



THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par *l'Université Toulouse III - Paul Sabatier*
Discipline ou spécialité : *Chimie Moléculaire*

Présentée et soutenue par *Dounia EL ARFAOUI*
Le *06 décembre 2013*

Titre : *Polyynes- polyols naturels : Synthèse, dérivation et évaluation de nouveaux pharmacophores*

JURY

Michel BALTAS Professeur, Université Paul Sabatier, Toulouse. Examineur
Adam DAICH Professeur, Université du Havre. Rapporteur
Mohamed AKSSIRA Professeur, FST Mohammedia. Rapporteur
El Mestafa EL HADRAMI Professeur FST Fès. Invité
Yves GENISSON Docteur, Université Paul Sabatier Toulouse. Directeur de thèse
Abdeslem BEN-TAMA Professeur, FST Fès. Directeur de thèse
Remi CHAUVIN Professeur, Université Paul Sabatier, Toulouse. Co-directeur

Ecole doctorale : *Sciences de la Matière*
Unité de recherche : *UPR 8241 et UMR5068*
Directeur(s) de Thèse : *Yves GENISSON, Abdeslem BEN-TAM*

Remerciements

Ce travail a été réalisé au Laboratoire SPCMIB (Synthèse et Physico-Chimie de Molécules d'Intérêt Biologique) à Toulouse et au Laboratoire de LCOA (Chimie Organique Appliquée) à Fès, dans le cadre d'une thèse en cotutelle entre l'Université Paul Sabatier de Toulouse et la Faculté des Sciences et Techniques de Fès. Je remercie le directeur du SPCMIB Monsieur Michel BALTAS et le directeur du LCOA Monsieur Abdeslam BEN-TAMA de m'avoir accueilli dans leurs laboratoires, ainsi que l'ensemble des personnes avec qui j'ai eu le plaisir de travailler pendant plus de quatre ans.

Je tiens à adresser mes remerciements les plus sincères à tous ceux qui ont contribué à l'aboutissement de ce travail et les mots que je pourrais écrire ne sont pas à la hauteur de ce que je peux ressentir à votre égard. A commencer par mes directeurs de thèse, le Docteur Yves GENISSON, le Professeur Abdeslam BEN-TAMA et mes co-directeurs les Professeurs El Mestafa EL HADRAMI et Remi CHAUVIN qui ont bien voulu m'intégrer dans leurs équipes et pour leur grande bienveillance à mon égard. Je tiens à vous exprimer ici ma gratitude et mon profond respect. Vos nobles qualités humaines et les conseils que vous n'avez cessé de me prodiguer durant ce travail m'ont permis de gagner en rigueur aussi bien sur le plan technique que sur le plan scientifique. Sans vous ce travail n'aurait pas été le même. Je vous remercie pour votre immense aide, votre soutien et vos encouragements et je vous exprime ma profonde reconnaissance.

Il m'est particulièrement agréable d'exprimer ma sincère gratitude et mes remerciements aux Professeurs Adam DAICH, Mohamed AKSSIRA et Fouad OUZZANI CHAHDI qui m'ont fait l'honneur d'accepter d'être rapporteurs de ce travail et de faire partie du jury de soutenance.

Je tiens à remercier également les autres membres du jury qui ont bien accepté de juger mon travail.

Je tiens à remercier Madame Isabelle FABING et Madame Chantal ZEDDE pour avoir réalisé les analyses HPLC chiral.

Je remercie Madame Céline FRONGIA et Madame Valérie LOJOIS pour avoir accepté d'effectuer les tests biologiques à l'Institut des Technologies Avancées en Sciences du Vivant (ITAV) de Toulouse. Je remercie également Monsieur Arnaud SAMSON et Monsieur

Frédéric AUSSEIL pour avoir effectué les tests biologiques au Laboratoire Pierre Fabre de Toulouse.

J'associe à ces remerciements toute l'équipe "SANTé" du laboratoire SPCMIB pour sa sympathie et pour toute l'aide qu'elle a pu m'apporter au cours de ma thèse. Un merci particulier à Madame Cécile BAUDOIN-DEHOUX et Madame Stéphanie BALLEREAU pour leurs conseils. Merci également à Madame Marie-Rose MAZIERES et Monsieur Jean-Christophe PLAQUEVENT pour leurs gentilleses et leurs disponibilités.

Merci à tous mes amis et collègues en France et au Maroc. En particulier, je remercie Mohammed OUKESSOU et Emiliano ZAPATA-MACHIN.

Enfin, un grand merci à ma famille, ma maman, mon père, mes sœurs et mes frères, merci d'être présents à mes côtés et de croire en moi... La fierté que j'ai vue dans vos yeux, ça n'a pas de prix.

Sommaire

Remerciements	3
Introduction générale.....	7
Chapitre I : Eponges marines et produits naturels polyacétyléniques.....	13
I. Les éponges marines	15
1. Généralités	15
2. Une riche source de métabolites	15
3. Quelques exemples de polyacétylènes extraits d'éponges marines et leurs propriétés	17
II. Les polyacétylènes extraits d'éponges du genre <i>Petrosia</i> sp. : pétrocortyne A et molécules apparentées.....	19
1. Pétrocortyne A.....	20
2. Structure de la pétrocortyne A.....	20
3. Activités biologiques de la pétrocortyne A et du didéoxypétrosynol.....	21
4. Synthèse de la pétrocortyne A.....	29
5. Synthèse de dideoxypétrosynol A	38
6. Synthèse de la duryne.....	40
7. Synthèse de l'adociacétylène B	42
III. Les polyacétylènes extraits de l'éponge <i>Cribrachalina vasculum</i>	43
1. Présentation	43
2. Configuration des alcools acétyléniques extraits de <i>C. Vasculum</i>	44
3. Activités biologiques	46
4. Synthèses totales du (<i>E</i>)-icos-4-en-1-yn-3-ol.....	47
IV. Conclusion	54
Chapitre II : La réaction de Carriera	55
I. Introduction.....	57
II. Propriétés biologiques des énantiomères.....	58
III. Objectifs	61
IV. Rappels généraux sur la préparation d'alcools propargyliques	62
V. Synthèse d'alcools propargyliques par addition d'acétylures métalliques sur un aldéhyde.	64
1. Méthodes d'addition asymétrique d'un acétylure sur un aldéhyde ne faisant pas intervenir le Zn	65
2. Utilisation de la méthode au triflate de zinc (II) : réaction de Carriera.....	70
3. Applications et limites de la réaction de Carriera en synthèse totale de polyacétylènes marins	82
4. Cas d'échec de la réaction de Carreira dans la synthèse de produits naturels marins :	84
5. Autres exemples d'utilisation de la réaction de Carriera en synthèse totale de produits naturels.....	86
VI. Résultats et discussion	89
1. Synthèse des précurseurs et du dialcynylcarbinol sous forme racémique.....	89
2. Utilisation de la réaction de Carriera pour préparer le dialcynylcarbynol	91
3. Détermination des excès énantiomériques	98
4. Synthèse des alcynyl-alcénylcarbinols	102
5. Synthèse de dialcénylcarbinols.....	103
VII. Conclusion	104
Chapitre III : La réaction de Noyori.....	107

I. Introduction.....	109
II. La réduction asymétrique de cétone	112
1. Hydrogénation de cétones fonctionnalisées par le BINAP et ses dérivés	112
2. Synthèse d'alcools propargyliques chiraux par réduction d'ynones	114
III. Réduction asymétrique des cétones par transfert d'hydrogène	118
1. Mécanisme du transfert d'hydrogène	119
2. Transfert d'hydrogène direct	119
3. Catalyseurs bifonctionnels métal-ligand	121
4. Origine de la stéréosélectivité	125
IV. Exemples de réduction énantiosélective des dérivés carbonylés par transfert asymétrique d'hydrogène	126
V. Application en synthèse de réductions asymétriques d'ynones par transfert d'hydrogène.....	131
VI. Résultats et discussion	136
1. Synthèse du (<i>S</i>)-heptadec-1-yn-3-ol	136
2. Tentative de synthèse de (<i>E</i>)-heptadec-4-en-1-yn-3-ol	140
VII. Conclusion	143
Chapitre IV : La réaction de Pu.....	145
I. Introduction.....	147
II. L'alkynylation énantiosélectivité de Pu	149
III. Applications	167
IV. Résultats et discussion	169
1. Synthèse de (<i>E</i>)-heptadec-4-en-1-yn-3-ol	169
2. Synthèse du (<i>E</i>)-icos-4-en-1-yn-3-ol.....	171
3. Synthèse de l'heptadec-4-yn-3-ol.....	175
4. Tentative de synthèse du (<i>Z</i>)-heptadec-4-en-1-yn-3-ol	176
5. Tentative de réaction de Glaser	178
V. Conclusion.....	179
Chapitre V : Tests biologiques	181
I. Introduction.....	183
II. Rappels sur la cytotoxicité des produits <i>Cribrochalina vasculum</i>	184
III. Résultats obtenus.....	185
1. Test de cytotoxicité sur HTC-116	185
2. Principe du test WST-1	185
3. Résultats	186
IV. Evaluations biologiques vis-à-vis des cellules HTC-116, A-375, A-549 et KG-1 ..	191
1. Principe du test par quantification de l'ATP	191
2. Résultats	191
V. Conclusion.....	193
Conclusion et perspectives	195
I. Conclusion	197
II. Perspectives	201
1. Dialcynylcarbinols et réaction de Carriera	201
2. Les alcényl-alcynylcarbinols et la réaction de Pu.	202
3. Tests biologiques	203
Partie expérimentale	205

Abréviation

AC	Acétyle (-C(O)CH ₃)
AMP	L'atrophie musculaire progressive
ATP	L'adénosine-5'-triphosphate
Ar	Aryle
BINOL	1,1'-bi-2-naphtol
BOC	Tert-Butyloxycarbonyl
Bn	Benzyle
Bz	Benzoyle
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
CSA	Acide comphosulfonique
DBU	1.8-Diazabicycloundec-7-ène
DCM	Dichlorométhane
DDQ	2.3-Dichloro-5.6-dicyano-1.4-benzoquinone
DHP	Dihydropyran
DIBAL	Hydruure de diisobutylaluminium
DIMPE	Diméthoxypolyethene glycol
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle Medium
DMF	Diméthylformamide
DME	Diméthoxyéthane
DMP	Dess-Martin periodinane
DMSO	Diméthylsulfoxyde
Et	Ethyle
FBS	Fluoro(sulfanylidene)borane
HGF/SF	Facteur de dispersion du facteur de croissance des hépatocytes
HMPA	Hexaméthylephosphoramide
HPLC	Chromatographie liquide haute performance
LDA	Diisopropylamidure de lithium
LPS	Lipopolysaccharide
IBX	Acide 2-Odoxybenzoïque
IFN- γ	L'interféron-gamma

<i>i</i> -Pr	Isopropyle
MTM	Méthylthiométhyl
NaBH ₄	Tétrahydruroborate de sodium
NaH	Hydruure de sodium
NaHMDS	Bis(triméthylsilyl)amide de sodium
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
NME	<i>N</i> -méthylephedrine
PCC	Chlorochromate de pyridinium
PDC	Pyridinium dichromate
PMB	<i>p</i> -Méthoxybenzyl
PMBCl	Chlorure de 4-méthoxybenzyle
PPTS	<i>p</i> -Toluènesulfonate de pyridinium
PTS	Tert-butyldiphénylsilyle
PTSA	Acide <i>p</i> -Toluènesulfonique
Pyr	Pyridine
RMPI1640	Roswell Park Memorial Institute medium
TBAF	Fluorure de tétrabutyl ammonium
TBAI	Iodure de tétrabutyl ammonium
TBDPSCI	Tert-butylchlorodiphénylsilane
TBDMSCI	Tert-Butyldiméthylchlorosilane
TBS	Tert-butyldiméthylsilyl
THF	Tétrahydrofuran
THP	Tétrahydropyrane
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Triméthylsilyl
TMSOTf	Triflate de triméthylsilyle
TNF	Le facteur de nécrose tumorale
SN	Substitution nucleophile
SV40	Virus simien 40

Résumé

La mer et l'océan constituent un réservoir de produits naturels bioactifs d'une immense diversité représentant une source d'inspiration presque infinie pour les chimistes à la recherche de nouveaux médicaments. Les lipides polyacétyléniques isolés d'éponges marines constituent notamment une famille fascinante de composés aux multiples activités biologiques connues depuis quelques décennies. Bien que le motif alcynylcarbinol chiral caractéristique de ces composés ait été identifié comme un pharmacophore possible pour la cytotoxicité, aucune étude visant à déterminer les relations structures-activités dans cette série n'avait été entreprise. Nous avons mis en œuvre une approche inédite basée la variation structurale systématique d'un squelette générique inspiré du (*E*)-icos-4-en-1-yn-3-ol, produit naturel antitumoral isolé de l'éponge *Cribrachalina Vasculum*. Grâce au développement d'approches de synthèse asymétrique performantes, plusieurs éléments de relation structure-activités ont été mis en évidence, débouchant sur l'identification de nouveaux pharmacophores pour la cytotoxicité. Les composés présentant un motif dialcynylcarbinol terminal se sont notamment à la fois montrés les plus accessibles. De façon remarquable, une influence déterminante de la configuration absolue du centre carbonil sur l'activité a aussi été observée, et ceci en faveur de la configuration absolue du centre carbonil sur l'activité a aussi été observée, et ceci en faveur de la configuration opposée à celle de plus fréquemment rencontrée dans la nature.

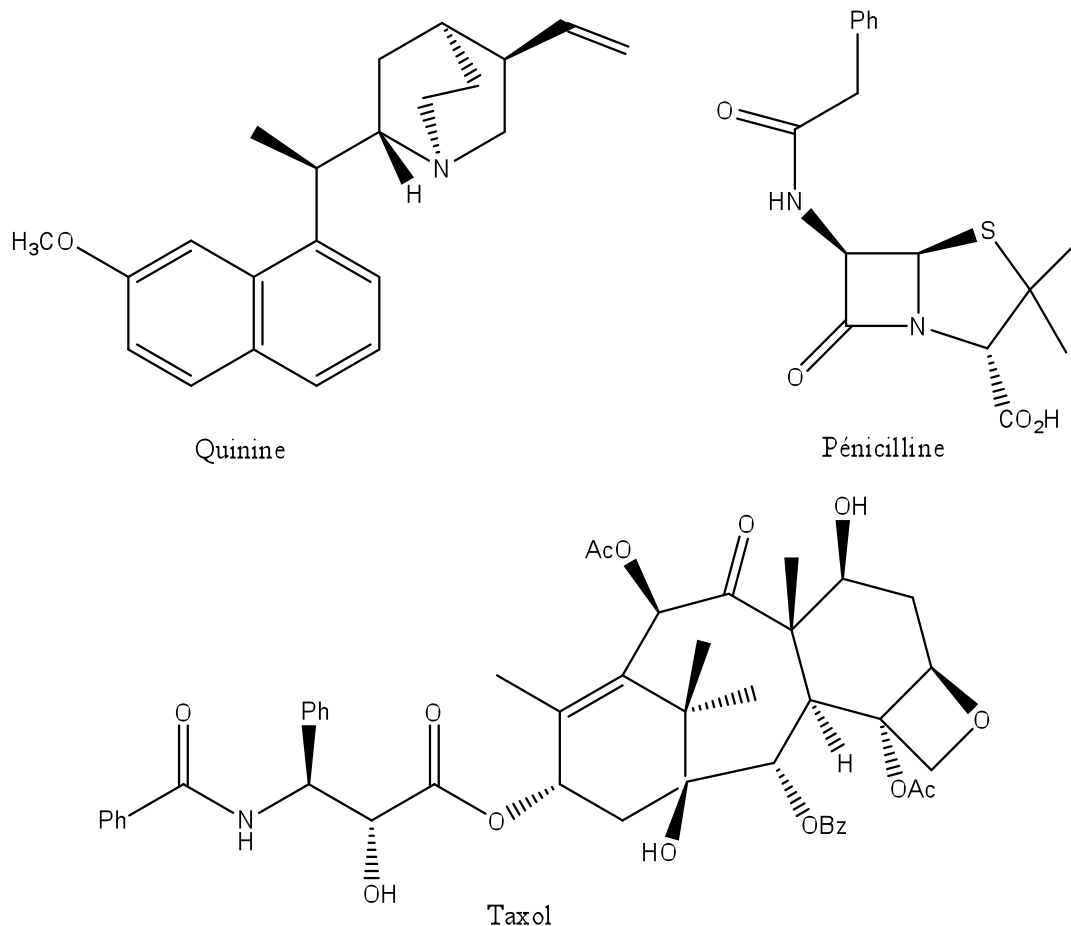
Mots clés: Synthèse asymétrique, carbinols, cytotoxicité, lipides, polyacétylène

Introduction générale

Les molécules biologiquement actives occupent aujourd'hui une place prépondérante dans notre société puisqu'elles sont à la base de nombreux principes actifs utilisés en pharmacie, cosmétique et parfumerie. L'origine de ces molécules peut être naturelle, semi-synthétique ou totalement synthétique.

60 % des composés anti-tumoraux et anti-inflammatoires approuvés, ou en voie de l'être, pour la période de 1989-1995 trouvent leurs origines parmi les produits naturels¹.

Citons quelques exemples célèbres comme la Quinine, isolée de *Quinquina* en 1820 et utilisée alors efficacement dans le traitement de la malaria². La pénicilline isolée quant à elle en 1928 est synthétisée par certaines espèces de moisissure du genre *Penicillium*, dont l'utilisation a permis d'allonger sensiblement l'espérance de vie humaine. Un autre exemple célèbre est le Paclitaxel (taxol)³ isolé de la plante *Taxus brevifolia* et actuellement utilisé dans le traitement de certaines formes de cancer.



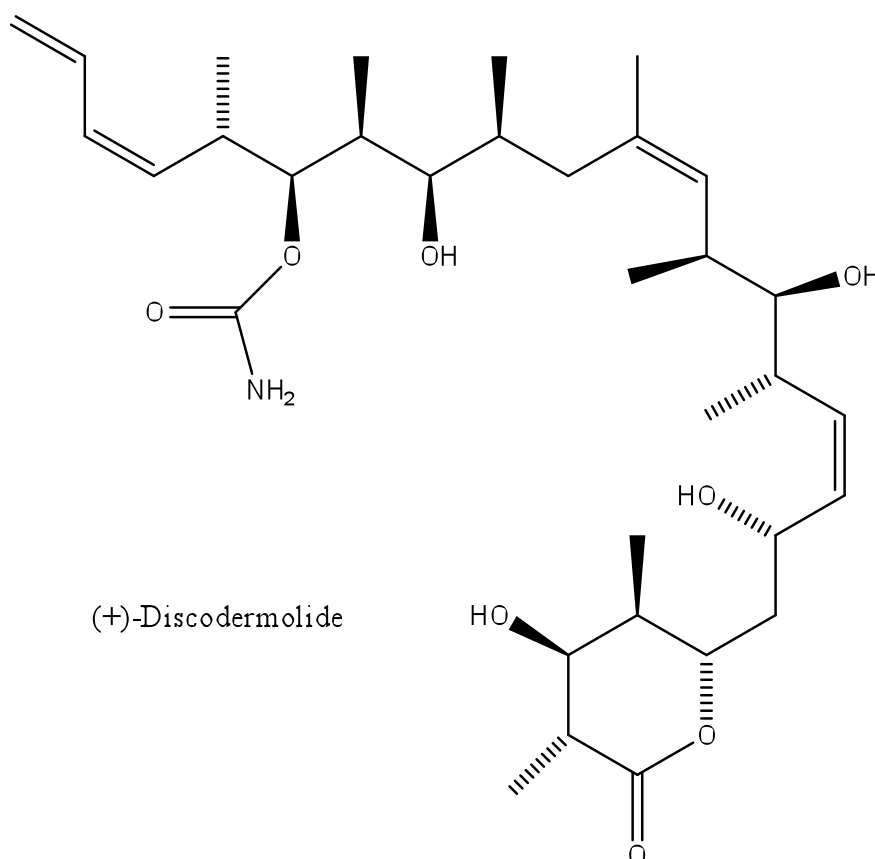
¹ Shu, M; Yaj, Y. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1053

² Clément Delaude, *Afrique : guérisseurs, plantes médicinales et plantes utiles*, Maisonneuve et Larose, **2005**, 319 p

³ Shiff, P. B; Fant, J; Horwitz, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325

Depuis la fin des années 1960, les produits extraits d'organismes marins suscitent un intérêt particulier. Ces produits possèdent souvent une forte cytotoxicité qui leur confère d'éventuelles propriétés anticancéreuses.

Citons par exemple, le (+)-discodermolide⁴ isolé d'éponges marines en 1990. Son mécanisme d'action, stoppant le développement cellulaire par la promotion de la formation de microtubules est similaire à celui du taxol, mais il a une activité supérieure à ce dernier.



Toutefois l'extraction des molécules de leur milieu naturel est souvent difficile, et, afin d'éviter un désastre écologique, il est nécessaire de mettre l'accent sur le rôle indispensable de la synthèse chimique. Celle-ci permet également d'accéder à des analogues dont les propriétés pourront être meilleures que celles de la molécule originale.

La synthèse catalytique énantioselective est quant à elle une méthode de choix pour synthétiser des molécules organiques chirales, puisqu'elle permet de créer de manière sélective ces molécules sous forme d'un seul énantiomère.

⁴ Smith, A. B; Condon, S. M; McCauley, J. A. *Acc- Chem. Res.* **1998**, 31, 35

Ce travail de thèse s'inscrit dans ce cadre général, puisqu'il a consisté à préparer par voie chimique des composés isolés d'éponges marines aux activités biologiques prometteuses. C'est pourquoi, avant de présenter le travail effectué, nous entamerons ce manuscrit par la présentation d'une étude bibliographique du milieu marin (Chapitre I), afin de tenter d'expliquer pourquoi celui-ci est devenu assez récemment la cible d'un si grand intérêt de la part des biologistes et des chimistes. Nous expliquerons donc la présence de métabolites bio-actifs dans l'océan, et leurs rôles. Cette revue permettra de mieux faire comprendre notre choix des alcynylcarbinols.

Dans un premier temps, nos travaux sont précédés de rappels bibliographiques sur les éponges marines et les produits naturels extraits de ces organismes marins (Chapitre I).

Nous avons ensuite utilisé l'addition asymétrique de Carriera pour la préparation de dialcynylcarbinols, d'alcényl-alcynylcarbinols et de dialcénylcarbinols analogues des produits d'origine marine (Chapitre II). L'hydrogénation catalytique asymétrique de Noyori de cétones prochirales a par la suite été utilisée pour préparer des alcynylcarbinols (Chapitre III). La synthèse d'alcényl-alcynylcarbinol naturel a alors été réalisée en utilisant l'addition asymétrique d'alcynes par la méthode de Pu (Chapitre IV). Enfin, dans le chapitre V, nous présenterons les tests biologiques réalisés sur plusieurs produits issus de ce travail de thèse. Ces résultats biologiques, ainsi que la chimie de synthèse des produits impliqués, font l'objet de recherches toujours en cours au laboratoire.

Chapitre I : Eponges marines et produits naturels polyacétyléniques

I. Les éponges marines

1. Généralités

Les éponges marines sont des invertébrés primitifs multicellulaires qui font partie de la biomasse marine depuis la période du cambrien inférieur (600.106 années). Elles sont présentes sur toute la planète et vivent dans de nombreux écosystèmes. Les éponges vivent souvent en symbiose avec des microorganismes. Il est généralement admis que le secret de leur longévité n'est pas simplement dû à leur adaptabilité mais également à l'efficacité de leurs mécanismes de défense et aux symbioses dont elles profitent largement. La relation entre les éponges et les symbiotes sont complexes.⁵ On attribue aux symbiotes plusieurs rôles possibles⁶. Dans la mesure où les éponges se nourrissent de microorganismes, il est possible que l'éponge tolère une colonie qui lui servirait de garde-manger. Il est également possible que ces colonies symbiotiques empêchent la colonisation de l'éponge par d'autres espèces. Les défenses physiques et comportementales sont rares chez les éponges. Pourtant, étant des organismes sessiles et mous, elles ont à faire face à un grand nombre de dangers, tels que la prédation, la compétition pour l'espace vital, ou encore l'infection par des microorganismes pathogènes. Si quelques unes sont pourvues de spicules calcaires aiguisés et coupants qui les protègent, la majorité d'entre elles vit dans des trous ou des crevasses pour se protéger des prédateurs. D'autres choisissent le camouflage en se couvrant de petits organismes. Pourtant, au vu du nombre incroyable de métabolites secondaires isolés de ces éponges, on peut supposer que la stratégie de défense chimique doit être de loin la plus courante.

2. Une riche source de métabolites

De nombreuses éponges sont toxiques pour de nombreux prédateurs⁷, en particulier celles isolées et caractérisées par l'homme sous les tropiques secondaires⁸. Les métabolites associés à cette toxicité peuvent être présents à de fortes concentrations, ce qui amène les spécialistes à penser qu'ils jouent un rôle biologique important.

La diversité structurale des métabolites secondaires d'éponges marines est remarquable. On trouve par exemple des terpènes, des acides aminés ou encore des polyacétylènes...

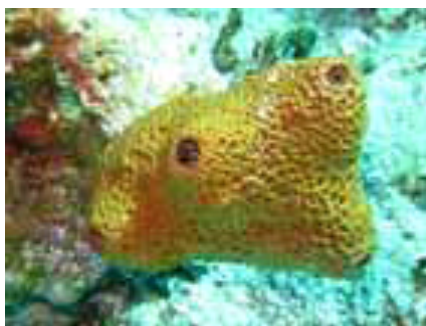
⁵ Dumdey, E. J; Blunt, J. W; Munro, M. H; Battershill, C. N; Page, M. J. In: *Sponge Sciences; Multidisciplinary Perspectives*, Watanabe, Y; Fusetani, N, eds, Tokyo, Springer-Verlag, pp 353.

⁶ Faulkner, D. J; Unson, M. D; Bewgley, C. A. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1983

⁷ Green, G. *Mar. Biol.* **1977**, *40*, 207

⁸ Braekman, J. C; Daloze, D; Moussiaux, B; Stoller, C; Deneubourg, F. *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 509

Il est intéressant de constater que, pour une même espèce, la protection des individus dépend des conditions de vie de chacun d'eux. Par exemple, l'éponge *Crambe crambe* est mieux armée chimiquement et possède des concentrations nettement supérieures en métabolites cytotoxiques lorsqu'elle vit dans l'obscurité qu'à la lumière.



Lissodendoryx



Crambe crambe

Dans le cas de l'éponge *Lissodendoryx*, il a été observé que la concentration en halichondrine B (un métabolite bioactif) varie nettement selon la saison et la profondeur. Cette capacité à stimuler ou ralentir la production de métabolites secondaires est un facteur important pour qui veut élever des éponges en vue d'une récolte de métabolites.

Cependant, on ignore encore si les éponges produisent elles-mêmes la totalité de ces métabolites ou si ceux-ci sont synthétisés par les microorganismes vivant en symbiose avec elles. Un vif débat anime donc actuellement la communauté scientifique spécialisée. Il est proposé que l'éponge puisse assimiler et stocker les substances contenues dans sa nourriture quotidienne. La réalité est certainement entre ces deux hypothèses, certains métabolites ayant été isolés à la fois dans les colonies de microorganismes et dans les éponges. Les études à venir trancheront. Mais le nombre croissant de métabolites isolés de colonies de microorganismes associés aux éponges peut inciter à penser que ceux-ci ne sont pas étrangers à l'incroyable diversité structurale des métabolites secondaires isolés à ce jour. La biosynthèse des produits marins est un sujet très étudié depuis quelques années⁹.

⁹ Garson, M. J. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1699

3. Quelques exemples de polyacétylènes extraits d'éponges marines et leurs propriétés

Seul que de nombreux des produits marins doués d'activités biologiques aient été décrits, le rôle biologique d'un un petit nombre d'entre eux a été étudié.

Les polyacétylènes regroupent de nombreux métabolites d'éponges marines. Ceux qui possèdent un ou plusieurs carbones asymétriques constituent une classe fascinante de composés qui a inspiré une étude théorique sur leurs plus grandes chances d'apparition dans la nature¹⁰. Il a été démontré que les produits naturels avec un ou plusieurs centres asymétriques sont présents en proportion plus élevée dans la nature. Ainsi, les chercheurs ont été intrigués par l'asymétrie de la nature et des stratégies ont été développées pour synthétiser des molécules asymétriques avec une plus grande efficacité¹¹. Voici quelques exemples représentatifs.

Il a été montré que le pétrosynol, isolé de l'éponge *Petrosia sp*¹², possède quatre centres asymétriques, inhibe la transcriptase inverse du VIH (Schéma 1).

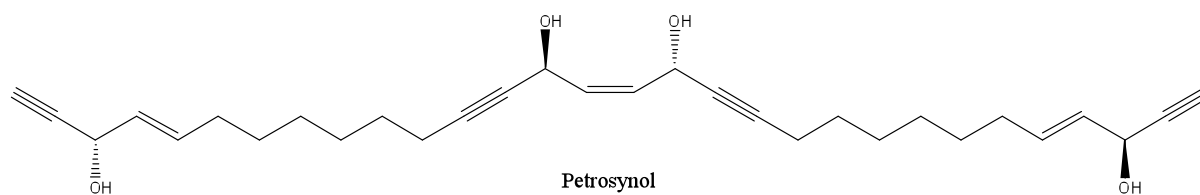


Schéma 1

De la même façon, une famille d'adociacétylènes a été isolée de l'éponge *Adocia sp*¹³. Des tests ont montré que ces composés présentent une forte cytotoxicité vis-à-vis des cellules P388, A-549, HT-29 et les cellules de mélanome MEL-28 (Schéma 2). Ainsi, des études ont été menées sur la synthèse d'adociacétylènes B par le groupe de Trost en 2006¹⁴.

¹⁰ Voloshchuk, N. S; Farina, O. R; Wauchope, M; Kiprowska, P; Haberfield, A. G. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 1141

¹¹ Boger, D. L. *Modern Organic Synthesis*, TSRI Press, La Jolla, CA, **1999**, 431

¹² Anjaneyulu, A. S; Rao, G. V. *J. Indian Chem. Soc.* **1997**, 74, 272

¹³ Kobayashi, M; Mahmud, T; Tajima, H; Wang, W; Aoki, S; Nakagawa, S; Mayumi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 44, 720

¹⁴ Trost, B. M; Heiss, A. H. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4461

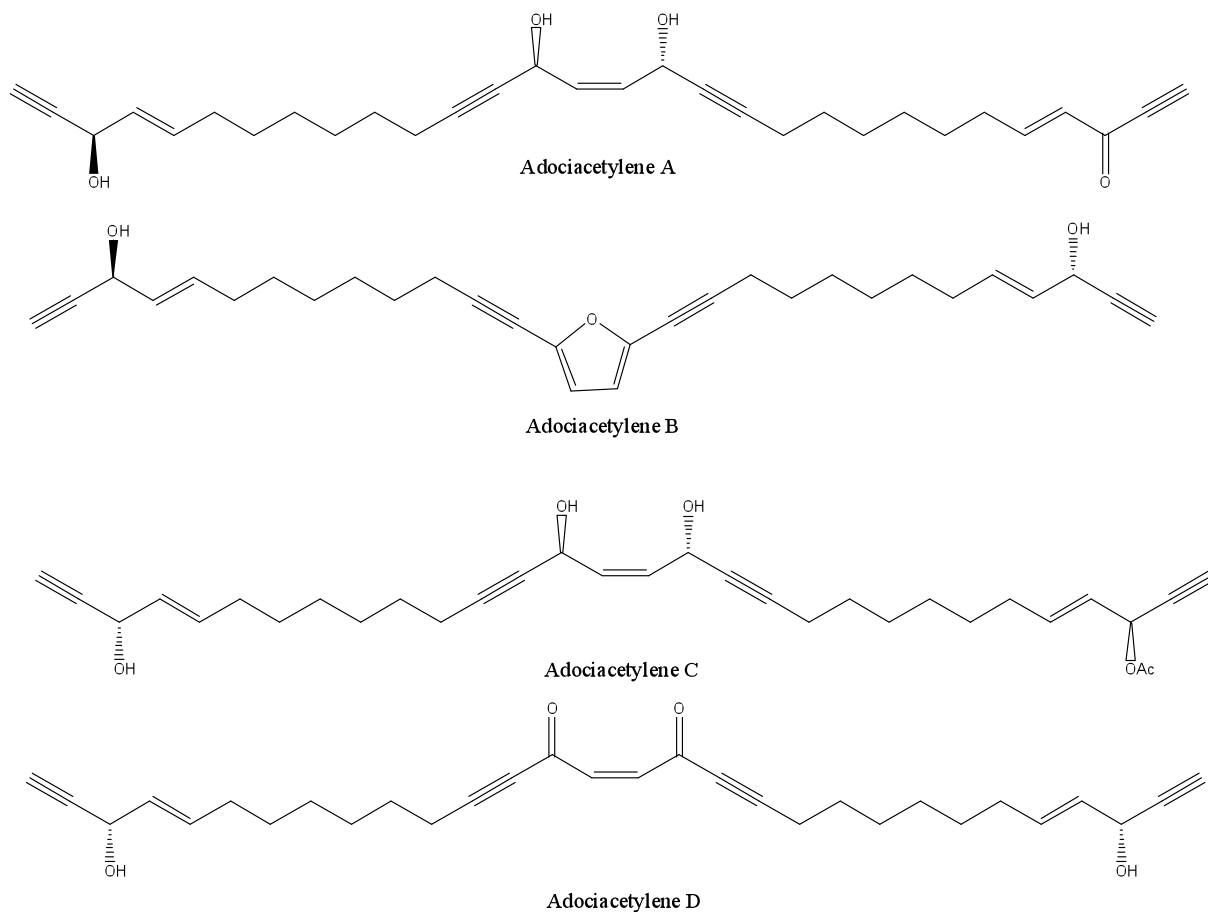
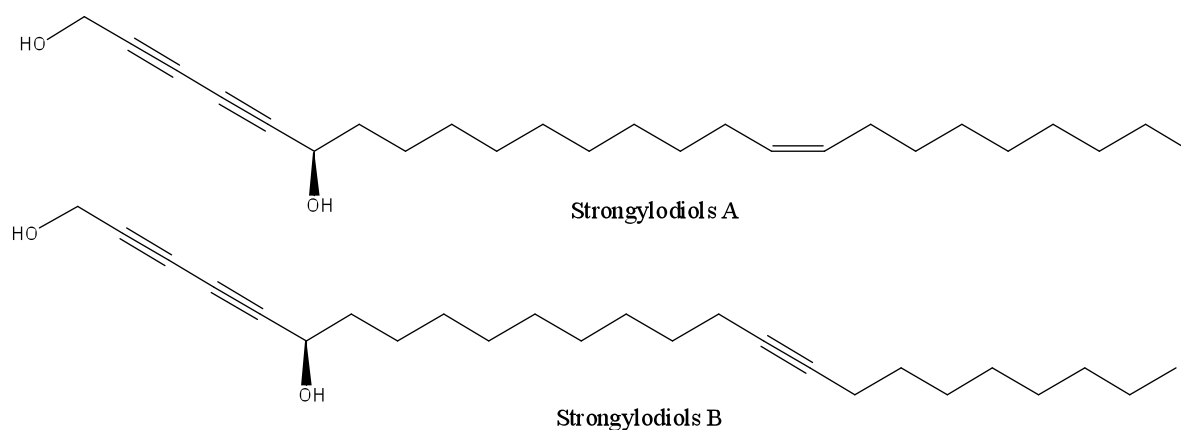


Schéma 2

D'autres études ont permis de synthétiser les strongyloidiols A-B en 2004¹⁵ (Schéma 3). Ces produits présentant une cytotoxicité remarquable vis-à-vis des cellules MOTL-4, IMR-90 et DLD-1.



¹⁵ Kirkham, J. E. D; Courtney, T. D; Lee, V; Baldwin, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5645

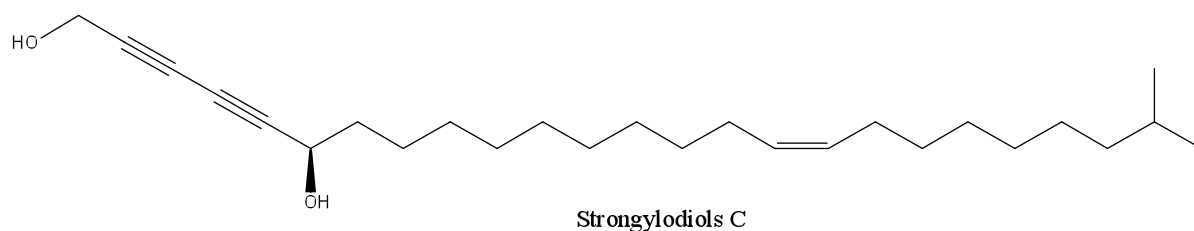


Schéma 3

II. Les polyacétylènes extraits d'éponges du genre *Petrosia* sp. : pétrocortyne A et molécules apparentées.

Des nombreux produits naturels ont été isolés à partir d'éponges marines¹⁶. Ces produits naturels présentent souvent des activités biologiques remarquables, ce qui rend leurs structures intéressantes pour le développement de nouveaux agents chimiothérapeutiques. Plus de 50 polyacétylènes biologiquement actifs caractérisés par de longues chaînes alkyles linéaires ont été isolés à partir de l'éponge marine *Petrosia* sp. (Schéma 4).

Les composés isolés de l'éponge marine *Petrosia* sp. ont été nommés à partir du nom de l'éponge comme les pétrocortynes¹⁷, les pétroformynes¹⁸ et les didéoxypétrosynols¹⁹.

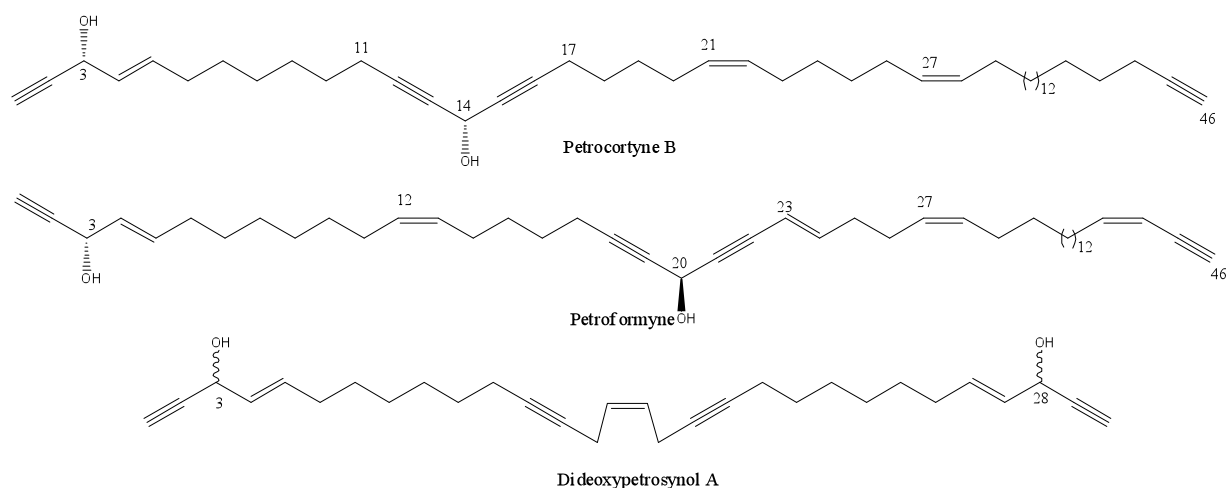


Schéma 4

¹⁶ Kim, D. k; Lee, M. Y; Lee, H. S; Lee, D. S; Lee, J. R; Lee, B. J; Jung, J. H. *Cancer Lett.* **2002**, *185*, 95

¹⁷ Seo, Y; Cho, K. W; Rho, J. R; Shin, J; Sim, C. J. *Tetrahedron.* **1998**, *54*, 447

¹⁸ Guo, Y; Gavagnin, M; Trivellone, E; Cimino, G. *Tetrahedron.* **1994**, *50*, 13261

¹⁹ Kim, J. S; Im, K. S; Jung, J. H; Kim, Y. L; Kim, J; Shim, C. J; Lee, C.O. *Tetrahedron.* **1998**, *54*, 3151

Ces composés sont constitués généralement d'un squelette carboné linéaire de 30 à 47 atomes de carbone entrecoupés des groupes fonctionnels comprenant des alcènes *E* ou *Z*, des alcynes et des groupes hydroxyles.

1. Pétrocortyne A

La pétrocortyne A appartient à la famille des pétrocortynes A-D, de nouveaux composés lipidiques isolés de l'éponge *Petrosia sp.* à Komun Island par Shin et ses collaborateurs en 1998. Environ 70 mg de (3*R*,14*R*)-pétrocortyne A (Schéma 5) ont été isolés.¹⁷

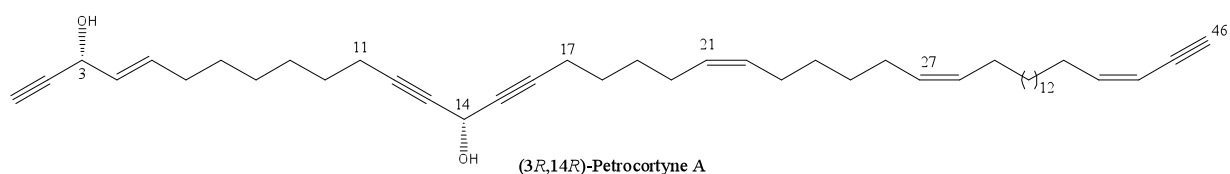


Schéma 5

En 1999, Jung et ses collaborateurs ont rapporté une autre forme de pétrocortyne, la (3*S*,14*S*)-pétrocortyne A, cette dernière a été isolée aussi de l'éponge *Petrosia sp.*²⁰ Ils ont isolé environ 142 mg de (3*S*,14*S*)-pétrocortyne A.

2. Structure de la pétrocortyne A

Les (3*S*,14*S*) et (3*R*,14*R*)-pétrocortyne A, ont été analysées par les méthodes de spectroscopie d'IR, de RMN du ¹H et du ¹³C.

La pétrocortyne A est constituée de quatre doubles liaisons et d'une longue chaîne alkyle, sans groupe méthyle ou d'autre ramification. Les structures partielles de la pétrocortyne A présentées dans le Schéma 6 ont été identifiées grâce à l'étude des spectres de RMN 2D et la géométrie des doubles liaisons *E* et *Z* a été déterminée par RMN de ¹H et ¹³C.¹⁷

²⁰ Kim, J. S; Lim, Y. J; Im, K. S; Jung, J. H; Shim, C. J; Lee, C. O; Hong, J; Lee, H. J. *Nat. Prod.* **1999**, 62, 554

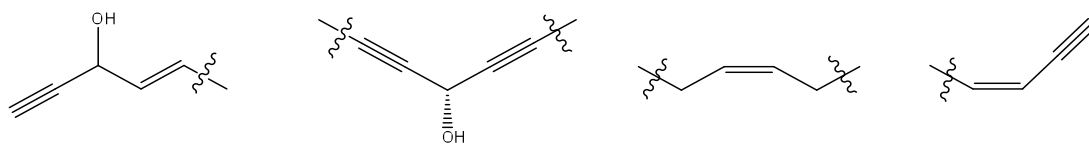


Schéma 6

La configuration du diol (C₃-C₁₄) de la pétrocortyne a été déterminée par l'analyse en RMN du ¹H et ¹³C avec la technique des esters de Mosher²¹. En effet, le pouvoir rotatoire de la (3*R*,14*R*)-pétrocortyne est de +6.4° et celui de la (3*S*,14*S*)-pétrocortyne est +10.8° ; les rotations optiques des deux énantiomères devraient cependant donner deux valeurs de grandeur égale et de signe opposées. En conséquence, l'attribution de la configuration des deux produits naturels isolés peut être incorrecte.

La configuration du C₃ peut être attribuée par synthèse d'une paire de diastéréoisomères d'esters de Mosher suivi d'une analyse en RMN ¹H. Mais cette méthode d'analyse de Mosher n'est pas fiable pour l'attribution de la configuration du C₁₄ de la pétrocortyne A, car ce centre est difficile à attribuer par cette méthode en raison du plan de symétrie locale en C₁₄ et de l'absence de proton liés directement à des atomes de carbone adjacents au C₁₄.

Depuis la découverte des pétrocortynes et didéoxypétrosynols de nombreuses équipes ont ainsi isolé et travaillé sur ces deux produits naturels. L'activité biologique de ces différentes molécules a été étudiée et les résultats sont présentés ci-après.

3. Activités biologiques de la pétrocortyne A et du didéoxypétrosynol

Il ressort des études *in vitro* que les pétrocortynes A-D et le didéoxypétrosynol possèdent un large spectre d'activités contre des cibles biologiques diverses. La plus importante de ces propriétés reste l'activité anticancéreuse, partagée par les autres dérivés polyacétylènes isolés des éponges marines.

3.1 Relations structure-activité

Diverses pétrocortynes ont été isolées²² (Schéma 7) par le groupe de recherche de Shin en 1998, après extraction au méthanol de l'éponge *Petrosia sp.*

²¹ Ohtani, I; Kusumi, T; Kashman, Y; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092

²² Shin, J; Seo, Y; Cho, K.. *W. J. Nat. Prod.* **1998**, *62*, 1268

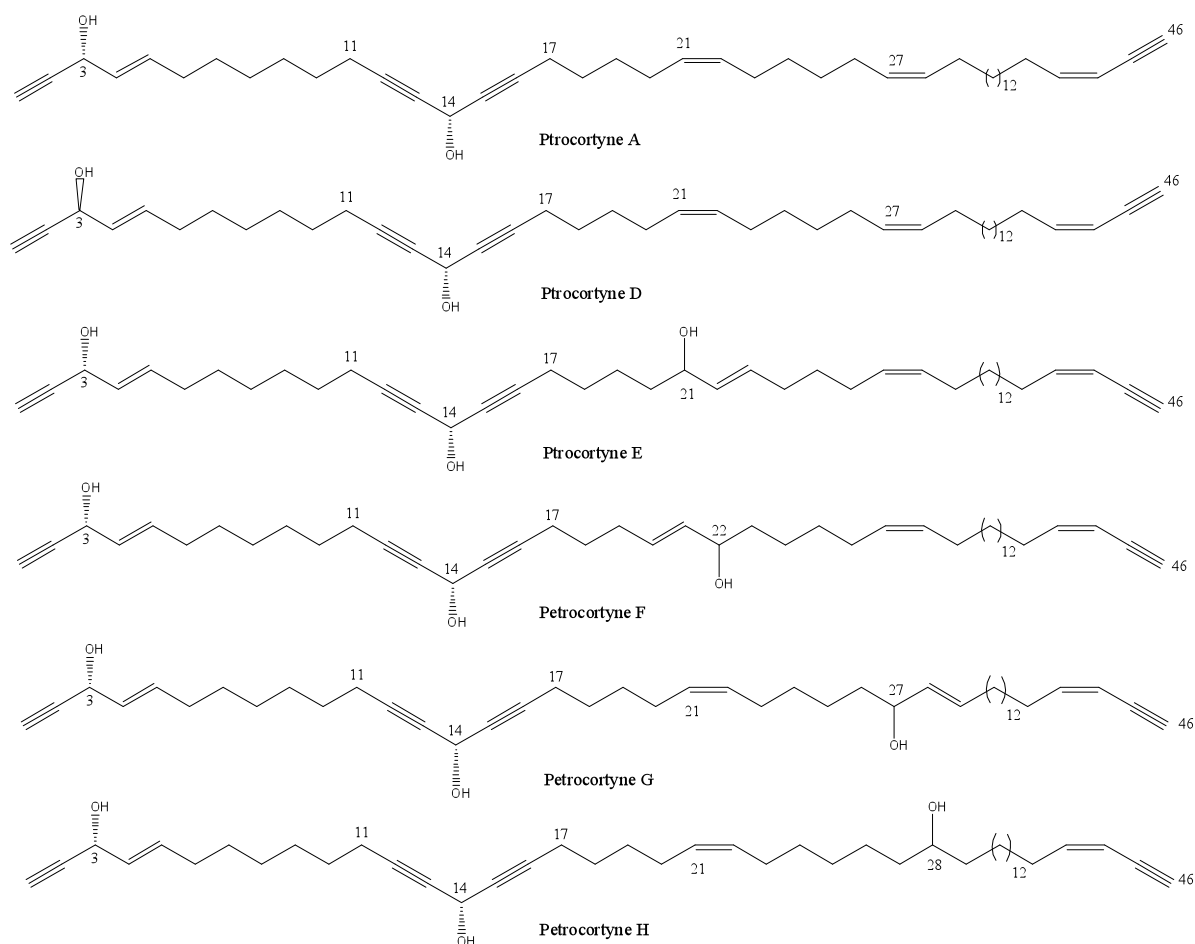
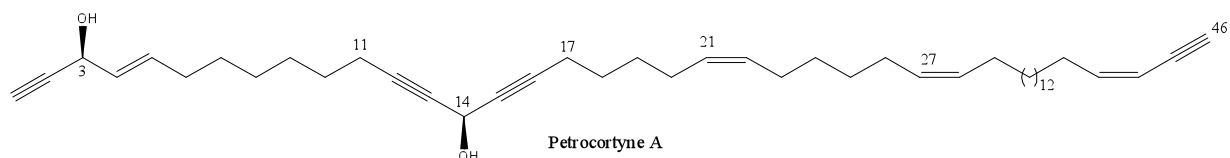


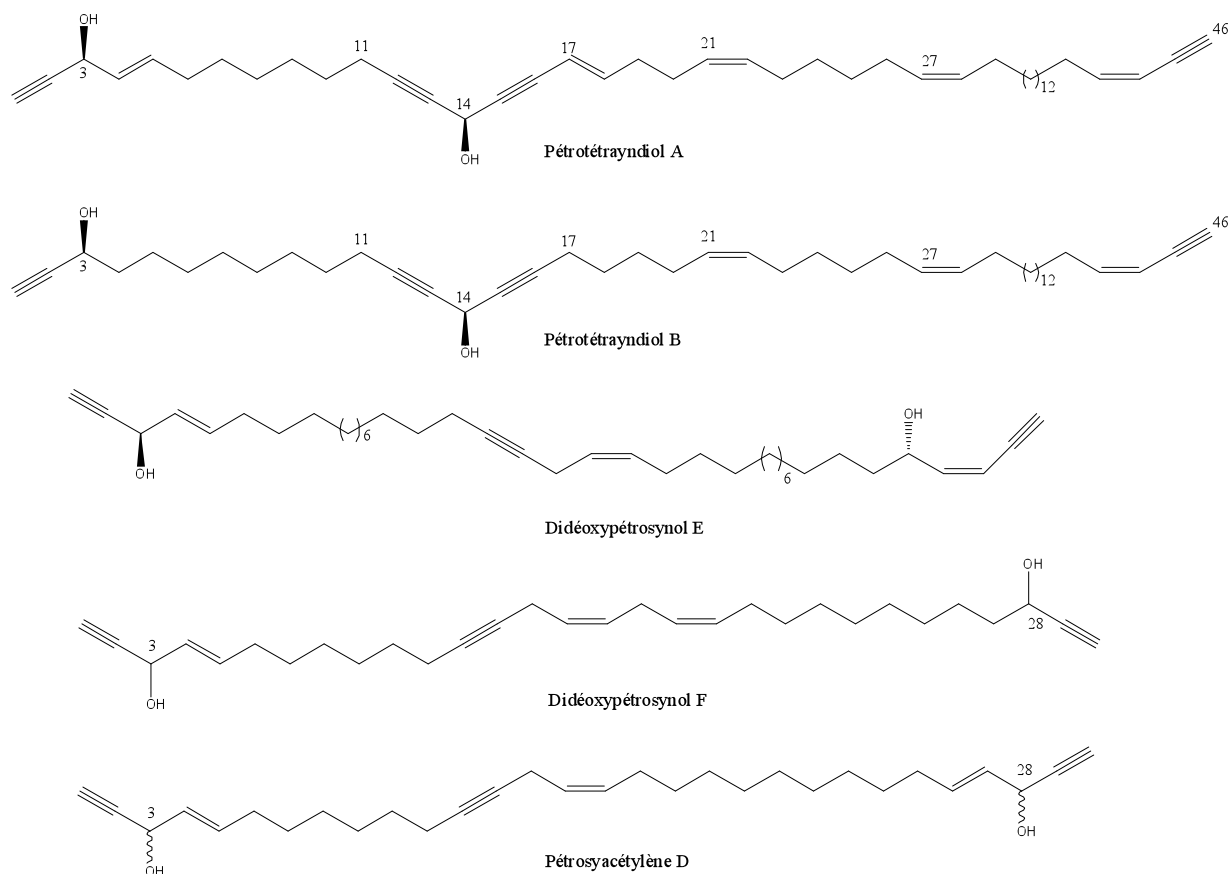
Schéma 7

On remarque que ces espèces partagent la même longueur de chaînes en C_{46} et qu'ils ont les mêmes structures partielles que la pétrocortyne A présentée dans le Schéma 5.

Ces composés présentent des activités de cytotoxicité sur les cellules tumorales humaines (K-562, leucémie) avec des IC_{50} de 45, 7, 21, 30 et 11 μM pour les pétrocortynes D, E, F, G et H respectivement.

En 1999, de nouveaux polyacétylènes ont été isolés de *Petrosia sp.* montrant de fortes cytotoxicités (Schéma 8).²⁰





Comme le montre le tableau 1, des activités comparables à celle de la doxorubicine sont enregistrés.

Tableau 1 : Cytotoxicité des polyacétylènes isolés de l'éponge marine *Petrosia sp.* (Selon la référence 20)

Composé	A549	SK-OV3	SK-MEL2	XF498	HCT15
Pétrocortyne A	1.1	0.6	1.1	1.7	1.0
Pétrotétrayndiol A	1.6	0.5	0.9	1.7	1.0
Pétrotétrayndiol B	1.7	2.2	1.9	>3.0	3.7
Didéoxypétrosynol E	1.3	0.1	0.1	0.6	0.8
Didéoxypétrosynol F	>3.0	>3.0	>3.0	>3.0	>3.0
Pétrosyacétylène D	1.4	0.1	0.2	1.2	1.2
Doxorubicin	0.1	0.2	0.2	0.2	0.9

^aIC₅₀ (µg/ml), ^bA549, cancer du poumon; SK-OV3, cancer des ovaires; SK-MEL2; cancer de la peau; XF498 cancer du système nerveux central; HCT15, cancer du colon.

D'après le tableau, le didéoxypétrosynol E présente une forte cytotoxicité sur l'ensemble des cellules HCT15, XF498, SK-MEL2 et SK-OV3, par contre le pétrotétrayndiol B possède une faible cytotoxicité sur ces cellules. L'ensemble de ces produits présente une certaine sélectivité vis-à-vis de SK-OV3 et SK-MEL2. Le didéoxypétrosynol F est quant à lui inactif ce qui pourrait être attribué à son instabilité chimique. On peut conclure qu'une simple modification de structure ou de stéréochimie conduit à des activités différentes comme le montre le tableau 1.

Toujours dans les études de relation structure-activité, parmi les polyacétylènes qui présentent des cytotoxicités remarquables sur les cellules de tumeurs humaines (A549, SK-OV3, SK-MEL2, XF498, HCT15) isolés de l'éponge marine *Petrosia sp.*, il y a les didéoxypétrosynols A-D.¹⁹

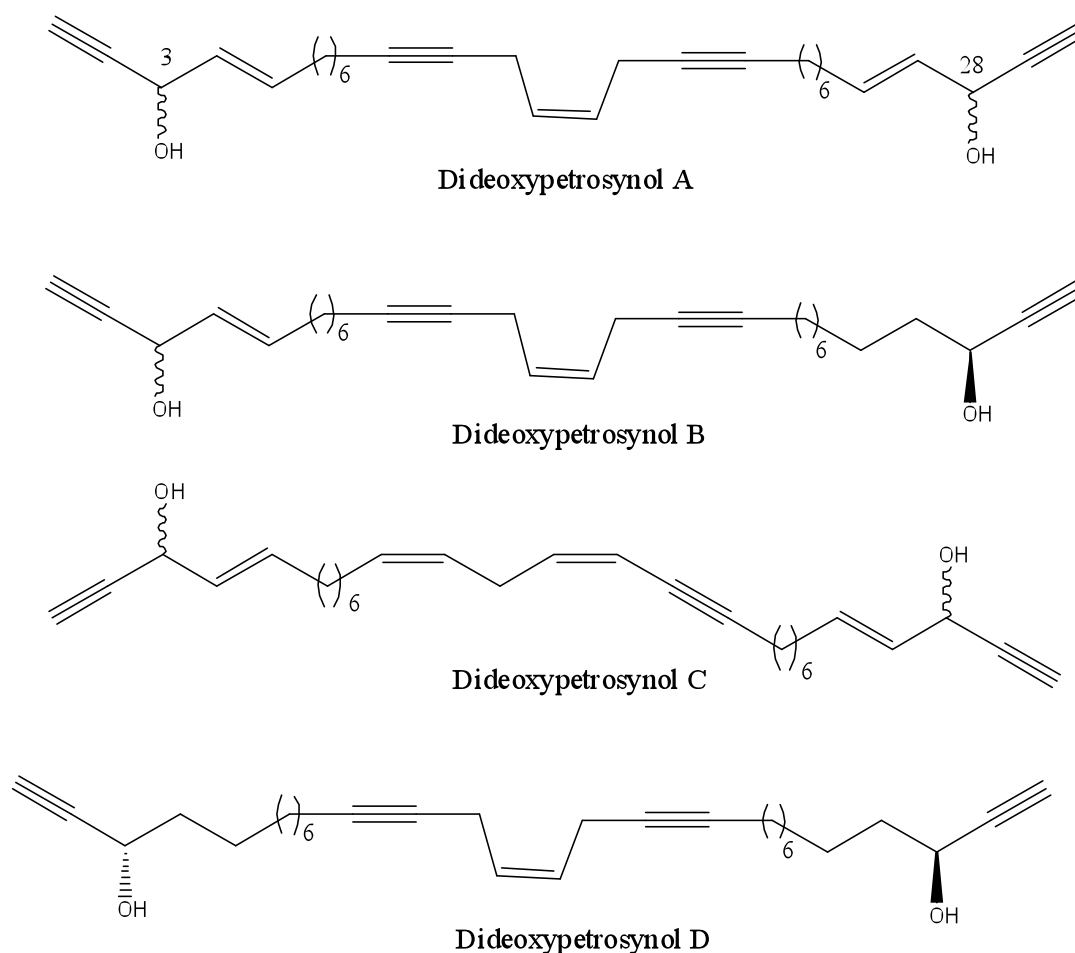


Schéma 9

Ces polyacétylènes comportent deux centres d'asymétrie en C₃ et C₂₈. Les didéoxypétrosynols A, B et D comportent un fragment ène-diyne non conjugué caractéristique au centre de la molécule. Les didéoxypétrosynols A-C présentent les deux configurations au niveau des centres alcynylalcényl carbinol alors que le didéoxypétrosynol D présente des centres alcynyl carbinols mono-insaturés en C₃ et C₂₈ de configuration *S* uniquement.

Tableau 2 : Cytotoxicité^a des didéoxypétrosynols contre des tumeurs solides humaines^b (selon la référence 19)

Composés	A549	SK-OV3	SK-MEL2	XF498	HCT15
Didéoxypétrosynol A	1.43	0.02	0.01	0.16	0.17
Didéoxypétrosynol B	1.98	0.21	0.11	1.83	1.56
Didéoxypétrosynol C	12.41	1.83	1.27	1.83	1.87
Didéoxypétrosynol D	5.78	0.02	0.02	3.02	1.94
Doxorubicin	0.09	0.16	0.11	0.13	1.02

^aIC₅₀ (µg/ml), ^bA549, cancer du poumon; SK-OV3, cancer des ovaires; SK-MEL2; cancer de la peau; XF498 cancer du système nerveux central; HCT15, cancer du colon.

Le didéoxypétrosynol A est le composé le plus actif et le didéoxypétrosynol C le moins efficace. L'ensemble de ces produits présente une certaine sélectivité vis-à-vis de SK-OV3 et SK-MEL2. Il apparaît clairement qu'ayant des structures similaires et des stéréochimies différentes, ces composés présentent néanmoins une activité biologique aussi différente.

3.2 Activité anticancéreuse

En 2002, l'équipe de Kim a étudié le didéoxypétrosynol A et la (3*S*,14*S*)-pétrocortyne A en effectuant des tests sur 60 lignées cellulaires tumorales humaines²³. Selon leur étude les deux produits présentent une cytotoxicité sélective et puissante contre certaines lignées cellulaires. Les résultats sont résumés dans le tableau 3. D'après le tableau le didéoxypétrosynol A est plus puissant que la (3*S*,14*S*)-pétrocortyne A moins les deux produits affichent une sélectivité importante vis-à-vis de la lignée cellulaire NCI-H522 (cancer de poumon).

²³ Kim, D. K; Min, Y. L; Hyun, S. L; Dong, S. L; Jong, R. L; Burm.,J. L; Jung, J. H. *Cancer Letters*. **2002**, 185, 95

Tableau 3 : Cytotoxicités (IC₅₀ en Molaire) du didéoxypétrosynol A et de la (3S,14S)-pétrocortyne A contre des lignées cellulaires tumorales humaines^a (selon la référence 23)

	Cellules	Didéoxypétrosynol A	3S, 14S-Pétrocortyne A
Cancer du poumon non à petite cellule (I)	EKVX	7.75x10 ⁻⁶	-
	HOP-92	9.54x10 ⁻⁶	6.99x10 ⁻⁵
	NCI-H23	5.95x10 ⁻⁶	-
	NCI-H522	1.48x10 ⁻⁸	1.29x10 ⁻⁵
Cancer du côlon (II)	COLO 205	6.03x10 ⁻⁶	5.92x10 ⁻⁵
	HCC-2998	6.02x10 ⁻⁶	-
	HCT-15	7.05x10 ⁻⁶	-
	KM12	-	6.95x10 ⁻⁵
Mélanome (III)	SK-MEL-2	9.25x10 ⁻⁶	-
	SK-MEL-5	6.90x10 ⁻⁶	4.12x10 ⁻⁵
	UACC-257	9.94x10 ⁻⁶	-
	MALME-3M	-	6.69x10 ⁻⁵
Cancer de l'ovaire (IV)	INGROV1	4.24x10 ⁻⁶	7.35x10 ⁻⁵
Cancer du rein (V)	SN12C	9.76x10 ⁻⁶	-
	UO-31	5.53x10 ⁻⁶	-
	CAKI-1	-	4.14x10 ⁻⁵
	TK-10	-	6.38x10 ⁻⁶
Cancer du sein (VI)	MDA-MB-435	-	4.37x10 ⁻⁵

^a Valeurs d'IC₅₀ > 1.20 10⁻⁵ M du didéoxypétrosynol contre A549 (I), HOP-62 (I), NCI-H226 (I), NCI-H322M(I), NCI-H460 (I), HCT-116 (II), HT-29 (II), SW-620 (II), SK-MEL-28 (III), UACC-62 (III), OVCAR-3 (IV), OVCAR-4 (IV), OVCAR-5 (IV), SK-OV-3 (IV), 786-0 (V), A498 (V), ACHN(V), MCF7 (VI), NCI/ADR-RES (VI), MDA-MB-231 (VI), HS 578T (VI), MDA-N(VI), BT-549 (VI), T-47D(VI), SF-268 (VII), SF-295 (VII), SF-539 (VII), SNB-19 (VII), SNB-75 (VII), U251 (VII), PC-3 (VIII) et DU145 (VIII). Les valeurs de LC₅₀ > 7.50 10⁻⁵ M de la (3S, 14S)-pétrocortyne A contre d'autres lignées ne sont pas indiquées dans le tableau.

Dans la même étude, Kim a aussi révélé une propriété notable de didéoxypétrosynol A et de la (3S,14S)-pétrocortyne A à savoir leur capacité d'inhibition de la réplication de l'ADN. Ces effets ont été examinés sur la réplication de l'ADN de SV40 *in vitro* (figure 1).

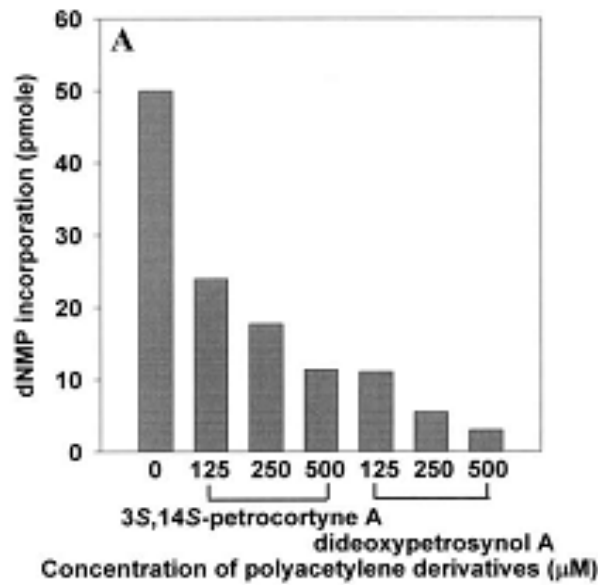
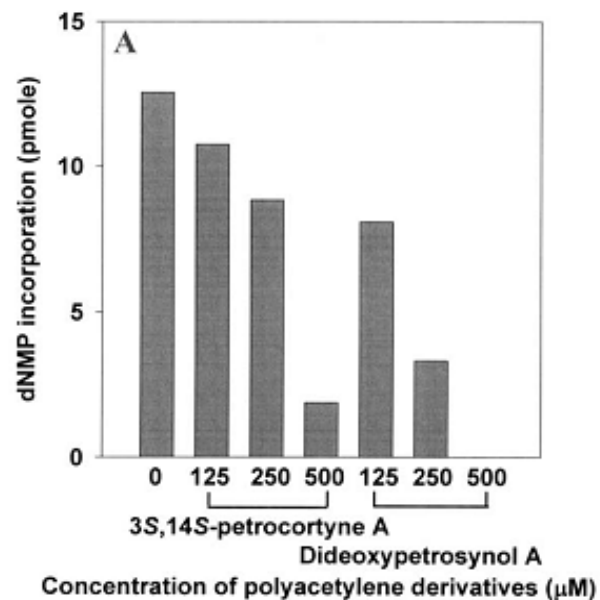


Figure 1. Effets des polyacétylènes sur la réplication de l'ADN *in vitro* de SV40.

Ensuite l'équipe de Kim a trouvé que l'activité de réplication était fortement inhibée si les composés sont ajoutés au mélange réactionnel avant la pré-incubation en présence d'ATP (figure 2A), alors qu'elle est faiblement inhibée si elle est ajoutée après pré-incubation (figure 2B). Ceci indique une possible inhibition de la phase d'initiation de la réplication de l'ADN.



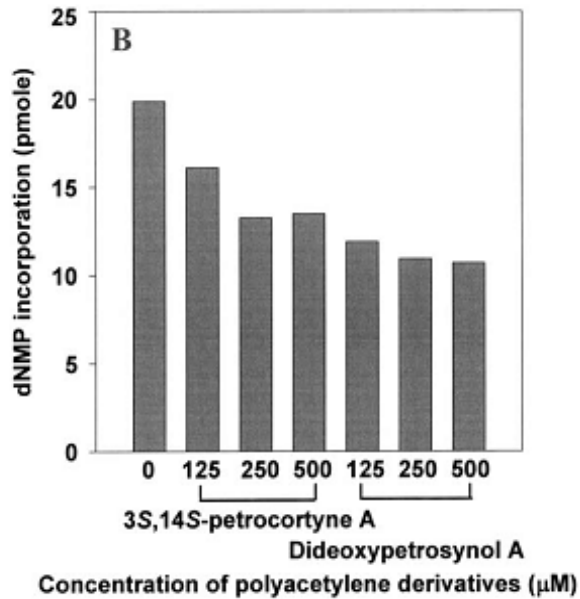


Figure 2. Les dérivés polyacétylènes inhibent la phase initiale de réplication de l'ADN de SV40 *in vitro*.

Le même groupe a continué ses recherches pour comprendre l'effet inhibiteur des dérivés polyacétylènes dans la réplication de l'ADN de SV40. Ils ont fait les tests sur l'ADN pol α -primase qui est nécessaire à l'initiation de la réplication de l'ADN de SV40 (Figure 3).

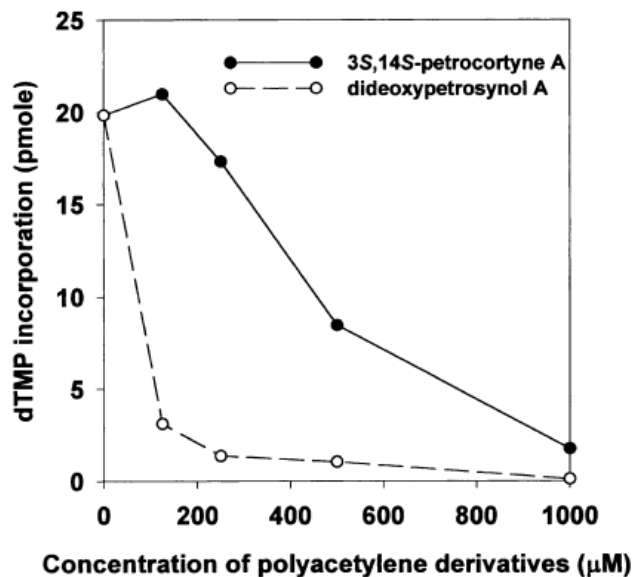


Figure 3. L'effet des dérivés polyacétylènes sur la pol α -primase

La figure montre que l'activité de la pol α -primase a été inhibée par les polyacétylènes et surtout le didéoxypétrosynol A à 125 μM .

Il a aussi été montré en 2004 par Choi et coll. que le didéoxypétrosynol A était capable de déclencher l'apoptose dans les cellules de mélanome humain SK-MEL-2 comme le montre la régulation positive de la protéine pro-apoptotique Bax, la régulation négative de la protéine anti-apoptotique Bcl-2, l'activation des caspases 3 et 9 et la dégradation protéolytique de la poly(ADP-ribose)-polymérase.²⁴

Le mode d'action antiprolifératif du déoxypétrosynol a été étudié plus en détails par Choi en 2006 sur des cellules U937 de leucémie humaine.²⁵

Dans ce domaine, les chercheurs sont appelés à chercher sans cesse de nouvelles molécules actives qui pourraient jouer le même rôle.

3.3 Activité anti-inflammatoire

L'activité anti-inflammatoire de la (3*S*,14*S*)-pétrocortyne A a été étudiée sur des macrophages RAW264.7 et sur la lignée cellulaire U937.²⁶ Le produit naturel inhibe fortement et de façon concentration-dépendante la production du facteur de nécrose tumorale (TNF)- α dans les macrophages RAW264.7 activés par des lipopolysaccharide (LPS) et dans les cellules U937 traitées par le phorbol 12-myristate 13-acétate (PMA)/LPS.

La (3*S*,14*S*)-pétrocortyne A bloque également de façon concentration-dépendante la libération de NO dans les macrophages RAW267.4 traitées par les LPS ou l'interféron (IFN)-gamma. Parmi les différents facteurs de migration testés, elle bloque aussi sélectivement l'expression des facteurs de croissance/facteurs de dispersion (HGF/SF) des hépatocytes. La (3*S*,14*S*)-pétrocortyne A inhiberait donc les processus cellulaires inflammatoires et la migration de cellules immunitaire vers les tissus enflammés.

4. Synthèse de la pétrocortyne A

²⁴ Choi, H. J; Bae, S. J; Kim, N. D; Jung, J. H; Choi, Y. H, *Int. J. Mol. Med.* **2004**, *14*, 1091

²⁵ Park, C; Kim, G. Y, Kim, G. D; Lee, W. H; Cheong, J. H; Kim, N. D; Bae, S. J; Jung, J. H; Choi, Y. H. *Oncology Reports.* **2006**, *16*, 171

²⁶ Hong, S; Kim, S. K; Rhee, M. H; Kim, A. R; Jung, J. H; Chun, T; Yoo, E. S; Cho, J. Y. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* **2003**, *368*, 448

L'équipe de Curran a publié en 2010 la synthèse totale des quatre stéréoisomères de la petrocortyne A^{27,28} afin d'en déterminer notamment la configuration des centres asymétriques. L'étape clé de cette synthèse est donc le couplage des deux fragments **I** et **II** par la réaction S_N2. Les deux énantiomères du fragment **I** peuvent être formés à partir d'une réaction d'addition asymétrique ou bien de la réduction énantiosélective d'une cétone (Schéma 10).

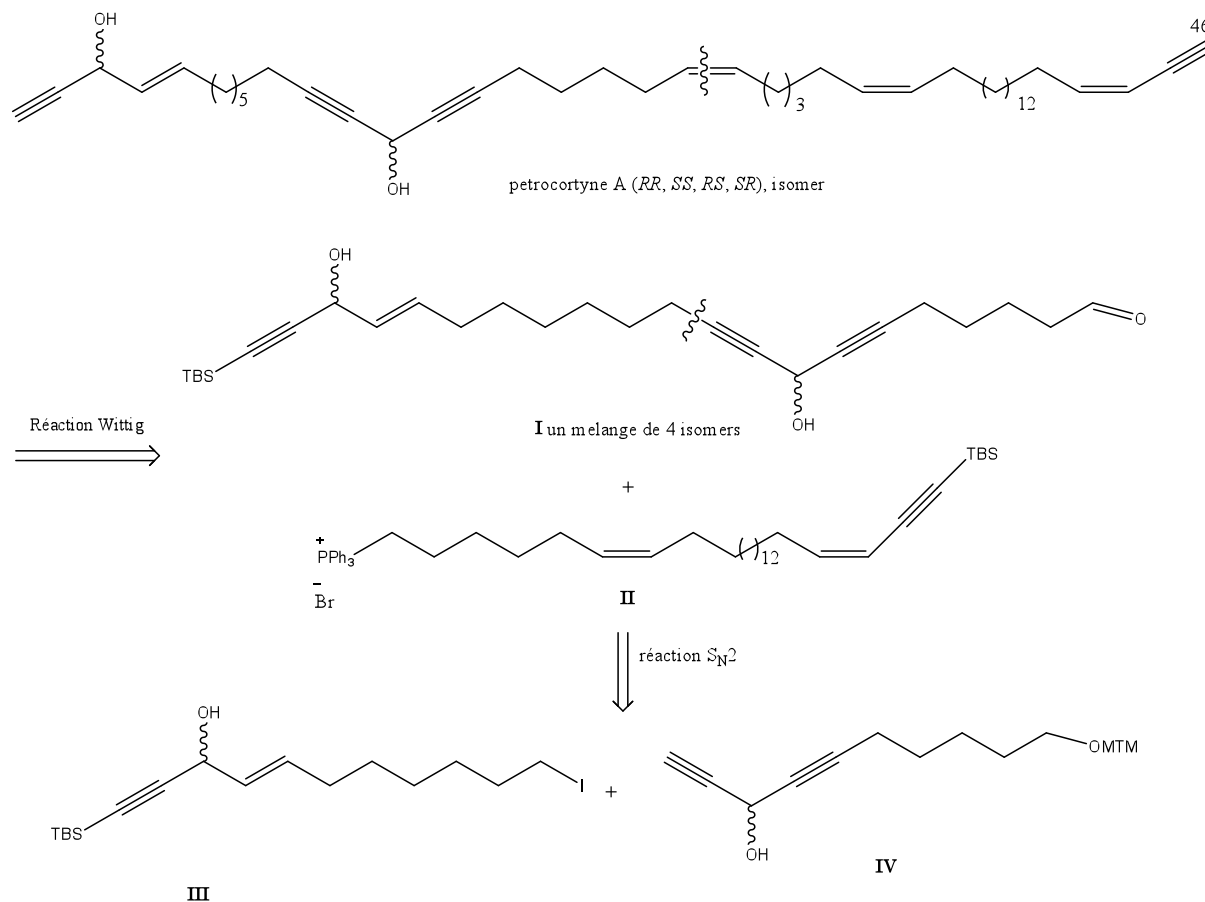


Schéma 10

Afin d'obtenir facilement les quatre stéréoisomères de la petrocortyne A, les auteurs ont suivi la stratégie de séparation-mélange (ou « split-mix ») : chaque fragment énantiomériquement pur a été d'abord marqué par un groupement protecteur silylé différemment fluoré avant d'être réuni pour être engagé dans la suite de la synthèse. La séparation finale des quatre stéréoisomères protégés chacun par des groupements silylés portant des nombres d'atome de fluor distincts étant assurée par ; sur phase stationnaire fluorée. Cette synthèse commence par l'élaboration des fragments **I** et **II**.

²⁷ Curran, D. P; Sui, B. J; Dennis, P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5411

²⁸ Sui, S; Yed, E. A. H; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2942

4.1 Synthèse de fragment I

Le fragment **I** est issu de l'heptane-1,7-diol **1**. Après protection de l'alcool, puis transformation de la fonction alcool en aldéhyde, une réaction d'oléfination a permis de former le produit **4**. La cétone **6** est obtenue par addition de l'alcyne **5** sur l'amide **4** (Schéma 11).

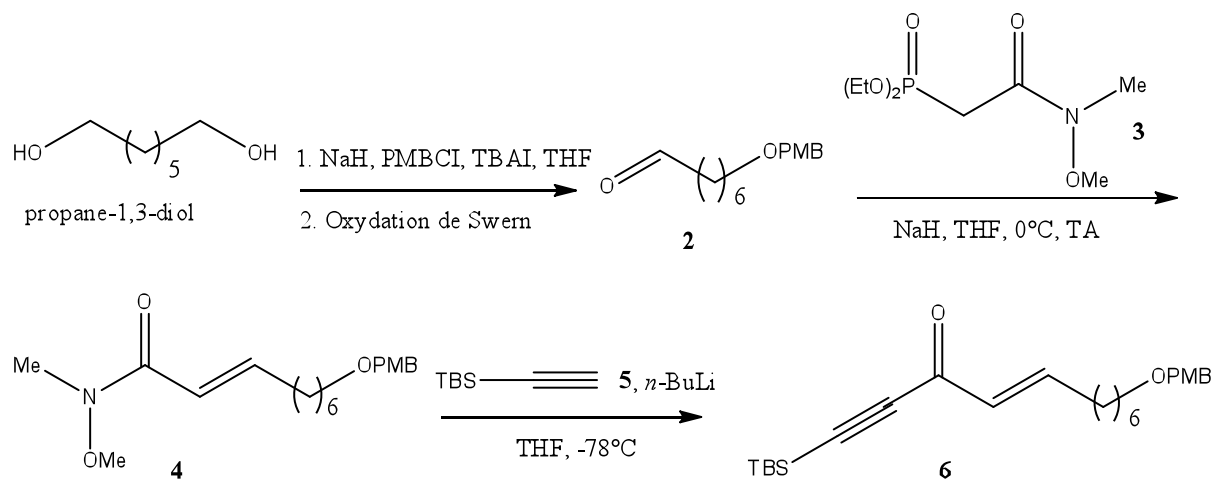


Schéma 11

Les auteurs ont décidé d'utiliser la réduction asymétrique par le réactif de Corey-Bakshi-Shibata (CBS) qui pouvait leur donner les deux énantiomères. D'un point de vue stratégique, les auteurs ont souhaité utiliser la méthode Mosher pour déterminer la configuration des centres asymétriques des deux alcools. Chaque énantiomère a été marqué par un groupement protecteur silylé différemment fluoré (TIPSF⁹ ou TIPSF⁰) avant d'être réuni. Le mélange des deux quasi-énantiomères a été transformé en produit **8** avec un rendement correcte (Schéma 12).

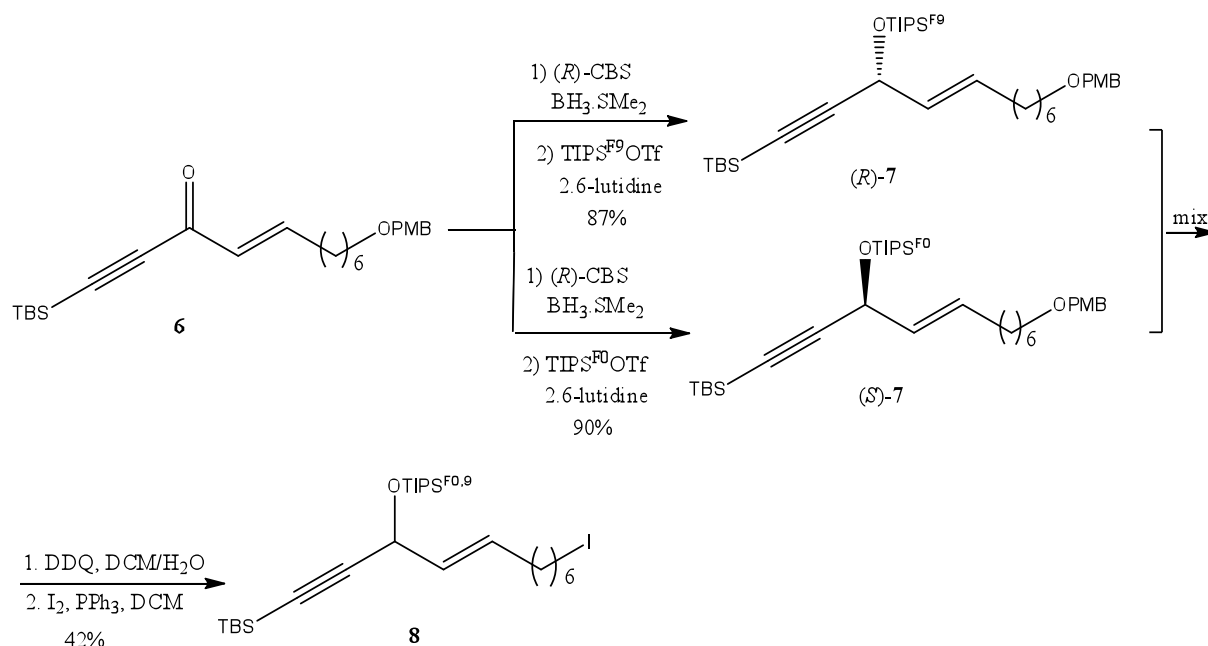


Schéma 12

Le produit **13** provient du composé **9**. La protection de l'alcool de cet intermédiaire permet de générer l'éther de méthylthiométhyl (MTM) **10**. L'aldéhyde **11** a été obtenu par traitement avec le DMF en présence du *n*-BuLi dans le THF (Schéma 13). Malheureusement, Curran et coll. n'ont pas réussi à réaliser l'addition asymétrique entre l'aldéhyde **11** et l'alcyne **12** par la méthode de Carriera pour former les deux énantiomères (*R*)-**13** et (*S*)-**13**.

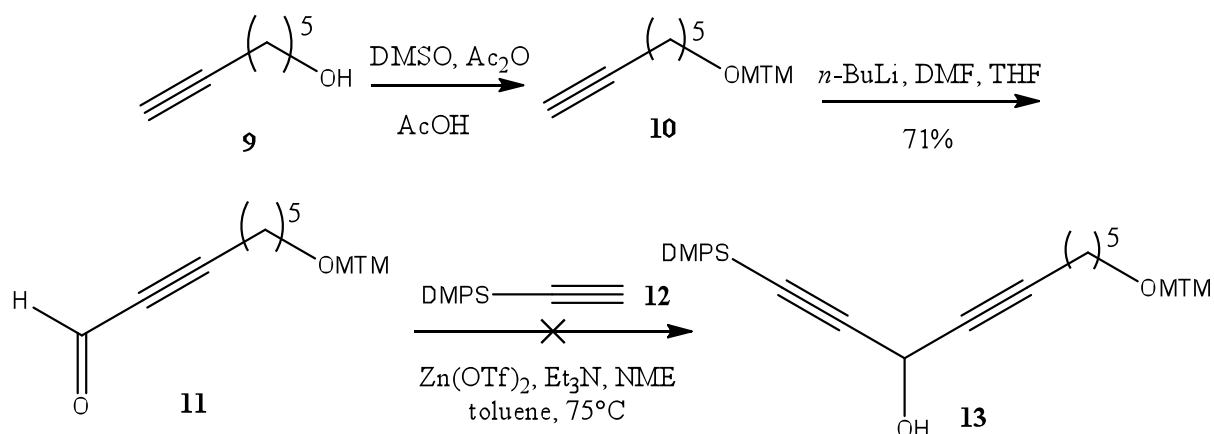


Schéma 13

La réaction de Carriera n'ayant pas donné les résultats attendus, les auteurs se sont tournés vers le dédoublement par HPLC chirale. Ils ont préparé un mélange racémique à partir d'addition nucléophile de l'alcyne **12** sur l'aldéhyde **11** (Schéma 14).

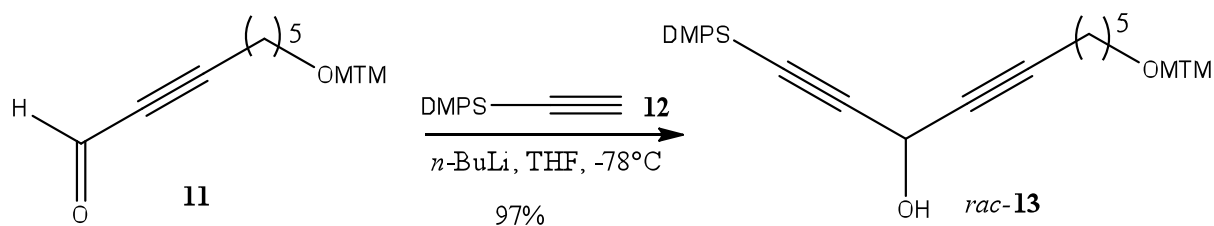


Schéma 14

L'alcool racémique *rac*-13 a été résolu par HPLC chirale ce qui a permis de séparer les deux énantiomères purs (*R*)-13 et (*S*)-13 (Schéma 15). Ensuite chaque isomère a été déprotégé par le TBAF dans le THF pour donner (*R*)-14 et (*S*)-14.

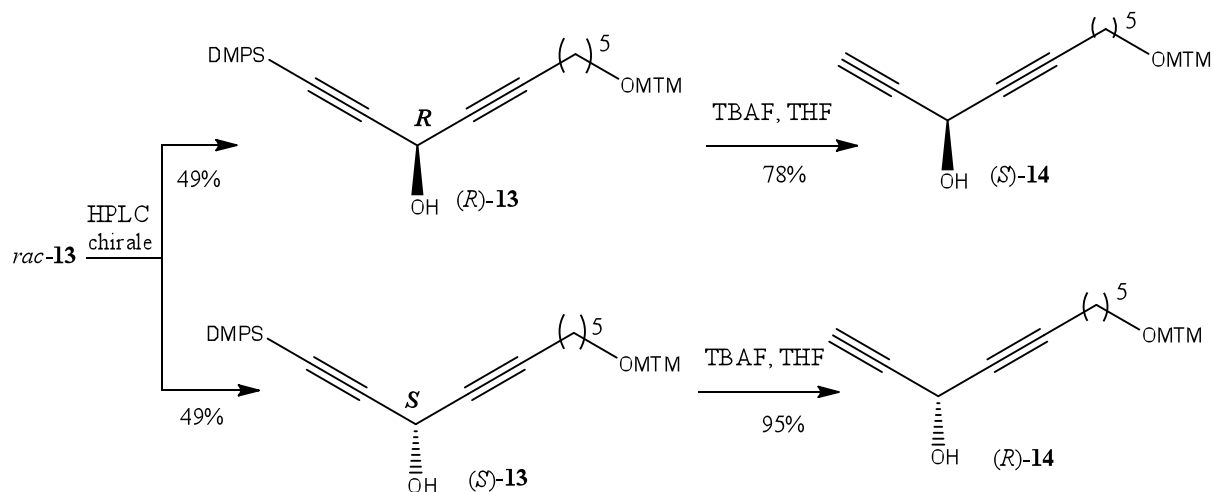


Schéma 15

La configuration absolue des deux alcools a été déterminée par la méthode de Mosher. Le couplage des deux fragments **8** et (*R*)-14 a été effectué par alkylation pour construire l'intermédiaire (*R*)-15. Ensuite, cet échantillon a été marqué par le groupement silylé fluoré TIPS^{F9} pour donner le (*R*)-16 (Schéma 16).

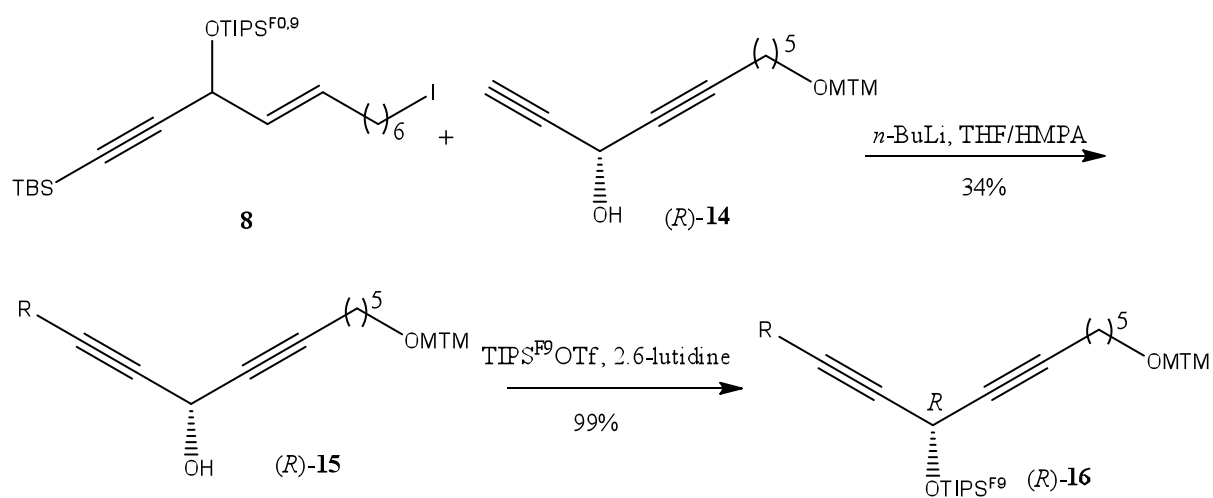


Schéma 16

La même stratégie a été appliquée pour préparer (*S*)-**16** qui lui a été marqué par le groupement protecteur silyle TIPS^{F7} (Schéma 17).

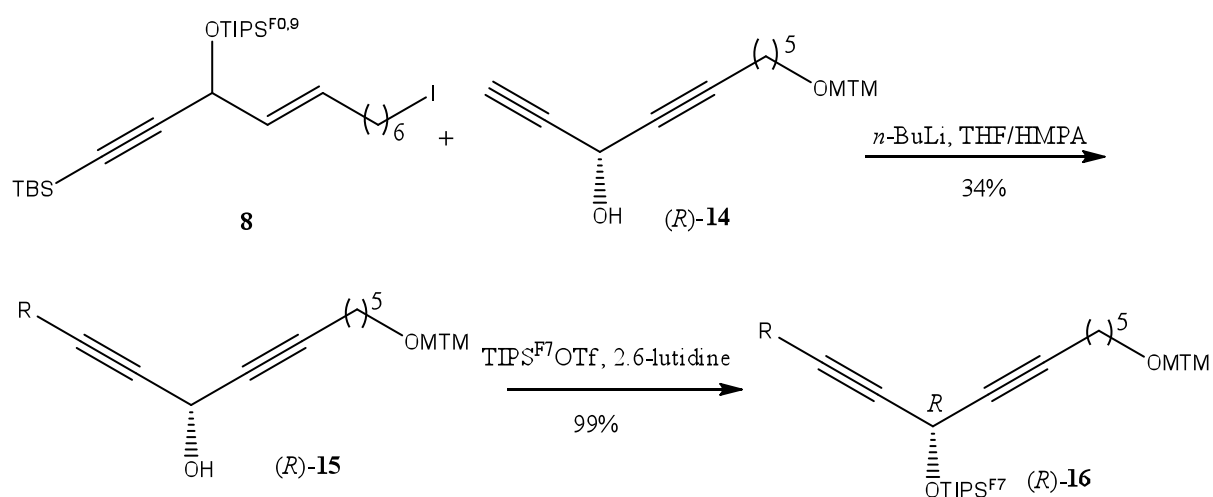


Schéma 17

Les deux quasi-énantiomères (*R*)-**16** et (*S*)-**16** ont été ensuite mélangés pour donner un mélange de quatre quasi-diastéréoisomères. Une déprotection de la fonction alcool terminale suivie d'une oxydation a permis de donner le fragment **I** (Schéma 18).

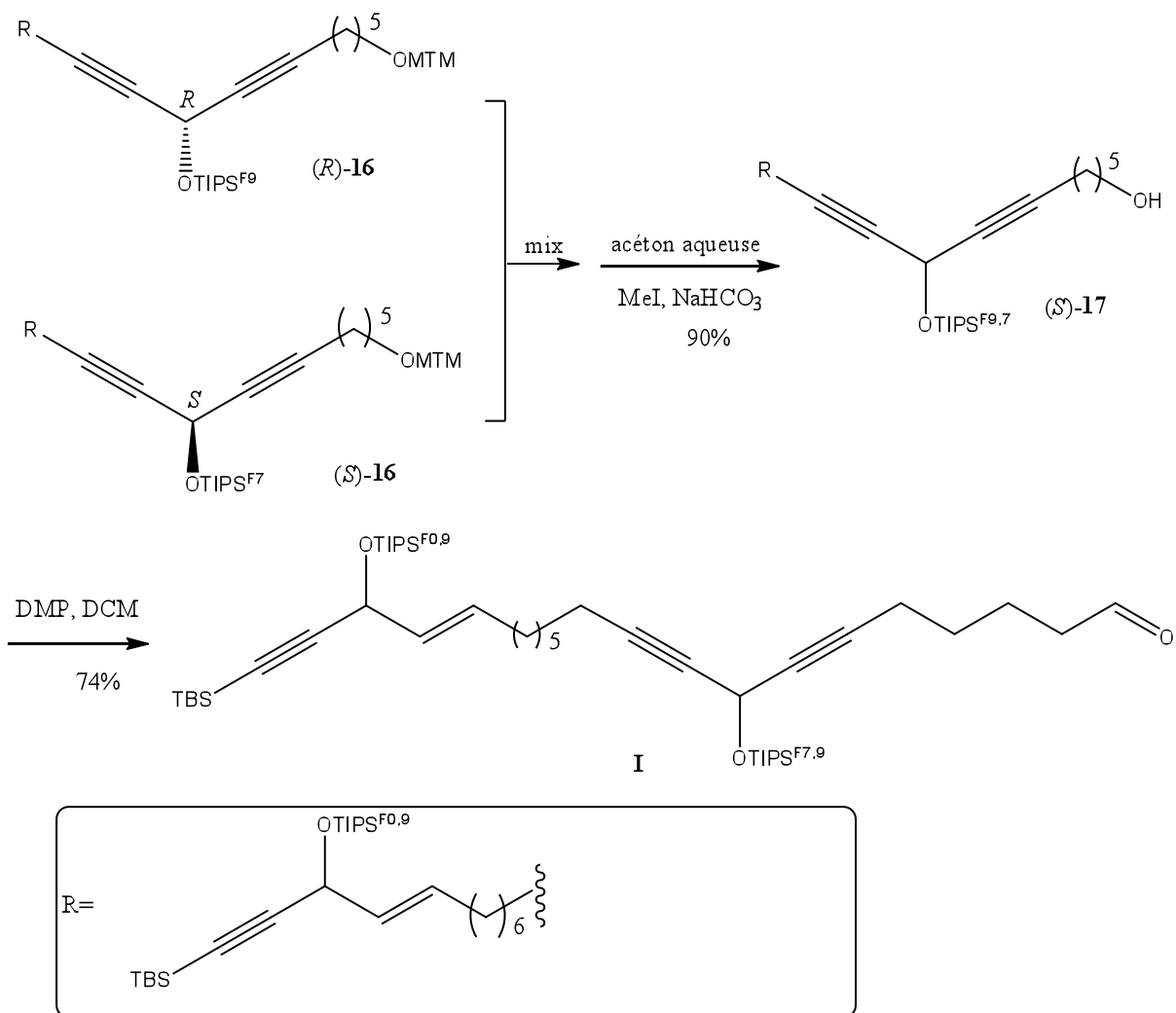


Schéma 18

4.2 Synthèse du fragment II

Le fragment II est synthétisé en deux étapes. Ainsi la première étape est la synthèse du sel de phosphonium **20** par mono-protection du 1,6-hexanediol suivi d'une bromation de l'alcool **18** par le CBr_4 . Puis le composé bromé est traité par la triphénylphosphine pour donner le sel de phosphonium **20** (Schéma 19).

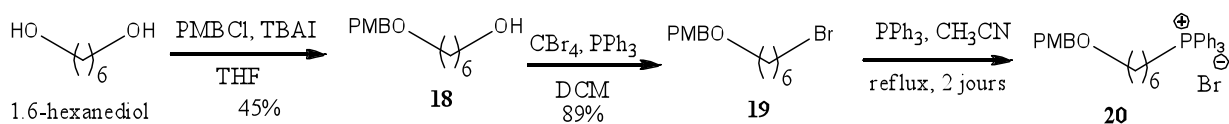


Schéma 19

L'étape suivante est la synthèse de l'intermédiaire **28**. Cette synthèse commence par l'estérification de l'acide carboxylique **21** en ester **22**. L'oxydation de **22**, suivie d'une oléfination de Wittig fournit le produit **24** avec un excellent rendement. L'étape clé de cette synthèse est la réaction stéréosélective catalysée par le palladium et du Bu₃SnH pour construire le bromure **25** de configuration Z, ensuite transformé en ester **27**. La réduction de l'ester **27** a été réalisée par le DIBAL-H (Schéma 20).

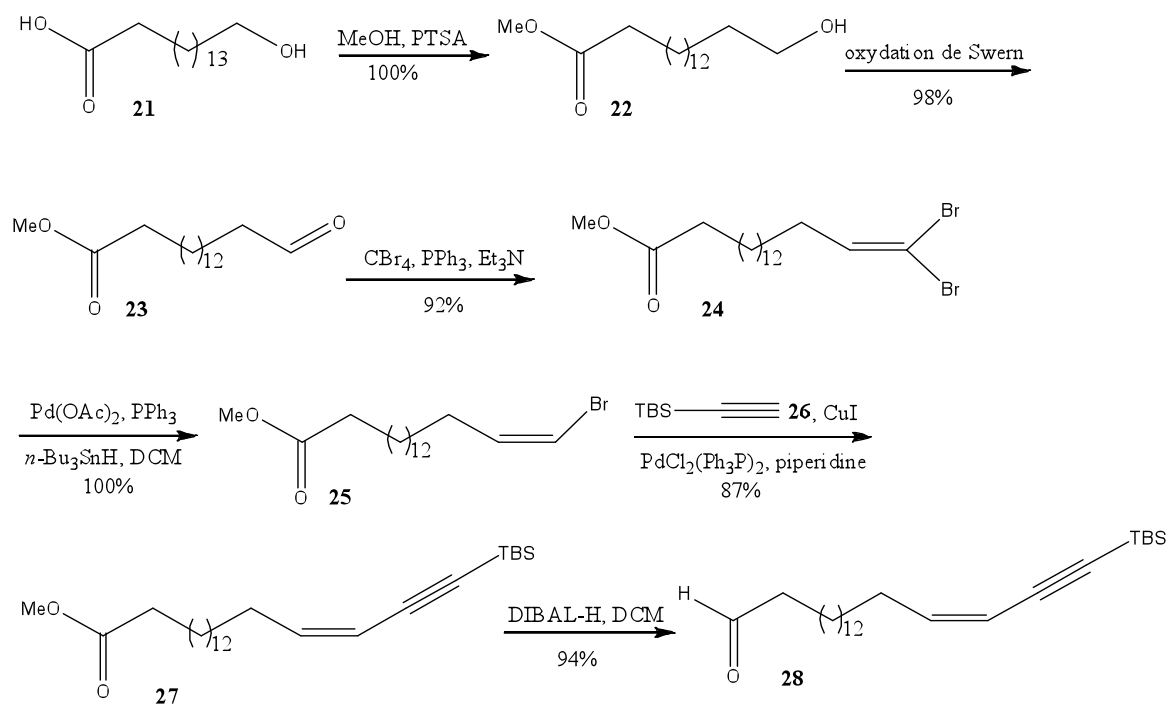


Schéma 20

Le produit **29** a été obtenu grâce au couplage entre le sel de phosphonium **20** et l'aldéhyde **28** par réaction de Wittig avec un très bon rendement et une excellente sélectivité Z (Schéma 21). Le produit obtenu est déprotégé puis bromé. Le traitement du produit **30** avec PPh₃ donne finalement le sel de triphénylphosphonium **II**.

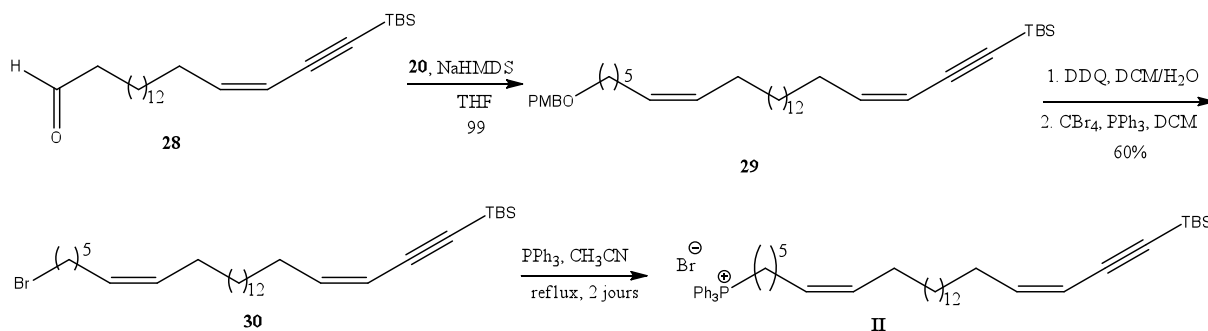


Schéma 21

4.3 Synthèse des quatre isomères du pétrocortyne A

Pour assembler les deux fragments **I** et **II**, Curran a utilisé l'oléfination de Wittig (Schéma 22). La séparation des quatre composés quasi-stéréoisomères sur la base de leur marquage distinct au fluor a été réalisée par HPLC préparative sur phase stationnaire fluorée, puis les quatre quasi-isomères ont été déprotégés par le TBAF dans le THF.

