

**UNIVERSITE LOUIS PASTEUR DE STRASBOURG**

**THESE DE DOCTORAT**

Présentée par

**Fabien FECOURT**

En vue d'obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE  
LOUIS PASTEUR STRASBOURG I**

**Spécialité : Chimie Organique**

-----

SUJET :

**LE MOTIF 1,3-ENYNE : UN MOTIF POLYVALENT:**

- **SYNTHESE DE METABOLITES ISSUS DES ALGUES  
*CAULERPA TAXIFOLIA ET PROLIFERA***
- **SYNTHESE D'EPOXYALLENYNOL**

Soutenue le 26 Octobre 2006 devant la commission d'examen

Pr. C. TARNUS

Rapporteur externe

Pr. D. J. AITKEN

Rapporteur externe

Dr. M. MIESCH

Rapporteur interne

Pr. P. PALE

Directeur de Thèse



**UNIVERSITE LOUIS PASTEUR DE STRASBOURG**

**THESE DE DOCTORAT**

Présentée par

**Fabien FECOURT**

En vue d'obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE  
LOUIS PASTEUR STRASBOURG I**

**Spécialité : Chimie Organique**

-----

SUJET :

**LE MOTIF 1,3-ENYNE : UN MOTIF POLYVALENT :**

- **SYNTHESE DE METABOLITES ISSUS DES ALGUES  
*CAULERPA TAXIFOLIA* ET *PROLIFERA***
- **SYNTHESE D'EPOXYALLENYNOL**

Soutenue le 26 Octobre 2006 devant la commission d'examen

Pr. C. TARNUS

Rapporteur externe

Pr. D. J. AITKEN

Rapporteur externe

Dr. M. MIESCH

Rapporteur interne

Pr. P. PALE

Directeur de Thèse



***A mes parents,***

***A ma famille, à mes amis et à tous ceux qui me sont chers***



# Remerciements

Ce travail a été réalisé dans le Laboratoire de Synthèse et Réactivité Organique de l'Université de Strasbourg.

Je tiens donc à remercier le Professeur Patrick PALE de m'avoir accueilli au sein du Laboratoire, pour m'avoir fait confiance, pour son soutien et qui a su me laisser la liberté nécessaire à l'accomplissement de mes travaux, tout en y gardant un œil critique et avisé. Son aide, lors de la rédaction de cette thèse, a été particulièrement précieuse, ses propositions et corrections ont aidé à améliorer significativement la qualité de ce mémoire qui a permis cette délivrance formidable : la soutenance. J'espère que cette thèse sera un remerciement suffisant au soutien et à la confiance dont il a fait preuve à mon égard

J'adresse mes remerciements au Dr. Michel MIESCH de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg, au Pr. David AITKEN de l'Université Blaise Pascal de Clermont-Ferrand, au Pr. Céline TARNUS de l'Université de Haute Alsace de Mulhouse d'avoir examiné ce mémoire et pour avoir accepté de participer à ce Jury. Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma gratitude.

J'exprime également mes remerciements à ceux avec qui j'ai partagé ces années, David, Anne, Sophie, Murielle, Geoffroy, Aurélien et les autres, ils sont trop nombreux pour les nommer tous.

Egalement un merci aux Directeur et Professeurs du Département Chimie de l'IUT d'Illkirch (où j'ai entamé mes premières années d'études en chimie) pour leur accueil, leur soutien et leur confiance, pour m'avoir accordé une année de Poste d'ATER à plein temps dans leur Etablissement. Année difficile à concilier avec ma dernière année de thésard.

Au delà des murs de l'Université et du carcan dans lequel s'enferme tout thésard, il existe une vie dans laquelle j'ai pu compter sur mes amis du badminton. Leur amitié a été le meilleur des réconforts et exutoire lorsque la fatigue et la lassitude rendaient toujours plus improbable ma soutenance.

Cela va de soi, je remercie évidemment ma famille pour son irremplaçable et inconditionnel soutien. Ils ont été présents financièrement malgré leurs aléas professionnels et pour écarter les doutes, soigner les blessures et partager les joies. Cette thèse est un peu la leur, aussi.





## Abréviations et Symboles

4-DMAP ou DMAP	4-diméthylaminopyridine
Ac	acétyle
cat	quantité catalytique
CCM	Chromatographie couche mince
cHex	Cyclohexane
CSA	Acide camphosulfonique
CYN	Caulerpényne
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCC	<i>N,N</i> -Dicyclohexylcarbodiimide
DET	Diéthyl tartrate
DIPEA	Disopropylamine
DIPT	Diisopropyl tartrate
DMF	Diméthylformamide
DMP	Dess-Martin Périodinane
DMSO	diméthylsulfoxyde
éq.	équivalent
Hex	Hexane
Hz	hertz
IBX	Acide 2-iodoxybenzoïque
IR	Infra-rouge
<i>J</i>	Constante de couplage
<i>M</i>	mole/litre
<i>m</i> CPBA	Acide métachloroperoxybenzoïque
<i>Ms</i>	Mésyle
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NHK	Nozaki-Hiyama-Kishi
PCC	Pyridinium dichromate
PDC	Pyridinium chlorochromate
PMB	<i>p</i> -méthoxybenzyloxy
ppm	partie par million
PPTS	<i>p</i> -toluène sulfonate de pyridinium
R <sub>f</sub>	Rapport frontal
RMN	Résonnance magnétique nucléaire
T.A.	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBDMSCI	Chlorure de <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TBDPSCI	Chlorure de <i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TBHP	Hydroperoxyde de <i>tert</i> -butyle
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
THF	Tétrahydrofurane
THP	Tétrahydropyrane
TMS	Triméthylsilyle



# TABLE DES MATIERES

<u>TABLE DES MATIERES</u> .....	1
---------------------------------	---

<u>INTRODUCTION GENERALE</u> .....	5
------------------------------------	---

## Chapitre I : Synthèse du motif 1,3-ényne : Les principales voies d'accès

I. INTRODUCTION .....	7
II. REACTIONS DE COUPLAGE SANS CATALYSEUR.....	8
A. UTILISATION D'ORGANOCUIVREUX.....	8
B. UTILISATION D'ORGANOBORANES.....	9
III. REACTION DE COUPLAGE UTILISANT DES CATALYSEURS DE PALLADIUM .....	10
A. COUPLAGE D'ACÉTYLURE METALLIQUE .....	11
1. Mécanisme de couplage catalysé au palladium des alkynylmétaux.....	11
2. Couplage d'acétylures de magnésium (réaction de Kumada-Tamao-Corriu) .	13
3. Couplage d'acétylures de Zinc (réaction de Negishi).....	14
4. Couplage d'acétylures d'étain (réaction de Stille) .....	14
5. Couplage d'acétylures de bore (réaction de Miyaura-Suzuki).....	15
B. COUPLAGE DES ALCYNES TERMINAUX .....	16
1. Réaction de Sonogashira.....	16
2. Protocole de Pale.....	17
3. Réaction de Cacchi.....	19
C. COUPLAGE D'HALOGENURE D'ALCYNE .....	20
IV. BILAN.....	22

**Chapitre II : Substances naturelles à motif 1,3-ényne : Synthèse de**  
**métabolites issus des algues Caulerpa taxifolia et Caulerpa**  
**prolifera**

<b>I. LE CONTEXTE .....</b>	<b>23</b>
A. L'ALGUE CAULERPA TAXIFOLIA.....	23
1. Conséquence de sa prolifération .....	25
2. Les méthodes d'éradication .....	25
B. L'ALGUE CAULERPA PROLIFERA : ORIGINES ET CARACTERISTIQUES.....	27
C. LES METABOLITES TOXIQUES .....	27
D. LE POTENTIEL BIOLOGIQUE ET CHIMIQUE DES METABOLITES .....	29
1. Des activités observées sur le milieu naturel .....	29
2. Des potentiels biologiques sur les cellules humaines ? .....	30
E. CAULERPENYNE, UNE BASE POUR D'AUTRES METABOLITES .....	31
1. Par époxydation .....	31
2. Par réaction avec des amines.....	33
3. Par action enzymatique.....	33
F. SYNTHÈSE TOTALE : LA PREMIÈRE SYNTHÈSE .....	34
1. Synthèse d'un synthon central : Fragment I.....	34
2. Synthèse d'un fragment Est : Fragment II.....	34
3. Synthèse du troisième fragment : Fragment III .....	35
4. Synthèse racémique de Taxifolial A et de Caulerpényne .....	35
<b>II. OBJECTIFS .....</b>	<b>36</b>
<b>III. SYNTHÈSE DE TAXIFOLIONE ET TAXIFOLIAL D .....</b>	<b>37</b>
A. RETROSYNTHÈSE DE TAXIFOLIAL D ET D'ISOTAXIFOLIAL D .....	38
1. Voie d'addition-élimination (voie A).....	38
2. Voie par couplage $sp-sp^2$ (voie B).....	39
B. SYNTHÈSE DE TAXIFOLIAL D.....	39
1. Voie A : addition-élimination.....	39
2. Voie B : couplage $sp-sp^2$ .....	43
3. Formation de Taxifolial D : l'oxydation allylique .....	44

C.	SYNTHÈSE D'ISOTAXIFOLIAL D .....	44
1.	Voie A : addition-élimination.....	44
2.	Formation du motif diényne par élimination .....	45
3.	Voie B : couplage sp-sp <sup>2</sup> .....	46
D.	VERIFICATION DE LA STEREOCHIMIE DU COMPOSE NATUREL TAXIFOLIAL D .....	47
1.	Comparaison de Taxifolial D synthétique et d'Isotaxifolial D .....	47
2.	Comparaison de Taxifolial D naturel et de Taxifolial D synthétique.....	49
3.	Phénomène d'isomérisation.....	52
E.	SYNTHÈSE DE TAXIFOLIONE .....	53
1.	Rétrosynthèse de Taxifolione.....	53
2.	Synthèse de Taxifolione.....	54
<b>IV.</b>	<b>SYNTHÈSE DES METABOLITES SESQUITERPENES .....</b>	<b>57</b>
A.	RETROSYNTHÈSE DES SESQUITERPENES.....	57
1.	Première voie rétrosynthétique : une voie déjà exploitée .....	57
2.	Deuxième voie rétrosynthétique : vers un motif commun .....	58
a)	Rétrosynthèse du fragment commun 31 : fragment Ouest.....	59
b)	Rétrosynthèse des fragments Est .....	61
3.	Troisième voie rétrosynthétique .....	62
B.	SYNTHÈSE DU (3E)-4,8-DIMETHYLNON-3,7-DIEN-5-YNAL 31 .....	62
1.	Synthèse du (3E)-4,8-diméthylnon-3,7-dièn-5-yn-1-ol 34 selon la voie A.....	62
2.	Synthèse du (3E)-4,8-diméthylnon-3,7-dièn-5-yn-1-ol 34 selon la voie B.....	66
3.	Obtention du (3E)-4,8-diméthylnon-3,7-dièn-5-ynal : 31 .....	71
C.	SYNTHÈSE DES FRAGMENTS EST .....	74
1.	Pour la synthèse d'un métabolite lipidique issu de <i>C. prolifera</i> et de Taxifolial A issu de <i>C. taxifolia</i> .....	74
a)	Rappel bibliographique.....	74
b)	Synthèse des fragments.....	75
2.	Pour la synthèse de Taxifolial C de <i>C. taxifolia</i> .....	77
a)	Première voie de synthèse.....	78
b)	Deuxième voie de synthèse.....	80
3.	Pour la synthèse de Caulerpényne de <i>C. taxifolia</i> .....	82
4.	Pour la synthèse des métabolites lipidique de <i>C. prolifera</i> et d'Oxytoxine 1 de <i>C. taxifolia</i> .....	87

D.	CONNEXION DU DIENYNAL 31 AVEC LES SYNTHONS EST : REACTION	
	D'ALKYLATION.....	91
	1. <i>Rappels bibliographiques</i> .....	91
	a) Alkylation par échange étain/lithium.....	91
	b) Alkylation par échange halogène/lithium.....	92
	c) Alkylation par le chlorure de chrome.....	92
	2. <i>Alkylation du diénynal 31</i> .....	93
E.	UNE NOUVELLE VOIE EN TEST : LA TROISIEME VOIE.....	98
F.	SYNTHESE D'UN METABOLITE LIPIDIQUE DE C. PROLIFERA ET DE TAXIFOLIAL A .	103
<b>V.</b>	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>106</b>
<b>VI.</b>	<b>PARTIE EXPERIMENTALE</b> .....	<b>109</b>

**Chapitre III : Les 1,3-énynes : une base pour la synthèse  
d'époxyallénynol**

<b>I.</b>	<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>178</b>
	A. LES ETHYNYLOXIRANES.....	178
	1. <i>Préparation des éthynyloxiranes</i> .....	179
	2. <i>Réactivité des éthynyloxiranes</i> .....	183
	B. LES $\alpha$ -HYDROXYALLENES : PROPRIETES ET OBTENTION.....	183
<b>II.</b>	<b>SYNTHESE D'EPOXYALLENYNOL</b> .....	<b>186</b>
	A. UNE REACTION INATTENDUE.....	186
	B. SYNTHESE D'EPOXYALLENYNOL.....	188
	1. <i>Synthèse d'éthynyloxirane : Epoxydation</i> .....	188
	2. <i>Utilisation des éthynyloxiranes : Réactions d'homocouplages</i> .....	191
	C. ANALYSE SPECTRALES ET DIASTEREOISOMERES.....	193
	D. MECANISME PROPOSE.....	197
<b>III.</b>	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>198</b>
<b>IV.</b>	<b>PARTIE EXPERIMENTALE</b> .....	<b>199</b>
	<b><u>CONCLUSION GENERALE</u></b> .....	<b>223</b>

---

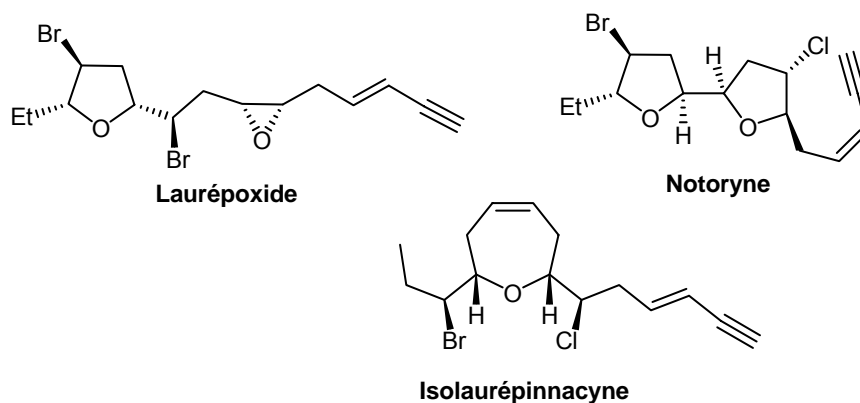
# **INTRODUCTION GENERALE**

---

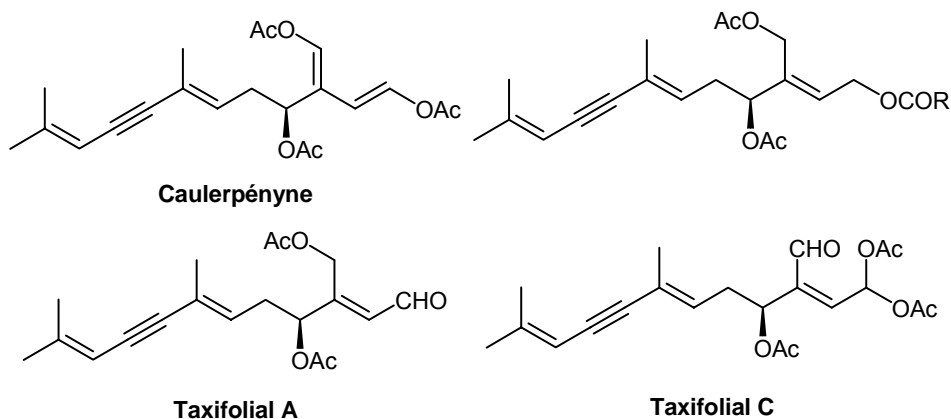




Le motif 1,3-ényne peut se rencontrer dans une grande variété de produits naturels isolés d'organismes vivants très variés. Cependant, les plantes terrestres ou marines ont fourni la plupart des produits naturels connus présentant ce motif. Ainsi par exemple les algues rouges du genre *Laurencia* produisent une variété d'hétérocycles oxygénés comportant une chaîne latérale à motif 1,3-ényne<sup>1</sup>.



D'autres algues, comme les Caulerpales, produisent également des métabolites comportant un motif 1,3-ényne. Dans ce cas, ce dernier est compris dans une chaîne polyinsaturée comme dans la Caulerpényne et ses dérivés<sup>2</sup>.



Les plantes ne sont pas seules à produire des énynes polyinsaturés; les animaux, les bactéries représentent également une source abondante et intéressante de composés énynes. Par exemple, le lièvre de mer *Aplysia dactylomela* produit une variété d'énynes

<sup>1</sup> (a) Bohlmann, F.; Burkhardt, T.; Zdero, C. *Naturally Occurring Acetylenes*; Academic Press: New-York, 1973.

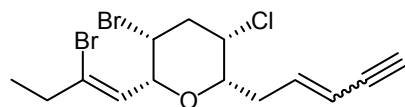
(b) Bohlmann, F.; Rode, K. M.; Zdero, C. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 537-541.

(c) Bohlmann, F.; Jakupovic, J. *Phytochem.* **1979**, *18*, 131-133.

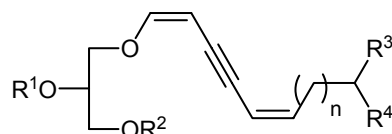
<sup>2</sup> (a) Guerriero, A.; Meinesz, A.; D'Ambroso, M.; Pietra, F. *Helv. Chem. Acta* **1992**, *75*, 689-695.

(b) Lemee, R.; Pesando, D.; Durand-Clément, M.; Dubreuil, A. Meinesz, A.; Guerriero, A.; Pietra, F. *J. Appl. Phycology* **1993**, *5*, 485-493.

hétérocycliques<sup>3</sup>. Les éponges de *Raspailla* contiennent divers éthers ényne du glycérol tels que la Raspaillyne A<sup>4</sup>.



**Dactylyne (E), isodactylyne (Z)**



**Raspaillyne (R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = OH)**

Certains de ces produits naturels de type ényne ont montré des propriétés pharmacologiques intéressantes. Quelques énynes ont alors été mimés, préparés en plus grande quantité et étudiés en tant qu'agents thérapeutiques potentiels. Compte tenu de la diversité des organismes et de leurs origines, un grand nombre de molécules ont été identifiées mais relativement peu ont été synthétisées. De plus, d'autres substances naturelles présentes sous forme minoritaire n'ont pas encore été testées pour leurs activités biologiques et nous ne connaissons pas encore leurs potentiels pharmaceutiques.

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à la synthèse de molécules portant un motif 1,3-ényne avec comme objectif principal l'accès à des molécules naturelles à potentiel thérapeutique.

Ce mémoire est structuré en fonction de cette démarche et des objectifs. Il est composé de 3 parties.

Le premier chapitre est consacré à une présentation rapide des principales méthodes, avec et sans couplage, d'obtention du motif 1,3-ényne.

Le second chapitre décrit la synthèse de métabolites issus des algues *Caulerpa prolifera* et *Caulerpa taxifolia*. Ces métabolites possèdent un motif 1,3-ényne et présentent des activités biologiques intéressantes.

Le troisième chapitre présente l'utilisation du motif 1,3-ényne comme substrat de base dans la première voie catalytique d'accès à une nouvelle famille d'allènes fonctionnalisés, les époxyallénynols.

<sup>3</sup> (a) Gopichand, Y.; Schmitz, F. J.; Shelly, J.; Rahman, A.; Van der Helm, D. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5192-5197.

(b) **Dactylyne-Isodactylyne**: Vanderah, D. J. ; Schmitz, F. J. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3480-3481.

<sup>4</sup> Guella, G.; Mancini, I.; Pietra, F. *Helv. Chim. Acta.* **1987**, *70*, 1050-1063.

# CHAPITRE I

---

**Synthèse du motif 1,3-ényne :**

**Les principales voies d'accès**

---



## I. Introduction

Le motif 1,3-ényne rencontré dans certains produits naturels, est également présent dans bons nombres d'oligomères ou de polymères synthétiques (*schéma I-1*) ayant des applications dans le domaine des matériaux.

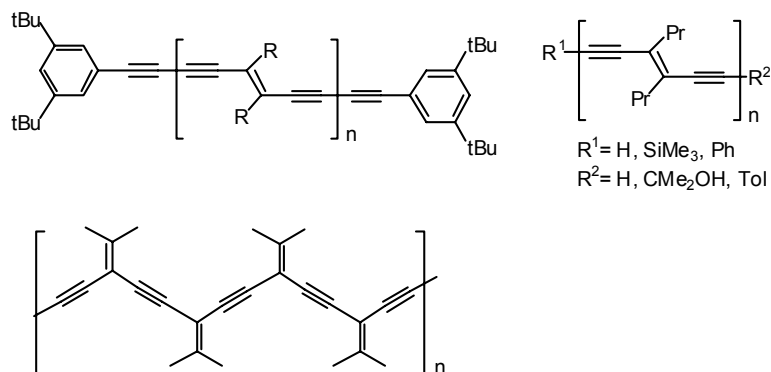


Schéma I-1 : Oligomères et polymères formés à partir d'1,3-ényne

En raison de leurs réactivités, les 1,3-énynes ont un grand intérêt comme substrats de départ vers des structures plus complexes. De ce fait, ils sont couramment utilisés comme tels.

Par conséquent, de nombreuses voies ont été développées pour obtenir le motif ényne (*schéma I-2*). Ainsi, des 1,3-énynes ont été obtenus à partir de diynes par réduction soit avec des hydrures d'aluminium<sup>1,2</sup>, ou de lithium<sup>3</sup> ou encore avec des borohydrures de sodium<sup>4</sup>, soit par hydrogénation sélective<sup>5</sup>. Ils peuvent également être obtenus par l'homologation de Corey-Fuchs d'un aldéhyde vinylique<sup>6,7,8</sup>. Il est également possible d'obtenir des composés 1,3-énynes par des condensations de type Wittig, soit à partir d'un aldéhyde ou d'une cétone avec le bromure de (triméthylsilylpropargyl)triphenylphosphonium<sup>9</sup>, soit par réaction d'un phosphonate sur un alcynes aldéhydrique ou cétonique<sup>10</sup>.

<sup>1</sup> Stuetz, A.; Granitzer, W.; Roth, S. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5685-5696.

<sup>2</sup> Crousse, B.; Alami, M.; Linstrumelle, G. *Synlett* **1997**, 992-994.

<sup>3</sup> Rao, A. V. R.; Reddy, E. R.; Sharma, G. V. M.; Yadagiri, P.; Yadav, J. S. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4523-4532.

<sup>4</sup> Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2261-2264.

<sup>5</sup> Lindlar, H. *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 446-450.

<sup>6</sup> Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *36*, 3769-3772.

<sup>7</sup> Sicre, C.; Cid, M. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5737-5739.

<sup>8</sup> Anthony, J.; Boldi, A. M.; Rubin, Y.; Hobi, M.; Gramlich, V.; Knobler, C. B.; Seiler, P.; Diederich, F.; *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 13-45.

<sup>9</sup> Corey, E.J.; Ruden, R.A. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1495-1499.

<sup>10</sup> (a) Finn, P. W.; Bandara, M.; Butcher, C.; Finn, A.; Hollinshead, R.; Khan, N.; Law, N.; Murthy, S.; Romero, R.; Watkins, C.; Andrianov, V.; Bokaldere, R. M.; Dikovska, K.; Gailite, V.; Loza, E.; Piskunova, I.; Starchenkov, I.; Vorona, M.; Kalvinsh, I. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1630-1657.  
 (b) Sohn, S. S.; Rosen, E. L.; Bode, Jeffrey W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14370-14371.

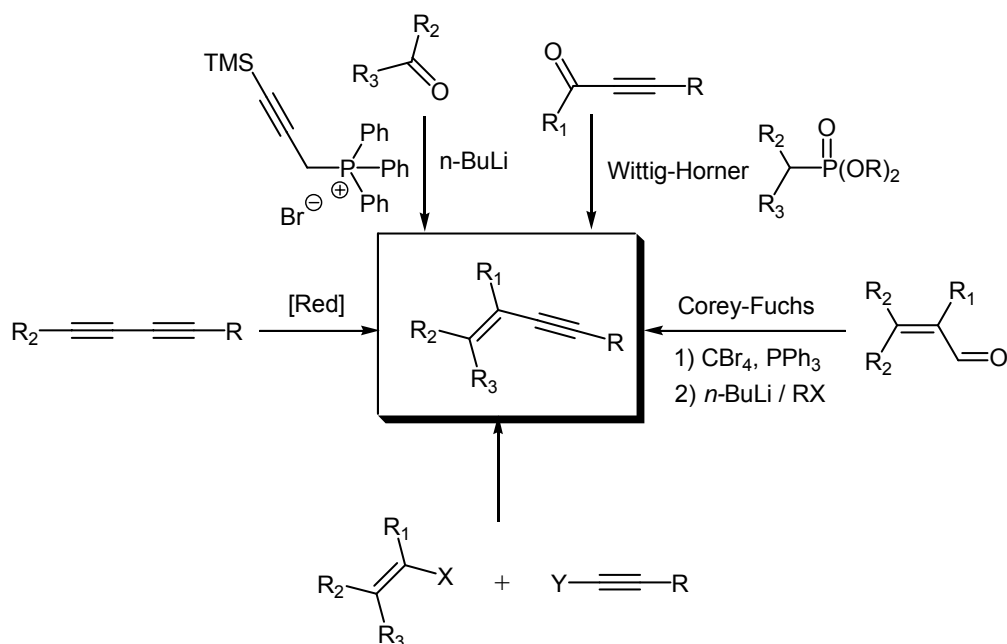


Schéma I-2 : Formations possibles du motif 1,3-ényne

Aujourd'hui, les techniques plus utilisées reposent sur le couplage entre un dérivé vinylique et un dérivé acétylénique. Deux sortes de couplages existent pour former un motif 1,3-ényne :

- Couplage sans utilisation de catalyseur. Ce couplage fait intervenir l'utilisation d'un organocuivreux ou d'un organoborane sur des dérivés halogénés.
- Couplage faisant intervenir des catalyseurs au palladium.

## II. Réactions de couplage sans catalyseur

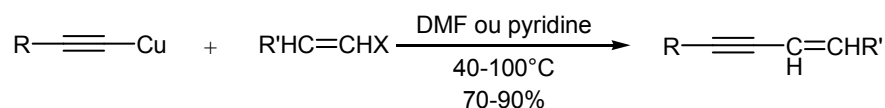
Ce sont des réactions relativement rares. Les seules recensées consistent à effectuer un couplage entre des halogénures vinyliques, des organocuivreux et des organoboranes.

### A. Utilisation d'organocuivreux

La plus connue de ces réactions est la réaction de Castro<sup>11</sup>. Cette réaction consiste à coupler des acétylures de cuivre mis en suspension dans la diméthylformamide ou la pyridine avec des halogénures d'aryles ou vinyliques, à une température plus ou moins élevée, pour former l'ényne correspondant avec de bons rendements (schéma I-3)<sup>12</sup>. La réactivité des halogénures vis-à-vis de cette réaction croît dans l'ordre Cl < Br < I.

<sup>11</sup> Stephens, R. D.; Castro, C. E. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313-3315.

<sup>12</sup> Burbon, J.; Coe, P. L.; Marsh, C. R.; Tatlow, J. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1967**, 1259-1260.



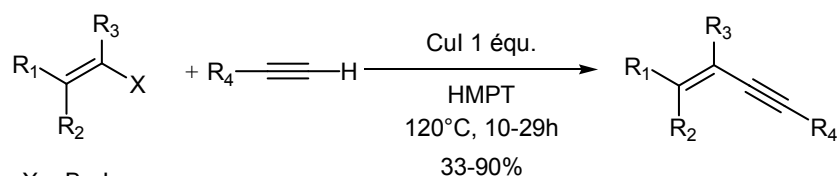
X = Br, I

R = Ph, PhOCH<sub>2</sub>

R' = Ph, PhOCH<sub>2</sub>

**Schéma I-3 : Application de la réaction de Castro à la synthèse d'énynes**

D'autres réactions de couplage conduisant à la formation du composé 1,3-ényne souhaité utilisent le couplage direct de bromures ou d'iodures vinyliques avec des alcynes vrais en présence de quantité stœchiométrique d'iodure de cuivre (I) ou de bromure de cuivre (I) dans l'hexaméthylphosphoramide (HMPT) à 120°C (*schéma I-4*)<sup>13</sup>. Le mécanisme de cette réaction n'est pas précisé, cependant il est démontré que le cuivre reste à l'état d'oxydation I tout au long de la réaction. Il est probable qu'un halogénure de cuivre est formé dans ces conditions.



X = Br, I

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> ou R<sub>3</sub> = H, nC<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, Ph, Bn, pNO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, pMeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

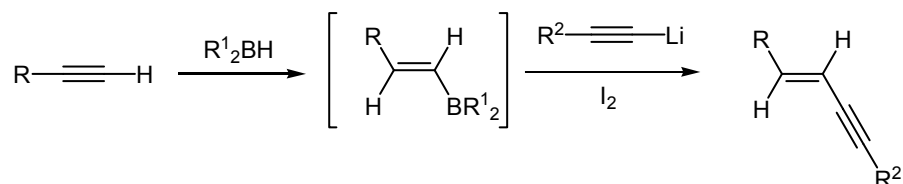
R<sub>4</sub> = Ph, nC<sub>6</sub>H<sub>13</sub>

**Schéma I-4 : Couplage par l'utilisation stœchiométrique d'iodure cuivre**

## B. Utilisation d'organoboranes

Les organoboranes ont été utilisés dans la formation d'énynes en ne faisant intervenir aucune catalyse.

En effet, les vinylboranes, issus de l'hydroboration d'un alcyne vrai et de dialkylborane, permettent en présence d'acétylure de lithium et de diiode de former stéréosélectivement des énynes (*schéma I-5*)<sup>14</sup>.



**Schéma I-5 : Couplage de vinylboranes et d'acétylures de lithium**

<sup>13</sup> Ogawa, T.; Kusume, K.; Tanaka, M.; Hayami, K.; Suzuki, H. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2199-2207.

<sup>14</sup> Hara, S.; Satoh, Y.; Ishiguro, H.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 735-738.

L'utilisation de *B*-bromo (ou iodo)-9-borabicyclo[3,3,1]nonane à la place de dialkylborane dans cette réaction permet la synthèse directe d'une espèce intermédiaire haloényne borane de configuration *Z* (*schéma I-6*).<sup>5</sup> Cet intermédiaire mis en présence d'acétylure de lithium et de diiode conduit à un *Z*-ényne halogéné avec de bons rendements et une excellente stéréosélectivité (>98%).

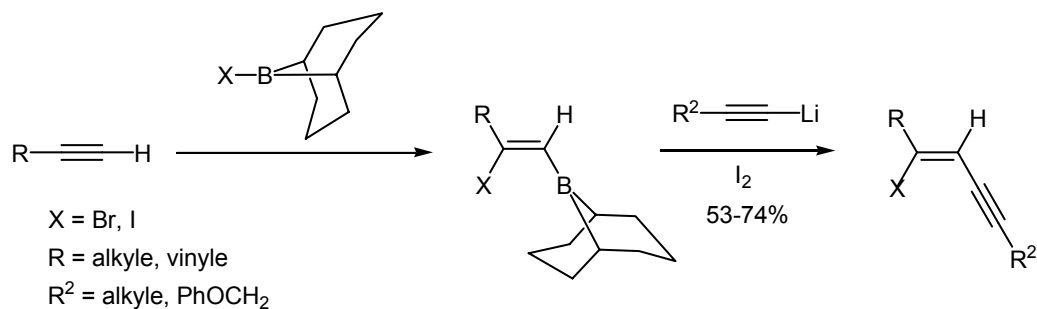


Schéma I-6 : Extension à la synthèse d'haloénynes

### III. Réaction de couplage utilisant des catalyseurs de palladium

Plusieurs types de réactions de couplage sp-sp<sup>2</sup> par catalyse métallique sont disponibles pour la synthèse d'ényne ou d'acétylène conjugués. Le couplage de dérivés organiques vinyliques avec un acétylène terminal (couplage de Sonogashira, et ses variantes) est le plus direct et le plus simple. Le couplage de dérivés vinyliques ou d'aryles avec un acétylure métallique comme les couplages de Stille (M = SnR<sub>3</sub>), les couplages de Suzuki (M = BR<sub>2</sub>), les couplages de Negishi (M = ZnX), et les couplages de Kumada-Tamao-Corriu (M = MgX) sont plus ou moins faciles à mettre en œuvre (*schéma I-7*). Une troisième voie permet, quant à elle, d'obtenir des énynes à partir d'halogénure d'alcyne et d'un organométallique vinylique à l'aide d'un catalyseur de palladium.

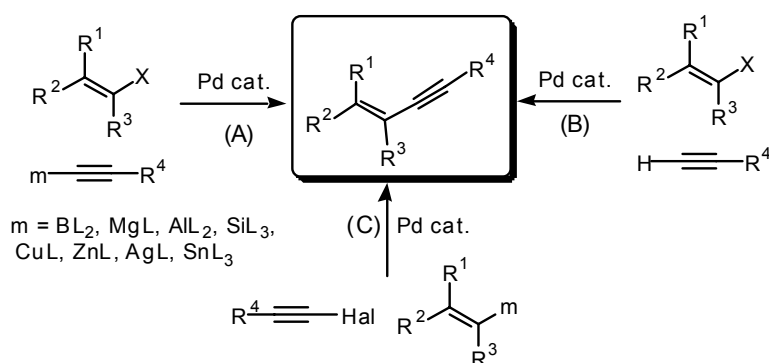


Schéma I-7 : Voies d'accès à des énynes par couplage palladié

Nous présenterons dans ce paragraphe les réactions pallado-catalysées les plus couramment utilisées.



## A. Couplage d'acétylure métallique

Depuis que le couplage catalysé par le palladium entre un dérivé éthylénique et un dérivé acétylénique a été découvert, diverses variantes ont été créées entre les années 1970 et nos jours (Negishi, Stille, Sonogashira...).

Ces variantes reposent toutes sur un mécanisme semblable<sup>15</sup> quel que soit l'alcyne utilisé: vrai, silylé, halogéné ou d'acétylure métallique.

### 1. Mécanisme de couplage catalysé au palladium des alkynylmétaux

Le mécanisme proposé la première fois par Sonogashira et *al.*<sup>16</sup> repose sur l'obtention d'une espèce réactive dicoordinée du palladium à la valence zéro ( $\text{Pd}^0\text{L}_2$ ). Cette espèce riche en électrons, est le point de départ d'un cycle catalytique.

Ce complexe  $\text{Pd}^0\text{L}_2$  (L étant un ligand neutre, comme la triphénylphosphine), zérovalent et déficient en ligand, peut être engendré *in situ* dans le milieu réactionnel à partir d'un complexe de palladium tétracoordiné, dont le degré d'oxydation peut être de 0 à 2.

Les sels de palladium tétracoordiné au degré d'oxydation 0, comme le chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium(II) ( $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ) ou le diacétate de bis(triphénylphosphine)palladium(II) ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(\text{OAc})_2$ ), doivent subir une réduction pour descendre au degré d'oxydation 0 et devenir une espèce de type  $\text{Pd}^0\text{L}_2$ . Pour  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , Sonogashira a proposé que l'espèce active  $\text{PdL}_2$  soit issue d'une réaction de transmétallation de deux acétylures métalliques conduisant à un dialcynylpalladium intermédiaire. Ce dernier, après élimination réductrice libérant un produit d'homocouplage - un diyne -, fournit l'espèce active  $\text{PdL}_2$  (schéma I-8).

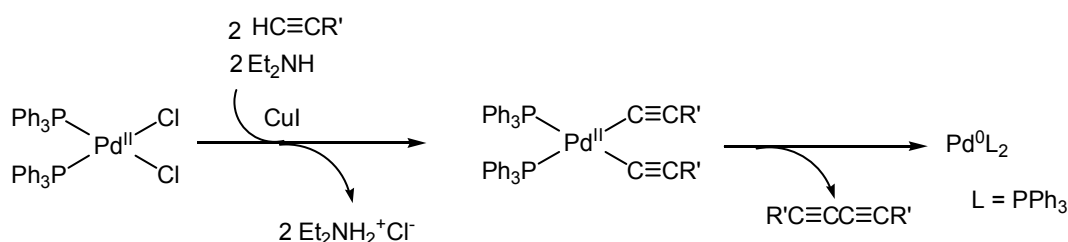


Schéma I-8 : Formation de l'espèce réactive  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$

<sup>15</sup> Diederich, F.; Stang, P.J. Ed. *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, 1999, 2<sup>nd</sup> Edition.

<sup>16</sup> Sonogashira, K.; Tohda, T.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467-4470.

Pour  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(\text{OAc})_2$ , le mécanisme de formation est différent. Ce complexe génère spontanément un complexe de palladium zérovalent<sup>17</sup> par ajout de triphénylphosphine. Par réaction intramoléculaire, la triphénylphosphine de palladium réduit le métal au degré d'oxydation zéro, conduisant à la formation d'oxyde de triphénylphosphine (dont l'origine est encore assez floue) et d'un complexe qui, en présence de la triphénylphosphine ajoutée, présente les mêmes propriétés que  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (schéma I-9).

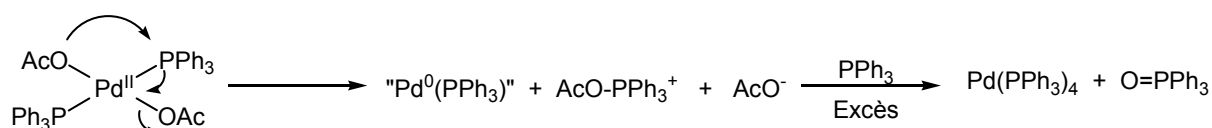


schéma I-9 : Réduction spontanée du complexe  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(\text{OAc})_2$

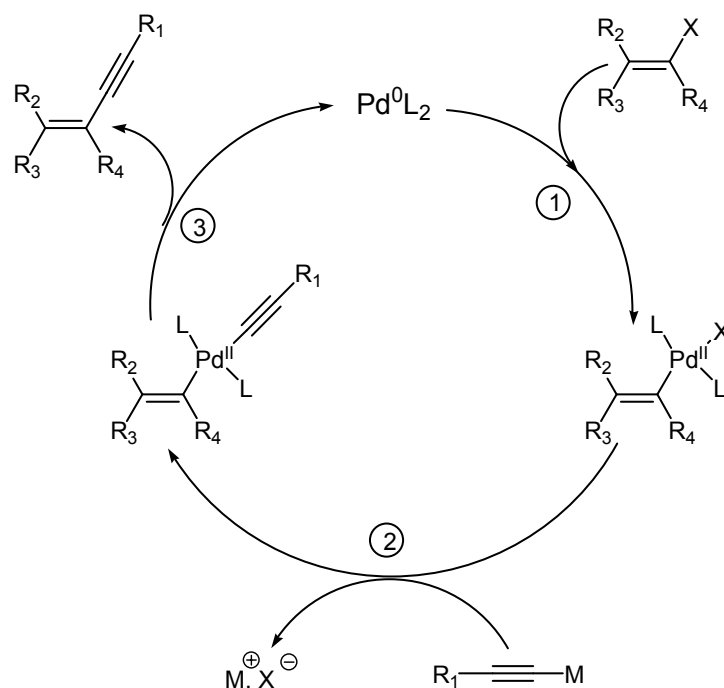
Il existe cependant des complexes de palladium initialement à l'état d'oxydation zéro, comme par exemple le tétrakis(triphénylphosphine) palladium ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ). Ce complexe, en équilibre en solution avec la forme tricoordinée  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3$  et avec l'espèce active  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ , peut directement amorcer le cycle catalytique<sup>18</sup>. D'autres analogues palladiés au degré d'oxydation 0 peuvent être utilisés pour donner l'espèce active par perte de ligand, mais cependant restent moins efficaces que le  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ <sup>19</sup>.

L'espèce réactive  $\text{PdL}_2$  faiblement coordonnée peut initier le cycle catalytique en se coordonnant à l'alcène présent dans le milieu (schéma I-10). Dans une première étape, cet halogénure, triflate ou phosphate vinylique réagit avec le palladium zérovalent et le palladium s'insère dans la liaison carbon-halogène (ou triflate) du dérivé vinylique. Le métal passe alors au degré d'oxydation deux : c'est l'**addition oxydante**. Dans une deuxième étape, un acétylénique nucléophile, un acétylure de métal, formé *in situ* ou ajouté dans le milieu, déplace le ligand halogéné sur le palladium, toujours au degré deux : c'est la **transmétallation**. Dans une troisième étape, l'espèce tétracoordinée comportant un éthyne palladium et un vinyl palladium se réorganise pour constituer le produit de couplage, libérant dans le même temps le  $\text{PdL}_2$  initial : c'est l'**élimination réductrice**. Ce dernier est alors prêt pour un nouveau cycle catalytique.

<sup>17</sup> Amatore, C.; Jutand, A.; M'Barki, M.A. *Organometallics* **1992**, *11*, 3009-3013.

<sup>18</sup> Amatore, C.; Pflüger, F. *Organometallics* **1990**, *9*, 2276-2282.

<sup>19</sup> Amatore, C.; Jutand, A.; Khalil, F.; M'Barki, M.A.; Mottier, L. *Organometallics* **1993**, *12*, 3168-3178.



1: Addition oxydante, 2: Transmétallation, 3: Elimination réductrice

**Schéma I-10 : Cycle catalytique général**

Ce cycle catalytique est schématisé. En effet, le mécanisme de chaque étape est plus compliqué et seuls quelques points ont pu être élucidés. Qui plus est, chaque mécanisme a été étudié séparément avec des complexes stables<sup>20</sup> et non dans le contexte d'un cycle catalytique.

Il est à noter que divers acétyléniques nucléophiles peuvent intervenir dans l'étape de transmétallation afin de conduire au produit ényne. De nos jours, les acétylures de zinc, de magnésium, d'étain et de silice sont les plus souvent utilisés dans ces réactions de couplage.

## 2. Couplage d'acétylures de magnésium (réaction de Kumada-Tamao-Corriu)

Plusieurs études pour améliorer les réactions de couplage des réactifs de Grignard, ont mené progressivement à la découverte de couplages d'acétylène ou d'acétylure monosubstitués avec des halogénures d'aryles et de vinyles en présence de complexes de triphénylphosphine nickel ou palladium et de base.<sup>21</sup>

<sup>20</sup> Crabtree, R. H. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*; Wiley: New-York, 2000, 3<sup>rd</sup> Edition.

<sup>21</sup> Cassar, L. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 93, 253-257.

Les études de Linstremelle et *al.* ont démontré que des dérivés (*Z*) ou (*E*) d'iodures vinyliques réagissent stéréospécifiquement avec des halogénures de magnésium d'alkynyle donnant les énynes correspondants avec conservation de la configuration (*schéma I-11*).<sup>22</sup>

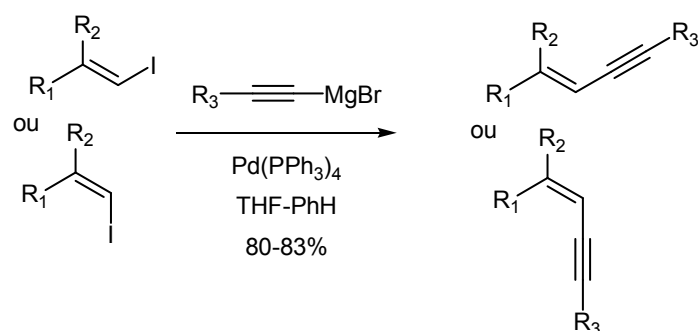


Schéma I-11 : Couplage d'acétylure de magnésium

### 3. Couplage d'acétylures de Zinc (réaction de Negishi)

De même, d'autres études ont également abouti à la découverte d'une réaction où le palladium catalyse des dérivés d'acétylure de zinc.<sup>23</sup>

Cette réaction plus communément connue sous le nom de réaction de Negishi, montre que des chlorures d'alkynylzinc préparés par transmétallation d'acétylure de lithium à partir de chlorure de zinc, se couplent à température ambiante avec différents iodures ou bromures vinyliques pour donner des énynes avec d'excellents rendements (*schéma I-12*) et avec une haute stéréospécificité (>97%).<sup>24</sup>

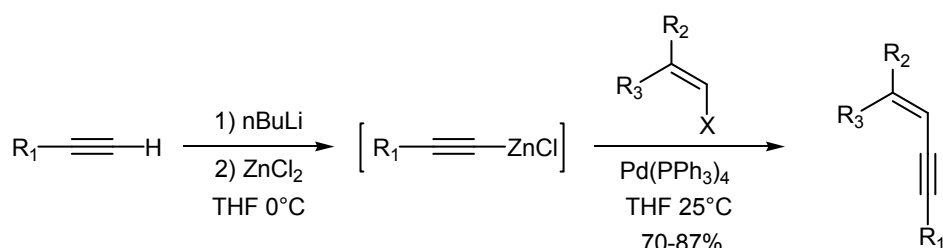


Schéma I-12 : Couplage d'acétylure de zinc

### 4. Couplage d'acétylures d'étain (réaction de Stille)

Le couplage d'acétylure métallique présentant le plus d'avantages est le couplage d'acétylure d'étain. Du fait de la stabilité de ce dernier, il permet d'isoler le composé acétylure, donc de le stocker. Ce couplage offre aussi la possibilité d'utiliser différents catalyseurs car cette méthode tolère une grande variété de groupes fonctionnels. Cependant, la stabilité de l'organoétain rend les conditions de couplage généralement plus

<sup>22</sup> Dang, H. P.; Linstremelle, G. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 191-194.

<sup>23</sup> King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E-I. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 683-684.

<sup>24</sup> Negishi, E-I.; Okukado, N.; Lovich, S. F.; Luo, F. T. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2629-2632.

dures et il est généralement nécessaire de chauffer. Néanmoins, ce couplage reste quand même l'un des plus utilisés (*schéma I-13*).<sup>25</sup>

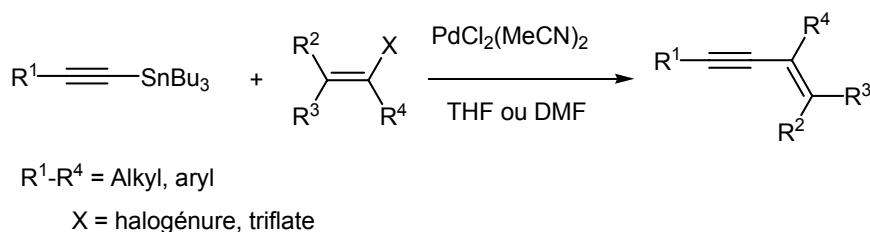


Schéma I-13 : Couplage d'acétylure d'étain

## 5. Couplage d'acétylures de bore (réaction de Miyaura-Suzuki)

Les alkynylboranes sont une source de substrats permettant d'obtenir des énynes dans des couplages catalysés au palladium.<sup>26</sup> Ils sont préparés à partir du *B*-méthoxy-9-borabicyclo[3,3,1]nonane et d'un acétylure de lithium, de sodium, de potassium, ou d'autres organométalliques. Le complexe stable, méthoxy(alkynyl)borate, est directement mis en présence d'un complexe de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> pour donner avec un bon rendement les énynes correspondants (*schéma I-14*).<sup>16,27,28</sup>

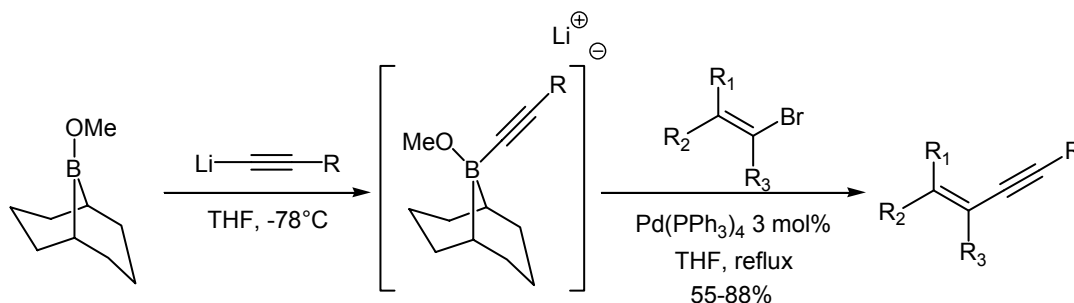


Schéma I-14 : Couplage d'acétylures de bore

<sup>25</sup> Stille, J. K.; Simpson, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2138-2152.

<sup>26</sup> Soderquist, J. A.; Matos, K.; Rane, A.; Ramos, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2401-2402.

<sup>27</sup> (a) Suzuki, A. in *Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions*; Diederich, F., Stang, P. J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 1998; Chapter 2, pp 49-89.

(b) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168.

(c) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.

<sup>28</sup> (a) Matos, K.; Soderquist, J. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 461-470.

(b) Ridgway, B. H.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 458-460.

## B. Couplage des alcynes terminaux

Pour effectuer la formation du motif 1,3-éyne, il n'est pas forcément nécessaire de passer par des couplages avec des acétylures métalliques plus ou moins stables. Ce motif peut être obtenu directement par le couplage d'un dérivé vinylique ou aryle avec un alcyne vrai en présence catalytique de complexe de palladium par formation *in situ* d'un acétylure métallique.

Trois protocoles sont connus à ce jour, la réaction de Sonogashira, le protocole de Pale ainsi que la réaction de Cacchi. Les deux premières réactions font intervenir des co-catalyseurs alors que la réaction de Cacchi n'en utilise pas.

### 1. Réaction de Sonogashira

En 1975, Sonogashira et *al.* ont démontré que les complexes de palladium peuvent catalyser la réaction de Castro<sup>29</sup> qui consiste en un couplage d'un acétylure de cuivre avec des iodures d'aryles ou vinyliques. Ainsi Sonogashira a montré qu'un couplage direct entre un dérivé vinylique halogéné et un alcyne vrai est possible dans la diéthylamine en présence d'un couple de catalyseurs, le chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ) et l'iodure de cuivre ( $\text{CuI}$ ) (schéma I-15)<sup>30</sup>.

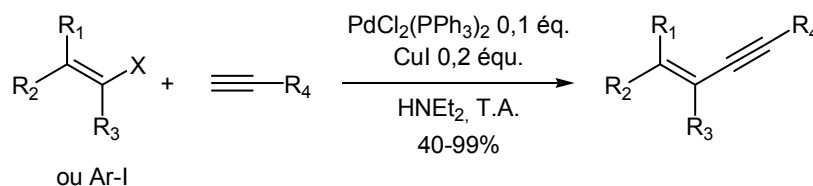
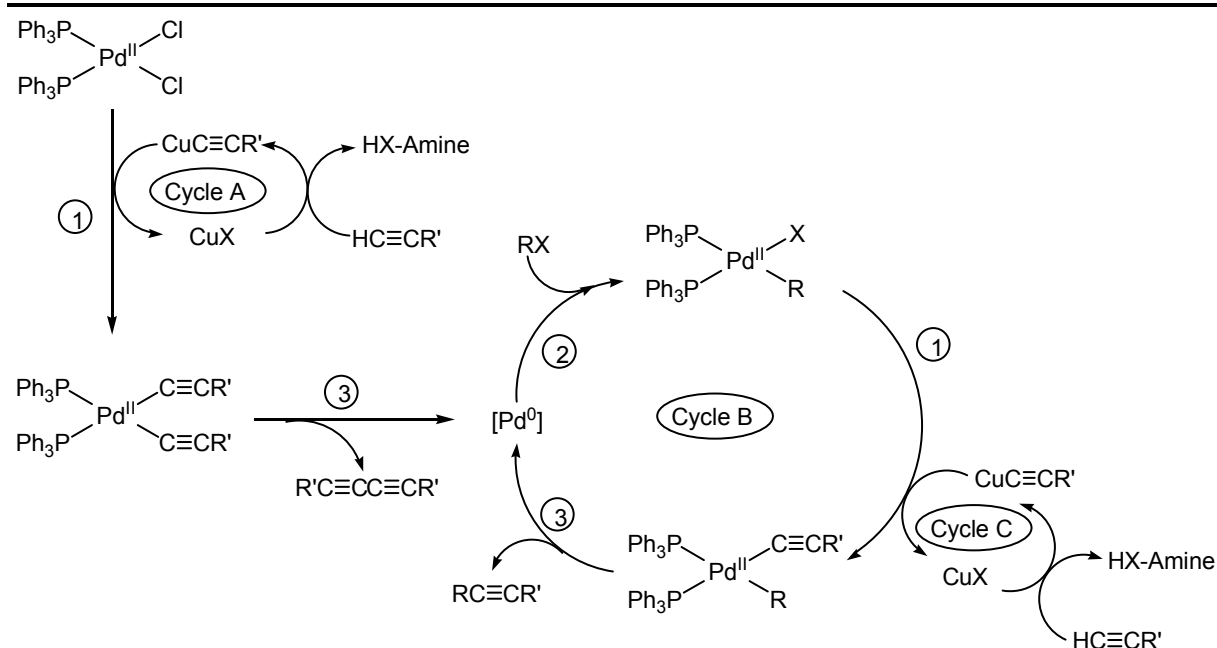


Schéma I-15: Couplage traditionnel de Sonogashira

L'iodure de cuivre est très important car ce dernier pourrait intervenir dans le cycle catalytique (schéma I-16). En effet, l'iodure de cuivre permet, en présence d'amine, d'obtenir l'acétylure de cuivre nécessaire pour générer l'espèce palladium zérovalent (cycle A). Il intervient pour former, dans le cycle C, l'acétylure de cuivre nécessaire pour effectuer la transmétallation.

<sup>29</sup> Stephens, R.D.; Castro, C.E. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313-3315.

<sup>30</sup> Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron lett.* **1975**, *16*, 4467-4470.



1: Transmétallation, 2: Addition oxydante, 3: Elimination réductrice

Schéma I-16 : Cycle catalytique proposé pour la réaction de Sonogashira

Des améliorations développées par Linstrumelle<sup>31</sup>, montrent que l'utilisation d'un catalyseur sans phosphine,  $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$  ou  $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ , et de  $\text{CuI}$  dans la pipéridine, permet d'accélérer la réaction mais aussi d'obtenir des rendements excellents.

De nombreuses variantes (changement de complexe de palladium, de solvant et d'amine) ont pu être réalisées, cette méthode reste la plus employée pour la préparation de molécules polyinsaturées. Elle est utilisée dans l'industrie chimique et pharmaceutique.

## 2. Protocole de Pale

Développé dans notre laboratoire, le protocole présenté ici est une variante de la réaction de Sonogashira. Ce protocole substitue l'iodure de cuivre par des sels d'argent, jouant également le rôle de co-catalyseurs<sup>32</sup>. Cette substitution confère à cette réaction une efficacité là où les réactions de Sonogashira ont montré leurs limites par l'utilisation d'iodure de cuivre. De fait, l'argent jouerait le même rôle que le cuivre en attribuant au couplage une certaine douceur. Nous citerons par exemple le couplage d'un éthynyloxirane avec un triflate

<sup>31</sup> (a) Alami, M.; Linstrumelle, G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6109-6112.

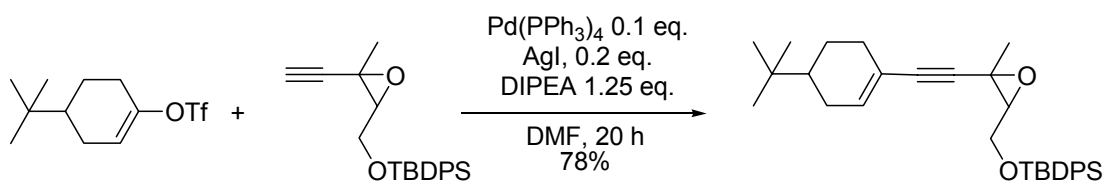
(b) Alami, M.; Linstrumelle, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 57-58.

<sup>32</sup> (a) Bertus, P.; Pale, P. *J. Organomet. Chem.* **1998**, 567, 173-180.

(b) Bertus, P.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2019-2022.

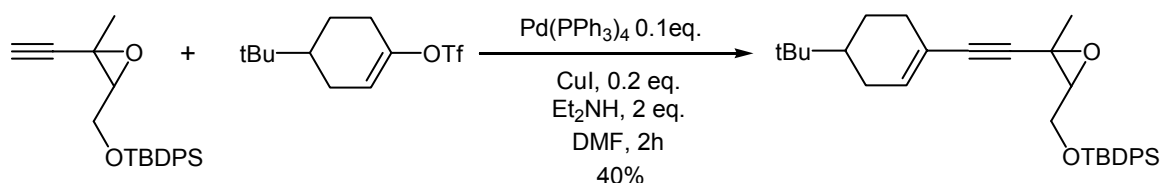
(c) Bertus, P.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8193-8196.

d'énol permettant d'obtenir l'éthynyloxirane conjugué correspondant avec de très bons rendements (*schéma I-17*).



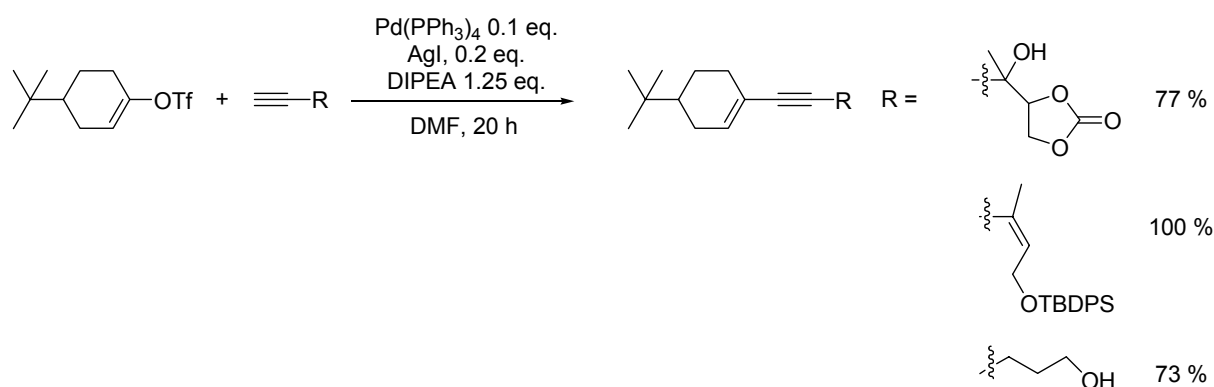
**Schéma I-17 : Couplage d'un triflate d'énol et d'un éthynyloxirane selon le protocole de Pale**

Alors que la réaction de Sonogashira se limite à un rendement de 40% et donne également de nombreux sous-produits (*schéma I-18*).<sup>33</sup>



**Schéma I-18 : Couplage d'un triflate d'énol et d'un éthynyloxirane selon les conditions de Sonogashira**

Ce protocole doux se montre aussi applicable à des couplages palladiés entre un triflate d'énol et des alcynes vrais comportant différents groupements fonctionnels variés, et ce souvent sans nécessairement protéger des groupements hydroxyle, amine ou acide (*schéma I-19*).



**Schéma I-19 : Couplage d'un éthynyloxirane avec un triflate d'énol selon le protocole de Pale**

<sup>33</sup> P. Bertus, Mémoire de Thèse, Université de Reims, 1997.



### 3. Réaction de Cacchi

Dans des études similaires à la réaction de Stephens-Castro, Cassar a rapporté en 1975 une réaction de couplage entre les halogénures de vinylic et d'aryle avec des alcynes vrais en présence de palladium  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  et de méthanolate ou phénolate de sodium.<sup>34</sup> Le mécanisme réactionnel est différent du mécanisme général (*schéma I-10*) proposé pour ce type de réaction. Le méthanolate de sodium va arracher le proton acétylénique formant ainsi un acétylure de sodium. Cet anion réagit avec le complexe de palladium formant une espèce palladium d'alkynyle. Après couplage, l'ényne est libéré via une réaction d'élimination réductrice (*schéma I-20*).

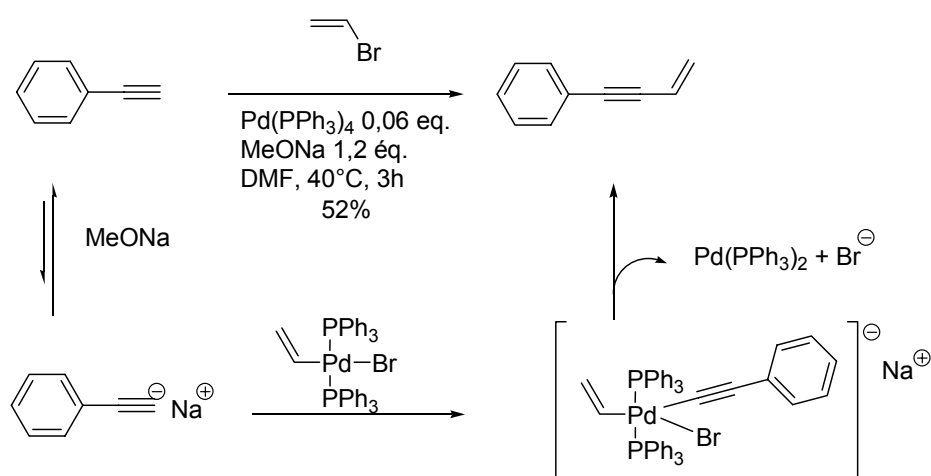


Schéma I-20 : Couplage d'un halogénure vinylic avec d'un alcyne vrai

Cacchi a étendu ces protocoles de couplage à la synthèse de triflates stéroïdaux de vinylic en remplaçant l'alcoolate de sodium par de l'acétate de sodium (rendant les conditions plus douces). Lors du chauffage de la réaction à 60°C dans la DMF, il a obtenu les énynes stéroïdaux avec des rendements de 96% en une heure (*schéma I-21*).<sup>35</sup>

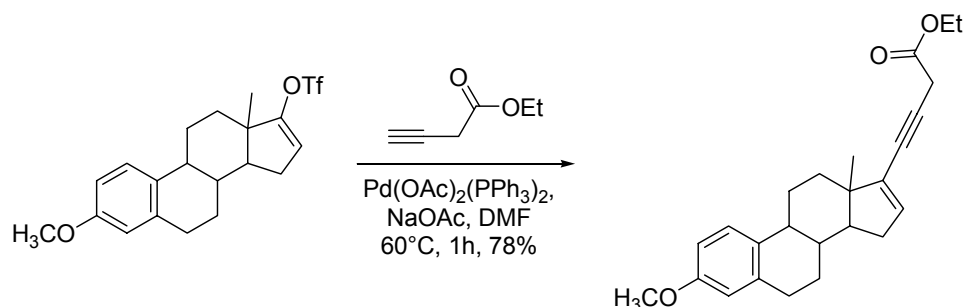


Schéma I-21 : Synthèse d'énynes stéroïdaux développée selon Cacchi

<sup>34</sup> Cassar, L. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 93, 253-257.

<sup>35</sup> Cacchi, S. *Synthesis* **1986**, 320-322.

### C. Couplage d'halogénure d'alcyne

Une troisième voie pour obtenir des énynes est aussi possible. Elle repose sur le couplage d'halogénure d'alcyne (ou 1-halo-1-alcyne) avec un organométallique vinylique en présence de complexe de palladium catalyseur. Bien que les 1-halo-1-alcyne puissent être facilement préparés, cette voie n'est que rarement exploitée, seuls quelques exemples sont décrits dans la littérature.

Dans leurs travaux de « cross-coupling », Negishi et *al.* ont démontré qu'un 1-iodo-1-alcyne peut réagir avec des dérivés vinyliques aluminium ou zirconium en présence de complexe de palladium (*schéma I-22*).<sup>36</sup>

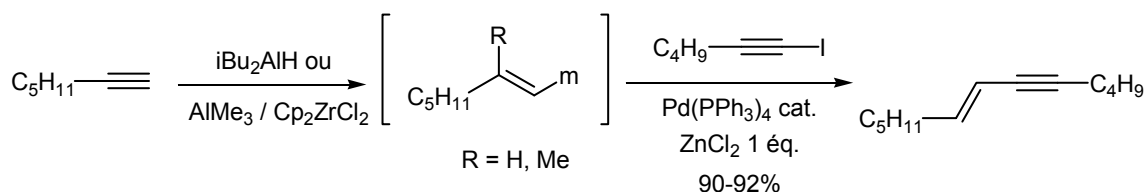


Schéma I-22 : Couplage d'halogénure d'alcyne selon Négishi

Dans leurs études de couplage catalysé au palladium des organoboranes, Suzuki et *al.*, ont prouvé qu'il était aussi possible de faire réagir un 1-bromo-1-alcyne avec des disiamylboranes en présence de méthanolate de sodium et de catalyseur de palladium, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> dans le benzène à reflux (*schéma I-23*).<sup>37</sup>

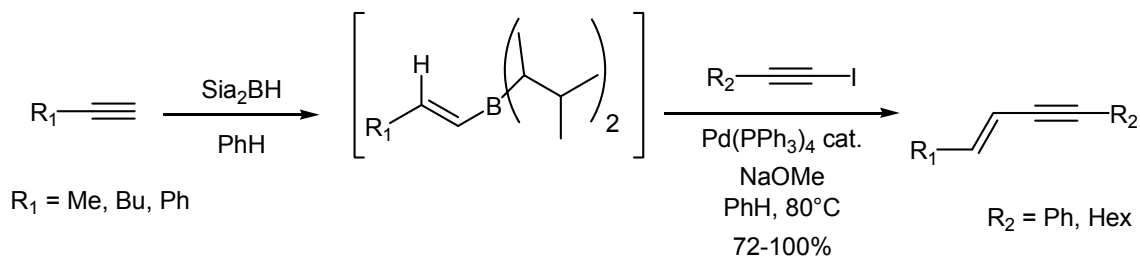


Schéma I-23 : Couplage d'halogénure d'alcyne selon Suzuki

<sup>36</sup> Negishi, E.-I.; Okakudo, N.; King, A. O.; Van Horn, D. E.; Spiegel, B. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2254-2256.

<sup>37</sup> Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437-3440.

Il y a une quinzaine d'années, il a été montré que des énynes peuvent être préparés à partir de bromoalcynes et de vinylétains en présence de catalyseur de palladium dans la DMF (schéma I-24).<sup>38,39</sup>

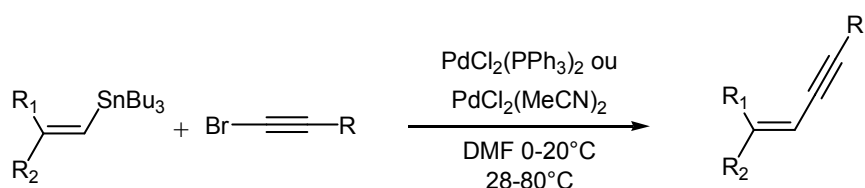
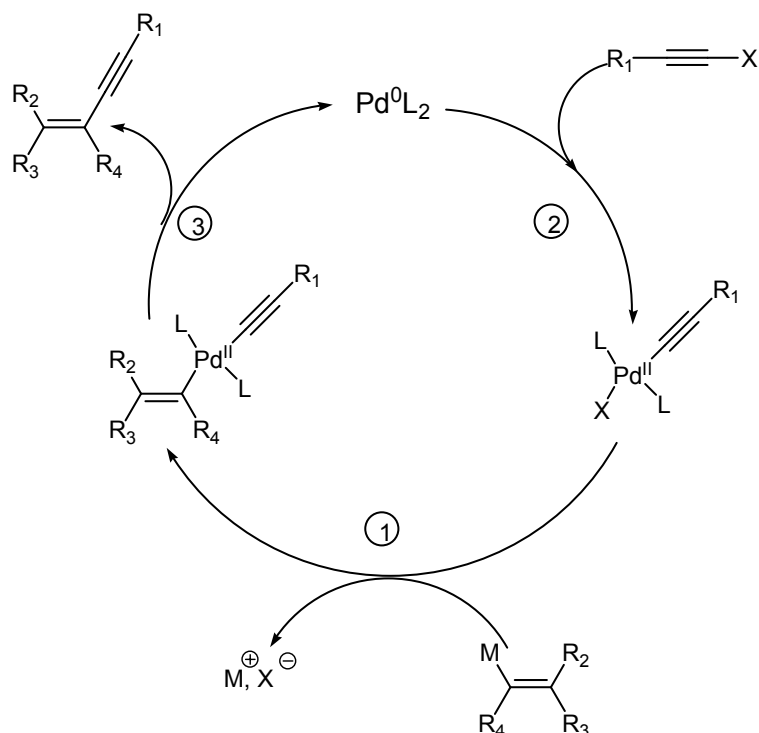


Schéma I-24 : Couplage catalysé de bromoalcynes avec des vinylétains

Du point de vue mécanistique, tous ces couplages sont différents du cycle catalytique général proposé précédemment (schéma I-10). Le cycle catalytique (schéma I-25) doit commencer par une **addition oxydante** de l'halogénure d'alcyne avec le catalyseur de palladium. Ce résultat mène à un halogénure d'alkynyl palladium. Lors de la **transmétallation**, l'organométallique vinylique se lie au complexe de palladium pour former l'espèce diorganométallique du palladium instable. Cette espèce se décompose par la suite lors de la **réduction éliminatrice** en libérant l'ényne et le catalyseur palladié, qui peut intervenir dans un nouveau cycle.



1: Transmétallation, 2: Addition oxydante, 3: Elimination réductrice

Schéma I-25 :  
Cycle catalytique de couplage d'un 1-halogénure d'alcyne avec un organométallique vinylique

<sup>38</sup> Liebeskind, L. S.; Fengl, R. W. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5359-5364.

<sup>39</sup> Beudet, I.; Parrain, J-L.; Quintard, J-P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 25, 3647-3650.

## IV. Bilan

Diverses méthodes permettent d'obtenir des éthynes. Néanmoins, la méthode la plus utilisée reste tout de même le couplage  $sp-sp^2$  entre une triple liaison et un dérivé vinylique catalysé par des complexes de palladium. La facilité d'accès aux précurseurs, les conditions assez douces et surtout, la stéréospécificité de ces réactions, ont rendu ces couplages incontournables. Ils permettent ainsi d'obtenir assez facilement des motifs 1,3-éthyne, mais aussi des éthyne conjugués ou polyinsaturés, enchaînements présents dans diverses substances naturelles.

# **Chapitre II**

---

**Substances naturelles à motif 1,3-ényne :**

**Synthèse de métabolites issus des algues  
Caulerpa taxifolia et Caulerpa prolifera**

---



## I. Le contexte

### A. L'algue *Caulerpa taxifolia*

*Caulerpa taxifolia* est une algue tropicale, qui colonise la Méditerranée depuis une quinzaine d'années. Sa colonisation est telle que fin 2001, 13000 ha de fonds marin dans six pays de la méditerranée (Monaco, France, Espagne, Italie, Croatie et Tunisie) ont été touchés. Elle a également été découverte très récemment en Californie (en 2001) et en Australie (en 2000). Cette souche est considérée par le *IUCN Invasives Species Specialist Group* comme l'une des 100 espèces envahissantes les plus dommageables à l'environnement mondial (IUCN 2000<sup>1</sup>). Face à cette expansion, de nombreux projets ont été lancés pour mieux la comprendre afin de mieux la contrôler, voire l'exterminer.

*Caulerpa taxifolia* (Vahl) C. Agardh est une Chlorobionte, de la famille des Caulerpacées que l'on peut trouver dans les mers tropicales ainsi que dans les régions tempérées d'Australie du Sud (schéma II-1). Elle est facilement reconnaissable car elle présente une couleur vert intense. Sa taille peut atteindre 60 cm en Méditerranée alors qu'elle est de 2 à 15 cm dans les mers tropicales. Ses feuilles ou frondes sont très caractéristiques puisqu'elles ressemblent aux rameaux d'un if. Elle a été identifiée la première fois en Méditerranée en 1984, lorsque le professeur Alexandre Meinesz de l'Université de Nice-Sophia Antipolis (France) remarque une parcelle de *Caulerpa taxifolia* d'une surface d'environ 1 m<sup>2</sup> située au pied du rocher de Monaco, où est situé le Musée Océanographique de Monaco.

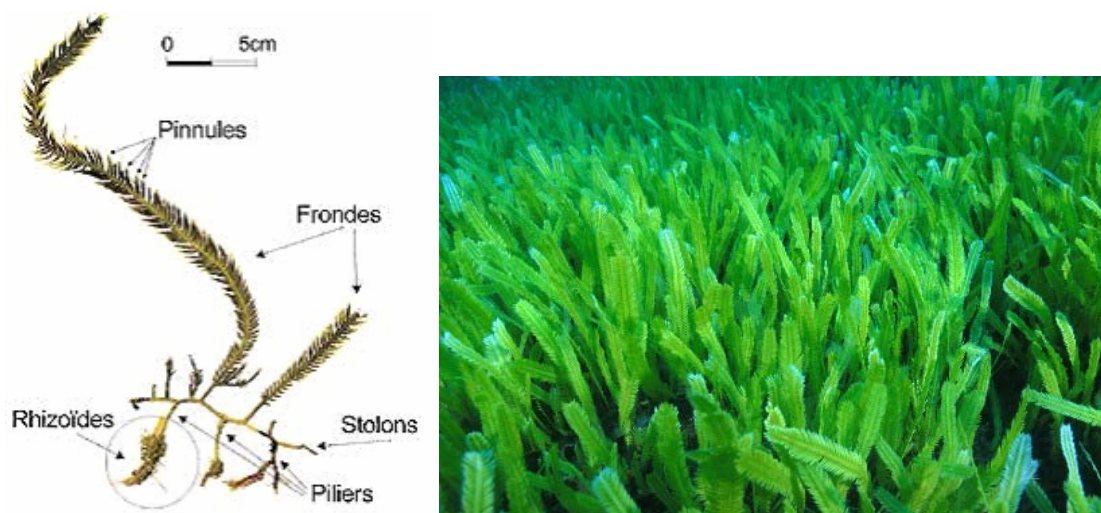


Schéma II-1 : Présentation de la *Caulerpa taxifolia*

---

<sup>1</sup> <http://www.issg.org/booklet.pdf> - The IUCN Invasives Species Specialists Group, « 100 of the world worst invasives alien species ».

Plusieurs hypothèses controversées ont alors été avancées pour expliquer l'apparition soudaine de cette algue.

Par analyse morphologique et biogéographique, les scientifiques ont supposé que cette algue était d'origine aquariologique, et qu'à la suite d'un nettoyage des aquariums de Monaco<sup>2</sup>, des fragments de caulerpe ont été rejetés en mer formant ainsi la première souche. En effet, *C. taxifolia* a été utilisée pour la décoration des aquariums en Europe (l'aquarium tropical marin du Parc Zoologique et Botanique Wilhelma de Stuttgart), dès le début des années 1960, puis en France (l'aquarium tropical marin de Nancy) et à Monaco au début des années 1980.

Il a fallu attendre plusieurs études génétiques pour confirmer définitivement le statut d'espèce introduite et démentir les hypothèses d'une arrivée naturelle d'une algue mutante de *Caulerpa mexicana*<sup>3</sup>.

Ce sont les travaux d'une équipe suisse sur la génétique de *C. taxifolia* qui ont permis de confirmer cette hypothèse : la souche cultivée dans les aquariums et celle trouvée en Méditerranée sont parfaitement identiques, alors qu'elles se différencient des souches des mers tropicales<sup>4</sup>. Il a été montré par de nouvelles études génétiques<sup>5,6</sup>, que la souche aquariologique envahissante provient du sud-est de l'Australie, une région que l'on nomme la "Méditerranée australienne"<sup>7</sup>.

A partir de ces études, l'historique de l'espèce envahissante dans le circuit aquariophile européen a été reconstitué<sup>8</sup> mettant en évidence son cheminement via différents aquariums européens depuis le début des années 1960 jusqu'à son arrivée au Musée Océanographique de Monaco en 1981-1982. A chaque fois, les témoignages des propriétaires d'aquariums ont fait état d'une algue à croissance rapide et capable de proliférer facilement<sup>9</sup>.

---

<sup>2</sup> Jouson, O.; Pawlowski, J.; Zaninetti, L.; Zechman, F. W.; Dini, F.; Di Guisepe, G.; Woodfield, R.; Millar, A. *Nature* **2000**, *408*, 157-158.

<sup>3</sup> a) Chisholm J. R.; Fernex F.; Mathieu D.; Jaubert J. *Rapp. Comm. Int. Mer Médit.* **1995**, *34*, 24.

b) Chisholm J. R.; Jaubert J.; Giaccone G. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences, Paris, série III, Sciences de la Vie/Life Sciences* **1995**, *318*, 1219-1226.

c) Chisholm J. R.; Marchioretto M.; Jaubert J. M. *Marine Ecology Progress Series* **2000**, *201*, 189-198.

<sup>4</sup> Jouson O.; Pawlowski J.; Zaninetti L.; Zechman F. W.; Dini F.; Di Guisepe G.; Woodfield R.; Millar A.; Meinesz A. *Nature* **2000**, *408*, 157-158.

<sup>5</sup> Fama P.; Jouson O.; Zaninetti L.; Meinesz A.; Dini F.; Di Guisepe G.; Millar A.J.K.; Pawlowski J. *J. Evol. Biol.* **2002**, *15*, 618-624.

<sup>6</sup> Wiedenmann J.; Baumstark A.; Pillen T. L.; Meinesz A.; Vogel W. *Marine Biology* **2001**, *38*, 229-234.

<sup>7</sup> Phillips J. A.; Price I. R. *Mar. Ecol. Prog. Ser.* **2002**, *238*, 61-71.

<sup>8</sup> Meusnier I.; Olsen J. L.; Stam W. T.; Destombe C.; Valero M. *Molecular Ecology* **2001**, *10*, 931-946.

<sup>9</sup> Meinesz M.; Belsher T.; Thibaut T.; Antolic B.; Ben Mustapha K.; Boudouresque C-F.; Chiaverini D.; Cinelli F.; Cottalorda J-M.; Djellouli A.; El Abed A.; Orestano C.; Grau A. M.; Iveša L.; Jaklin A.; Langar H.; Massuti-Pascual E.; Peirano A.; Tunesi L.; Vaugelas J.; Zavodnik N.; Zuljevic A. *Biological Invasions* **2001**, *3*, 201-210.



Malgré ses origines tropicales, cette plante s'est adaptée au climat tempéré<sup>10</sup> et est par conséquent devenue résistante aux conditions hivernales méditerranéennes qui auraient dû la faire succomber. Mais surtout, elle est devenue très envahissante<sup>11,12</sup> et elle libère plusieurs terpènes considérés comme très toxiques, destinés entre autres à la protéger des herbivores susceptibles de la consommer.

## 1. Conséquence de sa prolifération

La colonisation de *Caulerpa taxifolia* est très rapide car elle se multiplie facilement en utilisant la propagation végétative. Sa dispersion est facilitée par les ancres de bateaux, les filets de pêche ou les eaux de ballast qui peuvent transporter des petits fragments pouvant se régénérer très rapidement.

De plus son mécanisme de défense chimique la favorise dans son développement puisqu'elle ne possède pas de compétiteurs méditerranéens.

En conséquence, *Caulerpa taxifolia* déstabilise les biocénoses en proliférant et faisant concurrence à la flore indigène, et de ce fait, menace la stabilité biologique de l'environnement marin. A titre d'exemple, depuis 1992, les poissons littoraux (girelles, sars, rougets, etc.) désertent les côtes pour trouver les nutriments et les abris nécessaires à leur survie.

## 2. Les méthodes d'éradication

Face à l'ampleur de son expansion, aucun projet concret et radical n'a été mis en place afin d'empêcher sa prolifération. Néanmoins, plusieurs méthodes ont été proposées afin d'éradiquer ce « cancer vert » des eaux méditerranéennes.

Dans ces méthodes nous pouvons retrouver :

- Découpage manuel ou mécanique : Cette méthode consiste simplement à découper les algues, mais elle présente clairement une limite car la surface peut dépasser plusieurs hectares. De plus, de petits morceaux de *Caulerpa taxifolia* se redéposent ou bien se déplacent au gré des courants reformant de nouvelles boutures.

---

<sup>10</sup> Chisholm, J. R.; Marchioretta M.; Jaubert J. M. *Marine Ecology Progress Series* **2000**, *201*, 189-198.

<sup>11</sup> Ribera M. A.; Boudouresque C. F. *Progress in Phycological Research* **1995**, *11*, 188-249.

<sup>12</sup> Vinogradov M. Y.; Sghushkina E. A.; Musayeva E. I.; Sorokon P. Y. *Oceanology* **1989**, *29*, 220-224.

- Ajout de sel : Cette algue étant sensible à une certaine concentration de sel, cette voie a été envisagée. Cependant compte tenu du fort impact sur l'écosystème de l'augmentation de la concentration saline, cette solution n'est guère applicable.
- Utilisation de bâches opaques : Cette méthode a montré son efficacité sur les « champs » de *Caulerpa taxifolia* l'empêchant de réaliser la photosynthèse nécessaire à sa survie. Cependant les inconvénients, comme l'obligation de laisser des bâches durant plusieurs mois et l'existence de courants forts, ont obligé les scientifiques à abandonner cette idée.
- Utilisation de cuivre : La présence de cuivre tue rapidement *Caulerpa taxifolia*. Plusieurs méthodes existent mais la plus efficace est la méthode de Diffusion d'Algicide Contrôlé (DAC)<sup>13</sup>. Elle consiste à appliquer du sulfate de cuivre et du sel, mélangés avec de l'eau de mer à la base de la *Caulerpa taxifolia*. L'adjonction de sel permet d'augmenter les effets du mélange sur l'algue (la *Caulerpa* résiste très mal à une forte concentration de sel) et limite la diffusion du sulfate de cuivre dans l'environnement alentour.
- L'élimination biologique par des mollusques ou des ophisthobranches est en phase expérimentale, mais l'introduction dans les eaux tempérées d'espèces tropicales se nourrissant habituellement de *Caulerpa taxifolia* pourrait avoir des conséquences inattendues.

Actuellement, aucune de ces différentes techniques n'est applicable à grande échelle pour éradiquer l'algue en raison des problèmes liés aux aspects écologiques, matériels et financiers à engager. Seuls les programmes de surveillance et de sensibilisation restent les efforts faits jusqu'ici par les six pays concernés pour contrôler très légèrement l'expansion.

---

<sup>13</sup> Charrin J. P. A., France, brevet N° FR2767644. 1999-03-05.

## **B. L'algue *Caulerpa prolifera* : Origines et caractéristiques**

La *Caulerpa prolifera* est une algue cousine de la *Caulerpa taxifolia* puisqu'elle fait partie de la famille des Caulerpacées.

Cette algue verte, haute de 10 à 15 cm, est certainement originaire de l'Atlantique sub-tropical et inter-tropical. Elle s'est parfaitement acclimatée en Méditerranée. Comme sa cousine, elle est également thermophile c'est-à-dire qu'elle n'apprécie pas que la température chute sous 13°C. Ses frondes ressemblent à de véritables feuilles vertes. Contrairement à sa cousine, et à son nom, cette algue n'est pas du tout proliférante.



Schéma II-2 : Présentation de la *Caulerpa prolifera*

## **C. Les métabolites toxiques**

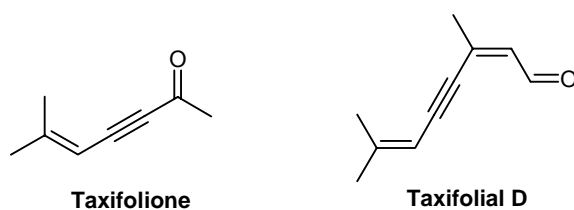
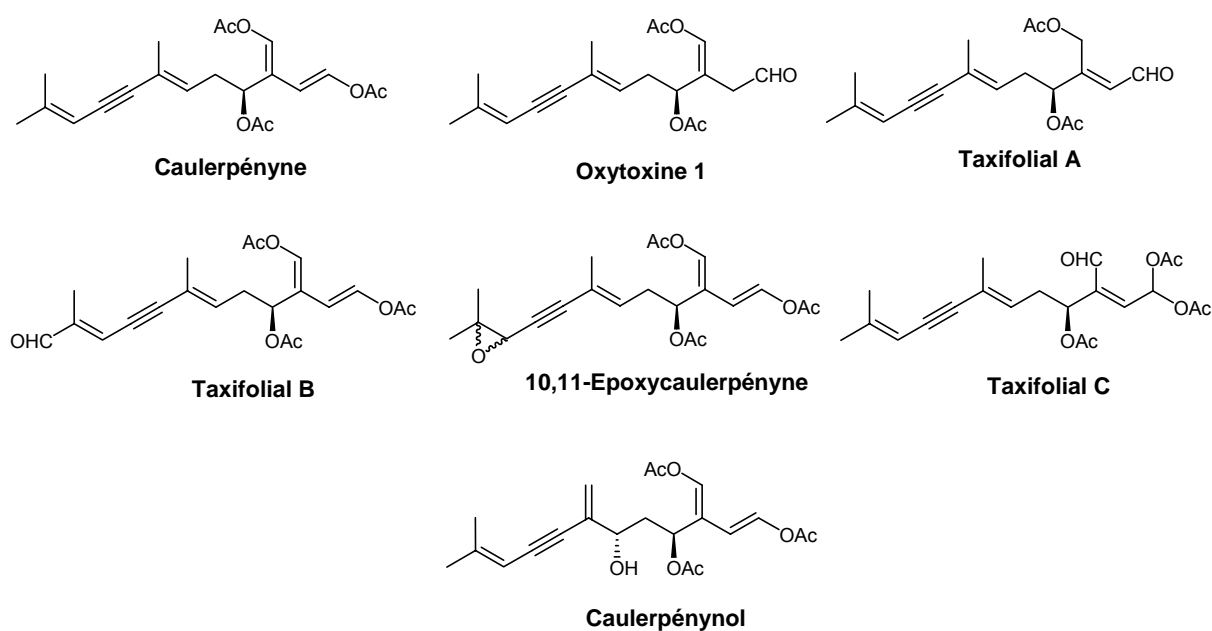
Afin de se protéger des prédateurs environnants, *Caulerpa taxifolia* et *Caulerpa prolifera* libèrent dans leur milieu environnant des substances toxiques. Ces deux Caulerpales sécrètent généralement un cocktail de sesquiterpènes et des diterpènes éno-acétate.

En 1992 et 1993, l'équipe de Guerriero et *al.*<sup>14,15</sup> a isolé de *Caulerpa taxifolia* divers métabolites qui ont été regroupés dans la famille des sesquiterpènes (substances dont le motif isoprène se répète trois fois), mais aussi deux métabolites, probablement dérivés de l'oxydation des métabolites de types sesquiterpènes, qui ont été regroupés dans la famille des monoterpènes (Taxifolione) et diterpènes (Taxifolial D).

---

<sup>14</sup> Guerriero, A.; Meinesz, A.; D'Ambrosio, M.; Pietra, F. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 689-695.

<sup>15</sup> Guerriero, A.; Marchetti, F.; D'Ambrosio, M.; Senesi, S.; Dini, F.; Pietra, F. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 855-864.



Dans cette diversité de métabolites, la Caulerpényne (ou **CYN**) est l'espèce majoritaire. Elle représente 0,1 à 13% du poids sec de la *Caulerpa taxifolia* alors que l'ensemble des autres métabolites ne représente quant à lui que 0,004% en poids sec.

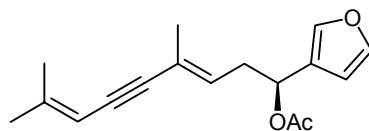
Bien avant 1992, la **CYN** a déjà été isolée. En effet celle-ci a été isolée majoritairement à partir de l'algue *Caulerpa prolifera* en 1978<sup>16</sup>. Là aussi **CYN** n'est pas le seul métabolite de *Caulerpa prolifera*. Un composé furanique, furocaulerpine<sup>17</sup> et des esters comprenant des chaînes lipidiques<sup>18,19</sup> ont été identifiés.

