



HAL
open science

**RETINOIDES ET ANGIOGENESE: CONCEPTION
ET SYNTHESE DE NOUVEAUX ANALOGUES DE
L'ACIDE DOCOSAHEXAENOIQUE (DHA).
NOUVELLES REACTIONS MULTICOMPOSANTS
PALLADOCATALYSEES: VERS DE NOUVEAUX
ANALOGUES DU TAMOXIFENE**

Laurent Pottier

► **To cite this version:**

Laurent Pottier. RETINOIDES ET ANGIOGENESE: CONCEPTION ET SYNTHESE DE NOUVEAUX ANALOGUES DE L'ACIDE DOCOSAHEXAENOIQUE (DHA). NOUVELLES REACTIONS MULTICOMPOSANTS PALLADOCATALYSEES: VERS DE NOUVEAUX ANALOGUES DU TAMOXIFENE. Autre. Université Paris Sud - Paris XI, 2005. Français. NNT: . tel-00011612

HAL Id: tel-00011612

<https://theses.hal.science/tel-00011612>

Submitted on 14 Feb 2006

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ PARIS XI

FACULTÉ DE PHARMACIE DE CHÂTENAY-MALABRY

ÉCOLE DOCTORALE :

INNOVATION THÉRAPEUTIQUE : DU FONDAMENTAL À L'APPLIQUÉ

PÔLE : CHIMIE

ANNÉE 2004-2005

SÉRIE DOCTORAT N° 876

THÈSE

Présentée

À L'UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE
FACULTÉ DE PHARMACIE DE CHÂTENAY-MALABRY

UNIVERSITÉ PARIS XI

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ PARIS XI

Par

Laurent POTTIER

**RÉTINOÏDES ET ANGIOGENÈSE : CONCEPTION ET SYNTHÈSE DE
NOUVEAUX ANALOGUES DE L'ACIDE DOCOSAHEXAÉNOÏQUE (DHA).
NOUVELLES RÉACTIONS MULTICOMPOSANTS
PALLADOCATALYSÉES : VERS DE NOUVEAUX ANALOGUES DU
TAMOXIFÈNE.**

Soutenue le 5 décembre 2005

Devant le jury composé de :

- René GRÉE (Président)
- Anny JUTAND (Rapporteur)
- Jean-Luc PARRAIN (Rapporteur)
- Benoît RONDOT (Examineur)
- Jean-Daniel BRION (Examineur)
- Mouâd ALAMI (Examineur)

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé à la faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry dans le laboratoire de Chimie Thérapeutique, rattaché à l'UMR 8076 BioCIS (Biomolécules : Conception, Isolement et Synthèse) et à la Fédération de Recherche « Innovation thérapeutique : de la conception à la mise en forme » (Directeur J.-D. BRION). Je tiens ici à remercier monsieur le professeur Jean-Daniel BRION pour m'avoir accueilli au sein de son équipe.

Ce travail a été encadré au quotidien par monsieur Mouâd ALAMI, directeur de recherche. Je le remercie très chaleureusement pour son engagement continu tout au long de cette thèse et pour ses remarquables qualités scientifiques.

Mes remerciements vont également à Jean-François PEYRAT, maître de conférence, qui a également encadré en partie ce travail et y a contribué grâce à ses lumières en biologie et en biochimie.

Je remercie vivement les membres extérieurs du jury :

- Monsieur le directeur de recherche René GRÉE, du laboratoire de synthèse et électrosynthèse organique (UMR 6510) à l'université de Rennes.
- Madame la directrice de recherche Anny JUTAND, du département chimie de l'école normale supérieure.
- Monsieur le directeur de recherche Benoît RONDOT, de l'unité de recherche chimie de l'entreprise Théramex.
- Monsieur le directeur de recherche Jean-Luc PARRAIN, du laboratoire SYN BIO de l'université Paul Cézanne (Aix-Marseille 3)

Je tiens à remercier chaleureusement toutes les personnes ayant collaboré à ce travail dont : pour les interprétations RMN : Michèle OURÉVITCH ; pour les essais de modélisation : Sames SICSIC ; pour les tests biologiques de nos produits : Benoît RONDOT pour les tests d'affinité ; Jack-Michel RENOIR et Véronique MARSAUD pour les tests sur les cellules MELN, Philippe LOISEAU et Françoise BOIREAU pour les tests d'activité antileishmannienne et Christiane GASPARD pour les tests de cytotoxicité.