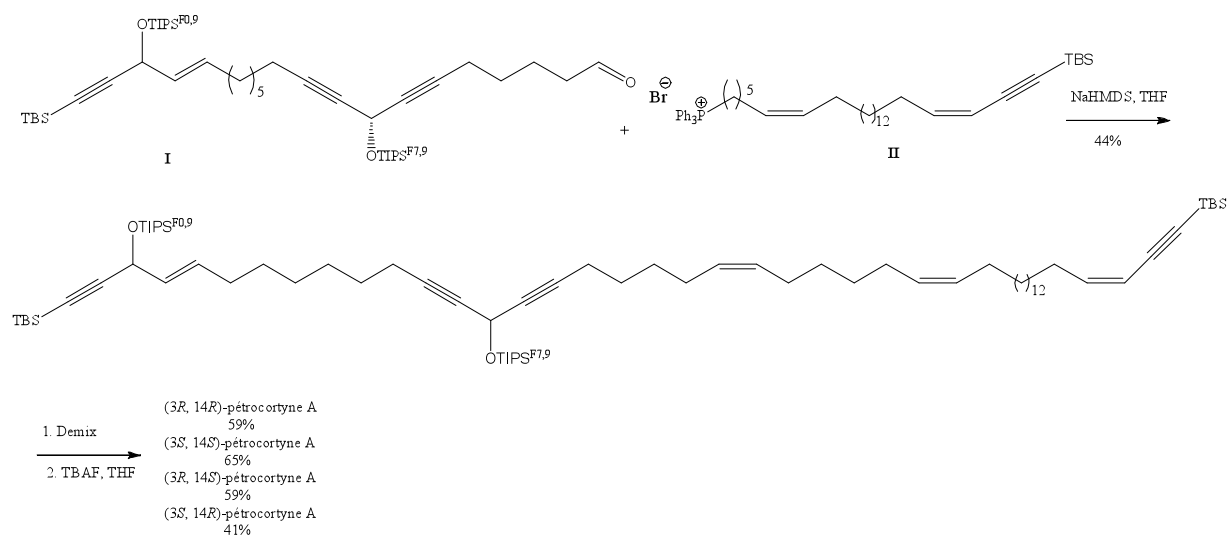
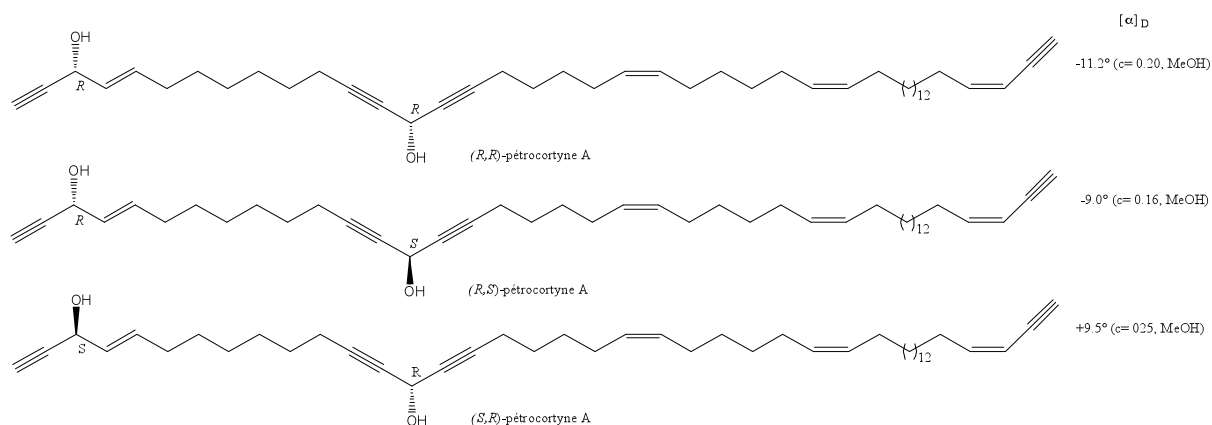


Schéma 22

Après déprotection ils ont obtenu 11.4 mg de (*S,S*)-pétrocortyne A, 10.4 mg de (*S,R*)-pétrocortyne A, 2.1 mg de (*R,S*)-pétrocortyne A et 5.1 mg de (*R,R*)-pétrocortyne A avec des rendements respectivement de 59%, 59%, 41% et 65%.

Les structures et les valeurs de pouvoir rotatoire des différents stéréoisomères de la pétrocortyne A sont présentés dans le Schéma 23.



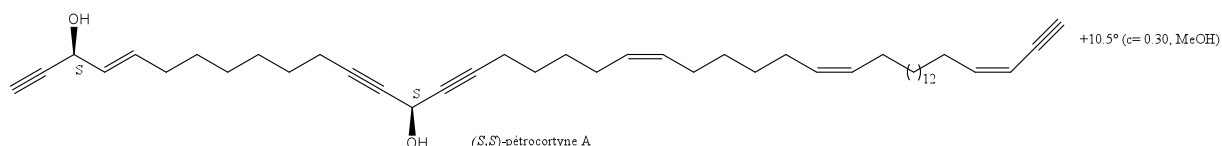


Schéma 23

La comparaison des valeurs de pouvoir rotatoire n'a pas permis de trancher sur la configuration du centre C14, dont la contribution est faible. Par contre, la comparaison des spectres RMN des bis-esters de Mosher des quatre stéréoisomères a conduit à l'élucidation de la configuration absolue des deux centres asymétriques de la pétrocortyne A : un seul bis-ester de Mosher présentait en effet un spectre identique à celui décrit par les deux groupes de Shin et Jung ayant rapporté le produit naturel. Les auteurs ont conclu de cette étude que le produit naturel issu des deux groupes était finalement identique et de configuration (3*S*,14*S*).

5. Synthèse de dideoxypétrosynol A

Gung et coll.²⁹ ont proposé en 2008 la première synthèse de didéoxypétrosynol A basée sur le couplage oxydant d'un réactif de Wittig. Ils ont commencé par l'addition de l'acétylène terminal **33** sur l'oxyde d'éthylène, puis ont réalisé la bromation de l'alcool résultant par le CBr₄ (Schéma 24).

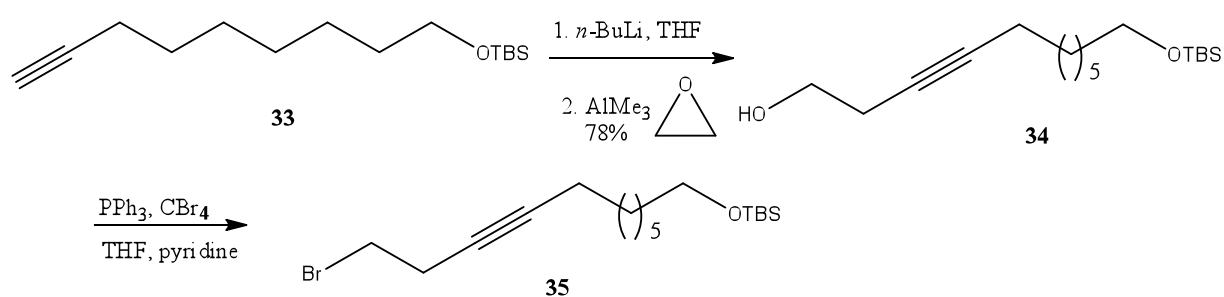


Schéma 24

Le bromure **35** obtenu est mis en réaction avec la triphénylphosphine en présence de *n*-BuLi et d'oxygène pour donner le *cis*-énediène **36** (Schéma 25). Dans cette étape clé, le sel de phosphonium généré *in situ* subit une auto-oxydation en présence d'oxygène. Ce produit est déprotégé pour donner un diol dont l'oxydation permet d'obtenir le dialdéhyde **37**.

²⁹ Gung, B. W.; Omollo, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4790

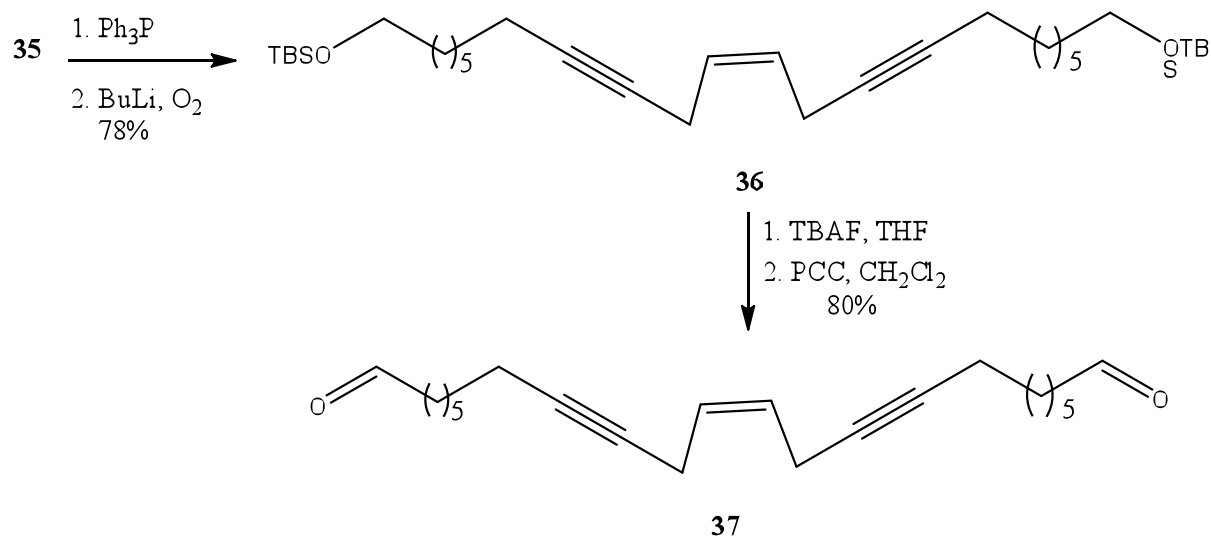


Schéma 25

Ensuite, les auteurs utilisent la réaction de Wittig pour obtenir l'aldéhyde α,β -insaturé, l'addition de bromure d'éthynylmagnesium permettant la formation du mélange racémique de didéoxypétrosynol A (Schéma 26). Le dédoublement cinétique enzymatique des isomères a été réalisé par la lipase AK de *Pseudomona sp.*, cette méthode permet de séparer facilement le diacétate **39**, le monoacétate **40** et le diol **41** par une simple chromatographie sur colonne.

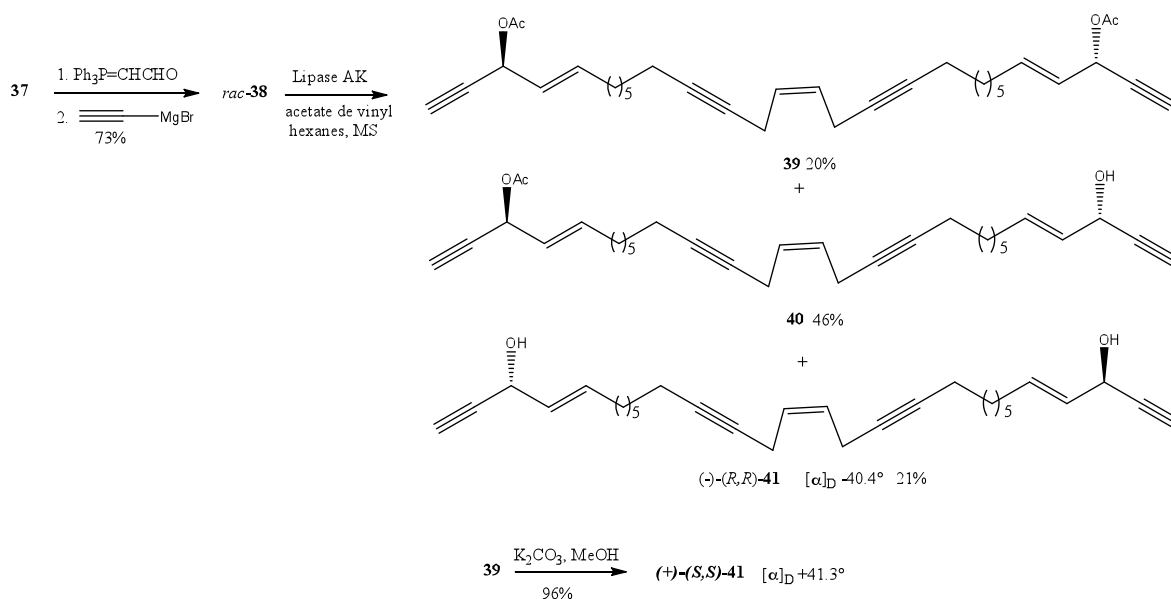
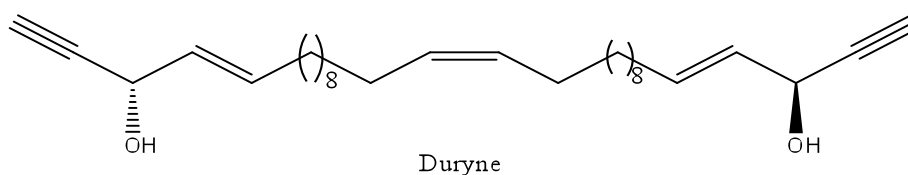


Schéma 26

Le (R,R) -**41** est obtenu avec un rendement de 21% a pouvoir rotatoire négatif de -40.4° . L'hydrolyse des groupements acétate de **39** donne le (S,S) -**41** avec un bon rendement et un pouvoir rotatoire positif de $+41.3^\circ$.

6. Synthèse de la duryne

La duryne a été décrite en 1987 par Wright et coll³⁰. Ce produit naturel a été isolé à partir de l'éponge marine *Cribrochalina dura*. La duryne inhibe la croissance de plusieurs cellules tumorales comme la leucémie, du colon, du poumon, de l'estomac et du sein. Elle présente une IC₅₀ de 0.07µg/mL contre la leucémie murine P388 et une IC₅₀ de 0.1 µg/mL contre d'autres cellules de tumeurs humaines.



La géométrie de l'oléfine centrale et la configuration absolue n'a pas été déterminée lors de son isolement³¹. Deux synthèses ont été publiées dont aucune n'a non plus permis de déterminer la stéréochimie de duryne naturelle.^{32,33}

La synthèse de la duryne par Gung³⁴ commence avec le (*Z*)-alcène-diol **42** qui a été préparé par la même stratégie d'auto-oxydation/oléfination de Wittig que le *cis*-énediène **36** utilisée dans la synthèse du didéoxypétrosynol (Schéma 27).

³⁰ Wright, A. E; Kohmoto, S; Lui, M. S; Thomps, W; Snader, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1377

³¹ Vrettou, M; Gray, A. A; Brewer, A; Barrett, A. G. *Tetrahedron.* **2007**, 63, 1487

³² Deshpande, V. H; Upadhye, B. K; Wakharkar, R. D. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1991

³³ Sharma, A; Chattopadhyay, S. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6128

³⁴ Gung, B. W; Omollo, O. A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1067

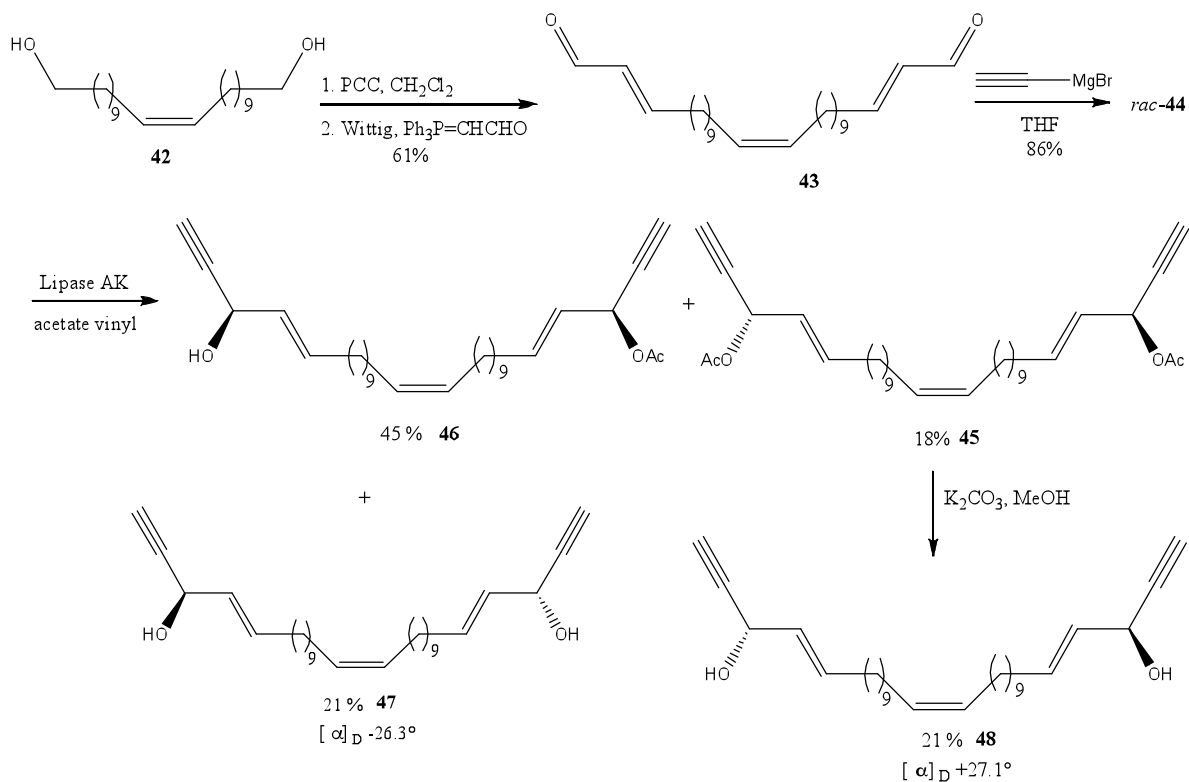


Schéma 27

Le diol **42** est converti en dialdéhyde **43** en deux étapes, la première est l'oxydation avec le PCC et dans la deuxième le dialdéhyde réagit avec $\text{Ph}_3\text{P=CHCHO}$. L'addition d'un bromomagnésien acétylénique sur le dial **43** donne le mélange de trois stéréoisomères de la duryne **44**. Gung utilise à nouveau le dédoublement enzymatique pour obtenir le diacétate **45**, le monoacétate **46** et le diol **47** avec un $[\alpha]_D$ de -26.3° . Les trois produits ayant pu être séparés facilement et l'hydrolyse du diacétate a permis d'avoir le diol **48** avec un $[\alpha]_D$ de $+27.1^\circ$.

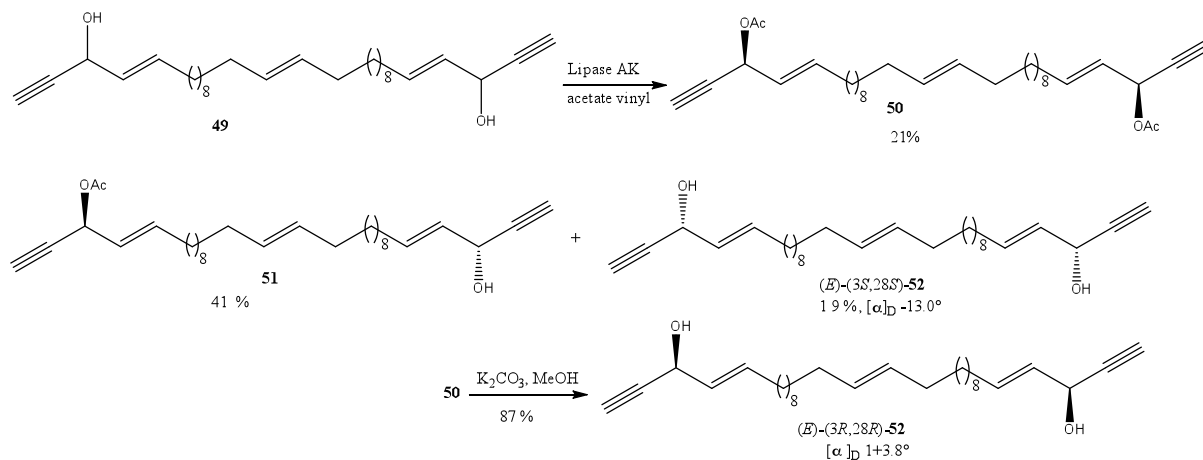


Schéma 28

Gung a aussi réussi à synthétiser un précurseur possédant une oléfine centrale de configuration *E* par réduction de l'alcyne correspondant avec le LiAlH_4 (Schéma 28). Ceci a conduit à la synthèse des analogues de la duryne possédant un motif alcène central de géométrie *trans*. Les produits (*E*)-(3*S*,28*S*)-**52** et le (*E*)-(3*R*,28*R*)-**52** possèdent un $[\alpha]_D$ de -13.0° et $[\alpha]_D$ de $+13.8^\circ$. Ce travail a permis d'établir la configuration des centres asymétriques et de l'oléfine centrale de la duryne naturelle comme étant (15*Z*)-(3*S*,28*S*).

7. Synthèse de l'adociacétylène B

La synthèse de l'adociacétylène B a été réalisée pour la première fois en 2001 par l'équipe de Gung.³⁵ De même que pour le didéoxypétrosynol et la duryne, Gung a utilisé le dédoublement enzymatique pour préparer les énantiomères l'adociacétylène B.

En 2006 l'équipe de Trost a également préparé l'adociacétylène.³⁶ La synthèse commence par une monoalkylation du 1,9-décadiyne par le paraformaldéhyde suivie d'un double couplage de Sonogashira avec le 2,5-dibromofurane (Schéma 29). Puis, l'oxydation de diol **54** en dialdéhyde suivie par la réaction de Wittig pour former l'isomère *E* de l'ester **55**.

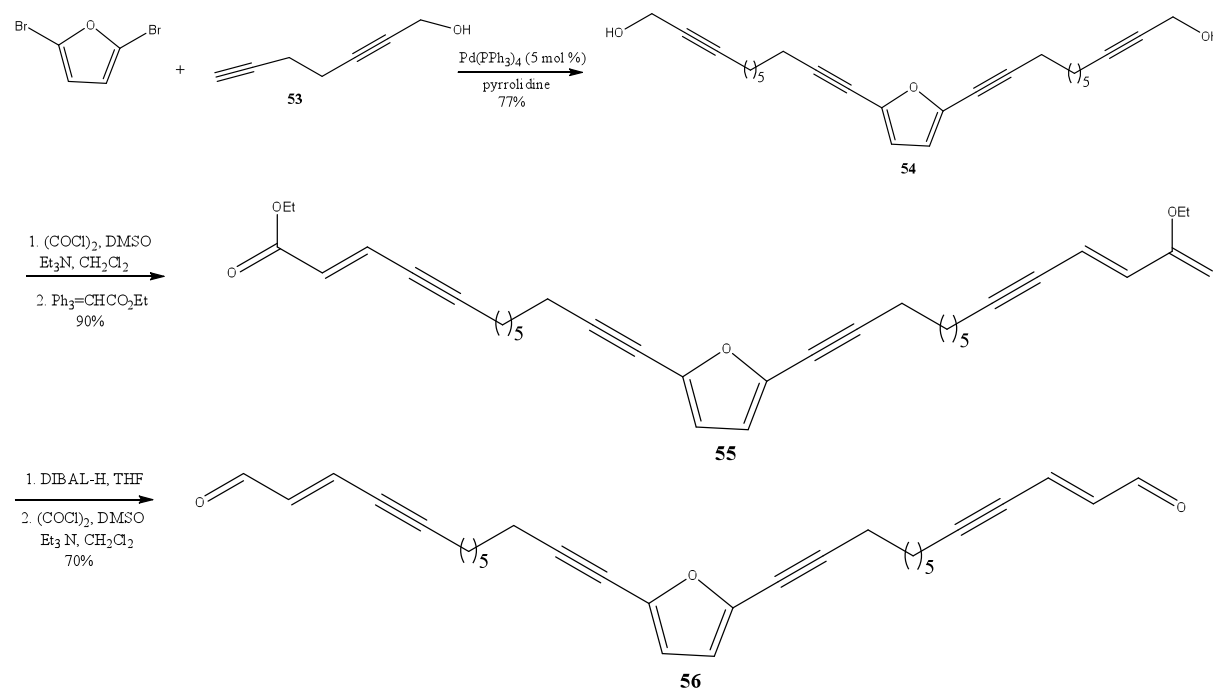


Schéma 29

³⁵ Gung, B. W; Dickson, H; Shockley, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4761

³⁶ Trost, B. M; Weiss, A. H. *Org Lett.* **2006**, 8, 4461

L'étape suivante est la réduction de l'ester par l'hydruide de diisobutylaluminium suivie d'une oxydation de Swern permettant de former le dialdéhyde **56**. L'étape clé de cette synthèse est l'alkynylation asymétrique du dialdéhyde **57** avec du triméthylsilyl acétylène selon la propre méthodologie de Trost (voir Chapitre 4) (Schéma 30). Le produit est obtenu proprement avec un rendement de 61%, un rapport diastéréoisomérique (*R,R/S,S,R*) de 9:1 et un excès énantiomérique supérieur à 99%.

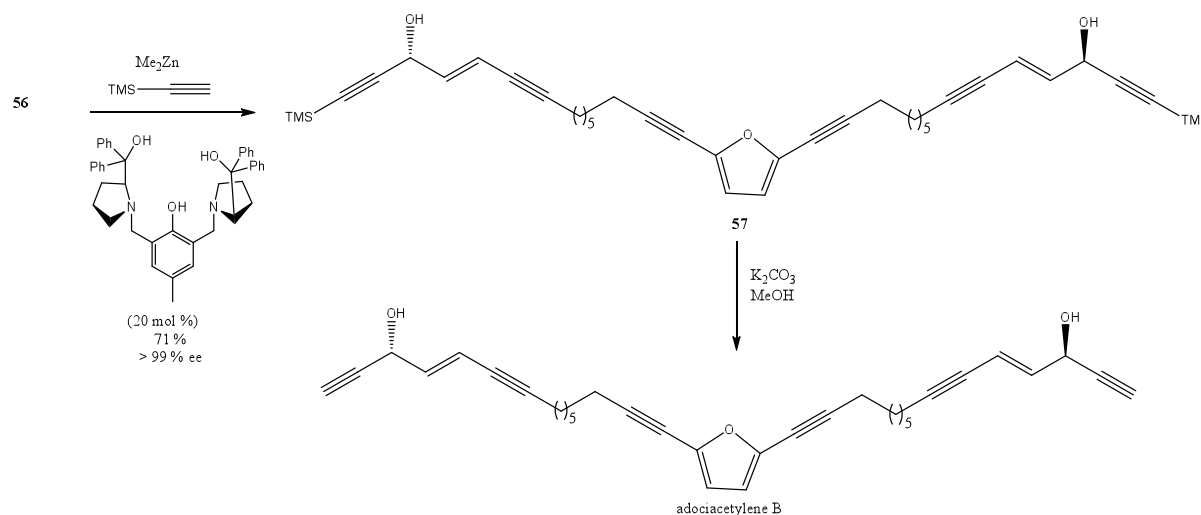


Schéma 30

Après déprotection par K_2CO_3 , l'adociacétylène B pur est obtenu avec un rendement de 99%. Les auteurs ont ainsi obtenu le (*R,R*)-adociacétylène B avec un $[\alpha]_D$ de -21.9° et le (*S,S*)-adociacétylène B avec un $[\alpha]_D$ de $+24.0^\circ$.

III. Les polyacétylènes extraits de l'éponge *Cribrachalina vasculum*

1. Présentation

Les produits **A-E** ont été découverts dans le cadre d'un programme de recherche de composés anticancéreux issus d'organismes marins (Schéma 31). Ils ont été isolés à partir de l'éponge *Cribrachalina vasculum*. Ces polyacétylènes isolés pour la première fois en 1990³⁷, sont de structure simple et comportent un seul centre d'asymétrie C_3 contrairement aux pétrocortynes et aux didéoxypétrosynols qui possèdent deux centres d'asymétrie. La structure des produits **A-E** a été déterminée principalement par RMN et spectrométrie de masse. Tous

³⁷ Gunasekera, S. P; Faircloth, G. T, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6223.

les produits comportent le motif alcynylalcényl carbinol chiral caractéristique de type (4*E*)-ène-1-yne-3-ol. Les dérivés **C** et **E** possèdent un groupement méthyle terminal respectivement en C₂₀ et en C₂₂, **D** et **E** comportent deux systèmes oléfiniques *E* et *Z* respectivement en C₄ et C₁₅. Le **B** porte un méthyle en C₁₆.

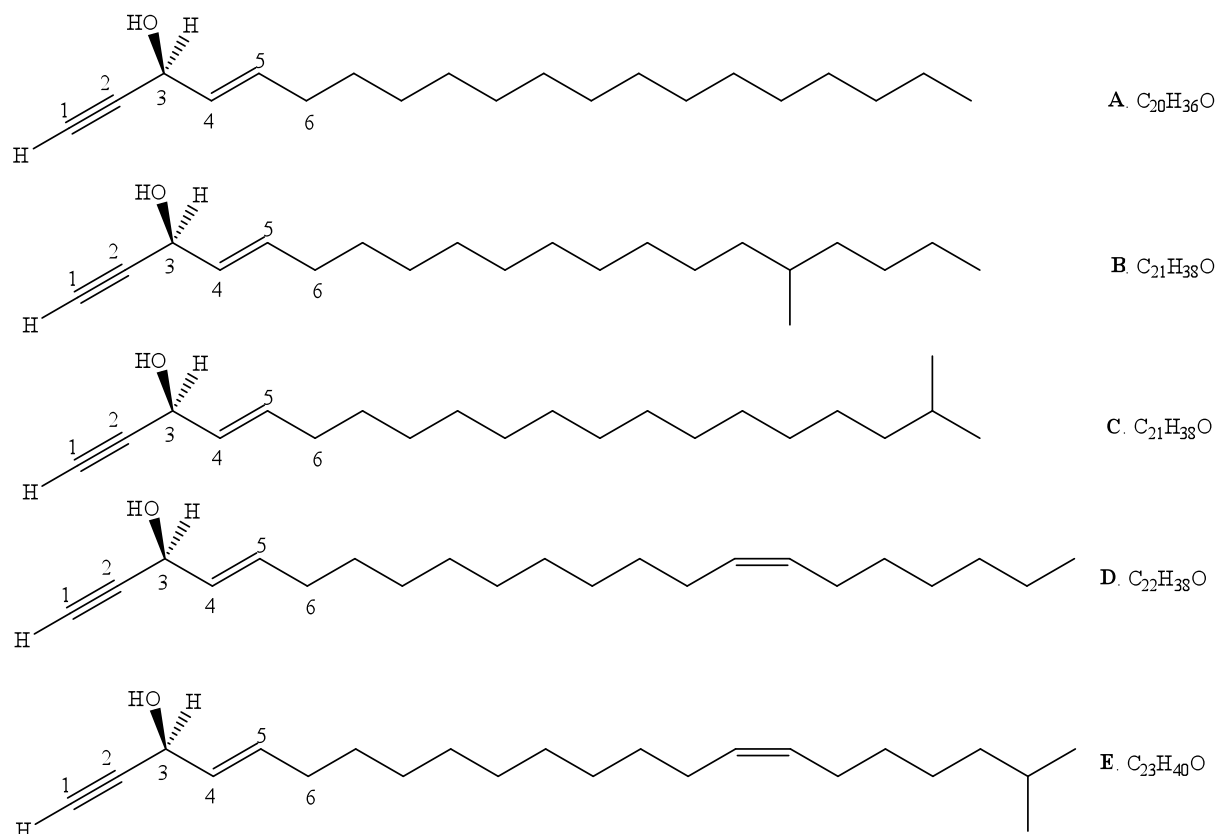


Schéma 31

Ces composés sont connus pour leur large éventail de propriétés biologiques telles qu'antibactériennes et antifongiques.

2. Configuration des alcools acétyléniques extraits de *C. Vasculum*

La première étude qui été rapportée pour la détermination la configuration en C₃ de ces produits a été réalisée par l'équipe de Aiello en 1992 utilisant l'analyse par dichroïsme circulaire (CD) des dérivés *p*-bromobenzoate³⁸. Les spectres de CD (figure 4) montrent une longueur d'onde λ_{ext} 238 nm ($\Delta\epsilon$ 1,3), ce qui indique une configuration *R* pour les composés **B-D**.

³⁸ Aiello, A; Fattorusso, E; Menna, M; Pansini, M. *J. Nat. Prod.* **1992**, 55, 1275

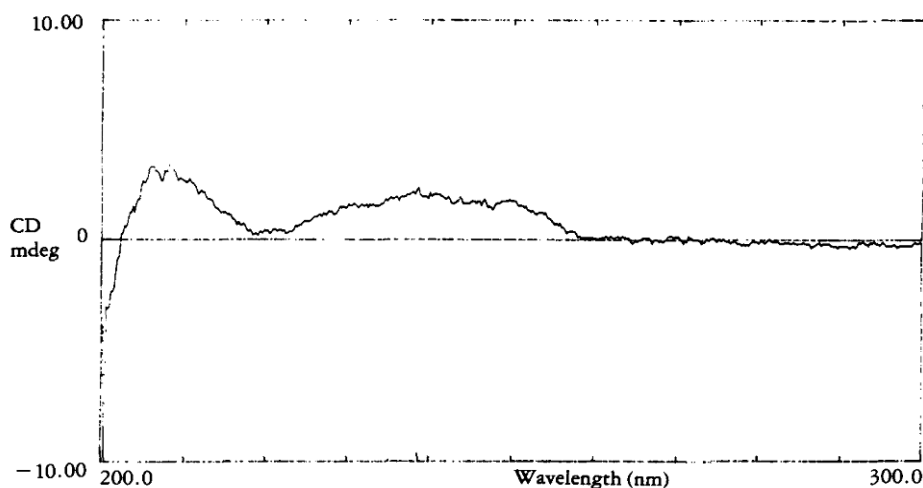


Figure 4. Spectre CD représentatif du dérivé *p*-bromobenzoate du composé **B**

En 1994, Guo et coll³⁹ ont trouvé par l'analyse des esters de Mosher que la configuration en C₃ d'un produit naturel analogue isolé également de *Cribrochalina vasculum* était *R*, ce résultat étant en accord avec la stéréochimie attribuée par Aiello sur la base des données des spectres de CD.³⁸

Une analyse de la configuration absolue en C₃ d'une série analogue de produits naturels isolés de *Cribrochalina vasculum* a été aussi décrite en 1995 par Hallock⁴⁰. Ce groupe a également utilisé la méthode des esters de Mosher et les spectres de RMN du ¹H ont montré des différences de déplacements chimiques en accord avec la configuration *S* en C₃. Ce résultat est opposé à l'attribution précédemment réalisée par Aiello et confirmée par Guo.

Pour vérifier les résultats obtenus par les analyses des esters de Mosher des produits naturels, le groupe de Hallock a également utilisé l'analyse par CD des dérivés *p*-bromobenzoates. Le signe des spectres obtenus est opposé à celui rapporté par Aiello, comme montre la figure 5. Les deux analyses réalisées par Hallock étaient donc en accord avec une configuration *S* en C₃.

Par ailleurs, les composés extraits à différentes reprises de *Chribrochalina vasculum* ont des pouvoirs rotatoires de valeurs absolue différentes mais de même signe (+1.4° à +4.9° pour Gunasekera, +1.8° à +2.1° pour Aiello et +12.4° à +22.2° pour Hallock), laissant supposer qu'ils devraient tous avoir la stéréochimie *S* en C₃.

³⁹ Guo, Y; Gavagnin, M; Trivellone, E; Cimino, G. *Tetrahedron*. **1994**, *46*, 13261

⁴⁰ Hallock, Y. F; Cardellina, J. H; Balaschak, M. S; Alexander, M. R; Rrather, T. R; Shoemaker, R. H; Boyd, M. R. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*,1801

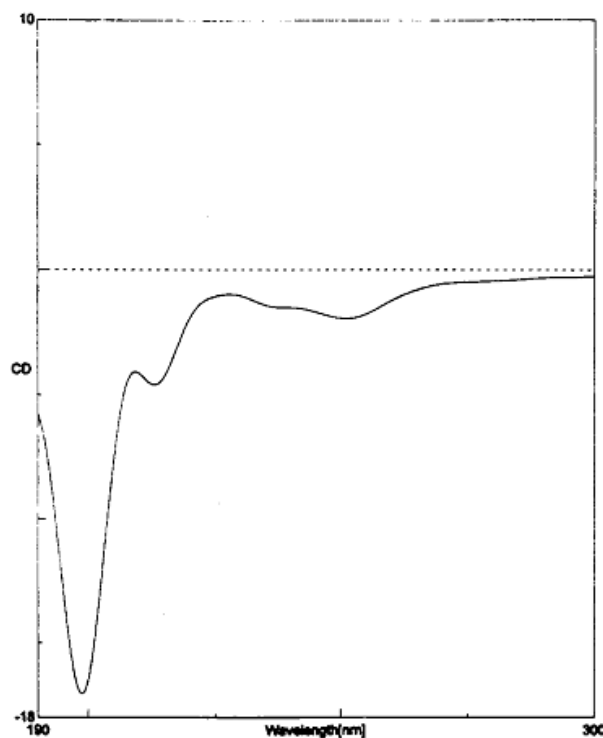


Figure 5 : Spectre CD de produit **D** dans le MeOH

Pour clore l'étude, Hallock a préparé les esters de Mosher à partir des produits naturels isolés précédemment par Gunasekera. Deux diastéréoisomères ont été observés en RMN, montrant ainsi que ces échantillons étaient formés de mélanges scalémiques prépondérant en énantiomère *S*.

La disparité observée entre les analyses de Gunasekera, Aiello et Hallock a été expliquée par l'origine des éponges récoltées pour préparer les extraits dont ont été isolés les différents échantillons : à Belize pour Gunasekera, au Bahamas pour Aiello et Hallock mais à des profondeurs très différentes.

Il a donc été conclu que la configuration en C₃ de ces métabolites pouvait être *S* ou *R* en fonction de la collecte de l'éponge *Cribrochalina vasculum*.

3. Activités biologiques

Plus de 100 polyacétylènes ont été identifiés à partir de différentes espèces d'éponges⁴¹ et certains d'entre eux présentent des activités antitumorales. En particulier, les composés isolés de *Cribrochalina vasculum* ont montré une activité antitumorale *in vitro* sélective contre les lignées cellulaires du poumon non à petites cellules H-522 et de l'ovaire IGROV-

⁴¹ Youssef, D. T; Yoshida, W. Y; Kelly, M. J. *Nat. Prod.* **2000**, 63, 1406

1.⁴⁰ Les alcools acétyléniques **A-E** possèdent aussi une activité immunosuppressive *in vitro* dans le test de réponse lymphocytaire mixte (Tableau 4). Les tests de cytotoxicité *in vitro* de ces produits sur les cellules leucémiques murines P388 donnent des IC₅₀ variant de 0.1 à 1.3 µg/mL.³⁷

Tableau 4: Activités immunosuppressives des alcools isolés de l'éponge *C. Vasculum* (selon la référence 37¹).

Composé	Dose (mg)	MLR (%) ^a	LCV (%) ^b	Suppression (%)
A	0.1	0	61	100
A	0.01	24	80	76
B	0.1	0	42	100
B	0.01	21	78	79
C	0.1	0	49	100
C	0.01	21	82	79
D	0.1	0	34	100
D	0.01	33	67	67
E	0.1	0	45	100

^aPourcentage du contrôle positif de la réponse lymphocytaire mixte (LRM)

^bPourcentage du contrôle positif (LCV)

4. Synthèses totales du (*E*)-icos-4-en-1-yn-3-ol

De nombreux travaux ont été publiés sur la synthèse des produits naturels isolés de *Chribrochalina vasculum* depuis leur découverte. Les études ont utilisées des méthodologies variées, notamment pour préparer de façon stéréosélective les alcools acétyléniques. Nous présentons des exemples représentatifs de synthèses totales de ces produits.

4.1 Approche par dédoublement cinétique enzymatique : synthèse de Chattopdhyay et de Gung

La première synthèse de produit naturel extrait de *Cribrochalina vasculum* (*R*)-**58** a été décrite en 1993 par Mamdapur⁴². En 1998 le groupe de Chattopadhyay⁴³ a rapporté la

⁴² Kulkarni, B. A; Chattopadhyay, S; Chattopadhyay, A; Mamdapur, V. R. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5964

synthèse énantiosélective de produit (*R*)-**58**. Ils ont commencé par convertir le composé **81** en acétate (*S*)-**83** avec excès un énantiomérique de 96% grâce à une acylation catalysée par la lipase de *Candida rugosa* (CRL). Ensuite, l'acétate (*S*)-**83** énantiomériquement enrichi a subi une alcoolyse catalysée par la même lipase pour donner l'alcool (*S*)-**82** (Schéma 31). Après protection de l'alcool, le composé (*S*)-**84** est transformé en (*S*)-**85**.

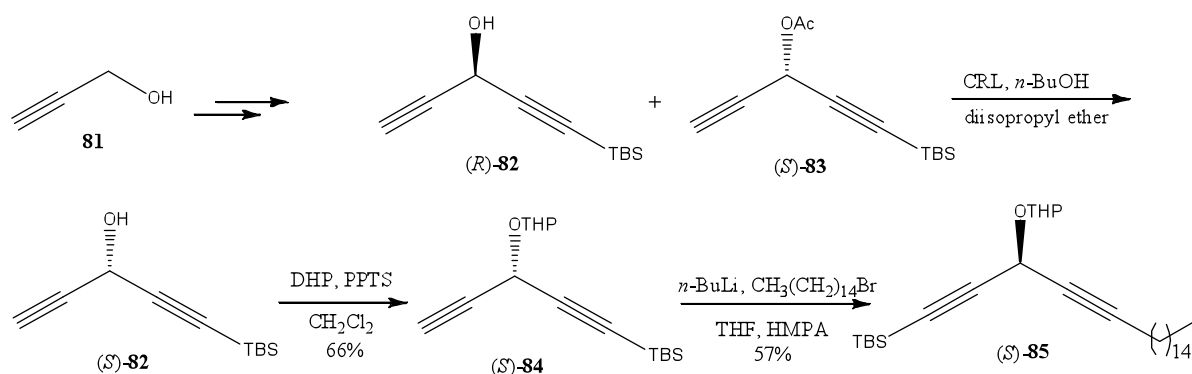


Schéma 31

La désilylation de (*S*)-**85** par le $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ dans le THF donne le composé (*R*)-**86** qui est transformé en produit (*R*)-**87** par hydrolyse du THP (Schéma 32). L'étape clé de cette synthèse est la réduction régio- et stéréosélective de la fonction alcyne interne de (*S*)-**87** par le lithium dans l'ammoniac liquide pour construire (*S*)-**58**.

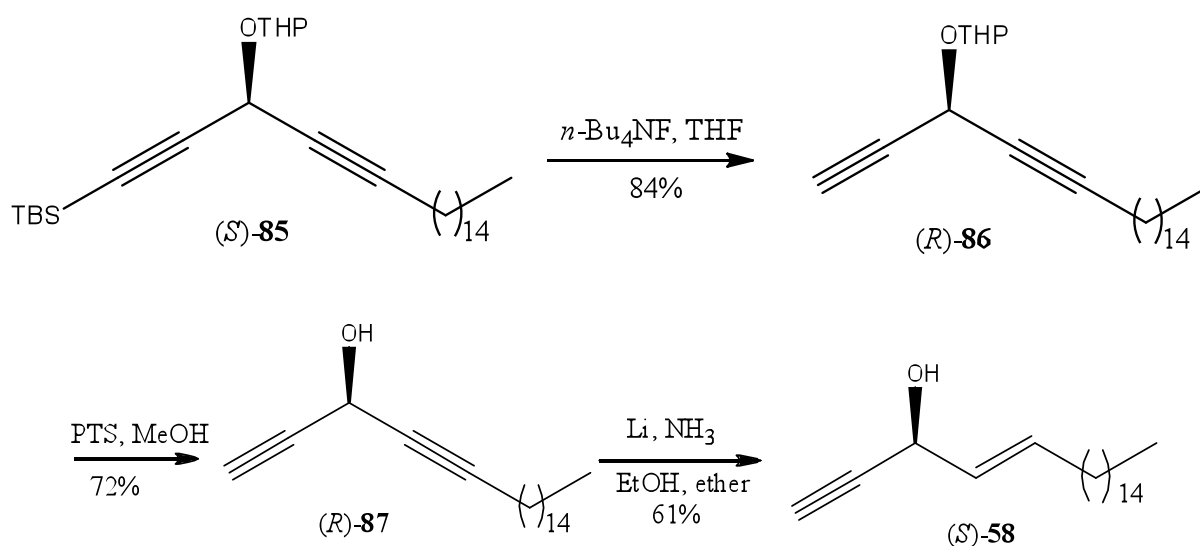


Schéma 32

⁴³ Anubha, S; Chattopadhyay, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 2635

Le produit final (*S*)-**58** a été obtenu avec un rendement de 61% et un pouvoir rotatoire de $[\alpha]_D +17.2^\circ$, confirmant ainsi l'attribution de la configuration des produits naturels.

Le groupe de Naoshima⁴⁴ a rapporté en 1999 la synthèse des isomères (*4E,15Z*) et (*4E,15E*) du (+)-docosa-4,15-dien-1-yn-3-ol **D**, produits naturels isolés de *Cribrochalina vasculum*, selon une approche également basée sur le dédoublement cinétique enzymatique catalysé par une lipase.

Le groupe de Gung⁴⁵ a aussi rapporté en 2002 la synthèse du (*E*)-icos-4-en-1-yn-3-ol **58** grâce à un dédoublement cinétique enzymatique. La synthèse de cet analogue est présentée dans le schéma 33. L'hexadécanol **59** a été oxydé avec le PCC pour donner l'aldéhyde **60** qui est transformé par la réaction de Wittig en aldéhyde α,β -insaturé. Gung a exploré l'addition d'un alcyne terminal sur un aldéhyde selon le protocole de Carreira en présence de $Zn(OTf)_2$, de Et_3N et de *N*-méthyléphédrine pour construire le centre asymétrique en C3. Mais, après de nombreuses tentatives dans diverses conditions, aucun résultat n'a été enregistré. Donc, il s'est tourné vers le dédoublement par Lipase AK de Amano du mélange racémique *rac*-**58**. Celui-ci provient de l'addition du bromure d'éthynyl magnésium sur l'aldéhyde **61**. Après une séparation par chromatographie sur colonne, l'alcool (*R*)-**58** a été obtenu avec un pouvoir rotatoire négatif de -19.5° et le monoacétate **62** a été traité avec K_2CO_3 dans le méthanol pour fournir (*S*)-**58** avec un pouvoir rotatoire positif de $+21.2^\circ$.

⁴⁴ Morishita, K; Kamezawa, M; Ohtani, T; Tachibana, H; Kawase, M; Kishimoto, M; Naoshima, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* **1999**, 4, 513

⁴⁵ Gung, B. W; Diskson, H. D; Seggerson, S; Bluhm, K. *Synthetic Communication.* **2002**, 32, 2733

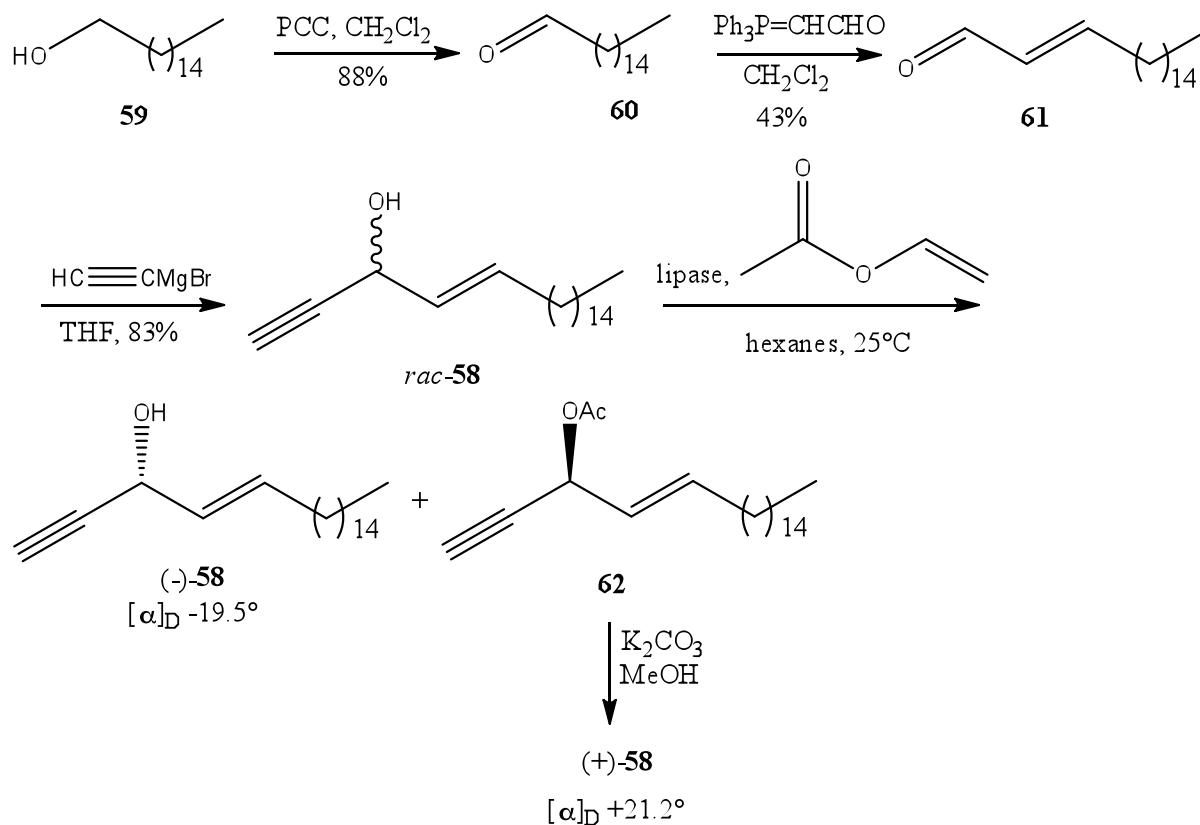


Schéma 33

Nous avons décidé d'inclure ces travaux sur la synthèse totale de (*E*)-icos-4-en-1-yn-3-ol **58** car l'étape la plus difficile pour les auteurs est la préparation du centre asymétrique en C₃ pour aboutir au produit naturel.

4.2 Approche à partir du « pool chiral » : synthèse de Lu

L'équipe de Lu a publié en 1999⁴⁶ la synthèse du eicos-(4*E*)-en-1-yn-3-ol **58**. Du point de vue stratégique, les auteurs ont souhaité utiliser des sucres comme précurseur issus du « pool chiral », et notamment pour préparer les deux énantiomères du produit naturels (Schéma 34). Cette synthèse commence donc par l'élaboration de produit **63** à partir de la D-gluconolactone selon des protocoles connus.

L'alkylation de l'alcyne vrai **63** permet de former le produit **64** (Schéma 34). La réduction ménagée de l'alcyne suivie d'une déprotection de l'acétonide de l'intermédiaire **65** a permis de former le triol **66**. Après quatre étapes, le LDA a été utilisé pour aboutir au

⁴⁶ Lu, W; Zheng, G, Junchao, C. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4649

produit désiré selon une étape clé de double élimination avec un bon rendement. Le pouvoir rotatoire de (*S*)-**58** est +19.8°.

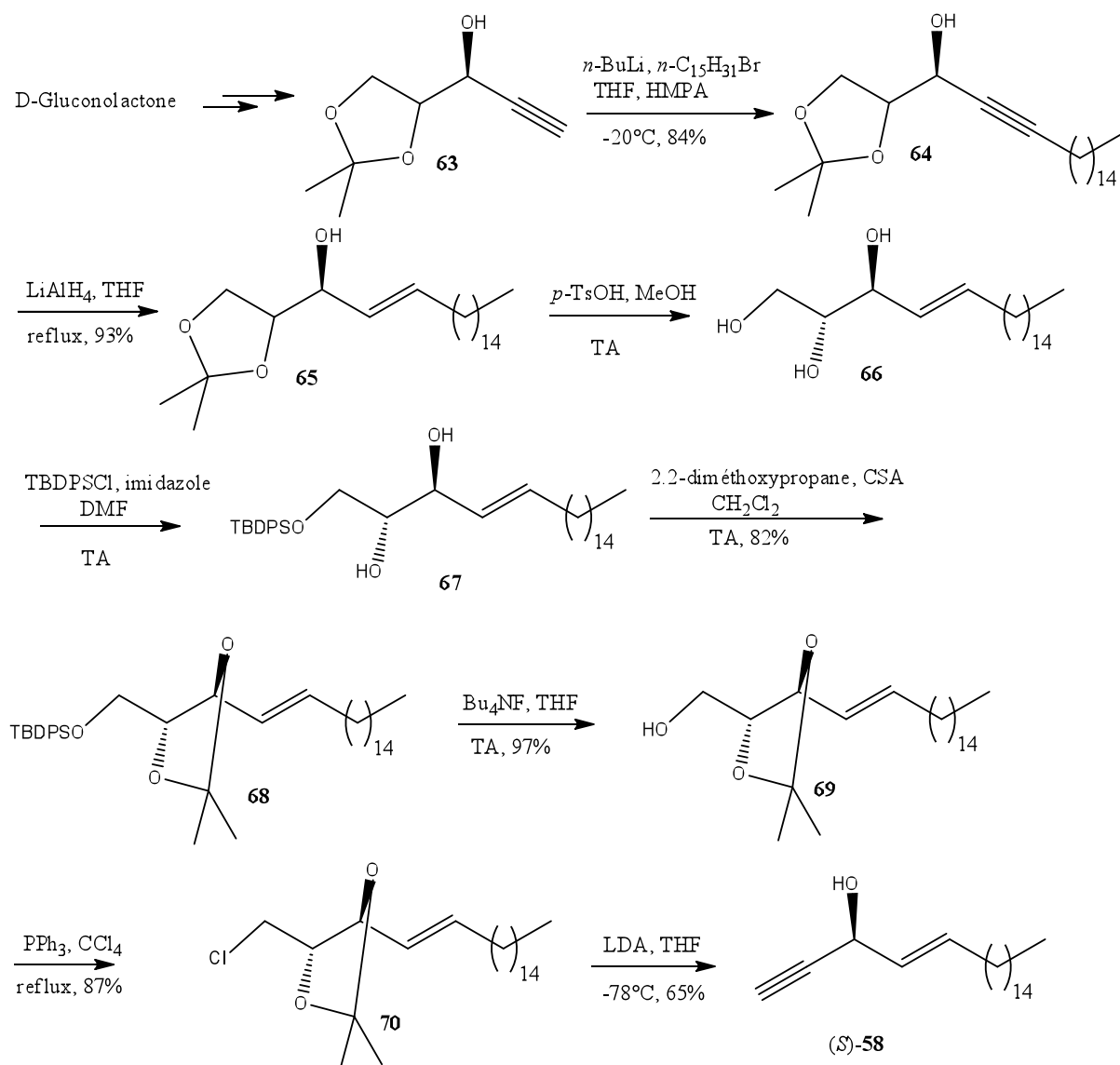


Schéma 34

Le (*R*)-**58** a été préparé à partir du D-xylose par la même stratégie de synthèse et passe d'une rotation optique de $[\alpha]_D -21.8^\circ$.

4.3 Approche par réduction énantiosélective d'une ynone : synthèse de Garcia

En 1999, Garcia⁴⁷ rapporte la synthèse d'un autre produit extrait de *Cribrachalina vasculum*, le (3*R*,4*E*)-19-méthyl-4-en-1-yn-3-ol. Il a commencé par la protection de l'alcool

⁴⁷ Garcia, J; López, M; Romeu, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2617

71 (Schéma 35). Ensuite, le produit **72** a été transformé en sel de phosphonium **73** puis ce dernier est utilisé dans une oléfination de Wittig pour donner un alcène dont l'hydrogénation fournit le produit **74**. Celui-ci est oxydé en aldéhyde **75** et transformé en ester **76**. L'ester est hydrolysé avec le LiOH et l'acide insaturé obtenu transformé en chlorure d'acide. Ensuite, ce chlorure d'acide est traité avec le 1,2-bis(triméthylsilyl)acétylène pour donner la cétone **78**.

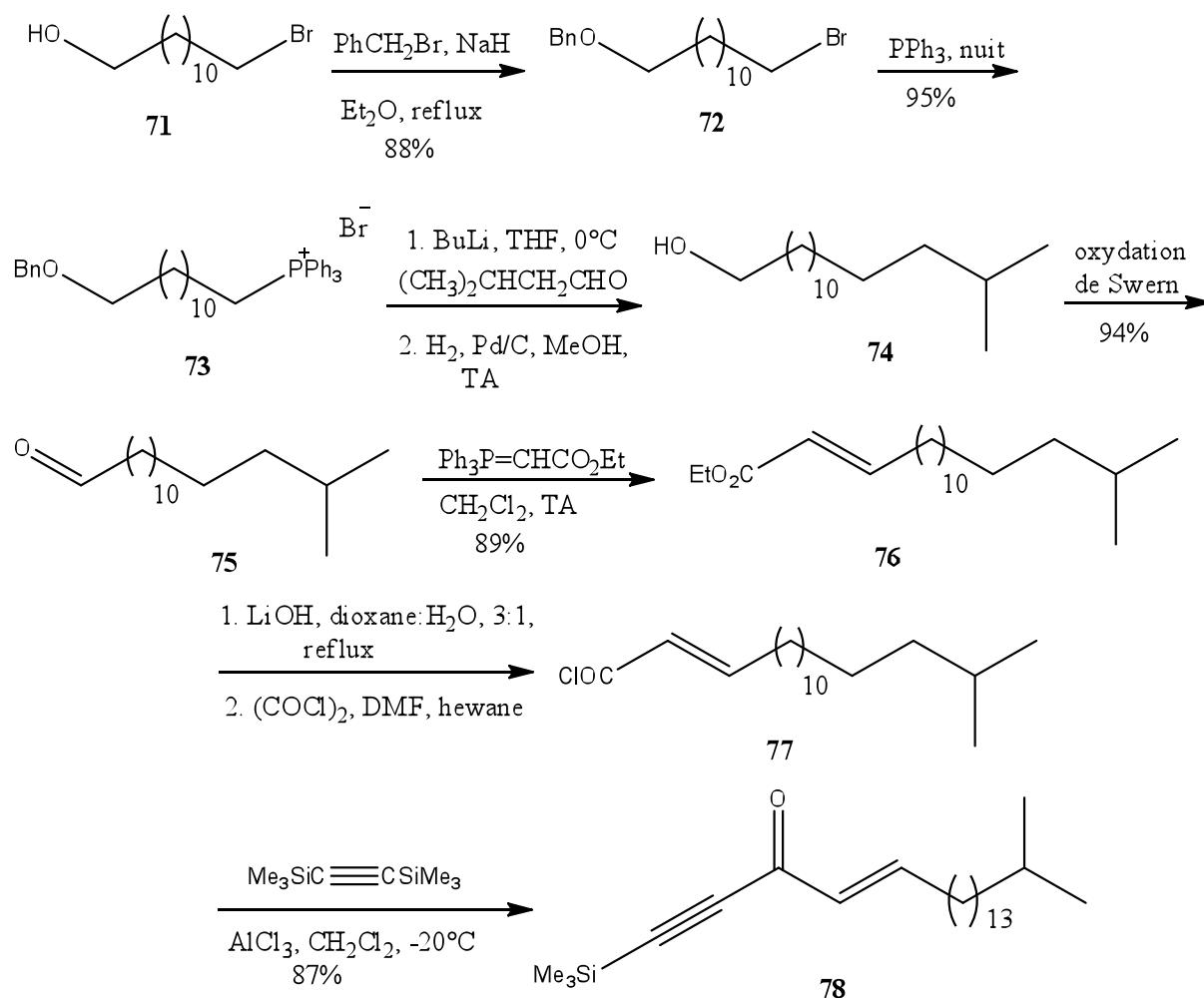
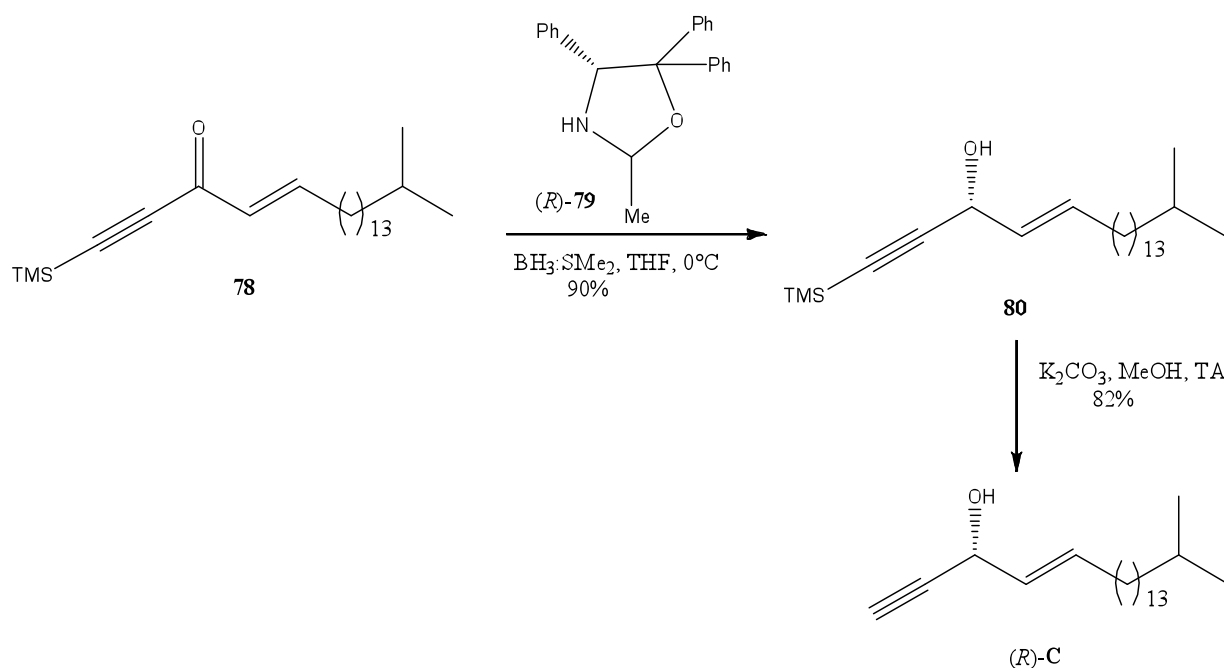


Schéma 35

La réduction a été réalisée par $\text{BH}_3:\text{SMe}_2$ en présence du ligand (*R*)-**79** pour obtenir l'alcool désiré (*R*)-**C** avec 90% de rendement et un pouvoir rotatoire de -20.5° (Schéma 36).



Le produit obtenu a été transformé en ester de Mosher et l'analyse RMN a révélé un excès énantiomérique de 94%.

4.4 Approche par addition énantiosélective d'un alcyne sur un aldéhyde : synthèse de Guo

Une autre approche synthétique présentée par Guo et coll.⁴⁸ utilisant l'addition énantiosélective d'un alcyne sur un aldéhyde a conduit à la synthèse du (*E*)-icos-4-en-1-yn-3-ol (*S*)-**58** (Schéma 37). La réaction clé consiste à réaliser l'addition du TMS-acétylène sur l'aldéhyde **88** en présence de Me_2Zn et d'un ligand (*S*)-**89**, développé par le groupe pour induire l'énantiosélectivité de la réaction d'addition (voir Chapitre 4). Cette transformation permet de former le produit **90** avec un excès énantiomérique et un rendement élevé. Après la déprotection par K_2CO_3 dans le THF et la recristallisation le produit (*E*)-icos-4-en-1-yn-3-ol (*S*)-**58** a été obtenu avec un rendement de 55%, un excès énantiomérique de 94% et pouvoir rotatoire de $+22.8^\circ$.

⁴⁸ Li, Z ; Wang, M ; Bian, Q ; Zheng, B ; Mao, J ; Li, S, Guo, H. *J. Chem. Eur.* **2011**, 17, 5782

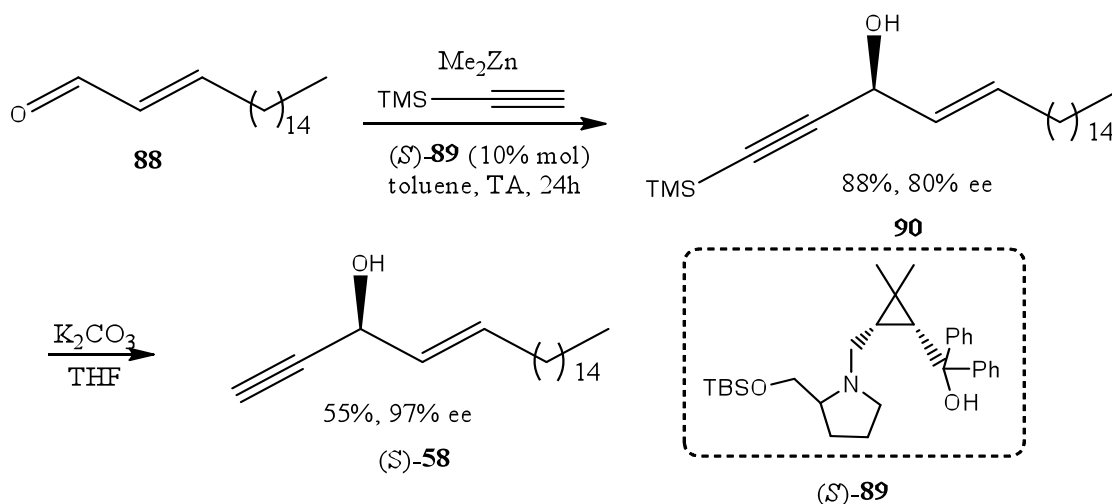


Schéma 37

IV. Conclusion

Les pétrocortynes A et les didéoxypétrosynols ont un spectre assez large d'activités biologiques *in vitro*. Leurs activités anticancéreuses ont été démontrées sur différentes lignées cellulaires. Ils présentent aussi la capacité d'inhiber la phase d'initiation de la réplication de l'ADN ainsi que des propriétés antifongiques. D'autre part, les produits isolés de *Cribrochalina vasculum* possèdent une cytotoxicité parfois remarquable sur cellules cancéreuses.

Malheureusement, comme pour beaucoup de produits naturels, les études biologiques ont été freinées par la rareté des molécules. En effet, les rendements d'extraction sont généralement faibles, quelle que soit la source et en tout cas pas suffisants pour fournir aux biologistes des quantités significatives.

Les biologistes ont donc passé le relais aux chimistes qui se sont intéressés à la synthèse de ces produits, tant pour leurs structures originales que pour en fournir des quantités appréciables ou en faire varier la structure.

Chapitre II : La réaction de Carriera

I. Introduction

Les molécules organiques chirales peuvent être d'origine naturelle ou synthétique. Un grand nombre de fonctions biologiques et physiques reposent sur la reconnaissance moléculaire générée par la chiralité. La configuration de ces entités moléculaires représente la disposition spatiale des atomes ou des groupes d'atomes. Les acides α -aminés par exemple sont des fragments clés constitutifs des protéines structurelles, des enzymes ou récepteurs. Les interactions des systèmes vivants peuvent différer de façon notable, voire radicale, avec l'un ou l'autre des énantiomères.

Aujourd'hui, environ 80% des composés actifs présents dans les bibliothèques des industries pharmaceutiques⁴⁹ sont chiraux et ces chiffres sont amenés à croître dans les années à venir. De nos jours, les molécules pour la pharmacie, l'agrochimie ou les parfums sont de plus en plus développées sous forme d'un unique énantiomère. La principale raison à cela est souvent la plus grande activité d'un de ses deux isomères.

Parmi les molécules chirales bien connues il y a la doxorubicine, utilisée dans la chimiothérapie contre le cancer et aussi la capécitabine (Schéma 38), agent utilisé dans le traitement des métastases du cancer du sein et les cancers colorectaux.

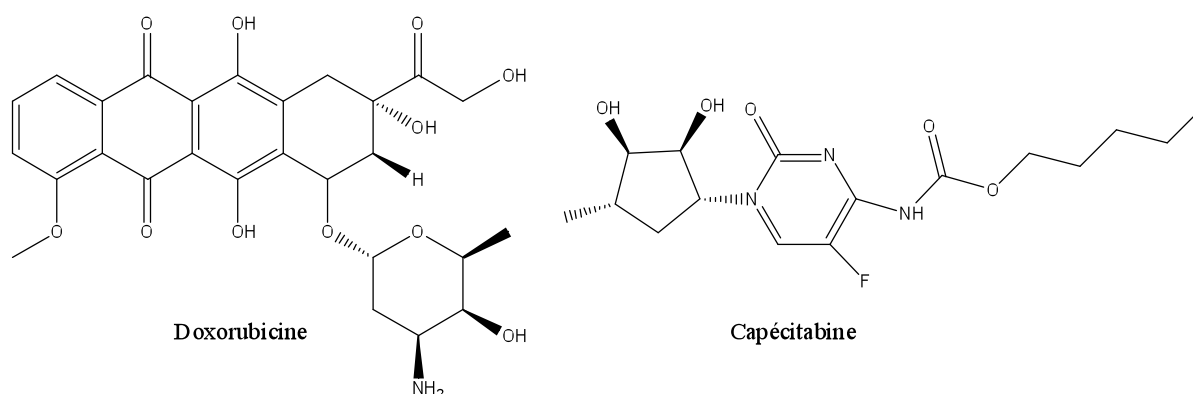


Schéma 38

L'ecteinascidine et la dolastatine (Schéma 39), isolées respectivement de l'éponge marine *Ecteinascidea turbinata* et *Dolabella auricularia*, font partie des molécules d'origine

⁴⁹ Breuer, M; Ditrich, K; Habicher, T; Hauer, B; Kessler, M; Stürmer, R; Zelinski, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 788

marine qui sont à l'heure actuelle en évaluation clinique pour leurs propriétés antinéoplasiques.^{50,51}

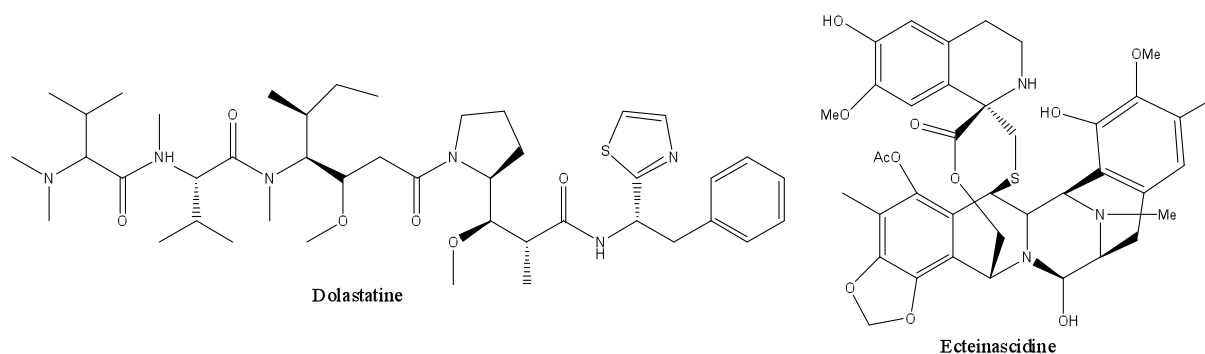


Schéma 39

Devant les activités biologiques des produits d'origine marine plusieurs études ont été réalisées pour la synthèse énantiosélective de ces produits. Dans cette partie nous allons présenter un rappel bibliographique sur la synthèse asymétrique et les travaux qui ont été faits pour préparer les pharmacophores dialcynyl carbinol.

II. Propriétés biologiques des énantiomères

Au XIX^e siècle, on utilisait déjà des principes actifs chiraux comme la morphine, administrée comme anti-douleur et extraite du pavot ou la quinine, prescrite comme anti-paludique et extraite des écorces de quinquina. La structure chimique et tridimensionnelle de ces molécules n'était cependant pas connue. Malgré les idées énoncées par Pasteur à la fin du XIX^e siècle, les chimistes ont mis beaucoup de temps pour comprendre que la chiralité pouvait avoir un impact considérable sur les organismes vivants. Cette prise de conscience a eu lieu dans les années 1960 avec le drame thalidomide (Schéma 40). Synthétisé en Allemagne par la firme pharmaceutique suisse Ciba en 1953, ce médicament a été utilisé durant les années 1950 et 1960 comme sédatif et anti-nauséeux, notamment chez les femmes enceintes. Or, on découvrit qu'il provoquait de graves malformations congénitales. Alors que l'énantiomère (*R*) est effectivement un analgésique, son isomère (*S*) se révéla être tératogène. Après de nombreuses naissances de nouveaux-nés avec une malformation, cette tragédie eut un effet accélérateur important dans la mise en place de normes plus strictes de sécurité sanitaire pour la mise sur le marché des médicaments et des produits chimiques comme les

⁵⁰ Newman, D. J; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 1216

⁵¹ Rinehart, K. L. *Med. Drug Rev.* **1997**, 60, 52

pesticides. Ce scandale fut à l'origine d'une loi qui introduisit une procédure d'autorisation de mise sur le marché de nouveaux médicaments et un cadre de responsabilité légale en cas de lésions provoquées par les substances médicamenteuses.

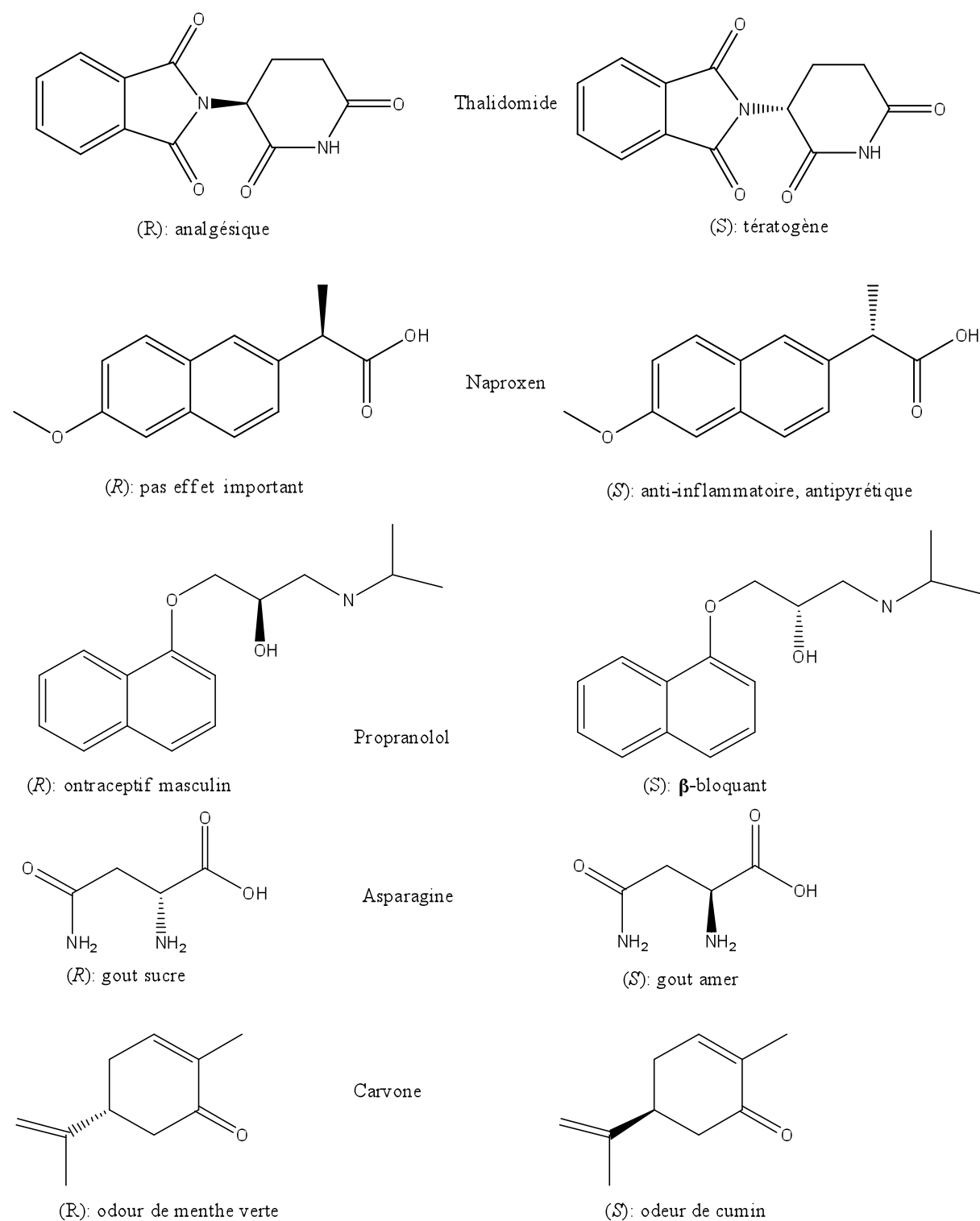


Schéma 40

Beaucoup de médicaments possèdent des propriétés thérapeutiques différentes selon leur chiralité (Schéma 40). Les acides carboxyliques aromatiques comme le naproxène ou l'ibuprofène sont connus pour avoir un effet anti-inflammatoire et antipyrétique sous leur forme *S* et pour être sans effet important sous leur forme *R*. L'administration du composé sous forme racémique est peu intéressante car le patient ingère 50% de substance dont il ne tire aucun bénéfice mais qui au contraire possède généralement des effets secondaires. Les aminoalcools aromatiques comme le propranolol sont connus pour avoir un effet β -bloquant sous leur forme *S* et contraceptif masculin sous leur forme *R*. Ils sont donc administrés sous forme énantiopure.

Les goûts et les odeurs ont également un rapport avec la chiralité. L'asparagine a le goût amer caractéristique de l'asperge sous sa forme *S* et possède un goût plutôt sucré sous sa forme *R*. De même, l'énantiomère *S* de la carvone a une odeur de cumin, alors que l'énantiomère *R* a une odeur de menthe verte.

Ces exemples démontrent bien l'importance du contrôle strict de la stéréochimie lors de la synthèse de composés bioactifs. Ainsi, en 1996, plus de la moitié des molécules chirales étaient produites sous forme d'un seul énantiomère. Cette tendance a permis l'essor scientifique et économique de la synthèse énantiosélective et en particulier de la catalyse asymétrique.

L'importance de la catalyse en chimie n'est plus à démontrer. Qu'il s'agisse de catalyse homogène ou hétérogène, les progrès constants observés dans cette discipline prouvent à l'évidence l'intérêt qu'elle suscite. Par la possibilité qu'elle offre d'améliorer les rendements des réactions chimiques en abaissant leurs seuils énergétiques, la catalyse ouvre une voie majeure dans la direction du développement durable et de la chimie verte, qui constituent les grands défis de ces prochaines années. A cet égard, la catalyse homogène asymétrique par les métaux de transition est une méthode de choix pour synthétiser des molécules organiques chirales puisqu'elle permet de créer de manière sélective ces molécules sous forme d'un seul énantiomère. L'attribution du Prix Nobel de Chimie en 2001 à Knowles, Noyori et Sharpless, trois pionniers de ce domaine, a récompensé les découvertes académiques mais aussi les applications majeures dans divers secteurs industriels.

Lors de réactions de catalyse asymétrique à l'aide de métaux de transition, la chiralité est induite par la présence de ligands organiques chiraux, monodentes ou bidentes, liés au métal. Concernant les catalyseurs chiraux, plusieurs facteurs sont déterminants pour leur application en catalyse asymétrique. Au niveau de l'industrie pharmaceutique, un catalyseur chiral doit fournir des produits possédant d'excellents excès énantiomériques.

III. Objectifs

Comme montré précédemment, plusieurs travaux ont été réalisés sur la synthèse des composés d'origine marine de type (*E*)-icos-4-en-1-yn-3-ol. Les rendements des synthèses des deux énantiomères de ces produits naturels sont relativement bons et les étapes énantiosélectives conduisent à de bons excès énantiomériques. Malgré ces travaux, les études de relation structure-activité reste pratiquement inexplorées dans cette série de molécules. Afin d'initier un programme de recherche en ce sens, nous avons mis en place une approche basée sur la variation systématique de quatre paramètres présentée ci-dessous (Schéma 41) où les différents paramètres sont : 1) le degré d'insaturation du fragment en C₂ terminal, 2) la configuration absolue du centre asymétrique carbinol secondaire, 3) le degré d'insaturation du fragment en C₂ interne et 4) la nature de la chaîne aliphatique. Parmi ces paramètres, la configuration absolue du centre asymétrique présentait une importance particulière puisque, comme évoqué au chapitre précédent, alors que la nature semble produire les deux séries énantiomériques, très peu était connu sur l'influence précise de la chiralité sur la cytotoxicité de polyacétylènes marins.

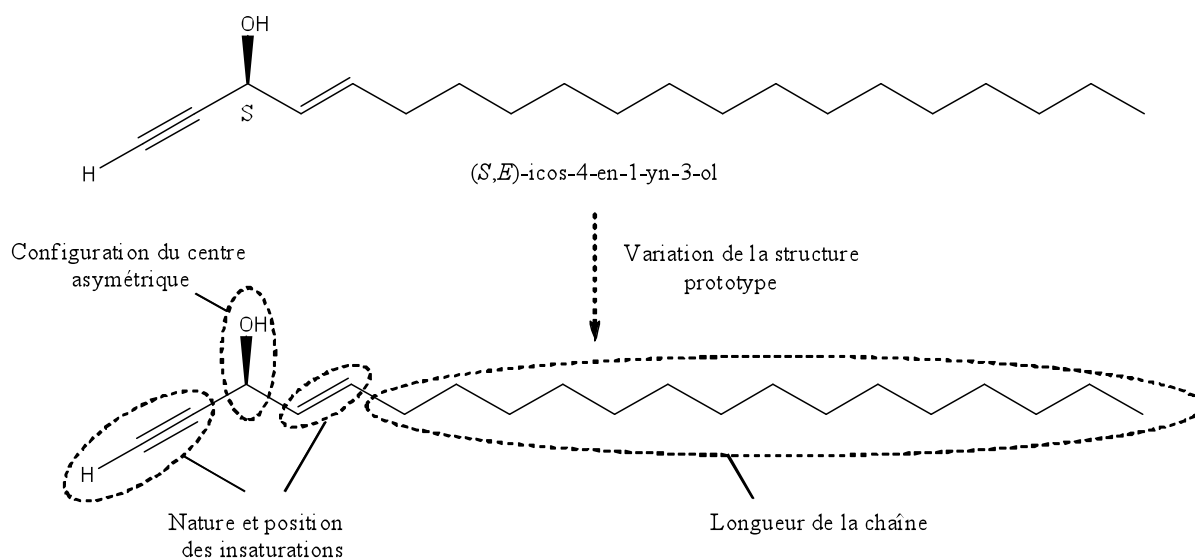


Schéma 41

L'accent a donc été mis sur la préparation des composés sous forme énantiopure. Deux grands types de méthodes de synthèse énantiosélective ont été utilisés lors de ce travail : l'addition d'acétylures de Zn sur des aldéhydes (addition énantiosélective de type Carriera ou Pu), et l'hydrogénation d'ynones prochirales (transfert asymétrique d'hydrogène de Noyori).

Dans cette première partie, nous allons présenter les résultats concernant la préparation du motif dialcynyl carbinol par la méthode d'alkynylation asymétrique de Carriera.

IV. Rappels généraux sur la préparation d'alcools propargyliques

Les alcools propargyliques sont des composés importants, car ce motif structural se trouve souvent dans des composés pharmaceutiques ainsi que des produits naturels. Les deux méthodes les plus courantes pour préparer les alcools propargyliques optiquement actifs sont la réduction asymétrique d'une ynone et l'addition asymétrique d'acétylures sur des aldéhydes (Schéma 42).

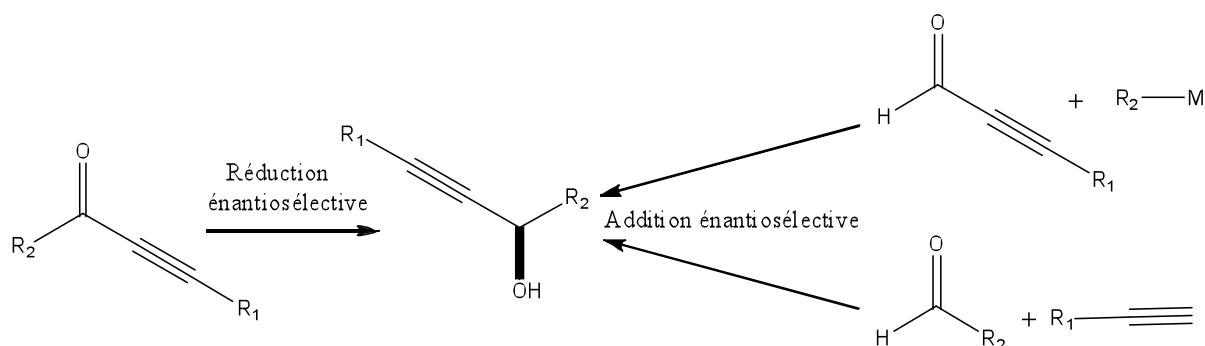


Schéma 42

Les méthodes de réduction des cétones utilisant des réactifs tels que le DIP-Cl (DiIsoPinocamphéyl Chloroborane) ou Alpine borane (*B*-Isopinocamphéyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonane) ont l'énorme désavantage d'être stœchiométrique en réactif chiral.^{52,53} Les réactifs nécessaires sont plus souvent coûteux et nécessitent plusieurs étapes de synthèse. Le réactif de Corey-Bakshi-Shibata (CBS) utilisé de manière sous-stœchiométrique (0.25 équivalent) est une bonne alternative à ces composés mais les énantiosélectivités observées pour la réduction des α,β -ynones sont moyennes⁵⁴. Ce type d'approche a été utilisé cependant avec succès pour la synthèse asymétrique de produits naturels isolés d'éponges marines dans les travaux de Garcia⁵⁵ (Schéma 43).

⁵² Midland, M. M. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1553

⁵³ Burkhardt, E. R; Matos, K. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2617

⁵⁴ Corey, E. J; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986

⁵⁵ Garcia, J; López, M; Romeu, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2617

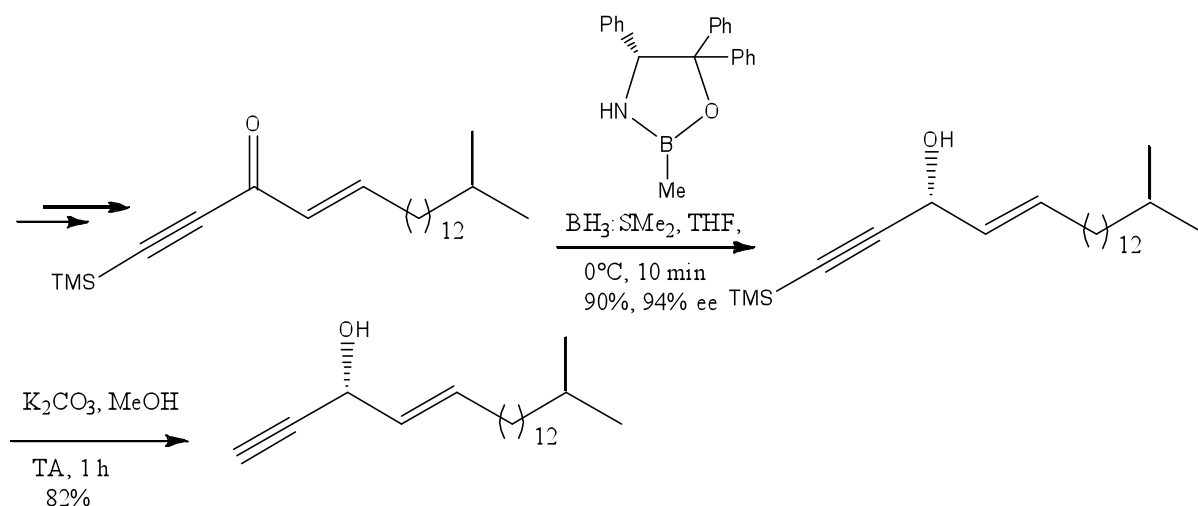


Schéma 43

De nouvelles méthodes catalysées par des complexes de métaux de transition permettent quant à elles la formation de ce genre d'alcools chiraux. La méthodologie développée par Noyori utilisant un catalyseur au ruthénium comportant une diamine tosylée de symétrie C_2 est certainement la plus efficace^{56,57,58}. Les excès énantiomériques obtenus par cette méthode sont excellents avec une quantité de catalyseur très faible (0.05 mol%). Cependant, la compatibilité avec les groupements présents sur l'alcyne est limitée aux chaînes aliphatiques sans aucune fonctionnalité.

L'addition asymétrique sur des aldéhydes est devenue le moyen préféré de synthèse des alcools propargyliques chiraux⁵⁹. L'addition catalytique énantiosélective des alcynes terminaux sur les aldéhydes a reçu un grand intérêt et des résultats impressionnants ont été obtenus avec de nombreux catalyseurs asymétriques efficaces ces dernières années.

Les premiers travaux de Soai ont permis d'ouvrir une nouvelle voie vers la formation d'alcools propargyliques énantioériquement enrichis⁶⁰. En effet, l'addition énantiosélective d'un alcyne sur un aldéhyde permet de former une nouvelle liaison C-C et donne un accès direct, en une seule étape, aux alcools chiraux désirés. L'acidité du proton terminal permet la formation d'un acétylure de métal avec facilité. On peut ainsi obtenir des acétylures de potassium⁶¹, de lithium^{62,63}, ou encore de magnésium⁶⁴. Cependant, les espèces formées sont

⁵⁶ Matsumura, K; Hashiguchi, S; Ikariya, T; Noyori, R. *Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738

⁵⁷ Naota, T; Takaya, H; Murahashi, S. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2599

⁵⁸ Noyori, R; Ohkuma, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40

⁵⁹ Cozzi, P. G; Hilgraf, R; Zimmerman, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4095

⁶⁰ Niwa, S; Soai, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1990**, 937

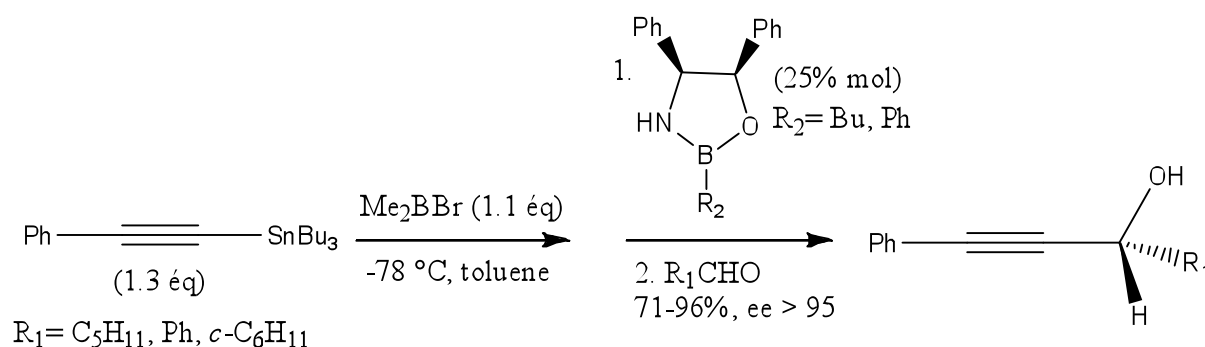
⁶¹ Babler, J. H; Liptak, V. P; Phan, N. *Org. Chem.* **1996**, *61*, 416

⁶² Mukaiyama, T; Suzuki, K; Soai, K; Sato, T. *Chem. Lett.* **1979**, 447

⁶³ Mukaiyama, T; Suzuki, K. *Chem. Lett.* **1980**, 255

⁶⁴ Trost, B; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6131

très nucléophiles ne conduisant pas à des chimiosélectivités ni à des énantiosélectivités élevées.⁶⁵ La première addition asymétrique d'alcyne sur un groupe carbonyle a été rapportée par Mukaiyama en 1979.⁶² L'addition asymétrique d'un borane sur un aldéhyde en présence de ligand oxazaborolidine (25 mol%) a été réalisée en 1994 avec un rendement et excès énantiomérique élevés⁶⁶ (Schéma 44).



Un certain nombre de protocoles catalytiques ont été développés pour cette réaction énantiosélective dans les dernières années et dans la plupart d'entre eux des acétylures de zinc sont utilisés comme nucléophile parce que ces réactifs présentent un faible taux d'addition sur les groupes carbonyles en absence de ligand et d'acide de Lewis.

V. Synthèse d'alcools propargyliques par addition d'acétylures métalliques sur un aldéhyde.

Parmi les différentes méthodes décrites dans la littérature on distingue celles ne faisant pas intervenir le Zn comme métal des autres approches, plus répandues, basées sur l'intervention d'un acétylure de Zn. Parmi les autres métaux impliqués citons l'indium par exemple. Les méthodes faisant intervenir le Zn peuvent quant à elles être réparties entre celles ayant recours à l'utilisation de réactifs du type dialkylzinc et la méthode de Carriera, utilisant le Zn(OTf)₂. Après avoir présenté brièvement dans ce chapitre les protocoles reposant sur l'utilisation d'autres métaux que le zinc, nous nous focaliserons sur la méthode de Carriera. Les autres approches basées sur l'utilisation d'acétylures de Zn seront traitées dans le chapitre suivant.

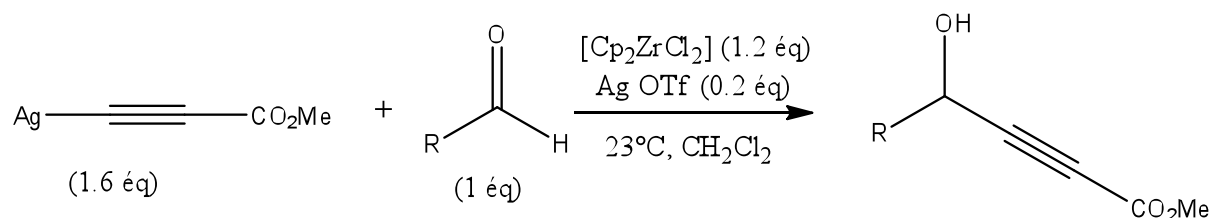
⁶⁵ Boone, M. A; McDonald, F. E; Lichter, J; Lutz, S; Cao, R; Hardcastle, K. I. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 851

⁶⁶ Corey, E. J; Cimprich, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3151

1. Méthodes d'addition asymétrique d'un acétylure sur un aldéhyde ne faisant pas intervenir le Zn

1.1 Méthodes diverses

De nombreuses méthodes ont été développées pour la synthèse efficace des alcools propargyliques. Une approche courante à la synthèse de ces espèces implique l'utilisation d'une base forte métallique (*n*-BuLi) pour générer des anions d'alcyne vrai en tant que nucléophile vis-à-vis de groupe carbonyle⁶⁷. En 2004, le groupe Koide⁶⁸, après des tentatives avec le *n*-BuLi ayant donné des produits indésirables, a développé des conditions efficaces pour former des esters γ -hydroxy- α,β -acétylés en présence d'AgOTf et de Cp₂ZrCl₂. Le rendement de la réaction varie selon l'aldéhyde et le temps de la réaction (Schéma 45).



R= Ph (10 h, 84%), PhCH=CH (2.5 h, 93%), CH₃ (4 h, 53%), *c*-Hex (1 h, 78%), C₅H₁₁ (4 h, 78%)

Schéma 45

Cette réaction est plus facile à mettre en œuvre que le traitement par le *n*-BuLi, pouvant être conduite à température ambiante.

En 2011 un groupe⁶⁹ a utilisé le fluorure de tetrabutylamunium (TBAF) pour l'addition des alcynes sur des aldéhydes et des cétones à partir de précurseurs *C*-silylés (Schéma 46).

⁶⁷ Frantz, D. E; Fassler, R; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806

⁶⁸ Shahi, S. P; Koide, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2525

⁶⁹ Chintareddy, V. R; Wadhwa, K; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4482

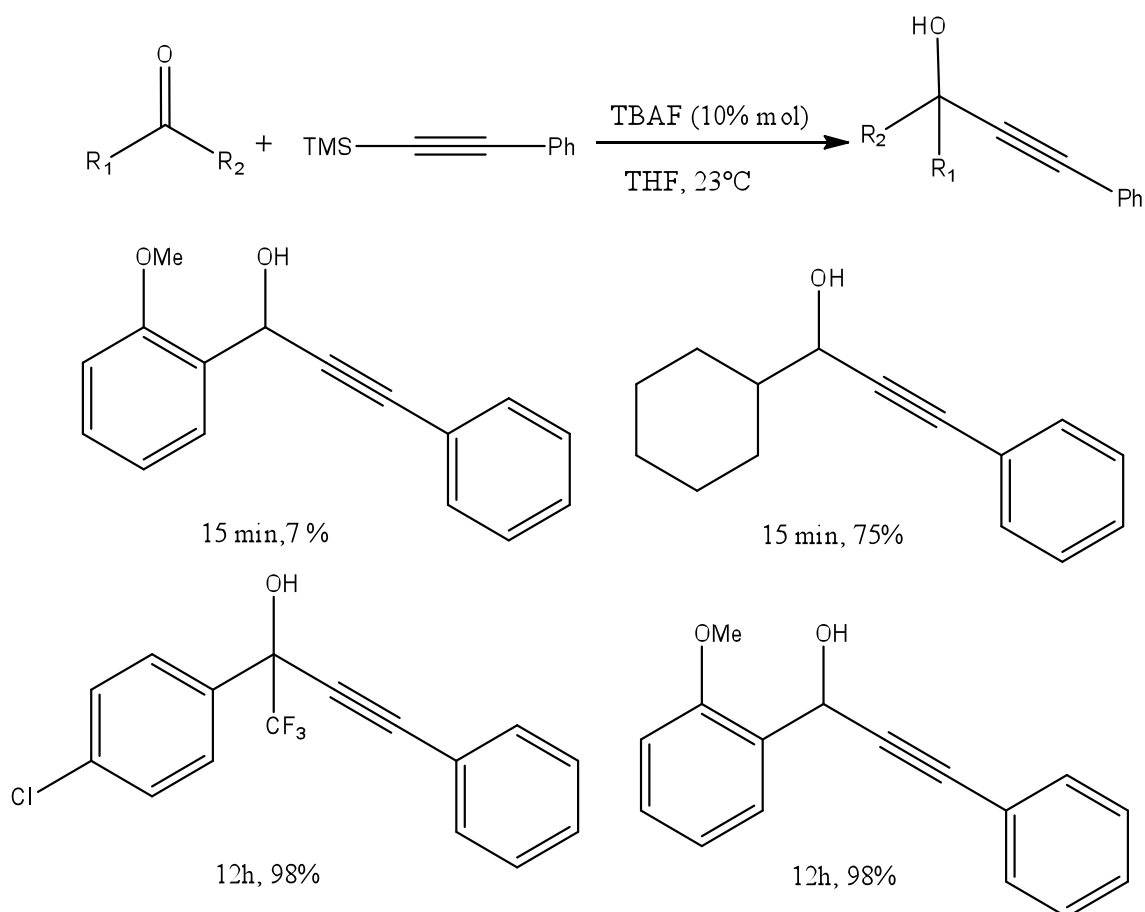


Schéma 46

La réaction est plus rapide que celles observées dans d'autres publications et cette méthode ne nécessitant ni métal, ni ligand, se réalise aussi sans base forte. Elle est efficace à la fois avec les aldéhydes aromatiques et aliphatiques.

La plupart des réactions d'additions d'acétylures sur des dérivés carbonylés impliquent des métaux tels que Cs⁷⁰, Zn⁷¹, In^{72,73}, Ru-In⁷⁴, Rh⁷⁵ et Ag⁷⁶. La première mention du Cu a été faite par Sawamura et coll⁷⁷. L'ajout direct d'alcynes vrais sur des aldéhydes permet de former des alcools propargyliques dans des conditions douces. La présence d'une diphosphine chirale donne lieu de plus à une énantiosélectivité modérée. Les résultats sont présentés sur le schéma 47.

⁷⁰ Tzalis, D; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 1463

⁷¹ Anand, N. K; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9687

⁷² Takita, R; Fukuta, Y; Tsuji, R; Ohshima, T; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1363.

⁷³ Takita, R; Yakura, K; Ohshima, T; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13760

⁷⁴ Wei, C; Li, C. J. *Green Chem.* **2002**, 4, 39

⁷⁵ Dhondi, P. K; Chisholm, J. D. *Org. Lett.* **2006**, 8, 67

⁷⁶ Yao, X; Li, C. J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4395

⁷⁷ Asano, Y; Hara, K; Ito, H; Sawamura, M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3901

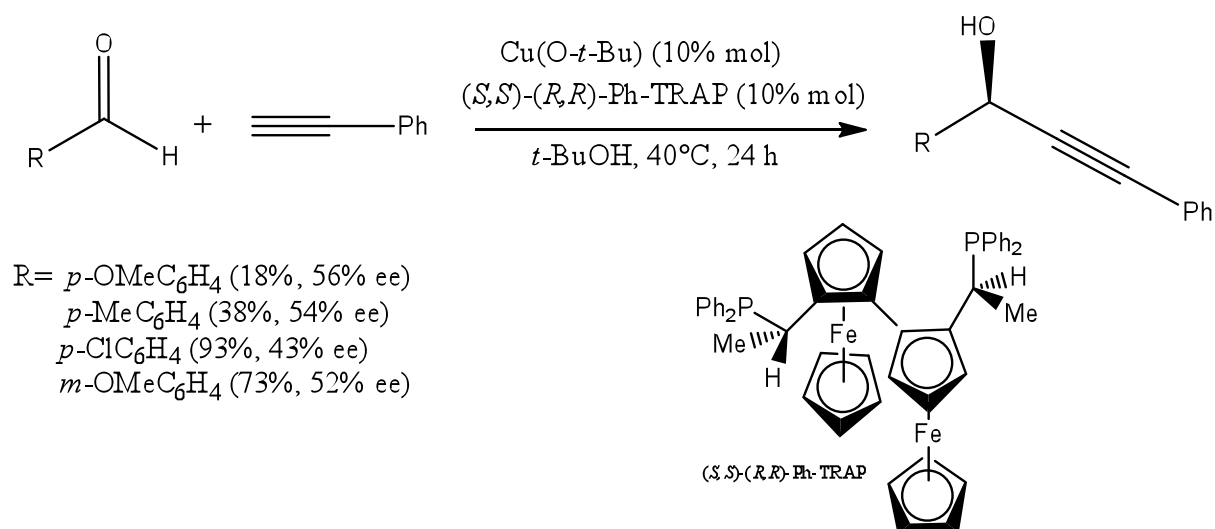


Schéma 47

En 2010 Colobert et coll.⁷⁸ Ont décrit l'utilisation de borates de lithium formés *in situ* comme un moyen simple pour synthétiser des alcools propargyliques à partir d'alcynes vrais. Cette réaction ne nécessite ni métal de transition ni ligand (Schéma 48).

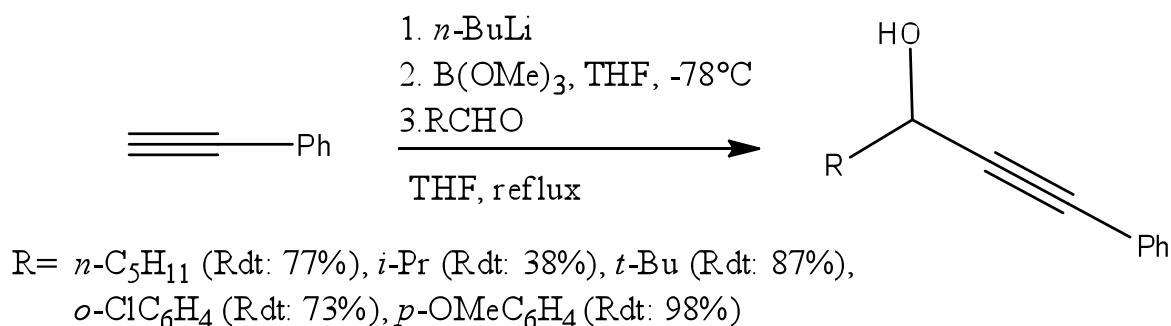


Schéma 48

1.2 Méthode énantiosélective utilisant un sel d'indium : la réaction de Shibasaki

En 2005, Shibasaki^{72,73} a rapporté une nouvelle méthodologie utilisant un système In(III)/BINOL capable de catalyser l'addition énantiosélective d'alcynes sur des aldéhydes aliphatiques ou aromatiques.