<sup>16</sup> Amico, V.; Oriente, G.; Piatelli, M.; Tringali, C.; Fattotusso, E.; Magno, S.; Mayol, L. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *38*, 3593-3596.

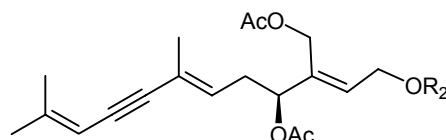
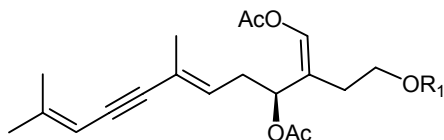
<sup>17</sup> Denapoli, L.; Fattorusso, E.; Magno, S.; Mayol, L.; *Experientia* **1981**, *37*, 1132-1132.

<sup>18</sup> Denapoli, L.; Magno, S.; Mayol, L.; Novellino, E.; *Experientia* **1983**, *39*, 141-143.

<sup>19</sup> Smyrniotopoulos, V.; Abatis, D.; Tziveleka, L.-A.; Tsitsimpikou, C.; Roussis, V.; Loukis, A.; Vagias, C.; *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 21-24.



Furocaulerpine



$R_1 = (9Z; 12Z) CH_3-(CH_2)_4-(CH=CH-CH_2)_2-(CH_2)_6CO-$

$R_1 = CH_3-(CH_2)_{14}CO-$

$R_1 = (9Z; 12Z; 15Z) CH_3-CH_2-(CH=CH-CH_2)_3-(CH_2)_6CO-$

$R_1 = (6Z; 9Z; 12Z) CH_3-CH_2-(CH=CH-CH_2)_5-(CH_2)_2CO-$

$R_1 = CH_3-(CH_2)_{16}CO-$

$R_1 = (11Z) CH_3-(CH_2)_7-CH=CH-(CH_2)_9CO-$

$R_1 = (5Z; 8Z; 11Z; 14Z) CH_3-(CH_2)_4-(CH=CH-CH_2)_4-(CH_2)_2CO-$

$R_1 = (7Z; 10Z; 13Z) CH_3-CH_2-(CH=CH-CH_2)_3-(CH_2)_4CO-$

$R_1 = (5Z; 8Z; 11Z; 14Z) CH_3-CH_2-(CH=CH-CH_2)_4-(CH_2)_3CO-$

$R_2 = (8Z; 11Z) CH_3-(CH_2)_4-(CH=CH-CH_2)_2-(CH_2)_6CO-$

$R_2 = CH_3-(CH_2)_{14}CO-$

$R_2 = (7Z; 10Z; 13Z) CH_3-CH_2-(CH=CH-CH_2)_3-(CH_2)_4CO-$

$R_2 = CH_3-(CH_2)_{12}CO-$

$R_2 = (9Z) CH_3-(CH_2)_5-CH=CH-(CH_2)_7CO-$

$R_2 = (9Z) CH_3-(CH_2)_7-CH=CH-(CH_2)_7CO-$

Schéma II-5 : Métabolites lipidiques isolés en 2003

## D. Le potentiel biologique et chimique des métabolites

### 1. Des activités observées sur le milieu naturel

La Caulerpényne étant la substance majoritaire de ces algues, elle a fait l'objet de nombreuses évaluations biologiques. Des observations réalisées directement dans le milieu environnant de ces algues et, par la suite, d'autres tests biologiques plus ciblés ont permis de mieux connaître les effets de ce métabolite.

A partir des résultats obtenus et des bilans observés dans le biotope, les activités suivantes ont été observées :

- activités antimitotiques : elle bloque la division des œufs d'oursins<sup>20,21</sup> et des cellules phytoplanctoniques<sup>22</sup>.
- activités antimicrobiennes : des tests ont prouvé des activités antibactériennes<sup>23</sup>, antivirales<sup>24</sup> et antifongiques<sup>23</sup>.

<sup>20</sup> Pesando D.; Lemée R.; Ferrua C.; Amade P.; Girard J. P. *Aquatic Toxicology* **1996**, 35, 139-155.

<sup>21</sup> Pedrotti M. L.; Marchi B.; Lemee R. *Oceanologica Acta* **1996**, 19, 255-262.

<sup>22</sup> Lemée R.; Boudouresque C. F.; Gobert J.; Malestroit P.; Mari X.; Meinesz A.; Menager V.; Ruitton S. *Oceanologica Acta* **1996**, 19, 245-253.

<sup>23</sup> Guerriero A.; Marchetti F.; D'Ambrosio M.; Senesi S.; Dini F.; Pietra F.; *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 855-864.

<sup>24</sup> Nicoletti E.; Della Pietra F.; Calderone V.; Bandecchi P.; Pistello M.; Morelli I.; Cinelli F. *Phyther. Res.* **1999**, 13, 245-247.

- activités ichtyotoxiques : certains travaux ont pu mettre en évidence la toxicité de **CYN** sur certains poissons<sup>25</sup>.
- activités répulsives et anti-appétantes
- elle modifie le comportement du protozoaire cilié *Euplotes crassus*<sup>26</sup> et des larves d'oursins<sup>27</sup>.
- elle présente des actions inhibitrices sur plusieurs enzymes<sup>28,29,30,31,32</sup>

La **CYN** n'est pas le seul métabolite à avoir fait l'objet de tests biologiques. A titre d'exemple, les métabolites lipidiques ont également été testés et des activités antibactériennes<sup>33</sup> ont été constatées.

## 2. Des potentiels biologiques sur les cellules humaines ?

Compte tenu de l'expansion de *C. taxifolia* et donc des quantités importantes de **CYN** libérées et de sa toxicité, la question s'est posée de savoir si cette algue ou plus exactement ce métabolite était dangereux pour l'homme.

A cette question, Parent-Massin et *al.*<sup>34</sup> ont répondu. En effet, ils ont réalisé une étude des effets cytotoxiques de **CYN** sur différents modèles *in vitro* tels que des cellules de peau, des cultures primaires de mélanocytes, des kératinocytes humains et des cellules de moelle osseuse. Les résultats de ces évaluations ont montré que les risques de toxicité cellulaire, d'intoxication cutanée vis-à-vis de l'humain peuvent être considérés comme minimes.

---

<sup>25</sup> Lemee, R.; Pesando, D.; Durant-Clement, M.; Dubreuil, A.; Meinesz, A.; Guerriero, A.; Pietra, F. *J. Appl. Phycol.* **1993**, *5*, 485-493.

<sup>26</sup> Ricci, N.; Capovani, C.; Dini, F. *European Journal of Protistology* **1999**, *35*, 290-303.

<sup>27</sup> Pedrotti, M. L.; Lemee, R. *Marine environmental research London* **1999**, *48*, 177-192.

<sup>28</sup> Schwartz, R. E.; Hirsch, C. F.; Sestin, D. F.; Flor, J. E.; Chartrain, M.; Fromtling, R. E.; Harris, G. H.; Salvatore, M. J.; Liesh, J. M.; Yudin, K. *J. Ind. Microbiol.* **1990**, *5*, 113-123.

<sup>29</sup> Nimomiya, M.; Onish, J.-I.; Kusumi, T. *Fisheries Science* **1998**, *64*, 346-347.

<sup>30</sup> Mayer, A. M. S.; Paul, V.; Fenical, W.; Norris, J. N.; de Carvalho, M. S.; Jacobs, R. S. *Hydrobiologia* **1993**, *260-261*, 521-529.

<sup>31</sup> Uchimura, M.; Sandeaux, R.; Larroque, C. *Env. Sc. Tech.* **1999**, *33*, 1671-1674.

<sup>32</sup> Bitou, N.; Ninomiya, M.; Tsujita, T.; Okuda, H. *Lipids* **1999**, *34*, 441-445.

<sup>33</sup> Smyrniotopoulos, V.; Abatis, D.; Tziveleka, L.-A.; Tsitsimpikou, C.; Roussis, V.; Loukis, A.; Vagias, C. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 21-24.

<sup>34</sup> Parent-Massin, D.; Fournier, V.; Amade, P.; Lemee, R.; Durand-Clement, M.; Delescluse, C.; Pesando, D. *J. Toxicol. Environ. Health* **1996**, *47*, 47-59.

Toutefois, des tests *in vitro* sur huit types de cellules cancéreuses d'origine humaine (peau, côlon, glioblastome...) ont montré que **CYN** possède un fort potentiel cytotoxique. Les cellules cancéreuses du colon se sont avérées les plus sensibles à l'action de **CYN** avec des valeurs d'IC<sub>50</sub> de 6,1 µg/mL.<sup>35</sup>

Afin d'identifier des cibles possibles de **CYN**, l'équipe de Peyrot<sup>36</sup> a étudié en 2001 son effet sur la variété de cellules du neuroblastome SK-N-SH. Il a été constaté que **CYN** inhibe la prolifération des cellules SK-N-SH avec une IC<sub>50</sub> de 10±2 µM après 2 h d'incubation. Une étude par microscopie d'immunofluorescence a montré que **CYN** affecte et modifie le réseau de microtubules dans la variété de cellules SK-N-SH; il a été observé une perte de neurites et un tassement du réseau de microtubule à la périphérie des cellules.

Très récemment, cette même équipe, en collaboration avec une équipe de chimistes organiciens, a testé *in vitro* l'influence du motif diacétoxybutadiène sur l'activité de la polymérisation de la tubuline<sup>37</sup>.

En testant alternativement la **CYN** naturelle, la **CYN** synthétisée racémique, les énantiomères purs de **CYN** synthétisés et d'autres analogues, cette étude a confirmé l'activité biologique du motif diacétoxybutadiène de **CYN**. Dans le même temps, ils ont aussi démontré que la présence du système polyinsaturé, la configuration du carbone chiral ainsi que la configuration du groupement diacétoxybutadiène n'influencent que faiblement l'activité sur la polymérisation de la tubuline.

## ***E. Caulerpényne, une base pour d'autres métabolites***

### **1. Par époxydation**

Sur la base de ces travaux, les biologistes ont demandé des tests sur les métabolites minoritaires afin d'approfondir l'étude de l'activité biologique.

Guerriero et *al.* ont développé une méthode pour obtenir la 10,11-époxycaulerpényne et le caulerpénynol, deux métabolites minoritaires qui présentent dans certaines conditions des toxicités supérieures à **CYN**.

---

<sup>35</sup> Fischel, J. L.; Lemee, R.; Formento, P.; Caldani, C.; Moll, J. L.; Pesando, D.; Meinesz, A.; Grelier, P. Pietra F. *Anticancer Res.* **1995**, *15*, 2155-2160.

<sup>36</sup> Barbier, P.; Guise, S.; Huitorel, P.; Amade, P.; Pesando, D.; Briand, C.; Peyrot, V. *Life Science* **2001**, *70*, 425-429.

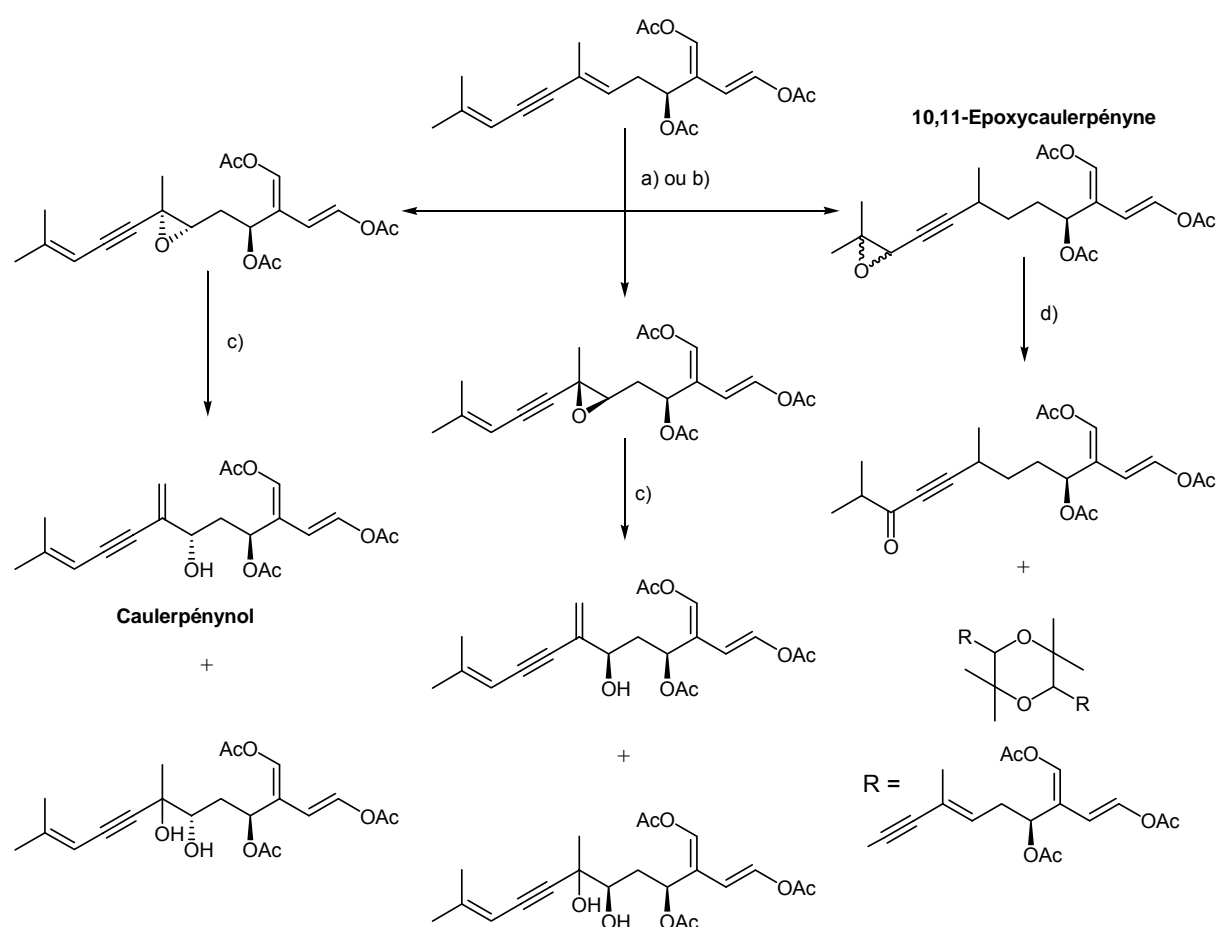
<sup>37</sup> Commeiras L.; Bourdron, J.; Douillard, S.; Barbier, P.; Vanthuyne, N.; Peyrot, V. *Synthesis* **2006**, 166-181.

La stratégie développée a consisté tout simplement à effectuer l'époxydation de **CYN**

par :

- L'acide 3-chloroperoxybenzoïque<sup>38</sup>
- Ou le diméthylidioxirane (DMDO)<sup>39</sup>

Chacun de ces deux réactifs a permis d'obtenir rapidement la 10,11-époxycaulerpényne, à partir de **CYN** mais des mélanges d'isomères ont été obtenus (schéma II-6). Les auteurs ont aussi montré qu'un de ces isomères époxydes pouvait conduire à la caulerpényne par traitement avec le sulfate de cuivre dans le chloroforme.



a) *m*CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C; b) DMDO dans acétone, 20°C; c) CuSO<sub>4</sub>, CHCl<sub>3</sub>, T.A.; d) MgBr<sub>2</sub>·O(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 65°C

Schéma II-6 : Epoxydation de CYN et réarrangement acide des époxydes

<sup>38</sup> Guerriero, A.; Marchetti, F.; D'Ambrosio, M.; Senesi, S.; Dini, F.; Pietra, F. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 855-864.

<sup>39</sup> Guerriero, A.; D'Ambrosio, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *8*, 1985-1990.



## 2. Par réaction avec des amines

Dans une autre publication, Guerriero et *al.*<sup>40</sup>, ont aussi montré que **CYN** pouvait permettre d'obtenir Oxytoxine 1, par traitement avec la triéthylamine dans le méthanol. Cette substance est un principe isolé de *C. taxifolia* et d'*Oxynoe olivacea* (un mollusque rare méditerranéen qui se nourrit de ces caulerpes).

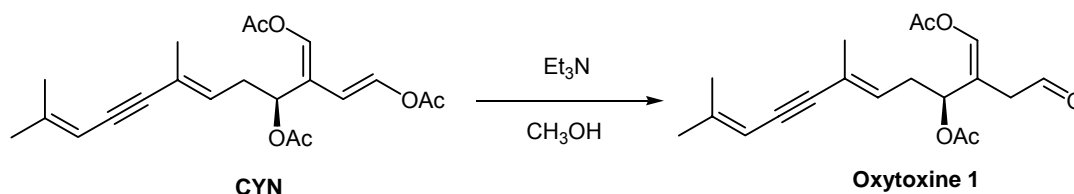


Schéma II-7 : Réaction de CYN avec Et<sub>3</sub>N dans le méthanol

## 3. Par action enzymatique

Pour mieux connaître le mode d'action de **CYN**, Pohnert<sup>41,42</sup> l'a soumise à des enzymes de type estérase. Il a ainsi démontré qu'un grand nombre de métabolites peuvent être issus d'une action enzymatique. Ces estérases désacétylent **CYN** pour former des métabolites comme l'Oxytoxine 1. Une désacétylation suivie d'une déshydratation, conduit à la substance Oxytoxine 2 qui est aussi présente dans *C. taxifolia*.

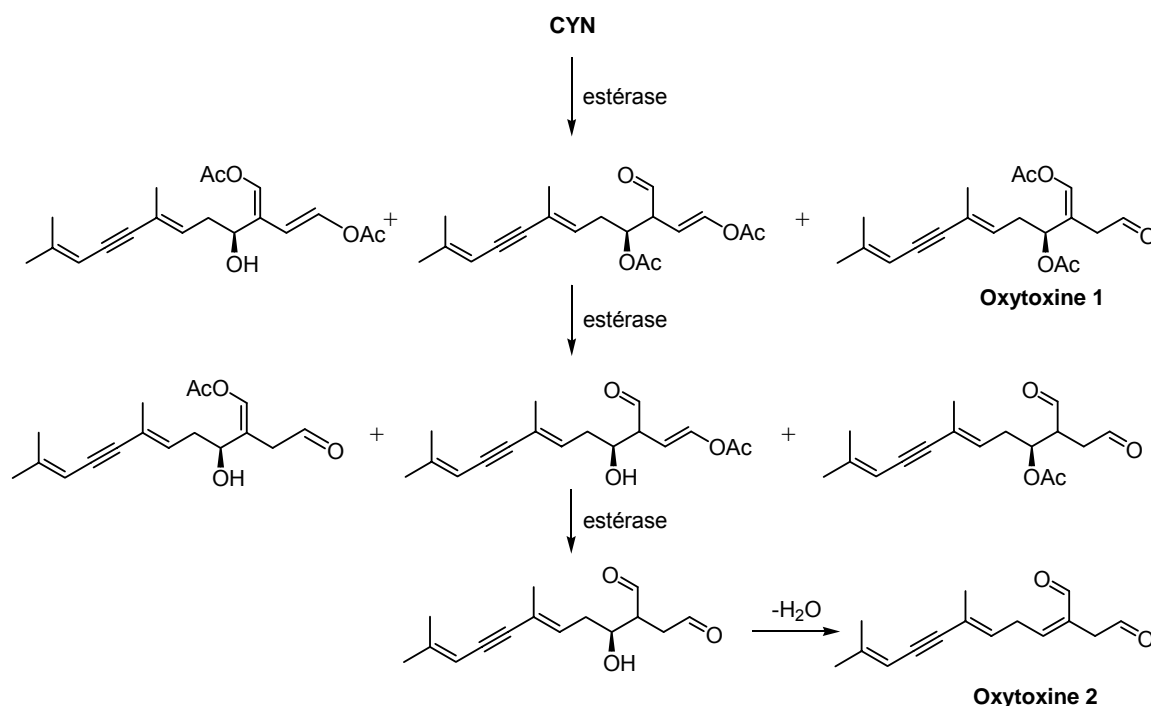


Schéma II-8 : Possible formation d'Oxytoxine 1 et d'Oxytoxine 2 par estérase

<sup>40</sup> Guerriero, A.; Deponntori, D.; D'Ambrosio, M.; Pietra, F. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1755-1762.

<sup>41</sup> Jung, V.; Pohnert, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7161-7172.

<sup>42</sup> Jung, V.; Thibault, T.; Meinesz, A.; Pohnert, G. *J. Chem. Ecol.* **2002**, *28*, 2091-2105.

A partir des toutes ces hémisynthèses effectuées, il semblerait que les métabolites secondaires présents chez *C. taxifolia* et *C. prolifera* sont issus d'une même molécule, la Caulerpényne (**CYN**).

## F. Synthèse totale : la première synthèse

Une seule équipe s'est lancée à ce jour dans la synthèse de ces métabolites. Cette équipe, dirigée par J.L. Parrain de l'Université de Marseille, a réalisé la synthèse racémique de Caulerpényne. La stratégie adoptée est basée sur l'assemblage de 3 fragments<sup>37,43</sup>.

### 1. Synthèse d'un synthon central : Fragment I

La synthèse d'un fragment central, le 4-iodo-4-méthylbut-3-énal **5** (fragment I) a été réalisée en 5 étapes à partir du but-3-yn-1-ol **1** (schéma II-9). Celui-ci a été alkylé avec l'iodométhane puis une réaction de *syn*-stannylicupration a fourni le vinylstannane **3**. Un échange métal/halogène suivi d'une oxydation dans les conditions de Dess-Martin ont permis d'accéder à l'aldéhyde **5**.

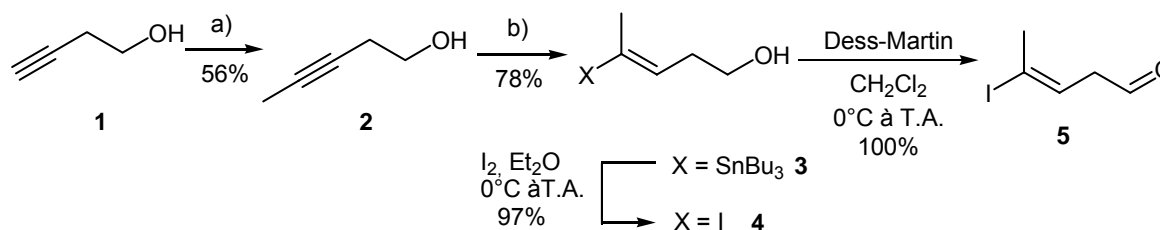


Schéma II-9 : Synthèse du fragment I central

### 2. Synthèse d'un fragment Est : Fragment II

Le deuxième fragment (fragment II) a été obtenu en 2 étapes par une réaction de *syn*-hydrostannation catalysée par un complexe de palladium du but-2-yn-1,4-diol **6** selon les conditions décrites par Balavoine<sup>44</sup> (schéma II-10). Le composé *E*-alkénylétain **7** résultant a été ensuite sélectivement protégé sous forme d'un éther de *tert*-butyldiméthylsilyle<sup>45</sup> pour former le fragment **8**.

<sup>43</sup> Commeiras, L.; Santelli, M.; Parrain, J-L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1713-1715.

<sup>44</sup> Zhang, H. X.; Guibé, F.; Balavoine, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1857-1867.

<sup>45</sup> (a) Barrett, A. G. M.; Barta, T. E.; Flygare, J. A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4246-4249.  
(b) Steinig, A. G.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1333-1344.

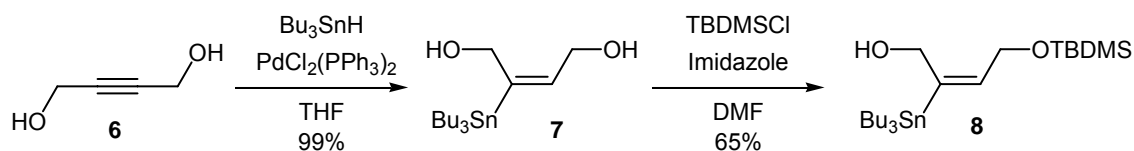
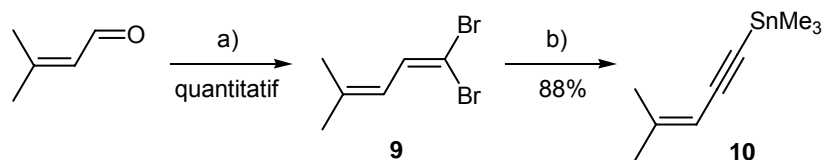


Schéma II-10 : Formation du fragment II

### 3. Synthèse du troisième fragment : Fragment III

Le troisième fragment a été obtenu en 2 étapes à partir du 3-méthylbut-2-énal. Une réaction de Corey-Fuchs a fourni le composé vinyl dibromé **9**. Celui-ci a ensuite été traité avec du *n*-butyllithium pour générer dans un premier temps un intermédiaire alcyne bromé via une déshydrohalogénéation et puis dans un deuxième temps, un acétylure de lithium. L'addition de chlorure de triméthylétain a piégé cet acétylure pour former finalement le fragment III, le 4-méthylpent-3-èn-1-ynyltriméthylstannane **10**.



a)  $\text{CBr}_4$ ,  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{Zn}$ , T.A. ; b) (i) *n*-BuLi,  $-78^\circ\text{C}$  ; (ii)  $\text{Me}_3\text{SnCl}$ ,  $-78^\circ\text{C}$  à T.A.

Schéma II-11 : Synthèse du fragment III

### 4. Synthèse racémique de Taxifolial A et de Caulerpényne

Les 3 fragments ont été connectés par alkylation entre l'aldéhyde **5** et un lithien formé au préalable à partir du vinylstannane **8** et par une réaction de Stille.

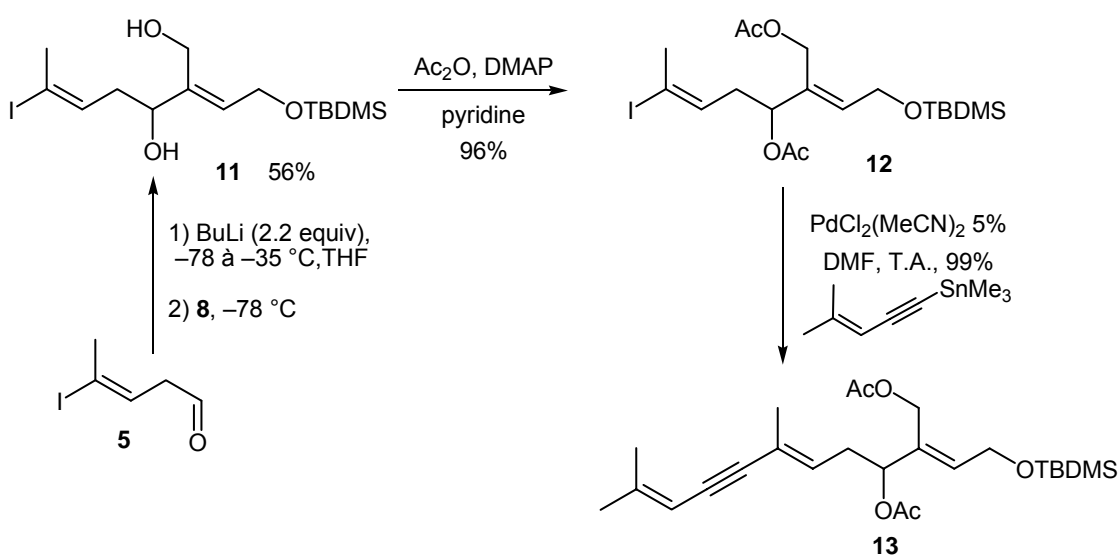


Schéma II-12 : Obtention d'une intermédiaire selon Parrain et al.

Le composé **13** obtenu a été alors désilylé avec l'acide fluorhydrique dans la pyridine, ce qui a donné après isolement un produit majoritaire **14** et un produit de transestérification **15**. Le produit majoritaire **14** a subi par la suite une oxydation par le réactif de Dess-Martin pour accéder au **Taxifolial A** (schéma II-13). Cet aldéhyde a servi de précurseur à la Caulerpényne sous la forme d'un mélange racémique 40/60 de (±) Caulerpényne et de (±) Isocaulerpényne (l'isomère comportant une configuration *E,Z* du motif diacétoxubutadiène).

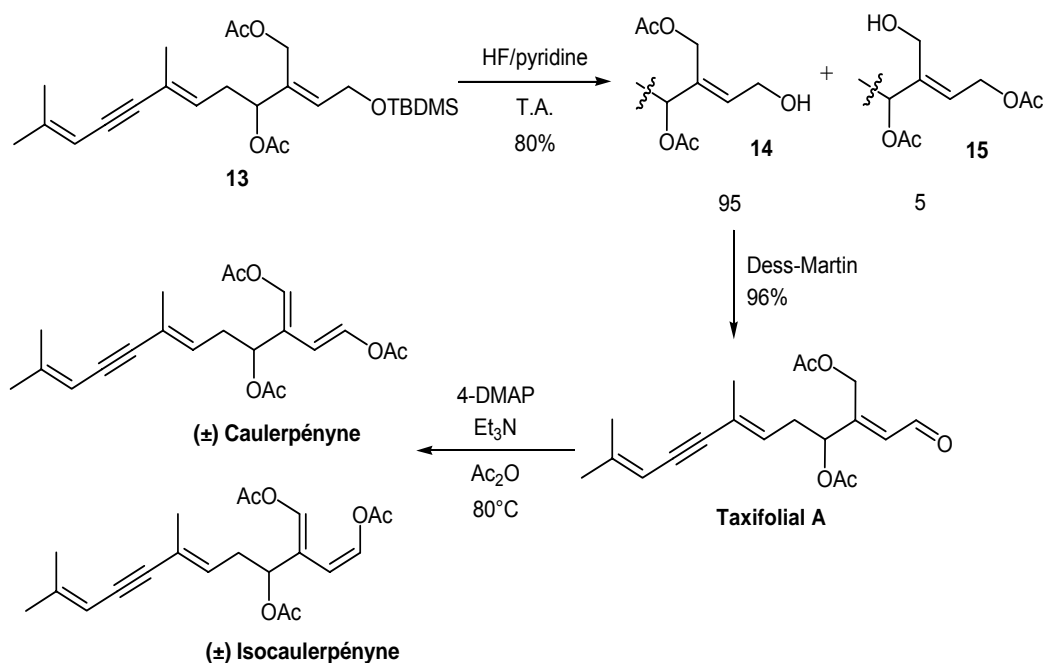


Schéma II-13 : Obtention de Taxifolial A et de (±) Caulerpényne

## II. OBJECTIFS

Comme nous l'avons vu précédemment, les propriétés et les mécanismes biologiques de ces métabolites de Caulerpes ne sont pas très connus, voire inconnus pour certains métabolites comme Taxifolial D par exemple. C'est pourquoi il nous a paru intéressant de les synthétiser au laboratoire.

Et pour cela nous allons rapporter :

- dans une première partie la synthèse totale du monoterpène, Taxifolione, ainsi que le diterpène, Taxifolial D.
- dans une deuxième partie, la synthèse de quelques métabolites sesquiterpéniques ainsi que la préparation de synthons nécessaires à l'obtention d'autres métabolites.

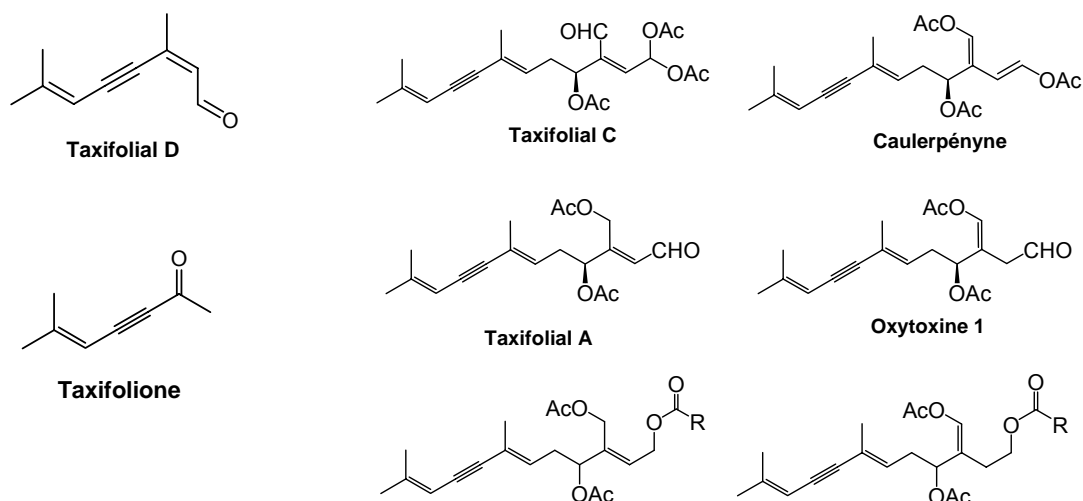


Schéma II-14 : Différents métabolites à synthétiser

### III. Synthèse de Taxifolione et Taxifolial D

Si nous comparons Taxifolial D aux autres métabolites (*schéma II-14*), nous observons que ce composé présente une stéréochimie *Z* tandis que tous les autres métabolites présentent une stéréochimie de type *E* pour la même insaturation.

Ces deux produits naturels (*schéma II-15 gauche*) étant des produits d'oxydation dérivés des autres métabolites ou d'un précurseur biogénétique commun, il est étonnant que Taxifolial D soit rapporté comme étant un stéréoisomère *Z*.

Ceci nous a conduit à synthétiser les deux isomères afin de vérifier la stéréochimie du produit naturel. Nous avons appelé Isotaxifolial D l'isomère de configuration *E* (*schéma II-15 droite*).

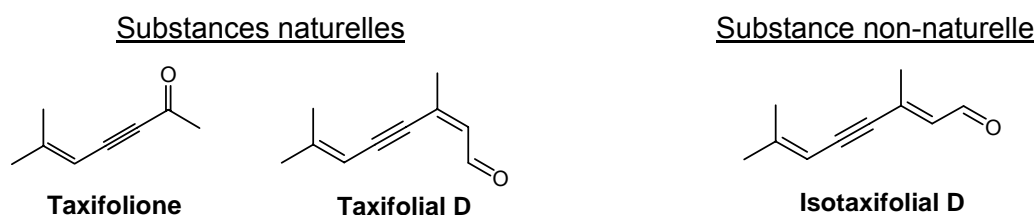


Schéma II-15: Différents monoterpènes à synthétiser

## A. Rétrosynthèse de Taxifolial D et d'Isotaxifolial D

Taxifolial D et Isotaxifolial D sont deux molécules comportant un motif polyinsaturé de type diényne et un groupement carbonyle. Seule diffère la configuration de la double liaison en  $\alpha$  du carbonyle.

Plusieurs synthèses sont envisageables, mais compte tenu de notre objectif de synthèse des deux isomères *Z* et *E*, deux voies (appelées A et B : Schéma II-16) présentent l'avantage de conduire à des fragments communs aux deux isomères. Ces 2 voies, reposent sur la formation d'une liaison carbone<sub>alcyne</sub>-carbone à partir de l'alcyne vrai 3-méthylpent-2-èn-4-yn-1-ol **17** qui existait dans le commerce sous les configurations *Z* et *E* (ces produits nous ont été gracieusement fournis par Roche).

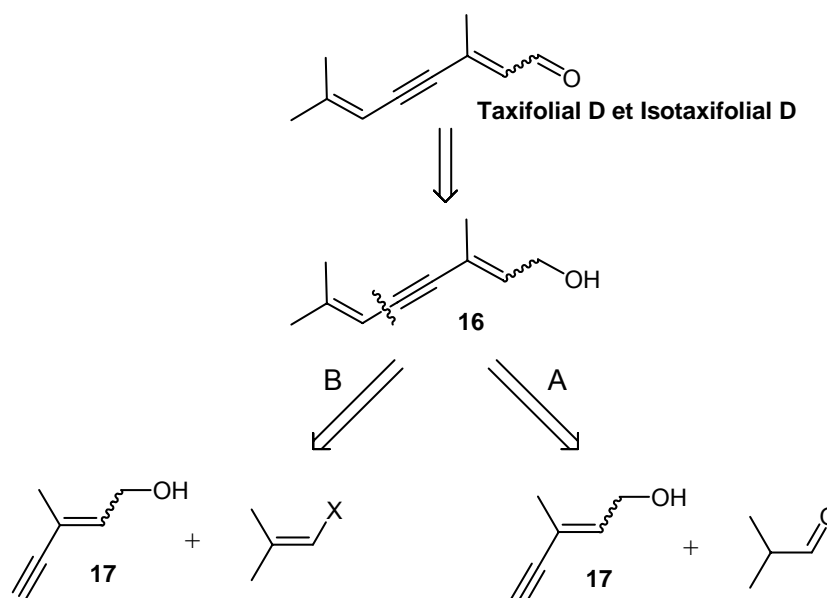


Schéma II-16 : Stratégie envisagée pour la synthèse de Taxifolial D et d'Isotaxifolial D

### 1. Voie d'addition-élimination (voie A)

La voie A repose sur une stratégie dite « indirecte ». En effet, elle est basée sur la formation d'une liaison C<sub>alcyne</sub>-C par addition nucléophile entre l'isobutyraldéhyde et l'alcyne vrai 3-méthylpent-2-èn-4-yn-1-ol **17**. Cette addition nucléophile devrait permettre d'obtenir un diol comportant un groupement hydroxyle en  $\alpha$  de l'alcyne ainsi que l'alcène dans la configuration désirée selon l'énynol **17** de départ. Dans un deuxième temps, une déshydratation devra être effectuée pour former la deuxième double liaison du système diénynol **16**.

L'alcool allylique ainsi obtenu sera ensuite soumis à une oxydation douce afin d'obtenir l'aldéhyde  $\alpha$  insaturé désiré. Les conditions devront bien sûr éviter toute isomérisation.

## 2. Voie par couplage sp-sp<sup>2</sup> (voie B)

Nous pouvons aussi envisager une stratégie plus directe où l'introduction de la deuxième double liaison serait assurée par un couplage pallado-catalysé sp-sp<sup>2</sup> entre un halogénure ou triflate vinylique avec l'alcyne (*Z*) ou (*E*)-3-méthylpent-2-èn-4-yn-1-ol.

Ainsi, nous pourrions obtenir directement le composé 3,7-diméthyl-2,6-dièn-4-ynol **16** que nous désirons, et comme précédemment, ce composé possédant un alcool allylique subira aussi une oxydation douce pour fournir Taxifolial D et Isotaxifolial D

La synthèse de Taxifolial D et d'Isotaxifolial D se résume à :

- former un groupement second alcène en  $\alpha$  de l'alcyne tout en conservant la configuration de la double liaison du pent-2-èn-4-yn-1-ol de départ.
- oxyder l'alcool allylique obtenu en utilisant les conditions adaptées pour éviter les éventuelles isomérisations

## B. Synthèse de Taxifolial D

### 1. Voie A : addition-élimination

Comme nous l'avons évoqué dans le plan de synthèse, le produit de départ que nous avons utilisé pour la synthèse de Taxifolial D est le (*Z*)-3-méthylpent-2-èn-4-yn-1-ol. Il possède directement le motif ényne avec la bonne configuration *E* correspondant à Taxifolial D. Il nous faut former le deuxième alcène via une addition nucléophile d'un acétylure sur l'isobutyraldéhyde suivi d'une élimination.

Dans une synthèse d'hétérocycles, Luk'yanova<sup>46,47</sup> et *al.* en 1959 ont montré qu'il est effectivement possible d'obtenir un mélange de (*2E*) et (*2Z*)-3,7-diméthyl-2,6-dièn-4-ynol **16** (*schéma II-17*) partant d'un mélange de (*Z*) et (*E*)-3-méthylpent-2-èn-3-ynol **17**.

---

<sup>46</sup> Samokhvalov, G. I.; Vakulova, L. A.; Mairanovskii, S. G.; Luk'yanova, L. V. *Zhurnal Obshchei Khimii* **1959**, 29, 1936-1945.

<sup>47</sup> Samokhvalov, G. I.; Vakulova, L. A.; Voprosy Khim. *Terpenov i Terpenoidov*, **1960**, 43-49.

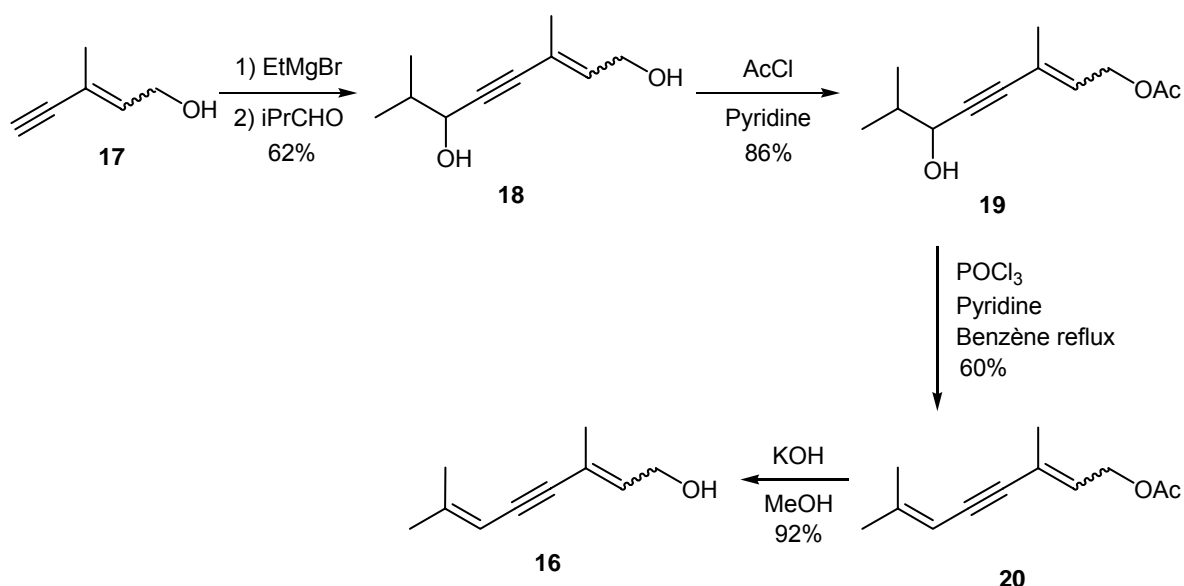


Schéma II-17 :

Synthèse d'un mélange de (2E) et (2Z)-3,7-diméthyl-2,6-diène-4-ynol 16 selon Luk'yanova

Cette équipe a réalisé la formation de l'acétylure par réaction acido-basique du Grignard, dérivé du bromure d'éthyle, sur l'alcyne vrai à  $-78^\circ\text{C}$ . L'anion obtenu est ensuite additionné sur l'isobutyraldéhyde pour former un composé éynediol **18**.

L'alcool primaire est alors protégé sélectivement avec un groupement acétyle. Puis cette molécule protégée **19** est soumise à une élimination de l'alcool secondaire par traitement au chlorure de phosphoryle ( $\text{POCl}_3$ ) dans le benzène à reflux en présence de pyridine.

Suivant le procédé de cette équipe, nous avons mis du (Z)-3-méthylpent-2-èn-3-ynol en présence de bromure d'éthylmagnésium à  $-78^\circ\text{C}$  puis après quelques minutes, l'isobutyraldéhyde a été ajouté. Après hydrolyse et extraction, le composé éynediol **21** de configuration Z désirée a été isolé avec un rendement de 51% (schéma II-18) plus faible que celui décrit par l'équipe russe (62%).

Tout comme cette équipe, nous avons choisi de jouer sur la différence de réactivité entre un alcool primaire et un alcool secondaire (schéma II-18). L'alcool primaire a été protégé sélectivement avec le chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle, sous forme d'un éther de silyle avec un rendement de 75%, beaucoup moins labile que le groupement acétyle et surtout plus sélectif. Le composé éynol **22**, ainsi obtenu, était prêt à subir une réaction d'élimination.



Cependant, le bilan global de ces deux étapes est resté modeste (38% contre 53% pour l'équipe russe). Ceci nous a conduit à envisager une autre méthode de formation en testant d'autres conditions expérimentales.

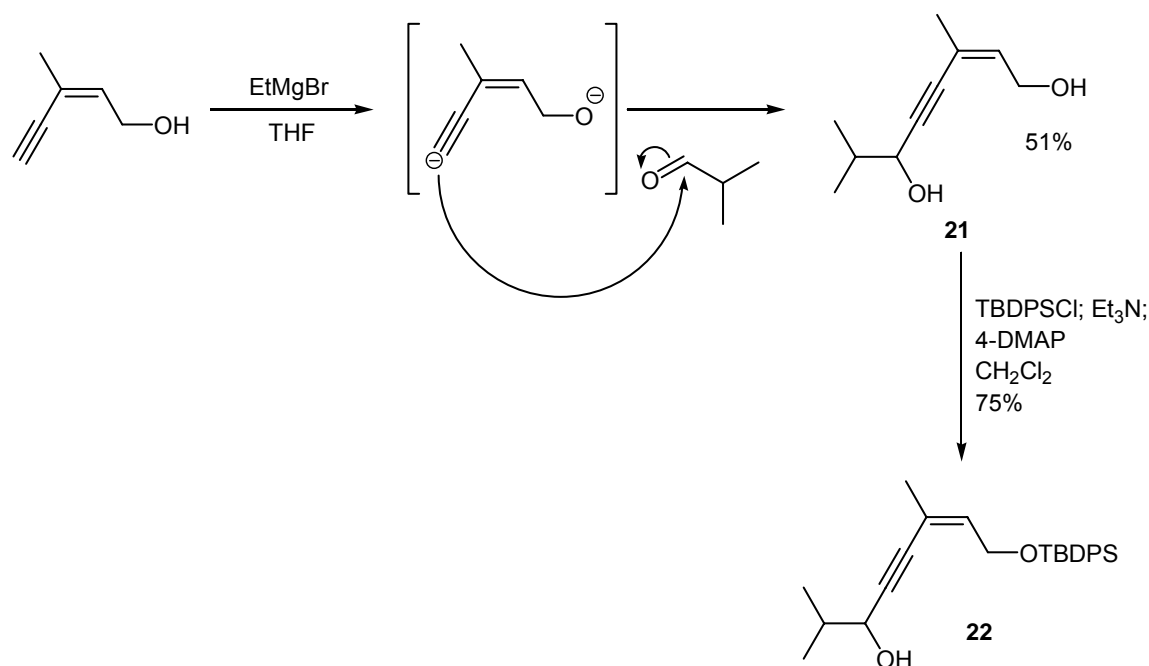


Schéma II-18 : Voie organomagnésienne d'addition nucléophile

Afin d'éviter la formation d'un dianion, nous avons protégé l'alcool sous la forme d'un éther de silyle **23**, par le chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle en présence de 4-diméthylaminopyridine et de triéthylamine dans le dichlorométhane (schéma II-19). Cette réaction s'est effectuée avec un excellent rendement de 92%.

A partir de cet alcool protégé **23**, nous avons généré l'acétylure de lithium à l'aide du *n*-butyllithium. L'addition de l'isobutyraldéhyde a permis d'obtenir le composé monohydroxylé **22**. Nous avons pu constater que cette manipulation, beaucoup plus simple du point de vue opératoire, a permis d'obtenir avec un bon rendement le composé **22**.

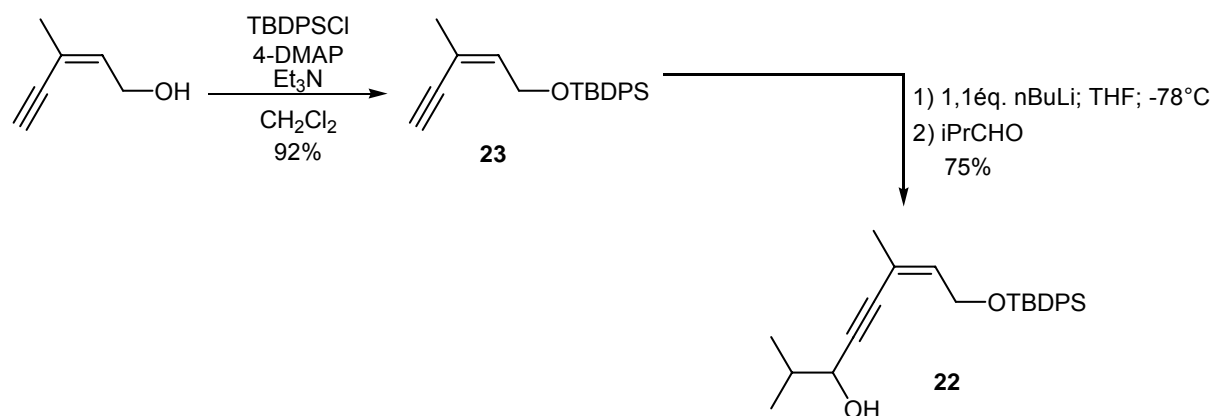


Schéma II-19 : Voie lithienne d'addition nucléophile

Pour la formation de la deuxième double liaison, nous avons effectué l'élimination de l'alcool secondaire en  $\alpha$  de l'acétylénique selon les conditions décrites par la méthode de Luk'yanova<sup>46</sup>.

Contrairement aux résultats obtenus par cette équipe, nous ne sommes pas parvenus à une élimination totale. En effet, deux produits non séparables par chromatographie sur colonne de silice ont été isolés avec un rendement de 50% et un ratio de 1 pour 1 selon l'analyse du spectre <sup>1</sup>H.

Par comparaison avec le spectre RMN de l'alcool, nous avons pu observer, que le multiplet de proton H<sub>7</sub> entre 1,70 et 1,80 ppm de l'alcool n'existait plus, au profit d'un nouveau multiplet visible entre 1,97 et 2,10 ppm. De même, nous avons pu constater la disparition du doublet du proton H<sub>6</sub> à 4,16 ppm et l'apparition d'un nouveau doublet à 4,50 ppm. Ces résultats, récapitulés dans le schéma II-20, permettent de soumettre l'hypothèse d'une espèce halogénée.

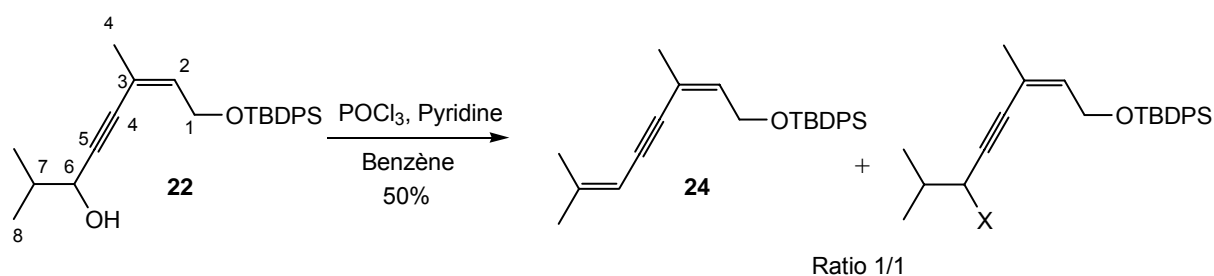


Schéma II-20 : Elimination de l'alcool par le chlorure de phosphoryle

Tout laisse à penser que durant la réaction nous avons dû avoir un échange phosphonate-chlorure, donnant ainsi un produit secondaire chloré. Cette hypothèse est la plus plausible puisque l'utilisation de chlorure de phosphoryle est aussi connue comme méthode de chloration.

La méthode de déshydratation de l'alcool par un mélange chlorure de phosphoryle/pyridine n'étant pas satisfaisante, nous avons envisagé la formation de la deuxième double liaison via une élimination par l'anhydride triflique en présence de pyridine.

Pour effectuer l'élimination du groupement hydroxyle, nous avons mis en réaction le composé **22** en présence de 1,1 équivalents d'anhydride triflique avec 1,1 équivalents de pyridine dans le dichlorométhane à -40°C (schéma II-21). Un suivi RMN <sup>1</sup>H a montré que l'intermédiaire triflate a été obtenu mais celui-ci s'est montré trop instable pour être isolé. Ce triflate a donc été directement soumis ensuite à un excès de pyridine. Après purification des sous-produits de dégradation, le composé diénoïque **24** attendu a bien été obtenu mais avec un rendement modéré allant de 45% à 62% (schéma II-21).

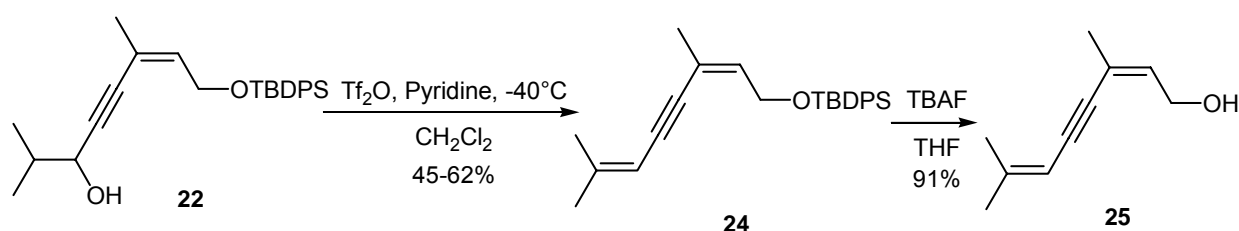


Schéma II-21 : Voie d'élimination par un mélange anhydride triflique-pyridine

Ce composé diénynol silylé a ensuite été déprotégé par traitement au fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane. Cette étape a conduit au diénynol **25** avec un bon rendement. Il est à noter que dans cette séquence aucune isomérisation de la double liaison *Z* n'a été observée.

## 2. Voie B : couplage $\text{sp-sp}^2$

Suivant notre analyse rétrosynthétique, la voie B a consisté en un couplage de type Sonogashira<sup>48</sup>. De nombreuses versions sont possibles<sup>49</sup> mais la plus simple serait le couplage d'un bromure vinylique avec le (*Z*)-3-méthylpent-2-éynol en présence de catalyseurs de *trans*-dichlorobis(triphénylphosphine)palladium (II) et d'iodure de cuivre (I) dans la diéthylamine, selon les conditions de Sonogashira.

Cette réaction a été utilisée dans la littérature pour la synthèse de furanes<sup>50,51,52</sup> et de pyrroles<sup>53</sup>.

Effectivement, ce couplage nous a bien permis d'obtenir le composé diénynol **25** avec un rendement de 79% (schéma II-22).

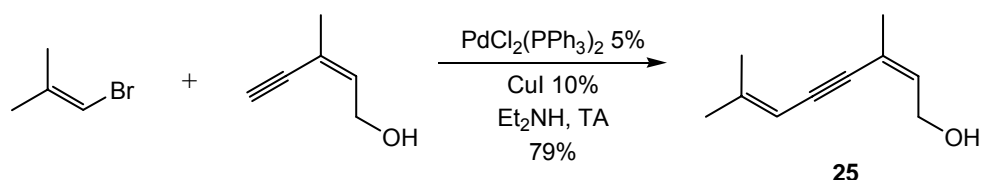


Schéma II-22 : Voie d'accès rapide par une réaction de Sonogashira

<sup>48</sup> Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467-4470.

<sup>49</sup> Halbes, U.; Bertus, P.; Pale, P. *Leading Edge Organometallic Chemistry Research*, **2006**, 93-131.

<sup>50</sup> Marshall, J. A.; DuBay, W. J.; *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3602-3603.

<sup>51</sup> Bartolo, G.; Giuseppe, S. *Chem. Comm.* **1997**, 1083-1084.

<sup>52</sup> Bartolo, G.; Giuseppe, S.; Egidio, L.; *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7687-7692.

<sup>53</sup> Bartolo, G.; Giuseppe, S.; Alessia, F.; *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7853-7861.

### 3. Formation de Taxifolial D : l'oxydation allylique

Pour obtenir le Taxifolial D, il restait à réaliser l'oxydation de la fonction alcool primaire en aldéhyde. **25** est un alcool allylique et nous avons opté pour une oxydation de celui-ci à l'aide du dioxyde de manganèse dans le dichlorométhane, ce qui habituellement permet d'obtenir l'aldéhyde pur par une simple filtration sans purification. L'aldéhyde désiré **Taxifolial D** a été obtenu avec un excellent rendement de 92% (schéma II-23). Là encore aucune isomérisation n'a été observée.

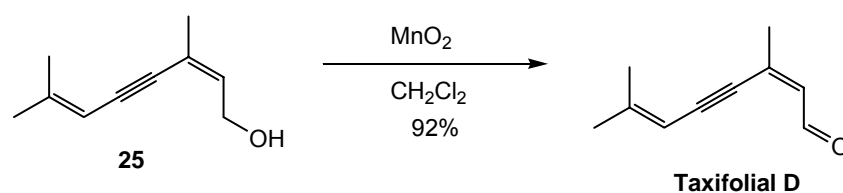


Schéma II-23 : Oxydation en Taxifolial D

### C. Synthèse d'Isotaxifolial D

Pour vérifier la configuration de la substance naturelle, nous avons aussi effectué en parallèle la synthèse de son isomère *E*, Isotaxifolial D, selon les mêmes chemins réactionnels.

#### 1. Voie A : addition-élimination

Selon la même séquence réactionnelle que précédemment, nous avons protégé tout d'abord l'énynol sous forme d'éther de silyle **26** avec un rendement similaire à celui obtenu avec l'isomère *Z* (90%).

Cet éther de silyle **26**, a été ensuite déprotoné par le *n*-butyllithium et l'acétylure résultant a été piégé par l'isobutylaldéhyde à basse température. Le composé **27** attendu a été obtenu avec un très bon rendement (80%) légèrement supérieur à celui observé avec l'isomère *Z*.

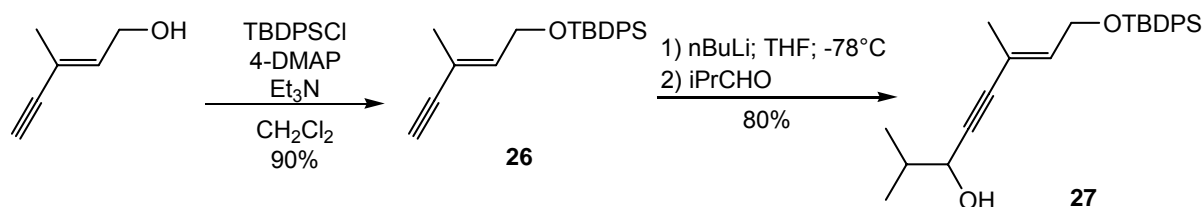


Schéma II-24 : Addition nucléophile sur le (*E*)-3-méthylpent-2-èn-3-ynol

## 2. Formation du motif diényne par élimination

Les contraintes opératoires de l'élimination du groupement hydroxyle par les conditions anhydride triflique/pyridine donnant des rendements allant de 45 à 62%, mais aussi l'apparition de sous-produits difficiles à séparer, nous ont conduits à envisager une méthode d'élimination plus douce. Nous avons choisi un autre groupement partant un peu moins réactif, un mésylate.

Cette méthode douce<sup>54,55,56</sup> d'élimination est assez couramment utilisée, spécialement pour des composés polyinsaturés. Elle permet par exemple d'éliminer un alcool en  $\alpha$  d'un motif diène afin obtenir le motif polyinsaturé de la Kedarcidine (schéma II-25).

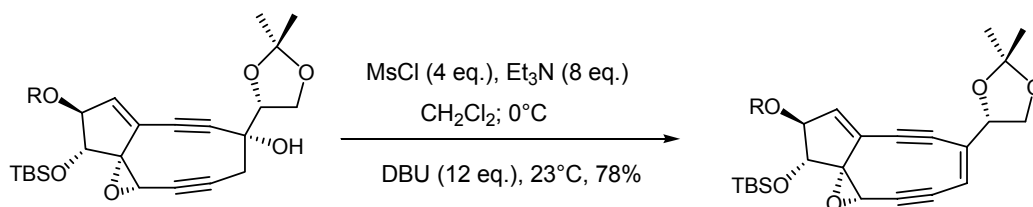


Schéma II-25 : Elimination à l'aide de chlorure de mésyle sur un intermédiaire de la Kedarcidine

Nous avons donc appliqué cette méthode sur notre alcool  $\alpha$  insaturé **27**. En présence de triéthylamine et de chlorure de mésyle dans le dichlorométhane, cet alcool a été converti totalement en mésylate (suivi RMN <sup>1</sup>H). L'ajout de la base 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU) devait former la double liaison.

Malheureusement, cette élimination (schéma II-26) n'a pas donné les résultats escomptés sur notre substrat. Elle a conduit à un mélange de produits non séparables comportant le diénynol protégé souhaité **28** et un composé qui fait penser comme précédemment, à la présence d'un dérivé chloré à la place de l'alcool, compte tenu des conditions expérimentales et des similitudes spectrales avec les résultats avec le chlorure de phosphoryle.

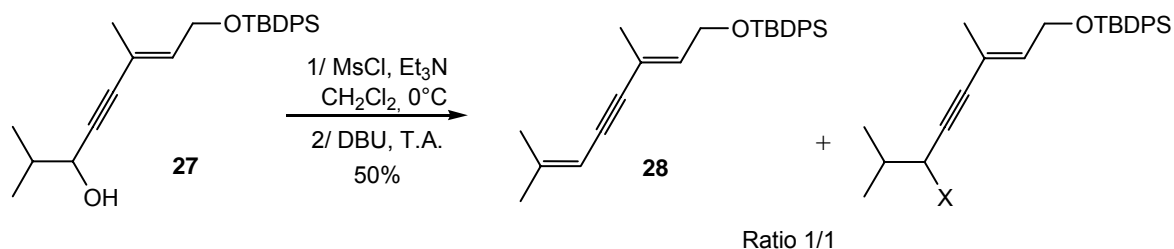


Schéma II-26 : Elimination par le chlorure de mésylate

<sup>54</sup> Myers, A. G.; Goldberg, S. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2732-2735.

<sup>55</sup> Iida, K.-i.; Hirama, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8875-8876.

L'élimination du mésylate ne fournissant pas le résultat désiré, nous avons alors testé sur notre substrat de configuration *E*, l'élimination par l'anhydride triflique utilisé sur l'ényneol **22** de configuration *Z*. Cette élimination par traitement avec le mélange  $\text{Tf}_2\text{O}$ /pyridine dans le dichlorométhane à basse température, a bien permis d'obtenir, en un essai, le composé *E* diénynol silylé **28**, avec un bon rendement (schéma II-27). Ce composé **28** a ensuite été déprotégé avec le fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) dans le tétrahydrofurane (THF). Le diénynol **29** précurseur d'Isotaxifolial D a ainsi été obtenu avec un bon rendement (88%).

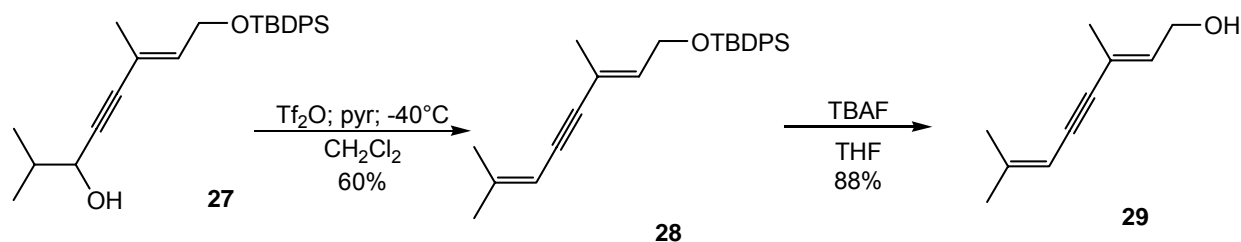


Schéma II-27 : Formation du précurseur diénynol d'Isotaxifolial D

### 3. Voie B : couplage sp-sp<sup>2</sup>

Comme précédemment, nous avons aussi testé la voie par couplage sp-sp<sup>2</sup>. Le mélange de 1-bromo-2-méthylprop-1-ène et de (*E*)-3-méthylpent-2-èn-4-ynol mis en présence de *trans*-dichlorobis(triphénylphosphine)palladium(II) et d'iodure de cuivre dans la diéthylamine a bien conduit rapidement au diénynol **29**. Par contre et assez curieusement, un rendement moyen de 45% a été obtenu pour cette configuration *E*, contrairement aux 79% observés pour l'isomère *Z*.

Pour finir, le composé **29** a été soumis à une oxydation allylique avec l'oxyde de manganèse avec un rendement quantitatif. Là encore, aucun phénomène d'isomérisation n'a pu être détecté.

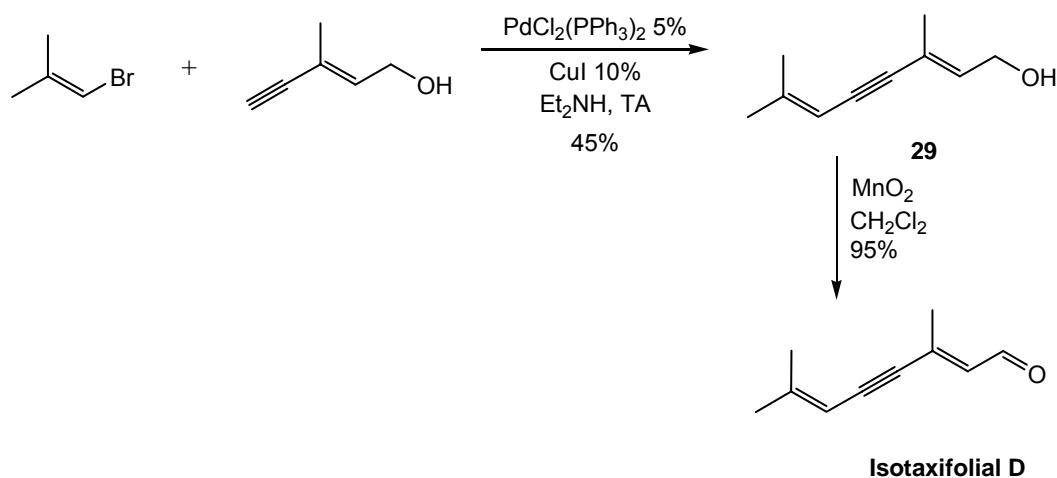


Schéma II-28 : Synthèse rapide d'Isotaxifolial D pour couplage de Sonogashira

<sup>56</sup> Kawata, S.; Yoshimura, F.; Irie, J.; Ehara, H.; Hiram, M. *Synlett* **1997**, 250-252.

## D. Vérification de la stéréochimie du composé naturel

### Taxifolial D

Les deux molécules isomères synthétisées, nous avons pu vérifier la configuration Z de la molécule naturelle Taxifolial D.

Pour ce faire, nous avons comparé, dans un premier temps, les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  de Taxifolial D synthétique à ceux de l'Isotaxifolial D, puis dans un deuxième temps les spectres de Taxifolial D naturel et Taxifolial D synthétique.

### 1. Comparaison de Taxifolial D synthétique et d'Isotaxifolial D

Par comparaison aux spectres  $^1\text{H}$  d'Isotaxifolial D et Taxifolial D synthétique, nous avons observé de nombreuses similitudes dans les déplacements. Seuls les protons,  $\text{H}_2$  adjacents à l'aldéhyde et les protons méthyliques  $\text{H}_{10}$  ont présenté un léger décalage (schéma II-29).

En effet, le proton  $\text{H}_2$  a été déblindé de 6,09 ppm pour Taxifolial D synthétique à 6,16 ppm pour Isotaxifolial D. De même, les protons  $\text{H}_{10}$  se sont trouvés aussi déblindés, passant de 2,12 ppm pour Taxifolial D à 2,31 ppm pour Isotaxifolial D. Ces déblindages s'expliquent par la différence de configuration de la double liaison pour  $\text{H}_2$  mais aussi par l'influence de l'aldéhyde sur ces protons  $\text{H}_{10}$ .

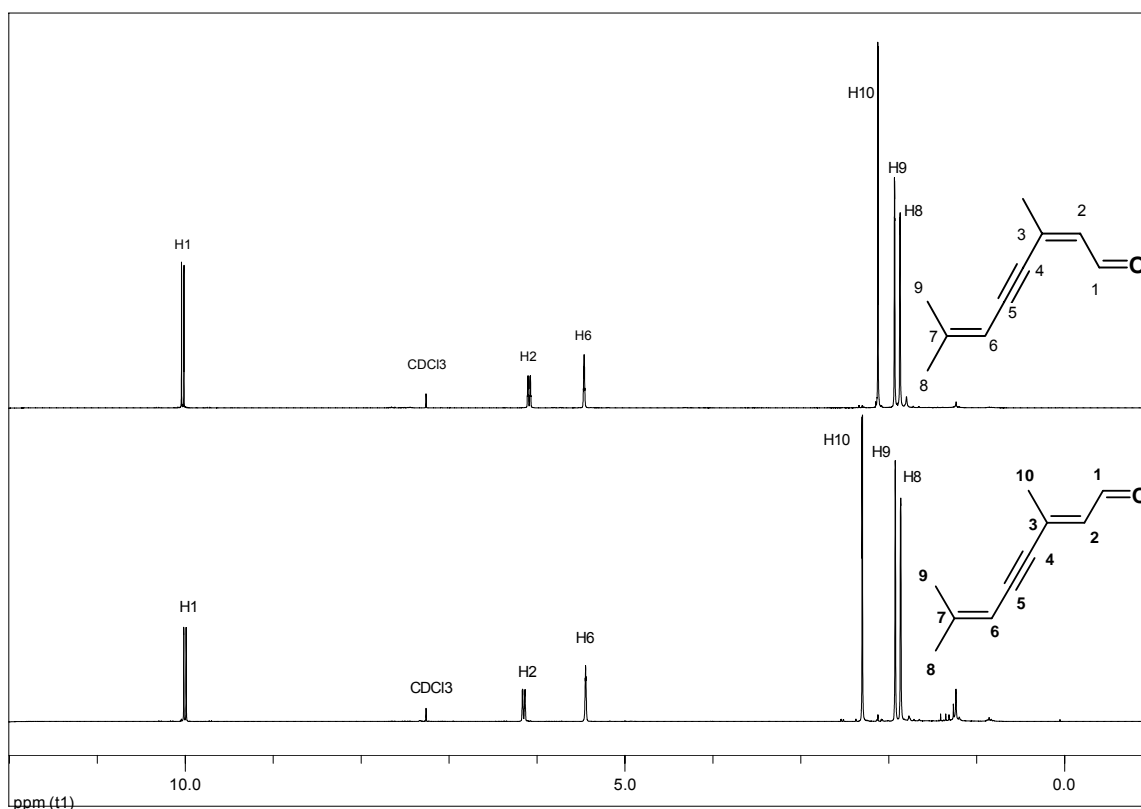


Schéma II-29 : Spectres RMN  $^1\text{H}$  de Taxifolial D synthétisé et d'Isotaxifolial D synthétisé dans le  $\text{CDCl}_3$

En RMN  $^{13}\text{C}$ , on a pu voir que les déplacements sont aussi très sensiblement identiques pour une grande partie des carbones de l'Isotaxifolial par rapport à ceux de Taxifolial D synthétique.

Des variations sont constatées pour le carbone aldéhydique, pour les carbones  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$  et surtout  $\text{C}_5$ .  $\text{C}_1$  et  $\text{C}_2$  sont légèrement blindés (variations de 2,7 ppm et 1,2 ppm) alors que  $\text{C}_5$  est déblindé de façon non négligeable (variation de 4,8 ppm). Nous avons constaté la plus grande des variations pour le carbone méthylique  $\text{C}_{10}$  qui se trouve blindé à 18,6 ppm pour l'Isotaxifolial contre 25,1 ppm pour Taxifolial.

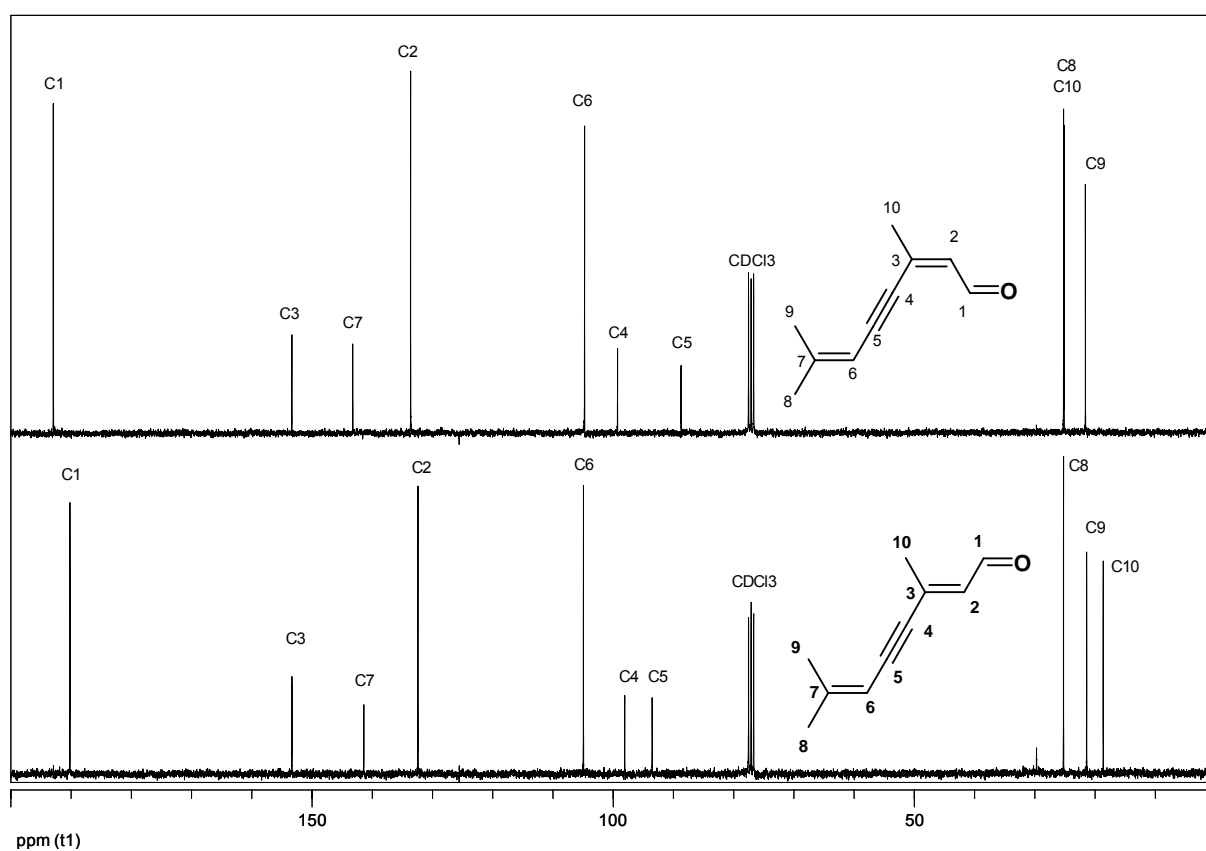


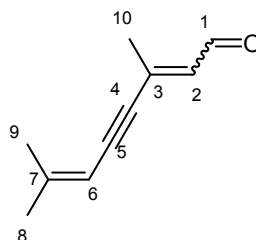
Schéma II-30 : Spectres RMN  $^{13}\text{C}$  de Taxifolial D synthétisé et d'Isotaxifolial D synthétisé dans le  $\text{CDCl}_3$



## 2. Comparaison de Taxifolial D naturel et de Taxifolial D synthétique

En comparant les déplacements donnés par le groupe de Pietra<sup>14</sup>, nous n'avons constaté aucune différence entre le spectre <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C de Taxifolial D naturel et synthétique. A partir du *tableau II-1* et du *tableau II-2*, ci-dessous, nous en avons conclu que la molécule naturelle Taxifolial D est bien de configuration Z.

Comme le montre le *tableau II-1*, il existe de grandes similitudes, à 0,02-0,03 ppm près, entre le Taxifolial D naturel et synthétique de configuration Z. Quelques points communs apparaissent entre Isotaxifolial D et Taxifolial D naturel. Cependant nous pouvons observer comme précédemment un déblindage plus important pour les protons H<sub>2</sub> et H<sub>10</sub>.



Proton N°	Déplacement Taxifolial D Naturel (ppm) <sup>14</sup>	Déplacement Taxifolial D synthétique (ppm)	Déplacement Isotaxifolial D (ppm)
1	10,06	10,03	10,01
2	6,12	6,10	6,16
6	5,48	5,46	5,45
8	1,89	1,87	1,87
9	1,95	1,93	1,93
10	2,14	2,12	2,31

Tableau II- 1 : Tableau récapitulatif des déplacements chimiques <sup>1</sup>H par substance

En RMN  $^{13}\text{C}$ , nous trouvons aussi de très fortes analogies entre le Taxifolial D synthétique et naturel, toujours à quelques dixièmes de ppm près. Par contre, pour le cas d'Isotaxifolial D, nous pouvons observer de plus grandes différences sur les carbones C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>7</sub> et C<sub>10</sub>.

Carbone N°	Déplacement Taxifolial D naturel (ppm) <sup>14</sup>	Déplacement Taxifolial D synthétique (ppm)	Déplacement Isotaxifolial D (ppm)
1	193,02	192,9	190,2
2	133,63	133,6	132,4
3	153,37	153,3	153,4
4	99,24	99,3	98,1
5	88,71	88,7	93,5
6	104,71	104,7	104,9
7	143,25	143,2	141,5
8	25,23	25,2	25,2
9	21,60	21,6	21,4
10	25,13	25,1	18,6

**Tableau II- 2 : Tableau récapitulatif des déplacements chimiques  $^{13}\text{C}$  par chaque espèce**

Pour démontrer la configuration Z de Taxifolial D, Pietra a réalisé des analyses RMN avec effet NOE. Les spectres obtenus, il a démontré la présence d'une proximité spatiale entre le proton vinylique H<sub>2</sub> et les protons du méthyle vinylique H<sub>10</sub>.

A notre tour, nous avons réalisé une expérience NOESY sur Taxifolial D et sur Isotaxifolial D afin de vérifier les corrélations entre H<sub>2</sub> et H<sub>10</sub>.

L'exploitation du spectre NOESY de Taxifolial D montre une corrélation entre le proton vinylique H<sub>2</sub> et les protons H<sub>10</sub> du méthyle vinylique, preuve que la structure de Taxifolial D est bien de configuration Z.

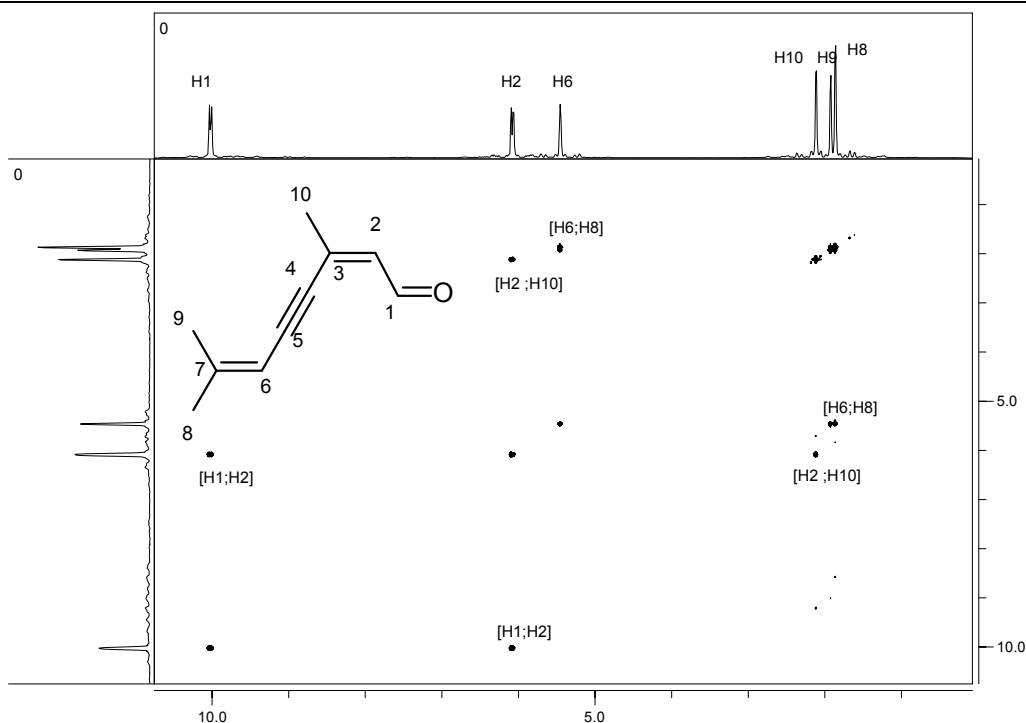


Schéma II- 31 : Spectre NOESY de Taxifolial D

Dans l'interprétation du spectre NOESY, d'Isotaxifolial D (de configuration *E*), nous pouvons observer la corrélation entre le proton aldéhydique H<sub>1</sub> et les protons méthyle H<sub>10</sub>. Cependant, aucune corrélation entre le proton H<sub>2</sub> et les protons H<sub>10</sub> n'est observée. Ces données confirment bien la configuration *E* de ce composé.

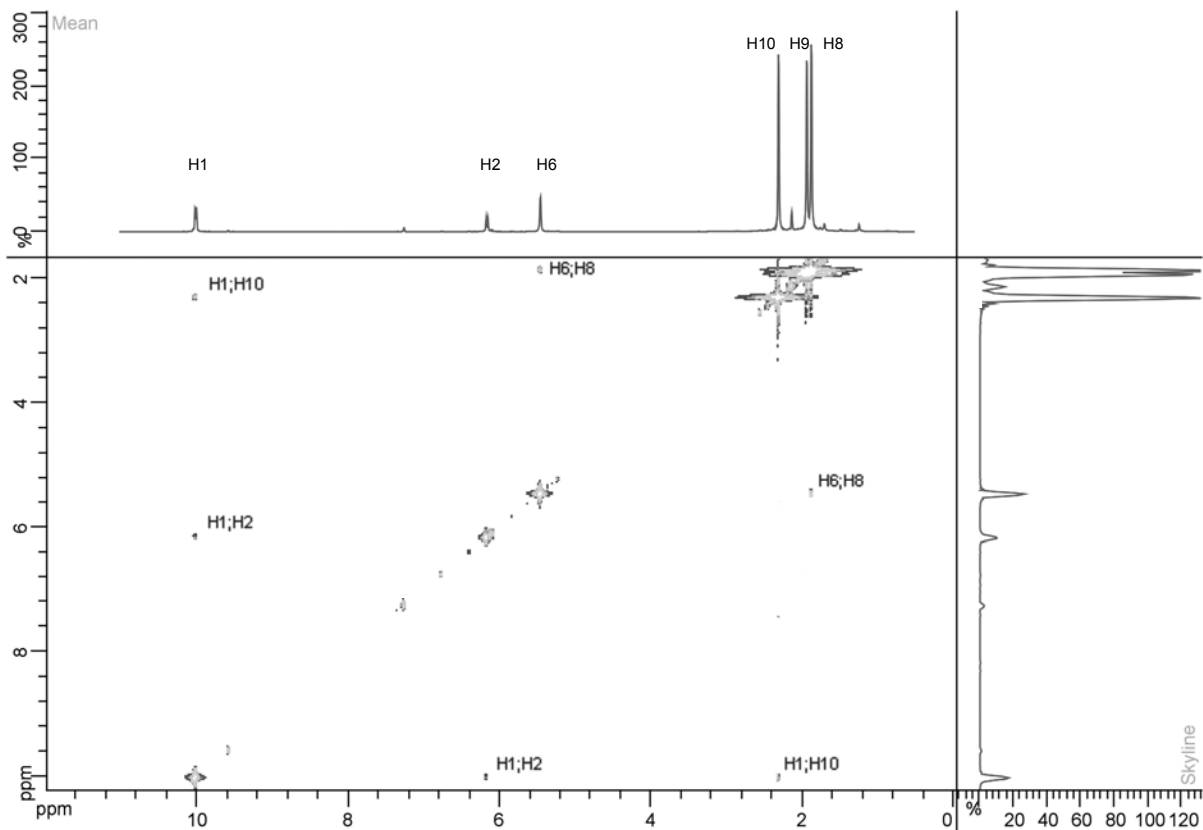


Schéma II-32 : Spectre NOESY d'Isotaxifolial D

Par tous ces résultats, synthèses et comparaisons de spectre (RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , NOESY), nous pouvons affirmer que Taxifolial D naturel présente bien la configuration Z décrite par Pietra.

### 3. Phénomène d'isomérisation

Durant certaines réactions d'oxydation par l'oxyde de manganèse, nous avons parfois trouvé des traces d'isomères, détectés dans certains spectres RMN soit d'Isotaxifolial D, soit de Taxifolial D.

En vérifiant par RMN le précurseur alcoolique **29** d'Isotaxifolial D une semaine après sa synthèse, nous avons noté la présence des traces d'isomères. Cette observation montre que ce type d'alcool polyinsaturé est relativement instable et s'isomérisse doucement à température ambiante.

Pour découvrir les causes de cette isomérisation et l'étudier, nous avons réalisé un suivi régulier RMN du précurseur d'Isotaxifolial D dans le chloroforme deutéré ( $\text{CDCl}_3$ ). Au bout d'une semaine dans le chloroforme deutéré, nous avons constaté la formation d'un signal vers 5,8 ppm caractéristique du précurseur de Taxifolial D.

Au bout de deux semaines, les spectres RMN (*schéma II-33*) ont montré la présence d'environ 60% du précurseur de Taxifolial D. Par la suite, d'autres spectres RMN ont été réalisés et ont finalement fait apparaître une dégradation des molécules présentes.

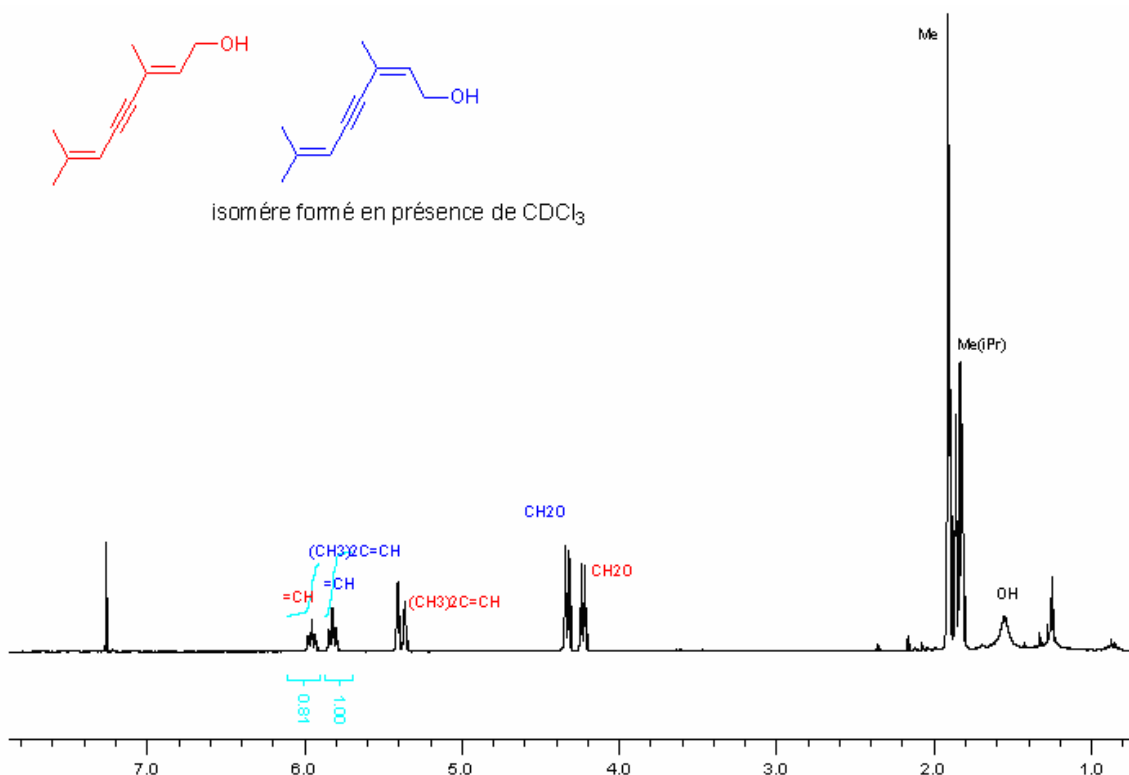


Schéma II-33 : Spectre RMN dans  $\text{CDCl}_3$  du précurseur d'Isotaxifolial D au bout de deux semaines

Les résultats obtenus témoignent de l'instabilité de ce type d'alcool polyinsaturé, mais aussi montrent l'isomérisation, au cours du temps, de ce type de molécules polyinsaturées en présence de trace d'acide contenu dans le chloroforme deutéré. Cette isomérisation ne semble pas être le résultat d'une réaction de photoisomérisation, car un test de mise en solution d'Isotaxifolial dans du benzène deutéré avec exposition à la lumière ne présente aucune formation de l'isomère Taxifolial D.

