

type réaction de Michael ou α,α -difonctionalisation permettant un accès rapide à des structures polyhétérocycliques complexes.

La dernière journée a donné lieu à deux conférences plénières et une conférence invitée :

- **Claude Monneret** (Institut Curie, Paris) a présenté les travaux de recherche récents concernant l'élaboration et les cinétiques enzymatiques et activités biologiques de prodrogues dérivées de la doxorubicine et du taxol.

- **Zine Mighri** (Faculté des sciences, Monastir) a illustré en détail les travaux

de son laboratoire qui visent l'isolation, l'identification, la synthèse d'analogues structuraux et l'hémisynthèse de substances naturelles issues de plantes médicinales poussant en Tunisie.

- **Moncef Bellassoued** (Université de Cergy-Pontoise) a clôturé la semaine scientifique par une conférence concernant de nouveaux réactifs siliciés issus d'imines et d'esters de triméthylsilyle en faisant partager son enthousiasme à l'ensemble de l'assistance.

De l'avis de l'ensemble des participants, les efforts des membres du comité d'organisation, en particulier Mohamed

Abdelkafi, Hassen Amri, Moncef Bellassoued, Janine Cossy et Taoufik Turki, ont très largement contribué à la bonne humeur ambiante et au franc succès scientifique des 3^e Journées franco-tunisiennes de chimie organique. Ces journées ont été ponctuées par une volonté affichée des présidents des sociétés chimiques de tutelle d'organiser de prochaines journées scientifiques élargies aux pays du pourtour méditerranéen.

Damien Prim

21^e Congrès de la Société Chimique Italienne

Turin, 22-27 juin 2003

Dans l'objectif de favoriser un rapprochement entre les divisions de chimie organique des différentes sociétés chimiques européennes, et à l'initiative du professeur Janine Cossy, présidente de la division Chimie organique de la SFC (DCO) et de ses homologues italien et espagnol, un échange croisé de chercheurs « juniors » membres de ces trois sociétés savantes a été mis en place. Ce premier échange a été concrétisé en 2003 par l'invitation à présenter une conférence au congrès de la Société Chimique Italienne – division Chimie organique – d'un chercheur espagnol (B.M. Illescas, Madrid [1]) et d'un chercheur français. C'est dans ce cadre que j'ai été désigné par le bureau de la DCO pour me rendre à Turin et y présenter une conférence de 25 minutes dont le titre était « *Total synthesis of carbocycles and spiroketals via ring closing metathesis* ».

A l'occasion de ce congrès réunissant l'ensemble des divisions de la Société Chimique Italienne, nous avons assisté à de très nombreuses conférences et communications démontrant le dynamisme et la variété de la chimie pratiquée dans le monde académique et industriel en Italie (pour la chimie organique, 16 conférences plénières de 30 à 45 min., 34 communications orales de 15 min., et près de 2 500 participants toutes divisions confondues). De nombreux moments forts ont ponctué cette semaine : une première journée rendant hommage au professeur Giulio Natta (prix Nobel de chimie en 1963), les conférences exceptionnelles de deux prix Nobel récents (John B. Fenn, 2002

et Jean-Marie Lehn, 1987), ainsi qu'une exposition permanente sur la vie et l'œuvre du professeur Linus Pauling. Ce compte rendu présente une sélection (toute personnelle) de conférences et communications orales de la division Chimie organique, en espérant qu'elle

couvre assez largement les différentes thématiques présentées.