⁷⁸ Francesco, I, N; Renier, A; Wagner, A; Colobert, F. *Tetrahedron Letters*. **2010**, *51*, 1386

L'utilisation de sels d'indium pour catalyser l'addition d'alcynes sur des aldéhydes conduisant aux alcools propargyliques racémiques a été rapportée pour la première fois par Sakai en 2003 (Schéma 49).⁷⁹

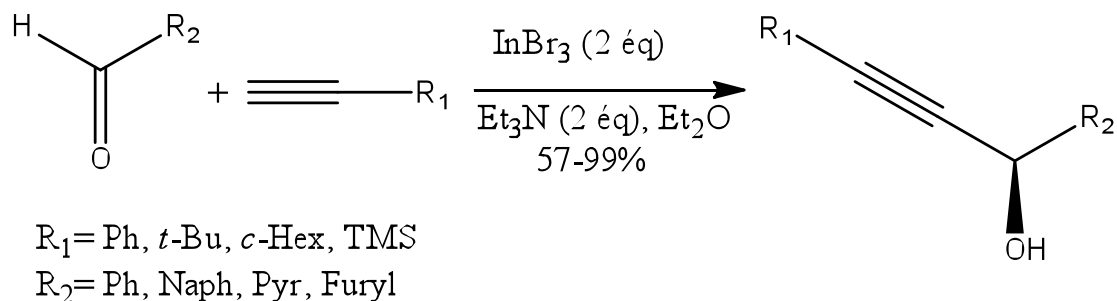


Schéma 49

Sakai⁸⁰ et Shibasaki⁷² ont évoqué un double rôle de l'indium dans le mécanisme de cette réaction. Ainsi, la coordination du métal sur la triple liaison permet d'accroître l'acidité du proton acétylénique et de faciliter la déprotonation par la triéthylamine. De plus, l'acidité de Lewis de l'indium permet également l'activation de l'aldéhyde en aidant l'attaque de l'acétylure d'indium formé (Schéma 50).

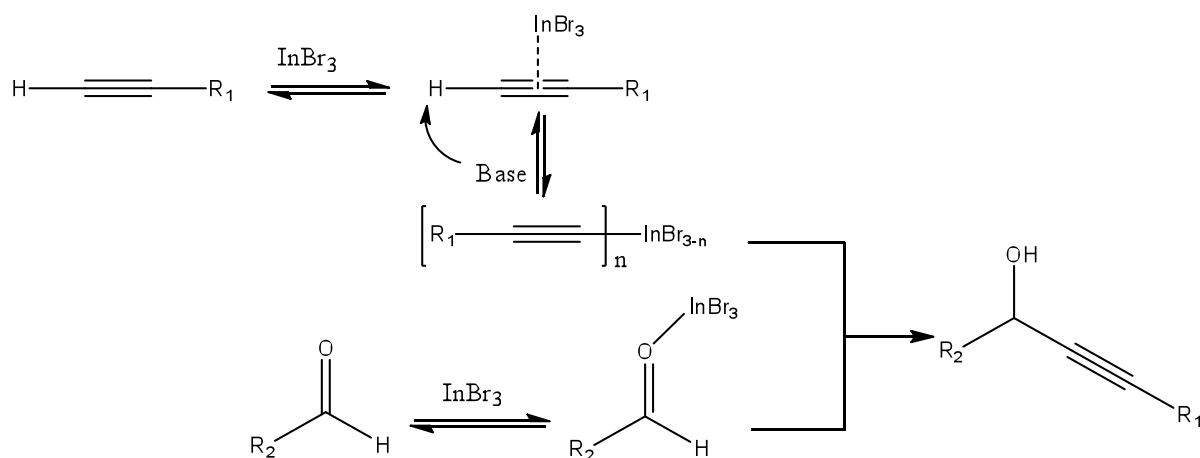


Schéma 50

Shibasaki s'est donc appuyé sur ces observations pour élaborer un système catalytique capable de promouvoir efficacement et de façon énantiosélective cette transformation⁸¹. Les alcynes peuvent donc être ajoutés en présence de 10% mol de tribromure d'indium et de

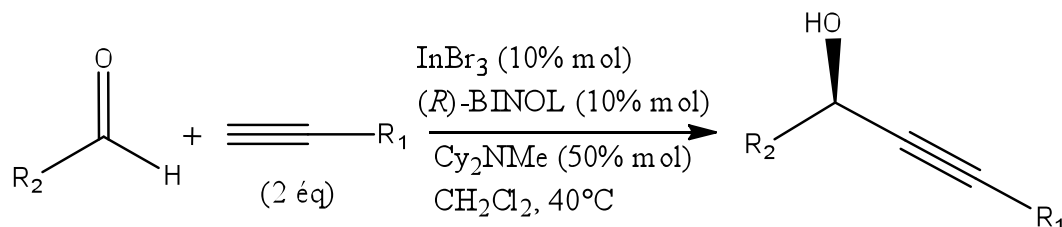
⁷⁹ Sakai, N; Hirasawa, M; Konakahara, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4171

⁸⁰ Sakai, N; Kanada, R; Hirasawa, M; Konakahara, T. *Tetrahedron.* **2005**, *61*, 9298

⁸¹ Takita, R; Harada, S; Ohsima, T; Matsunaga, S; Shibasaki, M. *Org. Synth.* **2008**, *85*, 118

BINOL, 0.5 équivalent de dicyclohexylméthylamine dans le dichlorométhane à 40°C pour conduire aux alcools propargyliques sous formes énantiomériquement enrichies (Tableau 5).

Tableau 5 : Etendue de la réaction d'alkynylation asymétrique de Shibasaki



Entrée	Produits	Rdt (%)	ee (%)
1		95	98
2		ND	94 ^a
3		85	98
4		77	97
5		84	98

^a BINOL utilisé à 20% d'e.e.

L'addition sur les aldéhydes aliphatiques conduit aux produits désirés avec de très bonnes énantiosélectivités (Tableau 5, entrées 1-3). De meilleurs rendements peuvent être obtenus lorsque des aldéhydes encombrés sont employés. L'aromaticité de ceux-ci n'influence pas les excès énantiomériques observés (entrées 4-5).

De plus, un effet non linéaire positif important a pu être constaté. Ainsi, l'utilisation de BINOL non énantiomériquement pur (20% e.e.), conduit au produit désiré avec 94% d'excès

énantiomérique (entrée 2). Un autre avantage de cette méthodologie est qu'elle ne nécessite pas de conditions réactionnelles anhydres et qu'elle conduit aux alcools propargyliques chiraux désirés sans perte de pureté énantiomérique.

2. Utilisation de la méthode au triflate de zinc (II) : réaction de Carriera

2.1 Origine de la réaction et description générale

Les aminoalcools et, au premier rang d'entre eux, les dérivés de l'éphédrine, ont une place particulière dans les additions asymétriques d'acétylures de zinc. En 1990, Soai⁸² et Loubinoux⁸³ ont rapporté séparément les premiers exemples d'addition énantiosélective de dérivés d'acétylène sur divers aldéhydes. Dans le cas de Soai, les alcynylzincs nécessaires sont préparés par chauffage de l'alcyne en présence de diéthylzinc dans le solvant approprié. Le meilleur résultat est obtenu lors de l'addition du phénylacétylène sur le benzaldéhyde en présence de 5 mol% d'un aminoalcool chiral. 34% d'excès énantiomérique et un excellent rendement ont été obtenus pour l'alcool correspondant (Schéma 51).

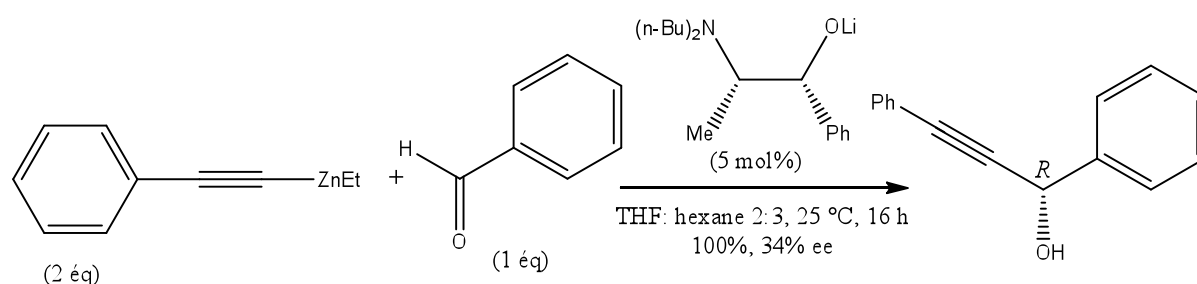


Schéma 51

Loubinoux⁸³ a obtenu de meilleures énantiosélectivités lors de l'addition du bromure de 2-phényléthynylzinc en présence de l'aminoolcoolate de lithium de la (-)-N-méthyléphédrine (Schéma 52). Le produit est obtenu avec 80% de rendement et 88% d'excès énantiomérique mesurés lors de l'addition sur un aldéhyde aromatique encombré. Cependant, l'étendue de la réaction est limitée à quatre substrats et les énantiosélectivités chutent dans certains cas (19-80% ee).

⁸² Niwa, S; Soai, K. *Chem. Soc.* **1990**, 937

⁸³ Tombo, G. M. R; Didier, E; Loubinoux, B. *Synlett* **1990**, 547

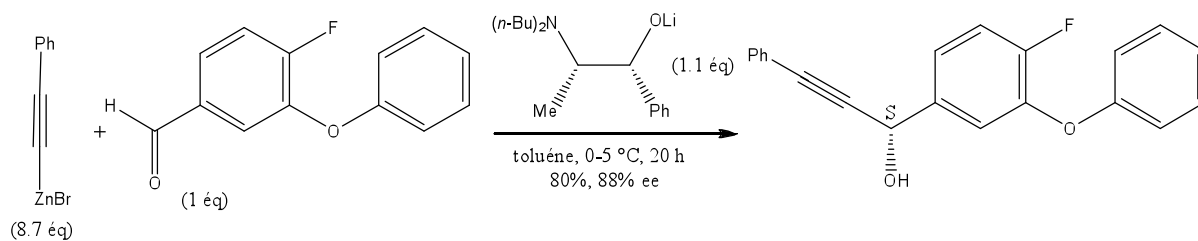


Schéma 52

Pour sonder l'effet de l'agent nucléophile alcynylzinc, un groupe en 1994 a réalisé la préparation *in situ* des espèces alcynylzincs avant d'ajouter le dérivé carbonyle⁸⁴. La comparaison montre que le réactif éthyl alcynyl zinc, préparé *in situ* par addition d'un rapport équimolaire de l'alcyne terminal et du diéthylzinc, est plus réactif que le bisalcynyl zinc (Schéma 53). L'addition offre des rendements en alcools propargyliques souhaités élevés.

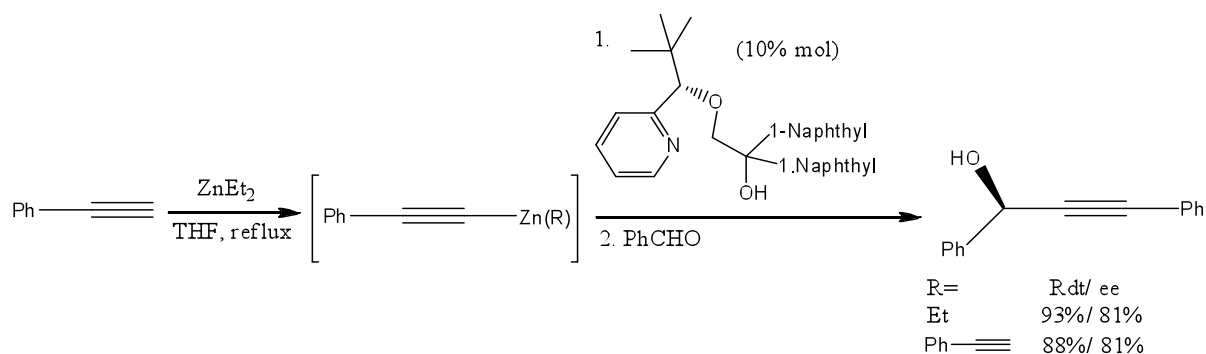


Schéma 53

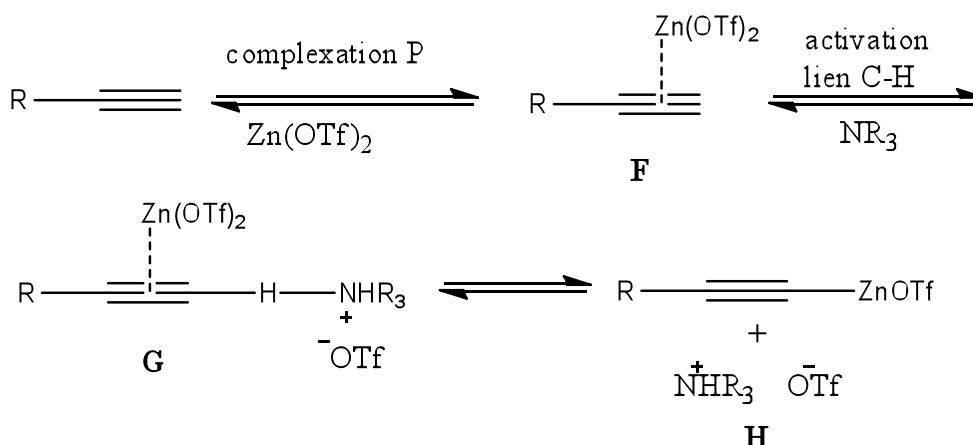
Depuis, de nombreux efforts ont été déployés afin d'augmenter les énantiosélectivités de cette réaction en utilisant des aminoalcools comme inducteur chiraux. Il est important de noter que la plupart des systèmes développés ne sont applicables qu'à la réaction modèle d'addition du phénylacétylène sur le benzaldéhyde.

En 2000, les meilleurs résultats dans ce cas sont ceux obtenus par l'équipe de Carreira avec la (+)-NME.^{67,85} La formation de l'acétylure de zinc est alors réalisée dans des conditions très douces à température ambiante. La réaction peut être effectuée à l'air et avec ce protocole peut être utilisée avec de nombreux aldéhydes. Elle est considérée comme idéale pour l'ajout sur des aldéhydes aliphatiques. Le triflate de zinc (II) (Zn(OTf)₂) est utilisé comme source métallique et la triéthylamine comme base. L'étude mécanistique réalisée par infrarouge suggère clairement la formation d'un acétylure de zinc avec la disparition de la

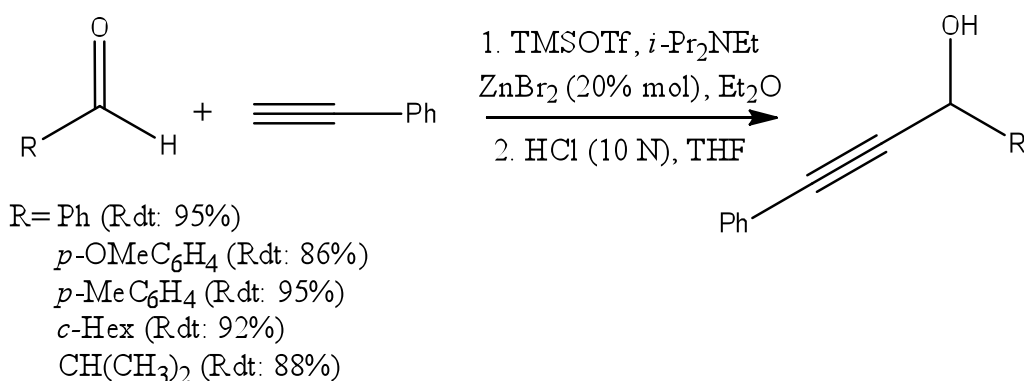
⁸⁴ Ishizaki, M; Hoshino, O. *Tetrahedron Asymm.* **1994**, 5, 1901

⁸⁵ Frantz, D. E; Fässler, R; Tomooka, C. S; Carreira, E. M. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 373

bande d'élongation C-H à 3277 cm^{-1} après seulement cinq minutes⁸⁶, indiquant que l'alcyne terminal subit une déprotonation, conduisant à l'intermédiaire réactif **H** (Schéma 54). Par ailleurs, les autres étapes de ce mécanisme seraient complètement réversibles. En effet, l'ajout d'un acide de Bronsted, tel que l'acide triflique, permet de faire réapparaître la bande d'élongation de l'alcyne. Une nouvelle addition de la base permet d'observer clairement la reformation du complexe **H** par disparition de la bande C-H.



Mentionnons que d'autres groupes ont développé ultérieurement des protocoles similaires d'addition d'acétylure de Zn sur des aldéhydes. Downey et coll.⁸⁷ ont utilisé le TMSOTf en présence de ZnBr_2 et d' $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$. Les résultats après optimisation des conditions réactionnelles sont présentés sur le Schéma 55.

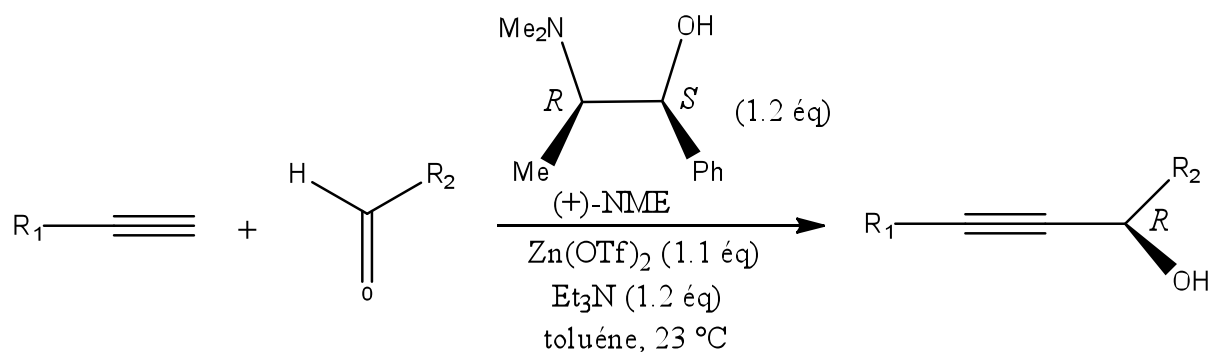


⁸⁶ Fassler, R; Tomooka, C. S; Frantz, D. E; Carreira, E. M. *PNAS*. **2004**, *101*, 5843

⁸⁷ Downey, C. W; Mahoney, B. D; Lipari, V. R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2904

Carriera obtient ainsi les alcools propargyliques désirés avec d'excellents rendements et des énantiosélectivités généralement supérieures à 90% e.e. avec l'utilisation de 1.2 équivalents de (+)-NME et 1.1 équivalents de triflate de zinc (II) (Tableau 6).⁶⁷

Tableau 6: Addition énantiosélective d'alcynes sur des aldéhydes selon la méthode de Carriera

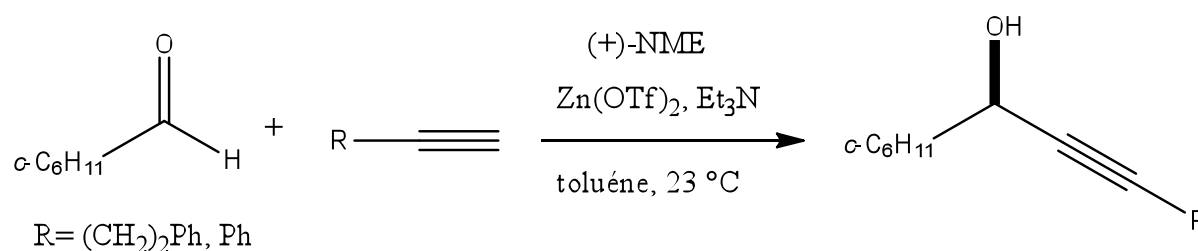


Entrées	Alcyne	Aldéhyde	Rdt (%)	Ee (%)
1	Ph	c-Hex	99	96
2		i-Pr	95	90
3		t-Bu	99	94
4		Ph	53	94
5	Ph(CH ₂) ₂	t-Bu	84	99
6		Ph	52	96
7		PhCH=CH	39	80
8	TMS	c-Hex	93	98
9		c-Hex	90	98
10		i-Pr	97	98

Les aldéhydes aliphatiques et aromatiques sont tolérés. Le phénylacétylène réagit avec de très bons rendements et de bonnes énantiosélectivités sur les aldéhydes aliphatiques (Tableaux 6, entrées 1-3). Les fonctionnalités telles que acétal, groupement silylé ou alcool tertiaire sont tolérés dans les conditions réactionnelles. Les produits désirés sont isolés avec des excès énantiomériques de 98% (entrées 8-10).

Les tests de l'équipe⁶⁷ de Carriera sur les effets de la concentration et du solvant sur cette réaction montre que la concentration en aldéhyde ne change pas la pureté énantiomérique des produits (99% e.e.) et l'utilisation de CH₂Cl₂ au lieu du toluène conduit à une diminution de 2% de l'e.e. alors que dans le THF l'e.e. n'est plus que de 81% (Tableau 7).

Tableau 7: Effet de la concentration et du solvant sur la réaction de Carriera



[c-C ₆ H ₁₁ CHO] ^a (M)	Ee (%)
0.1	99
0.33	99
1.0	99

Solvant	Ee (%)
Toluène ^b	99
CH ₂ Cl ₂ ^b	97
THF ^b	81

^aRéaction dans le toluène. ^bles solvants ont été distillés (< 20 ppm d'eau, titrage Karl Fischer)

Pour connaître l'influence de l'humidité et de l'atmosphère sur cette réaction le même groupe a réalisé des tests avec la réaction entre le cyclohexanal et phénylacétylène, les résultats sont présentés sur le tableau suivant.

Tableau 8: Effet de l'humidité et de l'O₂ sur la réaction de Carreira entre le cyclohexanal et le phénylacétylène

Condition (Ph)	Rdt (%)	Ee (%)
Toluène séché/distillé ^a , atmosphère de N ₂	99	96
Bouteille de toluène ACS ^b fraîchement ouverte, atmosphère de N ₂	90	92
Toluène séché/distillé ^a , Air	92	94
Bouteille de toluène ACS ^b fraîchement ouverte, Air	92	94

^a < 20 ppm d'eau (titrage de Karl Fischer). ^b 96 ppm d'eau (titrage de Karl Fischer), < 320 ppm d'oxygène à 23 °C.

Un énorme avantage de cette méthodologie est la possibilité d'utiliser des conditions non-anhydres. Une diminution de rendement et d'énantiosélectivité très acceptable a été observée lors de l'utilisation de toluène de grade ACS sans atmosphère inerte⁸⁸.

Le groupe de Carreira⁷¹ a décrit en 2001 un protocole de réaction qui peut être réalisé sans solvant avec des quantités catalytiques de métal et de ligand. Cette méthode permet de fournir des alcools optiquement actifs avec un excès énantiomérique de 91%.

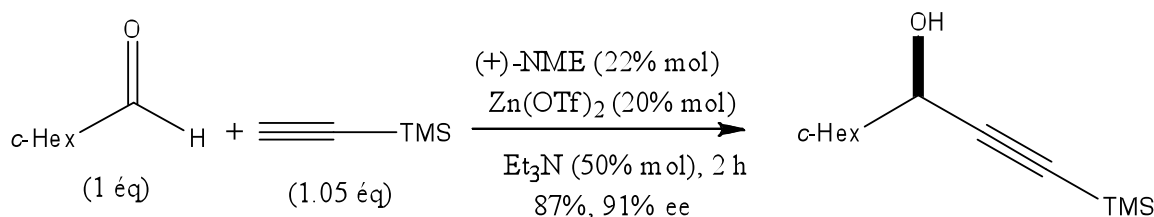


Schéma 56

La configuration absolue des alcools propargyliques obtenus par le protocole de Carreira a été déterminée par comparaison avec les produits connus.⁶⁷

Aucun état de transition pouvant expliquer les énantiosélectivités observées n'a été évoqué par les auteurs.⁸⁹ Toutefois, la justification de l'énantiosélectivité de la réaction d'addition de groupes alkylzinc sur des aldéhydes catalysés par un dérivé de l'éphédrine a été proposée par Noyori⁹⁰ (Schéma 57).

⁸⁸ Boyall, D; Frantz, D. E; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2605

⁸⁹ Pizzuti, M. G; Superchi, S. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2005**, *16*, 2263

⁹⁰ Noyori, R; Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49

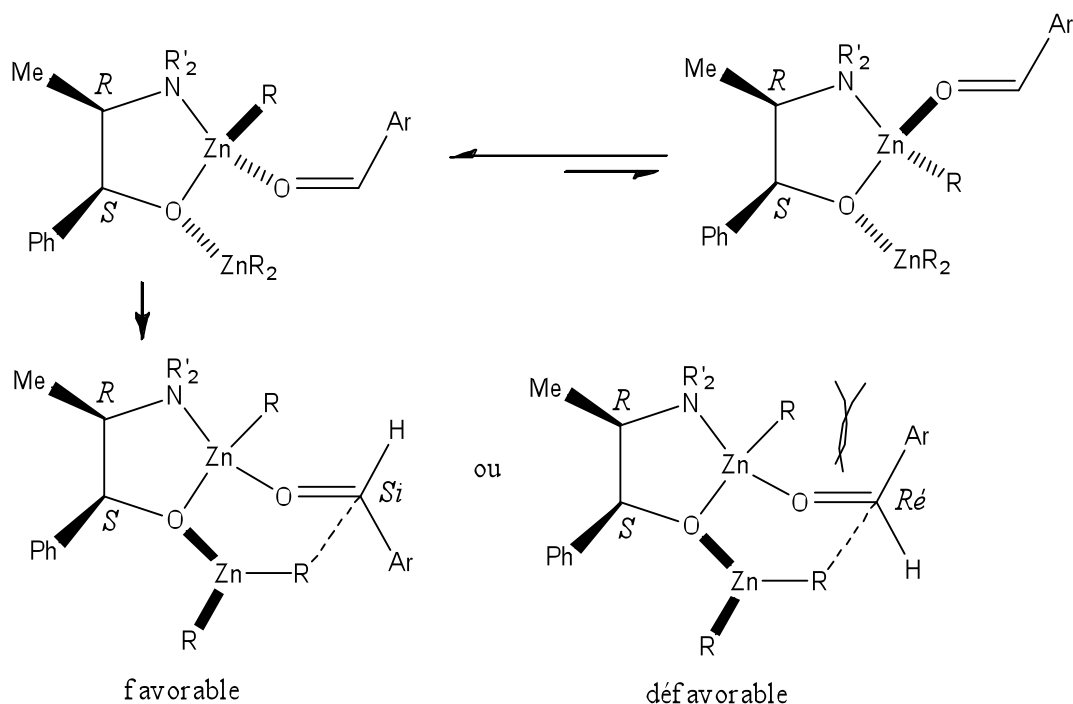


Schéma57

L'interaction stérique développée entre le résidu R lié au zinc et le groupe Ar de l'aldéhyde dans l'attaque défavorable sur la face Ré du carbonyle détermine l'énantiosélectivité.

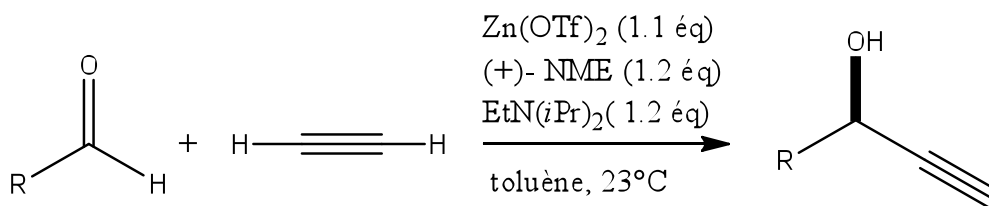
2.2 Variabilité des substrats de la réaction

2.2.1 Variabilité de l'alcyne

La variabilité des substrats de la réaction, notamment en ce qui concerne l'alcyne de départ, a été approfondie par Carreira lui même.

En 2001 Carreira⁹¹ a utilisé l'addition directe d'éthylène sur des aldéhydes d'une manière énantiosélective. Les alcools propargyliques sont obtenus avec des excès énantiomériques maximum de 98% (Schéma 58).

⁹¹ Sasaki, H; Boyall, D; Carreira, E. M. *Helvetica Chimica Acta*, **2001**, 84, 964



R	Temps (h)	Rdt (%)	Ee (%)
<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	7	30	97
C ₆ H ₁₁	7	70	98
Ph	14	35	97
PhCH=CH	14	34	92
PhCH=C(CH ₃)	14	28	91

Schéma 58

L'inconvénient de ce protocole utilisant l'acétylène réside dans les temps de réaction (7-14 h) et les rendements modestes. Pour palier ce problème, Carriera a développé un équivalent synthétique de l'acétylène, sûr et facile à manipuler au laboratoire. Ainsi, le réactif 2-méthyl-3-butyne-2-ol, disponible commercialement, a été choisi comme nucléophile. En effet, le groupement 2-(2-hydroxy)-propyle s'élimine sous forme d'acétone en milieu basique et constitue ainsi un groupement protecteur de l'alcyne vrai (Schéma 59).⁹²

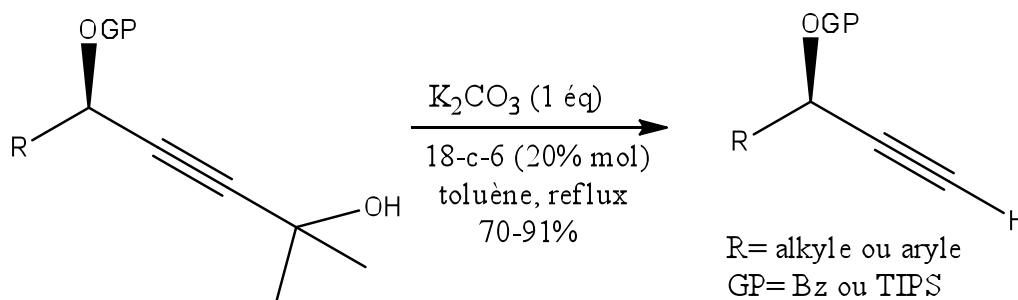
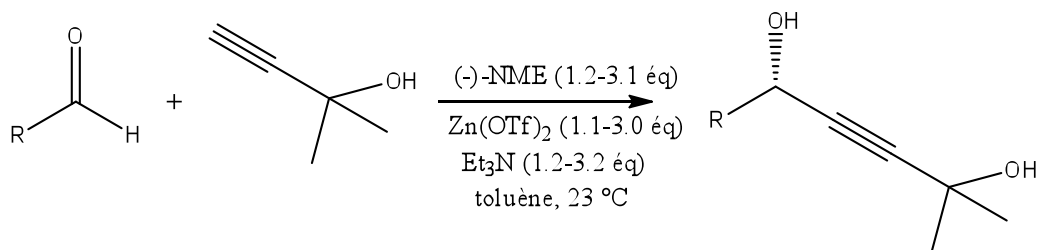


Schéma 59

Les énantiosélectivités observées avec l'addition de 2-méthyl-3-butyne-2-ol sont très bonnes, sans protection préliminaire de l'alcool tertiaire (Tableau 9).

⁹² Boyall, D; Lopez, F; Sasaki, H; Frantz, D; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2000**, 2, 4233

Tableau 9: Addition énantiosélective de 2-méthyl-3-butyn-2-ol sur divers aldéhydes en présence de $Zn(OTf)_2$, et de (-)-NME



Entrées	R	Rdt(%)	ee(%)
1	<i>c</i> -Hex	89	99
2	<i>i</i> -Pr	97	98
3	<i>t</i> -Bu	82	98
4	Ph	96	98
5	PhCH=CH	47	75
6	<i>n</i> -pent	81	51

Les aldéhydes moins encombrés possédant des groupements aromatiques, α,β -insaturés ou aliphatiques linéaires donnent de moins bonnes énantiosélectivités. Néanmoins l'utilisation de trois équivalents de ligand et de zinc permet de retrouver de très bons résultats (Tableau 9, entrées 4-6).

En 2002 Carreira et coll.⁹³ ont appliqué leur propre réaction pour préparer des 1,4-diols bis-propargyliques (Schéma 60).

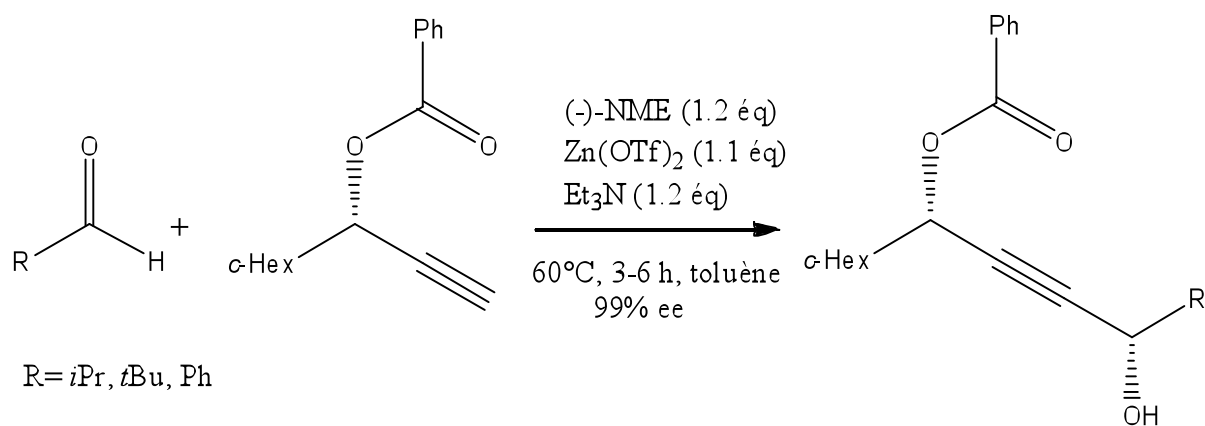


Schéma 60

⁹³ Roberto Sans Diez, R. S; Adger, B; Carreira, E. M. *Tetrahedron* **2002**, 58, 8341

2.2.2 Variabilité de l'aldéhyde

La réaction fonctionne très bien avec les aldéhydes aliphatiques. Comme on remarque dans le tableau 6, une légère diminution du rendement est observée lorsque les aldéhydes aromatiques sont utilisées comme le benzaldéhyde (Tableau 6, entrées 4 et 6). Les excès énantiomériques des alcools correspondant restent toutefois excellents. L'addition sur le cinnamaldéhyde montre une certaine limite puisque 39% de rendement et 80% e.e. sont obtenus pour l'alcool correspondant (Tableau 6, entrée 7). Carreira a rapporté l'unique exemple d'addition sur un ynal dans les conditions catalytiques, sans toutefois apporter de détails.⁷¹

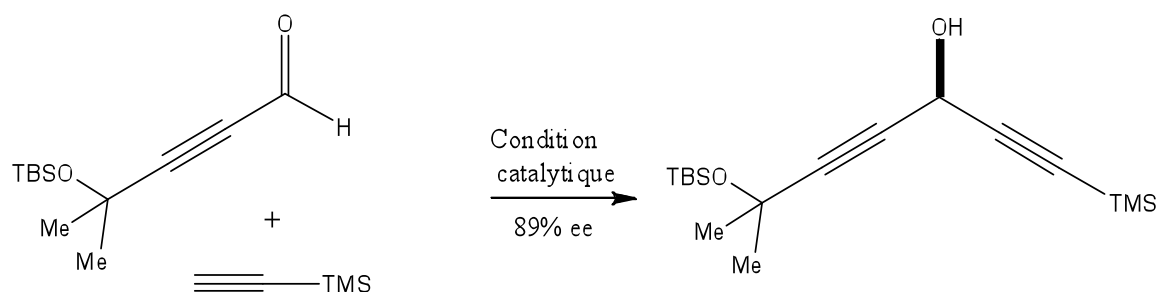


Schéma 61

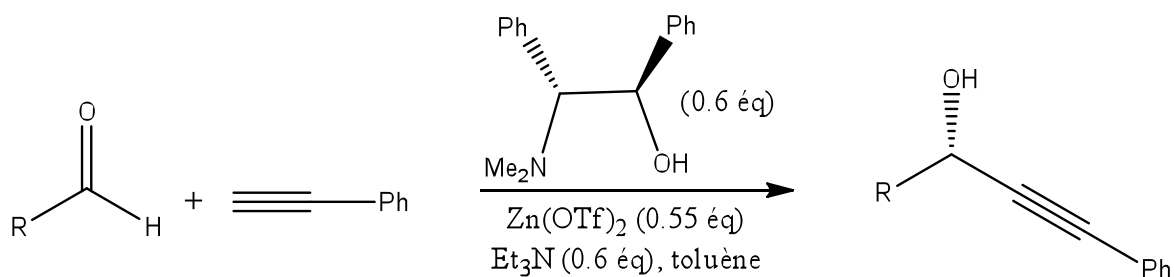
2.3 Développement de la réaction de Carreira par d'autres groupes de recherche

Depuis la découverte de cette méthodologie plusieurs études ont été réalisées pour développer cette stratégie de synthèse.

2.3.1 Variation du ligand aminoalcool et de l'électrophile

Le groupe de Tomioka⁹⁴ s'est intéressé à un ligand amino-alcool analogue de l'éphédrine mais de configuration relative opposée en raison de la stabilité attendue du complexe bimétallique correspondant (Schéma 62). C'est un amino-alcool très efficace dans l'alcylation asymétrique d'aldéhydes donnant des excès énantiomériques de 98%.

⁹⁴ Yamashita, M; Yamada, K; Tomioka, K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1649



R = *c*-Hex (TA, 1 h, Rdt: 96%, ee: 96%), Ph (TA, 12 h, Rdt: 80%, ee: 94%),
 Ph (50°C, 24 h, Rdt: 51%, ee: 93%), PhCH=CH (TA, 12 h, Rdt: 75%, ee: 98%)

Schéma 62

Une méthode pour préparer des alcools tertiaires a été présentée par Tang et coll.⁹⁵. Cette méthode génère des alcools tertiaires avec un rendement et une sélectivité élevés (Schéma 63). Cette réaction a été réalisée en absence de solvant.

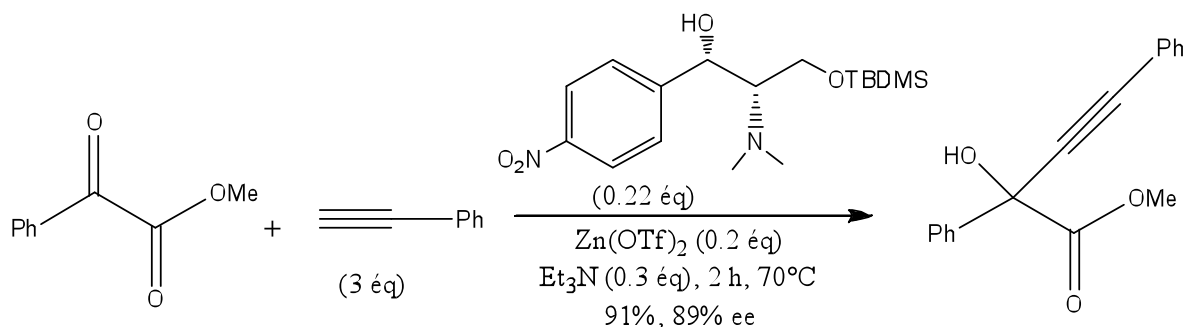
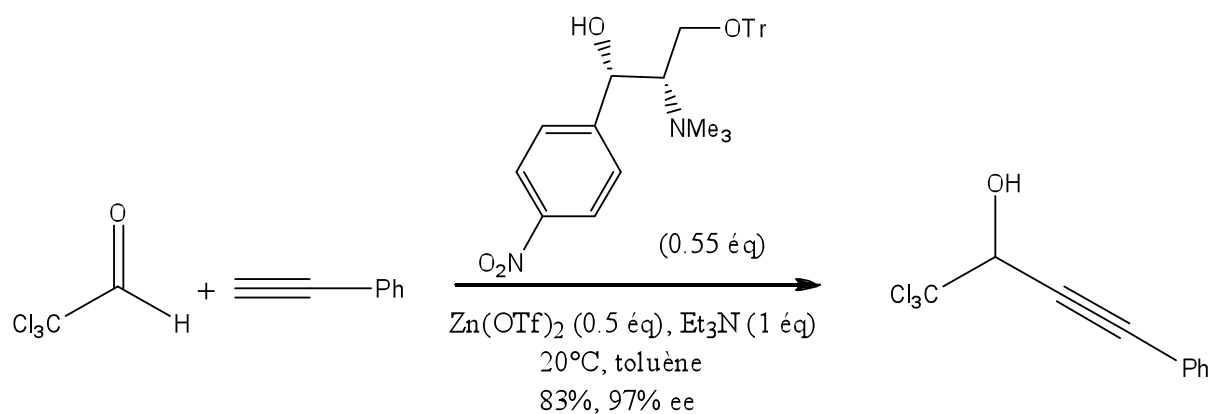


Schéma 63

Un autre groupe⁹⁶, a développé une méthode de synthèse d'alcools trichloroéthyl propargylique avec un bon rendement et excès énantiomérique à partir d'un nouveau ligand (Schéma 64).

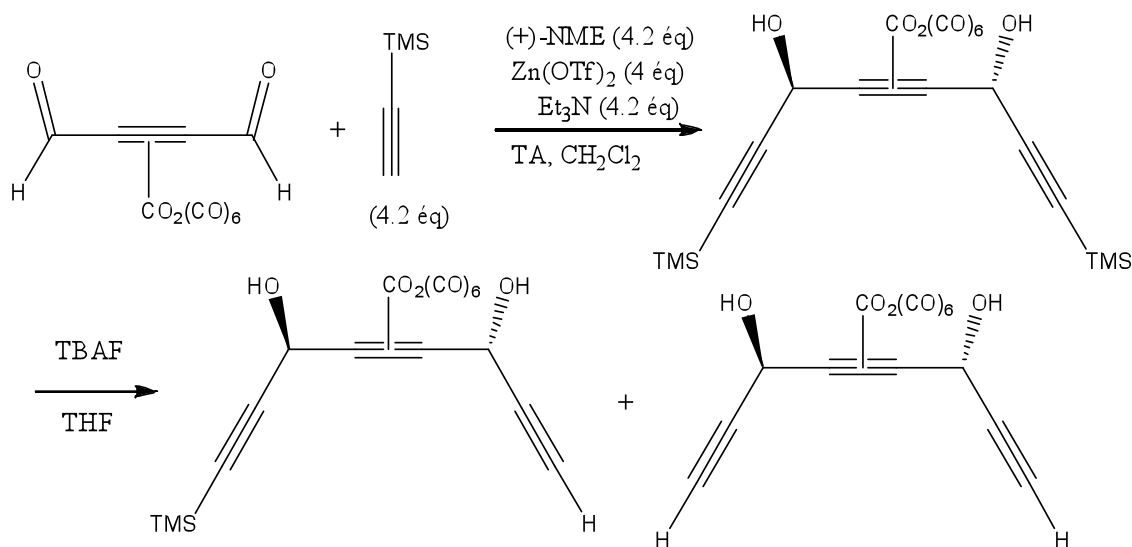
⁹⁵ Jiang, B; Chen, Z; Tang, X. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3451

⁹⁶ Jiang, B ; Si, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 669



En 2006 le groupe de Chauvin⁹⁷ a étudié la réactivité électrophile du composé dialdéhyde avec des alcynes vrais dans les conditions de la réaction Carriera (Schéma 65).

Le dialdéhyde a été traité avec quatre équivalents de triméthylsilylacétylène, $Zn(OTf)_2$, (+)-NME et Et_3N dans le dichlorométhane. Deux produits ont été formés, du fait d'une désilylation partielle, avec des rendements de 38% et 11% respectivement.



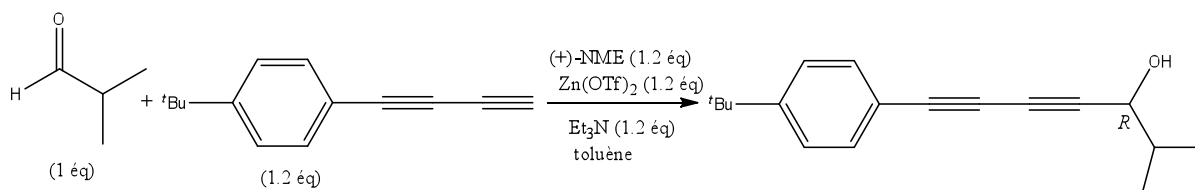
2.3.2 Variabilité de l'alcyne

La réaction de Carriera a également montré son efficacité pour l'addition d'un diène sur un aldéhyde (Tableau 10)⁹⁸.

⁹⁷ Ming, L; Chunhai, Z; Duhayon, C.; Chauvin, R. *Tetrahedron Letters*. **2006**. 47. 1047

⁹⁸ Graham, E. R; Tykwinski, R. R. *J. Org. Chem.* **2011**

Tableau 10: Réaction de Carriera avec un diyne



Entrées	Zn(OTf) ₂ (éq)	Temps (h)	Température (°C)	Rdt (%)	Ee (%)
1	2.2	TA	36	83	94
2	1.6	40	13	89	92
3	1.6	50	14	89	73
4	1.6	60	3	88	58
5	1.6	80	2.5	89	53

D'après le tableau 10, le nombre d'équivalents de Zn(OTf)₂ ne change pas l'excès énantiomérique, l'utilisation d'un plus large excès favorisant simplement la réaction alors que le rendement et l'excès énantiomérique restent stables (entrée 1 et 2). Une augmentation de la température diminue l'excès énantiomérique (entrées 3, 4 et 5). L'addition de diynes terminaux sur des aldéhydes offre donc des alcools propargyliques optiquement actifs, souvent avec d'excellents rendements et énantiosélectivités. Les auteurs ont trouvé que cette méthode fonctionnait mieux avec des aldéhydes ramifiés.

3. Applications et limites de la réaction de Carriera en synthèse totale de polyacétylènes marins

Dans le cadre de la recherche sur des composés biologiquement actifs d'origine marine qui possèdent un alcool propargylique, le groupe de Carriera⁹⁹ a décrit une synthèse des strongyloidiols, produits naturels isolés de l'éponge *Strongylophora* et présentant une activité cytotoxique contre les cellules tumorales (DLD et MOLT-4).

Cette synthèse commence par l'élaboration de l'alcyne **92** en trois étapes à partir du 1,4-dichlorobutyne (Schéma 66). L'addition de l'intermédiaire **91** sur le formaldéhyde suivie de la protection de **92** par le groupement TBDMS donne le 1,3-diyne **93**.

⁹⁹ Stefan, R.; Thomas, F. K.; Carriera, E. M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6813

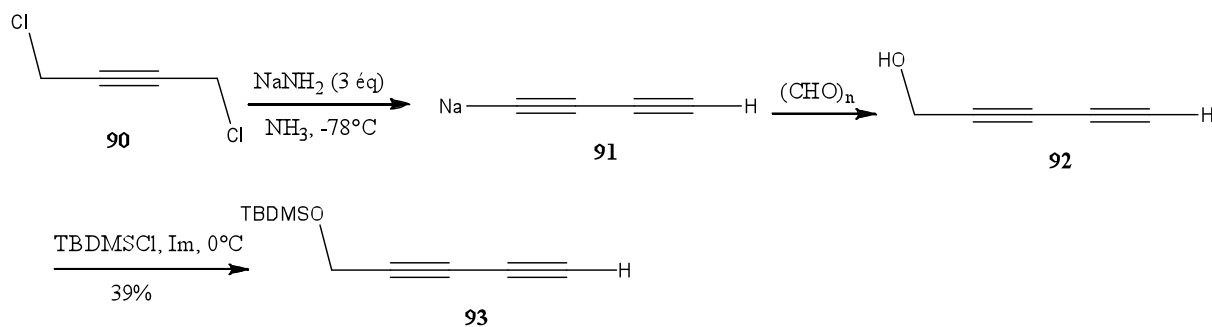


Schéma 66

La synthèse de la longue chaîne des strongylodiols A et B à partir du décanediol **94** est présentée sur le schéma 67. Le composé **95** est issu du traitement de **94** par HBr dans le benzène à reflux. L'alcool **96** est obtenu à partir de la réaction de substitution du composé **95** en présence de 1-décyne, puis l'oxydation du composé **96** donne l'aldéhyde **97**. L'hydrogénation ménagée du composé **96** suivie de l'oxydation de l'alcool en aldéhyde a permis de former l'aldéhyde **98**.

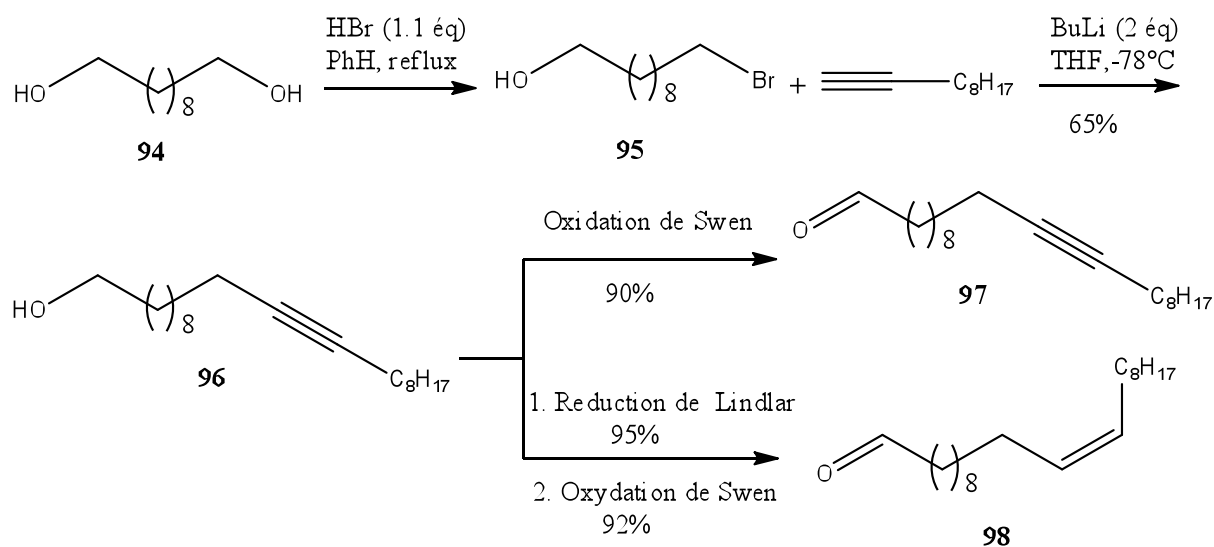


Schéma 67

L'étape clé de cette synthèse est l'utilisation de la réaction de Carriera. Une optimisation des conditions réactionnelles a conduit à l'utilisation d'un excès de réactif (4 équiv. de Zn(II), de ligand et d'Et₃N) et une addition lente de l'aldéhyde pour donner l'alcool propargylique désiré avec des résultats corrects (62-68% rdt et 80-82% e.e.).

Les deux alcools propargyliques ont ensuite été déprotégés par le TBAF pour donner le (*R*)-strongylodiol B et (*R*)-strongylodiol A (Schéma 68).

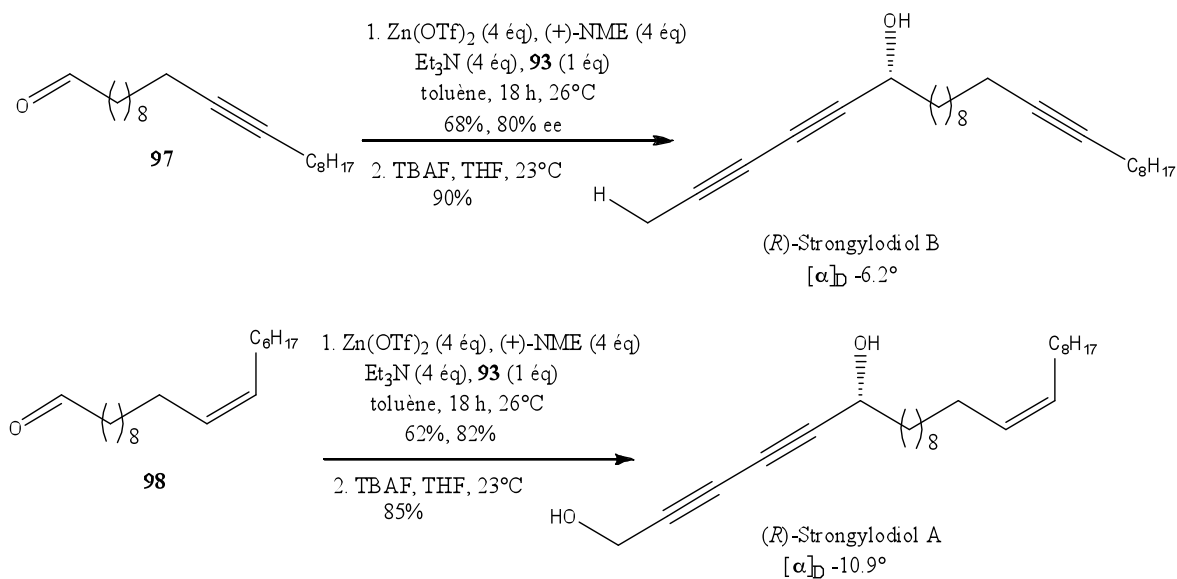


Schéma 68

A partir de la réaction de Carreira ont donc été préparés d'une manière énantiosélective deux produits naturels qui présentent une certaine activité biologique.

4. Cas d'échec de la réaction de Carreira dans la synthèse de produits naturels marins :

Malgré les excellents résultats de la réaction de Carreira, cette réaction ne fonctionne pas avec tous les types d'aldéhydes. Plusieurs auteurs ont tenté en vain d'utiliser cette réaction pour synthétiser des produits marins et des échecs ont été décrits avec des aldéhydes aliphatiques, éthyléniques ou acétyléniques.

Gung a essayé dès 2002 d'utiliser la réaction de Carreira sur un énal pour construire le centre asymétrique en C₃ du (*E*)-icos-4-en-1-yn-3-ol isolé de *Cribrochalina Vasculum* (voir chapitre I) mais aucun résultat n'a été détecté.⁴⁵ Gung a remplacé Carreira par la résolution enzymatique en utilisant la Lipase AK (Schéma 69).

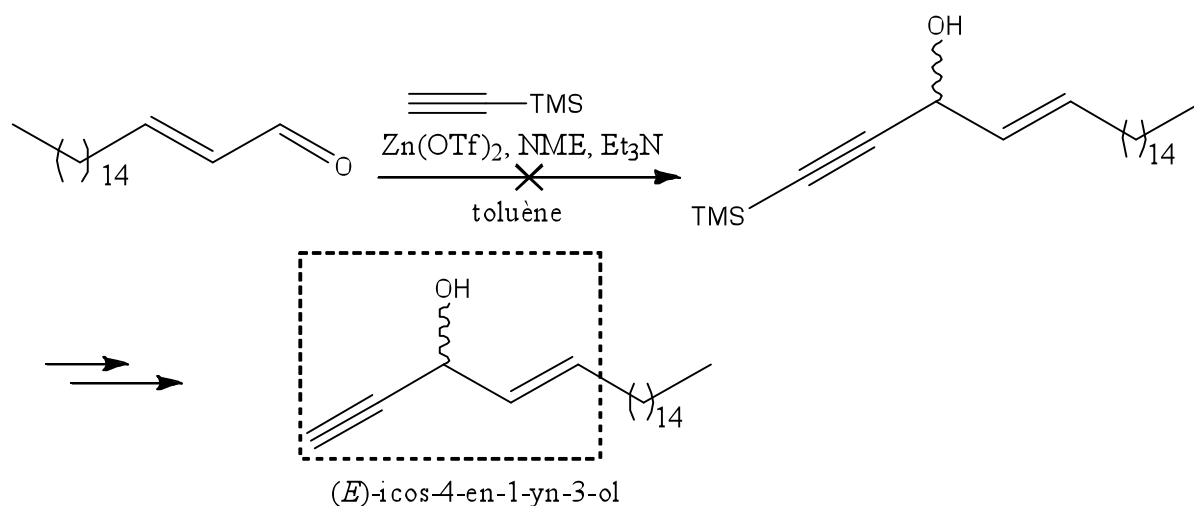


Schéma 69

En 2005 Baldwin¹⁰⁰ avait également prévu d'utiliser la réaction de Carriera comme étape clé dans la synthèse de (*R*)-Strongylodiol A, (*R*)-Strongylodiol B et (*R*)-strongylodiol C, une série des produits naturels isolé d'éponge marine (voir chapitre III). Dans un premier temps il a utilisé la (+)-NME dans les conditions usuelles de Carriera sur un aldéhyde aliphatique à longue chaîne, mais le produit désiré est obtenu avec un rendement < 15%. Pour pallier ce problème, quatre modifications ont été effectuées. La première était le remplacement de la (+)-NME par le ligand **L1**, la deuxième était l'augmentation de la température à 60°C, la troisième le remplacement du toluène par le THF et la quatrième l'augmentation à quatre le nombre d'équivalents de Zn(OTf)₂, de ligand et de base. Malheureusement, tous ces essais pour faire fonctionner la réaction de Carriera sur un aldéhyde aliphatique n'ont pas abouti. Après ces essais le groupe s'est tourné vers la réduction asymétrique par transfert d'hydrogène de Noyori (Schéma 70).

¹⁰⁰ Kirkham, J. E. D; Courtney, T. D. L; Lee, V; Baldwin, J. E, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7219

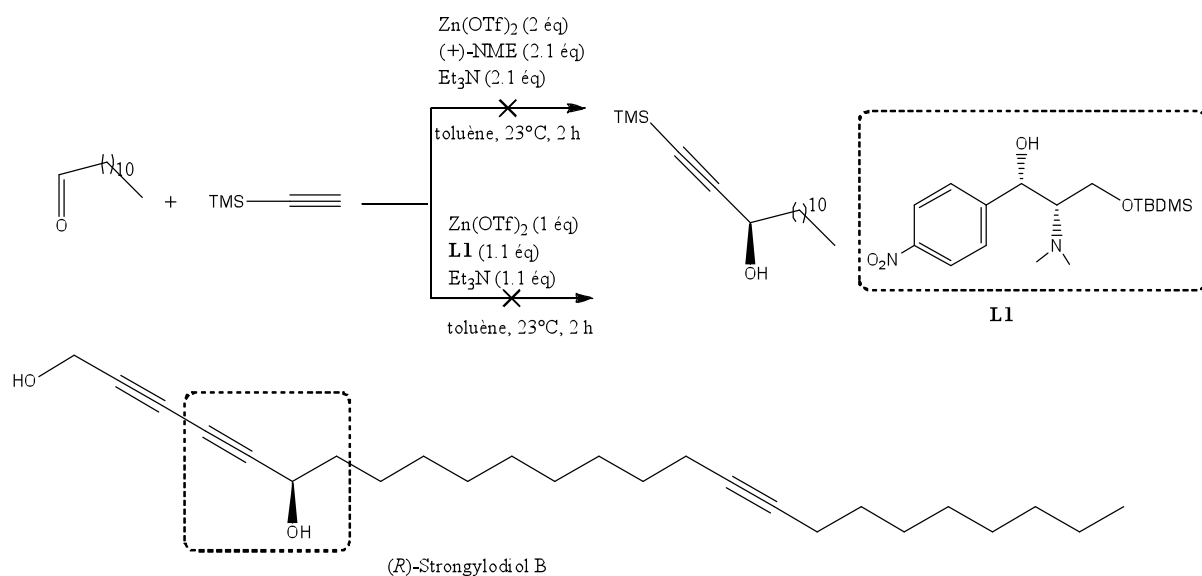


Schéma 70

Curran a également tenté d'utiliser la réaction de Carriera pour synthétiser le centre C₁₄ de pétrocortine A mais des essais préliminaires avec une réaction modèle impliquant un ynal ont échoué (Schéma 71).²⁷ Ils en ont donc également conclu que la réaction de Carriera ne fonctionnait pas de façon générale. Curran s'est tourné vers la synthèse d'alcool propargylique par alkylation énantiosélective selon le protocole de Pu (voir chapitre IV) dans sa synthèse totale de la pétrocortine.³²

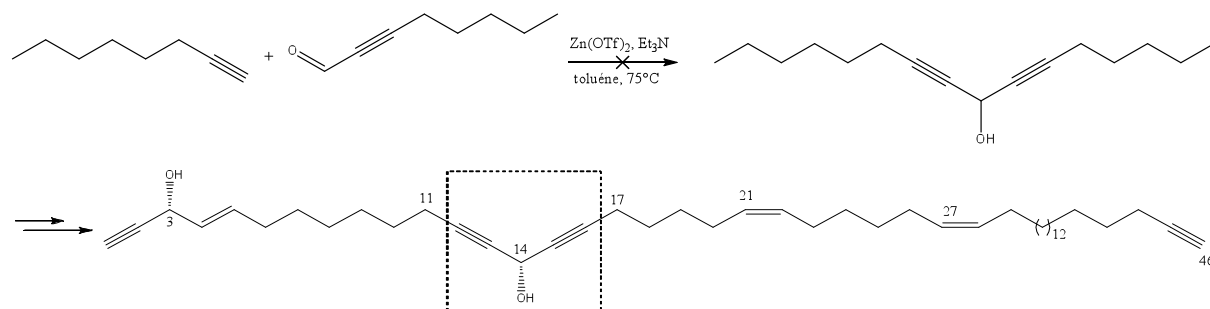


Schéma 71

5. Autres exemples d'utilisation de la réaction de Carriera en synthèse totale de produits naturels

Un autre produit dont la synthèse a été basée sur la réaction de Carriera est l'épothilone A, un produit naturel isolé de myxobactérie et qui présente une activité biologique similaire à

celle du taxol¹⁰¹. La synthèse de l'épothilone A a été réalisée en 21 étapes, l'étape clé de cette synthèse est l'utilisation de la réaction de Carreira pour construire l'alcool propargylique avec un rendement et excès énantiomérique élevés (Schéma 72)¹⁰².

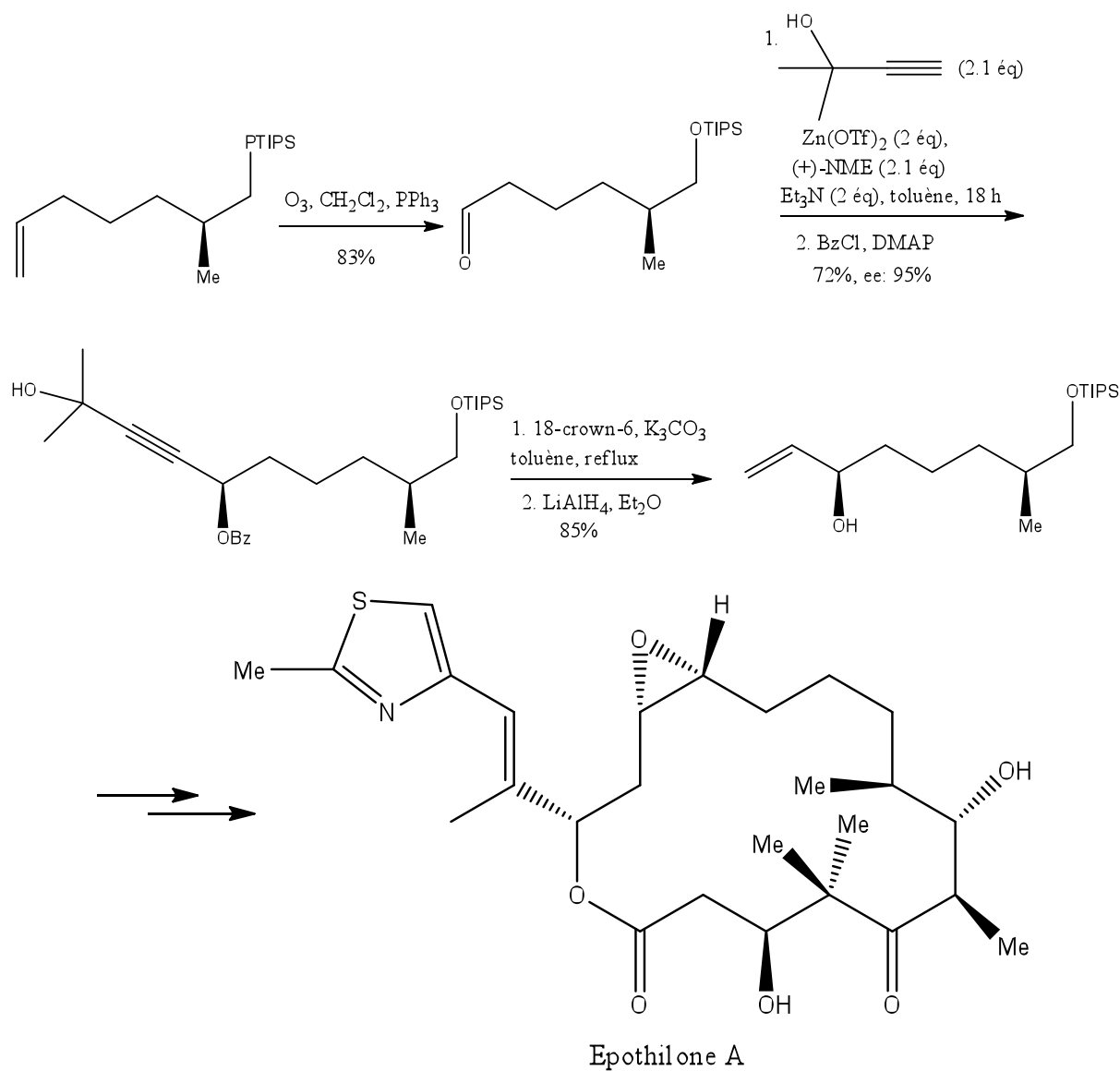


Schéma 72

L'addition asymétrique de Carreira a été utilisée dans de nombreuses synthèses des produits naturels. La céphalostatine 1 a été isolée en 1988 à partir de *Cephalodiscus gilchristi*. Ce produit est un agent anticancéreux très puissant contre plusieurs lignées des cellules

¹⁰¹ Nicolaou, K. C; Roschangar, F; Vourloumis, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2014

¹⁰² Bode, J. W; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3611

cancéreuses. L'addition de Carriera d'aldéhyde sur le triméthylsilylacétylène conduit à l'alcynylcarbinol, intermédiaire dans la synthèse de Céphalostatine 1 (Schéma 73).¹⁰³

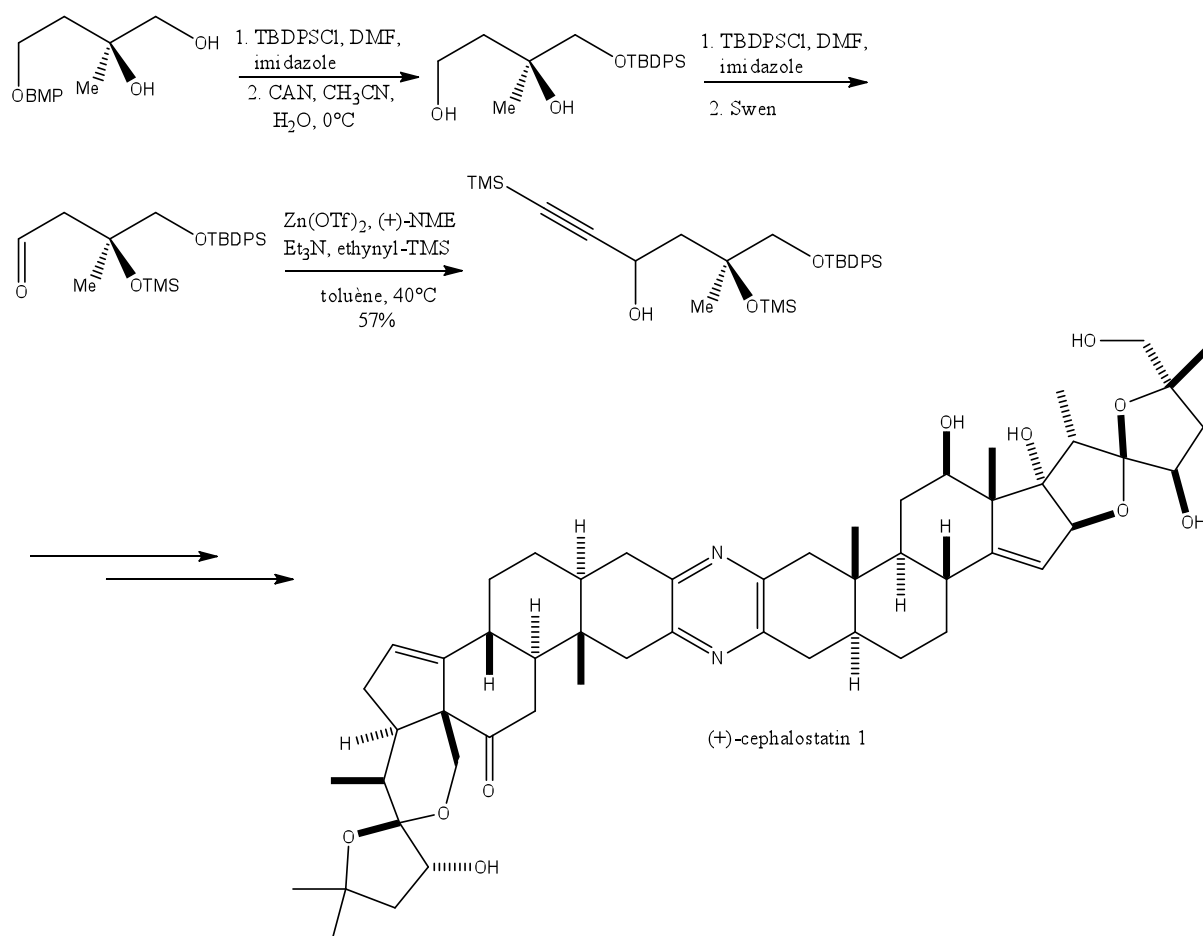


Schéma 73

L'addition énantiosélective par la méthode de Carriera a été utilisée pour la synthèse des alcools propargyliques chiraux qui sont importants pour construire de nombreux composés et produits naturels biologiquement actifs.

Malgré son manque de caractère général apparent à l'analyse de la littérature, nous avons donc décidé d'utiliser en premier lieu cette méthodologie pour former l'alcool secondaire propargylique nécessaire à notre voie de synthèse.

¹⁰³ Kevin, C. F; Darryl, K; Yoshiki, T; Matthew, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 275

VI. Résultats et discussion

Comme présenté dans les objectifs de ce travail, nous visons la préparation d'une série d'analogues structuraux d'un composé modèle représentatif inspiré du produit naturel (*E*)-icos-4-en-1-yn-3-ol. Parmi les analogues envisagés, il y a les dérivés possédant un motif dialcynylcarbinol à la place du fragment alcényl alcynylcarbinol, et ceci sous forme énantiomériquement enrichie dans chaque série optique. La pétrocortyne A (Schéma 74) qui a été isolée à partir de l'éponge marine *Petrosia sp.*, présente en effet en tant qu'élément structural essentiel un motif dialcynylcarbynol avec un centre asymétrique de configuration *S* en C₁₄, en plus du motif alcényl-alcynylcarbinol terminal de configuration *S* en C₃.

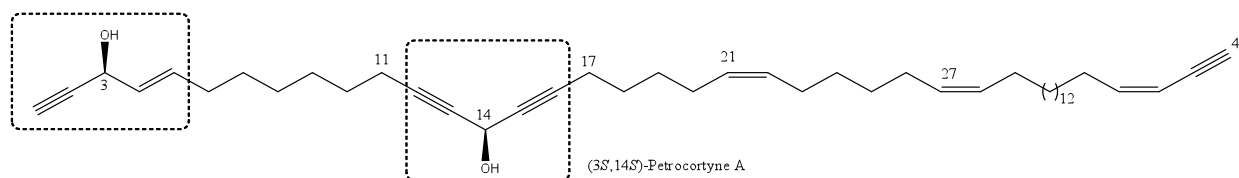


Schéma 74

Dans cette partie nous allons donc présenter les tentatives d'utilisation de la méthode de Cariera pour la synthèse asymétrique de ces structures sous les deux formes énantiomériques. Deux déconnexions sont envisageables pour cette transformation (Schéma 75). Soit un alcyne correspondant au fragment terminal à deux atomes de carbone est condensé sur un ynal à longue chaîne carbonée, soit, au contraire, c'est l'alcyne vrai portant la chaîne aliphatique qui est ajouté à un propiolaldéhyde silylé.

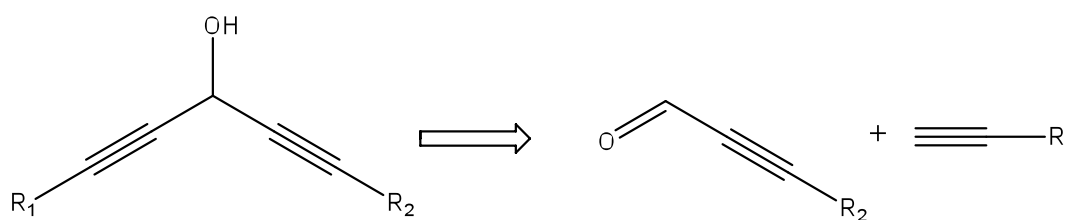


Schéma 75

1. Synthèse des précurseurs et du dialcynylcarbinol sous forme racémique

La première étape de la voie de synthèse que nous avons développée consiste à préparer le pentadec-2-yn-1-ol **99** à partir de l'addition du tétradec-1-yne sur le paraformaldéhyde

après traitement par le *n*-BuLi dans le THF à -78°C (Schéma 76). Le produit **99** est formé avec un rendement de 58% après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice.

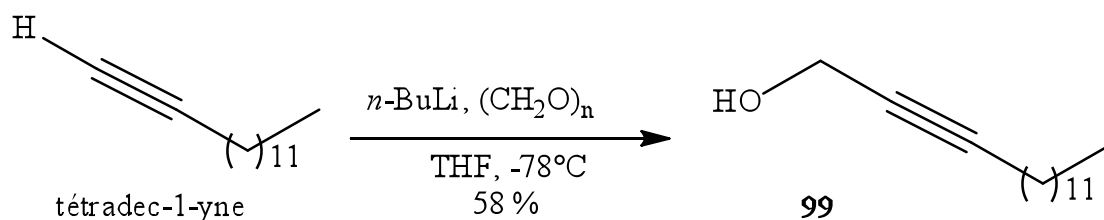


Schéma 76

L'analyse de spectre de RMN ^1H du tétradec-1-yne **99** montre l'apparition d'un triplet à 4.24 ppm correspondant aux protons de $\text{CH}_2\text{-O}$.

Comme précisé plus haut, il est nécessaire d'avoir une fonction aldéhyde pour réaliser l'addition. Cette étape a été réalisée par oxydation de tétradec-1-yne **99** avec 15 équivalents de $\gamma\text{-MnO}_2$ dans le dichlorométhane à température ambiante (Schéma 77).

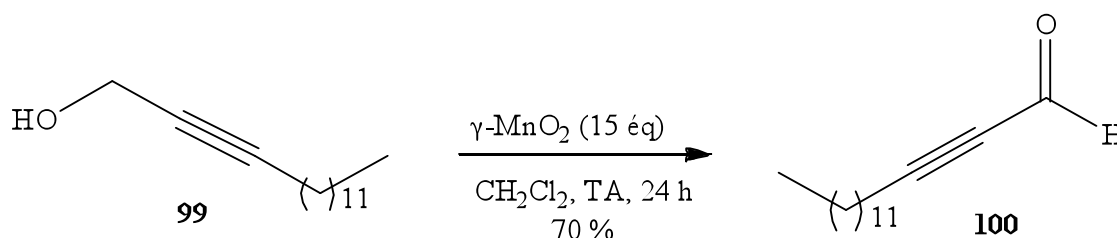


Schéma 77

Sur le spectre RMN ^1H du pentadec-2-ynal **100** on trouve un triplet à 9.11 ppm correspondant au proton de la fonction aldéhyde CHO .

L'addition du triméthylacétylène silyle, après traitement par le *n*-BuLi dans le THF à -78°C, sur le pentadec-2-ynal **100** donne le produit *rac*-**101** sous forme d'un mélange racémique avec un rendement de 44% après purification sur chromatographie sur colonne de gel de silice (Schéma 78). La synthèse de ce mélange racémique a été nécessaire comme témoin dans les analyses par HPLC chiral. Le produit désilylé correspondant est aussi important comme témoin dans les tests biologiques.

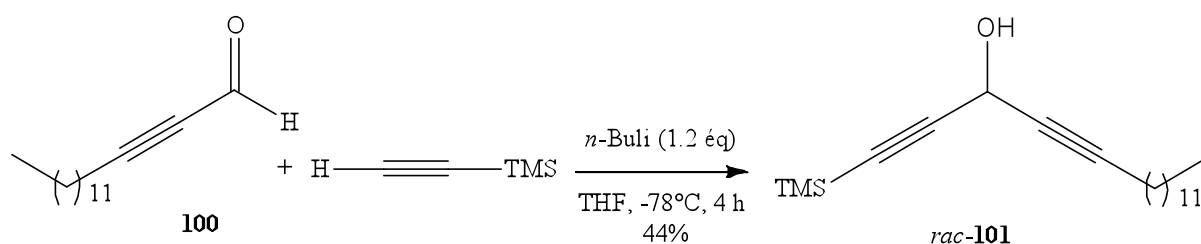


Schéma 78

Dans le spectre RMN ^1H de *rac*-**101** nous avons constaté à côté des signaux des protons de la chaîne aliphatique, l'apparition d'un nouveau signal sous forme d'un singulet correspondant aux protons du $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ à 0.18 ppm et un singulet caractéristique au proton du centre asymétrique en C_3 à 5.08 ppm.

2. Utilisation de la réaction de Carriera pour préparer le dialcynylcarbonyl

Nous avons tout d'abord appliqué les conditions usuelles de la réaction. Ainsi, après addition de triméthylsilylacétylène sur l'aldéhyde **100** en présence de 1 équivalent de $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, de (-)-*N*-méthyléphédrine et de triéthylamine dans le toluène à température ambiante, aucun produit n'a été détecté (Schéma 79). L'utilisation de triisopropylsilylacétylène dans les mêmes conditions n'a conduit à aucune amélioration. Ces conditions expérimentales, utilisées dans la plupart des synthèses d'alcools propargyliques, n'ont donc pas donné de résultats avec ces produits de départ.

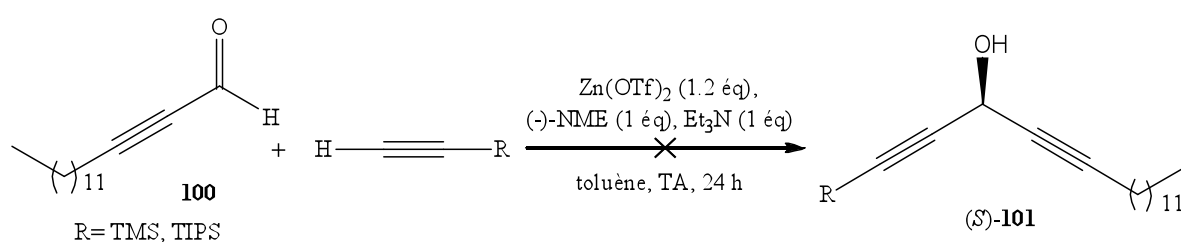


Schéma 79

Changeant de déconnection, nous avons essayé de remplacer l'aldéhyde **100** par le 3-(triméthylsilyl)propionaldéhyde **102** qui a été préparé par action du diméthylformamide sur le triméthylsilylacétylène après traitement par le *n*-BuLi dans l'éther à -78°C . Du fait de sa sensibilité, l'aldéhyde est utilisé sans purification dans l'étape suivante (Schéma 80).

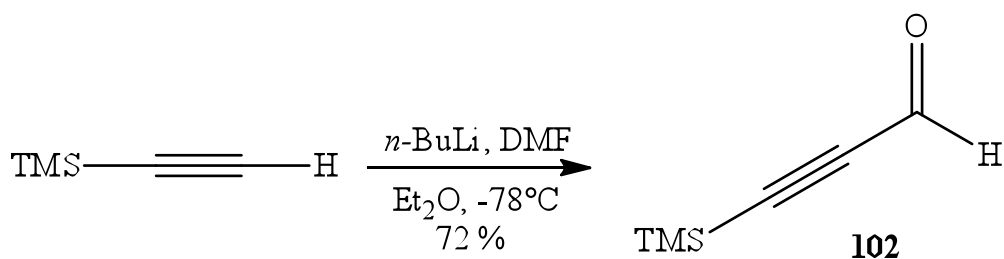


Schéma 80

Dans le spectre de RMN ^1H de produit **102** on note la présence d'un singulet à 0.9 ppm correspondant au $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ et d'un singulet à 9.21 ppm correspondant au CHO .

Dans les mêmes conditions que précédemment, nous avons réalisé l'addition de l'aldéhyde **102** sur le tétradec-1-yne (produit commercial). La purification du brut réactionnel par chromatographie sur colonne de gel de silice permet l'obtention du produit (*R*)-**101** avec un rendement de 15% (Schéma 81).

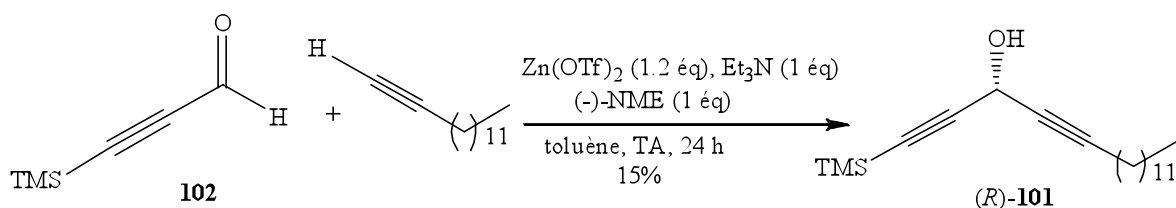
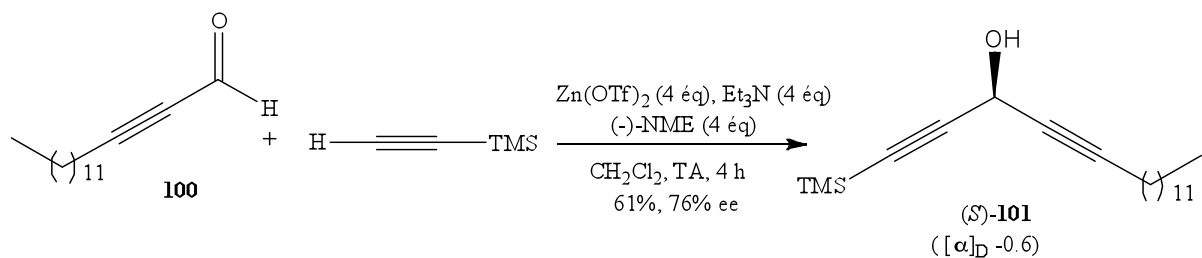


Schéma 81

Le spectre de RMN ^1H du composé (*R*)-**101** est similaire à celui de *rac*-**101**.

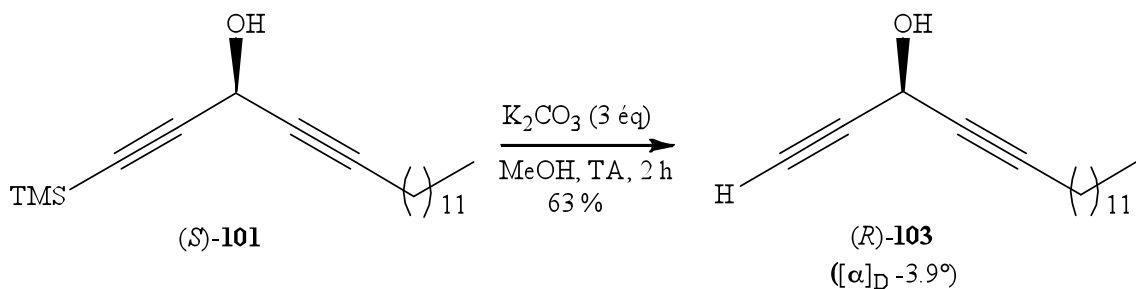
Ainsi, les conditions réactionnelles usuelles décrites par Carriera n'ont pas été utilisables directement. Rappelons que Carriera n'a rapporté qu'un seul exemple d'addition d'alcyne terminal sur un ynal (voir schéma 61.)⁷¹ et les essais effectués avec le tétradec-1-yne sur l'aldéhyde **102**, n'ont pas été concluants.

Devant ces difficultés il nous fallait trouver des conditions plus efficaces pour former le dialcynylcarbinol avec un bon rendement et un bon excès énantiomérique. Nous nous sommes tournés vers les conditions réactionnelles de Carriera modifiées par le groupe Chauvin.⁹⁷ Nous avons donc réalisé l'addition de 4 équivalents de triméthylsilylacétylène sur l'aldéhyde **100** en présence de 4 équivalents de $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, de 4 équivalents (-)-*N*-méthyléphédrine et 4 équivalents de triéthylamine dans le dichlorométhane à température ambiante (Schéma 82).



Après séparation par chromatographie sur colonne de gel de silice, le composé (*S*)-**101** a été caractérisé par RMN ^1H et ^{13}C . Il a été isolé avec un rendement de 61%, un excès énantiomérique de 76% et un pouvoir rotatoire de -0.6° . La configuration absolue du produit a été déterminée comme étant *S* sur la base des travaux antérieurs du groupe de Carriera.

La déprotection du groupement triméthylsilyl a été réalisée par 3 équivalents de K_2CO_3 dans le méthanol pendant deux heures pour donner le dialcynylcarbinol final de configuration *R* avec un rendement de 63% et un pouvoir rotatoire de -3.9° (Schéma 84).



Le composé (*R*)-**103** a été caractérisé et identifié par RMN ^1H , ^{13}C , IR et spectrométrie de masse de haute résolution. Sur le spectre de RMN ^1H on observe la disparition du signal de $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ et l'apparition d'un signal doublet à 2.53 ppm correspondant au proton de l'alcyne vrai.

Afin d'accéder à l'autre énantiomère, nous avons réalisé l'addition du tétradéc-1-yne sur l'aldéhyde **102** dans les conditions décrites précédemment. L'utilisation de ce protocole a permis d'obtenir le produit (*R*)-**101** avec un rendement de 57%, un excès énantiomérique de 91% et un pouvoir rotatoire de $+0.34^\circ$ (Schéma 85).

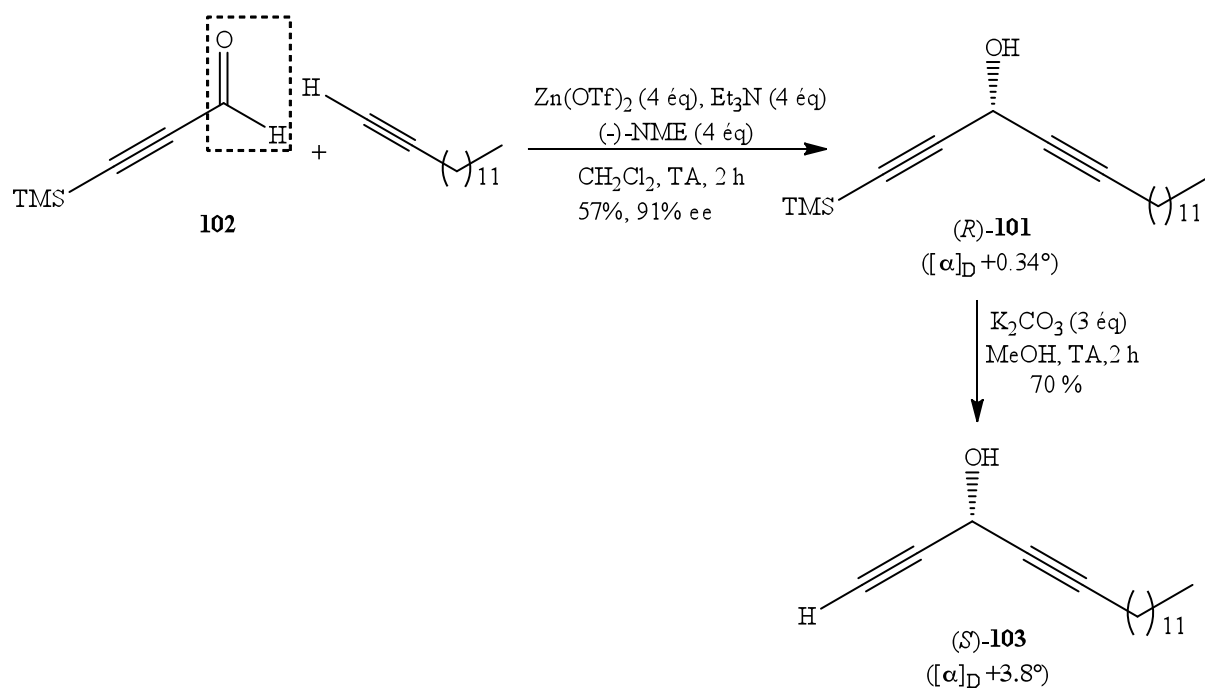
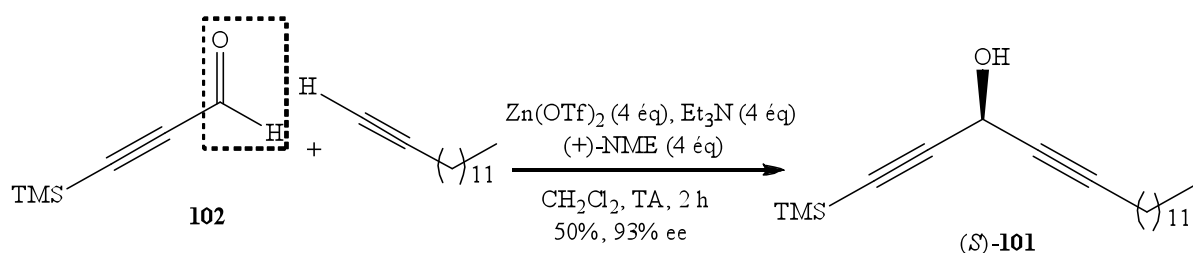


Schéma 85

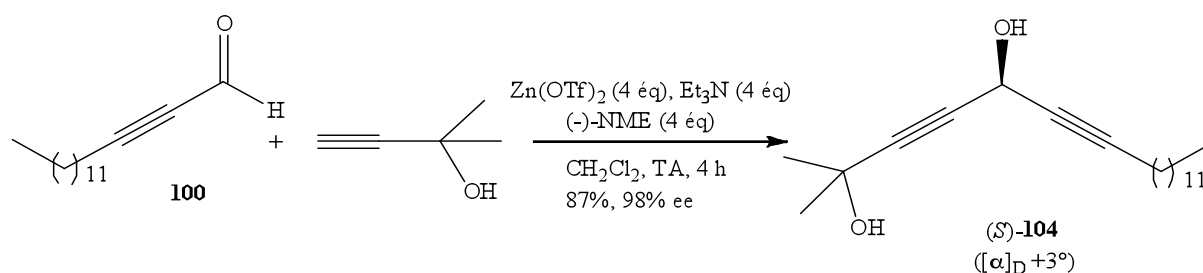
On observe que cette approche est plus efficace puisqu'elle nous a permis d'obtenir le dialcynylcarbinol avec un meilleur excès énantiomérique et un rendement comparable. L'étape suivante est la coupure du groupement silylé $(R)\text{-101}$, réalisée dans les conditions de déprotection du produit $(S)\text{-101}$. L'alcyne vrai $(S)\text{-103}$ est ainsi obtenu avec un rendement de 70% et un pouvoir rotatoire de $+3.8^\circ$ après séparation chromatographique sur colonne de gel de silice.

Les composés $(R)\text{-103}$ et $(S)\text{-103}$ ont été identifiés et caractérisés par leurs spectres de RMN ^1H et de ^{13}C .

Pour améliorer l'excès énantiomérique du dialcynylcarbinol $(S)\text{-101}$, obtenu à partir du triméthylacétylène et de l'ynal **100**, nous avons réalisé l'addition du tétradéc-1-yne sur l'aldéhyde **102** dans les mêmes conditions mais en remplaçant la $(-)\text{-N}$ -méthyléphédrine par la $(+)\text{-N}$ -méthyléphédrine. La purification du brut réactionnel par chromatographie sur colonne nous a permis d'isoler le produit avec un rendement de 50% et un excès de 93% (Schéma 86).



Un inconvénient de cette stratégie est le rendement modéré et afin de palier ce problème nous avons décidé d'utiliser le 2-méthyl-3-butyn-2-ol, un alcyne connu pour présenter une bonne réactivité selon la méthodologie de Carriera.⁹² Ainsi, l'addition du 2-méthyl-3-butyn-2-ol sur l'aldéhyde en présence de 4 équivalents de Zn(OTf)₂ et de (-)-NME dans le dichlorométhane à température ambiante conduit après chromatographie sur colonne de gel de silice à l'alcool (*S*)-**104** avec un rendement de 87% et un excès énantiomérique de 98% (Schéma 87).



Dans le spectre de RMN ¹H du produit (*S*)-**104** on note la présence d'un massif entre 1.43 et 1.54 ppm dû aux protons du motif C(CH₃)₂OH et un large singulet à 5.12 ppm correspondant au proton du centre asymétrique carbinol en C₃.

Le rendement et l'excès énantiomérique observés au cours de cette réaction sont plus élevés que lors de l'utilisation du triméthylsilylacétylène et du triisopropylsilylacétylène.

Pour la déprotection de (*S*)-**104** nous avons utilisé le traitement par K₂CO₃ dans différentes conditions (Schéma 88).

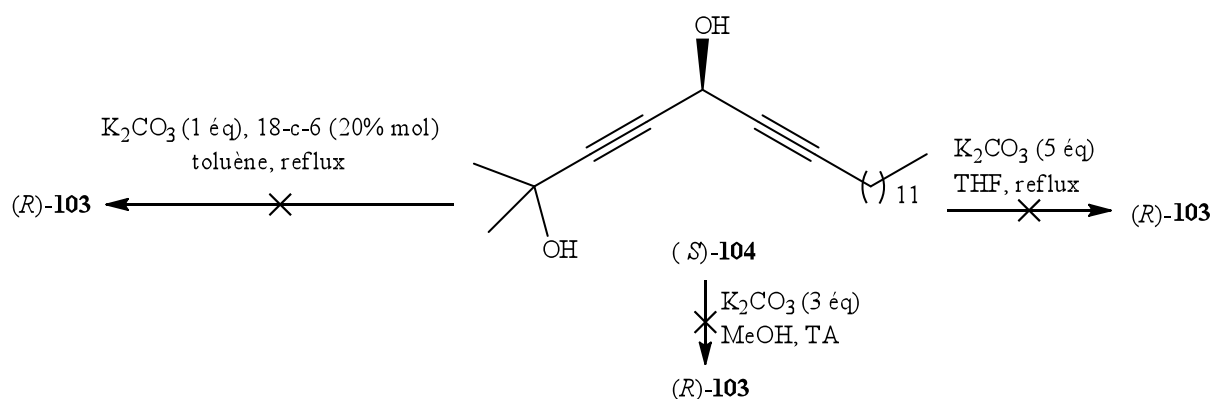


Schéma 88

Lors de l'utilisation d'un équivalent de K_2CO_3 en présence de l'éther couronne 18-C-6 dans le toluène, le produit s'est dégradé avec l'augmentation de la température de réaction. Deux autres essais ont été réalisés, dans le THF à reflux avec 5 équivalents de K_2CO_3 ou avec 3 équivalents de K_2CO_3 dans le méthanol à température ambiante, mais aucune apparition du produit attendu n'a pu être détectée.

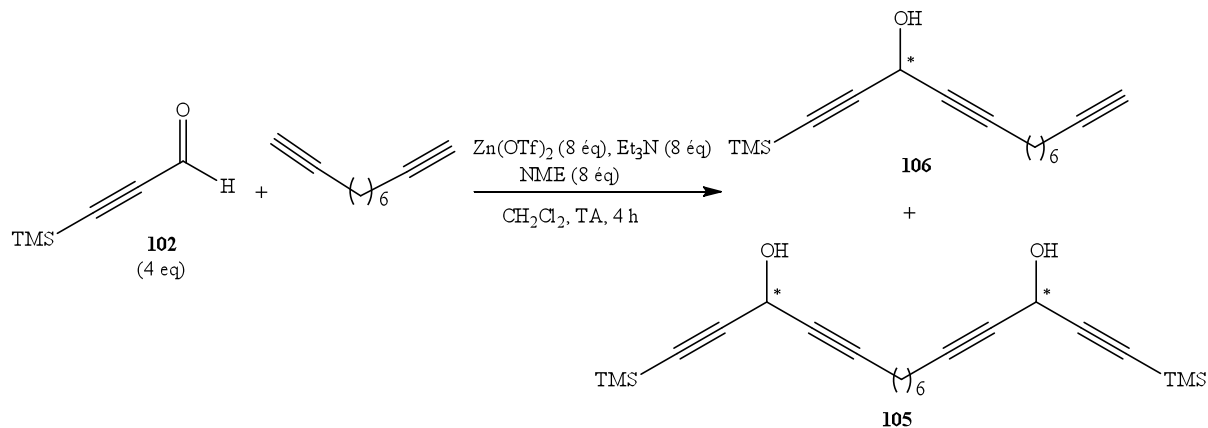
Malgré ces difficultés à l'étape de déprotection, la stratégie de synthèse développée ici montre que la réaction de Carriera dans ces nouvelles conditions, contrairement au protocole classique, est utile à la préparation d'alcynylcarbinols terminaux. Les deux énantiomères de la molécule sont facilement accessibles avec des excès énantiomériques supérieurs à 90% en utilisant la (+)- ou la (-)-NME.

Les résultats obtenus avec la réaction de Carriera en conditions modifiées nous ont encouragés à l'appliquer à la préparation d'autres composés. La nature dimérique de plusieurs produits naturels, tel que la duryne, nous a ainsi conduit à explorer l'utilisation d'un diyne. En particulier, nous avons tenté la double addition dans les conditions de Carriera du déca-1,9-diyne commercial sur le 3-(triméthylsilyl)propiolaldéhyde.

Pour observer l'attaque sur les deux fonctions alcyne nous avons multiplié le nombre d'équivalents par deux. Nous avons donc utilisé 8 équivalents de $Zn(OTf)_2$, 8 éq. de (+)-*N*-méthyléphédrine, 8 éq. de triéthylamine et 4 éq. d'aldéhyde dans le dichlorométhane à température ambiante pendant quatre heures. Après séparation par chromatographie sur colonne de gel de silice on obtient deux produits, le bis-adduit **105** et le mono-adduit **106** avec un rendement de 11% et 87% respectivement (Tableau 11, entrée 1). Le temps de réaction joue un rôle important dans la formation de ces produits puisque, après 24 heures de réaction

le produit bis-adduit **105** est isolé avec un rendement de 42% (entrée 2) alors qu'après seulement deux heures on obtient le mono-adduit **106** avec un 95% de rendement (entrée 3).

Tableau 11: Addition du déca-1,9-diyne sur le (triméthylsilyl)propiolaldéhyde



Entrée	NME	Temps (h)	Produit	Rdt (%)
1	(+)-NME	4	105/106	11 : 86
2	(-)-NME	24	105	42
3	(-)-NME	2	106	95

Sur le spectre de RMN ^1H de **105** on trouve un singulet correspondant aux protons du groupement $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, deux massifs vers 1.37 ppm et 1.54 ppm attribués aux protons de la chaîne aliphatique et un triplet dédoublé à 2.22 ppm correspondant aux méthylènes adjacents aux fonctions alcynes. A 5.08 ppm on observe un singulet pour les protons des deux centres asymétriques carbinols en C_3 et en C_{14} .

Sur le spectre de RMN ^1H de **106** il y a un singulet à 0.16 ppm pour les protons du groupement $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. On constate, à côté des signaux des protons du fragment aliphatique, un triplet pour l'alcyne vrai à 1.92 ppm. L'hydrogène du centre asymétrique carbinol en C_3 apparaît sous forme de singulet à 5.07 ppm.

La déprotection du groupement triméthylsilyl sur **105** et **106** est réalisée avec 3 équivalents de K_2CO_3 dans le méthanol à température ambiante. Les bruts réactionnels sont purifiés par chromatographie sur colonne de gel silice pour donner les produits avec des bons rendements.

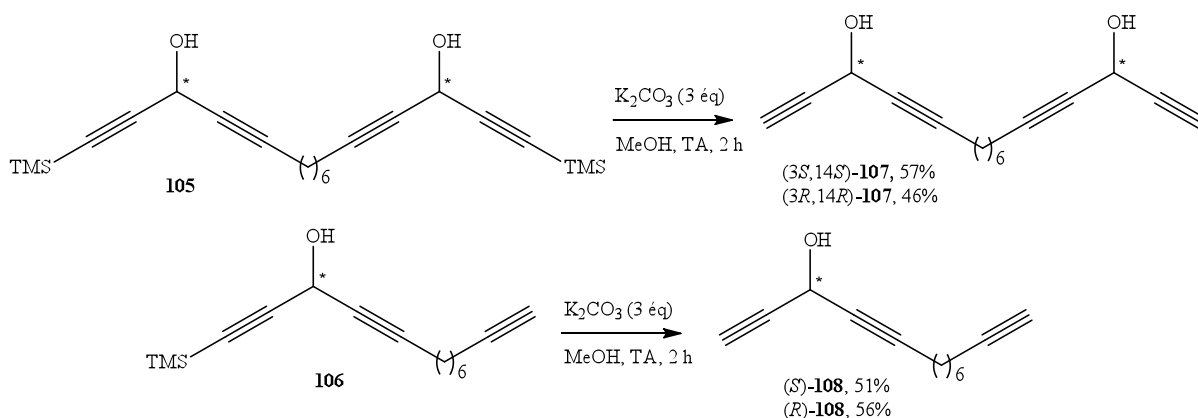


Schéma 89

Dans le spectre de RMN ^1H des produits déprotégés **107** et **108**, nous avons constaté à côté des signaux des protons du fragment aliphatique et des centres chiraux en C_3 et en C_{14} , apparition d'un nouveau signal sous forme d'un doublet à 2.55 ppm et à 2.54 ppm respectivement correspondant aux protons des alcynes vrais de **107** et **108**.

3. Détermination des excès énantiomériques

Les techniques disponibles pour mesurer un excès énantiomérique n'identifient pas nécessairement lequel des deux énantiomères est dominant. Il est possible d'évaluer l'excès énantiomérique par chromatographie sur phase stationnaire chirale ou avec certaines techniques de spectroscopie RMN. Pour les démarches par RMN, afin d'individualiser les signaux relatifs à chacun des énantiomères, il faut soit transformer ces derniers en diastéréoisomères, soit créer des interactions diastéréoisomériques à l'aide d'un solvant ou d'un agent de dédoublement chiral.