## E. Synthèse de Taxifolione

### 1. Rétrosynthèse de Taxifolione

Le composé énynone pouvant être sensible, il nous a semblé préférable de le mettre sous la forme d'un ényinol que l'on pourra plus facilement stocker. L'alcool de celui-ci sera oxydé en fonction cétone en fin de synthèse. L'ényinol ressemblant au motif ényne de Taxifolial ou de Taxifolial D, sa synthèse pouvait s'effectuer selon le même procédé. Comme pour les métabolites précédents, une déconnexion de la liaison C<sub>alcène</sub>-C<sub>alcyne</sub> est envisageable conduisant ainsi à deux précurseurs commerciaux :

- un halogénure vinylique: le bromure de 2-méthylpropène qui est aussi précurseur de la substance naturelle Taxifolial D et de la substance synthétique Isotaxifolial D.
- un alcool propargylique : le but-3-yn-2-ol

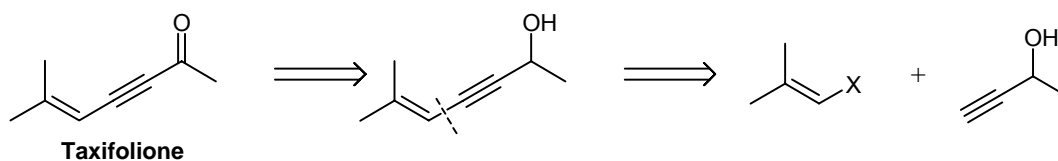


Schéma II-34 : Stratégie envisagée pour la synthèse de Taxifolione

Une autre voie alternative peut être envisagée en réalisant une réaction d'acylation en partant du 4-méthylpent-3-èn-1-yne. Cette voie a été développée par un autre membre de notre équipe.

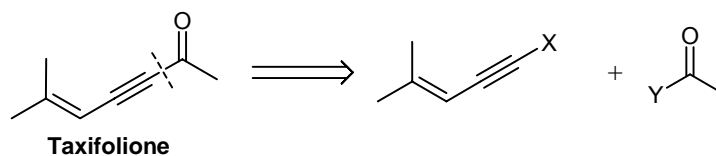


Schéma II-35 : Voie alternative pour Taxifolione

## 2. Synthèse de Taxifolione

La première étape de la synthèse de la Taxifolione, comme nous l'avons prévu auparavant, a consisté à former une liaison sp-sp<sup>2</sup> entre un alcyne vrai et un halogénure vinylique.

Cette liaison sp-sp<sup>2</sup> a été formée en faisant réagir le 1-bromo-2-méthylprop-1-ène et le but-3-yn-2-ol, à l'aide du catalyseur *trans*-dichlorobis(triphénylphosphine) palladium et d'iodure de cuivre en co-catalyseur, dans la diéthylamine dégazée selon les conditions de Sonogashira. Ce couplage a conduit au composé éynol désiré **30** avec un bon rendement de 72%. Cet alcool secondaire insaturé était alors prêt à subir une oxydation afin d'obtenir la cétone correspondante.

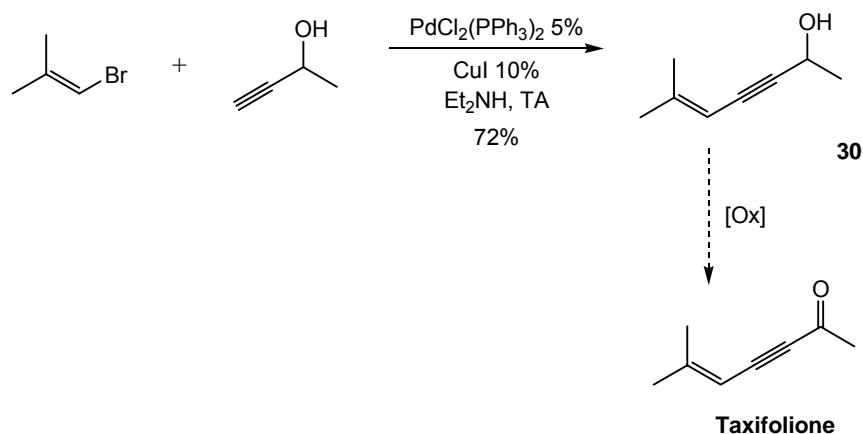


Schéma II-36 : Synthèse de Taxifolione

La bibliographie recense quelques oxydations de carbinol allylacétylénique donnant d'excellents rendements.

Dans ces oxydations, nous pouvons retrouver :

- L'oxydation utilisant le réactif de Dess et Martin<sup>57,58</sup>.



Schéma II-37 : Exemples d'oxydation avec le réactif de Dess Martin

<sup>57</sup> Vong, B. G.; Hee Kim, S.; Abraham, S.; Theodorakis, E. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3947-3951.

<sup>58</sup> Danishefsky, S. J.; Yamashita, D. S.; Mantlo, N. B. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4681-4684.

- L'oxydation utilisant des oxydes de chrome<sup>59</sup>.

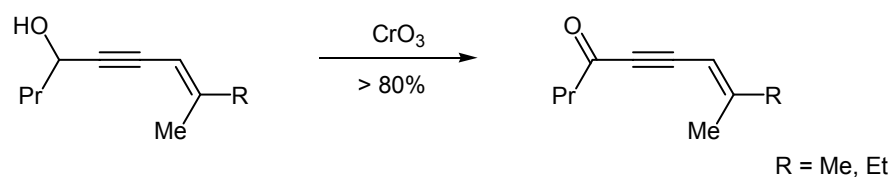


Schéma II-38 : Exemple d'oxydation avec un oxyde de chrome

- L'oxydation au chlorochromate de pyridinium (PCC)<sup>60</sup>

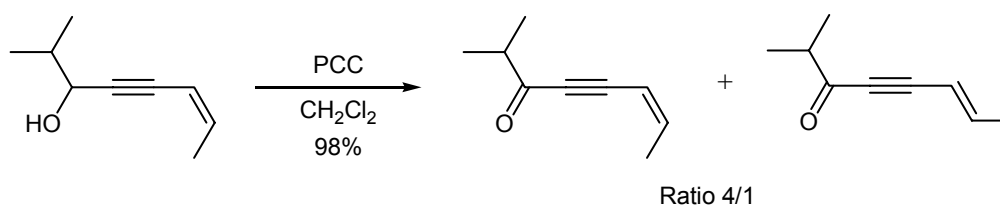


Schéma II-39 : Exemple d'oxydation au PCC

- L'oxydation de Swern<sup>61,62,63,64</sup>

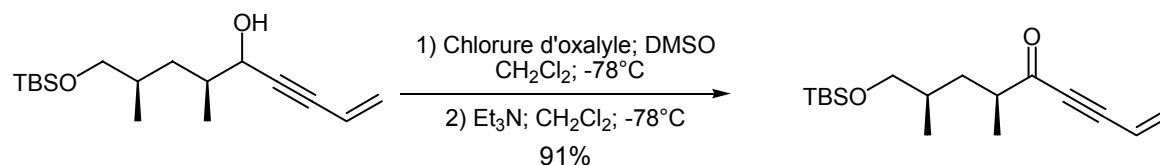


Schéma II-40 : Exemple d'oxydation de Swern

- L'oxydation utilisant l'oxyde de manganèse<sup>65,66</sup>

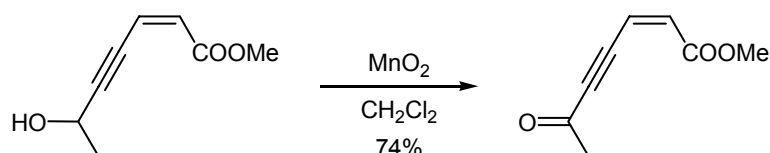


Schéma II-41 : Exemple d'oxydation par l'oxyde de manganèse

<sup>59</sup> Gavrillov, L. D.; Tikhonova, L. G.; Titova, E. I.; Vereshchagin, L. I. *Zhurnal Organicheskoi Khimii* **1976**, *12*, 530-534.

<sup>60</sup> Minasyan, T. T.; Kinoyan, F. S.; Badanyan, S. O. *Armyanskii Khimicheskii Zhurnal* **1982**, *35*, 448-452.

<sup>61</sup> Gardiner, J. M.; Giles, P. E.; Luz Martín, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5415-5418.

<sup>62</sup> Marshall, J. A.; Salovich, J. M.; Shearer, B. G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2398-2403.

<sup>63</sup> Wender, P. A.; Ihle, N. C.; Correia, C. R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5904-5906.

<sup>64</sup> Chen, T. Y. R.; Anderson, M. R.; Grossman, S.; Peters, D. G. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1236-1245.

<sup>65</sup> Hansen, E. C.; Lee, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2035-2038.

<sup>66</sup> Struve, G.; Seltzer, S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2109-2113.

Toutes ces méthodes sont efficaces. Pour notre part, nous avons choisi de traiter par une oxydation ménagée au pyridinium dichromate (PDC) dans le dichlorométhane, le 6-méthylhept-5-èn-3-yn-2-ol **30**. L'oxydation de l'alcool **30** a bien donné la cétone correspondante **Taxifolione** avec un rendement excellent de 82% (schéma II-42).

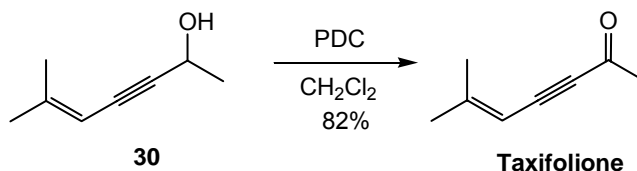
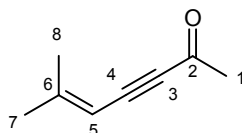


Schéma II-42 : Oxydation de l'alcool **30** par le pyridinium dichromate

Ce composé **Taxifolione synthétique** s'est avéré spectroscopiquement identique à Taxifolione comme le montrent les *tableaux II-3* et *II-4*.



Proton N°	Déplacement Taxifolione synthétique (ppm)	Déplacement Taxifolione naturel (ppm) <sup>15</sup>
1	2,36	2,37
5	5,41	5,41
7	1,90	1,90
8	1,99	1,99

Tableau II-3 : Tableau récapitulatif des déplacements chimiques <sup>1</sup>H par espèce

Carbone N°	Déplacement Taxifolione synthétique (ppm)	Déplacement Taxifolione naturel (ppm) <sup>15</sup>
1	32,7	32,68
2	184,7	184,71
3	91,6	91,55
4	89,7	89,70
5	103,5	103,48
6	158,2	158,19
7	25,5	25,46
8	21,8	21,77

Tableau II-4 : Tableau récapitulatif des déplacements chimiques <sup>13</sup>C par espèce



## IV. Synthèse des métabolites sesquiterpènes

Comme explicité précédemment, seule la Caulerpényne a été testée biologiquement car c'est l'espèce largement majoritaire et la plus facile à obtenir parmi les métabolites des Caulerpales. Parmi les autres métabolites minoritaires seuls, très récemment, Taxifolial A et des stéréoisomères de Caulerpényne, ont été testés.

Notre objectif ici a été donc d'effectuer la synthèse racémique des métabolites de type sesquiterpènes minoritaires pour les soumettre par la suite à des évaluations biologiques. Pour valider nos méthodes, nous avons aussi envisagé la synthèse de la Caulerpényne (*schéma II-43*).

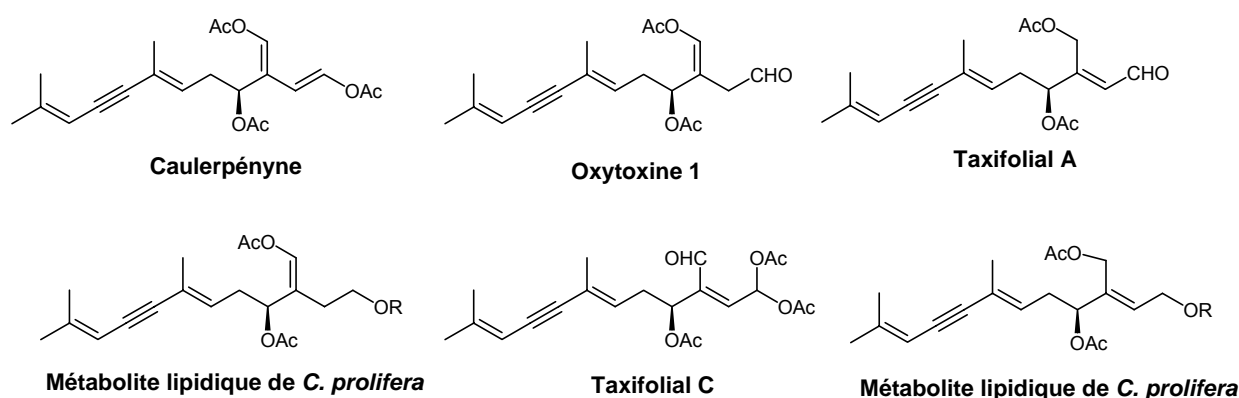


Schéma II-43 : Métabolites sesquiterpéniques

### A. Rétrosynthèse des sesquiterpènes

L'analyse des différents métabolites au motif diényne montre la possibilité de nombreuses déconnexions et donc plusieurs voies rétrosynthétiques. Trois voies rétrosynthétiques se dégagent par leur logique et leur généralité.

#### 1. Première voie rétrosynthétique : une voie déjà exploitée

En observant ces structures, nous pouvons envisager deux déconnexions conduisant à trois fragments distincts :

- un premier fragment : un dérivé diényne (Fragment III; *schéma II-44*).
- un deuxième fragment : un halogénure, métal, ou triflate vinylique aldéhydique de configuration *E* (Fragment II; *schéma II-44*).
- un troisième fragment : un composé oxygéné dérivé du butène ou butadiène (Fragment I; *schéma II-44*).

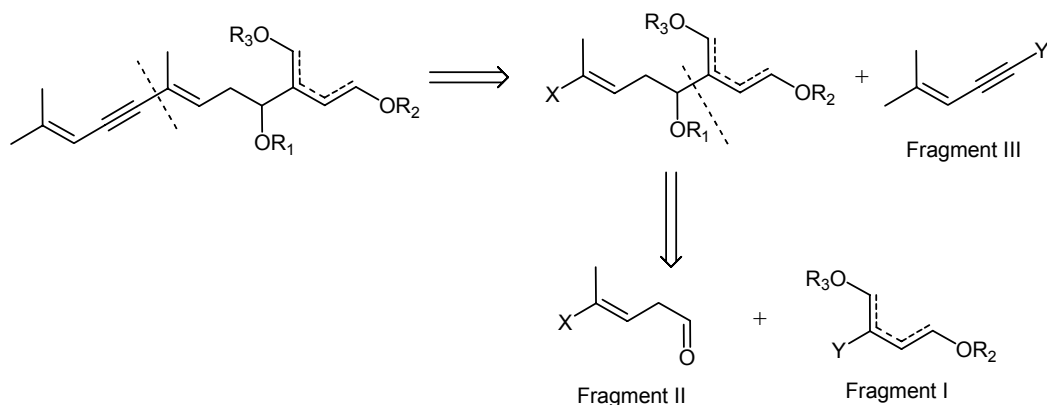


Schéma II-44 : Première voie de rétrosynthèse envisageable

Cette première voie ne sera pas exploitée car elle reprend les travaux développés par Parrain *et al.* (cf. paragraphe I.F.)<sup>37,43</sup>.

## 2. Deuxième voie rétrosynthétique : vers un motif commun

Si nous analysons les six structures des métabolites qui nous intéressent, nous pouvons constater qu'ils présentent tous un motif diényne commun de même configuration *E* (représenté en rouge dans le schéma II-45). Seule diffère la partie « Est » de chaque métabolite (en bleu sur le schéma II-45).

A partir de cette observation, nous pouvons envisager une déconnexion conduisant d'une part à un synthon commun à ces six métabolites, et d'autre part à divers fragments.

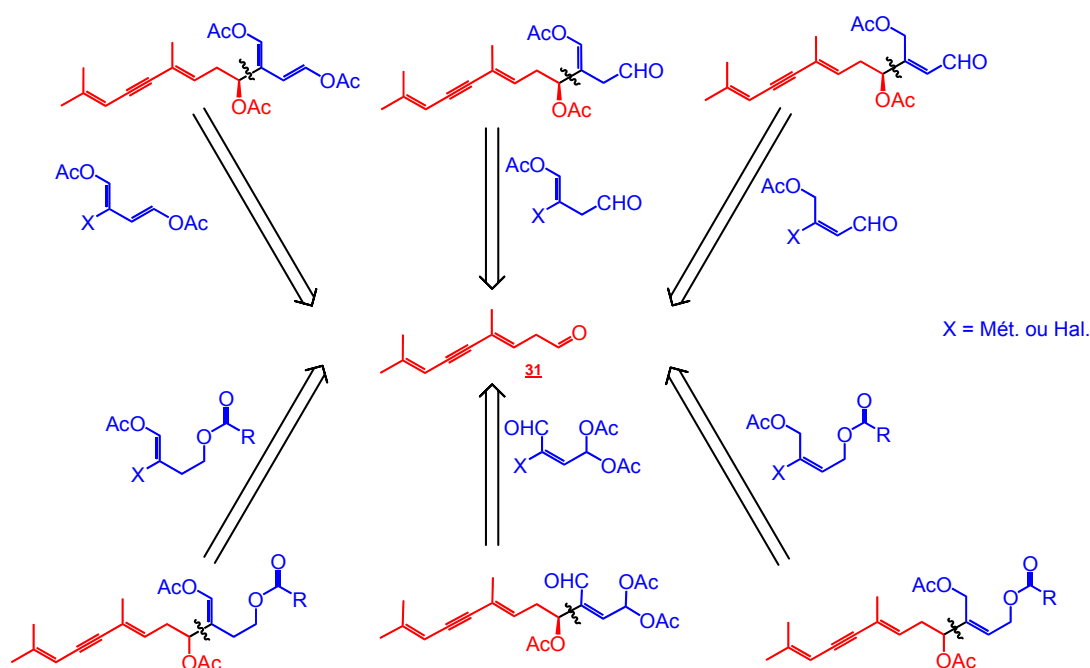


Schéma II-45 : Deuxième voie rétrosynthétique possible

Ce composé central, le (3*E*)-4,8-diméthylnon-3,7-dièn-5-ynal **31**, est le fragment le plus important de cette approche. Il serait le support qui nous permettrait de préparer tous les métabolites au motif diényne, à condition de connecter le fragment « Est » approprié.

Cependant, ce composé a une structure particulière qui pourrait la rendre particulièrement fragile. Un résultat très récent de la littérature va dans ce sens.

En 2006, Parrain et son équipe ont tenté d'obtenir sans succès ce composé central à partir de l'iodure vinylique **32** protégé sous forme d'un acétal. La méthode développée consiste à soumettre ce dérivé iodé à un couplage de Negishi avec un ényne organozincique pour obtenir le composé **33**. La déprotection de l'acétal devrait donner l'aldéhyde (3*E*)-4,8-diméthylnon-3,7-dièn-5-ynal **31**. Bien qu'aillant testé plusieurs conditions (acide formique, acide acétique, FeCl<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O, LiBF<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O), cette équipe n'a jamais pu isoler cet aldéhyde insaturé.

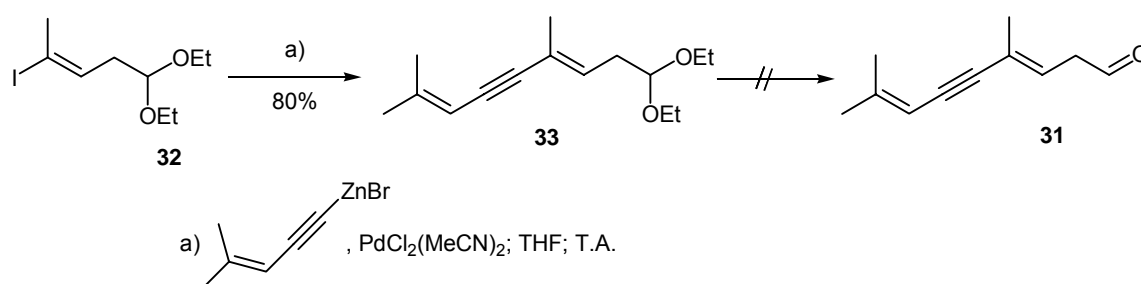


Schéma II-46 : Tentative de formation d'un fragment central diényne

L'aldéhyde **31** ressemble à l'Isotaxifolial D, de par ses insaturations et sa configuration, mais il possède un carbone supplémentaire entre la fonction aldéhyde et le motif diényne.

### a) Rétrosynthèse du fragment commun **31** : fragment Ouet

Sur la base des observations précédentes, ainsi que sur les similitudes structurales à Isotaxifolial D, nous avons pu envisager plusieurs voies de synthèse comme le montre le schéma II-47. Nous pouvons prévoir l'obtention du (3*E*)-4,8-diméthylnon-3,7-dièn-5-ynal **31** à partir de l'alcool diéynol correspondant **34** que nous imaginons beaucoup plus stable. La formation de cet alcool **34** insaturé a été envisagée de façon analogue aux Taxifolial A et d'Isotaxifolial A (voie A et voie B).

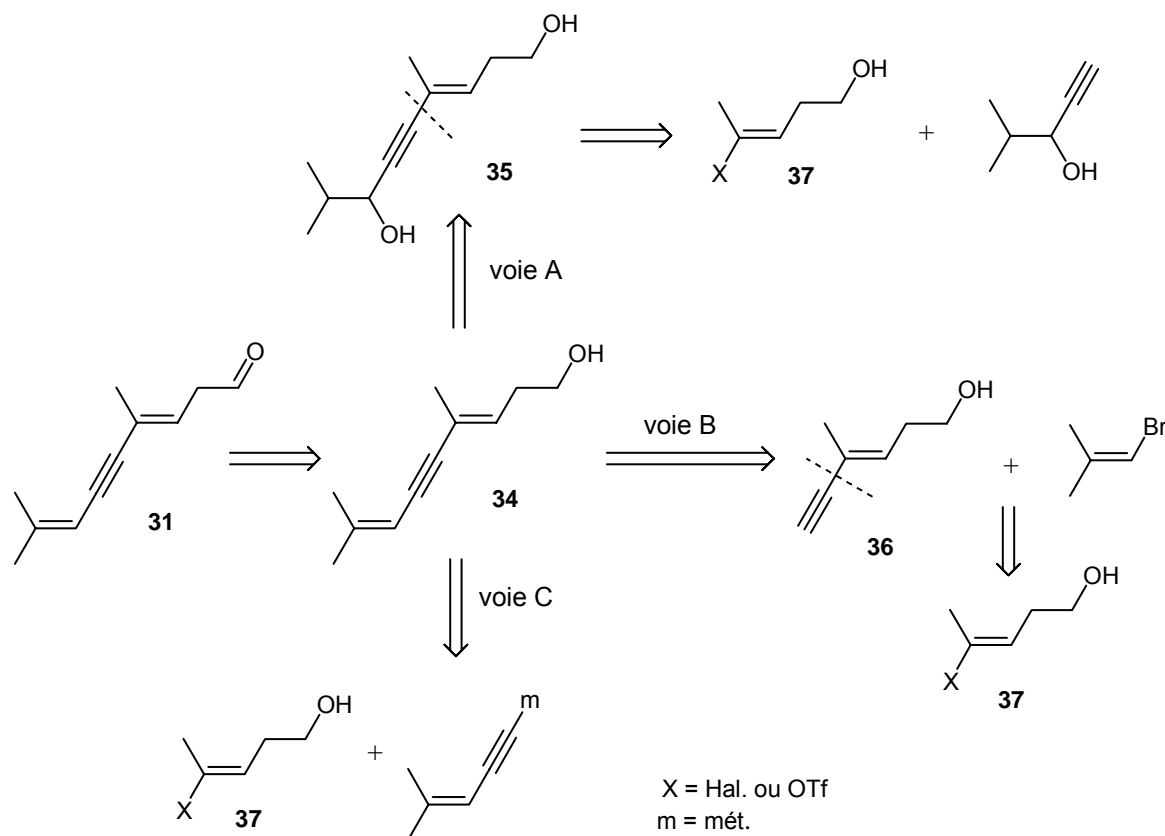


Schéma II-47 : Rétrosynthèse possible du (3E)-4,8-diméthylnon-3,7-dièn-5-ynal

La voie A consiste à obtenir un composé **35** comportant un motif hydroxylé en  $\alpha$  de la triple liaison que l'on éliminera ensuite par déshydratation à l'aide d'un mélange anhydride triflique/pyridine dans le dichlorométhane. Ce composé **35** peut-être issu d'une réaction de couplage sp-sp<sup>2</sup> entre un halogénure ou un triflate vinylique **37** et le 3-méthylpropyn-3-ol, qui est commercial.

La voie B repose sur un couplage sp-sp<sup>2</sup> entre un ényinol **36** et le 1-bromo-3-méthylpropène commercial. L'ényinol **36** pourrait être obtenu aussi par un couplage sp-sp<sup>2</sup> à partir d'un halogénure ou d'un triflate vinylique **37** et de l'acétylène.

La formation du (3E)-4,8-diméthylnon-3,7-dièn-5-ynol **34** peut aussi être envisagée selon un couplage entre un halogénure ou un triflate vinylique **37** avec un motif ényne déjà constitué (voie C).

Notre démarche s'est plutôt orientée sur les voies A et B : nous possédons les techniques, les méthodes et certains des réactifs déjà utilisés pour la synthèse de Taxifolial A et d'Isotaxifolial D. Ces voies ont aussi l'avantage de partir d'un motif commun à tous : un dérivé d'un halogénure ou d'un triflate vinylique **37** dérivé du pent-3-énol.

## b) Rétrosynthèse des fragments Est

Les fragments Est, tous différents, donnent leur spécificité aux différents métabolites. Malgré leurs différences, ces fragments présentent des analogies structurales. Ils possèdent une chaîne à quatre atomes de carbone, avec au moins une insaturation et au moins deux atomes d'oxygène sur chacun des carbones terminaux (*schéma II-48*).

Pour trois des six fragments (*schéma II-48, droite*), nous pouvons observer plus exactement un motif but-2-ène de même stéréochimie comportant au moins un groupement acétyle en position terminale montrant que ces fragments peuvent être issus d'une molécule unique, et commerciale, le but-2-yn-1,4-diol.

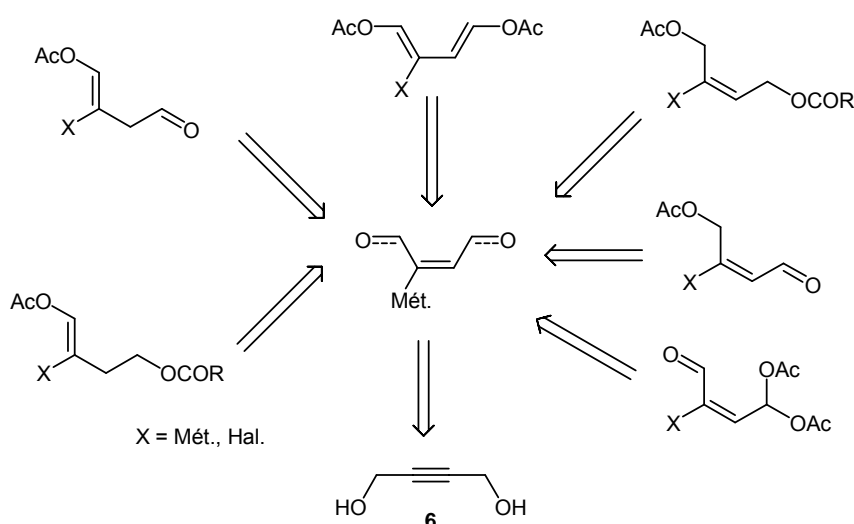


Schéma II-48 : Rétrosynthèse proposée pour les synthons Est

Deux autres fragments (*schéma II-48, gauche*) présentent un motif but-1-ène avec un groupement acétyle toujours en position 1. Ce sont donc des acétates d'énol. De plus, ils possèdent la même stéréochimie. Ces deux fragments coïncident pratiquement aux fragments précédents à cette différence près que la double liaison est localisée en position 1 et non pas en 2.

Néanmoins, on peut envisager une synthèse à partir du même précurseur. Elle conduit à un composé but-2-èn-1,4-diol dont nous effectuerons une migration de la double liaison en position 1 afin de créer un énol. Ce but-2-èn-1,4-diol aurait le même précurseur que précédemment le but-2-yn-1,4-diol **6**.

Pour le composé diacétoxybutadiène (*schéma II-48, centre-haut*), tout laisse à penser que le précurseur sera aussi le but-2-èn-1,4-diol. A ce moment là, il faudra alors créer une nouvelle double liaison tout en délocalisant celle présente en position 2.

En conclusion, la stratégie de synthèse des différents fragments Est va s'articuler autour d'un motif but-2-ène substitué par un métal ou un halogène sur la partie vinylique. Par des stratégies de protection, de déprotection et de placement de double liaison, nous espérons obtenir les fragments Est nécessaires pour accéder aux différents métabolites.

### 3. Troisième voie rétrosynthétique

Compte tenu des problèmes mentionnés précédemment, et anticipés, nous avons envisagé une troisième voie. En effet, pour éviter de probables problèmes de stabilité de l'aldéhyde polyinsaturé (3*E*)-4,8-diméthylnon-3,7-dièn-5-ynal **31**, nous pouvons prévoir une déconnexion conduisant à un diényne portant un groupement partant (halogène, tosylo, mésyle ...). Son précurseur en serait en fait la forme alcool d'Isotaxifolial D **29**.

Cette déconnexion conduit aussi à un formyle connecté à un motif butène ou butadiène. En examinant ce dernier fragment, nous pouvons constater que celui-ci peut être issu du même précurseur halogéné ou métallique que pour les fragments Est décrits ci-dessus : un vinylstannane par exemple.

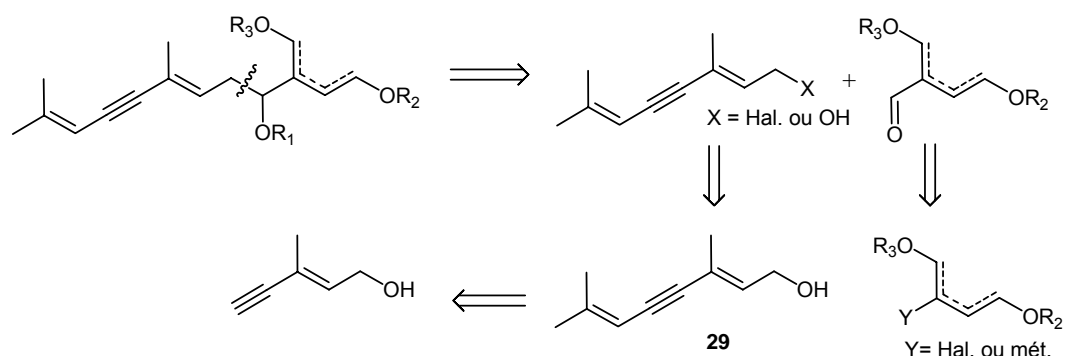


Schéma II-49 : Troisième voie envisageable

## B. Synthèse du (3*E*)-4,8-diméthylnon-3,7-dièn-5-ynal **31**

Comme nous l'avons vu dans dans la rétrosynthèse du fragment commun (cf. *paragraphe IV.A.2.a*), le (3*E*)-4,8-diméthylnon-3,7-dièn-5-ynal **31** peut être obtenu par oxydation de l'alcool correspondant.

### 1. Synthèse du (3*E*)-4,8-diméthylnon-3,7-dièn-5-yn-1-ol **34** selon la voie A

La première étape pour construire l'alcool **34** est la préparation de l'halogénure, ou du triflate vinylique comportant la régio et la stéréochimie désirées. Dans la littérature, il existe

peu de méthodes directes pour obtenir un vinyltriflate ou un halogénure vinylique **37** stéréo et régiosélectivement. Toutefois on rencontre dans la littérature plusieurs méthodes pour obtenir régio et stéréosélectivement le vinylstannane (*E*)-4-(tri-*n*-butylstannyl)pent-3-èn-1-ol **3**. Ce dernier peut être aisément transformé en iodure vinylique par échange halogène/métal.

Les travaux développés par Parrain et *al.*<sup>67,68</sup> ont montré qu'il est possible d'obtenir régio et stéréosélectivement ce vinylstannane **3** (schéma II-50) en configuration (*E*) en faisant réagir le pent-3-yn-1-ol **2**, acquis au préalable par méthylation du but-3-ynol **1** à l'aide de l'acétylure de lithium, par une réaction de stannylicupration avec le réactif de Lipshutz (ajout de méthanol et réaction à -40°C). Cette réaction conduit à une régiosélectivité de 91/9 avec un rendement de 88%.

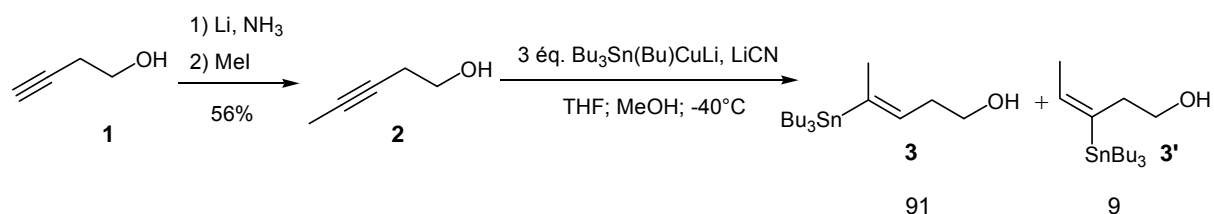


Schéma II-50 : Préparation du vinylstanne **3** développé par Parrain et *al.*

Pancrazi a décrit une autre méthode plus stéréosélective et régiosélective<sup>69,70</sup>, basée sur un réarrangement de Kocienski<sup>71,72</sup>.

Pancrazi a obtenu en une seule étape le composé (*E*)-4-(tri-*n*-butylstannyl)pent-3-èn-1-ol **3** à partir du 2,3-dihydrofurane. Pour cela, ce dihydrofurane a été lithié régiosélectivement par le *tert*-butyllithium, puis mis en présence d'un cyanostannylicuprate de lithium, (Bu<sub>3</sub>Sn)<sub>2</sub>CuCNLi<sub>2</sub> ou (Bu<sub>3</sub>Sn)(Bu)Cu(CN)Li<sub>2</sub>, afin de former sélectivement un intermédiaire cuprate. Cet intermédiaire est piégé par l'ajout d'un excès d'iodométhane. Le produit de méthylation est obtenu avec une stéréosélectivité de 100% avec un rendement de 75% en utilisant (Bu<sub>3</sub>Sn)(Bu)Cu(CN)Li<sub>2</sub> (schéma II-51).

<sup>67</sup> Commeiras, L.; Santelli, M.; Parrain, J.-L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1713-1715.

<sup>68</sup> Commeiras, L.; Bourdron, J.; Douillard, S.; Barbier, P.; Vanthuyne, N.; Peyrot, V.; Parrain, J.-L. *Synthesis* **2006**, 166-181.

<sup>69</sup> Fargeas, V.; Le Ménez, P.; Berque, I.; Ardisson, J.; Pancrazi, A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6613-6634.

<sup>70</sup> Le Ménez, P.; Fargeas, V.; Poisson, J.; Ardisson, J.; Lallemand, J.-Y.; Pancrazi, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7767-7770.

<sup>71</sup> Kocienski, P. J.; Pritchard, M.; Wadman, S.; Whitby, R. J.; Yeastes, C. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 3419-3429.

<sup>72</sup> Kocienski, P.; Wadman, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2363-2365.

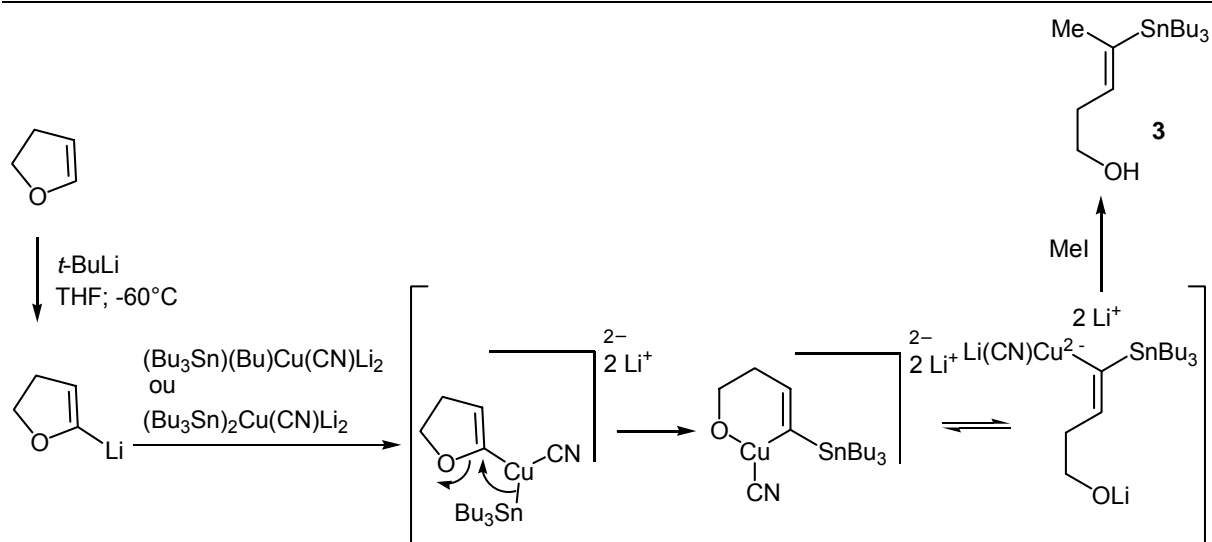


Schéma II-51: Mécanisme proposé par Pancrazi pour l'obtention du vinylstannane

(*E*)-4-(tri-*n*-butylstannyl)pent-3-èn-1-ol **3**

Compte tenu de cette excellente sélectivité, nous avons opté pour la méthode de Pancrazi. Elle s'est avérée parfaitement reproductible, mais nous avons observé la présence de 5% d'isomère *Z* séparable par chromatographie.

Le (*E*)-4-(tri-*n*-butylstannyl)pent-3-èn-1-ol **3** a été aisément transformé en iodure de vinyle **4**, par un échange halogène/métal (*schéma II-52*).

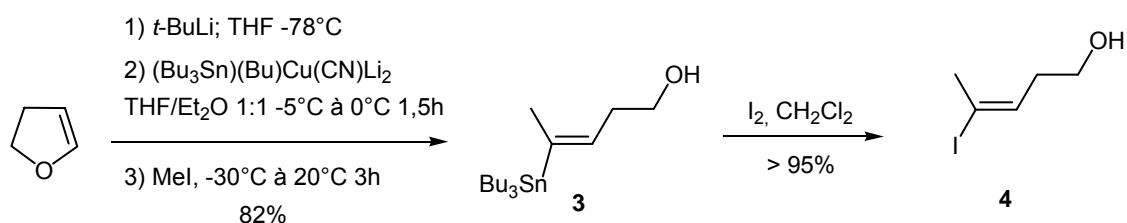


Schéma II-52: Application de la formation de l'iodure vinylique **4** à partir du 2,3-dihydrofuran

A partir de l'iodure vinylique **4**, il a été possible d'obtenir le composé **35** possédant un groupement hydroxyle en  $\alpha$  de l'alcyne. Pour cela, l'iodure vinylique **4** a été soumis à un couplage  $sp-sp^2$  avec le 4-méthylpent-1-yn-3-ol (*schéma II-53*). L'énynediol **35** a ainsi été obtenu avec un excellent rendement (90%). L'alcool primaire de ce composé a ensuite été protégé sélectivement avec le chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle dans les conditions classiques pour conduire au composé protégé **38**.



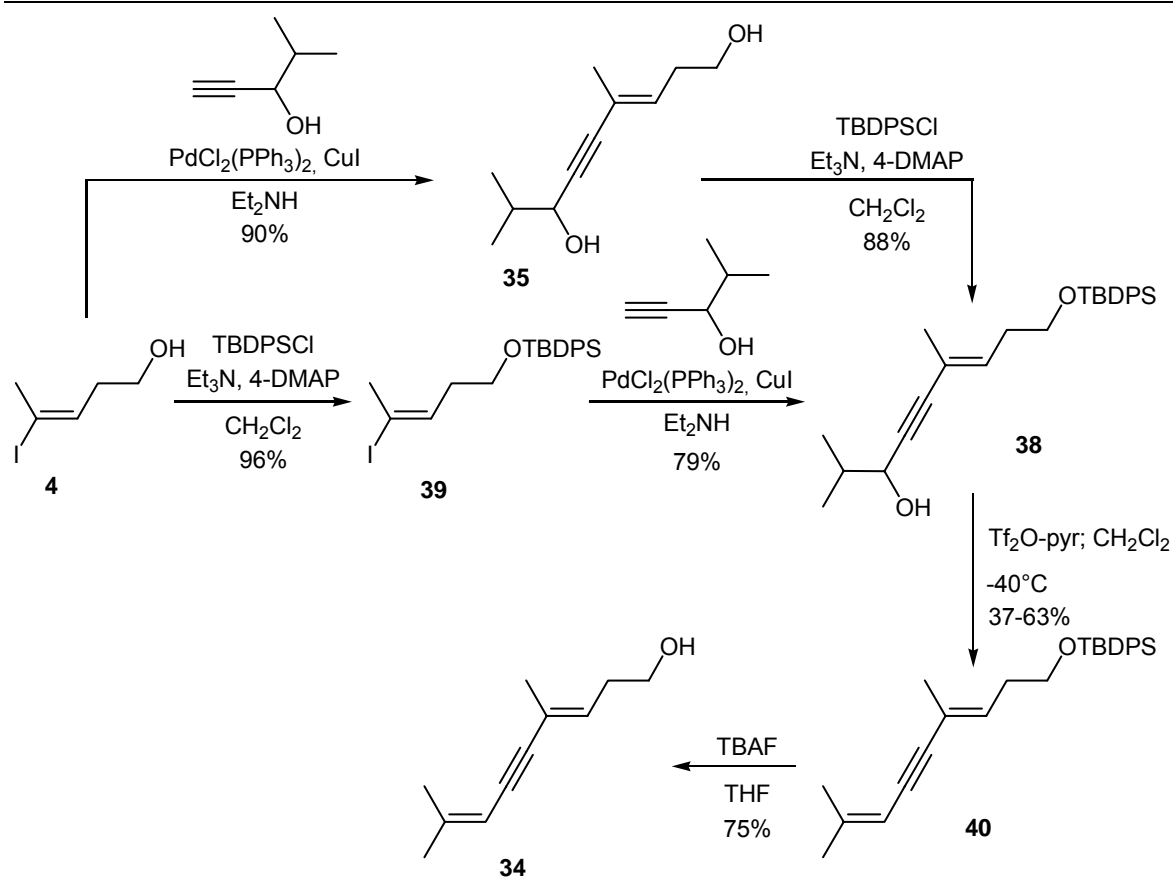


Schéma II-53 : Préparation du précurseur diénynol homologué **34** par voie d'élimination

Alternativement, le groupement hydroxyle de **4** a été en premier protégé par le chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle quantitativement pour donner l'intermédiaire **39** qui à son tour a subi un couplage sp-sp<sup>2</sup> avec le 4-méthylpent-1-yn-3-ol pour aboutir au même composé protégé **38**.

Le rendement sur ces deux étapes s'est révélé pratiquement indépendant de l'ordre des événements.

Tout comme dans le cas des préparations de Taxifolial D et d'Isotaxifolial D, nous avons effectué la formation de la deuxième double liaison par déshydratation à l'aide du mélange anhydride triflique/pyridine dans le dichlorométhane à -40°C. Cependant, sur le substrat **40**, cette méthode présente l'inconvénient d'être peu reproductible car après plusieurs réactions à différentes échelles (100 mg à 1 g), le composé protégé polyinsaturé **40** a été obtenu avec des rendements oscillant entre 37 et 63%.

Pour finir, le groupement hydroxyle a été libéré par déprotection avec le fluorure de tétrabutylammonium dans le THF pour donner le composé polyinsaturé diénynol **34**, stable, prêt à être oxydé en aldéhyde **31**.

Par cette voie, nous sommes parvenus au (3*E*)-4,8-diméthylnon-3,7-dièn-5-yn-1-ol **34** en 6 étapes à partir du 2,3-dihydrofurane avec un rendement global au mieux de 30% mais avec une stéréosélectivité de 100%.

## 2. Synthèse du (3*E*)-4,8-diméthylnon-3,7-dièn-5-yn-1-ol **34** selon la voie B

La voie précédente, étant relativement longue et trop aléatoire lors de l'étape d'élimination, nous avons exploré l'autre voie de synthèse, basée sur plusieurs couplages pallado-catalysés consécutifs.

Le premier objectif de cette voie, inspirée de la synthèse de Taxifolial D et d'Isotaxifolial, est de préparer directement le 4-méthylhex-3-èn-6-yn-1-ol **36** avec la bonne configuration (*E*).

Pour cela nous nous sommes de nouveau inspirés des travaux de Pancrazi qui, à partir de l'iodure vinylique **4** a réalisé un couplage de Stille<sup>73,74</sup> avec l'acétylure de tri-*n*-butylétain **41** catalysé par le tétrakis(triphénylphosphine) palladium dans le tétrahydrofurane pour donner le composé ényinol **36** (schéma II-54). D'après la littérature, d'excellents rendements aux alentours de 90% ont été obtenus pour cette réaction.

Nous avons donc réalisé le couplage sp-sp<sup>2</sup> entre ce composé **4** et l'acétylure de tri-*n*-butylétain **41**, préparé au préalable par réaction organomagnésienne entre l'acétylène et le chlorure de tributylétain dans le tétrahydrofurane à -78°C<sup>75</sup>. Bien que cette réaction ait été réalisée dans des conditions opératoires similaires à celles décrites par l'équipe de Pancrazi, nous n'avons pas obtenu les rendements attendus.

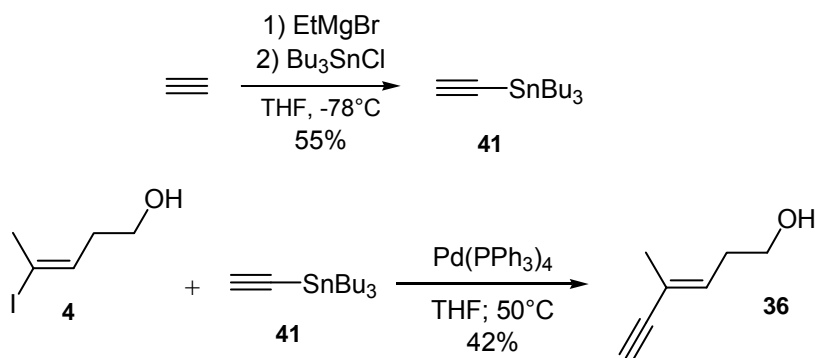


Schéma II-54 : Synthèse de l'ényinol **36** par la réaction de Stille

Par souci de comparaison et pour tester d'autres couplages ultérieurs, nous avons alors envisagé la préparation de l'ényinol **36** en engageant l'iodure vinylique **4** dans un

<sup>73</sup> Le Menez, P.; Berque, I.; Fargeas, V.; Ardisson, J.; Pancrazi, A. *Synlett* **1994**, 998-1000.

<sup>74</sup> Fargeas, V.; Le Menez, P.; Berque, I.; Ardisson, J.; Pancrazi, A. *Tetrahedron* **1996**, 52, 6613-6634.

<sup>75</sup> Brandsma, L.; Verkruijse, H. D. *Synthesis* **1999**, 1727-1728.

couplage de Sonogashira avec le triméthylsilylacétylène. Ce couplage a conduit aisément au substrat ényne protégé **42** avec un bon rendement de 75%. Durant cette réaction de Sonogashira, il a été remarqué, par CCM, l'apparition d'un produit secondaire **43** un peu plus apolaire (*cf. après*).

Il est à noter que cet acétylénique silylé **42** peut servir de substrat pour un couplage sp-sp<sup>2</sup> avec le 1-iodo-2-méthylprop-1-ène ou le triflate de 2-méthylprop-1-ène, dans les conditions de catalyse au palladium et à l'argent développées au sein de notre laboratoire<sup>76</sup>.

Nous sommes néanmoins restés dans l'optique d'obtenir facilement et rapidement le composé diényinol **34**. Nous avons alors soumis l'ényinol **42** à une déprotection pour obtenir l'alcyne vrai **36**, qui à son tour a été soumis à une seconde réaction de Sonogashira en présence du 1-bromo-2-méthylpropène. Ce second couplage sp-sp<sup>2</sup> de Sonogashira a donné avec un bon rendement de 73% le diényinol **34** désiré.

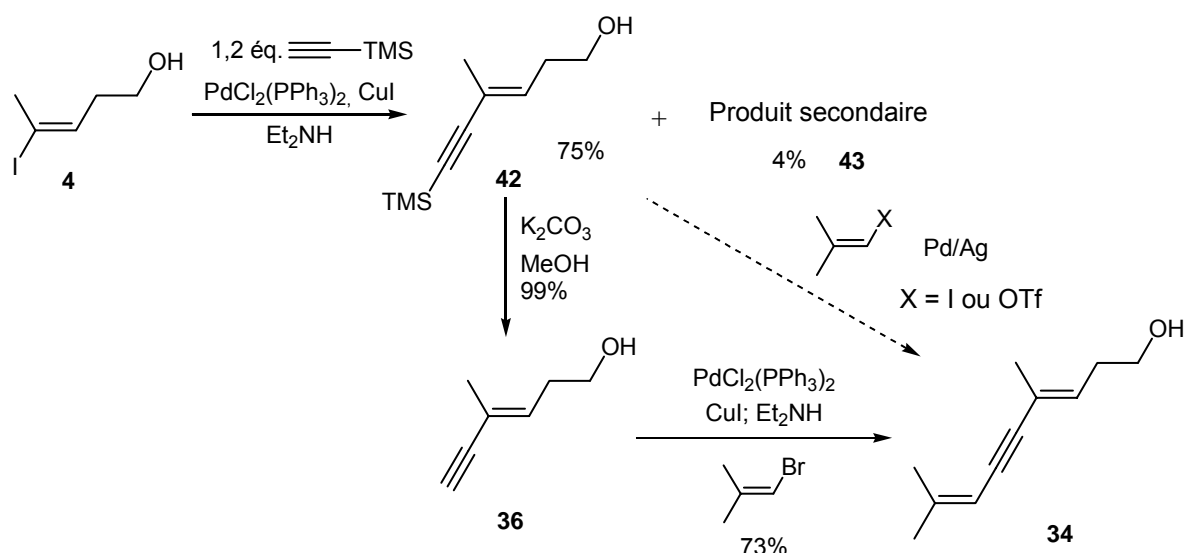


Schéma II-55 : Synthèse du (3E)-4,8-diméthylnon-3,7-dièn-5-yn-1-ol **34** par couplages de Sonogashira

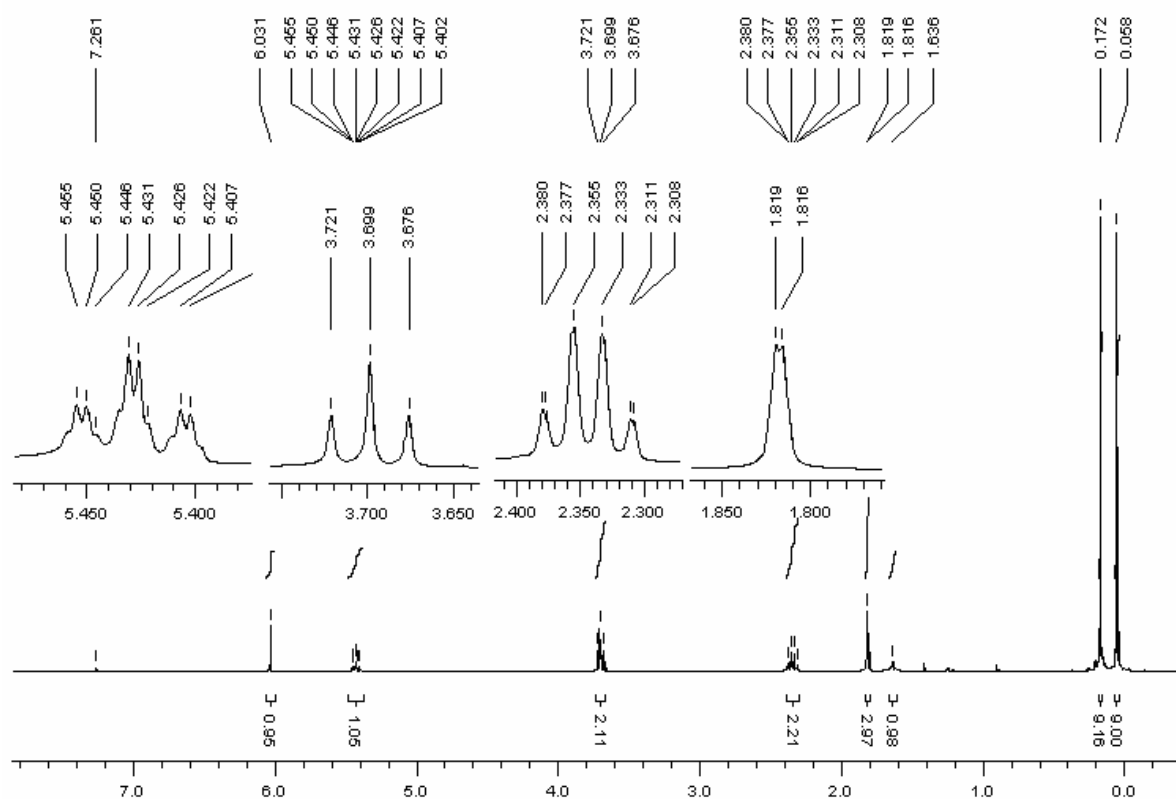
Par cette voie de synthèse faisant intervenir deux réactions de Sonogashira successives, nous avons pu former le composé **34** de l'intermédiaire commun, en seulement 5 étapes avec un rendement global de 43% à partir du dihydrofurane. Cette voie a permis d'éviter les étapes de protection-déprotection et a conduit ainsi rapidement au diényinol **34**.

<sup>76</sup> Halbes U.; Bertus P.; Pale P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8641-8644

Devant l'efficacité de cette méthode, nous avons réitéré en plus grande quantité le couplage sp-sp<sup>2</sup> entre le triméthylsilylacétylène et l'iodure vinylique **4** (3 g) pour obtenir le composé **42** dans les mêmes conditions. A cette différence que durant la synthèse, nous avons modifié le nombre d'équivalents de triméthylsilylacétylène, le faisant passer de 1,2 équivalents à 1,6 équivalents.

Après purification, nous n'avons obtenu le composé **42** qu'avec un rendement de 50%. Par contre, nous avons isolé le produit secondaire **43** mentionné précédemment avec cette fois un rendement de 31%.

Obtenu de façon non négligeable par ce mode opératoire, nous avons ainsi pu procéder à une analyse complète de ce produit secondaire. Lors de l'analyse du spectre <sup>1</sup>H, nous avons observé de grandes similitudes spectrales avec le composé **42** mais l'existence d'un nouveau singulet à 0,06 ppm intégrant pour 9 protons, signal caractéristique d'un groupement TMS, apparaît clairement. De même, nous avons constaté la présence d'un nouveau singulet à 6,03 ppm intégrant pour 1 proton (*schéma II-56*), signal suggérant l'existence d'un autre proton vinylique isolé des autres protons. En <sup>13</sup>C, les mêmes constats ont été faits. Nous avons pu noter la présence d'un signal des carbones d'un triméthylsilyle à -0,01 ppm, d'un carbone vinylique à 125,3 ppm et surtout la présence de carbones quaternaires acétyléniques à 93,87 ppm et à 106,49 ppm.



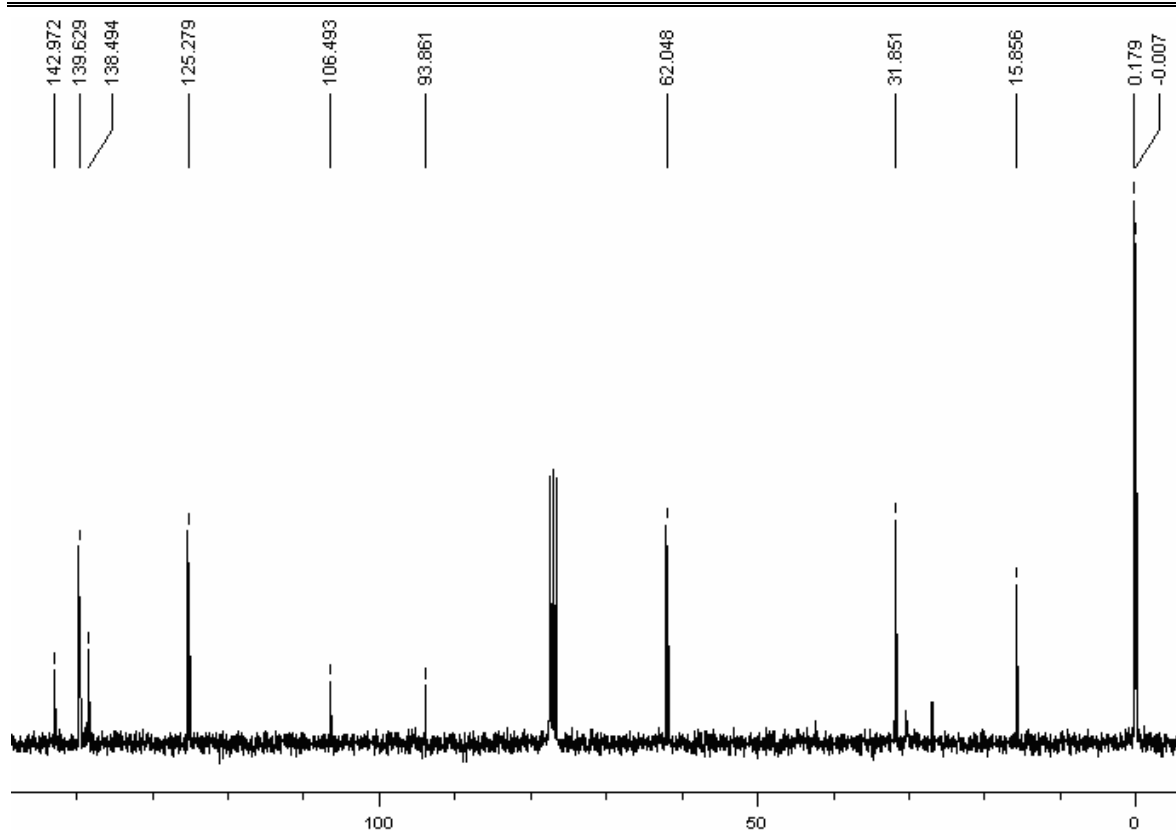


Schéma II-56 : RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  du produit secondaire 43

Ces informations nous ont dirigés vers une molécule présentant un motif triméthylsilylacétylène qui, nous le supposons, se serait additionné sur la triple liaison. A ce moment plusieurs structures sont envisageables (*schéma II-57*). La spectrométrie de masse nous a permis de vérifier la masse molaire du produit et corroborer cette hypothèse.

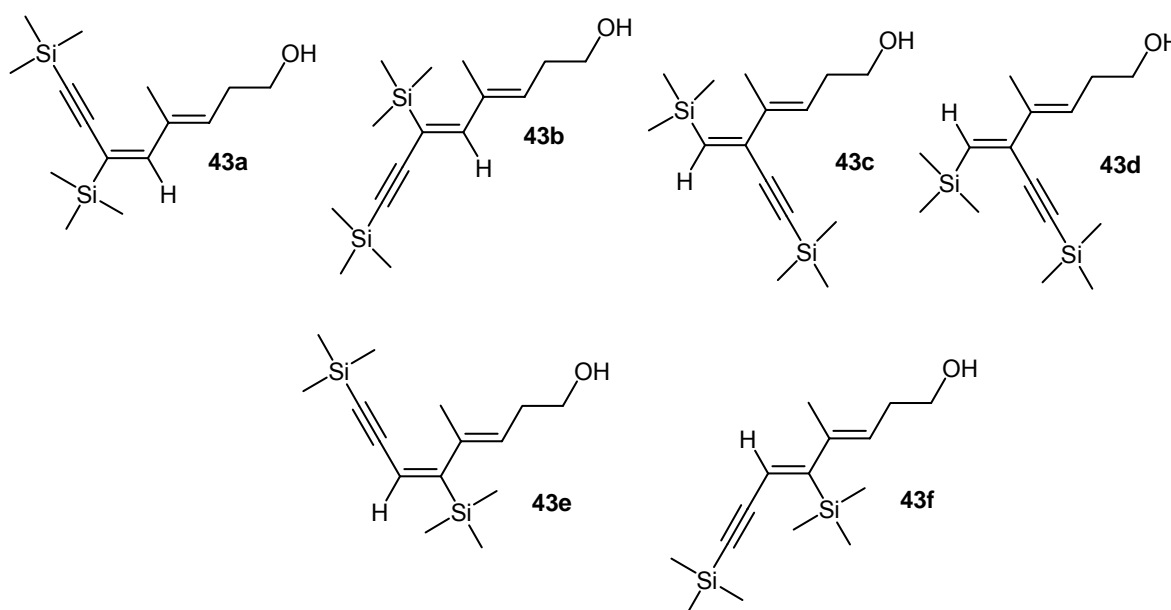


Schéma II-57 : Ensemble de molécules possibles de 43

Afin de déterminer la structure exacte de la molécule, nous avons procédé à diverses analyses par RMN multidimensionnelle.

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'enchaînement carboné de la molécule. Le spectre HMBC a montré que le proton qui résonne à 6,03 ppm (proton vinylique adjacent à la chaîne aliphatique) corrèle successivement avec deux carbones quaternaires que l'on suppose vinyliques (138,5 ppm et 142,9 ppm). De même les protons du méthyle vinylique corrélient avec les deux mêmes carbones quaternaires. Tout laisse à penser que ces deux carbones quaternaires se suivent et donc les structures **43a** et **43b** peuvent être éliminées.

Seule la séquence RMN ROESY peut nous fournir les informations nécessaires pour trancher entre les autres possibilités. Le spectre ROESY n'a montré aucune corrélation entre le signal à 6,03 ppm (pic n°5) CH vinylique et les protons du méthyle vinylique à 1,82 ppm (pic n°4). Donc les structures **43d** et **43f** peuvent être alors éliminées. Par contre une corrélation des méthyles du TMS à 0,06 ppm (pic n°7) est observée avec les protons aliphatiques de la molécule. Par ailleurs une corrélation longue distance HMBC montre que ces mêmes protons couplent avec le carbone quaternaire à 142,97 ppm. Par conséquent, le carbone quaternaire à 142,97 ppm porte un groupement triméthylsilyle. Par élimination, nous sommes arrivés à la structure **43e**. L'obtention d'un tel produit reste néanmoins surprenante.

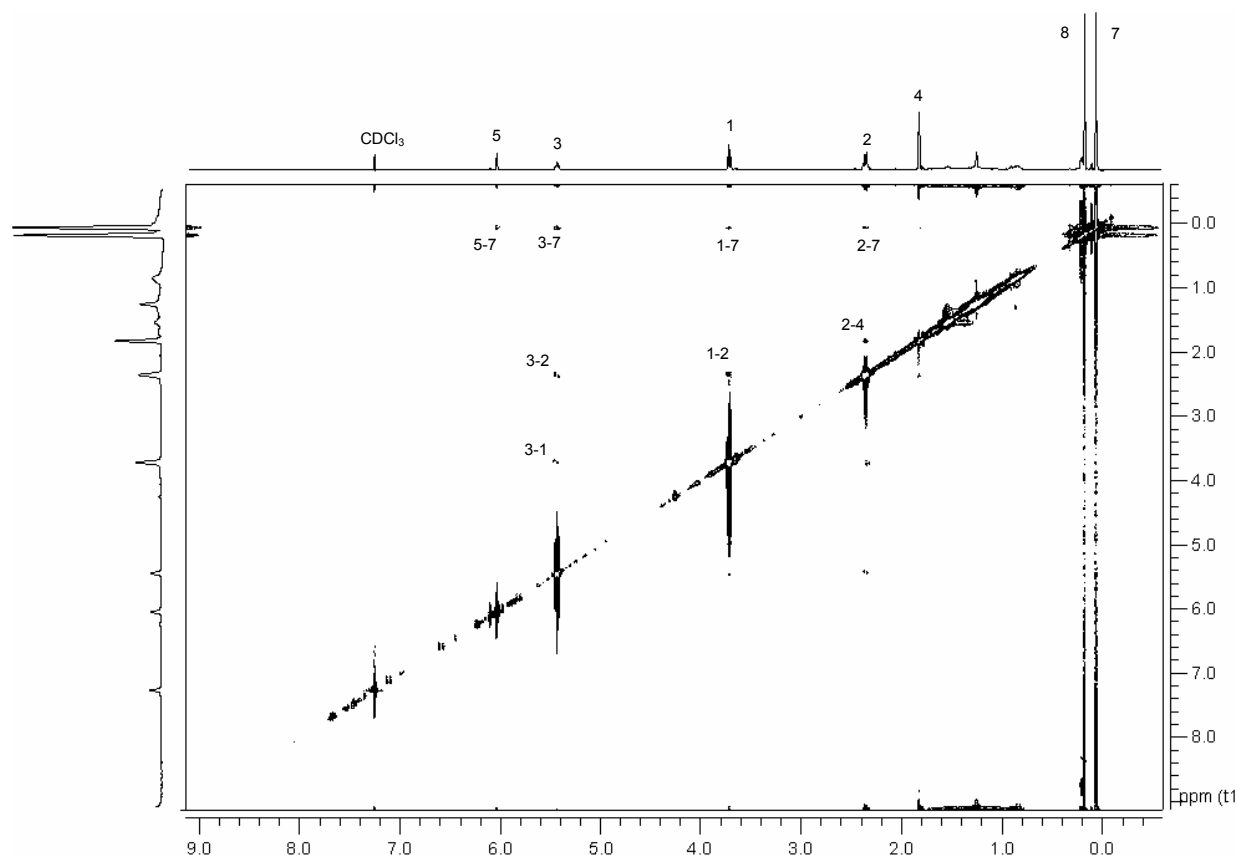
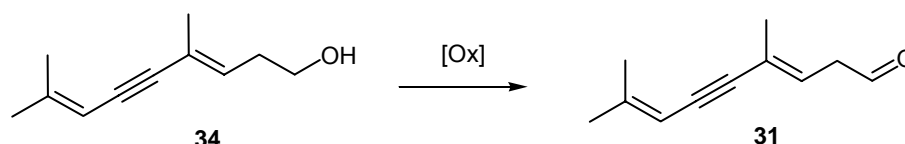


Schéma II- 58 : Spectre RMN ROESY du produit 43

### 3. Obtention du (3E)-4,8-diméthylnon-3,7-dièn-5-ynal : 31

Pour achever la synthèse du (3E)-4,8-diméthylnon-3,7-dièn-5-ynal **31**, il ne reste plus qu'à effectuer l'oxydation du diénynol **34** en aldéhyde. Compte tenu de la présence du système diényne et de la fragilité des composés, diverses oxydations douces ont dû être testées (Tableau II-5).



N°	Oxydant	Conditions	Résultats <sup>a</sup>			
			34	31	observations	
1	IBX	AcOEt 70°C	0%	0%	dégradation	
2	IBX	DMSO T.A.	≈100%	0%	-	
3	Pyridine.SO <sub>3</sub>	Parikh- Doering	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	≈90%	Traces	dégradation
4	NMO + cat. TPAP	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	≈100%	0%	-	
5	Dess- Martin	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	≈5%	≈90%	dégradation	

a : Observations réalisées par RMN <sup>1</sup>H

Tableau II-5 : Tableau d'oxydations du substrat 34

Dans un premier temps, nous avons testé une oxydation à l'aide de l'IBX (acide o-iodoxybenzoïque) précurseur du réactif de Dess-Martin<sup>77</sup>.

Depuis peu de temps, l'IBX est couramment utilisé en chimie organique car il présente les mêmes propriétés oxydantes que le réactif de Dess-Martin dans l'oxydation douce d'alcool primaire et secondaire<sup>78a-e</sup>. Ce réactif est facilement accessible, non dangereux et peu onéreux comparé au réactif de Dess-Martin.

<sup>77</sup> (a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.

(b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287.

<sup>78</sup> (a) Frigerio, M.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019-8022.

(b) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S.; Palmisano, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272-7276.

La préparation de l'IBX est réalisée par oxydation de l'acide iodobenzoïque (IB) par l'oxone<sup>79</sup> pour former l'intermédiaire IBA (acide iodoso benzoïque) qui a son tour est oxydé par l'oxone pour former l'acide 2-iodoxybenzoïque (IBX). Cette méthode de préparation a été préférée à la préparation de l'IBX par oxydation avec le KBrO<sub>3</sub> en milieu acide ce réactif étant classé comme agent cancérigène (R-45).

L'IBX obtenu servira par la suite de précurseur pour synthétiser le réactif périodinane de Dess-Martin (DMP) par acétylation de l'iode<sup>80</sup>.

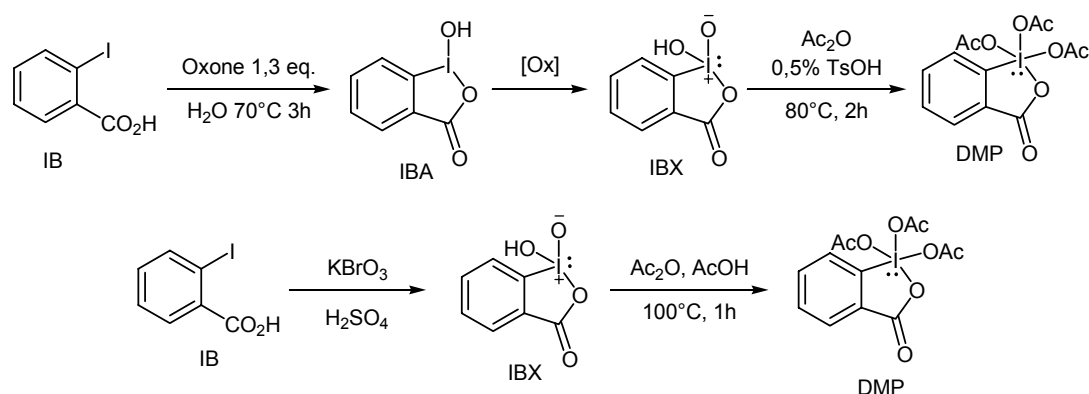


Schéma II-59 : Synthèse de l'IBX et du réactif de Dess-Martin

Dans une publication de 2002, J. D. More et N. S. Finney<sup>81</sup> ont démontré qu'il est nécessaire d'effectuer les oxydations d'alcool primaire et secondaire en aldéhyde et cétone par l'IBX à température élevée dans des solvants comme l'acétate d'éthyle (AcOEt), ou le 1,2 dichloroéthane (DCE). En effet, dans les conditions de température ambiante, ce réactif n'est pas soluble dans ces solvants. Cette particularité a été utilisée car en refroidissant à température ambiante (T.A.), l'IBX et le sous-produit IBA précipitent. Par simple filtration, il est ainsi possible de purifier le produit d'oxydation, récupérant dans le même temps l'IBA qui peut être réoxydé pour régénérer à nouveau de l'IBX.

Nous avons donc essayé d'adapter cette méthode d'oxydation à notre substrat. Cependant cette méthode ne s'est pas révélée applicable (*entrée 1, tableau II-5*). En effet, la RMN n'a montré aucune trace de produit désiré, ni d'ailleurs du produit de départ. Tout mène à penser que l'aldéhyde a bien été formé mais qu'il n'a pas supporté des températures de l'ordre de 70°C.

(c) De Munari, S.; Frigerio, M.; Santagostino, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9272-9279.

(d) Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2812-2814.

(e) Nicolaou, K. C.; Baran, P.S.; Zhong, Y.-L.; Barluenga, S.; Hunt, W. K.; Kranich, R.; Vega, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2233-2244.

<sup>79</sup> Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.

<sup>80</sup> Ireland, R. E.; Liu, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899-2899.

<sup>81</sup> More, J. D.; Finney, N. S. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3001-3003.



Pour éviter de chauffer le milieu réactionnel, nous avons employé les conditions d'oxydation d'IBX dans le DMSO, dans lequel il est soluble. Malheureusement, nous n'avons observé aucune oxydation (*entrée 2, tableau II-5*). L'IBX ne semble pas être approprié pour l'oxydation de ce type de substrat.

Nous avons adopté l'oxydation de Parikh-Doering<sup>82,83,84</sup> qui utilise comme réactif un complexe pyridine-SO<sub>3</sub> commercial et stable. Il est à noter que l'on trouve de plus en plus cette oxydation dans la littérature, dans la synthèse de produits d'origine naturelle car les conditions sont douces (à température ambiante sans autre réactif ce qui est un avantage par rapport à la réaction de Swern<sup>85</sup>). Cette méthode a conduit seulement à des traces de l'aldéhyde désiré, mais l'alcool reste très majoritaire (*entrée 3, tableau II-5*).

Nous avons alors testé l'oxydation douce de Ley, qui implique une catalyse par le perruthénate tétrapropylammonium (TPAP) en présence de *N*-méthylmorpholine-*N*-oxyde (NMO). Dans la littérature<sup>86</sup>, cette méthode s'est montrée efficace alors que les réactions de type Swern sont restées inefficaces. A son tour, cette oxydation, appliquée à notre substrat, n'a pas donné les résultats escomptés (*entrée 4, tableau II-5*).

Possédant de l'IBX en grande quantité, nous avons élaboré le réactif de Dess-Martin selon la préparation utilisant l'anhydride acétique avec l'acide *p*-toluènesulfonique (TsOH)<sup>87</sup>. Cet oxydant s'est avéré capable d'oxyder l'alcool polyinsaturé (*entrée 5, tableau II-5*). L'analyse RMN <sup>1</sup>H du produit obtenu par cette oxydation a indiqué la présence de 90% d'aldéhyde **31**, 5% d'alcool **34** restant, et de 5% de sous-produits non identifiables, dont des sous-produits issus de la dégradation du réactif de Dess-Martin.

Une expérience simple a confirmé la fragilité de l'aldéhyde. Sur un même échantillon, nous avons réalisé successivement divers spectres RMN et chaque nouveau spectre a présenté une augmentation du pourcentage d'impuretés; ceci témoigne que l'aldéhyde obtenu est instable et doit par conséquent être engagé rapidement, après oxydation, dans une réaction ultérieure. A ce jour, le meilleur résultat obtenu est l'oxydation de Dess-Martin.

---

<sup>82</sup> Parikh, J.P.; Doering, W.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505-5507.

<sup>83</sup> Evans, P. A.; Murthy, V. S.; Roseman, J. D.; Rheingold, A. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 3175-3177.

<sup>84</sup> Evans, D. A.; Ripin, D. H.; Halstead, D. P.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6816-6826.

<sup>85</sup> Huang, S. L.; Mancuso, A. J.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482.

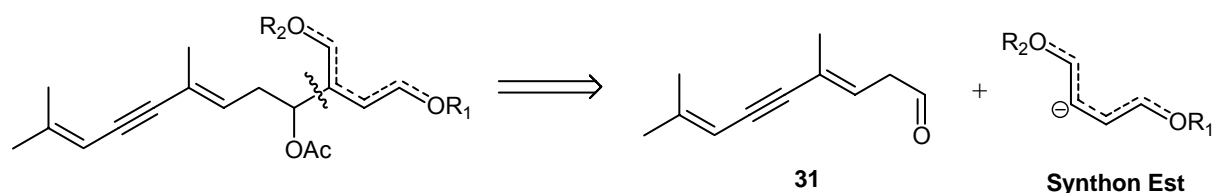
<sup>86</sup> (a) Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, 639-666.

(b) Griffith, W. P.; Ley, S. V. *Aldrichimica Acta* **1990**, *23*, 13-19.

<sup>87</sup> Ireland, R. E.; Longbin, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899-2899.

## C. Synthèse des fragments Est

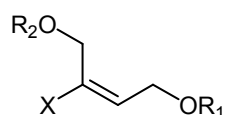
Nous avons mis au point une méthode pour préparer l'aldéhyde polyinsaturé **31**, base de l'ensemble de tous les métabolites. Comme nous l'avons vu dans l'analyse rétrosynthétique, ces métabolites devraient être accessibles via la formation d'une liaison C-C entre le carbone porteur du groupement acétate homoallylique et le carbone vinylique. Il reste donc à synthétiser divers équivalents anioniques de la partie dioxybutène, les fragments Est.



Nous avons décidé d'introduire un groupement tributylétain ou un groupement iodeure comme précurseur du centre anionique nécessaire à la condensation finale.

### 1. Pour la synthèse d'un métabolite lipidique issus de *C. prolifera* et de Taxifolial A issus de *C. taxifolia*

Pour une des séries de métabolites lipidiques issus de *C. prolifera* et pour Taxifolial A issus de *C. taxifolia*, le fragment Est adéquat est un substrat du type (*E*)-2-métallo ou halogéno but-2-èn-1,4-diol.



X = SnBu<sub>3</sub> ou I

#### a) Rappel bibliographique

Il existe dans la littérature très peu de techniques pour obtenir un (*E*)-halogéno-but-2-èn-1,4-diol. La plupart des réactions correspondant à des hydrohalogénations ne sont pas stéréosélectives. La seule synthèse décrite consiste à effectuer l'iodation d'un composé vinylstannane justement sur un composé (*E*) but-2-èn-1,4-diol<sup>88</sup> par échange étain/iode.

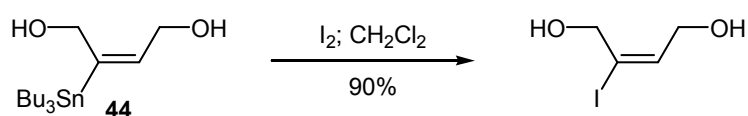


Schéma II-60 : Obtention (*E*)-2-iodobut-2-èn-1,4-diol

A l'inverse, les techniques pour obtenir le vinylstannane **44** ci-dessus ne manquent pas.

- L'une des toutes premières méthodes est l'utilisation du stannylcuprate de Piers<sup>89,90</sup>,  $\text{Bu}_3\text{SnCu.Me}_2\text{S.LiBr}$ , qui convertit stéréospécifiquement le but-2-yn-1,4-diol **6** par une *syn*-addition avec un rendement de 62%<sup>91</sup> (schéma II-61).

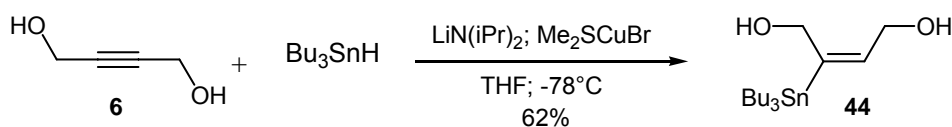


Schéma II-61 : *syn*-hydrostannylation du but-2-yn-1,4-diol **6** selon Piers<sup>90,91</sup>

- Lipshutz ensuite a démontré que l'utilisation d'un tributylméthylcyanocuprate de lithium ( $(n\text{-Bu}_3\text{Sn})(\text{Me})\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ ) sur le but-2-yn-1,4-diol **6** donne aussi une *syn*-addition avec un rendement de 87%<sup>92</sup> (schéma II-62).

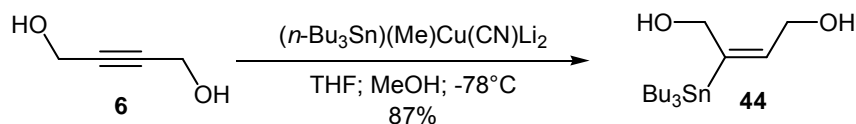


Schéma II-62 : *syn*-hydrostannylation du but-2-yn-1,4-diol **6** selon Lipshutz

- Cependant, Zhang et Balavoine ont établi la première *syn*-hydrostannylation catalytique du but-2-yn-1,4-diol **6**. Cette hydrostannylation s'effectue en utilisant de l'hydruure de tributylétain et des proportions catalytiques de  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ . Cette réaction est très avantageuse car elle permet d'obtenir facilement le produit désiré **44** à température ambiante<sup>93</sup> (schéma II-63).

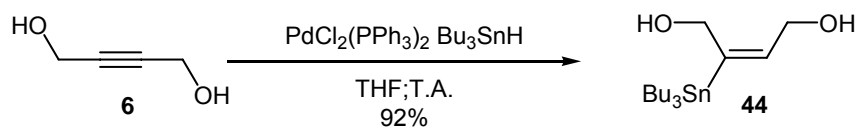


Schéma II-63 : *syn*-hydrostannylation du but-2-yn-1,4-diol **6** selon Balavoine

## b) Synthèse des fragments

Les conditions opératoires et le rendement nous paraissant très intéressants, nous nous sommes appuyés sur les travaux de Balavoine pour préparer le précurseur du fragment Est adéquat. Cette synthèse conduit bien au seul vinylstannane **44**. Il a été obtenu avec un rendement de 92%.

<sup>88</sup> Sauer, E. L. O.; Barriault, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8569-8575.

<sup>89</sup> Piers, E.; Roztou, H.E. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4263-4264.

<sup>90</sup> Piers, E.; Chong, J. M. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1602-1604.

<sup>91</sup> Fleming, I.; Taddei M.; *Synthesis* **1985**, 898-899.

<sup>92</sup> Lipshutz, B.H.; Reuter, D. C.; Ellsworth E. L. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4975-4977.

<sup>93</sup> Zhang, H. X.; Guibé, F.; Balavoine, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1857-1867.

Ce composé **44** est alors soumis à une protection sélective du groupement hydroxyle en  $\beta$  de l'étain (*schéma II-64*). Ce groupement *tert*-butyldiphénylesilyle a été préféré à d'autres groupements protecteurs pour sa taille et donc sa sélectivité mais aussi pour sa résistance à certaines conditions, notamment à des conditions acides contrairement à d'autres groupements silylés. Le chlorosilane correspondant, en présence d'imidazole, a conduit presque quantitativement au composé **45**.

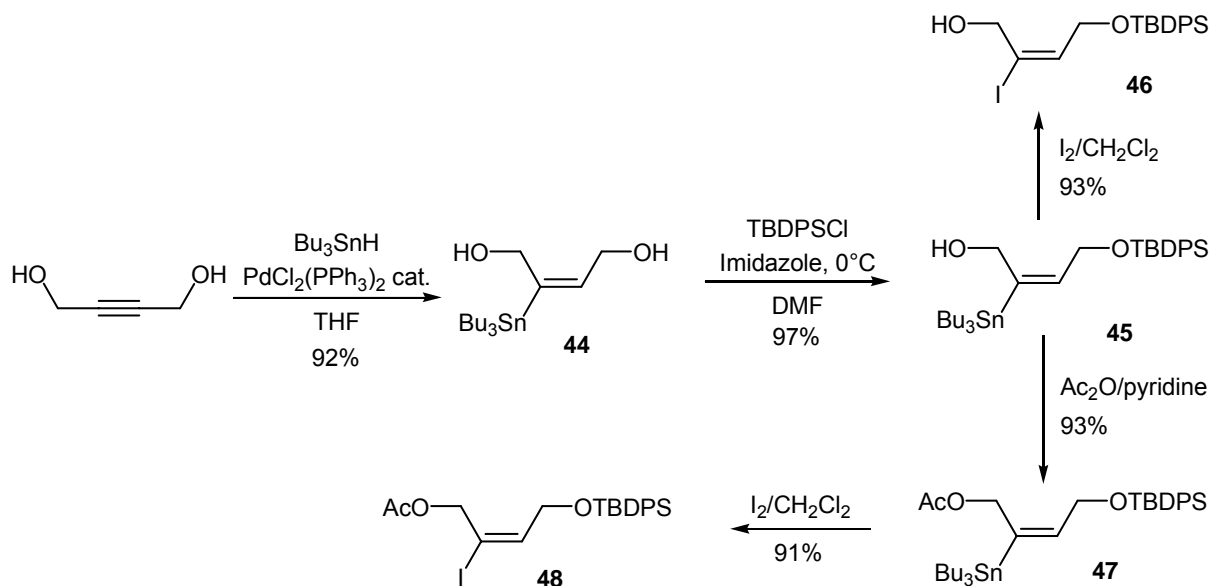


Schéma II-64:

Préparation fragments Est pour formation de Taxifolial A et d'un dérivé lipidique de *C. prolifera*

Il est à noter que cette réaction de protection doit s'effectuer à 0°C. Lors d'une protection sur grande quantité (6 g), le milieu n'a pas été suffisamment refroidi. A l'ajout de chlorure de *tert*-butyldiphénylesilyle, une réaction exothermique s'est produite. Dans ces conditions, nous ne sommes pas parvenus au composé stannylé **45** désiré, mais nous avons obtenu le composé déstannylé **49** (*schéma II-65*).

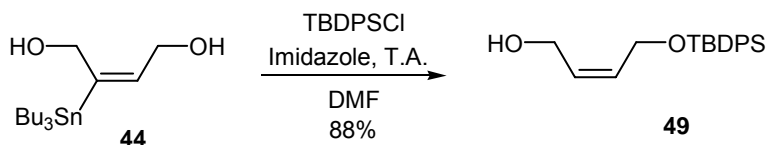


Schéma II-65 : Phénomène incontrôlé : déstannylation

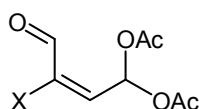
Le composé monoprotégé **45** est un composé clé pour accéder à différents métabolites. Tel quel, il sera utilisé directement dans une réaction d'alkylation par échange étain/lithium (*cf. paragraphe IV.D.*). Il a permis, par un simple échange étain/halogène, de donner le composé **46**, qui servira lui aussi (fragment Est) pour diverses alkylations.

D'autre part, le composé **45** a été protégé par un groupement acétyle par réaction avec l'anhydride acétique dans la pyridine. Le composé acétylé correspondant **47** a été ensuite halogéné par un échange étain/iode pour donner l'iodure vinylique diprotégé **48** (schéma II-64).

De fait, les composés **46**, **47** et **48** seront utilisés pour tester diverses réactions d'alkylations et dans le même temps voir l'influence de chaque groupement protecteur.

## 2. Pour la synthèse de Taxifolial C de *C. taxifolia*

L'analyse du fragment Est nécessaire pour accéder au Taxifolial C montre la présence d'un groupement *gem*-diacétate, un motif but-2-ène et un aldéhyde.



La probable fragilité de cet aldéhyde conjugué impose d'obtenir l'aldéhyde tout à la fin de la synthèse de Taxifolial C par oxydation de l'alcool correspondant. Par conséquent il faut protéger l'alcool, par un groupement protecteur facilement clivable, mais dans des conditions très douces évitant des réactions de transestérification avec les groupements acétyle voisins.

Ceci nous amène à un fragment (*E*)-4-diacétoxybut-2-èn-1-ol protégé et stannylé ou iodé en position 2 (schéma II-66). Il pourrait être obtenu par hydrostannylation du 4-diacétoxybutynol protégé pour la forme stannylé et suivi d'un échange étain/iode pour obtenir le dérivé iodé.