Je tiens également à remercier l'équipe dans son ensemble, aussi bien les permanents que les étudiants pour les nombreux moments agréables qui ont marqué ces années de recherche.

CHAPITRE I : CONTEXTE BIOLOGIQUE..... 9

I.1 : INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	11
I.1.1 : Considérations thérapeutiques	11
I.1.1.a : Rétinoïdes « classiques »	11
I.1.1.b : Nouvelle structure à activité rétinoïdique	13
I.1.2 : Origine de la vitamine A et son devenir dans l'organisme	14
I.1.3 : Généralités sur les rétinoïdes	16
I.1.3.a : Rétinoïdes naturels.....	18
I.1.3.b : Rétinoïdes synthétiques	19
I.2 : LES RÉCEPTEURS DES RÉTINOÏDES : RAR ET RXR.....	22
I.2.1 : Découverte des différents récepteurs et de leurs ligands endogènes.....	22
I.2.2 : Mécanisme d'action des rétinoïdes	25
I.3 : L'ANGIOGENÈSE	29
I.3.1 : Formation des nouveaux vaisseaux sanguins.....	30
I.3.1.a : Équilibre pro-angiogénique / anti-angiogénique	30
I.3.1.b : Mécanisme de formation des nouveaux vaisseaux sanguins.....	32
I.3.2 : Implication de l'angiogenèse dans le cancer	34
I.4 : LES INHIBITEURS DE L'ANGIOGENÈSE.....	35
I.4.1 : Macromolécules anti-angiogéniques	35
I.4.2 : Molécules anti-angiogéniques de synthèse	36
I.4.2.a : Inhibiteurs de la dégradation de la membrane basale.....	36
I.4.2.b : Inhibiteurs des récepteurs des facteurs pro-angiogéniques.	38
I.4.2.c : Inhibiteurs de la HSP 90	39
I.4.2.d : Inhibiteurs de la prolifération et/ou de la migration des cellules endothéliales.....	40
I.4.2.e : Molécules anti-vasculaires	40
I.4.3 : Activité anti-angiogénique des rétinoïdes.....	41

CHAPITRE II : ANALOGUES DE L'ACIDE DOCOSAHEXAÉNOÏQUE..... 45

II.1 : ANALOGUES ENVISAGÉS	47
II.1.1 : Analogues de type A non conjugués	47
II.1.2 : Analogues de type B partiellement conjugués.....	50
II.2 : ANALOGUES NON-CONJUGUÉS DE TYPE A : FORMATION DU MOTIF BENZYLPROPARGYLIQUE	53
II.2.1 : Rappels bibliographiques	54
II.2.1.a : Aryl-alcynes non conjugués obtenus par formation de la liaison $C_{sp^2}-C_{sp^3}$	54
II.2.1.b : Aryl-alcynes non conjugués obtenus par formation de la liaison $C_{sp}-C_{sp^3}$	57
II.2.1.c : Énynes et diyynes non conjugués par formation de la liaison $C_{sp}-C_{sp^3}$	61
II.2.2 : Étude de la réactivité des dérivés benzyliques	65
II.2.2.a : Couplage catalysé par un sel de cuivre	65
II.2.2.b : Couplage catalysé par un sel de cuivre et un complexe de palladium.	70
II.3 : ANALOGUES PARTIELLEMENT CONJUGUÉS DE TYPE B.....	72

