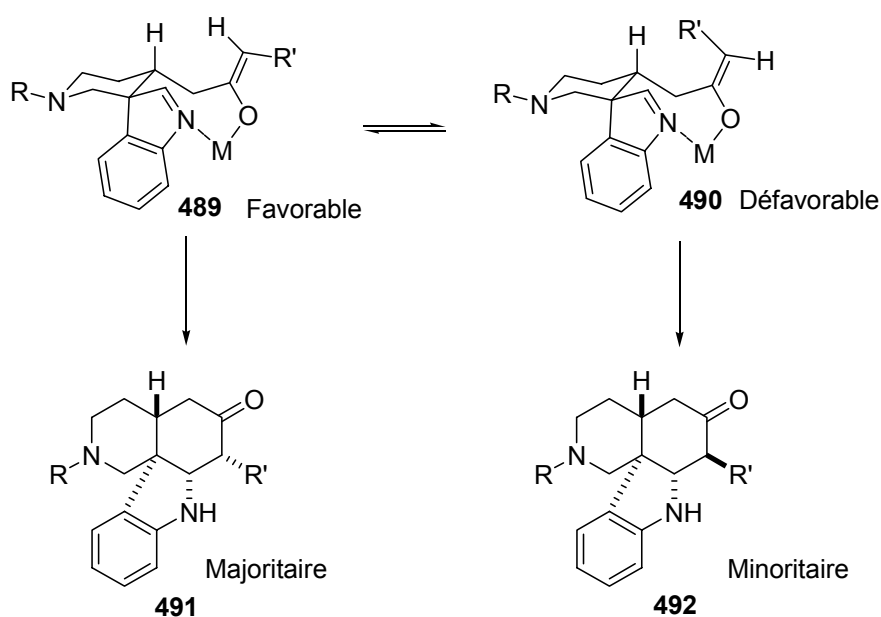


Schéma 123

Ce modèle permet aussi d'expliquer pourquoi, lorsqu'on utilise d'hydroxyde de césium en milieu aqueux, seul le diastéréoisomère **491** est isolé. En effet, l'hydroxyde de césium étant une base plus faible que le *t*BuOK, nous nous trouvons dans des conditions thermodynamiques favorables à la formation de l'énolate **489**. En utilisant un solvant tel que

le THF aqueux, nous tamponnons encore davantage le milieu et nous observons d'excellents rapports diastéréoisomériques.

De plus, nous n'avons jamais observé d'épimérisation au niveau de la chaîne lorsque les deux tétracycles diastéréoisomères étaient traités individuellement en milieu basique (Schéma 124).

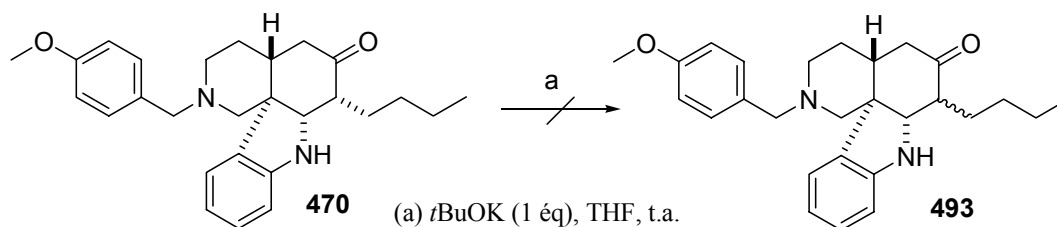


Schéma 124

VIII.3. SYNTHÈSE DES TÉTRACYCLES *N*-Boc.

Jusqu'à présent, les groupements protecteur de l'amine tertiaire du noyau isoquinoléique étaient choisis de manière à ne jamais désactiver l'amine. En effet, dans notre méthodologie, l'utilisation d'une gramine possédant un groupement électro-attracteur sur l'amine tel qu'un *N*-Boc ou un amide qui diminue fortement sa nucléophilie, rendrait impossible l'addition [1,4] de l'amine secondaire sur l'acroléine (Schéma 125).