Réactions d'acylation régiosélectives d'amino- et hydroxyphénols (G. Appendino) [2]

Face à la difficulté de préparer des séries d'analogues d'amino- et hydroxy-

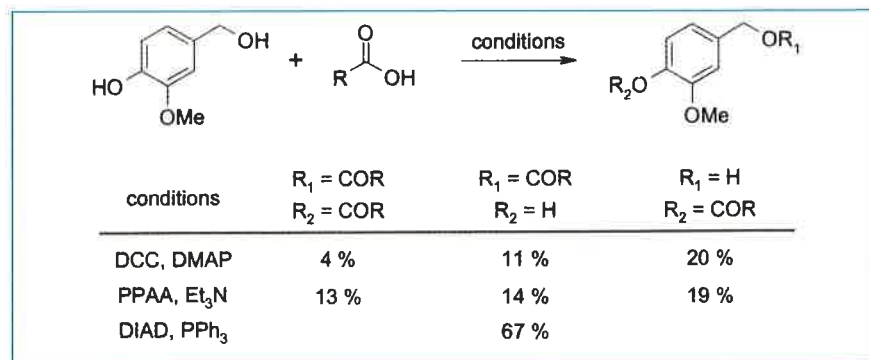


Schéma 1.

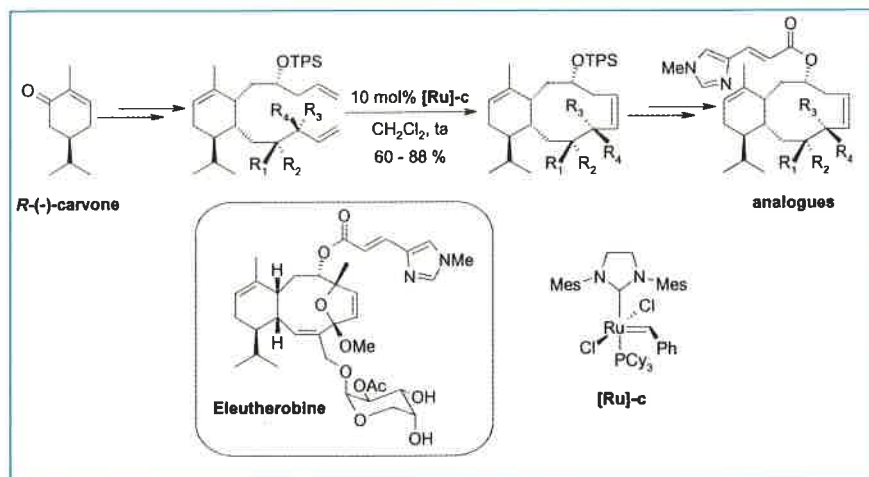


Schéma 2.

phénols acylés naturels et endogènes, dont l'activité biologique dans le domaine des neurosciences est bien connue, le groupe du professeur Appendino a développé une nouvelle méthodologie d'estérification régio-sélective basée sur la réaction de Mitsunobu (*schéma 1*). L'utilisation du diisopropyl azodicarboxylate a permis l'estérification totalement régiosélective de l'alcool contrairement aux autres réactifs. Un atout remarquable de cette méthodologie est la simplicité de purification : après évaporation du mélange réactionnel, une simple filtration à travers un lit de Sephadex permet d'obtenir le produit de réaction. La méthode a ensuite été étendue à la synthèse de nombreux esters d'acides phénoliques dont l'activité biologique a été évaluée.

Synthèse d'analogues simplifiés de l'Eleutherobine (C. Gennari) [3]