La transformation des énantiomères en diastéréoisomères s'effectue quant à elle à l'aide de nombreux réactif chiraux (Schéma 90). L'un des plus fameux d'entre eux est sans doute le réactif de Mosher [acide (*R*)- ou (*S*)-(+)- α -méthoxy- α -trifluorométhylphénylacétique (MTPA) ou son chlorure d'acide] qui permet la mesure d'e.e. à la fois par RMN du ^1H , du ^{19}F ou du ^{13}C .

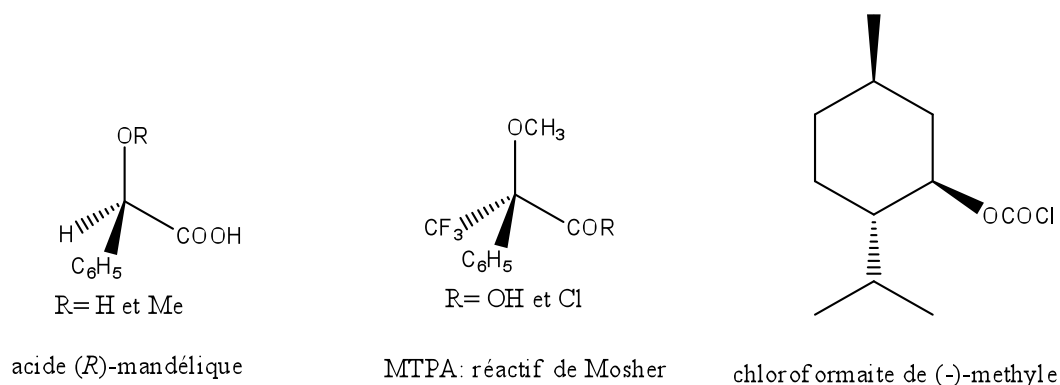


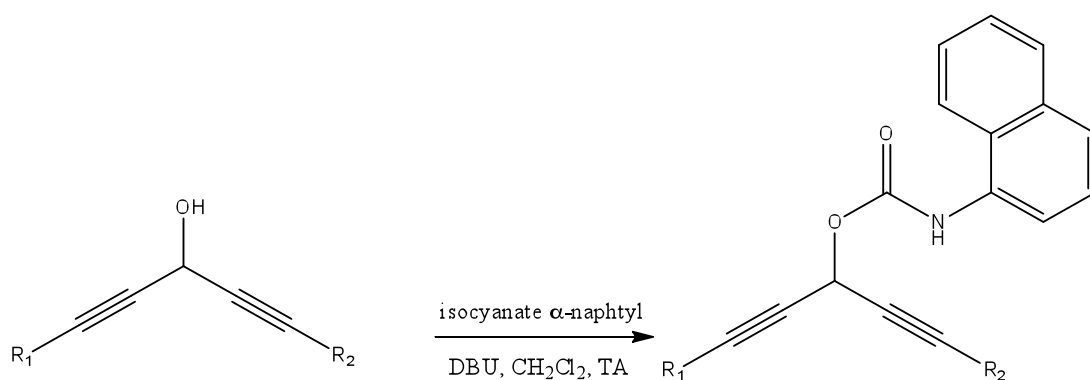
Schéma 90

Cette méthodologie présente certains inconvénients. En effet, dès que l'on dérivatise un mélange d'énantiomères à l'aide d'un réactif chiral, il est primordial de s'assurer que la totalité du mélange racémique a bien été transformé. Si ce n'est pas le cas, le calcul de l'e.e. s'en trouve faussé. Par ailleurs, il est tout aussi indispensable de vérifier que les conditions réactionnelles utilisées lors de la dérivatisation n'induisent pas de racémisation (partielles ou totales) sur les substrats ou sur les produits de la réaction.

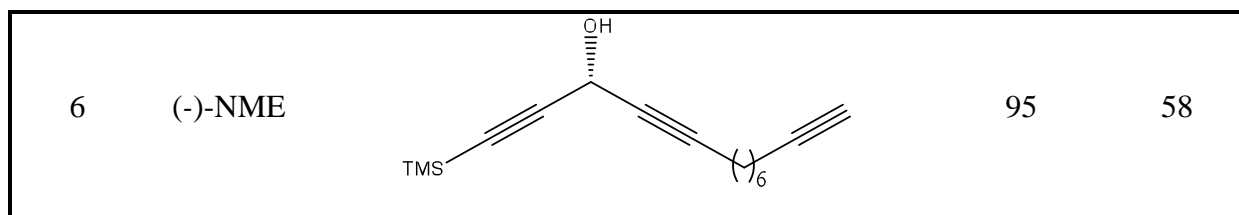
Nous avons mesuré les excès énantiomériques par chromatographie sur phase stationnaire chirale car ce type d'analyse est sensible et facile à réaliser. Mais, cette méthode paraissait difficile à mettre en œuvre car les produits que nous avons synthétisés n'absorbent pas en UV.

Pour contourner ce problème nous avons préparé des carbamates de 1-naphtyl, susceptibles d'être à la fois plus efficacement dédoublés et plus facilement détectés. Les carbinols ont pour ce faire été traités par l'isocyanate de 1-naphtyle en présence de DBU dans le dichlorométhane à température ambiante pour conduire après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice aux carbamates attendus avec des bons rendements (tableau 12).

Tableau 12: Excès énantiomériques obtenus par analyse des dérivés carbamates



Entrée	NME	Produit	Rdt (%)	ee (%)
1	(-)-NME		61	76
2	(-)-NME		54	91
3	(+)-NME		57	93
4	(-)-NME		87	98
5	(+)-NME		86	39



Les carbamates de chaque produit ont été caractérisés par RMN ^1H et ^{13}C . Ils ont été préparés à partir d'un échantillon racémique puis à partir de chaque produit énantiomériquement enrichi.

Les analyses ont été réalisées en conditions de chromatographie liquide par HPLC classique ou en condition de phase supercritique par SFC (« Supercritical Fluid Chromatography »). La figure 6 présente à titre d'exemple les chromatogrammes SFC d'analyse des carbamates dérivant du dialcynylcarbinol *rac*-**101** ou (*S*)-**101** avec 93% d'e.e.

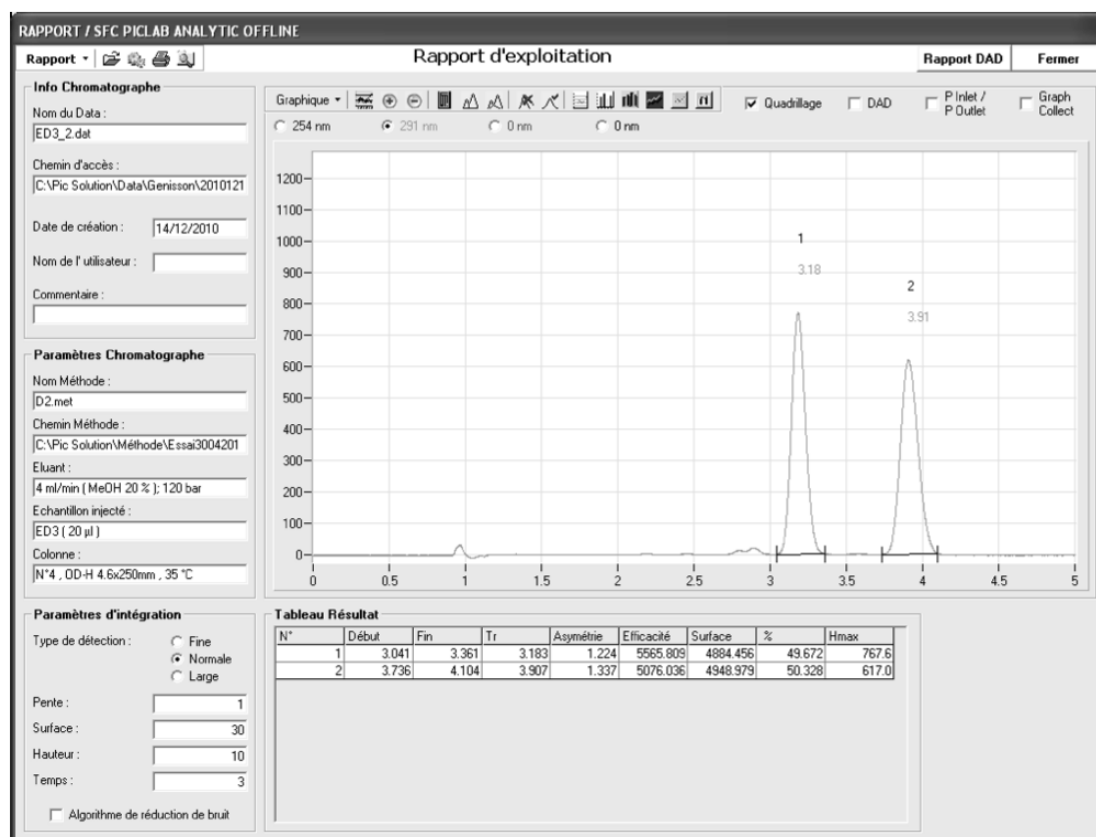


Figure 6 : Les chromatogrammes SFC d'analyse des carbamates du *rac*-**101**

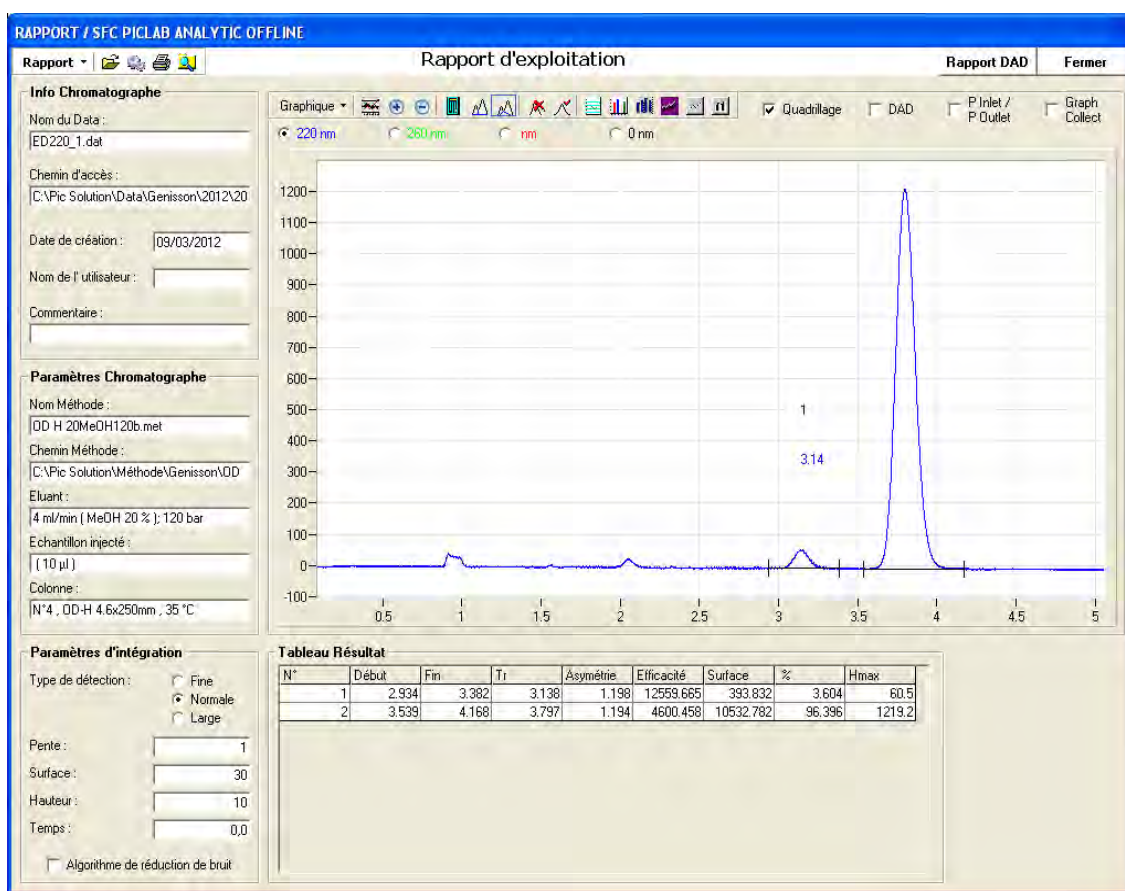


Figure 7 : Les chromatogrammes SFC d'analyse des carbamates du (S)-101

4. Synthèse des alcynyl-alcénylcarbinols

Selon l'approche de variation systématique du motif carbinol en position terminale du composé modèle identifié (voir Schéma 41), nous avons décidé d'utiliser les dialcynylcarbinols préparés précédemment pour accéder à des composés partiellement réduits. Il est en effet connu que des alcools propargyliques peuvent conduire sélectivement à des alcools allyliques trans par action d'un réducteur à base d'hydrure d'aluminium. Les alcynes sont notamment réduits en alcènes *E* par LiAlH_4 ¹⁰⁴. Cette stéréochimie est complémentaire de celle de l'hydrogénation partielle, qui donne des isomères *Z*. En général, cette réaction se réalise dans l'éther ou tétrahydrofurane sur une période de plusieurs heures.

Nous avons donc étudié la réduction des dialcynylcarbinols obtenus par la réaction de Carriera par le LiAlH_4 . Des résultats préliminaires issus du groupe de Chauvin sur des composés silylés indiquaient une tendance de ces systèmes à subir une réduction sélective sur

¹⁰⁴ Magoon, E. F; Slauch, L. H. *Tetrahedron*. **1967**, 23, 4509

la position externe. Nous avons donc visé dans un premier temps les composés présentant un motif réduit en position terminale.

Après plusieurs essais en faisant varier le solvant et la température de réaction, nous avons traité les composés (*R*)-**103** et (*S*)-**103** par 2 équivalents de LiAlH₄ dans l'éther à reflux pendant deux heures (Schéma 91).

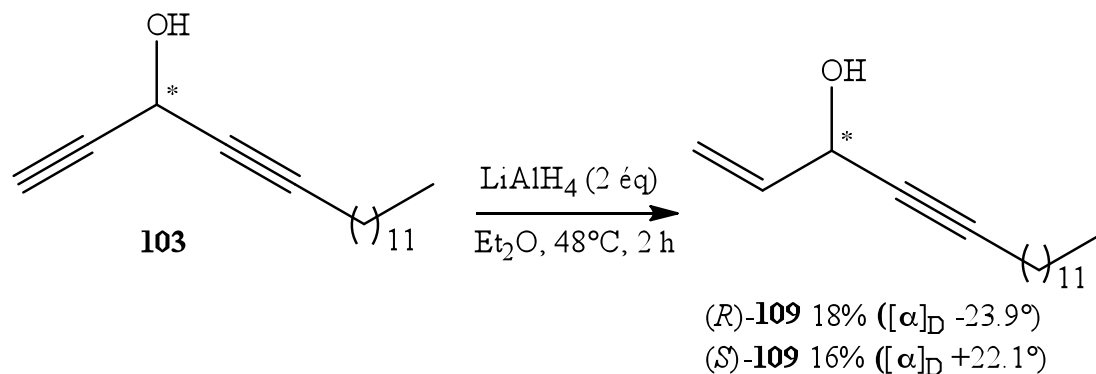


Schéma 91

Après consommation du produit de départ, la réaction a conduit à la formation d'un mélange de plusieurs produits de réduction parmi lesquels le produit attendu est fortement majoritaire. Ce mélange est isolé par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un rendement d'environ 45%. Par contre la séparation des produits de ce mélange a été très difficile. Nous avons utilisé l'HPLC préparative pour isoler les produits voulus (*R*)-**109** et (*S*)-**109** avec des rendements 18% et 16% respectivement.

Les deux énantiomères ont été caractérisés et identifiés par RMN ¹H, ¹³C, IR et spectrométrie de masse de haute résolution.

5. Synthèse de dialcénylcarbinols

Dans le prolongement de ces résultats nous avons également étudié la préparation de dialcénylcarbinols optiquement actifs à partir des dialcynylcarbinols préparés par la réaction de Carriera. Ces produits étaient en principe accessibles par réduction concomitante des deux alcynes dans la même étape.

Pour accéder à ces produits, nous avons donc traité les composés (*R*)-**103** et (*S*)-**103** par quatre équivalents de LiAlH₄ dans le THF à reflux pendant deux heures (Schéma 92). Là encore, une première chromatographie sur colonne de gel de silice conduit à un mélange d'isomère enrichi en produit attendu avec environ 45% de rendement. La séparation a ensuite

été réalisée en HPLC préparative. Le (*R*)-**110** est obtenu avec 16% de rendement et le (*S*)-**103** avec 10% de rendement.

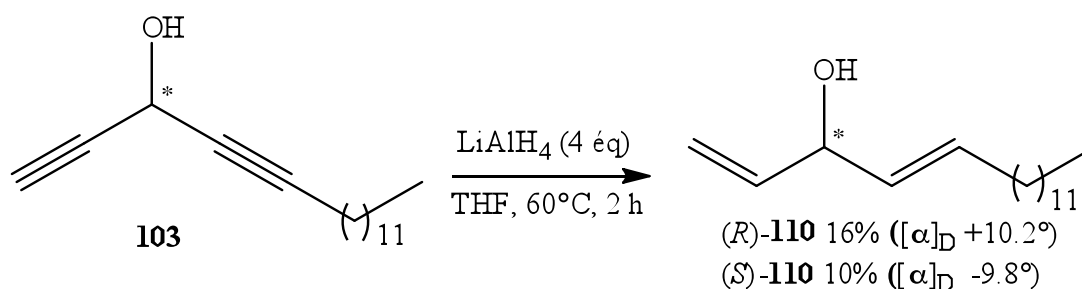


Schéma 92

Les deux dialcynylcarbinols (*R*)-**110** et (*S*)-**110** ont été caractérisés par RMN ^1H , ^{13}C , IR et spectrométrie de masse de haute résolution.

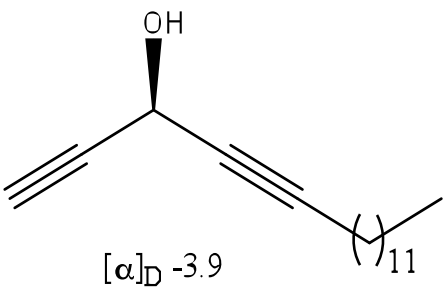
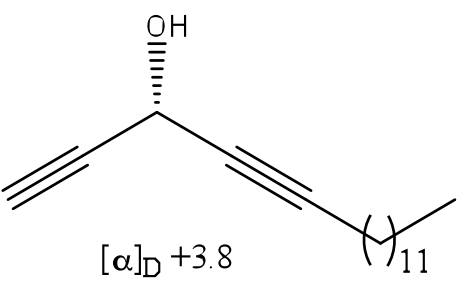
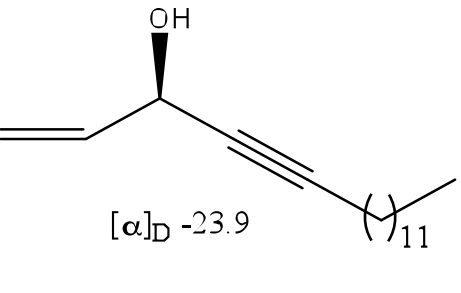
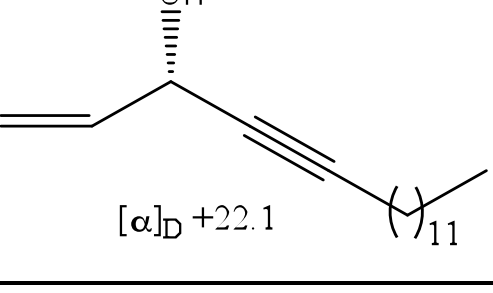
Ayant une méthode directe et énantiosélective de formation de dialcynylcarbinols à partir desquels nous avons préparé des alcényl-alcynylcarbinols réduits en position externe et des dialcynylcarbinols, nous avons entrepris la préparation d'alcényl-alcynylcarbinol réduit cette fois en position interne, de type 4-en-1-yn-3-ol naturel, dans un premier temps par la méthode de Carriera modifiée.

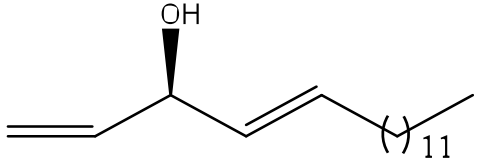
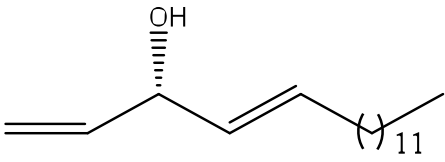
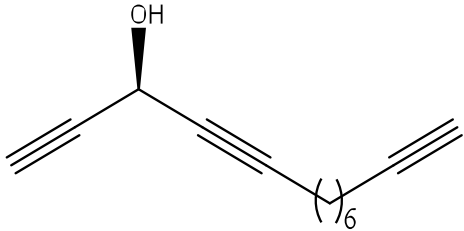
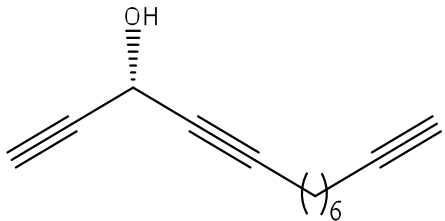
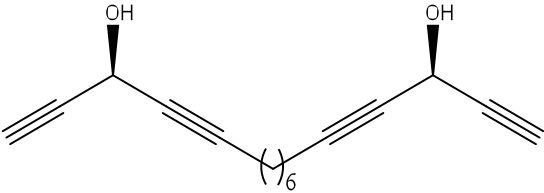
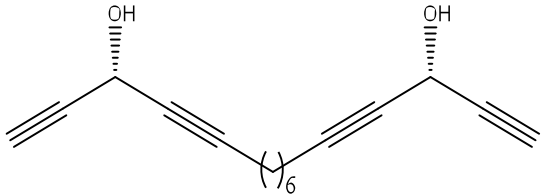
VII. Conclusion

Nous avons développé de nouvelles conditions réactionnelles pour l'addition énantiosélective d'alcynes sur des aldéhydes de type Carriera. Celles-ci reposent sur l'emploi de 4 équivalents de $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, 4 équivalents de (-)-NME, 4 équivalents de triéthylamine et 4 équivalents d'alkyne terminal dans le dichlorométhane. Elle nous a permis d'accéder à des dérivés dialcynylcarbinols avec de bons rendements et des excès énantiomériques élevés en utilisant le triméthylsilylpropionaldéhyde et un alcyne à longue chaîne. Les composés visés pour les évaluations biologiques ont pu être préparés facilement (entrées 1 et 2, tableau 13). L'addition du 2-méthyl-3-butyn-2-ol sur un ynal à longue chaîne a permis d'améliorer encore le rendement et l'énantiosélectivité, même si la déprotection de l'alkyne vrai en conditions douces reste à mettre au point. Nous avons également étudié brièvement la mono- ou la bis-addition énantiosélective du déca-1,9-diyne sur le triméthylsilylpropionaldéhyde qui a notamment permis d'accéder à un composé dont la chaîne lipophile est terminée par un alcyne vrai à partir duquel de nombreuses transformations peuvent être envisagées (entrées 7 et 8).

Les bis-adduits représentent quant à eux des analogues simplifiés de produits naturels dimériques de symétrie C_2 (entrées 9 et 10). Au cours des travaux de ce chapitre nous avons également développé une réduction avec le $LiAlH_4$ des dialcynylcarbinols déprotégés qui permettent d'obtenir sélectivement des alcynyl-alcénylcarbinols réduits en position terminale (entrée 3 et 4) et des dialcénylcarbinols (entrées 5 et 6) sous forme optiquement active.

Tableau 13: Composés préparés par la réaction de Carriera dans les conditions modifiées

Entré	Produit	Rdt (%)	Ee (%)
1	 $[\alpha]_D -3.9$	63	76
2	 $[\alpha]_D +3.8$	70	91
3	 $[\alpha]_D -23.9$	18	76
4	 $[\alpha]_D +22.1$	10	91

5	 $[\alpha]_D +10.2$	16	76
6	 $[\alpha]_D -9.8$	10	91
7		65	39
8		51	58
9		46	
10		57	

Chapitre III : La réaction de Noyori

I. Introduction

L'étude de la réaction d'hydrogénation, addition d'une molécule d'hydrogène sur une insaturation, fut initiée à la fin du 19^{ème} siècle par Sabatier, lauréat du prix Nobel en 1912, qui utilisa des fines particules métalliques comme catalyseur hétérogène. A la fin des années 1930, Calvin, lauréat du prix Nobel en 1961, étudia l'activation de H₂ par un complexe de métal de transition¹⁰⁵ puis, en 1965, Wilkinson, lauréat du prix Nobel en 1973, décrivit l'hydrogénation d'oléfines utilisant le complexe [RhCl(P(Ph₃)₃)] comme catalyseur¹⁰⁶. En 1968 Knowles, lauréat du prix Nobel en 2001,¹⁰⁷ et Horner¹⁰⁸ reportèrent indépendamment le premier exemple d'hydrogénation homogène asymétrique d'oléfines catalysée par un complexe de rhodium, coordonné par une phosphine tertiaire monodentate. Mais ce fut en 1971 que Kagan fit une percée majeure dans ce domaine en concevant la DIOP, première diphosphine chirale de symétrie C₂ dérivée de l'acide tartrique. Il l'utilisa combinée au rhodium pour l'hydrogénation asymétrique de l'acide *N*- α -acétamidocinnamique donnant accès à la *N*-acétylphénylalanine avec un excès énantiomérique de 72% (Schéma 93).¹⁰⁹

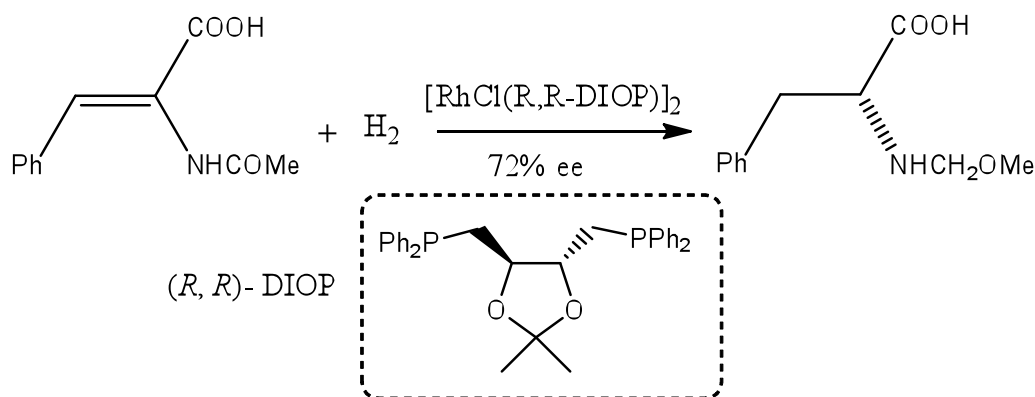


Schéma 93

A la même époque, Knowles démontra qu'un complexe de rhodium coordonné à des phosphines chirales, comme la CAMP, était capable de catalyser l'addition énantiosélective de H₂ sur une oléfine prochirale.¹¹⁰

¹⁰⁵ Calvin, M. *Trans. Faraday Soc.* **1938**, *34*, 1180

¹⁰⁶ Young, J. F.; Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Wilkinso, G. J. *Chem. Commun.* **1965**, 131

¹⁰⁷ Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *Chem. Commun.* **1968**, 1445

¹⁰⁸ Horner, L.; Siegel, H.; Buthe, H. *Angew. Chem.-Int. Edit.* **1968**, *7*, 942

¹⁰⁹ Dang, T. P.; Kagan, H. B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 481

¹¹⁰ Knowles, W. S.; Vineyard B. D.; Sabacky, M. J. *J. Chem. Commun.* **1972**, 10

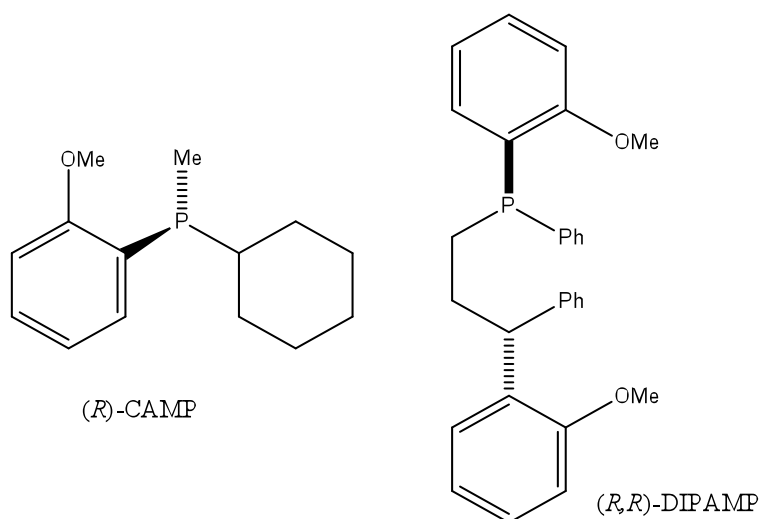


Schéma 94

Il créa plus tard un analogue dimérique, la DIPAMP¹¹¹ découvrant ainsi un meilleur ligand pour la préparation industrielle de la (*S*)-DOPA, utilisée pour le traitement contre la maladie de Parkinson (Schéma 95).

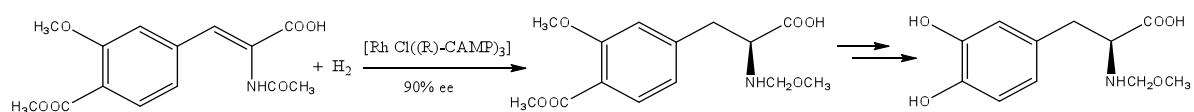


Schéma 95

Par la suite, d'autres ligands du type diphosphine furent développés mais dont la chiralité n'était plus induite uniquement par un carbone asymétrique. Ce fut le cas des ligands de la famille de la JOSIPHOS¹¹² (schéma 96) qui présentent une chiralité planaire due à la disubstitution en ortho d'un cyclopentadiényle du ferrocène. Ceux-ci se révélèrent très actifs pour l'hydrogénation des fonctions C=N, C=O, C=C tétrasubstituées et de dérivés de l'acide itaconique.¹¹³

¹¹¹ Knowles, W. S; Sabacky, M. J; Vineyard, B. D; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2567

¹¹² Togni A; Breutel, C; Schnyder, A; Spindler, F; Landert, H; Tijani, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062

¹¹³ Blaser, H. U; Malan, C; Pugin, B; Spindler, F; Steiner, H; Studer, M. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 103

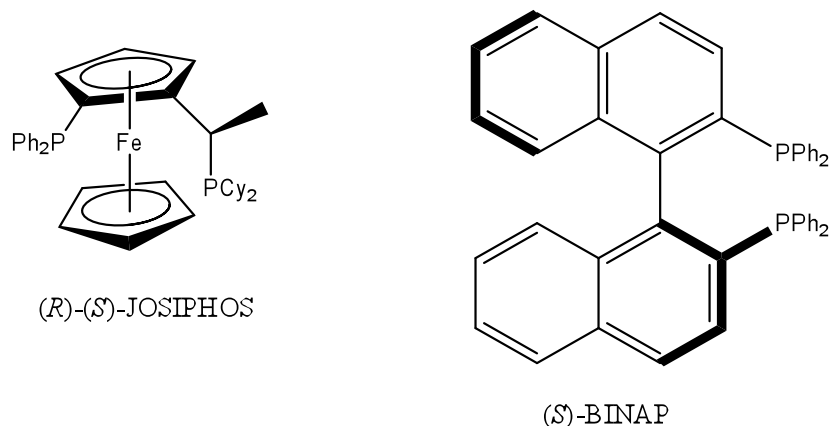


Schéma 96

Une autre famille de ligands possède une chiralité qui n'est pas centrée mais axiale, de type atropoisomérique, est représentée par la BINAP, introduite en 1980 par Noyori et Takaya.¹¹⁴ La BINAP, dont les deux isomères sont accessibles par dédoublement, a connu plusieurs applications industrielles dans le domaine pharmaceutique comme dans l'agroalimentaire.^{115,116}

Noyori développa des complexes chiraux énantio-purs du type [(arène)RuCl((S,S)-YCH(C₆H₅)CH(C₆H₅)NH₂)] (Y = O, NTs) et leurs analogues qui se révélèrent efficaces pour la réduction par transfert d'hydrogène de composés aromatiques et acétyléniques carbonylés dans des systèmes utilisant le 2-propanol et une base pour donner l'alcool correspondant avec une grande pureté énantiomérique^{117,118}. Nous avons exploré l'utilisation de cette dernière méthodologie pour synthétiser les alcényl alcynylcarbinols.

Avant de présenter les résultats de nos travaux, nous allons faire un bref rappel bibliographique concernant la réduction asymétrique de cétones, l'obtention d'alcools propargyliques par réduction énantiosélective d'ynones et la réaction de transfert d'hydrogène asymétrique.

¹¹⁴ Miyashita, A; Yasuda, A; Takaya, H; Toriumi, K; Ito, T; Souchi, T; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932

¹¹⁵ Noyori, R; Takaya, H. *Accounts Chem. Res.* **1990**, *23*, 345

¹¹⁶ Noyori, R; *Science*, **1990**, *248*, 1194

¹¹⁷ Yamada, I; Noyori, R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3425

¹¹⁸ Matsumura, K; Hashiguchi, S; Ikariya, T; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738

II. La réduction asymétrique de cétone

Les alcools chiraux forment une classe importante d'intermédiaires pour les industries pharmaceutiques et agronomiques.^{119,120} La synthèse d'alcools énantiopurs par réduction asymétrique de cétones prochirales est une des principales réactions en synthèse organique¹²¹.

Il existe principalement cinq grandes méthodes de réduction asymétrique de cétones : 1) l'hydrogénation catalysée par les métaux de transition tels que les complexes de ruthénium portant un ligand BINAP, 2) la réduction stœchiométrique par les hydrures, 3) les réductions enzymatiques et 4) la réduction par le borane en présence d'une oxazaborolidine chirale et 5) le transfert d'hydrogène catalysé par les complexes des métaux de transition. Les quatre dernières méthodes ont été appliquées à la préparation d'alcools propargyliques par réduction énantiosélective d'ynones, un cas particulier de réduction asymétrique de cétone.

1. Hydrogénation de cétones fonctionnalisées par le BINAP et ses dérivés

Pour des cétones possédant un groupe fonctionnel ou un hétéroatome (β -cétoester, α -hydroxycétone, etc.) capable de se fixer sur le centre métallique, les catalyseurs de type [Ru-(*S*)-BINAP] sont très actifs et hautement sélectifs¹²².

Par exemple, la réduction des esters β -cétoniques a été réalisée à 1 atmosphère d'hydrogène en présence de catalyseur de BINAP et a permis de former le produit désiré avec un e.e. et un rendement élevés (Schéma 97).

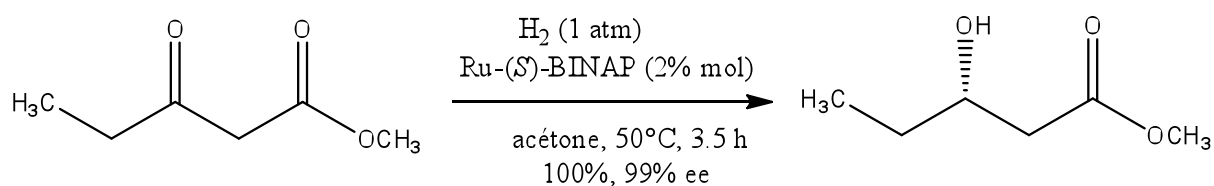


Schéma 97

Le 4-chloro-3-hydroxyester chiral (Schéma 98), précurseur de la carnitine (responsable du transport des acides gras à longues chaînes à travers les membranes cellulaires) et du

¹¹⁹ Marshall, J. A; Wang, X. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1242

¹²⁰ Myers, A. G; Zheng, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4492

¹²¹ Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008

¹²² Kitamura, M; Ohkuma, T; Inoue, S; Sayo, N; Kumobayashi, H; Akutagawa, S; Ohta, T; Takaya, H; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 629

GABOB (utilisé comme anti-épileptique et également comme agent anti-hypotension), est obtenu quantitativement et très sélectivement en 4 minutes¹²³

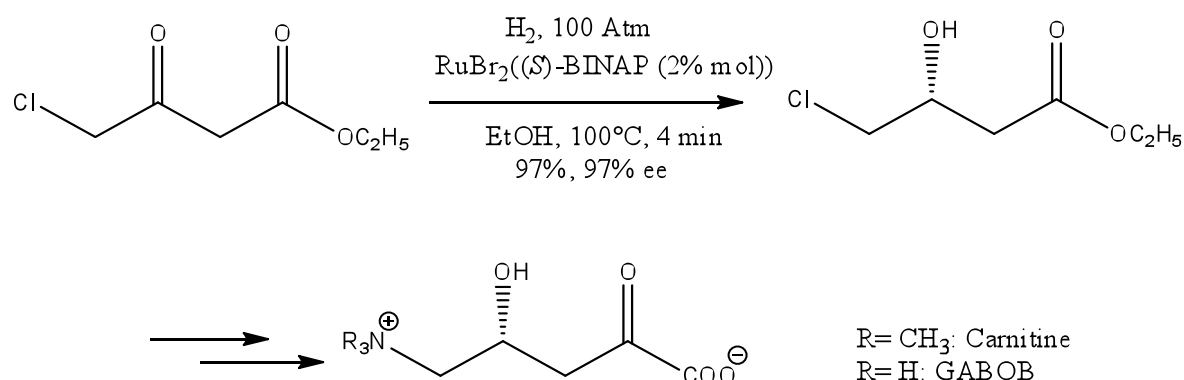


Schéma 98

Combiné à un deuxième ligand chiral, de type diamine, les complexes ruthénium-BINAP se révèlent très efficaces pour la réduction de cétones aromatiques ne possédant pas de groupes fonctionnels (Schéma 99).^{124, 125, 126}

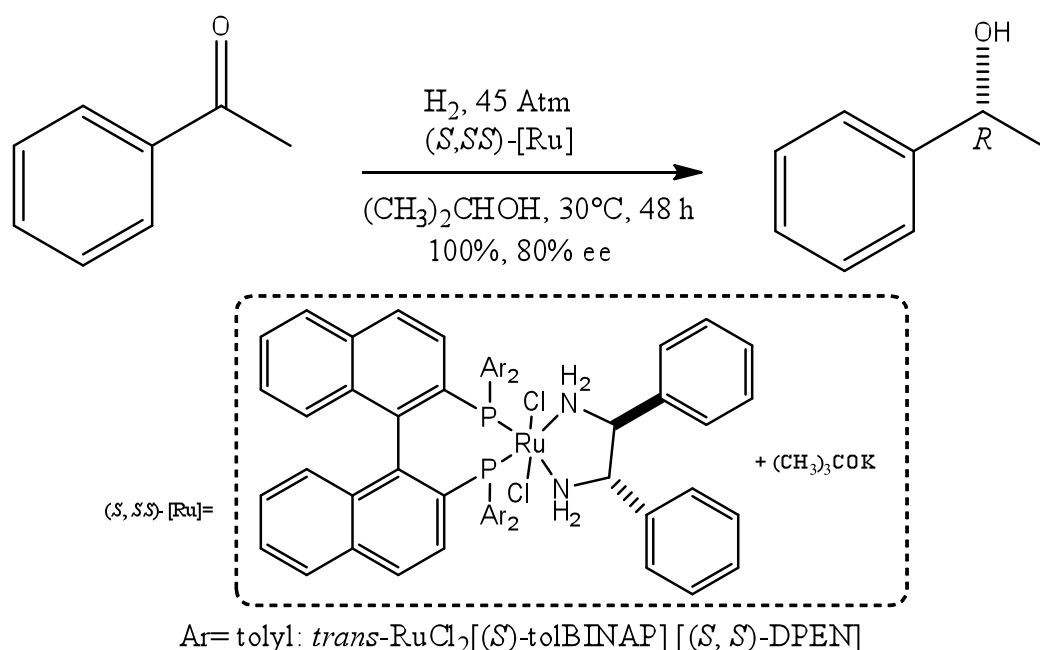


Schéma 99

¹²³ Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in organic Synthesis*, Wiley-Interscience ed., Wiley Interscience, New York, **1994**.

¹²⁴ Noyori, R; Ohkuma, T. *Angew Chem Int Ed Engl.* **2001**, *40*, 40.

¹²⁵ Ohkuma, T; Koizumi, M; Yoshida, M; Noyori, R. *Org Lett.* **2000**, *2*, 1749

¹²⁶ Ohkuma, T; Hattori, T; Ooka, H; Inoue, T; Noyori, R. *Organic Letters.* **2004**, *6*, 2681.

Noyori¹²⁷ a découvert le catalyseur *trans*-RuCl₂[(*R*)-xylbinap][(*R*)-diapen], qui est efficace pour la réduction de α , β et γ -amino cétones dans des conditions douces. La réaction conduit au produit avec un excès énantiomérique et un rendement élevés.

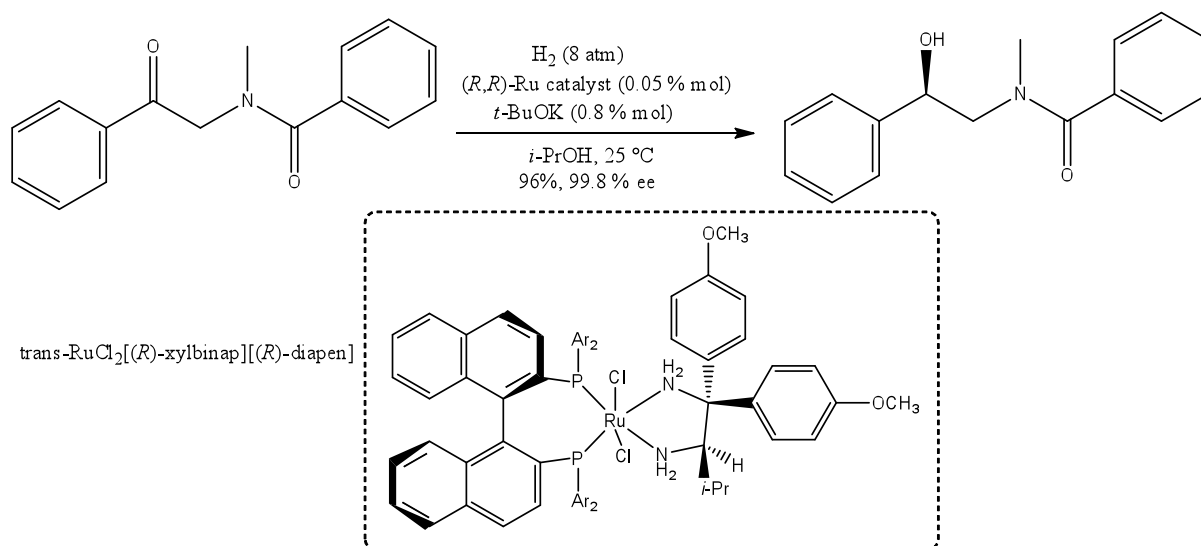


Schéma 100

2. Synthèse d'alcools propargyliques chiraux par réduction d'ynones

Les principales synthèses d'alcools propargyliques à partir d'ynones ont été réalisées *via* : 1) la réduction de ces dernières par un hydruure de métal, 2) par transformation enzymatique, 3) par réduction par un complexe oxazaborolidine-borane ou 4) par transfert d'hydrogène catalysé par un complexe de ruthénium.

2.1 Réduction d'ynones par un hydruure de métal

Les alcools propargyliques peuvent être obtenus par réduction d'une ynone en présence d'un hydruure de métal tel que LiAlH₄ ou NaBH₄. L'utilisation d'hydruures d'aluminium modifiés par un ligand chiral permet d'obtenir des alcools propargyliques avec de bons excès énantiomériques (schéma 101).¹²⁸

¹²⁷ Ohkuma, T; Ishii, D; Takeno, H; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6510

¹²⁸ Noyori, R; Tomino, I; Yamada, M; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, *106*, 6717

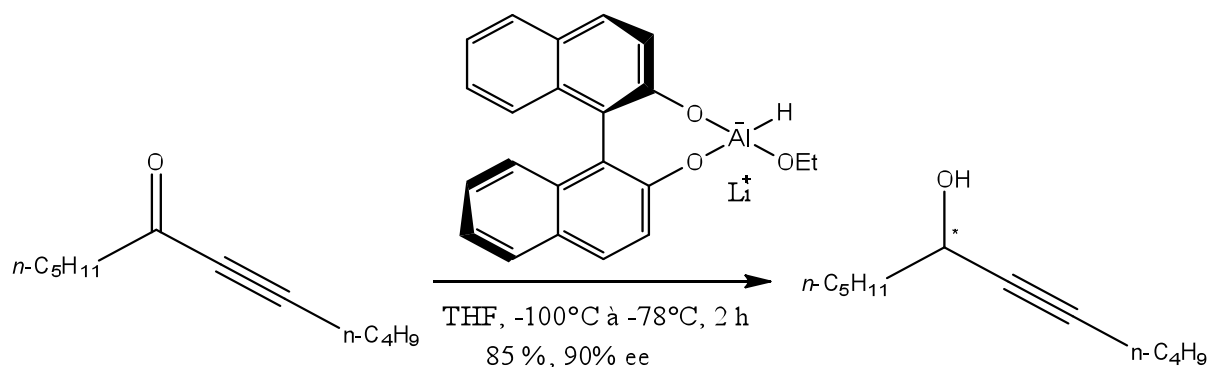


Schéma 101

Cette méthode, qui nécessite des températures de réaction très basses, est cependant difficilement transposable en milieu industriel.

2.2 Réduction enzymatique d'ynones

Les alcools propargyliques peuvent également être obtenus par transformation enzymatique en utilisant par exemple directement la levure de boulanger (schéma 102).^{129,130}

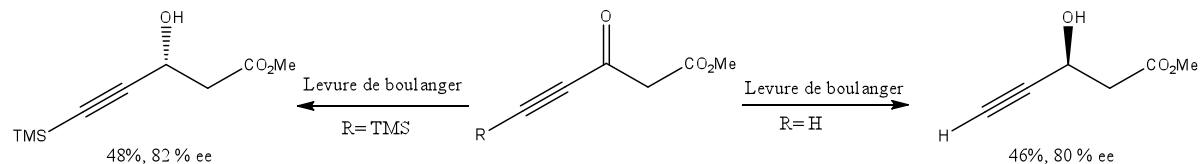


Schéma 102

Dans certains cas, cette chimie peut donner d'excellents résultats. Les rendements ainsi que les excès énantiomériques sont généralement moins bons que ceux obtenus par les autres méthodes.

2.3 Réduction d'ynones par un complexe oxazaborolidine-borane

Les alcools propargyliques peuvent être obtenus par réduction d'ynones par des complexes oxazaborolidine-borane (schéma 103).^{131,132}

¹²⁹ Bradshaw, C. W; Hummel, W; Wong, C. H; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1532

¹³⁰ Ansari, M. H; Kusumoto, T; Hiyama, T; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8271

¹³¹ Helal, C. J; Magriotis, P. A; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10938

¹³² Alemany, C; Bach, J; Garcia, J; Lopez, M; Rodriguez, A. B. *Tetrahedron.* **2000**, *56*, 9305

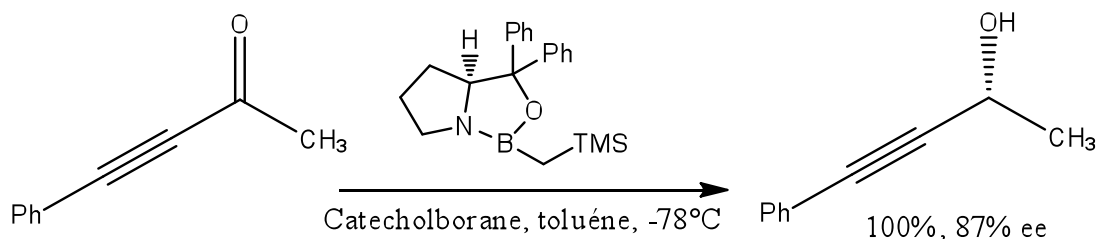


Schéma 103

La synthèse du pétrofurane, un produit isolé de l'éponge marine *Adocia sp.*,¹³³ est un exemple d'utilisation de cette méthodologie par le groupe de Garcia.¹³⁴ Le pétrofurane a ainsi été préparé par la réduction asymétrique des èneynones correspondantes et le produit est obtenu avec un bon rendement (Schéma 104).

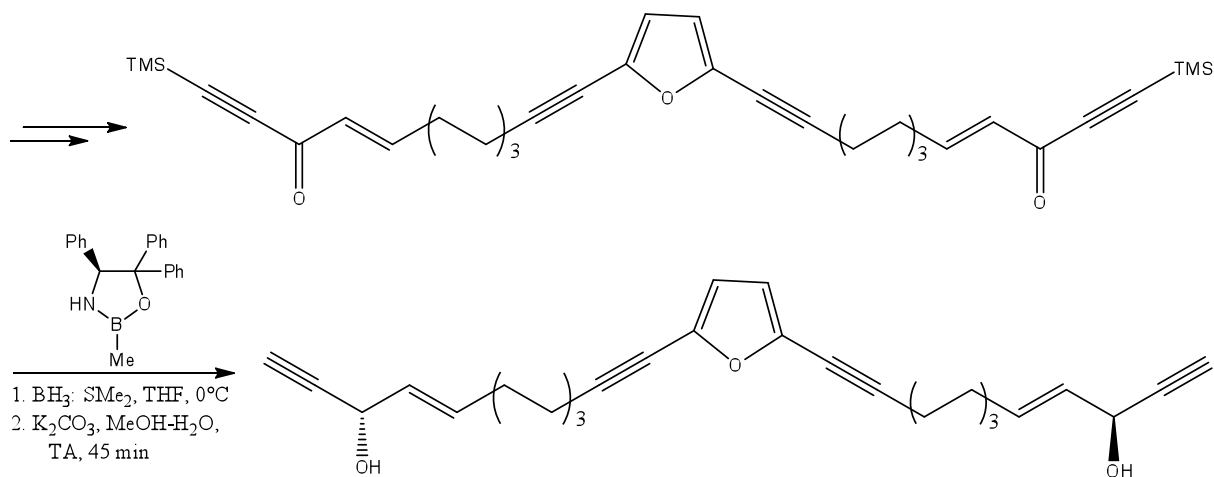


Schéma 104

Cette méthode permet d'obtenir des alcools propargyliques avec d'excellents rendements et de bons excès énantiomériques. On peut cependant remarquer que ces réactions n'ont pas été décrites pour des substrats portant des substituants aromatiques de chaque côté de la fonction ynone.

¹³³ Kabayashi, M; Mahmud, T; Tajima, H; Wang, W; Aoki, A; Nakagawa, S; Mayumi, T; Kitagawa, I. *Chem.Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 720

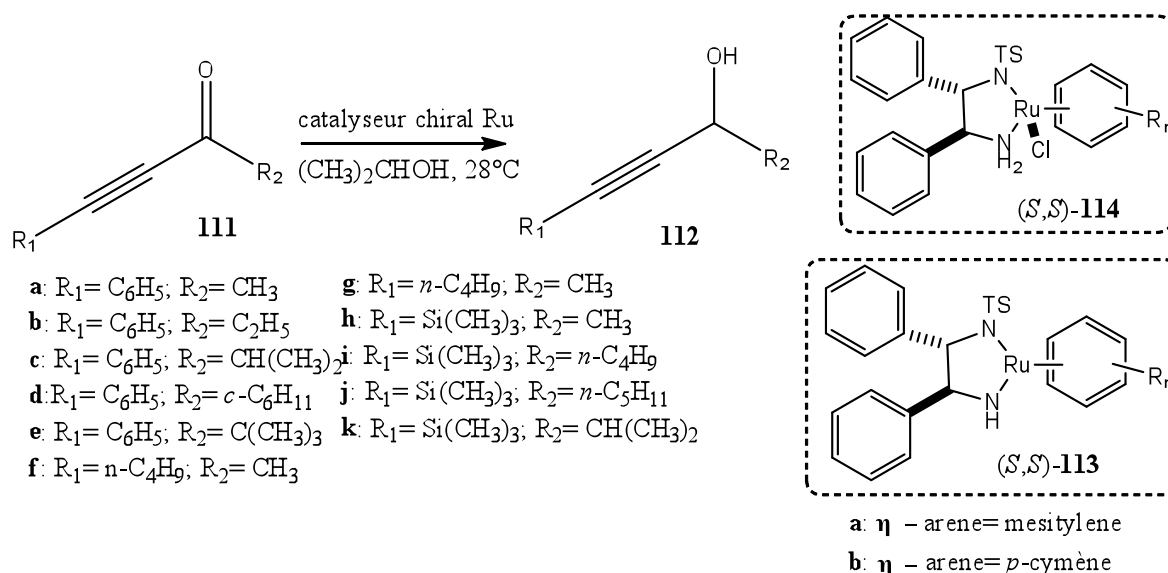
¹³⁴ Garcia, M ; Lopez, J. *Synlett.* **1999**. 429

2.4 Réduction d'ynones par transfert d'hydrogène catalysée par un complexe de ruthénium

Les alcools propargyliques peuvent être obtenus par réduction d'ynones par transfert d'hydrogène catalysé par un complexe de ruthénium.

En 1997, Noyori¹³⁵ a présenté une série de catalyseurs asymétriques utilisant un complexe de métal de transition chiral. Le tableau 14 résume les résultats obtenus lors de cette étude.

Tableau 14: réduction de cétones par transfert d'hydrogène en présence d'un catalyseur chiral au ruthénium(II).



Substrat	Complexe	Méthode	Temps (h)	Rdt (%)	ee (%)	Config
111a	(<i>S,S</i>)-113a	A	20	87	98	<i>S</i>
111a	(<i>S,S</i>)-113b	A	20	> 99	97	<i>S</i>
111a (1 M)	(<i>S,S</i>)-113b	A	20	94	96	<i>S</i>
111a (5 M)	(<i>S,S</i>)-113b	A	41	58	94	<i>S</i>
111a	(<i>S,S</i>)-114a	B	4	> 99	97	<i>S</i>
111a (1 M)	(<i>S,S</i>)-114a	B	63	99	95	<i>S</i>
111a	(<i>S,S</i>)-114b	B	18	94	96	<i>S</i>
111b	(<i>S,S</i>)-114a	B	12	97	97	<i>S</i>
111c	(<i>S,S</i>)-114a	B	5	98	99	<i>S</i>

¹³⁵ Matsumura, K; Hashiguchi, S; Ikariya, T; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738

111d	(<i>S,S</i>)- 114a	B	13	> 99	98	<i>S</i>
111e	(<i>S,S</i>)- 114a	B	13	84	98	<i>S</i>
111f	(<i>S,S</i>)- 114a	B	6	70	98	<i>S</i>
111g	(<i>S,S</i>)- 114a	B	6	90	>99	<i>S</i>
111g (1 M)	(<i>S,S</i>)- 114a	B	13	85	99	<i>S</i>
111h	(<i>S,S</i>)- 114b	A	12	> 99	98	<i>S</i>
111i	(<i>S,S</i>)- 114b	A	12	> 99	97	<i>S</i>
111j	(<i>R,R</i>)- 114b	A	15	98	99	<i>R</i>
111k	(<i>S,S</i>)- 114b	A	12	> 99	99	<i>S</i>

^a0.1 M d'une solution de cétone dans le 2-propanol avec un rapport S/C=200.

^bMéthode A, **111**: (*S,S*)-**113**= 200 :1 ; méthode B, **111**: (*S,S*)-**114**: KOH= 200 :1 :1.2

Les cétones **111** sont réduites en alcools propargyliques chiraux **112** avec un rendement et un excès énantiomérique élevé. Les aryl- et alkyléthynyl cétones sont de bons substrats et les substrats comportant un alcyne terminal *C*-silylé sont réduits facilement avec le catalyseur préformé **113**. Cette réduction conduit à des alcools propargyliques avec de très bons rendements et d'excellents excès énantiomériques. A notre connaissance, cette méthode n'a également pas été décrite pour les ynones ayant des substituants aromatiques de chaque côté de la fonction carbonyle.

Parmi toutes les méthodes d'obtention d'alcools propargyliques à partir d'ynones, le transfert énantiosélectif d'hydrogène semble être la plus attractive, en raison de sa simplicité de mise en œuvre, des faibles quantités de catalyseur nécessaires, de sa souplesse et de son large champ d'application. Cette réaction a été beaucoup étudiée ces dernières années.

III. Réduction asymétrique des cétones par transfert d'hydrogène

Le transfert d'hydrogène¹³⁶ est devenu un outil très répandu en synthèse asymétrique car il permet simultanément l'introduction de nouvelles fonctions et de nouveaux centres stéréogènes dans une grande variété de substrats organiques d'intérêt biologique.^{137,138} En

¹³⁶ Kitamura, M; Noyori, R; Murahashi, S. *Ed. ; Wiley-VCH : Weinheim, 2004*

¹³⁷ Gladiali, S; Alberico, E. *Chem. Soc. Rev. 2006, 35, 226*

¹³⁸ Wills, M; Gamble, M; Palmer, M; Smith, A; Studley, J; Kenny, J. *J. Mol. Cat. A : Chem. 1999, 146, 139*

outre, la simplicité de cette réaction, et sa moindre dangerosité par rapport à l'hydrogénation à l'aide du dihydrogène moléculaire ont participé à son essor.

1. Mécanisme du transfert d'hydrogène

Les réactions de transfert d'hydrogène catalysées par les métaux peuvent être divisées principalement en deux grandes catégories si l'on se base sur leur mécanisme¹³⁹ : celles qui procèdent *via* un transfert direct d'hydrogène du donneur d'hydrogène sur le substrat, principalement impliquant les métaux du groupe principal et celles qui passent par la formation d'un hydrure métallique, pour les métaux de transitions. Cette dernière peut être divisée en deux sous rubriques, le mécanisme monohydrure et le mécanisme dihydrure¹⁴⁰.

2. Transfert d'hydrogène direct

La réaction de transfert d'hydrure au sein de laquelle une mole d'hydrogène est transférée d'un alcool à une cétone, est connue depuis longtemps. Dans sa version originale, l'isopropoxyde d'aluminium était employé afin de promouvoir cet échange, connu sous le terme de réduction de Meerwein-Ponndorf-Verley (MPV)¹⁴¹. Elle peut également s'envisager dans le sens opposé, on parlera alors d'oxydation d'Oppenauer¹⁴². Le schéma 105 ci-dessous présente ces réactions :

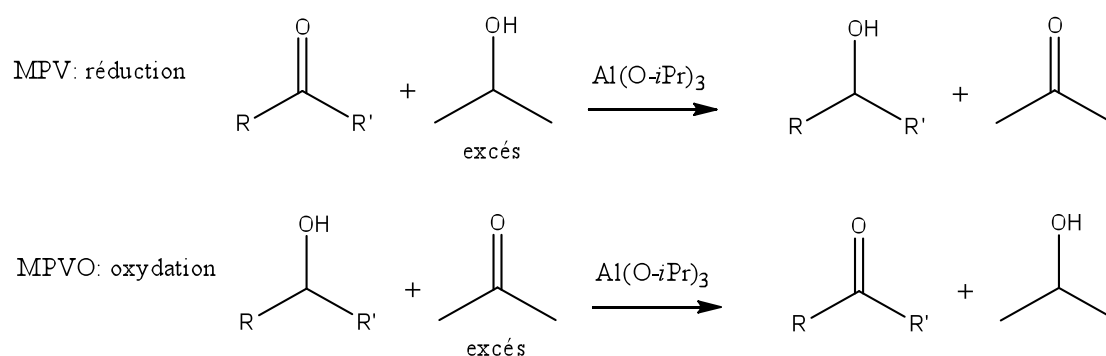


Schéma 105

¹³⁹ Palmer, M. J; Wills, M. *Tetrahedron : Asymmetry*. **1999**, 10, 2045

¹⁴⁰ Samec, J. S. M; Bäckvall, J.E; Andersson, P. G; Brandt, P. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 237

¹⁴¹ de Graauw, C. F; Peters, J. A; van Bekkum, H; Huskens, J. *Synthesis*. **1994**, 1007

¹⁴² Oppenauer, R. V. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*. **1937**, 56, 137.

Cette réaction de transfert d'hydrure est, comme nous le voyons, réversible et la direction prise dépendante de l'excès d'alcool ou de cétone dans le milieu au départ. Le problème de cette méthode classique est que l'alcoolate d'aluminium doit souvent être introduit en quantité stœchiométrique, ce qui représente un désavantage conséquent si l'on planifie une utilisation à large échelle. De là est né l'intérêt des chimistes à développer des méthodes catalytiques, ce qui fut réalisé en utilisant des lanthanides ou des métaux de transition. Le ruthénium entre autres se révéla être un excellent agent dans ce cas permettant de mener la réaction avec une charge en métal fortement réduite.

L'étape proprement dite du transfert d'hydrure peut se dérouler elle aussi de plusieurs manières¹⁴³. On admet généralement qu'elle procède par « transfert direct d'hydrogène » lorsque des métaux sont employés, et le mécanisme passe alors par un état de transition à six chaînons comme le montre le schéma 106 dans le cadre ici de la réduction ; « M » représente le métal.

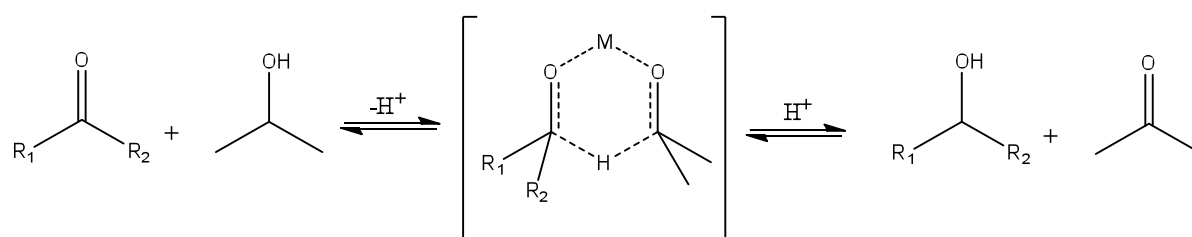


Schéma 106

La « voie hydrique » est plutôt à considérer si l'on utilise des métaux de transition. De manière assez caractéristique, il se forme alors dans le milieu un hydrure métallique qu'il fut dans certains cas possible d'isoler afin de créditer ce type de mécanisme, dit « monohydrure » et « dihydrure » en fonction du nombre d'hydrogènes portés par le métal durant le processus.

Les complexes au ruthénium procèdent eux majoritairement par voir dihydrure. Pour ce type de processus, suivant la voie hydrique, avec un mécanisme de type dihydrure impliquant ligand et métal, le transfert d'hydrogène a lieu le plus souvent de manière concertée via un état de transition à 6 centre, impliquant un site basique du ligand (ici NH), via un mécanisme « externe » à la sphère de coordination (par opposition à un mécanisme « interne ») selon lequel le métal ne se retrouve jamais coordonné à l'alcool (Schéma 107)¹⁴⁴.

¹⁴³ Verley, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1925**, 37, 537.

¹⁴⁴ Thèse. Sortais, J. B ; L'université Louis Pasteur. Des complexes aux catalyseurs énantioselectifs

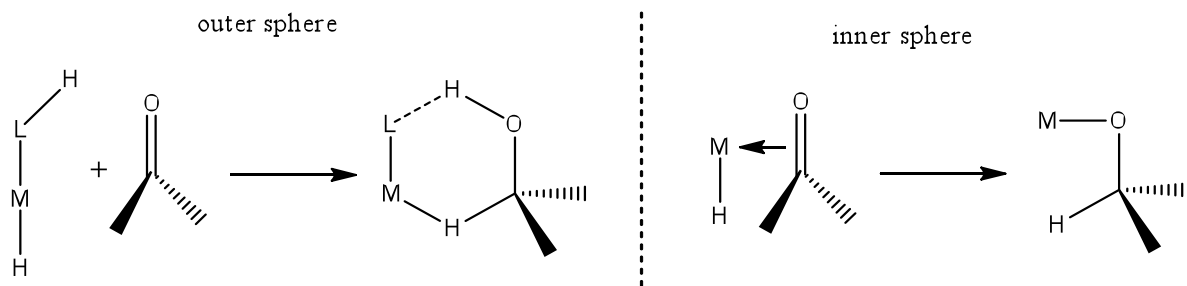
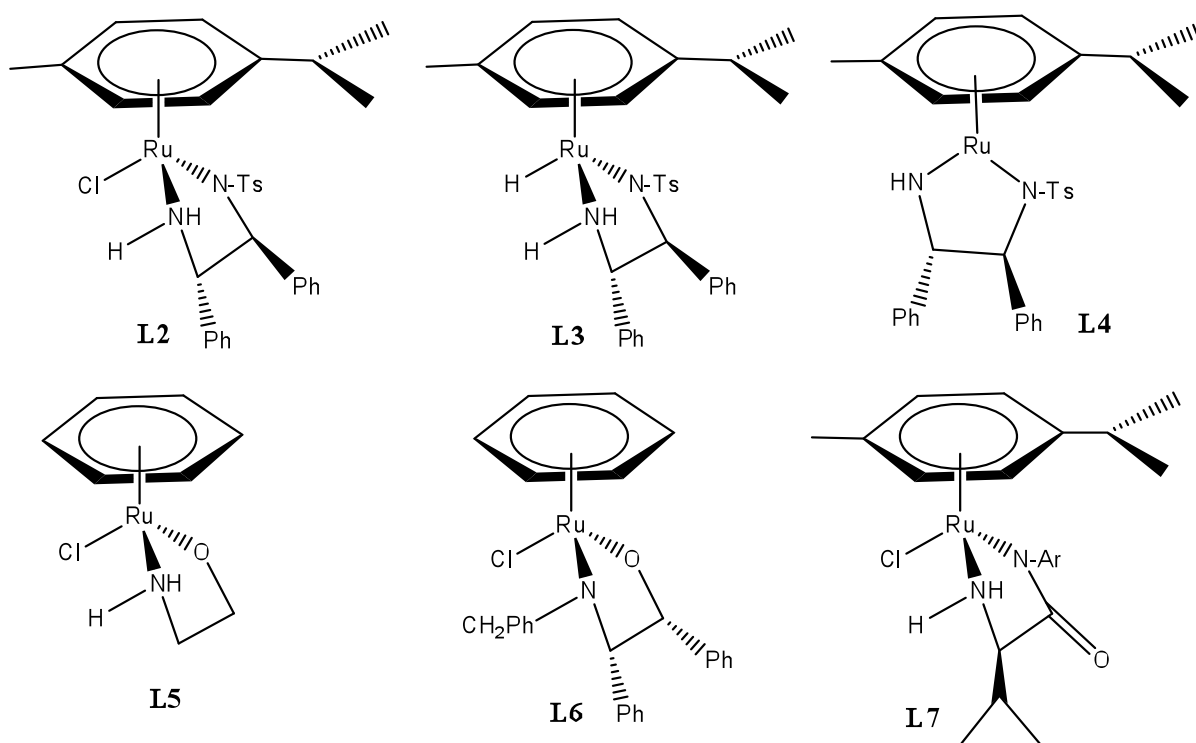


Schéma 107

3. Catalyseurs bifonctionnels métal-ligand

Noyori a introduit le terme de catalyse bifonctionnelle métal-ligand pour expliquer le mécanisme de réduction des cétones par transfert d'hydrogène catalysée par ses complexes de ruthénium, en particulier pour le catalyseur **L3**^{145,146, 147} (Schéma 108). Un élément clef de ce catalyseur est la présence d'un site basique sur le ligand (NH) qui interagit avec l'alcool, via une liaison hydrogène, et facilite ainsi le transfert d'hydrogène.



¹⁴⁵ Noyori, R; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 97

¹⁴⁶ Hashiguchi, S; Fujii, A; Takehara, J; Ikariya, T; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7562

¹⁴⁷ Haack, K. J; Hashiguchi, S; Fujii, A; Ikariya, T; Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 285.

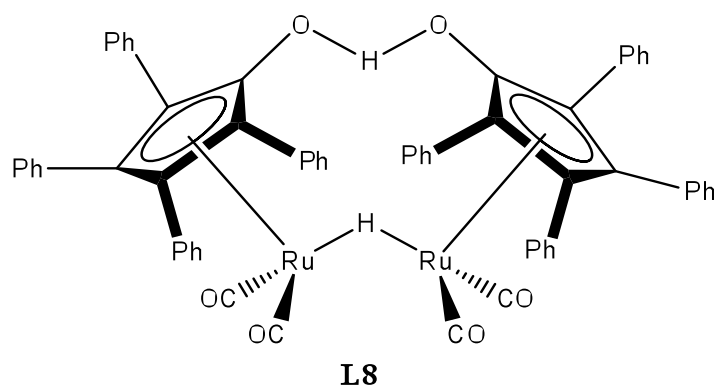


Schéma 108

Depuis cette avancée, de nombreux groupes ont travaillé sur les catalyseurs bifonctionnels, en particulier les groupes de Mortreux^{148,149}, de van Leuween¹⁵⁰, de Andresson^{151,152} sur les dérivés d'amino-alcools (complexes **L5** et **L6**), de Pelagatti¹⁵³ sur les dérivés de ligands d'amino-alcools (complexes **L7**) et de Backvall^{154,155} et Casey^{156,157} sur le catalyseur de Shvo (complexe **L8**).

3.1 Etude du précatalyseur **L2**

L'élément clef du précatalyseur **L2** est la présence du groupe NH sur le ligand. Le précatalyseur est obtenu en faisant réagir le ligand avec le précurseur de ruthénium $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{RuCl}_2]_2$ ¹⁴⁵ (Schéma 109).

¹⁴⁸ Everaere, K; Mortreux, A; Bulliard, M; Brussee, J; Gen, A; Nowo-grocki, G; Carpentier, J. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2001, 275

¹⁴⁹ Everaere, K; Mortreux, A; Carpentier, J. F. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 67

¹⁵⁰ Petra, D. G. I; Reek, J. N. H; Handgraaf, J. W; Meijer, E. J; Dierkes, P; Kamer, P. C. J; Brussee, J; Schoemaker, H. E; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Chem.Eur.* **2000**, 6, 2818

¹⁵¹ Alonso, D; Brandt, P; Nordin, S; Andersson, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9580

¹⁵² Brandt, P; Roth, P; Andersson, P. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4885

¹⁵³ Pelagatti, P; Carcelli, M; Calbiani, F; Cassi, C; Elviri, L; Pelizzi, C; Riz-zotti, U; Rogolino, D. *Organometallics.* **2005**, 24, 5836

¹⁵⁴ Samec, J; Ell, A; Aberg, J; Privalov, T; Eriksson, L; Backvall, J. E. *J. Am.Chem. Soc.* **2006**, 128, 14293

¹⁵⁵ Johnson, J; Backvall, J. E. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7681

¹⁵⁶ Casey, C; Singer, S; Powell, D; Hayashi, R; Kavana, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1090

¹⁵⁷ Casey, C. P; Johnson, J. B; Singer, S. W; Cui, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3100

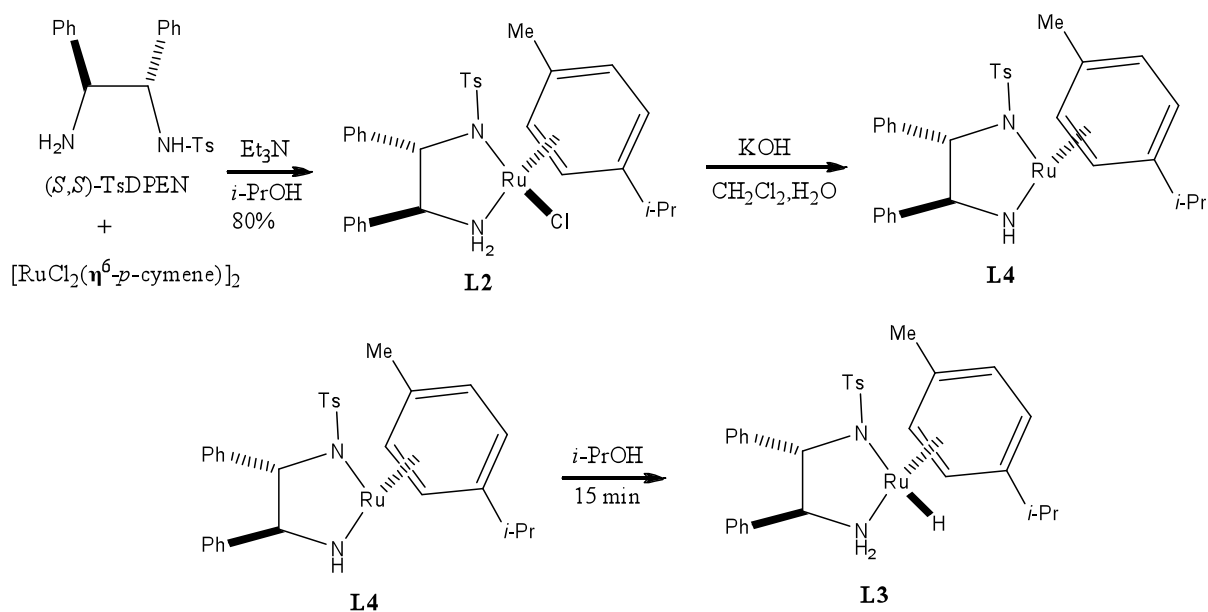


Schéma 109

Le complexe **L4** a pu être obtenu à partir de **L2** par réaction avec KOH soit en milieu biphasique $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, soit directement dans CH_2Cl_2 . Le complexe **L3** a été obtenu, quant à lui, soit à partir du précurseur **L2**, soit par réaction du complexe neutre **L4** avec l'isopropanol.

3.2 Cycle catalytique à partir du pré-catalyseur **L2**

Le groupe de Carpentier¹⁴⁸ a isolé et caractérisé des intermédiaires analogues à ceux obtenus par Noyori (**L2**, **L3**, **L4**) à partir du pré-catalyseur **L6** (schéma 110) en utilisant les mêmes conditions de synthèse que Noyori.¹⁴⁵

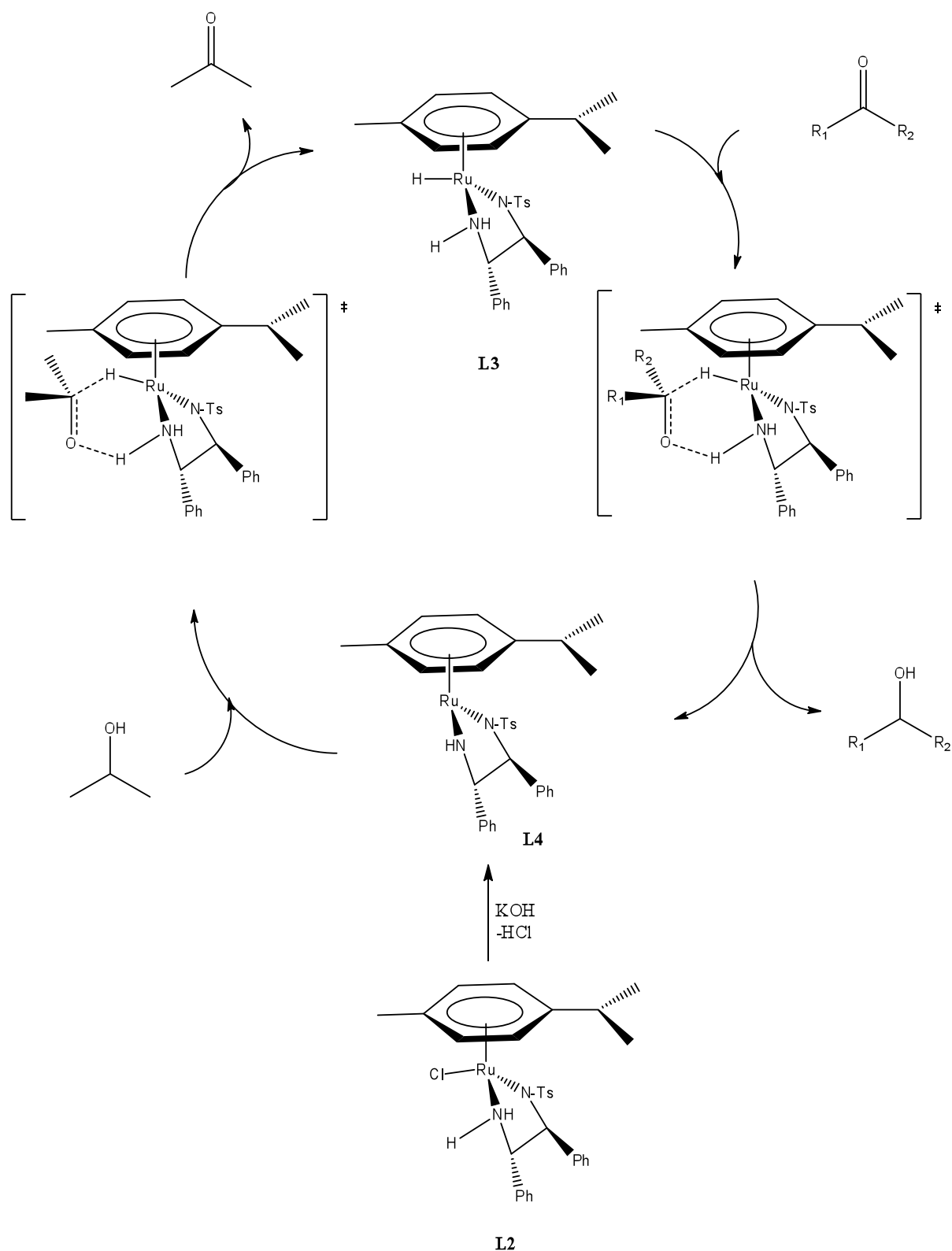


Schéma 110

Le mécanisme proposé pour le mode d'action de ces catalyseurs en transfert d'hydrogène implique un transfert concerté d'hydrure et d'un proton de **L3** sur le substrat via un état de transition à six centres pour conduire à la formation de l'alcool et au complexe **L4**

(schéma 16). Le proton et l'hydrure sont régénérés par réaction entre **L4** et l'isopropanol pour former de l'acétone et **L3**. Le mécanisme proposé n'implique jamais la coordination de l'alcool ou de la cétone sur le centre métallique (mécanisme « externe » à la sphère de coordination). Ce mécanisme a été confirmé par des études chimiques, théoriques et cinétiques. Les complexes **L3** et **L4** ont été isolés, caractérisés et testés avec succès en catalyse.¹⁴⁶

4. Origine de la stéréosélectivité

Par ailleurs, Noyori expliqua, dans le cas des cétones aromatiques, la sélectivité de ces catalyseurs par la présence d'une interaction CH/ π dans l'état de transition concerté à six centres^{158,159,160} entre le groupement aryle du substrat et les protons du ligand arène du complexe, qui permet la différenciation des faces prochirales du groupement carbonyle du substrat¹⁶¹ (Schéma 111).

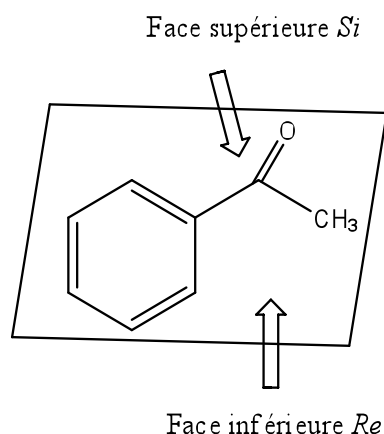


Schéma 111

La configuration du métal est imposée par le ligand. Dans le cas du (*R,R*)-TsDEN le métal est (*S*), et dans le cas du (*S,S*) le métal est (*R*).

¹⁵⁸ Noyori, R; Yamakawa, M; Hashiguchi, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7931

¹⁵⁹ Yamakawa, M; Ito, H; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1466

¹⁶⁰ Yamakawa, M; Yamada, I; Noyori, R; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2818

¹⁶¹ Thèse. Letondor, C; Création de métalloenzymes artificielles basées sur la technologie biotine-avidine pour la réduction asymétrique de dérivés carbonyles par transfert hydrogène. Université de Neuchâtel

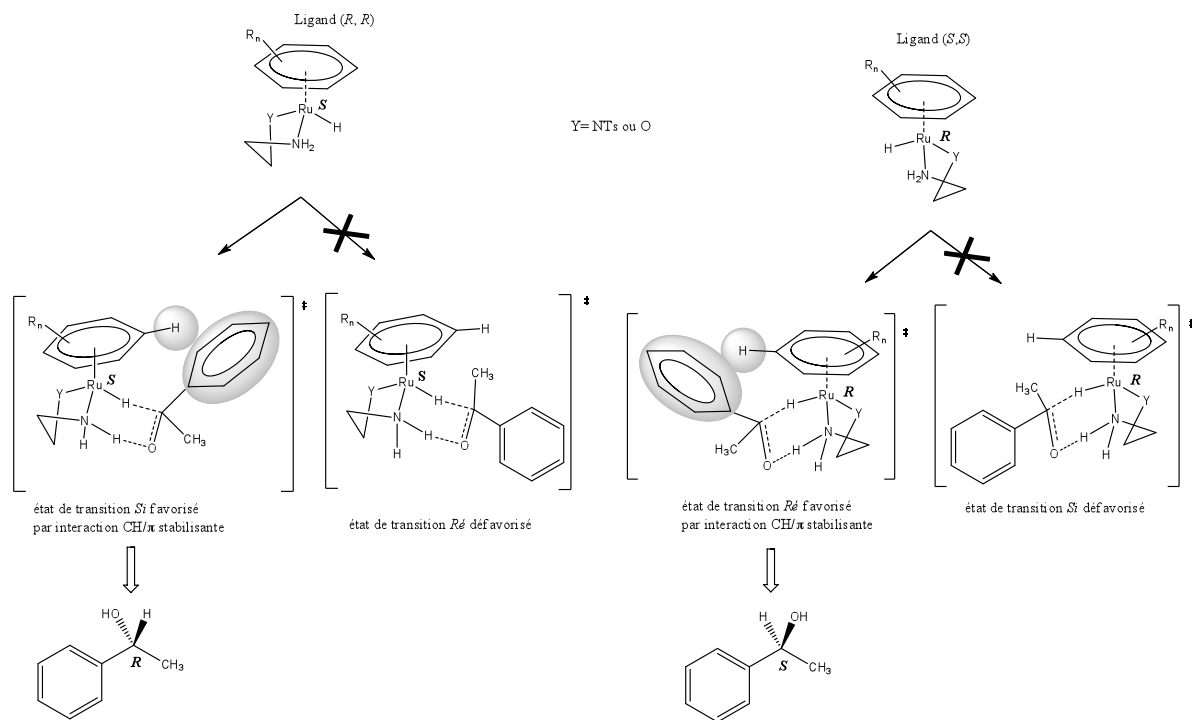


Schéma 112

Le rôle du ligand chiral dissymétrique est ici d'imposer la chiralité de l'atome de ruthénium, pouvant dès lors être assimilé à un centre asymétrique tétrasubstitué. Dans le cas du ligand (S,S), le ruthénium est (R) et la discrimination énantiomérique des faces prochirales *Si* et *Ré* est induite par l'interaction entre le proton C-H de l'arène et les orbitales π du substrat, qui stabilise l'état de transition *Si*¹⁶².

IV. Exemples de réduction énantiosélective des dérivés carbonyles par transfert asymétrique d'hydrogène

La réaction de transfert d'hydrogène asymétrique avec des complexes de Ru(II) décrite précédemment est devenue une approche efficace pour la réduction énantiosélective de carbonyles. Les avantages particuliers de cette méthode sont les conditions douces, les faibles quantités de catalyseur et les ligands souvent stables pouvant être récupérés après utilisation dans la réaction.

Noyori et coll.¹⁴⁵ illustrent en 1995 l'utilité du système au Ru(II) généré *in situ* décrit plus haut pour catalyser la réduction asymétrique de fonctions cétones à température ambiante

¹⁶² Alonso, D. A; Brandt, P; Nordin, S. J. M; Andersson, P.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9580

dans l'isopropanol. Noyori a montré que cette méthode est efficace grâce à son faible coût ainsi que sa simplicité. Les résultats sont présentés dans le schéma 113.

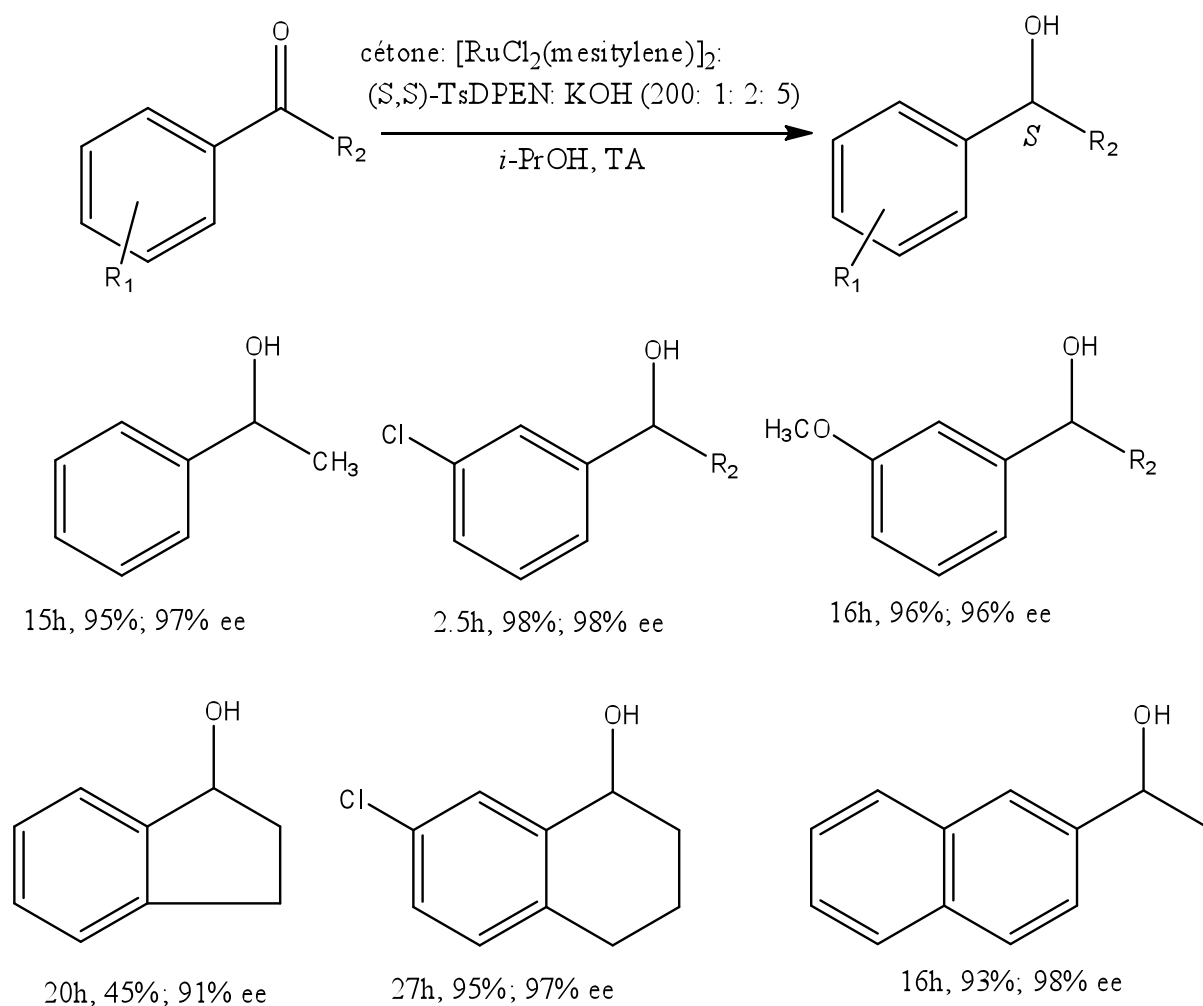
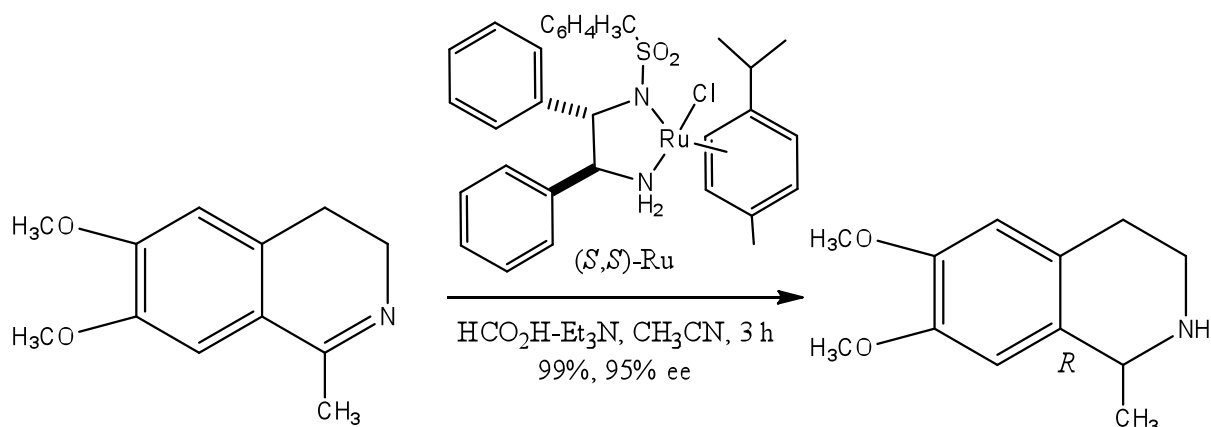


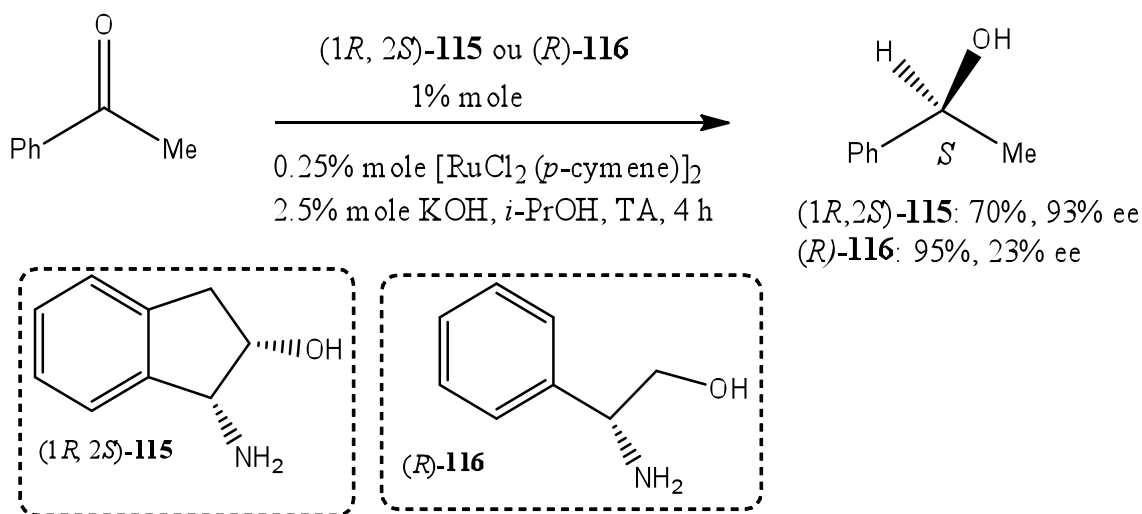
Schéma 113

En 1996 Noyori et coll.¹⁶³ rapporte une méthode efficace de réduction asymétrique d'imines par transfert d'hydrogène à l'aide d'un catalyseur chiral de Ru(II) présenté plus haut. Les amines sont obtenues avec un bon excès énantiomérique (Schéma 114).

¹⁶³ Uematsu, N; Fuji, A; Hashiguchi, S; Ikariya, T; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916



En 1999 un groupe¹⁶⁴ a découvert que (1*R*,2*S*)-**115** est un excellent ligand pour le transfert d'hydrogène asymétrique (Schéma 115). L'utilisation de 1mol% de ligand (1*R*,2*S*)-**115** en présence de 0.25mol% de complexe de ruthénium [RuCl₂ (*p*-cymène)]₂ et de 2.5mol% de KOH dans l'isopropanol à température ambiante conduit à la réduction de l'acétophénone avec un rendement de 70% et un e.e. de 91%. Ils ont trouvé que la réaction ne nécessite pas l'exclusion de l'eau ou l'air.



Ils ont répété la réaction dans des conditions identiques en utilisant le (*R*)-phénylglycinol **116**. Dans cette réaction le (*S*)-(-)-phényléthanol a été obtenu avec un rendement de 95%, mais l'e.e n'est que de 23%. Ils ont également observé que la relation entre la pureté énantiomérique du ligand et l'e.e. du produit est linéaire.

¹⁶⁴ Wills, M; Palmer, M; Smitha, A; Kenya, J; Walsgrove, T. *Molecules*. **2000**, 5, 4

L'hydrogénation d'une cétone aromatique avec le complexe hydrosoluble Ru-PTsDPEN inspiré de ceux développés par Xio¹⁶⁵ a été conduite en conditions aqueuses. Cette réaction a été effectuée en présence de HCOONa comme agent réducteur à 40 °C pendant une heure sans avoir besoin de base supplémentaire (Schéma 116). Elle a offert un excellent rendement et une très bonne énantiosélectivité.

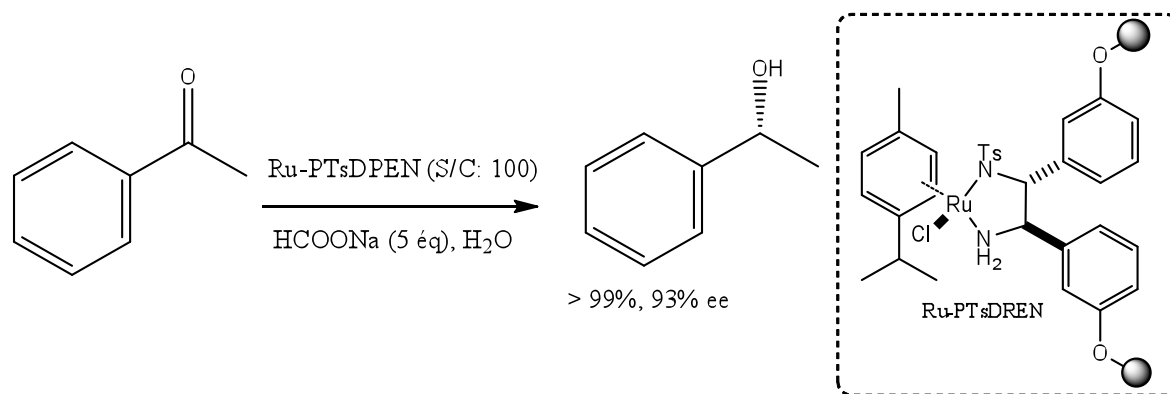


Schéma 116

L'avantage de cette réaction est le recyclage facile du catalyseur. La réduction de la cétone est aussi considérablement accélérée par l'eau.

Xiao décrit l'utilisation de catalyseurs du type de ceux de Noyori non-modifiés montrant des sélectivités dans l'eau comparable à celles observées en milieu organique pour la réduction de cétones. Il développa ainsi des systèmes efficaces basés sur la formation *in situ* de catalyseurs à partir de dimères [(arène)RuCl₂]₂ ou [(C₅Me₅)MCl₂]₂ (M= Ir ou Rh) en solution aqueuse en présence de formiate de sodium (Schéma 117).^{166, 167}

¹⁶⁵ Li, X; Wu, X; Chen, W; Hancock, F. E; King, F; Xiao, J. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3321

¹⁶⁶ Wu, X. F; Vinci, D; Ikariya, T; Xiao, J. L. *Chem. Commun.* **2005**, 4447

¹⁶⁷ Li, X. H; Blacker, J; Houson, I; Wu, X. F; Xiao, J. L. *Synlett.* **2006**, 1155

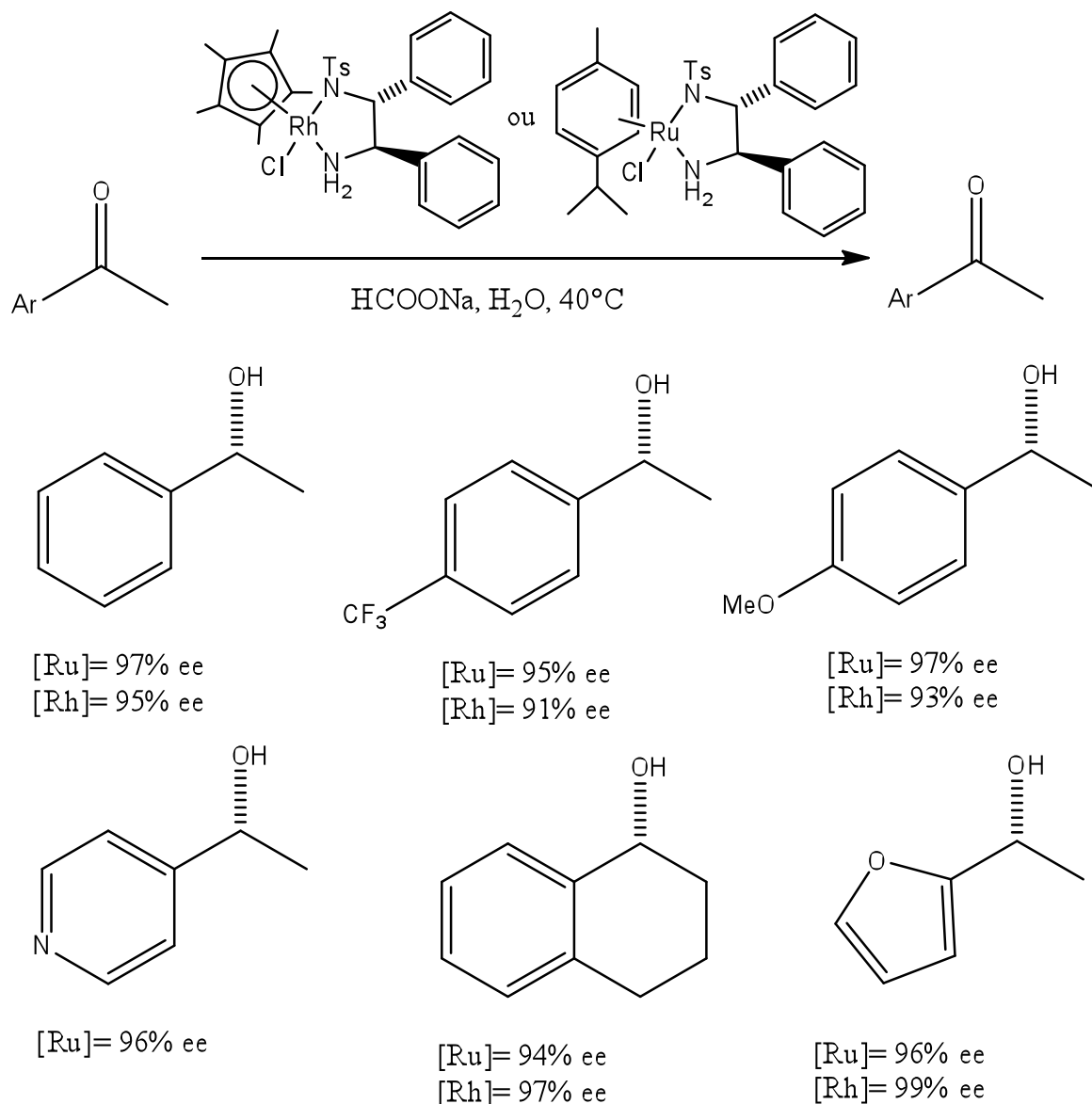


Schéma 117

Indépendamment, Somfai et ses coll.¹⁶⁸ ont réalisé la réduction asymétrique par transfert d'hydrogène de α -amino- β -céto esters racémiques en α -amido- β -hydroxy esters de configuration *anti* avec un excellent rendement et un bon excès diastéréo- et énantiomérique (Schéma 118).

¹⁶⁸ Seashore-Ludlow, B; Villo, P; Hacker, C; Somfai, P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5274

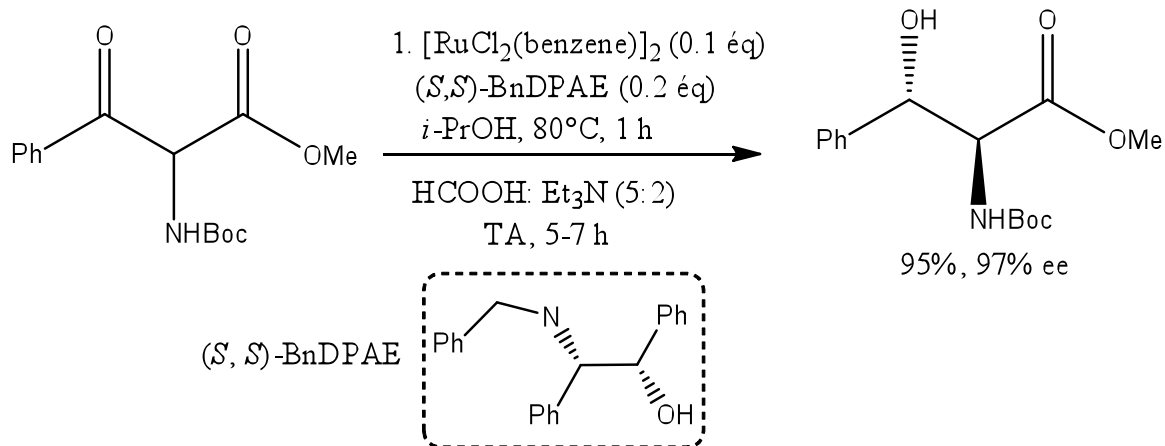


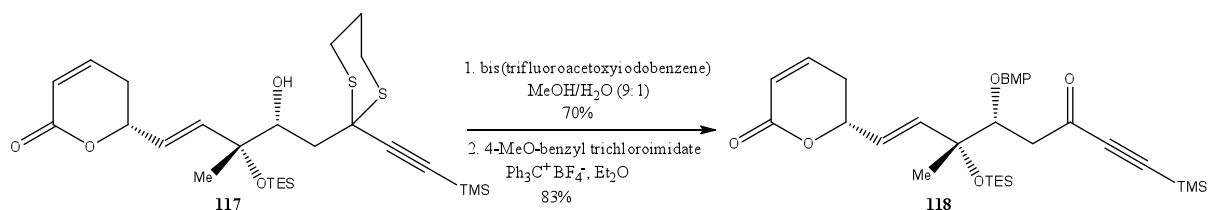
Schéma 118

Le transfert asymétrique d'hydrogène en phase aqueuse devient une approche plus acceptable au niveau environnemental pour la préparation d'alcools chiraux.¹⁶⁹

V. Application en synthèse de réductions asymétriques d'ynones par transfert d'hydrogène.

L'hydrogénation asymétrique des cétones a été utilisée dans de nombreuses applications synthétiques. Quelques exemples sont présentés ci-dessous.

En 2001, Jacobsen a rapporté la synthèse de la fostieicine, un agent anti-tumoral, impliquant une étape de réduction énantiosélective par transfert d'hydrogène¹⁷⁰ (Schéma 119). Le produit **117**, obtenu en deux étapes à partir de **118**, est réduit par le catalyseur chiral Ru(II) pour former l'alcool propargylique **119** avec d'excellents rendements et excès énantiomérique. La fostieicine est obtenu par la suite en six étapes.