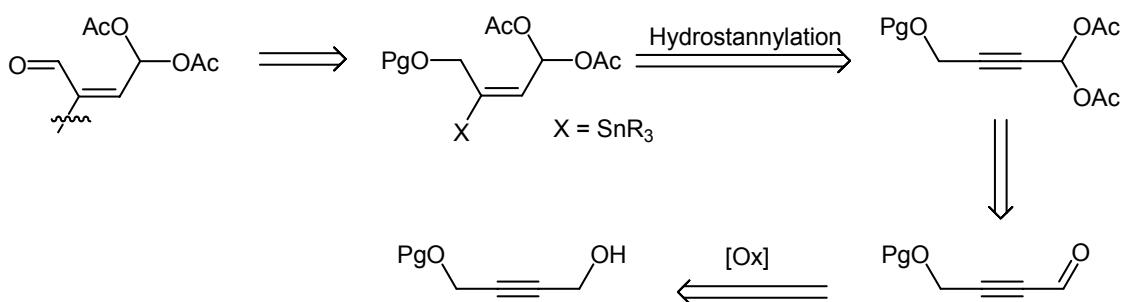


Schéma II-66 : Voie envisagée pour la synthèse du fragment Est de Taxifolial C

Ce 4-diacétoxybutynol proviendrait d'un composé du type 4-alkyloxybut-2-ynal. Plusieurs conditions sont décrites pour convertir un aldéhyde en *gem*-diacétate. Il convient

de mettre l'aldéhyde en présence d'acide de Lewis tels que  $\text{ZnCl}_2$ <sup>94</sup>,  $\text{FeCl}_3$ <sup>95</sup>,  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ <sup>96</sup>,  $\text{LiBF}_3$ <sup>97</sup>, ou de réactifs halogénés  $\text{I}_2$ <sup>98</sup>,  $\text{NBS}$ <sup>99</sup> ou encore de catalyseurs solides inorganiques comme le Nafion-H<sup>100</sup> ou des Zéolites<sup>101</sup>; suivis d'un agent d'acétylation.

### a) Première voie de synthèse

Dans un premier temps, et pour tester les conditions, nous avons pris comme point de départ l'alcool propargylique. Cet alcool a donc été protégé sous la forme d'un tétrahydropyrane à l'aide de dihydropyrane en catalyse acide avec l'acide *p*-toluènesulfonique. Le composé **50** a ainsi été obtenu avec un bon rendement (*schéma II-67*).

Il existe dans la littérature plusieurs façons d'obtenir des aldéhydes  $\alpha,\beta$ -acétyléniques par formylation directe de l'acétylénique dans la diméthylformamide (DMF). Les rendements restent cependant modestes<sup>102,103</sup>.

Des conditions particulières ont été mises au point. Journet<sup>104</sup> a ainsi montré qu'il était aisé d'acquérir à partir d'un alcool propargylique protégé un aldéhyde  $\alpha,\beta$ -acétylénique par une réaction de formylation avec le *n*-butyllithium (*n*-BuLi) et la diméthylformamide dans des conditions bien spécifiques utilisant un traitement final par une solution aqueuse de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (rendement  $\approx 90\%$ ). D'autres méthodes utilisant d'autres réactifs formylants<sup>105,106,107</sup> ont aussi été utilisées.

Sur ces bases, nous avons donc effectué diverses réactions de formylation dans les conditions décrites sur le composé **50**. Après plusieurs tentatives, nous avons bien obtenu l'aldéhyde **51** mais avec des rendements moyens (55%).

---

<sup>94</sup> Seriabine, I. *Bull. Chem. Soc. Fr.* **1961**, 1194-1198.

<sup>95</sup> Kochhar, K. S.; Bal, B. S.; Deshpande, R. P.; Rajadhyaksha, S. N.; Pinnick, H. W. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1765-1767.

<sup>96</sup> Aggarwal, V. K.; Fonquerna, S.; Vennall, G. P. *Synlett* **1998**, 849-850.

<sup>97</sup> Karimi, B.; Maleki, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4951-4954.

<sup>98</sup> Deka, N.; Kalita, D. J.; Borah, R.; Sarma, J. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1563-1564.

<sup>99</sup> Karimi, B.; Seradj, H.; Ebrahimian, G. R. *Synlett* **2000**, 623-624.

<sup>100</sup> Olah, G. A.; Mehrotra, A. K. *Synthesis* **1982**, 962-963.

<sup>101</sup> Pereira, C.; Gigante, B.; Marcelo-Curto, M. J.; Carreyre, H.; Perot, G.; Guisnet, M. *Synthesis* **1995**, 1077-1078.

<sup>102</sup> Mikami, K.; Matsueda, H.; Nakai, T. *Synlett* **1993**, 23-25.

<sup>103</sup> Mikami, K.; Matsueda, H.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3571-3572.

<sup>104</sup> Journet, M.; Cai, D.; DiMichele, L. M.; Larsen R. D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6427-6428.

<sup>105</sup> Olah, G. A.; Ohannessian, L.; Arvanaghi, M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3856-3857.

<sup>106</sup> Olah, G. A.; Arvanaghi, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 878-879.

<sup>107</sup> Amaratunga, W.; Fréchet, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1143-1146.

Comme nous l'avons vu précédemment, il existe de nombreuses méthodes pour obtenir un *gem*-diacétate. Notre choix s'est tourné vers celle de Trost et Lee<sup>108</sup> pour sa simplicité. Elle utilise l'acide de Lewis FeCl<sub>3</sub> en quantité catalytique (0,5%) en présence de 4 équivalents d'anhydride acétique. Selon leurs résultats, cette méthode permet de récupérer le composé géminale en moins d'une heure et avec de très bons rendements.

Nous avons donc testé cette réaction sur l'aldéhyde **51**. Lors du suivi de la réaction par chromatographie sur couche mince, nous nous sommes aperçus, au bout de 45 minutes, de la disparition du produit de départ mais aussi de la formation de deux produits de polarité très proche.

L'analyse RMN du brut a montré l'existence de deux produits portant le groupement *gem*-diacétate mais aucune présence du composé désiré protégé par le groupement tétrahydropyrane (THP). Après séparation fastidieuse des deux produits et analyse RMN, nous nous sommes aperçus que nous avons obtenu la formation du composé attendu **53** dans lequel le groupement tétrahydropyrane a été remplacé par un acétate. Le deuxième composé formé **52** a présenté un groupement *gem*-diacétate qui proviendrait de l'ouverture du groupement tétrahydropyrane. Ceci montre que ce groupement protecteur n'est pas adapté à la formation du *gem*-diacétate dans ces conditions.

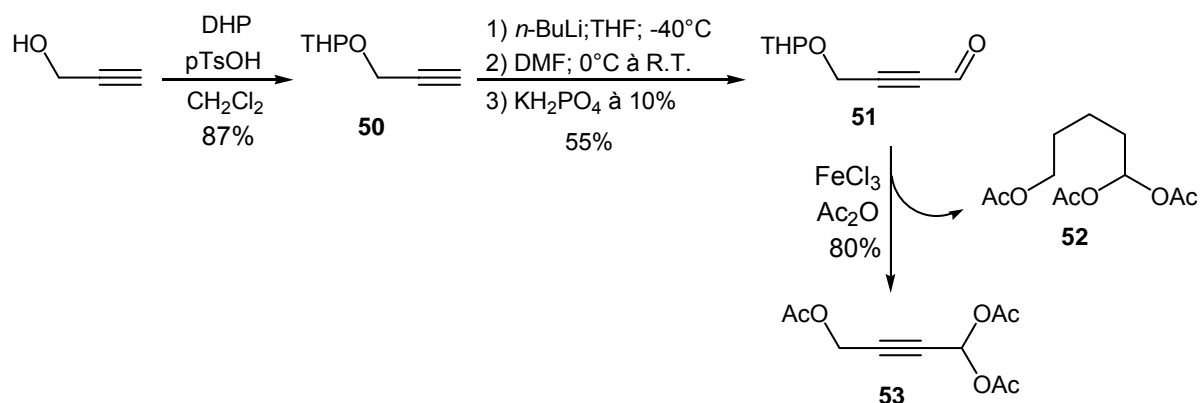


Schéma II-67 : Formylation et réactivité de FeCl<sub>3</sub> sur **50**

A partir de ces observations, nous avons envisagé de protéger l'alcool propargylique par cette fois un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle formant ainsi le composé **54** (schéma II-68). Ce composé a été soumis aux mêmes conditions de formylation que précédemment pour obtenir l'aldéhyde **55**, avec là aussi un rendement moyen. Cet aldéhyde a été également soumis à la formation du *gem*-diacétate avec le chlorure de Fer (III) dans l'anhydride acétique. A son tour, cette réaction a donné le même composé triacétylé **53**.

Les conditions de formation d'un *gem*-diacétate sont donc trop acides et provoquent le clivage des groupements protecteurs.

<sup>108</sup> Trost, B. M.; Lee, C. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3671-3686

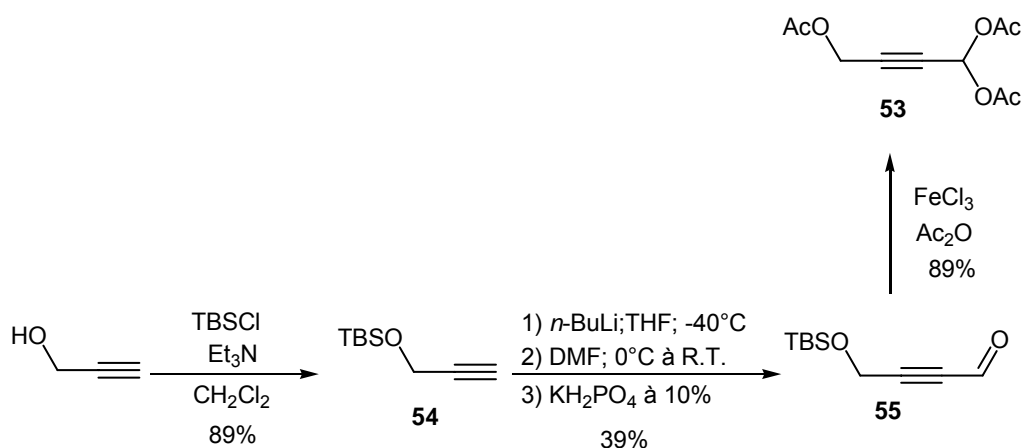


Schéma II-68 : Formylation et réactivité de  $\text{FeCl}_3$  sur 54

### b) Deuxième voie de synthèse

Nous nous sommes tournés vers une nouvelle voie de synthèse. Dans cette voie, nous envisageons l'utilisation du vinylstannane silylé **45**, protégé par un deuxième groupement protecteur autre qu'un silyle (*schéma II-69*). Après condensation avec l'aldéhyde polyinsaturé **31**, nous devons ôter ce groupement protecteur silylé afin d'obtenir l'alcool primaire. Celui-ci sera oxydé en aldéhyde, puis transformé en *gem*-diacétate. Pour arriver à Taxifolial C, il faudra retirer le groupement protecteur restant et oxyder l'alcool ainsi libéré en aldéhyde.

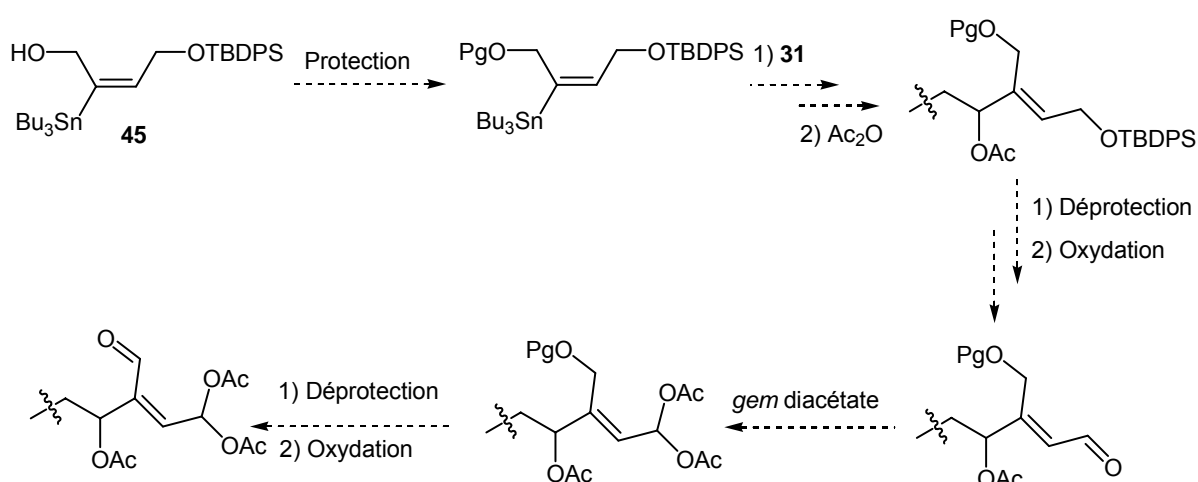
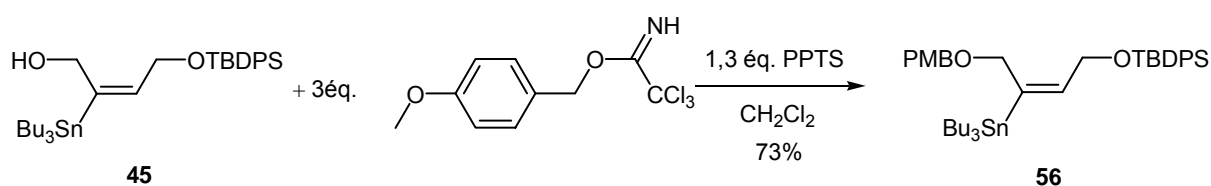


Schéma II-69 : Nouvelle voie envisagée pour la synthèse d'Oxytoxine 1



Le groupement facilement clivable le plus adéquate pour cette stratégie semble être le groupement *p*-méthoxybenzyle. Il résiste très bien aux conditions acides et il est aisément clivable avec la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinone (DDQ)<sup>109</sup>. De plus l'équipe de Cano<sup>110</sup> a montré que cette protection peut être obtenue en faisant réagir le benzyloxytrichloroacétimide sur le 4-*tert*-butyldiméthylsilyloxytri-*n*-butylstannyllbut-2-ène **45** en présence de *p*-toluènesulfonate de pyridinium (PPTS), au bout de 44 h, avec un rendement de 69%.

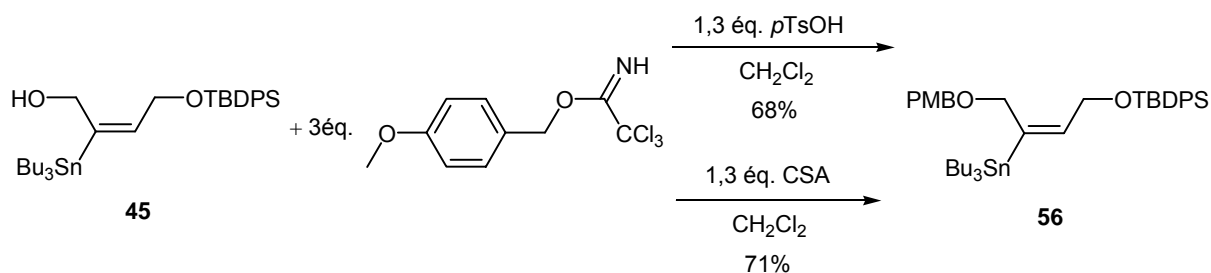
Nous avons réalisé cette réaction avec notre substrat **45** qui ne diffère que par le groupement protecteur silylé (*schéma II-70*). Cette manipulation, suivie par RMN, a montré au bout de 44 h une conversion de 55% de l'alcool **45** en **56**. Au bout de 4 jours, nous avons isolé le composé **56** avec un rendement de 73%.



**Schéma II-70:**  
synthèse du 4-*tert*-butyldiphénylsilyloxy-1-*p*-méthoxybenzyloxy-2-tri-*n*-butylstannyllbut-2-ène

Dans un souci d'obtenir un peu plus rapidement ce dérivé diprotégé nous avons recherché d'autres conditions. Deux réactions ont été lancées en parallèle en changeant le PPTS par de l'acide *p*-toluènesulfonique (*p*TsOH) et par de l'acide camphosulfonique (CSA) (*schéma II-71*).

Le changement d'acide n'a pas permis de réduire le temps nécessaire pour obtenir le composé désiré. Dans le cas de CSA, le composé **56** n'a été obtenu qu'avec 68% au bout d'une semaine. De même, l'arrêt de la réaction avec le *p*TsOH au bout d'une semaine a donné un rendement de 71%.



**Schéma II-71 : Autres voies de protection de 45**

<sup>109</sup> Oikawa, Y.; Tanaka, T.; Horita, K.; Yoshioka, T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron. Lett.* **1984**, *25*, 5393-5396

<sup>110</sup> Paley, R. S.; Estroff, L. A.; McCulley, D. J.; Martínez-Cruz, L. A.; Jiménez Sánchez, A.; Cano, F. H. *Organometallics* **1998**, *17*, 1841-1849.

Par ces dernières méthodes de protection, nous avons donc obtenu un nouveau fragment Est diprotégé **56** à partir du vinylstannane monoprotégé **45**, prêt à être soumis à une réaction d'alkylation.

### 3. Pour la synthèse de Caulerpényne de *C. taxifolia*

La préparation du fragment nécessaire à la synthèse de la Caulerpényne est similaire à la synthèse du composé *gem*-diacétate stannylé prévue précédemment, mais nous désirons un groupement acétyle et non pas un groupement protecteur. En effet dans la littérature, un brevet<sup>111</sup> de Merck montre qu'il est possible d'effectuer l'élimination d'acide acétique, d'une structure semblable à la différence près qu'elle présente un groupement nitrile (*schéma II-72*). Nous avons donc envisagé de tester cette méthode sur l'analogue stannylé.

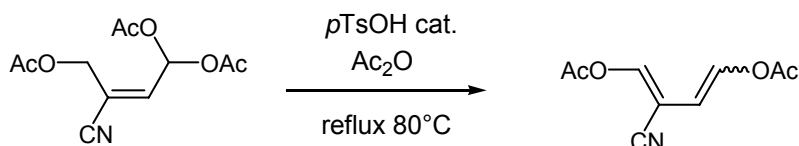


Schéma II-72 : Elimination effectuée dans le brevet de Merck

Pour obtenir un composé *gem*-diacétate stannylé, nous aurions pu utiliser la même séquence que précédemment. Toutefois, la voie qui consiste à acétyle l'alcool propargylique puis à effectuer une formylation ne peut fonctionner puisque le lithien utilisé dans l'étape de formylation va immédiatement attaquer le groupement acétyle, le clivant dans le même temps. Alors, notre choix s'est porté vers la mono-acétylation du but-2-yn-1,4-diol **6**, suivie d'une oxydation ménagée. L'acétoxybutynal sera alors transformé en *gem*-diacétate **53** puis hydrostannylé (*schéma II-73*).

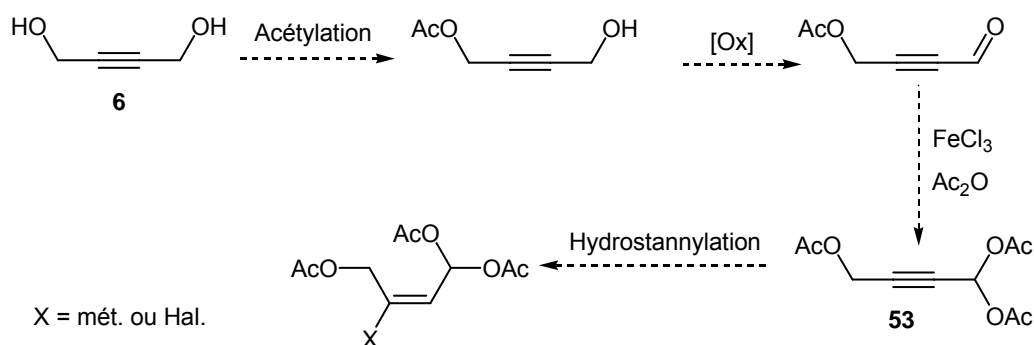


Schéma II-73: Voie envisagée pour la synthèse de Caulerpényne

<sup>111</sup> H. Jones, T.-Y. Shen. Merck & CO INC (US). France, brevet N° FR2193597. 1974-02-22

Il est à noter que nous pouvons utiliser le composé triacétate **53** préparé précédemment (cf. Schémas II-67 et II-68) afin de tester rapidement les *syn*-hydrostannylation selon Balavoine.

Le but-2-yn-1,4-diol a été monoprotégé selon les conditions décrites par Osa<sup>112</sup>, 2,1 équivalents de but-2-yn-1,4-diol **6** ont été mis en présence de 1,2 équivalents d'anhydride acétique dans la pyridine, conduisant à un mélange du produit de départ, et des produits mono acétylés et diacétylés. Après purification, le composé mono acétylé **57** a été isolé avec un rendement de 74% (schéma II-74).

Inspirés du mode opératoire de Duke<sup>113</sup>, nous avons effectué une oxydation avec l'oxyde de manganèse à l'échelle de 500 mg et nous avons obtenu un rendement quantitatif (entrée 1, tableau II-6), contrairement à ce qui est décrit (38% pour 8 g de 4-acétoxybutyn-1-ol **57** de départ). Cependant, en augmentant la quantité d'alcool de départ à 1 g, nous avons vu le rendement de l'oxydation baisser à 42% après purification (entrée 2, tableau II-6). Tout montre que cette réaction d'oxydation de surface se réalise assez mal en grande quantité.

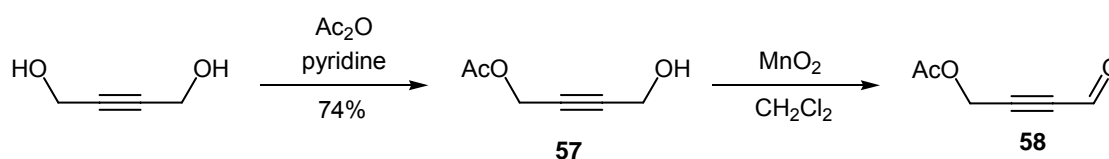


Schéma II-74 : Préparation de l'aldéhyde  $\alpha,\beta$ -acétylénique protégé

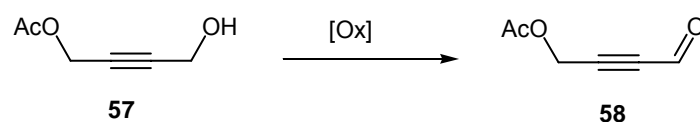
Ce dernier rendement n'étant pas satisfaisant, nous avons tenté d'autres oxydations (tableau II-6). Le dichromate de pyridinium n'a pas du tout oxydé l'alcool (tableau II-6, entrée 3), et le réactif de Jones ( $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ )<sup>114</sup> s'est avéré lent et peu sélectif (tableau II-6, entrée 4). Nous avons en effet constaté la présence en forte quantité de notre alcool de départ, des traces d'aldéhyde désiré mais aussi des traces d'acide carboxylique.

Connaissant les propriétés oxydantes d'IBX, proches de celles du réactif de Dess-Martin, nous avons testé l'oxydation de **57** en présence de 1,2 équivalents d'IBX dans le DMSO. Au bout de 2 h, nous avons obtenu une oxydation quantitative. Après purification à travers une petite colonne de silice, l'aldéhyde **58** a été obtenu avec un excellent rendement de 95%.

<sup>112</sup> Osa, Y.; Kobayashi, S.; Sato, Y.; Suzuki, Y.; Takino, K.; Takeuchi, T.; Miyata, Y.; Sakaguchi, M.; Takayanagi, H. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1948-1956.

<sup>113</sup> Duke, R. K.; Rickards, W. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1898-1904.

<sup>114</sup> Veliev, M. G.; Guseinov, M. M. *Synthesis* **1980**, 461-461.



N°	Conditions	Durée	Résultats		
			57	58	Sous produits
1	500 mg de <b>57</b> MnO <sub>2</sub> 10% Massique CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	nuit	-	96% <sup>a</sup>	-
2	1g de <b>57</b> MnO <sub>2</sub> 10% Massique CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	nuit	60% <sup>a</sup>	40% <sup>a</sup>	-
3	1,1 éq. PDC CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	18h	100%	-	-
4	Réactif de Jones 1,1 éq. Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	5 jours	95% <sup>b</sup>	Traces <sup>b</sup>	Traces d'acides <sup>b</sup>
5	1,2 éq. IBX DMSO	2h	-	95% <sup>a</sup>	-

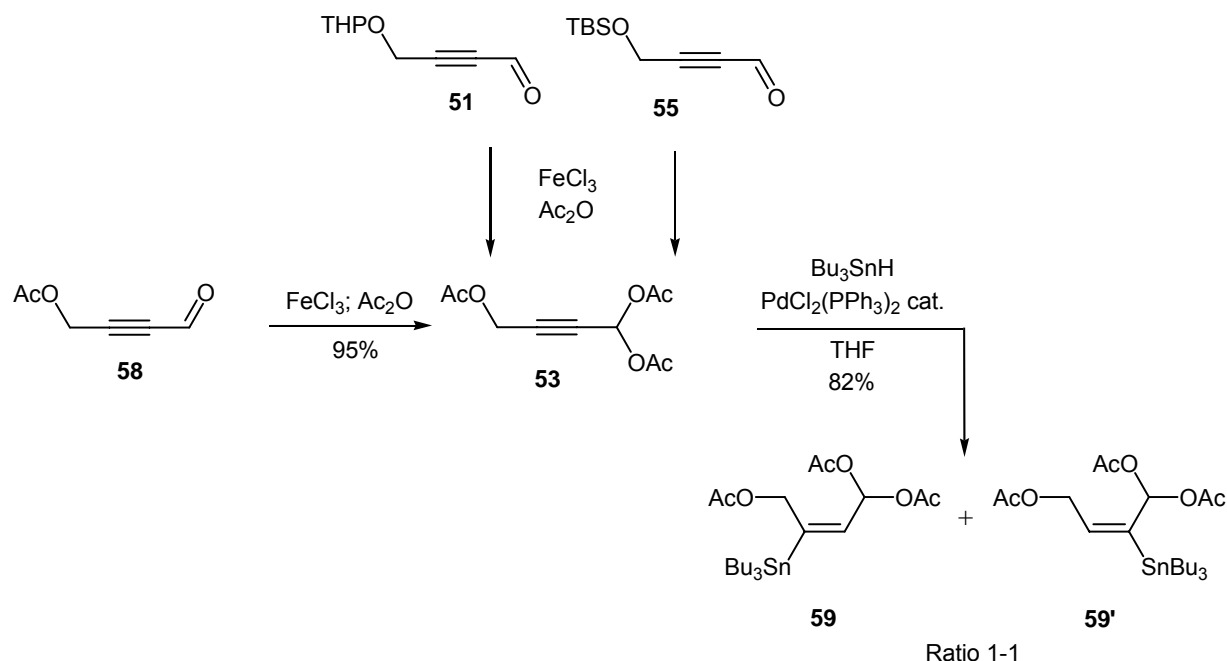
a : Observations réalisées après purification

b : Observations réalisées par RMN <sup>1</sup>H

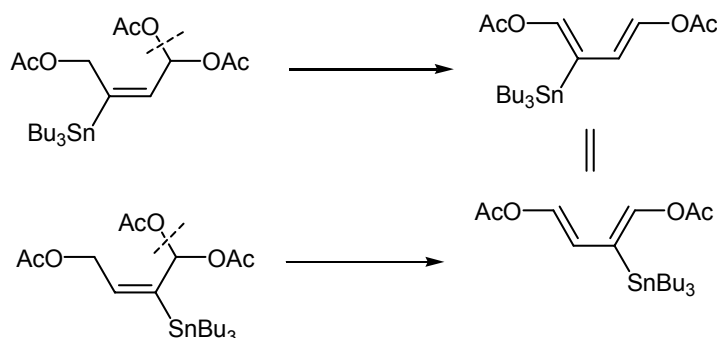
**Tableau II- 6 : Tableau d'oxydation du composé 57**

L'aldéhyde **58**, très stable, a été converti ensuite sous la forme d'un *gem*-diacétate **53** en le mettant en présence de quantités catalytiques de FeCl<sub>3</sub> dans l'anhydride acétique (*schéma II-75*). En 45 minutes le composé triacétylé **53** a été engagé dans une réaction d'hydrostannylation en présence de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> et d'hydrure d'étain.

Comptant sur l'encombrement du groupement *gem*-diacétate, nous nous attendions à obtenir uniquement ou au moins majoritairement le composé **59**. Cependant, la régiosélectivité observée a été bien différente puisque deux isomères (ratio 1-1), différents par la position du groupement tributylétain ont été obtenus.



Il faut cependant noter que la formation d'un mélange n'a pas d'importance considérable pour la suite de notre stratégie car, si nous pouvons éliminer un groupement acétylé, nous devons obtenir un seul composé vinylstannane (*schéma II-76*).

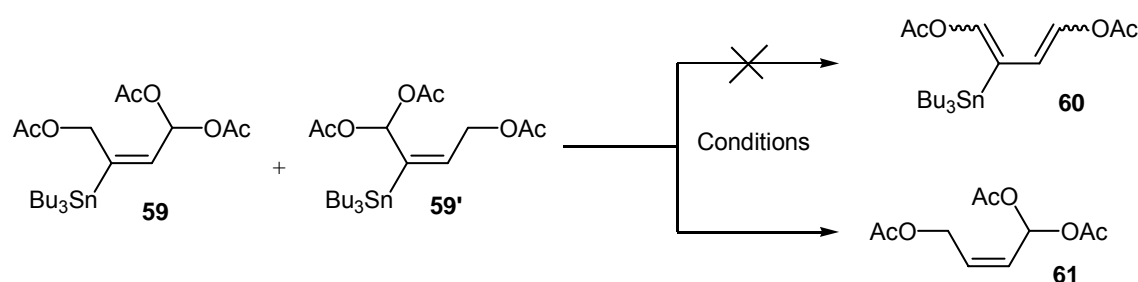


Malgré la présence des deux isomères, nous avons appliqué les conditions décrites dans le brevet de Merck pour l'étape d'élimination d'acide acétique. Curieusement, cette réaction a été réalisée dans l'anhydride acétique à 80°C en présence de quantités catalytiques d'acide *p*-toluènesulfonique. Appliquée à notre substrat, la réaction s'est avérée lente et aucun produit de type diacétoxybutadiène attendu n'a pu être observé. A un rapport frontal proche de **59** et **59'**, de faibles quantités de produit déstannylé **61** ont été isolées (*entrée 1, tableau II-7*). Un autre produit a été isolé, l'hydru de tri-*n*-butylétain en quantité stœchiométrique par rapport au produit déstannylé **61**. A l'inverse, pratiquement aucune transformation n'a été observée sans chauffer après 5 jours (*entrée 2, tableau II-7*).

En tamponnant le milieu avec de l'acétate de sodium dans le toluène à reflux (entrée 3), aucune transformation n'a été constatée au bout de 2 jours. L'ajout d'acide *p*-toluènesulfonique ou d'acide acétique<sup>115</sup> dans le milieu précédent, nous a conduit à un produit de déstannylation **61** (entrée 4 et 5, tableau II-7).

Nous avons donc tenté des conditions purement basiques (entrée 6, tableau II-7), avec le DBU comme base. Cependant, cette tentative a été infructueuse car aucune transformation n'a été constatée, seul le produit de départ est présent.

Tous ces résultats ont été répertoriés dans le *tableau II-7*.



N°	Conditions	Durée	Résultats		
			59 et 59'	60	61
1	0,05 éq. <i>p</i> TsOH cat. Ac <sub>2</sub> O 80°C	4h	85% <sup>a</sup>	0%	15% <sup>a</sup> + HSnBu <sub>3</sub> <sup>a</sup>
2	0,05 éq. <i>p</i> TsOH cat. Ac <sub>2</sub> O 28°C	5 jours	≈ 98% <sup>b</sup>	0%	Traces <sup>b</sup>
3	AcONa Ac <sub>2</sub> O Toluène 110°C	2 jours	≈100% <sup>b</sup>	0%	0%
4	Réaction 3 + Ajout de <i>p</i> TsOH cat Toluène 110°C	2 jours	≈82% <sup>a</sup>	0%	15% <sup>a</sup>
5	Réaction 3 + Ajout d'AcOH Toluène 110°C	2 jours	≈85% <sup>a</sup>	0%	12% <sup>a</sup>
6	1,2 éq. DBU CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 28°C	2 jours	100% <sup>b</sup>	0%	0%

a : Observation réalisées après purification

b : Observations réalisées par RMN <sup>1</sup>H

**Tableau II-7 : Tests d'élimination sur le mélange de composé vinylstannane 59 et 59'**

<sup>115</sup> Keana, J. F. W.; Eckler, P. E.; *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2625-2628

Il semble donc que les vinylstannes soient sensibles à la chaleur et à la présence d'acides. Il est à noter qu'un phénomène similaire a été constaté précédemment lors de la silylation non contrôlée au chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle du vinylstannane **45**.

#### 4. Pour la synthèse des métabolites lipidique de *C. prolifera* et d'Oxytoxine 1 de *C. taxifolia*

Dans le cadre de la synthèse d'Oxytoxine 1 et d'une série de métabolites lipidiques de *C. prolifera*, nous avons constaté que la rétrosynthèse conduit à deux fragments qui présentent des similitudes telles la position de la double liaison et la présence d'un groupement acétyle (*schéma II-77*). Ces deux fragments peuvent être issus d'un composé similaire qui présente un groupement acétyle et un motif but-1-èn-4-ol. Cette constatation nous mène à un fragment Est 4-acétoxybut-3-èn-1-ol stannylé ou iodé en position 3.

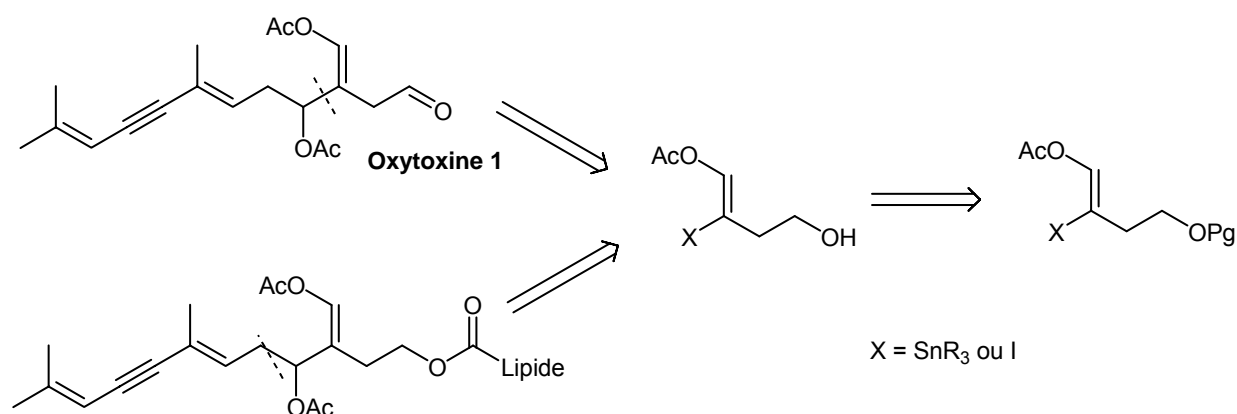


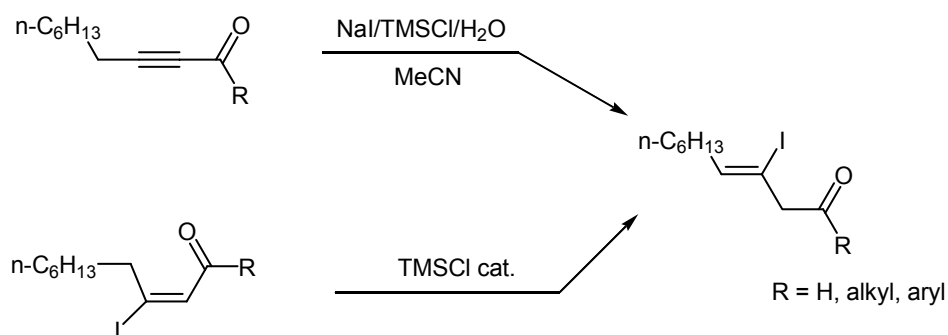
Schéma II-77 : Voie envisagée après obtention du fragment Est approprié

A ce jour, il n'existe pas de voie de préparation de ce type d'alcool. Cependant, Luo et al.<sup>116,117,118</sup> ont démontré qu'il était facile d'obtenir des (*Z*)-3-iodo-3-alkén-1-ones avec de bons rendements (76%) et une bonne stéréosélectivité (95%, évalué par RMN) par traitement d'une 2-alkyn-1-one par de l'iodure de sodium et du chlorure de triméthylsilyle (TMSCl) dans l'acétonitrile en présence d'eau. Le même type de produit peut aussi s'obtenir en mettant des (*E*) ou (*Z*)-3-iodo-2-alkène-1-ones en présence de proportions catalytiques de chlorure de triméthylsilyle dans l'acétonitrile à température ambiante (*schéma II-78*).

<sup>116</sup> Luo F.-T. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5656-5657.

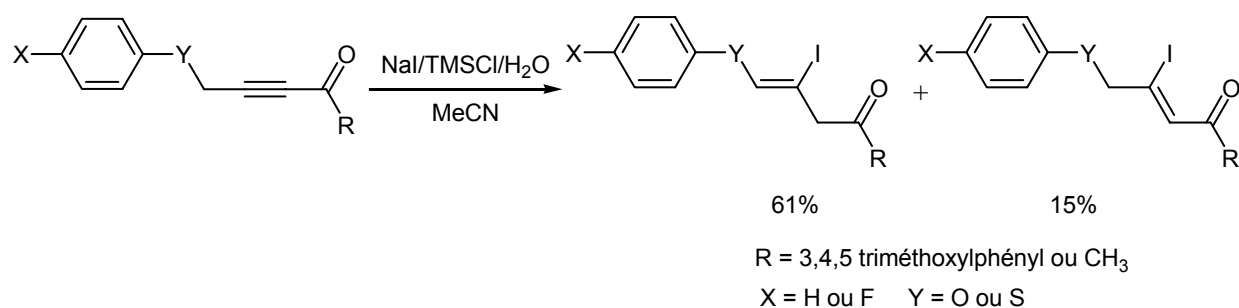
<sup>117</sup> Luo, F.-T.; Kumar, K. A.; Hsieh, L.-C.; Wang, R.-T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2553-2554.

<sup>118</sup> Luo, F.-T.; Hsieh, L.-C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9585-9588.



**Schéma II-78 : Premiers tests développés par Luo**

D'autres tests ont été effectués par la suite avec des 5-alkoxybut-3-yn-1-ones dans des conditions similaires<sup>119,120</sup> (schéma II-79).



**Schéma II-79 : Tests effectués sur des 5-alkoxybut-3-yn-1-ones**

Il est à remarquer que les quantités de chlorure de triméthylsilyle et de H<sub>2</sub>O sont très importantes d'après les descriptions de Luo. En effet, dans un premier temps, une quantité stœchiométrique de chlorure de triméthylsilyle serait nécessaire pour générer l'iodure de triméthylsilyle (TMSI) en présence d'iodure de sodium dans l'acétonitrile. Dans un deuxième temps, l'ajout de 0,5 équivalent d'eau provoque la formation d'acide iodhydrique. Le contrôle du nombre d'équivalent d'eau est crucial car un excès d'eau (2 équivalents) redonne le substrat de départ. Le mécanisme proposé est complexe (schéma II-80). L'acide généré conduirait par hydrohalogénéation à l'intermédiaire (*Z*)-4-alkoxy-3-iodobut-2-èn-1-one et à des traces de (*E*)-4-alkoxy-3-iodobut-2-èn-1-one. L'excès de chlorure de triméthylsilyle se comporterait comme un acide de Lewis et activerait l'énone pour former un intermédiaire cationique silylé. Après perte d'un proton, un intermédiaire diénol silylé serait formé. Cet intermédiaire serait hydrolysé par l'acide libéré pour donner la (*Z*)-β-iodo-β,γ-énone.

<sup>119</sup> Luo, F.-T.; Ko, S.-L.; Liu, L.; Chen, H. *Heterocycles* **2000**, 53, 2055-2066.

<sup>120</sup> Liu, L.-J.; Luo, F.-T. *Chin. J. Chem.* **2002**, 20, 895-898.



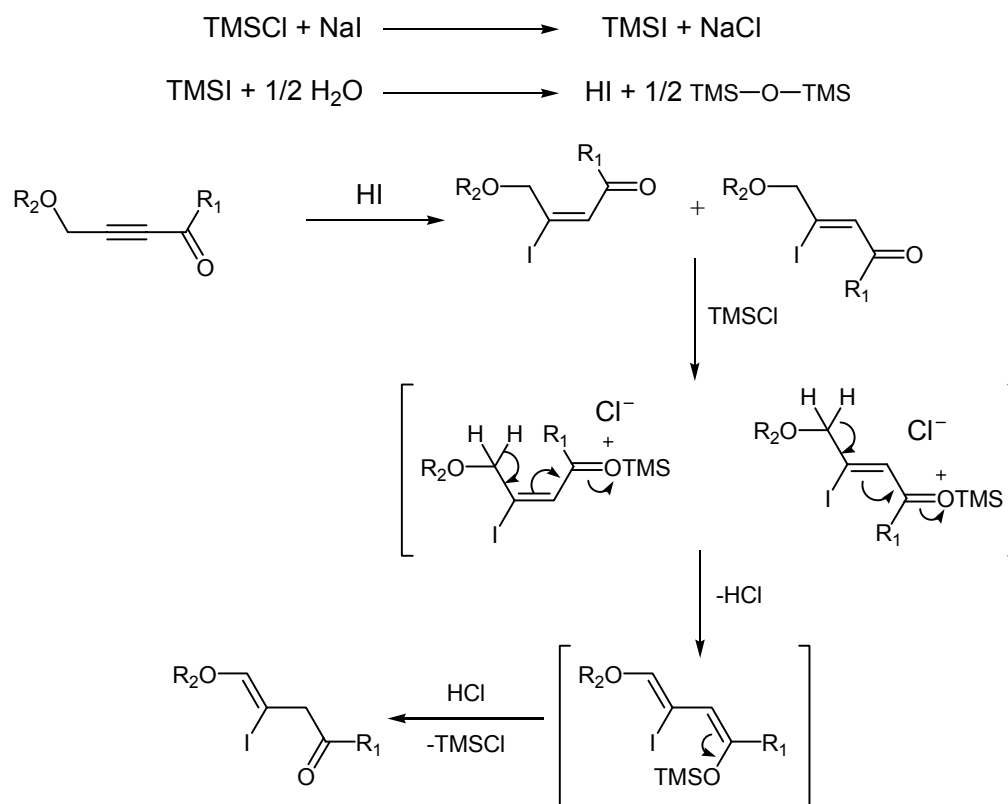


Schéma II-80 : Mécanisme proposé par Luo

Compte tenu de cette méthode, nous nous sommes demandés s'il n'était pas possible d'obtenir le 1-acétoxy-2-iodobut-1-èn-4-al **62** (schéma II-81) à partir du 4-acétoxybut-2-ynal **58** (déjà obtenu précédemment) selon les mêmes conditions que Luo. Cet aldéhyde **62** pourrait par la suite être réduit sélectivement pour obtenir le fragment Est iodé **63** recherché.

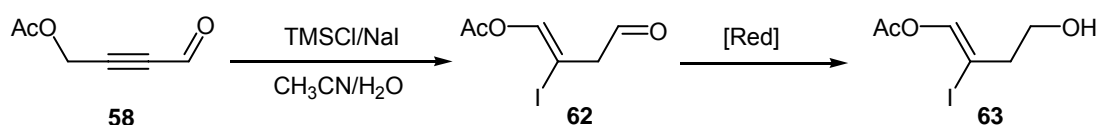
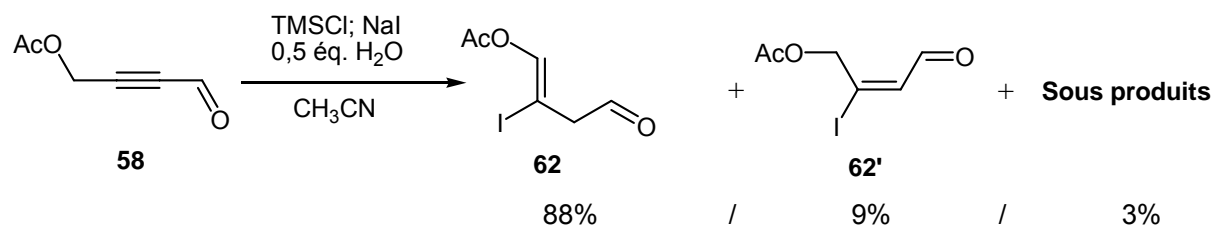


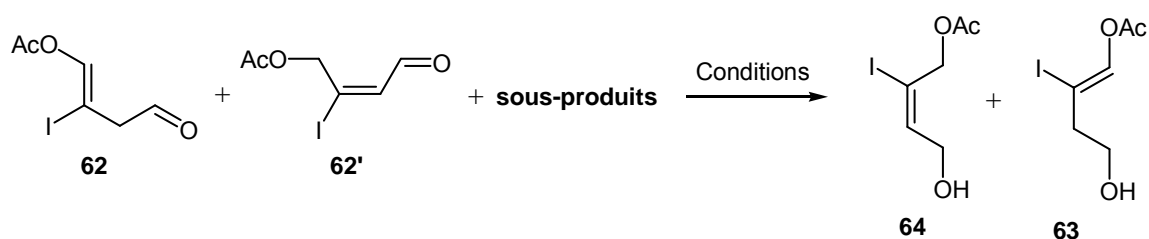
Schéma II-81: Formation envisagée selon la méthode de Luo

Nous avons donc appliqué cette réaction à l'aldéhyde **58**. Mis en présence du mélange NaI/TMSCl/MeCN/H<sub>2</sub>O, cet aldéhyde a conduit avec un rendement de 73% à un mélange de produits non séparables. Après analyse des spectres RMN 2D, nous pouvons affirmer posséder l'acétoxy-énal iodé souhaité **62** (schéma II-82) avec la bonne stéréochimie et aussi l'aldéhyde vinylique conjugué de configuration *E* **62'**. Cependant, quelques traces non-purifiables de sous-produits coexistent avec les deux produits précédents. Dans ce mélange, le produit voulu **62** est largement majoritaire (ratio 88-9-3).



**Schéma II-82 : Hydroiodation et recondensation sur 4-acétoxybut-2-ynal**

Les produits étant non séparables, le mélange a directement été soumis à une réduction, cette réduction ne devant pas affecter l'ester présent dans **62**. Notre choix s'est tourné vers le borohydrure de sodium ( $\text{NaBH}_4$ ) dans le méthanol à  $0^\circ\text{C}$ . Cette réduction n'a jamais mené à l'alcool désiré **63**, mais à l'alcool **64** (tableau II-8, entrée 1). Malgré l'abaissement de la température à  $-35^\circ\text{C}$  (tableau II-8, entrée 2), le composé a été obtenu rapidement et quantitativement. Nous avons alors diminué les quantités de réducteur (0,5 équ.) et du méthanol (1 équ.) (tableau II-8, entrée 3). Au bout de 15 minutes, la RMN 1H a montré la formation de 50% de composé **64** et 50% de produits de départ **62**. Au bout de 30 minutes, tous les produits de départ ont réagi pour donner uniquement le composé **64**. Il y a donc eu une recondensation de la double liaison dans ces conditions.



N°	Conditions				Résultat	
	$\text{NaBH}_4$	MeOH	Température	Durée	64	63
1	1,1 équ.	Excès	$0^\circ\text{C}$	30 min.	98%	0%
2	1,1 équ.	Excès	$-35^\circ\text{C}$	30 min.	99%	0%
3	0,5 équ.	1 équ.	$0^\circ\text{C}$	30 min.	97%	0%

**Tableau II-8 : Réduction du mélange d'aldéhydes 62 et 62'**

Néanmoins, le produit **64** n'est pas sans intérêt car il pourra être utile par exemple dans une réaction d'alkylation, afin d'obtenir deux métabolites : Taxifolial A et des métabolites à chaînes lipidiques.

## D. Connexion du diénynal **31** avec les synthons Est :

### Réaction d'alkylation

Ayant sous la main divers fragments Est et le diénynal **31**, il ne nous reste plus qu'à les connecter par une réaction d'alkylation. Les conditions d'alkylation sont légion dans la littérature, cependant, nous devons faire face à des risques d'isomérisations. De ce fait, nous nous tournons vers trois sortes d'alkylation :

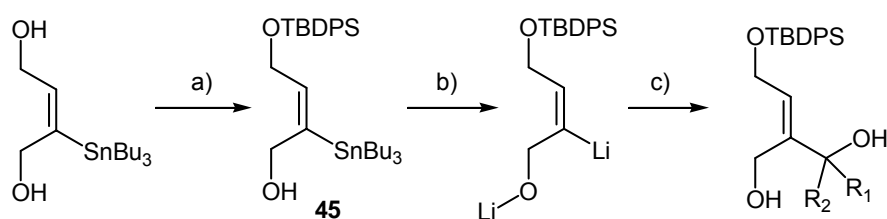
- L'alkylation par échange étain/lithium
- L'alkylation par échange halogène/lithium
- L'alkylation par le chlorure de chrome : réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi

### 1. Rappels bibliographiques

#### a) Alkylation par échange étain/lithium

Barrett<sup>121</sup> a montré que la formation d'un dilithien est possible à partir du vinylstannane **45** dans des conditions bien précises. Ce dianion est engendré grâce à l'addition de 2,1 équivalents de *n*-butyllithium à -78°C, et après que la température du mélange ait été remontée et maintenue à -35°C pendant 2h (schéma II-83). Ces conditions sont cruciales : des températures supérieures à -35°C provoquent la dégradation du dianion. A l'inverse, une température inférieure à -35°C ralentit la transmétallation qui sera donc incomplète.

Une fois le dianion obtenu, Barrett a rajouté à -78°C divers aldéhydes et cétones. Après purification, il a obtenu les produits d'alkylation avec des rendements allant de 72% à 64%, ainsi que des traces d'un produit secondaire correspondant à la protonation du dianion.



a) TBDPSCI, imidazole. DMF, 0°C; b) 2,1 éq. *n*-BuLi, THF, -35°C, 2h; c) R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>CO, THF, -78°C.

Schéma II-83 : Alkylation par transmétallation étain/lithium

<sup>121</sup> Barrett, A. G. M.; Barta, T. E.; Flygare, J. A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4246-4249.

### b) Alkylation par échange halogène/lithium

Une autre méthode pour former des carbanions vinyliques est l'échange halogène/lithium. Le *tert*-butyllithium (*t*-BuLi) est classiquement utilisé dans l'éther à très basse température (-78°C à -100°C) pour ces réactions. Un exemple avec un halogénure vinylique de structure similaire aux nôtres a été rapporté récemment par Shiina et *al.*<sup>122</sup> (Schéma II-84).

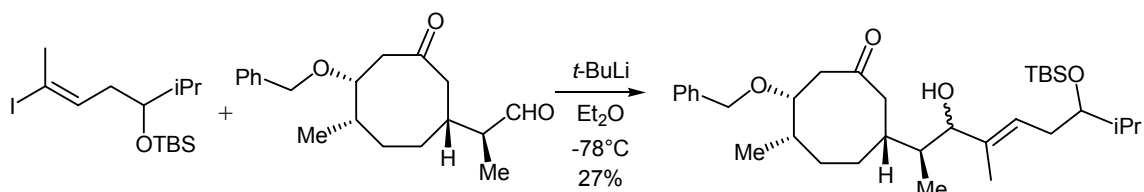


Schéma II-84 : Exemple d'alkylation par *tert*-butyllithium

### c) Alkylation par le chlorure de chrome

Actuellement, dans la synthèse de substances naturelles, une réaction d'alkylation particulièrement douce est fréquemment utilisée. Connue sous le nom de réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK), cette méthode fait intervenir un halogénure ou un triflate vinylique avec des aldéhydes.

La réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi est un procédé permettant la formation de liaisons C-C grâce à l'addition de dérivés organométalliques du chrome (II) sur des aldéhydes<sup>123</sup>. C'est une réaction très tolérante envers un grand nombre de fonctionnalités, elle est donc de plus en plus utilisée pour la synthèse de molécules complexes polyfonctionnelles. Le principe de la réaction est le suivant (Schéma II-85)<sup>124</sup> : elle nécessite l'utilisation du chlorure de chrome (II) (CrCl<sub>2</sub>) avec des proportions catalytiques de chlorure de nickel (NiCl<sub>2</sub>).

<sup>122</sup> Shiina, I.; Oshiumi, H.; Hashizume, M.; Yamai, Y.; Ibuka, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 543-547.

<sup>123</sup> (a) Okude, Y.; Hirano, S.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179-3181.

(b) Hiyama, T.; Kimura, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1037-1040.

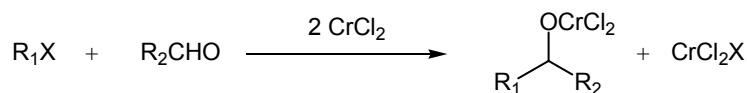
(c) Takai, K.; Kimura, K.; Kuroda, T.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5281-5284.

(d) Takai, K.; Kuroda, T.; Nakatsukasa, S.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5585-5588.

(e) Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991-1046.

<sup>124</sup> (a) Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048-6050.

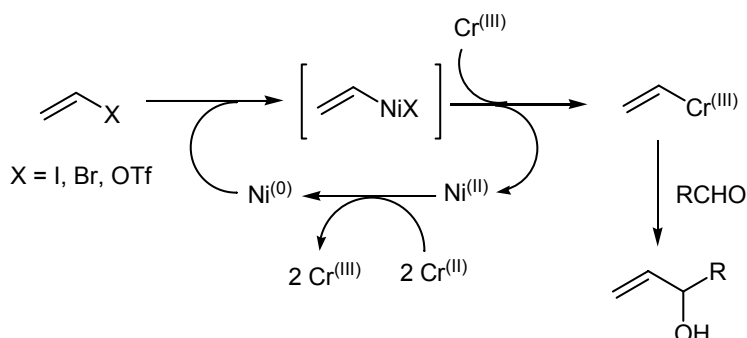
(b) Nowotny, S.; Tucker, C. E.; Jubert, C.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2762-2772.



$R_1$  = propargyl, aryl, acétylénique, vinyl X = halogène, triflate

### Schéma II- 85 : Principe de la réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi

Kishi et *al.* ont montré que les traces de chlorure de nickel ( $NiCl_2$ ) présentes dans le  $CrCl_2$  commercial sont essentielles pour la réaction<sup>125</sup>. En effet ce chlorure de nickel intervient pour promouvoir l'addition oxydante nécessaire au cycle catalytique. Le mécanisme est décrit ci-dessous pour un halogénure vinylique (*schéma II-86*).



### Schéma II-86 : Mécanisme de la réaction NHK

En pratique, il est nécessaire d'ajouter au moins quatre équivalents de chlorure de chrome pour réaliser la réaction. Les sels de chrome et de nickel étant cependant très toxiques, des versions catalytiques en chrome ont été développées.<sup>126,127,128</sup>

## 2. Alkylation du diénynal 31

En premier lieu et compte tenu de l'instabilité de l'aldéhyde polyinsaturé, les premiers tests d'alkylation ont été réalisés sur un aldéhyde test : l'heptaldéhyde. Sur ce dernier, nous avons en effet effectué une succession d'alkylations différentes (*tableau II-9*). La première alkylation a été réalisée par une transmétallation avec 2,2 équivalents de *n*-BuLi et 2 équivalents d'heptaldéhyde sur le vinylstannane monoprotégé **45**. En contrôlant soigneusement la température, cette réaction a conduit au produit alkylé **65** avec un bon rendement de 68% après purification (*entrée 1, tableau II-9*). Le vinylalcool **49**, issu de la protonation *in situ* du dianion, a aussi été isolé comme sous-produit avec des rendements variables selon les essais (10-23%).

<sup>125</sup> Jin, H.; Uenishi, J.-I.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644-5646.

<sup>126</sup> (a) Grigg, R.; Putnikovoc, B.; Urch, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6307-6308.

(b) Kurobashi, M.; Tanaka, M.; Kishimoto, S.; Tanaka, H.; Torii, S. *Synlett* **1999**, 69-70.

(c) Durandetti, M.; Nédélec, J.-Y.; Périchon, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2073-2076.

<sup>127</sup> Fürstner, A.; Shi, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12349-12357.

<sup>128</sup> Kurobashi, M.; Tanaka, M.; Kishimoto, S.; Goto, K.; Tanaka, H.; Torii, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2785-2788.

Compte tenu de ce résultat encourageant, nous a avons réalisé l'alkylation avec le vinylstannane diprotégé **56**. Placé dans les mêmes conditions que précédemment, à la différence près que le nombre d'équivalents de *n*-BuLi a été diminué à 1,1 équivalents puisque nous ne risquions pas de former un dianion, ce substrat n'a pas vraiment donné les résultats escomptés (*entrée 2, tableau II-9*). Par RMN, nous avons pu voir des traces du produit désiré **66**, mais le produit majoritaire a été le composé initial **56**. Après purification, celui-ci a été récupéré à 80% et le produit de protonation **67** a été isolé avec un rendement de 15%. Il semblerait que dans ce cas, la transmétallation ne se réalise pas parfaitement. Il est possible que le groupement PMBO réalise un encombrement stérique empêchant alors la métallation de se réaliser.

N°	Substrat 1	Substrat 2	Cond.	Produit obtenu	Sous-produits
1			1) 2,1 éq. <i>n</i> -BuLi THF; -78°C; 15 min. 2) -35°C; 2h30 3) 2,2 éq. aldéhyde; -78°C; 3h		 8% <sup>c</sup> <b>49</b> 23% <sup>a</sup>
2			1) 1,1 éq. <i>n</i> -BuLi THF; -78°C; 15 min. 2) -35°C; 2h30 3) 2 éq. aldéhyde; -78°C; 3h	 <b>66</b> Traces <sup>b</sup>	 80% <sup>a</sup> <b>56</b>  <b>67</b> 15% <sup>a</sup>
3			10 éq. CrCl <sub>2</sub> / 0,1 éq. NiCl <sub>2</sub> / 2,2 éq. iodure vinylique DMF; T.A. 4h	 <b>65</b> 20% <sup>a</sup>	 10 % <sup>c</sup> <b>49</b> 70% <sup>a</sup>
4			10 éq. CrCl <sub>2</sub> / 0,05 éq. NiCl <sub>2</sub> / 2,2 éq. iodure vinylique DMF; T.A. 4h	 0%	 10% <sup>c</sup> <b>48</b> 90%

a : Observations réalisées après isolement

b : Observations réalisées par RMN <sup>1</sup>H

c : Produits non-identifiables par RMN <sup>1</sup>H

Tableau II-9 : Tests d'alkylation sur l'heptaldéhyde

En parallèle, nous avons réalisé des alkylations de type NHK. Après maintes variations des conditions opératoires, les seules qui ont pu donner un couplage entre l'heptaldéhyde et l'iodure vinylique **46** était celles où l'on a utilisé 10 équivalents de CrCl<sub>2</sub> dans la DMF (*entrée 3, tableau II-9*). En effet dans ces conditions expérimentales, après purifications, nous sommes arrivés à isoler 20% du produit attendu **65**. Le produit très

majoritaire (70%) a été cependant le produit de protonation **49** (le restant des sous-produits n'ayant pu être identifié), preuve que la transmétallation se réalise bien.

Au vu de ce résultat, nous avons alors tenté une alkylation avec l'iodure vinylique **48** protégé par un silane et par un groupement acétyle. A l'issue de la réaction, 90% du produit de départ iodé **48** a été récupéré, et quelques sous-produits non identifiés ont été aussi formés. Tout semble indiquer que les dérivés organiques de chrome (II) n'ont pas été formés dans ce cas. Nous avons pourtant pris soin d'utiliser les conditions optimales d'alkylation (conditions anhydres, dégazage des solvants, utilisation de chlorure de chrome (II) commercial pur, ...).

Ces résultats préliminaires nous ont permis d'établir les modes opératoires pour ces alkylations. Nous les avons ensuite appliqués à l'aldéhyde polyinsaturé **31** (*tableau II-10*).

Au vu des résultats du substrat test, nous avons conduit l'alkylation par transmétallation entre le *n*-butyllithium (2,1 éq.) et le vinylstannane **45** à -35°C, suivi de l'addition de l'aldéhyde **31** (2 éq.) à -78°C (*entrée 5, tableau II-10*). Cette alkylation a donné le produit désiré **68** avec un rendement moyen mais encourageant de 39%.

Une alternative pourrait être la formation du dianion à partir du composé iodé **46**. L'échange halogène/métal a été réalisé avec *tert*-butyllithium selon les conditions décrites dans l'*entrée 6* du *tableau II-10*. Dans ces conditions seule une faible quantité de produit d'alkylation **68** a pu être isolée (10%), avec majoritairement le produit de protonation **49**.

Comme avec le substrat modèle, la réaction à partir du composé diprotégé **56** (*entrée 7, tableau II-10*), n'a mené à aucun produit d'alkylation. Comme précédemment, nous avons retrouvé 15% de produit protoné **67** et 70% de produit de départ **56**. Ceci montre là encore que la transmétallation s'effectue très mal sur ce substrat diprotégé **56**.

Malgré les résultats décevants sur le substrat test, deux alkylations utilisant NHK ont été tout de même réalisées (*entrée 8 et entrée 9, tableau II-10*) sur l'iodoalcool **46** et sur son analogue acétylé **48**. Comme avec le substrat modèle, l'alcool libre **46** (*entrée 8, tableau II-10*) a permis d'obtenir à l'échelle de 18% le produit désiré **68**, le reste des produits étant toujours le produit de protonation **49** (60%) et un grand nombre de sous-produits qui n'ont pu être identifiés. La réaction mettant en jeu l'iodure vinylique acétylé **48** et l'aldéhyde **31** (*entrée 9, tableau II-10*) n'a pas donné le produit d'alkylation désiré **70**. Elle a donné essentiellement un mélange de composés qui n'ont pas pu être caractérisés, ainsi que 50% du composé iodé **48** initial qui n'a pas réagi.

N°	Substrat 1 : 31	Substrat 2	Cond.	Produit obtenu	Sous-produits
5			1) 2,1 éq. <i>n</i> -BuLi THF; -78°C; 15 min. 2) -35°C; 2h30 3) 2 éq. aldéhyde; -78°C; 3h		
6			3,2 éq. <i>t</i> -BuLi; Et <sub>2</sub> O; -78°C 2h		
7			1) 1,1 éq. <i>n</i> -BuLi THF; -78°C; 15 min. 2) -35°C; 2h30 3) 2 éq. aldéhyde; -78°C; 3h		
8			10 éq. CrCl <sub>2</sub> / 0,1 éq. NiCl <sub>2</sub> / 2 éq. iodure vinylique DMF; T.A. 4h		
9			10 éq. CrCl <sub>2</sub> / 0,1 éq. NiCl <sub>2</sub> / 2,2 éq. iodure vinylique DMF; T.A. 4h		

a : Observations réalisées après isolement

Tableau II-10 : Alkylation sur l'aldéhyde diényne 31

La comparaison des résultats des réactions *entrée 1* du *tableau II-9* et *entrée 5* du *tableau II-10* semble montrer que l'augmentation du nombre d'insaturation a une influence négative sur l'alkylation.

Estimant que ce nombre d'insaturation pourrait poser problème, nous avons sélectionné un autre partenaire réactif comportant deux insaturations. Afin d'effectuer les alkylations, l'aldéhyde utilisé **71** a été le produit issu de l'oxydation de l'alcool **42** avec le réactif de Dess-Martin (*schéma II-87*).



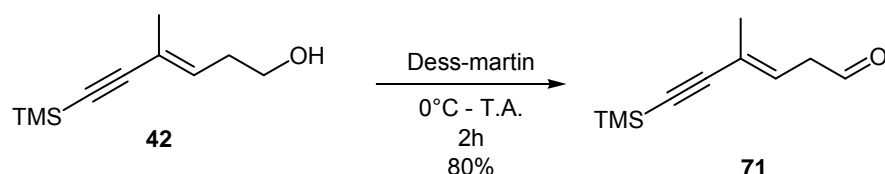


Schéma II-87 : Oxydation du composé 42

Il a été soumis ensuite à deux réactions d'alkylation (tableau II-11)

- l'alkylation via le dianion (dérivé de l'hydroxystannane 45)
- l'alkylation NHK avec l'iodure vinylique 46 monoprotégé.

Dans les deux cas, les faibles quantités engagées, associées aux difficultés de purifications, n'ont pas permis d'isoler le composé 72 mais ont montré la présence de 49 : toujours la preuve que la transméallation fonctionne tout de même.

N°	Substrat 1 : 71	Substrat 2	Cond.	Produit obtenu	Sous produits
10			1) 2,2 éq. <i>n</i> -BuLi THF; -78°C; 15 min. 2) -35°C; 2h30 3) 2 éq. aldéhyde; -78°C; 3h	 72 Traces <sup>b</sup>	 49 90% <sup>a</sup>
11			10 éq. CrCl <sub>2</sub> / 0,05 éq. NiCl <sub>2</sub> / 4 éq. iodure vinylique DMF; T.A. 4h	 72 Traces <sup>b</sup>	 49 88% <sup>a</sup>

a : Observations réalisées après isolement

b : Observations réalisées par RMN <sup>1</sup>H

Tableau II-11 : Alkylation sur l'aldéhyde 71

Au stade des résultats obtenus à ce jour, nous ne pouvons pas encore évaluer l'importance du nombre d'insaturations sur la stabilité de l'aldéhyde.

Eu égard à ces résultats, il ressort que la meilleure méthode de condensation entre les fragments est l'alkylation via la formation du dianion à l'aide du *n*-butyllithium. Par cette méthode, actuellement à 39%, nous avons pu obtenir le produit 68 qui nous permettra de réaliser la synthèse de Taxifolial A et d'une famille d'ester lipidique. Comparé à l'alkylation effectuée par Parrain et *al.* (*cf. paragraphe I.F.4.*), nous constatons que les rendements obtenus sont sensiblement proches (56% pour Parrain et *al.*) et ce, malgré un aldéhyde polyinsaturé bien plus instable.

Dans les réactions de NHK, l'apparition de nombreux sous-produits ne facilite pas l'isolement des produits souhaités. L'utilisation d'une quantité importante de  $\text{CrCl}_2$  induit peut-être cette formation de produits secondaires. Cependant, cette voie est également plutôt encourageante avec l'utilisation de l'iodure monoprotégé **46** puisque environ 20% du produit alkylé **68** a été isolé (schéma II-88).

### E. Une nouvelle voie en test : la troisième voie

Comme nous l'avons vu dans l'approche rétrosynthétique, une troisième voie est possible. Elle repose sur l'introduction d'une chaîne polyinsaturée par addition nucléophile d'un organométallique dérivé du 3-méthyl-2,6-diène-4-ynyl sur un aldéhyde vinylique.

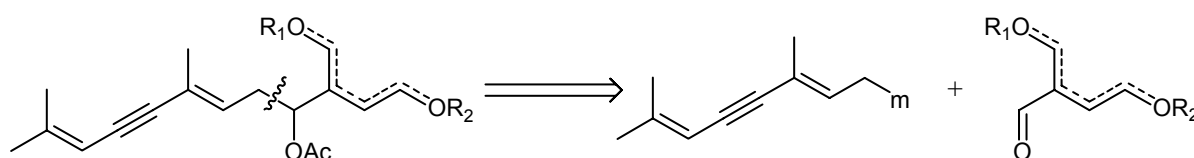


Schéma II-88 : Troisième voie envisagée

Ce type d'alkylation est assez rare et seules quelques références sont présentes dans la littérature. Par exemple, la réaction du chlorure de penténynyl avec le baryum métallique, formé *in situ* par réduction de l'iodure de baryum (II), donne par addition sur l'hexanal un mélange d'adduit (*E*) et (*Z*) (mélange 1 :1,5) avec un rendement de 48% (schéma II- 89).<sup>129,130</sup>

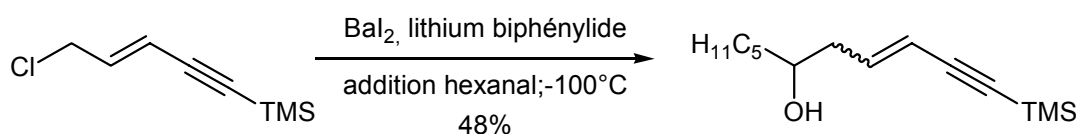


Schéma II-89 : Alkylation avec l'iodure de baryum

Toutefois, Holmes<sup>131</sup> a démontré qu'il est possible d'effectuer stéréosélectivement ce type de couplage en utilisant le couplage réducteur de Barbier<sup>132,133</sup> avec l'iodure de samarium (II). Cette réaction conduit à un mélange de diastéréoisomères (schéma II-90) mais sans perte de la stéréochimie au niveau de la double liaison.

<sup>129</sup> Yanagisawa, A.; Habaue, S.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8955-8956.

<sup>130</sup> Yanagisawa, A.; Habaue, S.; Yasue, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6130-6141.

<sup>131</sup> Burton, J. W.; Clark, J. S.; Derrer, S.; Stork, T. C.; Bendall, J. G; Holmes, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7483-7498.

<sup>132</sup> Tsushima, K.; Murai, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4345-4348.

<sup>133</sup> Soupe, J.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3497-3500.

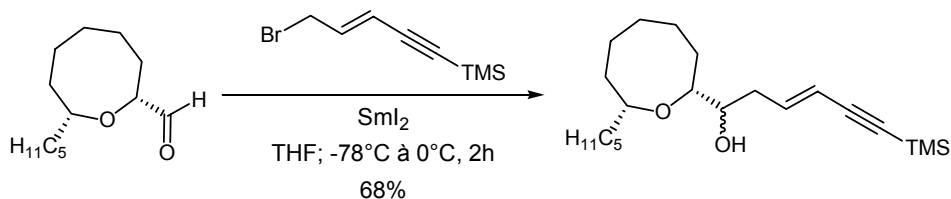


Schéma II-90 : Alkylation au diiodure de samarium

Cette dernière voie de connexion proposée par Holmes, est très intéressante et semble applicable à nos substrats. C'est pourquoi notre choix s'est porté sur cette méthode.

Par analogie avec les travaux de Holmes, nous pouvons prévoir l'alkylation au diiodure de samarium entre le bromure allylique **73** et un aldéhyde vinylique (schéma II-91). Le bromure allylique **73** pourrait être formé à partir d'un alcool vinylique déjà préparé (précurseur d'Isotaxifolial D), l'alcool **29**. L'aldéhyde vinylique, quant à lui, pourrait être obtenu à partir du vinylstannane monoprotégé **45**, par une réaction de formylation.

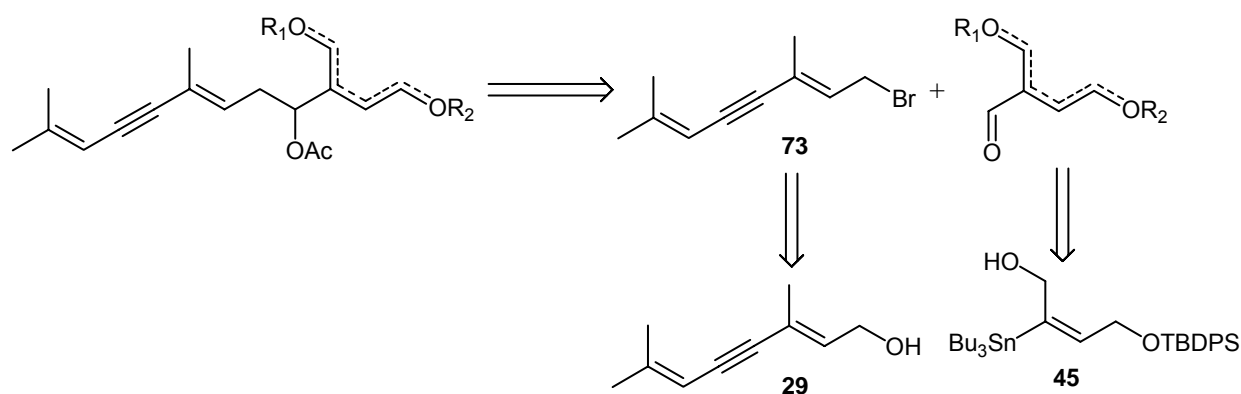


Schéma II-91 : Synthèse envisagée par la troisième voie

Le premier de nos objectifs est donc d'obtenir le bromure allylique **73**. La variante de la réaction d'Appel<sup>134</sup>, utilisant la triphénylphosphine et le tétrabromure de carbone) semble la plus adaptée<sup>135</sup> (schéma II-92).

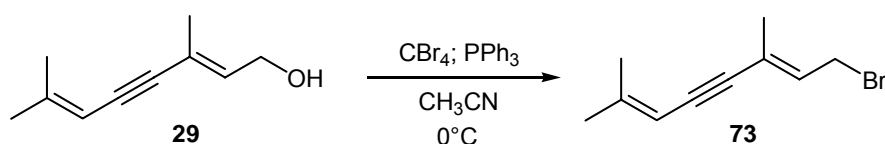


Schéma II-92 : Bromation selon Appel

<sup>134</sup> Appel, R.. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, 14, 801-811.

<sup>135</sup> Barluenga, J.; Mateos, C.; Aznar, F.; Valdes, C. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7114-7122.

Cette réaction s'amorce par l'activation de la triphénylphosphine en réagissant avec le  $\text{CBr}_4$  pour obtenir un bromure de phosphonium.

La déprotonation de l'alcool permet de former non seulement le bromoforme mais aussi un alcoolate. Cet alcoolate réagit avec le sel de phosphonium dans une réaction de  $\text{S}_{\text{N}}2$  pour constituer le dérivé bromé désiré.

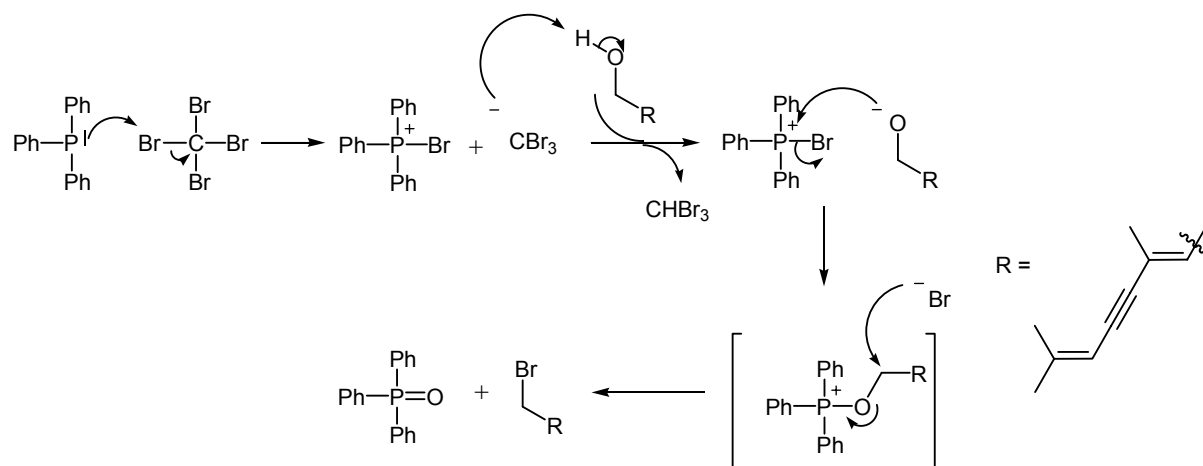


Schéma II-93 : Mécanisme de bromation par  $\text{CBr}_4\text{-PPh}_3$

Appliquée à l'alcool diényne **29**, cette réaction conduit bien au bromure allylique souhaité. En effet, la RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel a montré la formation à 95 % du produit bromé **73** désiré. Cependant, ce produit n'a pas pu être purifié par chromatographie sur colonne. En effet, que l'on utilise de la silice non traitée, neutralisée à la triéthylamine, ou de l'alumine neutre, ce produit se trouve directement dégradé en sortie de colonne, même en réduisant le temps de contact au minimum.

Des essais de précipitation des produits résiduels (oxydes de phosphine, le tétrabromure de carbone et la triphénylphosphine en excès) ont été réalisés à l'aide de pentane. La formation d'une pâte visqueuse n'a pas permis de récupérer le produit.

Une bromation par un mélange de triphénylphosphine et de dibrome a été testée<sup>136</sup> (schéma II-94). Le spectre RMN du brut réactionnel a montré que le bromure **73** est formé (65%) mais les problèmes de dégradation au cours de la purification ont subsisté.

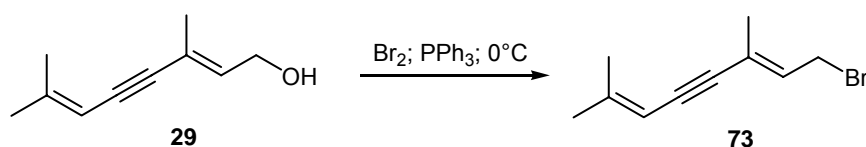


Schéma II-94 : Bromation par le dibrome- $\text{PPh}_3$

<sup>136</sup> Arjan, O.; Chang-Jung, W.; Reniguntala, J. M.; Su-Lein, W.; Rai-Shung L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9610-9611.

Parallèlement à la bromation précédente, une autre a été réalisée en mettant en jeu le diéynol **29** en présence de N-bromosuccinimide (NBS) (*schéma II-95*), nous avons toujours observé par RMN du brut réactionnel la conversion de l'alcool diényne **29** en bromure **73** avec une conversion de 80%. Malheureusement, il s'est dégradé assez rapidement en présence de lumière.

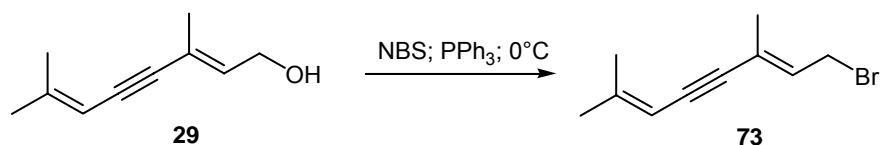


Schéma II-95 : Bromation par la N-bromosuccinimide

Supposant que le système polyinsaturé pose des soucis de polymérisation lors de la purification, nous avons donc diminué la chaîne insaturée à un simple ényne. Pour cela, nous sommes partis du (*E*)-3-méthylpent-2-èn-4-ynol dont nous avons protégé sélectivement le groupement acétylénique vrai (*schéma II-96*). Ce composé silylé **74** a alors été soumis comme précédemment à la variante d'Appel selon les conditions décrites par Barluenga<sup>137</sup>. Après purification sans grand problème, le produit **75** a été obtenu avec un très bon rendement de 82%.

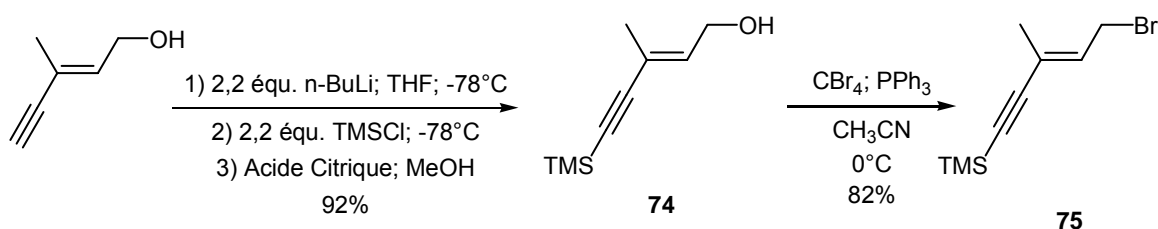


Schéma II-96 : Protection et bromation du (*E*)-3-méthylpent-2-èn-4-ynol

Au vu de ces résultats, il est clair que l'instabilité du bromure polyinsaturé **73** est due à l'enchaînement diényne.

Le (*E*)-5-bromo-3-méthylpent-3-èn-1-ynyl)triméthylsilane **75** ainsi préparé, nous l'avons employé comme substrat test pour une réaction d'alkylation au diiodure de samarium selon les conditions décrites par Holmes et *al.*<sup>138</sup> avec le *trans*-crotonaldéhyde qui a été choisi comme aldéhyde modèle (*schéma II-97*).

<sup>137</sup> Barluenga, J.; Mateos, C.; Aznar, F.; Valdes, C. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7114-7122.

<sup>138</sup> Burton, J. W.; Clark, J. S.; Derrer, S.; Stork, T. C.; Bendall, J. G.; Holmes, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7483-7498.

Cette alkylation n'a pas donné le résultat attendu. Le spectre RMN  $^1\text{H}$  a montré la présence en forte quantité du produit de départ **75**, mais aussi la formation d'un nouveau produit (25%) dont les signaux ressemblent (mais un peu plus déblindés) à ceux du produit de départ **75**. Malheureusement, le nouveau composé n'a pu être identifié car il se dégrade très rapidement en plusieurs sous-produits.

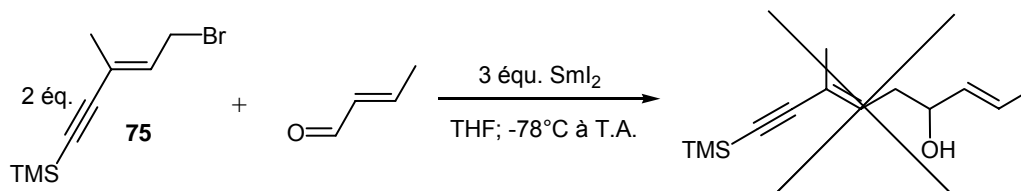


Schéma II-97 : Alkylation au diiodure Samarium

La préparation de l'aldéhyde vinylique a été néanmoins tentée. Maîtrisant les réactions d'échange étain/lithium, nous avons soumis le composé **45** à une réaction d'alkylation avec le formaldéhyde polymérisé (solide) afin d'obtenir l'alcool correspondant que nous n'aurons plus qu'à oxyder (schéma II-98).

Cependant, cette réaction n'a pas donné l'alcool prévu. Malgré tout, nous sommes certains que la transmétallation fonctionne puisque nous obtenons uniquement le produit déstannylé **49**. La réaction se réalisant en phase hétérogène, il est fort probable que l'alkylation s'effectue très mal.

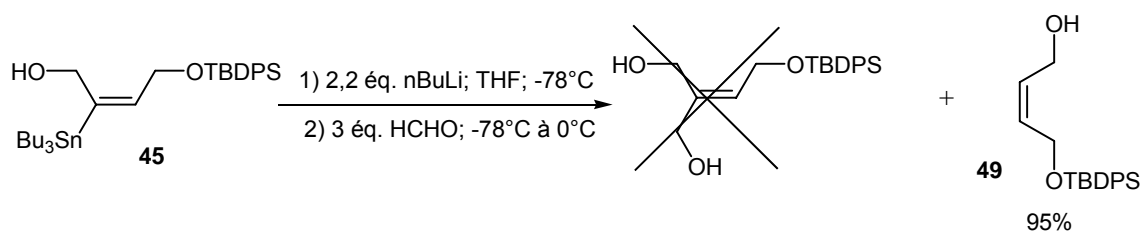


Schéma II-98: Alkylation avec le formaldéhyde

Soucieux d'obtenir l'aldéhyde, nous avons alors testé une réaction de formylation avec le dianion issu de l'action du *n*-butyllithium sur le composé stannylé **45** par addition de diméthylformamide (DMF) (schéma II-99). Cette réaction nous a conduit à la formation de 45% d'aldéhyde **76**, pourcentage estimé par RMN. Cet aldéhyde n'a pas pu être isolé car il se dégrade rapidement.

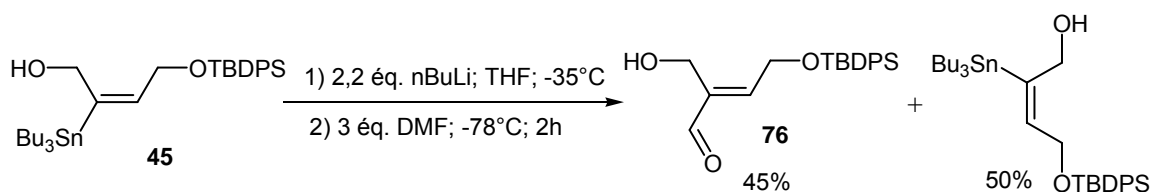


Schéma II-99 : Formylation avec le DMF

Actuellement, d'autres tests de formylation sont en cours en utilisant des agents de formylation comme la *N*-formyl morpholine par exemple pour améliorer les rendements.

## F. Synthèse d'un métabolite lipidique de *C. prolifera* et de *Taxifolia A*

Afin de conforter la possibilité d'obtenir deux des métabolites, les séquences réactionnelles ont été réalisées sur un composé test. Pour cela, nous avons utilisé le produit résultant de l'alkylation entre l'heptanal et le fragment Est monosilylé **45** (cf. tableau II-9).

Le composé **65** possède une structure similaire aux métabolites à ceci près que la chaîne diényne méthylé est remplacée par une simple chaîne pentyle.

A partir de ce substrat, nous avons réalisé une acétylation des deux groupements hydroxyle par l'anhydride acétique dans la pyridine en présence de 4-diméthylaminopyridine. Le diacétate attendu **77** a été obtenu avec un rendement de 92% (schéma II-100). L'étape délicate est la déprotection du groupement silyle proche des groupements acétyles. Dans de telles réactions, les transestérifications sont fréquentes. Cette réaction parasite a d'ailleurs été observée par Parrain et *al.* dans leur synthèse de Taxifolia A. Pour minimiser cette réaction de transestérification, il est recommandé de mener la désilylation en présence d'une source de proton.

Dans un premier temps, nous avons testé une déprotection à l'aide de 1,3 équivalents de fluorure de tétrabutylammonium en présence de 1,5 équivalents de chlorure d'ammonium solide. Dans ces conditions, le produit **78** a bien été obtenu avec un bon rendement (83%). Néanmoins, quelques pourcents d'un produit **78'** résultant d'une transestérification ont aussi été isolés comme le montre le schéma II-100.

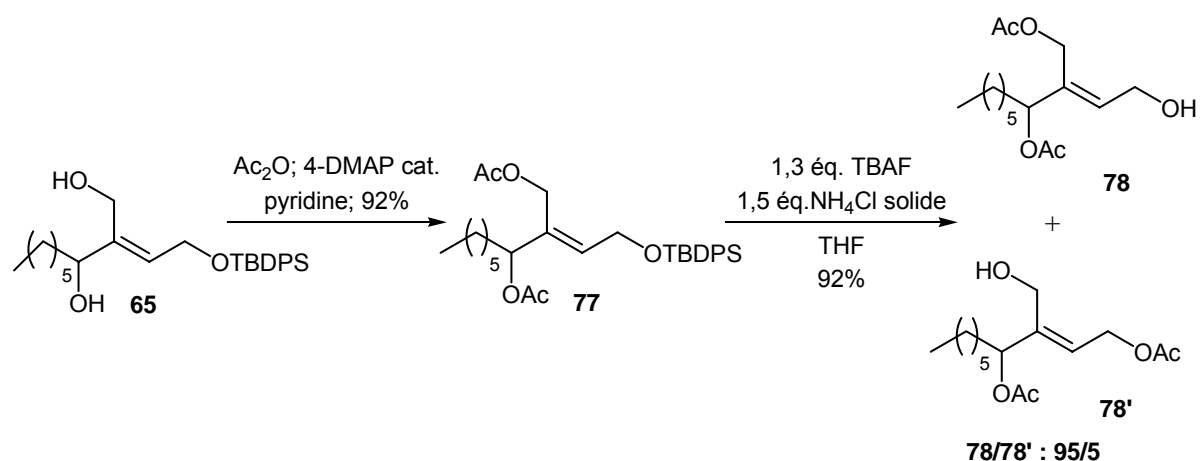
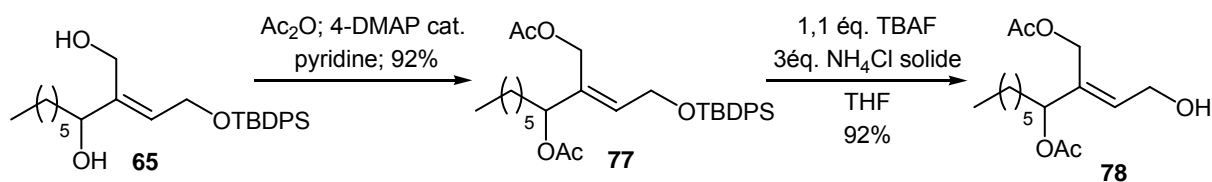


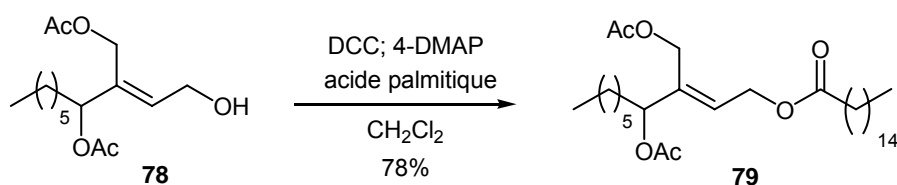
Schéma II-100 : Tests d'acylation et de déprotection sur le substrat test **65**

Nous avons donc modifié les conditions en diminuant la quantité de TBAF à 1,1 équivalents et en élevant la quantité de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  à 3 équivalents. Grâce à ce mode opératoire, nous n'avons cette fois rencontré aucune trace de transestérification (*schéma II-101*).