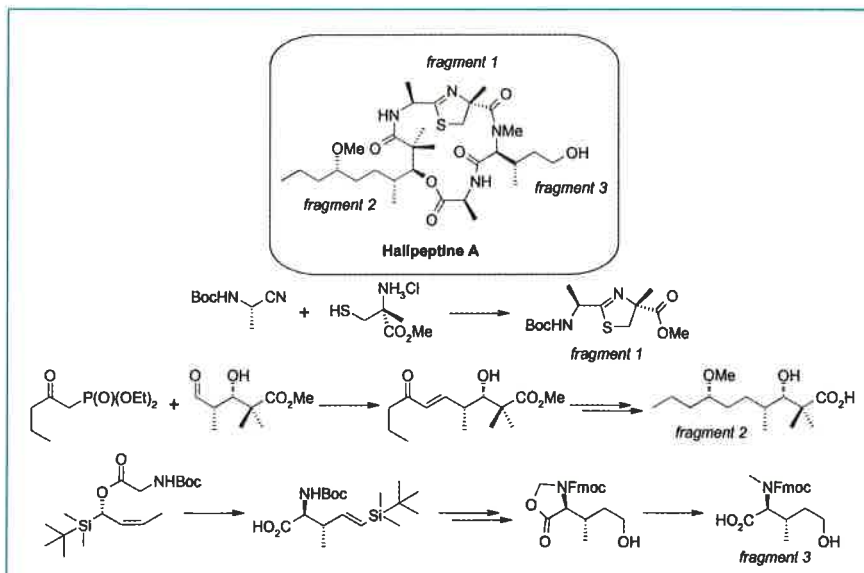
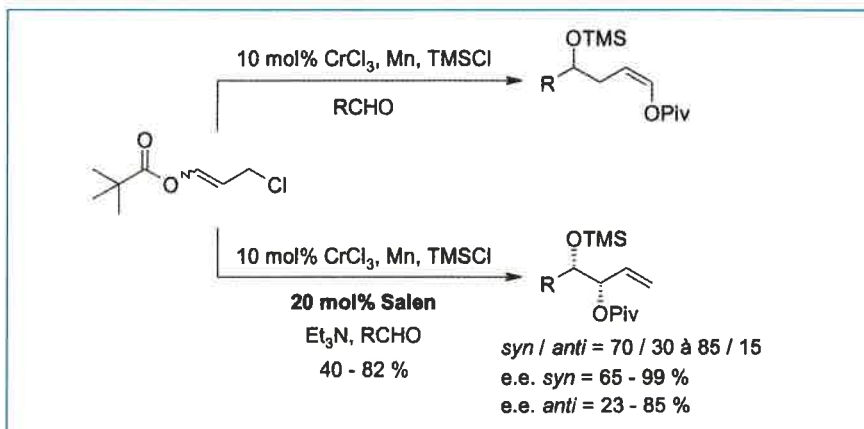
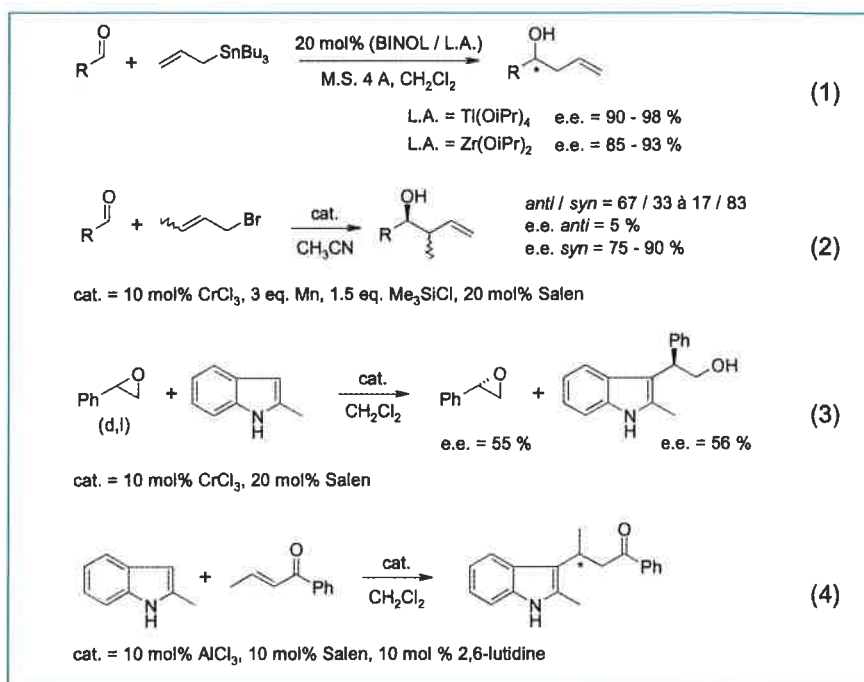
Le professeur Gennari a présenté ses derniers travaux dans le domaine de la synthèse d'analogues simplifiés de l'Eleutherobine, composé possédant une activité contre les tumeurs résistantes au Paclitaxel et ouvrant la voie à une nouvelle génération d'agents anticancéreux (agents de polymérisation de la tubuline). La stratégie de synthèse de ces composés est construite autour d'une réaction de métathèse cyclisante qui permet de former le système bicyclique 6-10 (*schéma 2*). La réaction de métathèse est totalement stéréosélective (seul l'isomère Z est obtenu) et les rendements sont supérieurs à 60 % par l'emploi du catalyseur de Grubbs dit de seconde génération [Ru]-c. L'activité polymérisante de la tubuline et de ces analogues a été évaluée. L'un d'entre eux présente une activité très semblable à celle du Paclitaxel.

