

SYNTHÈSE D'UN HÉTÉRO-DIÉNOPHILE THIOCARBONYLÉ
EN VUE D'UNE SYNTHÈSE CONVERGENTE
DES QUASSINOÏDES

Projet réalisé par
Simon Pichette

Sous la supervision de
M. Stéphane Perreault

Stage T0
Été 2005

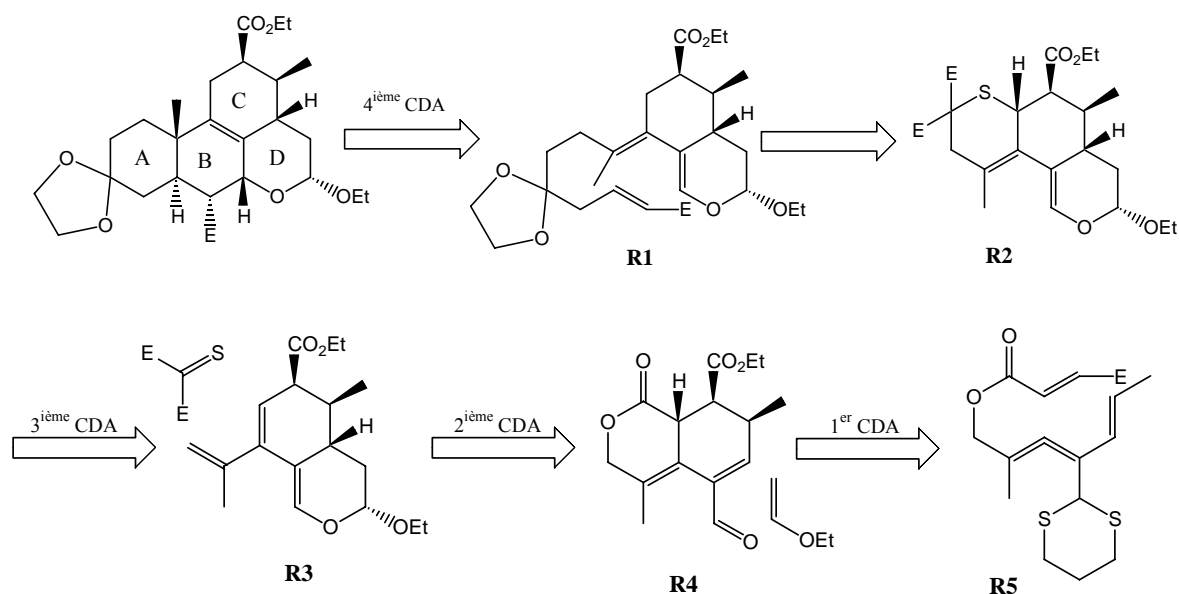
Laboratoire du Pr. Claude Spino
Université de Sherbrooke

INTRODUCTION

Les molécules faisant partie de la famille des quassinoides possèdent plusieurs activités biologiques intéressantes, par exemple : des propriétés anticancérigènes et insecticides, de même qu'une activité antivirale et antimalarienne¹. Toutefois, peu de synthèses totales de ces molécules ont été réalisées jusqu'à maintenant dû au grand nombre de difficultés rencontrées lors de celles-ci. Il serait donc très intéressant d'établir une stratégie de synthèse de ces molécules.

La stratégie de synthèse qui a été développée pour parvenir au squelette des quassinoides est basée sur quatre cycloadditions de Diels-Alder (CDA) à diènes transmissibles.

Schéma 1

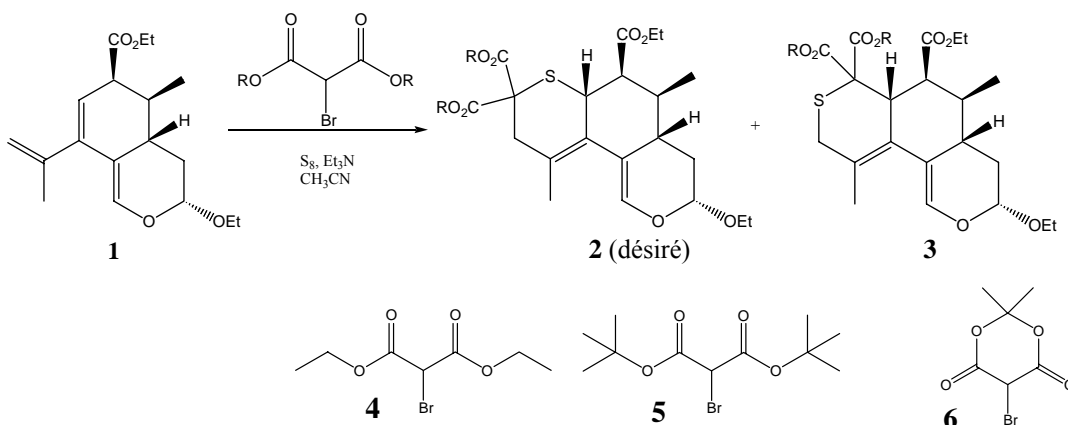


J'attire plus particulièrement votre attention sur la troisième cycloaddition qui se passe de façon intermoléculaire avec un diénophile thiocarbonylé. La technique pour former le thiocarbonyle présent sur ce diénophile est de déplacer un atome de brome à l'aide de soufre moléculaire (S₈)².

RÉSULTATS ANTÉRIEURS

Cette méthode de formation de thiocarbonyle a d'abord été effectuée sur deux molécules de type malonate et ensuite sur une molécule cyclique. Voici les trois molécules synthétisées de cette façon et les résultats inhérents à leur réaction avec la molécule comportant le diène pour effectuer la troisième cycloaddition² :