II.3.1 : Synthèse du polyène B2	72
II.3.1.a : Synthèse de l'agent alkylant 24.	73
II.3.1.b : Synthèse du diyne-ester 23.	80
II.3.1.c : Synthèse du polyène B2.....	83
II.3.2 : Réactivité des alcynes silylés	88
II.3.2.a : Optimisation des conditions de couplage des alcynes silylés	89
II.3.2.b : Application au couplage des alcynes silylés aromatiques.....	91
II.4 : CONCLUSION ET PERSPECTIVES	97
CHAPITRE III : NOUVELLES RÉACTIONS PALLADOCATALYSÉES.....	101
III.1 CONDITIONS DE SONOGASHIRA-LINSTRUMELLE	104
III.1.1 : Rappels bibliographiques sur le couplage de Sonogashira.....	104
III.1.2 : Influence de différents paramètres sur la formation de 16 et de 22.....	112
III.1.3 : Potentiel synthétique et limites de cette nouvelle réaction.....	124
III.1.3.a : Variations au niveau du partenaire alcyne terminal.....	124
III.1.3.b : Variations au niveau du partenaire benzylique.....	129
III.1.3.c : Variations au niveau des deux partenaires.....	133
III.1.4 : Étude du mécanisme réactionnel.....	137
III.1.5 : Autres conditions de couplage	150
III.1.6 : Co-catalyse par des métaux autres que le cuivre.....	154
III.2 : COUPLAGE RÉALISÉ DANS LES CONDITIONS DE STILLE.....	155
III.2.1.a : Variantes au niveau du stannane	156
III.2.1.b : Variantes au niveau de l'électrophile	157
III.2.1.c : Utilisation de co-catalyseurs.....	158
III.2.2 : Optimisation du couplage	158
III.2.3 : Potentiel synthétique et limites de cette nouvelle réaction.....	162
III.2.4 : Considérations mécanistiques	166
III.2.5 : Réactivité d'autres acétylures métalliques.....	168
III.3 : CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	169
CHAPITRE IV : ACTIVITÉS BIOLOGIQUES DES MOLÉCULES.....	173
IV.1 : MISE EN ÉVIDENCE D'UNE ACTIVITÉ CYTOTOXIQUE.....	176
IV.2 : MISE EN ÉVIDENCE D'UNE ACTIVITÉ ANTIPARASITAIRE	177
IV.3 : RECHERCHE D'UNE ACTIVITÉ PRO- OU ANTI-ŒSTROGÉNIQUE	180
IV.3.1 : Mesure indirecte de l'affinité pour les récepteurs des œstrogènes.....	181
IV.3.2 Mesure de l'activité transactivatrice <i>via</i> l'activité luciférase dans les cellules MELN	183
CHAPITRE V : PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	195
V.1 : PRÉPARATION DES ANALOGUES DU DHA	198
V.2 : PRÉPARATION DES ÉNYNES	216
ANNEXE : NUMÉROS ET STRUCTURES DES PRODUITS SYNTHÉTISÉS.....	247
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	253

Abréviations utilisées

A : Adénosine

AP-1 : Activator Protein-1

BiPy : Bipyridine

C : Cytosine

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

CI₅₀ : Concentration Inhibitrice à 50 %

CRABP : Protéine Cytosolique Liant l'Acide Rétinoïque

CRBP : Protéine Cellulaire Liant le Rétinol

Cy : Cyclohexyl

Da : Dalton

DBN : DiazaBicycloNonane

DHA : Acide Docosahexaénoïque

DMAP : Di MéthylAmino Pyridine

DMEU : N,N-DiMéthylÉthylène Urée

DMF : N,N-DiMéthylFormamide

DMPU : N,N-DiMéthylPropylène Urée

DMSO : Di Méthyl SulfOxyde

Dppb : Diphénylphosphinobutane

Dppe : Diphénylphosphinoéthane

Dppf : Diphénylphosphinoferrocène

Dppp : Diphénylphosphinopropane

EGF-R : Epithelial Growth Factor Receptor

éq. : Équivalent molaire

ER : Récepteur des Œstrogènes

É.R. : Élimination Réductrice

ERH : Élément de Réponse Hormonale

FGF (Fibroblast Growth Factor) : Facteur de croissance des Fibroblastes

Fu : 1-Furyl

G : Guanine

HMBC : Heteronuclear Multiple Bond Correlation

HMPT : HexaMéthylPhosphoTriamide

HPLC : High Pressure Liquid Chromatography

Kd : Constante de dissociation

kDa : kiloDalton

LDA : Lithium Diisopropyl Amide

MEM : Milieu Essentiel Minimal

MTT : Bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium

NMP : N-MéthylPyrolidinone

NOESY : Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy

PAI1 : Plasminogen Activator Inhibitor-1

PBS : Solution aqueuse de NaCl (8 gL⁻¹), KCl (0,2 gL⁻¹), Na₂HPO₄ (1,44 gL⁻¹), KH₂PO₄ (0,24 gL⁻¹), HCl (pH 7,4)