Réactions stéréosélectives catalysées par des acides de Lewis chiraux (A. Umani-Ronchi) [4]

Au cours de cette conférence, le professeur Umani-Ronchi a présenté divers aspects de ses recherches dans le domaine de la catalyse asymétrique et plus particulièrement les réactions effectuées en présence d'acides de Lewis chiraux. Les différentes réactions étudiées sont l'addition de l'allyl tributylstannane sur des aldéhydes (1), des réactions de crotylation (2), l'ouverture de l'oxyde de styrène par l'indole (3) et l'addition 1,4 du noyau indolique sur des cétones α,β -insaturées (4). La présence de complexes de types bimétalliques a été évoquée plus particulièrement pour la réaction de crotylation (2) pour laquelle l'augmentation de la quantité de ligand Salen dans le système catalytique a permis aux auteurs de favoriser la

formation majoritaire de l'isomère *syn*, isomère dont les excès énantiomériques sont les meilleurs.

Le docteur S. Licciulli a présenté un système catalytique similaire à celui décrit par l'équation (2) permettant



d'effectuer une réaction asymétrique de *syn*-hydroxyallylation de composés carbonylés. La présence du ligand Salen au système Cr(III)/Mn(0) converti une réaction de type Barbier/Grignard en une réaction de *syn*-hydroxyallylation [5]. La réaction conduit majoritairement aux composés silylés de stéréochimie *syn* majoritaire avec de bons excès énantiomériques (schéma 3).

Approche synthétique à l'Halipeptine A (I. Izzo)

Lors de la révision des structures des Halipeptines A et B, le groupe du Dr Izzo a isolé un autre composé de la même famille présent en très faible quantité, l'Halipeptine C [6]. Cette famille de substrats d'origine marine possède une activité anti-inflammatoire puissante. Une approche synthétique de l'Halipeptine A décrivant la synthèse de trois fragments a été présentée (schéma 4). Le premier fragment est issu de la condensation de deux synthons obtenus à partir du (*L*)-alaninamide et de l'ester méthylique de la 2-méthyl-cystéine. Le second fragment est obtenu après une réaction de couplage d'Horner-Wadsworth-Emmons suivi de la réduction stéréosélective de la cétone en alcool par le système CBS. Quant au troisième fragment, il a été préparé *via* une réaction de transposition sigmatropique [3,3] en présence de dichlorure de zinc, conduisant à un transfert total de chiralité. Les étapes finales consistant à réunir chacun des fragments sont désormais à l'étude.

Utilisation des liquides ioniques en synthèse organique (A. Segá) [7]

Depuis quelques années, l'usage des liquides ioniques comme solvants pour la synthèse organique connaît un réel essor. La synthèse de *C*-nucléosides de conformation bloquée a été effectuée par addition de bases (adénine, thymine, purine) sur des analogues d'hydrates de carbone en présence de carbonate de césium en milieu liquide ionique et par activation par micro-onde. Le temps de réaction passe ainsi de 48 heures par des méthodes classiques à quelques minutes (schéma 5). En milieu liquide ionique, la cycloaddition 1,3-dipolaire des oxydes nitriques est considérablement accélérée et conduit aux produits de réaction avec des rendements supérieurs aux conditions classiques (schéma 5).