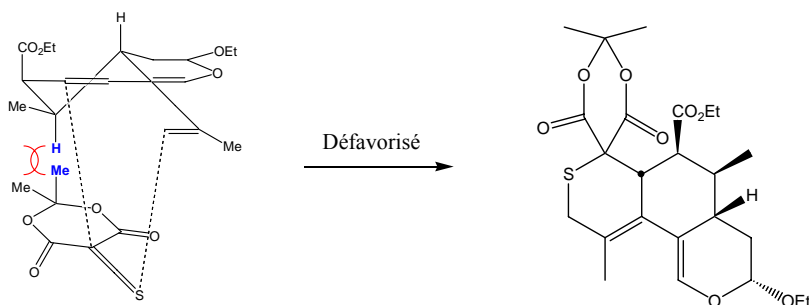
Schéma 2

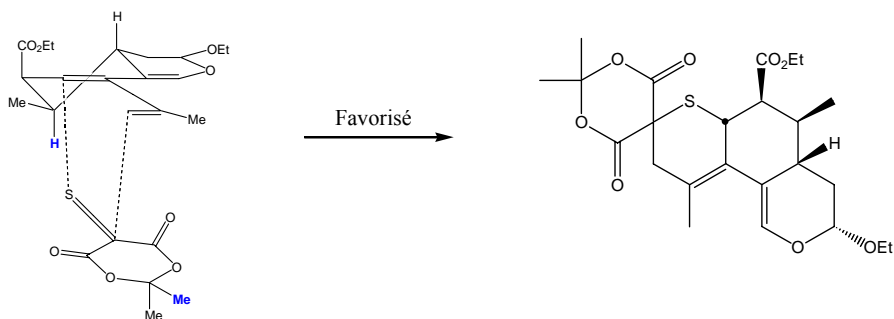


| | | | |
|-----------------------|-------|-------|-------------|
| Équivalents | 4.0 | 4.0 | 2.2 |
| Température (°C) | t.p. | 60 | 82 (reflux) |
| Durée de réaction (h) | 20 | 20 | 2 |
| Rendement (%) | 67 | 82 | 76 |
| Rendement corrigé (%) | 74 | 89 | --- |
| Ratio entre 2 et 3 | 1 : 2 | 2 : 1 | 20 : 1 |

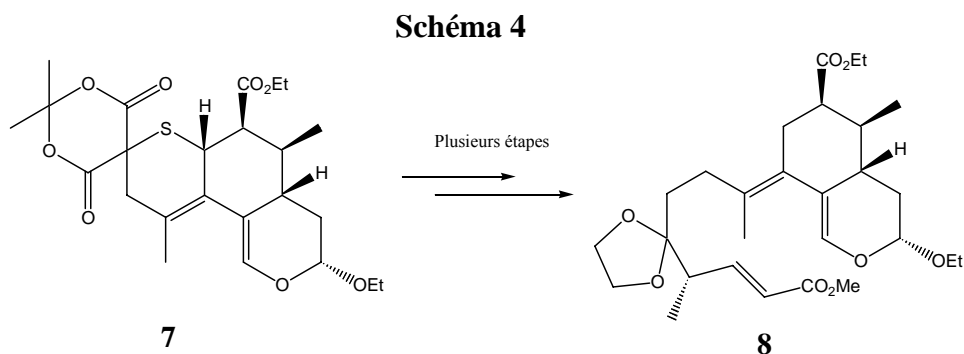
On remarque ici que le diénophile thiocarbonylé cyclique donne un très bon ratio, tandis que les ratios obtenus avec les deux autres diénophiles sont plutôt faibles. L'explication de ce bon ratio s'explique par l'effet stérique engendré entre les groupements présents sur le diénophile et ceux présents sur la molécule comportant le diène. En effet, lorsque le diénophile s'approche du diène de sorte qu'on obtienne le mauvais régioisomère (le #2), un des groupements méthyle présent sur le diénophile entre en interaction stérique avec les groupements de la molécule diène, ce qui est défavorisé. Toutefois, lorsque le même diénophile s'approche du diène de façon à ce qu'on obtienne le bon régioisomère (le #1), il n'y a plus d'interaction stérique entre les groupements présents sur les deux molécules, ce qui favorise la formation du régioisomère désiré.

Schéma 3





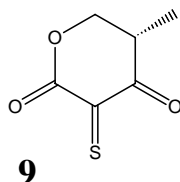
Une fois l'étape de la troisième cycloaddition terminée, il faut préparer la molécule pour effectuer la quatrième cycloaddition :



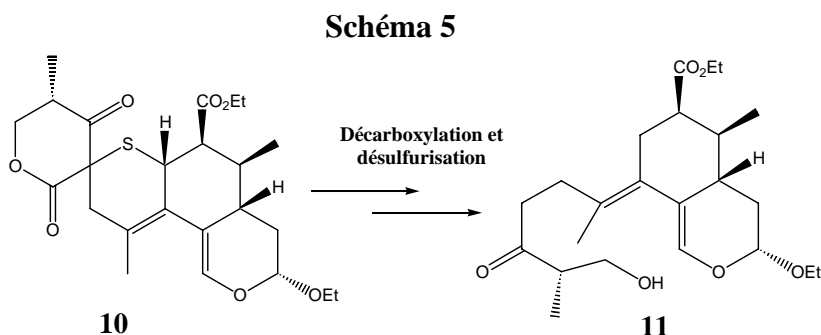
Étant donné qu'un grand nombre d'étapes est requis pour se rendre au précurseur de la 4^e CDA, dont les deux premières étapes sont une décarboxylation et une désulfuration, on voit qu'il serait avantageux de rendre la synthèse plus convergente en introduisant une partie de la chaîne sur le diénophile thiocarbonylé.

DÉFINITION DU PROJET

Une façon de rendre la synthèse plus convergente est de synthétiser un diénophile thiocarbonylé cyclique possédant déjà une partie des groupements qui doivent être présents pour la dernière CDA. Voici le diénophile qui sera utilisé ultérieurement :

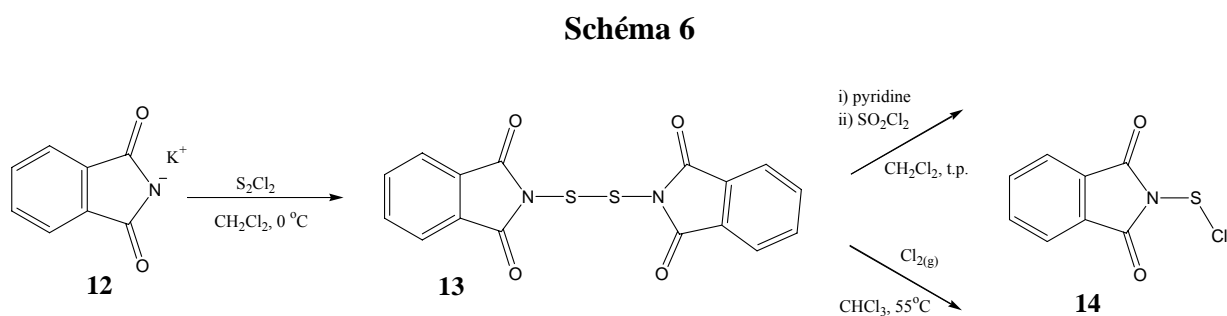


Après avoir effectué les deux mêmes premières étapes, soit une décarboxylation et une désulfurisation, on obtient une molécule plus avancée qu'avec les autres diénophiles :