**Schéma II-101 : Tests d'acylation et de déprotection sur le substrat test 65**

Pour finir, la synthèse et mimer le métabolite comportant une chaîne grasse, nous avons engagé l'alcool  $\beta$  insaturé **78** dans une réaction d'estérification avec l'acide palmitique. Des conditions classiques, avec une activation par le *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimide en présence de quantités catalytiques de 4-diméthylaminopyridine dans le dichlorométhane, ont permis d'obtenir l'ester lipidique voulu **79** avec un très bon rendement de 78% (*schéma II-102*).



**Schéma II-102 : Estérification de 78**

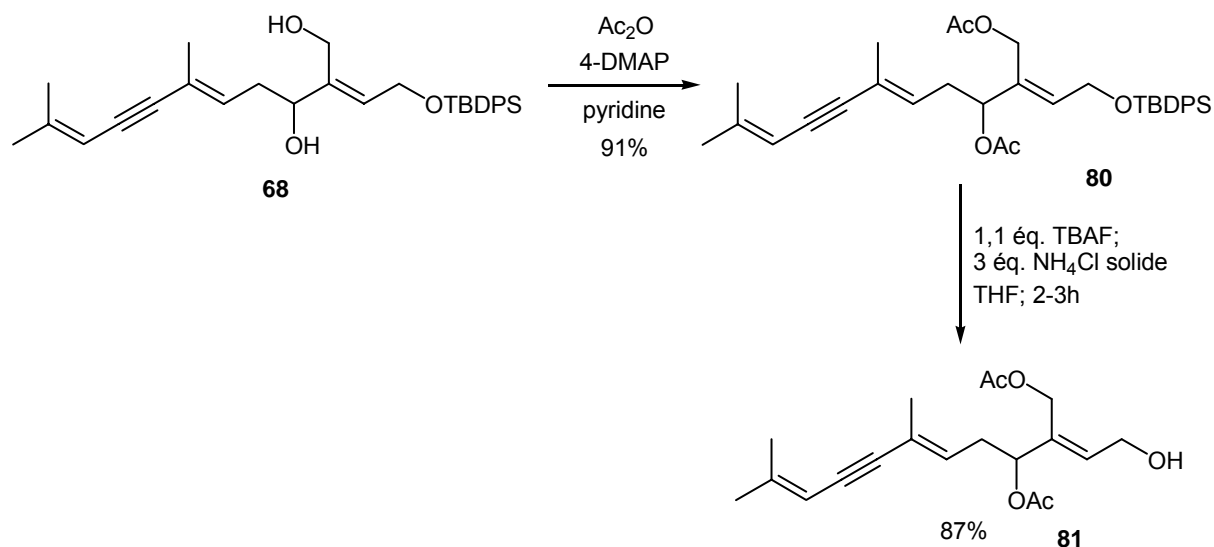
Les tests préliminaires effectués sur ce modèle nous ont incités à transposer cette séquence sur le composé **68** issu de la réaction d'alkylation entre le (3*E*)-4,8-diméthylnon-3,7-dièn-5-ynal **31** et le fragment Est vinylstannane monosilylé **45**.

Dans un premier temps, le composé **68** a été soumis à une réaction d'acétylation grâce à l'anhydride acétique dans la pyridine en présence de 4-diméthylaminopyridine. Le composé **80** a été obtenu avec un rendement de 91% (*schéma II-103*).

Ce dernier a été soumis ensuite à une déprotection sélective de l'éther de silyle sous forme d'alcool primaire en utilisant les conditions mises au point précédemment (3 équivalents de chlorure d'ammonium solide avec 1,1 équivalents de fluorure de tétrabutylammonium à 1M dans le tétrahydrofurane).

Au bout de 2 heures de réaction et après purification, nous avons obtenu l'alcool **81** avec un excellent rendement de 87% et ce, sans discerner de sous-produit de transestérification.



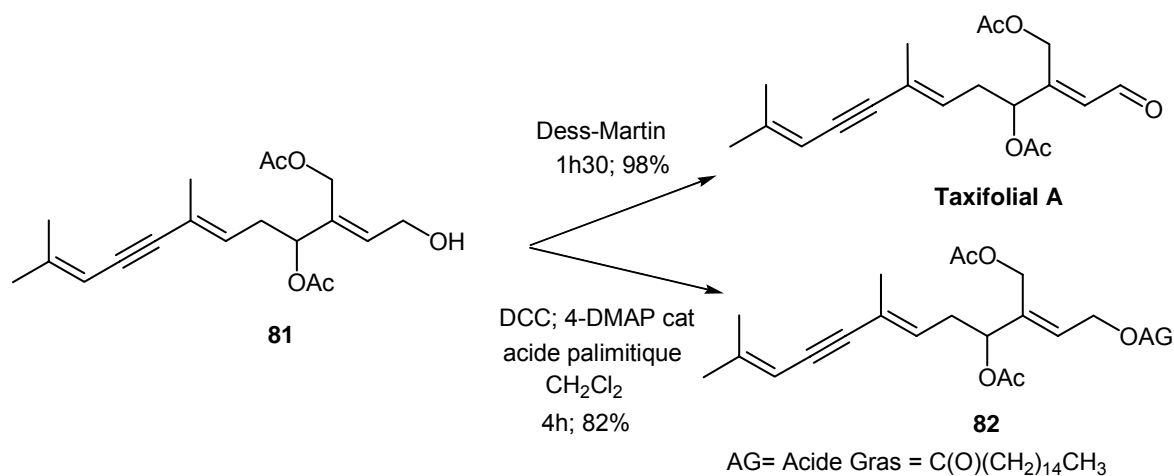


L'alcool allylique **81** a été le précurseur de deux substances naturelles. La première des deux molécules a été **Taxifolial A**. Elle a été obtenue par oxydation de **81** par le réactif de Dess-Martin, avec un rendement de 98% (*schéma II-104 – haut*).

La deuxième molécule correspond à un des métabolites de *Caulerpa prolifera* comportant la chaîne grasse dérivée de l'acide palmitique.

Pour obtenir ce métabolite **82**, nous avons réalisé une estérification de **81** avec l'acide palmitique en présence équimolaire de *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et de proportion catalytique de 4-diméthylaminopyridine (DMAP) dans le dichlorométhane (*schéma II-104 – bas*).

Ainsi, nous avons pu mettre au point, avec de bons rendements, une méthode de synthèse permettant d'obtenir l'un des métabolites lipidiques, comportant l'insaturation en  $\beta$  de l'ester lipidique, issus de *Caulerpa prolifera*.



## V. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons décrit la synthèse et l'approche à la synthèse de plusieurs métabolites mono, di et sesquiterpéniques comportant un motif 1,3-ényne issu des algues *Caulerpa taxifolia* et *Caulerpa prolifera*.

**Dans une première partie**, deux diterpènes, Taxifolial D et son isomère Isotaxifolial D, ont été obtenus selon deux voies de synthèse différentes :

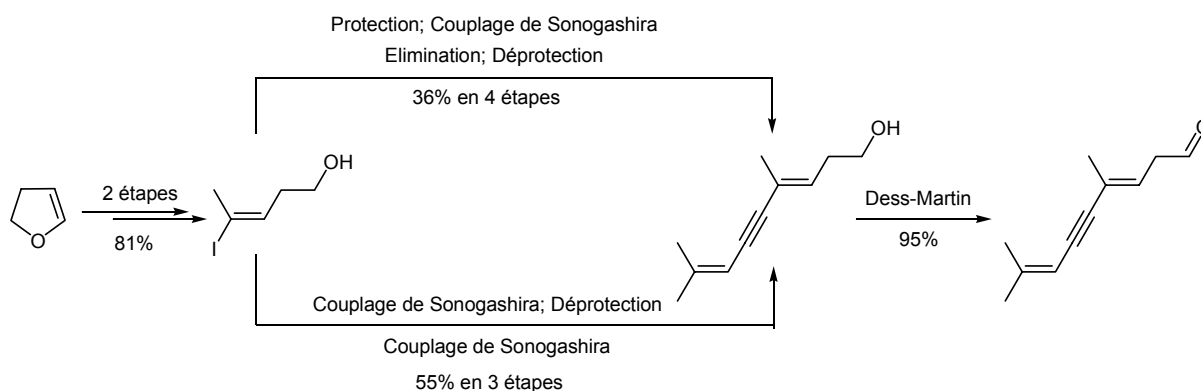
- Une voie en 5 étapes passant par un intermédiaire hydroxylé en  $\alpha$  du groupement acétylénique. Cette voie a conduit au Taxifolia D avec un rendement global de 38% et à Isotaxifolial avec un rendement de 31%.
- Une autre voie plus rapide en deux étapes, basée sur un couplage de Sonogashira suivie d'une oxydation. Cette voie a donné de meilleurs rendements globaux, significativement supérieurs pour Taxifolial D (69%) et légèrement meilleurs pour Isotaxifolial D (43%).

La comparaison des spectres de ces deux molécules isomères nous a permis de confirmer la surprenante stéréochimie Z de Taxifolial D.

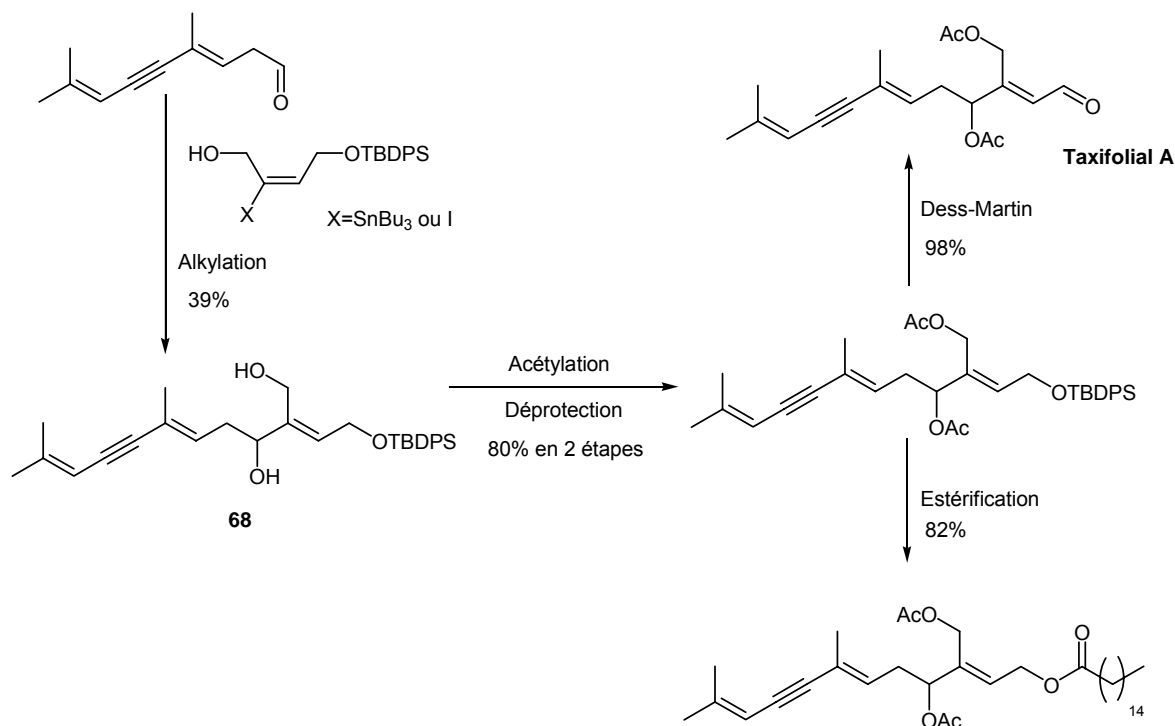
Un monoterpène, Taxifolione, a également été synthétisé en deux étapes par couplage de Sonogashira suivi d'une oxydation. Ce métabolite a ainsi été obtenu avec un rendement global de 59%.

**Dans une seconde partie**, nous avons mis au point une méthode de synthèse efficace et modulable applicable à l'élaboration de tous les métabolites de type sesquiterpène. Ainsi, nous avons envisagé puis testé deux stratégies de synthèse.

- La première est basée sur la condensation d'un fragment Ouest commun à tous, le (3E)-4,8-diméthylnon-3,7-dièn-5-ynal, avec un fragment Est spécifique à chaque métabolite.



Malgré de nombreux essais, l'étape d'alkylation s'est avérée délicate. Elle a néanmoins permis d'isoler le composé polyinsaturé dihydroxyle **68** avec un rendement de 39% par transmétallation étain/lithium et avec un rendement de 18% par la réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi. Ce produit nous a permis d'obtenir par oxydation Taxifolial A et par estérification avec l'acide palmitique un métabolite lipidique de *C. prolifera*.



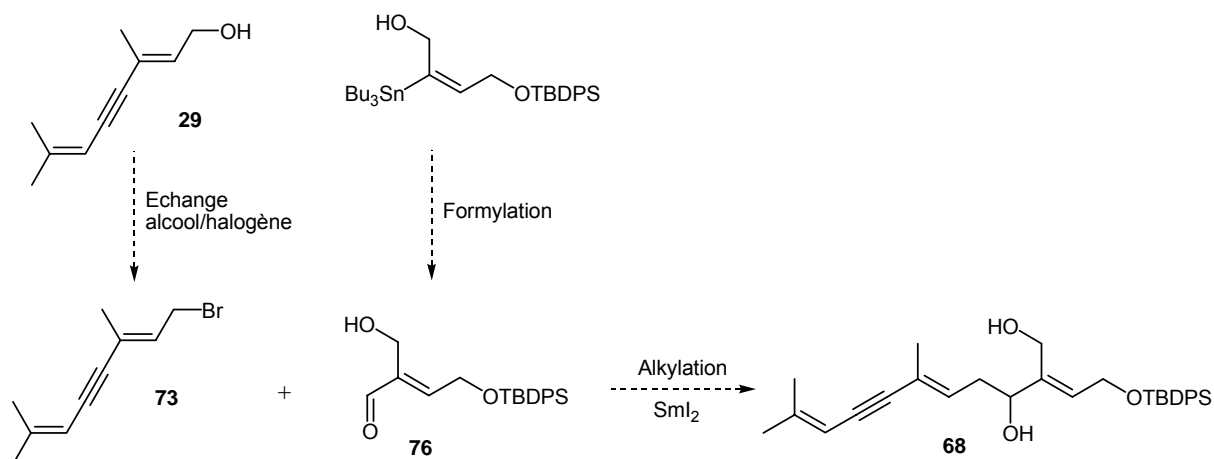
Grâce à cette première stratégie, nous avons effectué la synthèse racémique de **Taxifolial A** en 10 étapes à partir du 2,3-dihydrofurane avec un rendement global de 13%. De même nous avons réalisé la synthèse **d'un métabolite lipidique** en 10 étapes à partir du 2,3-dihydrofurane avec un rendement global de 11%.

Cette synthèse est probablement générale et devrait permettre d'accéder à tous les métabolites au motif 1-acétoxybut-2-ène à chaîne lipidique.

Actuellement, la voie présentant le plus grand intérêt est l'alkylation du fragment commun Ouest avec les fragments Est halogénés par une réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi, cette dernière étant modulable et surtout permettant, par l'utilisation de ligand spécifiques, d'obtenir énantiosélectivement les métabolites naturels des algues *C. taxifolia* et *C. prolifera*.

- La deuxième est basée sur l'introduction d'une chaîne polyinsaturée par addition nucléophile d'un organométallique dérivé du 3-méthyl-oct-2,6-diène-4-ynyl sur un aldéhyde vinylique à l'aide d'iodure de samarium.

Cette seconde stratégie de synthèse requiert la condensation entre un halogénure polyinsaturé **73** pouvant provenir de l'alcool **29** utilisé dans la synthèse d'Isotaxifolial D et un aldéhyde vinylique adéquat **76** selon la cible visée. Ce dernier proviendrait du vinylstannane monosilylé, déjà utilisé pour les synthèses précédentes.



Les premiers tests effectués ont montré qu'il était possible d'obtenir la formation du motif polyinsaturé bromé par un échange alcool-halogène selon une variante de la réaction d'Appel. Ils ont également dévoilé qu'il était possible de former l'aldéhyde vinylique à partir du vinylstannane monosilylé par une réaction de formylation.

Les stratégies développées sont modulables et générales. Elles devraient permettre d'envisager la synthèse de l'ensemble des métabolites sesquiterpéniques et mener à terme à leurs études biologiques.

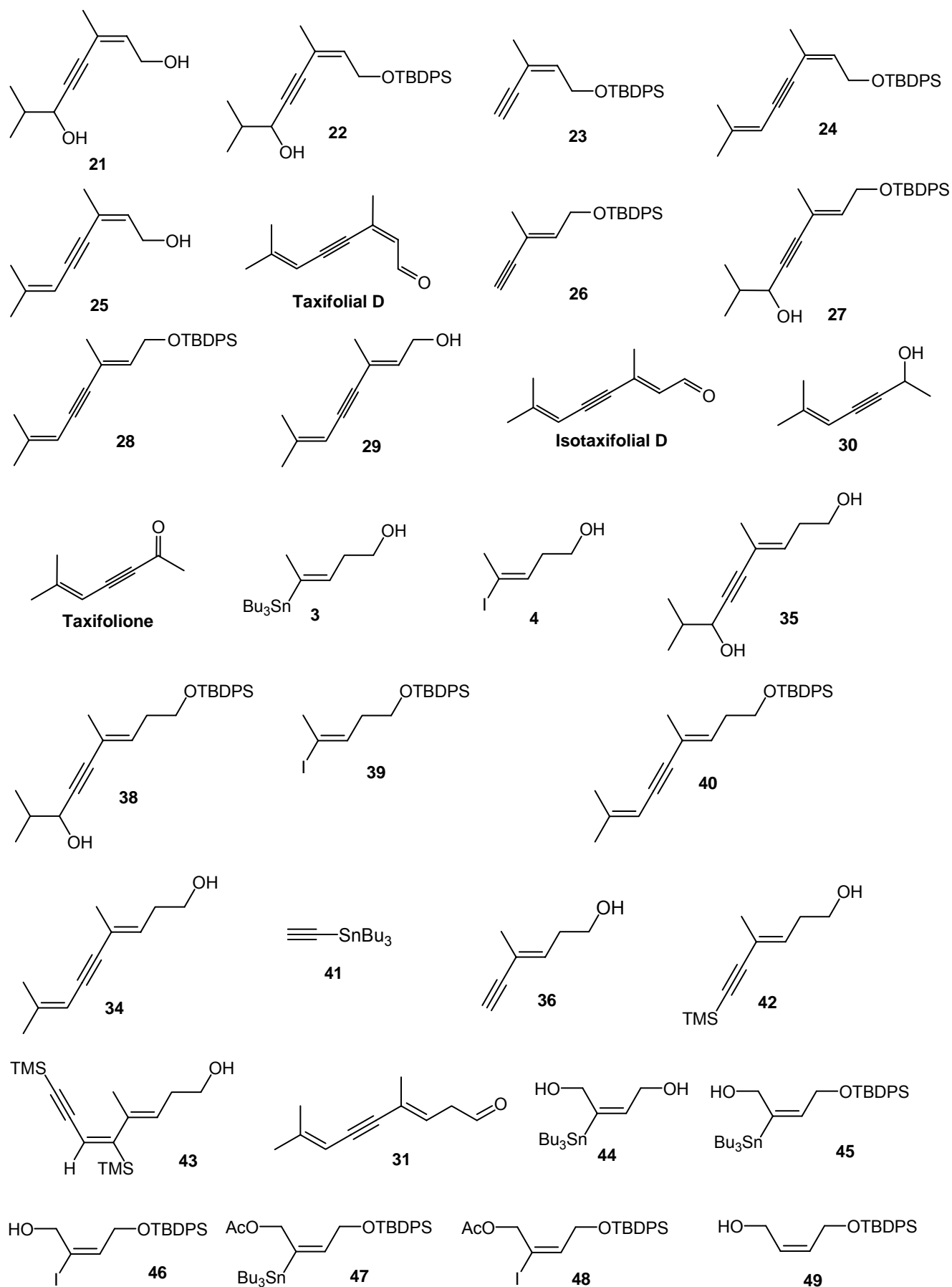
# **CHAPITRE II**

---

## **PARTIE EXPERIMENTALE**

---









## **Généralités**

**Les solvants** et les réactifs anhydres ont été distillés sous atmosphère d'argon avant utilisation

- Le tétrahydrofurane et l'éther diéthylique sur sodium et benzophénone
- Le dichlorométhane, les amines ( $\text{Et}_2\text{NH}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , pyridine, ...) sur hydrure de sodium (NaH)
- Le diméthylformamide sur hydrure de sodium sous pression réduite

**Toutes les réactions** ont été réalisées sous argon et dans des conditions anhydres.

Toutes les réactions ont été suivies par chromatographie sur couche mince (CCM) sur plaques de silice « Merck » 60 F 254 et ont été révélées avec un révélateur (acide phosphomolybdique, anisaldéhyde,  $\text{KMnO}_4$  ...).

Les chromatographies sur gel de silice ont été réalisées avec de la micro-silice « Merck » 230-400 mesh.

Les spectres infra-rouge ont été obtenus sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 1600 Series à transformée de Fourier entre deux lames de NaCl en solution dans du chloroforme ( $\text{CHCl}_3$ ) de carbone. Seules les bandes les plus caractéristiques sont indiquées.

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés sur des appareils Bruker AC 300, AC 400 et AC 500 MHz. Les expériences complémentaires COSY, HMQC, NOESY, ROESY ont été effectuées à  $20^\circ\text{C}$  et les déplacements chimiques sont donnés en partie par million (ppm). La référence interne prise pour le  $\text{CDCl}_3$  a été de 7,24 ppm pour le  $^1\text{H}$  et 77,1 ppm pour le  $^{13}\text{C}$ . Pour le  $\text{C}_6\text{D}_6$ , la référence a été de 7.16 ppm pour le  $^1\text{H}$  et 128,06 ppm pour le  $^{13}\text{C}$ .

Pour l'interprétation des spectres, nous avons utilisé les abréviations suivantes :

- (s) singulet
- (d) doublet
- (t) triplet
- (q) quadruplet
- (dd) doublet de doublet
- (m) multiplet
- (b.) signal large

Les constantes de couplages sont notées *J* et sont exprimées en Hz.

Les analyses élémentaires ont été effectuées au service de Microanalyse de l'Institut de Chimie de Strasbourg.

Les analyses de spectrométrie de masse ont été réalisées par le service commun de spectrométrie de masse de l'Université Louis Pasteur.

Les spectres de masse FAB ont été obtenus sur un appareil ZAB-HF avec un potentiel d'accélération de 8 KeV en utilisant comme matrice de l'alcool *m*-nitrobenzyle ou le glycérol en présence d'iodure de sodium et le xénon comme gaz ionisant.

Les spectres de masse Electrospray (ESI, HRMS, et APCI) ont été réalisés sur un appareil MICRO-TOF Brucker Daltonics Datanalysis.

Les spectres de masse en impact électronique (EI) ou en ionisation chimique (CI) ont été obtenus sur un appareil VARIAN 1200 L.

### OXYDE DE MANGANESE<sup>139</sup>



Mm = 86,94

Dans un premier temps, une solution de sulfate de manganèse (100 g; 0,66 mole; 1,1 équ.) est préparée dans 100 mL d'eau. Cette solution est transvasée dans une ampoule à décanter de 250 mL.

Dans un deuxième temps, une solution de soude (45 g; 1.17 mole; 2.05 équ.) est préparée dans 100 mL d'eau. Cette solution est également transvasée dans une autre ampoule à décanter de 250 mL.

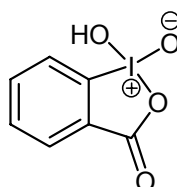
Ces deux solutions sont ajoutées simultanément, au goutte à goutte lent (env. 1h), à une solution chaude (100°C) de permanganate de potassium (87,5 g; 0,56 mole; 1 équ.) dans 750 mL d'eau. A l'ajout des premières gouttes, nous observons la précipitation d'une fine poudre brune de dioxyde de manganèse.

L'ajout terminé, l'agitation et la température sont conservées pendant 1h à 1h30. Le précipité est filtré sur un fritté de porosité 3 et abondamment lavé à l'eau jusqu'à obtenir des eaux de lavage incolores. Le précipité est ensuite placé, une nuit à l'étuve (110°C) pour le sécher. Le solide sec peut être conservé en bloc pendant plusieurs mois dans un récipient hermétique.

Avant utilisation, il suffit de le broyer en fine poudre et de l'activer à l'étuve pendant une nuit.

- **m = 37,4g (Rendement 77%)**

### ACIDE 2-IODOXYBENZOÏQUE : IBX<sup>140</sup>



$\text{C}_7\text{H}_5\text{IO}_4$

Mm = 280,02

Dans un ballon sous argon est ajouté dans de l'eau distillée (350 mL), de l'acide iodobenzoïque (25 g; 100,8 mmol) suivi d'oxone (85 g; 131 mmol; 1,3 équ.). Le mélange est chauffé à reflux sous agitation à une température de 70°C pendant 3 h. et refroidi dans un bain de glace pendant 1 h. minimum. Le précipité obtenu est filtré sous vide à travers un fritté de porosité 3. Ce précipité est rincé plusieurs fois à l'eau distillée pour éliminer les sels puis plusieurs fois avec des portions d'acétone.

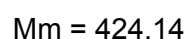
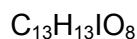
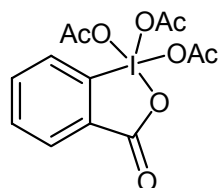
L'IBX obtenu (20,10 g; 71,8 mmol; rendement = 71 %) est séché et conservé à l'air libre.

---

<sup>139</sup> Attenburrow, J.; Cameron, A. F. B.; Chapman, J. H.; Evans, R. M.; Hems, B. A.; Jansen, A. B. A.; Walker, T. *J. Chem. Soc.* **1952**, 1094-1111.

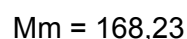
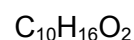
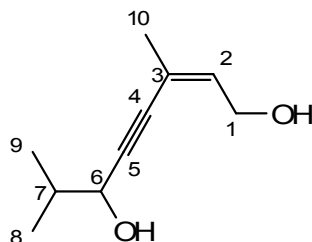
<sup>140</sup> Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.

**1,1,1-Triacétoxy-1,2-benziodoxol-3-one : Dess-Martin Periodinane (DMP)**<sup>141,142</sup>



Dans un ballon sous argon, sont introduits successivement de l'IBX (5 g; 17,80 mmol), de l'acide acétique glacial (15 mL; 263 mmol), et de l'anhydride acétique (30 mL; 310 mmol). Le mélange est agité à une température de 80°C sur une période de 45 min pour solubiliser l'IBX. Le mélange est agité pendant 24 h. à cette température. Le solide obtenu est ensuite filtré sous vide argon à travers un fritté puis rincé plusieurs fois avec de l'éther anhydre. Le périodinanane (6,10 g; 14,5 mmol) est obtenu avec un rendement de 80%, et est conservé sous argon au congélateur.

**(Z)-3,7-Diméthyl-oct-2-èn-4-yn-1,6-diol (21)**



Dans un montage bicol sous argon équipé d'un reflux et d'une ampoule à addition, est ajoutée à une suspension de magnésium (4 g; 165 mmol; 2 éq.) dans du THF (10 mL) anhydre, une solution de bromure d'éthyle (12,3 mL; 164,6 mmol; 2 éq.) solubilisée dans du THF anhydre (20 mL). La température est contrôlée par un bain de glace.

Dans un montage tricol sous argon équipé d'une ampoule à addition, est ajoutée à -78°C la solution de Grignard à une solution de (Z)-3-méthylpent-2-èn-4-yn-1-ol (7,91 g; 82,29 mmol) fraîchement distillé dans du THF anhydre (100 mL), sur une période d'1 h. Le milieu réactionnel est agité pendant 30 min.

Sur une période d'1h. est ajoutée à la solution précédente une solution d'isobutyraldéhyde (7,80 mL; 83,93 mmol; 1,02 éq.) dans 30 mL de THF anhydre. Le milieu réactionnel est agité pendant 30 min. à -78°C puis hydrolysé avec une solution aqueuse de NH<sub>4</sub>Cl saturée jusqu'à obtenir un pH de 7-8. Le milieu est extrait par des portions d'Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et évaporées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash (Hex/AcOEt: 1/1)

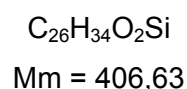
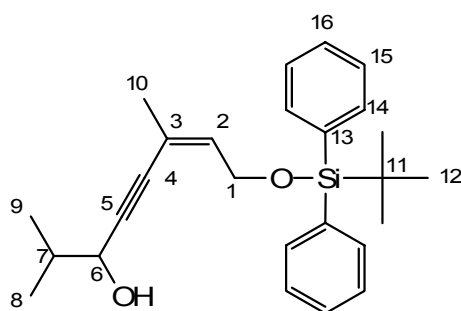
- **m = 13,97 g (Rendement 51%)** huile jaune

<sup>141</sup> Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287.

<sup>142</sup> Boeckman, R. K.; Shao, P.; Mullins, J. J. *Org. Synth.*, Coll. Vol. 1, p 696; vol. 77, p 141

- **Rf** = 0,32 (Hex/AcOEt : 1/1)
- **Spectre de Masse (Cl/Isobutane)** :  $m/z$  (%) = 123 (16); 133 ( $[M-2H_2O]^+$ ; 34); 151 ( $[M-H_2O]^+$ ; 100); 169 ( $[MH]^+$ ; 12).
- **IR (NaCl;  $cm^{-1}$ )**: 1018; 1216; 1383; 1469; 1633; 2214; 2872; 2928; 2952; 3354.
- **RMN  $^1H$  (300MHz)  $CDCl_3$** :  
0,94 ppm (d; 3H;  $J=6,3Hz$ )  $H_8$  ou  $H_9$   
0,96 ppm (d; 3H;  $J=6,2Hz$ )  $H_9$  ou  $H_8$   
1,79-1,89 ppm (m; 1H)  $H_7$   
1,82 ppm (dt; 3H;  $J=1,1Hz$ )  $H_{10}$   
3,46 ppm (s; 1H) OH  
3,80 ppm (s; 1H) OH  
4,25 ppm (dq; 2H;  $J=1,1Hz$   $J=6,8Hz$ )  $H_6$   
4,27 ppm (d; 1H;  $J=5,3Hz$ )  $H_1$   
5,81 ppm (qt; 1H;  $J=1,5Hz$   $J=6,8Hz$ )  $H_2$
- **RMN  $^{13}C$  (75MHz)  $CDCl_3$** :  
17,54 ppm ( $C_8$  ou  $C_9$ ;  $CH_3$ ); 18,3 ppm ( $C_{10}$ ;  $CH_3$ ); 23,1 ppm ( $C_9$  ou  $C_8$ ;  $CH_3$ );  
34,5 ppm ( $C_7$ ;  $C_q$ ); 60,8 ppm ( $C_1$ ;  $CH_2$ ); 68,0 ppm ( $C_6$ ; CH); 83,5 ppm ( $C_5$ ;  $C_q$ );  
94,1 ppm ( $C_4$ ;  $C_q$ ); 120,6 ppm ( $C_3$ ;  $C_q$ ); 135,6 ppm ( $C_2$ ; CH)

**(Z)-1-tert-butyl-diphényl-silyloxy-3,7-diméthyl-oct-2-èn-4-yn-6-ol (22)**



➤ **PROTECTION DE L'ALCOOL PRIMAIRE**

A une solution de (Z)-3,7-diméthyl-oct-2-èn-4-yne-1,6-diol **21** (0,300 g; 1,78 mmol; 1 équ.) dans du  $CH_2Cl_2$  anhydre (10 mL) sont additionnées de la 4-DMAP (0,022 g; 0,18 mmol; 0,1 équ.) et de la triéthylamine (0,250 mL; 1,80 mmol; 1 équ.). A 0°C, le chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle (0,440 mL; 1,69 mmol; 0,9 équ.) est additionné lentement au milieu réactionnel. Après une nuit d'agitation, le milieu réactionnel est hydrolysé par une solution saturée de  $NH_4Cl$ . La phase organique est extraite plusieurs fois avec du  $CH_2Cl_2$ . Cette dernière est séchée sur  $Na_2SO_4$ , filtrée et évaporée. Le brut est purifié par chromatographie flash (cHex/AcOEt: 9/1).

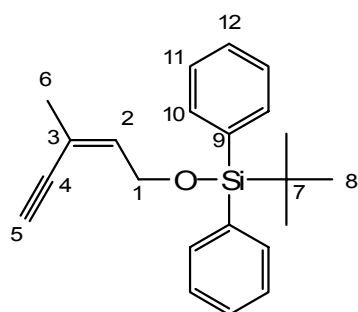
- **m** = 0,522g (**Rendement** 75%)                      huile jaune claire

➤ REACTION D'ADDITION

A une solution de (*Z*)-1-*tert*-butyldiphénylsilyloxy-3-méthylpent-2-èn-3-yne **23** (1,00 g; 2,99 mmol) dans du THF anhydre (20 mL) est ajouté, à -78°C sous argon, du *n*-BuLi (2,40 mL; 1,48 M dans l'hexane; 3,55 mmol; 1,2 éq.). Après une agitation d'1 h. à -78°C, de l'isobutyraldéhyde est additionné (0,33 mL; 3,62 mmol; 1,2 éq.). La solution est agitée pendant 2 h. à -78°C. La réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl. La phase organique est extraite successivement de la phase aqueuse avec le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée, et évaporée. Une chromatographie flash (cHex/AcOEt: 9/1) est réalisée.

- **m** = 0,915g (**Rendement** 75%)                      huile jaune claire
- **Rf** = 0,52 (cHex/AcOEt : 4/1)  
**Rf** = 0,85 (cHex/AcOEt : 1/1)
- **Spectre de Masse (ESI):**  $m/z = 429,22 [M+Na]^+$ .
- **IR (NaCl; cm<sup>-1</sup>):** 1064; 1110; 1381; 1427; 1470; 2855-2961; 3047; 3074; 3407.
- **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) CDCl<sub>3</sub>:**
  - 0,86 ppm (d; 3H; J=1,3Hz) H<sub>8</sub> ou H<sub>9</sub>
  - 0,88 ppm (d; 3H; J=1,3Hz) H<sub>9</sub> ou H<sub>8</sub>
  - 1,05 ppm (s; 9H) H<sub>12</sub>
  - 1,52 ppm (s; 1H) OH
  - 1,70-1,81 ppm (m; 1H) H<sub>7</sub>
  - 1,84 ppm (dt; 3H; J=1,4Hz) H<sub>10</sub>
  - 4,16 ppm (d; 1H; J=5,5Hz) H<sub>6</sub>
  - 4,40 ppm (qd; 2H; J=1,3Hz J=6,3Hz) H<sub>1</sub>
  - 5,87 ppm (qt; 1H; J=1,5Hz J=6,3Hz) H<sub>2</sub>
  - 7,35-7,71 ppm (m; 10H) H<sub>14-15-16</sub>
- **RMN <sup>13</sup>C (75MHz) CDCl<sub>3</sub>:**
  - 17,4 ppm (C<sub>8</sub> ou C<sub>9</sub>; CH<sub>3</sub>); 18,1 ppm (C<sub>9</sub> ou C<sub>8</sub>; CH<sub>3</sub>); 19,2 ppm (C<sub>11</sub>; C<sub>q</sub>);
  - 23,0 ppm (C<sub>10</sub>; CH<sub>3</sub>); 26,9 ppm (C<sub>12</sub>; CH<sub>3</sub>); 34,5 ppm (C<sub>7</sub>; CH); 63,2 ppm (C<sub>1</sub>; CH<sub>2</sub>);
  - 68,3 ppm (C<sub>6</sub>; CH); 83,9 ppm (C<sub>5</sub>; C<sub>q</sub>); 93,6 ppm (C<sub>4</sub>; C<sub>q</sub>); 118,4 ppm (C<sub>3</sub>; C<sub>q</sub>);
  - 127,7 ppm (C<sub>15</sub>; CH); 129,6 ppm (C<sub>16</sub>; CH); 133,8 ppm (C<sub>13</sub>; C<sub>q</sub>);
  - 135,6 ppm (C<sub>14</sub>; CH); 136,7 ppm (C<sub>2</sub>; CH)

**(Z)-1-tert-butyldiphénylsilyloxy-3-méthylpent-2-èn-4-yne (23)**



$C_{22}H_{26}OSi$   
Mm = 334,53

➤ 1<sup>ERE</sup> METHODE

A une solution fraîchement distillée de (Z)-3-méthylpent-2-èn-4-ynol (1,85 g; 19,2 mmol) dans du DMF (20 mL), sont additionnées successivement à température ambiante du *tert*-butyldiphénylchlorosilane (6,5 mL; 25,0 mmol; 1,3 équ.) et de l'imidazole (3,39 g; 49,8 mmol; 2,6 équ.). Après une nuit d'agitation, de l'eau distillée (20 mL) est ajoutée et le milieu réactionnel est de nouveau agité pendant 30 min. Après extraction dans le dichlorométhane, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur  $Na_2SO_4$ , filtrées et évaporées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash (97/3).

- m = 5,78g (Rendement 90%)                      liquide incolore

➤ 2<sup>EME</sup> METHODE

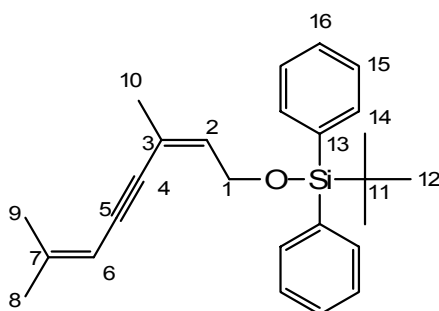
A une solution de (Z)-3-méthylpent-2-èn-4-yn-1-ol (1,10 g; 11,4 mmol) dans du  $CH_2Cl_2$  anhydre (50 mL), sont additionnés successivement de la 4-DMAP (0,142 g; 1,16 mmol; 0,1 équ.), de la triéthylamine (1,75 mL; 12,62 mmol; 1,1 équ.),. A 0°C, le chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle (3,3 mL; 12,69 mmol; 1,1 équ.) est additionné lentement au milieu réactionnel. Après une nuit d'agitation, le milieu réactionnel est hydrolysé par une solution saturée de  $NH_4Cl$ . La phase organique est extraite plusieurs fois avec du  $CH_2Cl_2$ . Cette dernière est séchée sur  $Na_2SO_4$ , filtrée et évaporée. Le brut est purifié par chromatographie flash (cHex/AcOEt: 97/3).

- m = 3,52g (Rendement 92%)                      liquide incolore
- Rf = 0,71 (cHex/AcOEt : 95/5)
- RMN <sup>1</sup>H (300MHz)  $CDCl_3$ :
  - 1,14 ppm (s; 9H)  $H_8$
  - 1,91 ppm (q; 3H; J=1,4 Hz)  $H_6$
  - 3,05 ppm (s; 1H)  $H_5$
  - 4,52 ppm (qd; 2H; J=1,4 Hz J=6,3 Hz)  $H_1$
  - 6,00 ppm (qt; 1H; J=1,5 Hz J=6,3 Hz)  $H_2$
  - 7,75-7,80 ppm et 7,41-7,51 ppm (m; 10H)  $H_{10}$ ,  $H_{11}$  et  $H_{12}$

- **RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz)  $\text{CDCl}_3$ :**

19,3 ppm ( $\text{C}_7$ ,  $\text{C}_q$ ); 23,0 ppm ( $\text{C}_6$ ,  $\text{CH}_3$ ); 27,0 ppm ( $\text{C}_8$ ,  $\text{CH}_3$ ); 63,0 ppm ( $\text{C}_1$ ,  $\text{CH}_2$ );  
82,0 ppm ( $\text{C}_5$ ,  $\text{CH}$  et  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_q$ ); 117,9 ppm ( $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_q$ ); 127,8 ppm ( $\text{C}_{11}$ ,  $\text{CH}$ );  
129,7 ppm ( $\text{C}_{12}$ ,  $\text{CH}$ ); 133,8 ppm ( $\text{C}_9$ ,  $\text{C}_q$ ); 135,7 ppm ( $\text{C}_{10}$ ,  $\text{CH}$ ); 136,4 ppm ( $\text{C}_2$ ,  $\text{CH}$ )

**(2Z)-1-(tert-butyldiphénylsilyloxy)-3,7-diméthyl-octa-2,6-diène-4-yne (24)**



$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{OSi}$   
Mm = 388,62

A  $-40^\circ\text{C}$  dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) sont additionnés successivement de la pyridine (35  $\mu\text{L}$ ; 0,434 mmol; 1,05 éq.) et de l'anhydride triflique (75  $\mu\text{L}$ ; 0,445 mmol; 1,07 éq.). La solution jaune résultant contenant un précipité blanc est agitée pendant 30 min. Une solution de (Z)-1-tert-butyldiphénylsilyloxy-3,7-diméthyl-octa-2-èn-4-yn-6-ol **22** (169 mg; 0,416 mmol) dans 3 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  est ajoutée à la solution précédente. Quand la solution commence à s'assombrir, de la pyridine (340  $\mu\text{L}$ ; 4,21 mmol; 10 éq.) est additionnée. La solution est agitée pendant 3 h. à  $-30^\circ\text{C}$ . La réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$ . La phase organique est extraite avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrée et évaporée. Une chromatographie flash à travers une petite colonne de silice est réalisée (cHex/AcOEt: 4/1).

- **m** = 0,101g (**Rendement** 62%)                      liquide jaune
- **Rf** = 0,81 (cHex/AcOEt : 4/1)
- **Spectre de Masse (CI/Isobutane):**  
 $m/z$  (%) = 133 (100); 199 (56); 311 (21); 331 (65); 389 ( $[\text{MH}]^+$ ; 18).
- **Spectre de Masse (HRMS):**  
 $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{OSi}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 411,2115; trouvé: 411,2106.
- **IR (NaCl;  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1056; 1112; 1427; 2857-2959; 3071.



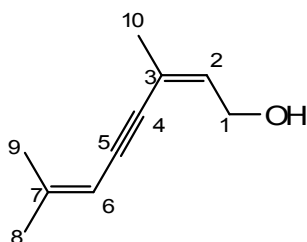
• **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) CDCl<sub>3</sub>:**

- 1,07 (s; 9H) H<sub>12</sub>
- 1,72 ppm (qd; 3H; J=0,6Hz J=1,2Hz) H<sub>9</sub>
- 1,79 ppm (qd; 3H; J=0,5Hz J=1,5Hz) H<sub>8</sub>
- 1,88 ppm (td; 3H; J=1,4Hz) H<sub>10</sub>
- 4,46 ppm (qd; 1H; J=1,3Hz J=6,3Hz) H<sub>1</sub>
- 5,31 ppm (qq; 1H; J=1,3Hz) H<sub>6</sub>
- 5,81 ppm (tq; 1H; J=1,5Hz J=6,2Hz) H<sub>2</sub>
- 7,35-7,72 ppm (m; 10H) H<sub>14-15-16</sub>

• **RMN <sup>13</sup>C (75MHz) CDCl<sub>3</sub>:**

- 19,3 ppm (C<sub>11</sub>; C<sub>q</sub>); 20,9 ppm (C<sub>9</sub>; CH<sub>3</sub>); 23,2 ppm (C<sub>10</sub>; CH<sub>3</sub>); 24,9 ppm (C<sub>8</sub>; CH<sub>3</sub>);
- 26,9 ppm (C<sub>12</sub>; CH<sub>3</sub>); 63,3 ppm (C<sub>1</sub>; CH<sub>2</sub>); 90,0 ppm (C<sub>5</sub>; C<sub>q</sub>); 92,5 ppm (C<sub>4</sub>; C<sub>q</sub>);
- 105,4 ppm (C<sub>6</sub>; CH); 119,3 ppm (C<sub>3</sub>; C<sub>q</sub>); 127,6 ppm (C<sub>15</sub>; CH); 129,5 ppm (C<sub>16</sub>; CH);
- 133,9 ppm (C<sub>13</sub>, C<sub>q</sub>); 135,2 ppm (C<sub>2</sub>; CH); 135,6 ppm (C<sub>14</sub>; CH); 148,4 ppm (C<sub>3</sub>; C<sub>q</sub>)

**(2Z)-3,7-diméthyl-octa-2,6-diène-4-yn-1-ol (25)**



C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O  
Mm = 150,22

➤ **REACTION DE SONOGASHIRA**

A une solution de 1-bromo-2-méthylpropène (0,75 g; 5,55 mmol; 1,1 éq.) dans de la diéthylamine (10 mL) anhydre et dégazée, sont additionnés du PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (80 mg; 0,11 mmol; 0,02 éq.), du CuI (0,107 g; 0,56 mmol; 0,1 éq.) et une solution de (Z)-3-méthylpent-2-èn-3-ynol (0,587 g; 6,11 mmol; 1 éq.) solubilisé dans 20 mL de diéthylamine anhydre et dégazée. La solution initiale passe de jaune à brun. Après disparition du produit de départ jugé par CCM (3 à 4h), une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl est ajoutée à 0°C. Après extraction avec Et<sub>2</sub>O, les phases sont réunies, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et évaporées. L'huile sombre est alors purifiée par chromatographie flash (4/1).

- **m = 0,724g (Rendement 79%)**                      Liquide jaune-pale

➤ DEPROTECTION DE 24

A une solution de **24** (0,210 g; 0,54 mmol) dans du THF anhydre (5 mL) est ajouté du fluorure de tétrabutylammonium (0,65 mL; 1 M dans THF; 0,65 mmol; 1,2 éq.). Le milieu réactionnel est agité pendant 3 h. et hydrolysé par une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl. Après extraction avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée. Le produit désiré est obtenu après une chromatographie flash (cHex/AcOEt: 4/1).

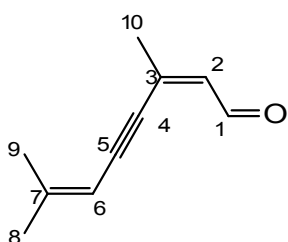
- **m** = 72 mg (**Rendement** 91%)                      Liquide jaune
- **Rf** = 0,39 (cHex/AcOEt : 7/3)  
0,25 (cHex/AcOEt : 4/1)
- **Spectre de Masse (EI):**  $m/z$  (%) = 79 (58); 91 (100); 107 (70); 135 ([M-Me]<sup>+</sup>; 83); 150 ([M]<sup>+</sup>, 92).

**Spectre de Masse (HRMS):**

$m/z$  calculé pour C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O [M + Li]<sup>+</sup>: 157,1199; trouvé: 157,1195.

- **IR (NaCl; cm<sup>-1</sup>):** 1050; 1375; 1432; 2930; 3358.
- **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) CDCl<sub>3</sub>:**  
1,73 ppm (s; 1H) OH  
1,83 ppm (qd; 1H; J=0,5 Hz J=1,5 Hz) H<sub>9</sub>  
1,90-1,92 ppm (m; 6H) H<sub>10</sub> et H<sub>1</sub>  
4,33 ppm (qd; 1H; J=1,1 Hz J=6,8 Hz) H<sub>1</sub>  
5,40 ppm (qq; 1H; J=1,4 Hz) H<sub>6</sub>  
5,82 ppm (qt; 1H; J=1,5 Hz J=6,8 Hz) H<sub>2</sub>
- **RMN <sup>13</sup>C (75MHz) CDCl<sub>3</sub>:**  
21,1 ppm (C<sub>9</sub>; CH<sub>3</sub>); 23,4 ppm (C<sub>10</sub>; CH<sub>3</sub>); 24,9 ppm (C<sub>8</sub>; CH<sub>3</sub>); 61,4 ppm (C<sub>1</sub>; CH<sub>2</sub>);  
89,6 ppm (C<sub>5</sub>; C<sub>q</sub>); 92,9 ppm (C<sub>4</sub>; C<sub>q</sub>); 105,2 ppm (C<sub>6</sub>; CH); 121,6 ppm (C<sub>3</sub>; C<sub>q</sub>); 134,1  
ppm (C<sub>2</sub>; CH); 149,1 ppm (C<sub>7</sub>; C<sub>q</sub>)

**(2Z)-3,7-diméthyl-octa-2,6-diène-4-ynal : TAXIFOLIAL D**

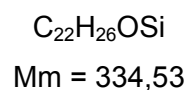
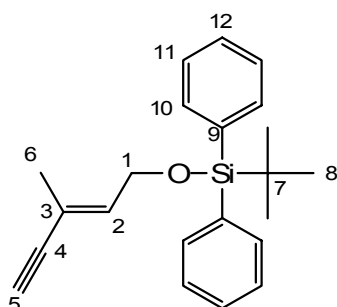


$C_{10}H_{12}O$   
Mm = 148,20

A une solution de diénynol **25** (0,130 g; 0,865 mmol) dans du  $CH_2Cl_2$  anhydre (5 mL) est ajouté de l'oxyde de manganèse (0,650 g, 7,58 mmol; 0,865 éq.) La solution est agitée durant la nuit en absence de lumière. Le milieu réactionnel est filtré à travers un pad de Célite®. Le solvant est évaporé pour donner le produit désiré.

- **m** = 0,123 g (**Rendement** 95%)                      liquide jaunâtre
- **Rf** = 0,41 (cHex/AcOEt : 7/3)
- **Spectre de Masse (CI/Isobutane):**  $m/z$  (%) = 133 (19); 149 ( $[MH]^+$ ; 100).
- **IR (NaCl;  $cm^{-1}$ ):** 1147; 1221; 1586; 1667; 2185; 2848-3018.
- **RMN  $^1H$  (300MHz)  $CDCl_3$ :**
  - 1,87 ppm (qd; 3H;  $J=0,5Hz$   $J=1,5Hz$ )  $H_8$
  - 1,93 ppm (qd; 3H;  $J=0,6Hz$   $J=1,2Hz$ )  $H_9$
  - 2,12 ppm (d; 3H;  $J=1,4Hz$ )  $H_{10}$
  - 5,46 ppm (sept; 1H;  $J=1,3Hz$ )  $H_6$
  - 6,09 ppm (qd; 1H;  $J=1,4Hz$   $J=8,3Hz$ )  $H_2$
  - 10,03 ppm (d; 1H;  $J=8,3Hz$ )  $H_1$
- **RMN  $^{13}C$  (75MHz)  $CDCl_3$ :**
  - 21,6 ppm ( $C_9$ ;  $CH_3$ ); 25,1 ppm ( $C_{10}$ ;  $CH_3$ ); 25,2 ppm ( $C_8$ ;  $CH_3$ ); 88,7 ppm ( $C_5$ ;  $C_q$ );
  - 99,3 ppm ( $C_4$ ;  $C_q$ ); 104,7 ppm ( $C_6$ ;  $CH$ ); 133,6 ppm ( $C_2$ ;  $CH$ ); 143,2 ppm ( $C_3$ ;  $C_q$ );
  - 153,3 ppm ( $C_7$ ;  $C_q$ ); 192,9 ppm ( $C_1$ ;  $CH$ )

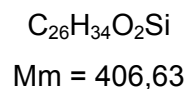
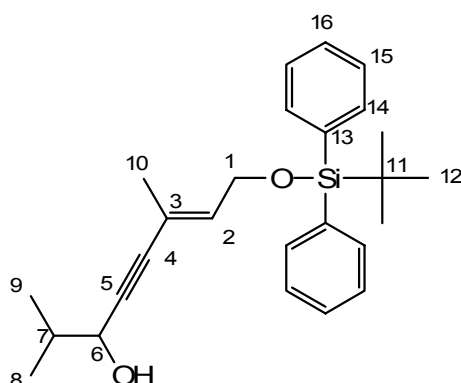
**(E)-1-(tert-butyl-diphénylsilyloxy)-3-méthylpent-2-èn-4-yne (26)**



A une solution fraîchement distillée de (*E*)-3-méthylpent-2-èn-4-ynol (1,85 g; 19,2 mmol) dans du DMF (20 mL) sont additionnés successivement à température ambiante du chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle (6,5 mL; 25,0 mmol; 1,3 éq.) et de l'imidazole (3,39 g; 49,8 mmol; 2,6 éq.). Après agitation durant la nuit, de l'eau distillée est additionnée (20 mL) et le milieu réactionnel est agité pendant 30 min. Après extraction dans du dichlorométhane, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur  $Na_2SO_4$ , filtrées et évaporées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash (97/3).

- **m** = 5,92g (**Rendement** 95%)                      liquide jaune pâle
- **Rf** = 0,7 (Hex/AcOEt : 9/1)  
**Rf** = 0,51 (Hex/AcOEt : 97/3)
- **RMN  $^1H$  (300MHz)  $CDCl_3$ :**  
1,05 ppm (s, 9H)  $H_8$   
1,62 ppm (td, 3H,  $J=1,1Hz$ ,  $J=2,5Hz$ )  $H_6$   
2,80 ppm (s, 1H)  $H_5$   
4,27 ppm (qd, 2H,  $J=1,0Hz$ ,  $J=6,2Hz$ )  $H_8$   
6,12 (qt, 1H,  $J=1,5Hz$ ,  $J=6,2Hz$ )  $H_2$   
7,36-7,71 (m, 10H)  $H_{10-11-12}$
- **RMN  $^{13}C$  (75MHz)  $CDCl_3$ :**  
17,4 ppm ( $C_6$ ,  $CH_3$ ); 19,2 ppm ( $C_7$ ,  $C_q$ ); 26,8 ppm ( $C_8$ ,  $CH_3$ ); 60,7 ppm ( $C_5$ ,  $CH_2$ ); 74,6 ppm ( $C_4$ ,  $C_q$ ); 86,2 ppm ( $C_5$ ,  $CH$ ); 117,8 ppm ( $C_3$ ,  $C_q$ ); 127,7 ppm ( $C_{11}$ ,  $CH$ ); 129,7 ppm ( $C_{12}$ ,  $CH$ ); 133,5 ppm ( $C_9$ ,  $C_q$ ); 135,6 ppm ( $C_{10}$ ,  $CH$ ); 138,2 ppm ( $C_2$ ,  $CH$ )

**(E)-1-(tert-butylidiphénylsilyloxy)-3,7-diméthyl-octa-2-èn-4-yn-6-ol (27)**



A une solution de (E)-1-tert-butylidiphénylsilyloxy-3-méthylpent-2-èn-3-yne **26** (1,00 g; 2,99 mmol) dans du THF anhydre (20 mL) est ajouté à -78°C sous argon du *n*-BuLi (2,40 mL; 1,48 M dans l'hexane; 3,55 mmol; 1,2 éq.). Après une agitation d'1h. à -78°C de l'isobutyraldéhyde est additionné (0,33 mL; 3,62 mmol; 1,2 éq.). La solution est agitée pendant 2 h. à -78°C. La réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl. La phase organique est extraite successivement de la phase aqueuse avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée, et évaporée. Une chromatographie flash (cHex/AcOEt: 9/1) est réalisée.

- **m** = 0,969g (**Rendement** 80%)                      huile visqueuse jaunâtre
- **Rf** = 0,34 (cHex/AcOEt : 9/1)  
**Rf** = 0,57 (cHex/AcOEt : 4/1)
- **Spectre de Masse (ESI):**  $m/z = 429,22 [M+Na]^+$ .
- **IR (NaCl; cm<sup>-1</sup>):** 1064; 1110; 1381; 1427; 1470; 1050; 2855-2962; 3407.
- **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) CDCl<sub>3</sub>:**  
1,01 ppm (d, 3H, J=5,0Hz) H<sub>8</sub>  
1,03 ppm (d, 3H, J=4,9Hz) H<sub>9</sub>  
1,05 ppm (s, 9H) H<sub>12</sub>  
1,62 ppm (td, 3H, J=1,0Hz, J=1,4Hz) H<sub>10</sub>  
1,76 ppm (d, 1H, J=5,6Hz) OH  
1,90 ppm (m, 1H) H<sub>7</sub>  
4,27 (qd, 2H, J=1,1Hz, J=6,3Hz) H<sub>1</sub>  
4,29 ppm (d, 1H, J=5,4Hz) H<sub>6</sub>  
6,02 ppm (qt, 1H, J=1,4Hz, J=6,2Hz) H<sub>2</sub>  
7,37-7,72 ppm (m, 10H) H<sub>14-15-16</sub>



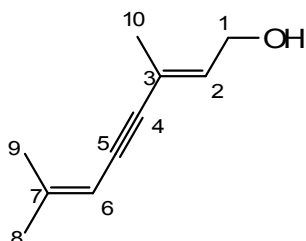
• **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) CDCl<sub>3</sub>:**

- 1,06 ppm (s, 9H) H<sub>12</sub>
- 1,65 ppm (td, 3H, J=0,9Hz, J=1,5Hz) H<sub>10</sub>
- 1,83 ppm (dq, 3H, J=0,6Hz, J=1,5 Hz) H<sub>8</sub>
- 1,91 ppm (dq, 3H, J=0,6Hz, J=1,2 Hz) H<sub>9</sub>
- 4,27 ppm (qd, 2H, J=1,0Hz, J=6,3Hz) H<sub>1</sub>
- 5,37 ppm (sept., 1H, J=1,4Hz) H<sub>6</sub>
- 5,98 ppm (qt, 1H, J=1,4Hz, J=6,3Hz) H<sub>2</sub>
- 7,36-7,71 ppm (m, 10H) H<sub>14-15-16</sub>

• **RMN <sup>13</sup>C (75MHz) CDCl<sub>3</sub>:**

- 17,8 ppm (C<sub>9</sub>, CH<sub>3</sub>); 19,2 ppm (C<sub>11</sub>, C<sub>q</sub>); 21,0 ppm (C<sub>10</sub>, CH<sub>3</sub>);
- 24,9 ppm (C<sub>8</sub>, CH<sub>3</sub>); 26,8 ppm (C<sub>12</sub>, CH<sub>3</sub>); 60,9 ppm (C<sub>1</sub>, CH<sub>2</sub>);
- 85,3 ppm (C<sub>5</sub>, C<sub>q</sub>); 94,1 ppm (C<sub>6</sub>, C<sub>q</sub>); 105,3 ppm (C<sub>6</sub>, CH);
- 119,5 ppm (C<sub>3</sub>, C<sub>q</sub>); 127,7 ppm (C<sub>15</sub>, CH); 129,6 ppm (C<sub>16</sub>, CH);
- 133,6 ppm (C<sub>13</sub>, C<sub>q</sub>); 135,1 ppm (C<sub>2</sub>, CH); 135,6 ppm (C<sub>14</sub>, CH);
- 148,3 ppm (C<sub>7</sub>, C<sub>q</sub>)

**(2E)-3,7-diméthyl-octa-2,6-diène-4-yn-1-ol (29)**



C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O  
Mm = 150,22

➤ **REACTION DE SONOGASHIRA**

A une solution de 1-bromo-2-méthylpropène (1,02 g; 7,55 mmol; 1,1 éq.) dans de la diéthylamine (10 mL) anhydre et dégazée sont additionnés du PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (96 mg; 0,14 mmol; 0,02 éq.), du CuI (0,131 g; 0,69 mmol; 0,1 éq.) et une solution de (E)-3-méthylpent-2-èn-3-ynol (0,587 g; 6,11 mmol; 1 éq.) solubilisé dans la diéthylamine (20 mL) anhydre et dégazée. La solution initiale passe de jaune à brun. Après disparition du produit de départ jugé par CCM (3 à 4h), une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl est ajoutée à 0°C. Après extraction avec Et<sub>2</sub>O, les phases sont réunies, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et évaporées. L'huile sombre est alors purifiée par chromatographie flash (4/1).

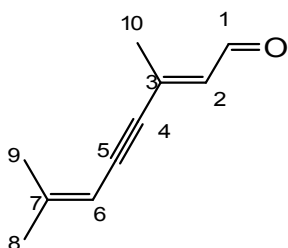
- m = 0,473g (**Rendement 45%**)                      Liquide jaune-pâle

➤ DEPROTECTION DE 28

A une solution de **28** (0,210 g; 0,54 mmol) dans du THF (5 mL) anhydre est ajouté du fluorure de tétrabutylammonium (0,65 mL; 1 M dans THF; 0,65 mmol; 1,2 éq.). Le milieu réactionnel est agité pendant 3 h. et hydrolysé par une solution aqueuse saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Après extraction avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , la phase organique est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrée et évaporée. Le produit désiré est obtenu après une chromatographie flash (cHex/AcOEt : 4/1).

- **m** = 71 mg (**Rendement** 88%)                      Liquide jaune
- **Rf** = 0,37 (cHex/AcOEt : 7/3)  
0,23 (cHex/AcOEt : 4/1)
- **Spectre de Masse (EI):**  $m/z$  (%) = 79 (52); 91 (100); 107 (72); 135 (83); 150 ( $[\text{M}]^+$ ; 80).
- **IR (NaCl;  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1050; 1375; 1432; 2930; 3358.
- **RMN  $^1\text{H}$  (300MHz)  $\text{CDCl}_3$ :**  
1,35 ppm (s, 1H) OH  
1,82 ppm (dq, 3H,  $J=0,6\text{Hz}$ ,  $J=1,8\text{Hz}$ )  $\text{H}_8$   
1,86 ppm (td, 3H,  $J=0,8\text{Hz}$ ,  $J=1,6\text{Hz}$ )  $\text{H}_{10}$   
1,90 ppm (dq, 3H,  $J=0,6\text{Hz}$ ,  $J=1,2\text{Hz}$ )  $\text{H}_9$   
4,23 ppm (d, 2H,  $J=6,9\text{Hz}$ )  $\text{H}_1$   
5,36 ppm (sept, 1H,  $J=1,4\text{Hz}$ )  $\text{H}_6$   
5,95 ppm (qt, 1H,  $J=1,5\text{Hz}$ ,  $J=6,9\text{Hz}$ )  $\text{H}_2$
- **RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz)  $\text{CDCl}_3$ :**  
17,8 ppm ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{10}$ ); 21,0 ppm ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_9$ ); 24,9 ppm ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_8$ ); 59,3 ppm ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_2$ );  
86,2 ppm ( $\text{C}_q$ ,  $\text{C}_5$ ); 93,7 ppm ( $\text{C}_q$ ,  $\text{C}_4$ ); 121,6 ppm ( $\text{C}_q$ ,  $\text{C}_3$ ); 105,2 ppm ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_6$ );  
133,9 ppm ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_2$ ); 148,8 ppm ( $\text{C}_q$ ,  $\text{C}_7$ )

(2E)-3,7-diméthyl-octa-2,6-diène-4-ynal : ISOTAXIFOLIAL D



$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}$   
Mm = 148,20

A une solution de diénynol **29** (0,129 g, 0,859 mmol) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) anhydre est ajouté de l'oxyde de manganèse (0,649 g; 7,47 mmol; 0,87 éq.) La solution est agitée durant la nuit en absence de lumière. Le milieu réactionnel est filtré à travers une couche de Célite®. Le solvant est évaporé pour donner le produit désiré.

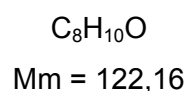
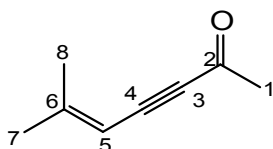
- **m** = 0,121 g (**Rendement** 95%)                      liquide jaunâtre





- **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) CDCl<sub>3</sub>:**  
1,47 ppm (d; 3H; J=6,6Hz) H<sub>1</sub>  
1,79 ppm (qud; 3H; J=0,5Hz J=1,5Hz) H<sub>7</sub>  
1,87 ppm (qud; 3H; J=0,5Hz J=1,2Hz) H<sub>8</sub>  
2,01 ppm (s; 1H) OH  
4,66 ppm (q; 1H; J=6,1Hz) H<sub>2</sub>  
5,25 ppm (qq; 1H; J=1,5 Hz) H<sub>5</sub>
- **RMN <sup>13</sup>C (75MHz) CDCl<sub>3</sub>:**  
20,9 ppm (C<sub>8</sub>; CH<sub>3</sub>); 24,6 ppm (C<sub>1</sub>, CH<sub>3</sub>); 24,8 ppm (C<sub>7</sub>, CH<sub>3</sub>); 58,9 ppm (C<sub>2</sub>, CH);  
82,0 ppm (C<sub>4</sub>, C<sub>q</sub>); 93,1 ppm (C<sub>3</sub>, C<sub>q</sub>); 104,5 ppm (C<sub>5</sub>, CH); 149,1 ppm (C<sub>6</sub>, C<sub>q</sub>)

### **6-méthylhept-5-èn-3-yn-2-one : Taxifolione**



A une solution d'ényneol **30** (0,500 g) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) anhydre est ajouté du PDC anhydre (3,18 g; 8,45 mmol; 2,1 éq.). Le milieu réactionnel est agité pendant une nuit, filtré à travers une couche de Célite<sup>®</sup> (rincée avec de l'AcOEt). Après évaporation, l'huile jaune-brun est purifiée par chromatographie flash (cHex/AcOEt: 7/3) pour donner Taxifolione.

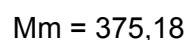
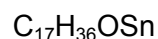
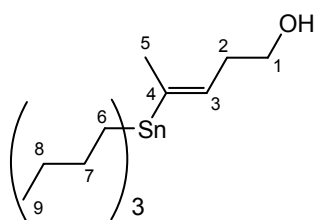
- **m** = 0,477g (**Rendement** 97%)                      Liquide jaune-pale
- **Rf** = 0,69 (Hex/AcOEt : 7/3)
- **Spectre de Masse (EI):** *m/z* (%) = 77 (43); 107 ([M-Me]<sup>+</sup>; 100); 122 ([M]<sup>+</sup>; 51).

#### **Spectre de Masse (HRMS):**

*m/z* calculé pour C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O [M + Li]<sup>+</sup>: 129,0886; trouvé: 129,0901.

- **IR (NaCl; cm<sup>-1</sup>):** 755; 1249; 1360; 1618; 1654; 2913-3016.
- **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) CDCl<sub>3</sub>:**  
1,90 ppm (qd; 3H; J=0,5Hz J=1,5Hz) H<sub>7</sub>  
1,99 ppm (qd; 3H; J=0,5Hz J=1,2Hz) H<sub>8</sub>  
2,36 ppm (s; 3H) H<sub>1</sub>  
5,41 ppm (qq; 1H; J=1,3Hz) H<sub>5</sub>
- **RMN <sup>13</sup>C (75MHz) CDCl<sub>3</sub>:**  
21,8 (C<sub>8</sub>, CH<sub>3</sub>); 25,5 (C<sub>7</sub>, CH<sub>3</sub>); 32,7 (C<sub>1</sub>, CH<sub>3</sub>); 89,7 (C<sub>4</sub>, C<sub>q</sub>); 91,6 (C<sub>3</sub>, C<sub>q</sub>);  
103,5 (C<sub>5</sub>, CH); 158,2 (C<sub>6</sub>, C<sub>q</sub>); 184,7 (C<sub>2</sub>, C<sub>q</sub>)

**(E)-4-(tri-*n*-butylstanny)pent-3-èn-1-ol (3)**<sup>143</sup>



A une suspension de cyanure de cuivre (I) anhydre (8 g; 89,3 mmol) dans un mélange d'Et<sub>2</sub>O (150 mL) et de THF (240 mL) à -30°C, est additionné lentement du *n*-BuLi (112 mL; 1,6 M dans l'hexane; 2 éq.). Après 5 min. à -30°C, le bain froid est retiré pendant 15 min. La solution est refroidie à -30° et de l'hydruure de tributylétain (48,1 mL; 178,6 mmol; 2 éq.) est additionné. Le mélange est agité de 30min. à 1 h. à -30°C.

Du *tert*-BuLi (63,1 mL; 1,7 M dans pentane; 107 mmol; 1,2 éq.) est ajouté lentement à une solution de 2,3-dihydrofurane (6,75 mL; 89,3 mmol; 1 éq.) dans du THF (200 mL) anhydre à -60°C. L'agitation est maintenue pendant 10min. à -60°C et le ballon est rapidement placé dans un bain de glace pendant 50min.

La solution de 5-lithi-2,3-dihydrofurane est additionnée via *cannula*, à la solution de cuprate à -30°C. Le milieu réactionnel est agité entre -5°C et 0°C pendant 1 h. 30. Le mélange est refroidi à -30°C et l'iodure de méthyle (39 mL; 625 mmol; 7 éq.) ajoutée. La température est remontée à température ambiante sur 1 h., l'agitation est maintenue pendant 3 h. à cette température. Le mélange réactionnel est versé dans une solution saturée aqueuse de NH<sub>4</sub>Cl/ammoniaque concentrée (4:1) à -5°C et après agitation de 30 min. la phase organique est extraite avec de l'Et<sub>2</sub>O; séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; filtrée et évaporée. Le brut est purifié par chromatographie flash (cHex/AcOEt : 9/1 à 4/1).

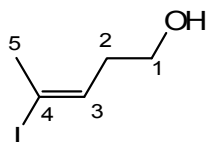
- **m** = 27,43g (**Rendement** 82%)                      liquide incolore
- **Rf** = 0,42 (cHex/AcOEt : 4/1)
- **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) CDCl<sub>3</sub>**:  
0,76-0,98 (m; 15H) H<sub>6</sub> et H<sub>9</sub>  
1,24-1,53 (m; 12H) H<sub>7</sub> et H<sub>8</sub>  
1,59 ppm (s; 1H; OH)  
1,86 ppm (td; 3H; J=0,8 Hz, J=1,8 Hz; J<sup>119</sup><sub>Sn-H</sub>-<sup>117</sup><sub>Sn-H</sub>= 45,3 Hz) H<sub>5</sub>  
2,26 ppm (qdt; 2H; J=0,8 Hz; J=6,7 Hz) H<sub>2</sub>  
3,64 ppm (td; 2H; J=6,3 Hz J=5,6 Hz) H<sub>1</sub>  
5,51 ppm (qt; 1H; J=1,8 Hz J=6,9 Hz; J<sup>119</sup><sub>Sn-H</sub>-<sup>117</sup><sub>Sn-H</sub>= 64,4 Hz) H<sub>3</sub>

<sup>143</sup> Fargeas, V. ; Le Ménez, P. ; Berque, I. ; Ardisson, J. ; Pancrazi A. *Tetrahedron* **1996**, 52, 6613-6634.

- **RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz)  $\text{CDCl}_3$ :**

9,1 ppm ( $\text{CH}_2$ ;  $\text{C}_6$ ); 13,7 ppm ( $\text{CH}_3$ ;  $\text{C}_9$ ); 19,3 ppm ( $\text{CH}_3$ ;  $\text{C}_5$ ); 27,5 ppm ( $\text{CH}_2$ ;  $\text{C}_8$ )  
29,2 ppm ( $\text{CH}_2$ ;  $\text{C}_7$ ); 31,7 ppm ( $\text{CH}_2$ ;  $\text{C}_2$ ); 62,2 ppm ( $\text{CH}_2$ ;  $\text{C}_1$ ); 135,8 ppm ( $\text{CH}$ ;  $\text{C}_3$ );  
142,3 ppm ( $\text{C}_q$ ;  $\text{C}_4$ )

**(E)-4-iodopent-3-èn-1-ol (4)**



$\text{C}_5\text{H}_9\text{IO}$

Mm = 212,03

A une solution de vinylstannane **3** (13,30 g; 34,45 mmol) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) anhydre est ajoutée à 0°C, une solution de diiode (9,90 g; 39,00 mmol; 1,1 éq.) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 mL) anhydre. L'ajout s'effectue jusqu'à obtenir une couleur légèrement rose qui persiste au bout de 30 min. Le solvant est évaporé sous pression réduite. De l' $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL) est ajouté suivi de fluorure de potassium à 1M (71 mL; 70,90 mmol; 2 éq.). Le milieu réactionnel est agité une nuit, filtré à travers un pad de célite puis rincé avec de l' $\text{Et}_2\text{O}$  pour éliminer le précipité blanc. La phase organique est séparée de la phase aqueuse par extraction successive avec de l' $\text{Et}_2\text{O}$ , séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrée et évaporée. Une chromatographie flash (cHex/AcOEt: 4/1) est réalisée pour obtenir le composé **40**.

- **m** = 4,28 g (**Rendement** 97 %)                      liquide rouge-orange

- **Rf** = 0,49 (cHex/AcOEt : 1/1)

**Rf** = 0,21 (cHex/AcOEt : 4/1)

- **RMN  $^1\text{H}$  (300MHz)  $\text{CDCl}_3$**

1,61 ppm (s; 1H) OH

2,30 ppm (td; 2H; J=6,4Hz; J=7,8Hz)  $\text{H}_2$

2,40 ppm (td; 3H; J=0,9Hz; J=1,6Hz)  $\text{H}_5$

3,64 ppm (t; 2H; J=6,4Hz)  $\text{H}_1$

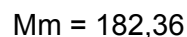
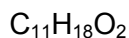
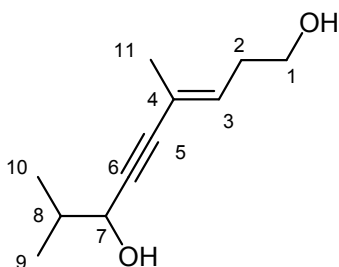
6,18 ppm (qt; 1H; J=1,5Hz; J=7,6Hz)  $\text{H}_3$

- **RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz)  $\text{CDCl}_3$ :**

27,8 ppm ( $\text{C}_5$ ;  $\text{CH}_3$ ); 34,0 ppm ( $\text{C}_2$ ;  $\text{CH}_2$ ); 61,4 ppm ( $\text{C}_1$ ;  $\text{CH}_2$ ); 96,2 ppm ( $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_q$ );

137,1 ppm ( $\text{C}_3$ ; CH)

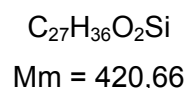
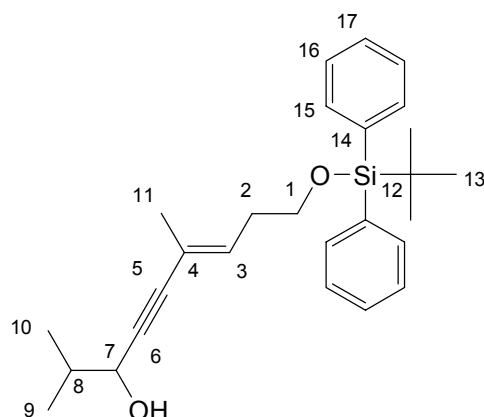
**(E)-4,8-diméthylnon-3-èn-5-yn-1,7-diol (35)**



A une solution d'iodure vinylique (0,281 g, 2,86 mmol) dans de la diéthylamine (5 mL) anhydre et dégazée, sont additionnés successivement du  $PdCl_2(PPh_3)_2$  (0,036 g; 0,05 mmol; 0,02 éq.), du  $CuI$  (0,05 mg; 0,24 mmol; 0,1 éq.) et une solution de **4** (0,281 g; 2,86 mmol; 1,2 éq.) dans de la diéthylamine (1 mL) dégazée. Le milieu réactionnel est agité pendant 4 h. La solution passe à une couleur jaune à orange pour finir légèrement brune au bout de 4 h. La réaction est arrêtée par l'ajout à 0°C d'une solution saturée de  $NH_4Cl$  et d' $Et_2O$  (5 mL) (Attention réaction exothermique). La phase organique est extraite à l'aide d' $Et_2O$ , séchée sur  $Na_2SO_4$ , filtrée et évaporée. Une chromatographie flash (cHex/AcOEt 7/3) est réalisée pour obtenir le diol **35**.

- **m** = 0,389g (**Rendement** 90 %)                      huile jaune
- **Rf** = 0,28 (cHex/AcOEt : 7/3)  
**Rf** = 0,12 (cHex/AcOEt : 4/1)
- **Spectre de Masse (EI):**  $m/z$  (%) = 139 (10); 165 (100); 182 ( $[M]^+$ ; 18).
- **IR (NaCl;  $cm^{-1}$ ):** 1110; 1390; 1427; 1470; 1730; 2858-3071; 3384.
- **RMN  $^1H$  (300MHz)  $CDCl_3$ :**  
0,99 ppm (d; 3H;  $J=6,7Hz$ )  $H_{10}$  ou  $H_9$   
1,01 ppm (d; 3H;  $J=6,7Hz$ )  $H_9$  ou  $H_{10}$   
1,70 ppm (s, 2H) OH  
1,82 ppm (td; 3H;  $J=0,9Hz$   $J=1,6Hz$ )  $H_{11}$   
1,83-1,94 ppm (m; 1H)  $H_8$   
2,37 ppm (td, 2H,  $J=6,6Hz$ )  $H_2$   
3,68 ppm (t, 2H,  $J=6,5Hz$ )  $H_1$   
4,27 ppm (d, 1H,  $J=5,6Hz$ )  $H_7$   
5,86 ppm (qt, 1H,  $J=1,6Hz$ ,  $J=7,6Hz$ )  $H_3$
- **RMN  $^{13}C$  (75MHz)  $CDCl_3$ :**  
17,5 ppm ( $C_8$  ou  $C_9$ ;  $CH_3$ ); 17,6 ppm ( $C_{11}$ ;  $CH_3$ ); 18,2 ppm ( $C_9$  ou  $C_8$ ;  $CH_3$ );  
32,0 ppm ( $C_2$ ;  $CH_2$ ); 34,7 ppm ( $C_8$ ; CH); 61,8 ppm ( $C_1$ ;  $CH_2$ ); 68,4 ppm ( $C_7$ ; CH);  
86,0 ppm ( $C_6$ ;  $C_q$ ); 88,2 ppm ( $C_5$ ;  $C_q$ ); 120,1 ppm ( $C_4$ ;  $C_q$ ); 133,7 ppm ( $C_3$ ; CH)

**(E)-1-(tert-butyldiphénylsilyloxy)-4,8-diméthylnon-3-èn-5-yn-7-ol (38)**



➤ **COUPLAGE DE SONOGASHIRA SUR LE 39**

A une solution d'iodure vinylique **39** (1,50 g; 3,33 mmol) dans de la diéthylamine (30 mL) dégazée et anhydre sont ajoutés successivement du  $PdCl_2(PPh_3)_2$  (0,120 g; 0,171 mmol; 0,05 éq.), du  $CuI$  (65 mg; 0,34 mmol; 0,1 éq.) et une solution de 4-méthylbut-1-yn-3-ol (0,425 g; 4,33 mmol; 1,3 éq.) solubilisé dans la diéthylamine (10 mL). La solution passe d'une couleur jaune à orange pour finir légèrement brune. Au bout de 4 h., le milieu réactionnel est hydrolysé à 0°C par l'ajout successif d' $Et_2O$  suivi d'une solution saturée aqueuse de  $NH_4Cl$  (Attention réaction exothermique). La phase organique est récupérée par extraction avec de l' $Et_2O$ , séchée sur  $Na_2SO_4$ , filtrée puis évaporée. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash (cHex/AcOEt 95/5).

- **m = 1,10 g (Rendement 79%)** huile jaune

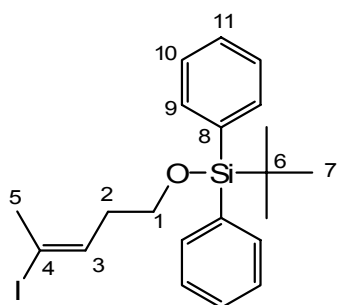
➤ **PROTECTION DE L'ALCOOL PRIMAIRE DU DIOL 35**

A une solution de composé diol **35** (0,500 g; 2,74 mmol) dans du  $CH_2Cl_2$  (5 mL) sont additionnés successivement, de la 4-DMAP (33 mg; 0,27 mmol; 0,10 éq.), de la triéthylamine (0,42 mL; 3,02 mmol; 1,10 éq.), et du chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle (0,78 mL; 3,02 mmol; 1,1 éq.). Après avoir laissé agiter le milieu réactionnel durant la nuit, de l' $Et_2O$  (5 mL) est ajouté suivi d'une solution saturée aqueuse de  $NH_4Cl$ . Dans une ampoule à décanter, le milieu hydrolysé est extrait pour récupérer la phase organique. La phase organique est alors séchée sur  $Na_2SO_4$ , filtrée puis évaporée. Le brut obtenu est purifié (cHex/AcOEt 95/5) à travers une colonne courte de silice en rajoutant de l' $Et_2O$  suivi d'une solution saturée de  $NH_4Cl$ .

- **m = 1,01 g (Rendement 88 %)** huile jaune
- **Rf = 0,13** (cHex/AcOEt : 95/5)
- **Rf = 0,7** (cHex/AcOEt : 7/3)
- **Rf = 0,53** (cHex/AcOEt : 4/1)

- **Spectre de Masse (CI/Isobutane) :**  $m/z$  (%) = 133 (10); 147 (38); 199 (40); 325 (36); 363 (50); 403 ([MH-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>; 100).
- **IR (NaCl; cm<sup>-1</sup>):** 1112; 1216; 1384; 1428; 1471; 2858-3072; 3418.
- **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) CDCl<sub>3</sub>:**  
0,99 ppm (d; 3H; J=6,7Hz) H<sub>10</sub> ou H<sub>9</sub>  
1,02 ppm (d; 3H; J=6,7Hz) H<sub>9</sub> ou H<sub>10</sub>  
1,05 ppm (s; 9H) H<sub>13</sub>  
1,70 ppm (s, 1H) OH  
1,74 ppm (td; 3H; J=0,9Hz; J=1,5Hz) H<sub>11</sub>  
1,83-1,94 ppm (m; 1H) H<sub>8</sub>  
2,35 ppm (td; 2H; J=6,8Hz) H<sub>2</sub>  
3,67 ppm (t, 2H, J=6,8Hz) H<sub>1</sub>  
4,25 ppm (b. t, 1H, J=5,0Hz) H<sub>7</sub>  
5,85 ppm (qt, 1H, J=1,5Hz, J=7,5Hz) H<sub>3</sub>  
7,36-7,70 ppm (m, 10H) H<sub>15-16-17</sub>
- **RMN <sup>13</sup>C (75MHz) CDCl<sub>3</sub>:**  
17,4 ppm (C<sub>8</sub> ou C<sub>9</sub>; CH<sub>3</sub>); 17,5 ppm (C<sub>11</sub>; CH<sub>3</sub>); 18,2 ppm (C<sub>9</sub> ou C<sub>8</sub>; CH<sub>3</sub>);  
19,2 ppm (C<sub>12</sub>; C<sub>q</sub>); 26,9 ppm (C<sub>13</sub>; CH<sub>3</sub>); 32,0 ppm (C<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>); 34,8 ppm (C<sub>8</sub>; CH);  
62,9 ppm (C<sub>1</sub>; CH<sub>2</sub>); 68,4 ppm (C<sub>7</sub>; CH); 85,5 ppm (C<sub>6</sub>; C<sub>q</sub>); 88,6 ppm (C<sub>5</sub>; C<sub>q</sub>);  
119,0 ppm (C<sub>4</sub>; C<sub>q</sub>); 127,7 ppm (C<sub>16</sub>; CH); 129,6 ppm (C<sub>17</sub>; CH); 133,8 ppm (C<sub>14</sub>; C<sub>q</sub>);  
134,5 ppm (C<sub>3</sub>; CH); 135,6 ppm (C<sub>15</sub>; CH)

**(E)-1-(tert-butylidiphénylsilyloxy)-4-iodopent-3-ène (39)**



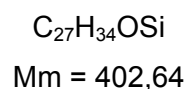
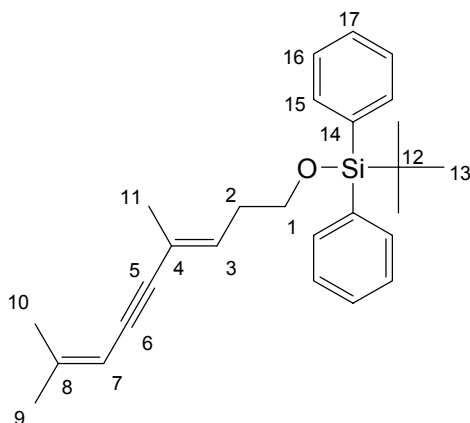
C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>IOSi  
Mm = 450,43

A une solution d'iodure vinylique **4** (1,34 g; 6,33 mmol) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) sont ajoutés successivement de la 4-DMAP (77 mg; 0,633 mmol; 0,10 éq.), de la triéthylamine (0,970 mL; 6,97 mmol; 1,10 éq.), et du chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle (1,80 mL; 6,97 mmol; 1,1 éq.). Le milieu réactionnel est agité durant la nuit. La réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl suivie d'ajout d'Et<sub>2</sub>O (15 mL). La phase organique est séparée de la phase aqueuse par extraction, séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis

évaporée. Une chromatographie flash (cHex/AcOEt 99/1) est réalisée pour obtenir le composé **39**.

- **m** = 2,75 g (**Rendement** 96 %) huile incolore
- **Rf** = 0,79 (cHex/AcOEt : 4/1)  
**Rf** = 0,91 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ Et<sub>2</sub>O : 98/2)  
**Rf** = 0,53 (cHex/AcOEt : 99/1)
- **Spectre de masse (ESI)** :  $m/z = 473,08 [M+Na]^+$ .
- **IR (NaCl; cm<sup>-1</sup>)**: 822; 1111; 1216; 1389; 1428; 2858-3070.
- **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) CDCl<sub>3</sub>**:  
1,08 ppm (s; 9H) H<sub>7</sub>  
2,30 ppm (td; 2H; J=6,8Hz) H<sub>2</sub>  
2,36 ppm (td; 3H; J=0,8Hz; J=1,5Hz) H<sub>5</sub>  
3,69 ppm (t; 2H; J=6,5Hz) H<sub>1</sub>  
6,22 ppm (qt; 1H; J=1,5Hz; J=7,6Hz) H<sub>3</sub>  
7,38-7,75 ppm (m; 10H) H<sub>9, 10, 11</sub>
- **RMN <sup>13</sup>C (75MHz) CDCl<sub>3</sub>**:  
19,2 ppm (C<sub>6</sub>; C<sub>q</sub>); 26,9 ppm (C<sub>7</sub>; CH<sub>3</sub>); 27,7 ppm (C<sub>5</sub>; CH<sub>3</sub>); 34,0 ppm (C<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>);  
62,6 ppm (C<sub>1</sub>; CH<sub>2</sub>); 95,6 ppm (C<sub>4</sub>; C<sub>q</sub>); 127,8 ppm (C<sub>10</sub>; CH); 129,7 ppm (C<sub>11</sub>; CH);  
133,7 ppm (C<sub>8</sub>; C<sub>q</sub>); 135,7 ppm (C<sub>9</sub>; CH); 137,8 ppm (C<sub>3</sub>; CH)

**(3E)-1-(tert-butylidiphénylsilyloxy)-4,8-diméthylnon-3,7-dièn-5-yne (40)**



Dans un ballon, sous argon et à -40°C, sont additionnés successivement du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, (2 mL), de l'anhydride triflique (0,220 mL; 1,33 mmol; 1,1 éq.) et de la pyridine (0,110 mL; 1,36 mmol; 1,1 éq.). La formation d'un précipité blanc-rose est observée. Le mélange est agité pendant 30 min. à -40°C.