Un autre travail présenté par le Dr D. Pieraccini montre l'intérêt des liquides ioniques comme solvant de la réaction de couplage de Stille de groupes alkyles. L'efficacité de la réaction dépend du liquide ionique choisi (5).

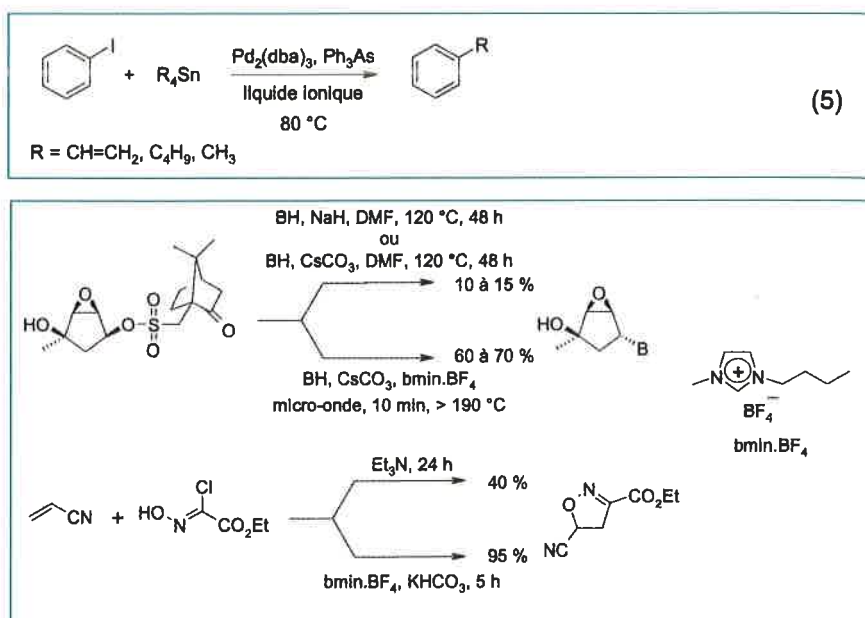


Schéma 5.

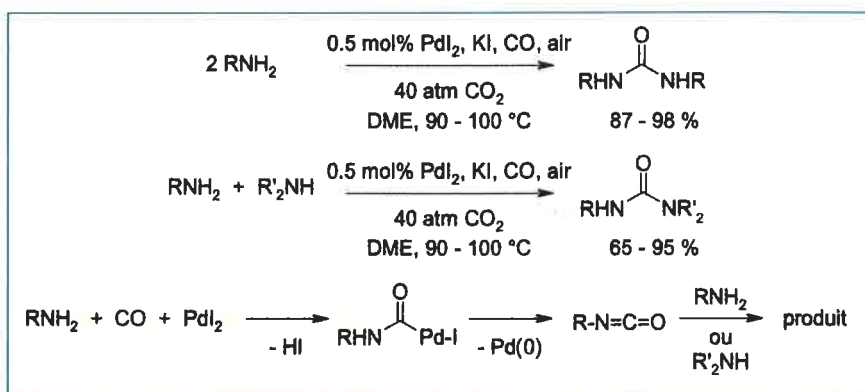


Schéma 6.

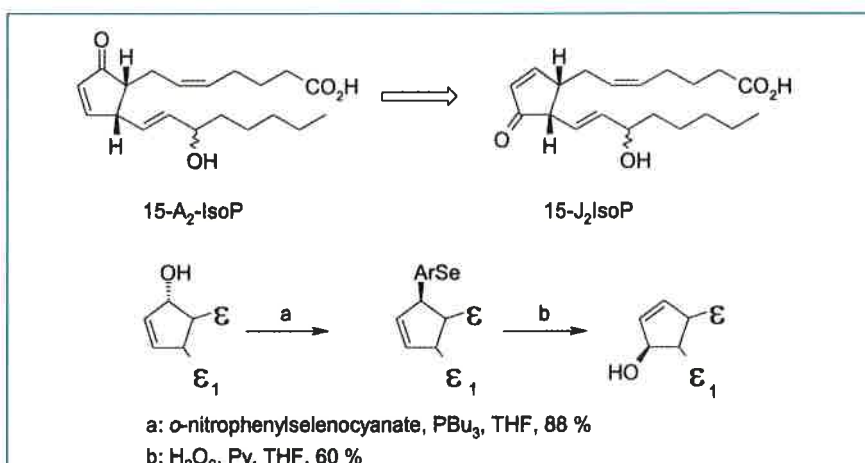


Schéma 7.