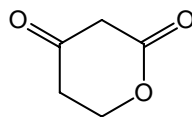
RÉSULTATS ET DISCUSSION

En plus d'effectuer la synthèse d'un nouveau diénophile, nous avons abordé une autre méthode pour former le thiocarbonyle. Dans cette méthode, la source de soufre pour former le thiocarbonyle est le chlorure de *N*-sulfinyle phthalimide. Cette molécule est formée de la façon suivante³ :



Comme on le voit sur le schéma précédent, le chlorure de sulfényle a été synthétisé de deux façons différentes. Tout d'abord, nous avons débuté avec les conditions réactionnelles faisant intervenir le SO_2Cl_2 . Cette réaction ne nécessitait pas d'avoir purifié le produit de départ, le *N,N*-Dithiobis(phthalimide), et fonctionnait très bien, soit avec un rendement de 92%. Cependant, quelques pépins ont survécu avec cette méthode, en ce sens quelle ne fut pas reproductible. Nous avons alors approché une autre méthode, qui consiste à faire réagir le *N,N*-Dithiobis(phthalimide) avec du chlore gazeux⁴, en plus de nécessiter la purification du produit de départ. Cette réaction fonctionna très bien et on pu ainsi continuer l'avancement du projet.

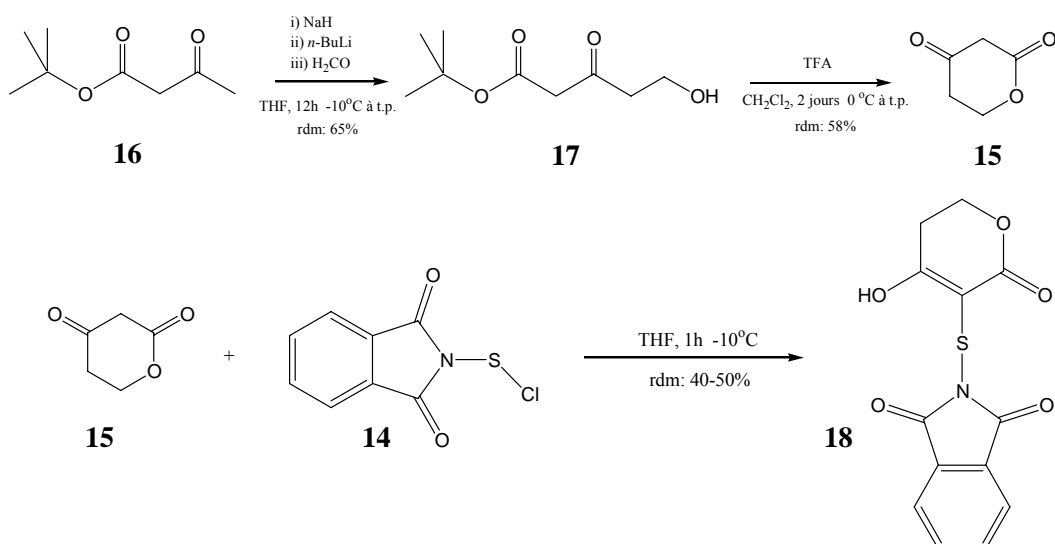
Ayant en main le chlorure de sulfényle, il faut former la deuxième partie, soit la molécule qui portera le thiocarbonyle et qui agira de ce fait comme diénophile :



15

La molécule **9** ne fut pas synthétisée dans le cadre du projet puisque sa synthèse était beaucoup plus longue que la synthèse de la molécule **15**⁵. De plus, le groupement méthyle présent sur la molécule **9** ne peut que faire varier les résultats obtenus avec la molécule **15** en notre faveur et n'entraîne donc aucun problème. On obtient la molécule **15** après deux étapes en prenant le *t*-Butylacétoacétate comme produit de départ. La formation de **15** n'a pas vraiment posée de problèmes. Ensuite, on effectue le couplage du chlorure de sulfényle avec cette molécule :

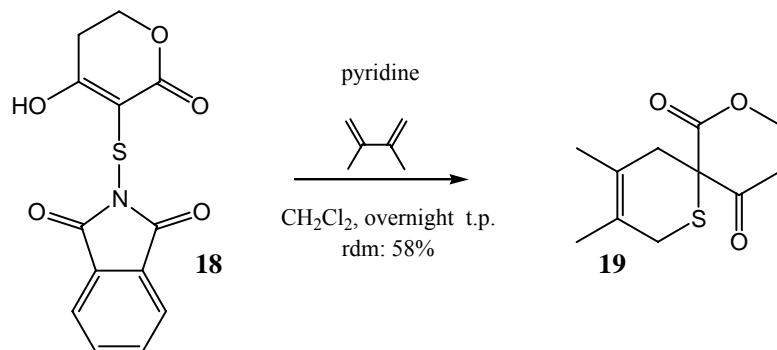
Schéma 7



Il est important de noter que la molécule obtenue se présente effectivement sous sa forme énol et que le groupement phthalimide est encore lié à l'atome de soufre. C'est pour cela qu'elle porte le nom de précurseur de diénophile et non purement diénophile. Toutefois, il est à noter une légère difficulté au niveau de l'obtention de cette molécule. Le point est qu'il est difficile d'obtenir beaucoup de produits en effectuant une seule filtration puisque cette molécule est tout de même soluble dans le solvant utilisé pour la réaction.