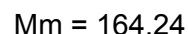
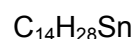
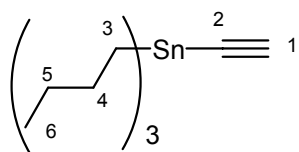
A ce mélange à -40°C est ajoutée, une solution de **38** (0,500 g; 1,19 mmol) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). La solution jaune est agitée pendant 45 min. à -40°C. 0,300 mL de pyridine (3,71 mmol; 3,1 éq.) sont ajoutés goutte à goutte à -40°C. L'ajout terminé, le milieu



réactionnel est agité pendant 3 h. à  $-40^{\circ}\text{C}$ . Au bout de 3 h. le milieu est hydrolysé par de l'eau distillée. Une extraction avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  permet de récupérer la phase organique qui est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrée et évaporée. Une purification (cHex/ $\text{Et}_2\text{O}$  : 95/5) à travers une petite colonne est réalisée pour obtenir l'ényne **40**.

- **m** = 0,301 g (**Rendement** 63%) huile jaune pâle
- **Rf** = 0,86 (cHex/AcOEt : 4/1)  
**Rf** = 0,73 (cHex/AcOEt : 95/5)  
**Rf** = 0,79 (cHex/ $\text{Et}_2\text{O}$  : 95/5)
- **Spectre de Masse (CI/Isobutane):**  $m/z$  (%) = 147 (45); 207 (55); 227 (85); 285 (95); 325 (95); 345 (100); 403 ( $[\text{MH}]^+$ ; 48).
- **IR (NaCl;  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1111; 1216; 1380; 1427; 1472; 2857-3071.
- **RMN  $^1\text{H}$  (300MHz)  $\text{CDCl}_3$ :**
  - 1,06 ppm (s; 9H)  $\text{H}_{13}$
  - 1,77 ppm (td; 3H;  $J=0,9\text{Hz}$   $J=1,5\text{Hz}$ )  $\text{H}_{11}$
  - 1,82 ppm (b. d; 3H;  $J=1,4\text{Hz}$ )  $\text{H}_9$
  - 1,90 ppm (b. s; 3H;)  $\text{H}_{10}$
  - 2,37 ppm (td; 2H;  $J=6,8\text{Hz}$ )  $\text{H}_2$
  - 3,68 ppm (t; 2H;  $J=6,9\text{Hz}$ )  $\text{H}_1$
  - 5,37 ppm (qq; 1H;  $J=1,4\text{Hz}$ )  $\text{H}_7$
  - 5,82 ppm (qt, 1H,  $J=1,5\text{Hz}$ ,  $J=7,6\text{Hz}$ )  $\text{H}_3$
  - 7,36-7,70 ppm (m, 10H)  $\text{H}_{15-16-17}$
- **RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz)  $\text{CDCl}_3$ :**
  - 17,6 ppm ( $\text{C}_{11}$ ;  $\text{CH}_3$ ); 19,2 ppm ( $\text{C}_{12}$ ;  $\text{C}_q$ ); 21,0 ppm ( $\text{C}_{10}$ ;  $\text{CH}_3$ ); 24,9 ppm ( $\text{C}_9$ ;  $\text{CH}_3$ );
  - 26,9 ppm ( $\text{C}_{13}$ ;  $\text{CH}_3$ ); 32,1 ppm ( $\text{C}_2$ ;  $\text{CH}_2$ ); 63,1 ppm ( $\text{C}_1$ ;  $\text{CH}_2$ ); 84,5 ppm ( $\text{C}_6$ ;  $\text{C}_q$ );
  - 94,6 ppm ( $\text{C}_5$ ;  $\text{C}_q$ ); 105,5 ppm ( $\text{C}_7$ ; CH); 120,0 ppm ( $\text{C}_4$ ;  $\text{C}_q$ ); 127,7 ppm ( $\text{C}_{16}$ ; CH);
  - 129,6 ppm ( $\text{C}_{17}$ ; CH); 132,8 ppm ( $\text{C}_3$ ; CH); 133,9 ppm ( $\text{C}_{14}$ ;  $\text{C}_q$ ); 135,6 ppm ( $\text{C}_{15}$ ; CH);
  - 147,6 ppm ( $\text{C}_8$ ;  $\text{C}_q$ )

**tri-*n*-butylstannylacétylène (41)**



Dans un montage bicol sous argon équipé d'un réfrigérant et d'une ampoule à addition, est ajoutée à une suspension de magnésium (6,07 g; 250 mmol; 1,7 éq.) dans 20 mL de THF anhydre, une solution de bromure d'éthyle (20 mL; 268 mmol; 1,8 éq.) solubilisée dans 40 mL de THF anhydre. La température est contrôlée par un bain de glace.

Dans un tricol sous Argon, muni d'un réfrigérant, d'un diffuseur et d'une ampoule à addition, de l'acétylène est bullé dans 250 mL de THF anhydre (l'acétylène passe au préalable dans un piège à  $-78^{\circ}\text{C}$ ) pendant 1h à  $-30^{\circ}\text{C}$ .

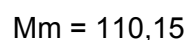
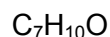
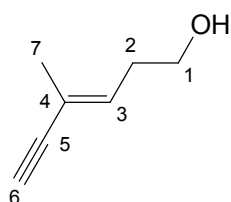
La solution d'organomagnésien est transvasée dans l'ampoule à addition du tricol (resolubiliser l'organomagnésien au sèche-cheveux si celui-ci précipite à T.A. dans le THF).

Le bain à  $-30^{\circ}\text{C}$  est retiré. Et l'organomagnésien est additionné goutte à goutte à la solution d'acétylène sur une période d'1h., tout en maintenant un flux d'acétylène. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 5 min.

Une solution de chlorure de tri-*n*-butylétain (48,9 g; 150 mmol) dans 50 mL de THF anhydre est ajoutée lentement au milieu réactionnel. La solution est agitée pendant 1h. à T.A. tout en maintenant un flux d'acétylène. Le milieu réactionnel est hydrolysé à  $0^{\circ}\text{C}$  par l'ajout d'une solution saturée aqueuse de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La phase organique est extraite par de l' $\text{Et}_2\text{O}$ , lavée avec de l'eau distillée, séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée puis concentrée. Le liquide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Hex/ $\text{AcOEt}$  : 4/1)

- **m = 25,85g (Rendement 55%)**                      liquide incolore
- **RMN  $^1\text{H}$  (300MHz)  $\text{CDCl}_3$  :**
  - 0,900 ppm (b. t; 9H;  $J=7,3\text{Hz}$ )  $\text{H}_6$
  - 0,98-1,05 ppm (m; 6H)  $\text{H}_5$
  - 1,26-1,40 ppm (m; 6H)  $\text{H}_4$
  - 1,50-1,69 ppm (m; 6H)  $\text{H}_3$
  - 2,19 ppm (s; 1H)  $\text{H}_1$

**(E)-4-méthylhex-3-èn-5-yn-1-ol (36)**



➤ **REACTION DE STILLE A PARTIR DU COMPOSE 4**

A une solution de  $Pd(PPh_3)_4$  (73 mg; 5% molaire) dans du THF (3 mL) anhydre et dégazé sont successivement additionnées une solution d'iodure de vinyne **4** (267 mg; 1,3 éq.) dans du THF (3 mL) anhydre et dégazé et une solution tributylstannylacétylène **41** (516 mg; 1,64 mmol; 1,3 éq.) dans du THF (2 mL) anhydre et dégazé. Après une agitation pendant 40 min. à 50°C, le mélange est versé dans une solution saturée aqueuse de  $NH_4Cl$  à -5°C. La phase organique est extraite avec de l' $Et_2O$ . Le solvant est évaporé sous pression réduite. L'iodure de tributylétain est précipité sous la forme de fluorure de tributylétain par traitement avec une solution de fluorure de potassium à 1 M. Après une agitation de 3 h. à 20°C, la phase organique est filtrée à travers un pad de célite, extraite, séchée sur  $Na_2SO_4$ , filtrée et évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (cHex/AcOEt : 4/1).

- **m = 62 mg (Rendement 45%)**                      liquide jaune pâle

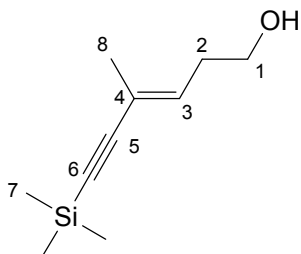
➤ **REACTION DE DEPROTECTION DU COMPOSE 42**

A une solution d'ényne triméthylsilylé **42** (1,668 g, 9,15 mmol) dans le MeOH (40 mL) est ajouté du carbonate de potassium (0,634 g; 4,59 mmol; 0,50 éq.). Le milieu est agité pendant 4 h., puis évaporé. A l'huile résultante est additionné l' $Et_2O$  (10 mL) suivi d'une solution saturée aqueuse de  $NH_4Cl$ . La phase organique est extraite par lavages successifs de la phase aqueuse avec de l' $Et_2O$ . Les phases organiques sont réunies, séchées sur  $Na_2SO_4$ , filtrées puis évaporées. Le produit désiré est obtenu directement sans effectuer de purification.

- **m = 0,996 g (Rendement 99%)**                      liquide jaune-brun
- **Rf = 0,28** (cHex/AcOEt : 4/1)
- **RMN  $^1H$  (300MHz)  $CDCl_3$ :**
  - 1,81 ppm (td; 3H; J=1,0 Hz J=1,5 Hz)  $H_7$
  - 1,87 ppm (s; 1H) OH
  - 2,36 ppm (td; 2H; J=6,6Hz; J=7,0Hz)  $H_2$
  - 2,79 ppm (s; 1H)  $H_6$
  - 3,67 ppm (t; 2H; J=6,6 Hz)  $H_1$
  - 5,94 ppm (qt; 1H; J=1,6 Hz J=7,5 Hz)  $H_3$

- **RMN <sup>1</sup>H (75MHz) CDCl<sub>3</sub>** :  
17,2 ppm (C<sub>7</sub>; CH<sub>3</sub>); 31,9 ppm (C<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>); 61,6 ppm (C<sub>1</sub>; CH<sub>2</sub>); 74,2 ppm (C<sub>6</sub>; CH);  
86,4 ppm (C<sub>5</sub>; C<sub>q</sub>); 119,5 ppm (C<sub>4</sub>; C<sub>q</sub>); 135,2 ppm (C<sub>3</sub>; CH)

**(E)-4-méthyl-6-triméthysilylhex-3-èn-5-yn-1-ol (42)**

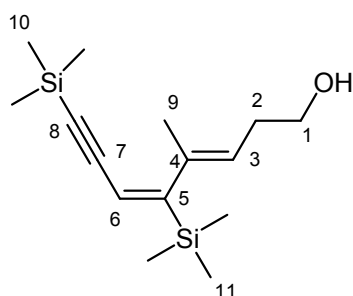


C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>OSi  
Mm = 182,33

A une solution d'iodure vinylique **4** (2,96 g; 13,96 mmol) dans de la diéthylamine (30 mL) anhydre et dégazée sont additionnés successivement du PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,200 g; 0,285 mmol; 0,02 éq.), du CuI (0,270 g; 1,418 mmol; 0,10 éq.) et du triméthysilylacétylène (2,40 mL; 16,9 mmol; 1,21 éq.) goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité pendant 4 h. à T.A. Au bout de 4 h, du diéthyléther est ajouté dans la solution suivie d'une solution saturée aqueuse de NH<sub>4</sub>Cl. La phase organique est séparée à l'aide d'une ampoule à décanter. Après plusieurs extractions avec de l'Et<sub>2</sub>O, la phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée est évaporée. Une chromatographie flash (cHex/AcOEt : 4/1) est réalisée pour obtenir le composé silylé **42**.

- **m** = 1,91 g (**Rendement** 75 %)                      huile brune
- **Rf** = 0,49 (cHex/AcOEt : 1/1)  
**Rf** = 0,19 (cHex/AcOEt : 4/1)
- **Spectre de Masse (EI)**: *m/z* (%) = 59 (37); 73 (100); 97 (18); 121 (25); 152 (45);  
167 ([M-Me]<sup>+</sup>; 37); 182 ([M]<sup>+</sup>; 59).
- **IR (NaCl; cm<sup>-1</sup>)**: 1047; 1248; 1372; 1673; 1727; 2172; 2961; 3396.
- **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) CDCl<sub>3</sub>**:  
0,17 ppm (s; 9H) H<sub>7</sub>  
1,57 ppm (s; 1H) OH  
1,81 ppm (td; 1H; J=0,9Hz; J=1,6Hz) H<sub>8</sub>  
2,36 ppm (td; 2H; J=6,7Hz; J=7,0Hz) H<sub>2</sub>  
3,66 ppm (dt; 2H; J=5,4Hz J=6,5Hz) H<sub>1</sub>  
5,92 ppm (qt; 1H; J=1,5Hz; J=7,6Hz) H<sub>3</sub>
- **RMN <sup>13</sup>C (75MHz) CDCl<sub>3</sub>**:  
0,1 ppm (C<sub>7</sub>; CH<sub>3</sub>); 17,3 ppm (C<sub>8</sub>; CH<sub>3</sub>); 32,1 ppm (C<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>); 61,8 ppm (C<sub>1</sub>; CH<sub>2</sub>);  
90,8 ppm (C<sub>6</sub>; C<sub>q</sub>); 108,0 ppm (C<sub>5</sub>; C<sub>q</sub>); 120,6 ppm (C<sub>4</sub>; C<sub>q</sub>); 134,8 ppm (C<sub>3</sub>; CH)

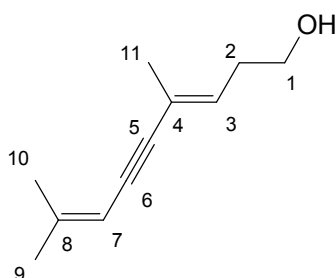
**(3E,5E)-4-méthyl-5,8-bis(triméthylsilyl)octa-3,5-diène-7-yn-1-ol (43)**



$C_{15}H_{28}OSi_2$   
Mm = 280,55

- **Rf** = 0,33 (cHex/AcOEt : 1/1)
- **Spectre de Masse (HRMS)**: calculé pour  $C_{15}H_{28}OSi_2Li$  : 287,1833; trouvé : 287,1830.
- **IR (NaCl;  $cm^{-1}$ )**: 1047; 1251; 1675; 1727; 2170; 2961; 3045; 3387.
- **RMN  $^1H$  (300MHz)  $CDCl_3$** :
  - 0,06 ppm (s; 9H)  $H_{11}$
  - 0,17 ppm (s; 9H)  $H_{10}$
  - 1,60 ppm (s; 1H) OH
  - 1,82 ppm (td;  $J=1,4Hz$   $J=0,9Hz$ ; 3H)  $H_9$
  - 2,34 ppm (td;  $J=6,7Hz$   $J=7,2 Hz$ ; 2H)  $H_2$
  - 3,70 ppm (t;  $J= 6,7Hz$ ; 2H)  $H_1$
  - 5,43 ppm (qt;  $J=1,5Hz$ ;  $J=7,2Hz$ ; 1H)  $H_3$
  - 6,03 ppm (s; 1H)  $H_6$
- **RMN  $^{13}C$  (75MHz)  $CDCl_3$** :
  - 0,01 ppm ( $CH_3$ ,  $C_{10}$ ); 0,18 ppm ( $CH_3$ ,  $C_{11}$ ); 15,85 ppm ( $CH_3$ ,  $C_9$ ); 31,85 ppm ( $CH_2$ ,  $C_2$ );
  - 62,05 ppm ( $CH_2$ ,  $C_1$ ); 93,87 ppm ( $C_q$ ,  $C_8$ ); 106,49 ppm ( $C_q$ ,  $C_7$ ); 125,28 ppm (CH,  $C_3$ );
  - 138,49 ppm ( $C_q$ ,  $C_4$ ); 139,63 ppm (CH,  $C_6$ ); 142,97 ppm ( $C_q$ ,  $C_5$ )

**(3E)-4,8-diméthylnon-3,7-dièn-5-yn-1-ol (34)**



$C_{11}H_{16}O$   
Mm = 164,24

➤ **REACTION DE SONOGASHIRA A PARTIR DU COMPOSE 36**

A une solution d'ényne **36** (0,930 g; 8,17 mmol) dans l' $Et_2NH$  (10 mL) anhydre et dégazée sont additionnés successivement du  $PdCl_2(PPh_3)_2$  (0,287 g; 0,409 mmol; 0,05 éq.), de la diéthylamine (40 mL), du  $CuI$  (0,156 mg; 0,817 mmol; 0,10 éq.) et lentement du 1-bromo-2-méthylpropène (16 mL; 8,89 mmol; 1,4 éq.). La solution passe à une couleur jaune puis rapidement au marron. Le milieu réactionnel est agité pendant 4 h.

Au bout de 4 h, de l' $Et_2O$  est ajouté à la solution à 0°C suivie d'une solution saturée aqueuse de  $NH_4Cl$ . La phase organique est extraite par des portions d' $Et_2O$  de la phase aqueuse bleue. La phase organique est alors séchée sur  $Na_2SO_4$ , filtrée et évaporée. Le brut obtenu est purifié par chromatographie flash (cHex/AcOEt 4/1) pour obtenir le composé diényne **34**.

- **m** = 1,01 g (**Rendement** 73%)                      liquide orange

➤ **DEPROTECTION DE L'ALCOOL 40**

A une solution d'ényne silylé **40** (0,360 g; 0,894 mmol) dans du THF anhydre (10 mL) est ajouté du fluorure de tétrabutylammonium (0,90 mL; 1 M dans THF; 0,99 mmol; 1,1 éq.). Le milieu réactionnel est agité 4 h. jusqu'à disparition du réactif de départ évalué par CCM. Le produit de départ disparu, de l' $Et_2O$  (4-5 mL) est ajouté au milieu réactionnel, suivi d'une solution saturée aqueuse de  $NH_4Cl$ . Des extractions sont réalisées avec de l' $Et_2O$  pour isoler la phase organique qui est séchée sur  $Na_2SO_4$ , filtrée, évaporée. Le brut obtenu est purifié par chromatographie flash (cHex/AcOEt : 4/1) pour isoler l'alcool diényne **34**.

- **m** = 0,110 g (**Rendement** 75%)                      liquide incolore
- **Rf** = 0,26 (cHex/AcOEt : 4/1)
- **Spectre de Masse (Cl/Isobutane):**  $m/z$  (%) = 133 (10); 147 ( $[MH-H_2O]^+$ ; 28); 165 ( $[MH]^+$ ; 100).
- **IR (NaCl;  $cm^{-1}$ ):** 1050; 1375; 1432; 2930; 3358.

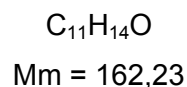
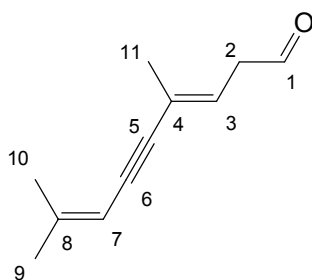
• **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) CDCl<sub>3</sub>:**

- 1,74 ppm (s; 9H) OH
- 1,80 ppm (b. d; 3H; J=1,5Hz) H<sub>9</sub>
- 1,84 ppm (td; 3H; J=0,9Hz J=1,5Hz) H<sub>11</sub>
- 1,88 ppm (b. s; 3H) H<sub>10</sub>
- 2,37 ppm (td; 2H; J=6,5Hz; )H<sub>2</sub>
- 3,65 ppm (t; 1H; J=6,6Hz) H<sub>1</sub>
- 5,34 ppm (qq; H; J=1,4Hz) H<sub>7</sub>
- 5,79 (qt; 1H; J=1,5Hz J=7,6Hz) H<sub>3</sub>

• **RMN <sup>13</sup>C (75MHz) CDCl<sub>3</sub>:**

- 17,7 ppm (;C<sub>11</sub> CH<sub>3</sub>); 21,0 ppm (C<sub>10</sub>; CH<sub>3</sub>); 24,8 ppm (C<sub>9</sub>; CH<sub>3</sub>); 32,1 ppm (C<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>);
- 61,9 ppm (C<sub>1</sub>; CH<sub>2</sub>); 84,9 ppm (C<sub>6</sub>; C<sub>q</sub>); 94,3 ppm (C<sub>5</sub>; C<sub>q</sub>); 105,3 ppm (C<sub>7</sub>; CH);
- 121,1 ppm (C<sub>4</sub>; C<sub>q</sub>); 132,1 ppm (C<sub>3</sub>; CH); 148,0 ppm (C<sub>8</sub>; C<sub>q</sub>)

**(3E)-4,8-diméthylnon-3,7-dièn-5-yn-1-al (31)**

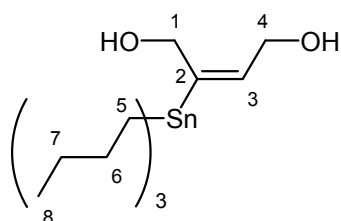


A une solution de 4,8-diméthylnon-3,7-dièn-5-yn-1-ol **34** (200 mg; 1,22 mmol) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (4 mL), à l'abri de la lumière à 0°C, est additionné du réactif Dess-Martin (743 mg; 1,75 mmol; 1,4 éq.). Le milieu réactionnel est agité pendant 2 h. à T.A. Le solvant est évaporé sous vide. Le résidu est repris dans de l'Et<sub>2</sub>O. Du thiosulfate de sodium (2,00 g; 12,65 mmol; 10,4 éq./alcool; 7 éq./DMP) solubilisé dans 10 mL de solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> est ajouté à la solution et est agité pendant 10-15min. La phase organique est extraite avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, et rincée avec de l'eau. Par la suite, la phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée sans chauffer le bain de l'évaporateur rotatif. L'aldéhyde est directement engagé dans la réaction d'alkylation.

- huile jaune-orange
- **Rf** = 0,43 (cHex/AcOEt : 4/1)

- **RMN  $^1\text{H}$  (300MHz)  $\text{C}_6\text{D}_6$ :**  
1,48 ppm (b. d; 3H;  $J=1,0\text{Hz}$ )  $\text{H}_9$   
1,57 ppm (td; 3H;  $J=1,0\text{Hz}$ ;  $J=1,5\text{Hz}$ )  $\text{H}_{11}$   
1,81 ppm (b. s; 1H)  $\text{H}_{10}$   
2,49 (b. d; 1H;  $J=7,3\text{Hz}$ )  $\text{H}_2$   
5,42 ppm (qq, 1H,  $J=1,2\text{Hz}$ )  $\text{H}_7$   
5,91 ppm (qt, 1H,  $J=1,5\text{Hz}$ ,  $J=7,4\text{Hz}$ )  $\text{H}_3$   
9,04 ppm (t, 1H,  $J=1,7\text{Hz}$ )  $\text{H}_1$
- **RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz)  $\text{C}_6\text{D}_6$ :**  
17,6 ppm ( $\text{C}_{11}$ ;  $\text{CH}_3$ ); 20,6 ppm ( $\text{C}_{10}$ ;  $\text{CH}_3$ ); 24,2 ppm ( $\text{C}_9$ ;  $\text{CH}_3$ ); 43,0 ppm ( $\text{C}_2$ ;  $\text{CH}_2$ );  
86,1 ppm ( $\text{C}_6$ ;  $\text{C}_q$ ); 94,1 ppm ( $\text{C}_5$ ;  $\text{C}_q$ ); 105,8 ppm ( $\text{C}_7$ ;  $\text{CH}$ ); 122,8 ppm ( $\text{C}_4$ ;  $\text{C}_q$ );  
134,7 ppm ( $\text{C}_3$ ;  $\text{CH}$ ); 147,6 ppm ( $\text{C}_8$ ;  $\text{C}_q$ ); 196,3 ppm ( $\text{C}_1$ ;  $\text{CH}$ )

**(E)-2-(tri-*n*-butylstannyl)but-2-èn-1,4-diol (44)<sup>144</sup>**



$\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Sn}$   
Mm = 377,15

A une solution de but-2-yn-1,4-diol (3 g; 34,8 mmol) dans du THF (40 mL) anhydre est additionné du  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0,489 g; 0,70 mmol; 0,02 éq.) et, goutte à goutte, une solution d'hydrure de tributylétain (11 mL; 40,89 mmol; 1,2 éq.) dans du THF (20 mL). Lorsque la solution passe à une couleur brun-noir, elle est alors agitée pendant 30 min. Le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile sombre obtenue est purifiée par chromatographie flash (cHex/Et<sub>2</sub>O : 4/1).

- **m** = 12,11g (**Rendement** 92%)                      liquide incolore
- **Rf** = 0,38 (cHex/Et<sub>2</sub>O : 4/1)

<sup>144</sup> Zhang, H. X.; Guibe, F.; Balavoine, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1857-1867.





• **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) CDCl<sub>3</sub>:**

0,88-0,94 ppm (m; 15H;) H<sub>14</sub> et H<sub>13</sub>

1,06 ppm (s; 9H) H<sub>10</sub>

1,27-1,39 ppm (m; 6H;) H<sub>12</sub>

1,43-1,58 ppm (m; 7H) H<sub>11</sub> + OH

4,13 ppm (td; 2H; J=0,9Hz J=2,0Hz J<sub>Sn-H</sub>=37,8Hz) H<sub>1</sub>

4,26 ppm (td; 2H; J=1,0Hz J=5,6Hz J<sub>Sn-H</sub>=15,5Hz) H<sub>4</sub>

5,78 ppm (tt; 1H; J=2,0Hz J=5,6Hz J<sub>Sn-H</sub>=68,4Hz) H<sub>3</sub>

7,36-7,72 (m; 10H) H<sub>6-7-8</sub>

• **RMN <sup>13</sup>C (75MHz) CDCl<sub>3</sub>:**

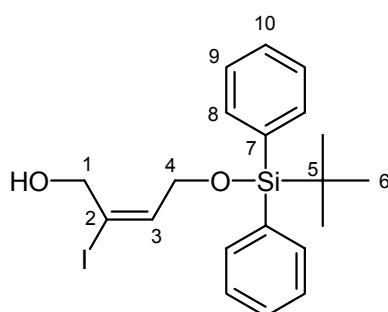
10,1 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>11</sub>); 13,8 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>14</sub>); 19,2 ppm (C<sub>q</sub>;C<sub>9</sub>); 26,9 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>10</sub>);

27,5 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>13</sub>); 29,2 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>12</sub>); 61,4 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>4</sub>); 63,6 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>);

127,7 ppm (CH; C<sub>7</sub>); 129,7 ppm (CH; C<sub>8</sub>); 133,8 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>5</sub>); 135,7 ppm (CH; C<sub>6</sub>);

138,3 ppm (CH; C<sub>3</sub>); 147,4 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>2</sub>)

**(E)-4-(tert-butylidiphénylsilyloxy)-2-iodobut-2-èn-1-ol (46)**



C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>I O<sub>2</sub>Si  
Mm = 452,40

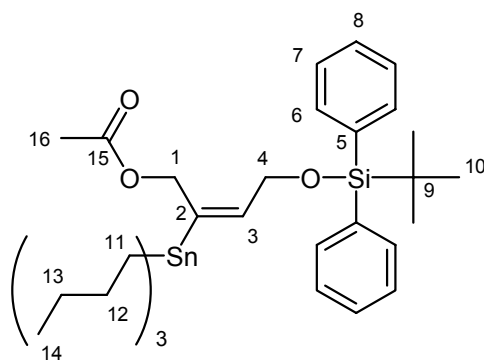
A une solution de vinylstannane silylé **45** (1,4 g; 2,27 mmol) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) anhydre est ajoutée lentement à 0°C, une solution de diiode (0,695 g; 2,74 mmol; 1,2 équ.) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 mL) anhydre. L'ajout s'effectue jusqu'à obtenir une couleur rose-rouge qui persiste au bout de 30 min. Le solvant est alors évaporé sous pression réduite. A l'huile obtenue est ajouté de l'Et<sub>2</sub>O (10 mL) suivi d'une solution de fluorure de potassium 1 M (5 mL, 5 mmol; 2,2 équ.). Le milieu réactionnel est agité durant la nuit. Il est ensuite filtré à travers un pad de Célite, puis rincé avec de l'Et<sub>2</sub>O. La phase organique est successivement extraite de la phase aqueuse avec de l'Et<sub>2</sub>O, séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée. Le brut obtenu est ensuite purifié à travers une petite colonne chromatographique (cHex/AcOEt : 4/1).

- **m = 0,958g (Rendement 93%)**

liquide jaune à jaune-orange

- **Rf** = 0,77 (cHex/AcOEt : 9/1)  
**Rf** = 0,44 (cHex/AcOEt : 4/1)  
**Rf** = 0,18 (cHex/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : 7/3)  
**Rf** = 0,3 (cHex/Et<sub>2</sub>O : 4/1)
- **Spectre de Masse (CI/Isobutane)** :  $m/z$  (%) = 129 (22); 179 (47); 199 (100); 239 (32); 257 (90); 269 (15); 295 (70); 355 (22); 435 ([MH-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>; 22); 453 ([MH]<sup>+</sup>; 10).
- **IR (NaCl; cm<sup>-1</sup>)**: 1114; 1376; 1426; 1471; 1634; 2856; 2930; 3070; 3363.
- **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) CDCl<sub>3</sub>**:  
1,05 ppm (s; 9H) H<sub>6</sub>  
1,92 ppm (s; 1H) OH  
4,04 ppm (b. s; 2H) H<sub>1</sub>  
4,21 ppm (d; 2H; J=6,4Hz) H<sub>4</sub>  
6,47 ppm (tt; 1H; J=1,0Hz J=6,4Hz) H<sub>3</sub>  
7,38-7,68 ppm (m; 10H) H<sub>8-9-10</sub>
- **RMN <sup>13</sup>C (75MHz) CDCl<sub>3</sub>**:  
19,1 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>5</sub>); 26,7 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>6</sub>); 61,8 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>4</sub>); 66,0 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>);  
105,2 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>2</sub>); 127,9 ppm (CH; C<sub>7</sub>); 129,9 ppm (CH; C<sub>8</sub>); 132,9 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>5</sub>);  
135,6 ppm (CH; C<sub>6</sub>); 141,4 ppm (CH; C<sub>3</sub>)

**(E)-1-acétoxy-4-(tert-butylidiphénylsilyloxy)-2-(tri-n-butylstannyl)but-2-ène (47)**



C<sub>34</sub>H<sub>54</sub>O<sub>3</sub>SiSn

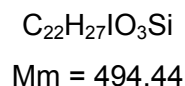
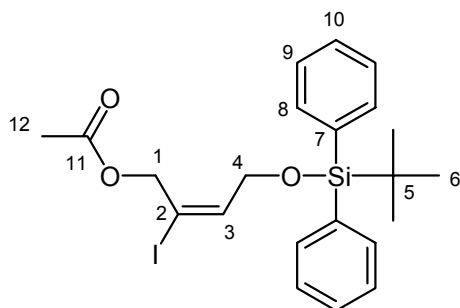
Mm = 657,59

A une solution de vinylstannane silylé **45** (2,00 g, 3,25 mmol) dans de la pyridine (20 mL) est ajouté de l'anhydride acétique (1 mL, 10,6 mmol; 3,3 éq.). La solution est agitée durant la nuit. La solution est évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est ensuite repris en ajoutant de l'Et<sub>2</sub>O suivi d'une solution saturée aqueuse de sulfate de cuivre. La phase aqueuse est séparée de la phase organique par extraction avec de l'Et<sub>2</sub>O. La phase organique est rincée par de l'eau, séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée pour donner le produit attendu **47**.

- **m** = 1,98g (**Rendement** 92%)                      liquide jaune pâle
- **Rf** = 0,64 (cHex/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : 1/1)  
**Rf** = 0,71 (cHex/AcOEt : 9/1)

- **Spectre de Masse (ESI) :**  $m/z = 681,28 [M+Na]^+$ .
- **IR (NaCl;  $cm^{-1}$ ):** 1078; 1111; 1227; 1370; 1426; 1462; 1741; 2856; 2929; 2958; 3064.
- **RMN  $^1H$  (300MHz)  $CDCl_3$ :**  
0,88-0,94 ppm (m; 15H;)  $H_{14}$  et  $H_{13}$   
1,07 ppm (s; 9H)  $H_{10}$   
1,27-1,39 ppm (m; 6H;)  $H_{12}$   
1,43-1,58 ppm (m; 6H)  $H_{11}$   
2,04 ppm (s; 3H)  $H_{16}$   
4,29 ppm (td; 2H;  $J=1,2Hz$   $J=5,4Hz$   $J_{Sn-H}=15,8Hz$ )  $H_4$   
4,60 ppm (td; 2H;  $J=1,1Hz$   $J=2,2Hz$   $J_{Sn-H}=35,1Hz$ )  $H_1$   
5,83 ppm (tt; 1H;  $J=2,1Hz$   $J=5,3Hz$   $J_{Sn-H}=65,5Hz$ )  $H_3$   
7,36-7,72 (m; 10H)  $H_{6-7-8}$
- **RMN  $^{13}C$  (75MHz)  $CDCl_3$ :**  
10,2 ppm ( $CH_2$ ;  $C_{11}$ ); 13,8 ppm ( $CH_3$ ;  $C_{14}$ ); 19,2 ppm ( $C_q$ ;  $C_9$ ); 21,0 ppm ( $CH_3$ ;  $C_{16}$ );  
26,9 ppm ( $CH_3$ ;  $C_{10}$ ); 27,4 ppm ( $CH_2$ ;  $C_{13}$ ); 29,1 ppm ( $CH_2$ ;  $C_{12}$ ); 61,7 ppm ( $CH_2$ ;  $C_4$ );  
66,6 ppm ( $CH_2$ ;  $C_1$ ); 127,7 ppm ( $CH$ ;  $C_7$ ); 129,7 ppm ( $CH$ ;  $C_8$ ); 133,7 ppm ( $C_q$ ;  $C_5$ );  
135,7 ppm ( $CH$ ;  $C_6$ ); 140,0 ppm ( $C_q$ ;  $C_2$ ); 140,6 ppm ( $CH$ ;  $C_3$ ); 170,5 ppm ( $C_q$ ;  $C_{15}$ )

**(E)-1-acétoxy-4-(tert-butylidiphénylsilyloxy)-2-iodobut-2-ène (48)**

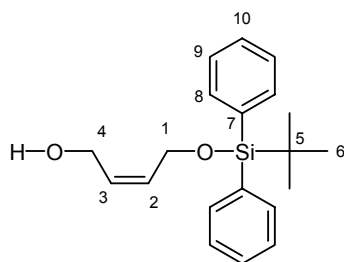


A une solution de vinylstannane **47** (2,02 g; 3,07 mmol) dans du  $CH_2Cl_2$  (20 mL) anhydre est ajoutée lentement à 0°C une solution de diiode (0,860 g; 3,39 mmol; 1,1 éq.) dans du  $CH_2Cl_2$  (20 mL) anhydre. L'addition s'effectue jusqu'à obtenir une couleur rose-rouge persistante au bout de 30 min. Le solvant est évaporé sous pression réduite. A l'huile obtenue est rajouté du diéthyléther (15 mL) suivi d'une solution aqueuse de fluorure de potassium à 1M (6,5 mL; 6,50 mmol; 2,1 éq.). Le mélange est agité durant la nuit. La solution est filtrée à travers un pad de Célite puis rincée avec de l' $Et_2O$ . La phase organique est séparée de la phase aqueuse par extraction avec de l' $Et_2O$ , séchée sur  $Na_2SO_4$ , filtrée puis évaporée. Le brut obtenu est ensuite purifié à travers une petite colonne chromatographique (cHex/AcOEt : 9/1).

- **m = 1,380g (Rendement 91%)** huile visqueuse jaune

- **R<sub>f</sub> = 0,54** (cHex/AcOEt : 9/1)
- **IR (NaCl; cm<sup>-1</sup>):** 1029; 1083; 1111; 1224; 1379; 1426; 1747; 2856; 2929; 2858; 3076.
- **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) CDCl<sub>3</sub>:**  
1,06 ppm (s; 9H) H<sub>6</sub>  
2,06 ppm (s; 3H) H<sub>12</sub>  
4,26 ppm (td; 2H; J=0,6Hz J=6,3Hz) H<sub>4</sub>  
4,57 ppm (td; 2H; J=0,7Hz) H<sub>1</sub>  
6,59 ppm (tt; 1H; J=0,9Hz J=6,2Hz) H<sub>3</sub>  
7,38-7,69 ppm (m; 10H) H<sub>8-9-10</sub>
- **RMN <sup>13</sup>C (75MHz) CDCl<sub>3</sub>:**  
19,2 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>5</sub>); 20,9 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>12</sub>); 26,8 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>6</sub>); 62,0 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>4</sub>);  
66,2 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>); 95,5 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>2</sub>); 127,9 ppm (CH; C<sub>9</sub>); 129,9 ppm (CH; C<sub>10</sub>);  
133,0 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>7</sub> et C<sub>5</sub>); 135,6 ppm (CH; C<sub>8</sub>); 144,9 ppm (CH; C<sub>3</sub>); 170,1 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>11</sub>)

**(Z)-4-(tert-butylidiphénylsilyloxy)but-2-èn-1-ol (49)**

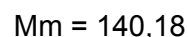
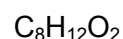
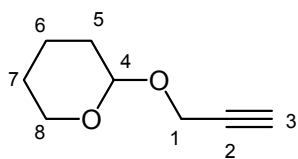


C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>Si

Mm = 326,5

- **R<sub>f</sub> = 0,32** (Hex/AcOEt : 4/1)
- **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) CDCl<sub>3</sub>:**  
1,05 ppm (s; 9H) H<sub>6</sub>  
1,50 ppm (s; 1H) OH  
4,01 (d; 2H; J=6,0Hz) H<sub>4</sub>  
4,27 (s; 2H; J=5,90Hz) H<sub>1</sub>  
5,68 (m; 2H) H<sub>3</sub> et H<sub>2</sub>  
7,37-7,71 (m; 10H) H<sub>10, 9, 8</sub>
- **RMN <sup>13</sup>C (75MHz) CDCl<sub>3</sub>:**  
19,1 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>5</sub>), 26,8 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>6</sub>), 58,7 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>), 60,2 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>4</sub>),  
127,7 ppm (CH; C<sub>9</sub>), 129,8 ppm (CH; C<sub>10</sub>), 129,9 ppm (CH; C<sub>2</sub>), 131,0 ppm (CH; C<sub>3</sub>);  
133,4 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>7</sub>), 135,6 ppm (CH; C<sub>8</sub>)

**1-(tétrahydropyran-2-yloxy)prop-2-yne (50)<sup>146</sup>**

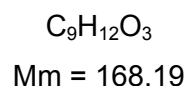
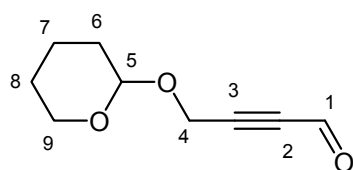


A une solution d'alcool propargylique (10 g; 178 mmol) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 mL) anhydre sont ajoutés successivement de l'acide p-toluènesulfonique (0,310 g; 1,78 mmol; 0,01 éq.) et du dihydropyrane (16 mL; 268 mmol; 1,5 éq.). Le mélange est agité pendant 4 h. à température ambiante. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l' $\text{Et}_2\text{O}$  (150 mL), et lavé avec une solution saturée aqueuse de  $\text{NaHCO}_3$  (120 mL). La phase organique est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et concentrée pour obtenir une huile jaune. Le brut est purifié par distillation (40-43°C; 66mmbar).

- **m = 21,85g (Rendement 87%)** liquide jaune clair
- **RMN  $^1\text{H}$  (300MHz)  $\text{CDCl}_3$ :**
  - 1,47-1,88 ppm (m; 6H)  $\text{H}_6 + \text{H}_7 + \text{H}_5$
  - 2,40 ppm (t; 1H;  $J=2,4\text{Hz}$ )  $\text{H}_3$
  - 3,49-3,56 ppm (m; 1H)  $\text{H}_8$
  - 3,79-3,86 ppm (m; 1H)  $\text{H}_8$
  - 4,21 ppm (dd; 1H;  $J=2,4\text{Hz}$   $J=15,7\text{Hz}$ )  $\text{H}_1$
  - 4,28 ppm (dd; 1H;  $J=2,4\text{Hz}$   $J=15,7\text{Hz}$ )  $\text{H}_1'$
  - 4,81 ppm (t; 1H;  $J=3,2\text{Hz}$ )  $\text{H}_4$
- **RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz)  $\text{CDCl}_3$ :**
  - 19,0 ppm ( $\text{CH}_2$ ;  $\text{C}_6$ ); 25,3 ppm ( $\text{CH}_2$ ;  $\text{C}_7$ ); 30,2 ppm ( $\text{CH}_2$ ;  $\text{C}_5$ ); 54,0 ( $\text{CH}_2$ ;  $\text{C}_1$ );
  - 62,0 ppm ( $\text{CH}_2$ ;  $\text{C}_8$ ); 74,0 ppm ( $\text{C}_q$ ;  $\text{C}_2$ ); 79,8 ppm ( $\text{CH}$ ;  $\text{C}_3$ ); 96,8 ppm ( $\text{CH}$ ;  $\text{C}_4$ )

<sup>146</sup> Gorins, G.; Kuhnert, L.; Johnson, C. R.; Marnett, L. J. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 4871-4878.

**4-[(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]but-2-yn-1-al (51)<sup>147</sup>**

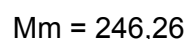
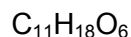
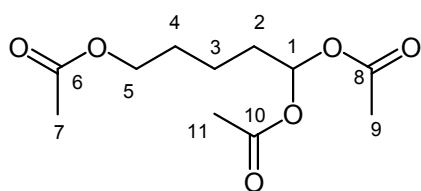


A une solution d'alcyne **50** (2,635 g; 18,80 mmol) dans du THF (40 mL) anhydre est additionné goutte à goutte à  $-40^\circ\text{C}$  du *n*-BuLi (15,8 mL; 1,43 M dans hexane; 22,6 mmol; 1,2 éq.). Le mélange est maintenu à  $-40^\circ\text{C}$  pendant 15 min. Du DMF anhydre (3,6 mL; 47 mmol; 2,5 éq.) est ajouté en une portion dans le milieu réactionnel. Ce dernier est mis à température ambiante, et est agité pendant 30 min. Le mélange est déversé dans une solution biphasique préparée avec une solution aqueuse à 10% de phosphate de potassium (83 mL) et d' $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL) mis dans un blanc de glace. Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec 2 fois 100 mL d'eau distillée. La phase organique est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrée et concentrée. Le brut est filtré à travers une petite colonne de gel de silice (cHex/AcOEt : 90/10).

- **m** = 1,75g (**Rendement** 55%)                      liquide jaune clair
- **Rf** = 0,26 (Hex/AcOEt : 9/1)
- **RMN  $^1\text{H}$  (300MHz)**  $\text{CDCl}_3$ :
  - 1,47-1,88 ppm (m; 6H)  $\text{H}_6 + \text{H}_7 + \text{H}_8$
  - 3,49-3,56 ppm (m; 1H)  $\text{H}_9$
  - 3,76-3,84 ppm (m; 1H)  $\text{H}_9$
  - 4,41 ppm (t; 1H;  $J=0,7\text{Hz}$ )  $\text{H}_4$
  - 4,78 ppm (b. t; 1H;  $J=3,2\text{Hz}$ )  $\text{H}_5$
- **RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz)**  $\text{CDCl}_3$ :
  - 18,8 ppm ( $\text{CH}_2$ ;  $\text{C}_7$ ); 25,2 ppm ( $\text{CH}_2$ ;  $\text{C}_8$ ); 30,1 ppm ( $\text{CH}_2$ ;  $\text{C}_6$ ); 53,8 ( $\text{CH}_2$ ;  $\text{C}_4$ );
  - 62,1 ppm ( $\text{CH}_2$ ;  $\text{C}_9$ ); 85,1 ppm ( $\text{C}_q$ ;  $\text{C}_2$ ); 92,6 ppm ( $\text{C}_q$ ;  $\text{C}_3$ ); 97,3 ppm (CH;  $\text{C}_5$ );
  - 176,3 ppm (CH;  $\text{C}_1$ )

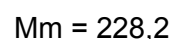
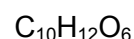
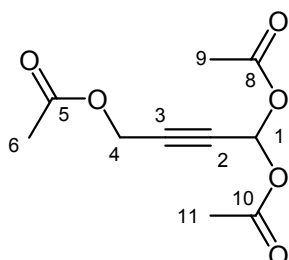
<sup>147</sup> Journet, M.; Cai, D.; DiMichele, L. M.; Larsen, R. D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6427-6428.

**1,1,5-triacétoxy-pentane (52) :**



- **R<sub>f</sub>** = 0,33 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> pur)
- **RMN <sup>1</sup>H (300MHz)** CDCl<sub>3</sub>:  
1,37-1,48 ppm (m; 2H) H<sub>3</sub>  
1,60-1,69 ppm (m; 2H) H<sub>4</sub>  
1,74-1,81 ppm (m, 2H) H<sub>2</sub>  
2,02 ppm (s; 3H) H<sub>7</sub>  
2,05 ppm (s; 6H) H<sub>9</sub> + H<sub>11</sub>  
4,04 ppm (t; 2H; J=6,5Hz) H<sub>5</sub>  
6,75 ppm (t; 1H; J=5,5Hz) H<sub>1</sub>
- **RMN <sup>13</sup>C (75MHz)** CDCl<sub>3</sub>:  
20,0 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>3</sub>); 20,8 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>9</sub> + C<sub>11</sub>); 21,0 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>7</sub>);  
28,1 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>4</sub>); 32,8 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>2</sub>); 64,0 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>5</sub>); 90,2 ppm (CH; C<sub>1</sub>);  
169,0 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>8</sub> + C<sub>10</sub>); 171,1 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>6</sub>)

**1,1,4-triacétoxybuty-2-yne (53)**



➤ **PROCEDURE GENERALE**

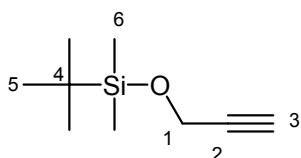
A une solution d'aldéhyde (13,56 mmol) dans de l'anhydride acétique (50 mL) est additionné du chlorure de Fer(III) anhydre (150 mg; 0,949 mmol; 0,07 éq.). Le milieu est agité pendant 45 min. Le milieu réactionnel est hydrolysé par l'ajout d'eau distillée. Les phases sont extraites avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée, concentrée. Le brut est purifié par chromatographie flash (cHex/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : 1/1 à CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> pur).

- **Rendement** 80% à partir de **51** liquide jaune clair
- **Rendement** 89% à partir de **55**
- **Rendement** 95% à partir de **58**
- **R<sub>f</sub>** = 0,31 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)



- **Micro-analyse:**      **Calculé :** C: 52,63; H: 5,30  
                                 **Trouvé :** C: 52,58; H: 5,35
- **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) CDCl<sub>3</sub>:**  
2,06 ppm (s; 3H) H<sub>7</sub>  
2,08 ppm (s; 6H) H<sub>9</sub> + H<sub>11</sub>  
4,72 ppm (d; 2H; J=1,5Hz) H<sub>4</sub>  
7,27 ppm (t; 1H; J=1,5Hz) H<sub>1</sub>
- **RMN <sup>13</sup>C (75MHz) CDCl<sub>3</sub>:**  
20,63 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>9</sub> + C<sub>11</sub>); 20,65 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>7</sub>); 51,6 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>4</sub>);  
79,18 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>3</sub>); 79,19 ppm (CH; C<sub>1</sub>); 81,1 ppm (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>);  
168,0 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>8</sub> + C<sub>10</sub>); 170,0 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>6</sub>)

**1-(tert-butylidiméthylsilyloxy)prop-2-yne (54)**



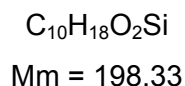
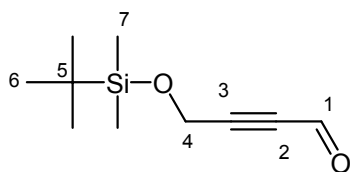
C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>OSi

Mm = 170,32

A une solution d'alcool propargylique (2,3 g; 41,03 mmol) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) anhydre sont additionnés successivement à 0°C de la triéthylamine (9,8 mL; 69,74 mmol; 1,7 éq.) et du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (11,5 mL; 61,5 mmol; 1,5 éq.). Le mélange est agité durant la nuit. Une solution saturée aqueuse de NH<sub>4</sub>Cl est additionnée au milieu réactionnel. La phase organique est séparée, séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée, concentrée. L'huile obtenue est purifiée par distillation 37-38°C (4 mBar).

- **m = 6,200g (Rendement 89%)**      liquide incolore
- **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) CDCl<sub>3</sub>:**  
0,12 ppm (s; 6H) H<sub>6</sub>  
0,91 ppm (s; 9H) H<sub>5</sub>  
2,38 (t; 1H; J=2,4Hz) H<sub>3</sub>  
4,30 ppm (d; 2H; J=2,4Hz) H<sub>1</sub>
- **RMN <sup>13</sup>C (75MHz) CDCl<sub>3</sub>:**  
-5,2 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>6</sub>); 18,3 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>4</sub>); 25,8 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>5</sub>); 51,5 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>); 72,8 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>2</sub>); 82,4 ppm (CH; C<sub>3</sub>)

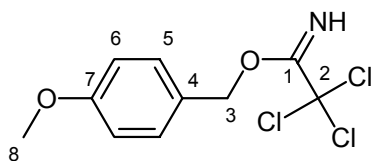
**4-(tert-butylidiméthylsilyloxy)but-2-yn-1-al (55)**



A une solution d'alcyne **54** (1,0 g; 5,87 mmol) dans du THF (10 mL) anhydre est additionné goutte à goutte à  $-40^{\circ}C$  du *n*-butyllithium (4,93 mL; 1,43 M dans hexane; 7,05mmol; 1,2 éq.). Le mélange est maintenu à  $-40^{\circ}C$  pendant 15 min. Du DMF anhydre (1,1 mL; 14,68 mmol; 2,5 éq.) est ajouté en une portion dans le milieu réactionnel. Le milieu réactionnel est mis à température ambiante, et est agité pendant 30 min. Le mélange est déversé dans une solution biphasique préparée d'une solution aqueuse à 10% de phosphate de potassium (25 mL) et d'Et<sub>2</sub>O (15 mL) mis dans un blanc de glace. Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec 2 fois 50 mL d'eau distillée. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée. Le brut est filtré à travers une petite colonne de gel de silice (cHex/AcOEt : 90/10).

- **m** = 0,452g (**Rendement** 39%)                      liquide jaune clair
- **RMN <sup>1</sup>H (300MHz)** CDCl<sub>3</sub>:  
0,13 ppm (s; 6H) H<sub>7</sub>  
0,90 ppm (s; 9H) H<sub>6</sub>  
4,49 ppm (d; 2H; J=0,6Hz) H<sub>4</sub>  
9,22 ppm (t; 1H; J=0,6Hz) H<sub>1</sub>
- **RMN <sup>13</sup>C (75MHz)** CDCl<sub>3</sub>:  
-5,2 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>7</sub>); 18,2 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>5</sub>); 25,7 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>6</sub>); 51,5 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>4</sub>); 84,2 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>2</sub>); 94,9 ppm (CH; C<sub>3</sub>); 176,4 ppm (CH; C<sub>1</sub>)

**4-méthoxybenzyltrichloroacétimide<sup>148</sup>: PMBOC(=NH)CCl<sub>3</sub>**



C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>

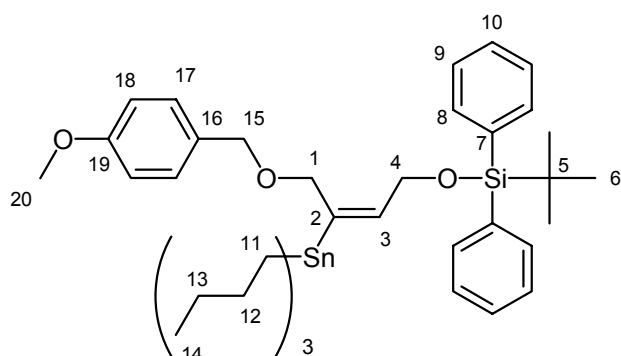
Mm = 282,55

Du 4-méthoxybenzylalcool (5 mL; 40 mmol) est dissous dans de l'Et<sub>2</sub>O anhydre (15 mL) , et du NaH (400 mg) est ajouté à 0°C dans 60% d'huile minérale (10,0 mmol). La réaction est agitée pendant 30 min. à 0°C, du trichloroacétonitrile (4,0 mL, 40 mmol) est additionné lentement. Le mélange est lentement remonté à température ambiante et agité pendant 1 h. 30. Il est dilué dans une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> et extrait avec de l'éther. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée pour donner quantitativement 11g de composé 4- méthoxybenzyltrichloroacétimide (98%) sous la forme d'une huile jaune orange.

- **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) CDCl<sub>3</sub>:**  
3,82 ppm (s; 3H) H<sub>8</sub>  
5,28 ppm (b. s; 2H) H<sub>3</sub>  
5,77 ppm (tt; 1H; J=2,3Hz J=5,4Hz J<sub>Sn-H</sub>=69,1Hz) H<sub>3</sub>  
6,89-6,94 ppm (m; 2H) H<sub>6</sub>  
7,36-7,40 ppm (m; 2H) H<sub>5</sub>  
8,37 ppm (s; 1H) NH
- **RMN <sup>13</sup>C (75MHz) CDCl<sub>3</sub>:**  
55,3 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>8</sub>); 70,7 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>3</sub>); 91,2 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>2</sub>); 113,9 ppm (CH; C<sub>6</sub>);  
127,5 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>4</sub>); 129,7 ppm (CH; C<sub>5</sub>); 159,7 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>7</sub>); 162,6 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>1</sub>)

<sup>148</sup> Burova, S. A.; McDonald, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2495-2500.

**(E)-4-(tert-butyl)diphénylsilyloxy-1-p-méthoxybenzyloxy-2-(tri-n-butylstannyl)-but-2-ène (56)**



$C_{40}H_{60}O_3SiSn$

Mm = 735,70

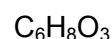
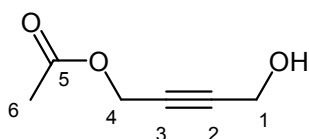
Une solution de 4-méthoxybenzyltrichloroacétimidate (2,75 g; 9,79 mmol; 3 équ.) solubilisé dans du  $CH_2Cl_2$  anhydre (5 mL) est ajoutée à une solution de vinylstannane **45** (2g; 3,25 mmol) dans du  $CH_2Cl_2$  (10 mL) anhydre. Du *p*-toluènesulfonate de pyridinium (900 mg; 3,57 mmol; 1,1 équ.) est ajouté et la solution est agitée pendant 4 jours. Elle est diluée avec de l'AcOEt (50 mL), et lavée successivement avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2M (40 mL), de l'eau distillée (40 mL) et une solution saturée aqueuse de chlorure de sodium (40 mL). La phase organique est récupérée, séchée sur  $Na_2SO_4$ , filtrée, et concentrée sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée sur gel de silice (cHex/ $Et_2O$ : 98/2).

- **m** = 1,778g (**Rendement** 73%)                      liquide jaune clair
- **Rf** = 0,58 (cHex/ $Et_2O$  : 98/2)  
**Rf** = 0,65 (cHex/AcOEt : 30/1)
- **Spectre de Masse (ESI)** :  $m/z = 759,32 [M+Na]^+$ .
- **RMN  $^1H$  (300MHz)**  $CDCl_3$ :  
0,84-0,95 ppm (m; 15H)  $H_{14} + H_{13}$   
1,06 ppm (s; 9H)  $H_6$   
1,24-1,37 ppm (m; 6H)  $H_{12}$   
1,39-1,49 ppm (m, 6H)  $H_{11}$   
3,81 ppm (s; 3H)  $H_{20}$   
3,95 ppm (td; 2H;  $J=1,0Hz$   $J=2,2Hz$   $J_{Sn-H}=35,1Hz$ )  $H_1$   
4,23 ppm (td; 2H;  $J=1,1Hz$   $J=5,4Hz$   $J_{Sn-H}=15,8 Hz$ )  $H_4$   
4,31 ppm (b. s; 2H)  $H_{15}$   
5,77 ppm (tt; 1H;  $J=2,3Hz$   $J=5,4Hz$   $J_{Sn-H}=69,1Hz$ )  $H_3$   
6,82-6,87 ppm (m; 2H)  $H_{18}$   
7,17-7,21 ppm (m; 2H)  $H_{17}$   
7,34-7,72 ppm (m; 10)  $H_{8-9-10}$

• **RMN <sup>13</sup>C (75MHz) CDCl<sub>3</sub>:**

10,2 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>11</sub>); 13,8 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>14</sub>); 19,2 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>5</sub>); 26,9 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>6</sub>);  
27,5 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>13</sub>); 29,2 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>12</sub>); 55,3 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>20</sub>); 61,9 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>4</sub>);  
71,3 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>); 72,2 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>15</sub>); 113,6 ppm (CH; C<sub>18</sub>); 127,7 ppm (CH; C<sub>9</sub>);  
129,4 ppm (CH; C<sub>10</sub>); 129,6 ppm (CH; C<sub>17</sub>); 130,6 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>16</sub>); 133,9 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>7</sub>);  
135,5 ppm (CH; C<sub>8</sub>); 138,0 ppm (CH; C<sub>3</sub>); 145,1 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>2</sub>); 159,1 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>19</sub>)

**4-Acétoxybut-2-yn-1-ol (57)**<sup>149</sup>



Mm = 128,13

A une solution de but-2-yn-1,4-diol (7,29 g; 84,7 mmol; 2 éq.) dans de la pyridine (50 mL) est additionné de l'anhydride acétique (4 mL; 42,36 mmol). Le mélange est agité durant la nuit. Le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée sur gel de silice (cHex/AcOEt : 7/3).

• **m = 3,98g (Rendement 74%)** liquide jaune pâle

• **Rf = 0,25** (Hex/AcOEt : 7/3)

• **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) CDCl<sub>3</sub>:**

2,07 ppm (s; 3H) H<sub>6</sub>

2,60 ppm (s; 1H) OH

4,27 ppm (t; 2H; J=1,9Hz) H<sub>2</sub>

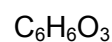
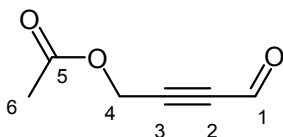
4,68 ppm (t; 2H; J=1,8Hz) H<sub>4</sub>

• **RMN <sup>13</sup>C (75MHz) CDCl<sub>3</sub>:**

20,7 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>6</sub>); 50,8 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>4</sub>); 52,3 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>); 79,5 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>2</sub>);

85,2 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>3</sub>); 170,6 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>5</sub>)

**4-Acétoxy but-2-yn-1-al (58) :**



Mm = 126,11

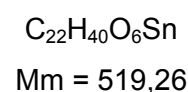
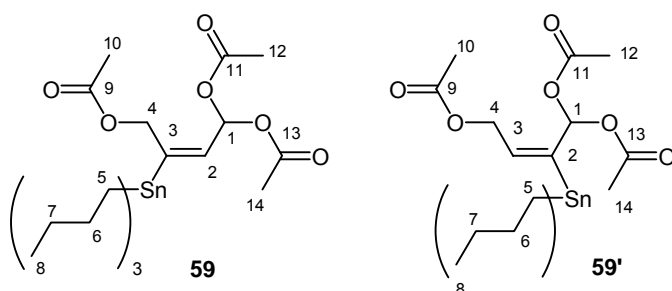
A une solution d'alcool **57** (1 g; 7,80 mmol) dans du DMSO (15 mL) anhydre est ajouté de l'IBX (2,87 g; 10,26 mmol; 1,3 éq.). Le mélange est agité pendant 2h. De l'AcOEt (30 mL) est ajouté à la solution suivi d'eau distillée (100 mL). La phase organique est extraite

<sup>149</sup> Osa, Y.; Kobayashi, S.; Sato, Y.; Suzuki, Y.; Takino, K.; Takeuchi, T.; Miyata, Y.; Sakaguchi, M.; Takayanagi, H. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1948-1956.

plusieurs fois avec de l'AcOEt, lavée avec 100 mL d'eau distillée, séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; filtrée et concentrée. L'huile obtenue est purifiée rapidement à travers une petite colonne de gel de silice (cHex/AcOEt : 4/1).

- **m** = 0,932g (**Rendement** 95%)                      liquide pâle
- **Rf** = 0,35 (cHex/AcOEt : 4/1)
- **RMN <sup>1</sup>H (300MHz)** CDCl<sub>3</sub>:  
2,11 ppm (s; 3H) H<sub>6</sub>  
4,82 ppm (d; 2H; J=0,6Hz) H<sub>4</sub>  
9,20 ppm (t; 1H; J=0,6Hz) H<sub>1</sub>
- **RMN <sup>13</sup>C (75MHz)** CDCl<sub>3</sub>:  
20,5 ppm (CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>); 51,3 ppm (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>); 85,0 ppm (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>); 89,6 ppm (CH, C<sub>3</sub>); 169,8 ppm (C<sub>q</sub>, C<sub>5</sub>); 176,0 ppm (CH, C<sub>1</sub>)

**(E)-1,4,4-triacétoxy-2-(tri-*n*-butylstannyl)but-2-ène (59) et (E)-1,1,4-triacétoxy-2-(tri-*n*-butylstannyl)but-2-ène (59')**

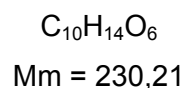
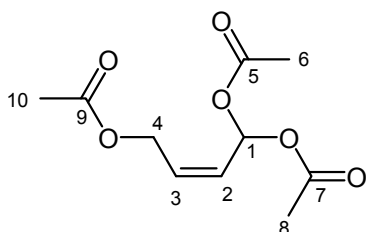


A une solution de composé triacétylé **53** (1 g; 4,38 mmol) et du THF (15 mL) anhydre sont additionnés du PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (61 mg; 0,09 mmol; 0,02 éq.) et goutte à goutte une solution d'hydrure de tributylétain (1,3 mL; 4,82 mmol; 1,1 éq.) dans du THF (10 mL). Lorsque la solution passe à une couleur brun-noir, elle est alors agitée pendant 30 min. Le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile sombre obtenue est purifiée par chromatographie flash (cHex/AcOEt : 9/1).

- **m** = 1,87g (**Rendement** 82%)                      liquide incolore
- **Rf** = 0,29 (cHex/AcOEt : 4/1)  
**Rf** = 0,51 (cHex/AcOEt : 7/3)
- **IR (NaCl; cm<sup>-1</sup>):** 1204; 1231; 1748; 1667.
- **Micro-analyse:**        **Calculé :** C: 51,18    H: 7,84  
                                  **Trouvé :** C: 50,89    H: 7,76

- **RMN  $^1\text{H}$  (300MHz)  $\text{CDCl}_3$ :**  
0,85-099 ppm (m; 30)  $\text{H}_8$  et  $\text{H}_7$   
1,37-1,23 ppm (m; 12H)  $\text{H}_6$   
1,48-1,54 ppm (m; 12H)  $\text{H}_5$   
2,04 ppm (s; 6H)  $\text{OCH}_3$  gem  
2,05 ppm (s; 6H)  $\text{OCH}_3$  gem  
2,07 ppm (s; 6H)  $\text{H}_{10}$   
4,83 ppm (d;  $J=6,0\text{Hz}$   $J_{\text{Sn}}=4,4\text{Hz}$ ; 2H)  $\text{H}'_4$   
4,98 ppm (d;  $J=2,2\text{Hz}$ ;  $J_{\text{Sn}}=16,4\text{Hz}$ ; 2H)  $\text{H}_4$   
5,63 ppm (td,  $J=7,4\text{Hz}$   $J=2,2\text{Hz}$   $J_{\text{Sn}}=58,2\text{Hz}$ ; 1H)  $\text{H}_2$   
5,82 ppm (dt;  $J=6,0\text{Hz}$   $J=1,03$   $J_{\text{Sn}}=57,6\text{Hz}$ ; 1H)  $\text{H}_3$   
7,29 ppm (d;  $J=7,4\text{Hz}$   $J_{\text{Sn}}=5,4\text{Hz}$ ; 1H)  $\text{H}_1$   
7,56 ppm (d;  $J=1,0\text{Hz}$   $J_{\text{Sn}}=52,9\text{Hz}$ ; 1H)  $\text{H}'_1$
- **RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz)  $\text{CDCl}_3$ :**  
10,27 ppm ( $\text{CH}_2$ ;  $\text{C}_5$ ); 10,41 ppm ( $\text{CH}_2$ ;  $\text{C}'_5$ ); 13,68 ppm ( $\text{CH}_3$ ;  $\text{C}_8$ );  
13,70 ppm ( $\text{CH}_3$ ;  $\text{C}'_8$ ); 20,86 ppm ( $\text{CH}_3$ ;  $\text{OCH}_3$  Gem); 20,92 ppm ( $\text{CH}_3$   $\text{OCH}_3$  Gem);  
20,96 ppm ( $\text{CH}_3$ ;  $\text{C}_{10}$ ); 27,28 ppm ( $\text{CH}_2$   $\text{C}_6$ ); 27,35 ppm ( $\text{CH}_2$   $\text{C}'_6$ );  
28,91 ppm ( $\text{CH}_2$   $\text{C}_5$ ); 28,97 ppm ( $\text{CH}_2$ ;  $\text{C}'_5$ ); 61,50 ppm ( $\text{CH}_2$ ;  $\text{C}'_4$ );  
66,33 ppm ( $\text{CH}_2$ ;  $\text{C}_4$ ); 85,82 ppm ( $\text{CH}$ ;  $\text{C}_1$ ); 89,47 ppm ( $\text{CH}$ ;  $\text{C}'_1$ );  
131,81 ppm ( $\text{CH}$ ;  $\text{C}_2$ ); 139,75 ppm ( $\text{CH}$ ;  $\text{C}'_3$ ); 142,34 ppm ( $\text{C}_q$ ;  $\text{C}_3$ );  
150,12 ppm ( $\text{C}_q$ ;  $\text{C}'_2$ ); 168,38 ppm ( $\text{C}_q$ ;  $\text{OAc}_{\text{gem}}$ ); 168,62 ppm ( $\text{C}_q$ ;  $\text{OAc}_{\text{gem}}$ );  
170,17 ppm ( $\text{C}_q$ ;  $\text{OAc}$ ); 170,56 ppm ( $\text{C}_q$ ;  $\text{OAc}$ )

**(Z)-1,1,4-triacétoxybut-2-ène (61)**

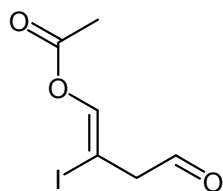


A une solution de **59** et **59'** (200 mg; 0,770 mmol) dans de l'anhydride acétique (1,4 mL) est ajouté de l'acide *p*-toluènesulfonique (10 mg; 53  $\mu\text{mol}$ ; 0,07 éq.). Le milieu réactionnel est chauffé à 80°C pendant 4h. Au bout de 4h, le milieu réactionnel est traité par une solution saturée aqueuse de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Après extraction avec de l' $\text{Et}_2\text{O}$ , la phase organique est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrée puis concentrée. L'huile visqueuse est purifiée sur plaque préparative sur gel de silice (Hex/ $\text{AcOEt}$  : 6/4).

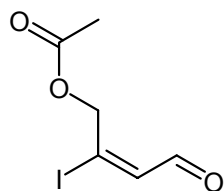
- **m = 20 mg (rendement = 15%)**

- **Rf = 0,58** (Hex/AcOEt : 6/4)  
**Rf = 0,28** (Hex/AcOEt : 9/1)
- **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) CDCl<sub>3</sub>:**  
2,09 ppm (s; 3H) H<sub>10</sub>  
2,09 ppm (s; 6H) H<sub>6</sub> et H<sub>8</sub>  
4,61 ppm (b.d d; 2H; J=1,6 Hz J=5,15 Hz)H<sub>4</sub>  
5,80 ppm (ddt; 1H; J=1,6Hz J=5,8Hz J=15,7Hz) H<sub>3</sub>  
6,09 ppm (dtd; 1H; J=0,9Hz J=5,2Hz, J=15,7Hz) H<sub>2</sub>  
7,15 ppm (ddd; 1H; J=0,6Hz J=1,5Hz J=5,8Hz) H<sub>1</sub>

**(Z)-4-acétoxy-3-iodobut-3-èneal (62) et (E)-4-acétoxy-3-iodobut-2-èneal (62')**



**62**



**62'**

C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>IO<sub>3</sub>  
Mm = 254,82

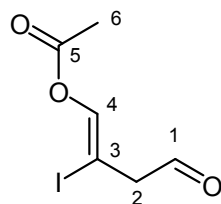
A une suspension d'iodure de sodium (0,891 g; 5,95 mmol; 1,5 éq.) dans de l'acétonitrile (4 mL) anhydre est ajouté du chlorure de triméthylsilyle (0,610 mL; 4,76 mmol; 1,20 éq.). La solution jaune crème est agitée pendant 30 min. De l'eau distillée (0,036 mL; 1,98 mmol; 0,5 éq.) est ajoutée au mélange qui est agité pendant 15 min. Puis la solution jaune crème est agitée pendant 30 min.

A la solution brunâtre précédente, est ajouté doucement une solution d'aldéhyde **58** (0,500 g; 3,96 mmol) solubilisé dans de l'acétonitrile (2 mL). Le mélange jaune ocre est agité pendant 4 h. à T.A. Une solution saturée de thiosulfate de sodium est ajoutée. La phase est extraite avec de l'AcOEt, lavée avec de l'eau distillée, séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée. Pour donner directement le produit désiré.

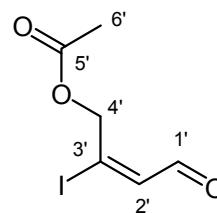
- **m = 0,630g (Rendement 62%)**                      liquide jaune
- **Rf = 0,50** (cHex/AcOEt : 7/3)
- **Rf = 0,29** (cHex/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : 1/1)



• **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>:**

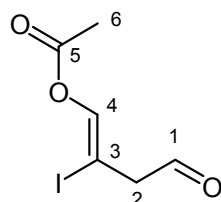


- 1,52 ppm (s; 3H) H<sub>Ac</sub>  
 4,35 ppm (d; J=1,7Hz; 2H) H<sub>2</sub>  
 6,14 ppm (td; J=1,7Hz; J=6,2Hz; 1H) H<sub>4</sub>  
 9,43 ppm (d; J=6,2Hz; 1H) H<sub>1</sub>

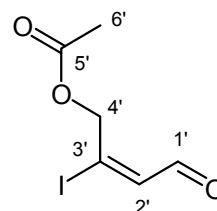


- 1,51 ppm (s; 3H) H<sub>Ac'</sub>  
 4,19 ppm (d; J=1,4Hz; 2H) H<sub>2'</sub>  
 5,94 ppm (td; J=6,9Hz J=1,4Hz; 1H) H<sub>4'</sub>  
 9,83 ppm (d; J=6,9Hz; 1H) H<sub>1'</sub>

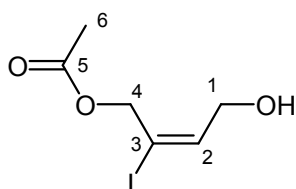
• **RMN <sup>13</sup>C (75MhzMHz) C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>:**



- 19,5 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>6</sub>); 70,2 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>2</sub>);  
 120,0 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>3</sub>); 130,77 ppm (CH; C<sub>4</sub>);  
 168,3 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>5</sub>); 194,8 ppm (CH; C<sub>1</sub>)



**(E)-4-acétoxy-3-iodobut-2-èn-1-ol (64)**



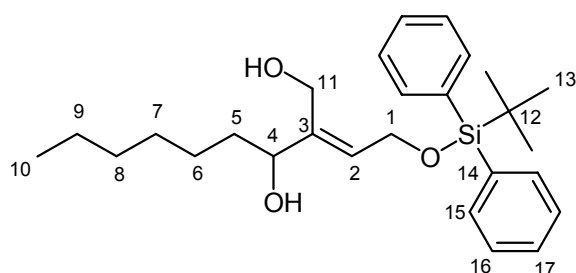
C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>IO<sub>3</sub>  
 Mm = 256,04

A une solution d'iodure vinylique **62 et 62'** (0,200 g; 0,79 mmol) dans du méthanol (2 mL) est ajouté du borohydrure de sodium (30 mg; 0,79 mmol; 1 éq.) à 0°C. La solution est agitée pendant 30 min. Une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl puis de l'AcOEt sont ajoutés au mélange. La phase organique est extraite à l'aide d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées.

- **m = 0,197g (Rendement 98%)**                      liquide incolore
- **Rf = 0,22 (Hex/AcOEt : 7/3)**

- **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) CDCl<sub>3</sub>:**  
1,25 ppm (s; 1H) OH  
2,12 ppm (s; 3H) H<sub>6</sub>  
4,24 ppm (dt; 2H; J=1,1Hz J=5,6Hz) H<sub>1</sub>  
4,75 ppm (dt; 2H; J=1,2Hz) H<sub>4</sub>  
6,23 ppm (tt; 1H; J=1,3Hz J=5,6Hz) H<sub>2</sub>
- **RMN <sup>13</sup>C (75MHz) CDCl<sub>3</sub>:**  
20,9 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>6</sub>); 66,6 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>); 71,2 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>4</sub>); 95,8 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>3</sub>) 99,5 ppm (CH; C<sub>2</sub>); 137,5 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>5</sub>)

**(E)-1-(tert-butylidiphénylsilyloxy)-4-hydroxy-3-hydroxyméthyldec-2-ène (65)**



C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub>Si  
Mm = 440,69

➤ **ALKYLATION PAR ECHANGE ETAIN/LITHIUM :**

A une solution de vinylétain **45** (200 mg; 0,325 mmol) dans du THF anhydre (5 mL), est additionné à -78°C du *n*-BuLi (430 µL; 1,6 M dans l'hexane; 0,682 mmol, 2,1 éq.). Au bout de 15 min. le milieu réactionnel est placé dans un bain à -35°C puis est agité pendant 2h-2h30. La solution est refroidie à -78°C et de l'heptaldéhyde (100 µL, 0,715 mmol, 2,2 éq.) est ajouté. La solution est agitée pendant 1 h. à -78°C puis 30 min. à T.A. Le milieu réactionnel est hydrolysé par une solution saturée aqueuse de NH<sub>4</sub>Cl. La phase organique est extraite par des portions d'Et<sub>2</sub>O. Elle est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (cHex/AcOEt : 4/1 à 6/4).

- **m = 98 mg (Rendement 68%)** liquide jaune

➤ **ALKYLATION PAR REACTION DE NHK**

Un mélange de chlorure de chrome (II) anhydre (590 mg, 4,80 mmol, 10 éq.) et de quantité catalytique de chlorure de Nickel (II) (6 mg, 46µg, 0,1 éq.) dans du DMF (2 mL) anhydre et dégazé, est agité à 25°C pendant 15 min. sous argon. A ce mélange sont ajoutés successivement de l'heptaldéhyde (67 µL; 0,479 mmol) en présence de tamis moléculaire 4 Å dans du DMF (2 mL), et une solution d'iodure vinylique **46** (468 mg; 1,034 mmol; 2,2 éq.) dans du DMF (2 mL). Après une agitation de 2 h. à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué dans de l'Et<sub>2</sub>O, suivi d'eau distillée. La phase organique est extraite par

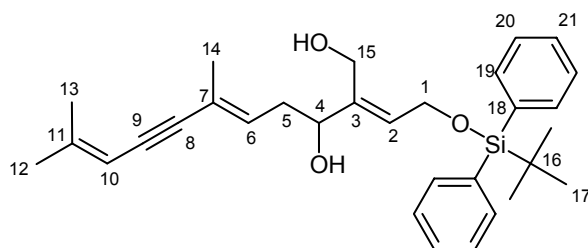


- 4,33 ppm (s; 2H)  
5,61 ppm (dt; J=1,6Hz; J=6,3; J=9,5Hz)H<sub>3</sub>  
5,79 ppm (dt; J =1,4Hz; J=6H; J=8,8Hz) H<sub>2</sub>  
6,82-6,87 ppm (m; 2H) H<sub>14</sub>  
7,17-7,21 ppm (m; 2H) H<sub>13</sub>  
7,34-7,72 ppm (m; 10) H<sub>8-9-10</sub>

• **RMN <sup>13</sup>C (75MHz) CDCl<sub>3</sub>:**

- 19,2 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>5</sub>), 26,8 (CH<sub>3</sub>; C<sub>6</sub>), 55,3 (CH<sub>3</sub>; C<sub>16</sub>), 60,5 (CH<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>), 65,6 (CH<sub>2</sub>; C<sub>4</sub>),  
71,8 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>11</sub>), 113,8 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>14</sub>), 127,2 ppm (CH; C<sub>2</sub>), 127,7 ppm (CH; C<sub>9</sub>),  
129,4 ppm (CH; C<sub>13</sub>), 129,7 ppm (CH; C<sub>10</sub>), 130,3 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>11</sub>), 132,2 ppm (CH; C<sub>3</sub>),  
133,7 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>7</sub>), 135,6 ppm (CH; C<sub>8</sub>), 159,2 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>15</sub>)

**(2E, 6E)-1-(tert-butyldiphényloxy)-7,11-diméthyl-4-hydroxy-3-hydroxyméthyl-**  
**dodécan-2,6,10-trièn-8-yn-4-ol (68):**



C<sub>31</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub>Si  
Mm = 488,73

➤ **ALKYLATION PAR ECHANGE ETAIN/LITHIUM**

A une solution de vinylétain **45** (745 mg, 1,21 mmol) dans du THF (3 mL), est additionné à -78°C, du *n*-BuLi (1,72 mL; 1,48 M dans l'hexane; 2,54 mmol; 2,1 éq.). Au bout de 15min. le milieu réactionnel est placé dans un bain à -35°C et agité pendant 2 h.-2 h.30. La solution est refroidie à -78°C et une solution d'aldéhyde **31** (390 mg; 2,40 mmol; 2 éq.) en présence de tamis moléculaire 4Å dans du THF anhydre (2 mL) est ajoutée. La solution est agitée pendant 1h à -78°C et 30min. à T.A.. Le milieu réactionnel est hydrolysé par une solution saturée aqueuse de NH<sub>4</sub>Cl. La phase organique est extraite par des portions d'Et<sub>2</sub>O. Elle est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée, concentrée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (cHex/AcOEt : 4/1 à 7/3).

- **m = 230 mg (Rendement 39%)** liquide jaune

➤ ALKYLATION PAR REACTION DE NHK

Un mélange de chlorure de chrome (II) anhydre (756 mg, 6,16 mmol, 10 éq.) et de quantité catalytique de chlorure de nickel (II) (8 mg, 0,06 mmol, 0,1 éq.) dans du DMF anhydre et dégazé est agité à 25°C pendant 15 min. sous argon. A ce mélange sont ajoutées successivement une solution d'aldéhyde **31** (100 mg; 0,62 mmol) solubilisée dans du DMF (1 mL) en présence de tamis moléculaire 4 Å et une solution d'iodure vinylique **46** (0,558 mg; 1,23 mmol; 2 éq.) solubilisé dans du DMF (1 ml). Après une agitation de 2 h. à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué dans de l'Et<sub>2</sub>O, suivi d'eau distillée. La phase organique est extraite par répétition avec de l'Et<sub>2</sub>O, séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée. Une purification par chromatographie flash (cHex/AcOEt : 4/1 à 7/3) sur gel de silice donne le produit alkylé **68**.

- **m** = 55 mg (**Rendement** 18%)                      liquide jaunâtre

➤ ALKYLATION PAR ECHANGE HALOGENE/LITHIUM

A une solution d'iodure vinylique **46** (558 mg, 1,23 mmol, 2 éq.) dans de l'Et<sub>2</sub>O anhydre (5 mL), est additionné à -78°C, du *t*-BuLi 1,53M de l'hexane (1,25 mL, 1,91 mmol, 3 éq.). Au bout de 30 min, est ajoutée lentement une solution d'aldéhyde polyinsaturé **31** (100 mg; 0,62 mmol) préalablement préparé au dernier moment dans de l'Et<sub>2</sub>O (2 mL) en présence de tamis moléculaire 4Å. La solution est agitée pendant 1 h. à -78°C et 30min. à T.A.. Le milieu réactionnel est hydrolysé par une solution saturée aqueuse de NH<sub>4</sub>Cl. La phase organique est extraite par des portions d'Et<sub>2</sub>O. Elle est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée, concentrée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (cHex/AcOEt : 4/1 à 7/3).

- **m** = 31 mg (**Rendement** 10%)                      Solide blanc
- **Rf** = 0,13 (Hex/AcOEt : 4/1)  
**Rf** = 0,24 (Hex/AcOEt : 7/3)
- **IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>)** : 1110; 1215; 1371; 2360; 2854; 2931; 3550.
- **Spectre de Masse (HMRS)** :  
Calculé pour C<sub>31</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub>SiNa : 511,2639; trouvé : 511,2654.

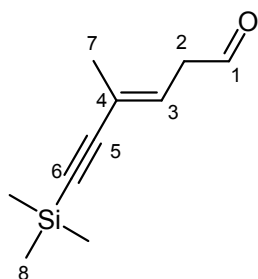
• **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) CDCl<sub>3</sub>:**

- 1,05 ppm (s; 9H) H<sub>17</sub>
- 1,26 ppm (s; 2H) OH
- 1,81 ppm (b. s; 3H) H<sub>12</sub>
- 1,84 ppm (b. s; 3H) H<sub>14</sub>
- 1,89 ppm (b. s; 3H) H<sub>13</sub>
- 2,32-2,53 ppm (m; 2H) H<sub>5</sub>
- 4,08 ppm (b. s; 2H) H<sub>15</sub>
- 4,20 ppm (b. t; 1H; J=6,8Hz) H<sub>4</sub>
- 4,31 ppm (b. d; 2H; J=6,2Hz) H<sub>1</sub>
- 5,35 ppm (b. s; 1H) H<sub>10</sub>
- 5,76 ppm (b. t; 1H; J=6,2Hz) H<sub>2</sub>
- 5,79 ppm (qt; 1H; J=1,7Hz J=7,4Hz) H<sub>6</sub>
- 7,36-7,71 ppm (m; 10H) H<sub>21-20-19</sub>

• **RMN <sup>13</sup>C (75MHz) CDCl<sub>3</sub>:**

- 17,9 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>14</sub>); 19,1 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>16</sub>); 21,0 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>13</sub>); 24,9 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>12</sub>);
- 26,8 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>17</sub>); 35,2 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>5</sub>); 58,5 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>15</sub>); 60,2 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>);
- 75,4 ppm (CH; C<sub>4</sub>); 85,1 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>9</sub>); 94,3 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>8</sub>); 105,3 ppm (CH; C<sub>10</sub>);
- 121,1 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>7</sub>); 127,8 ppm (CH; C<sub>20</sub>); 129,0 ppm (CH; C<sub>2</sub>); 129,9 ppm (CH; C<sub>21</sub>);
- 131,6 ppm (CH; C<sub>6</sub>); 133,4 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>18</sub>); 135,6 ppm (CH; C<sub>19</sub>); 141,3 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>3</sub>);
- 148,0 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>11</sub>)

**(E)-4-méthyl-6-(triméthylsilyl)hex-3-èn-5-ynal (71)**



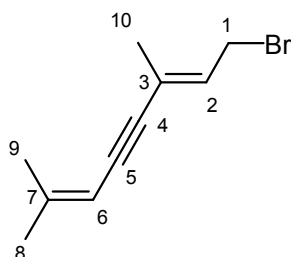
C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>OSi

Mm = 180,32

A une solution d'alcool allylique **42** (250 mg; 1,37 mmol) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (4 mL), à l'abri de la lumière et à 0°C, est additionné le réactif de Dess-Martin (756 mg, 1,78 mmol; 1,3 éq.). Le milieu réactionnel est agité pendant 2 h. à T.A. Le solvant est évaporé sous vide. Le résidu est repris dans de l'Et<sub>2</sub>O. Une solution de thiosulfate de sodium (2,00 g, 12,6 mmol; 9,3 éq./alcool) dans une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) est ajoutée à la solution et est agitée pendant 10-15min. La phase organique est extraite avec le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et rincée avec de l'eau. Par la suite, la phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, filtrée et évaporée sans chauffer le bain de l'évaporateur rotatif. L'aldéhyde est directement engagé dans la réaction d'alkylation.

- huile jaune-orange
- **Rf** = 0,32 (cHex/AcOEt : 4/1)
- **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>:**  
0,12 ppm (s; 3H) H<sub>8</sub>  
1,32 ppm (b. s; 3H; J=1,0Hz) H<sub>7</sub>  
2,36 (b. d; 1H; J=7,4Hz) H<sub>2</sub>  
5,98 ppm (m, 1H)H<sub>3</sub>  
8,95 ppm (t, 1H, J=1,5Hz) H<sub>1</sub>

**(2E)-1-bromo-3,7-diméthyl-octa-2,6-diène-4-yne (73)**



C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>Br  
Mm = 213,11

➤ **BROMATION PAR LA REACTION D'APPEL**

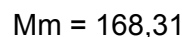
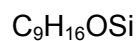
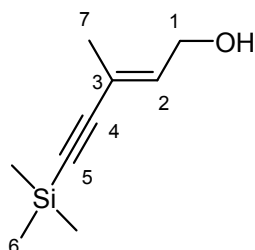
A une solution d'alcool **29** (0,250 g; 1,66 mmol) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (5 mL) à 0°C, sont additionnés successivement de la triphénylphosphine (655 mg; 2,5 mmol; 1,5 éq.) et de petites portions de tétrabromure de carbone (828 mg; 2,5 mmol; 1,5 éq.). Le milieu réactionnel est suivi pendant 1h. Après ce laps de temps, le solvant est évaporé.

➤ **BROMATION PAR LE NBS**

A une solution d'alcool **29** (0,100 g; 0,66 mmol) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (2 mL) à 0°C, sont additionnés successivement de la triphénylphosphine (210 mg; 0,80 mmol; 1,2 éq.) et de petites portions de N-bromosuccinimide (130 mg; 0,732 mmol; 1,1 éq.). Le milieu réactionnel est suivi pendant 1h. Après ce laps de temps, le solvant est évaporé. Le résidu est repris dans du pentane pour être filtré ensuite.

- **A cause de son instabilité ce produit n'a pu être isolé**
- **Rf** = 0,81 (Hex/AcOEt : 4/1)
- **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) CDCl<sub>3</sub>:**  
1,80 ppm (d; 3H; J=1,5Hz) H<sub>10</sub>  
1,88 ppm (b. s; 3H) H<sub>9</sub> ou H<sub>8</sub>  
1,89 ppm (b. s; 3H) H<sub>8</sub> ou H<sub>9</sub>  
5,35 ppm (b.s; 1H) H<sub>6</sub>  
4,03 ppm (d; 2H; J=8,7Hz) H<sub>1</sub>  
6,01 ppm (qt; 1J; J=1,5Hz J=8,7Hz) H<sub>2</sub>

**(E)-3-méthyl-5-triméthylsilylpent-2-èn-4-yn-1-ol (74)**

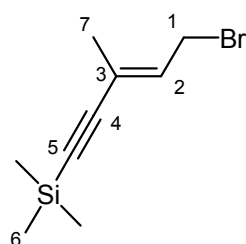


A une solution de (*E*)-3-méthylpent-2-èn-4-yn-1-ol (3 g, 31,2 mmol) dans du THF anhydre (20 mL) est additionné lentement à  $-78^{\circ}C$ , du *n*-BuLi (46,8 mL; 1,47 M; 68,7 mmol; 2,2 éq.). La solution est agitée pendant 20min. à cette température. Après 20 min, du chlorure de triméthysilyle (8,71 mL; 68,66 mmol; 2,2 éq.) est additionné à  $-78^{\circ}C$ . La solution est ensuite agitée pendant 1 h.30 à  $-78^{\circ}C$ . Le milieu réactionnel est hydrolysé par l'ajout d'une solution saturée de  $NH_4Cl$ . La phase organique est extraite par portion d' $Et_2O$ , séchée sur  $Na_2SO_4$ , filtrée puis évaporée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice est réalisée pour obtenir le produit silylé **74**.