Synthèse d'urées symétriques et non symétriques (B. Gabriele)

La synthèse d'urées symétriques et non symétriques présentée consiste en un couplage de monoxyde de carbone avec des amines primaires et/ou secondaires catalysé par PdI₂ (schéma 6). L'étude du mécanisme réactionnel indique que la première

étape de la séquence ne peut s'effectuer qu'en présence d'amines primaires. Une amine secondaire ne peut s'ajouter que sur l'isocyanate formé dans le mélange réactionnel. Le rôle du dioxyde de carbone dans le processus reste peu clair ; cependant, la réaction ne peut se faire en son absence.

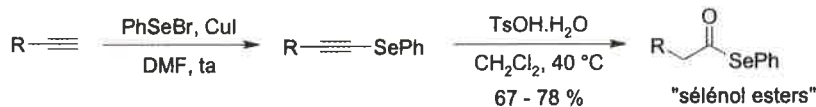
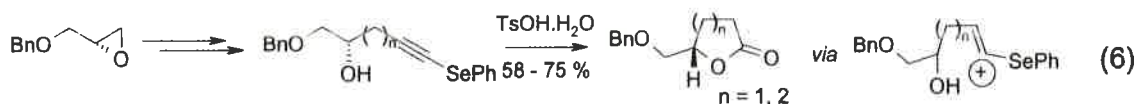


Schéma 8.

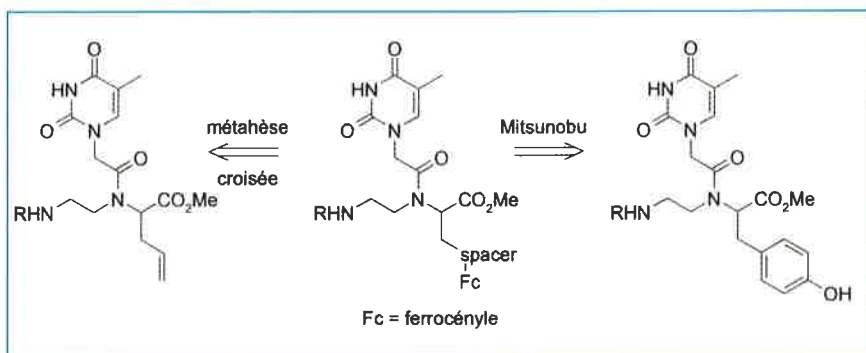


Schéma 9.

Nouvelles approches à la synthèse totale de prostaglandines J_2

(F. Castronovo) [8]

Au cours de sa communication, le Dr F. Castronovo a présenté la synthèse totale de la prostaglandine A_2 , ainsi qu'une approche originale d'interconversion permettant de passer de cette prostaglandine A_2 à la prostaglandine J_2 . Cependant, les rendements d'interconversion restent modestes (schéma 7).

Préparation et usages des « sélénol esters » (A. Temperini)

Une nouvelle synthèse de « sélénol esters » a été présentée au cours de cette communication ainsi que les nombreuses applications possibles en synthèse de cette famille de composés. Ces « sélénol esters » sont facilement préparés à partir d'alcynes vrais en deux étapes avec des rendements de l'ordre de 67 à 78 %. Ces dérivés sont stables et faciles à isoler par chromatographie sur gel de silice. Le schéma 8 en présente la synthèse et la gamme de réactivité. L'intermédiaire alcénique comportant un groupe hydroxyle en position β ou γ permet d'accéder rapidement à des lactones énantiopures si la synthèse démarre par l'emploi d'époxydes chiraux (6).