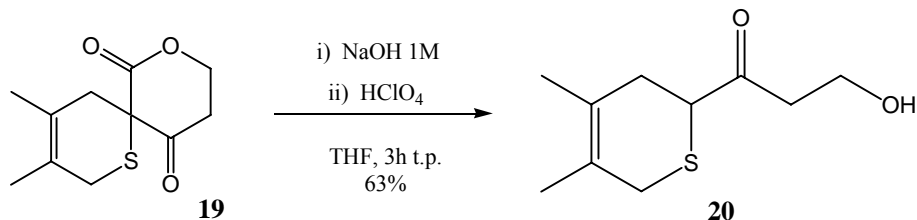
Maintenant que le précurseur de diénophile est obtenu, l'étape suivante est d'effectuer une cycloaddition de Diels-Alder, avec un diène modèle, pour vérifier que cette réaction est bien possible avec ce précurseur de diénophile. Le diène modèle, le 2,3-diméthylbutadiène, est mis en contact avec le précurseur de diénophile pour donner le produit suivant³ :

Schéma 8



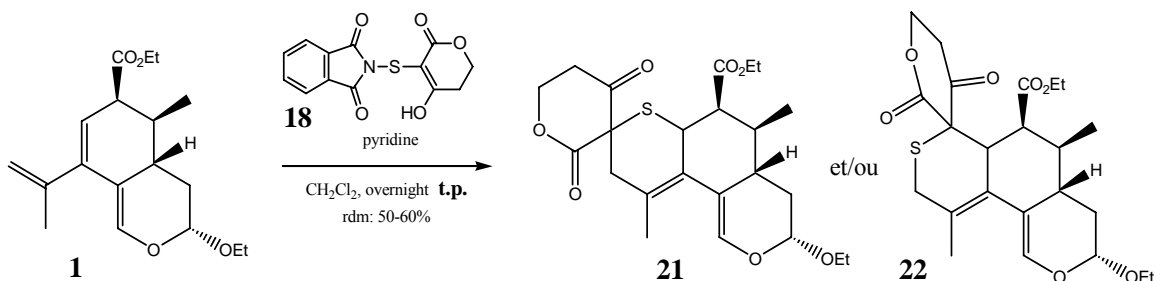
On voit donc par l'obtention de ce produit que la cycloaddition de Diels-Alder fonctionne très bien. Comme on l'a vu plus haut, les étapes subséquentes à la troisième cycloaddition sont une décarboxylation et une désulfurisation. Donc, on a tenté d'établir des conditions réactionnelles pour ouvrir le cycle possédant la lactone suivie d'une décarboxylation. Parmi les conditions qui ont été approchées, il y en a une qui fonctionnait assez bien :

Schéma 9



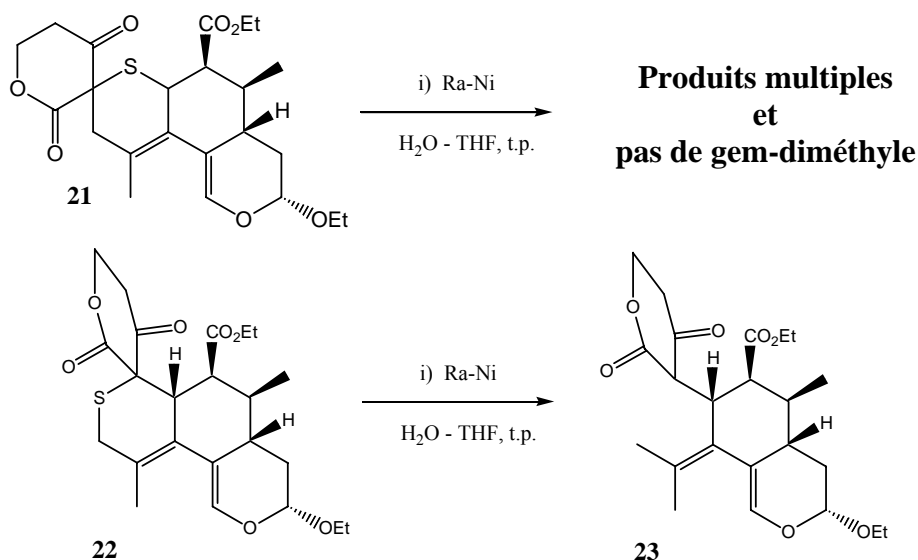
Maintenant que nous étions certains que le précurseur thiocarbonyl fonctionnait dans une réaction de Diels-Alder et que des conditions pour l'ouverture et la décarboxylation avaient été approchées, il fallait maintenant effectuer la troisième cycloaddition entre le précurseur de thiocarbonyl et la molécule servant de diène, qui avait été préparée par Stéphane.

Schéma 10



Ce schéma représente la réaction de Diels-Alder entre le diène et le précurseur de diénophile³ ainsi que les deux régioisomères possibles (les diastéréoisomères de chaque régioisomère ne sont pas dessinés). Lorsque cette réaction a été effectuée, nous avons obtenu un ratio de 1 : 1 de deux produits. À ce stade-ci, nous n'étions pas en mesure de dire si les deux produits étaient des régioisomères différents ou des diastéréoisomères du même régioisomère. Ayant remarqué que la face supérieure du diène était encombrée stériquement, nous avons convenu que nous pouvions rejeter tous les isomères qui résulteraient d'une approche du diénophile vers cette face. Des huit isomères possibles, il n'en restait maintenant que quatre. Il fallait donc déterminer nous étions en présence de quels produits. Un test que Stéphane avait réalisé auparavant avec des produits semblables, était de faire réagir les produits obtenus avec du nickel de Raney pour effectuer la désulfurisation immédiatement. Ce qu'on peut voir en regardant les deux régioisomères, c'est qu'après la désulfurisation, le mauvais régioisomère, la molécule **22**, possédera deux groupements méthyle en position gem sur une double liaison. En RMN ¹H, des gem diméthyle possèdent un pic caractéristique aux alentours de 1.5 ppm. Pour ce qui est du régioisomère désiré, nous n'obtenons rien de particulier.

Schéma 11

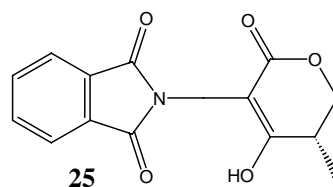
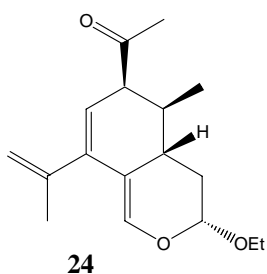


Donc, pour vérifier notre mélange de produits, nous avons effectué le même test. Après avoir pris le RMN ¹H du produit obtenu, nous avons pu voir qu'il n'y avait pas de gem diméthyle sur notre molécule, nous étions donc en présence d'un mélange de deux diastéréoisomères du régioisomère désiré. Une séparation du mélange a été envisagée, mais elle n'a pas fonctionné. Il va sans dire que d'avoir réalisé la cycloaddition à température pièce et d'avoir obtenu uniquement le régioisomère désiré est vraiment très bien.