- **m** = 4,84g (**Rendement** 92%)                      liquide jaune pâle
- **Rf** = 0,40 (cHex/AcOEt : 4/1)
- **RMN  $^1H$  (300MHz)  $CDCl_3$ :**  
0,17 ppm (s; 9H)  $H_6$   
1,72 ppm (s; 1H) OH  
1,80 ppm (d; 3H;  $J=1,6Hz$ )  $H_7$   
4,19 ppm (d; 2H;  $J=6,8Hz$ )  $H_1$   
6,03 ppm (qt; 1J;  $J=1,7Hz$   $J=6,8Hz$ )  $H_2$
- **RMN  $^{13}C$  (75MHz)  $CDCl_3$ :**  
-0,1 ppm ( $CH_3$ ;  $C_6$ ); 17,3 ppm ( $CH_3$ ;  $C_7$ ); 59,0 ppm ( $CH_2$ ;  $C_1$ ); 92,1 ppm ( $C_q$ ;  $C_4$ );  
107,3 ppm ( $C_q$ ;  $C_5$ ); 120,6 ppm ( $C_q$ ;  $C_3$ ); 136,5 ppm (CH;  $C_2$ )



**(E)-1-bromo-3-méthyl-5-triméthylsilylpent-2-èn-4-yne (75)**<sup>150</sup>



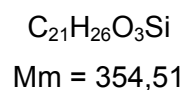
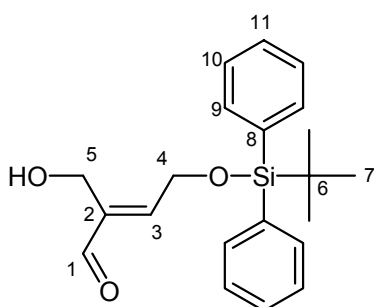
C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>BrSi  
Mm = 231,2

A une solution d'alcool **74** (2 g; 12 mmol) dans de l'acétonitrile (60 mL) est additionnée de la triphénylphosphine (4,8 g; 18 mmol; 1,5 équ.), et le mélange est refroidi à 0°C. Du tétrabromure de carbone (6 g; 18 mmol; 1,5 équ.) est additionné en petite portion. La suspension est agitée pendant 2 h. Après ce laps de temps, le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée sur gel de silice à travers une petite colonne (cHex pur).

- **m** = 2,08g (**Rendement** 82%)                      liquide jaune pâle
- **Rf** = 0,5 (cHex pur)  
**Rf** = 0,91 (cHex/AcOEt : 4/1)
- **RMN <sup>1</sup>H (300MHz)** CDCl<sub>3</sub>:  
0,25 ppm (s; 9H) H<sub>6</sub>  
1,92 ppm (d; 3H; J=1,5Hz) H<sub>7</sub>  
4,02 ppm (d; 2H; J=8,4Hz) H<sub>1</sub>  
6,16 ppm (qt; 1J; J=1,5Hz J=8,5Hz) H<sub>2</sub>
- **RMN <sup>13</sup>C (75MHz)** CDCl<sub>3</sub>:  
-0,1 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>6</sub>); 16,9 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>7</sub>); 27,3 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>); 94,7 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>4</sub>);  
106,7 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>5</sub>); 124,1 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>3</sub>); 132,3 ppm (CH; C<sub>2</sub>)

<sup>150</sup> Barluenga, J.; Mateos, C.; Aznar, F.; Valdés C. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7114-7122.

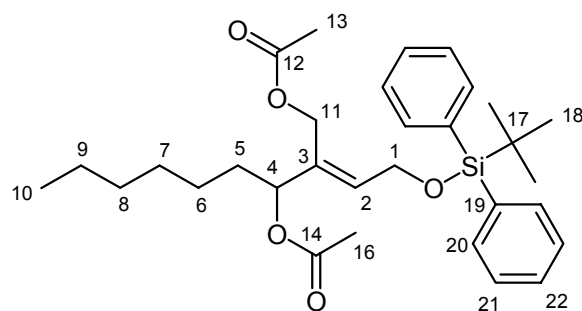
**(E)-4-(tert-butyl)diphénylsilyloxy-2-hydroxyméthylbut-2-èneal (76)**



A une solution de vinylstannane monoprotégé **45** (200 mg; 0,325 mmol) dans du THF anhydre (2 mL) est additionné à  $-78^{\circ}C$ , du *n*-BuLi (0,500 mL; 1,43 M dans hexane; 0,715 mmol; 2,2 éq.). Le mélange est agité pendant 2 h. à  $-35^{\circ}C$ . Au bout de 2h, la température de la solution est redescendue à  $-78^{\circ}C$  et du DMF (75  $\mu$ L, 0,975 mmol; 3 éq.) est ajouté. Le milieu réactionnel est agité pendant 2h à  $-78^{\circ}C$  et suivi d'une hydrolyse avec une solution saturée aqueuse de  $NH_4Cl$ . La phase organique est extraite par des portions de  $CH_2Cl_2$ , séchée sur  $Na_2SO_4$ , filtrée et concentrée.

- **Compte tenu de l'instabilité du produit ce dernier n'a pas été isolé**
- **Rf = 0,27** (cHex/AcOEt : 4/1)
- **RMN  $^1H$  (300MHz)  $CDCl_3$ :**
  - 1,65 ppm (s; 9H)  $H_7$
  - 4,49 ppm (b. s; 2H)  $H_5$
  - 4,58 ppm (b. d; 2H;  $J=2,5Hz$ )  $H_4$
  - 6,65 ppm (t; 1H;  $J=2,5Hz$ )  $H_3$
  - 7,36-7,70 ppm (m; 10H)  $H_{11,10,9}$
  - 9,42 ppm (s; 1H)  $H_1$

**(E)-4-acétoxy-3-acétoxyméthyl-1-(tert-butyldiphénylsilyloxy)dec-2-ène (77) :**

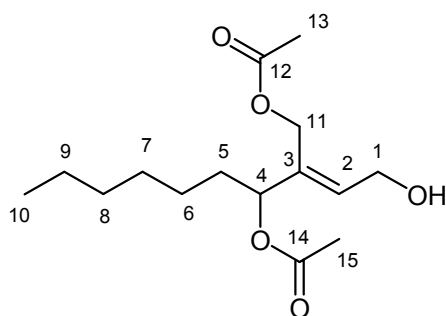


$C_{31}H_{44}O_5Si$   
Mm = 524,76

A une solution de composé diol **65** (157 mg; 356  $\mu$ mol) dans de la pyridine (2 mL), sont ajoutés successivement de l'Ac<sub>2</sub>O (74  $\mu$ L; 784  $\mu$ mol; 2,2 éq.), et de la 4-DMAP (13 mg; 106  $\mu$ mol; 0,3 éq.). Le milieu réactionnel est agité durant la nuit. La solution est évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est solubilisé dans un peu d'Et<sub>2</sub>O puis transféré dans une ampoule à décanter. Une solution saturée de sulfate de cuivre (3 mL) est alors ajoutée. Après extraction de la phase aqueuse, la phase organique est lavée avec de l'eau distillée (5 mL), séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée, puis concentrée. Le brut obtenu est purifié à travers une petite colonne de gel de silice (cHex/AcOEt : 4/1)

- **m** = 172 mg (**Rendement** 92%)                      liquide jaune pale
- **Rf** = 0,55 (cHex/AcOEt : 4/1)
- **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) CDCl<sub>3</sub>:**  
0,87-0,91 ppm (b. t; 3H; J=6,8Hz) H<sub>10</sub>  
1,04 ppm (s; 9H) H<sub>18</sub>  
1,23-1,36 ppm (m; 8H) H<sub>9-8-7-6</sub>  
1,54-1,67 (m; 2H) H<sub>5</sub>  
1,94 ppm (s; 3H) H<sub>13</sub> ou H<sub>16</sub>  
2,03 ppm (s, 3H) H<sub>16</sub> ou H<sub>13</sub>  
4,33 ppm (b. d; J=6,3Hz; 2H) H<sub>1</sub>  
4,42 ppm (b. s; 2H) H<sub>11</sub>  
5,21 ppm (b. t; J=6,8Hz; 1H) H<sub>4</sub>  
5,90 ppm (b. t; J=6,0Hz; 1H) H<sub>2</sub>  
7,36-7,71 ppm (m; 10H) H<sub>20-21-22</sub>
- **RMN <sup>13</sup>C (75MHz) CDCl<sub>3</sub>:**  
14,1 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>10</sub>); 19,2 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>17</sub>); 20,8 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>13</sub>); 21,2 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>16</sub>);  
22,6 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>9</sub>); 25,4 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>6</sub>); 26,8 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>18</sub>); 29,0 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>7</sub>);  
31,7 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>8</sub>); 33,4 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>5</sub>); 59,5 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>); 60,3 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>11</sub>);  
75,9 ppm (CH; C<sub>4</sub>); 127,7 ppm (CH; C<sub>21</sub>); 129,7 ppm (CH; C<sub>22</sub>); 133,1 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>3</sub>);  
133,5 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>19</sub>); 133,6 ppm (CH; C<sub>2</sub>); 135,6 ppm (CH; C<sub>20</sub>); 170,2 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>14</sub>);  
170,6 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>12</sub>)

**(E)-4-acétoxy-3-acétoxy méthyldec-2-èn-1-ol (78)**

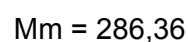
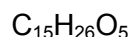
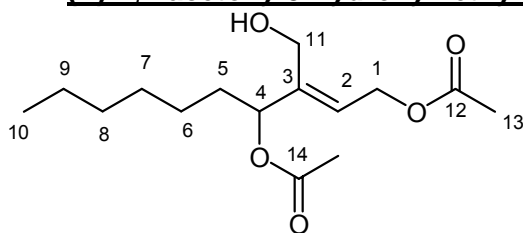


$C_{15}H_{26}O_5$   
Mm = 286,36

A une solution de composé silylé **77** (80 mg; 152  $\mu$ mol) dans du THF anhydre (2 ml) sont ajoutés à température ambiante du fluorure de tétrabutylammonium (168  $\mu$ L; 1M dans le THF (168  $\mu$ mol; 1,1 éq.) et du chlorure d'ammonium solide (24,5 mg; 229  $\mu$ mmol; 3 éq.). La solution est agitée pendant 3h. Une solution saturée aqueuse de  $NH_4Cl$  est ajoutée au milieu réactionnel. La phase organique est extraite avec du  $CH_2Cl_2$ , séchée sur  $Na_2SO_4$ , filtrée puis concentrée. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (cHex/AcOEt : 4/1).

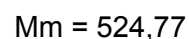
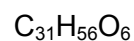
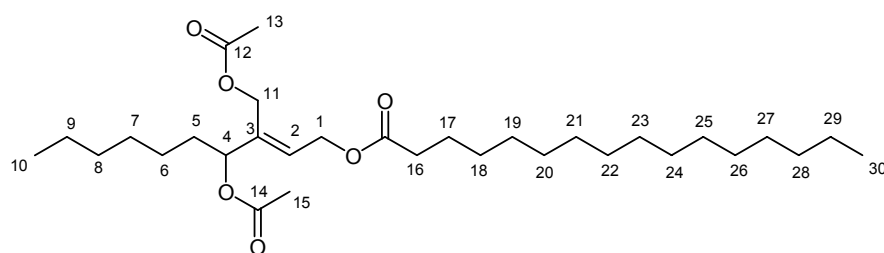
- **m** = 40,2 mg (**Rendement** 92%)                      liquide jaune pale
- **Rf** = 0,20 (cHex/AcOEt : 4/1)  
**Rf** = 0,30 (cHex/AcOEt : 6/4)
- **RMN  $^1H$  (300MHz)  $CDCl_3$ :**  
0,86 ppm (b. t; 3H; J=6,7Hz)  $H_{10}$   
1,19-1,33 ppm (m; 8H)  $H_{6,7,8,9}$   
1,52-1,72 ppm (m; 2H)  $H_5$   
2,03 ppm (s; 3H)  $H_{13}$  ou  $14$   
2,04 ppm (s; 3H)  $H_{14}$  ou  $13$   
2,24 ppm (s; 1H) OH  
4,25 ppm (b. d; 2H; J=6,7Hz)  $H_1$   
4,65 ppm (td; 2H; J=11,1Hz; J=12,4Hz)  $H_{11}$   
5,19 ppm (b. t; 1H; J=6,5Hz)  $H_4$   
5,91 ppm (b. t; 1H; J=6,7Hz)  $H_2$
- **RMN  $^{13}C$  (75MHz)  $CDCl_3$**   
14,1 ppm ( $CH_3$ ;  $C_{10}$ ); 21,0 ppm ( $CH_3$ ;  $C_{13}$ ); 21,1 ppm ( $CH_3$ ;  $C_{16}$ ); 22,6 ppm ( $CH_2$ ;  $C_9$ );  
25,5 ppm ( $CH_2$ ;  $C_6$ ); 29,0 ppm ( $CH_2$ ;  $C_7$ ); 31,7 ppm ( $CH_2$ ;  $C_8$ ); 33,6 ppm ( $CH_2$ ;  $C_5$ );  
58,4 ppm ( $CH_2$ ;  $C_{11}$ ); 59,4 ppm ( $CH_2$ ;  $C_1$ ); 75,8 ppm (CH;  $C_4$ ); 132,6 ppm (CH;  $C_2$ );  
135,0 ppm ( $C_q$ ;  $C_3$ ); 170,4 ppm ( $C_q$ ;  $C_{14}$ ); 171,1 ppm ( $C_q$ ;  $C_{12}$ )

**(E)-1,4-acétoxy-3-hydroxyméthyldec-2-ène (78')**



- **R<sub>f</sub>** = 0,40 (cHex/AcOEt : 6/4)
- **RMN <sup>1</sup>H (300MHz)** CDCl<sub>3</sub>:  
0,86 ppm (b. t; 3H; J=6,7Hz) H<sub>10</sub>  
1,19-1,33 ppm (m; 8H) H<sub>6,7,8,9</sub>  
1,52-1,72 ppm (m; 2H) H<sub>5</sub>  
2,06 ppm (s; 6H) H<sub>14 et 13</sub>  
2,24 ppm (s; 1H) OH  
4,20 ppm (td. d; 2H; J=11,1Hz J=12,5Hz) H<sub>1</sub>  
4,72 ppm (b. d; 2H; J=7,1Hz) H<sub>11</sub>  
5,19 ppm (b. t; 1H; J=6,5Hz) H<sub>4</sub>  
5,66 ppm (b. t; 1H; J=7,1Hz) H<sub>2</sub>
- **RMN <sup>13</sup>C (75MHz)** CDCl<sub>3</sub>  
14,1 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>10</sub>); 21, 1 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>13</sub>); 21,3 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>16</sub>); 22,6 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>9</sub>);  
25,6 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>6</sub>); 29,0 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>7</sub>); 31,7 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>8</sub>); 33,7 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>5</sub>);  
58,3 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>11</sub>); 60,4 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>); 76,1 ppm (CH; C<sub>4</sub>); 124,2 ppm (CH; C<sub>2</sub>);  
143,0 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>3</sub>); 170,9 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>13</sub> et C<sub>16</sub>)

**(E) hexadécanoate de 4-acétoxy-3-acétoxyméthyldec-2-ényle (79) :**

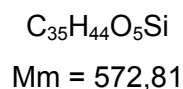
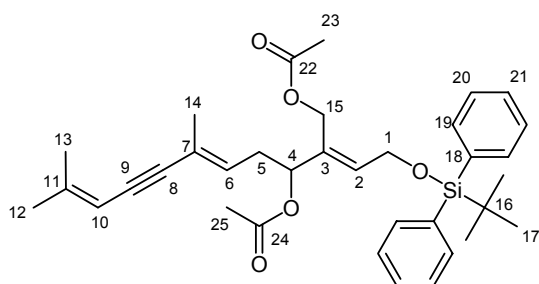


A une solution de composé alcool **78** (36 mg; 126  $\mu$ mol) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) sont ajoutés successivement de la 4-DMAP (3 mg; 25  $\mu$ mol; 0,2  $\text{eq.}$ ), du dicyclohexylcarbodiimide (31 mg; 150  $\mu$ mol; 1,2  $\text{eq.}$ ) et de l'acide palmitique (64 mg; 251  $\mu$ mol; 2  $\text{eq.}$ ). La solution est agitée pendant 2 h. Au bout de ces 2 h., la solution est évaporée puis resolubilisée dans du CCl<sub>4</sub>. Le solide formé est filtré, le filtrat est récupéré, évaporé. Le brut est purifié par chromatographie à travers une petite colonne de gel de silice.

- **m** = 53 mg (**Rendement** 78%)                      huile visqueuse incolore
- **R<sub>f</sub>** = 0,4 (Hex/AcOEt : 6/4)

- **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) CDCl<sub>3</sub>:**
  - 0,86 ppm (b. t; 6H; J=6,6Hz) H<sub>10</sub> + H<sub>30</sub>
  - 1,24 ppm (s; 32H) H<sub>18</sub> à 29 + H<sub>6</sub> à 9
  - 1,50-1,69 ppm (m; 4H) H<sub>5</sub> + H<sub>17</sub>
  - 2,03 ppm (s; 3H) H<sub>13</sub> ou H<sub>15</sub>
  - 2,04 ppm (s; 3H) H<sub>15</sub> ou H<sub>13</sub>
  - 2,23-2,35 ppm (m; 2H) H<sub>16</sub>
  - 4,65 ppm (b. s; 2H) H<sub>11</sub>
  - 4,70 ppm (b. d; 2H; J=6,6Hz)H<sub>1</sub>
  - 5,22 ppm (b. t; 1H; J=6,7Hz) H<sub>4</sub>
  - 5,80 ppm (b. t; 1H; J=6,6Hz) H<sub>2</sub>
- **RMN <sup>13</sup>C (75MHz) CDCl<sub>3</sub>**
  - 14,06 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>10</sub>); 14,13 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>30</sub>); 20,84 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>13</sub>);
  - 21,16 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>16</sub>); 22,57 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>9</sub>); 22,71 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>29</sub>);
  - 24,96 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>17</sub>); 25,34 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>6</sub>); 28,96 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>7</sub>);
  - 29,16 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>lipide</sub>); 29,29 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>lipide</sub>); 29,39 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>lipide</sub>);
  - 29,49 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>lipide</sub>); 29,70 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>lipide</sub>); 31,69 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>8</sub>);
  - 33,33 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>28</sub>); 33,98 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>5</sub>); 34,22 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>16</sub>);
  - 59,24 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>11</sub>); 60,05 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>); 75,74 ppm (CH; C<sub>4</sub>);
  - 127,93 ppm (CH; C<sub>2</sub>); 136,89 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>3</sub>); 170,19 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>14</sub>);
  - 170,57 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>12</sub>); 173,52 ppm (C<sub>q</sub>; C(O)<sub>lipide</sub>)

**(2E,6E)-4-acétoxy-3-acétoxyméthyl-1-(tert-butylidiphénylsilyloxy)-7,11-diméthylododéca-2,6,10-triène-8-yne (80) :**



A une solution de composé diol **68** (110 mg; 225  $\mu$ mol) dans de la pyridine (2 mL), sont ajoutés successivement de l'Ac<sub>2</sub>O (47  $\mu$ L; 495  $\mu$ mol; 2,2  $\text{eq.}$ ), de la 4-DMAP (8,2 mg; 68  $\mu$ mol; 0,3  $\text{eq.}$ ). Le milieu réactionnel est agité durant la nuit. La solution est évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est solubilisé dans un peu d'Et<sub>2</sub>O puis transféré dans une ampoule à décanter. Une solution saturée de sulfate de cuivre (3 mL) est alors ajoutée. Après extraction de la phase aqueuse, la phase organique est lavée avec de l'eau distillée (5 mL), séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée, puis concentrée. Le brut obtenu est purifié à travers une petite colonne de gel de silice (cHex/AcOEt : 4/1)

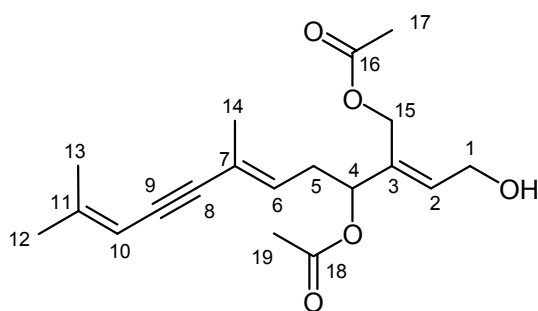
- **m** = 119 mg (**Rendement** 92%)                      liquide jaunâtre
- **Rf** = 0,42 (Hex/AcOEt : 8/2)  
**Rf** = 0,92 (Hex/AcOEt : 6/4)
- **IR (NaCl; cm<sup>-1</sup>)** = 1113; 1229; 1371; 1748; 2360; 2854; 2931.
- **Spectre de Masse (HMRS) :**  
Calculé pour C<sub>35</sub>H<sub>44</sub>O<sub>5</sub>SiNa : 595,2856; trouvé : 595,2886.
- **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) CDCl<sub>3</sub>:**  
1,04 ppm (s; 9H) H<sub>17</sub>  
1,81 ppm (b. s; 3H) H<sub>12</sub>  
1,82 ppm (b. s; 3H) H<sub>14</sub>  
1,88 ppm (b. s; 3H) H<sub>13</sub>  
1,95 ppm (s; 3H) H<sub>25</sub>  
2,03 ppm (s; 3H) H<sub>23</sub>  
2,56-2,33 ppm (m; 2H) H<sub>5</sub>  
4,32 ppm (b. d; J=5,9Hz, 2H) H<sub>1</sub>  
4,42 ppm (b. s; 2H) H<sub>15</sub>  
5,22 ppm (b. t; 1H; J=6,5Hz) H<sub>4</sub>  
5,35 ppm (b. s; 1H) H<sub>10</sub>  
5,69 ppm (qt; 1H; J=1,0Hz; J=7,2Hz) H<sub>6</sub>  
5,91 ppm (b. t; 1H; J=5,9Hz) H<sub>2</sub>  
7,34-7,69 ppm (m; 10H) H<sub>19-20</sub>

• **RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz)  $\text{CDCl}_3$ :**

17.8 ppm ( $\text{CH}_3$ ;  $\text{C}_{14}$ ); 19.2 ppm ( $\text{C}_q$ ;  $\text{C}_{16}$ ); 20.8 ppm ( $\text{CH}_3$ ;  $\text{C}_{25}$ ); 21.0 ppm ( $\text{CH}_3$ ;  $\text{C}_{13}$ );  
21.2 ppm ( $\text{CH}_3$ ;  $\text{C}_{23}$ ); 24.9 ppm ( $\text{CH}_3$ ;  $\text{C}_{12}$ ); 26.8 ppm ( $\text{CH}_3$ ;  $\text{C}_{17}$ ); 32.8 ppm ( $\text{CH}_2$ ;  $\text{C}_5$ );  
59.6 ppm ( $\text{CH}_2$ ;  $\text{C}_{15}$ ); 60.3 ppm ( $\text{CH}_2$ ;  $\text{C}_1$ ); 74.5 ppm ( $\text{CH}$ ;  $\text{C}_4$ ); 85.2 ppm ( $\text{C}_q$ ;  $\text{C}_9$ ); 94.2  
ppm ( $\text{C}_q$ ;  $\text{C}_8$ ); 105.3 ppm ( $\text{CH}$ ;  $\text{C}_{10}$ ); 121.1 ppm ( $\text{C}_q$ ;  $\text{C}_7$ ); 127.8 ppm ( $\text{CH}$ ;  $\text{C}_{20}$ ); 129.8  
ppm ( $\text{CH}$ ;  $\text{C}_{21}$ ); 130.3 ppm ( $\text{CH}$ ;  $\text{C}_6$ ); 132.7 ppm ( $\text{C}_q$ ;  $\text{C}_3$ ); 133.4 ppm ( $\text{C}_q$ ;  $\text{C}_{18}$ ); 133.8  
ppm ( $\text{CH}$ ;  $\text{C}_2$ ); 135.6 ppm ( $\text{CH}$ ;  $\text{C}_{19}$ ); 148.0 ppm ( $\text{C}_q$ ;  $\text{C}_{11}$ ); 170.0 ppm ( $\text{C}_q$ ;  $\text{C}_{24}$ ); 170.5  
ppm ( $\text{C}_q$ ;  $\text{C}_{22}$ )

**(2E,6E)-4-acétoxy-3-acétoxyméthyl-7,11-diméthyl-2,6,10-dodécatrièn-8-yne-1-ol**

**(81) :**



$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_5$   
Mm = 334,41

A une solution de composé silylé **80** (73 mg; 127  $\mu\text{mol}$ ) dans du THF anhydre (1,5 mL) sont ajoutés à température ambiante du fluorure de tétrabutylammonium (140  $\mu\text{L}$ ; 1M dans le THF; 140  $\mu\text{mmol}$ ; 1,1 équ.) et du chlorure d'ammonium solide (20,5 mg; 382  $\mu\text{mol}$ ; 3 équ.). La solution est agitée pendant 3 h. Une solution saturée aqueuse de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  est ajoutée au milieu réactionnel. La phase organique est extraite avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrée puis concentrée. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice Hex/AcOEt (6/4).

- **m** = 37 mg (**Rendement** 87%)                      liquide jaune pâle
- **Rf** = 0,25 (Hex/AcOEt : 6/4)



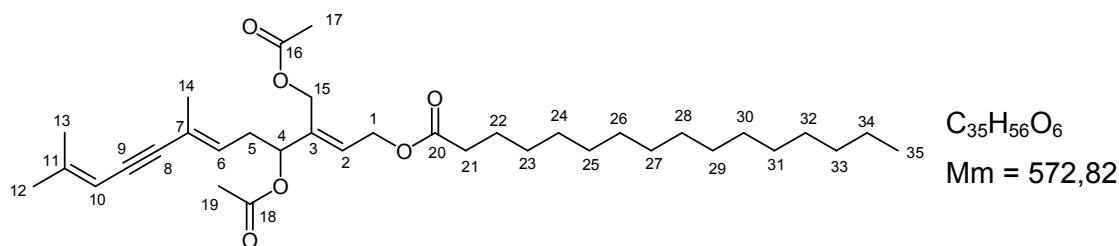
• **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) CDCl<sub>3</sub>:**

- 1,67 ppm (s; 1H) OH
- 1,81 ppm (b. s; 3H) H<sub>12</sub>
- 1,82 ppm (b. s; 3H) H<sub>14</sub>
- 1,89 ppm (b. s; 3H) H<sub>13</sub>
- 2,05 ppm (s; 3H) H<sub>19</sub>
- 2,06 ppm (s; 3H) H<sub>17</sub>
- 2,40-2,58 ppm (m; 2H) H<sub>5</sub>
- 4,28 ppm (b. d; 2H; J=6,7Hz) H<sub>1</sub>
- 4,69 ppm (td; 2H; J=11,1Hz J=12,4Hz) H<sub>15</sub>
- 5,24 ppm (b. t; 1H; J=6,6Hz) H<sub>4</sub>
- 5,35 ppm (b. s; 1H) H<sub>10</sub>
- 5,68 ppm (qt; 1H; J=1,3Hz J=7,3Hz) H<sub>6</sub>
- 5,96 ppm (b. t; 1H; J=6,6Hz) H<sub>2</sub>

• **RMN <sup>13</sup>C (75MHz) CDCl<sub>3</sub>:**

- 17,8 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>14</sub>); 21,0 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>17</sub> et C<sub>13</sub>); 21,2 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>19</sub>);
- 24,9 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>12</sub>); 32,8 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>5</sub>); 58,5 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>); 59,6 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>15</sub>);
- 74,4 ppm (CH; C<sub>4</sub>); 85,3 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>9</sub>); 94,0 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>8</sub>); 105,2 ppm (CH; C<sub>10</sub>); 121,3 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>7</sub>); 130,3 ppm (CH; C<sub>6</sub>); 132,8 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>3</sub>); 134,6 ppm (CH; C<sub>2</sub>); 148,3 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>11</sub>); 170,1 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>18</sub>); 171,1 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>16</sub>)

**(2E,6E) hexadécanoate de 4-acétoxy-3-acétoxy-méthyl-7,11-diméthyl-dodéca-2,6,10-triène-8-ynyle (82) :**



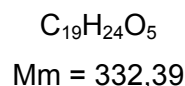
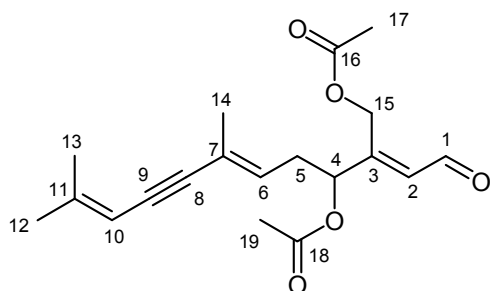
A une solution de composé alcool **81** (20 mg; 60  $\mu$ mol) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) sont ajoutés successivement de la 4-DMAP (1 mg; 8  $\mu$ mol, 0,14  $\text{éq.}$ ), de la dicyclohexylcarbodiimide (15 mg; 72,7  $\mu$ mol, 1,2  $\text{éq.}$ ) et de l'acide palmitique (23 mg, 89,7  $\mu$ mol, 1,5  $\text{éq.}$ ). La solution est agitée pendant 2 h. Au bout de ces 2 h., la solution est évaporée puis ressolubilisée dans du CCl<sub>4</sub>. Le solide formé est filtré, le filtrat est récupéré, évaporé. Le brut est purifié par chromatographie à travers une petite colonne de gel de silice (Hex/AcOEt : 6/4).

- **m = 28 mg (Rendement 81%)** liquide jaunâtre

- **Rf** = 0,43 (Hex/AcOEt : 6/4)
- **IR (NaCl; cm<sup>-1</sup>)** = 908; 1027; 1227; 1371; 1455; 1746; 2854; 2926.
- **Spectre de Masse (HRMS) :**  
Calculé pour C<sub>35</sub>H<sub>56</sub>O<sub>6</sub>Na = 595,3969; trouvé 595,3973.
- **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) CDCl<sub>3</sub>:**  
0,87 ppm (t; J=6,9 Hz; 3H) H<sub>35</sub>  
1,25 ppm (s; 26H) H<sub>22-34</sub>  
1,61 ppm (t; J=7,1Hz; 2H) H<sub>21</sub>  
1,81 ppm (b. s; 6H) H<sub>12</sub> et H<sub>14</sub>  
1,89 ppm (b. s; 3H) H<sub>13</sub>  
2,05 ppm (s; 3H) H<sub>19</sub>  
2,06 ppm (s; 3H) H<sub>17</sub>  
2,38-2,59 ppm (m; 2H) H<sub>5</sub>  
4,68 ppm (b. s; 2H) H<sub>15</sub>  
4,71 ppm (b. d; 2H) H<sub>1</sub>  
5,27 ppm (b. t; J=6,6Hz; 1H) H<sub>4</sub>  
5,35 ppm (b. s; 1H) H<sub>10</sub>  
5,67 ppm (qt; J=1,3Hz J=7,3Hz; 1H) H<sub>6</sub>  
5,84 ppm (b. t; J=6,6Hz; 1H) H<sub>3</sub>
- **RMN <sup>13</sup>C (75MHz) CDCl<sub>3</sub>:**  
14,2 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>35</sub>); 17,8 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>14</sub>); 20,9 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>13</sub>);  
21,0 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>17</sub>); 21,1 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>19</sub>); 22,7 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>34</sub>);  
24,87 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>12</sub>); 24,95 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>22</sub>); 29,2 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>lipide</sub>);  
29,3 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>lipide</sub>); 29,4 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>lipide</sub>); 29,5 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>lipide</sub>);  
29,7 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>lipide</sub>); 32,0 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>5</sub>); 32,7 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>33</sub>);  
34,2 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>21</sub>); 59,4 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>15</sub>); 59,9 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>); 74,4 ppm (CH; C<sub>4</sub>);  
85,2 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>9</sub>); 94,1 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>8</sub>); 105,3 ppm (CH; C<sub>10</sub>); 121,4 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>7</sub>);  
128,1 ppm (CH; C<sub>2</sub>); 129,9 ppm (CH; C<sub>6</sub>); 136,4 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>3</sub>); 148,2 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>11</sub>);  
170,0 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>18</sub>); 170,5 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>16</sub>); 173,5 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>20</sub>)

**(2E,6E)-4-acétoxy-3-acétoxy-méthyl-7,11-diméthyl-dodéca-2,6,10-triène-8-yn-1-ol :**

**Taxifolial A**



A une solution d'alcool **81** (30 mg; 89,7  $\mu$ mol) dans du  $CH_2Cl_2$  (1 mL) anhydre est ajouté à 0°C du réactif de Dess-Martin Periodinane (46 mg). La solution est agitée pendant 1 h.30/2 h. Après disparition de l'alcool de départ, la solution est traitée par l'ajout de 4 mL d'un mélange 1/1 d'une solution saturée de  $Na_2S_2O_3$  et d'une solution saturée de  $NaHCO_3$ . La phase organique est extraite par plusieurs portions  $Et_2O$ , séchée sur  $Na_2SO_3$ , filtrée et concentrée.

- **m** = 29 mg (**Rendement** 98%)                      liquide jaune
- **Rf** = 0,61 (Hex/AcOEt : 6/4)
- **IR (NaCl;  $cm^{-1}$ )** = 812; 1227; 1329; 1453; 1619; 1682; 1748; 2278.
- **RMN  $^1H$  (300MHz)  $C_6D_6$ :**
  - 1,46 ppm (b. d; 3H; J=0,9Hz)  $H_{12}$
  - 1,50 ppm (s; 3H)  $H_{19}$
  - 1,58 ppm (s; 3H)  $H_{17}$
  - 1,73 ppm (b. s; 3H)  $H_{14}$
  - 1,80 ppm (b. s; 3H)  $H_{13}$
  - 2,21 ppm (b. t; J=7,1Hz; 2H)  $H_5$
  - 4,68 ppm (dd; 2H; J=13,8Hz J=50,1)  $H_{15}$
  - 5,27 ppm (b. t; 1H; J=6,7Hz)  $H_4$
  - 5,42 ppm (b. s; 1H)  $H_{10}$
  - 5,81 ppm (qt; 1H; J=1,5Hz J=7,5Hz)  $H_6$
  - 6,03 ppm (b. d; 1H; J=7,1Hz)  $H_2$
  - 9,85 ppm (d; 1H; J=7,1Hz)  $H_1$
- **RMN  $^{13}C$  (75MHz)  $C_6D_6$ :**
  - 17,5 ppm ( $CH_3$ ;  $C_{14}$ ); 19,8 ppm ( $CH_3$ ;  $C_{17}$  et  $C_{19}$ ); 20,6 ppm ( $CH_3$ ;  $C_{13}$ );
  - 24,2 ppm ( $CH_3$ ; 12); 32,4 ppm ( $CH_2$ ;  $C_5$ ); 58,7 ppm ( $CH_2$ ;  $C_{15}$ ); 72,6 ppm ( $CH$ ;  $C_4$ );
  - 86,1 ppm ( $C_q$ ;  $C_9$ ); 94,2 ppm ( $C_q$ ;  $C_8$ ); 105,8 ppm ( $CH$ ;  $C_{10}$ ); 122,1 ppm ( $C_q$   $C_7$ ); 128,6 ppm ( $CH$ ;  $C_2$ ); 129,3 ppm ( $CH$ ;  $C_6$ ); 147,6 ppm ( $C_q$ ;  $C_{11}$ ); 153,6 ppm ( $C_q$ ;  $C_3$ ); 168,9 ppm ( $C_q$ ;  $C_{18}$ ); 169,2 ppm ( $C_q$ ;  $C_{16}$ ); 189,1 ppm ( $CH$ ;  $C_1$ )



# **CHAPITRE III**

---

**Les 1,3-énynes :  
une base pour la synthèse d'époxyallénynol**

---



## I. Introduction

Dans le chapitre précédent nous avons décrit la synthèse de métabolites issus de *C. taxifolia* et *C. prolifera* par la formation d'un motif 1,3-éyne conjugué. Dans certaines molécules, ce motif peut également être directement utilisé comme substrat de départ vers la préparation de nouveaux composés plus complexes, utilisables en chimie thérapeutique ou en sciences des matériaux.

Dans ce chapitre, nous nous intéresserons à l'une des applications des 1,3-éynes, à savoir la chimie des éthynyloxiranes. Dans cette partie, nous détaillerons un nouvel accès à des époxyallénynols à partir d'éthynyloxiranes.

### A. Les éthynyloxiranes

Les éthynyloxiranes constituent des composés à potentiel très important en synthèse organique. Leur structure est constituée d'un groupement époxyde et d'un groupement acétylénique adjacent. Cette proximité engendre une réactivité particulière pour des applications pharmaceutiques.

Dans la Nature, les plantes produisent une grande variété de substances comportant le motif éthynyloxirane, le plus souvent pour se protéger d'agressions extérieures. Dans le chapitre précédent, nous avons cité *C. taxifolia* qui libère l'époxycaulerpényne<sup>1</sup>, une substance naturelle comportant un motif éthynyloxirane (*schéma III-1- haut*).

Quelques micro-organismes fabriquent aussi des composés polyinsaturés (Nécarzinostatine<sup>2</sup>, Kédarcidine<sup>3</sup>) comportant un motif éthynyloxirane. Ces composés possèdent des actions antitumorales et antibiotiques importantes (*schéma III-1 bas*).

---

<sup>1</sup> (a) Guerriero, A.; D'Ambroso, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1985-1990.

(b) Lemee, R.; Pesando, D.; Durand-Clément, M.; Dubreuil, A.; Meinesz, A.; Guerriero, A.; Pietra, F. *J. Appl. Phycol.* **1993**, *5*, 485-493.

(c) Guerriero, A.; Marchetti, F.; D'Ambroso, M.; Senesi, S.; Dini, F.; Pietra, F. *Helv. Chem. Acta* **1993**, *76*, 855-864.

<sup>2</sup> (a) Ishida, N.; Miyazaki, K.; Kumagai, K. M.; Rikimura, M. *J. Antibiot.* **1965**, *18*, 68-76.

(b) Edo, K.; Mizugaki, M.; Koide, Y.; Seto, H.; Furihata, K.; Otake, N.; Ishida, N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 331-334.

(c) Ando, T.; Ishii, M.; Kajiura, T.; Kameyama, T.; Miwa, K.; Sugiura, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6495-6498.

<sup>3</sup> (a) Hofstead, S. J.; Matson, J. A.; Malacko, A. R.; Marquard, H. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1250-1254.

(b) Leet, J. E.; Schroeder, D. R.; Hofstead, S. J.; Golik, J.; Colson, K. L.; Huang, S.; Klohr, S. E.; Doyle, T. W.; Matson, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7946-7948.

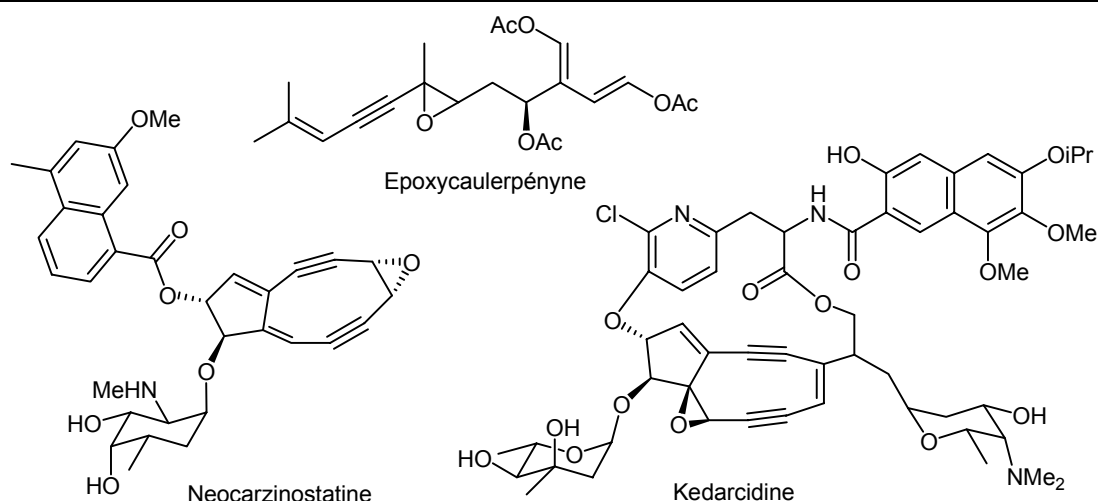


Schéma III- 1 : Produits naturels comportant le motif éthynyloxirane

Les éthynyloxiranes sont des composés dans lesquels chaque carbone est fonctionné. De plus, compte tenu de ces fonctions, ils sont facilement modifiables, ce qui les rend très intéressants en synthèse organique. Très réactifs, ils produisent une chimie riche menant à divers intermédiaires synthétiques utiles.

Ils permettent notamment l'obtention de nouveaux produits insaturés fonctionnalisés par ouverture de la fonction époxyde avec un agent nucléophile.

## 1. Préparation des éthynyloxiranes

Plusieurs méthodes permettent d'obtenir des éthynyloxiranes (ou alkynyloxiranes) à partir d'alkynyldiols<sup>4,5</sup> (schéma III-2), ou d'alkynylhalohydrines<sup>6,7</sup> par des réactions de formation d'époxydes. A l'inverse, les alkynyloxiranes peuvent être obtenus par des réactions d'homologation sur des époxyaldéhydes<sup>8,9,10</sup> (schéma III-3).

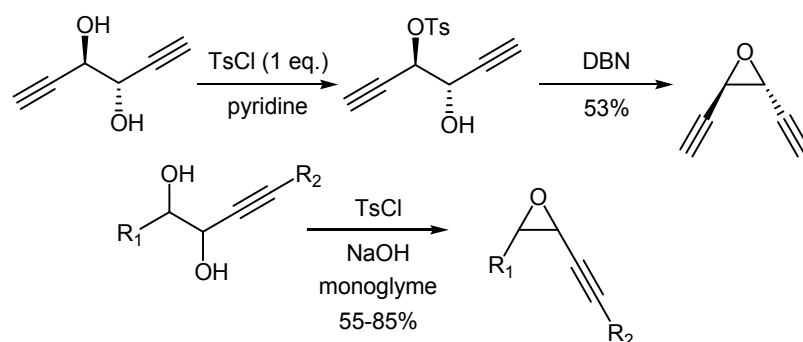


Schéma III- 2 : Préparation d'alkynyloxiranes à partir d'alkynyldiols

<sup>4</sup> Vollhardt, K.P.C.; Bergman, R.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8950-8951.

<sup>5</sup> Holand, S.; Epsztein, R. *Synthesis* **1977**, 706-708.

<sup>6</sup> Kanger, T.; Liiv, M.; Pekh, T.; Lopp, M. *Synthesis* **1993**, 91-93.

<sup>7</sup> Kanger, T.; Niidas, P.; Müürisepp, A.-M.; Pekh, T.; Lopp, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2499-2508.

<sup>8</sup> Grandjean, D.; Pale, P.; Chucho, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3529-3530.

<sup>9</sup> Diaz, D.; Martin, T.; Martin, V.S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7231-7232.

<sup>10</sup> Bertus, P.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8193-8196.



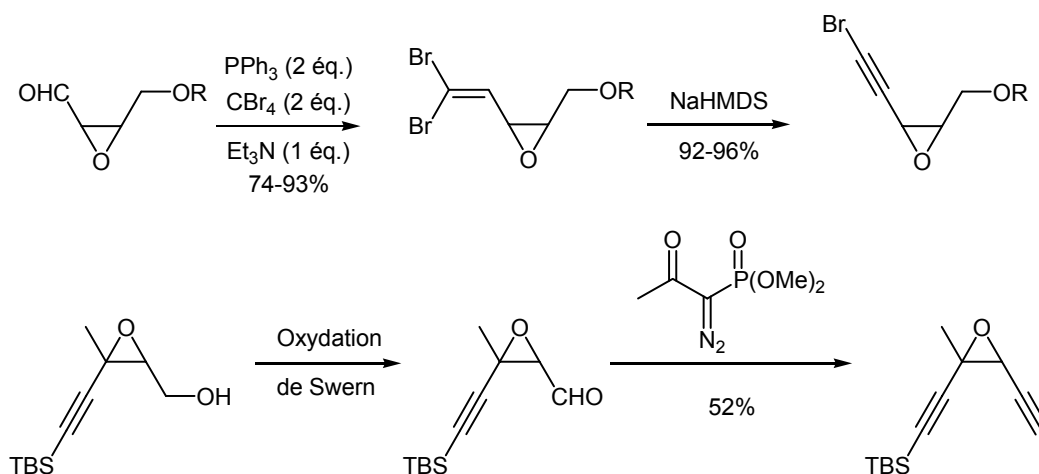


Schéma III- 3 : Préparation d'alkynyloxirane à partir d'aldéhyde oxiranyl

La façon la plus rapide pour obtenir des alkynyloxiranes est de réaliser l'époxydation directe de composés de type 1,3-énynes. Cette réaction consiste à effectuer l'oxydation stéréosélective d'ényne de configuration bien déterminée (*Z* ou *E*) en époxyde correspondant (*cis* ou *trans* respectivement).

De nombreuses époxydations d'énynes ont déjà été recensées :

- avec l'acide péroxytrifluoroacétique<sup>11</sup>

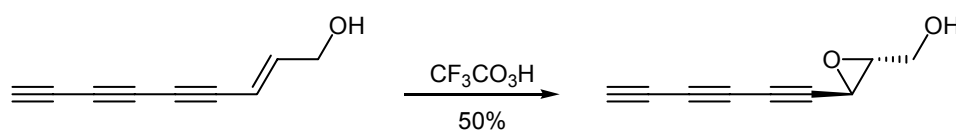


Schéma III- 4 : Epoxydation à l'aide de l'acide péroxytrifluoroacétique

- avec de l'hypochlorite de sodium (NaOCl-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)<sup>12</sup>

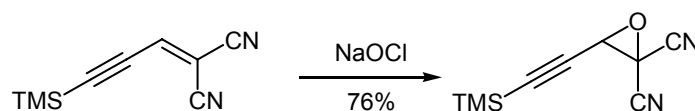


Schéma III- 5 : Epoxydation à l'aide de NaOCl-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

- avec des complexes de vanadium (TBHP-VO(acac)<sub>2</sub>)<sup>13</sup>

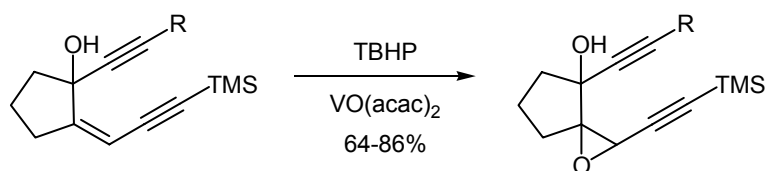


Schéma III- 6 : Epoxydation à l'aide d'oxyde de vanadium

<sup>11</sup> Jones, E. R. H.; Stephenson, J. S.; Turner, W. B.; Whiting, M. C. *J. Chem. Soc.* **1963**, 2048-2055.

<sup>12</sup> Hopf, H.; Kreutzer, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 393-395.

<sup>13</sup> Dai, W.-M.; Wu, J.; Wu, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4091 - 4094.

➤ avec le diméthylidioxirane (DMDO)<sup>14,15</sup>

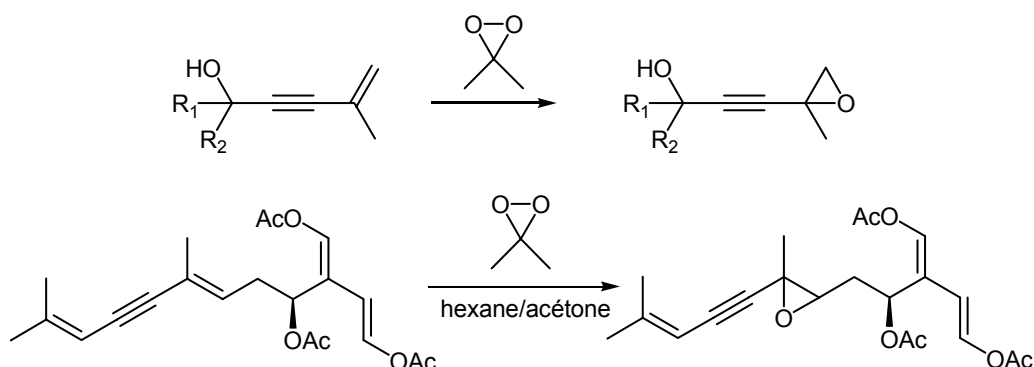


Schéma III- 7 : Epoxydation à l'aide du DMDO

➤ la réaction la plus courante des époxydations est celle faisant intervenir le *m*CPBA (acide méta-chloroperoxybenzoïque), moins instable que les peracides ordinaires.<sup>16,17,18</sup>

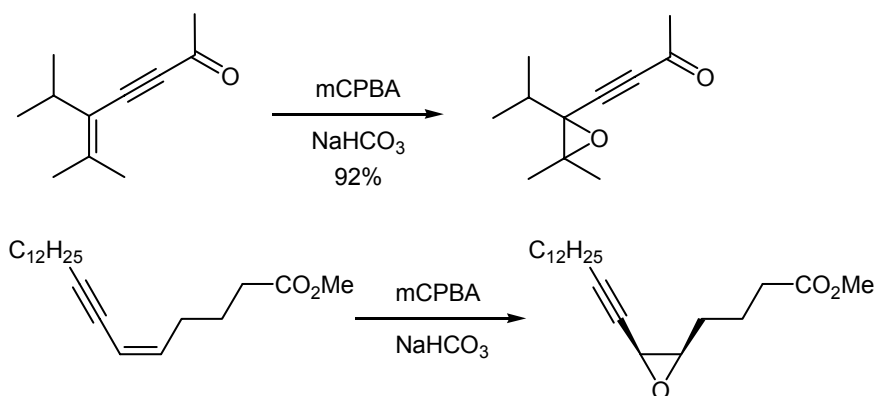


Schéma III- 8 : Epoxydation au *m*CPBA

D'autres synthèses à partir d'énynes permettent d'obtenir des alkynyloxiranes de façon chirale. La plus connue est la réaction de Katsuki-Sharpless<sup>19</sup> mise au point en 1980<sup>20</sup>. Cette époxydation asymétrique utilise le tétraisopropoxyde de titane en présence d'un auxiliaire chiral (acide tartrique, DET<sup>21,22</sup>, etc.). Cette technique donne de très bons rendements avec de très bons excès énantiomériques (e.e.)<sup>23,24,25</sup>. Cependant, dans certains

<sup>14</sup> Wang, X.; Ramos, B.; Rodriguez, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6977-6980.

<sup>15</sup> Guerriero, A.; D'Ambrosio, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1985-1990.

<sup>16</sup> Eichenberger, H.; Wolf, H.R.; Jeger, O. *Helv. Chim. Acta* **1977**, 60, 743-767.

<sup>17</sup> Saksena, A.K.; Green, M.J.; Mangiaracina, P.; Wong, J.K.; Kreutner, W.; Gulbenkian, A.R. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6423-6426.

<sup>18</sup> Young, R.N.; Champion, E.; Gauthier, J.Y.; Jones, T.R.; Leger, S.; Zamboni, R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 539-542.

<sup>19</sup> Katsuki, T.; Martin, V.S. *Org. React.* **1996**, 48, 1-299.

<sup>20</sup> Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974-5976.

<sup>21</sup> Dupradeau, F.-Y.; Prandi, J.; Beau, J.-M. *Tetrahedron* **1995**, 51, 3205-3220.

<sup>22</sup> Julina, R.; Herzig, T.; Bernet, B.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 368-373.

<sup>23</sup> Nicolaou, K.C.; Dai, W.-M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1387-1530.

<sup>24</sup> Maier, M.E. *Synlett* **1995**, 13-26.

<sup>25</sup> Myers, A.G.; Harrington, P.M.; Kuo, E.Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 694-695.

cas, comme par exemple dans celui du (Z)-3-méthylpent-2-èn-4-yn-1ol, l'oxirane correspondant n'est obtenu qu'avec un excès énantiomérique de 47% (60% après une première purification).

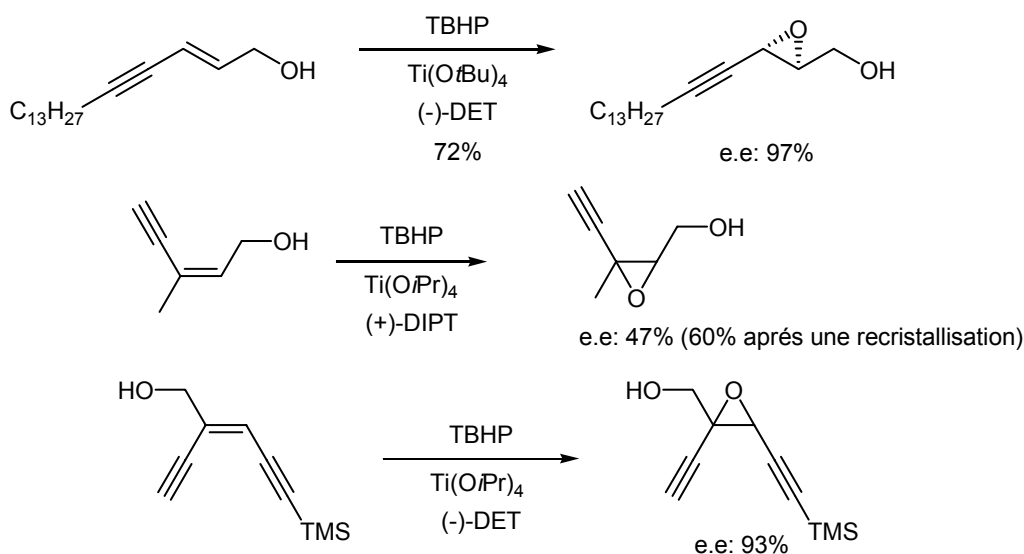


Schéma III- 9 : Epoxydation chirale d'énynes selon l'époxydation de Sharpless

Une époxydation développée par Shi et *al.* faisant intervenir l'Oxone<sup>®</sup> en présence d'une cétone chirale<sup>26,27,28</sup> donne des alkynyloxiranes avec de très bons rendements et d'excellents excès énantiomériques à partir d'énynes (*E*) di et trisubstitués ou à partir d'énynes (*Z*) trisubstitués (schéma III-10).

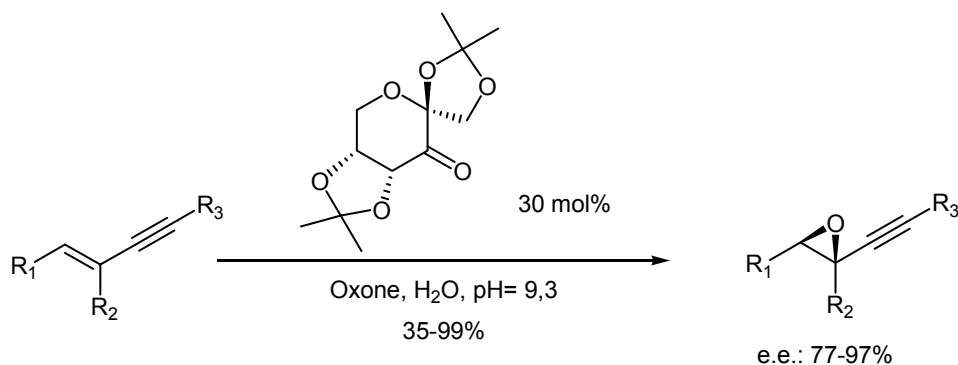


Schéma III- 10 : Obtention d'époxydes chiraux selon la cétone chirale de Shi

<sup>26</sup> Wang, Z.-X.; Cao, G.-A.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7646-7650.

<sup>27</sup> Cao, G.-A.; Wang, Z.-X.; Tu, Y.; Shi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4425-4428.

<sup>28</sup> Frohn, M.; Zhou, X.; Zhang, J.-R.; Tang, Y.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7718-7719.

## 2. Réactivité des éthynyloxiranes

Les réactions d'ouverture peuvent se réaliser de différentes façons : par addition nucléophile sur le carbone homopropargylique ( $S_NH$ ) ou sur le carbone propargylique ( $S_NP$ ) (schéma III-11). Elles peuvent également être engendrées avec la participation de la triple liaison ( $S_NP'$ ). Dans la plupart des cas, les réactions  $S_NH$  et  $S_NP$  suivent selon une voie de substitution nucléophile de type 2 ( $SN_2$ ) avec inversion de la configuration du carbone réactionnel. En revanche, les processus  $S_NP'$  suivent une voie  $SN_2'$  avec inversion ou conservation selon la nature du nucléophile et les conditions de réaction, donnant naissance à une famille d'allène, les  $\alpha$ -hydroxyallènes.

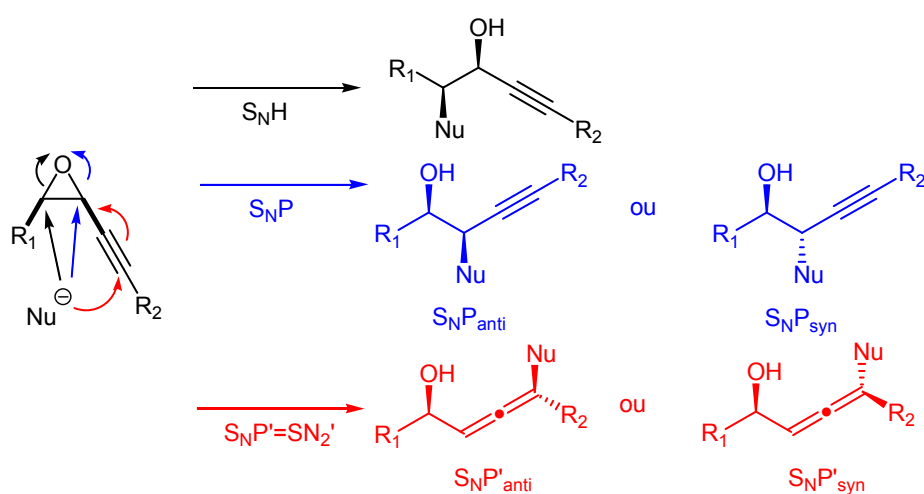


Schéma III- 11 : Ouverture des éthynyloxiranes

### B. Les $\alpha$ -Hydroxyallènes : propriétés et obtention

Les  $\alpha$ -hydroxyallènes sont des composés de la famille des allènes. Ces allènes (ou 1,2-diène) possèdent une particularité intéressante. Le carbone central dans de tels composés est hybridé  $sp$  et les deux carbones terminaux sont hybridés  $sp^2$ . Ainsi les orbitales  $2p_y$  qui constituent la liaison  $\pi$  avec un des atomes de carbone sont perpendiculaires aux orbitales  $2p_z$  qui forment la liaison avec le second atome de carbone. Cette orthogonalité confère à la molécule un axe de chiralité si les substituants sont différents et une structure en 2 plans perpendiculaires (schéma III-12).

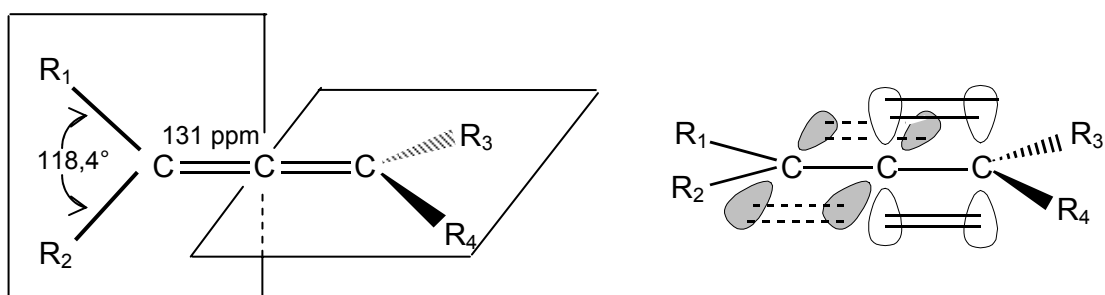


Schéma III- 12 : Géométrie des allènes

La non-planéité des allènes a une conséquence stéréochimique attrayante. En effet, elle confère une chiralité aux allènes substitués sur chacun des atomes terminaux de carbone. Ainsi, l'allène 1,3-dichloropropa-1,2-diène par exemple, existe sous forme d'un couple d'énantiomères (schéma III-13).

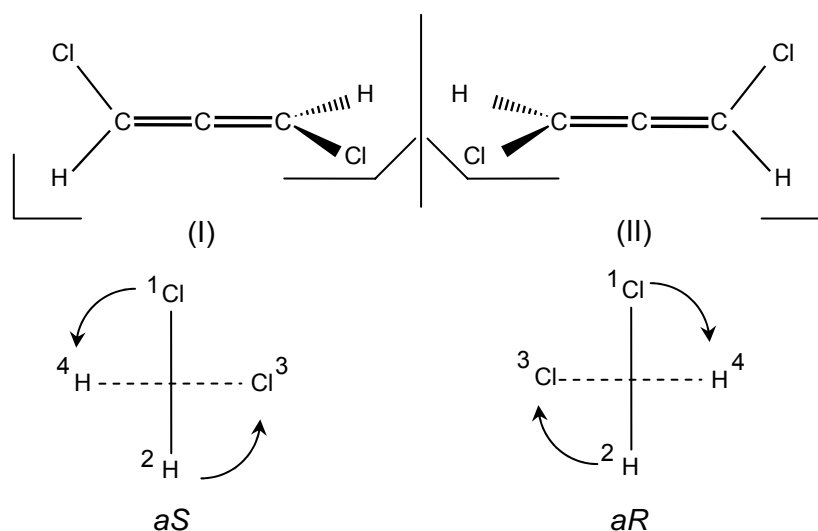


Schéma III- 13 : Enantiomères du 1,3-dichloropropène-1,2-diène

La molécule (I) est représentée en utilisant la projection de Newman suivant l'axe de chiralité.

La nomenclature de la chiralité utilise les stéréodescripteurs *aR* (*trans*) et *aS* (*cis*).

La molécule est observée selon l'axe de chiralité. On adopte les règles suivantes :

- Les substituants en avant ont la priorité sur ceux qui sont situés en arrière quelles que soient leurs natures respectives;
- Sur un même atome de carbone, les substituants sont classés selon les règles séquentielles de Cahn, Ingold et Prelog;
- Selon le sens de rotation dans lequel défilent les substituants on note *aR* (*trans*) ou *aS* (*cis*)

Le résultat est indépendant de la façon dont est placée la molécule.

Nous avons vu précédemment qu'une réaction  $SN_2'$  permet d'obtenir des allénols par ouverture de l'oxirane. Etudiée depuis plusieurs années, cette ouverture est effectuée à l'aide d'organométalliques préalablement formés<sup>29,30,31,32</sup>, les plus couramment utilisés étant des organomagnésiens et des organocuprates. La plupart du temps ces organométalliques conduisent à la formation d'un mélange de d'allénols diastéréoisomères *syn* et *anti*. Depuis que des oxiranes énantiomériquement purs peuvent être obtenus, les  $\alpha$ -hydroxyallènes correspondants peuvent être obtenus plus facilement sous une forme stéréochimiquement définie.

Des études plus poussées ont été effectuées pour connaître et décrire le mécanisme de ces réactions<sup>33</sup>. Alexakis et *al.* ont montré qu'un « effet halogène » joue un rôle important sur la stéréosélectivité des  $SN_2'$  entre un réactif de Grignard co-catalysé avec du cuivre ou non (schéma III-14).<sup>33i,34</sup>

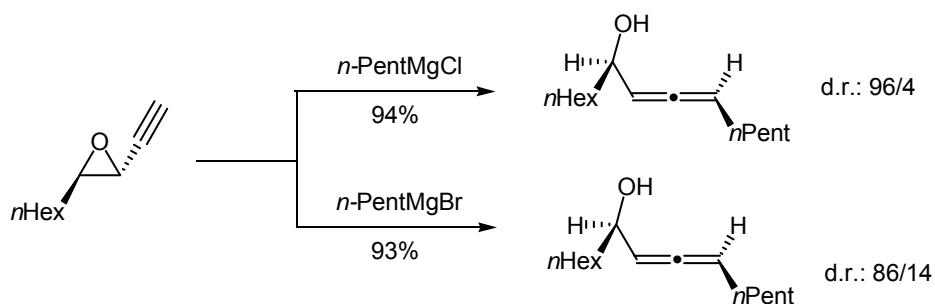


Schéma III- 14 : Réaction d'alkynyloxirane avec un réactif de Grignard

La réaction d'alkynyloxirane avec des dérivés du cuivre (I) donne généralement avec une bonne régiosélectivité l'allénol désiré. Cependant, le choix de l'organométallique est important, car des petites quantités de produit de réduction peuvent se former (schéma III-15). Cette réduction est observée quand un organocuprate est utilisé<sup>33k,35,36</sup>. L'utilisation de

<sup>29</sup> Minami, I.; Yuhara, M.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 629-632.

<sup>30</sup> Minami, I.; Yuhara, M.; Watanabe, H.; Tsuji, J. *J. Organomet. Chem.* **1987**, 334, 225-242.

<sup>31</sup> Piotti, M. E.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8484-8489.

<sup>32</sup> Kleijn, H.; Meijer, J.; Overbeek, G.C.; Vermeer, P. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1982**, 101, 97-101.

<sup>33</sup> (a) Chemla, F.; Ferreira, F. *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 539-570

(b) Cahiez, C.; Alexakis, A.; Normant, J. *Synthesis* **1978**, 528-530.

(c) Tigchelaar, M.; Meijer, J.; Kleijn, H.; Bos, H. J. T.; Vermeer, P. *J. Organomet. Chem.* **1981**, 221, 117-121.

(d) Doutheau, A.; Saba, A.; Goré, J.; Quash, G. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2461-2464.

(e) Oehlschlager, A. C.; Czyzewska, E. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5587-5590.

(f) Kleijn, H.; Vermeer, P. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5143-5148.

(g) Johnson, C. R.; Dhanoa, D. S. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1885-1888.

(h) Alexakis, A.; Marek, I.; Mangeney, P.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2387-2390.

(i) Alexakis, A.; Marek, I.; Mangeney, P.; Normant, J. F. *Tetrahedron* **1991**, 47, 1677-1696.

(j) Alexakis, A. *Pure Appl. Chem.* **1992**, 64, 387-392.

(k) Marshall, J. A.; Pinney, K. G. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7180-7184.

<sup>34</sup> Alexakis, A.; Vrancken, E.; Mangeney, P.; Chemla, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3352-3353.

lithium cuivre<sup>33c</sup>, de magnésium-cuivre<sup>35,33b</sup> ou d'un Grignard sous catalyse de cuivre (I)<sup>33i,34</sup> permet non seulement de diminuer le phénomène de réduction voire même de le supprimer, mais aussi il favorise la stéréosélectivité de la réaction (schéma III-16).

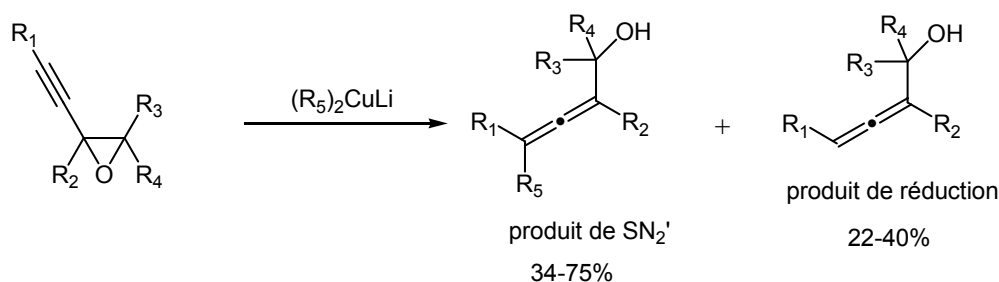


Schéma III- 15 : Réaction d'alkynyloxirane avec un organocuprate<sup>34</sup>

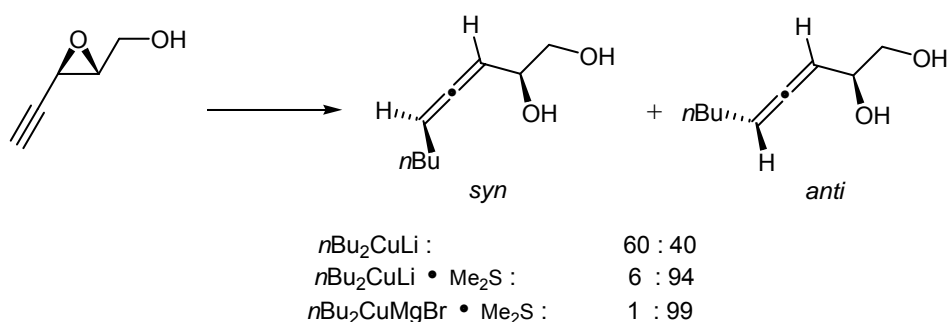


Schéma III- 16 : Stéréochimie d'alkynyloxirane selon le réactif de cuivre<sup>37</sup>

## II. Synthèse d'époxyallénynol

A ce jour, seules les méthodes décrites ci-dessus sont utilisées pour préparer des  $\alpha$ -hydroxyallénynols via l'utilisation de réactifs organométalliques préalablement préparés. Nous présenterons dans ce paragraphe, la première voie d'accès à des époxyallénynols par voie catalytique sans préparation préalable d'un composé organométallique.

### A. Une réaction inattendue.

Les travaux de thèse de P. Bertus<sup>38</sup> sur la synthèse de la Néocarzinostatine ont conduit à effectuer des couplages directs d'époxyéynes entre des éthyloxiranes et des halogénures vinyliques ou triflates vinyliques selon les conditions de Sonogashira. Durant ces tests, l'éthyloxirane engagé s'est trouvé rapidement consommé formant l'époxyéyne désiré en faible quantité (inférieure à 25%, voir schéma III-17) parmi une variété de sous-produits polaires.

<sup>35</sup> Ortiz de Montellano, P.R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 709-710.

<sup>36</sup> Doutheau, A.; Sartorelli, J.; Goré, J. *Tetrahedron* **1983**, 39, 3059-3065.

<sup>37</sup> Oehlschlager, A.C.; Czyzewska, E. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5587-5590.

<sup>38</sup> Bertus, Mémoire de Thèse, Université de Reims, **1997**.

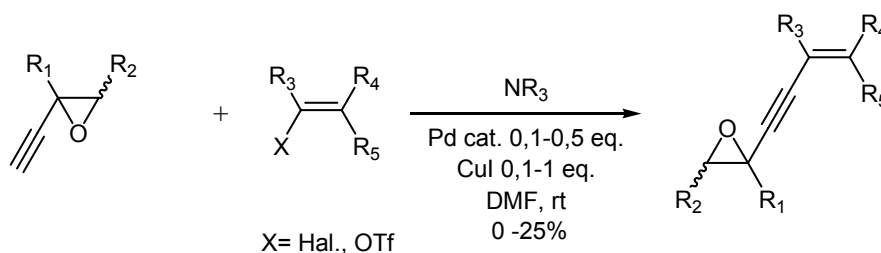


Schéma III- 17 : Condensation d'éthynyloxirane par catalyse au cuivre

Pour approfondir l'évolution de l'époxyacétylène durant le couplage de Sonogashira, P. Bertus a testé un modèle d'éthynyloxirane avec divers réactifs (complexes de palladium, amines, sel de cuivre) et une combinaison sélective d'entre eux, selon les réactivités visibles (tableau III-1).

Ethynyloxirane	Conditions	Temps	Rdt	Produit
1	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4^a$	2 jours	0	
2	$\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2^a$	2 jours	0	
3	$\text{NR}_3^b$	2 jours	0	
4	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4, \text{NR}_3^b$	2 jours	0	
5	$\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2, \text{NR}_3^b$	2 jours	0	
6	$\text{CuI}^c$	2 jours	Traces	
7	$\text{CuI}^d, \text{HNEt}_2$	2h	78%	
8	$\text{CuI}^d, \text{NEt}_3$	0,7h	67%	
9	$\text{CuI}^d, \text{EtN}(\text{iPr})_2$	1h	72%	

<sup>a</sup>Des portions de 0,1 à 0,5 éq. ont été ajoutées. <sup>b</sup>Une grande variété d'amines ( $\text{HNEt}_2$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{EtN}(\text{iPr})_2$ ) a été utilisée avec des résultats similaires. <sup>c</sup>Des portions de 0,1 à 1 éq. ont été ajoutées. <sup>d</sup>Résultats obtenus avec 0,1 éq. de  $\text{CuI}$ .

Tableau III-1 : Réaction d'éthynyloxiranes dans la DMF à température ambiante

En présence des complexes du palladium zéro ou bivalent dans la diméthylformamide (DMF), aucune transformation de l'époxyde acétylénique n'a été observée (entrées 1 et 2) à température ambiante, même lorsqu'une amine a été ajoutée (entrées 4 et 5). Ces résultats ont surpris puisque les complexes de palladium sont connus pour catalyser l'ouverture sélective des vinyloxiranes correspondants, particulièrement en présence de certaines amines<sup>39</sup>. Pourtant réputées pour l'ouverture sélective d'époxyde

<sup>39</sup> (a) Trost, B. M.; Kuo, G. H.; Benneche, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 621-622.

(b) Jähne, G.; Müller, A.; Kroha, H.; Rösner, M.; Holzhäuser, O.; Meischner, C.; Helsberg, M.; Winkler I.; Riess, G.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5335-5338.



acétylénique<sup>40</sup>, les amines ajoutées seules dans la DMF à température ambiante n'ont donné aucune trace de transformation (*entrée 3*). En présence unique d'iodure de cuivre, seule une lente évolution a été observée (*entrée 6*). Cependant, quand l'iodure de cuivre et une amine ont été additionnés, une évolution rapide a été observée et un nouveau produit polaire a été formé avec quelques sous-produits polaires (*entrées 7 à 9*). Le produit majoritaire a été isolé et a été caractérisé principalement par spectroscopie. Ces analyses (RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, HMBC, HSQC, IR ...) ont indiqué alors la présence d'un époxyallénynol. Ainsi a été établie la première synthèse d'époxyallénynol à partir d'éthynyloxirane en présence de proportion catalytique d'iodure de cuivre<sup>41</sup> (*schéma III-18*).

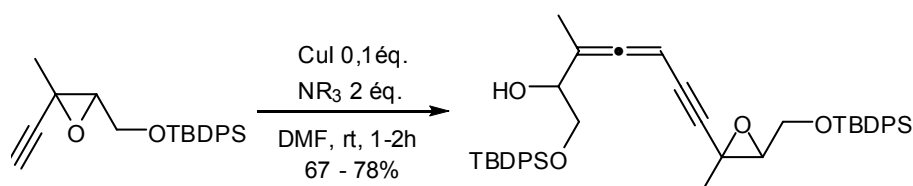


Schéma III- 18 : Une nouvelle voie d' $\alpha$ -hydroxyallénynol

## B. Synthèse d'époxyallénynol

Connaissant ainsi les conditions optimales pour réaliser cette nouvelle voie de synthèse, nous avons voulu vérifier si cette réaction pouvait être plus générale.

### 1. Synthèse d'éthynyloxirane : Epoxydation

Pour ce faire, nous avons dû préparer une série d'éthynyloxiranes judicieusement sélectionnés. Notre objectif était de déterminer l'influence de la configuration *cis* ou *trans* de l'oxirane ainsi que l'influence d'un encombrement stérique sur l'homocouplage de deux éthynyloxiranes. Pour cela, il nous a fallu obtenir des éthynyloxiranes *cis* et *trans* ainsi que des éthynyloxiranes *cis* ou *trans* encombrés.

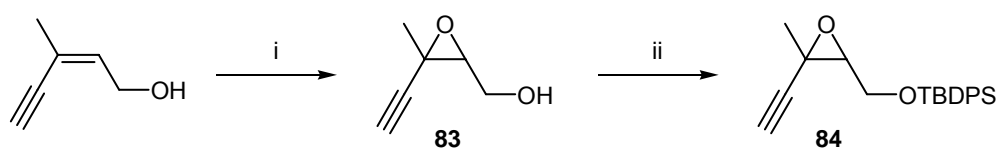
Nous avons choisi deux 1,3-énynes présents dans notre laboratoire, utilisés précédemment pour la synthèse des métabolites de *Caulerpes*, (*Z*) et le (*E*)-3-méthylpent-2-èn-4-ynol. Ces deux énynes ont été respectivement époxydés par l'acide méta-perchlorobenzoïque dans le dichlorométhane. Le *cis* oxirane **83** (*schéma III-19*) a ainsi été obtenu à partir de l'ényne *Z* avec de bons rendements et le *trans* oxirane **85** (*schéma III-20*) à partir de l'ényne *E*. Une partie de chaque éthynyloxirane a ensuite été conservée pour être soumise à une réaction d'homocouplage. L'autre partie a été transformée sous la forme d'éther de *tert*-butyldiphénylsilyle pour donner respectivement les oxiranes protégés **84** et **86** avec de très bons rendements (*schémas III-19 et 20*).

<sup>40</sup> (a) Bertus, P.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2019-2022.

(b) Bertus, P.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8193-8196.

(c) Bertus, P.; Pale, P. *J. Organomet. Chem.* **1998**, 567, 173-180.

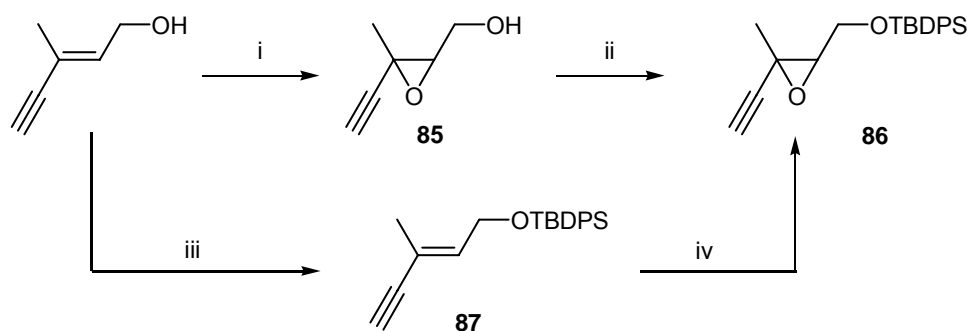
<sup>41</sup> Bertus, P.; Fécourt, F.; Bauder, C.; Pale, P.; *New. J. Chem.* **2004**, 28, 12-14.



(i) *m*CPBA, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 81%; (ii) TBDPSCI, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 89%

**Schéma III- 19 : Formation du *cis* 2,3-époxy-3-méthylpent-4-yn-1-ol et du *cis* 1-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-2,3-époxy-3-méthylpent-5-yne**

Il est intéressant de noter (*schéma III-20*) que l'ordre inverse des événements conduit à un meilleur rendement global comme le montre l'époxyde de l'ényne protégé **87** (décrit dans le chapitre précédent).



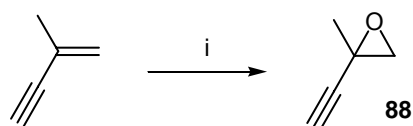
(i) *m*CPBA, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 73%; (ii) TBDPSCI, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 72%

(iii) TBDPSCI, Imidazole, DMF, 95%; (iv) *m*CPBA, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 84%

**Schéma III- 20 : Formation du *trans* 2,3-époxy-3-méthylpent-4-yn-1-ol et du *trans* 1-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-2,3-époxy-3-méthylpent-5-yne**

Pour mieux comprendre la stéréosélectivité lors de la condensation, un autre oxirane nous a paru intéressant. Dans le but de minimiser le nombre de diastéréoisomères possibles, nous avons choisi un éthynyloxirane dépourvu de chaîne aliphatique, c'est-à-dire dépourvu de gêne stérique mais aussi de centre chiral, le 2-méthylbut-1-èn-3-yne.

Celui-ci a été époxydé toujours à l'aide du *m*CPBA et a fourni l'éthynyloxirane **88** avec un rendement moyen de 51% (*schéma III-21*) probablement dû à la volatilité de ce composé.



(i) *m*CPBA, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 51%

**Schéma III- 21 : 3,4-époxy-3-méthylbutyne**

Toujours pour tester l'influence de la chaîne carbonée et la configuration *cis* ou *trans* sur la réaction d'auto-addition, nous avons choisi deux autres oxiranes possédant un carbone supplémentaire dans la chaîne aliphatique. Les deux éynes précurseurs de configuration respective *Z* et *E*. n'existant pas dans le commerce, il nous a fallu les synthétiser.

Pour obtenir l'éyne de configuration *Z*, nous nous sommes appuyés sur les travaux de Julia et *al.*<sup>42</sup>, qui ont démontré qu'il était aisé d'obtenir, stéréosélectivement et avec de bons rendements, des halogénures  $\beta$ -éthyléniques par ouverture acide d'un cycle  $\alpha$ -hydroxycyclopropanique (*schéma III-22*). Le 2-cyclopropylbut-3-yn-2-ol **90**, traité avec l'acide bromhydrique, conduit par *trans*-ouverture du cyclopropane à l'obtention unique du (*Z*)-1-bromo-4-méthylhex-3-èn-5-yne **91**. Ce produit a été ensuite facilement converti en (*Z*)-1-acétoxy-4-méthylhex-3-èn-5-yne **92** avec un bon rendement de 79%.

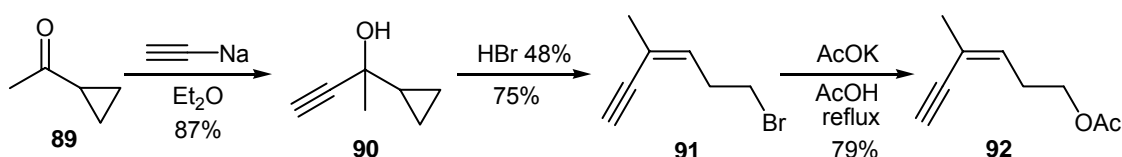


Schéma III- 22 : Préparation du (*Z*)-1-acétoxy-4-méthylhex-3-èn-5-yne

Contrairement à Julia et *al.*, nous n'avons pas préparé le 2-cyclopropylbut-3-yn-2-ol **90** par addition de l'acétylure de sodium à la 1-cyclopropyléthan-1-one **89**, mais par addition du bromo acétylure de magnésium plus facile d'accès (*schéma III-23*). Cette addition s'est avérée moins efficace. Nous avons ensuite appliqué les conditions réactionnelles décrites pour arriver au composé acétylé **92** sans problème.

Ce composé protégé **92** a été époxydé dans les conditions classiques pour obtenir le *cis*-éthynloxirane **93** avec un très bon rendement de 84% (*schéma III-23*).

<sup>42</sup> Julia, M.; Descoins, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1962**, 1933-1939.

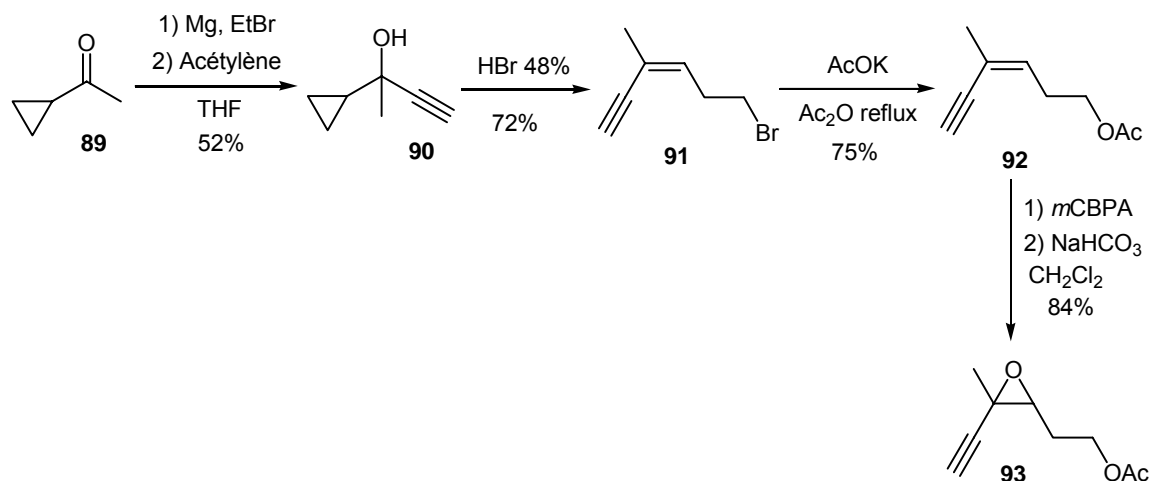


Schéma III- 23 : Préparation du *cis* 1-acétoxy-3,4-époxy-4-méthylhex-5-yne

Cette méthode n'est cependant pas applicable pour obtenir l'oxirane analogue en configuration *trans*. Le précurseur de cet oxirane *trans* est le (*E*)-4-méthylhex-3-èn-5-yn-1-ol. Nous avons déjà préparé ce composé à partir du 2,3-dihydrofurane selon deux méthodes développées dans le *chapitre II.IV.B.2.* (réaction de Stille<sup>43</sup> ou réaction de Sonogashira). Cet ényne **94** ainsi obtenu a été ensuite acétylé dans les conditions traditionnelles par l'anhydride acétique en présence de quantité catalytique de 4-diméthylaminopyridine dans la pyridine. L'énynol **95** obtenu a été époxydé avec le *m*CPBA pour donner l'éthynyloxirane **96** de stéréochimie *trans* avec un rendement de 90% (*schéma III-24*).

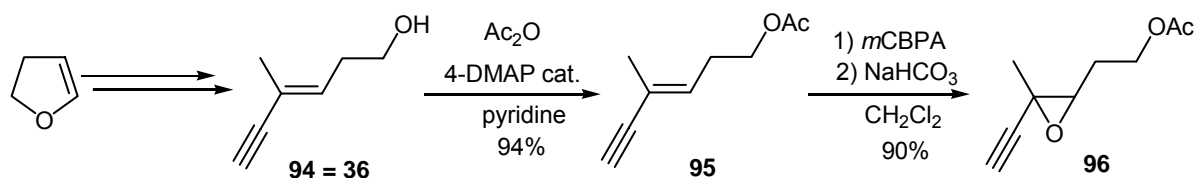
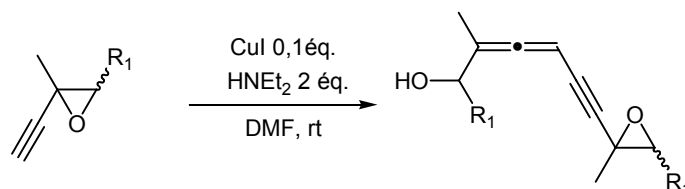


Schéma III- 24 : Préparation du *trans* 1-acétoxy-3,4-époxy-4-méthylhex-5-yne

## 2. Utilisation des éthynyloxiranes : Réactions d'homocouplages.

Possédant une série d'éthynyloxiranes, nous les avons soumis à une série d'homocouplages en utilisant une quantité catalytique d'iodure de cuivre en présence de 2 équivalents de diéthylamine dans la diméthylformamide. Les résultats sont présentés dans le *tableau III-2*.

<sup>43</sup> Fargeas, V. ; Le Ménez, P. ; Berque, I. ; Ardisson, J. ; Pancrazi A. *Tetrahedron* **1996**, 52, 6613-6634.