PPAR : Peroxisome Proliferator-activated Receptor

PR : Récepteur de la Progestérone

RAR : Récepteur de l'Acide Rétinoïque

RD : Répétition Directe

Rf : Rapport frontal

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

RP : Répétition Palindromique

RXR : Récepteur du Rétinoïde X

S.L. : Couplage de Sonogashira-Linstrumelle

T : Thymine

TBAF : Fluorure de TétraButylAmmonium

TGF : Transforming Growth Factor

THF : TétraHydroFurane

Tmeda : Tétraméthyl-éthylène-diamine

Tol : Tollyl

TR : Récepteur de l'hormone Thyroïdienne

TTNN : (Tetrahydro-Teramethyl-Naphtyl)-Naphtalene carboxylic acid

TTNPB : [(Tetrahydro-Teramethyl-Naphtyl)-Propenyl]-Benzoic acid

uPA : Urokinase Plasminogen Activator

VDR : Récepteur de la Vitamine D

VEGF : Facteur de croissance de l'Endothélium Vasculaire

PRÉAMBULE

Depuis leur découverte, la vitamine A (rétinol) et son principal métabolite actif, l'acide rétinoïque, ont été étudiés intensivement, tant pour comprendre leurs multiples rôles que pour développer de nouvelles thérapeutiques. En effet, ils sont impliqués dans de nombreux phénomènes cellulaires qu'il serait intéressant de contrôler pour traiter les maladies qui leur sont associées.

Dans le premier chapitre, nous présentons la famille des rétinoïdes, regroupant les molécules analogues de l'acide rétinoïque ; le terme « analogue » n'étant pas ici utilisé uniquement dans un sens structural mais également dans un sens pharmacologique, ce qui permet d'inclure dans cette famille le DHA, un acide gras polyinsaturé de la famille des oméga 3. Après cette présentation, ce chapitre décrit le phénomène d'angiogenèse, l'un des domaines d'activité des rétinoïdes les plus prometteurs en thérapeutique, notamment dans le cadre de la lutte contre le cancer.

Dans le but d'étudier une facette originale des actions des rétinoïdes, nous avons évité de synthétiser encore d'autres analogues structuraux de l'acide rétinoïque déjà décrits en grand nombre. Dans le second chapitre, nous présentons nos travaux concernant la conception et la synthèse d'analogues structuraux du DHA (dont la structure chimique est très éloignée de celle de l'acide rétinoïque) comportant un cycle aromatique au sein de leur chaîne grasse dans le but de leur conférer une plus grande stabilité.

Dans le troisième chapitre, nous développons une nouvelle réaction multicomposants palladocatalysée découverte au chapitre II, lors de tentatives de couplage entre un halogénure benzylique et un alcynes vrai. Cette étude nous permet de définir des conditions optimales pour ce nouveau couplage multicomposants et de découvrir d'autres couplages analogues aboutissant aux mêmes produits ou à d'autres structures.

Grâce aux nouvelles réactions ainsi définies nous avons constitué une petite chimiothèque. Plusieurs de ces produits ont pu être testés sur des systèmes biologiques dans le cadre de collaborations sur le site de la faculté ou avec des laboratoires extérieurs. Le quatrième chapitre décrit les résultats obtenus lors de différents tests incluant la cytotoxicité, l'affinité pour les récepteurs des œstrogènes, la capacité à inhiber la transcription induite par l'œstradiol ainsi que leurs propriétés anti-leischmanniennes.

CHAPITRE I : CONTEXTE BIOLOGIQUE

I.1 : Introduction générale

I.1.1 : Considérations thérapeutiques

La vitamine A (ou rétinol) et son métabolite oxydé, l'acide rétinoïque, sont considérés comme des hormones indispensables à tous les stades de la vie.^{1,2} Ils jouent un rôle dans de nombreux processus physiopathologiques dont, entre autres : la vision, la reproduction, le métabolisme, la différenciation cellulaire,³ la prolifération cellulaire, l'hématopoïèse, le développement osseux, l'embryogenèse,^{4,5} l'apoptose ainsi que l'angiogenèse,^{6,7,8} qui nous intéresse tout particulièrement pour ce travail.

I.1.1.a : Rétinoïdes « classiques »

Le terme « rétinol » est le nom générique appliqué aux analogues naturels (métabolites) et synthétiques du rétinol dont les activités chimiques et/ou biologiques miment celles de la vitamine A. En raison de leurs activités biologiques, les rétinolides sont déjà utilisés en thérapeutique, principalement en dermatologie (par voie locale ou générale dans les cas sévères). Il est maintenant démontré qu'ils possèdent également une activité antinéoplasique vis-à-vis de nombreuses lignées cellulaires malignes,^{9,10,11} les rendant candidats dans le domaine de la lutte contre le cancer. Ainsi, l'isotrétinoïne (acide 13-*cis* rétinoïque) permet par exemple de lutter contre le carcinome des cellules basales, tandis que le trétinoïne (vesanoid® : acide tout-*trans* rétinoïque) est indiqué dans le traitement de la leucémie promyélocytaire aiguë (**Schéma I-1**).