Après avoir obtenu ce résultat intéressant, il fallait maintenant procéder à la décarboxylation puis à la désulfurisation. Comme nous avons déjà trouvé des conditions réactionnelles pour la décarboxylation, nous les avons appliquées à notre mélange de

produits. D'après le RMN ^1H , nous sommes en mesure de dire que nous n'avons pas obtenu le produit désiré. Nous avons donc approché deux autres groupes de conditions réactionnelles, soit de faire réagir nos produits avec du $\text{Ni}(\text{acac})_2$ dans le méthanol à reflux et de faire réagir nos produits avec de l'acide *p*-toluènesulfonique dans un mélange 2 : 1 de THF et d'eau. Malheureusement, aucune de ces conditions réactionnelles n'a fonctionné. C'est donc à cet endroit, faute de temps, que l'évolution du projet s'est terminée pour cet été.

Les projets qui devront être réalisés sont de synthétiser le précurseur de diénophile portant le groupement méthyle, d'effectuer la troisième cycloaddition entre ce précurseur de diénophile et le nouveau diène préparé par Stéphane pour ensuite effectuer la décarboxylation et la désulfurisation.



CONCLUSION

Au cours de ce projet d'été, nous avons fait l'application d'une seconde technique pour la formation de thiocarbonyle qui consiste à transférer un lien carbone-soufre à l'aide d'un précurseur de thiocarbonyle. Cette méthode a très bien fonctionné bien que nous ayons eu quelques problèmes lors de la formation du précurseur de thiocarbonyle, ce qui nous a fait perdre beaucoup de temps.

De plus, en synthétisant un nouveau diénophile thiocarbonylé, nous avons rendu la synthèse plus convergente. Tout d'abord en réduisant le nombre d'étapes totales de la synthèse puisque le diénophile possède une partie des groupements qui étaient à ajouter lors de la méthode précédente. Ensuite, en fabriquant une molécule à l'extérieur de la synthèse la plus longue et en la couplant avec la molécule diène pour faire la troisième cycloaddition.

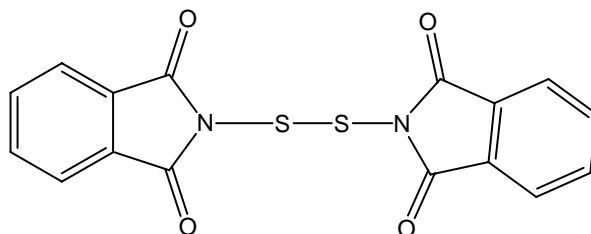
Pour terminer, nous avons obtenu d'excellents résultats quant à la régiochimie lors de la troisième cycloaddition de Diels-Alder. En effet, nous avons obtenu un mélange 1 : 1 de deux diastéréoisomères du régioisomère désiré. Ce mélange nous importe peu puisque lorsque la décarboxylation est effectuée, le centre chiral est détruit ce qui nous donne uniquement la molécule voulue. Ce qui est très intéressant, c'est que ce mélange a été obtenu en effectuant la cycloaddition à température pièce ce qui n'était pas le cas auparavant.

REMERCIEMENTS

En premier lieu, je voudrais remercier le Pr. Claude Spino de m'avoir accepté comme stagiaire T0 cet été. Ensuite, j'aimerais remercier Stéphane Perreault pour m'avoir épaulé tout au long de l'été en plus de m'avoir appris une multitude de choses tant au niveau théorique qu'au niveau pratique. Bien entendu, je remercie également tous les étudiants du laboratoire : Francis, Marc-André, Amélie, Luc, Partrice, Joannie, Pascal, Stéphanie, Christine, Kristina, Sophie et David.

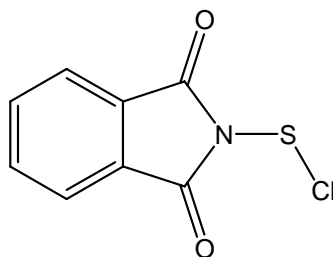
PARTIE EXPÉRIMENTALE

***NN'*-Dithiobis(phthalimide) (13)**



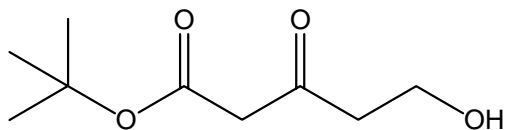
Une suspension de phthalimide de potassium (10 g, 54 mmol) dans du dichlorométhane (55 ml) a été refroidie à 0 °C. Une solution de S₂Cl₂ (2.17 ml, 27 mmol) dans du dichlorométhane (2 ml) a été ajoutée goutte-à-goutte à la suspension sur une période de 10 min. Après avoir été agitée pendant 15 min à 0 °C et ramenée à la température ambiante pendant 18h, la solution a été filtrée sur Büchner puis le filtrat a été évaporé sous vide. Le produit brut a été recristallisé dans le chloroforme pour donner un solide blanc (6.0 g, 62 %).

Chlorure de *N*-sulfinyle phthalimide (14)



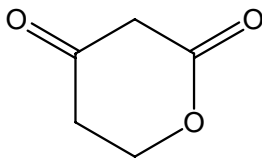
Une suspension de *NN'*-dithiobis(phthalimide) (5.24 g, 14.7 mmol) dans le CHCl₃ (63 ml) a été chauffée à 55 °C et du chlore gazeux a été bullé pendant 8 h. De l'azote a été bullé dans la solution durant 10-15 min pour enlever le chlore en excès. La solution a ensuite été évaporée sous vide pour donner un solide jaune (3.78 g, 60 %).

17



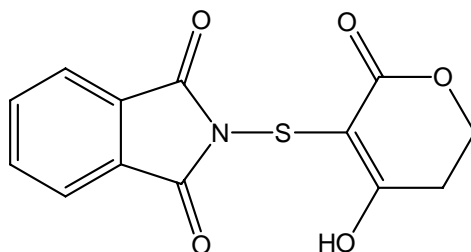
L'hydruure de sodium (suspension 60 % dans l'huile minérale, 12.7 g, 317 mmol) a été mis en solution dans le THF (300 ml) à la température ambiante sous agitation mécanique. À l'aide d'une ampoule à addition, une solution de *t*-butyl acétoacétate (35 ml, 211.6 mmol) dans le THF (77 ml) a été ajoutée goutte-à-goutte au milieu réactionnel. La solution a été refroidie à -10 °C et le *n*-BuLi (2.41 M, 96.56 ml, 232.7 mmol) a été ajouté goutte-à-goutte. Après avoir agité la solution pendant 30 min à -10 °C, on a ajouté le *para*formaldéhyde (6.35 g, 211.6 mmol) et la solution a été agitée 12 h en la laissant revenir à la température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite neutralisé avec une solution aqueuse saturée de NH₄Cl et extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique a été lavée avec H₂O et une solution aqueuse saturée en NaCl avant d'être séchée avec du MgSO₄ anhydre, filtrée puis évaporée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (50 : 50) pour donner une huile jaune (18.7 g, 47 %).