¹⁶⁹ Xiao, J; Wu, X; Zanotti-Gerosa, A, Hancock, F. *Chim. Oggi-Chem. Today*. **2005**, 23, 50

¹⁷⁰ Chavez, D. E; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem*. **2001**, 113, 3779

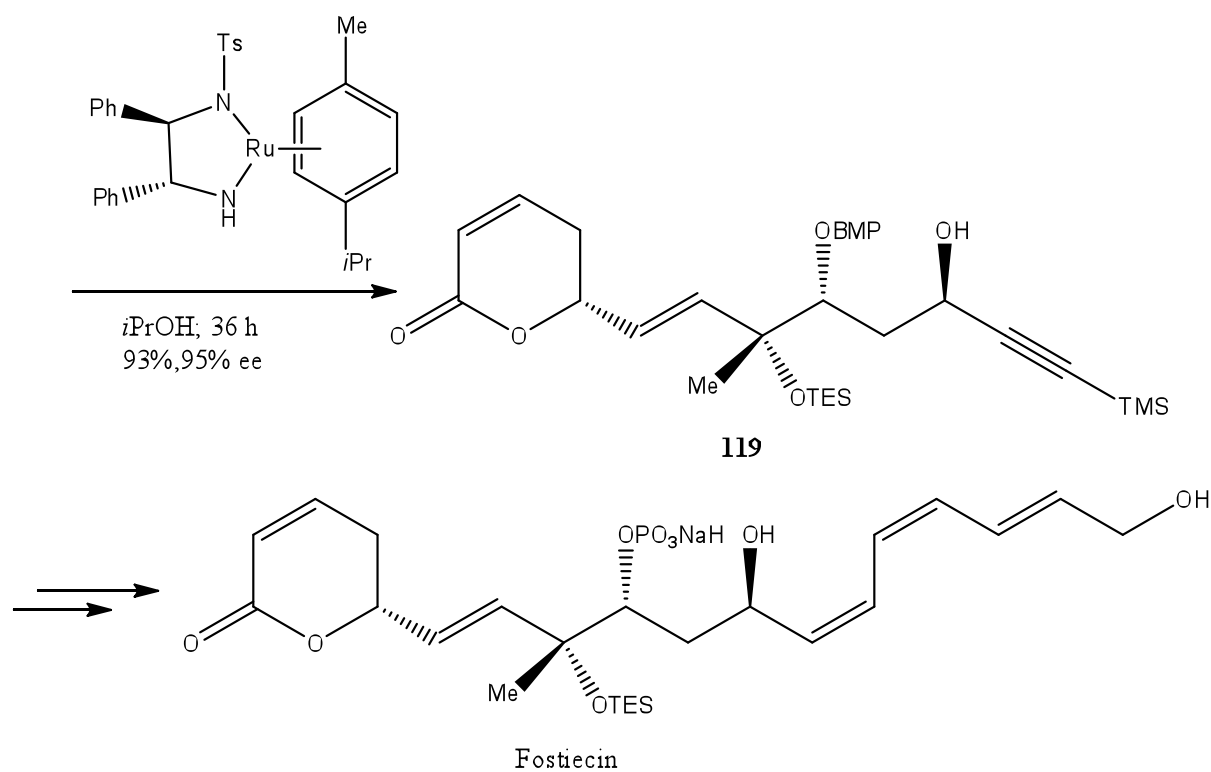
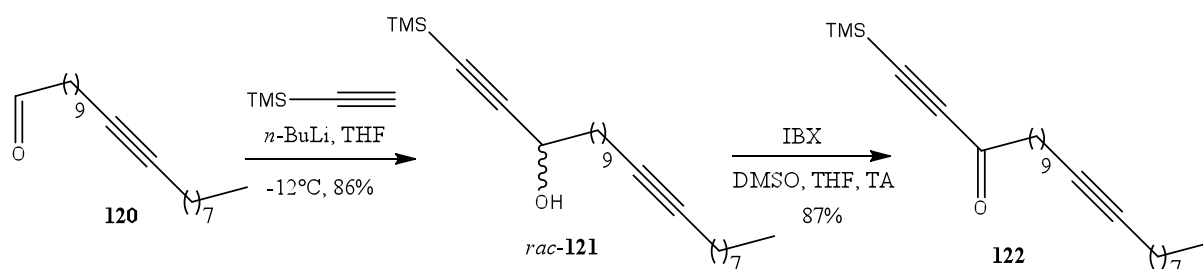


Schéma 119

En 2005, après des échecs rencontrés en tentant d'utiliser la réaction de Carriera, Baldwin et coll.¹⁰⁰ ont décrit la synthèse d'une série de polyalcynes extraits d'éponges marines, les strongylodiols.

Ils ont commencé par la synthèse du (*R*)-strongylodiol B. Le produit **124** a été obtenu en 4 étapes. L'addition du TMS-acétylène sur cet intermédiaire **120** suivie d'une oxydation du produit racémique *rac*-**121** a permis de former l'ynone **122**. La réduction de **122** par transfert d'hydrogène en utilisant un catalyseur chiral de ruthénium de Noyori préformé dans l'*i*-PrOH conduit au produit désiré avec un excellent excès énantiomérique. Après déprotection de (*R*)-**121**, le couplage du produit **124** avec le 2-bromopropyn-1-ol **123** donne le (*R*)-strongylodiol B avec un rendement de 82%. Le fragment **123** a été quant à lui préparé par la bromation de prop-2-yn-1-ol (Schéma 120).



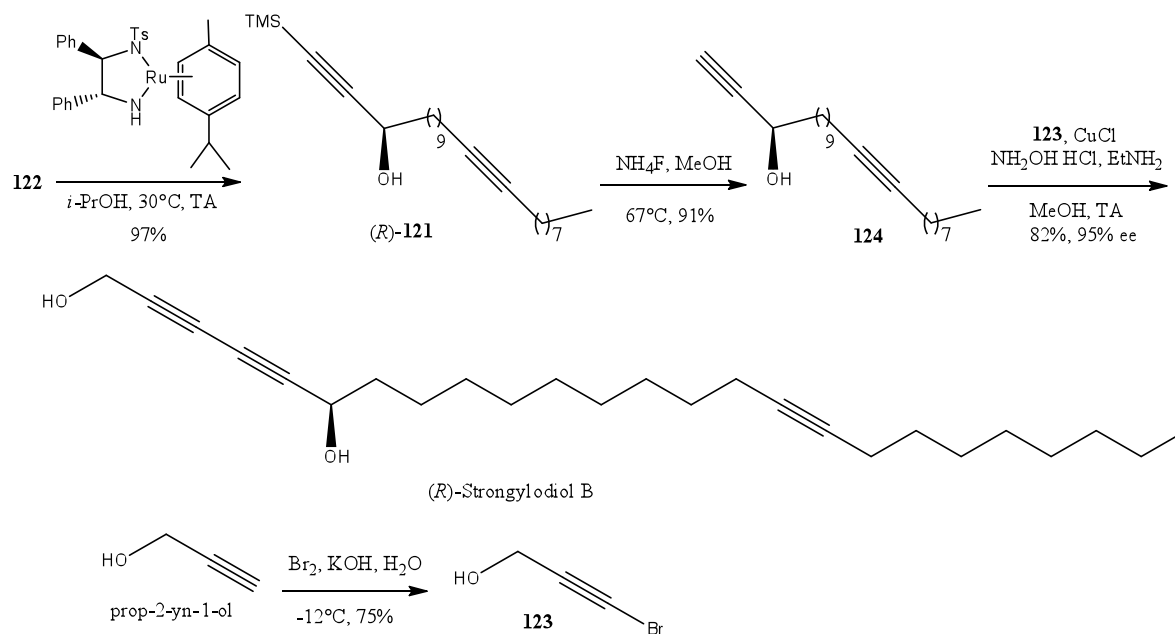
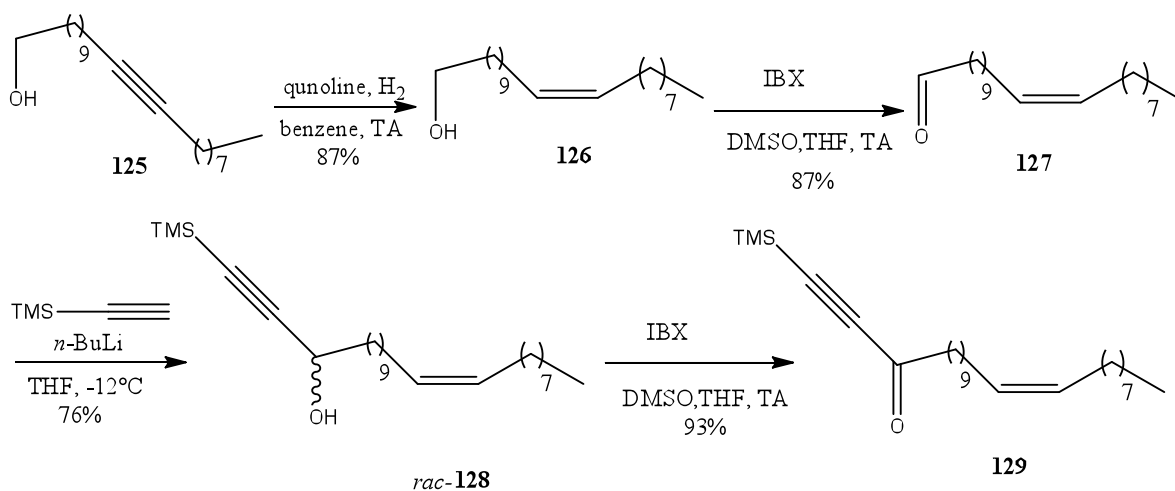


Schéma 120

Le (*R*)-strongyloidiol A a été préparé à partir de l'alcool **125**. La fonction alcyne de ce composé est réduite par H₂ pour former une fonction alcène de configuration *Z*. Ensuite, l'oxydation de l'alcool primaire suivie d'une addition du TMS-acétylène sur l'aldéhyde **127** conduit à la formation de l'alcool racémique *rac*-**128**. Les dernières étapes sont similaires à celles de la synthèse du (*R*)-strongyloidiol B présentée sur le schéma 120 (Schéma 121).



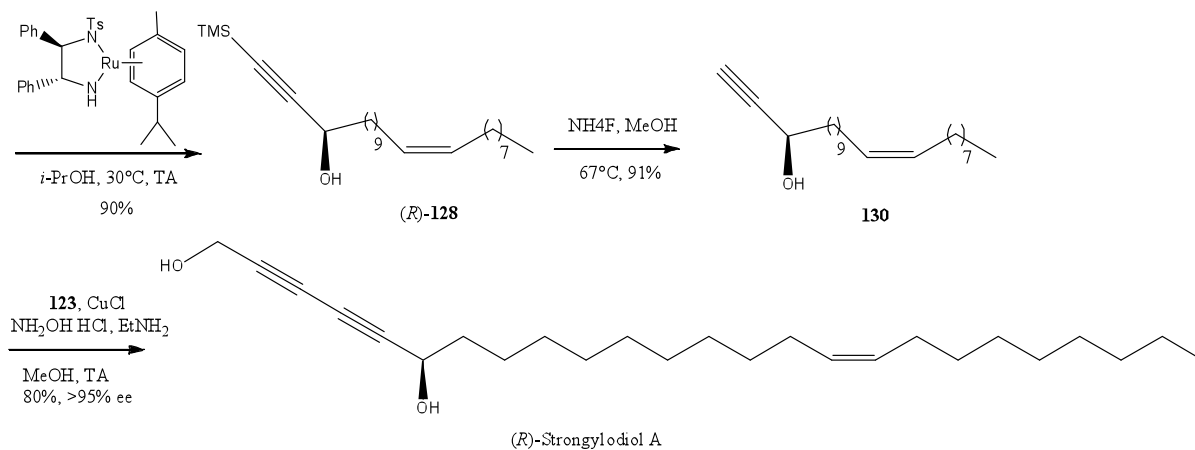


Schéma 121

La même stratégie de synthèse a été appliquée pour préparer un analogue à chaîne simplifiée des *(R)*-strongyliodiols A, B et C, le dérivé *(R)*-**135** (Schéma 122).

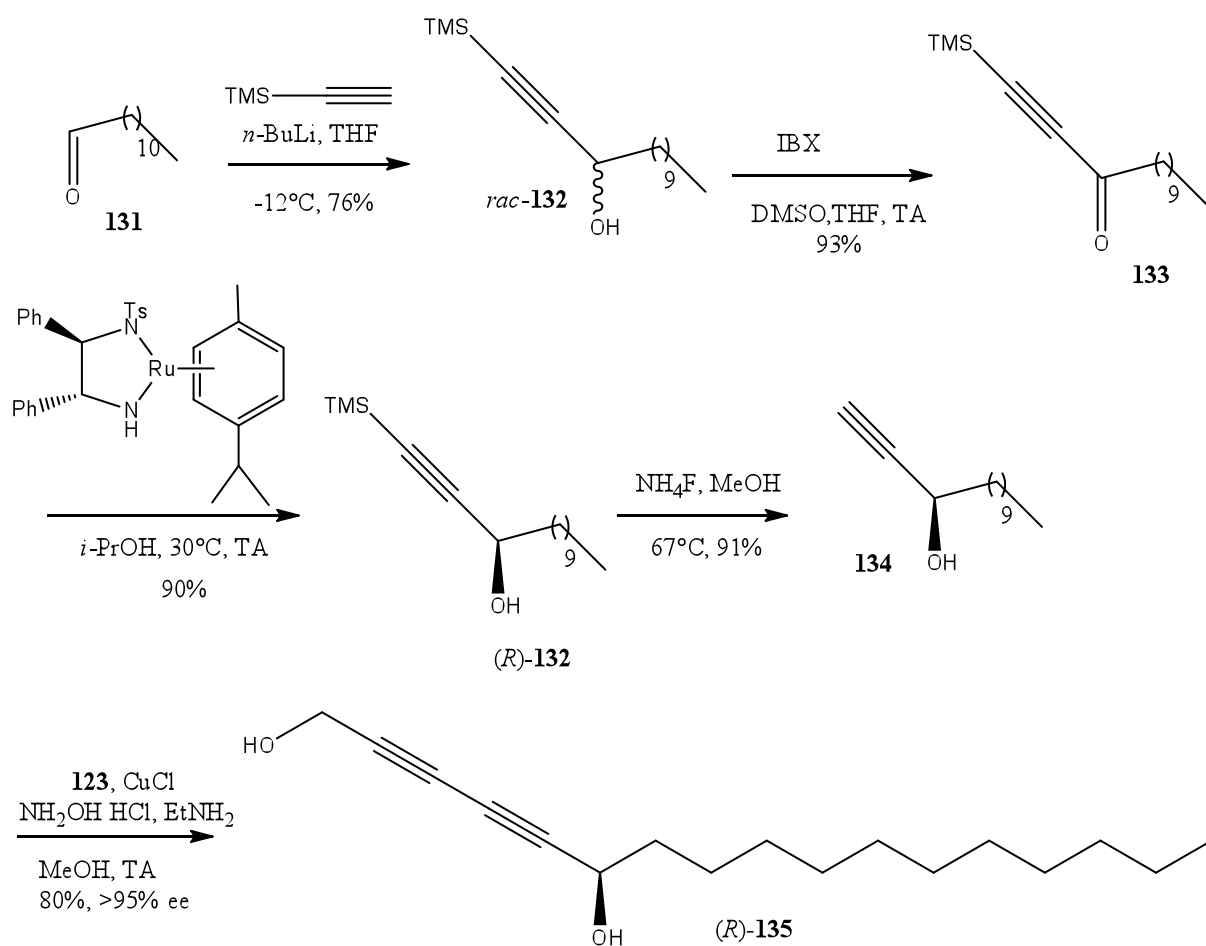


Schéma 122

Enfin, Cossy et coll.¹⁷¹ ont proposé une méthode pour la réduction de β -dialcoxy, β -epoxy et β -aziridinyl yrones par transfert d'hydrogène de Noyori. Les alcools propargyliques sont obtenus avec un haut niveau de diastéréosélectivité.

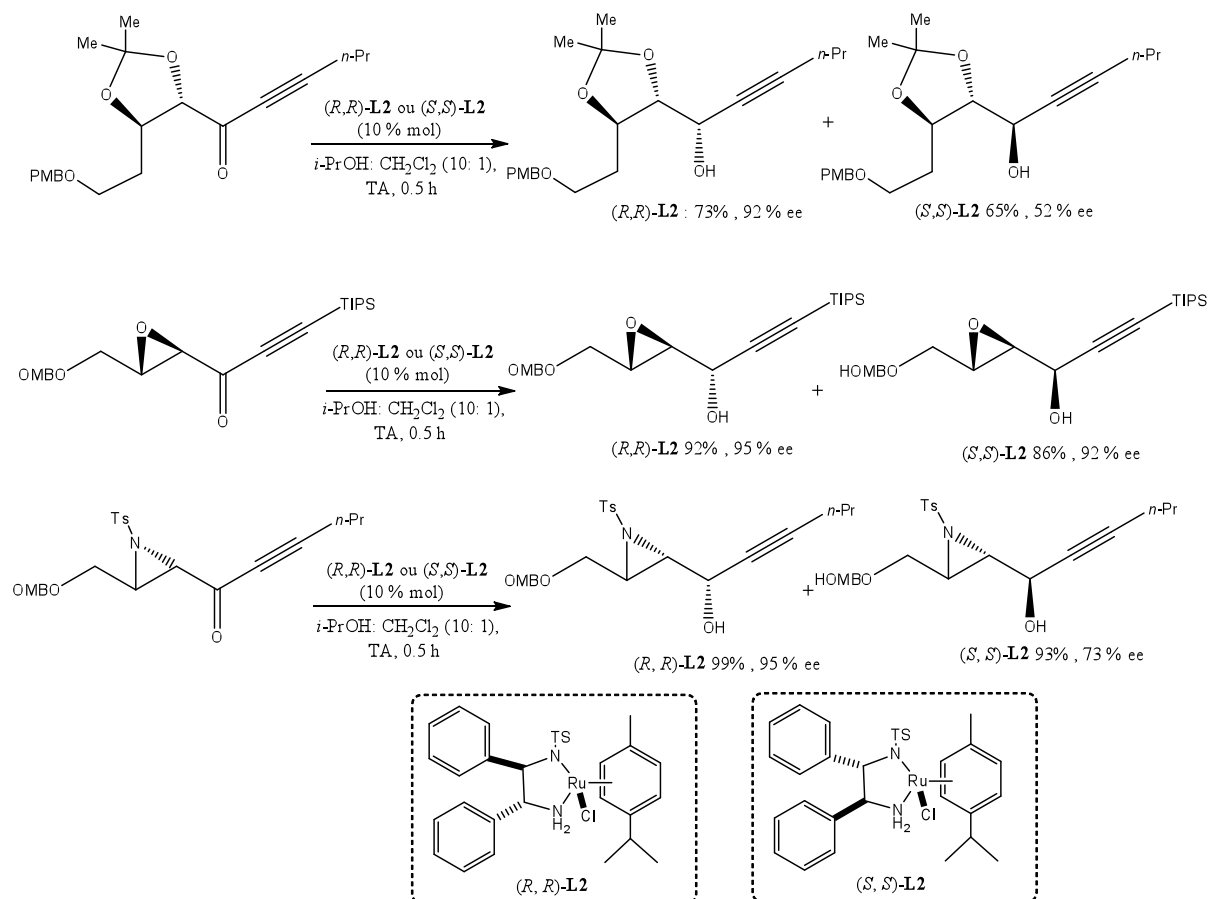


Schéma 123

Pour notre part, nous avons choisi le transfert d'hydrogène en présence de catalyseur chiral de Ru(II) comme étape clé dans la stratégie de synthèse des pharmacophores alcynylcarbinols simples et alcényl alcynylcarbinols naturels auxquels nous n'avons pas accès par la méthode de Carriera. Les résultats sont présentés ci-dessous.

¹⁷¹ Druais, V; Meyer, C; Cossy, J. *Org Lett.* **2012**, *14*, 516

VI. Résultats et discussion

Dans le cadre du projet de synthèse totale d'alcynylcarbinols simples et d'alcényl alcynylcarbinols naturels nous avons travaillé à la synthèse du (*S*)-heptadec-1-yn-3-ol, du (*S,E*)-heptadec-4-en-1-yn-3-ol et du (*E*)-icos-4-en-1-yn-3-ol isolé de *Cribrochalina Vasculum*. La rétrosynthèse envisagée prévoyait de partir de la cétone correspondante (Schéma 124).

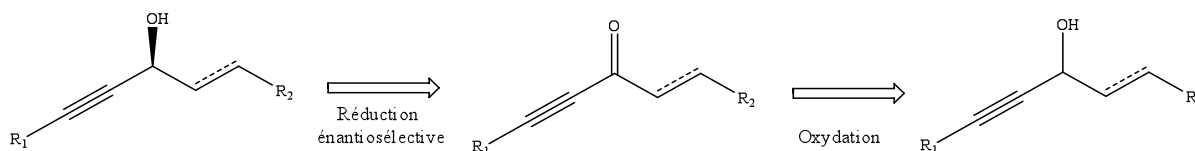


Schéma 124

1. Synthèse du (*S*)-heptadec-1-yn-3-ol

Nous avons testé la réduction asymétrique par transfert d'hydrogène de Noyori. Cette réaction était décrite comme efficace pour la synthèse des alcools propargyliques avec un rendement et un excès énantiomérique élevés.

La formation de l'alcynylcarbinol démarre par l'oxydation du pentadécan-1-ol avec 1.5 équivalents de PDC. Le pentadécanal **136** a été obtenu après une purification par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un rendement de 68% (Schéma 126).

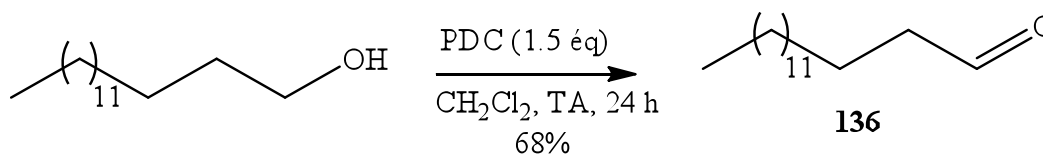


Schéma 126

Sur le spectre de RMN 1H on observe un triplet à 9.7 ppm correspondant au proton de la fonction aldéhyde CHO.

Une séquence préalable de synthèse a été nécessaire avant d'effectuer la réduction asymétrique. Elle consiste tout d'abord à préparer le carbinol racémique par addition sur le pentadécanal **136** de l'alcyne terminal après déprotonation avec 1.2 équivalents de *n*-butyllithium dans le THF à $-78^\circ C$. Après purification par chromatographie sur colonne de gel

de silice on obtient les produits TMS-**137** et TIPS-**137** avec des rendements respectivement de 41 % et 46 % (Schéma 127).

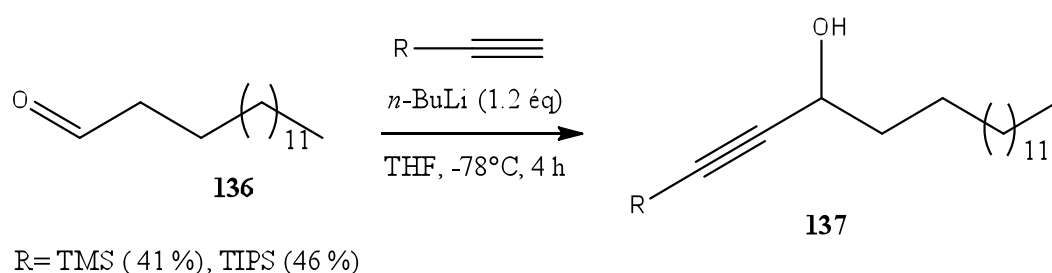


Schéma 127

Les composés TMS-**137** et TIPS-**137** ont été identifiés et caractérisés par leurs spectres de RMN ^1H et ^{13}C .

La deuxième étape est l'oxydation en cétone de la fonction alcool de **137** par 1.5 équivalents de PDC dans le dichlorométhane pendant une nuit (Schéma 128). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le rendement en produits TMS-**138** et TIPS-**138** est de 72% et 70% respectivement.

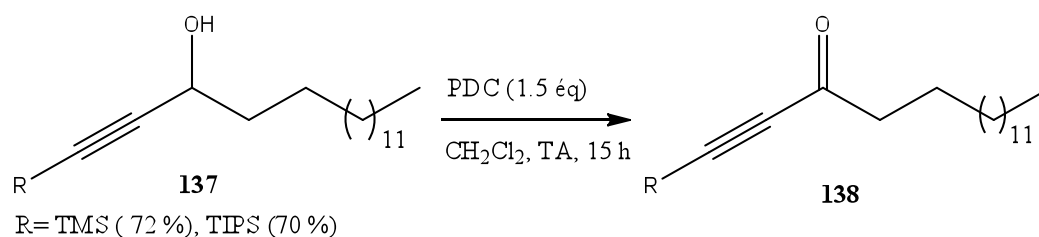


Schéma 128

La spectroscopie RMN ^1H confirme la structure du composé **138** avec la présence des 29 protons de la chaîne aliphatique et la disparition du signal du proton du centre asymétrique carbinol en C₃. De plus, la RMN ^{13}C montre l'apparition d'un signal à 187.87 ppm attribué au carbone de la fonction C=O. Enfin, on observe en IR un pic à 1680 cm^{-1} caractéristique du groupe C=O d'une cétone.

Nous avons donc tenté la réduction asymétrique de cétones par transfert d'hydrogène en utilisant la méthode de transfert d'hydrogène de Noyori.

Nous avons tout d'abord choisi comme réaction modèle la réduction de l'acétophénone par traitement avec le pré-catalyseur (*S,S*)-**L2** en présence de KOH dans l'isopropanol à

température ambiante pendant 48 heures (Schéma 129). Le produit est obtenu avec un rendement de 70% après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice.

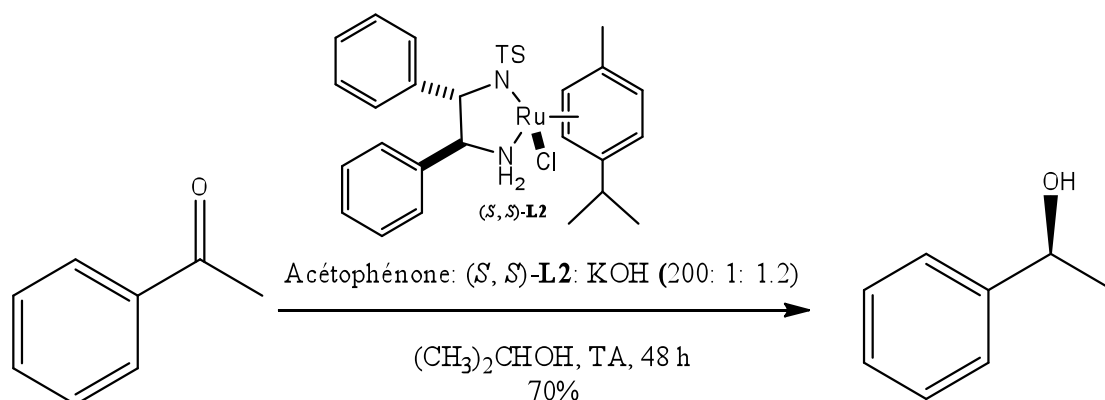


Schéma 129

Nous avons ensuite appliqué ces conditions sur le produit TMS-138 mais aucun produit de réaction n'a été détecté (Schéma 130).

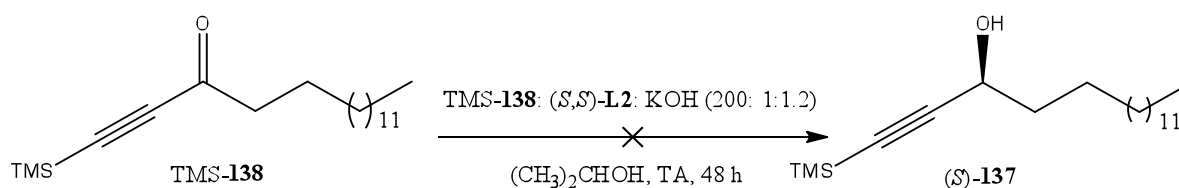


Schéma 130

Cet échec peut être dû à l'instabilité du groupement triméthysilyl en conditions alcalines. En effet, Noyori précise que les composés acétyléniques terminaux contaminant les substrats alcynes protégés par un groupement silylé sont de puissants inhibiteurs de cette réaction catalytique.¹³⁵

Nous avons donc tenté l'utilisation du catalyseur préformé (*S,S*)-**L4** qui a été préalablement préparé à partir de (*S,S*)-**L2** par traitement par KOH dans le DCM (Schéma 131).

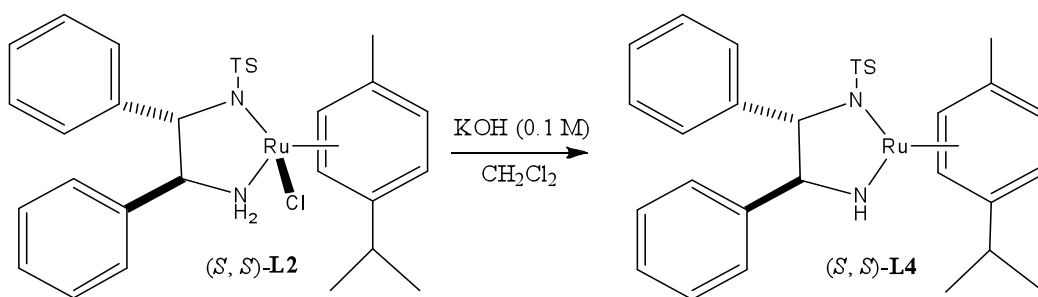


Schéma 132

Nous avons utilisé ce complexe pour la réduction du TMS-138 dans l'isopropanol pendant 48 heures mais aucun produit n'a été détecté non plus (Schéma 133).

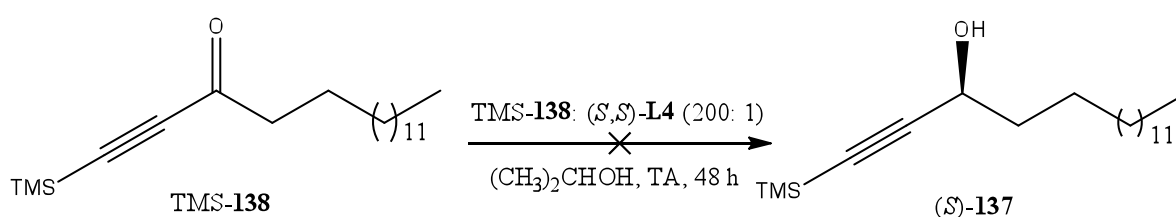


Schéma 133

Considérant que ces difficultés pouvaient être dues à la fragilité du groupement TMS, nous avons traité le dérivé protégé par un groupement TIPS en présence de $(S,S)\text{-L2}$ et de KOH dans l'isopropanol pour générer le catalyseur *in situ*. Nous avons ainsi réussi à réduire le dérivé TIPS-138 de manière énantiosélective, bien qu'avec une faible conversion. Le composé $(S)\text{-137}$ a été isolé après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un rendement de 30 %, un excès énantiomérique de 100 % et un pouvoir rotatoire de $+1.1^\circ$ (Schéma 134).

L'excès énantiomérique a été mesuré par analyse chromatographique chirale en phase supercritique (SFC) des carbamates de chaque produit énantiomériquement enrichi.

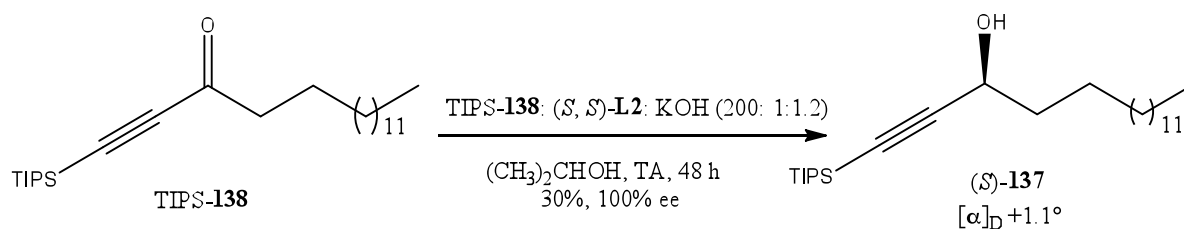
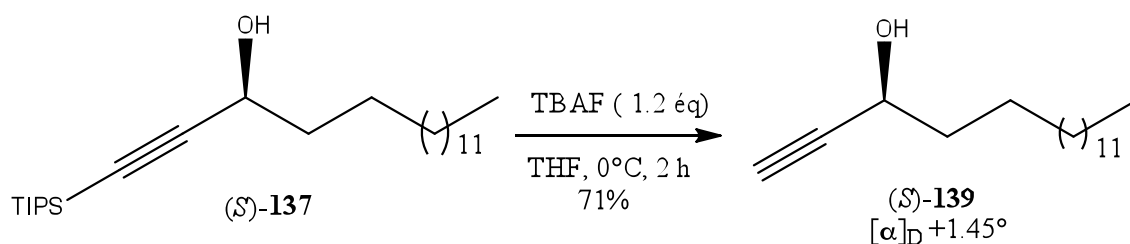


Schéma 134

L'établissement de cette structure a été faite sur la base des données des spectres de RMN ^1H , ^{13}C , IR et de masse. Dans le spectre de RMN ^1H , on remarque un massif entre 4.32 ppm et 4.44 ppm correspondant au proton du centre asymétrique carbinol en C₃.

Pour la déprotection de (*S*)-**137** nous avons utilisé le TBAF à -78°C dans le THF pendant deux heures. La purification du brut réactionnel par chromatographie sur colonne de gel de silice a permis l'obtention du produit final (*S*)-**139** avec un bon rendement (Schéma 135).



Le pouvoir rotatoire du produit est de +1.4°. Ce produit est caractérisé par RMN ^1H , ^{13}C , IR et spectrométrie de masse. Sur le spectre de RMN ^1H on remarque un doublet à 2.46 ppm avec un $^4J = 2.1$ Hz correspondant au proton de la fonction alcyne terminal, un td à 4.37 ppm avec les deux constantes de couplage $^3J = 6.6$ Hz et $^4J = 2.1$ Hz correspondant au proton du centre asymétrique C₃.

Nous avons ainsi développé une voie d'accès au (*S*)-heptadec-1-yn-3-ol en utilisant la réaction de réduction asymétrique par transfert d'hydrogène dans les conditions de Noyori. Cette réaction s'est révélée très efficace en terme d'énantiosélectivité dans la réduction de la fonction cétone d'une ynone précurseur d'un alcynylcarbinol simple.

2. Tentative de synthèse de (*E*)-heptadec-4-en-1-yn-3-ol

Pour accéder au (*E*)-heptadec-4-en-1-yn-3-ol nous sommes partis du pentadec-2-yn-1-ol **140**. La réduction de la fonction alcyne du pentadec-2-yn-1-ol **99** en présence de 2 équivalents de LiAlH_4 dans le THF à reflux donne le (*E*)-Pentadec-2-en-1-ol (*E*)-**141** avec 62% de rendement après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (Schéma 136).

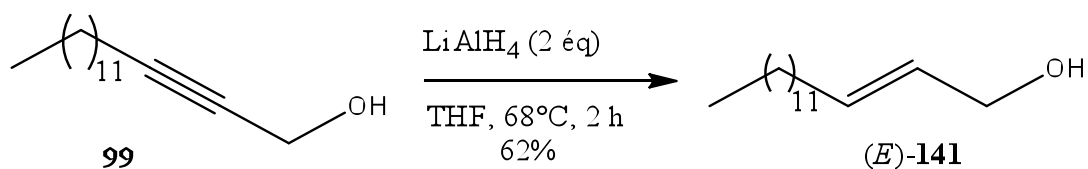


Schéma 136

Dans le spectre de RMN ^1H du composé (*E*)-**135** nous avons constaté l'apparition de signaux multiples entre 5.57 ppm et 7.76 ppm correspondant aux deux protons de la fonction oléfine.

L'aldéhyde (*E*)-Pentadec-2-enal (*E*)-**142** est obtenu par oxydation avec 15 équivalents de $\gamma\text{-MnO}_2$ dans le DCM.

Nous avons tenté la méthode de Noyori pour former l'alcool propargylique de type alcényl-alcynylcarbinol à partir de l'ynone correspondante. Pour préparer cette ynone, l'aldéhyde a été transformé en produit *rac*-**143** grâce à l'addition de triisopropylsilyl acétylène traité par 1.2 équivalents de *n*-BuLi dans le THF. Après purification par une chromatographie sur colonne de gel de silice, on a obtenu le produit *rac*-**143** avec un rendement de 35% (Schéma 137).

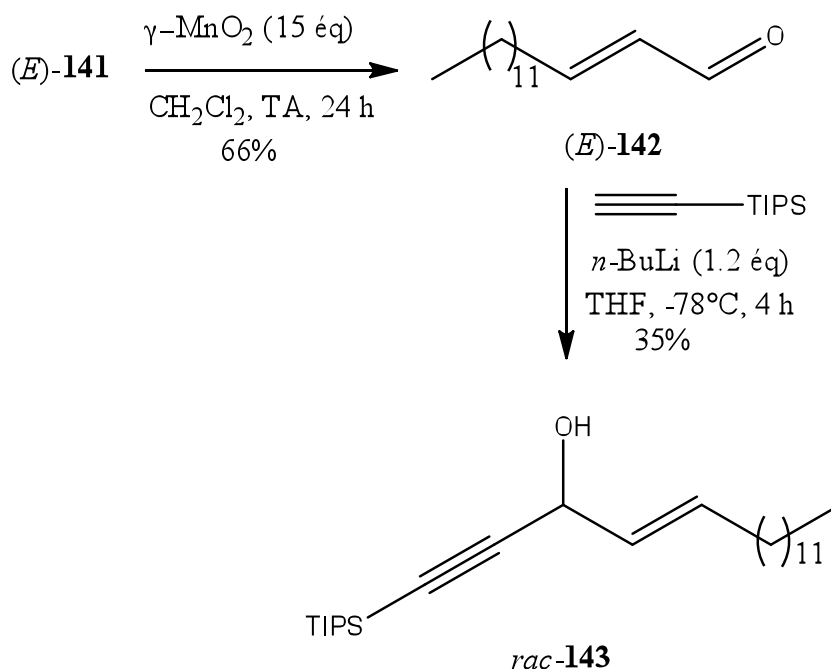


Schéma 137

Le spectre de RMN ^1H du produit *rac*-**143** montre la présence d'un singulet à 1.07 ppm et un large doublet à 4.82 ppm correspondant respectivement aux protons de $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$ et du centre asymétrique carbinol en C_3 . Les signaux à 5.59 ppm et 5.93 ppm correspondent à l'oléfine avec un $^3J = 15.2$ Hz indiquant la configuration *E* de la double liaison.

L'ynone **144** est ensuite obtenue par oxydation du produit *rac*-**143** avec 1.5 équivalents de PDC dans le DCM. La réduction asymétrique de la fonction cétone du produit (*E*)-**144** par transfert d'hydrogène de Noyori dans les conditions utilisées précédemment de formation *in situ* du catalyseur n'a pas donné le produit escompté, ni avec le substrat portant un TMS, ni avec celui protégé par un TIPS (Schéma 138).

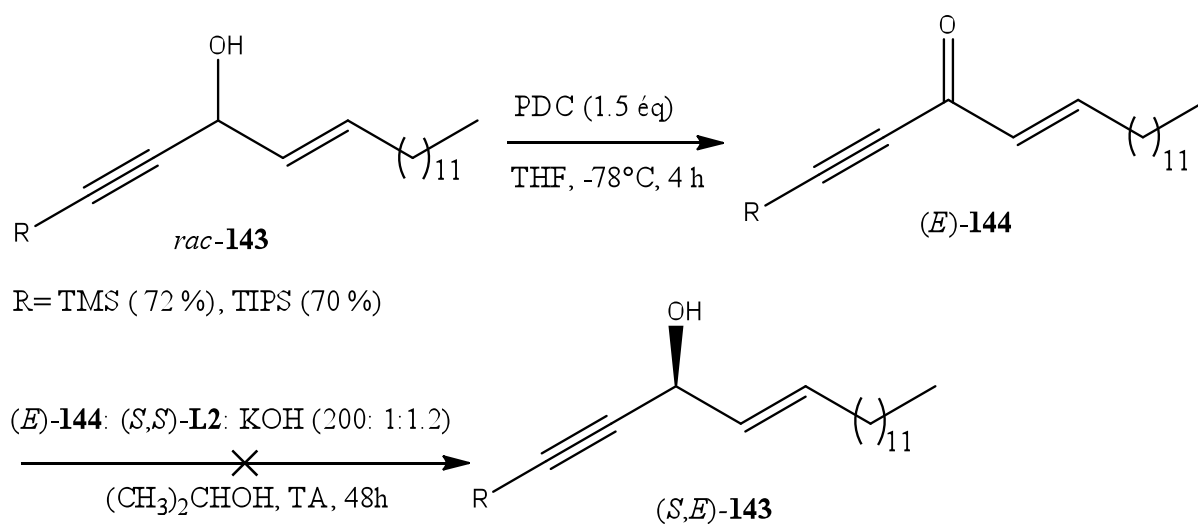
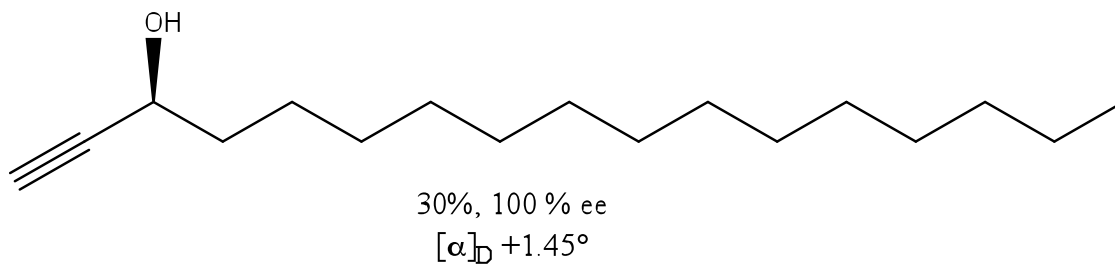


Schéma 138

La méthode de Noyori s'est donc révélée inefficace pour former les alcényl alcynylcarbinols à partir des èneynone. Le manque de réactivité observé pourrait être dû à la stabilisation supplémentaire du carbonyle apportée par sa conjugaison avec l'oléfine. Par exemple, les ynones aromatiques ne sont pas réduites dans les conditions de Noyori.

VII. Conclusion

Nous avons développé une voie d'accès à un nouveau pharmacophore, le (*S*)-heptadec-1-yn-3-ol (*S*)-**139**, en utilisant la réaction de transfert asymétrique d'hydrogène. Cette réaction s'est révélée très efficace dans la réduction de la fonction cétone d'alcynylcarbinols.



Chapitre IV : La réaction de Pu

I. Introduction

L'addition énantiosélective d'alcynes sur des aldéhydes en présence de dérivés dialkylzinc et de ligands chiraux est très utile pour la synthèse asymétrique d'alcools propargyliques, précurseurs importants de nombreux composés organiques chiraux.^{172,173}

Les réactifs de type dialkylzinc tel que le diéthylzinc, extrêmement sensibles à l'air et l'humidité, sont inflammables et corrosifs. Ceci rend leur utilisation contraignante. Lorsque le diéthylzinc est mélangé à une solution de benzaldéhyde à température ambiante, il y a la formation d'un complexe réversible donneur-accepteur entre les deux espèces. Malgré cela, aucune autre réaction ne se produit. La raison de cette situation est liée à la structure des dérivés dialkylzincs. Ces composés sont linéaires (hybridation sp), leurs moments dipolaires s'annulent et les rendent inertes. La réactivité peut être renforcée par la présence d'un ligand du zinc qui, en remplaçant un groupe alkyle sur le métal par un substituant électronégatif, augmente la réactivité de la molécule.¹⁷⁴

Oguni¹⁷⁵ a tenté la première addition asymétrique du diéthylzinc sur le benzaldéhyde en présence d'un catalyseur (le (*S*)-leucinol). Trois ans plus tard Noyori¹⁷⁶, en utilisant le (-)-3-exo-(diméthylamino)isobornéol ou DAIB comme ligand, a obtenu le 1-phénylpropan-1-ol avec un e.e. de 98% (schéma 140).

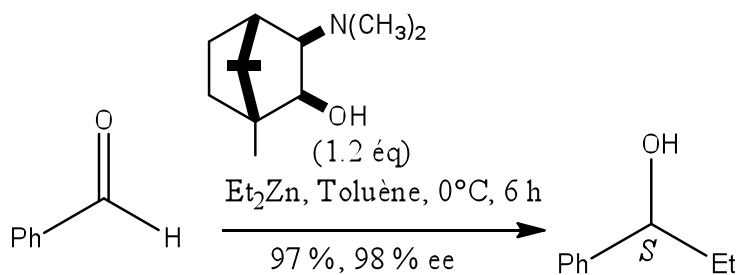


Schéma 140

¹⁷² Marshall, J. A; Wang, X. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1242

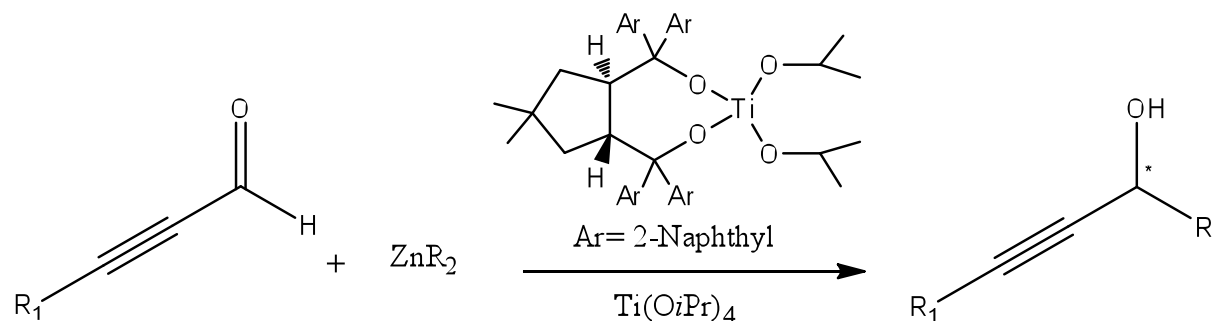
¹⁷³ Fox, M. E; Li, C; Marino, J. P; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5467

¹⁷⁴ Boersma, J. *In Comprehensive Organometallic Chemistry*; Wilkinson, G. Ed; Pergamon Press: New York, 1982; Chapter 16

¹⁷⁵ Oguni, N; Omi, T; Yamamoto, Y; Nakamura, A. *Chem. Lett.* **1983**, 841

¹⁷⁶ Kitamura, M; Suga, S; Kawai, K; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071

En 1994 Seebach^{177,178} a décrit l'obtention d'alcools propargyliques avec une excellente énantiosélectivité (jusqu'à 99% d'e.e.) par addition de dialkylzincs sur des aldéhydes en présence de Ti(Oi-Pr)₄ et d'un ligand chiral (schéma 141).



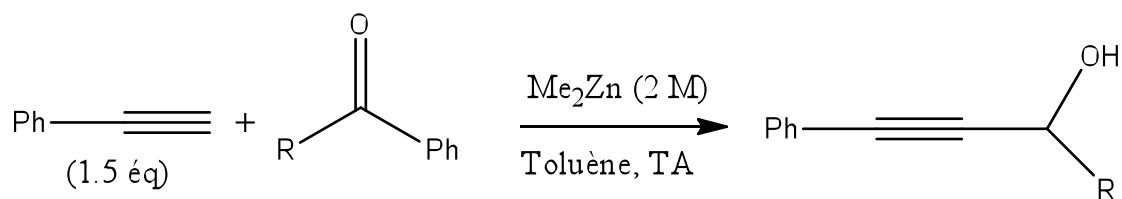
R = Me, R₁ = CH₂CH₂CH=CH₂, 96% ee (*S*)

R = Ph, R₁ = CH₂CH₂CH=CH₂, 96% ee (*S*)

R = Ph, R₁ = Et, 99% ee (*S*)

Schéma 141

Au delà de leur réactivité nucléophile, les réactifs de type dialkylzinc présentent un caractère basique qui a été mis à profit pour développer un protocole d'alkynylation. Lorsqu'un alcyne vrai est mis en présence d'un dialkylzinc, la formation *in situ* d'une entité alkynylzinc (avec libération d'alcane) peut être observée. Dans le cas général, cette réaction nécessite également la présence de ligands du zinc pour fonctionner. Citons toutefois les travaux de Cozzi et coll¹⁷⁹ qui ont décrit une méthode simple d'addition de phénylacétylène sur des aldéhydes ou des cétones en présence de Me₂Zn à température ambiante. Cette transformation a été réalisée sans emploi des ligands (Schéma 142).



R = H (78 %), TMS (48%), CH₃ (36%)

Schéma 142

¹⁷⁷ Seebach, D; Beck, A. K; Schmidt, B; Wang, Y. M. *Tetrahedron*. **1994**, 50, 4363

¹⁷⁸ Weber, B; Seebach, D. *Tetrahedron*. **1994**, 50, 7473

¹⁷⁹ Cozzi, P. G; Rudolph, J; Bolm, C; Norrby, P; Tomasini, C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5733

Plusieurs travaux ont été réalisés pour développer des ligands du zinc ou des acides de Lewis chiraux promouvant une version énantiosélective de cette réaction. Nous présenterons tout d'abord les travaux de Pu qui a, un des premiers, décrit une méthodologie d'alkynylation asymétrique que nous avons adoptée pour synthétiser les alcényl alcynylcarbinols que nous n'avions pas pu préparer sous forme énantioenrichie, ni par alkynylation dans les conditions de Carriera, ni par réduction d'ynone. Puis nous placerons ces travaux dans leur contexte en décrivant l'ensemble des méthodologies d'alkynylation énantiosélective faisant appel à l'utilisation de réactifs dialkylzinc.

II. L'alkynylation énantiosélectivité de Pu

Dès 2002, Pu¹⁸⁰ a rapporté que le BINOL en combinaison avec le Ti(OⁱPr)₄ catalyse l'addition d'alkynylzinc sur des aldéhydes aromatiques avec une grande énantiosélectivité.

Le BINOL présente une grande efficacité dans plusieurs types de réactions énantiosélectives qui le place parmi les ligands les plus utilisés en synthèse organique.¹⁸¹ Sa combinaison avec un acide de Lewis lui confère des propriétés catalytiques donnant de très bons résultats dans les réductions de cétones, les réactions de Diels-Alder ou d'hétéro-Diels-Alder, d'allylation ou encore les réactions d'aldolisation.¹⁸²

La méthode d'alkynylation de Pu¹⁸³ est efficace sur les aldéhydes aromatiques, aliphatiques, et α,β -insaturés (Tableau 15).

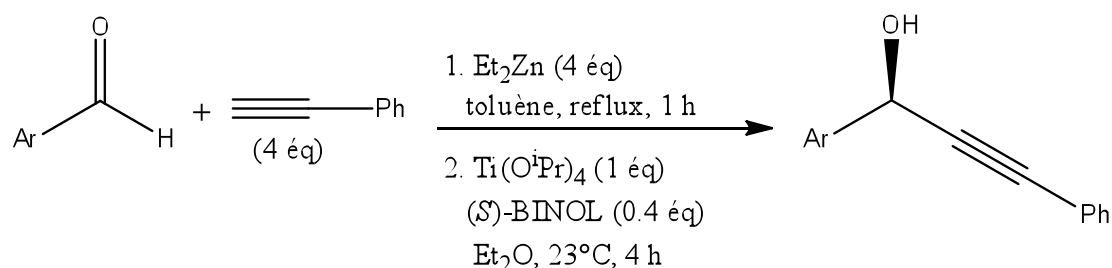
¹⁸⁰ Moore, D; Pu, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1855

¹⁸¹ Yoon, T. P; Jacobsen, E. N. *Science*. **2003**, *299*,1691

¹⁸² Chen, Y; Yekta, S; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155

¹⁸³ Gao, G; Moore, D; Xie, R. G; Pu, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4143

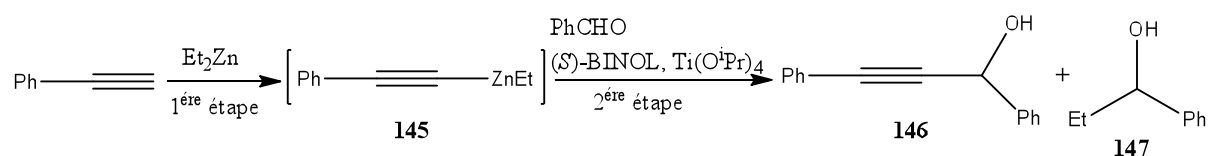
Tableau 15: Addition du phénylacétylène sur les aldéhydes aliphatiques, α,β -insaturés et aromatiques



Entrès	Aldéhyde	Rdt (%), ee (%)	Entrès	Aldéhyde	Rdt (%), ee(%)
1		96, 96	7		93, 91
2		91, 93	8		77, 96
3		84, 97	9		79, 97
4		58, 95	10		79, 92
5		93, 96	11		93, 97
6		96, 99	12		97, 94

Les aldéhydes à longue chaîne aliphatique conduisent à l'alcool secondaire avec 96-93% d'e.e. et des rendements supérieurs à 90% (entrées 1 et 2), c'est le cas le plus difficile. Le rendement est diminué pour le résidu cyclohexyle du fait de l'encombrement stérique mais l'énantiosélectivité est maintenue (entrée 4). Les insaturations ne gênent pas non plus l'obtention des produits désirés (entrées 5 et 6). Les résultats avec les aldéhydes aromatiques (entrées 8-12) sont du même ordre que ceux obtenus avec la méthode de Chan (voir plus loin). L'avantage de la méthode de Pu par rapport à d'autre décrite ci-après est sa simplicité (utilisation du BINOL comme unique ligand) son caractère général (compatibilité avec les aldéhydes aliphatiques mais également α,β -insaturés).

La réaction selon le protocole de Pu¹⁸⁰ se déroule en deux étapes (Schéma 143).



Dans la première étape il y a génération de l'acétylure de zinc **145** puis on procède à l'addition de benzaldéhyde en présence de catalyseur chiral. Il y a formation de l'alcool propargylique désiré **146** et, dans certaines conditions, d'un produit secondaire **147** résultant de l'addition concurrente d'un résidu éthyle (tableau 16).

Tableau 16 : Les résultats de réaction de Phenylacetylene avec le Benzaldéhyde (Tol=toluène)

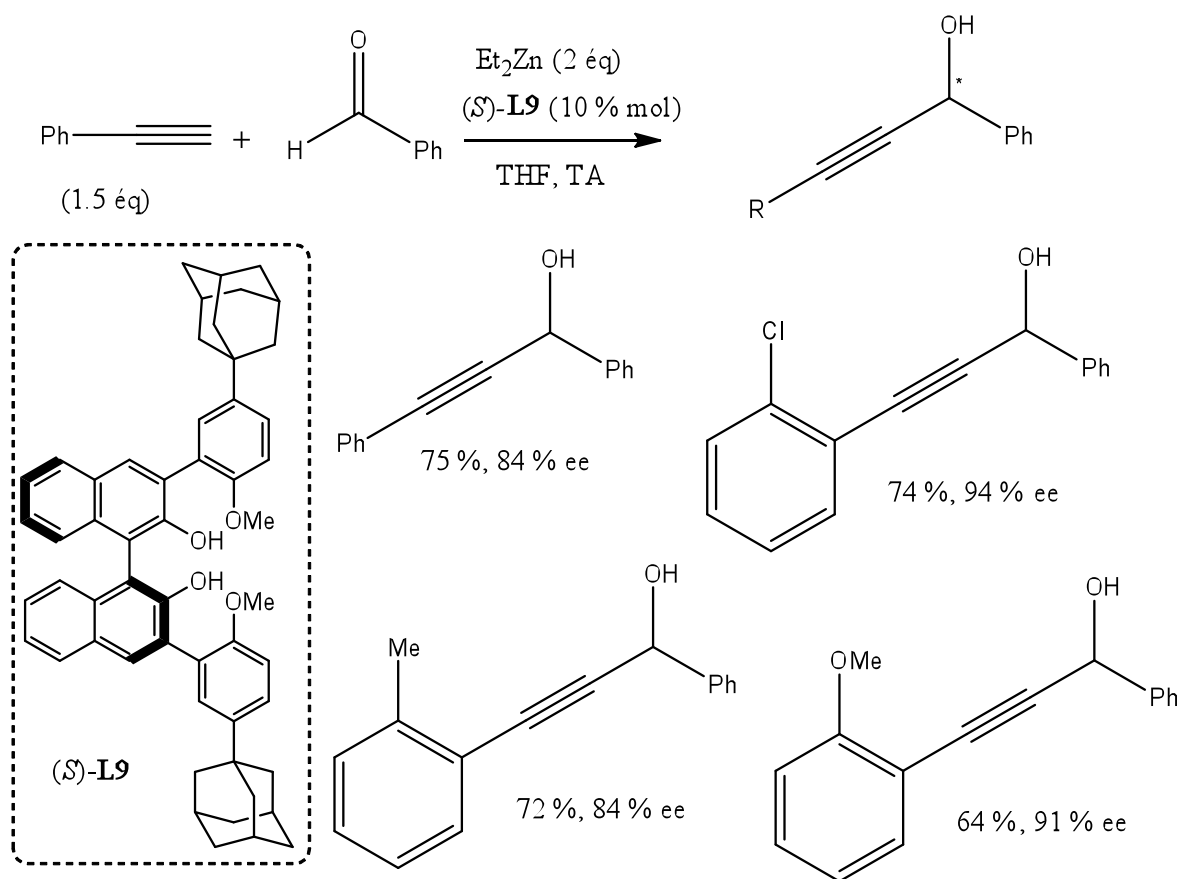
Entrée	1 ^{ère} étape	2 ^{ème} étape	Ti(OiPr) ₄ , BINOL (% mol)	Produit Majo.	ee 147 (%)
1	Tol (5 ml), BINOL, TA	Tol (5 ml), TA	25, 10	147	85
2	CH ₂ Cl ₂ (5 ml), BINOL, TA	CH ₂ Cl ₂ (5 ml), TA	25, 10	147	88
3	THF (5 ml), BINOL, TA	THF (5 ml), TA	25, 10	147	70
4	Ether (5 ml), BINOL, TA	Ether (5 ml)	25, 10	147	78
5	CH ₂ Cl ₂ (5 ml), reflux	CH ₂ Cl ₂ (5 ml), TA	25, 10	147	85
6	CH ₂ Cl ₂ (5 ml), BINOL, reflux	CH ₂ Cl ₂ (5 ml), TA	25, 10	147	ND
7	CH ₂ Cl ₂ (5 ml), BINOL, Ti(O ⁱ Pr) ₄ , reflux	CH ₂ Cl ₂ (5 ml), TA	25, 10	147	ND
9	Tol (1 ml), reflux	Tol (1 ml)+ CH ₂ Cl ₂ (4 ml), TA	25, 10	146	85
10	Tol (1 ml), reflux	Tol (1 ml)+ CH ₂ Cl ₂ (4 ml) 0°C	25, 10	146	62

11	Tol (1ml), reflux	Tol (1 ml)+ CH ₂ Cl ₂ (4 ml), 42°C	25, 10	146	48
12	Tol (1 ml), reflux	Tol (1 ml)+ CH ₂ Cl ₂ (4 ml), TA	100, 10	146	87
13	Tol (1 ml), reflux	Tol (1 mL)+ CH ₂ Cl ₂ (4 ml), TA	50, 20	146	91
14	Tol (2 ml), reflux	Tol (2 ml)+ CH ₂ Cl ₂ (18 ml), TA	25, 10	146	90
15	Tol (2 ml), reflux	Tol (2 ml)+ CH ₂ Cl ₂ (48 ml), TA	25, 10	146	80
16	Tol (2 ml), reflux	Tol (2 ml)+ CH ₂ Cl ₂ (8 ml), TA	50, 20	146	96

D'après le tableau 16, il est nécessaire de faire réagir le phénylacétylène avec le diéthylzinc à reflux du toluène lors de la première étape pour éviter la formation de produit **147** (entrées 1-7). L'utilisation de toluène et de DCM dans la deuxième étape conduit à la formation du produit **146** avec un e.e. de 85% (entrée 9). Par contre la variation de température dans cette deuxième étape réduit l'excès énantiomérique (entrées 10, 11) et les conditions de température ambiante semble optimale. La variation du rapport Ti(OⁱPr)₄/BINOL et de la concentration du milieu réactionnel peut avoir une influence sur l'énantiosélectivité de la réaction (entrée 12-15). La meilleure énantiosélectivité a été obtenue dans les conditions de l'entrée 16.

L'inconvénient de la méthode de Pu est le chauffage au reflux du toluène pour former l'acétylure de zinc. Ceci peut être néfaste à la réaction car certains alcynes peuvent se décomposer à une telle température. Pour palier ce problème Pu¹⁸⁴ a découvert un nouveau ligand de type 1,1'-binaphthyl (Schéma 144). Ce ligand a été employé sans avoir recours au complexe de titane et selon un protocole expérimental simplifié évitant l'étape préalable de préparation du réactif alkynylzinc.

¹⁸⁴ Xu, M; Pu, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4555



Sch\u00e9ma 144

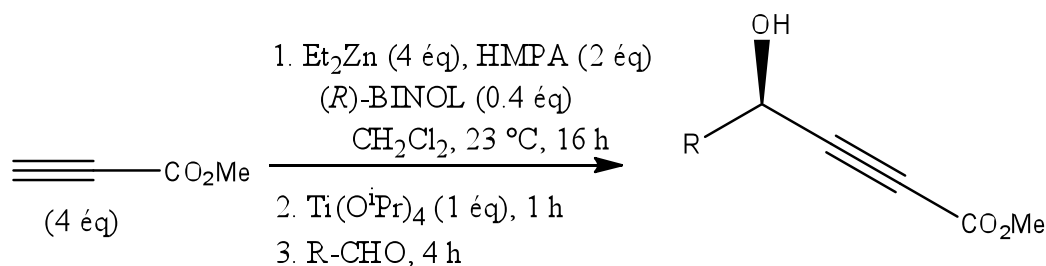
Ce ligand permet une catalyse efficace de la r\u00e9action d'addition \u00e9nantios\u00e9lective de ph\u00e9nylac\u00e9tyl\u00e8ne sur divers ald\u00e9hydes aromatiques dans des conditions tr\u00e8s douces.

Dans le prolongement de ces travaux, Pu a d\u00e9crit en 2004 l'addition catalytique \u00e9nantios\u00e9lective de propiolate d'alkyle sur des ald\u00e9hydes. Avec le BINOL comme ligand, l'ajout de 2 \u00e9quivalents de HMPA dans le DCM est utilis\u00e9 pour favoriser la formation de l'organozincique \u00e0 temp\u00e9rature ambiante.^{185,186} L'addition sur des ald\u00e9hydes aromatiques et α,β -insatur\u00e9s a tout d'abord \u00e9t\u00e9 d\u00e9crite par Pu (Tableau 17).

¹⁸⁵ Rajaram, A; Pu, L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2019

¹⁸⁶ Gao, G; Wang, Q; Yu, X; Xie, R; Pu, L. *Angewandte Chemie.* **2006**, 45, 122

Tableau 17: Addition énantiosélective du propiolate de méthyle sur des aldéhydes aromatiques et α,β -insaturés.



Entre	Aldéhyde	Rdt (%), ee (%)	Entrès	Aldéhyde	Rdt (%), ee (%)
1		69, 91	7		81, 93
2		94, 91	8		82, 91
3		76, 85	9		65, 51
4		82, 93	10		55, 87
5		84, 93	12		76, 89 ^a
6		96, 91	13		60, 89 ^a

^a *S*-BINOL

Les rendements en présence d'un groupement électroattracteur comme électrodonneur sur le noyau aromatique sont supérieurs à 76% et l'énantiosélectivité dépassent généralement 90% d'e.e. (entrées 2-4 et 8). L'encombrement stérique sur la position *ortho* du noyau aromatique n'influence pas l'énantiosélectivité et 91% d'e.e. sont obtenus pour le 2-méthyl benzaldéhyde avec un rendement élevé (entrée 6). L'énantiosélectivité diminue pour les dérivés hétéroaromatiques (entrée 10). Pour le benzaldéhyde l'énantiosélectivité est bonne mais le rendement légèrement inférieur (entrée 1 et 9). Les produits d'addition sur les aldéhydes aliphatiques sont obtenus avec des rendements et e.e. élevés. Les aldéhydes à

longue chaîne aliphatique conduisent à l'alcool secondaire avec 96-93% d'e.e. et des rendements supérieurs à 90% (entrées 1 et 2)

D'excellentes énantiosélectivités sont observées avec ce système qui offre la possibilité d'utiliser des dérivés propiolates.

Plus tard, Pu¹⁸⁰ a aussi développé l'addition énantiosélective de propiolate sur des aldéhydes aliphatiques grâce à l'utilisation d'un nouveau ligand H₈BINOL en présence de diéthylzinc et de Ti(O^{*i*}Pr)₄. Le schéma 145 présente les résultats obtenus.

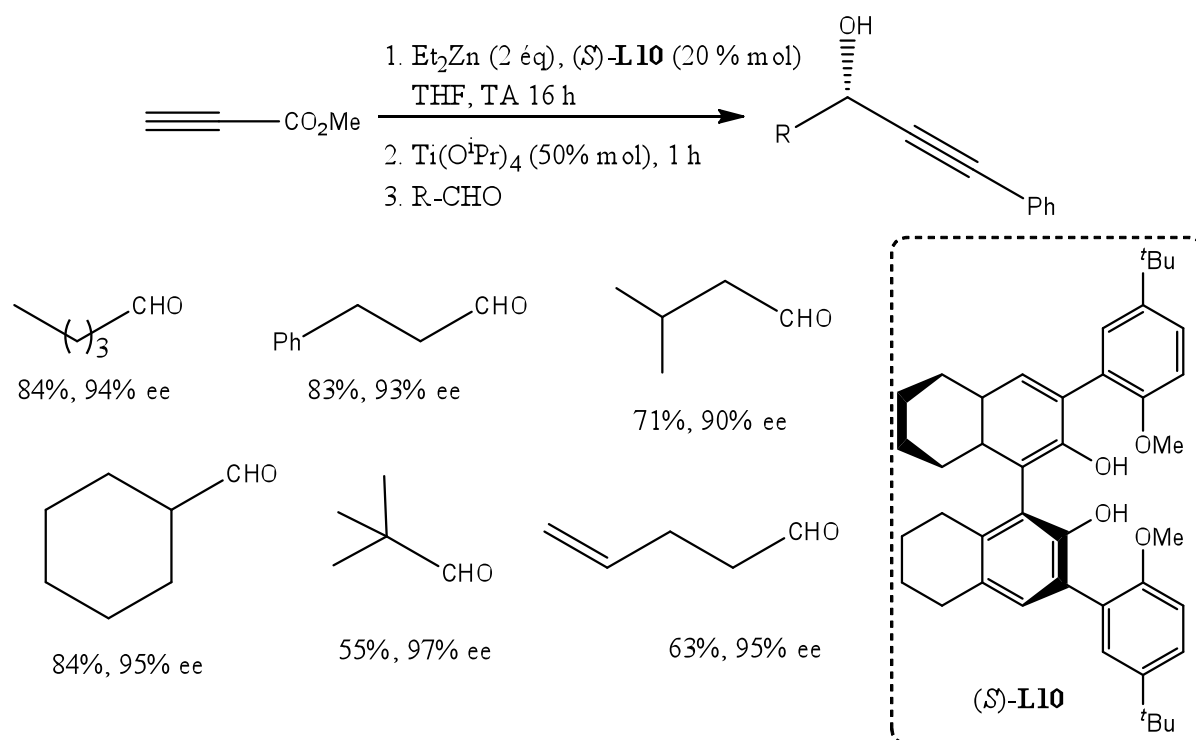


Schéma 145

En même temps que les premiers résultats de Pu, Chan et coll.¹⁸⁷ ont aussi montré les possibilités offertes par l'utilisation du BINOL en combinaison avec une sulfonamide dérivant de l'éphédrine dans les additions asymétriques d'alcynes sur des aldéhydes. Les résultats de l'addition énantiosélective du phénylacétylène sur des aldéhydes aromatiques sont présentés dans le schéma 146.

¹⁸⁷ Li, X; Lu, G; Kwok, W. H; Chan, A. S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*,12636

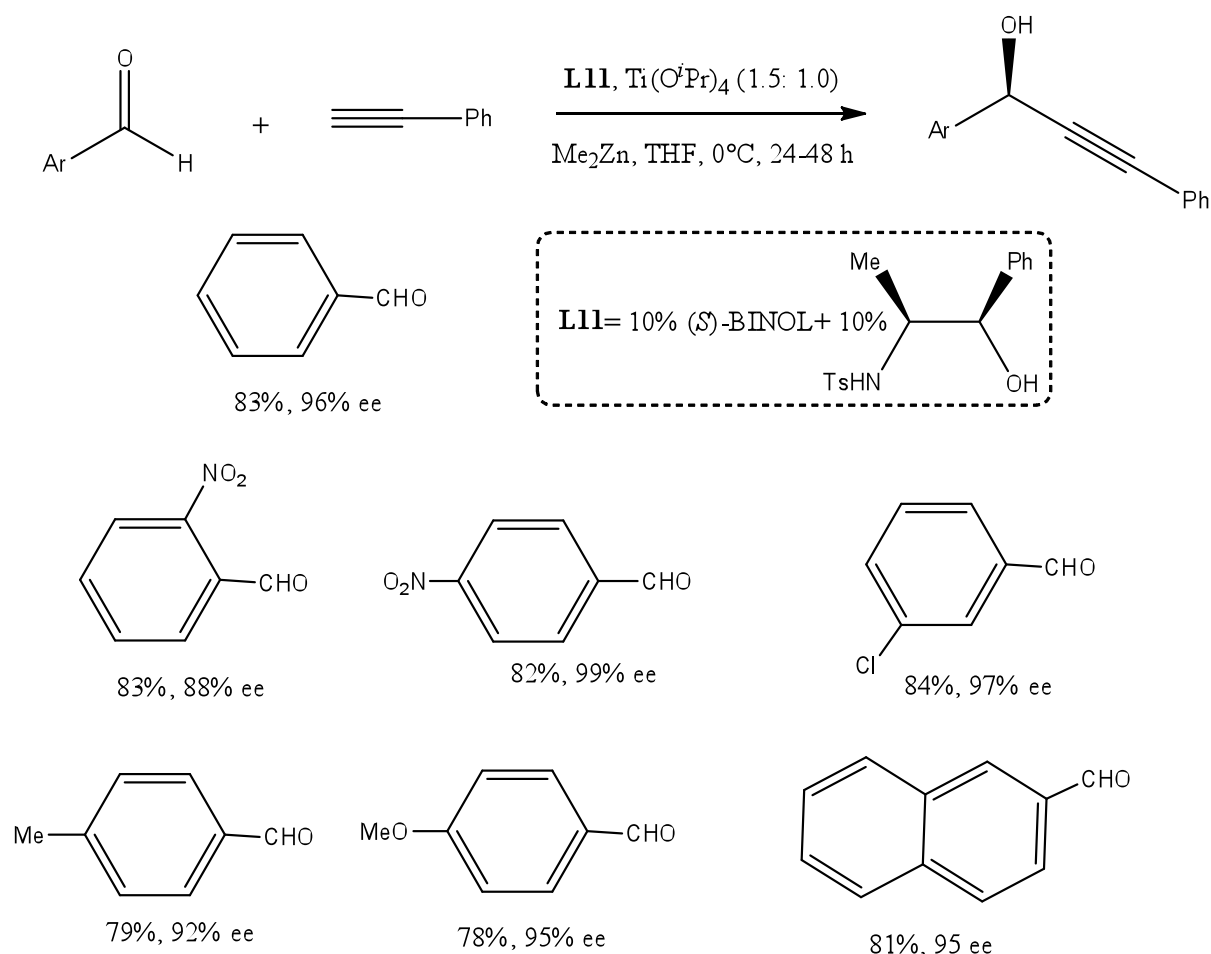
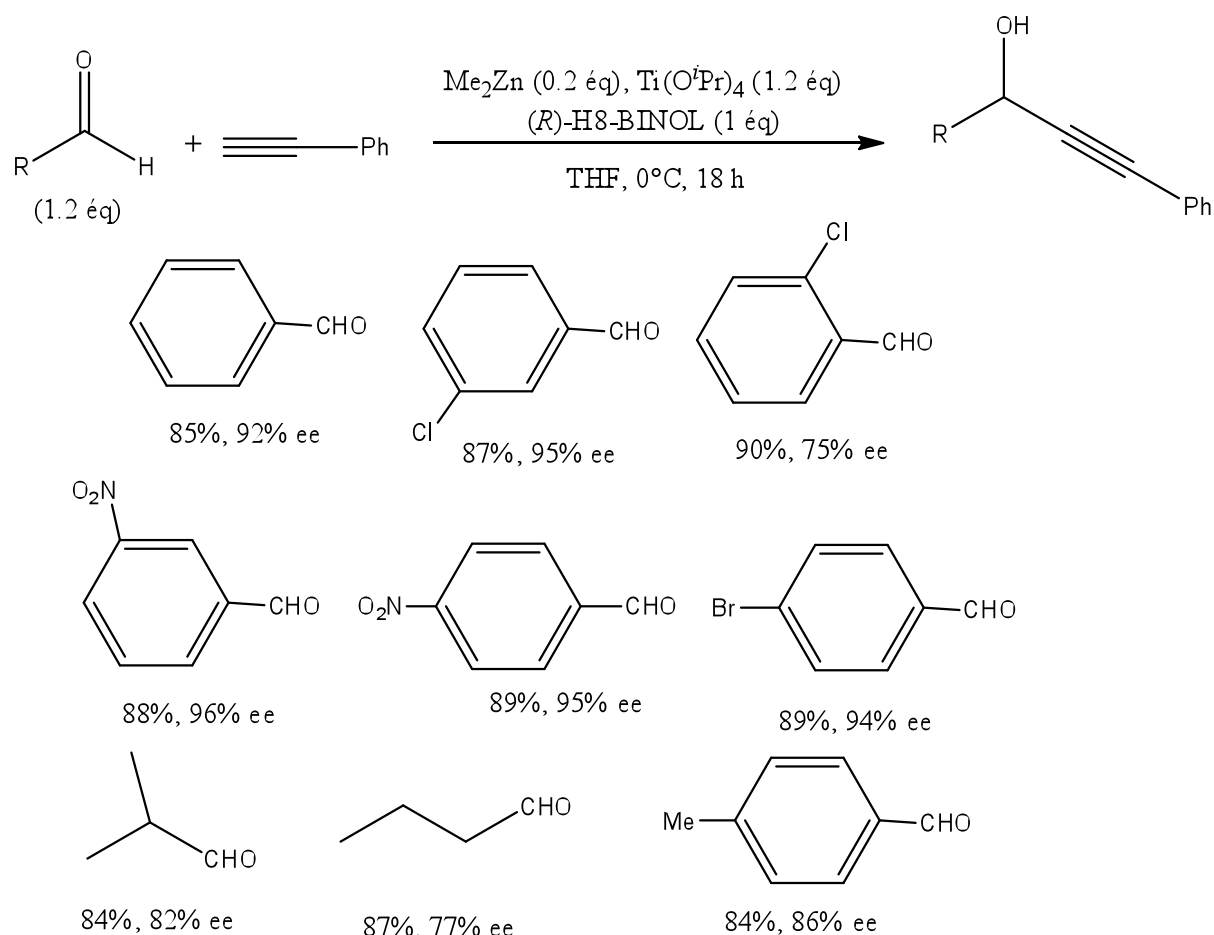


Schéma 146

Les groupements électroattracteurs en méta ou para donnent les meilleurs résultats. Les substituants électrodonneurs sont tolérés mais ont tendance à diminuer la réactivité et l'énantiosélectivité de la réaction surtout s'ils engendrent une gêne stérique en ortho. Le système développé par le groupe de Chan est un peu moins intéressant que celui de Pu puisqu'il nécessite l'emploi de deux ligands chiraux en quantité égale. La formation de l'acétylure de zinc est réalisée à l'aide de diméthylzinc dans le toluène. La méthodologie est basée sur un système catalytique à base de titane formé par auto-assemblage entre le BINOL et un second ligand et permettant la complexation de l'acétylure de zinc et de l'aldéhyde pour former le produit désiré.

Un peu plus tard, Chan¹⁸⁸ a également développé un système très similaire à celui de Pu sans autre ligand que le H₈-BINOL (Schéma 147).

¹⁸⁸ Lu, G; Li, X; Chan, W. L; Chan, A. S. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2002**, 172



Sch\u00e9ma 147

D'apr\u00e8s les r\u00e9sultats obtenus, l'effet \u00e9lectronique et d'encombrement st\u00e9rique influencent l'enantios\u00e9lectivit\u00e9 de la r\u00e9action. Les ald\u00e9hydes aliphatiques sont obtenus avec des rendements \u00e9lev\u00e9s et des e.e. mod\u00e9r\u00e9s. Le meilleur e.e. a \u00e9t\u00e9 obtenu avec le 3-nitrobenzald\u00e9hyde.

Dans la foul\u00e9e de ces travaux pr\u00e9curseurs, d'autres m\u00e9thodologies d'addition \u00e9nantios\u00e9lective d'ac\u00e9tylures de zinc ont \u00e9t\u00e9 d\u00e9crites.

Gong, Jiang et coll. proposent¹⁸⁹ en 2003 une m\u00e9thode d'addition inspir\u00e9e des travaux de Pu et Chan mais bas\u00e9e sur l'utilisation d'un BINOL 7,7'-disubstitu\u00e9 dans le DCM \u00e0 temp\u00e9rature ambiante. Les r\u00e9sultats sont pr\u00e9sent\u00e9s dans le sch\u00e9ma 148.

¹⁸⁹ Liu, Q. Z.; Xie, N. S.; Luo, Z. B.; Cui, X.; Cun, L. F.; Gong, L. Z.; Mi, A. Q.; Jiang, Y. Z. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7921

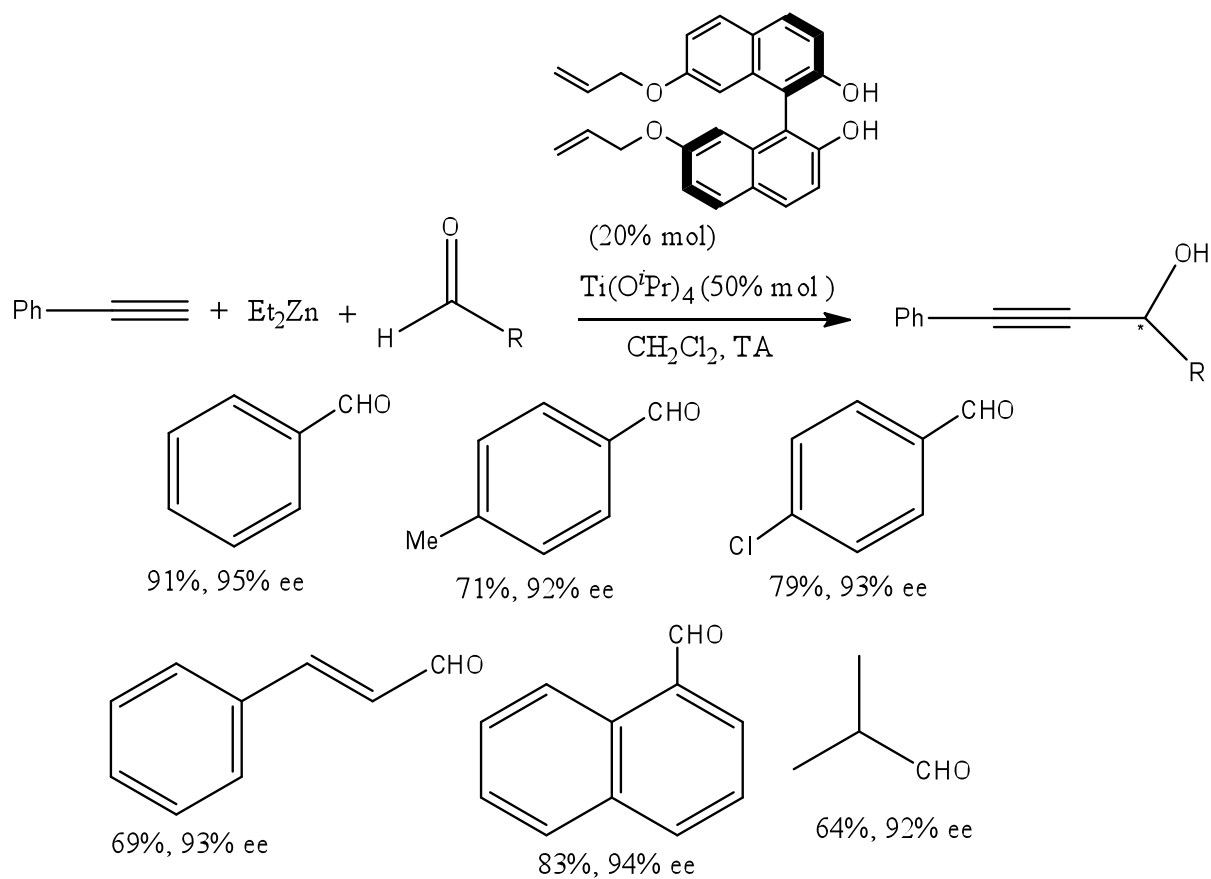
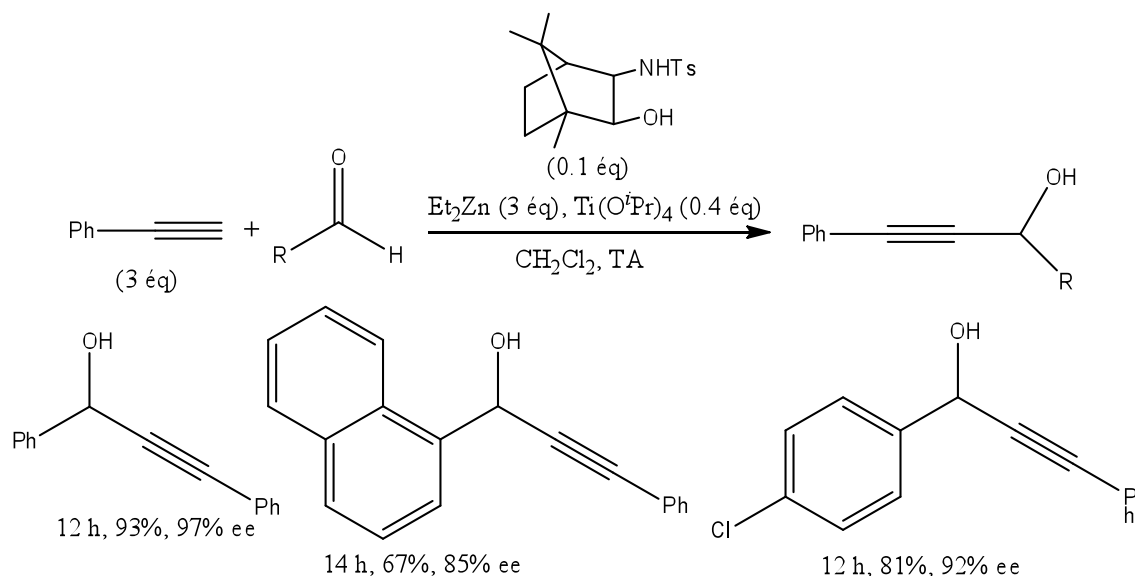


Schéma 148

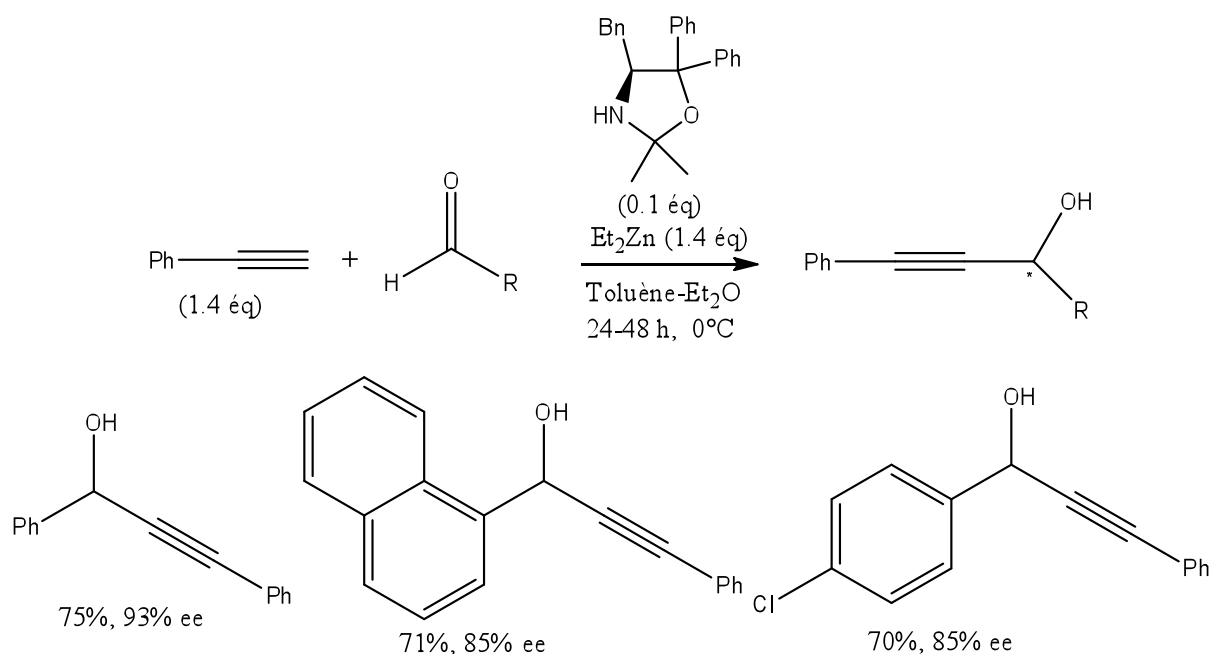
En 2004, Wang et coll.¹⁹⁰ ont rapporté un ligand sulfamide dérivé du camphre en remplacement du BINOL. La réaction a été réalisée dans le DCM à température ambiante (Schéma 149). Dans ce système il n'est pas nécessaire de préparer l'alkynylzinc dans une étape séparée à haute température telle qu'au reflux du toluène comme dans le protocole de Pu.

¹⁹⁰ Xu, Z; Chen, C; Xu, J; Miao, M; Yan, W; Wang, R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1193



Sch\u00e9ma 149

En 2005 Wang et coll.¹⁹¹ ont d\u00e9crit plusieurs oxazolidines chirales d\u00e9rivant d'acides amin\u00e9s comme ligands efficaces pour l'addition \u00e9nantios\u00e9lective d'alcynes en pr\u00e9sence de di\u00e9thylzinc \u00e0 basse temp\u00e9rature dans un m\u00e9lange tolu\u00e8ne-Et₂O (Sch\u00e9ma 150). Les alcools propargyliques d\u00e9rivant d'ald\u00e9hydes aromatiques sont obtenus avec des rendements sup\u00e9rieurs \u00e0 85% et de bons exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e9riques.



Sch\u00e9ma 150

¹⁹¹ Yong-feng Kang, Y; Wang, R; Liu, L; Da, C; Yana, W; Xua, Z. *Tetrahedron Letters*. **2005**, 46, 863

Lu¹⁹² a publié la même année l'utilisation d'un ligand chiral dérivé de la proline dans la réaction d'addition de phénylacétylène sur le benzaldéhyde dans laquelle l'énantiosélectivité est renversée par addition d'une quantité croissante de Ti(OⁱPr)₄. L'alcool propargylique est obtenu dans le meilleur des cas avec un rendement élevé et une énantiométrie modérée (Schéma 151).

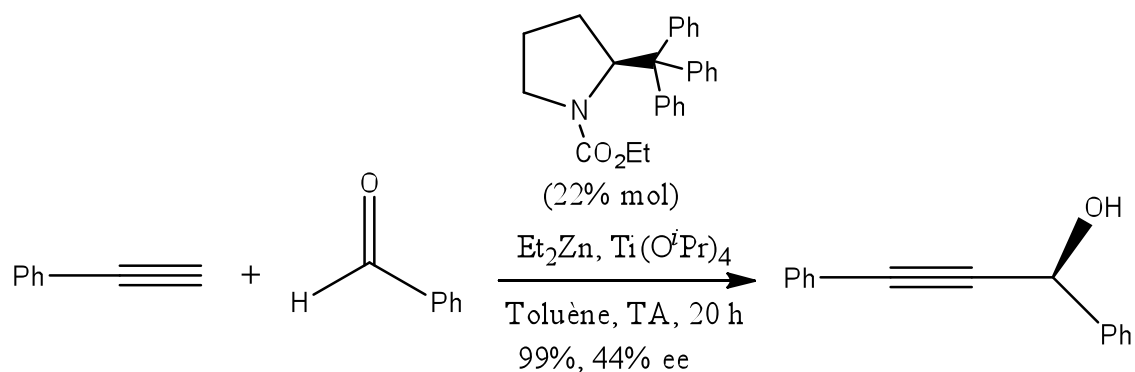


Schéma 151

En 2006 Trost¹⁹³ a découvert un excellent ligand pour l'addition énantiomérique de divers alcynes terminaux sur des aldéhydes aromatiques et α,β -insaturés. Cette réaction ne nécessite pas la présence de Ti(OⁱPr)₄ (Schéma 152). L'entité catalytique impliquée est un complexe bimétallique formé par réaction entre deux équivalents de Me₂Zn et le ligand dérivant de la proline.

¹⁹² Maa, J; Wana, B; Wua, F; Wanga, R; Lu, S. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. **2005**, 232, 9

¹⁹³ Trost, B. M; Weiss, A. H; Wangelin, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8

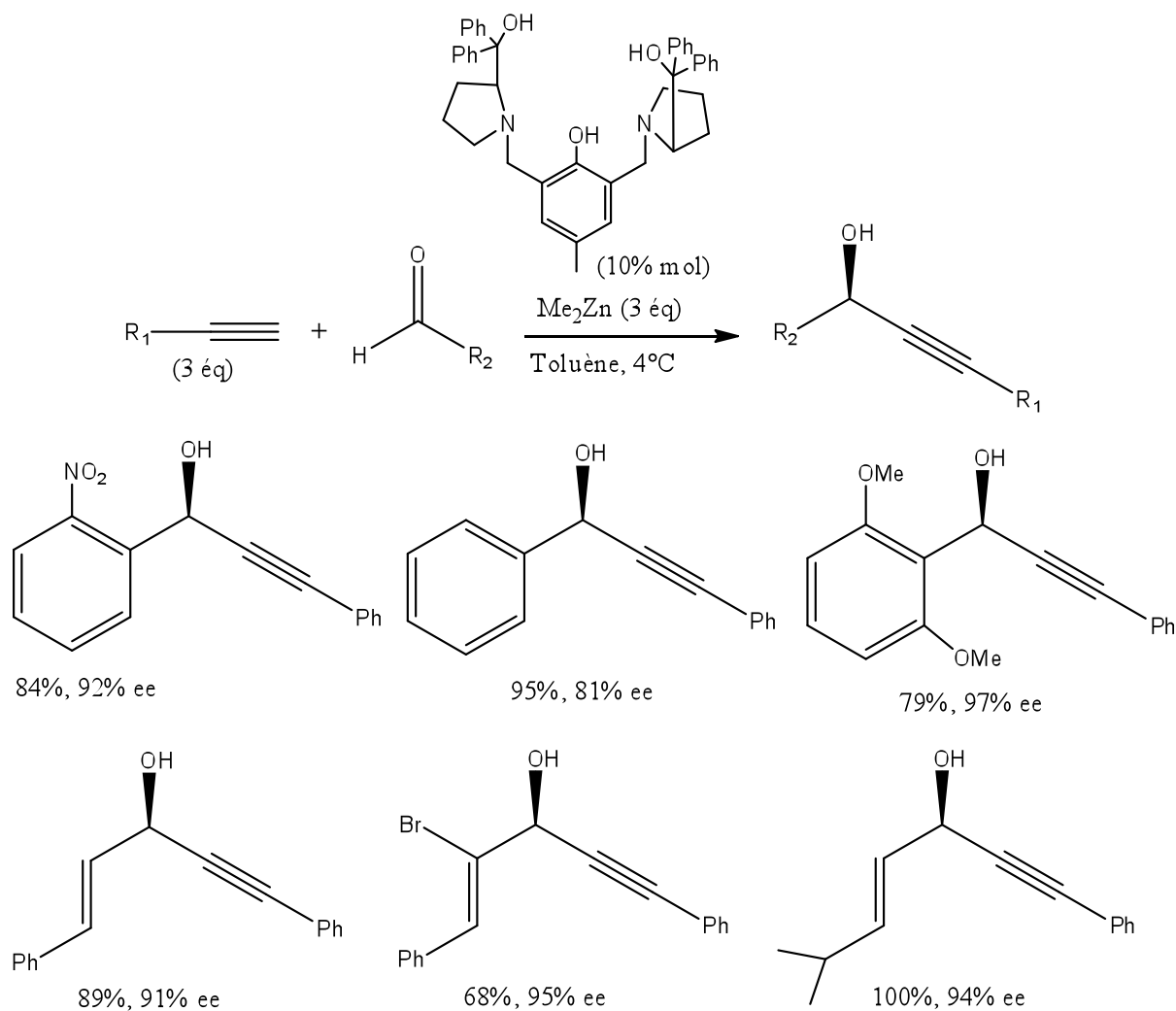


Schéma 152

L'équipe de Wolf¹⁹⁴, a de son côté, publié la synthèse d'un nouveau ligand chiral en une seule étape avec un rendement élevé (Schéma 153). Cette bisoxazolidine rigide de symétrie C₂ a été appliquée avec succès à l'addition énantiosélective sur des aldéhydes aromatiques et aliphatiques. Les alcools propargyliques sont obtenus avec des rendements et des excès énantiomériques élevés.

¹⁹⁴ Wolf, C; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10996

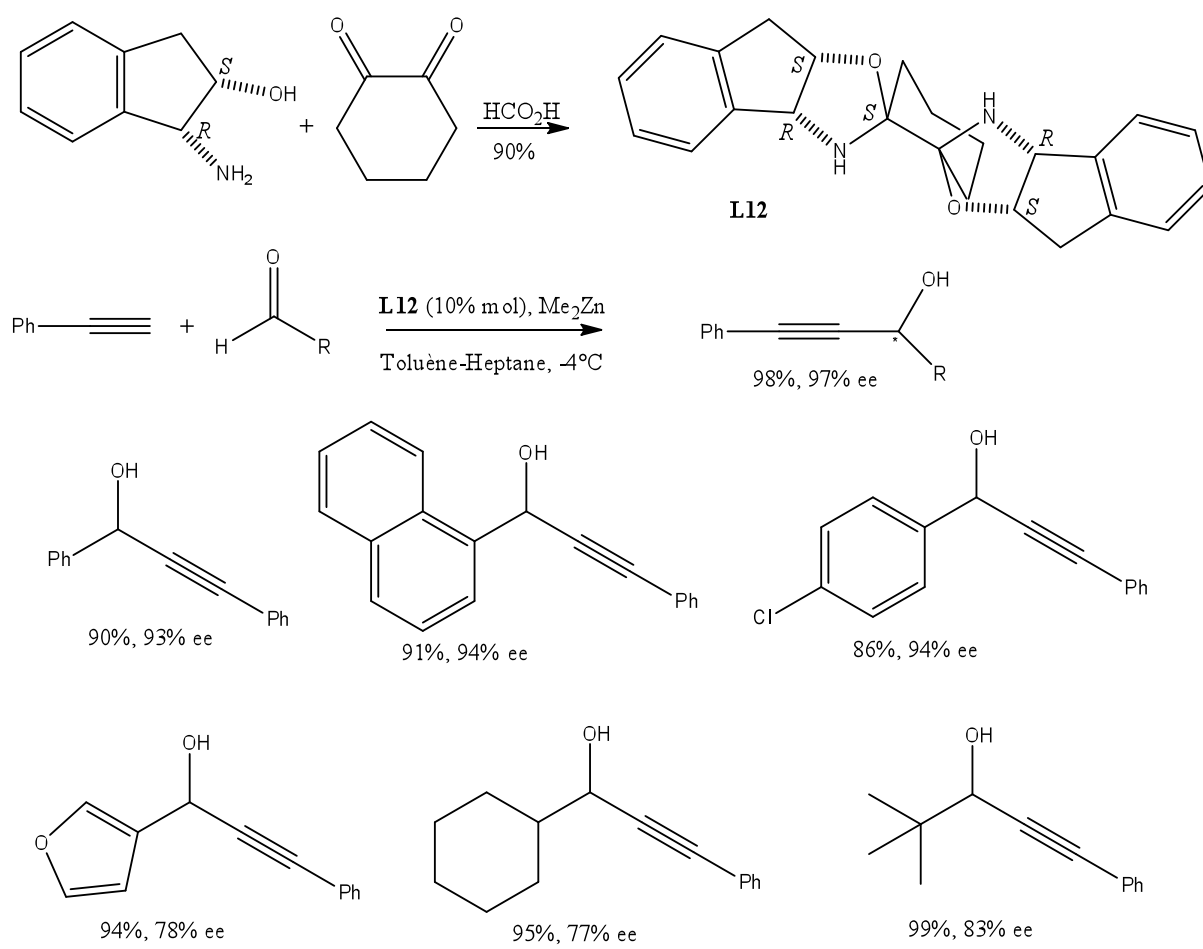


Schéma 153

Wang¹⁹⁵ développa en 2007 l'addition asymétrique de propiolate sur des aldéhydes aliphatiques et aromatiques donnant accès aux alcools correspondants en utilisant le ligand de type sulfonamide **L13** dans le DME. Les alcools propargyliques ont été obtenus avec des rendements et des e.e. élevés. Les résultats sont résumés dans le schéma 154.

¹⁹⁵ Lin, L; Jiang, X; Liu, W; Qiu, L; Xu, Z; Xu, J; Chan, A. S.C; Wang, R. *Org Lett.* **2007**, *9*, 2329

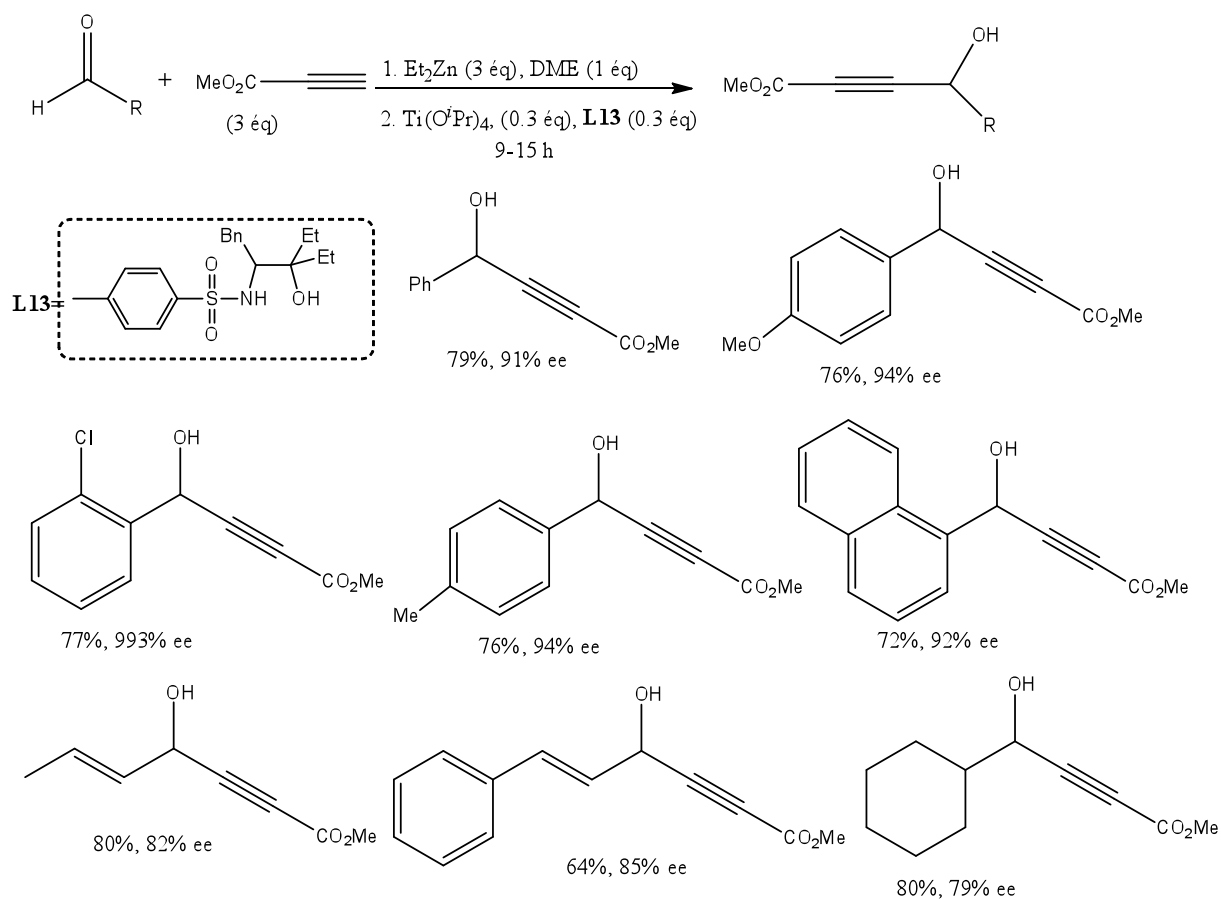


Schéma 154

Uang et coll.¹⁹⁶ ont aussi montré en 2009 que la réaction d'alkynylation d'aldéhydes aromatiques par le phénylacétylène était efficace et énantiosélective en utilisant le ligand **L14** portant une fonction thiol (Schéma 155).