Synthèses de monomères d'acides nucléiques peptidiques liés à un groupe ferrocène (C. Baldoli) [9]

Les acides nucléiques peptidiques

(PNA) sont considérés comme des mimes d'ADN dont de nombreuses applications apparaissent depuis quelques temps. Plusieurs approches ont été envisagées afin de lier la partie acide aminé au dérivé ferrocénique (métathèse croisée et réaction de Mitsunobu). Au cours de ce travail, les auteurs ont noté que les meilleures conditions d'accès aux dérivés souhaités consistaient en une réaction de Mitsunobu, la réaction de métathèse croisée ne conduisant au substrat qu'avec des rendements inférieurs à 15 % par l'emploi du catalyseur de Grubbs de première génération (schéma 9). Leurs propriétés en voltamétrie cyclique sont actuellement à l'étude.

Pour en finir avec ce bref aperçu, quelques commentaires s'imposent :

- Au cours de ce congrès, chacune des divisions de la Société Chimique Italienne possédait son propre programme de conférences, communications et séances de posters. Cependant, à plusieurs reprises, la division Chimie organique a organisé plusieurs demi-journées communes avec d'autres divisions dont certains domaines se recoupent (chimie pharmaceutique, chimie industrielle, chimie inorganique).

- Afin d'offrir l'opportunité au plus grand nombre de présenter ses résultats, les organisateurs ont proposé des confé-

rences plénières de 30 min. et des conférences de 15 min. Bien que cela rende le programme particulièrement dense, un aperçu précis des différents axes de recherche traités a ainsi été donné. - J'ai remarqué au cours de cette semaine les très fortes coopérations entre les différents laboratoires de recherche. Contrairement à ce qui se pratique en France, la plupart des groupes n'hésitent pas à rechercher les technologies leur faisant défaut à travers des collaborations. Qu'importe au final qu'il y ait de nombreux auteurs sur les publications, l'essentiel étant de parvenir à l'objectif fixé initialement. Pour conclure, je souhaite remercier la division Chimie organique de la SFC d'avoir proposé ma candidature à ce congrès et la division Chimie organique de la Société Chimique Italienne de l'avoir retenue, me donnant ainsi l'opportunité d'une part d'y présenter le travail de notre laboratoire, et d'autre part d'assister à ce congrès dans d'excellentes conditions. J'espère que les quelques contacts noués à cette occasion nous permettront à l'avenir d'envisager des travaux en commun.

Pierre van de Weghe

SFC, division Chimie organique

Notes et références

- [1] Titre de la conférence : *Functionalization of π -extended TTFs: synthesis of multi-chromophoric exTTF-based systems.*
- [2] Appendino A., Minassi A., Daddario N., Bianchi F., Tron G.C., *Org. Lett.*, **2002**, *4*, p. 3839.
- [3] Beumer R., Bayon P., Bugada P., Ducki S., Mongelli N., Sirtori F.R., Telsler J., Gennari C., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, p. 681.
- [4] Bandini M., Cozzi P.G., Melchione P., Morganti S., Umani-Ronchi A., *Org. Lett.*, **2001**, *3*, p. 1153.
- [5] a) Lombardo M., Morganti S., Licciulli S., Trombini C., *Synlett*, **2003**, *43*; b) Licciulli S. *et al.*, *Chem. Commun.*, **2003**, sous presse.
- [6] Della Monica C., Randazzo A., Bifulco G., Cimino P., Izzo I., De Riccardis F., Gomez Paloma L., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, p. 5707.
- [7] Conti D., Rodriguez M., Segal A., Taddei M., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, p. 5327.
- [8] Zanoni G., Porta A., Vidari G., *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, p. 4346.
- [9] Baldoli C., Maiorana S., Licandro E., Zinzalla G., Perdicchia D., *Org. Lett.*, **2002**, *4*, p. 4341.