¹ Nazdan A.M., Annual report in : *Medicinal Chemistry, Academic Press, Bristol, JA Ed, 1995, 30, 119-128.*

² Sporn, M. B.; Roberts, A. B.; Goodman, D. S.; *The retinoids, Biology, Chemistry and Medicine 1994, Raven Press, New-York.*

³ De Luca, L. M.; *FASEB J.*; **1991**, 5, 2924-2933.

⁴ Maden, M.; Ong, D. E.; Summerbell, D.; Chytil, F.; *Nature* **1988**, 335, 733-735.

⁵ Perez-Castro, A. V.; Toth-Rogler, L. E.; Wei, L.-n., Nguyen-Huu, M. C.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1989**, 86, 8813-8817.

⁶ Liotta, L. A.; Steeg, P. S.; Stetler-Stevenson, W. G.; *Cell* **1991**, 64, 327-336.

⁷ Folkman, J.; Shing, Y.; *J. Biol. Chem.*; **1992**, 267, 10931-10934.

⁸ Risau, W. *Nature* **1997**, 386, 671-674.

⁹ Güzey, M.; Demirpençe, E.; Criss, W.; DeLuca, H. F.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1998**, 242, 369-375.

¹⁰ Strickland, S.; Breitman, T. R.; Frickel, F.; Nürrenbach, A.; Hädicke, E.; Sporn, M. B.; *Cancer Research* **1983**, 43, 5268-5272.

¹¹ Verma, A. K.; Boutwell, R. K.; *Cancer Res.* **1977**, 37, 2196-2201.

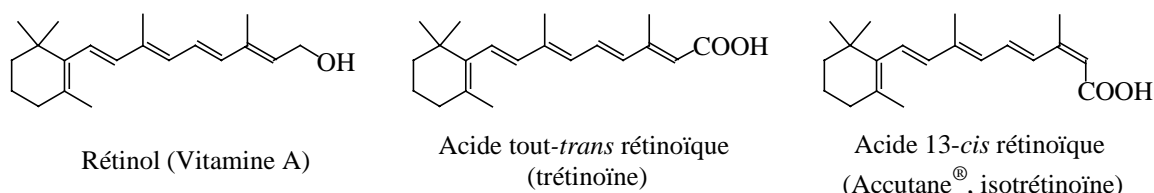
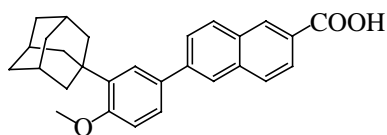


Schéma I-1 : Rétinoïdes « classiques » utilisés en thérapeutique

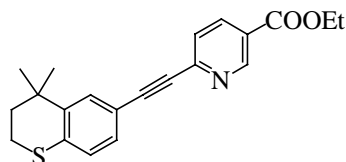
Les activités thérapeutiques pléiotropes des rétinoïdes s'expriment à travers leurs capacités différenciatrices, antiprolifératives et anti-angiogéniques qui nous intéressent plus particulièrement ici. Malheureusement, l'administration de ces molécules s'accompagne d'effets indésirables souvent sévères, les plus limitants étant une toxicité osseuse, une toxicité hépatique et surtout, une grande tératogénicité.

De nombreuses équipes de recherche ont donc synthétisé des analogues structuraux de l'acide rétinolique, dans le but d'obtenir des molécules présentant les meilleures propriétés thérapeutiques possibles et présentant des effets indésirables limités.¹² De plus, en raison de leur squelette polyénique, la vitamine A et ses dérivés naturels sont sensibles à l'oxygène de l'air, aux milieux acides, à la lumière et à la chaleur. La recherche d'analogues s'est donc orientée dans le même temps vers des molécules plus stables, afin de faciliter leur synthèse et d'éviter toute dégradation lors de leur mise en forme et leur stockage. Cette recherche d'analogues a permis de découvrir des molécules moins toxiques dont certaines sont utilisées en thérapeutique. En France, l'adapalène (Différine[®]) est, par exemple, appliqué de manière locale contre l'acné. Le tazarotène par voie locale (Zorac[®]) et l'acitrétine par voie générale, sont indiqués dans le traitement du psoriasis et le bexarotène (Targrétine[®]) est utilisé contre les manifestations cutanées des lymphomes T épidermotropes avancés (Schéma I-2).