N°	Ethynyloxiranes	Produits	Rdt (%)	Nbre de diastéréoisomeres
1	<b>88</b>	<b>97</b>	66	2
2	<b>83</b>	<b>98</b>	65	2
3	<b>85</b>	<b>99</b>	62	2
4	<b>84</b>	<b>100</b>	64	4
5	<b>86</b>	<b>101</b>	60	4
6	<b>93</b>	<b>102</b>	62	4
7	<b>96</b>	<b>103</b>	54	4

Tableau III-2: Obtention d'époxyallénynol à partir d'éthynyloxirane

Quelle que soit la structure et la stéréochimie des éthynyloxiranes, la réaction par substitution type  $SN_2'$  en présence de  $CuI$  et de diéthylamine dans le  $DMF$  a procuré les époxyallénynols avec de bons rendements (supérieurs à 60% de façon générale). On peut juste noter des rendements légèrement plus élevés pour les époxydes de stéréochimie *cis*.

On peut donc en déduire qu'il importe peu que la chaîne aliphatique et sa longueur soient présentes cela n'a pas d'influence sur l'efficacité de la transformation. De même l'encombrement (**84** et **86**) ne semble pas avoir d'influence. Plus intéressant, la configuration *cis* ou *trans* ne semble pas avoir d'influence sur la réaction  $SN_2'$  qui conduit aux différents produits. Par contre, le nombre de stéréoisomères est différent selon les substrats.

### C. Analyse spectrales et diastéréoisomères

En analysant les spectres RMN  $^1H$  et  $^{13}C$ , la présence de diastéréoisomères (*tableau III-2*) apparaît clairement pour chaque produit.

La présence de diastéréoisomères était prévisible. En effet, durant la réaction de substitution  $SN_2'$ , un axe de chiralité caractéristique des allènes a été créé induisant l'existence de stéréoisomères. Cet axe n'est pas le seul centre de chiralité. Lors de l'ouverture de l'époxyde, un autre centre chiral portant le groupement hydroxyle libéré, est présent conduisant encore à des diastéréoisomères. Ainsi, à l'issue de la réaction d'homocouplage, un nouveau carbone asymétrique et un axe de chiralité ont été générés, augmentant dans le même temps le nombre de diastéréoisomères possibles.

Pour déterminer ces diastéréoisomères, nous comptons sur la RMN du proton avec la signature caractéristique du proton allénique à vers 5,2 ppm. Cependant ces spectres  $^1H$  se sont avérés souvent complexes.

Pour le plus simple des allénynols **97**, issus de l'homocouplage de l'oxirane **88**, le spectre RMN  $^1H$  révèle la présence de 2 diastéréoisomères confirmée par le spectre RMN  $^{13}C$ . L'analyse systématique conformément au tableau théorique (*schéma III-25*) permet d'attendre 2 diastéréoisomères.

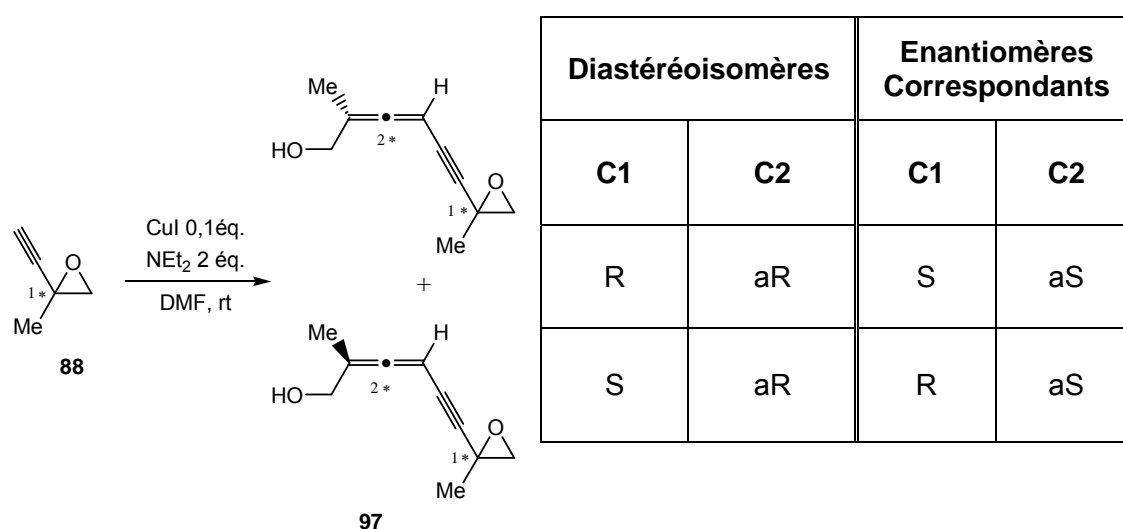


Schéma III- 25 : Diastéréoisomères possibles pour l'homocouplage du 3,4-époxy-3-méthylbut-1-yne

Pour les autres époxyallénynols, partant d'un mélange racémique d'éthynyloxirane nous pouvons évaluer le nombre de diastéréoisomères possible à quatre, plus quatre énantiomères comme l'indique le tableau théorique ci-dessous (schéma III-26).

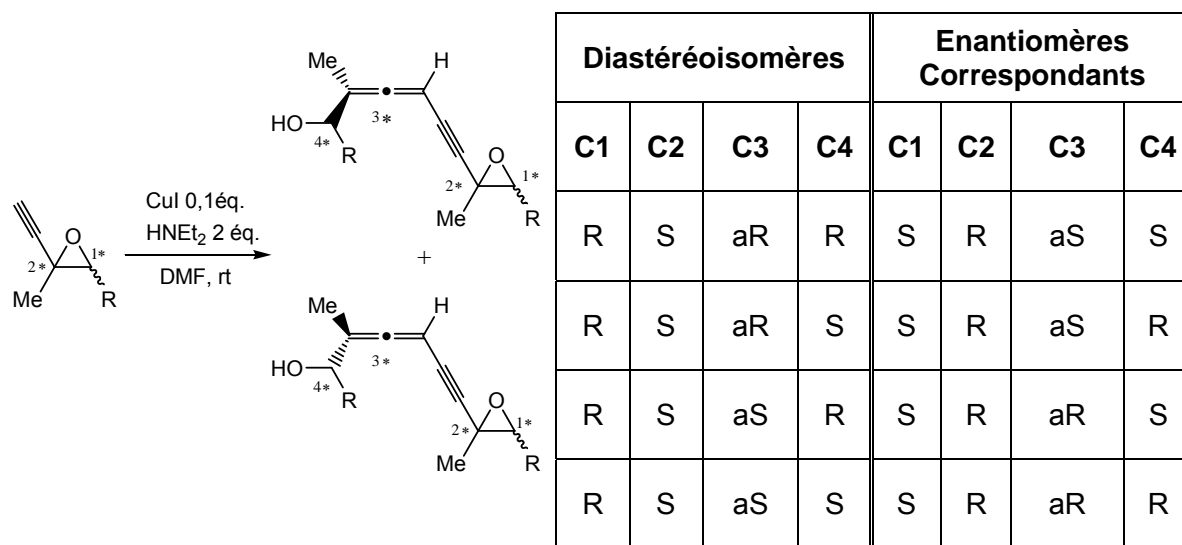


Schéma III- 26 : Diastéréoisomères possibles d'époxyallénynol obtenu à partir d'un oxirane trisubstitué

Dans le cas du composé **102**, le signal du proton allénique H6, dédoublé, suggère la présence d'au moins deux diastéréoisomères. La complexité du spectre n'a pas permis d'affirmer la présence d'autres allènes.

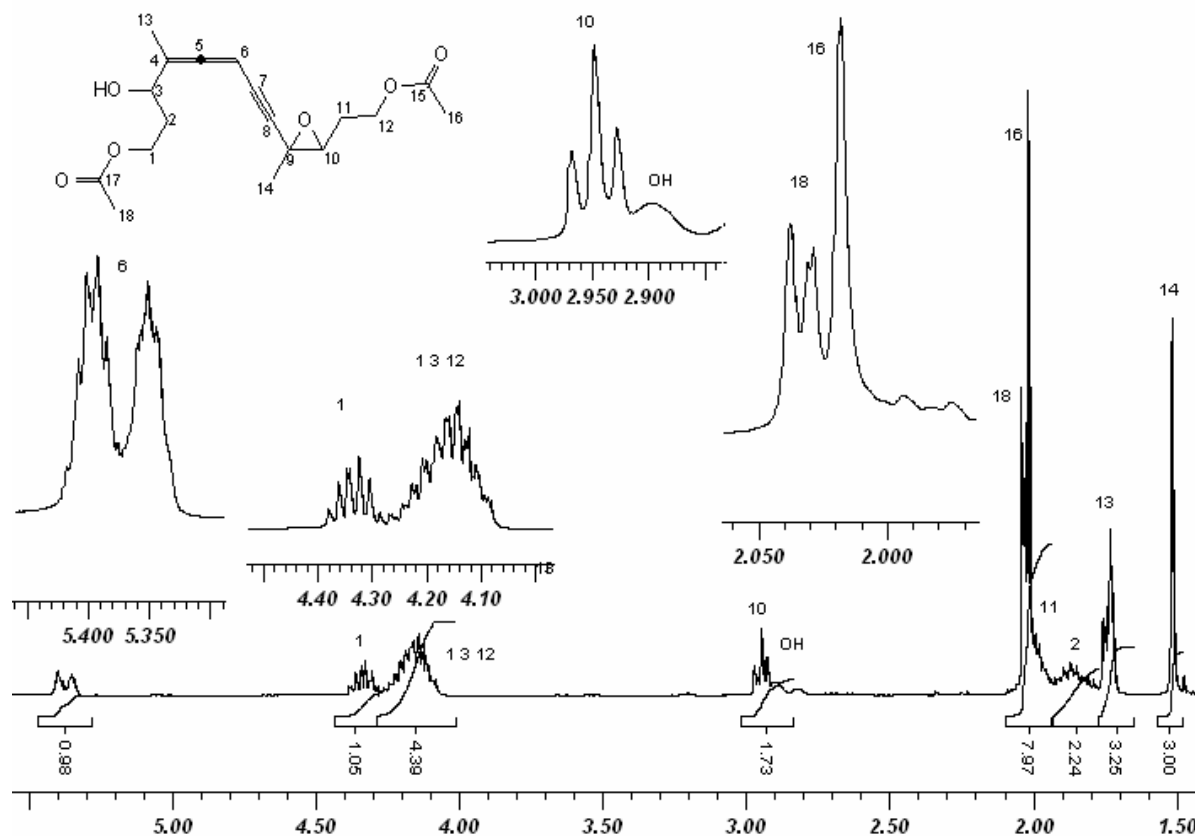


Schéma III- 27 : Spectre  $^1\text{H}$  du composé *cis* époxyallénynol acétylé **102**

Les spectres RMN  $^{13}\text{C}$  nous ont permis de mieux déterminer le nombre de diastéréoisomères. Dans le cas de **102**, nous avons observé 4 signaux sur les carbones  $\text{C}_7$ ,  $\text{C}_{13}$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_4$  et  $\text{C}_5$ , nous indiquant la présence de 4 diastéréoisomères. Ce résultat est en accord avec le nombre théorique attendu de diastéréoisomères (*schéma III-26*).

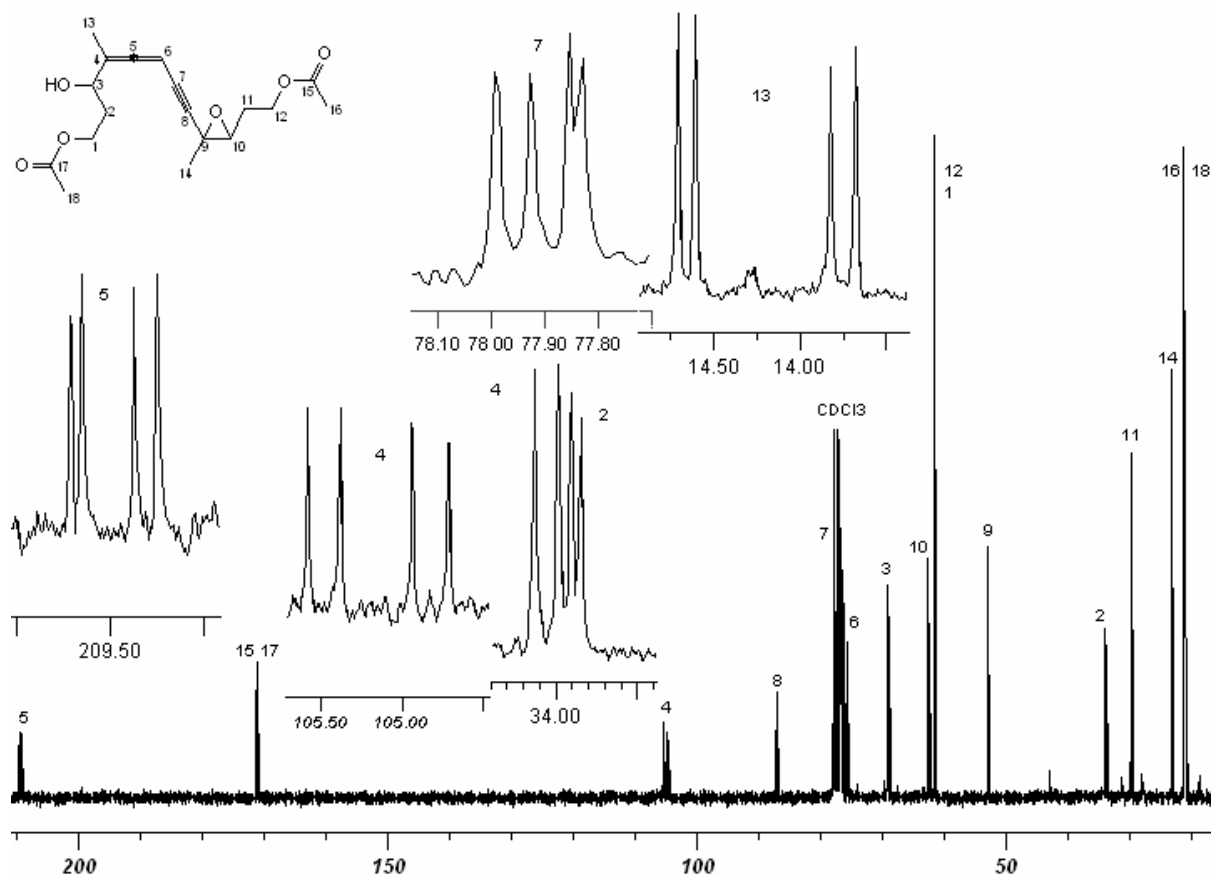


Schéma III- 28 : Spectre  $^{13}\text{C}$  du composé *cis* époxyallénynol homologué acétylé **102**

Les autres époxydes protégés par un groupement silyle ou acétyle **100**, **101** et **103**, nous avons aussi observé la présence de 4 diastéréoisomères, surtout grâce à la RMN du carbone.

Comme précédemment le spectre RMN  $^1\text{H}$  des époxyallénynols non protégés **97** et **99** montre l'existence d'au moins 2 diastéréoisomères. Compte tenu de la complexité du signal de proton allénique  $\text{H}_5$ , nous avons même pensé compter plus de deux diastéréoisomères. A notre surprise, le spectre  $^{13}\text{C}$  n'a laissé apparaître que deux diastéréoisomères contre quatre précédemment. Pourtant, l'analyse systématique (*schéma III-26*) prévoit 4 diastéréoisomères.



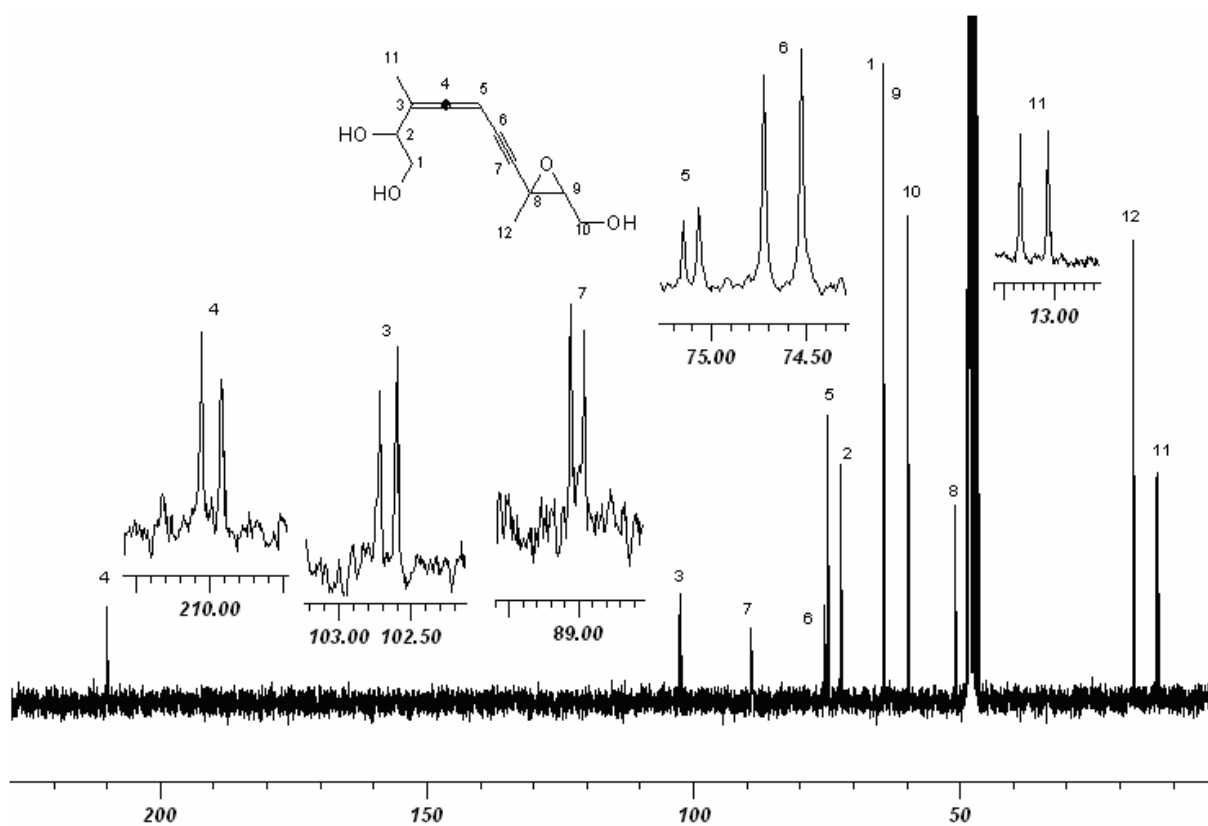
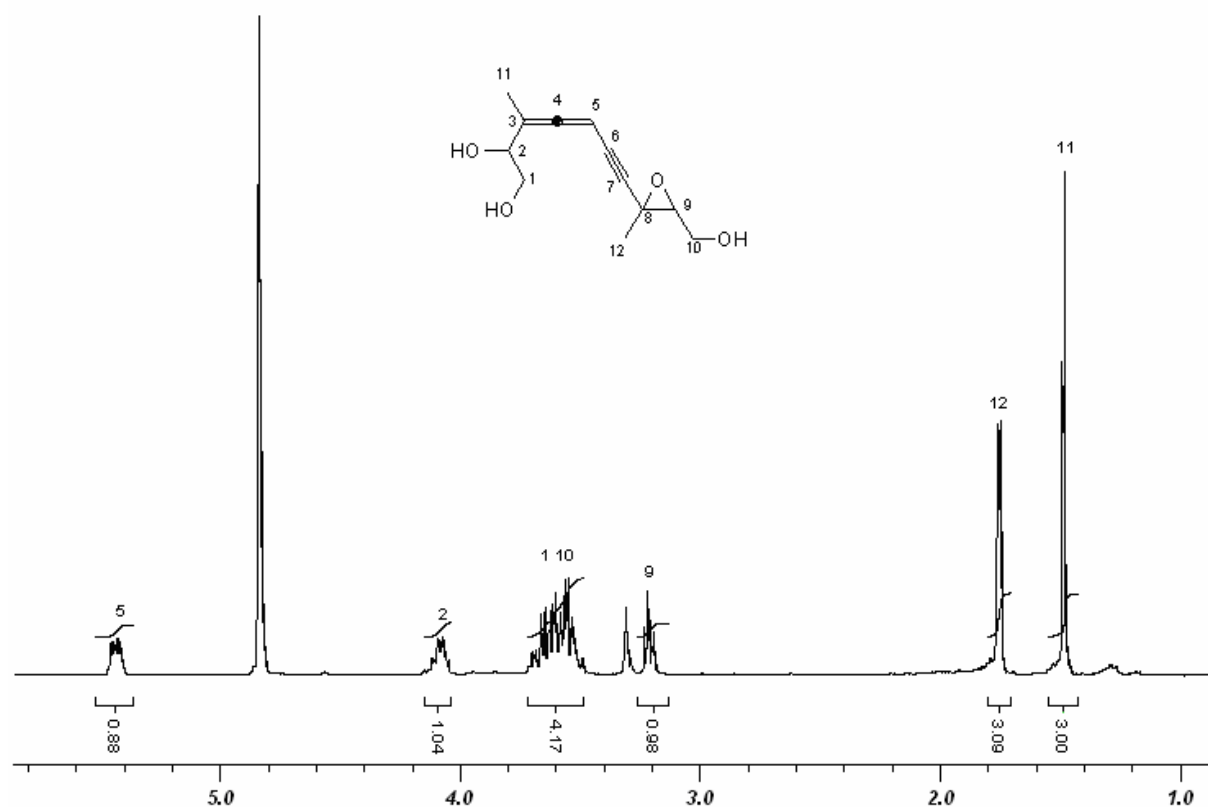


Schéma III- 29 : Spectre  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  de l'allène trihydroxy 99

### D. Mécanisme proposé

La structure des époxyallénynols obtenus dans cette condensation, a montré clairement que l'éthynyloxirane s'est additionné sur lui-même. Compte tenu des réactions voisines connues dans la littérature, il est probable que cette réaction est de type  $SN_2'$ . Comme l'iodure de cuivre (en proportion catalytique) et une amine sont nécessaires à cette formation, il paraît évident qu'un acétylure de cuivre s'est formé *in situ* dans ces conditions. Le sel de cuivre (I) s'est probablement comporté comme un acide de Lewis en coordonnant la triple liaison. Cette coordination a altéré la densité électronique de la liaison  $C_{sp}-H$ , rendant le proton terminal plus acide. Ce proton acétylénique a alors pu être déprotoné par une simple amine, donnant ainsi un acétylure de cuivre (Schéma III-30). Ce mécanisme a été démontré avec des sels d'argent<sup>44</sup>. De plus, des acétylures de cuivre ont d'ailleurs déjà été obtenus en faisant réagir un alcyne avec une solution ammoniacale de chlorure de cuivre<sup>45</sup>.

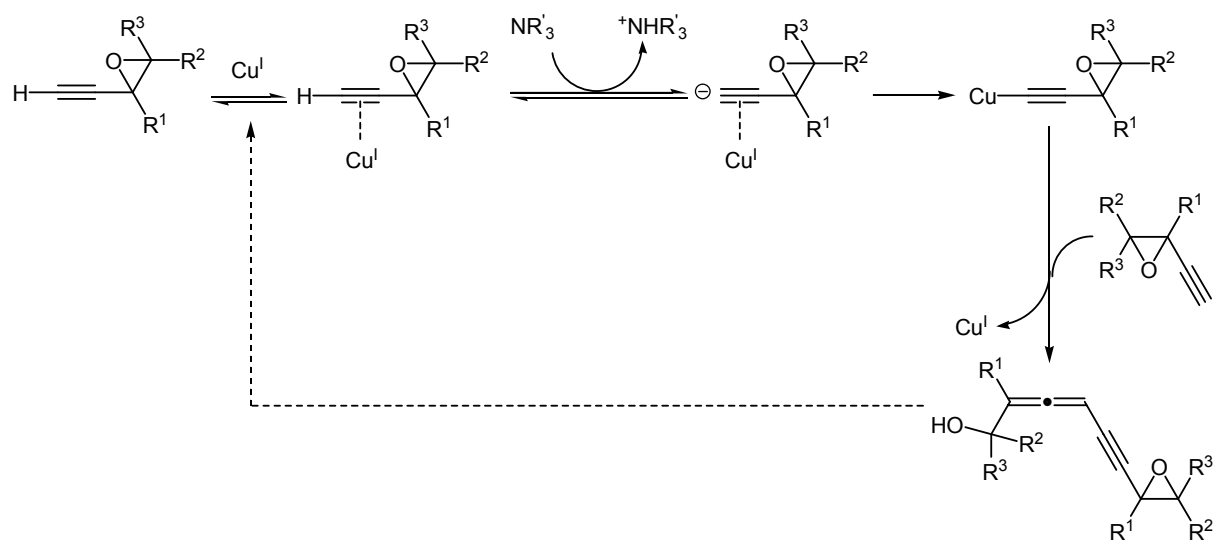


Schéma III- 30 : Mécanisme proposé pour la formation d'époxyallénynol

Ainsi, partant d'éthynyloxirane, l'acétylure de cuivre formé *in situ* a été assez nucléophile pour réagir avec un autre éthynyloxirane, formant un allénynol par homocouplage (schéma III-30, bas droite). Les réactions  $SN_2'$  de dérivé organocuprate sur des éthynyloxirane ont déjà été répertoriées dans la littérature. Cependant, celles-ci utilisent des procédés stœchiométriques avec un organométallique préformé<sup>46,47</sup>. La réaction décrite

<sup>44</sup> Letinois-Halbes, U.; Pale, P.; Berger, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9185-9190.

<sup>45</sup> Normant, J. F. *Synthesis* **1972**, 63-80.

<sup>46</sup> Alexakis, A.; Marek, I.; Mangeney, P.; Normant, J. F. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 1677-1696.

<sup>47</sup> (a) Ortiz de Montellano, P. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 709-710.

(b) Vermeer, P.; Meijer, J.; De Graaf, C.; Schreurs, H. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1974**, *94*, 46-47.

(c) Epsztein, R.; Le Goff, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 679-679.

(d) Cahiez, C.; Alexakis, A.; Normant, J. F. *Synthesis* **1978**, 528-530.

(e) Doutheau, A.; Saba, A.; Gore, J. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 2461-2464.

(f) Krause, N.; Hoffmann-Röder, A.; Canisius, J. *Synthesis* **2002**, 1759-1774.

ici représente la première réaction  $SN_2'$  catalytique d'éthynyloxirane sans avoir à préformer un composé organométallique.

Il est à noter que les premières étapes du processus sont probablement identiques à celles intervenant dans les réactions de couplage catalysées Pd/Cu de Sonogashira avec des dérivés acétyléniques. En effet, dans les réactions de Sonogashira, cet acétylure de cuivre réagit avec l'espèce organopalladiée résultant de l'addition oxydante d'un complexe de Pd(0) avec l'halogénure ou triflate vinylique ou arylique. Cette étape de transmétallation produit un diorganopalladium et libère un ion cuivre, prêt à rentrer dans un nouveau cycle catalytique (schéma III-31).

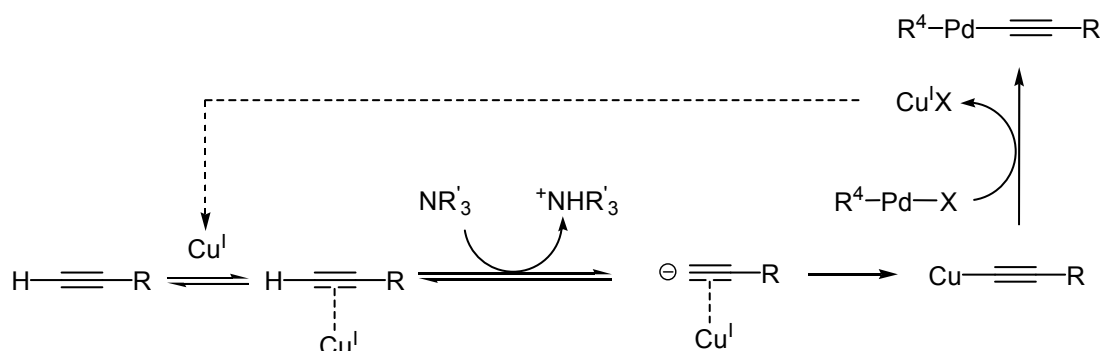
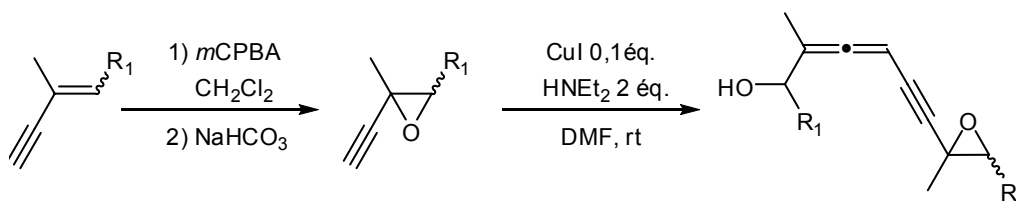


Schéma III- 31 : Cycle catalytique du cuivre dans les réactions de Sonogashira

### III.Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons montré l'utilisation de substrat au motif 1,3-éyne pour la mise au point d'une nouvelle famille d'allènes fonctionnalisés, des époxyallénynols. Ces derniers sont obtenus par ouverture d'éthynyloxiranes, issus eux même de l'époxydation d'1,3-éynes.

Contrairement aux allénynols obtenus dans la littérature avec le recours d'organométalliques préalablement formés, cette voie d'accès est la première voie de formation d'époxyallénynol par homocouplage catalytique à l'iodure de cuivre





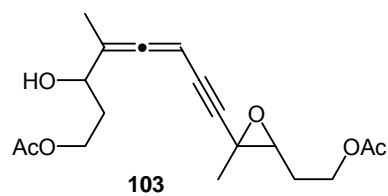
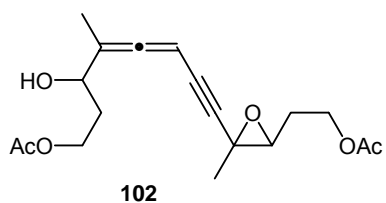
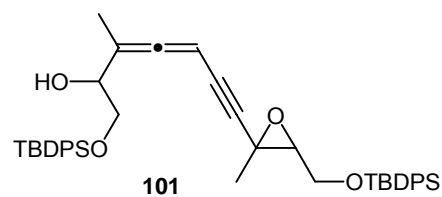
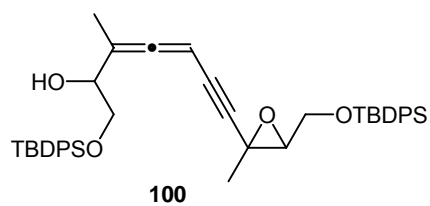
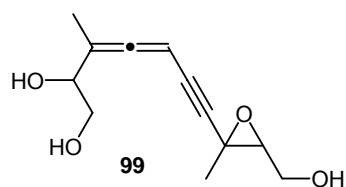
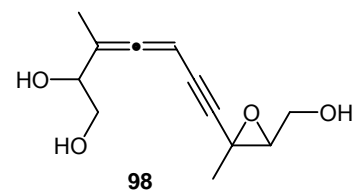
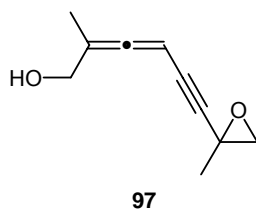
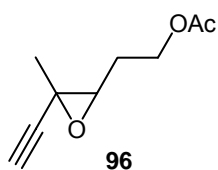
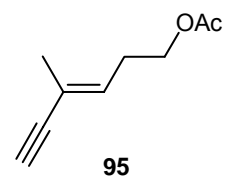
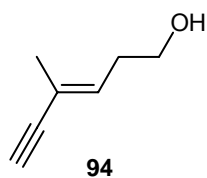
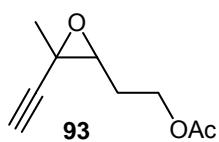
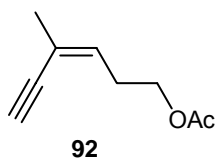
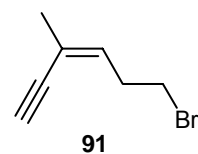
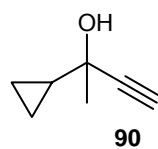
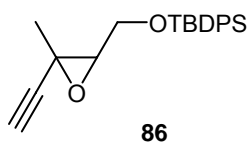
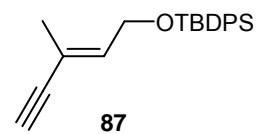
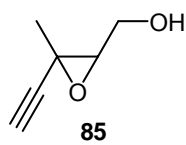
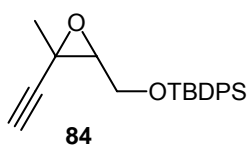
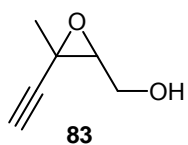
# **CHAPITRE III**

---

## **PARTIE EXPERIMENTALE**

---





## **Généralités**

**Les solvants** et les réactifs anhydres ont été distillés sous atmosphère d'argon avant utilisation

- Le tétrahydrofurane et l'éther diéthylique sur sodium et benzophénone
- Le dichlorométhane, les amines ( $\text{Et}_2\text{NH}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , pyridine, ...) sur hydrure de sodium ( $\text{NaH}$ )
- Le diméthylformamide sur hydrure de sodium sous pression réduite

**Toutes les réactions** ont été réalisées sous argon et dans des conditions anhydres.

Toutes les réactions ont été suivies par chromatographie sur couche mince (CCM) sur plaques de silice « Merck » 60 F 254 et ont été révélées avec un révélateur (acide phosphomolybdique, anisaldéhyde,  $\text{KMnO}_4$  ...).

Les chromatographies sur gel de silice ont été réalisées avec de la micro-silice « Merck » 230-400 mesh.

Les spectres infra-rouge ont été obtenus sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 1600 Series à transformée de Fourier entre deux lames de  $\text{NaCl}$  en solution dans du chloroforme ( $\text{CHCl}_3$ ) de carbone. Seules les bandes les plus caractéristiques sont indiquées.

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés sur des appareils Bruker AC 300, AC 400 et AC 500 MHz. Les expériences complémentaires COSY, HMQC, NOESY, ROESY ont été effectuées à  $20^\circ\text{C}$  et les déplacements chimiques sont donnés en partie par million (ppm). La référence interne prise pour le  $\text{CDCl}_3$  a été de 7,24 ppm pour le  $^1\text{H}$  et 77,1 ppm pour le  $^{13}\text{C}$ . Pour le  $\text{C}_6\text{D}_6$ , la référence a été de 7.16 ppm pour le  $^1\text{H}$  et 128,06 ppm pour le  $^{13}\text{C}$ .

Pour l'interprétation des spectres, nous avons utilisé les abréviations suivantes :

- (s) singulet
- (d) doublet
- (t) triplet
- (q) quadruplet
- (dd) doublet de doublet
- (m) multiplet
- (b.) signal large

Les constantes de couplages sont notées  $J$  et sont exprimées en Hz.



Les analyses élémentaires ont été effectuées au service de Microanalyse de l'Institut de Chimie de Strasbourg.

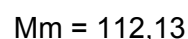
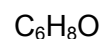
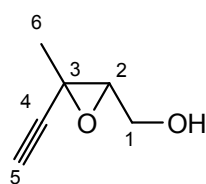
Les analyses de spectrométrie de masse ont été réalisées par le service commun de spectrométrie de masse de l'Université Louis Pasteur.

Les spectres de masse FAB ont été obtenus sur un appareil ZAB-HF avec un potentiel d'accélération de 8 KeV en utilisant comme matrice de l'alcool *m*-nitrobenzyle ou le glycérol en présence d'iodure de sodium et le xénon comme gaz ionisant.

Les spectres de masse Electrospray (ESI, HRMS, et APCI) ont été réalisés sur un appareil MICRO-TOF Bruker Daltonics Dataanalysis.

Les spectres de masse en impact électronique (EI) ou en ionisation chimique (CI) ont été obtenus sur un appareil VARIAN 1200 L.

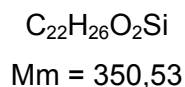
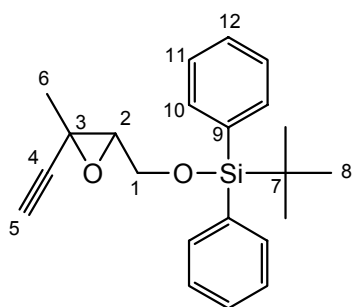
**Cis 2,3-époxy-3-méthylpent-4-yn-1-ol (83) :**



A une solution de (*Z*)-3-méthylpent-2-èyn-5-ol préalablement distillé (5,10 g; 53,1 mmol) dans 140 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre est ajouté à 0°C, du *m*CPBA (11,02 g; 63,86 mmol; 1,20 éq.). La solution est agitée durant la nuit. De l'hydrogénocarbonate de sodium solide est alors ajouté (5,82 g; 69,3 mmol; 1,3 éq.) et le milieu réactionnel est agité pendant 3 h. Une solution saturée aqueuse de NaHCO<sub>3</sub> est ajoutée et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée puis concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice Hex/AcOEt (7/3).

- **m = 4,81g (Rendement 81%)** Solide blanc
- **Rf = 0,27** (Hex/AcOEt : 7/3)
- **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) CDCl<sub>3</sub>:**
  - 1,57 ppm (s; 3H) H<sub>6</sub>
  - 2,40 ppm (s; 1H) H<sub>5</sub>
  - 3,11 ppm (dd; 1H; J=4,7Hz; J=6,2Hz) H<sub>2</sub>
  - 3,36 ppm (s; 1H) OH
  - 3,83 ppm (dd; 1H; J=6,3Hz; J=12,4) H<sub>1</sub>,
  - 3,93 ppm (dd; 1H; J=4,7Hz; J=12,4Hz) H<sub>1</sub>
- **RMN <sup>13</sup>C (75MHz) CDCl<sub>3</sub>:**
  - 23,1 ppm (CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>); 51,6 ppm (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>); 62,4 ppm (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>); 63,7 ppm (CH, C<sub>2</sub>);
  - 73,2 ppm (CH, C<sub>5</sub>); 80,8 ppm (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>)

**Cis 1-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-2,3-époxy-3-méthylpent-4-yne (84) :**



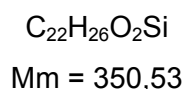
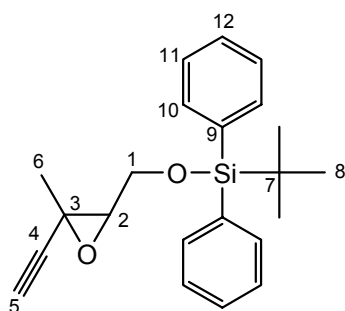
A une solution d'éthynyloxirane **83** (400 mg; 3,57 mmol; 2 équ.) dans 15 mL  $CH_2Cl_2$ , sont ajoutés successivement à 0°C, de la 4-DMAP (44 mg; 0,36 mmol; 0,19 équ.), de la triéthylamine (0,55 mL; 3,93 mmol; 2 équ.), suivi de chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle (0,25 mL; 1,93 mmol; 1 équ.). La solution est agitée durant la nuit. Le solvant est évaporé. De l' $Et_2O$  est rajouté au résidu obtenu. Le précipité formé est filtré à travers un fritté et le filtrat est concentré. Le brut obtenu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (Hex/AcOEt : 97/3).

- **m** = 0,603g (**Rendement** 89%)                      liquide pâle
- **Rf** = 0,22 (Hex/AcOEt : 9/1)
- **RMN  $^1H$  (300MHz)  $CDCl_3$ :**
  - 1,15 ppm (s; 9H)  $H_8$
  - 1,59 ppm (s; 3H)  $H_6$
  - 2,25 ppm (s; 1H)  $H_5$
  - 3,17 ppm (dd; 1H;  $J=5,2Hz$ )  $H_2$
  - 3,96 ppm (dd; 1H;  $J=5,1Hz$   $J=11,6Hz$ )  $H_1$
  - 4,02 ppm (dd; 1H;  $J=5,3Hz$ ;  $J=11,6Hz$ )  $H_1$
  - 7,40 - 7,80 ppm (m; 10H)  $H_{10-11-12}$
- **RMN  $^{13}C$  (75MHz)  $CDCl_3$ :**
  - 19,4 ppm ( $C_q$ ,  $C_7$ ); 23,1 ppm ( $CH_3$ ,  $C_6$ ); 26,9 ppm ( $CH_3$ ,  $C_8$ ); 51,4 ppm ( $C_q$ ,  $C_3$ );
  - 63,8 ppm ( $CH$ ,  $C_2$ ); 64,2 ppm ( $CH_2$ ,  $C_1$ ); 72,9 ppm ( $CH$ ,  $C_5$ ); 81,0 ppm ( $C_q$ ,  $C_4$ );
  - 127,8 ppm ( $CH$ ,  $C_{11}$ ); 129,9 ppm ( $CH$ ,  $C_{12}$ ); 133,5 ppm ( $C_q$ ,  $C_9$ ); 135,7 ppm ( $CH$ ,  $C_{10}$ )





**Trans 1-(tert-butyldiphénylesilyloxy)-2,3-époxy-3-méthylpent-4-yne (86) :**



➤ **A PARTIR DU (E)-1-TERT-BUTYLDIPHENYLSILYLOXY-3-METHYLPENT-2-EN-4-YNE**

A une solution de (E)-3-méthylpent-2-ényn-5-ol préalablement distillé (2,00 g; 5,98 mmol) dans 40 mL de  $CH_2Cl_2$  anhydre à 0°C, est ajouté du *m*CPBA (1,30 g; 7,54 mmol; 1,26 éq.). La solution est agitée durant la nuit. De l'hydrogénocarbonate de sodium solide est alors ajouté (0,70 g; 8,36 mmol; 1,4 éq.) et la solution est agitée pendant 3 h. Une solution saturée aqueuse de  $NaHCO_3$  (100 mL) est ajoutée et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du  $CH_2Cl_2$ . La phase organique est séchée sur  $MgSO_4$ , filtrée puis concentrée. Le résidu est purifié par Chromatographie flash sur gel de silice (Hex/AcOEt : 4/1).

- **m = 1,75g (Rendement 84%)**                      liquide jaunâtre

➤ **A PARTIR DU Trans -2,3-EPOXY-3-METHYLPENT-2-EN-4-YN-5-OL**

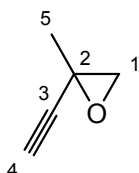
A une solution de *trans* éthynyloxirane **85** (0,400 g; 3,59 mmol; 1,9 éq.) dans 15 mL de  $CH_2Cl_2$  à 0°C, sont additionnés successivement de la 4-DMAP (45 mg; 0,37 mmol; 0,19 éq.), de la triéthylamine (0,560 mL; 3,98 mmol; 2,1 éq.) et du chlorure de *tert*-butyldiphénylesilyle (0,500 mL; 1,93 mmol; 1 éq.). La solution est agitée durant la nuit. Le solvant est évaporé. 10 mL d' $Et_2O$  sont ajoutés au résidu obtenu. Le précipité formé est filtré à travers un fritté. Le filtrat récupéré est concentré. Le brut obtenu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (Hex/AcOEt : 97/3).

- **m = 0,485g (Rendement 72%)**                      liquide jaune pâle
- **Rf = 0,25** (Hex/AcOEt : 4/1)
- **RMN  $^1H$  (300MHz)  $CDCl_3$ :**
  - 1,07 ppm (s, 9H)  $H_8$
  - 1,35 ppm (bs, 3H)  $H_6$
  - 2,31 ppm (s, 1H)  $H_5$
  - 3,40 ppm (dd; 1H; J=5,3Hz)  $H_2$
  - 3,79 ppm (dd; 1H; J=5,3Hz J=11,5Hz)  $H_1$
  - 3,86 ppm (dd; 1H; J=5,3Hz J=11,7Hz)  $H_{1'}$
  - 7,37-7,70 ppm (m; 10H)  $H_{10-11-12}$

- **RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz)  $\text{CDCl}_3$ :**

18,3 ppm ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_6$ ); 19,3 ppm ( $\text{C}_q$ ,  $\text{C}_7$ ); 26,8 ppm ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_8$ ); 50,4 ppm ( $\text{C}_q$ ,  $\text{C}_3$ );  
 61,9 ppm ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_1$ ); 63,9 ppm ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_2$ ); 70,2 ppm ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_5$ ); 83,9 ppm ( $\text{C}_q$ ,  $\text{C}_4$ );  
 127,8 ppm ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{11}$ ); 129,9 ppm ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{12}$ ); 133,2 ppm ( $\text{C}_q$ ,  $\text{C}_9$ ); 135,6 ppm ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{10}$ )

**1,2-époxy-2-méthylbut-3-yne (88):**



$\text{C}_5\text{H}_6\text{O}$

Mm = 82,10

A une solution de 2-méthylbutèn-3-yne (5 mL; 52,2 mmol) dans 60 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre, à 0°C sous argon, est ajouté du *m*CPBA (9,86 g; 57,1 mmol; 1,1 éq.). La solution est agitée durant la nuit. A cette solution est ajoutée de l'hydrogénocarbonate de sodium solide (5,27 g; 62,7 mmol; 1,2 éq.) et la solution est agitée pendant 3 h. Une solution saturée aqueuse d' $\text{NaHCO}_3$  (20 mL) est ajoutée et les phases organiques sont extraites avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Les phases organiques sont réunies puis séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées. Le brut obtenu est distillé pour obtenir le produit volatile désiré ( $T_{\text{éb.}} = 70\text{-}75^\circ\text{C}$ ).

- **m = 2,17g (Rendement 51%)** liquide incolore volatile

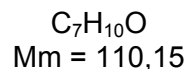
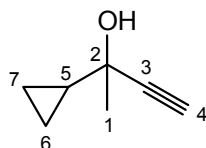
- **RMN  $^1\text{H}$  (300MHz)  $\text{CDCl}_3$ :**

1,52 ppm (d; 3H;  $J=0,8$  Hz)  $\text{H}_5$   
 2,27 ppm (s; 1H)  $\text{H}_4$   
 2,71 ppm (d; 1H;  $J=5,6$  Hz)  $\text{H}_1$   
 2,98 ppm (qd; 1H;  $J=0,7$  Hz  $J=5,6$  Hz)  $\text{H}_1$

- **RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz)  $\text{CDCl}_3$ :**

22,6 ppm ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_5$ ); 46,8 ppm ( $\text{C}_q$ ,  $\text{C}_2$ ); 55,1 ppm ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_1$ ); 70,3 ppm ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ );  
 83,1 ppm ( $\text{C}_q$ ,  $\text{C}_3$ ).

**2-cyclopropylbutan-3-yn-2-ol (90) :**



Sous argon, dans un montage bicol équipé d'un réfrigérant et d'une ampoule à addition, est ajoutée à une suspension de magnésium (7,216 g; 296,9 mmol; 1,85 éq.) dans 20 mL de THF anhydre, une solution de bromure d'éthyle (23 mL; 308 mmol; 1,92 éq.) solubilisée dans 40 mL de THF anhydre. La température est contrôlée (25°C) par un bain de glace.

Sous argon, dans un tricol, muni d'un réfrigérant, d'un diffuseur et d'une ampoule à addition, de l'acétylène est bullé dans 280 mL de THF anhydre (l'acétylène passe au préalable dans un piège à -78°C) pendant 1h à -30°C.

La solution d'organomagnésien est transvasée dans l'ampoule à addition du tricol (resolubiliser l'organomagnésien au sèche-cheveux si celui-ci précipite à T.A. dans le THF).

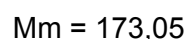
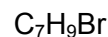
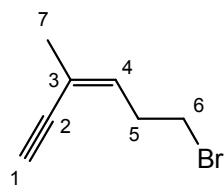
Le bain à -30°C est retiré. Et l'organomagnésien est additionné goutte à goutte à la solution d'acétylène sur une période d'1h, tout en maintenant un flux d'acétylène. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 5 min.

Une solution de cyclopropylméthylcétone (15 mL; 160,1 mmol) dans 15 mL de THF anhydre est ajoutée lentement au milieu réactionnel. La solution est agitée pendant 1h. à T.A. tout en maintenant un flux d'acétylène. Le milieu réactionnel est hydrolysé à 0°C par l'ajout de 250 mL d'une solution saturée aqueuse de  $NH_4Cl$ . La phase organique est extraite par de l' $Et_2O$ , lavée avec de l'eau distillée, séchée sur  $MgSO_4$ , filtrée puis concentrée. Le liquide obtenu est purifié par distillation sous pression réduite d'une trompe à eau ( $T_{éb.} = 65°C$ ).

- **m = 8,85g (Rendement 52%)**                      liquide incolore
- **RMN  $^1H$  (300MHz)  $CDCl_3$ :**  
 0,31-0,45 ppm (m; 3H;)  $H_5$  et  $H_7$   
 0,47-0,55 ppm (m; 1H;)  $H_6$   
 1,02-1,07 ppm (m; 1H)  $H_6$   
 1,47 ppm (s; 3H)  $H_1$   
 2,28 ppm (s; 1H)  $H_4$   
 2,69 ppm (s; 1H) OH
- **RMN  $^{13}C$  (75MHz)  $CDCl_3$ :**  
 2,2 ppm et 1,6 ppm ( $CH_2$ ;  $C_6$  et  $C_7$ ); 21,5 ppm ( $CH$ ;  $C_5$ ); 29,6 ppm ( $CH_3$ ;  $C_1$ );  
 65,6 ( $C_q$ ;  $C_2$ ); 71,6 ppm ( $CH$ ;  $C_4$ ); 85,0 ppm ( $C_q$ ;  $C_3$ )



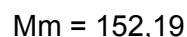
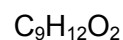
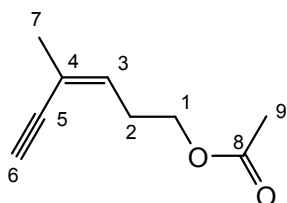
**(Z)-6-bromo-3-méthylhex-3-èn-1-yne (91) :**



Dans un ballon sous argon, contenant de 2-cyclopropylbut-3-yn-2-ol (5,09 g; 46,2 mmol) sont ajoutés lentement 18,2 mL d'acide bromhydrique 48% (162 mmol, 3,5 éq.) en refroidissant par un bain d'eau glacée. La solution est suivie par CCM. Quand la réaction est finie, de l'hexane (20 mL) et de l'eau distillée (20 mL) sont ajoutés. La phase est extraite avec de l'hexane, lavée avec une solution aqueuse à 10% de  $\text{NaHCO}_3$ , puis lavée encore avec de l'eau distillée. La phase organique est ensuite séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrée puis concentrée. Le produit est conservé au congélateur sous argon.

- **m = 7,40g (Rendement 93%)** liquide jaune
- **RMN  $^1\text{H}$  (300MHz)  $\text{CDCl}_3$ :**  
 1,85 ppm (dt; 3H;  $J=1,3\text{Hz}$ )  $\text{H}_7$   
 2,80 ppm (qt; 2H;  $J=1,2\text{ Hz}$ ;  $J=7,1\text{Hz}$ )  $\text{H}_5$   
 3,13 ppm (bs; 1H)  $\text{H}_1$   
 3,37 ppm (t; 2H;  $J=7,0\text{Hz}$ )  $\text{H}_6$   
 5,76 ppm (b. qt; 1H;  $J=1,5\text{Hz}$ ;  $J=7,2\text{Hz}$ )  $\text{H}_4$
- **RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz)  $\text{CDCl}_3$ :**  
 135,3 ppm (CH;  $\text{C}_4$ ); 120,1 ppm ( $\text{C}_q$ ;  $\text{C}_3$ ); 82,3 ppm ( $\text{C}_q$ ;  $\text{C}_2$ ); 81,6 ppm (CH;  $\text{C}_1$ );  
 33,7 ppm ( $\text{CH}_2$ ;  $\text{C}_6$ ); 31,7 ppm ( $\text{CH}_2$ ;  $\text{C}_5$ ); 22,9 ppm ( $\text{CH}_3$ ;  $\text{C}_7$ ).

**(Z)-1-acétoxy-4-méthylhex-3-èn-5-yne (92) :**

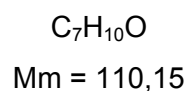
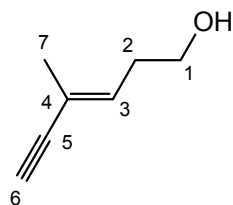


Dans une solution une solution de bromo ényne **91** (7,403 g; 42,8 mmol) dans 20 mL d'acide acétique est ajouté de l'acétate de potassium (8,48 g; 86,4 mmol; 2 éq.). Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant la nuit (la solution prend une coloration brunâtre avec un précipité de bromure de potassium). La solution est refroidie, puis versée dans un bain d'eau distillée glacée (50 mL). Après 3 extractions successives avec 25 mL d' $\text{Et}_2\text{O}$ , la phase organique est lavée avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (100 mL) jusqu'à obtenir un dégazage total. Ensuite la phase organique est lavée avec de l'eau distillée, séchée sur



- **RMN  $^1\text{H}$  (300MHz)  $\text{CDCl}_3$ :**  
1,52 ppm (s; 3H)  $\text{H}_7$   
1,85-2,11 ppm (m; 2H)  $\text{H}_2$   
2,04 ppm (s; 3H)  $\text{H}_9$   
2,36 ppm (s; 1H)  $\text{H}_6$   
2,94 ppm (dd, 1H,  $J=5,7$  Hz;  $J=6,3$  Hz)  $\text{H}_3$   
4,17-4,30 ppm (m; 2H)  $\text{H}_1$
- **RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz)  $\text{CDCl}_3$ :**  
21,0 ppm ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_9$ ); 23,0 ppm ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_7$ ); 29,8 ppm ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_2$ ); 52,0 ppm ( $\text{C}_q$ ,  $\text{C}_4$ );  
61,2 ppm ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_3$ ); 61,9 ppm ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_1$ ); 72,9 ppm ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_6$ ); 81,3 ppm ( $\text{C}_q$ ,  $\text{C}_5$ );  
171,0 ppm ( $\text{C}_q$ ,  $\text{C}_8$ )

**(E)-4-méthylhex-3-èn-5-yn-1-ol (94 = 36):**



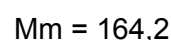
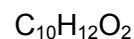
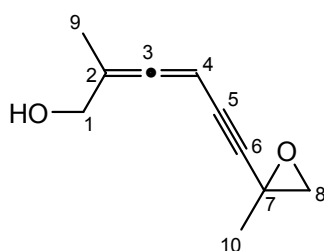
**Le composé a été obtenu selon les protocoles décrits pour la synthèse de 36.**

- **Rf = 0,31** ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$  : 96/4)  
**Rf = 0,28** (cHex/AcOEt : 4/1)
- **RMN  $^1\text{H}$  (300MHz)  $\text{CDCl}_3$ :**  
1,56 ppm (s; 1H) OH  
1,83 ppm (td; 3H;  $J=0,9$  Hz  $J=1,6$  Hz)  $\text{H}_7$   
2,33-2,42 ppm (qt; 2H;  $J=0,9$  Hz;  $J=6,6$  Hz)  $\text{H}_2$   
2,79 ppm (s; 1H)  $\text{H}_6$   
3,67 ppm (dt; 2H;  $J=4,0$ Hz;  $J=6,5$  Hz)  $\text{H}_1$   
5,95 ppm (qt; 1H;  $J=1,6$  Hz  $J=7,6$  Hz)  $\text{H}_3$
- **RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz)  $\text{CDCl}_3$ :**  
17,2 ppm ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_7$ ); 32,0 ppm ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_2$ ); 61,7 ppm ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_1$ ); 74,2 ppm ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_6$ );  
86,4 ppm ( $\text{C}_q$ ,  $\text{C}_5$ ); 119,6 ppm ( $\text{C}_q$ ,  $\text{C}_4$ ); 135,2 ppm ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_3$ )





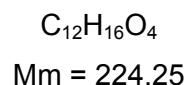
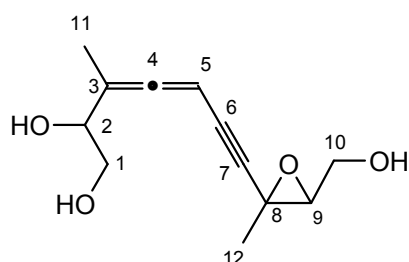
**7,8-époxy-2,7-diméthylocta-2,3-dièn-5-yn-1-ol (97):**



A une solution de 1,2-époxy-2-méthylbut-3-yne **88** (500 mg; 6,1 mmol) dans 20 mL de DMF anhydre, sont ajoutés successivement de la diéthylamine (1,35 mL; 13,3 mmol; 2,1 éq.) et de l'iodure de cuivre (125 mg; 0,66 mmol; 0,11 éq.). La solution est agitée pendant 1 h. (La solution passe de la couleur jaune clair au brun). Le milieu réactionnel est dilué dans de l'Et<sub>2</sub>O (15 mL) suivi de l'ajout d'une solution saturée aqueuse de NH<sub>4</sub>Cl (20 mL). Les phases sont extraites avec de l'Et<sub>2</sub>O. La phase aqueuse bleue est extraite avec 3×10 mL d'Et<sub>2</sub>O. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée puis concentrée. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (Hex/AcOEt : 7/3).

- **m** = 0,132 g (**Rendement** 66%) Huile jaune
- **Rf** = 0,26 (Hex/AcOEt : 7/3)
- **Spectre de Masse (APCI):**  $m/z = 147 [MH-H_2O]^+$ ;  $165 [MH]^+$ ;  $188 [MH+Na]^+$ .
- **IR (NaCl; cm<sup>-1</sup>):** 881; 1049; 1089; 1274; 1330; 1380; 1455; 1925; 2251; 3306.
- **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) CDCl<sub>3</sub>:**
  - 1,56 ppm (d; 3H; J=0,8Hz) H<sub>10</sub>
  - 1,62 ppm (s; 1H) OH
  - 1,76 ppm (td; 3H; J=0,6Hz; J=2,9Hz) H<sub>9</sub>
  - 2,78 ppm (dbs; 1H; J=6,3Hz) H<sub>8</sub>
  - 3,03 ppm (qd; 1H; J=0,7Hz; J=5,6Hz) H<sub>8</sub>
  - 4,08 ppm (td; 2H; J=2,9Hz; J=6,3Hz) H<sub>1</sub>
  - 5,45 ppm (m; 1H) H<sub>4</sub>
- **RMN <sup>13</sup>C (75MHz) CDCl<sub>3</sub>:**
  - 15,07 et 15,08 ppm (CH<sub>3</sub>, C<sub>9</sub>); 22,9 ppm (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>); 47,8 ppm (C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>);
  - 55,7 ppm (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>); 63,5 ppm (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>); 75,5 ppm (C<sub>q</sub>, C<sub>5</sub>); 76,7 ppm (CH, C<sub>4</sub>);
  - 88,9 ppm (C<sub>q</sub>, C<sub>6</sub>); 103,3 ppm (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>); 209,0 ppm (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>)

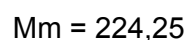
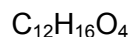
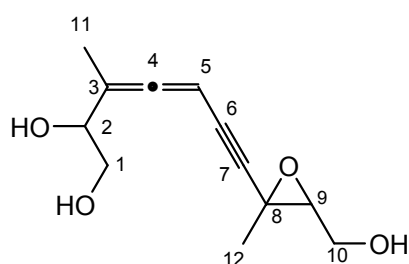
**Cis 8,9-époxy-3,8-diméthyldéca-3,4-dièn-6-yn-1,2,10-triol (98):**



A une solution de *cis* 2,3-époxy-3-méthylpent-4-yn-1-ol **83** (250 mg; 2,23 mmol) dans 25 mL de DMF anhydre, sont ajoutés successivement de la diéthylamine (460  $\mu$ L; 4,46 mmol; 2,1  $\text{eq.}$ ) et de l'iodure de cuivre (42 mg; 0,22 mmol; 0,1  $\text{eq.}$ ). La solution est agitée pendant 3 h. Le milieu réactionnel est dilué dans de l'AcOEt (15 mL) suivi de l'ajout d'une solution saturée aqueuse de  $NH_4Cl$  (20 mL). Les phases sont extraites avec de l'AcOEt. La phase aqueuse bleue est extraite avec 3 $\times$ 10 mL d'AcOEt. La phase organique est séchée sur  $MgSO_4$ , filtrée puis concentrée. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (Hex/AcOEt : 1/1 à AcOEt pur).

- **m** = 162 mg (**Rendement** 65%)                      huile visqueuse ambrée
- **Rf** = 0,41 (AcOEt : pur)
- **Spectre de Masse (APCI)** :  $m/z$  = 177; 195; 207  $[MH-H_2O]^+$ ; 225  $[MH]^+$ .
- **IR (NaCl;  $cm^{-1}$ )**: 881; 1050; 1090; 1329; 1382; 1454; 1925; 2365; 3338.
- **RMN  $^1H$  (300MHz)  $CD_3OD$** :  
 1,51 (bd; 3H;  $J=0,9$  Hz)  $H_{12}$   
 1,76 (bd; 3H;  $J=3,0$ Hz)  $H_{11}$   
 3,05 (ddd; 1H;  $J=0,8$ Hz  $J=4,8$ Hz  $J=5,8$ Hz)  $H_9$   
 3,49-3,61 ppm (m; 2H)  $H_1$   
 3,61-3,80 ppm (ddd; 2H;  $J=4,9$ Hz  $J=10$ Hz  $J=14,2$ Hz)  $H_{10}$   
 4,06-4,11 ppm (m; 1H)  $H_2$   
 5,43-5,49 ppm (m; 1H)  $H_5$
- **RMN  $^{13}C$  (75MHz)  $CH_3OD$** :  
 13,12 et 13,28 ppm ( $CH_3$ ,  $C_{11}$ ); 22,26 ppm ( $CH_3$ ,  $C_{12}$ ); 52,0 ppm ( $C_q$ ,  $C_8$ );  
 61,5 ppm ( $CH_2$ ,  $C_{10}$ ); 64,13 et 64,17 ppm ( $CH_2$ ,  $C_1$ ); 64,27 ppm ( $CH$ ,  $C_9$ );  
 72,48 et 72,53 ppm ( $CH$ ,  $C_2$ ); 74,52 et 74,66 ppm ( $CH$ ,  $C_5$ );  
 77,64 et 77,71 ppm ( $C_q$ ,  $C_6$ ); 85,87 et 85,98 ppm ( $C_q$ ,  $C_7$ );  
 102,69 et 102,78 ppm ( $C_q$ ,  $C_3$ ); 209,94 et 210,08 ppm ( $C_q$ ,  $C_4$ )

**Trans 8,9-époxy-3,8-diméthyldéca-3,4-dièn-6-yn-1,2,10-triol (99):**

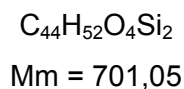
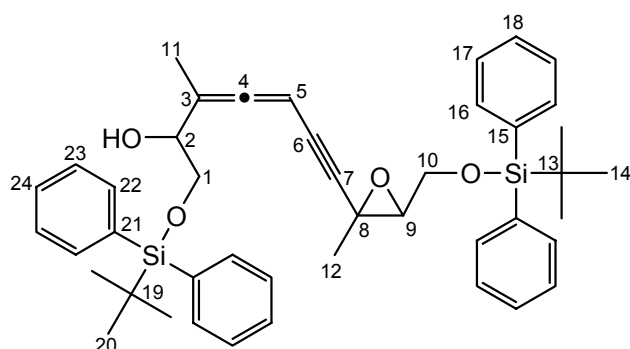


A une solution de *trans* 2,3-époxy-3-méthylpent-4-yn-1-ol **85** (250 mg; 2,23 mmol) dans 25 mL de DMF anhydre, sont ajoutés successivement de la diéthylamine (460  $\mu$ L; 4,46 mmol; 2,1 éq.) et de l'iodure de cuivre (42 mg; 0,22 mmol; 0,1 éq.). La solution est agitée pendant 3 h. Le milieu réactionnel est dilué dans de l'AcOEt (20 mL) suivi de l'ajout d'une solution saturée aqueuse de  $NH_4Cl$  (15 mL). Les phases sont extraites avec de l'AcOEt. La phase aqueuse bleue est extraite avec 3 $\times$ 10 mL d'AcOEt. La phase organique est séchée sur  $MgSO_4$ , filtrée puis concentrée. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (Hex/AcOEt : 1/1 à AcOEt pur).

- **m** = 155 mg (**Rendement** 62%)                      huile visqueuse ambrée
- **Rf** = 0,46 (AcOEt pur)
- **Spectre de Masse (APCI):**  $m/z = 177; 189; 207,1 [MH-H_2O]^+; 225 [MH]^+$ .
- **IR (NaCl;  $cm^{-1}$ ):** 881; 1050; 1090; 1330; 1380; 1454; 1926; 2481; 3338.
- **RMN  $^1H$  (300MHz)  $CD_3OD$ :**
  - 1,48 ppm (d; 3H;  $J=0,8Hz$ )  $H_{12}$
  - 1,75 et 1,76 ppm (d; 3H;  $J=2,9Hz$ )  $H_{11}$  et  $H_{11\text{ dia}}$
  - 3,21 ppm (dd; 1H;  $J=5,5Hz$ )  $H_9$
  - 3,49-3,70 ppm (m; 4H)  $H_1$  et  $H_{10}$
  - 4,05-4,12 ppm (m; 1H)  $H_2$
  - 5,41-5,57 ppm (m; 1H)  $H_5$
- **RMN  $^{13}C$  (75MHz)  $CD_3OD$ :**
  - 13,1 et 13,3 ppm ( $CH_3$ ;  $C_{11}$ ); 17,4 ppm ( $CH_3$ ;  $C_{12}$ ); 51,0 ppm ( $C_q$ ;  $C_8$ );
  - 59,5 ppm ( $CH_2$ ;  $C_{10}$ ); 64,1 ppm ( $CH_2$ ;  $C_1$ ); 64,2 ppm ( $CH$ ;  $C_9$ );
  - 72,49 et 72,54 ppm ( $CH$ ;  $C_2$ ); 74,5 et 74,7 ppm ( $CH$ ;  $C_5$ );
  - 75,07 et 75,14 ppm ( $C_q$ ;  $C_6$ ); 90,0 et 89,1 ppm ( $C_q$ ;  $C_7$ ); 102,6 et 102,7 ppm ( $C_q$ ;  $C_3$ );
  - 209,9 et 210,1 ppm ( $C_q$ ,  $C_4$ )



**Cis 1,10-bis(tert-Butyldiphénylsilyloxy)-8,9-époxy-3,8-diméthyldéca-3,4-dièn-6-yn-2-ol (100):**

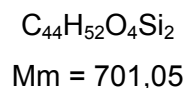
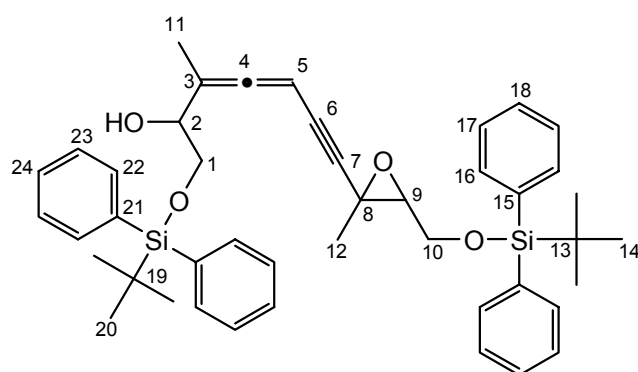


A une solution de *cis tert*-butyldiphénylsilyloxy éthynoxyrane **84** (213 mg; 0,61 mmol) dans 15 mL de DMF anhydre, sont ajoutés successivement de la diéthylamine (140  $\mu$ L; 1,36 mmol; 2,2  $\text{eq.}$ ) et de l'iodure de cuivre (14 mg; 0,107 mmol; 0,12  $\text{eq.}$ ). La solution est agitée pendant 3 h. Le milieu réactionnel est dilué dans de l' $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) suivi de l'ajout d'une solution saturée aqueuse de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (15 mL). Les phases sont extraites avec de l' $\text{Et}_2\text{O}$ . La phase aqueuse bleue est extraite avec  $3 \times 10$  mL d' $\text{Et}_2\text{O}$ . La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée puis concentrée. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (Hex/AcOEt : 9/1).

- **m** = 0,137 g (**Rendement** 64%) mélange de diastéréoisomères  
Huile jaune
- **R<sub>f</sub>** = 0,23 (Hex/AcOEt : 9/1)
- **Spectre de Masse (FAB)** :  $m/z$  (%) = 124 (38); 135 (100); 197 (45); 366 (3); 424 (8); 723  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (4).
- **IR (NaCl;  $\text{cm}^{-1}$ )**: 613; 702; 735; 822; 909; 1113; 1427; 1472; 1958; 2248; 3440.
- **RMN  $^1\text{H}$  (300MHz)  $\text{CDCl}_3$** :  
1,10 et 1,11 ppm (s; 18H)  $\text{H}_{14}$  et  $\text{H}_{20}$   
1,52-1,54 ppm (m; 3H)  $\text{H}_{12}$   
1,66-1,70 ppm (m; 3H)  $\text{H}_{11}$   
2,56-2,63 ppm (m; 1H) OH  
3,15 ppm (dd; 1H;  $J=5,2$  Hz)  $\text{H}_9$   
3,65-3,82 ppm (m; 2H)  $\text{H}_1$   
3,86-4,00 ppm (m; 2H)  $\text{H}_{10}$   
4,11-4,21 ppm (m; 1H)  $\text{H}_2$   
5,27-5,33 ppm (m; 1H)  $\text{H}_5$   
7,38-7,78 ppm (m; 20H)  $\text{H}_{16}$ ;  $\text{H}_{17}$ ;  $\text{H}_{18}$ ;  $\text{H}_{22}$ ;  $\text{H}_{23}$  et  $\text{H}_{24}$

- RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz)  $\text{CDCl}_3$ :**  
 14,83 et 14,72 ppm ( $\text{CH}_3$ ;  $\text{C}_{11}$ ); 19,35 ppm ( $\text{C}_q$ ;  $\text{C}_{13}$  et  $\text{C}_{19}$ ); 23,35 ppm ( $\text{CH}_3$ ;  $\text{C}_{12}$ );  
 26,88 et 26,94 ppm ( $\text{CH}_3$ ;  $\text{C}_{14}$  et  $\text{C}_{20}$ ); 52,45; 52,43 et 52,40 ppm ( $\text{C}_q$ ;  $\text{C}_8$ );  
 63,87 ppm ( $\text{CH}_2$ ;  $\text{C}_{10}$ ); 64,79 ppm ( $\text{CH}$ ;  $\text{C}_9$ ); 65,97 ppm ( $\text{CH}_2$ ;  $\text{C}_1$ );  
 72,14 et 72,23 ppm ( $\text{CH}$ ;  $\text{C}_2$ ); 76,22; 76,48 et 76,50 ppm ( $\text{CH}$ ;  $\text{C}_5$ );  
 77,4 ppm ( $\text{C}_q$ ;  $\text{C}_6$ ); 86,78; 86,81 et 86,83 ppm ( $\text{C}_q$ ;  $\text{C}_7$ );  
 102,63; 102,93 et 102,94 ppm ( $\text{C}_q$ ;  $\text{C}_3$ ); 127,79 et 127,91 ppm ( $\text{CH}$ ;  $\text{C}_{17}$  et  $\text{C}_{23}$ );  
 129,79 et 129,99 ppm ( $\text{CH}$ ;  $\text{C}_{18}$  et  $\text{C}_{24}$ ); 133,02 ppm ( $\text{C}_q$ ;  $\text{C}_{15}$  et  $\text{C}_{21}$ );  
 135,64 et 135,68 ppm ( $\text{CH}$ ;  $\text{C}_{16}$  et  $\text{C}_{22}$ ); 209,88; 209,85 et 209,80 ppm ( $\text{C}_q$ ;  $\text{C}_4$ )

**Trans 1,10-bis(tert-Butyldiphénylsilyloxy)-8,9-époxy-3,8-diméthyldéca-3,4-diène-6-yn-2-ol (101) :**

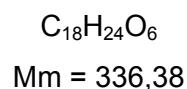
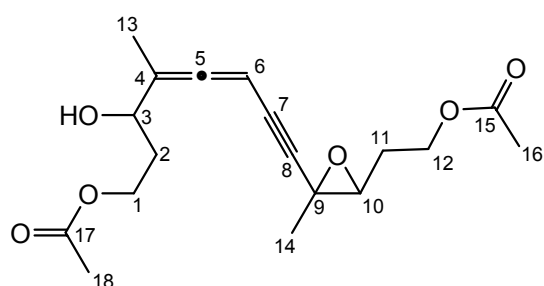


A une solution de *trans tert*-butyldiphénylsilyloxy éthynyloxirane **86** (500 mg; 1,15 mmol) dans 30 mL de DMF anhydre, sont ajoutés successivement de la diéthylamine (260  $\mu\text{L}$ ; 2,52 mmol; 2,2 éq.) et de l'iodure de cuivre (24 mg; 0,13 mmol; 0,11 éq.). La solution est agitée pendant 2 h 30 (La solution passe de la couleur jaune clair au brun). Le milieu réactionnel est dilué dans de l' $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL) suivi de l'ajout d'une solution saturée aqueuse de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL). Les phases sont extraites avec de l' $\text{Et}_2\text{O}$ . La phase aqueuse bleue est extraite avec 3 $\times$ 10 mL d' $\text{Et}_2\text{O}$ . La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée puis concentrée. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (Hex/ $\text{AcOEt}$  : 9/1).

- m** = 0,243 g (**Rendement** 60%) mélange de diastéréoisomères  
 Huile jaune
- Rf** = 0,20 (Hex/ $\text{AcOEt}$  : 4/1)
- Spectre de Masse (FAB):**  $m/z$  (%) = 135 (100); 197 (48); 424 (4); 723 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  (3).
- IR (NaCl;  $\text{cm}^{-1}$ ):** 823; 1113; 1428; 1471; 1957; 2234; 3426.

- RMN <sup>1</sup>H (300MHz) CDCl<sub>3</sub>:**  
 1,08 et 1,09 ppm (s, 18H) H<sub>14</sub>  
 1,33 et 1,34 ppm (bs; 3H) H<sub>12</sub>  
 1,70; 1,71 et 1,72 ppm (bs; 3H) H<sub>11</sub>  
 2,65-2,81 ppm (s; 1H) OH  
 3,38-3,43 ppm (m; 1H) H<sub>9</sub>  
 3,66-3,82 ppm (m; 3H) H<sub>17</sub> et H<sub>10</sub>  
 3,85-3,99 ppm (m; 1H) H<sub>1</sub>  
 4,14-4,21 ppm (m; 1H) H<sub>2</sub>  
 5,41-5,45 ppm (m; 1H) H<sub>5</sub>  
 7,37-7,77 ppm (m; 20H) H<sub>16</sub>; H<sub>17</sub>; H<sub>18</sub>; H<sub>22</sub>; H<sub>23</sub> et H<sub>24</sub>
- RMN <sup>13</sup>C (75MHz) CDCl<sub>3</sub>:**  
 14,85; 14,89 et 14,90 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>11</sub>); 18,55 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>12</sub>);  
 19,27 et 19,32 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>13</sub> et C<sub>19</sub>); 26,81 et 26,91 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>14</sub> et C<sub>20</sub>);  
 51,29 et 51,31 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>8</sub>); 62,12 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>10</sub>); 64,34 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>9</sub>);  
 65,95 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>); 72,16 et 72,24 ppm (CH; C<sub>2</sub>); 75,34 et 75,29 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>6</sub>);  
 76,52 et 76,38 ppm (CH; C<sub>5</sub>); 89,85 et 89,88 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>7</sub>);  
 102,75 et 102,93 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>3</sub>); 127,84 et 127,88 ppm (CH; C<sub>17</sub> et C<sub>23</sub>);  
 129,88 et 129,96 ppm (CH; C<sub>18</sub> et C<sub>24</sub>); 133,01 et 133,03 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>15</sub> et C<sub>21</sub>);  
 135,61 et 135,65 ppm (CH; C<sub>22</sub> et C<sub>16</sub>);  
 209,79; 209,81; 209,87 et 209,90 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>4</sub>)

**Cis 1,12-diacétoxy-9,10-époxy-4,9-diméthyl dodéca-4,5-diène-7-yn-3-ol (102):**

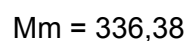
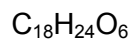
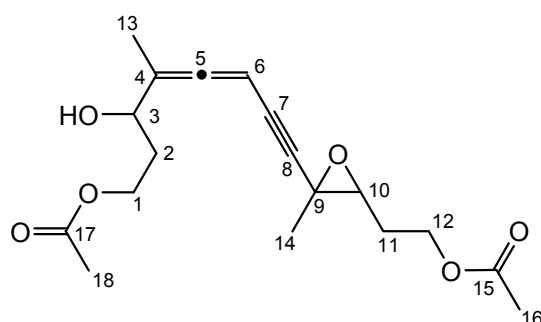


A une solution de *cis* 1-acétoxy-3,4-époxy-4-méthylhex-5-yne **93** (403 mg; 2,4 mmol) dans 50 mL de DMF anhydre, sont ajoutés successivement de la diéthylamine (0,610 mL; 5,92 mmol; 2,4 éq.) et de l'iodure de cuivre (59 mg; 0,31 mmol; 0,12 éq.). La solution est agitée pendant 2 h 45 (La solution passe de la couleur jaune clair au brun). Le milieu réactionnel est dilué dans de l'Et<sub>2</sub>O (15 mL) suivi de l'ajout d'une solution saturée aqueuse de NH<sub>4</sub>Cl (20 mL). Les phases sont extraites avec de l'Et<sub>2</sub>O. La phase aqueuse bleue est extraite avec 3×10 mL d'Et<sub>2</sub>O. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée puis

concentrée. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (Hex/AcOEt : 4/1 à 6/4).

- **m** = 0,249 g (**Rendement** 62%) mélange de diastéréoisomères  
Huile jaune visqueuse
- **Rf** = 0,1 (Hex/AcOEt : 4/1)  
**Rf** = 0,4 (Hex/AcOEt : 6/4)
- **Spectre de Masse (FAB):**  $m/z$  (%) = 143 (10); 259 (10); 277 [M-OAc]<sup>+</sup> (3); 319 [M-OH]<sup>+</sup> (10); 359 [M+Na]<sup>+</sup> (100).
- **IR (NaCl; cm<sup>-1</sup>):** 1045; 1244; 1366; 1732; 1953; 2253; 2974; 3459.
- **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) CDCl<sub>3</sub>:**  
1,52 ppm (d; 3H; J=0,7Hz) H<sub>14</sub>  
1,72-1,76 ppm (m; 3H) H<sub>13</sub>  
1,78-1,92 ppm (m; 2H) H<sub>2</sub>  
1,95-2,04 ppm (m; 2H) H<sub>11</sub>  
2,02 ppm (s; 3H) H<sub>16</sub>  
2,03 ppm et 2,04 ppm (s; 3H) H<sub>18</sub>  
2,90 ppm (s; 1H) OH  
2,95 ppm (dd; 1H; J=6,0 Hz) H<sub>10</sub>  
4,08-4,26 ppm (m; 4H) H<sub>17</sub>, H<sub>3</sub> et H<sub>12</sub>  
4,29-4,38 ppm (m; 1H) H<sub>1</sub>  
5,33-5,37 ppm et 5,37-5,42 ppm (m; 1H) H<sub>6</sub>
- **RMN <sup>13</sup>C (75MHz) CDCl<sub>3</sub>:**  
13,7; 13,8; 14,0; 14,7 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>13</sub>); 21,0 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>16</sub> et C<sub>18</sub>);  
23,2 ppm (CH<sub>3</sub>; C<sub>14</sub>); 29,8 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>11</sub>); 33,8; 33,9; 34,0; 34,1 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>2</sub>);  
52,9 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>9</sub>); 61,3 ppm (CH<sub>2</sub>; C<sub>1</sub> et C<sub>12</sub>); 62,6 et 62,7 ppm (CH; C<sub>10</sub>);  
69,1; 69,3 ppm (CH; C<sub>3</sub>); 75,7; 75,8; 76,4 ppm (CH; C<sub>6</sub>);  
77,8; 77,85; 77,9; 78,0 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>7</sub>); 86,9; 87,0 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>8</sub>);  
104,7; 104,9; 105,4; 105,6 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>4</sub>); 171,2; 171,4 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>15</sub> et C<sub>17</sub>);  
209,2; 209,4; 209,6; 209,7 ppm (C<sub>q</sub>; C<sub>5</sub>)

**Trans 1,12-diacétoxy-9,10-époxy-4,9-diméthyl dodéca-4,5-diène-7-yn-3-ol (103):**



A une solution de *trans* 1-acétoxy-3,4-époxy-4-méthylhex-5-yne **96** (100 mg; 0,59 mmol) dans 10 mL de DMF anhydre, sont ajoutés successivement de la diéthylamine (125  $\mu$ L; 1,2 mmol; 2 éq.) et de l'iodure de cuivre (12 mg; 0,06 mmol; 0,1 éq.). La solution est agitée pendant 2 h. (La solution passe de la couleur jaune clair au brun). Le milieu réactionnel est dilué dans de l'Et<sub>2</sub>O (10 mL) suivi de l'ajout d'une solution saturée aqueuse de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL). Les phases sont extraites avec de l'Et<sub>2</sub>O. La phase aqueuse bleue est extraite avec 3×10 mL d'Et<sub>2</sub>O. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée puis concentrée. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (Hex/AcOEt : 4/1 6/4).

- **m = 54 mg (Rendement 54%)** mélange de diastéréoisomères  
Huile jaune visqueuse
- **Rf = 0,15** (Hex/AcOEt : 4/1)  
**Rf = 0,35** (Hex/AcOEt : 6/4)
- **Spectre de Masse (FAB):**  $m/z$  (%) = 143 (9); 224 (5); 259 (10); 277 [M-OAc]<sup>+</sup> (5); 319 [M-OH]<sup>+</sup> (12); 359 [M+Na]<sup>+</sup> (100).
- **IR (NaCl; cm<sup>-1</sup>):** 649; 733; 909; 1043; 1246; 1366; 1732; 1953; 2253; 2964; 3458.
- **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) CDCl<sub>3</sub>:**  
1,49 ppm (d; 3H; J=0,9Hz) H<sub>14</sub>  
1,75-1,76 ppm (bd; 3H; J=2,9Hz) H<sub>13</sub>  
1,78-1,97 ppm (m; 4H) H<sub>2</sub> et H<sub>11</sub>  
2,04 ppm (s; 3H) H<sub>16</sub>  
2,06 ppm (s; 3H) H<sub>18</sub>  
2,10-2,32 ppm (s; 1H) OH  
3,23 ppm (dd; 1H; J=5,5 Hz J=6,8 Hz) H<sub>10</sub>  
4,11-4,29 ppm (m; 5H) H<sub>3</sub> H<sub>12</sub> et H<sub>1</sub>  
5,37-5,43 ppm (m; 1H) H<sub>6</sub>

- **RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz)  $\text{CDCl}_3$ :**  
14,31; 14,35 ppm ( $\text{CH}_3$ ;  $\text{C}_{13}$ ); 18,4 ppm ( $\text{CH}_3$ ;  $\text{C}_{14}$ );  
20,9; 21,0 ppm ( $\text{CH}_3$ ;  $\text{C}_{18}$  et  $\text{C}_{16}$ ); 27,9 ppm ( $\text{CH}_2$ ;  $\text{C}_{11}$ ); 34,0; 34,1 ppm ( $\text{CH}_2$ ;  $\text{C}_2$ );  
51,2 ppm ( $\text{C}_q$ ;  $\text{C}_9$ ); 61,3 ppm ( $\text{CH}_2$ ;  $\text{C}_1$  et  $\text{C}_{12}$ ); 62,1 ppm ( $\text{CH}$ ;  $\text{C}_{10}$ );  
69,25; 69,28 ppm ( $\text{CH}$ ;  $\text{C}_3$ ); 75,17; 75,19 ppm ( $\text{C}_q$ ;  $\text{C}_7$ );  
76,33; 76,34; 76,5 ppm ( $\text{CH}$ ;  $\text{C}_6$ ); 90,0; 90,1 ppm ( $\text{C}_q$ ;  $\text{C}_8$ );  
105,0; 105,1; 105,2 ppm ( $\text{C}_q$ ;  $\text{C}_4$ ); 171,0; 171,3 ppm ( $\text{C}_q$ ;  $\text{C}_{15}$  et  $\text{C}_{17}$ );  
209,2; 209,3 ppm ( $\text{C}_q$ ;  $\text{C}_5$ )

---

## **CONCLUSION GENERALE**

---





Le motif 1,3-ényne se retrouve couramment dans la nature sous forme de molécules plus ou moins complexes. Il apparaît également dans divers composés de synthèse. Compte tenu des applications thérapeutiques possibles et des applications en chimie des matériaux, de nombreuses synthèses ont été décrites.

Dans un premier temps, nous avons rappelé des méthodes connues pour préparer le motif 1,3-ényne. En particulier nous avons montré que ce motif est facilement et couramment obtenu par des couplages  $sp-sp^2$  catalysés par des complexes de palladium.

Dans la seconde partie, l'objectif de notre travail a été la synthèse de substances naturelles contenant ce motif 1,3-ényne. Nous avons choisi les métabolites terpéniques issus des algues *Caulerpa taxifolia* et *Caulerpa prolifera* pour leurs potentiels biologiques. Pour ces synthèses, nous avons utilisé de nombreuses techniques de couplage  $sp-sp^2$  et d'alkylation carbone-carbone. A l'issue de ces réactions, 4 métabolites mono, di et sesquiterpéniques naturels et une molécule non naturelle ont pu être obtenus. Nous avons également établi un mode opératoire conduisant à la préparation d'une série de métabolites lipidiques au motif 1-acétoxy-but-2-ène.

La dernière partie de ce travail a été axée sur l'utilisation de molécules 1,3-énynes vers des molécules au motif polyinsaturé plus complexe. Des époxyallénynols ont été obtenues par une nouvelle réaction catalysée par l'iodure de cuivre en présence de diéthylamine dans le diméthylformamide. Cette réaction procède par ouverture d'époxyde selon une réaction  $SN_2'$ . Ainsi, nous avons mis en évidence la première voie catalytique d'accès à des époxyallénynols sans formation préalable d'organométalliques.

Nous avons ainsi montré que le motif 1,3-ényne est un motif polyvalent, qui peut être transformé en systèmes plus complexes, comme des substances naturelles mais aussi des nouvelles molécules non-naturelles de type époxyallénynol.



## **RESUME**

Le motif 1,3-ényne est un motif couramment rencontré en chimie organique. On le retrouve aussi bien dans des molécules d'origine naturelle que dans des molécules synthétiques. Leurs applications vont de la chimie thérapeutique aux sciences des matériaux.

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à la synthèse de molécules comportant ce motif avec comme objectif principal l'accès à des métabolites polyinsaturés issus des algues méditerranéennes *Caulerpa taxifolia* et *Caulerpa prolifera*.

Dans un premier temps, la synthèse totale de deux produits naturels (Taxifolione et Taxifolial D) a été préparée selon plusieurs voies dont une en deux étapes. La surprenante configuration *E* de Taxifolial D a été confirmée après synthèse et comparaison de son stéréoisomère *Z*.

Dans un deuxième temps, deux autres substances naturelles (Taxifolial A et un métabolite lipidique de *Caulerpa prolifera*) ont été préparées à partir d'un diénynal commun et des fragments Est par réaction d'alkylation par transmétallation ou par réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi.

D'autre part, l'étude d'une nouvelle réaction d'éthynyloxiranes issus d'1,3-ényne a été réalisée. Les éthynyloxiranes peuvent être transformés en époxyallénynols en présence de quantité catalytique d'iodure de cuivre et diéthylamine. Il s'agit de la première voie catalytique d'accès à une nouvelle famille d'allènes fonctionnalisés.

### **Mots-clés**

*Caulerpa taxifolia*, *Caulerpa prolifera*, terpènes, motif 1,3-ényne, transmétallation, Nozaki-Hiyama-Kishi, éthynyloxiranes, allènes

### **Laboratoire d'accueil :**

Laboratoire de Synthèse et Réactivité Organique

LC 3, UMR 7177

Institut Le Bel

Université Louis Pasteur

67033 STRASBOURG