15



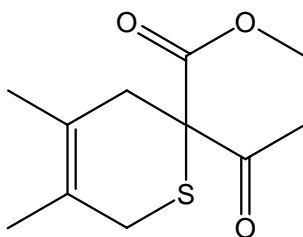
Une solution **17** (150 mg, 0.80 mmol) dans le dichlorométhane (12 ml) a été refroidie à 0°C et l'acide trifluoroacétique (0.06 ml, 0.7969 mmol) lui a été ajouté. La solution a été agitée pendant 24h en la laissant revenir à la température ambiante avant d'être évaporée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexane, d'acétone et d'acide acétique (1 : 1 : 0.01) pour donner un solide jaune (58 mg, 58 %).

18



Une solution de phtahlimide-*N*-sulfenyl chloride (262 mg, 1.2 mmol) dans le THF (9 ml) a été refroidie à -10 °C. Une solution de **15** (100 mg, 0,88 mmol) dans le THF (9 ml) a été ajoutée. Le milieu réactionnel est agité à -10 °C pendant 45 min puis filtré. Le filtrat a été concentré, lavé avec du THF froid (-10 °C) puis refiltré quelques fois afin d'obtenir le plus de produit possible. Un solide blanc (50%) a été obtenu. **RMN** ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 10.47 (s, 1H), 7.95-7.91 (m, 2H), 7.83-7.78 (m, 2H), 4.33 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 2.80 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz). **IR** (neat, cm⁻¹) : 2958, 2916, 2851, 1710, 1695. Impossible de détecter le produit par spectrométrie de masse.

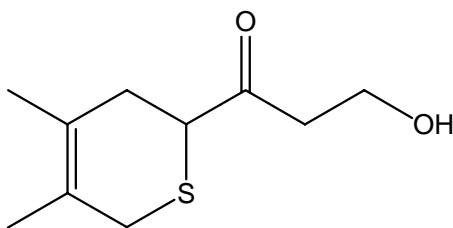
19



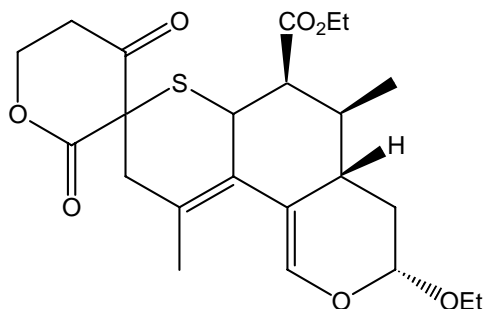
Une solution de **18** (300 mg, 1,03 mmol) dans le dichlorométhane (5.2 ml) a été préparée à la température ambiante. Le 2,3-diméthylbutadiène (0.24 ml, 2.07 mmol) et la pyridine (0.17 ml, 2.07 mmol) ont été ajoutés successivement et la solution a été agitée pendant 3 h. La solution fut diluée avec du dichlorométhane (30 ml) et neutralisée avec une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. Après avoir lavé la phase organique avec une

solution aqueuse saturée de K_2CO_3 et avec H_2O , elle a été séchée avec du $MgSO_4$ anhydre, filtrée et évaporée sous vide pour obtenir le produit désiré sous forme solide (55%). **RMN 1H** ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 5.13 (dt, 1H, $J = 11.6$ et 4.4 Hz), 4.51 (ddd, 1H, $J = 11.7$, 6.5 et 1.6 Hz), 3.06 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 2.98 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 2.92-2.71 (m, 2H), 2.69 (d, 1H, $J = 20.4$ Hz), 2.58 (d, 1H, $J = 18.0$ Hz), 1.78 (s, 3H), 1.76 (s, 3H). **RMN ^{13}C** ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 197.0 (s), 168.0 (s), 127.0 (s), 121.1 (s), 62.8 (t), 55.7 (s), 36.0 (t), 32.3 (t), 30.5 (t), 19.9 (q), 19.2 (q). **IR** (Neat, cm^{-1}) : 2992, 2916, 2855, 1750, 1716. **SMBR** (m/z , intensité relative): 226 (M^+ , 100), 211 (50), 179(40), 125 (40), 111 (100). **SMHR** calculée pour $C_{11}H_{14}O_3S$: 226.0664, trouvée 226.0672. **p.f.** ($^{\circ}C$) : 83-84.

20

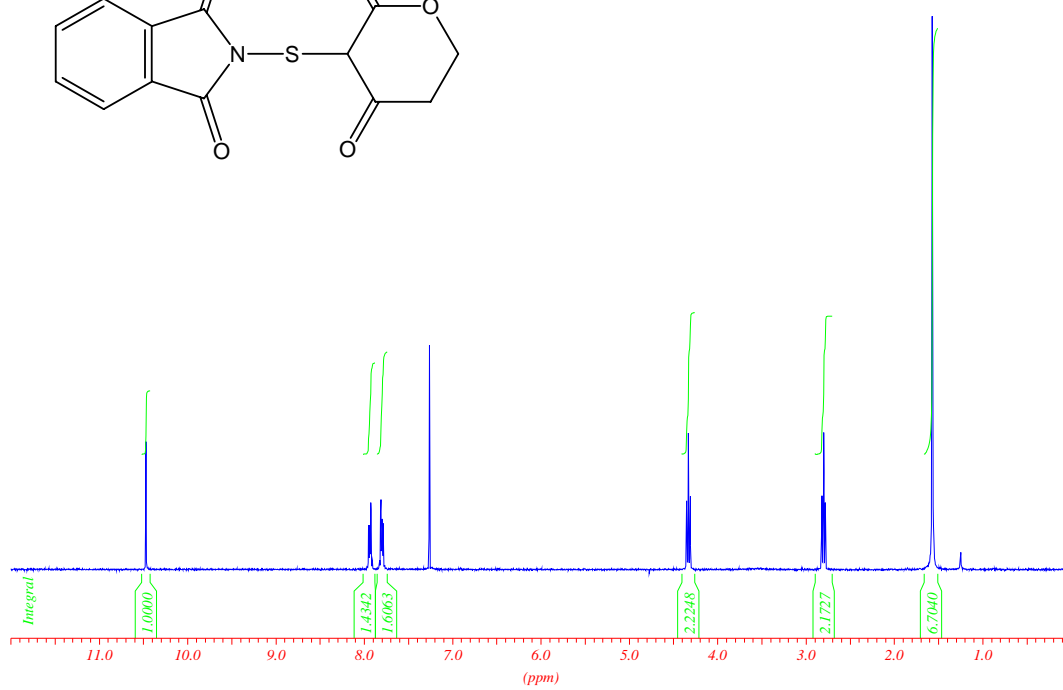
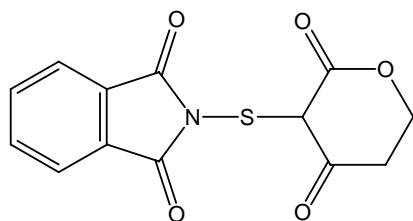