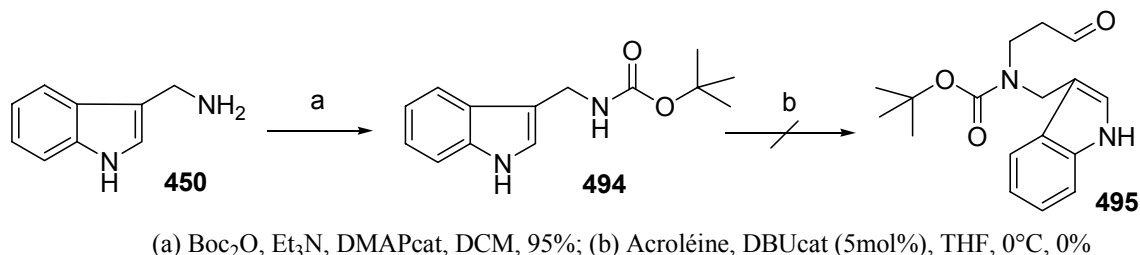


Schéma 125

Nous nous trouvions dès lors limité dans notre approche car nous avons montré durant notre mémoire de licence qu'il était très difficile, voire impossible, de déprotéger l'amine tertiaire. Dans le cas du *para*-méthoxybenzyle, quelles que soient les conditions utilisées: acide fort, oxydation⁸⁰, hydrogénolyse^{81,82}, échange avec divers chloroformates⁸³,... nous n'avons jamais observé l'amine secondaire désirée. Il en fut de même dans le cas du substituant allyle pour lequel l'utilisation de Pd(0)¹⁰ ne conduisit pas au produit déprotégé (Schéma 126).

⁸⁰ Singh, S.B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2009.

⁸¹ Trost, B.M.; Krische, M.J.; Radinov, R.; Zanoni, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6297.

⁸² Rowley, M.; Leeson, P.D.; Williams, B.J.; Moore, K.W.; Baker, R. *Tetrahedron* **1992**, 48, 3557.

⁸³ Baxter, E.W.; abaree, D.; Ammon, H.L.; Mariano, P.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7682; Hancock, G.; Galpin, I.J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 249; Windholz, T.B.; Johnston, D.B. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 27, 2555.

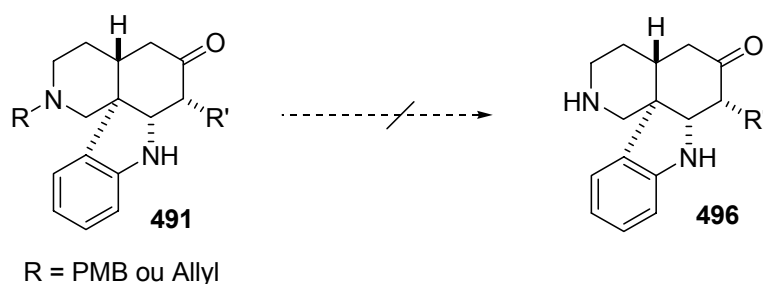
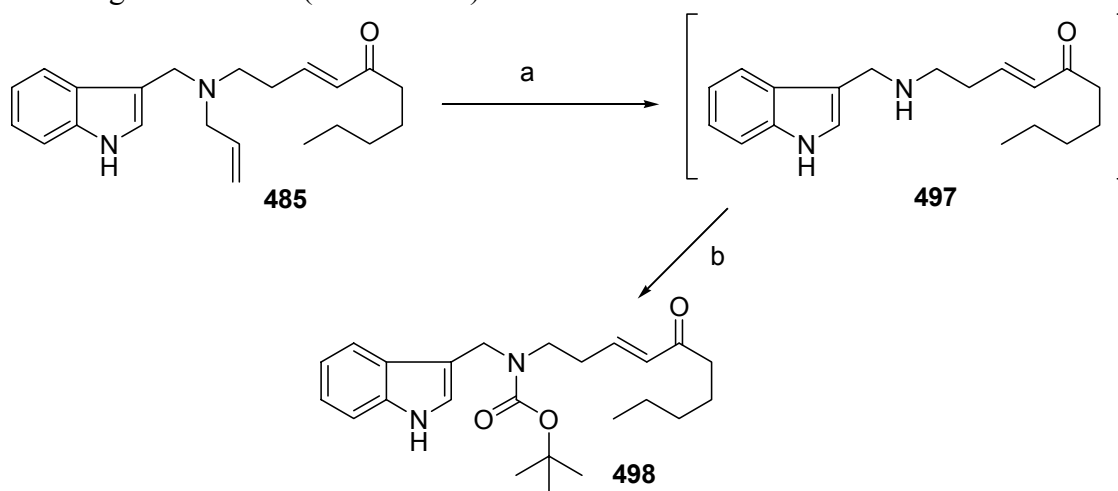