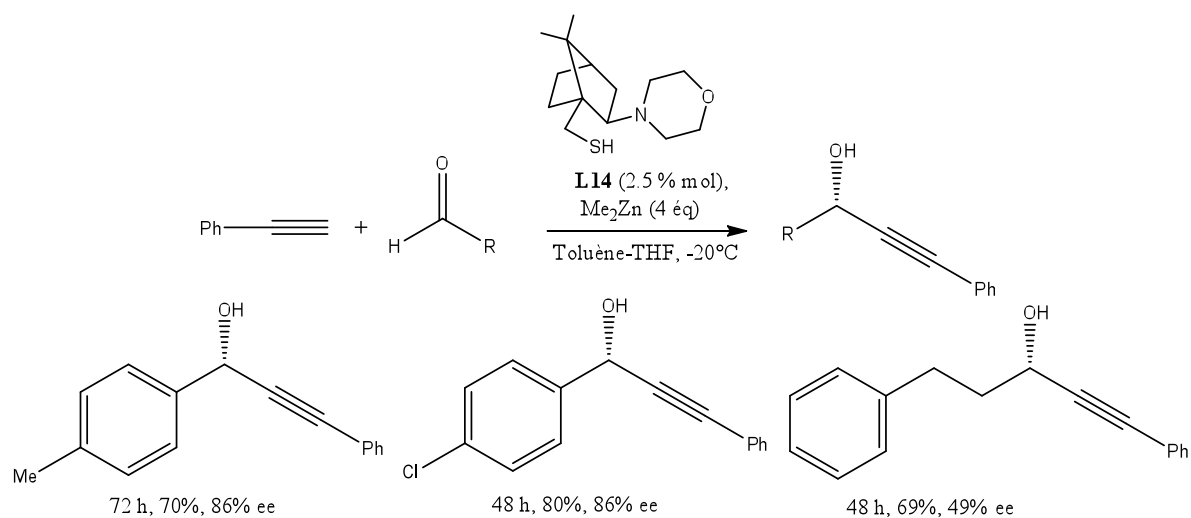


Schéma 155

¹⁹⁶ Wu, P; Wu, H; Shen, Y; Uang, B. *Tetrahedron: Asymmetry*. 2009, 20, 1837

Le groupe de Pericàs¹⁹⁷ a aussi publié une méthode d'addition asymétrique d'alcynes vrais sur des benzaldéhydes en présence d'un ligand amino-thiol qui s'est révélé être plus efficace que son analogue amino-alcool (Schéma 156). Les alcools propargyliques ont été obtenus avec des rendements et des excès énantiomériques élevés.

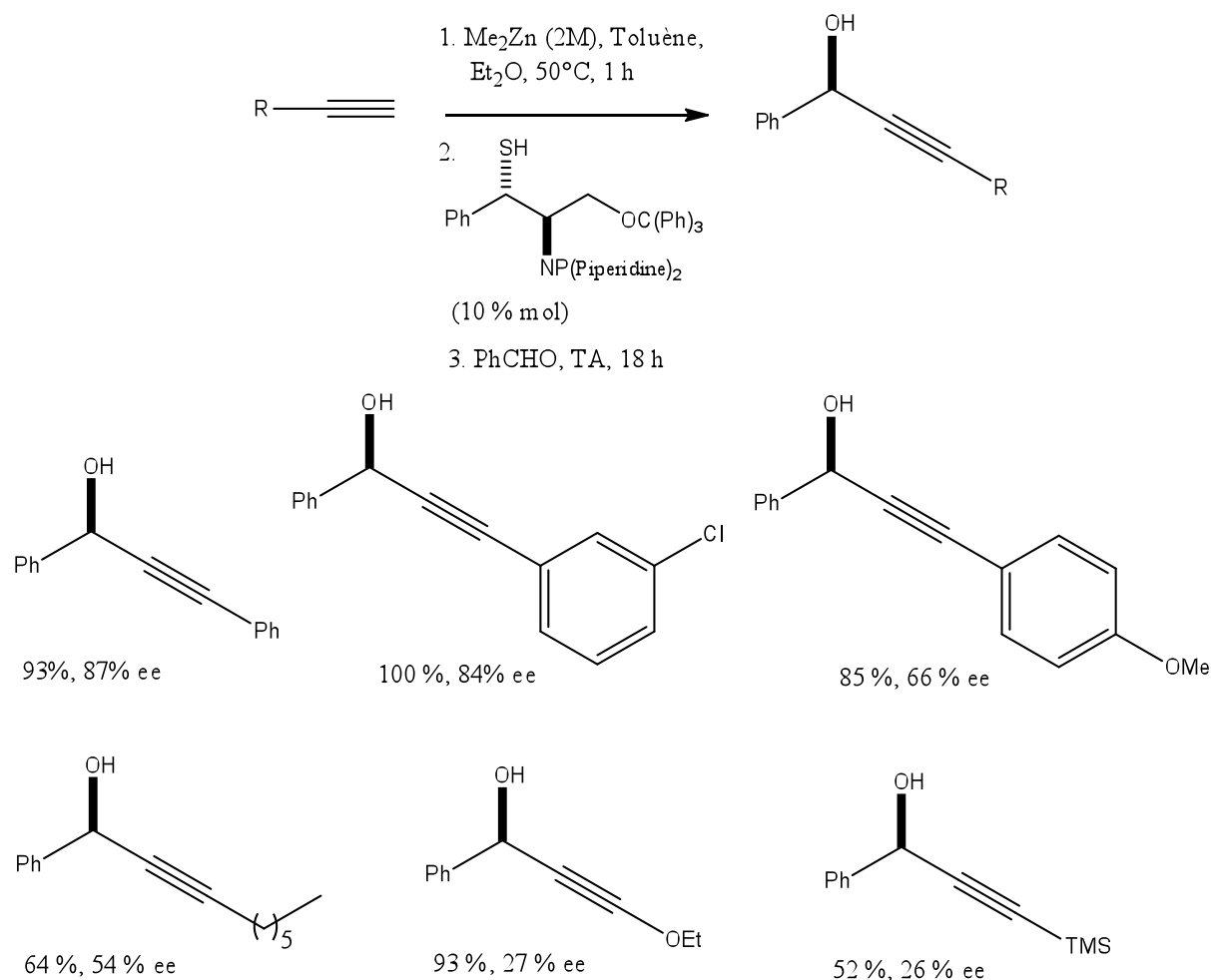


Schéma 156

De son côté Ando¹⁹⁸ a publié la synthèse d'un nouveau ligand de type imino alcool dérivant du salicylaldéhyde qui a été appliqué à la réaction d'alkynylation énantiosélective (Schéma 157). La réaction a lieu dans un temps court et à température ambiante dans l'hexane.

¹⁹⁷ Subirats, S; Jimeno, C; Pericàs, M. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2009**, 20, 1413

¹⁹⁸ Omote, M; Eto, Y; Tarui, A; Sato, K; Ando, A. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2009**, 20, 602

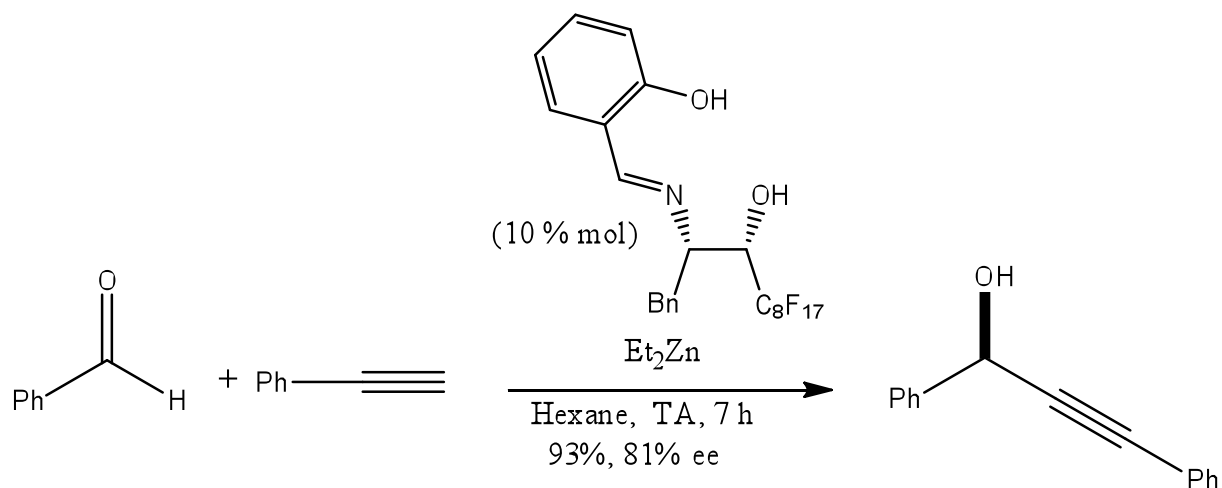


Schéma 157

En 2010, un groupe¹⁹⁹ a rapporté le ligand **L15** de type sulfonamide dans l'addition de phénylacétylène sur des aldéhydes aromatiques (Schéma 158). Les alcools sont obtenus avec de bons rendements et des e.e. modérés.

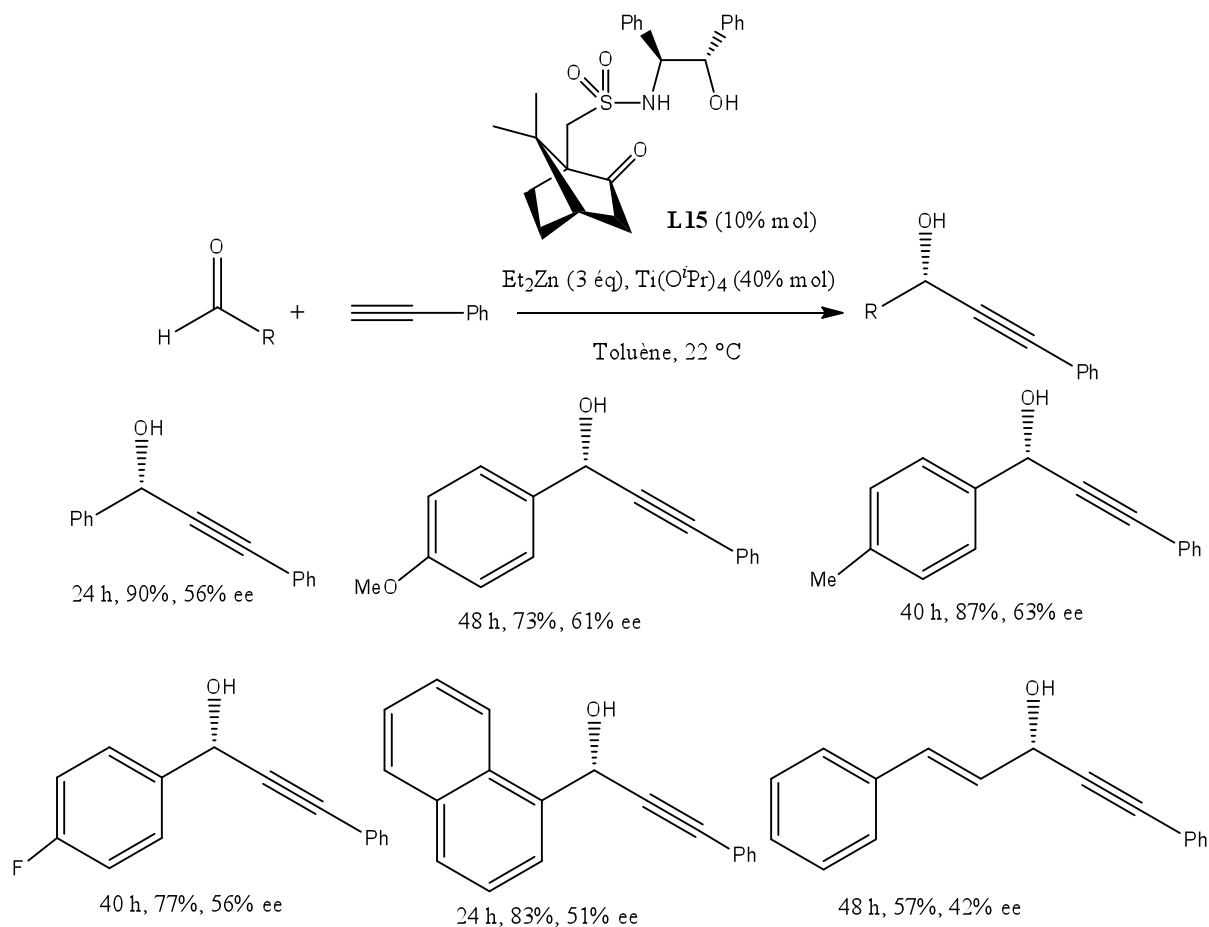


Schéma 158

¹⁹⁹ Goua, S; Ye, Z; uanga, Z; Maa, X. *Appl. Organometal. Chem.* **2010**, *24*, 374

Un autre²⁰⁰ groupe a décrit la préparation d'un ligand amino-alcool chiral **L16** très efficace dans l'addition énantiosélective d'aldéhyde (Schéma 159). Ce ligand a donné un excellent catalyseur pour les aldéhydes aromatiques, mais de très faibles énantiosélectivités ont été obtenues pour les aldéhydes aliphatiques (18 % e.e.).

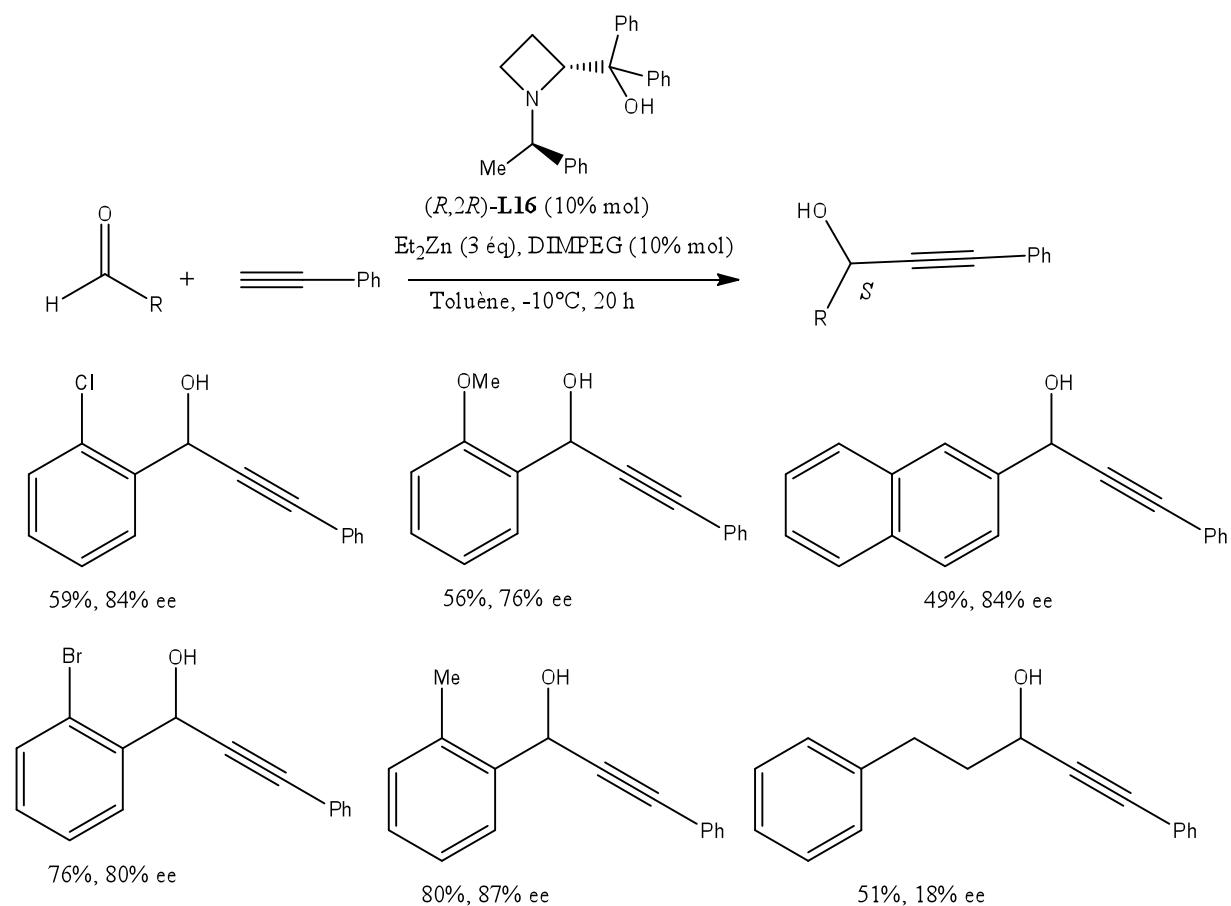


Schéma 159

Mentionnons enfin les travaux de l'équipe de Guo⁴⁸ sur l'alkynylation énantiosélective. Ils ont montré l'efficacité du ligand amino-alcool **L17** dans l'addition d'alcynes vrais sur des aldéhydes aromatiques, α , β -insaturés et aliphatiques (Schéma 160). Cette méthode conduit à des produits de façon hautement énantiosélective.

²⁰⁰ Niu, J. L; Wang, M. C; Lu, L. J; Ding, G. L ; Lu, H. J; Chen, Q. T; Song, M. P. *Tetrahedron Asymmetry*. **2009**, *20*, 2616

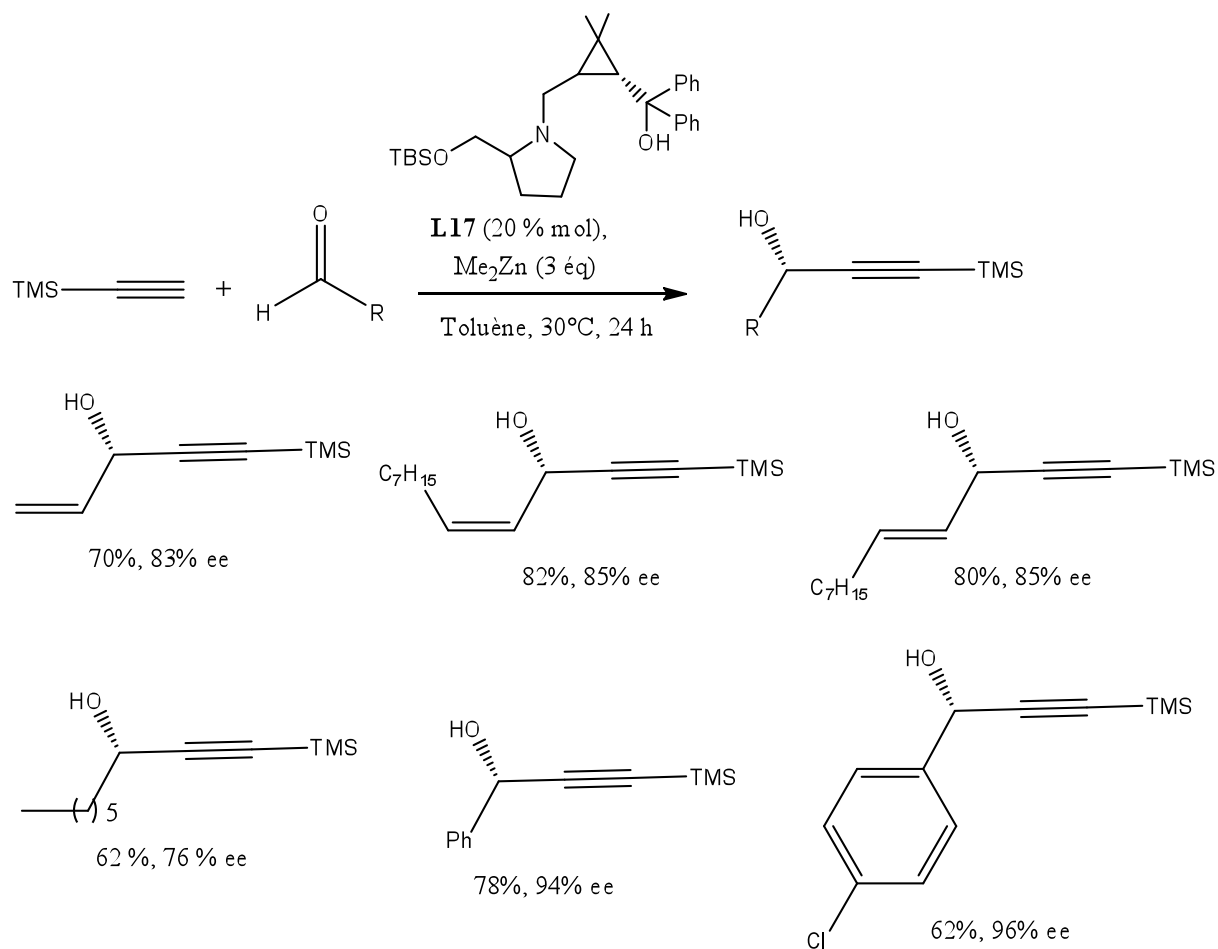


Schéma 160

L'ensemble de ces exemples donne un aperçu du développement récent de la réaction d'addition énantiosélective d'alkynylzincs sur des aldéhydes. Ces méthodes donnent des alcools propargyliques avec des rendements et des excès énantiomériques élevés.

III. Applications

L'addition énantiosélective d'alkynylzincs sur des aldéhydes est une transformation particulièrement utile pour la préparation d'alcools propargyliques chiraux qui représentent des motifs structuraux importants dans les produits pharmaceutiques et les produits naturels. Plusieurs des méthodologies exposées plus haut ont trouvé des applications dans la synthèse de produits polyacétyléniques marins déjà présentés au chapitre I. Il s'agit des méthodes de Pu (synthèse de la pétrocortyne par Curran), de Trost (synthèse de l'adociacétylène par Trost) et de Guo (synthèse du (*E*)-icos-4-en-1-yn-3-ol par Guo).

Dans la poursuite de ses travaux, Guo a aussi par exemple présenté la synthèse du falcarindiol (Schéma 161).

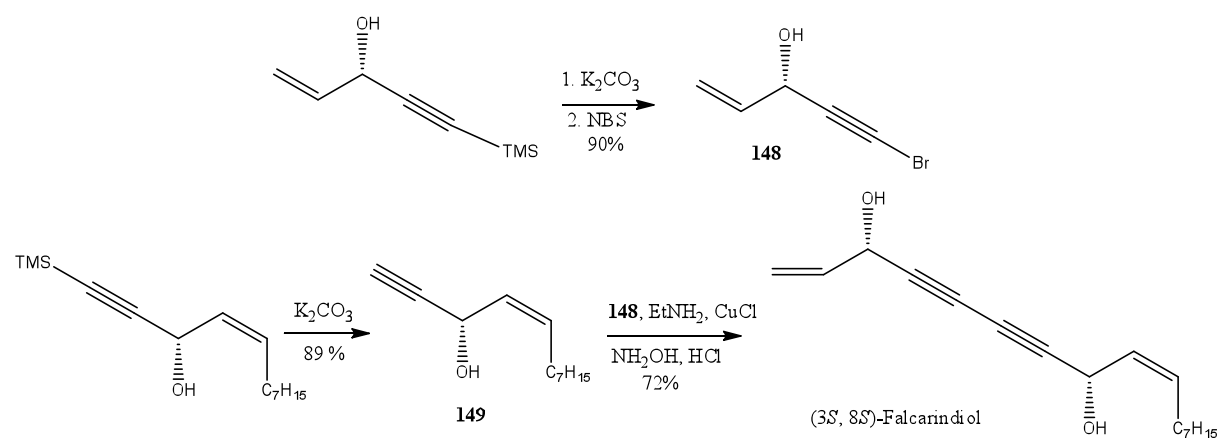


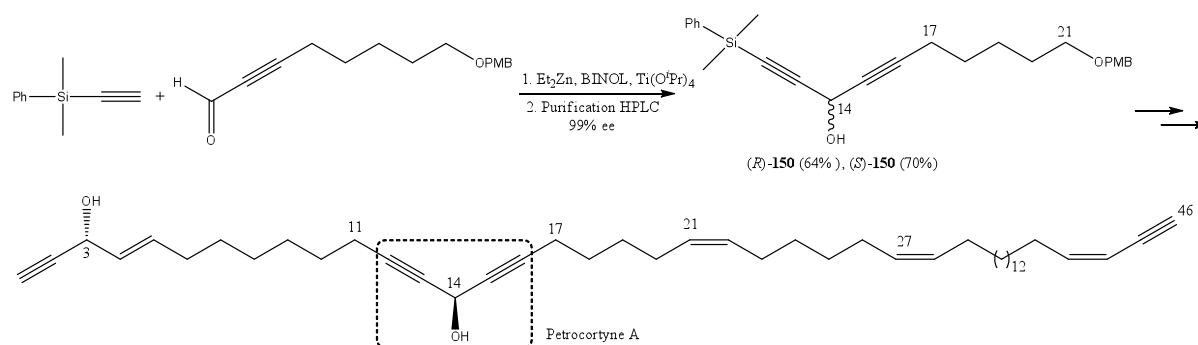
Schéma 161

Ce produit est synthétisé à partir de deux fragments. Le premier fragment est obtenu grâce à une étape d'alkynylation asymétrique (68% de rendement et 83% d'e.e.) entre le TMS acétylène et l'acroléine en présence de Me_2Zn et du ligand **L18** dans le toluène. Cette étape est suivie d'une séquence désilylation/bromation par K_2CO_3 puis le NBS. Le produit **148** est obtenu avec un excellent rendement.

Le second fragment **149** résulte d'une étape d'addition énantiosélective du TMS acétylène sur le (*Z*)-dec-2-enal (82% de rendement et 85% d'e.e.) suivi d'une déprotection par K_2CO_3 . Le couplage du fragment **148** avec le **149** conduit à la formation du falcarindiol avec un rendement de 72%.

Devant les difficultés de synthèse du centre en C_{14} de la pétrocortyne rencontrées par Curran^{27,28}, ce dernier a également choisi d'exploiter la procédure de Pu pour l'obtention du motif dialcynylcarbinole sous forme énantioenrichie (Schéma 162).

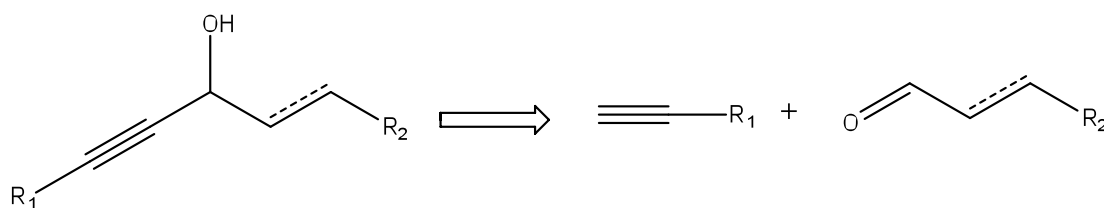
Le diméthylphénylsilylacétylène a été traité avec le Et_2Zn au reflux du toluène pendant une heure pour donner l'intermédiaire alkynylzinc. Ensuite l'aldéhyde a été ajouté au le milieu réactionnel avec le BINOL et le $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$. Les produits (*R*)-**150** et (*S*)-**150** ont été isolés avec un rendement de 64% et 70% respectivement et un excès énantiomérique de 99%.



Nous avons également souhaité nous inspirer des travaux de Pu pour la synthèse des alcényl-alcynylcarbinols correspondant au pharmacophore naturel.

IV. Résultats et discussion

Nous abordons dans cette partie nos propres travaux concernant la synthèse des deux énantiomères du (*E*)-heptadec-4-en-1-yn-3-ol, du produit naturel (*E*)-icos-4-en-1-yn-3-ol isolé de *Chribrochalina Vasculum* ainsi que d'autres analogues alcynylcarbinols simples. Nous avons envisagé ici la stratégie de synthèse basée sur l'addition asymétrique d'un fragment alcyne à deux atomes de carbone sur un aldéhyde, soit α,β -éthylénique, soit aliphatique (Schéma 163). Ces transformations ont été tentées en premier lieu dans les conditions de Carriera sans succès (voir chapitre II).



1. Synthèse de (*E*)-heptadec-4-en-1-yn-3-ol

Nous avons réalisé l'addition du TIPS acétylène sur le (*E*)-pentadec-2-enal (*E*)-**142** selon le protocole décrit par le groupe de Pu. Dans un premier temps, nous avons mis 4 équivalents de TIPS-acétylène en présence de 4 équivalents de Et_2Zn dans le toluène à reflux pour former l'acétylure de zinc. Après deux heures, nous avons ajouté à température ambiante 4 équivalents de (*S*)-BINOL, 1 équivalent de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ et le (*E*)-pentadec-2-enal (*E*)-**142** dans

l'éther diéthylique et la réaction a été laissée à température ambiante. Après purification sur colonne de gel de silice le produit (*R,E*)-**143** est obtenu avec un rendement 88% et un excès énantiomérique de 80%. Pour préparer le (*S,E*)-**143** nous avons utilisé le (*R*)-BINOL dans les mêmes conditions. L'attribution de la configuration absolue a été effectuée à partir des résultats décrits par Pu.¹⁸³ La comparaison du signe du pouvoir rotatoire avec ceux des produits déjà rapportés dans la littérature a permis de confirmer cette attribution. Les résultats sont présentés dans le schéma 164.

L'excès énantiomérique a été mesurée par analyse chromatographique chirale en phase supercritique (SFC) des carbamates de chaque produit énantiomériquement enrichi.

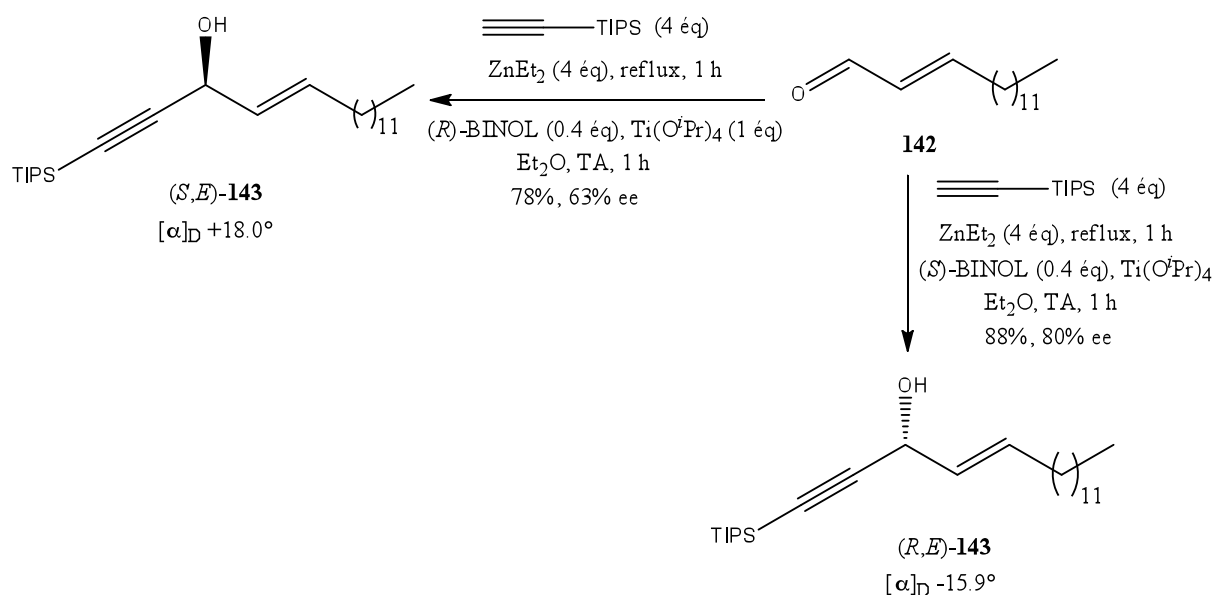


Schéma 164

Ces composés ont été caractérisés par RMN ¹H, ¹³C, IR et spectrométrie de masse. A titre d'exemple, en RMN ¹H, le proton du centre asymétrique carbinol en C₃ résonne sous la forme d'un doublet large à 4.82 ppm avec une constante de couplage de 5.7 Hz. De plus, on note les signaux des deux protons de l'oléfine de configuration *E*. L'analyse de ces signaux fait apparaître un ddt à 5.59 ppm (*J* = 15.2, 5.7 et 1.5 Hz) correspondant au proton de double liaison en C₄ et un dtd à 5.93 ppm (*J* = 15.2, 6.8 et 1.2 Hz) attribué au proton de double liaison en C₅. La RMN ¹³C montre l'apparition de deux signaux à 11.3 ppm et à 63.35 ppm correspondant aux carbones du groupement TIPS et au carbone en C₃ respectivement.

La déprotection de l'alcyne à été réalisée par 1.2 équivalents de TBAF à 0°C dans le THF pendant deux heures. Les deux produits déprotégés (*S,E*)-**140** et (*R,E*)-**140** ont été obtenus après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (schéma 165).

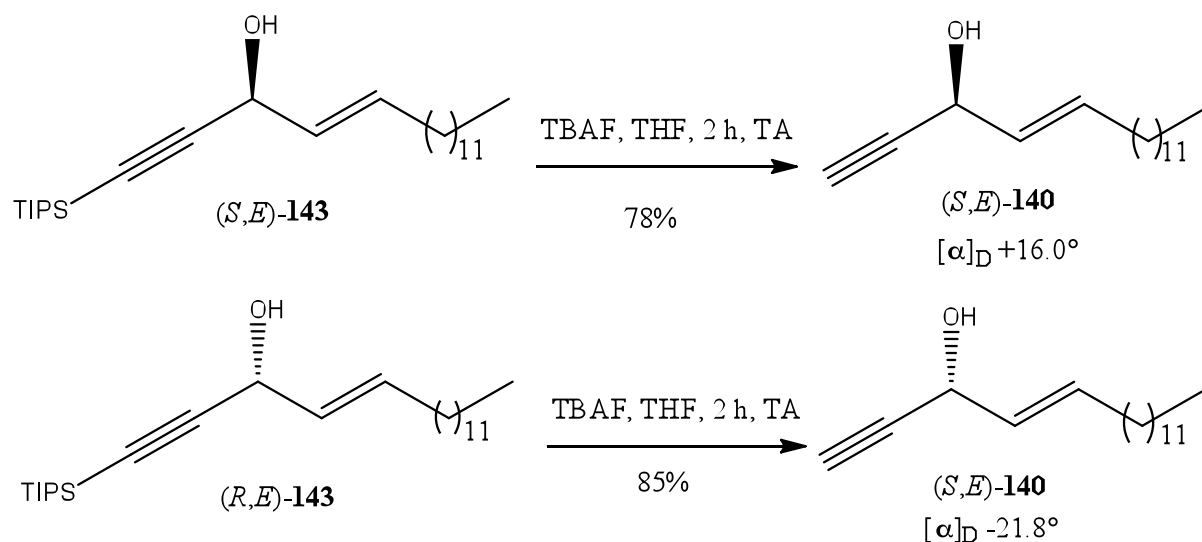


Schéma 165

Le (*R,E*)-heptadec-4-en-1-yn-3-ol (*R,E*)-**140** est obtenu avec un rendement de 85% et un pouvoir rotatoire de -21.8° . Le (*S,E*)-heptadec-4-en-1-yn-3-ol (*S,E*)-**140** est obtenu avec un rendement de 78% et un pouvoir rotatoire de $+16.0^\circ$.

La RMN ^1H confirme également la déprotection avec la disparition du signal correspondant au groupement TIPS et l'apparition d'un doublet à 2.55 ppm dû au proton de l'alcyne terminal. En ce qui concerne le proton en C_3 on remarque un déplacement à 4.83 ppm sous forme d'un doublet avec un constante de couplage de 6.1 Hz et pour les deux protons de la double liaison on trouve un dd ($J = 15.3$ et 6.1 Hz) à 5.60 ppm et un dt ($J = 15.3$ et 7.0 Hz) à 5.91 ppm correspondants au C_4 et C_5 respectivement.

2. Synthèse du (*E*)-icos-4-en-1-yn-3-ol

Les résultats obtenus au cours de la synthèse du (*E*)-heptadec-4-en-1-yn-3-ol présentés précédemment nous ont semblé particulièrement encourageant pour aborder la synthèse du (*E*)-icos-4-en-1-yn-3-ol **58**.

Nous avons envisagé une stratégie utilisant l'alkynylation de Pu pour préparer les deux énantiomères de ce produit naturel. Cette voie nécessitait de préparer l'aldéhyde α, β -insaturé

à 18 atomes de carbone pour réaliser l'addition du fragment acétylénique terminal (Schéma 166).

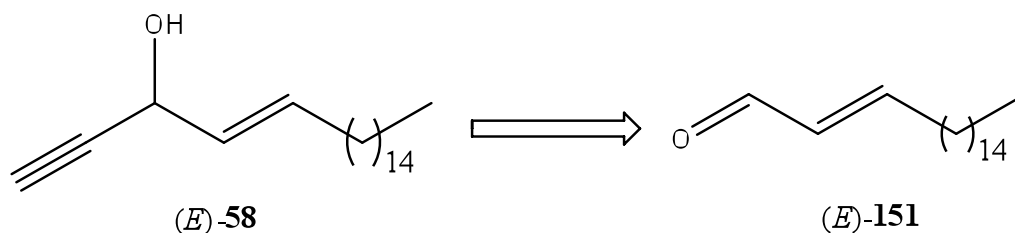


Schéma 166

Pour obtenir l'aldéhyde $(E)\text{-151}$ nous avons commencé par l'oxydation du palmitaldéhyde **152** commercial avec 1.5 équivalent de PDC dans le DCM. Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, l'aldéhyde **153** est obtenu avec un rendement de 68%. (Schéma 167).

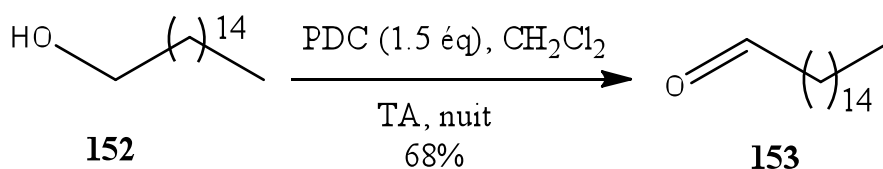


Schéma 167

Sur le spectre RMN ^1H de ce produit on trouve les signaux de la chaîne aliphatique entre 0.8 ppm à 2.37 ppm ainsi que la présence d'un triplet à 9.7 ppm avec une constante de couplage de 1.8 Hz due au proton de la fonction aldéhyde. Dans le spectre de RMN ^{13}C on remarque la présence d'un signal caractéristique à 202.98 correspondant au carbone de la fonction aldéhyde.

La formation de l'oléfine E a été réalisée par la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (Schéma 168). L'aldéhyde **153** est ainsi traité par le diéthylphosphonoacétate de méthyle après action de NaH dans le THF. Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, l'ester $(E)\text{-154}$ est isolé avec un rendement de 28%.

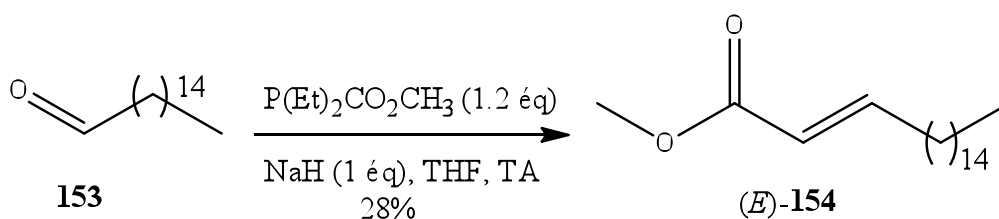


Schéma 168

La RMN du proton montre un singulet à 3.70 ppm dû aux protons de l'ester méthylique. On observe de plus des signaux caractéristiques de la double liaison : un dt ($J = 15.6$ et 1.5 Hz) à 5.80 ppm attribué au proton de l'oléfine voisin de la fonction C=O et un second dt ($J = 15.6$ et 7.2 Hz) à 6.96 ppm correspondant au proton du côté de la chaîne aliphatique. En RMN du ^{13}C , l'apparition d'un signal à 167.15 ppm atteste de la présence du groupement ester. Les deux carbones de l'oléfine apparaissent à 120.76 ppm et 149.79 ppm.

L'ester (*E*)-**154** ainsi formé a ensuite été réduit par le DIBAL dans le THF à -78°C en alcool (*E*)-**155** avec un rendement de 34% après purification. L'alcool (*E*)-**155** est ensuite oxydé par action d'un excès de $\gamma\text{-MnO}_2$ dans le DCM pour fournir l'aldéhyde (*E*)-**151**, isolé après purification avec un rendement de 73% (Schéma 169).

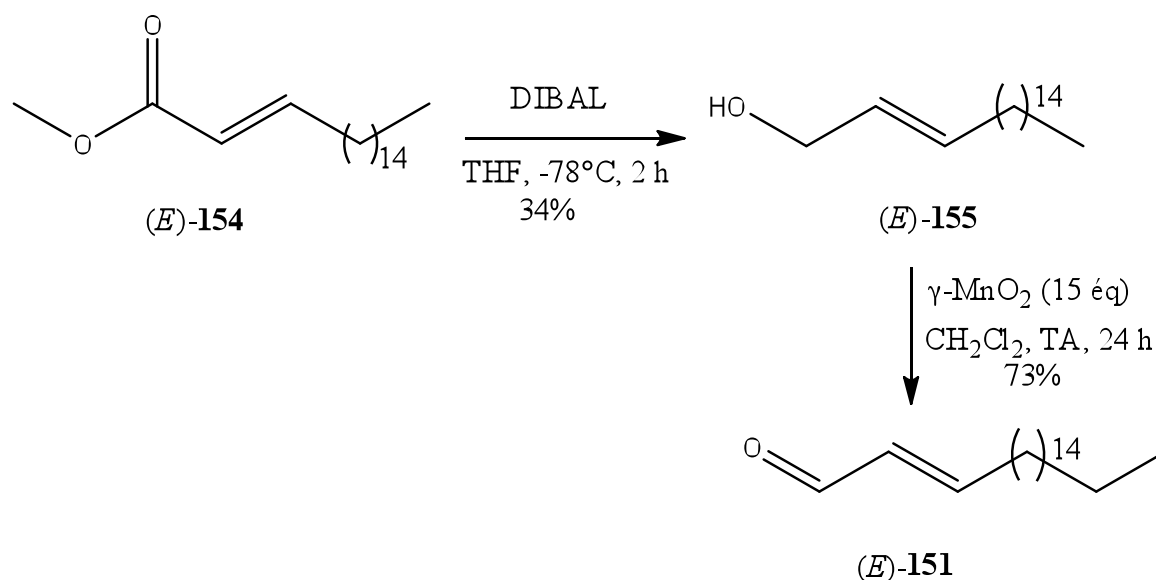


Schéma 169

Les spectres RMN des produits (*E*)-**155** et (*E*)-**151** confirment la réduction et l'oxydation. En effet, sur la RMN ^1H de l'alcool (*E*)-**155** on note la présence d'un doublet à 4.07 ppm avec une constante de couplage de 5.1 Hz caractéristique des deux protons de l'hydroxyméthyle en C_1 et dans le spectre du ^{13}C on trouve le signal correspondant à cette fonction apparaissant à 63.78 ppm. Pour le produit (*E*)-**151** on remarque sur le spectre de RMN ^1H la disparition du doublet de l'hydroxyméthyle et l'apparition d'un doublet à 9.42 ppm dû au proton de la fonction aldéhyde. Dans le spectre du ^{13}C on note la présence d'un signal à 193.52 ppm pour le carbone du carbonyle de l'aldéhyde.

L'aldéhyde (*E*)-**151** est traité comme précédemment dans les conditions d'alkynylation énantiosélective de Pu (Schéma 170) pour conduire aux produits (*R,E*)-**156** et (*S,E*)-**156** qui sont isolés par chromatographie sur colonne de gel de silice. Le (*R,E*)-**156** est obtenu avec un rendement de 76 %, un excès énantiomérique de 90 % et un pouvoir rotatoire négatif (-20.4°). Le (*S,E*)-**156** est obtenu avec un rendement de 75 %, un excès énantiomérique de 80 % et un pouvoir rotatoire positif ($+19.0^\circ$).

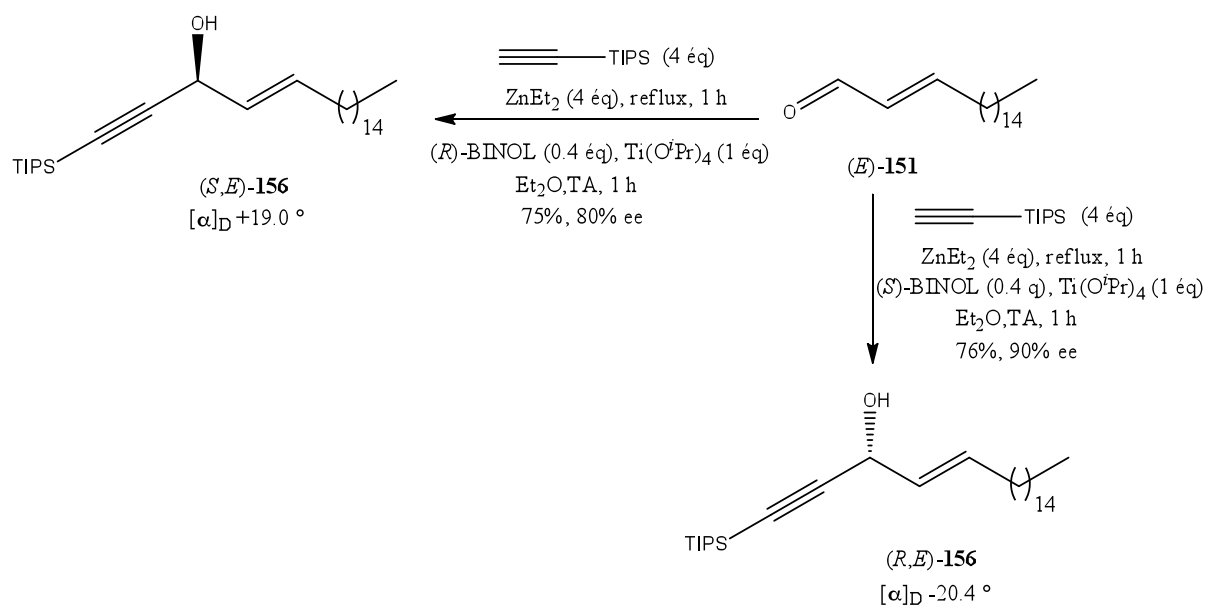


Schéma 170

On mesure un pouvoir rotatoire positif pour (*S,E*)-**156** qui confirme que nous avons bien synthétisé l'énantiomère *S* du produit naturel isolé de *Chibrochalina Vasculum* et un pouvoir rotatoire négatif pour (*R,E*)-**156**, conformément à ce qui est rapporté pour l'énantiomère synthétique *R* décrit dans la littérature.

Le signal attribué en RMN ^1H au proton en C_3 apparaît à 4.84 ppm sous la forme d'un triplet avec une constante de couplage de $J = 5.9 \text{ Hz}$. De plus, le proton de l'oléfine voisin du C_3 apparaît sous la forme d'un dd ($J = 15.3$ et 6.0 Hz) à 5.59 ppm et le proton à coté de la chaîne aliphatique résonne à 5.93 ppm sous la forme d'un dt ($J = 15.2$ et 6.8 Hz).

La dernière étape est la déprotection du groupement TIPS des deux produits (*R,E*)-**156** et (*S,E*)-**156** conduite là encore avec le TBAF dans le THF. Après purification sur colonne chaque produit est obtenu avec de bons rendements (Schéma 171).

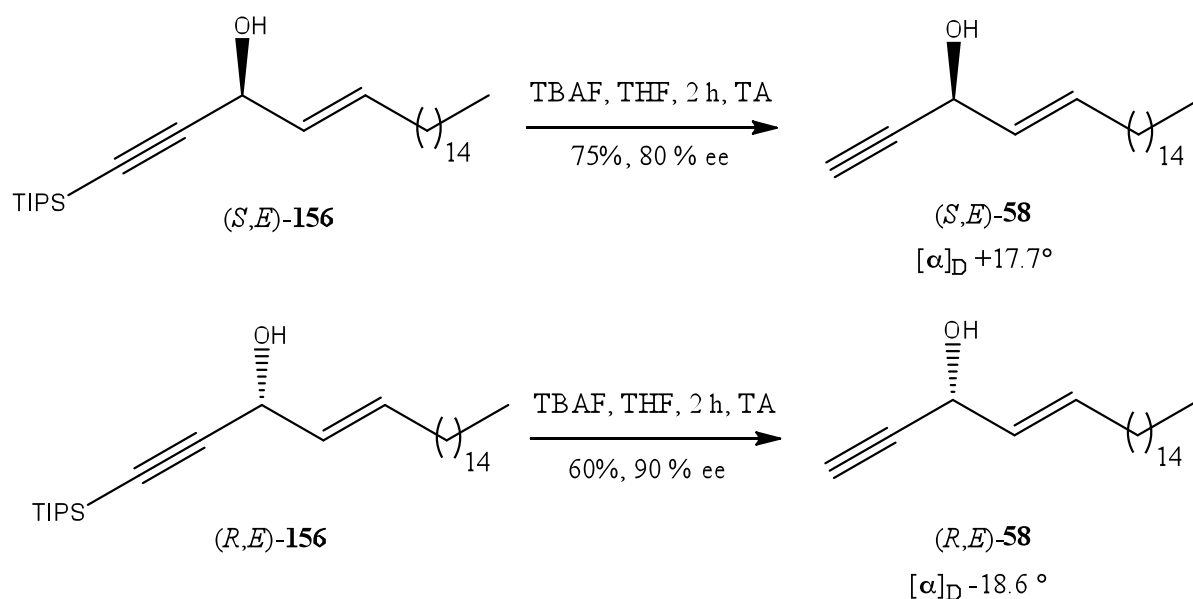


Schéma 171

Nous avons obtenu un pouvoir rotatoire de $+17.7^{\circ}$ pour le (S,E) -icos-4-en-1-yn-3-ol, une valeur en accord avec celles rapportées pour le (S,E) -icos-4-en-1-yn-3-ol isolé de *Chribrochalina Vasculum* ($+1.4^{\circ}$ à $+4.9^{\circ}$ pour Gunasekera, $+1.8^{\circ}$ à $+2.1^{\circ}$ pour Aiello et $+12.4^{\circ}$ à $+22.2^{\circ}$ pour Hallock). En revanche, nous avons mesuré une valeur de -18.6° pour le (R, E) -icos-4-en-1-yn-3-ol, un pouvoir rotatoire négatif permettant de conclure qu'il possède la configuration *R*.

La spectroscopie RMN ^1H , ^{13}C , IR et la spectrométrie de masse confirment la structure de ces deux produits naturels. Par exemple en RMN ^1H il y a un doublet à 2.55 ppm avec une constante de couplage de $J= 2.1$ Hz correspondant au proton de l'alkyne terminal, confirmant la déprotection, ainsi que le blindage de proton en C_3 observé à 4.83 ppm sous forme d'un singulet élargi. De plus, le proton de la double liaison adjacent au C_3 apparaît sous forme d'un dd ($J= 15.3$ et 6.1 Hz) et le proton voisin de la chaîne aliphatique résonne sous forme d'un dt ($J= 15.3$ et 6.7 Hz).

3. Synthèse de l'heptadec-4-yn-3-ol

Nous nous sommes intéressés à la synthèse d'un alcénylcarbinol de structure simplifiée: l'heptadec-4-en-3-ol. L'objectif de cette synthèse est de préparer une molécule analogue au produit naturel mais dans laquelle la partie alkyne terminale est remplacée par un résidu éthyle afin d'étudier l'impact de ce dernier sur l'activité biologique (Chapitre IV).

Dans un soucis d'efficacité nous avons préparé ce produit sous forme racémique par addition du bromure d'éthylmagnésium sur l'aldéhyde **142** dans le THF à -78°C. Après purification sur colonne de gel de silice, l'alcool allylique *rac*-**157** est obtenu avec un rendement de 52% (Schéma 172).

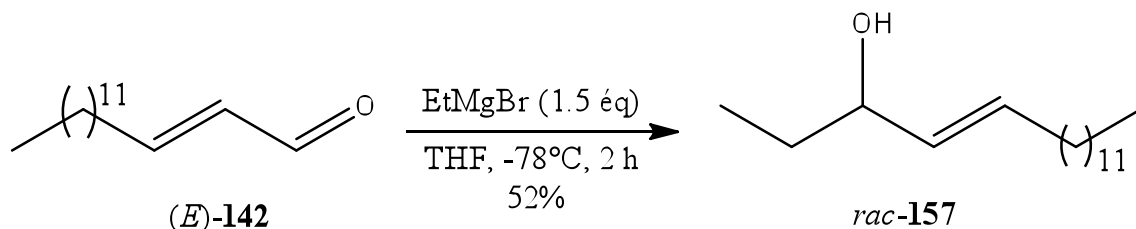


Schéma 172

Avant de préparer ce produit de manière asymétrique, nous avons choisi d'en étudier l'activité biologique sous forme racémique. Les résultats d'activité biologique de ce produit sont présentés dans le chapitre V.

4. Tentative de synthèse du (*Z*)-heptadec-4-en-1-yn-3-ol

Dans le but de poursuivre une étude des relations structure-activité, nous avons envisagé de remplacer l'oléfine *E* des produits isolés de *Chribrochalina Vasculum* par une configuration *Z*. Nous avons commencé par la synthèse du composé alcényl-alcynylcarbinol avec une chaîne à 17 atomes de carbone. La fonction alcyne du pentadec-2-yn-1-ol **99** a, dans un première temps, été réduite par le H₂ en présence de Pd/BaSO₄ dans la pyridine pour former le (*Z*)-pentadec-2-en-1-ol (*Z*)-**141** avec un très bon rendement (Schéma 173).

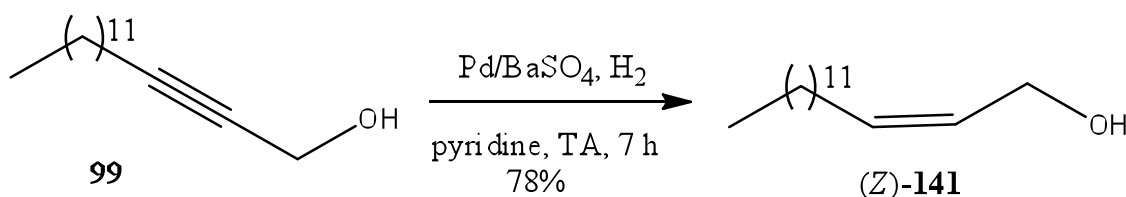
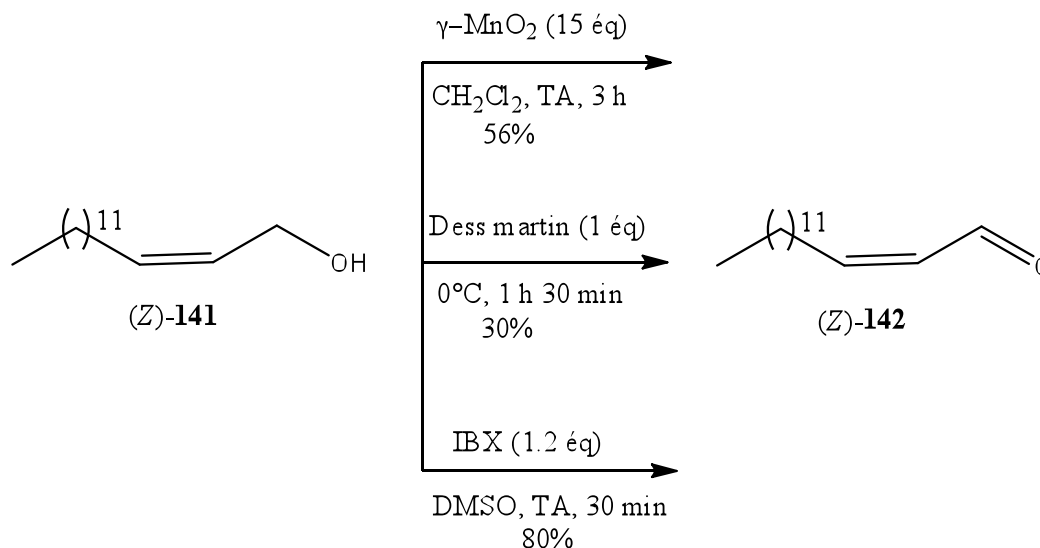


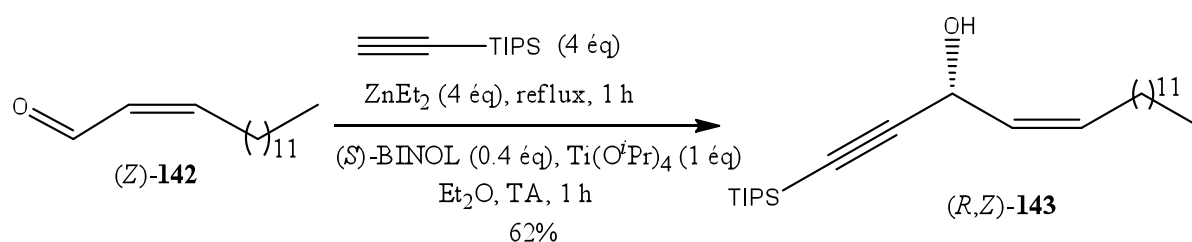
Schéma 173

En RMN du ¹H, on distingue le déblindage des deux protons de l'hydroxyméthyle en C₁ par rapport au (*E*)-pentadec-2-en-1-ol qui apparaissent sous forme d'un doublet (*J*= 5.9 Hz) à 4.15 ppm ainsi que les deux protons de la double liaison de configuration *Z* qui apparaissent sous forme d'un massif entre 5.45 ppm et 5.65 ppm.

Dans un premier temps nous avons tenté la réaction d'oxydation avec le γ -MnO₂ et obtenu l'énal dans un rapport *Z/E* proche de 54/ 46. L'oxydation par le réactif de Dess-Martin du produit (*Z*)-**141** a conduit à un produit avec une sélectivité *Z/E* de l'ordre de 93/ 7 (Schéma 174). Nous nous sommes tourné vers l'oxydation par l'IBX dans le DMSO, le rendement a été excellent avec une sélectivité *Z/E* variable de l'ordre de 93/ 7.



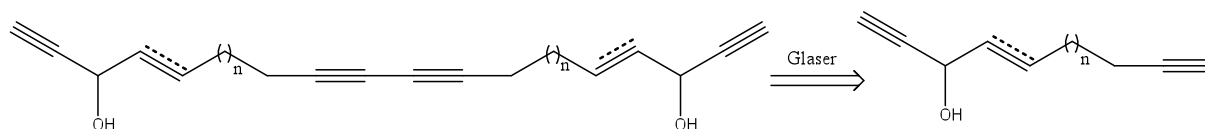
L'addition sur l'énal (*Z*)-**142** du TIPS-acétylène dans les conditions de Pu avec le (*S*)-BINOL conduit au produit (*R,Z*)-**143** obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un rendement de 62% (Schéma 175).



La proportion *Z/E* au cours de la réaction d'alkynylation dans les conditions de Pu est 87/ 13. Toutefois il nous a été impossible de séparer les deux isomère *Z/E* de (*R,Z*)-**143** par HPLC afin d'obtenir un composé de configuration *Z* exempté de trace d'isomère *E*. Des travaux sont actuellement en cours au laboratoire pour effectuer cette voie de synthèse.

5. Tentative de réaction de Glaser

Dans le but de synthétiser des nouveaux produits biologiquement actifs, nous avons tenté d'utiliser la réaction de Glaser pour construire des analogues dimériques de symétrie C_2 à partir des produits préparés précédemment.



De nombreuses conditions ont été testées. Nous avons tout d'abord choisi une réaction modèle en commençant par un essai de couplage oxydant du 2-méthylbut-3-yn-2-ol avec 1.2 équivalents de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ dans la pyridine et le méthanol. Après purification, le produit **158** est obtenu avec un rendement de 52%. (Schéma 176).

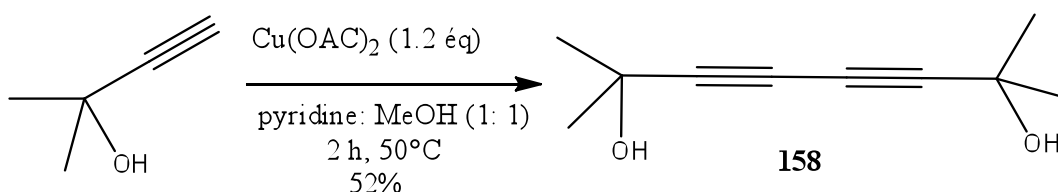


Schéma 176

Nous avons appliqué ces conditions sur le composé **106** mais aucun produit de couplage n'a été détecté (Schéma 178).

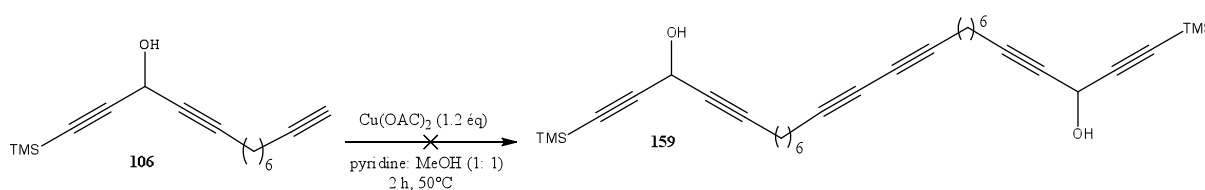


Schéma 178

Des conditions douces utilisant CuI en présence de TMEDA dans l'acétone à température ambiante ont aussi été considérées. Le produit modèle **158** a été obtenu avec un rendement de 63% mais aucun produit n'a été détecté pour la réaction de couplage oxydant de **106** (Schéma 179).

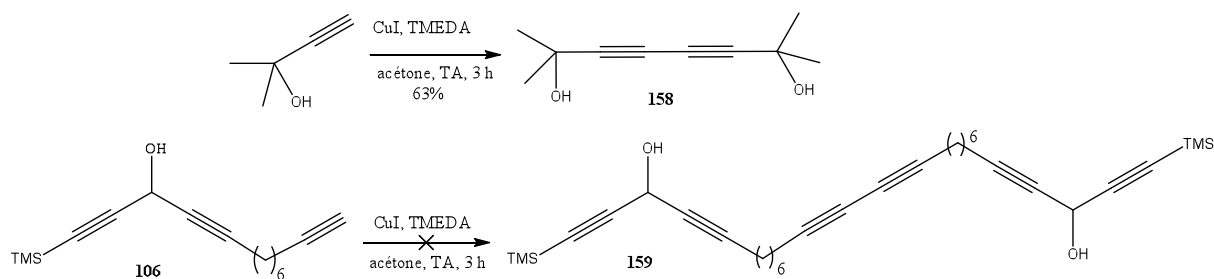


Schéma 179

Enfin, la réaction a été essayée avec 0.2 équivalent de CuCl en présence de pyridine et d'O₂. Ces conditions ont conduit à la formation du composé **158** avec un bon rendement mais n'ont pas permis d'observer la formation du dimère **159** (Schéma 180).

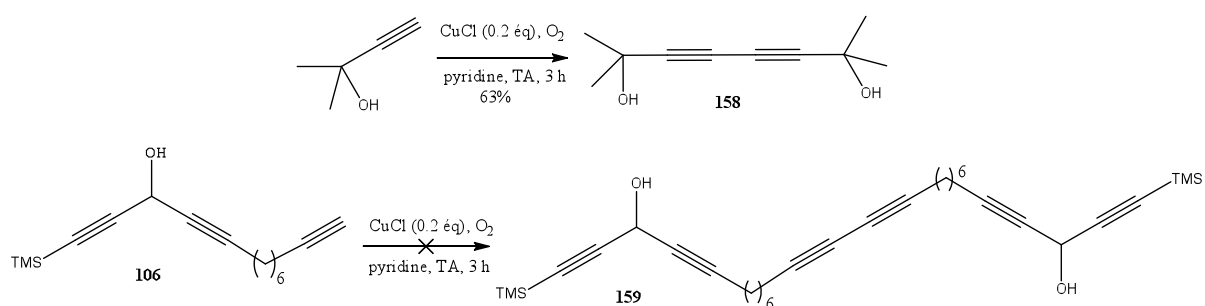


Schéma 180

Malgré le grand nombre d'essais effectués, il n'a pas été possible d'obtenir le produit **159**. Des études sont actuellement en cours au laboratoire pour faire aboutir cette voie de synthèse.

V. Conclusion

La réaction d'alkynylation dans les conditions de Pu apparaît comme une voie attractive qui facilite grandement la synthèse des alcools propargyliques de manière sélective et rapide. Nous avons donc adopté ce nouveau protocole pour la préparation des deux énantiomères de l'alcényl alcynylcarbinols naturel (*E*)-icos-4-en-1-yn-3-ol isolé de *Chribrochalina Vasculum* ainsi que des deux énantiomères de son analogue possédant une chaîne à 17 atomes de carbone. Les rendements globaux des produits synthétisés dans cette partie sont résumés dans le schéma ci-dessous (Schéma 181).

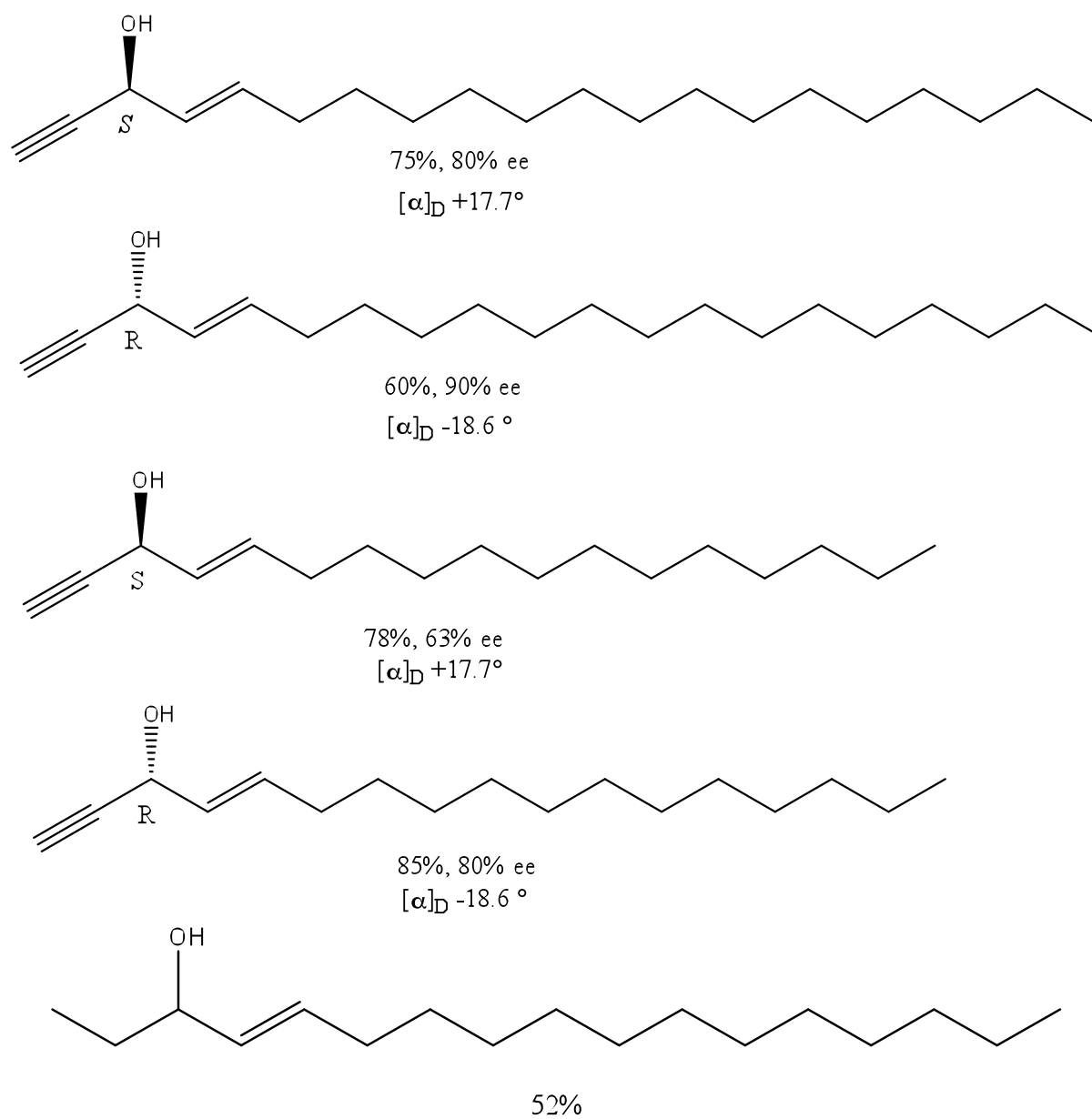


Schéma 181

Nous avons ainsi préparé une nouvelle famille de molécules chirales avec de très bons excès énantiomériques.

Chapitre V : Tests biologiques

I. Introduction

Tout au long de ce travail de synthèse organique, nous avons préparé de nombreux composés organiques. Certains sont des produits naturels, que nous savions posséder des activités biologiques, les autres sont des analogues de produits marins. L'évaluation de l'activité biologique des produits préparés sans à priori biologique est une bonne méthode pour découvrir de nouvelles substances bioactives et la recherche de nouveaux composés biologiquement actifs suscite un intérêt toujours croissant, notamment dans le domaine de la médecine.²⁰¹ Le but de notre travail était d'initier l'étude des relations structure-activité biologique dans une série à ce jour inexplorée que représentent les alcynylcarbinols à longue chaîne aliphatique. Pour ce faire nous avons suivi une approche basée sur la variation systématique de quatre paramètres à partir d'une structure prototypique inspirée d'un produit naturel isolé de *Cribrochalina vasculum*, le (*E*)-icos-4-en-1-yn-3-ol, intégrant un motif alcényl-alcynylcarbinol (AAC) caractéristique (Chapitre II) (Schéma 41).

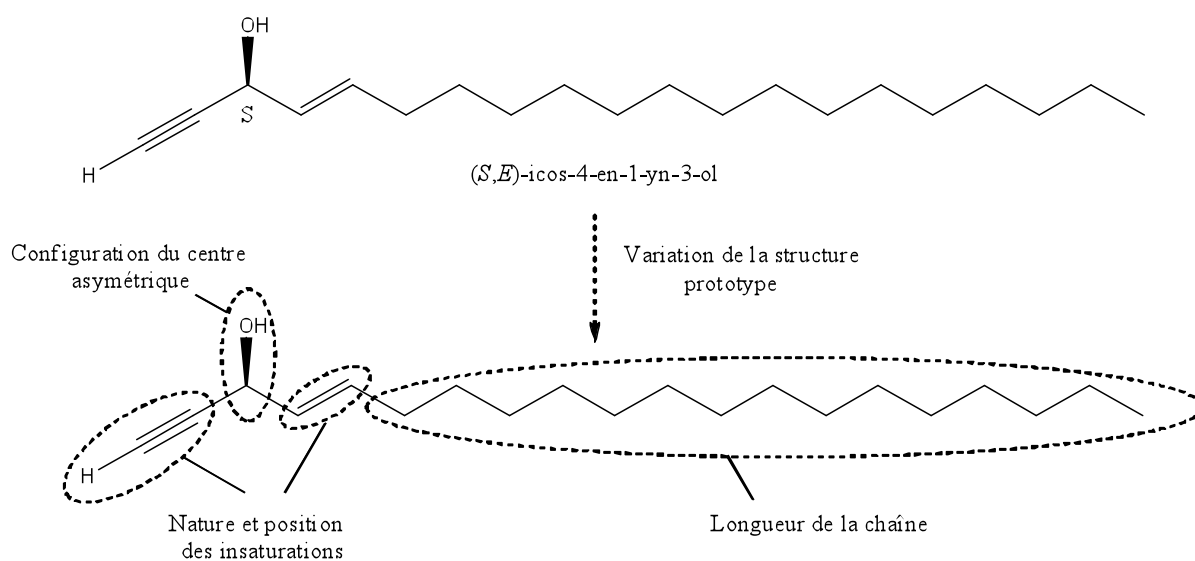


Schéma 41

Ainsi, plusieurs analogues de ce produit portant des motifs alcényl-alcénylcarbinol (AAC), alcynylcarbinol (AC), dialcénylcarbinol (DAC), des dialcynylcarbinol (DAC) ont été préparés. Nous avons synthétisé le deux énantiomères de la plupart de ces produits. Des mono-(1,2,3-triazolyl)carbinols-N-glycosylés (ATAC) ont également été obtenus en collaboration avec Mr. Mohamed Oukessou et les résultats seront présentés dans son mémoire de thèse.

²⁰¹ Hibert, M; Haiech, J. *Médecine/Sciences* **2000**, *16*, 1332

II. Rappels sur la cytotoxicité des produits *Cribrochalina vasculum*

Les éponges marines sont considérées comme une mine d'or au vu du nombre et de la diversité structurale des métabolites secondaires qu'elles produisent. Des centaines d'articles rapportent des activités biologiques diverses et variées telles que des activités anticancéreuses, antivirales, anti-inflammatoires et antifongiques.

Parmi ceux-ci, figurent les composés isolés d'éponges marines du type *Cribrochalina vasculum*. Des cytotoxicités de l'ordre de 0.31 à 4.1 μM contre les cellules leucémiques murines P388 ont tout d'abord été rapportées pour les produits à squelette en C_{20} à C_{22} .³⁷ Des activités entre 0.09 et 2.6 μM ont ensuite été décrites pour les produits supposément de configuration *R* dans le test de létalité des artémies (*Artémia Salina* ou crevettes des salines).³⁸ Enfin, des produits décrits avec la configuration *S* ont été rapportés comme possédant une cytotoxicité de l'ordre de 0.03 μM sur un panel de 60 cellules tumorales humaines du NCI, avec une activité 100 fois plus élevée contre les cellules cancéreuses du poumon (H-522) et de l'ovaire (IGROV-1).⁴⁰ Des tests ont montré récemment que la cytotoxicité d'un produit naturel, analogue à squelette en C_{38} **160** du (*S,E*)-icos-4-en-1-yn-3-ol (*S,E*)-**58**, est de l'ordre de 0.21 à 61 μM ²⁰² vis à vis des cellules ACHN, NCI-H23, HCT15 (Schéma 182). Le produit (*S,E*)-**58** a été utilisé comme structure de référence dans nos travaux.

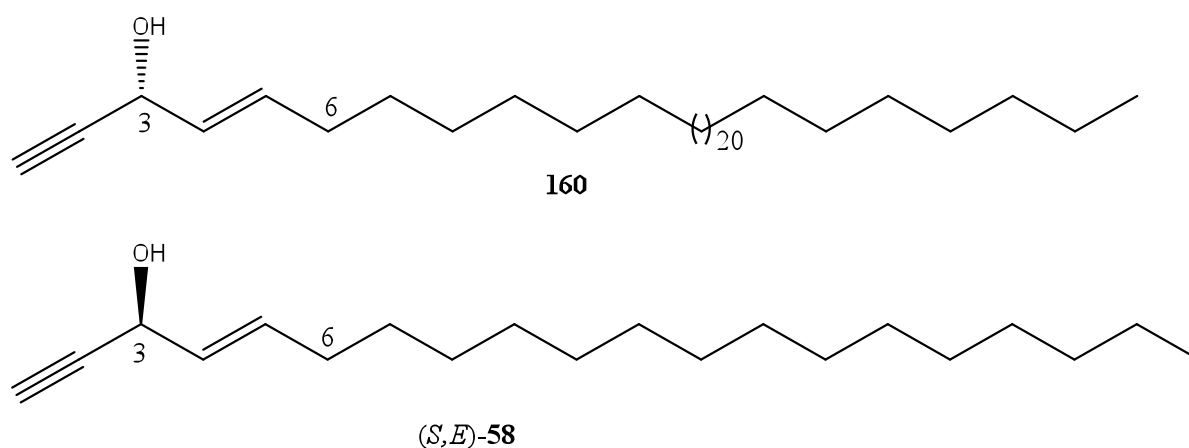


Schéma 182

²⁰² Lee, H. S; Lee, J. H; Won, H; Park, S. K; Kim, H. M; Shin, H. J; Park, H. S; Sim, C. J; Kim, H. K. *Lipids* **2009**, *44*, 71

Nous avons donc souhaité évaluer l'activité cytotoxique de l'ensemble des produits préparés. Nous avons ainsi testé la cytotoxicité vis-à-vis de plusieurs lignées cellulaires cancéreuses (HCT-116, A-375, KG-1 et A-549). Les résultats obtenus sont présentés ci-dessous.

III. Résultats obtenus

1. Test de cytotoxicité sur HTC-116

La cytotoxicité correspond à l'activité d'inhibition d'un composé sur la croissance cellulaire eucaryote. Cette activité peut être évaluée sur différentes lignées de cellules. Dans le test de cytotoxicité, on détermine le pourcentage de la prolifération cellulaire en fonction de la concentration (en μM ou nM) du produit étudié. Une courbe effet-dose caractéristique du produit est alors obtenue, de laquelle est déduite l' IC_{50} qui est la concentration en substance pour laquelle 50% des cellules sont tuées.

2. Principe du test WST-1

L'évaluation de la cytotoxicité de l'ensemble des molécules a tout d'abord été effectuée à l'ITAV de Toulouse par Valérie Lojois et Céline Frongia (Laboratoire du l'Institut des Technologies Avancés en sciences du Vivant CNRS USR 3505) sur la lignée cellulaire HTC-116 (carcinome colorectal humain). Ces expériences ont été réalisées par Frédéric Ausseil et Arnaud Samson au sein de l'unité mixte de recherche ETaC, USR-CNRS 3388, Centre de Recherche et Développement Pierre Fabre.

Le test employé est le test WST-1 dont le principe est présenté dans le schéma 183. Le réactif WST-1 (4-(3-(4-iodophényl)-2-(4-nitrophényl)-2H-5-tétrazolio)-1,3-benzène disulfonate) est un composé jaune, qui peut être réduit par la succinate déshydrogénase mitochondriale de cellules vivantes en formazan, composé cristallin bleu. Cette conversion n'a pas lieu au sein des cellules mortes.

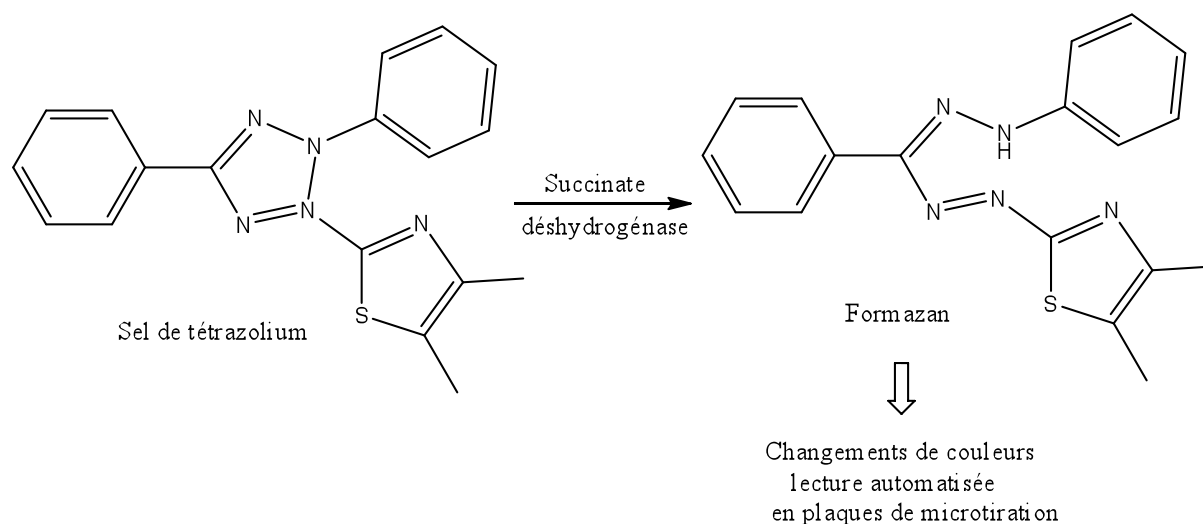


Schéma 183

3. Résultats

3000 cellules HCT-116 sontensemencées par puits dans une plaque de 96 puits. Après 24 heures, les cellules sont traitées par des concentrations allant de 10 nM à 50 μ M de composés. Après 96 heures de traitement, les cellules ont été incubées avec du réactif WST-1 (Roche) pendant 3 à 4 heures. Puis les cellules sont perméabilisées par un mélange de DMSO et d'éthanol. Les cristaux de formazan sont solubilisés et l'absorbance du milieu réactionnel, mesurée à 450 nm, est directement proportionnelle au nombre de cellules vivantes.

D'après les résultats repris dans le Schéma 184, le produit *rac*-**58** affiche une IC_{50} de 3.5 μ M contre les cellules de cancer de côlon HCT-116. Cette valeur est compatible avec les résultats décrits contre P388 pour un échantillon scalémique de *rac*-**58** isolé de *Cribrochalina vasculum*. Le (*S,E*)-**58** présente une cytotoxicité de l'ordre de 10 μ M alors que l'énantiomère (*R,E*)-**58** est cinq fois plus efficace.

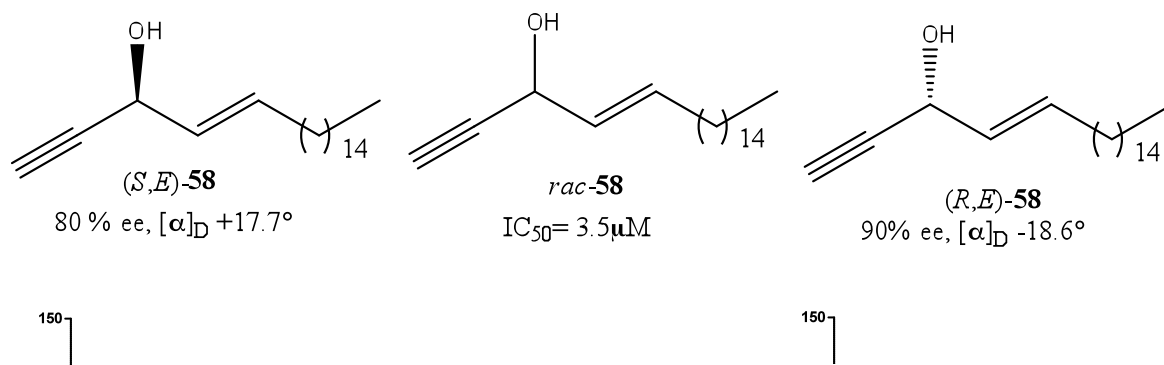


Schéma 184

L'analogue tronqué de **58** à 17 atomes de carbone présente une activité dix fois plus efficace que le produit naturel, de plus le (R,E) -**140** est dix fois plus efficace que le (S,E) -**140** (Schéma 185).

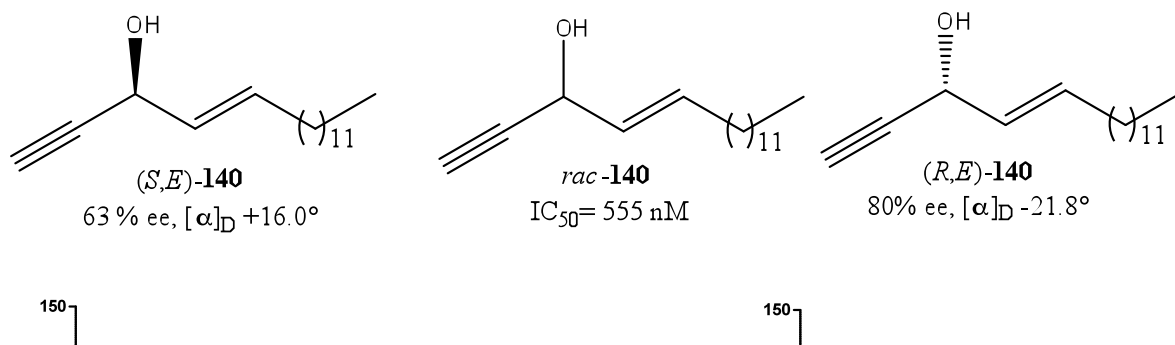


Schéma 185

Selon l'approche retenue, nous avons changé l'oléfine *E* du motif alcényl-alcynylcarbinol (AAC) par une triple liaison. Le dialcynylcarbinol (DAC) *rac*-**103** présente déjà une bonne cytotoxicité contre les cellules HTC-116 (IC_{50} 160 nM). On remarque aussi que les dialcynylcarbinol (S) -**103** et (R) -**103** sont plus efficaces que les alcényl-alcynylcarbinols en C_{20} et C_{17} . L'énantiomère (S) -**103** présente de plus une activité (IC_{50} 91

nM) 12 fois supérieure à celle de son énantiomère (*R*)-**103** (IC₅₀ 1,1 μM). On note que malgré un changement de configuration avec la série précédente due à un changement de priorité des substituant portés par le centre asymétrique, la tendance reste la même puisque le produit le plus puissant possède un groupe hydroxyle vers l'arrière lorsqu'on le dessine avec la chaîne aliphatique vers la droite (Schéma 186).

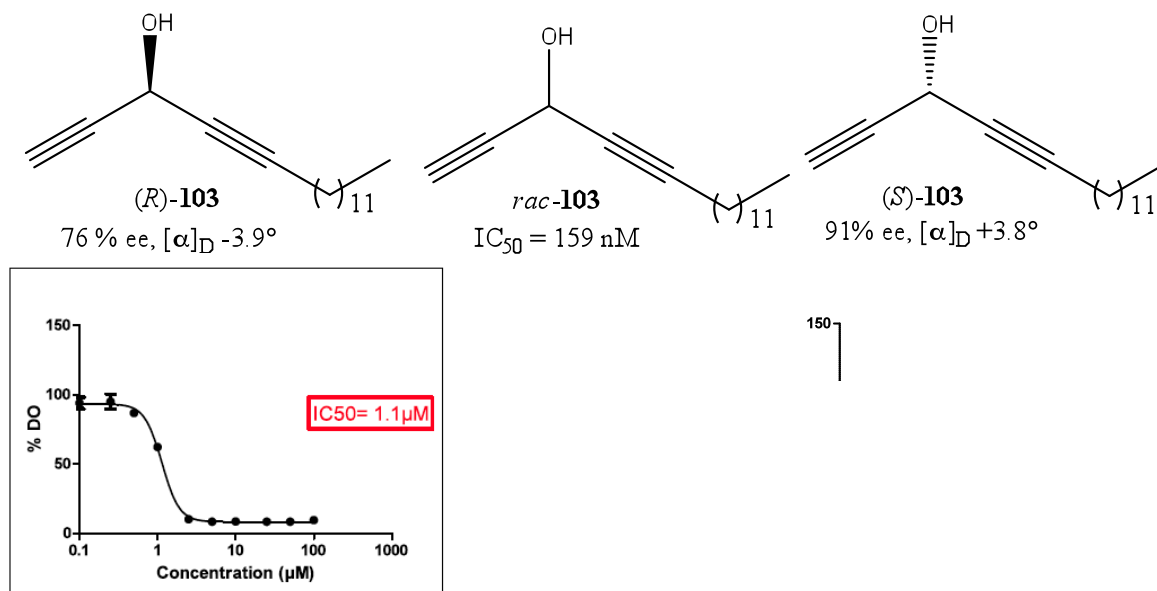


Schéma 186

L'alcényl-alcynylcarbinol **109** comportant un motif structural formellement inversé par rapport à celui du composé naturel, présente également une activité anticancéreuse très intéressante. De plus, l'énantiomère (*S*)-**109** est plus de 25 fois plus active que (*R*)-**109** (Schéma 187).

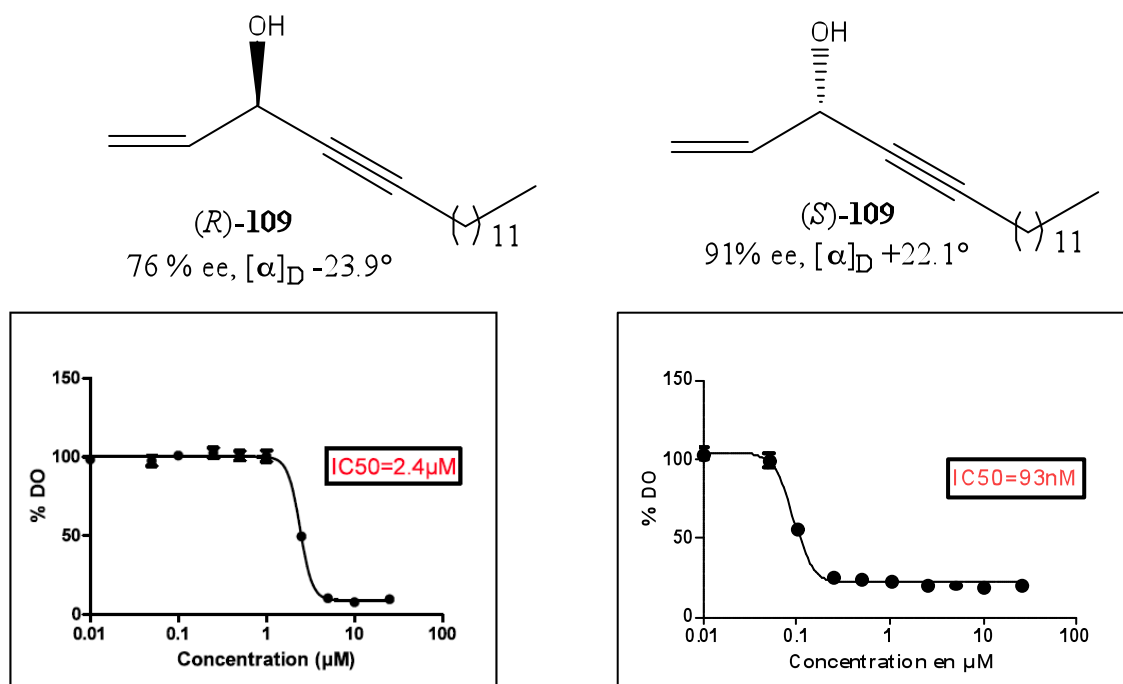


Schéma 187

Pour savoir si la présence d'un groupement alcyne adjacent au C₃ est nécessaire à l'activité, nous avons préparé le dialcénylcarbinol **110** (Schéma 188). Les activités anticancéreuses des deux énantiomères (*R*)-**110** et (*S*)-**110** sont très significatives, les IC₅₀ étant respectivement de 1.9 µM et 0.24 µM.

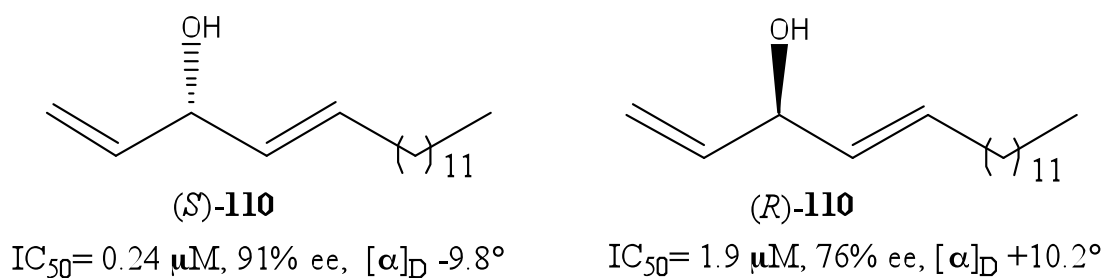


Schéma 188

Nous avons aussi évalué des analogues mono-insaturés. Le composé (*S*)-**161** (représenter aussi ce composé sur le schéma 189) a été obtenu avec un ee élevé, mais malgré cela n'a présenté aucun effet cytotoxique. Ce résultat est cohérent avec l'activité neuritogénique (stimulant la croissance de cellules neuronales) de structures analogues de type (*R*)-lembehynes.²⁰³

²⁰³ Aoki, S; Matsui, K; Wei, H; Murakami, N; Kobayashi, M. *Tetrahedron* **2002**, 58, 5417

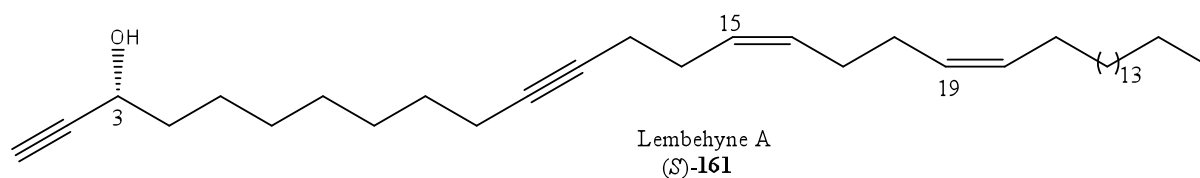


Schéma 189

Un composé racémique *rac*-158 possédant un fragment C₁-C₂ saturé s'est aussi avéré totalement inactif (Schéma 190). On peut conclure que l'activité est probablement liée à la présence de deux insaturations à côté du C₃. La présence d'un alcyne vrai aussi influence vraisemblablement l'activité car le dialcynylcarbinol (*S*)-104 n'a pas d'activité.

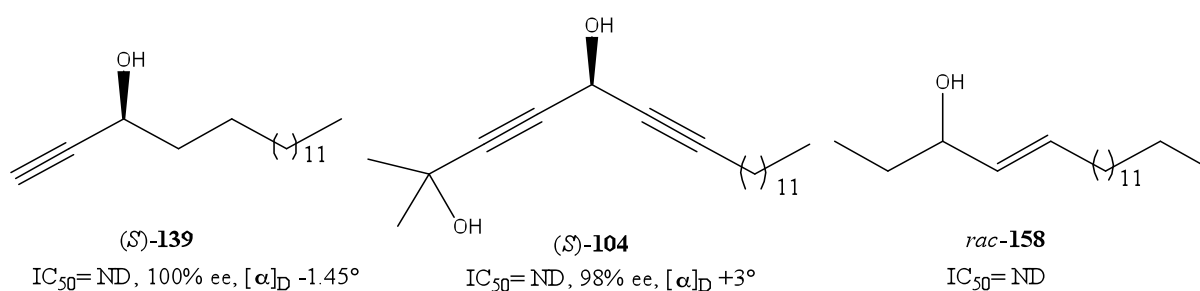


Schéma 190

Enfin, d'autres intermédiaires de mono-(1,2,3-triazolyl)carbinols-N-glycosylés (ATAC) ont été testés mais ne présentent pas d'activité significative (Schéma 191). Ce qui confirme l'idée de la nécessité de deux insaturations.

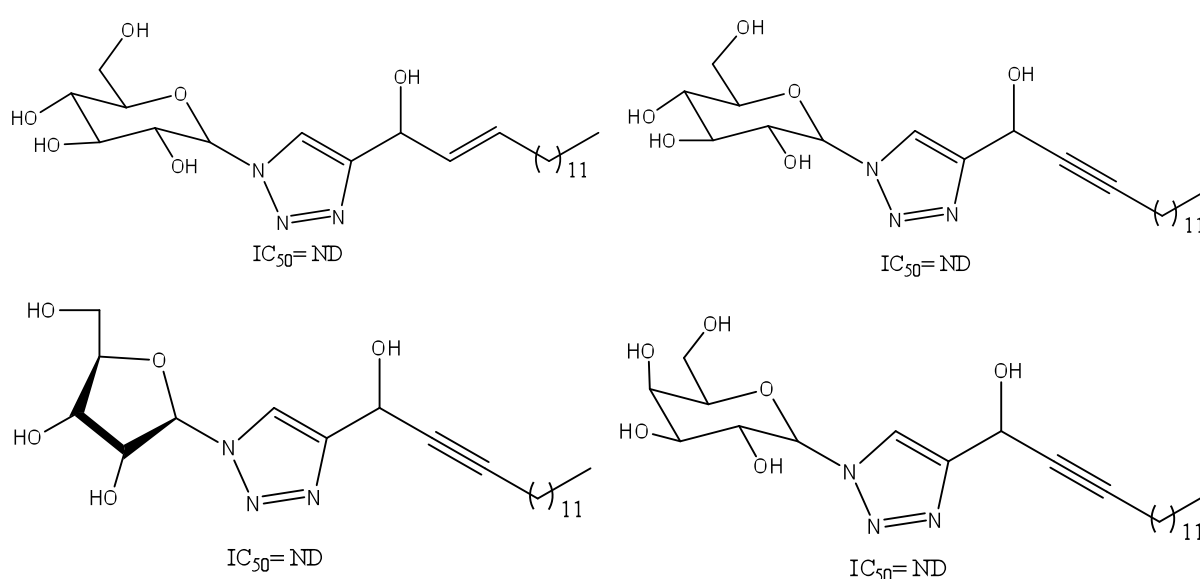


Schéma 191

IV. Evaluations biologiques vis-à-vis des cellules HTC-116, A-375, A-549 et KG-1

1. Principe du test par quantification de l'ATP

Les dérivés les plus puissants ont été évalués à 72 h contre HTC-116 et trois autres lignées de cellules cancéreuses A-375, A-549 et KG-1. Ces expériences ont été réalisées par Frédéric Ausseil et Arnaud Samson à Toulouse au sein de l'unité mixte de recherche ETaC, USR-CNRS 3388, Centre de Recherche et Développement Pierre Fabre.

Le test utilisé dans ce cas est basé sur le dosage de la quantité d'ATP des cellules qui est proportionnelle au nombre des cellules vivantes. Les cellules traitées et lysées sont incubées en présence de luciférine (Schéma 192). La mono-oxydation de cette dernière par la luciférase, en présence d'ATP et d'oxygène moléculaire produit un signal lumineux proportionnel à la quantité d'ATP présente dans les lysats cellulaires.

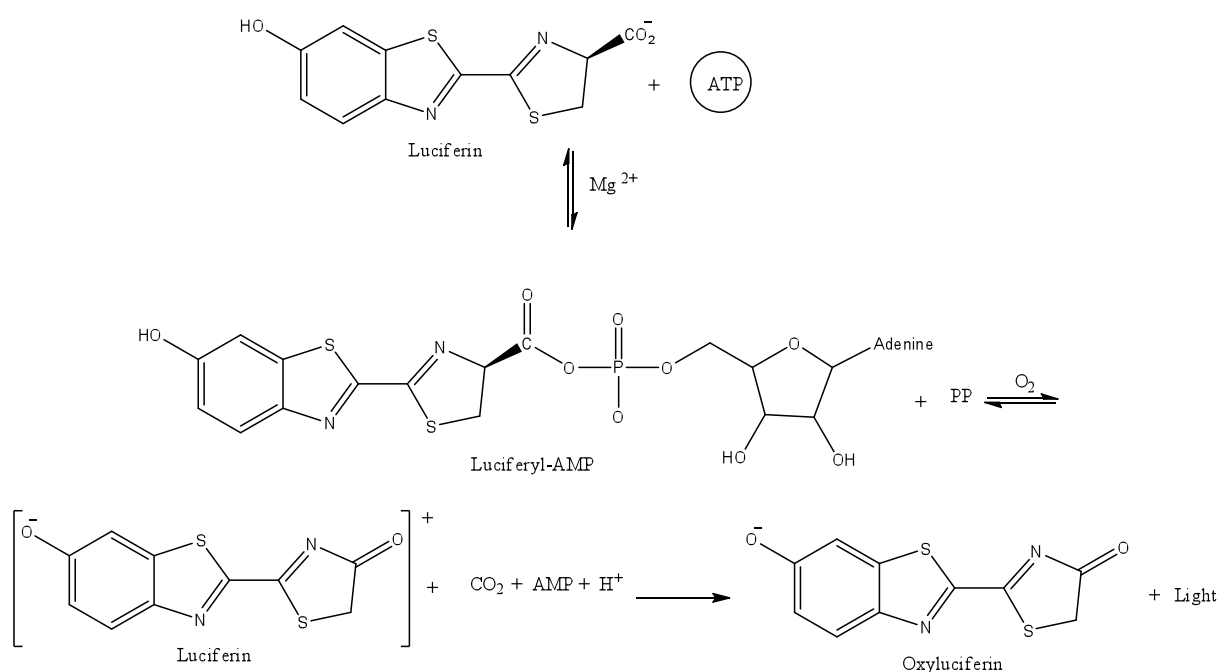


Schéma 192

2. Résultats

Toutes les cellules ont été cultivées dans des milieux contenant 2 μ M de glutamine, 50 U/ml de pénicilline/streptomycine et 1.25 μ g/ml de fungizone. Les cellules A-549 (densité 25000/ml) ont été cultivées en milieu RPMI1640 (contenant 5% de FBS). Les cellules A-375

(densité 20000/ml) ont été cultivées en milieu DMEM (contenant 10% de FBS). Les cellules HTC-116 (densité 15000/ml) ont été cultivées en milieu RMPI1640 (contenant 5% de FBS). Les cellules KG-1 (densité 20000/ml) ont été cultivées en milieu RMPI1640 (contenant 10% de FBS). Toutes les cellules sontensemencées par puits dans une plaque 96 puits et incubées pendant 24 heures avant d'être traitées par les molécules acétyléniques à des concentrations entre 1 nM à 30 µM. Après 72 heures d'incubation la viabilité des cellules a été mesurée par la méthode de quantification de l'ATP (test ATPlite, Perkin Elmer). Les valeurs des IC₅₀ ont été déterminées avec le logiciel Prism (GraphPad). Les résultats d'activité obtenus sont présentés dans le tableau 18.

Tableau 18 : L'évaluation cytotoxique contre les cellules cancéreuses à 72 heures

	(S)-103	(R)-103	(R)-110	(S)-110	(S)-109	(R)-109	(R)-140	(S)-140	(S)-58	(R)-58
Cytotoxicité à 20 h sur A-375	+	+	+/-	+	+	+/-	+/-	+	-	-
LDH 24 h sur A-375	+	+	+/-	+	+	+	+	+	-	-
Cytotoxicité à 24 h sur A-375	+	+	+/-	+	+	+/-	+	+	-	-
Cytotoxicité à 72 h sur A-375	0.1µM	-	-	0.58µM	0.31µM	-	2.2µM	0.4µM	-	100% tox à 10 ⁻⁵ M
Cytotoxicité à 72 h sur KG-1	0.2µM	1.43µM	-	3µM	1.2µM	-	1.3µM	0.35µM	-	100% tox à 10 ⁻⁵ M
Cytotoxicité à 72 h sur HTC-116	0.06µM	-	-	0.33µM	0.17µM	+/-	1.1µM	0.27µM	-	100% tox à 10 ⁻⁵ M
Cytotoxicité à 72 h sur A-549	0.36µM	-	-	1.8µM	1. µM	-	13µM	1µM	-	-
Induction apoptose 20 h	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-

Le produit naturel à squelette en C₂₀ (*S,E*)-**58** est apparu inactif alors que son analogue tronqué **140** a une activité très élevée. On remarque par ailleurs que la série de composés présentant un hydroxyle orienté vers l'arrière (lorsque la chaîne aliphatique est dessinée vers la droite) reste la plus efficace. Le composé (*R,E*)-**140** est plus puissant que l'énantiomère (*S,E*)-**140** et la valeur de IC₅₀ de (*S*)-**103**, (*S*)-**109** et (*S*)-**110** varie de 100 nM à 1.8 μM. Les meilleures cytotoxicités ont été enregistrées avec les cellules HCT-116. Le dialcynylcarbinol (*S*)-**103** présente une cytotoxicité particulièrement élevée contre la cellule HCT-116 (IC₅₀ 60 nM).

On trouve que trois facteurs influencent la cytotoxicité : la longueur de la chaîne, la configuration absolue de C₃ et la nature de l'insaturation voisine du centre C₃.

V. Conclusion

Cette étude nous a permis de mettre en évidence l'importance déterminante de la configuration absolue du centre carbinol sur la cytotoxicité de cette série de molécules. De façon remarquable, la série la plus active présente une configuration (type *R*) opposée à celle (type *S*) la plus abondamment rencontrée dans la nature. Nous avons également mis à jour trois nouveaux pharmacophores **103**, **109** et **110** possédant des activités biologiques très intéressantes (Schéma 193). Le plus actif et le plus accessible est le dialcynylcarbinol **103**, le **109** représente une forme inversée du pharmacophore naturel (quant à la position respective des deux insaturations) alors que le **110** est entièrement original.