Une solution de **19** (300 mg, 1.33 mmol) dans le THF (10 ml) a été préparée à la température ambiante. NaOH 1M (5 ml, 5 mmol) a été ajouté à la solution et celle-ci fut laissée à agiter 2 h à la température ambiante avant d'ajouter HCl 1M (5.5 ml, 5.5 mmol). Après une agitation de 45 min à la température ambiante, la solution fut extraite avec du dichlorométhane. Après avoir lavé la phase organique avec H_2O , elle a été séchée avec du $MgSO_4$ anhydre, filtrée puis évaporée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (40 : 60), ce qui a permis d'isoler 78mg (29%) d'une huile visqueuse. **RMN 1H** ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 3.93-3.81 (m, 2H), 3.58 (t, 1H, $J = 5.2$ Hz), 3.14 (ddd, 1H, $J = 17.5$, 6.0 et 4.4 Hz), 2.96 (d, 1H, $J = 17.0$ Hz), 2.87 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 2.72 (ddd, 1H, $J = 17.7$, 6.5 et 4.4 Hz), 2.43-2.28 (m, 2H), 1.70 (s, 6H). **IR** (neat, cm^{-1}) : 3125, 2908, 2879, 1698. **SMBR** (m/z , intensité relative): 200 (M^+ , 35), 127 (100), 93 (65). **SMHR** calculée pour $C_{10}H_{16}O_2S$: 200.0871, trouvée :200.0875.



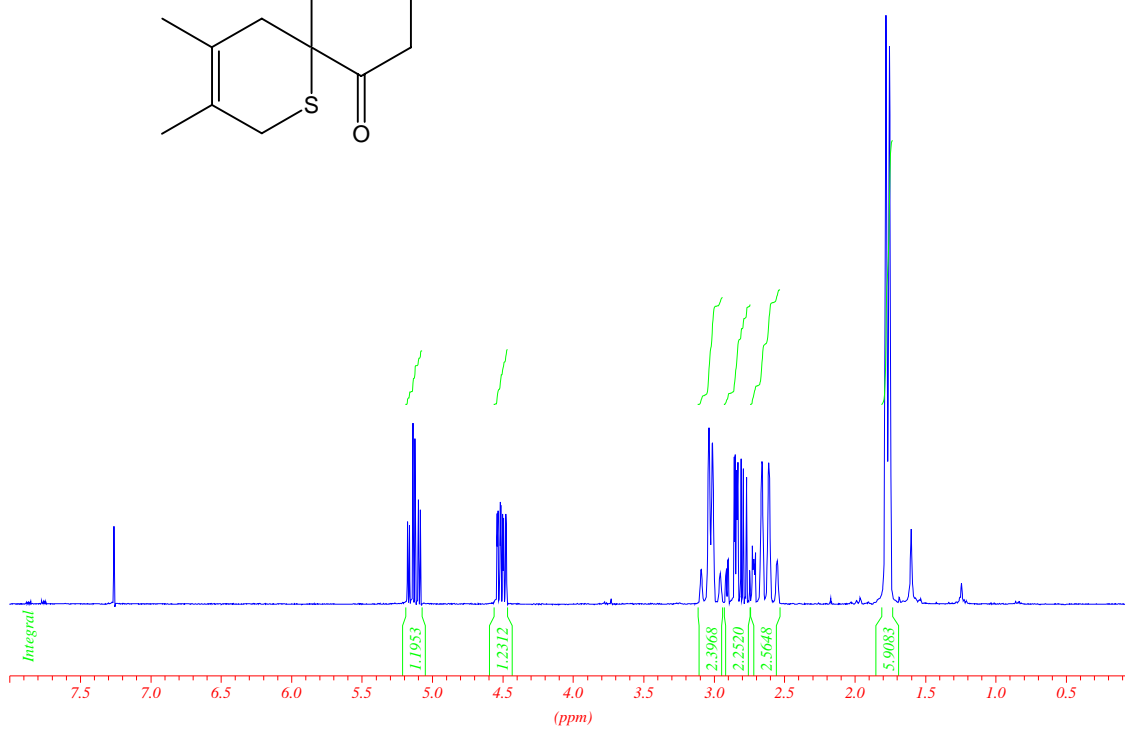
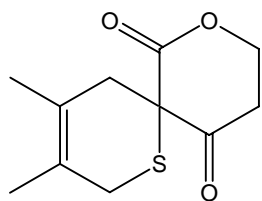
Une solution de **1** (150 mg, 0.490 mmol) dans le dichlorométhane (5 ml) a été préparée à la température ambiante et **18** (285 mg, 0.98 mmol) et de la pyridine (0.12 ml, 1.47 mmol) ont été ajoutés successivement. Après avoir agité la solution à la température ambiante toute la nuit, elle est diluée avec du dichlorométhane et neutralisée avec une solution aqueuse saturée de NH_4Cl . La solution est ensuite lavée avec une solution 10% p/v de K_2CO_3 et avec H_2O , séchée avec du MgSO_4 anhydre, filtrée puis évaporée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (5 : 1) puis avec un ratio de (3 : 1). Ce qui donne un solide blanchâtre (83.5mg, 38%). **RMN ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz) : δ 6.23 (d, 1H **diast. A**, $J = 2.2$ Hz), 6.19 (d, 1H **diast. B**, $J = 2.2$ Hz), 5.06 (d.d, 1H, $J = 9.1$ et 1.9 Hz), 4.86-4.75 (m, 1H), 4.44 (d.d, 1H, $J = 12.9$ et 6.3 Hz), 4.16 (d, 1H **diast. A**, $J = 7.2$ Hz), 4.19-4.10 (m, 1H), 4.06 (d, 1H **diast. B**, $J = 12.1$ Hz), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.63-3.53 (m, 1H), 3.00-2.83 (m, 2H), 2.78-2.61 (m, 2H), 2.48 (d.t, 1H, $J = 12.1$ et 3.3 Hz), 2.28-2.25 (m, 1H), 2.14(s, 3H), 2.04 (d.d.d, 2H, $J = 12.7$, 5.8 et 2.2 Hz), 1.80-1.67 (m, 2H), 1.27-1.21 (m, 6H), 0.93 (d, 3H **diast. A**, $J = 7.7$ Hz), 0.92 (d, 3H **diast. B**, $J = 6.9$ Hz). **IR** (Neat, cm^{-1}) : 2973, 2920, 2859, 1729, 1695. **SMBR** (m/z , intensité relative): 450 (M^+ , 100), 404 (70), 305 (80), 287 (50), 259 (60), 159 (55). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_7\text{S}$: 450.1712, trouvée : 450.1703.