Schéma 126

VIII.3.1. Déprotection de la fonction *N*-allyle

C'est à ce moment qu'est apparu l'intérêt de pouvoir isoler l'énone intermédiaire. En effet, suite à de nombreuses tentatives, il s'est avéré qu'il était possible de déprotéger la fonction *N*-allyle *via* les conditions décrites par F. Guibé⁸⁴. L'utilisation de Pd(0) avec d'une quantité substoechiométrique d'acide barbiturique, conduit à l'amine secondaire **497**. D'autres conditions ont été testées⁸⁵ mais seule l'utilisation d'acide barbiturique donne le produit désiré. L'amine secondaire **497** obtenue étant trop polaire que pour pouvoir être purifiée sur gel de silice, elle a été directement traitée avec Boc₂O, Et₃N et une quantité catalytique de DMAP. Nous avons alors isolé l'amine **498** protégée sous forme du carbamate avec un rendement global de 64% (Schéma 127).



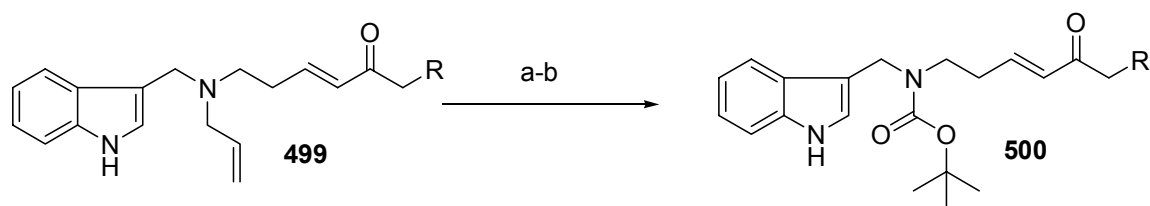
(a) Pd(OAc)₂ (0,1 éq), PPh₃ (0,4 éq), Acide barbiturique (1,5 éq); (b) Boc₂O (1,5 éq), Et₃N (5 éq), DMAP cat (64% sur les deux étapes)

Schéma 127

Nous avons donc tiré avantage de cette méthode pour déprotéger d'autres énones **499**. La même séquence a été utilisée afin de fournir les carbamates **500** correspondants (Schéma 128, Tableau 9).

⁸⁴ Garro-Hélion, F.; Merzouk, A.; Guibé, F. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6109.

⁸⁵ Lemaire-Audoire, S.; Savignac, M.; Pourcelot, G.; Genêt, J-P.; Bernard, J-M. *J. Mol. Cat. A* **1997**, 116, 247; Lemaire-Audoire, S.; Savignac, M.; Dupuis, C.; Genêt, J-P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, 132, 1157; Lemaire-Audoire, S.; Savignac, M.; Genêt, J-P.; Bernard, J-M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1267.