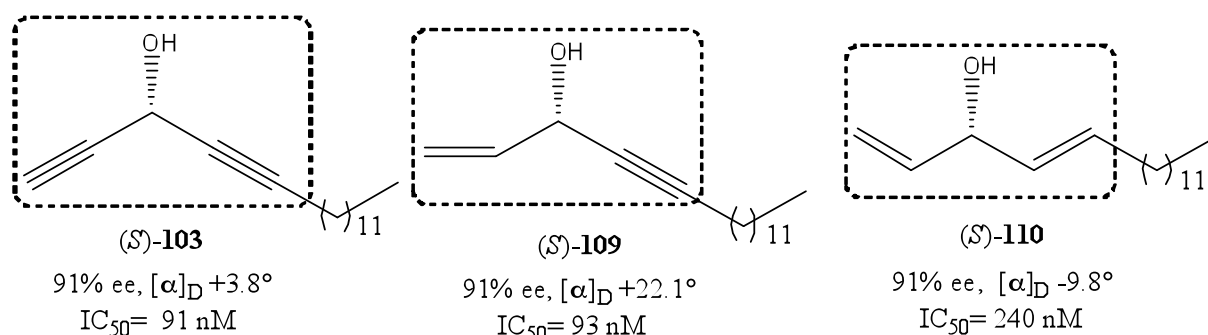


Schéma 193

Les résultats obtenus sont très prometteurs. Il sera cependant nécessaire de synthétiser d'autres analogues structuraux et d'effectuer les tests nécessaires afin d'optimiser les caractéristiques pharmacologiques en jouant notamment sur le rôle de la chaîne lipophile.

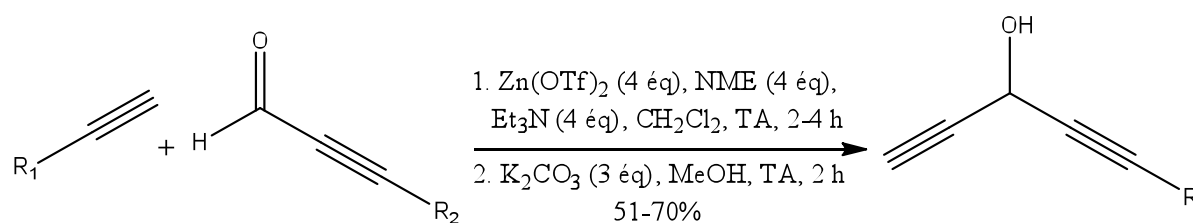
Conclusion et perspectives

I. Conclusion

Ce travail de thèse a été réalisé dans le cadre d'un programme de recherche portant sur la synthèse asymétrique d'alcools propargyliques et ses applications en synthèse de produits marins bioactifs.

Nous avons montré que la réaction de Carriera peut donner l'accès aux dialcynylcarbinols en utilisant un excès de réactifs (ZnOTf_2 , *N*-méthyléphédrine, triéthylamine et alcyne terminal) les résultats sont présentés dans le tableau 19

Tableau 19: Les dialcynylcarbinols obtenue avec la réaction d'addition énantiosélective du Carriera



Entrées	R ₁	R ₂	Rdt (%)	ee (%)	Configuration
1 ^a	-SiMe ₃	-C ₁₂ H ₂₅	61	76	<i>R</i>
2 ^a	-C ₁₂ H ₂₅ -	-SiMe ₃	57	91	<i>S</i>
3 ^b	-C ₁₂ H ₂₅ -	-SiMe ₃	50	93	<i>R</i>
4 ^c	C ₆ H ₁₂ -≡	-SiMe ₃	86	39	<i>R</i>
5 ^d	C ₆ H ₁₂ -≡	-SiMe ₃	95	58	<i>S</i>

^aZn(OTf)₂: (-)-NME: Et₃N: alcyne= 4: 4: 4: 4, ^bZn(OTf)₂: (+)-NME: Et₃N: alcyne= 4: 4: :4,

^cZn(OTf)₂: (+)-NME: Et₃N: aldéhyde= 8: 8: 8: 8, ^dZn(OTf)₂: (-)-NME: Et₃N: aldéhyde= 8: 8: 8: 8.

Le meilleur excès énantiomérique a été obtenu lors de l'addition de l'aldéhyde dérivant du TMS-acétylène sur le tétradec-1-yne (entrées 2 et 3). Le rendement élevé a été obtenu lors de l'addition de l'aldéhyde dérivant du TMS-acétylène sur le déca-1,9-diyne mais l'excès énantiomérique est faible (entrées 4 et 5).

Nous avons préparé une nouvelle famille d'alcényl-alcynylcarbinols et de dialcénylcarbinols par réduction de dialcynylcarbinols (Schéma 194).

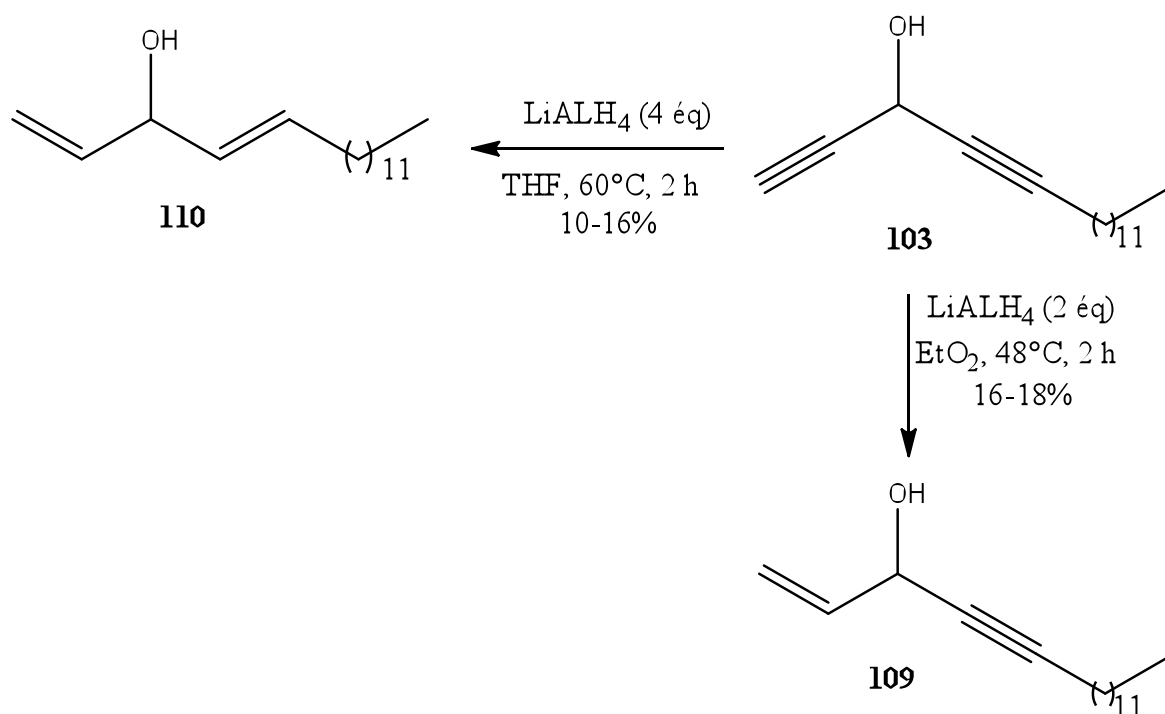
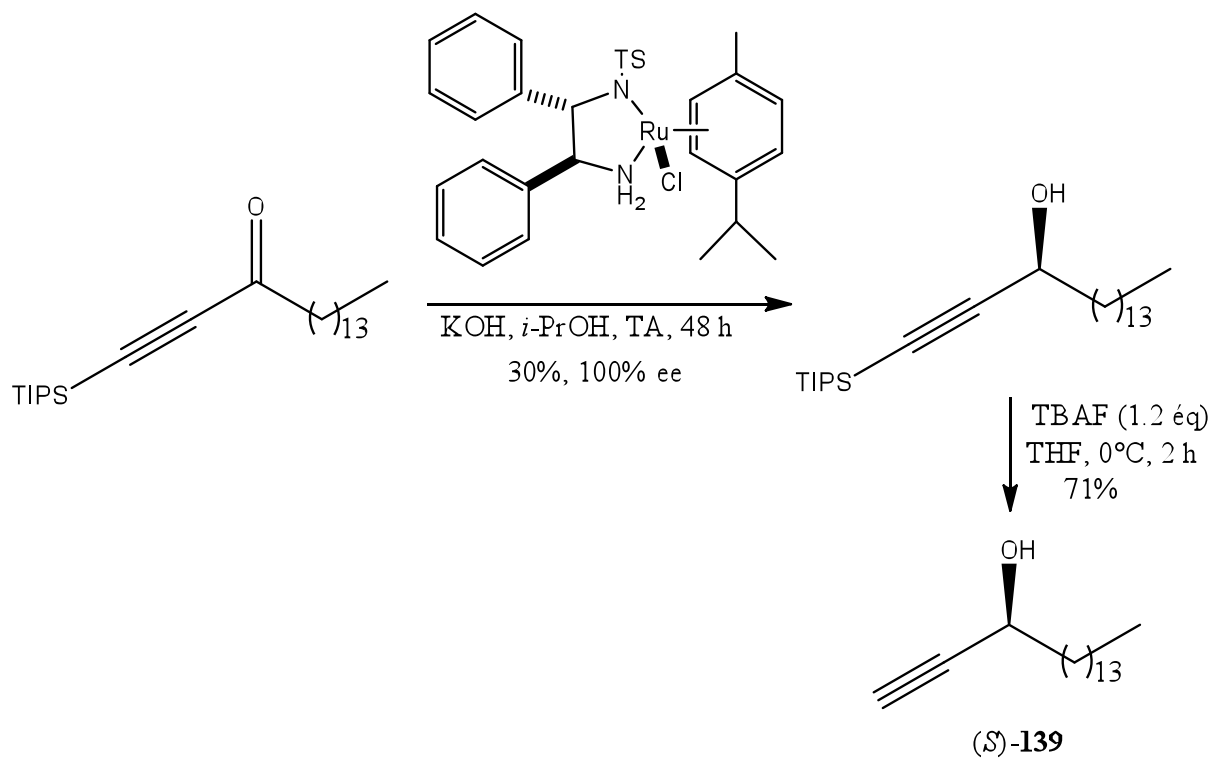


Schéma 194

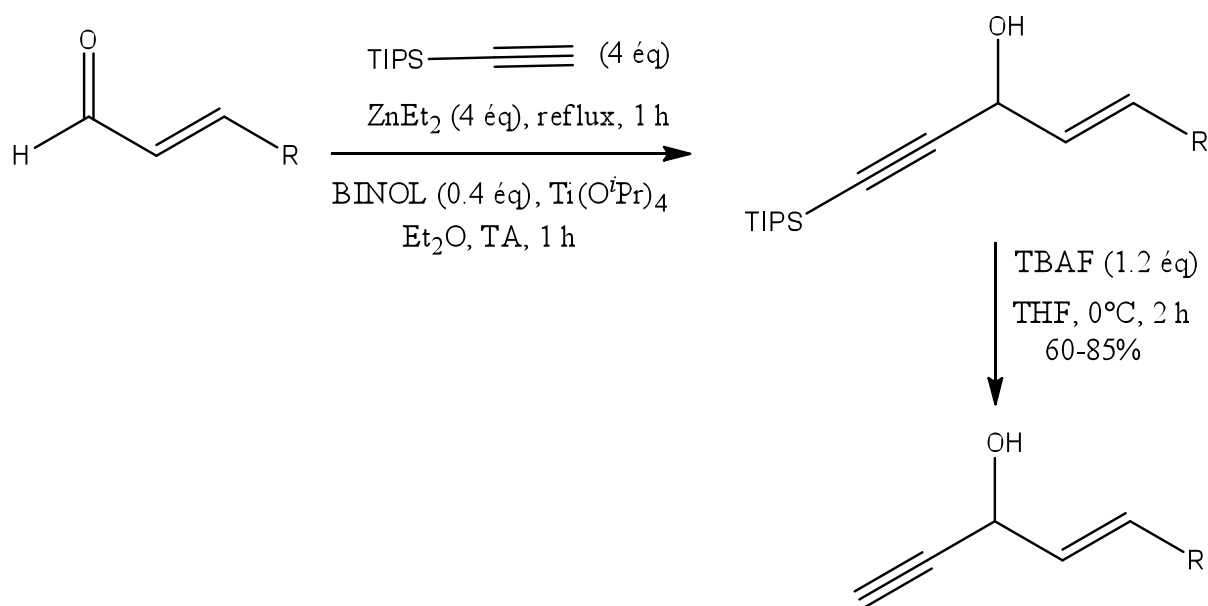
Les nouvelles conditions de la réaction de Carriera mises au point précédemment ne fonctionnent pas sur les aldéhydes aliphatiques et α,β -insaturés. Nous nous sommes donc tournés vers la réduction asymétrique par transfert d'hydrogène de Noyori (Schéma 195). La réduction d'ynones a donné un produit avec un excellent excès énantiomérique. Malgré ceci, le produit obtenu après déprotection n'est pas actif biologiquement.



Sch\u00e9ma 195

Une autre approche de l'addition asym\u00e9trique a \u00e9t\u00e9 consid\u00e9r\u00e9e pour la pr\u00e9paration des deux \u00e9nantiom\u00e8res du (*E*)-icos-4-en-1-yn-3-ol, produit naturel isol\u00e9 de l'\u00e9ponge marine *Cribrochalina vasculum* avec un squelette \u00e0 20 atomes de carbone, et de son analogue \u00e0 17 atomes de carbone. Nous avons utilis\u00e9 la r\u00e9action d'alkynylation asym\u00e9trique de Pu qui nous a donn\u00e9 les deux \u00e9nantiom\u00e8res d\u00e9sir\u00e9s avec un rendement et un exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e9rique \u00e9lev\u00e9s. Les r\u00e9sultats sont pr\u00e9sent\u00e9s dans le tableau 20

Tableau 20 : Les produits obtenus par la réaction d'addition énantiosélective de Pu

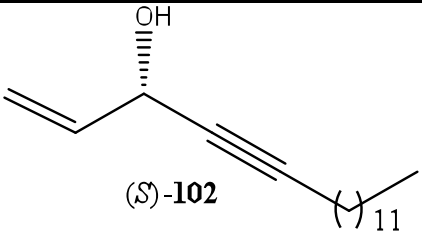
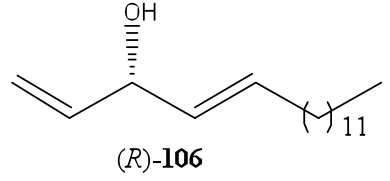


Entr\u00e9s	R	BINOL	Rdt (%)	Ee (%)	Configuration
1	-C ₁₂ H ₂₅ -	(<i>R</i>)-BINOL	78	63	<i>S</i>
2	-C ₁₂ H ₂₅ -	(<i>S</i>)-BINOL	88	80	<i>R</i>
3	-C ₁₅ H ₃₁ -	(<i>R</i>)-BINOL	75	80	<i>S</i>
4	-C ₁₅ H ₃₁ -	(<i>S</i>)-BINOL	76	90	<i>R</i>

Enfin, des tests biologiques ont \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9s sur de nombreux compos\u00e9s pr\u00e9par\u00e9s au cours de cette th\u00e8se. Les activit\u00e9s anticanc\u00e9reuses de ces produits sont tr\u00e8s int\u00e9ressantes. Le tableau 21 pr\u00e9sente les meilleurs r\u00e9sultats obtenus.

Tableau 21 : l'\u00e9valuation cytotoxiciques contre les cellules canc\u00e9reuses \u00e0 72 heures

Structure	HTC-116 ^a	HCT-116	A-375	KG-1	A-549
<p>(<i>R,E</i>)-148</p>	0.34	0.27	0.40	0.35	1.0
<p>(<i>S</i>)-59</p>	0.091	0.06	0.10	0.20	0.36

 (S)-102	0.093	0.17	0.31	1.2	1.7
 (R)-106	0.24	0.33	0.58	3.0	1.8

^aCytotoxicité contre les cellules cancéreuses HTC-116 à 96 heures

Le dialcynylcarbinol (*S*)-**103** est le plus actif et la meilleure activité de ce produit a été sur la lignée de cellules HTC-116 (IC₅₀ 60 nM) à 72 heures d'incubation, suivi de l'alcynyl-alcénylcarbinol (*S*)-**102** qui présente une forte cytotoxicité contre HTC-116 (IC₅₀ 93 nM) à 96 heures. Parmi les autres produits testés le (*R,E*)-**109** et le (*R*)-**110** présentent également une cytotoxicité intéressante.

II. Perspectives

1. Dialcynylcarbinols et réaction de Carriera

Concernant la réaction de Carriera et les dialcynylcarbinols nous allons encore faire varier la longueur de chaîne et toutes les synthèses inachevées dans ce travail seront poursuivies. Les deux axes sont donc :

- La synthèse asymétrique du dialcynylcarbinol avec des chaînes différentes pour vérifier l'influence de la partie lipophile sur l'activité biologique de ces produits (Schéma 196).

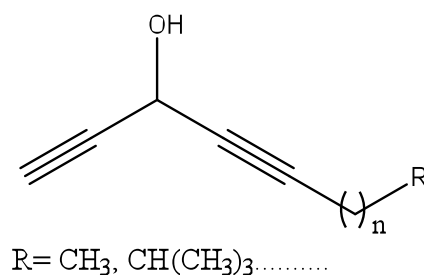


Schéma 196

- La voie d'accès aux produits **159** par la réaction de Carriera et le couplage de Glaser de **106** pour construire le dimère **162** pouvant être un composé intéressant (Schéma 197).

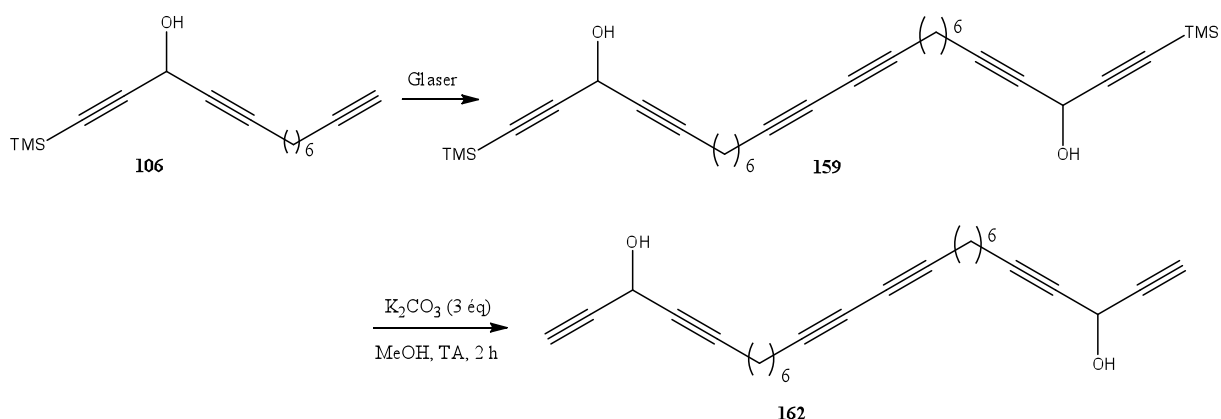


Schéma 197

2. Les alcényl-alcynylcarbinols et la réaction de Pu.

Un travail sera réalisé dans l'optique de rapporter une version des analogues de produits isolés de *Cribochalina vasculum*. Ainsi, il est envisagé de réaliser la réaction d'addition avec des aldéhydes de différentes longueurs et nature de chaîne (Schéma 198).

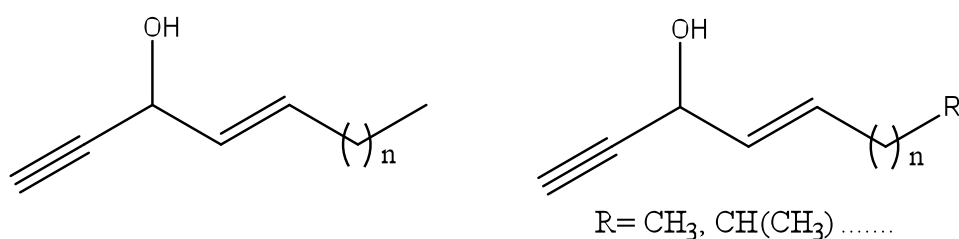


Schéma 198

La réaction d'oxydation de (Z)-pentadec-2-en-1-ol en aldéhyde (Z)-pentadec-2-en-1-al sera aussi étudiée pour construire le produit naturel (Z)-icos-4-en-1-yn-3-ol avec 20 atomes de carbone et son analogue avec 17 atomes de carbone (Schéma 199).

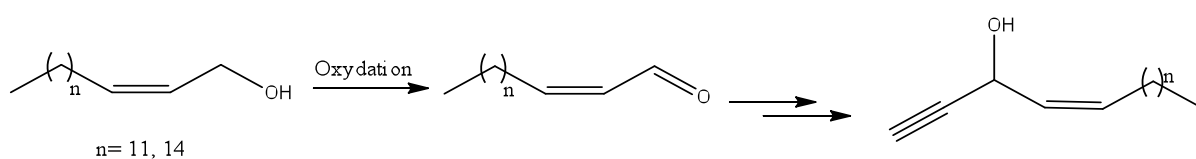


Schéma 199

3. Tests biologiques

Les résultats obtenus avec les dialcynylcarbinols, alcynyl-alcécylnylcarbinols et dialcénylcarbinols sont encourageants. Nous allons poursuivre l'étude des relations structure-activité. Il est, en particulier, prévu de tester les produits présentés dans le schéma 200 sur différentes cellules.

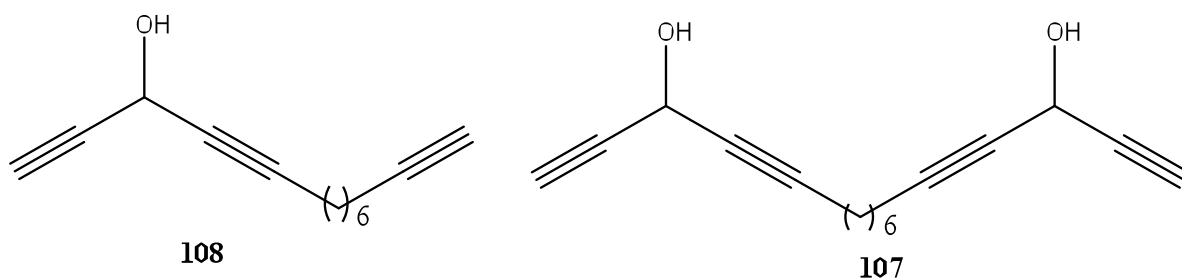


Schéma 200

Dans le cadre de la poursuite de ce travail, les activités biologiques tiennent une place importante. En effet, encouragée par les premiers résultats ayant déjà fait l'objet d'une publication, notre équipe va continuer à proposer des nouvelles structures aux biologistes afin d'optimiser les caractéristiques pharmacologiques nécessaires à l'obtention d'un candidat médicament.

Partie expérimentale

Purification des solvants et réactifs

Les solvants ont été purifiés avant emploi selon les méthodes classiques :

Le THF et l'éther ont été distillés sur sodium et benzophénone

Le dichlorométhane a été distillé sur CaH_2

Le DMF a été distillé sous pression réduite

Le toluène a été distillé sur sodium

La triéthylamine a été distillée sur CaH_2

Pour les réactions sous atmosphère inerte (argon, azote), la verrerie a été séchée à l'étuve et refroidie sous argon avant utilisation. Le tamis moléculaire a été activé par séchage à l'étuve. Sauf mention contraire les réactifs commerciaux ont été utilisés sans purification préalable.

Chromatographie

Les réactions ont été suivies par chromatographie sur couche mince (CCM) à l'aide de plaques de silice. Les plaques ont été révélées avec de l'acide phosphomolybdique en solution dans l'éthanol.

Résonance magnétique nucléaire

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés sur des spectromètres Avance-300. Le chloroforme déterré (CDCl_3) a été utilisé comme solvant. Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (ppm) en prenant comme référence le signal résiduel du solvant (CDCl_3 : 7.26 ppm). Les constantes de couplage J sont exprimées en Hertz (Hz).

Les abréviations suivantes ont été utilisées pour exprimer la multiplicité des signaux : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet). Le traitement des spectres a été réalisé grâce au logiciel MestReC.

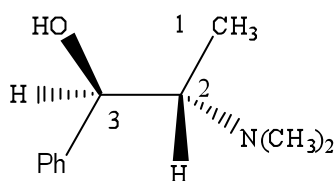
HPLC

Les analyses et séparations HPLC ont été réalisées au service de chromatographie liquide haute performance du laboratoire SPCMIB, UMR-CNRS 5068. Les colonnes analytique chirales utilisées ont été : Chiralcel OD (en phase directe normale), ChiralPak AD-

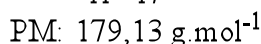
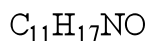
H (en phase SFC), ChiralPak AS-H (en phase SFC) et Chiralpak OD-H (en phase SFC). Les colonnes semi-préparatives utilisées ont été : C18 Sunfire (phase inverse) et 2-Etylpyridine (phase inverse).

I. Mode opératoire pour la préparation de la (-)-N-Méthyléphédrine

Le (-)- éphédrine (5.18 g, 31.3 mmol) est dissous dans un mélange de formaldéhyde (2.6 ml d'une solution aqueuse à 37%, 34.7 mmol, 1.1 éq.) et d'acide formique (6.3 ml, 188 mmol, 5.3 éq.), on laisse le mélange réactionnel réagir pendant 2h à reflux (ca. 100 °C), on extrait par l'éther et on lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Le produit est recristallisé dans l'éther ce qui permet d'isoler le (-)- N-méthyléphédrine avec un rendement de 71% (3.99 g, 22.2 mmol).



(-)-N-Methylephedrine



Aspect : Poudre blanche, $P_f = 86-88$ °C

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 0.65 (d, $^3J_{H1,H2} = 6.6$ Hz, 3H, H1) ; 2.23 (s, 6H, N(CH₃)₂) ; 2.55-2.45 (m, 1H, H2) ; 4.15 (d, $^3J_{H3,H2} = 9.7$ Hz, 1H, H3) ; 5.05 (m, 1H, OH); 7.17-7.32 (m, 5H, Harom.).

II. Mode opératoire général pour l'obtention des ynols

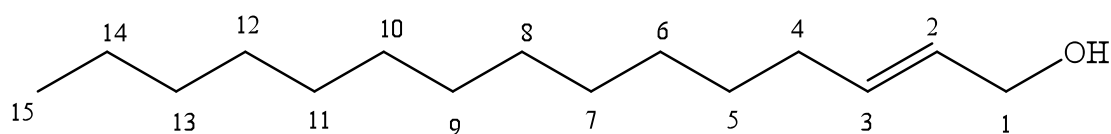
Dans un ballon séché à l'étuve et refroidi sous argon, on introduit l'alcyne et le THF (C 0.2 M) distillé. Ce mélange est refroidie à -40°C et après 10 min on ajoute le *n*-butyllithium (1.1 éq.), on laisse la réaction agitation sous argon pendant 30 min à -40°C puis on ajoute le para-formaldéhyde (5 éq.) et le mélange réactionnel est agité tous la nuit à température ambiante. Après traitement par NH₄Cl saturée et extraction à l'éther, on lave les phases organiques avec un solution aqueuse saturée de NaCl et on sèche la phase organique avec

MgSO₄. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de SiO₂ (éluant : éther / éther de pétrole, 1: 8).

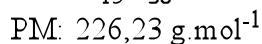
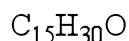
1. Synthèse du Pentadec-2-yn-1-ol (99)

Le pentadec-2-yn-1-ol a été obtenu selon le protocole général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

Tétradec-1-yne	1.00 g, 5.14 mmol
<i>n</i> -Butyllithium	2.26 ml à 2.5 M dans l'hexane, 5.65 mmol
Para-formaldehyde	772 mg, 25.7 mmol
Pentadec-2-yn-1-ol	668 mg, 2.97 mmol, Rdt : 58 %



(*E*)-pentadec-2-en-1-ol



Aspect : poudre blanche, $P_f = 41 \text{ }^\circ\text{C}$

$R_f = 0,14$ (éther/éther de pétrole, 2 : 8).

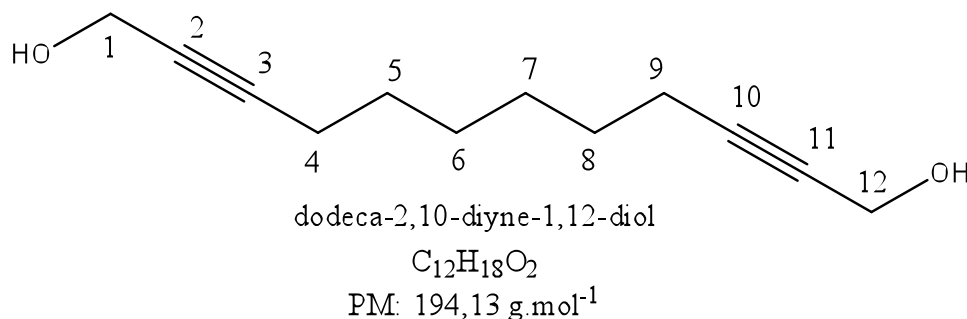
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 0.88 (t, $^3J_{H15,H14} = 6.5 \text{ Hz}$, 3 H, *H*15); 1.25-1.36 (m, 18 H, *H*6 - *H*14); 1.51 (pseudo quint., $^3J_{H5,H6} \approx ^3J_{H5,H4} \approx 7 \text{ Hz}$, 2 H, *H*5); 1.60 (m, 1 H, *OH*); 2.10 (tt, $^3J_{H4,H5} = 7.1 \text{ Hz}$, $^5J_{H4,H1} = 2.2 \text{ Hz}$, 2 H, *H*4); 4.24 (t, $^5J_{H1,H4} = 2.2 \text{ Hz}$, 2 H, *H*1).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 14.10 (*C*15); 18.71 (*C*14) ; 22.67 (*C*13); 28.57, 28.86, 29.12, 29.33, 29.50, 29.55, 29.61, 29.64 (*C*5 - *C*12); 31.89 (*C*4); 51.41 (*C*1); 78.20 (*C*2); 86.66 (*C*3).

1. Synthèse du dodéca-2,10-diyne-1,12-diol

Cette réaction conduit à la formation de deux produits, le dodéca-2,10-diyne-1,12-diol et l'undéca-2,10-diyne-1-ol, elle est effectuée suivant le protocole général de formation des ynols décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

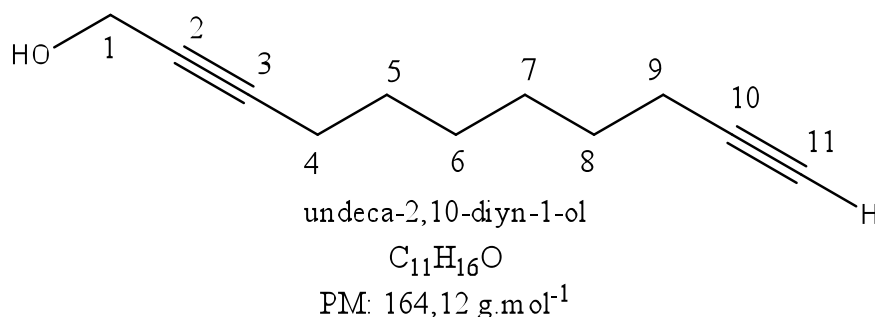
Déca-1,9-diyne	200 mg, 1.5 mmol
<i>n</i> -Butyllithium	1.0 ml, 1.65 mmol d'une solution à 1.6 M dans l'hexane
<i>p</i> -Formaldehyde	225 mg, 7.5 mmol
Dodéca-2,10-diyne-1,12-diol	123 mg, 0.63 mmol, Rdt : 42 %
Undéca-2,10-diyne-1-ol	51.0 mg, 0.31 mmol, Rdt : 20 %



Aspect : Huile jaune

R_f = 0,10 (éther/ éther de pétrole, 4 : 6)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 1.32-1.53 (m, 8 H, *H*5- *H*8); 2.19 (tt, ³*J*_{H4,H5} ou ³*J*_{H9,H8} = 6.8 Hz, ⁵*J*_{H4,H1} ou ⁵*J*_{H9,H12} = 2.1 Hz, 4H, *H*4, *H*9); 2.36 (1 s, 2 H, *OH*); 4.21 (t, ⁵*J*_{H1,H4} ou ⁵*J*_{H12,H9} = 1.9 Hz, 4 H, *H*1, *H*12).



Aspect : Huile jaune

R_f = 0,45 (éther/éther de pétrole, 3 : 7).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 1.35-1.52 (m, 8 H, H_5 - H_8); 1.92 (t, $^4J_{H_{11},H_9} = 2.4$ Hz, 1 H, H_{11}); 2.10-2.20 (m, 4H, H_4 , H_9); 4.20 (t, $^5J_{H_1,H_4} = 1.8$ Hz, 2 H, H_1).

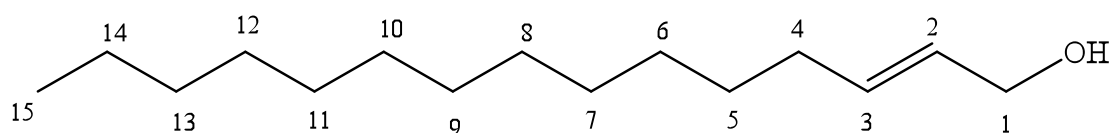
III. Mode opératoire général de réaction de réduction avec le LiAlH_4 pour l'obtention d'alcools allyliques

Le LiAlH_4 (2 éq.) est mis en solution dans de le THF anhydre (C 0.2 M), sous argon à 0°C . L'alcool propargilique est ajouté à l'aide d'une seringue et la solution est agitée à 68°C pendant 2 heures. Le mélange est ensuite versé dans une solution aqueuse saturée de NH_4Cl et la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases organiques sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl , séchées sur MgSO_4 puis le solvant est évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de SiO_2 (éluant : éther/ éther de pétrole, 1 : 9).

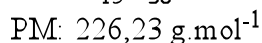
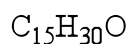
1. Synthèse du (*E*)-pentadec-2-en-1-ol ((*E*)-141)

Le (*E*)-pentadec-2-en-1-ol a été obtenu selon le protocole général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

Pentadec-2-yn-1-ol	400 mg, 1.78 mmol
LiAlH_4	135 mg, 3.56 mmol
(<i>E</i>)-Pentadec-2-en-1-ol	249 mg, 1.10 mmol, Rdt : 62 %



(*E*)-pentadec-2-en-1-ol



Aspect : poudre blanche, $P_f = 31$ - 33°C

$R_f = 0,12$ (éther/éther de pétrole, 2 : 8).

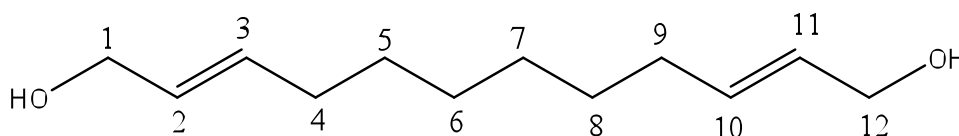
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 0.83 (t, $^3J_{H_{15},H_{14}} = 6.9$ Hz, 3 H, H_{15}); 1.23-1.39 (m, 20 H- H_{14}) ; 1.98 (pseudo q., $^3J_{H_4,H_5} \approx ^3J_{H_4,H_3} \approx 6.1$ Hz, 2 H, H_4) ; 2.68 (s, 1 H, OH); 4.05 (d, $^3J_{H_1,H_2} = 5.0$ Hz, 2 H, H_1); 5.57-5.76 (m, 2 H, H_2 , H_3).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 14.10 (C15); 22.68 (C14); 29.12, 29.18, 29.34, 29.49, 29.60, 29.63, 29.65, 29.67 (C6-C13); 31.90 (C5); 32.20 (C4); 63.86 (C1); 128.76 (C3); 133.64 (C2).

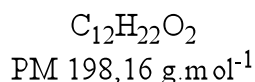
2. Synthèse de (2E,10E)-dodéca-2,10-diène-1,12-diol

Le (2E,10E)-dodéca-2,10-diène-1,12-diol a été obtenu selon le protocole général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

Dodéca-2,10-diyne-1,12-diol	50.0 mg, 0.26 mmol
LiAlH_4	40.0 mg, 1.04 mmol
(2E,10E)-dodéca-2,10-diène-1,12-diol	32.0 mg, 0.16 mmol, Rdt: 62 %



(2E,10E)-dodeca-2,10-diene-1,12-diol



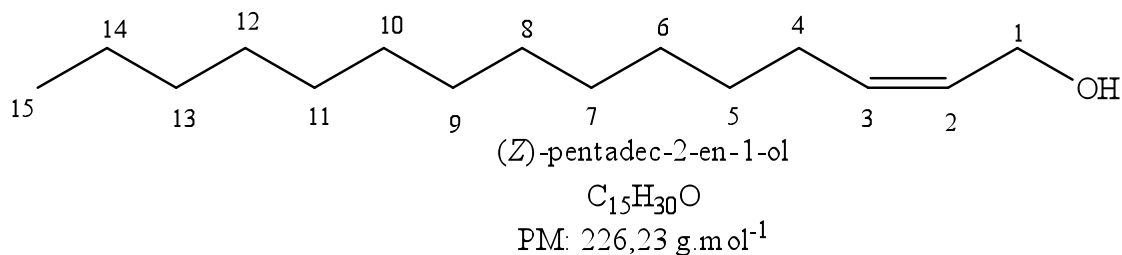
Aspect : Huile jaune

$R_f = 0,14$ (éther/éther de pétrole, 4 : 6).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) : 1.24-1.38 (m, 8 H, H5- H8); 1.61 (l s, 2 H, OH); 2.02 (pseudo q, $^3J_{\text{H4,H3}} \approx ^3J_{\text{H4,H5}}$ ou $^3J_{\text{H9,H11}} \approx ^3J_{\text{H9,H8}} \approx 6.0$ Hz, 4 H, H4, H9); 4.06 (d, $^3J_{\text{H1,H2}}$ ou $^3J_{\text{H11,H12}} = 4.7$ Hz, 4 H, H1, H12); 5.50-5.75 (m, 4 H, H2, H3, H10, H11).

IV. Synthèse du (Z)-pentadec-2-en-1-ol ((Z)-141)

A température ambiante, le pentadec-2-yn-1-ol (115 mg, 0.51 mmol) puis le Pd/BaSO_4 (15.0 mg à 5% en Pd) est ajoutée à la pyridine (10 ml). Après plusieurs cycles de purge vide/ N_2 le milieu réactionnel est placé sous atmosphère d' H_2 puis est agité à température ambiante pendant 7 heures. Après concentration, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther/éther de pétrole, 1: 9) ce qui permet d'isoler le produit avec un rendement de 78 % (90.0 mg).



Aspect : Huile incolore

$R_f = 0,33$ (éther/éther de pétrole, 2 : 8).

RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 0.85 (t, $^3J_{H_{15},H_{14}} = 6.9$ Hz, 3 H, H_{15}); 1.20-1.35 (m, 20 H, $H_5 - H_{14}$) ; 2.00-2.07 (m, 2 H, H_4) ; 4.15 (d, $^3J_{H_1,H_2} = 5.9$ Hz, 2 H, H_1); 5.45-5.65 (m, 2 H, H_2, H_3).

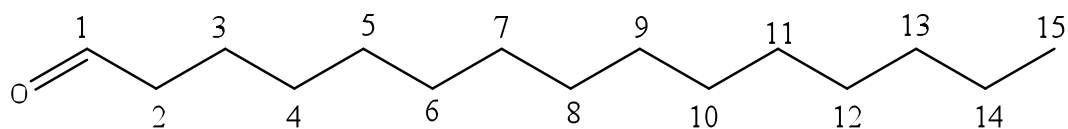
V. Mode opératoire général de la réaction d'oxydation avec le PDC

On dissout l'alcool et le PDC (1.5 éq.) dans le dichlorométhane (C 0.2 M) puis on agite à température ambiante pendant une nuit. Le milieu est filtré sur célite, puis le produit brut purifié sur colonne de gel de SiO₂ (éluant : éther / éther de pétrole, 1 : 9).

1. Synthèse du pentadécanal (136)

Le pentadécanal a été obtenu selon le protocole général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

Pentadécan-1-ol	1.00 g, 4.38 mmol
PDC	2.46 g, 6.57 mmol
Pentadécanal	674 mg, 2.98 mmol, Rdt : 68%



pentadecanal
 $C_{15}H_{30}O$
 PM: 226,23 g.mol⁻¹

Aspect : Huile incolore

R_f = 0,64 (éther/ éther de pétrole, 2 : 8).

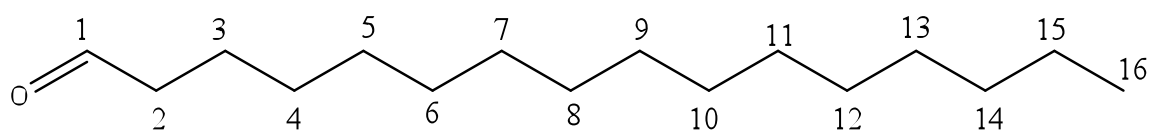
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 0.85 (t, $^3J_{H_{15},H_{14}} = 6.4$ Hz, 3 H, H_{15}); 1.10-1.32 (m, 22 H, H_4-H_{14}); 1.58 (pseudo quint., $^3J_{H_3,H_4} \approx ^3J_{H_3,H_2} \approx 7.2$ Hz, 2 H, H_3); 2.37 (td, $^3J_{H_2,H_3} = 7.3$ Hz, $^3J_{H_2,H_1} = 1.8$ Hz, 2 H, H_2); 9.7 (t, $^3J_{H_1,H_2} = 1.8$ Hz, 1 H, H_1).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 14.08 (C_{15}); 22.06 (C_{14}); 22.66 (C_{13}); 29.14, 29.33, 29.40, 29.55, 29.63, 29.66 (C_4-C_{12}); 31.90 (C_3); 43.89 (C_2); 202.98 (C_1).

VI. Synthèse du palmitaldéhyde (153)

Le palmitaldéhyde a été obtenu selon le protocole général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

Hexadécan-1-ol	1 g, 4.12 mmol
PDC	2.32 g, 6.18 mmol
Palmitaldéhyde	643 mg, 2.67 mmol, Rdt : 65 %



palmitaldehyde
 $C_{16}H_{32}O$
 PM: 240,25 g.mol⁻¹

Aspect : Huile incolore

R_f = 0,41 (éther/ éther de pétrole, 3 : 7).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 0.85 (t, $^3J_{H_{16},H_{15}} = 6.4$ Hz, 3 H, H_{16}); 1.23-1.26 (m, 24 H, H_4-H_{15}); 1.6 (pseudo quint., $^3J_{H_3,H_4} \approx ^3J_{H_3,H_2} \approx 7.2$ Hz, 2 H, H_3); 2.34 (td, $^3J_{H_2,H_3} =$

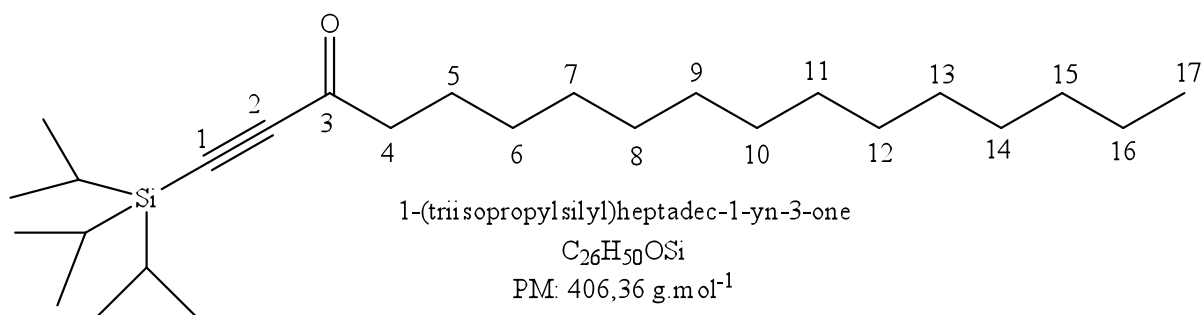
7.4 Hz, $^3J_{H_2,H_1} = 1.9$ Hz, 2 H, *H2*); 9.7 (t, $^3J_{H_1,H_2} = 1.9$ Hz, 1 H, *H1*).

RMN $^{13}C\{^1H\}$ (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 14.08 (C16); 22.06 (C15); 22.67 (C14); 29.14, 29.33, 29.40, 29.55, 29.62, 29.66 (C4 - C13); 31.91 (C3); 43.89 (C2); 202.98 (C1).

VII. Synthèse de la 1-(triisopropylsilyl)heptadec-1-yn-3-one (TMS-138)

Le 1-(triisopropylsilyl)heptadec-1-yn-3-ol a été obtenu selon le protocole général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

1-(Triisopropylsilyl)heptadec-1-yn-3-ol	220 mg, 0.54 mmol
PDC	299 mg, 0.80 mmol
1-(Triisopropylsilyl)heptadec-1-yn-3-one	155 mg, 0.38 mmol, Rdt : 70 %



Aspect : Huile incolore

$R_f = 0.72$ (éther /éther de pétrole, 2 : 8)

RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 0.86 (t, $^3J_{H_{17},H_{16}} = 6.4$ Hz, 3 H, *H17*) ; 1.09 (sl, 21 H, Si(SiCH(CH₃)₂)); 1.20-1.35 (m, 22 H, *H6-H16*); 1.68 (pseudo quint., $^3J_{H_5,H_6} \approx ^4J_{H_5,H_4} \approx 7.1$ Hz, 2 H, *H5*); 2.52 (t, $^3J_{H_4,H_5} = 7.2$ Hz, 2 H, *H4*).

RMN $^{13}C\{^1H\}$ (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 10.94 (SiCH(CH₃)₂); 14.05 (C17); 18.41 (SiCH(CH₃)₂); 22.65 (C16); 24.25 (C15); 28.93, 29.31, 29.33, 29.39, 29.55, 29.62, 29.66, (C6-C14); 31.89 (C5); 45.58 (C4); 95.11 (C1); 104.20 (C2); 187.87 (C3).

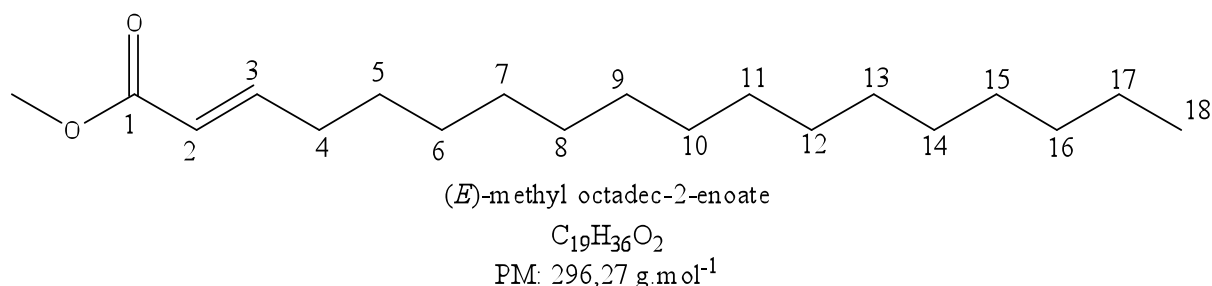
IR (lames) : $\nu = 2925, 2864, 2854, 2147, 1680, 1464, 1406, 1383, 1367, 1215, 1134, 1098, 1072, 1018, 997, 921, 883, 722, 680, 583$ cm⁻¹

MS (DCI, CH₄): m/z (%): 435 (22), 407 (100) $[M+H]^+$, 405 (30), 363 (69), 225 (12), 209 (14)

HRMS-DCI (CH₄) : m/z $[M+H]^+$ calc pour C₂₆H₅₁OSi : 407.3709, trouvé : 407.3729.

VIII. Mode opératoire de la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons ((*E*)-154)

Dans un ballon séché à l'étuve et refroidi sous azote, on place le diéthyle phosphonoacétate de méthyle (180 μ l, 0.99 mmol, 1.2 éq.) et le NaH (19.9 mg, 0.83 mmol, 1 éq.) dans du THF anhydre (4 ml). Ce mélange est agité pendant 30 minute, puis on ajoute à 0°C et sous agitation le palmitaldehyde (200 mg, 0.83 mmol). L'agitation est maintenue pendant 24 heures à température ambiante. Le résidu obtenu est solubilisé dans de l'éther et la phase organique est lavée avec de l'eau, puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur du MgSO₄, concentrée sous pression réduite et le résidu est chromatographie sur colonne de gel de SiO₂ (éluant : éther/ éther de pétrole, 1 : 9) pour donner le produit (70 mg, 28%).



Aspect : mousse blanc

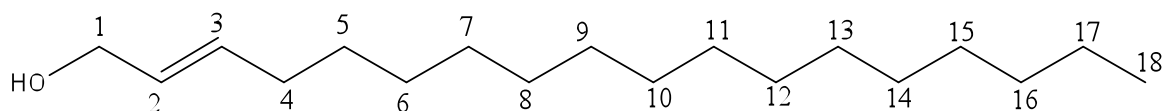
R_f = 0,67 (éther /éther de pétrole, 3 : 7)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 0.87 (t, ³ $J_{H_{19},H_{18}}$ = 6.4 Hz, 3 H, *H*18); 1.24-1.40 (m, 24 H, *H*6- *H*17); 1.41 (br pseudo q, ³ $J_{H_5,H_6} \approx ^4J_{H_5,H_4} \approx 7.1$ Hz, 2 H, *H*5); 2.16 (pseudo qd, ³ $J_{H_4,H_5} \approx ^3J_{H_4,H_3} \approx 7.3$ Hz, ⁴ $J_{H_4,H_2} = 1.5$ Hz, 2 H, *H*4); 3.70 (s, 3 H, CO₂CH₃); 5.80 (dt, ³ $J_{H_2,H_3} = 15.6$ Hz, ⁴ $J_{H_2,H_4} = 1.5$ Hz, 1 H, *H*2); 6.96 (dt, ³ $J_{H_3,H_2} = 15.6$ Hz, ³ $J_{H_3,H_4} = 7.2$ Hz, 1 H, *H*3).

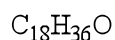
RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 14.08 (*C*18); 22.66 (*C*17); 27.99 (*C*16); 29.12, 29.34, 29.36, 29.50, 29.60, 29.63, 29.64, 29.65, 29.66 (*C*6-*C*15); 31.90 (*C*5); 32.19 (*C*4); 51.30 (CO₂CH₃); 120.76 (*C*2); 149.79 (*C*3); 167.15 (*C*=O).

IX. Mode opératoire de la réaction de réduction par le DIBAL pour l'obtention de l'alcool allylique ((E)-155)

Dans un ballon, sous atmosphère inerte, l'ester (70 mg, 0.23 mmol) est solubilisé dans le THF anhydre (1 ml). La température est abaissée à -78°C et le DIBAL (0.57 ml d'une solution à 1 M dans le THF, 0.57 mmol, 2.5 éq) est ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 2 heures et réchauffé à température ambiante. L'agitation est maintenue pendant 20 heures puis le solvant est évaporé. Le résidu est repris par l'éther. La phase organique, est lavée avec une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (50 ml) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl . Après évaporation, la phase organique est séchée sur MgSO_4 et le solvant est évaporé sous vide. Le résidu est purifié sur colonne de SiO_2 (éluant éther / éther de pétrole, 2 : 8) pour donner le produit sous forme d'un solide blanc (21 mg, 34%).



(E)-octadec-2-en-1-ol



PM: 268,28 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : Poudre blanche, $P_f = 46-48^{\circ}\text{C}$

$R_f = 0,23$ (éther/ éther de pétrole, 2 : 8)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 0.87 (t, $^3J_{\text{H}18,\text{H}17} = 7.8$ Hz, 3 H, H18); 1.25-1.43 (m, 26 H, H5-H17); 1.94 (1 s, 1 H, OH); 2.02 (pseudo q, $^3J_{\text{H}4,\text{H}5} \approx ^3J_{\text{H}4,\text{H}3} \approx 7$ Hz, 2 H, H4); 4.07 (d, $^3J_{\text{H}1,\text{H}2} = 5.1$ Hz, 2H, H1); 5.56-5.73 (m, 2 H, H2, H3).

RMN ^{13}C { ^1H } (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 14.07 (C18) ; 22.67 (C17) ; 29.13, 29.18, 29.34, 29.48, 29.54, 29.59, 29.76 (C6- C16) ; 31.90 (C5) ; 32.20 (C4) ; 63.78 (C1) ; 128.78 (C2) ; 133.53 (C3).

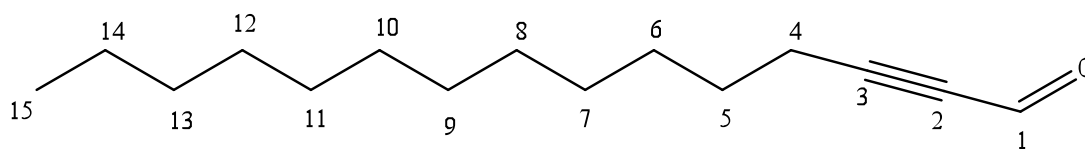
X. Mode opératoire général de la réaction d'oxydation avec γ -MnO₂

Sur l'alcool dans le dichlorométhane, on ajoute le δ -MnO₂ (15 éq.). Le mélange est agité à température ambiante pendant 24 heures. Après filtration sur célite, le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de SiO₂ (éluant : éther/ éther de pétrole, 1 : 9).

1. Synthèse du pentadec-2-ynal (100)

Le pentadec-2-ynal a été obtenu selon le protocole général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

Pentadec-2-yn-1-ol	220 mg, 0.98 mmol
δ -MnO ₂	1.28 mg, 14.73 mmol
Pentadec-2-ynal	155 mg, 0.69 mmol, Rdt : 70 %



pentadec-2-ynal
C₁₅H₂₆O
PM: 222,20 g.mol⁻¹

Aspect : Huile incolore

R_f = 0,62 (éther/éther de pétrole, 2 : 8).

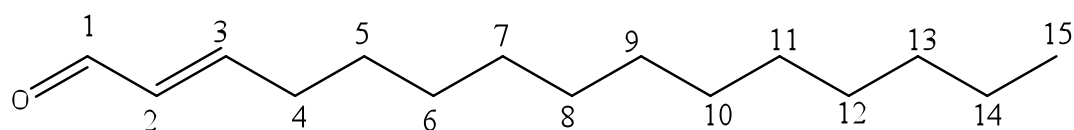
RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 0.82 (t, ³J_{H15,H14} = 6.5 Hz, 3 H, H15); 1.21-1.41 (m, 18 H, H6-H14) ; 1.54 (pseudo quint., ³J_{H5,H6} \approx ³J_{H5,H4} \approx 7.2 Hz, 2 H, H5) ; 2.34 (td, ³J_{H4,H5} = 7.1 Hz, ⁵J_{H4,H1} = 0.7 Hz, 2 H, H4) ; 9.11 (t, ⁵J_{H1,H4} = 0.7 Hz, 1 H, H1).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 13.87 (C15); 18.86 (C14); 22.50 (C13); 27.39 (C12); 28.65 (C11); 28.84, 29.18, 29.26, 29.41, 29.46, 29.47 (C5- C10); 31.74 (C4); 81.75 (C2); 98.75 (C3); 176.66 (C1).

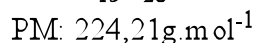
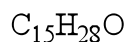
XI. Synthèse de (*E*)-pentadec-2-enal ((*E*)-142)

Le (*E*)-pentadec-2-enal a été obtenu selon le protocole général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

(<i>E</i>)-Pentadec-2-en-1-ol	200 mg, 0.88 mmol
δ -MnO ₂	1.15 g, 13.27 mmol
(<i>E</i>)-Pentadec-2-enal	130 mg, 0.58 mmol, Rdt : 66 %



(*E*)-pentadec-2-enal



Aspect : Huile incolore

$R_f = 0,60$ (éther/éther de pétrole, 3 : 7).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 0.80 (t, $^3J_{\text{H}15,\text{H}14} = 6.5$ Hz, 3 H, H15); 1.18-1.25 (m, 18 H, H6-H14) ; 1.43 (pseudo quint., $^3J_{\text{H}5,\text{H}6} \approx ^3J_{\text{H}5,\text{H}4} \approx 7.1$ Hz, 2 H, H5); 2.26 (pseudo qd, $^3J_{\text{H}4,\text{H}5} \approx ^3J_{\text{H}4,\text{H}3} \approx 7.0$ Hz, $^4J_{\text{H}4,\text{H}2} = 1.5$ Hz, 2 H, H4); 6.04 (ddt, $^3J_{\text{H}2,\text{H}3} = 15.6$ Hz, $^3J_{\text{H}2,\text{H}1} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{H}2,\text{H}4} = 1.5$ Hz, 1 H, H2); 6.77 (dt, $^3J_{\text{H}3,\text{H}2} = 15.6$ Hz, $^3J_{\text{H}3,\text{H}4} = 6.7$ Hz, 1 H, H3) ; 9.4 (d, $^3J_{\text{H}1,\text{H}2} = 7.8$ Hz, 1 H, H1).

RMN ¹³C {¹H} (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 13.88 (C15); 22.48 (C14); 27.66 (C13); 28.96, 29.17, 29.33, 29.43, 29.45, 29.47 (C6-C12); 31.73 (C5); 32.51 (C4); 132.77 (C2); 158.56 (C3); 193.63 (C1).

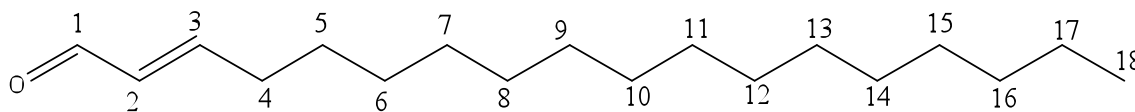
XII. Synthèse de (*E*)-octadec-2-enal ((*E*)-151)

Le (*E*)-octadec-2-enal a été obtenu selon le protocole général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

(<i>E</i>)-Octadec-2-en-1-ol	42.0 mg, 0.15 mmol
δ -MnO ₂	2.40 g, 2.76 mmol

(*E*)-Octadec-2-enal

31.0 mg, 0.11 mmol, Rdt : 73 %



(*E*)-octadec-2-enal

$C_{18}H_{34}O$

PM: 266,26 g.mol⁻¹

Aspect : Huile incolore

$R_f = 0,42$ (éther/éther de pétrole, 2 : 8).

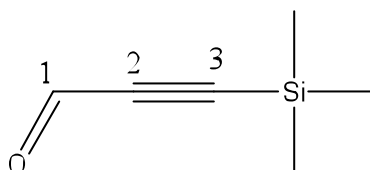
RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) : 0.80 (t, $^3J_{H18,H17} = 7.2$ Hz, 3 H, *H*18); 1.18-1.28 (m, 24 H, *H*6-*H*17); 1.42 (pseudo quint., $^3J_{H5,H6} \approx ^3J_{H5,H4} \approx 7.1$ Hz, 2 H, *H*5); 2.24 (pseudo qd, $^3J_{H4,H5} \approx ^3J_{H4,H3} \approx 7.1$ Hz, $^4J_{H4,H2} = 1.5$ Hz, 2 H, *H*4); 6.03 (ddt, $^3J_{H2,H3} = 15.6$ Hz, $^3J_{H2,H1} = 7.8$ Hz, $^4J_{H2,H4} = 1.5$ Hz, 1 H, *H*2); 6.77 (dt, $^3J_{H3,H2} = 15.62$ Hz, $^3J_{H3,H4} = 6.8$ Hz, 1 H, *H*3); 9.42 (d, $^3J_{H1,H2} = 7.8$ Hz, 1 H, *H*1).

RMN ^{13}C { 1H } ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) : 13.89 (*C*18); 22.51 (*C*17); 27.69 (*C*16); 28.87, 28.99, 29.07, 29.11, 29.21, 29.36, 29.47, 29.51, 29.53, 29.55 (*C*15, *C*14, *C*13, *C*12, *C*11, *C*10, *C*9, *C*8, *C*7, *C*6); 31.77 (*C*5); 32.52 (*C*4); 132.81 (*C*2); 158.44 (*C*3); 193.52 (*C*1).

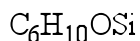
XIII. Mode opératoire pour l'obtention de 3-(triméthylsilyl)propionaldéhyde (102)

Dans un tube de Schlenk, le *n*-butyllithium (14.80 ml d'une solution à 2.5 M dans l'héxane, 37.0 mmol) est ajouté à une solution de de triméthylsilylacétylène (5.00 ml, 35.1 mmol) dans d'éther diéthylique anhydre (14.0 ml) placé à -78°C sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est ensuite laissé sous agitation durant 40 minutes à température ambiante, puis le diméthylformamide (3.00 ml, 38.6 mmol) est ajouté à -78 °C. Le milieu réactionnel est ramené progressivement à température ambiante puis l'agitation est encore maintenue 30 minutes. La solution est ensuite versée dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (71.0 ml à 1 M, 71.0 mmol) à 0 °C. Après séparation des deux phases, la phase organique est lavée avec 3x30 ml de solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et l'ensemble des phases aqueuses est lavé avec 3x30 ml d'éther. Les phase organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées sous pression réduite

en prenant des précautions car le produit est très volatile. Le produit (3.20 g, 25.4 mmol) est obtenu sous la forme d'une huile jaune avec un rendement de 72%.



3-(trimethylsilyl)propionaldehyde



PM: 126,05 g.mol⁻¹

Aspect : Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.9 (s, 9H, Si(CH₃)₃); 9.21 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : -1.18 (Si(CH)₃); 101.91 (C2); 102.81 (C3); 176.58 (CH=O)

XIV. Mode opératoire de la réaction d'addition entre un alcyne terminal et un aldéhyde

L'alcyne est mis en solution dans le THF anhydre (C 0.2 M), sous argon et à -78 °C. Le *n*-butyllithium (1.2 éq.) est ajouté à l'aide d'une seringue. La solution est agitée à -78°C pendant 30 minutes. Une solution d'aldéhyde dans le THF est canulée dans le mélange réactionnel. Le tout est agité à -78°C pendant 4 heures. Le mélange est ensuite concentré sous vide et repris par l'éther. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl et séchée sur MgSO₄ puis le solvant est évaporé. Le produit brut est purifié sur colonne de SiO₂ (éluant : éther / éther de pétrole, 9 : 1).

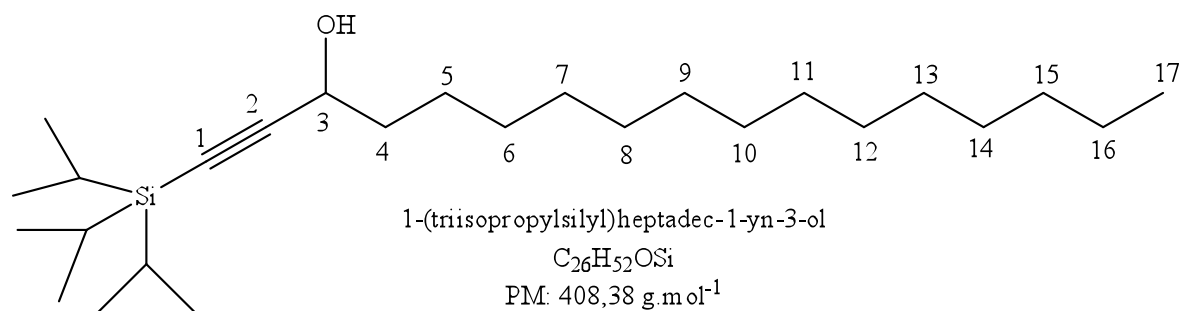
1. Synthèse de 1-(triisopropylsilyl)heptadec-1-yn-3-ol (*rac*-137)

Le 1-(triisopropylsilyl)heptadec-1-yn-3-ol a été obtenu selon le protocole général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

Pentadécanol	800 mg, 3.54 mmol
<i>n</i> -Butyllithium	1.7 ml à 2.5 M dans l'hexane, 4.25 mmol
Triisopropylsilyl acétylène	800 µl, 3.54 mmol

1-(Triisopropylsilyl)heptadec-1-yn-3-ol

670 mg, 1.64 mmol, Rdt : 46 %



Aspect : Huile incolore

$R_f = 0.25$ (éther / éther de pétrole, 2 : 8)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.87 (t, $^3J_{H17,H16} = 6.1$ Hz, 3 H, *H*17) ; 1.07 (s, 21 H, (SiCH(CH₃)₂)); 1.16-1.40 (m, 22 H, *H*6-*H*16); 1.42-1.52 (m, 2H, *H*5); 1.65-1.75 (m, 2 H, *H*4); 4.32-4.44 (m, 1H, *H*3).

RMN ¹³C {¹H} (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 11.12 (SiCH(CH₃)₂); 14.11 (*C*17); 18.56 (SiCH(CH₃)₂); 22.68 (*C*16); 25.11 (*C*15); 29.22, 29.36, 29.54, 29.53, 29.65, 29.68, (*C*6-*C*14); 31.92 (*C*5) ; 37.94 (*C*4) ; 63.04 (*C*3); 85.38 (*C*1) ; 108.93 (*C*2).

IR (lames) : $\nu = 3326, 2956, 2925, 2864, 2855, 2169, 1464, 1383, 1367, 1335, 1243, 1128, 1017, 919, 883, 678, 584$ cm⁻¹.

MS (DCI, CH₄) : m/z (%): 408 (1), 407 (3), 391 (5), 365 (3), 349 (5), 347 (5), 323 (6), 233 (7), 157 (80), 131 (100).

HRMS-DCI (CH₄) : m/z [*M*-H]⁺ calc. pour C₂₆H₅₁OSi: 407.3709, trouvé: 407.3727.

XV. Synthèse du (*E*)-1-(triisopropylsilyl)heptadec-4-en-1-yn-3-ol (*rac*-143)

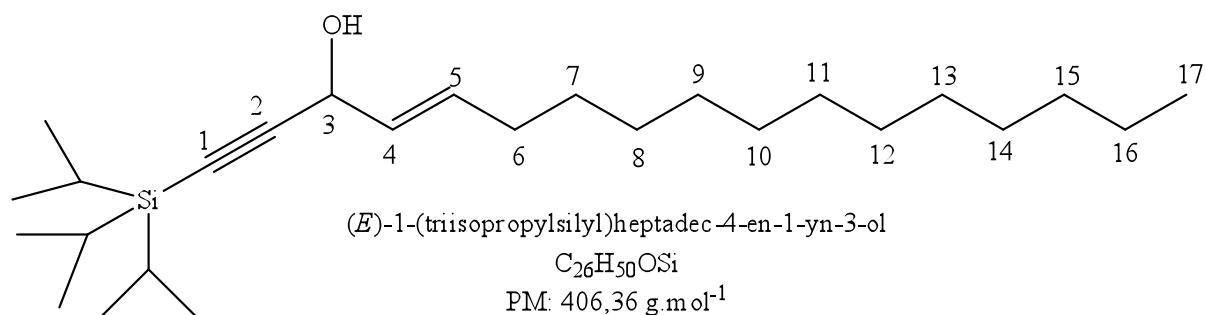
Le (*E*)-1-(triisopropylsilyl)heptadec-4-en-1-yn-3-ol a été obtenu selon le protocole général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

(*E*)-Pentadec-2-enal 205 mg, 0.91 mmol

n-Butyllithium 685 μ l à 1.6 M dans hexane, 1.01 mmol

Triisopropylsilyl acétylène 204 μ l, 0.91 mmol

(*E*)-1-(triisopropylsilyl)heptadec-4-en-1-yn-3-ol 130 mg, 0.32 mmol, Rdt : 35 %



Aspect : Huile incolore

$R_f = 0.54$ (éther / éther de pétrole, 3 : 7).

RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 0.88 (t, $^3J_{H17,H16} = 6.4$ Hz, 3 H, H17) ; 1.07 (s, 21 H, Si(SiCH(CH₃)₂)); 1.25-1.46 (m, 20 H, H7- H16); 1.88 (sl, 1 H, OH); 2.21 (pseudo q, $^3J_{H6,H7} \approx ^4J_{H6,H5} \approx 7.0$ Hz, 2 H, H6); 4.82 (dl, $^3J_{H3,H4} = 5.7$ Hz, H3); 5.59 (ddt, $^3J_{H4,H5} = 15.2$ Hz, $^3J_{H4,H3} = 5.7$ Hz, $^4J_{H4,H6} = 1.5$ Hz, 1 H, H4); 5.93 (dtd, $^3J_{H5,H4} = 15.2$ Hz, $^4J_{H5,H6} = 6.8$ Hz, $^4J_{H5,H3} = 1.2$ Hz, 1 H, H5).

RMN $^{13}C\{^1H\}$ (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 11.13 (SiCH(CH₃)₂); 14.09(C17); 18.55 (SiCH(CH₃)₂); 22.67 (C16); 28.92, 29.08, 29.35, 29.49, 29.60, 29.63, 29.66, 29.67, 31.86 (C7- C15); 31.91 (C6) ; 63.35 (C3) ; 86.79 (C1) ; 106.95 (C2) ; 128.92 (C4) ; 134.09 (C5).

IR (lames) : $\nu = 3307, 2957, 2925, 2864, 2855, 2170, 1669, 1464, 1382, 1367, 1301, 1243, 1090, 1018, 997, 966, 883, 678, 580$ cm⁻¹.

MS (IC/NH₃) : m/z (%): 407 (34), 406 (100) [M-OH+ NH₃]⁺, 389 (85).

HRMS (DCI/CH₄) : m/z [M⁺] calc. pour C₂₆H₅₀OSi : 406.3631 trouvé: 406.3620.

XVI. Synthèse du (*E*)-1-(triisopropylsilyl)icos-4-en-1-yn-3-ol (*rac*-156)

Le (*E*)-1-(triisopropylsilyl)icos-4-en-1-yn-3-ol a été obtenu selon le protocole général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

(*E*)-Octadéc-2-enal 60 mg, 0.22 mmol

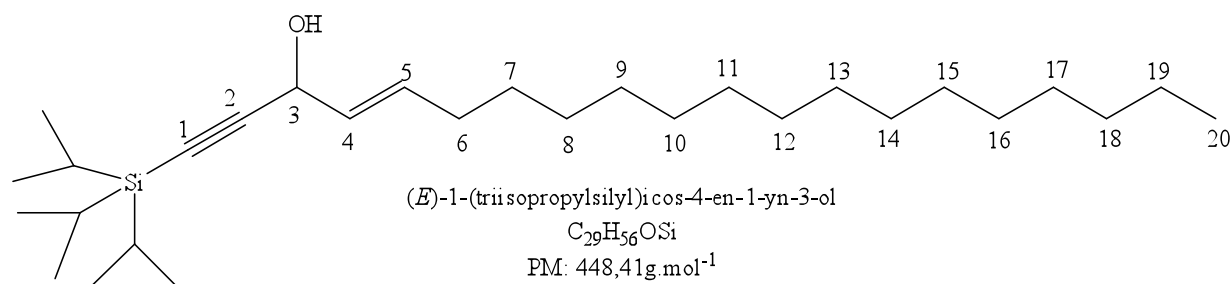
n-Butyllithium 127 μ l à 1.6 M dans hexane, 0.20 mmol

Triisopropylsilyl acétylène

59.4 µl, 0.265 mmol

(*E*)-1-(Triisopropylsilyl)icos-4-en-1-yn-3-ol

40 mg, 0.089 mmol, Rdt : 40 %



Aspect : Huile incolore

R_f = 0.41 (éther /éther de pétrole, 2 : 8).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 0.88 (t, ³J_{H20,H19} = 6.2 Hz, 3 H, H₂₀) ; 1.07 (s, 21 H, (SiCH(CH₃)₂)); 1.25-1.43 (m, 26 H, H₇-H₁₉); 1.81 (dl, ³J_{OH,H3} = 6.3 Hz, 1 H, OH); 2.06 (pseudo q, ³J_{H6,H7} ≈ ⁴J_{H6,H5} ≈ 6.9 Hz, 2 H, H₆); 4.84 (pseudo t, ³J_{H3,H4} ≈ ³J_{H3,OH} ≈ 5.9 Hz, H₃); 5.59 (dd, ³J_{H4,H5} = 15.3 Hz, ³J_{H4,H3} = 6.0 Hz, 1 H, H₄); 5.93 (dt, ³J_{H5,H4} = 15.2 Hz, ³J_{H5H6} = 6.8 Hz, 1 H, H₅).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 11.13 (SiCH(CH₃)₂); 14.07 (C₂₀); 18.56 (SiCH(CH₃)₂); 22.68 (C₁₉); 28.92, 29.09, 29.35, 29.49, 29.60, 29.65, 29.68 (C₈-C₁₈); 31.87 (C₇); 31.91 (C₆); 62.39 (C₃); 86.86 (C₁); 106.91 (C₂); 128.90 (C₄); 134.17 (C₅).

IR (lames) ν = 3306, 2924, 2854, 2169, 1163, 1646, 1463, 1382, 1366, 1290, 1366, 1290, 1244, 1090, 1016, 996, 964, 918, 882, 720, 677, 578 cm⁻¹

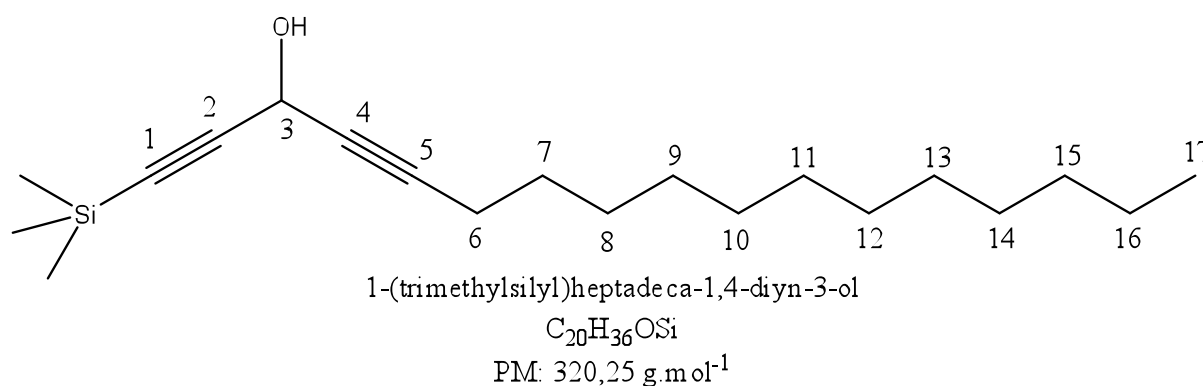
MS (IC/NH₃): m/z (%): 449 (37), 448 (100) [M-OH+ NH₃]⁺, 431 (71), 148 (84)

HRMS-DCI (CH₄) : m/z [M+C₂H₄-C₂H₅]⁺ calc. pour C₂₉H₅₅O_{Si} : 447.4022, trouvé : 447.4036.

XVII. Synthèse du 1-(trimethylsilyl)heptadéca-1,4-diyn-3-ol (*rac*-101)

Le 1-(trimethylsilyl)heptadéca-1,4-diyn-3-ol a été obtenu selon le protocole général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

Pentadec-2-ynal	60 mg, 0.27 mmol
<i>n</i> -Butyllithium	127 μ l à 2.5 M dans l'héxane, 0.32 mmol
Trimethylsilyl acétylène	59.4 μ l, 0.42 mmol
1-(Trimethylsilyl)heptadéca-1,4-diyn-3-ol	40 mg, 0.12 mmol, Rdt : 44 %



Aspect : Huile incolore

R_f = 0.46 (éther /éther de pétrole, 2 : 8).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.18 (s, 9 H, Si(CH₃)₃); 0.89 (t, ³ $J_{H17,H16}$ = 6.9 Hz, 3 H, H17) ; 1.26-1.39 (m, 18 H- H16) ; 1.51 (pseudo quint., ³ $J_{H7,H8}$ \approx ³ $J_{H7,H6}$ \approx 7.1 Hz, 2 H, H7) ; 2.21 (td, ³ $J_{H6,H7}$ = 7.1 Hz, ⁵ $J_{H6,H3}$ = 2.1 Hz, 2 H, H6) ; 5.08 (ls, 1 H, H3).

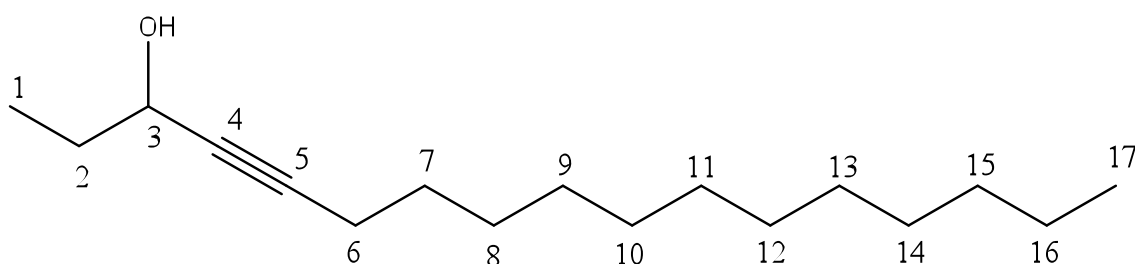
RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.31 (Si(CH₃)₃); 14.10 (C17) ; 18.72 (C16) ; 22.67 (C15) ; 28.28, 28.85, 29.11, 29.34, 29.52, 29.61, 29.65, 29.69 (C7-C14); 31.90 (C6) ; 52.78 (C3) ; 77.26 (C5) ; 85.87 (C4) ; 85.85 (C1) ; 102.53 (C2).

IR (neat) ν = 3368, 2958, 2933, 2860, 2290, 2232, 2177, 1454, 1410, 1379, 1297, 1250, 1142, 1035, 964, 844, 761, 668, 617, 452 cm⁻¹.

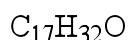
MS (IC/NH₃): m/z (%): 338 (100) [M+NH₄]⁺, 320 (21).

XVIII. Mode opératoire pour l'obtention de l'heptadec-4-yn-3-ol (*rac*-157)

L'éthylmagnesium bromide (0.22 ml à 3M dans l'éther, 1.5 éq.) et l'aldéhyde (100 mg, 0.45 mmol) est mis en solution dans le THF anhydre (3 ml) sous argon. La solution est agitée à -78 °C et sous argon pendant 2 heures. Le mélange est ensuite concentré à sec, repris par l'éther et traité avec une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. Après extraction à l'éther, les phases organiques séchées sur MgSO₄ et le solvant est évaporé. Le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice (éluant : éther / éther de pétrole, 1 : 9) pour donner le produit (59 mg, 52 %).



heptadec-4-yn-3-ol



PM: 252,25 g.mol⁻¹

Aspect : Huile jaune

R_f = 0.42 (éther /éther de pétrole, 2 : 8)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.87 (t, ³J_{H17,H16} = 6.4 Hz, 3 H, H17) ; 0.99 (t, ³J_{H1,H2} = 7.4 Hz, 3 H, H1) ; 1.21-1.41 (m, 18 H, H8- H16) ; 1.52 (pseudo quin, ³J_{H7,H6} ≈ ³J_{H7,H8} ≈ 7.3 Hz, 2 H, H7) ; 1.61-1.74 (m, 2H, H2) ; 1.75 (1 s, 1 H, OH) ; 2.19 (td, ³J_{H6,H7} = 7.0 Hz, ⁵J_{H6,H3} = 1.9 Hz, 2 H, H6) ; 4.29 (tl, ³J_{H3,H2} = 6.3 Hz, 1 H, H3).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 9.43 (C1) ; 14.09 (C17) ; 18.64 (C16) ; 22.67 (C15) ; 28.67, 28.82, 29.10, 29.33, 29.50, 29.59, 29.62, 29.64 (C7-C14) ; 31.20 (C6) ; 31.89 (C2) ; 63.98 (C3) ; 81.01 (C4) ; 85.64 (C5).

IR (lames) ν = 3335, 2958, 2924, 2853, 2244, 1465, 1378, 1337, 1278, 1149, 1097, 1038, 1009, 964, 890, 828, 722 cm⁻¹

MS (DCI, CH₄): *m/z* (%): 253 (5), 251 (13), 235 (12), 223 (100) [*M*-C₂H₅]⁺, 205 (19), 135 (39), 123 (81), 111 (95)

HRMS-DCI (CH₄): *m/z* [*M*+H]⁺ calc. pour C₁₇H₃₃O : 253.2531, trouvé : 252.2545.

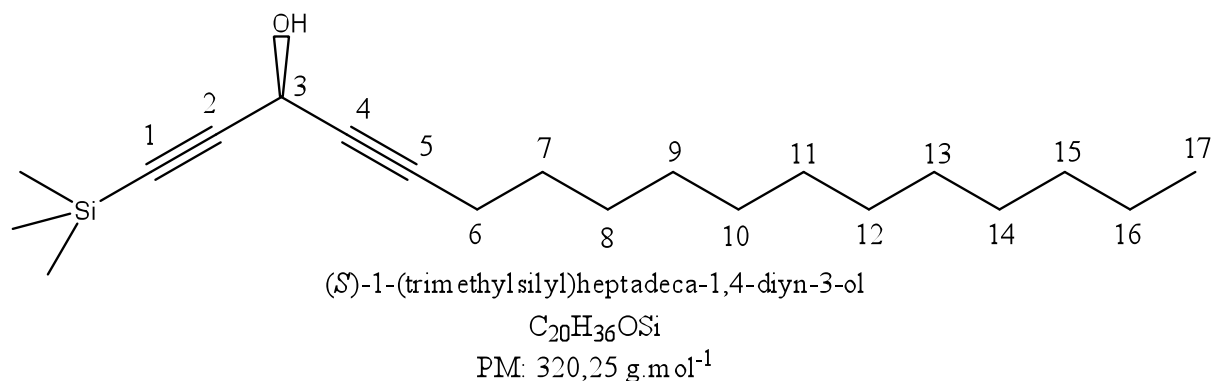
XIX. Mode opératoire général de la réaction de Carreira

Dans un tube de Schlenk séché à l'étuve et refroidie sous azote on introduit le Zn(OTf)₂ (4 éq.) et le (-)-*N*-méthyléphédrine (4 éq.) et le mélange est séché à la rampe à vide pendant 15 minutes. Puis on ajoute le dichlorométhane (C 0.2 M) et la triméthylamine (4 éq.) et le tout est agité pendant 2 heures à température ambiante. On ajoute ensuite le triméthylsilyl acétylène (4 éq.) et après 30 min on ajoute l'aldéhyde. La réaction est ensuite agitée à température ambiante pendant 4 heures. Le mélange réactionnel est alors extrait en dichlorométhane, les phases organiques sont lavées par une solution aqueuse saturée de NH₄Cl, séchées sur MgSO₄ puis le solvant est évaporé. Le produit brut est purifié sur colonne de silice (éluant éther / éther de pétrole, 1 : 9).

1. Synthèse du (*S*)-1-(triméthylsilyl)heptadéca-1,4-diyn-3-ol ((*S*)-101)

Le (*S*)-1-(triméthylsilyl)heptadéca-1,4-diyn-3-ol a été obtenu selon le protocole général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

Pentadec-2-ynal	200 mg, 0.90 mmol
Zn(OTf) ₂	1.31 g, 3.60 mmol
(-)- <i>N</i> -Méthyléphédrine	645 mg, 3.60 mmol
Triéthylamine	500 µl, 3.60 mmol
Triméthylsilyl acétylène	510 µl, 3.60 mmol
(<i>S</i>)-1-(Triméthylsilyl)heptadéca-1,4-diyn-3-ol	175 mg, 0.54 mmol, Rdt : 61 %



$[\alpha]_D = -0.6$ (CHCl₃, c = 4) ; ee = 76 %

Aspect : Huile jaune

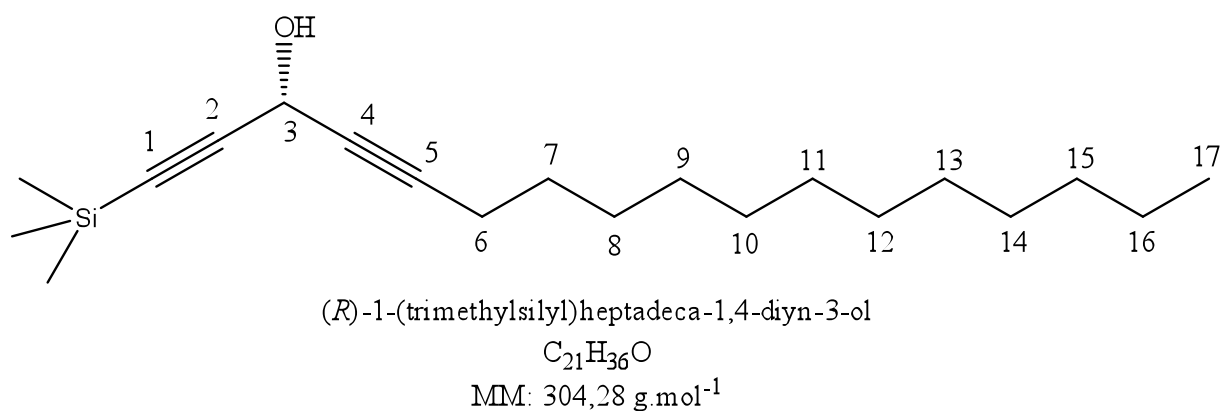
$R_f = 0.45$ (éther /éther de pétrole, 2 : 8)

Voir description XIV. 4

XX. Synthèse du (R)-1-(trimethylsilyl)heptadéca-1,4-diyne-3-ol ((R)-151)

Le (R)-1-(trimethylsilyl)heptadéca-1,4-diyne-3-ol a été obtenu selon protocole général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

3-(Triméthylsilyl)-propionaldéhyde	60.0 mg, 0.47 mmol
Zn(OTf) ₂	682 mg, 1.87 mmol
(-)-N-Méthyléphédrine	337 mg, 1.88 mmol
Triéthylamine	260 µl, 1.86 mmol
Tétradec-1-yne	460 µl, 1.87 mmol
(R)-1-(Triméthylsilyl)heptadéca-1,4-diyne-3-ol	88.0 mg, 0.27 mmol, Rdt : 57 %



$[\alpha]_D = +0.34$ (CHCl_3 , $c = 0.9$) ; $ee = 93\%$

Aspect : Huile jaune

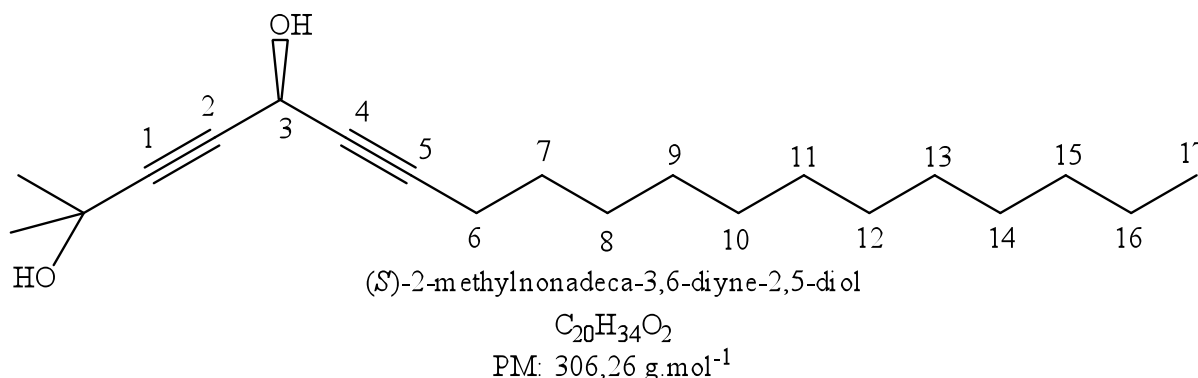
$R_f = 0.45$ (éther /éther de pétrole, 2 : 8)

Voir description XIV. 4

XXI. Synthèse du (*S*)-2-méthylnonadéca-3,6-diyne-2,5-diol ((*S*)-104)

Le (*S*)-2-méthylnonadéca-3,6-diyne-2,5-diol a été obtenu selon protocole général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

Pentadec-2-ynal	200 mg, 0.90 mmol
Zn(OTf) ₂	1.30 g, 3.60 mmol
(-)- <i>N</i> -Méthyléphédrine	644 mg, 3.60 mmol
Triéthylamine	500 μl , 3.60 mmol
2-Méthylbut-3-yn-2-ol	213 μl , 3.60 mmol
(<i>S</i>)-2-Méthylnonadéca-3,6-diyne-2,5-diol	240 mg, 0.78 mmol, Rdt : 87 %



$[\alpha]_D = -3.0$ (CHCl_3 , $c = 1$)

Aspect : Poudre jaune

$R_f = 0.14$ (éther /éther de pétrole, 5 : 5)

RMN ¹H (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) : 0.84 (t, $^3J_{H17,H16} = 6.9$ Hz, 3 H, *H*17) ; 1.10-1.40 (m, 20 H, *H*7-*H*16) ; 1.43-1.54 (m, 6 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$) ; 1.51 (t, $^3J_{H6,H7} = 5.9$ Hz, 2 H, *H*6) ; 3.65-4.10 (m, 1H, *OH*) ; 5.12 (sl, 1H, *H*3).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 13.98 (*C*17) ; 18.64 (*C*16) ; 22.57 (*C*15) ; 28.28 (*C*14), 28.85, 29.07, 29.25, 29.45, 29.54, 29.55, 29.57 (*C*7-*C*13); 30.88 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$); 31.81 (*C*6) ; 51.82 (*C*3) ; 64.98 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$) ; 77.44 (*C*5) ; 80.00 (*C*4) ; 85.22 (*C*1) ; 88.22 (*C*2).

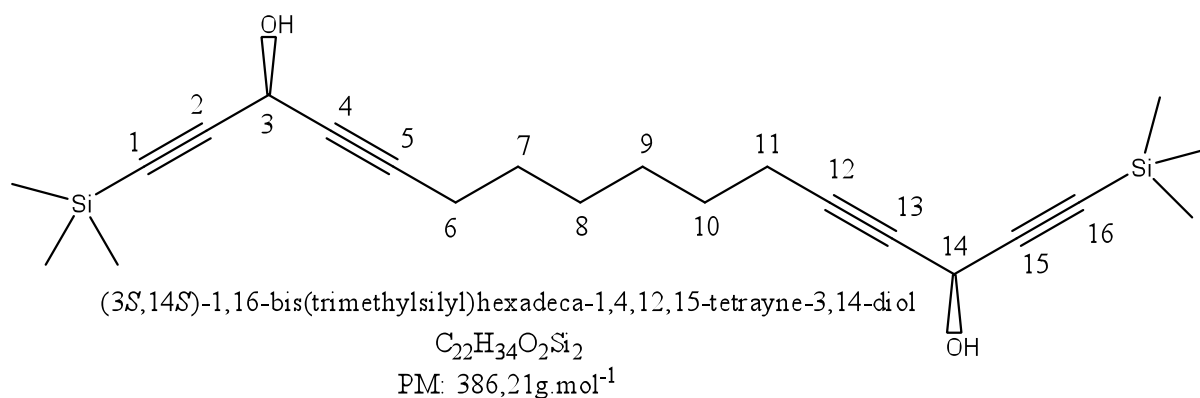
IR (lames) $\nu = 3363, 3256, 2981, 2957, 2917, 2850, 2289, 2231, 1632, 1464, 1403, 1381, 1289, 1233, 1168, 1140, 1059, 1008, 950, 861, 799, 717, 661, 591, 477 \text{ cm}^{-1}$

MS (DCI, CH₄): m/z (%): 308 (5), 307 (28), 305 (52), 289 (100) [$M - \text{OH}$]⁺, 273 (38), 175 (48).

HRMS-DCI (CH₄): m/z [$M + \text{H}$]⁺ calc. pour C₂₀H₃₅O: 307.2637, trouvé : 307.2630.

XXII. Synthèse de (3*S*,14*S*)-1,16-bis(triméthylsilyl)hexadéca-1,4,12,15-tétra-yne-3,14-diol ((*S,S*)-105)

Dans un tube de Schlenk séché à l'étuve et refroidi sous azote on place le Zn(OTf)₂ (648 mg, 1.78 mmol, 8 éq.) et la (+)-*N*-métylphedrine (320 mg, 1.78 mmol, 8 éq.) et ce mélange est séché dans la rampe à vide pendant 15 minutes. Puis on ajoute le dichlorométhane (1 ml, C 0.2 M) et la triéthylamine (247 ml, 1.77 mmol, 8 éq.) et la suspension est agitée pendant 2 heures à température ambiante. On ajoute ensuite le deca-1,9-diyne (30.0 mg, 0.22 mmol, 1 éq.) après 30 min on ajoute le 3-(triméthylsilyl)propiolaldehyde (112 mg, 0.89 mmol, 4 éq.). La réaction est agitée à température ambiante pendant 4 heures. La réaction conduit à un mélange de deux produits. Quand la réaction est terminée, le mélange réactionnel extrait en dichlorométhane, la phase organique est lavée au NH₄Cl saturé et séchée sur MgSO₄ puis le solvant est évaporé. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant éther / éther de pétrole : 2/8) pour conduire à 10 mg de produit de bis-addition (11 %) et 50.0 mg de produit de mono-addition (87 %).



Aspect : Huile jaune

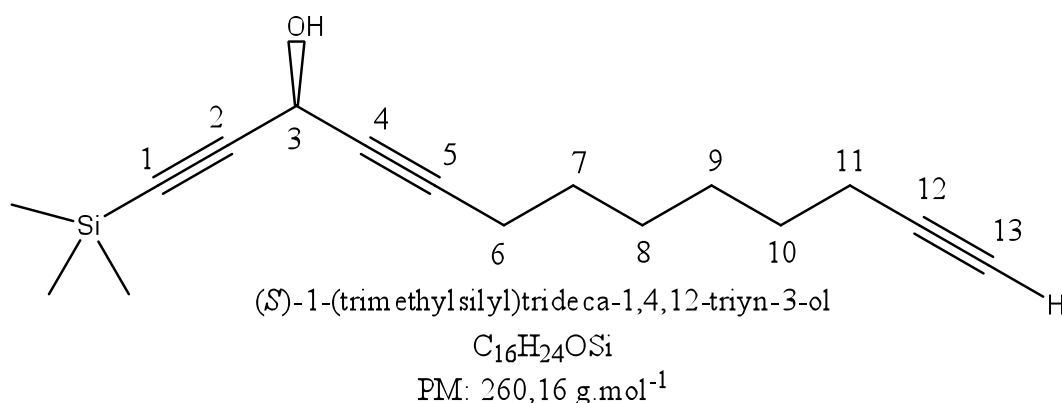
$R_f = 0,28$ (éther /éther de pétrole, 5 : 5).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.17 (s, 18 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 1.37-1.43 (m, 4H, H_8 , H_9); 1.49-1.54 (m, 4H, H_7 , H_{10}); 2.22 (td, $^3J_{H_6,H_7}$ ou $^3J_{H_{11},H_{10}} = 6.7$ Hz, $^5J_{H_6,H_3}$ ou $^5J_{H_{11},H_{14}} = 1.9$ Hz, 4H, H_6 , H_{11}); 2.47 (l s, 2H, OH); 5.08 (s, 2H, H_3 , H_{14}).

RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : -0.34 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 18.58 (C_9 , C_8); 27.95 (C_7 , C_{10}); 28.10 (C_6 , C_{11}); 52.85 (C_3 , C_{14}); 77.45 (C_5 , C_{12}); 85.47 (C_4 , C_{13}); 88.77 (C_1 , C_{16}); 102.52 (C_2 , C_{15}).

MS (IC, CH_4): m/z (%): 386 (17), 369 (100) [$\text{M}-\text{OH}$], 227 (38), 147 (50);

HRMS-DCI (CH_4): m/z [M^+] calc. pour $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}_2$: 386.2097, trouvé: 386.2080



Aspect : Huile jaune, ee = 39 %

$R_f = 0,17$ (éther /éther de pétrole, 5 : 5)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm

0.16 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 1.35-1.42 (m, 4H, H_8 , H_9); 1.48-1.54 (m, 4H, H_7 , H_{10}); 1.92 (t, $^4J_{H_{13},H_{11}} = 2.7$ Hz, 1H, H_{13}); 2.12-2.25 (m, 4H, H_{11} , H_6); 2.37 (l s, 1H, OH); 5.07 (l s, 1H, H_3).

RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm

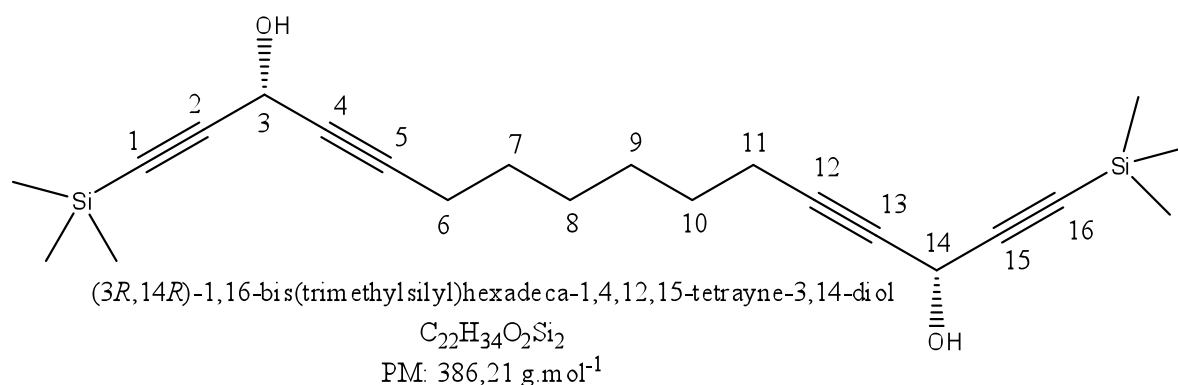
-0.39 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 18.28, 18.56 (C_9 , C_{10}); 27.97, 28.04, 28.13, 28.17 (C_6 , C_7 , C_8 , C_{11}); 52.57 (C_3); 68.23 (C_{13}); 77.42 (C_5); 84.48 (C_{12}); 85.39 (C_4); 88.67 (C_1); 102.53 (C_2).

MS (IC, CH_4): m/z (%): 259 (10), 243 (80), 217 (36), 203 (36), 141 (63), 127 (100).

HRMS-DCI (CH_4): m/z [$\text{M}+\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}_2\text{H}_5$] $^+$ calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{OSi}$: 259.1518, trouvé: 259.1527.

XXIII. Synthèse de (3*R*,14*R*)-1,16-bis(triméthylsilyl)hexadéca-1,4,12,15-tétraïne-3,14-diol ((*R,R*)-105)

Selon le protocole décrit pour la préparation de l'énantiomère (3*S*,14*S*) mais en utilisant la (-)-*N*-méthyléphédrine pendant 24 heures, le déca-1,9-diyne (100 mg, 0.74 mmol) conduit à 120 mg de produit (42 %).



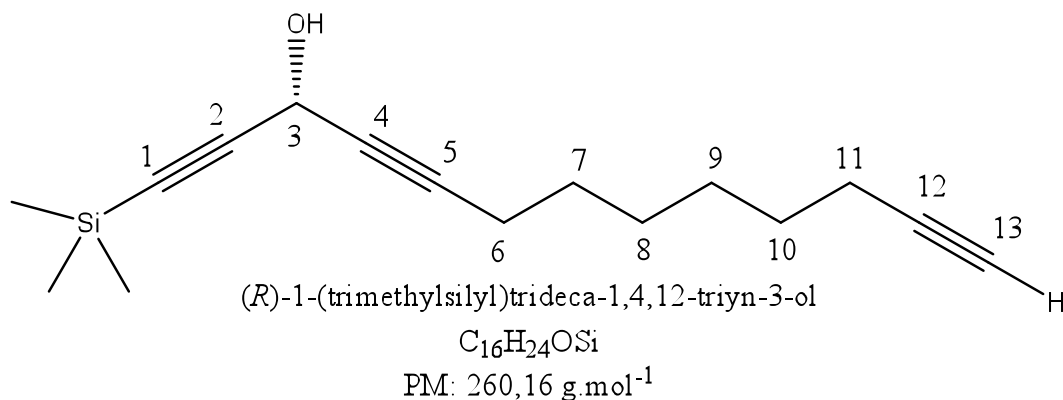
Aspect : Huile jaune

$R_f = 0,28$ (éther /éther de pétrole, 5 : 5)

Voir description XVI. 4

XXIV. Synthèse de (*R*)-1-(triméthylsilyl)tridéca-1,4,12-triyn-3-ol ((*R*)-106)

Selon le protocole décrit pour la préparation de l'énantiomère (*S*) mais en utilisant la (-)-*N*-méthyléphédrine et un temps réactionnel de deux heures, le déca-1,9-diyne (50.0 mg, 0.37 mmol) conduit à 91.5 mg de produit (95 %).



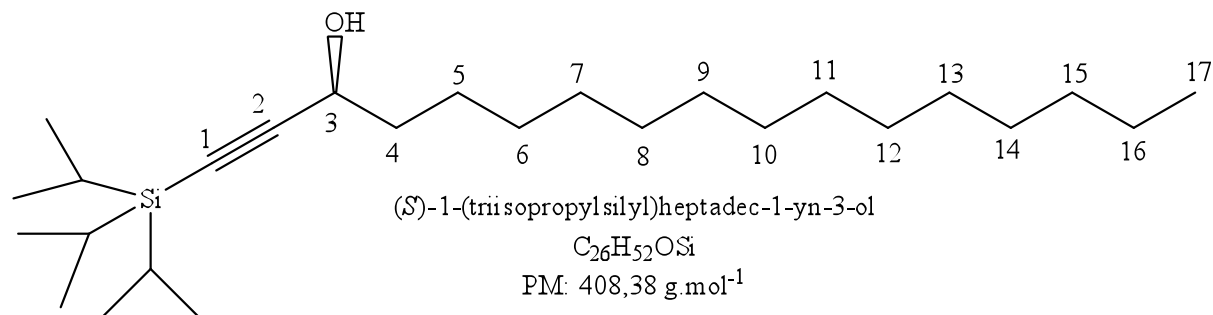
Aspect : Huile jaune, ee = 58 %

R_f = 0,17 (éther /éther de pétrole, 5 : 5)

Voir description XVI. 4

XXV. Mode opératoire de la réaction de transfert d'hydrogène asymétrique avec le catalyseur de Noyori ((S,S)-137)

Le pré-catalyseur $RuCl(p\text{-cymene})[(S,S)\text{-Ts-DPEN}]$ (0.90 mg, 0.0014 mmol, 0.005 éq.) est placé dans un ballon séché à l'étuve et refroidi sous atmosphère d'argon. Le KOH (17.0 μ l à 0.1 M dans l'isopropanol, 0.006 éq.) est ajouté et la formation d'un résidu violet est observée. La cétone (116 mg, 0.28 mmol) en solution dans l'isopropanol (1.4 ml) est canulée sur le catalyseur et le mélange est laissé sous agitation pendant 48h. Après concentration à sec le brut réactionnel est extrait à l'éther. La phase organique est lavée par NaCl aqueux saturé et séchée sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié sur colonne de silice (éluant : éther / éther de pétrole, 1 : 9) pour conduire au produit (35.0 mg, 31%).