SIP068FR

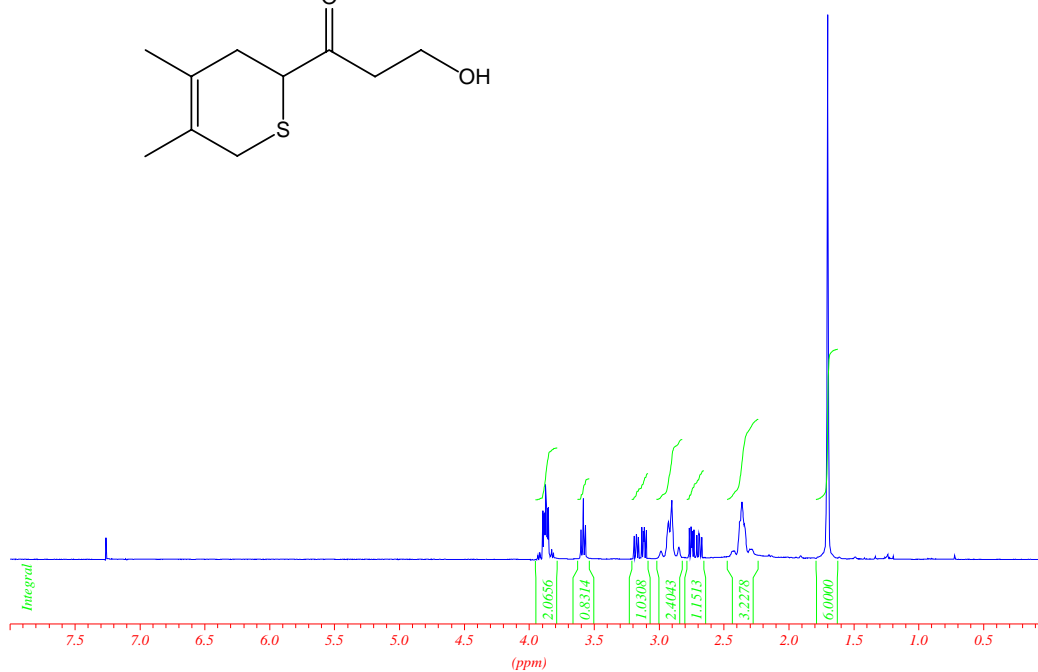
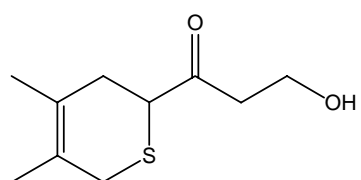


19

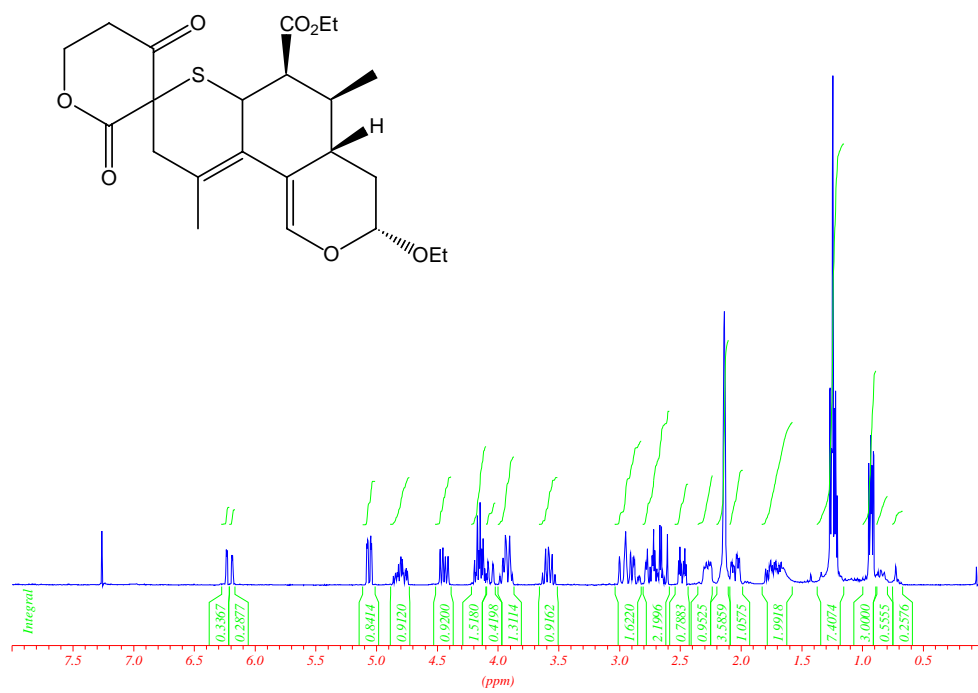
SIP032C



SIP047F3



SIP072F6



¹ *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 269

² *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 3783

³ Win War War, W. Frank Richard, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 4510-4512

⁴ Drochner Daniel, Müller Michael, *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, *12*, 4877-4884

⁵ Huthchinson S. A. et al *Eur. J. Org. Chem*, **2001**, 211-215