(a) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,1 éq), PPh_3 (0,4 éq), Acide barbiturique (1,5 éq); (b) Boc_2O (1,5 éq), Et_3N (5 éq), DMAP cat

Schéma 128

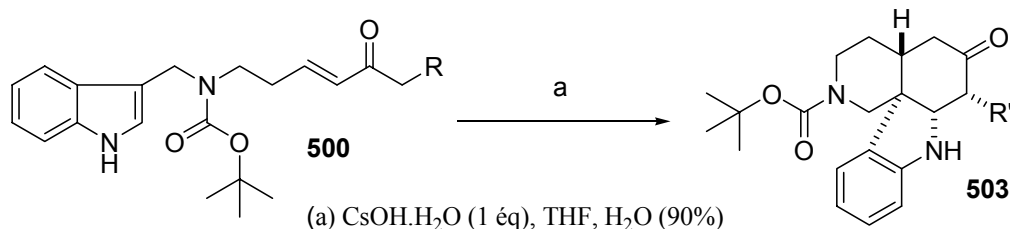
Tableau 9

Entrée	R	Produit	Rendement
1			47%
2			22%*

*Non optimisé

VIII.3.2. Synthèse des tétracycles *N*-Boc.

Nous avons bien évidemment testé la polycyclisation anionique sur les énonés *N*-Boc **500** maintenant accessibles. A notre plus grande joie, nous avons observé que l'utilisation d'un équivalent d'hydroxyde de césium, dans un mélange THF/ H_2O (1/1), fournit les tétracycles **503** désirés avec des rendements de l'ordre de 90% et une diastéréosélectivité parfaite en faveur de l'isomère α (Schéma 129, Tableau 10).



(a) $\text{CsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1 éq), THF, H_2O (90%)

Schéma 129

Tableau 10

Entrée	R	Produit	Rendement
1			95%
2			64%
3			93%

Il est évident que cette dernière amélioration est une étape très utile. En effet, elle nous permettra par la suite de déprotéger l'amine en milieu acide, de manière très efficace et sélective. Nous aurons donc encore recours à cette méthodologie par la suite.

VIII.4. CONCLUSION

Au cours de cette étude, il nous a été possible de mettre en valeur les résultats obtenus durant notre mémoire de seconde licence. En effet, nous avons synthétisé un grand nombre de tétracycles diversement substitués avec de bons rendements.

De plus, il s'est avéré que l'utilisation d'hydroxyde de césium en lieu et place du *t*BuOK donne de meilleurs rendements et permet un meilleur contrôle de la diastéréosélectivité. Plusieurs états de transitions hypothétiques ont été comparés et nous ont permis d'expliquer cette diastéréosélectivité.

Le processus en une étape à partir des gramines substituées a également été testé dans le cas de l'utilisation de l'hydroxyde de césium. Il s'est avéré que les rendements et les diastéréosélectivités s'en trouvent encore améliorés par rapport à l'utilisation de *t*BuOK. Il est

à souligner que dans ce processus, au moins six réactions consécutives sont mises en œuvre :

- l'addition nucléophile [1,4] de la gramine sur l'acroléine pour fournir le β -aminoaldéhyde,
- l'oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons avec l'anion du β -céto-phosphonate,
- la déprotonation de l'amine indolique,
- l'addition intramoléculaire de l'énamine sur l'énone,
- l'isomérisation de l'énolate,
- la réaction imino-aldol intramoléculaire pour obtenir enfin le tétracycle.

Si nous considérons que nous obtenons les tétracycles avec un rendement moyen de 60%, cela signifie que chaque étape s'effectue avec au moins 91% de rendement. Nous avons donc développé une séquence très efficace. De plus, les deux refermetures de cycles (addition de Michael intramoléculaire de l'énamine sur l'énone et la réaction imino-aldol intramoléculaire) se font avec un contrôle parfait de la stéréochimie.

Pour terminer, l'obtention de l'énone nous a permis pour la première fois de déprotéger la fonction allyle et de former le carbamate correspondant, un intermédiaire-clé inaccessible auparavant. Cette dernière méthodologie nous sera utile dans les chapitres ultérieurs.