$[\alpha]_D = + 1.1$ ($CHCl_3$, c = 1.4) ; ee = 100 %

Aspect : Huile incolore

$R_f = 0.25$ (éther /éther de pétrole, 2 : 8)

Voir description XIV. 1

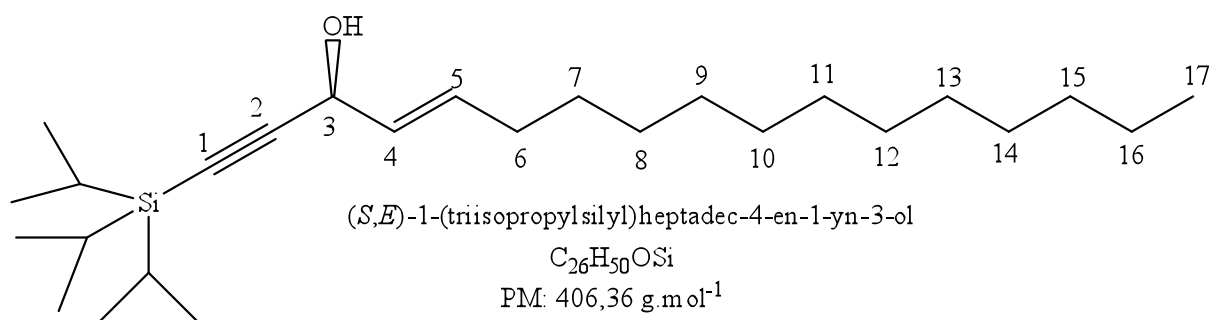
XXVI. Mode opératoire général de la réaction d'alkynylation de Pu

Dans un ballon de séché à l'étuve et refroidi sous atmosphère d'azote, on place le triisopropylsilyl acétylène (4 éq.) et le $ZnEt_2$ (4 éq. d'une solution à 1.1 M dans le toluène), le milieu réactionnel est porté à 110 °C, au reflux du toluène, sous atmosphère d'azote avec agitation. Après une heure on ramène la réaction à température ambiante et on ajoute le BINOL (0.4 éq.) et le $Ti(Oi-Pr_4)$ (1 éq.) dissous dans d'éther anhydre (2 ml/mmol d'aldéhyde). Au bout d'une heure, on met l'aldéhyde dissous dans d'éther sec (3 ml/mmol d'aldéhyde). On laisse ensuite le mélange réactionnel sous agitation une nuit à température ambiante. On ajoute alors une solution aqueuse saturée de NH_4Cl et on extrait avec d'éther. Après lavage et séchage des phases organiques réunies, une purification sur colonne de gel de SiO_2 du brut réactionnel (éluant : éther / éther de pétrole, 1 : 9) fournit le produit.

1. Synthèse du (*S,E*)-1-(triisopropylsilyl)heptadec-4-en-1-yn-3-ol ((*S,E*)-143)

Le (*S,E*)-1-(triisopropylsilyl)heptadec-4-en-1-yn-3-ol a été obtenu selon le protocole général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

(<i>E</i>)-Pentadec-2-enal	112 mg, 0.50 mmol
$ZnEt_2$	1.81 ml, 2.0 mmol
(<i>R</i>)-BINOL	57.26 mg, 0.20 mmol
$Ti(Oi-Pr_4)$	149 μ l, 0.50 mmol
Triisopropylsilyl acétylène	448 μ l, 2.0 mmol
(<i>S,E</i>)-1-(Triisopropylsilyl)heptadec-4-en-1-yn-3-ol	160 mg, 0.39 mmol, Rdt: 78%



$[\alpha]_D = +18.0$ (CHCl_3 , $c = 1.2$); $ee = 63\%$

Aspect : Huile incolore

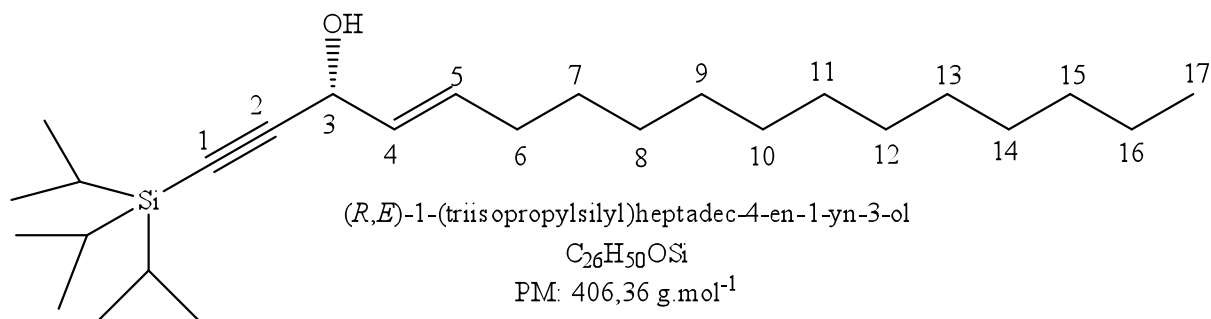
$R_f = 0.54$ (éther /éther de pétrole, 3 : 7)

Voir description XIV. 2

XXVII. Synthèse de *(R,E)*-1-(triisopropylsilyl)heptadec-4-en-1-yn-3-ol ((*R,E*)-143)

Le *(R,E)*-1-(triisopropylsilyl)heptadec-4-en-1-yn-3-ol a été obtenu selon le protocole général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

<i>(E)</i> -Pentadec-2-enal	133 mg, 0.50 mmol
ZnEt ₂	1.81 ml, 2.0 mmol
<i>(S)</i> -BINOL	57.26 mg, 0.20 mmol
Ti(<i>Oi</i> -Pr ₄)	149 μl , 0.5 mmol
Triisopropylsilyl acétylène	448 μl , 2.0 mmol
<i>(R,E)</i> -1-(Triisopropylsilyl)heptadec-4-en-1-yn-3-ol	180 mg, 0.44 mmol, Rdt : 88 %



$[\alpha]_D = -15.9$ (CHCl_3 , $c = 0.4$) ; $ee = 80\%$

Aspect : Huile incolore

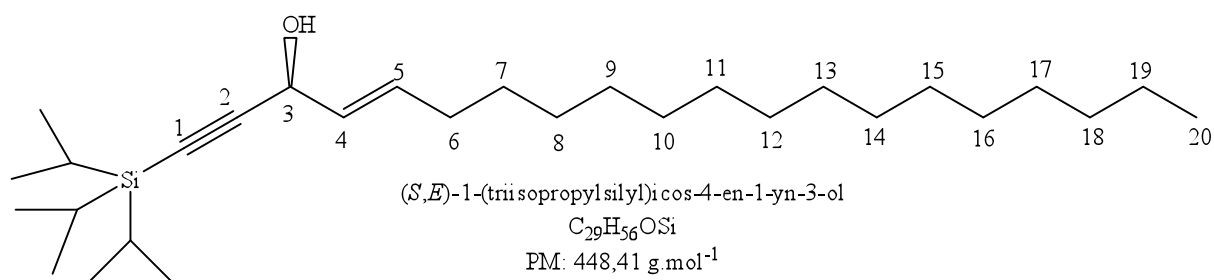
$R_f = 0.54$ (éther /éther de pétrole, 3 : 7)

Voir description XIV. 2

XXVIII. Synthèse du *(S,E)*-1-(triisopropylsilyl)icos-4-en-1-yn-3-ol ((*S,E*)-156)

Le *(S,E)*-1-(triisopropylsilyl)icos-4-en-1-yn-3-ol a été obtenu selon le protocole général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

(<i>E</i>)-Octadec-2-enal	112 mg, 0.42 mmol
ZnEt ₂	1.52 ml, 1.67 mmol
(<i>R</i>)-BINOL	48.0 mg, 0.17 mmol
Ti(<i>Oi</i> -Pr ₄)	124 μl, 0.42 mmol
Triisopropylsilyl acétylène	376 μl, 1.68 mmol
(<i>S,E</i>)-1-(Triisopropylsilyl)icos-4-en-1-yn-3-ol	141 mg, 314 μmol, Rdt : 75%



[α]_D = + 19.0 (CHCl₃, c = 7.0), ee = 80 %

Aspect : Huile incolore

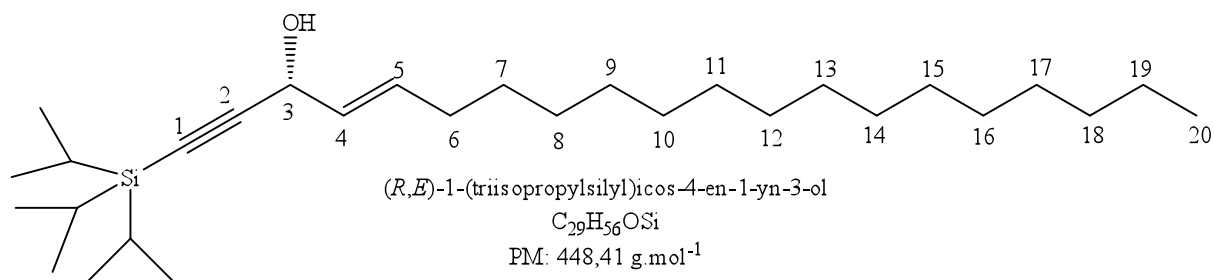
R_f = 0.41 (éter /éter de pétrole, 2 : 8).

Voir description XIV. 3

XXIX. Synthèse du (*R,E*)-1-(triisopropylsilyl)icos-4-en-1-yn-3-ol ((*R,E*)-156)

Le (*R,E*)-1-(triisopropylsilyl)icos-4-en-1-yn-3-ol a été obtenu selon le protocole général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

(<i>E</i>)-Octadec-2-enal	112 mg, 0.42 mmol
ZnEt ₂	1.52 ml, 1.67 mmol
(<i>S</i>)-BINOL	48.0 mg, 0.17 mmol
Ti(<i>Oi</i> -Pr ₄)	124 μl, 0.42 mmol
Triisopropylsilyl acétylène	376 μl, 1.68 mmol
(<i>R,E</i>)-1-(Triisopropylsilyl)icos-4-en-1-yn-3-ol	144 mg, 0.32 mmol, Rdt : 76 %



Aspect : Huile incolore

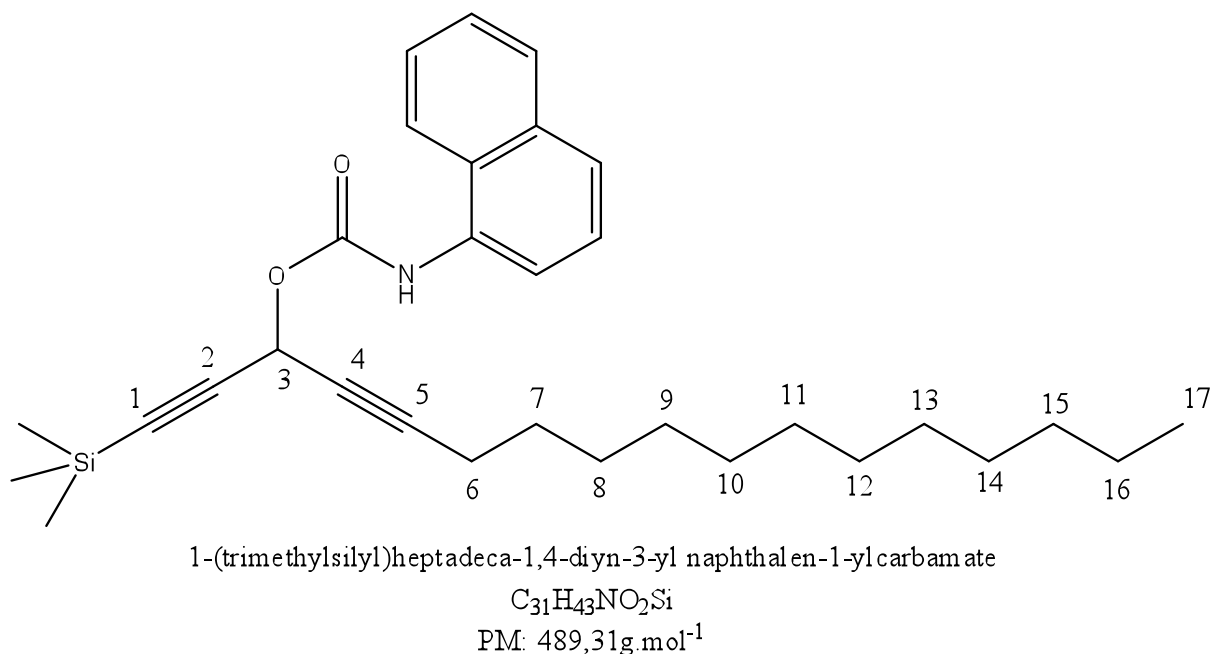
$[\alpha]_D = -20.4$ (CHCl₃, c = 5.1), ee = 90 %

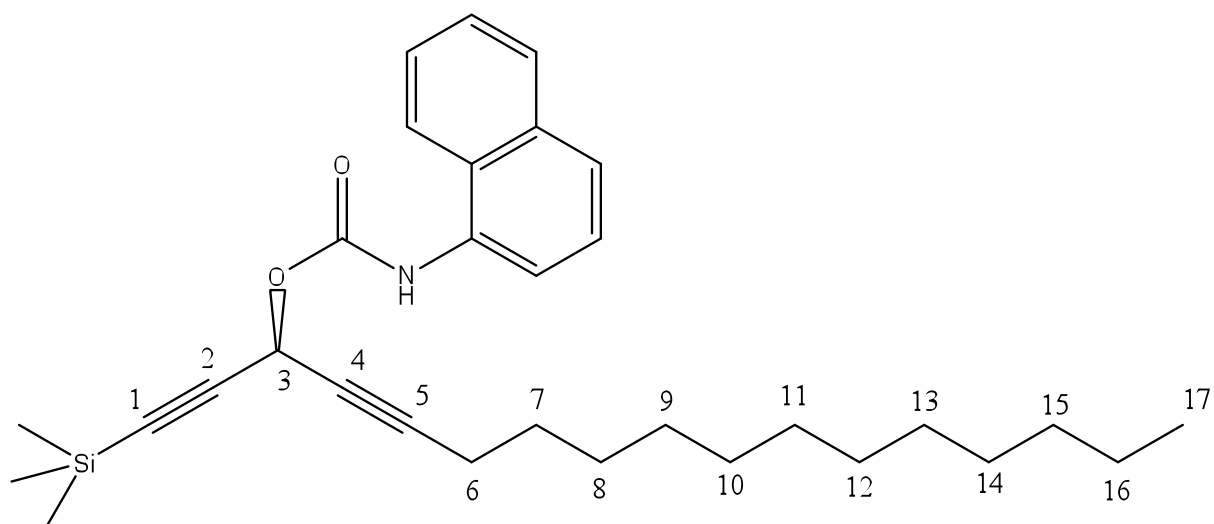
$R_f = 0.41$ (éther / éther de pétrole, 2 : 8)

Voir description XIV. 3

XXX. Mode opératoire général pour l'obtention des carbamates

A l'alcool (0.1-0.2 mmol) dans le dichlorométhane on ajoute une goutte de DBU et une goutte d'isocyanate d' α -naphthyl et le mélange est agité à température ambiante pendant 24h. Après extraction par dichlorométhane on obtient un produit brut qui est purifié par chromatographie sur colonne de gel de SiO₂ (éluant : éther / éther de pétrole, 1 : 9).

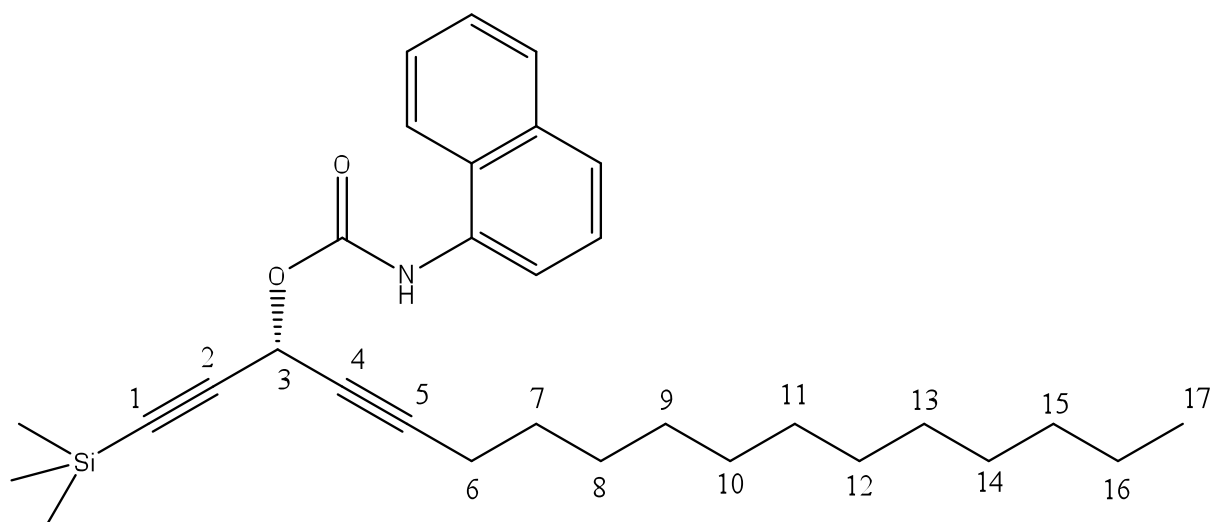




(*S*)-1-(trimethylsilyl)heptadeca-1,4-diyne-3-yl naphthalen-1-ylcarbamate

$C_{31}H_{43}NO_2Si$

PM: 489,31g.mol⁻¹



(*R*)-1-(trimethylsilyl)heptadeca-1,4-diyne-3-yl naphthalen-1-ylcarbamate

$C_{31}H_{43}NO_2Si$

PM: 489,31g.mol⁻¹

Aspect : Huile incolore

Rf = 0,50 (éther / éther de pétrole, 2 : 8)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.22 (s, 9 H, Si(CH₃)₃); 0.87 (t, ³J_{H17,H16} = 6.9 Hz, 3 H, H17), 1.25-1.45 (m, 18 H, H8- H16) ; 1.55 (pseudo quint., ³J_{H7,H8} ≈ ³J_{H7,H6} ≈ 6.7 Hz, 2 H, H7), 2.27 (td, ³J_{H6,H7} = 7.1 Hz, ⁵J_{H6,H3} = 2.1 Hz, 2 H, H6), 6.19 (t, ⁵J_{H3,H6} = 2.1 Hz, 1 H, H3), 7.07 (s, 1 H, NH), 7.44-7.56 (m, 3 H, Harom.), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1 H, Harom.), 7.85-7.90 (m, 2 H, Harom.), 7.92 (d, J = 8 Hz, 1 H, Harom.).

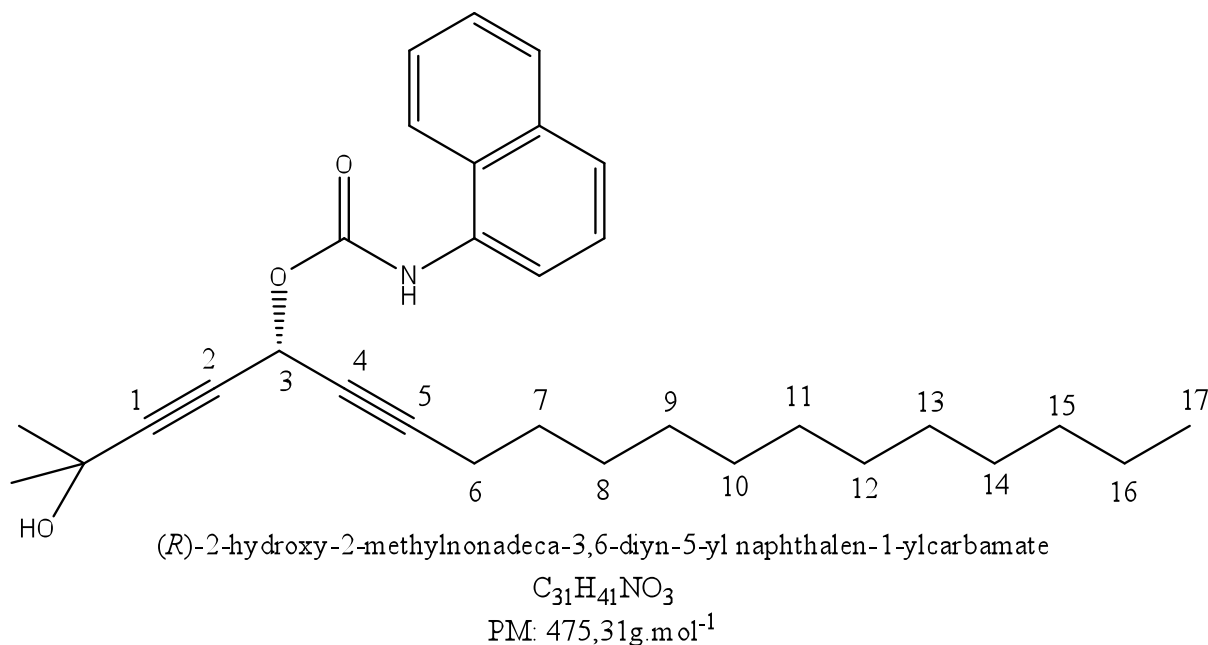
RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): -0.36 (Si(CH₃)₃); 14.20 (C17); 18.80 (C16) ;

22.67 (C15) ; 28.15(C14) ; 28.84, 29.12, 29.34, 29.53, 29.56, 29.62, 29.65 (C7-C13), 31.90 (C6), 55.12 (C3), 74.25 (C5), 87.07 (C4), 90.40 (C1), 98.92 (C2), 120.25, 125.20, 125.78, 126.03, 126.31, 128.77 (CHarom.), 132.01, 134.01 (3xCquat.arom.), 152.30 (C=O).

IR (lames) $\nu = 3427, 3312, 3271, 3054, 2955, 2924, 2853, 2243, 2186, 1742, 1727, 1703, 1538, 1496, 1466, 1347, 1251, 1205, 1100, 1068, 1033, 998, 846, 790, 769, 658 \text{ cm}^{-1}$.

MS (DCI, CH₄): m/z (%): 490 (1), 489 (1), 445, (2), 417 (2), 319 (3), 303 (3), 170 (78), 169 (100) [C₁₀H₇NCO]⁺.

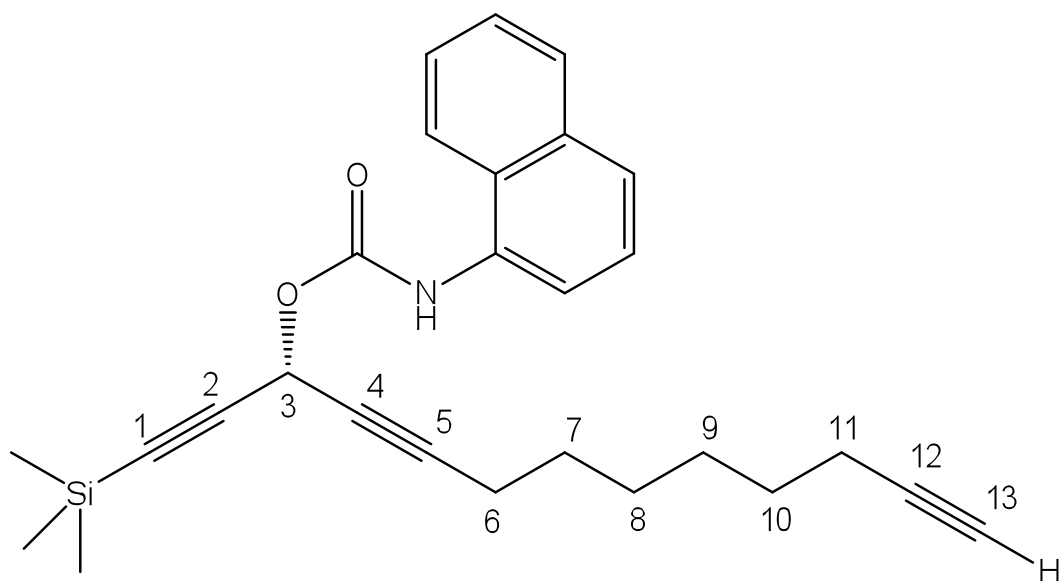
HRMS-DCI (CH₄): m/z [M^+] calc. pour C₃₁H₄₃NO₂Si: 489.3063, trouvé: 489.3057.



Aspect : Huile jaune

R_f = 0.20 (éther /éther de pétrole, 5 : 5)

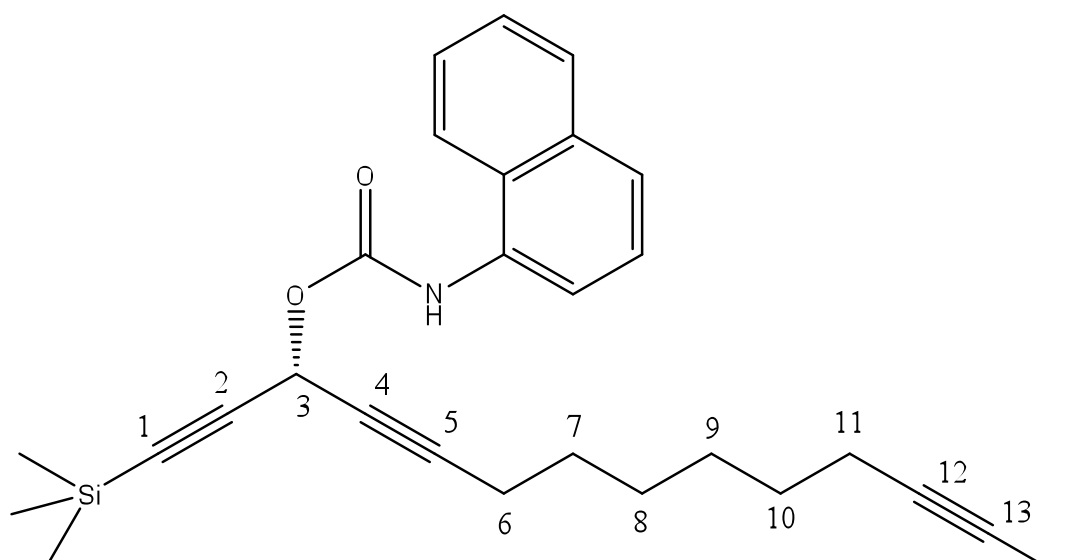
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 0.87 (t, ³ $J_{H17,H16} = 6.3$ Hz, 3 H, H17) ; 1.25-1.42 (m, 18 H, H8- H16) ; 1.52-1.59 (m, 8 H, 2xCH₃, H7); 1.51 (t, ³ $J_{H6,H7} = 7.1$ Hz, 2 H, H6) ; 6.20 (sl, 1 H, H3); 7.06 (sl, 1 H, NH); 7.45-7.57 (m, 3 H, Harom.); 7.67 (d, ³ $J = 8.3$ Hz, 1 H, Harom); 7.86-7.92 (m, 3 H, Harom).



(*R*)-1-(trimethylsilyl)trideca-1,4,12-triyn-3-yl naphthalen-1-yl carbamate

$C_{27}H_{31}NO_2Si$

PM: 429,21 g.mol⁻¹



(*R*)-1-(trimethylsilyl)trideca-1,4,12-triyn-3-yl naphthalen-1-yl carbamate

$C_{27}H_{31}NO_2Si$

PM: 429,21 g.mol⁻¹

Aspect : Huile jaune

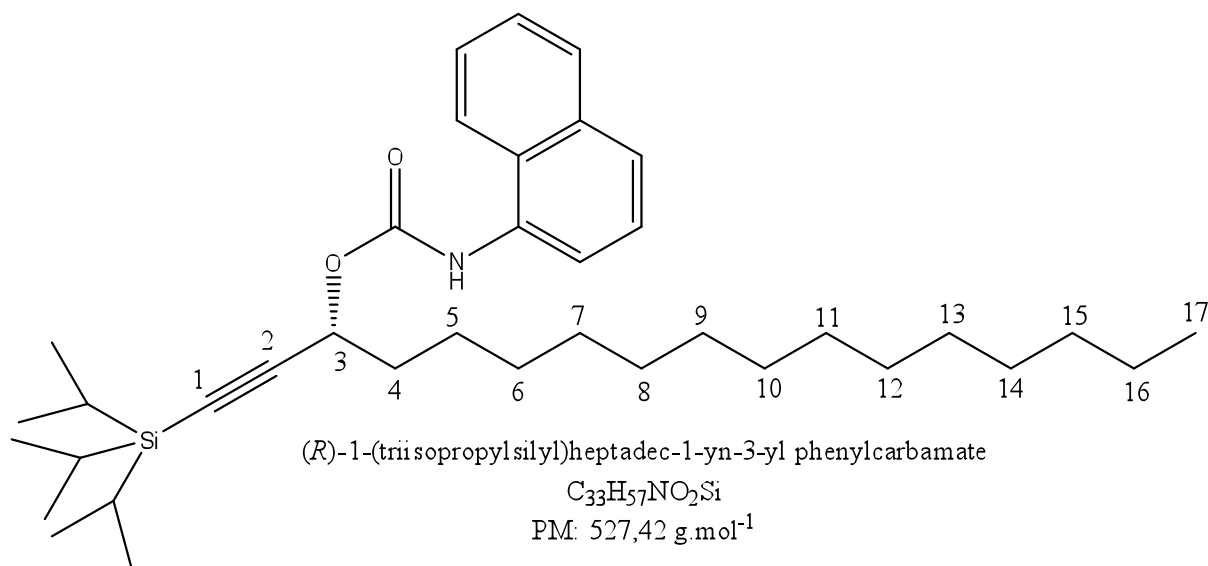
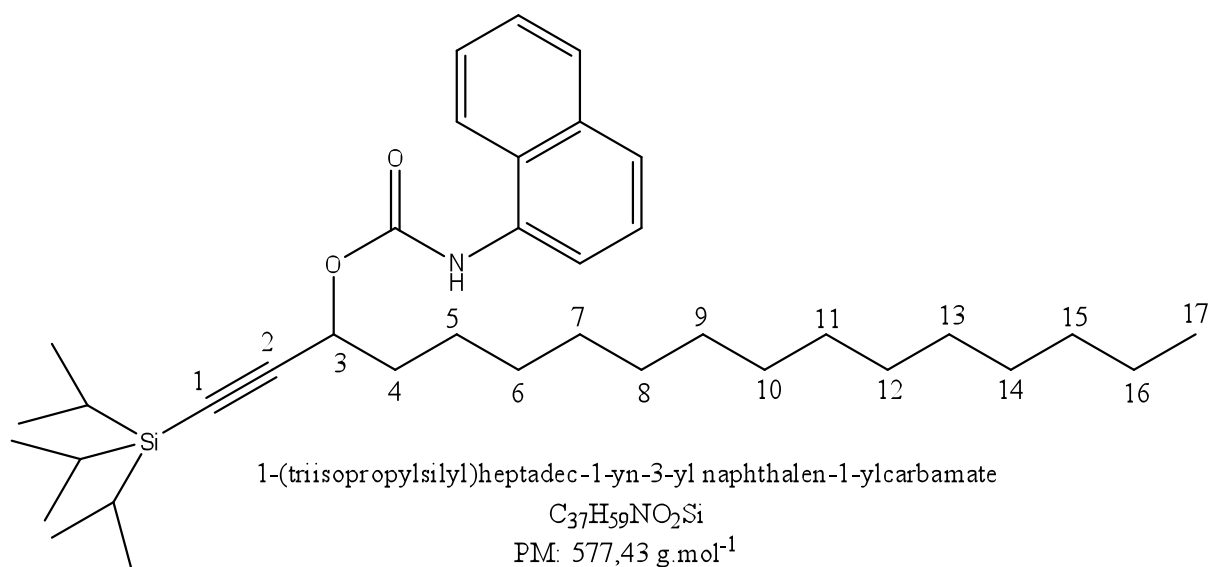
R_f = 0.6 (éther /éther de pétrole, 2 : 8).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.22 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ; 1.40-1.44 (m, 4H, H₈, H₉) ; 1.48-1.59 (m, 4H, H₇, H₁₀) ; 1.93 (t, ⁴ $J_{H13,H11}$ = 2.6 Hz, 1H, H₁₃); 2.17 (td, ³ $J_{H11,H10}$ = 6.9, ⁴ $J_{H11,H13}$ = 2.6 Hz, 2H, H₁₁); 2.27 (td, ³ $J_{H6,H7}$ = 6.9 Hz, ⁵ $J_{H6,H3}$ = 1.9 Hz, 2H, H₆); 6.18 (d, ³ $J_{H3,H6}$ = 1.95 Hz, 1H, H₃); 7.09 (l s, 1 H, NH); 7.45-7.57 (m, 3 H, Harom.); 7.67 (d, ³ J = 8.2

Hz, 1 H, *H* arom); 7.85-7.93 (m, 3 H, *H*arom).

MS (IC, CH₄): *m/z* (%): 430 (4), 429 (6), 386 (6), 243 (19), 170 (100) [C₁₀H₇NHCO]⁺, 169 (58), 141 (14).

HRMS-DCI (CH₄): *m/z* [*M*⁺] calc. pour C₂₇H₃₁NO₂Si: 429.2124, trouvé: 429.2115



R_f = 0.45 (éther / éther de pétrole, 2: 8)

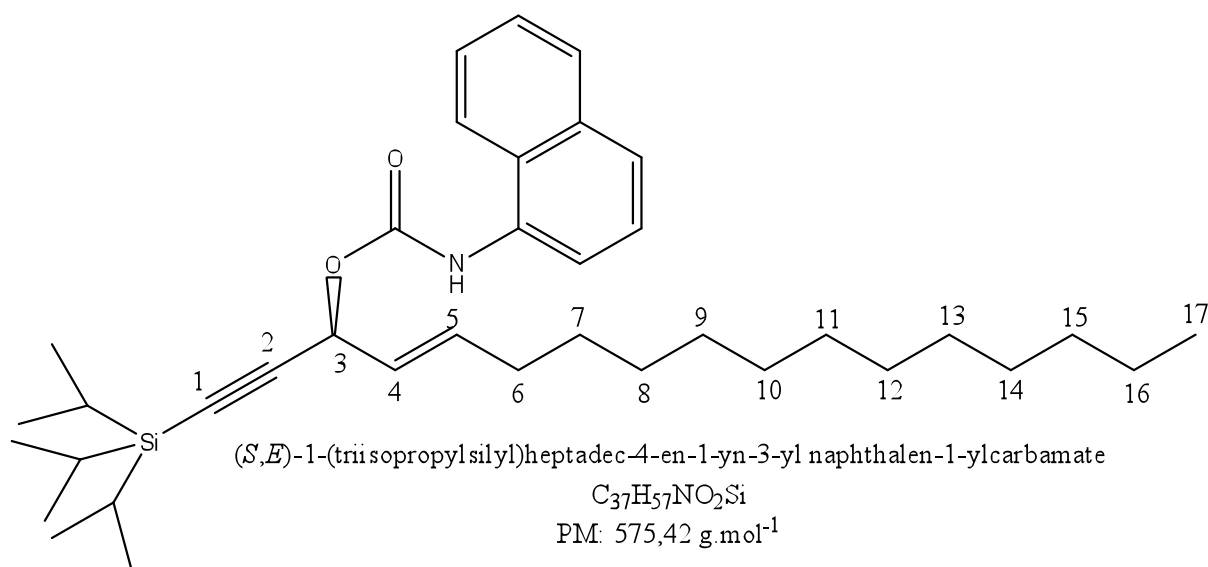
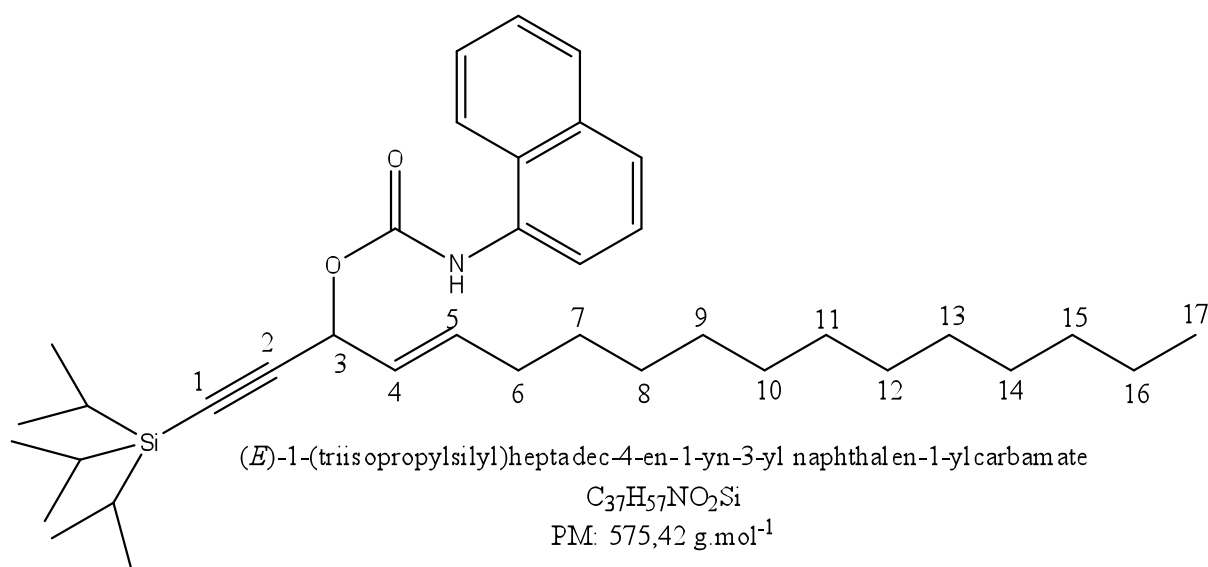
RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ ppm : 0.88 (t, ³*J*_{H17,H16} = 6.9 Hz, 3H, *H*17); 1.08 (sl, 21 H, Si(CH(CH₃)₂)₃); 1.20-1.40 (m, 22 H, *H*6-*H*16) ; 1.47-1.55 (m, 2 H, *H*5); 1.78-1.91 (m, 2 H, *H*4); 5.51 (t, ³*J*_{H3,H4} = 6.6 Hz, 1 H, *H*3); 6.95 (sl, 1 H, *NH*); 7.43-7.56 (m, 3 H, *H*arom.); 7.67 (d, ³*J* = 8.2 Hz, 1 H, *H* arom.); 7.84-7.92 (m, 3 H, *H*arom.).

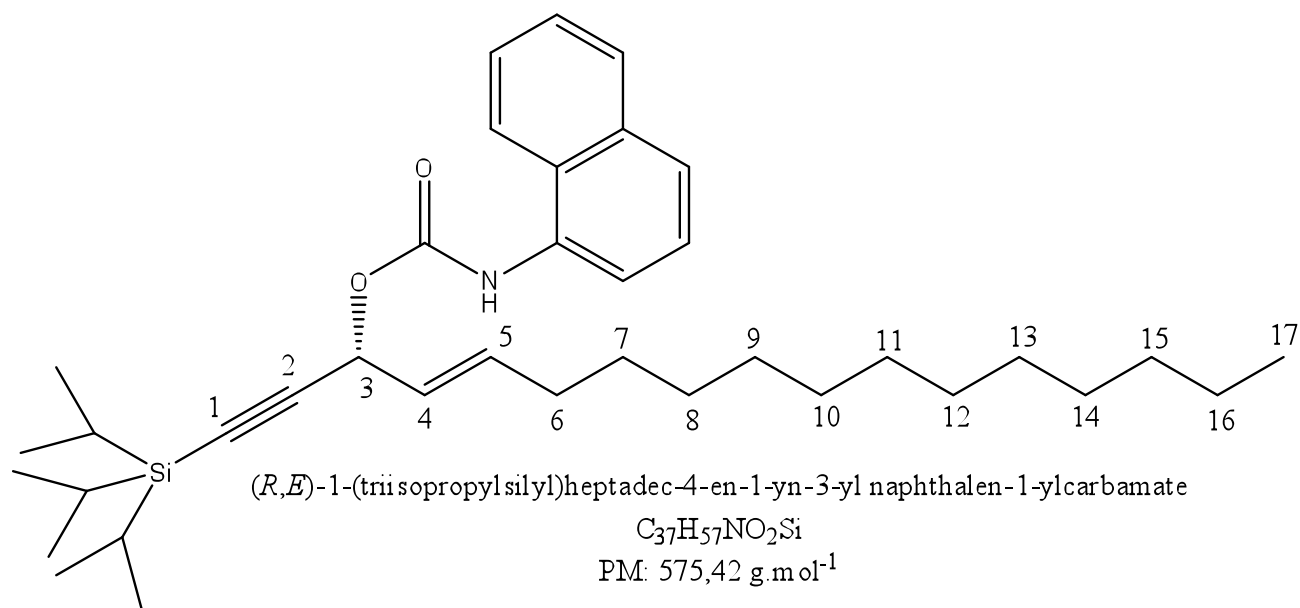
RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 11.11 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 14.13 (C17), 18.60 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 22.71 (C16), 25.03 (C15), 29.13, 29.38, 29.51, 29.67, 29.70 (C6-C14), 31.94 (C5), 35.24 (C4), 66.00 (C3), 86.95 (C1), 105.0 (C2), 120.51, 125.10, 125.81, 126.23, 126.72, 128.79 (*CH* arom.), 132.42, 134.08 (3x Cquat. arom.) 153.37 ppm (CO).

IR (lames) ν = 3326, 3054, 2925, 2863, 2855, 2176, 1711, 1581, 1536, 1496, 1464, 1383, 1345, 1257, 1208, 1102, 1070, 1003, 883, 789, 769, 734, 679, 563 cm^{-1} .

MS (DCI, CH_4): m/z (%): 578 (10), 577 (13), 534 (9), 391 (11), 349 (19), 300 (12), 188 (19), 170 (100) [$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NHCO}$] $^+$, 157 (81), 131 (57).

HRMS-DCI (CH_4): m/z [$M+\text{H}$] $^+$ calc. pour $\text{C}_{37}\text{H}_{60}\text{NO}_2\text{Si}$: 578.4393, trouvé : 578.4390.





$R_f=0.66$ (éter/ éther de pétrole, 2 : 8)

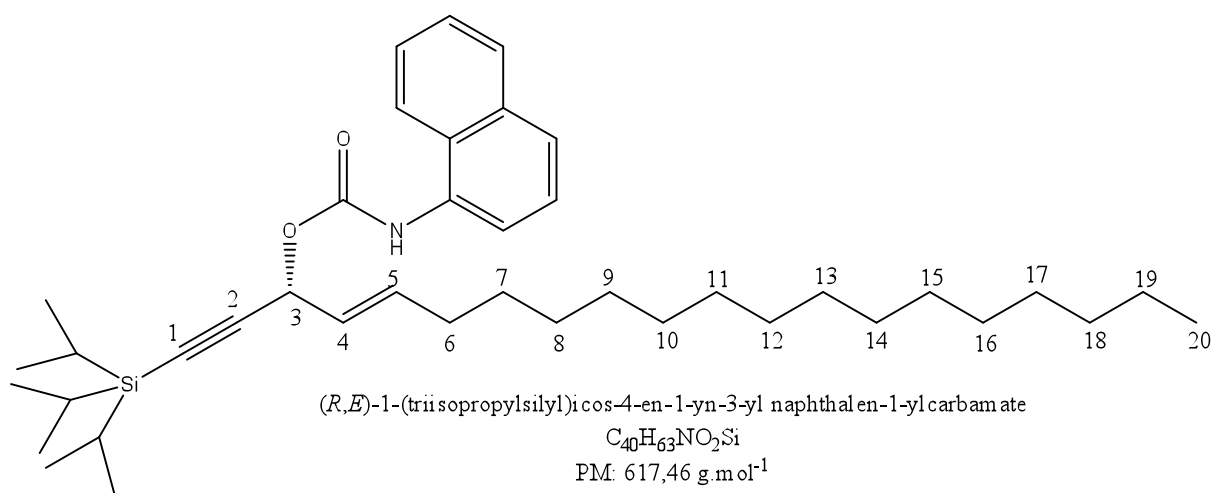
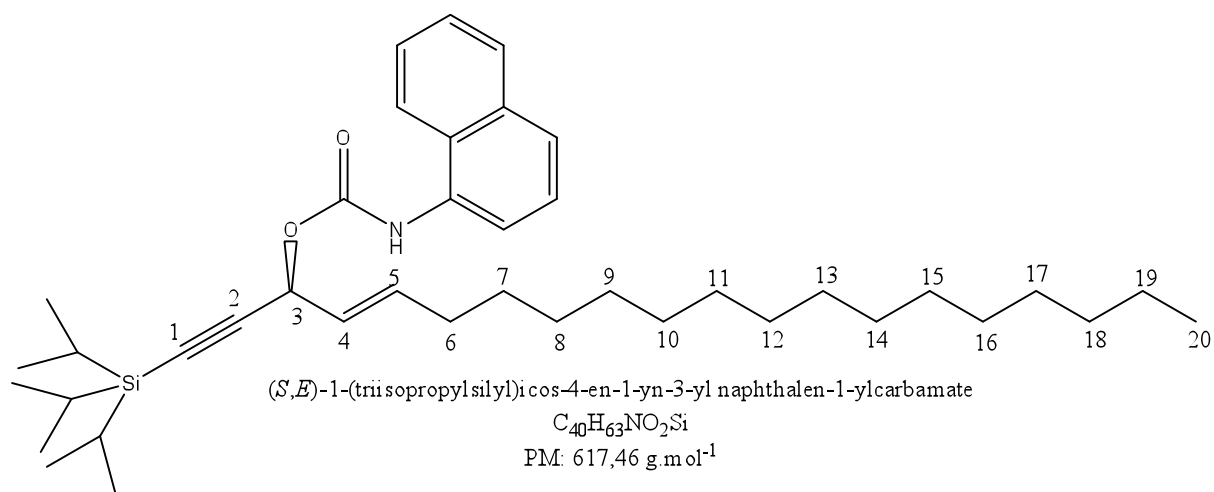
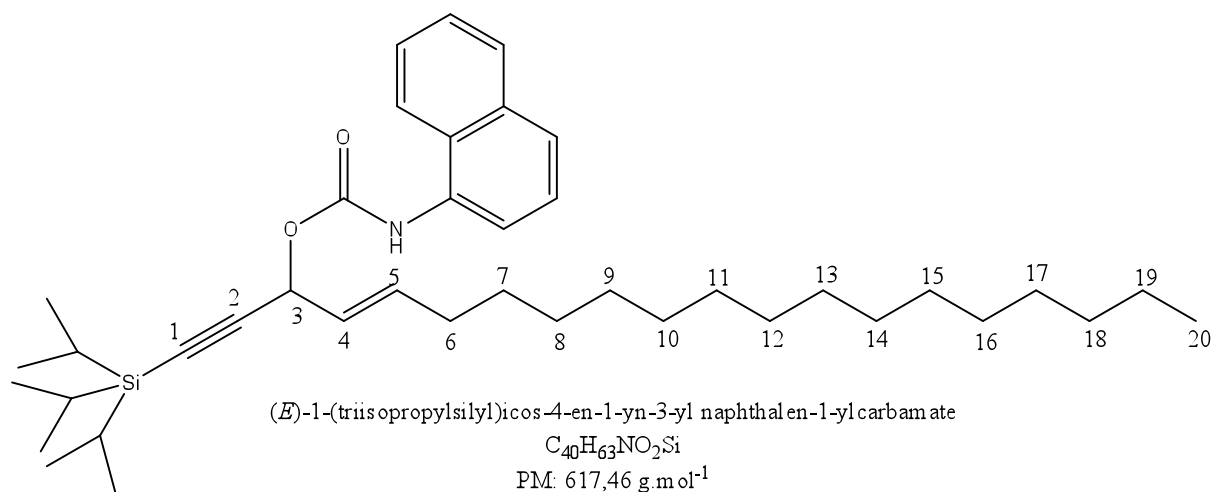
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.89 (t, ³ $J_{H17,H16} = 6.4$ Hz, 3 H, *H*17), 1.07 (s, 21 H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.26-1.42 (m, 20 H, *H*7-*H*16), 2.09 (pseudo q, ³ $J_{H6,H7} \approx$ ⁴ $J_{H6,H5} \approx 6.8$ Hz, 2 H, *H*6), 5.65 (br dd, ³ $J_{H4,H5} = 15.3$ Hz, ³ $J_{H4H3} = 6.1$ Hz, 1H, *H*4), 5.99 (br d, ³ $J_{H3H4} = 6.1$ Hz, *H*3), 6.14 (br dt, ³ $J_{H5,H4} = 15.2$ Hz, ³ $J_{H5H6} = 6.8$ Hz, 1H, *H*5), 6.99 (sl, 1 H, NH), 7.44-7.55 (m, 3 H, *Harom.*), 7.67 (d, ³ $J = 8.2$ Hz, 1 H, *Harom.*), 7.85-7.90 ppm (m, 3 H, *Harom.*).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 11.13 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 14.11 (*C*17), 18.58 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 22.68 (*C*16), 28.76 (*C*15), 29.09, 29.35, 29.48, 29.60, 29.63, 29.67 (*C*8-*C*14), 31.91 (*C*7), 31.96 (*C*6), 66.04 (*C*3), 88.64 (*C*1), 103.06 (*C*2), 120.43 (*CHarom.*), 125.05 (*C*4), 125.11, 125.79, 125.97, 126.21, 128.71 (*CHarom.*), 132.35, 134.05 (3x $C_{quat.arom.}$), 137.02 (*C*5), 153.12 (*CO*).

IR (lames) $\nu =$ 3434, 3326, 3053, 2956, 2925, 2863, 2855, 2177, 1740, 1725, 1711, 1536, 1496, 1464, 1382, 1346, 1257, 1204, 1100, 1018, 997, 965, 883, 791, 769, 679, 561 cm⁻¹.

MS (DCI, CH₄): m/z (%): 576 (1), 575 (2), 531 (2), 389 (38), 170 (100) [C₁₀H₇NHCO]⁺, 169 (94).

HRMS-DCI (CH₄): m/z [M+H]⁺ calc. pour C₃₇H₅₇NO₂Si: 576.4237, trouvé : 576.4235.



Aspect : Huile jaune

R_f = 0,62 (éter / éther de pétrole : 2 / 8)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.88 (t, ³ $J_{H_{20},H_{19}}$ = 6.4 Hz, 3 H, H_{20}); 1.10 (sl, 21 H, Si(Si(CH₃)₂)₃); 1.25-1.43 (m, 26 H, H_{7-19}); 2.11 (pseudo q, ³ $J_{H_6,H_7} \approx {}^4J_{H_6,H_5} \approx 6.9$ Hz, 2 H, H_6); 5.65 (dd, ³ J_{H_4,H_5} = 15.2 Hz, ³ J_{H_4,H_3} = 6.0 Hz, 1H, H_4); 5.99 (dd, ³ J_{H_3,H_4} = 6.0 Hz,

$^4J_{H3,H5} = 0.8$ Hz, $H3$) ; 6.14 (br dt, $^3J_{H5,H4} = 15.2$ Hz, $^3J_{H5H6} = 6.8$ Hz, 1H, H5); 6.99 (sl, 1 H, NH) ; 7.44-7.55 (m, 3 H, $H_{arom.}$); 7.67 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1 H, $H_{arom.}$); 7.85-7.90 (m, 3 H, $H_{arom.}$).

RMN $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 11.17 ($Si(CH(CH_3)_2)_3$), 14.15 (C_{20}), 18.62 ($Si(CH(CH_3)_2)_3$), 22.72 (C_{19}), 28.80 (C_{18}), 29.13, 29.39, 29.53, 29.65, 29.70, 29.73 ($C_{8-C_{17}}$), 31.96 (C_7), 32.00 (C_6), 66.08 (C_3), 88.68 (C_1), 103.10 (C_2), 120.48 ($CH_{arom.}$), 125.10 (C_4), 125.15, 125.84, 126.02, 126.26, 128.76 ($CH_{arom.}$), 132.39, 134.09 ($3xC_{quat.arom.}$), 137.07 (C_5), 153.16 (CO).

IR (lames) ν = 3436, 3325, 2925, 2854, 2176, 1740, 1725, 1599, 1581, 1536, 1495, 1464, 1381, 1345, 1257, 1202, 1176, 1100, 1069, 1017, 997, 964, 883, 791, 769, 679, 563 cm^{-1}

HRMS-DCI (CH_4): m/z [M^+] calc. Pour $C_{40}H_{63}NO_2Si$: 617.4628, trouvé: 617.4634

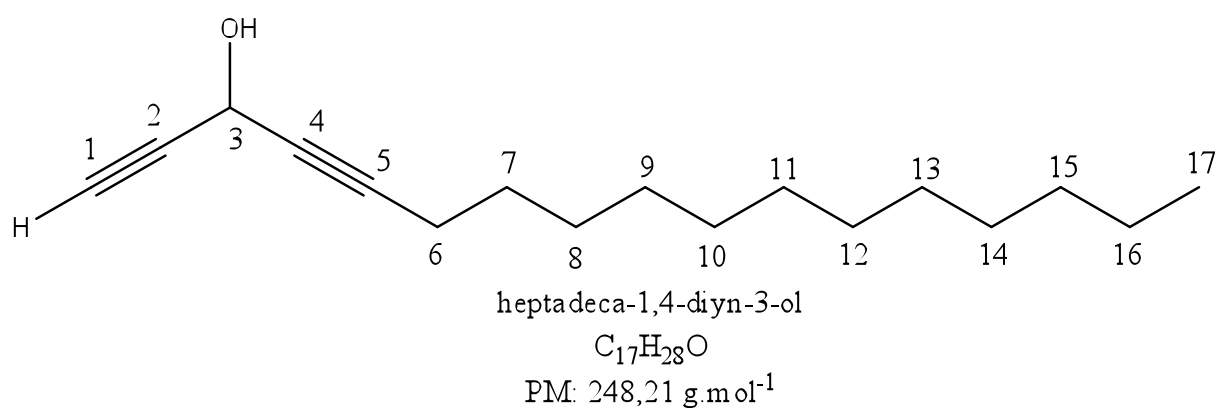
XXXI. Mode opératoire général de réaction de déprotection des alcynes terminaux protégés par un groupement TMS

Le produit silylé est mis en solution dans le méthanol (C 0.2 M) et on ajoute de K_2CO_3 (3 éq.) à la solution. Le mélange est agité à température ambiante pendant 24 heures puis le milieu est extrait avec l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl et séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées sous pression réduite. Le produit est purifié sur colonne de gel de SiO_2 (éluant : éther/ éther de pétrole, 1 : 9).

1. Synthèse du heptadeca-1,4-diyn-3-ol (*rac*-103)

L'heptadeca-1,4-diyn-3-ol a été obtenu selon le protocole général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

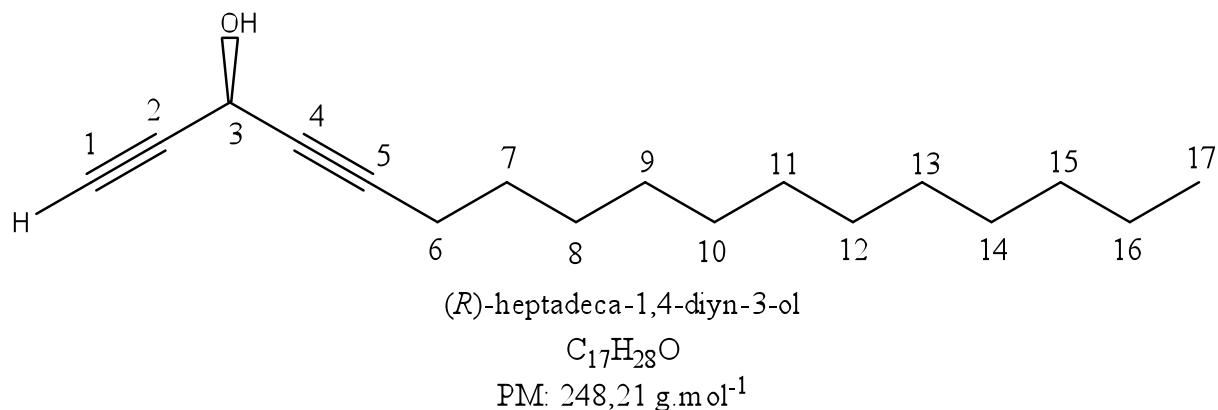
1-(trimethylsilyl)heptadeca-1,4-diyn-3-ol	179 mg, 0.55 mmol
K_2CO_3	228 mg, 1.65 mmol
heptadeca-1,4-diyn-3-ol	79.0 mg, 0.32 mmol, Rdt: 58 %



XXXII. Synthèse du (*R*)-heptadeca-1,4-diyne-3-ol ((*R*)-103)

Le (*R*)-heptadeca-1,4-diyne-3-ol a été obtenu selon le protocole général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

(<i>S</i>)-1-(triméthylsilyl)heptadeca-1,4-diyne-3-ol	165 mg, 0.51 mmol
K ₂ CO ₃	211 mg, 1.53 mmol
(<i>R</i>)-heptadeca-1,4-diyne-3-ol	80.0 mg, 0.32 mmol, Rdt: 63 %



$[\alpha]_D = -3.9$ (CHCl₃, c = 0.9)

XXXIII. Synthèse du (*S*)-heptadeca-1,4-diyne-3-ol ((*S,E*)-143)

Le (*S*)-heptadeca-1,4-diyne-3-ol a été obtenu selon le protocole général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

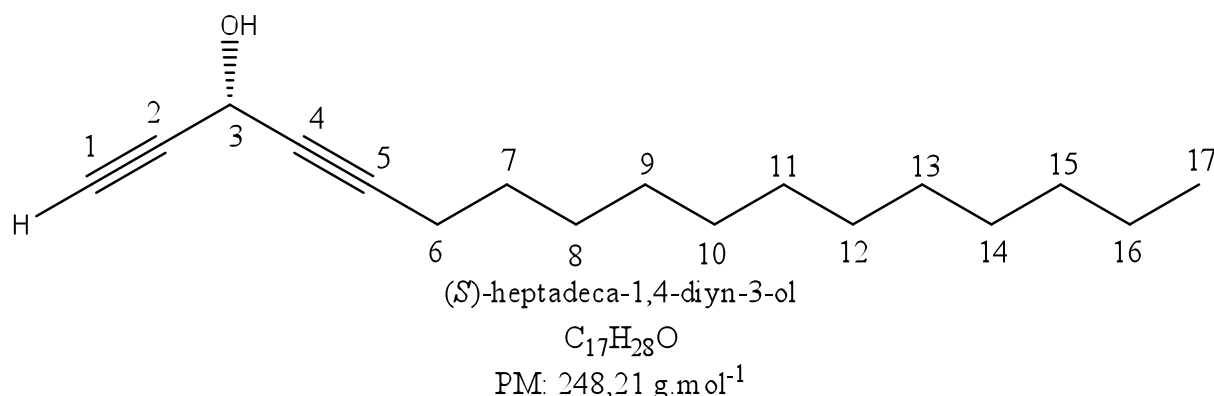
(<i>R</i>)-1-(triméthylsilyl)heptadeca-1,4-diyne-3-ol	160 mg, 0.50 mmol
---	-------------------

K_2CO_3

207 mg, 1.50 mmol

(*S*)-heptadeca-1,4-diyn-3-ol

86.6 mg, 0.35 mmol, Rdt: 70 %



$[\alpha]_D = +3.8$ ($CHCl_3$, $c = 0.5$)

Aspect : Poudre blanche, $p_f = 47-49$ °C

$R_f = 0.34$ (éther /éther de pétrole, 2 : 8)

RMN ¹H ($CDCl_3$, 300MHz) δ (ppm) : 0.87 (t, $^3J_{H17,H16} = 6.9$ Hz, 3 H, *H*17); 1.20-1.38 (m, 18 H, *H*8- *H*16); 1.51 (pseudo quint., $^3J_{H7,H8} \approx ^3J_{H7,H6} \approx 7.0$ Hz, 2 H, *H*7); 2.21 (td, $^3J_{H6,H7} = 7.3$ Hz, $^5J_{H6,H3} = 2.1$ Hz, 2 H, *H*6); 2.36 (br. d, $^3J_{OH,H3} = 7.3$ Hz, *OH*); 2.53 (d, $^4J_{H1,H3} = 2.2$ Hz, 1 H, *H*1); 5.09 (pseudo dq, $^3J_{H3,OH} = 7.5$ Hz, $^5J_{H3,H6} \approx ^4J_{H3,H1} = 2.1$ Hz, 1 H, *H*3).

RMN ¹³C{¹H} ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 14.06 (*C*17) ; 18.62 (*C*16) ; 22.64 (*C*15) ; 28.23 (*C*14) ; 28.82, 29.82, 29.31, 29.45, 29.57, 29.59, 29.61 (*C*7-*C*13); 31.87 (*C*6) ; 52.11 (*C*3) ; 72.11 (*C*1) ; 76.92 (*C*5) ; 81.47 (*C*2) ; 86.09 (*C*4).

IR (lames) $\nu = 3325, 3276, 2955, 2925, 2849, 2290, 2227, 2119, 1497, 1462, 1284, 1020, 932, 793, 710, 662, 604$ cm⁻¹.

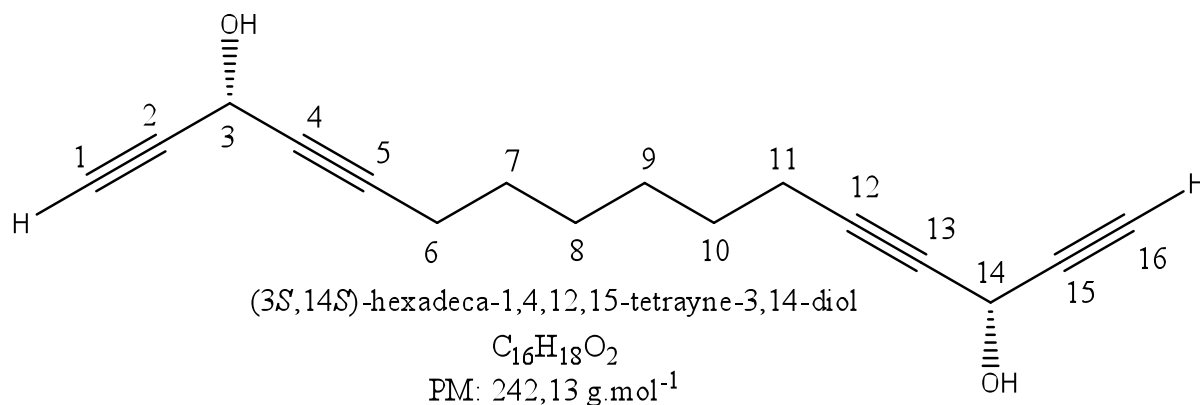
MS (IC, CH₄): m/z (%): 277 (28), 249 (100) [$M+H$]⁺, 247 (65)

HRMS-DCI (CH₄): m/z [$M+H$]⁺, calc. pour $C_{17}H_{29}O$: 249.2218, trouvé: 249.2236

XXXIV. Synthèse du (3*S*,14*S*)-hexadéca-1,4,12,15-tétra-yne-3,14-diol ((3*S*,14*S*)-107)

Le (3*S*,14*S*)-hexadéca-1,4,12,15-tétra-yne-3,14-diol a été obtenu selon le protocole général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

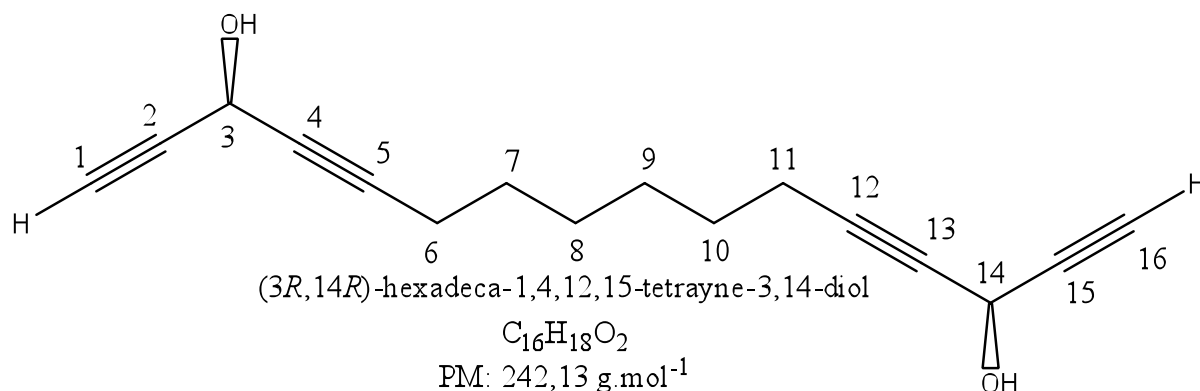
(3 <i>S</i> ,14 <i>S</i>)-1,16-bis(triméthylsilyl)hexadéca-1,4,12,15-tétrayne-3,14-diol	34 mg, 0.09 mmol
K ₂ CO ₃	36.45 mg, 0.26 mmol
(3 <i>S</i> ,14 <i>S</i>)-hexadéca-1,4,12,15-tétrayne-3,14-diol	11 mg, 0.045 mmol, Rdt: 57 %



XXXV. Synthèse de (3*R*,14*R*)-hexadéca-1,4,12,15-tétrayne-3,14-diol ((3*R*,14*R*)-107)

Le (3*S*,14*S*)-hexadéca-1,4,12,15-tétrayne-3,14-diol a été obtenu selon le protocole général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

(3 <i>R</i> ,14 <i>R</i>)-1,16-bis(triméthylsilyl)hexadéca-1,4,12,15-tétrayne-3,14-diol	30 mg, 0.08 mmol
K ₂ CO ₃	32 mg, 0.23 mmol
(3 <i>R</i> ,14 <i>R</i>)-hexadéca-1,4,12,15-tétrayne-3,14-diol	9 mg, 0.037 mmol, Rdt: 46%



Aspect : Huile jaune

R_f = 0,30 (éther /éther de pétrole, 5 : 5)

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm) : 1.37-1.45 (m, 4H, H8, H9) ; 1.49-1.57 (m, 2H, H7,

*H*10) ; 2.24 (td, $^3J_{H6,H7}$ ou $^3J_{H11,H10} = 7.0$ Hz, $^5J_{H6,H3}$ ou $^5J_{H11,H14} = 1.9$ Hz, 4H, *H*6, *H*11) ; 2.60 (d, $^3J_{OH,H3}$ ou $^3J_{OH,H14} = 6.0$ Hz, 2H, *OH*) ; 2.55 (d, $^4J_{H1,H3}$ ou $^4J_{H16,H14} = 2.25$ Hz, 2H, *H*1, *H*16); 5.10 (dd, $^3J_{H3,OH}$ ou $^3J_{H14,OH} = 6.0$ Hz, $^4J_{H1,H3}$ ou $^4J_{H14,H16} = 2.25$ Hz, 1H, *H*3, *H*14).

RMN ^{13}C { 1H } (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm) : 18.53 (C8, C9) ; 27.94 (C7, C10) ; 28.12 (C6, C11) ; 52.16 (C3, C14) ; 72.21 (C1, C16) ; 77.10 (C5, C12) 81.44 (C2, C15) ; 85.88 (C4, C13).

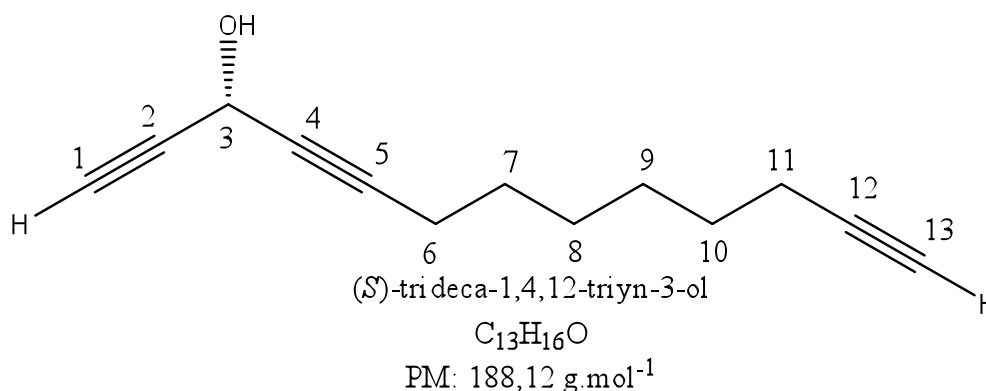
MS (IC, CH₄): *m/z* (%): 225 (6), 191 (10), 167 (37), 153 (42), 141 (65), 129 (100), 115 (62), 105 (21).

HRMS-DCI (CH₄): *m/z* [M-OH]⁺, calc. pour C₁₆H₁₇O: 225.1279, trouvé: 225.1274

XXXVI. Synthèse du (*S*)-tridéca-1,4,12-triyn-3-ol ((*S*)-108)

Le (*S*)-tridéca-1,4,12-triyn-3-ol a été obtenu selon le protocole général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

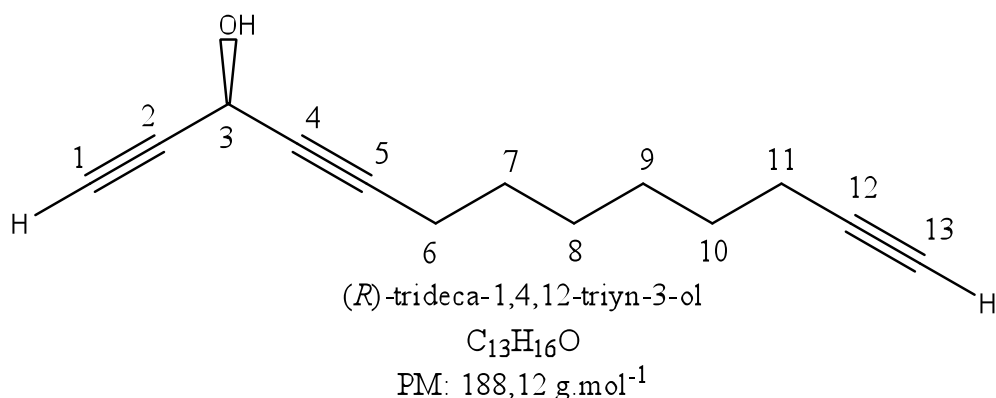
(<i>S</i>)-1-(triméthylsilyl)tridéca-1,4,12-triyn-3-ol	15 mg, 0.057 mmol
K ₂ CO ₃	23.9 mg, 0.172 mmol
(<i>S</i>)-tridéca-1,4,12-triyn-3-ol	5.5 mg, 0.029 mmol, Rdt: 51 %



XXXVII. Synthèse de (*R*)-tridéca-1,4,12-triyn-3-ol ((*S*)-108)

Le (*R*)-tridéca-1,4,12-triyn-3-ol a été obtenu selon la procédure générale décrite ci-dessus avec les quantités suivantes :

(<i>R</i>)-1-(triméthylsilyl)tridéca-1,4,12-triyn-3-ol	15 mg, 0.057 mmol
K ₂ CO ₃	23.9 mg, 0.172 mmol
(<i>R</i>)-tridéca-1,4,12-triyn-3-ol	10 mg, 0.053 mmol, Rdt: 93 %



Aspect : Huile jaune

R_f = 0,40 (éther /éther de pétrole, 5: 5)

RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 1.39-1.43 (m, 4H, *H*8, *H*9) ; 1.51-1.58 (m, 4H, *H*7, *H*10) ; 1.93 (t, ⁴*J*_{H13,H11} = 1.23 Hz, 1H, *H*13) ; 2.14-2.23 (m, 4H, *H*6, *H*11) ; 2.54 (d, ⁴*J*_{H1,H3} = 1.27 Hz, 4H, *H*1) ; 5.08-5.11 (m, 1H, *H*3).

RMN ¹³C {¹H} (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 18.30, 18.58 (*C*8, *C*9) ; 28.02, 28.11, 28.23 (*C*6, *C*7, *C*10, *C*11) ; 52.16 (*C*3) ; 68.22 (*C*13) ; 72.19 (*C*1) ; 77.08 (*C*5) ; 81.43 (*C*2) ; 84.57 (*C*12) ; 85.91 (*C*4).

MS (IC, CH₄): *m/z* (%): 171 (7), 129 (100), 117 (65), 105 (48)

HRMS-DCI (CH₄): *m/z* [M-OH]⁺, calc. Pour C₁₃H₁₅: 171.1174, trouvé: 171.1164

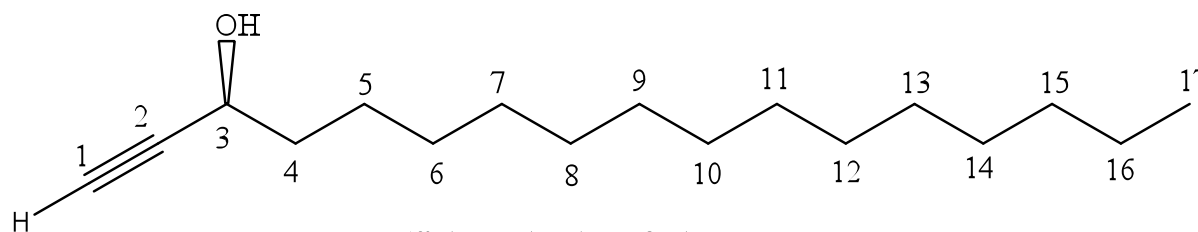
XXXVIII. Mode opératoire général de déprotection des alcynes terminaux protégés par un groupement TIPS

Le TBAF (1.2 éq.) est ajouté au produit silylé dissous dans le THF (C 0.2 M) à 0 °C et le mélange est agité pendant 2 heures. Après traitement par une solution aqueuse saturée de NH₄Cl la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases organiques réunies sont séchées avec MgSO₄ puis le solvant est évaporé sous vide. Une chromatographie sur colonne de gel de SiO₂ (éluant : éther / éther de pétrole, 1 : 9) permet d'obtenir le produit désiré.

1. Synthèse du (*S*)-heptadec-1-yn-3-ol((*S*)-139)

Le (*S*)-heptadec-1-yn-3-ol a été obtenu selon le protocole général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

(<i>S</i>)-1-(triisopropylsilyl)heptadec-1-yn-3-ol	28.68 mg, 0.07 mmol
TBAF	152 µl à 1M dans le THF, 0.15 mmol
(<i>S</i>)-heptadec-1-yn-3-ol	13.0 mg, 0.05 mmol, Rdt: 71 %



(*S*)-heptadec-1-yn-3-ol

Chemical Formula: C₁₇H₃₂O

PM: 252,25 g.mol⁻¹

Aspect : Poudre blanche, $p_f = 51-53$ °C

$[\alpha]_D = -1.45$ (CHCl₃, $c = 1.3$)

$R_f = 0.11$ (éther / éther de pétrole, 2 : 8)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.87 (t, $^3J_{H17,H16} = 6.4$ Hz, 3 H, H17) ; 1.20-1.36 (m, 22 H, H6-H16); 1.40-1.56 (m, 2H, H5); 1.57-1.60 (m, 1 H, OH); 1.64-1.75 (m, 2 H, H4); 2.46 (d, $^3J_{H1,H3} = 2.1$ Hz, 1 H, H1) ; 4.37 (td, $^3J_{H3,H4} = 6.6$ Hz, $^4J_{H3,H1} = 2.1$ Hz, 1 H, H3).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 14.11 (C17); 22.68 (C16); 24.99 (C15); 29.22, 29.35, 29.50, 29.54, 29.63, 29.65, 29.67, (C6-C14); 31.91 (C5) ; 37.66 (C4) ; 62.37 (C3) ; 72.81 (C1); 85.01 (C2).

IR (lames) ν : 3343, 3283, 3223, 2954, 2917, 2872, 2848, 2116, 1630, 1501, 1466, 1420, 1384, 1318, 1263, 1130, 1097, 1066, 1017, 984, 956, 893, 721, 686, 663, 605, 553 cm^{-1}

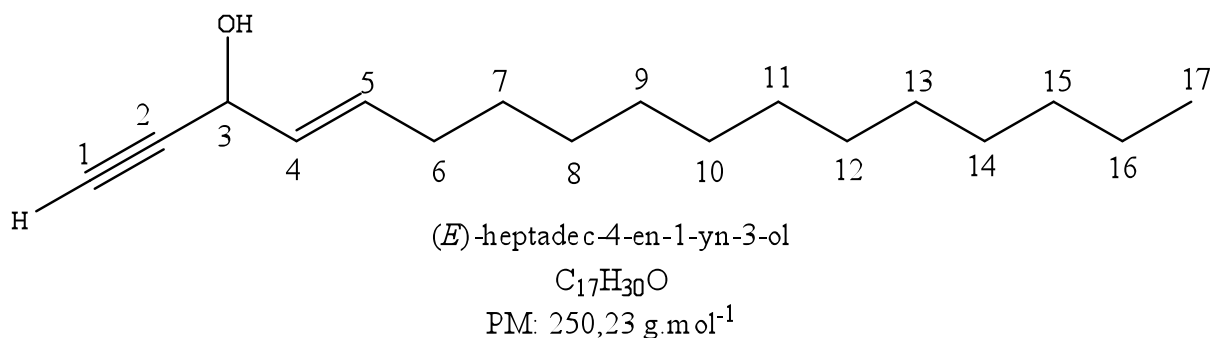
MS (IC, CH_4) : m/z (%) : 251 (16), 233 (28), 149 (40), 135 (100), 121 (100), 109 (70)

HRMS (DCI/ CH_4): m/z [$M-H$]⁺ calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{O}$: 251.2375, trouvé: 251.2370

XXXIX. Synthèse du (*E*)-heptadec-4-en-1-yn-3-ol (rac-140)

Le (*E*)-heptadec-4-en-1-yn-3-ol a été obtenu selon le protocole général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

(<i>E</i>)-1-(triisopropylsilyl)heptadec-4-en-1-yn-3-ol	50 mg, 0.12 mmol
TBAF	144 μl à 1M dans le THF, 0.14 mmol
(<i>E</i>)-heptadec-4-en-1-yn-3-ol	23 mg, 0.09 mmol, Rdt: 75 %

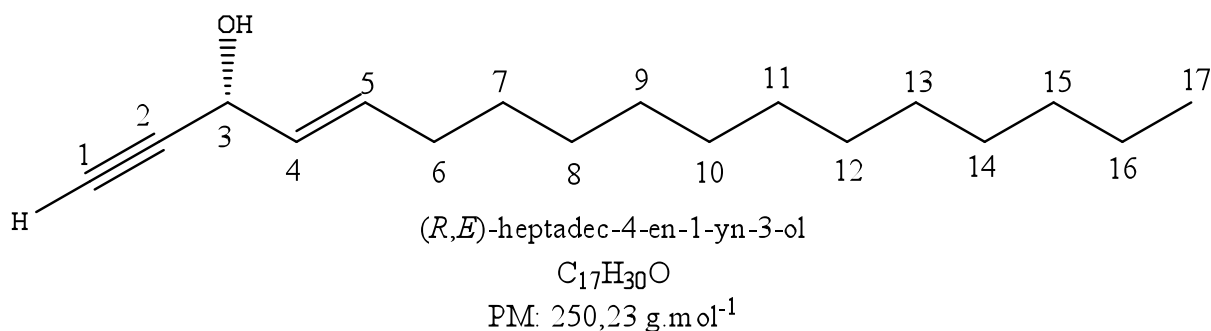


Aspect : Poudre blanche

XL. Synthèse du (*R,E*)-heptadec-4-en-1-yn-3-ol ((*R,E*)-140)

Le (*R,E*)-heptadec-4-en-1-yn-3-ol a été obtenu selon le protocole général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

(<i>R,E</i>)-1-(triisopropylsilyl)heptadec-4-en-1-yn-3-ol	41.2 mg, 0.10 mmol
TBAF	120 μl , 1M, 0.12 mmol
(<i>R,E</i>)-heptadec-4-en-1-yn-3-ol	21.4 mg, 0.085 mmol, Rdt: 85 %



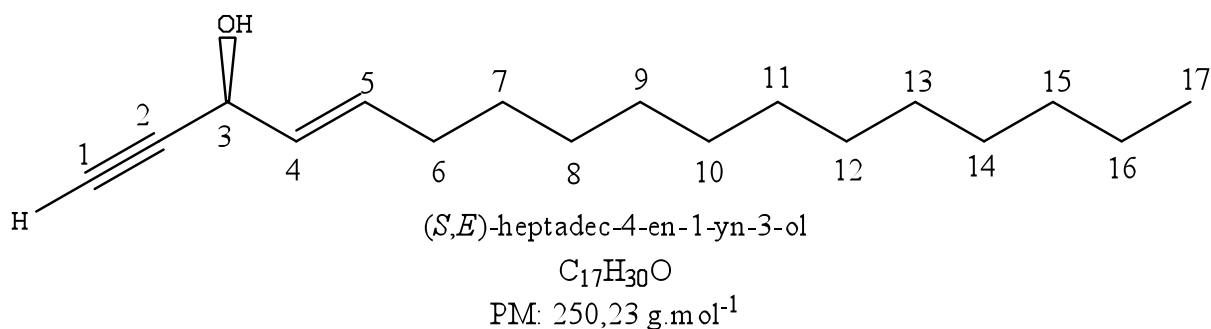
$[\alpha]_D = -21.8$ (CHCl₃, c = 0.9)

Aspect : Poudre blanche, P_f = 34-36 °C

XLI. Synthèse de (S,E)-heptadec-4-en-1-yn-3-ol ((S,E)-140)

Le (S,E)-heptadec-4-en-1-yn-3-ol a été obtenu selon la procédure générale décrite ci-dessus avec les quantités suivantes :

(S,E)-1-(triisopropylsilyl)heptadec-4-en-1-yn-3-ol	72.7 mg, 0.18 mmol
TBAF	204 µl à 1M dans le THF, 0.20 mmol
(S,E)-heptadec-4-en-1-yn-3-ol	34.0 mg, 0.14 mmol, Rdt: 78 %



$[\alpha]_D = +16.0$ (CHCl₃, c = 1.0)

R_f = 0.40 (éther /éther de pétrole, 2 : 8)

Aspect : Poudre blanche

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 0.87 (t, ³J_{H17,H16} = 6.3 Hz, 3 H, H17) ; 1.27-1.41 (m, 20 H, H7- H16) ; 1.90 (sl, 1 H, OH) ; 2.04 (pseudo q, ³J_{H6,H7} ≈ ³J_{H6,H5} ≈ 7.0 Hz, 2 H, H6) ; 2.55 (d, ⁴J_{H1,H3} = 2.1 Hz, 1 H, H1) ; 4.83 (br d, ³J_{H3,H4} = 6.1 Hz, 1 H, H3) ; 5.60 (br dd, ³J_{H4,H5} = 15.3 Hz, ³J_{H4,H3} = 6.1 Hz, 1H, H4) ; 5.91 (br dt, ³J_{H5,H4} = 15.3 Hz, ³J_{H5,H6} = 7.0 Hz, 1 H, H5).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 14.15 (C17) ; 22.67 (C16) ; 28.81, 29.17, 29.34, 29.45, 29.57, 29.63, 29.65, 29.66 (C8- C15); 31.90 (C7); 31.92 (C6) ; 62.79 (C3) ; 73.93 (C1) ; 83.33 (C2) ; 128.30 (C4) ; 134.63 (C5).

IR (lames): $\nu =$ 3418, 3312, 2955, 2923, 2853, 2116, 1670, 1632, 1466, 1372, 1091, 1011, 968, 720, 654, 626 cm^{-1} .

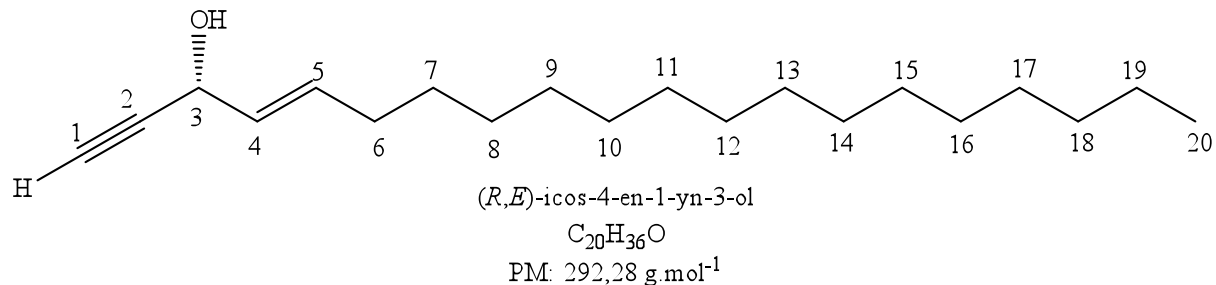
MS(IC, CH_4): m/z (%) : 251 (33), 249 (33), 233 (100) $[\text{M}-\text{OH}]^+$, 231 (44)

HRMS (DCI/ CH_4): m/z $[\text{M}+\text{OH}-\text{NH}_3]^+$ calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}$: 249.2218, trouvé 249.2220.

XLII. Synthèse du (*R,E*)-icos-4-en-1-yn-3-ol ((*R,E*)-58)

Le (*R,E*)-icos-4-en-1-yn-3-ol a été obtenu selon le protocole général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

(<i>R,E</i>)-1-(triisopropylsilyl)icos-4-en-1-yn-3-ol	131 mg, 0.29 mmol
TBAF	350 μl à 1M dans le THF, 0.35 mmol
(<i>R,E</i>)-icos-4-en-1-yn-3-ol	51.0 mg, 0.17 mmol, Rdt: 59 %



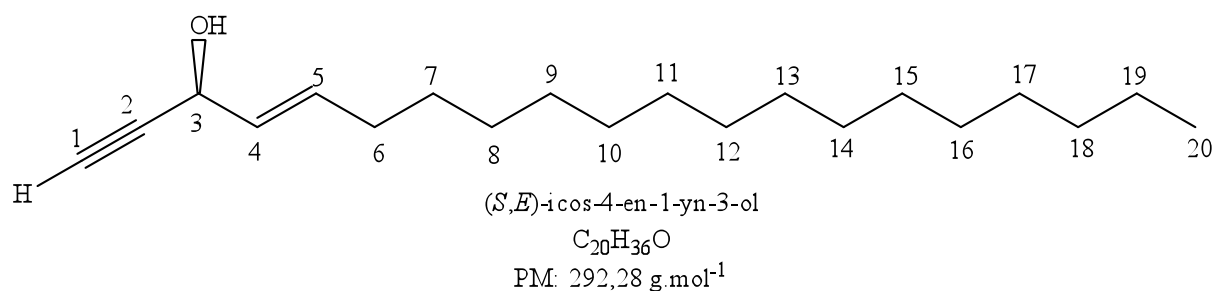
$[\alpha]_{\text{D}} = -14.8$ (CHCl_3 , $c = 1.7$)

Aspect : Poudre blanche, $P_f = 41-43$ $^{\circ}\text{C}$

XLIII. Synthèse du (*S,E*)-icos-4-en-1-yn-3-ol ((*S,E*)-58)

Le (*S,E*)-icos-4-en-1-yn-3-ol a été obtenu selon le protocole général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

(<i>S,E</i>)-1-(triisopropylsilyl)icos-4-en-1-yn-3-ol	72.7 mg, 0.16 mmol
TBAF	192 μl , 1M, 0.19 mmol
(<i>S,E</i>)-icos-4-en-1-yn-3-ol	34.0 mg, 0.12 mmol, Rdt: 75 %



$[\alpha]_D = + 18.0$ (CHCl₃, c = 1.2)

$R_f = 0,28$ (éther /éther de pétrole, 2 : 8)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.87 (t, ³ $J_{H20,H19} = 6.3$ Hz, 3 H, H₂₀) ; 1.23-1.43 (m, 26 H, H₇- H₁₉) ; 1.92 (sl, 1 H, OH) ; 2.06 (pseudo q, ³ $J_{H6,H7} \approx ^3J_{H6,H5} \approx 6.9$ Hz, 2 H, H₆) ; 2.55 (d, ⁴ $J_{H1,H3} = 2.1$ Hz, 1 H, H₁) ; 4.83 (l s, 1 H, H₃) ; 5.60 (br dd, ³ $J_{H4,H5} = 15.3$ Hz, ³ $J_{H4H3} = 6.1$ Hz, 1H, H₄) ; 5.91 (br dt, ³ $J_{H5H4} = 15.3$ Hz, ³ $J_{H5H6} = 6.7$ Hz, 1 H, H₅).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 14.10 (C₂₀) ; 22.68 (C₁₉) ; 28.81, 29.17, 29.34, 29.45, 29.57, 29.64, 29.68 (C₇-C₁₈) ; 31.92 (C₆) ; 62.80 (C₃) ; 73.93 (C₁) ; 83.33 (C₂) ; 128.30 (C₄) ; 134.64 (C₅).

IR (lames): $\nu = 3363, 3282, 2956, 2920, 2849, 2116, 1671, 1472, 1462, 1379, 1092, 1013, 970, 928, 719, 689, 665$ cm⁻¹.

MS (DCI, CH₄): m/z (%): 293(6), 292 (17), 291 (33), 275 (100) [M-OH]⁺, 273 (75), 135 (46), 121 (37)

HRMS (DCI/CH₄): m/z [M+H]⁺ calc. pour C₂₀H₃₇O: 293.2844, trouvé 293.2851.

XLIV. Mode opératoire général pour l'obtention des alcynyl-alcénylcarbinols par monoréduction des dialcylcarbinols

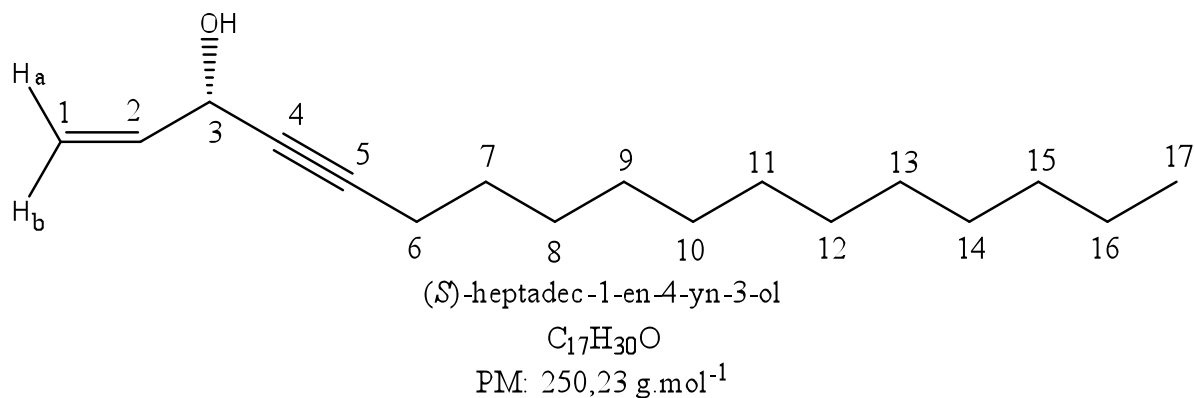
Le LiAlH₄ (2 éq.) est mis en solution dans d'éther anhydre (C 0.2 M) sous atmosphère d'argon et à 0°C. Le dialcynylecarbinol en solution dans l'éther anhydre est ajouté au mélange réactionnel et la solution est agitée à 40 °C pendant 2 heures. Le mélange est ensuite versé sur une solution aqueuse saturée de NH₄Cl et la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl, séchée sur

MgSO₄ puis le solvant est évaporé. Le résidu est purifié sur colonne de gel de SiO₂ (éluant : éther de pétrole/Et₂O, 9:1). Le résidu ainsi obtenu est alors purifié par colonne par HPLC en phase inverse (colonne : sunfire C18, éluant : eau / CH₃CN, 35 : 65).

1. Synthèse du (*S*)-heptadec-1-en-4-yn-3-ol ((*S*)-109)

Le (*S*)-heptadec-1-en-4-yn-3-ol a été obtenu selon le protocole général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

(<i>S</i>)-heptadeca-1,4-diyn-3-ol	193 mg, 0.78 mmol
LiAlH ₄	59.4 mg, 1.56 mmol
(<i>S</i>)-heptadec-1-en-4-yn-3-ol	31.2 mg, 0.12 mmol, Rdt: 16 %



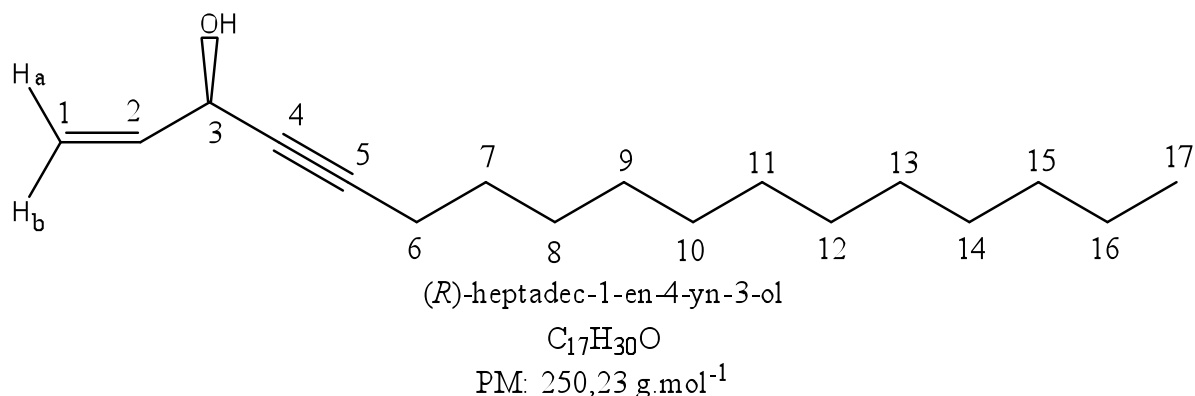
[α]_D = + 22.1 (CHCl₃, c = 0.7)

Aspect: Huile incolore

XLV. Synthèse du (*R*)-heptadec-1-en-4-yn-3-ol ((*R*)-109)

Le (*R*)-heptadec-1-en-4-yn-3-ol a été obtenu selon le protocole général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

(<i>R</i>)-heptadeca-1,4-diyn-3-ol	40 mg, 0.16 mmol
LiAlH ₄	12.1 mg, 0.32 mmol
(<i>R</i>)-heptadec-1-en-4-yn-3-ol	7.30 mg, 0.029 mmol, Rdt: 18 %



$[\alpha]_D = -23.9$ (CHCl₃, c = 0.6)

Aspect : Huile incolore

$R_f = 0,34$ (éther /éther de pétrole, 2 : 8)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 0.88 (t, $^3J_{H17,H16} = 6.4$ Hz, 3 H, H17) ; 1.26-1.40 (m, 18 H, H8- H16) ; 1.52 (pseudo quint., $^3J_{H7,H8} \approx ^3J_{H7,H6} \approx 7.1$ Hz, 2 H, H7) ; 1.78 (sl, 1 H, OH) ; 2.23 (td, $^3J_{H6,H7} = 7.1$ Hz, $^3J_{H6,H3} = 2.0$ Hz, 2 H, H6) ; 4.84-4.88 (m, 1 H, H3) ; 5.19 (pseudo dt, $^3J_{H1b,H2} = 10.1$ Hz, $^3J_{H1b,H1a} \approx ^4J_{H1b,H3} \approx 1.4$ Hz, 1 H, H1b) ; 5.44 (pseudo dt, $^3J_{H1a,H2} = 17$ Hz, $^3J_{H1a,H1b} \approx ^4J_{H1a,H3} \approx 1.4$ Hz, 1 H, H1a) ; 5.96 (ddd, $^3J_{H2,H1a} = 17$ Hz, $^3J_{H2,H1b} = 10.1$ Hz, $^3J_{H2,H3} = 5.3$ Hz, 1 H, H2).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 14.11 (C17) ; 18.73 (C16) ; 22.68 (C15) ; 28.57, 28.86, 29.11, 29.34, 29.50, 29.61, 29.63, 29.65 (C14, C13, C12, C11, C10, C9, C8, C7) ; 31.91 (C6) ; 63.46 (C3) ; 78.86 (C5) ; 87.40 (C4) ; 115.98 (C2) ; 137.61 (C1).

IR (cm⁻¹): $\nu = 3313, 3085, 3019, 2958, 2925, 2854, 2246, 2220, 1641, 1466, 1426, 1401, 1375, 1328, 1264, 1145, 1109, 1013, 985, 925, 722.$

MS (DCI, CH₄): m/z (%): 268 (100) [M+NH₄]⁺, 250 (80)

HRMS (DCI/CH₄): m/z [M+H]⁺ calc. pour C₁₇H₃₁O: 251.2375, trouvé 251.2383.

XLVI. Mode opératoire générale pour l'obtention des dialcénylcarbinols

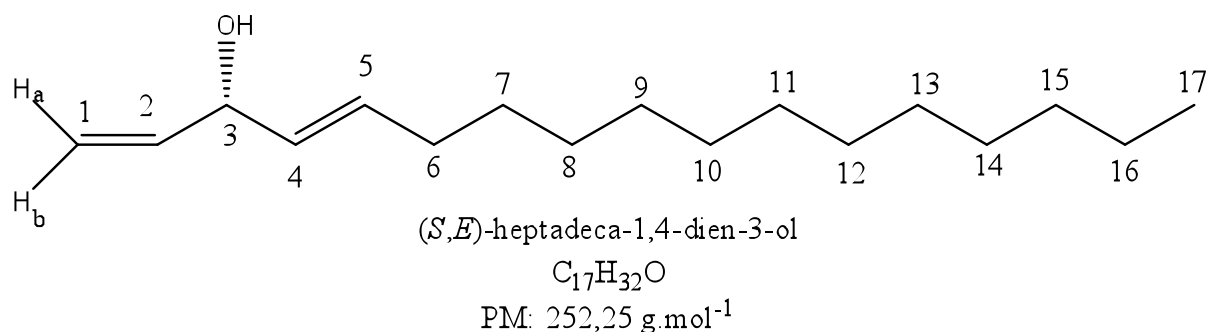
Le LiAlH₄ (4 éq.) et le dialcénylcarbinol sont dissout dans le THF anhydre (C 0.2 M) sous argon et à 0°C. La solution est ensuite agitée à 68 °C pendant 4 heures. Le mélange est alors versé sur une solution aqueuse saturée de NH₄Cl et la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les

phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl, séchée sur MgSO₄ puis le solvant est évaporé. Le résidu est purifié sur colonne de gel de SiO₂ (éluant : éther de pétrole/Et₂O, 9:1). Le produit est ensuite purifié par HPLC en phase inverse (colonne : 2-éthylpyridine, éluant : eau/CH₃OH, 99 : 01).

1. Synthèse du (*S,E*)-heptadéca-1,4-dien-3-ol ((*S*)-110)

Le (*S,E*)-heptadéca-1,4-dien-3-ol a été obtenu selon le protocole général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

(<i>S</i>)-heptadéca-1,4-dien-3-ol	98 mg, 0.39 mmol
LiAlH ₄	60.7 mg, 1.56 mmol
(<i>S,E</i>)-heptadéca-1,4-dien-3-ol	10.2 mg, 0.04 mmol, Rdt: 10 %

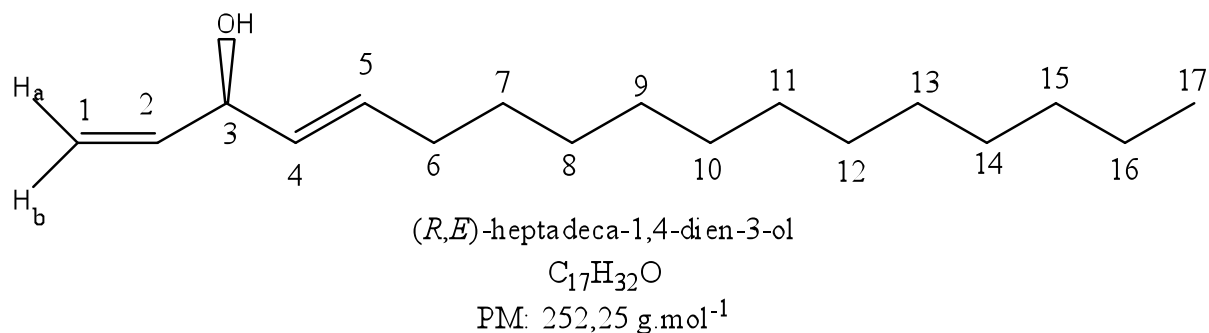


[α]_D = - 9.8 (CHCl₃, c = 1.0)

XLVII. Synthèse du (*R,E*)-heptadéca-1,4-dien-3-ol ((*R*)-110)

Le (*R,E*)-heptadéca-1,4-dien-3-ol a été obtenu selon le protocole général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

(<i>R</i>)-heptadéca-1,4-dien-3-ol	80.0 mg, 0.32 mmol
LiAlH ₄	48.5 mg, 1.28 mmol
(<i>R,E</i>)-heptadéca-1,4-dien-3-ol	12.0 mg, 0.05 mmol, Rdt: 16 %



[α]_D = + 10.2 (CHCl₃, c = 1.5)

Aspect : Huile incolore

R_f = 0,34 (éther /éther de pétrole, 2: 8)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.88 (t, $^3J_{H17,H16} = 6.9$ Hz, 3 H, H17) ; 1.26-1.40 (m, 20 H, H7- H16); 1.56 (sl, 1 H, OH); 2.02 (pseudo q, $^3J_{H6,H7} \approx ^3J_{H6,H5} \approx 6.9$ Hz, 2 H, H6) ; 4.57 (br pseudo t, $^3J_{H3,H4} \approx ^3J_{H3,H2} \approx 6.2$ Hz, 1 H, H3); 5.12 (pseudo dt, $^3J_{H1b,H2} = 10.4$ Hz, $^3J_{H1b,H1a} \approx ^4J_{H1b,H3} \approx 1.4$ Hz, 1 H, H1b); 5.25 (pseudo dt, $^3J_{H1a,H2} = 17.2$ Hz, $^3J_{H1a,H1b} \approx ^4J_{H1a,H3} \approx 1.4$ Hz, 1 H, H1a); 5.49 (ddt, $^3J_{H4,H5} = 15.4$ Hz, $^3J_{H4,H3} = 6.9$ Hz, $^4J_{H4,H6} = 1.2$ Hz, 1 H, H4); 5.71 (dtd, $^3J_{H5,H4} = 15.4$ Hz, $^3J_{H5,H6} = 6.6$ Hz, $^4J_{H5,H3} = 0.7$ Hz, 1 H, H5); 5.90 (ddd, $^3J_{H2,H1a} = 17.2$ Hz, $^3J_{H2,H1b} = 10.3$ Hz, $^3J_{H2,H3} = 6.2$ Hz, 1 H, H2).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 14.10 (C17) ; 22.68 (C16) ; 29.04, 29.17, 29.34, 29.47, 29.59, 29.63, 29.65, 29.67 (C8- C15) ; 31.91 (C7) ; 32.22 (C6) ; 73.88 (C3) ; 114.66 (C1); 130.84 (C4) ; 133.07 (C5); 139.87 (C2).

IR (cm⁻¹): ν = 3362, 3081, 2954, 2924, 2853, 1663, 1637, 1466, 1375, 1260, 1089, 1017, 968,

MS (IC, CH₄): m/z (%): 253 (9), 251 (21), 235 (100) [M-OH]⁺, 233 (27);

HRMS (DCI/CH₄): m/z [M+H]⁺ calc. pour C₁₇H₃₃O: 253.2531, trouvé 253.2545.