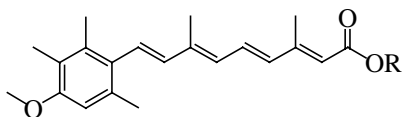
¹² Kagechika, H.; Shudo, K.; *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5875-5883.



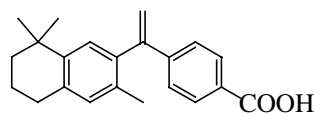
Adapalène (Différine®)



Tazarotène (Zorac®)



R = Et : Etrétinate
R = H : Acitrétine



Bézaratène (Targretin®)

Schéma I-2 : Analogues de l'acide rétinoïque utilisés en thérapeutique en France

Malheureusement, parmi les nombreux analogues synthétisés jusqu'ici, les molécules actives conservent en général une toxicité résiduelle importante.

I.1.1.b : Nouvelle structure à activité rétinoïdique

En 2000, l'équipe de Mata de Urquiza a montré qu'un acide gras polyinsaturé, l'acide docosahexaénoïque (DHA), présente une activité rétinoïdique¹³ bien que sa structure chimique soit très éloignée de celle des rétinoïdes habituels (Schéma I-3).



Schéma I-3 : Structure du DHA

De plus, il a été montré que cette activité passe spécifiquement par les Récepteurs du Rétinoïde X (RXR),^{13,14} formant la seconde sous-famille de récepteurs, la première étant constituée par les Récepteurs de l'Acide Rétinoïque (RAR). Ces deux sous-familles de récepteurs agissent comme facteurs de transcription de différents gènes cibles et jouent des rôles distincts dans la réponse aux rétinoïdes. Ceci soulève le problème de comprendre quels récepteurs sont spécifiquement impliqués dans la réponse des rétinoïdes vis-à-vis de l'angiogenèse. La spécificité du DHA pour les RXR devrait permettre, grâce à la synthèse d'analogues structuraux, de découvrir des

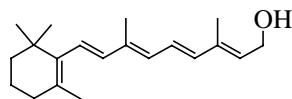
¹³ Mata de Urquiza, A.; Liu, S.; Sjöberg, M.; Zetterström, R. H.; Griffiths, W.; Sjövall, J.; Perlmann, T.; *Science*; **2000**, *290*, 2140-2144.

¹⁴ Radomska-Pandya, A.; Chen, G.; *Biochemistry* **2002**, *41*, 4883-4890.

molécules actives dans le domaine du cancer, dépourvues d'effets indésirables et secondairement d'apprécier l'implication des RXR dans l'angiogenèse.

I.1.2 : Origine de la vitamine A et son devenir dans l'organisme

La famille des rétinoïdes est l'ensemble des analogues structuraux, naturels ou synthétiques, de la vitamine A (ou rétinol, **Schéma I-4**).



Vitamine A (Rétinol)

Schéma I-4 : Structure de la vitamine A

La vitamine A ne pouvant être biosynthétisée par l'organisme, elle doit être apportée par l'alimentation, soit sous forme d'esters de rétinyle (présent dans les huiles), soit sous forme de β -carotène.¹⁵ La quasi totalité de ces composés est transformée en rétinol au niveau de la lumière et de la muqueuse intestinales avant d'être absorbée (**Schéma I-5**). Après absorption, le rétinol, sous la forme d'esters de rétinyle (RE), est transporté jusqu'au foie dans des complexes lipoprotéiques : les chylomicrons,¹⁵ synthétisés au niveau de l'épithélium intestinal et assurant en partie le transport des lipides dans la circulation sanguine et lymphatique. Dans le foie, les esters de rétinyle sont stockés sous forme de micelles lipidiques dans des cellules hépatiques non parenchymateuses appelées lipocytes ou cellules de ITO.^{16,17,18,19} La majorité du rétinol est ainsi immobilisée au niveau du foie mais une fraction reste dans la circulation sanguine, soit liée au complexe protéique entre la RBP (Retinol Binding Protein) et la TTR (TransThyRétine), soit sous forme d'ester de rétinyle dans les chylomicrons.

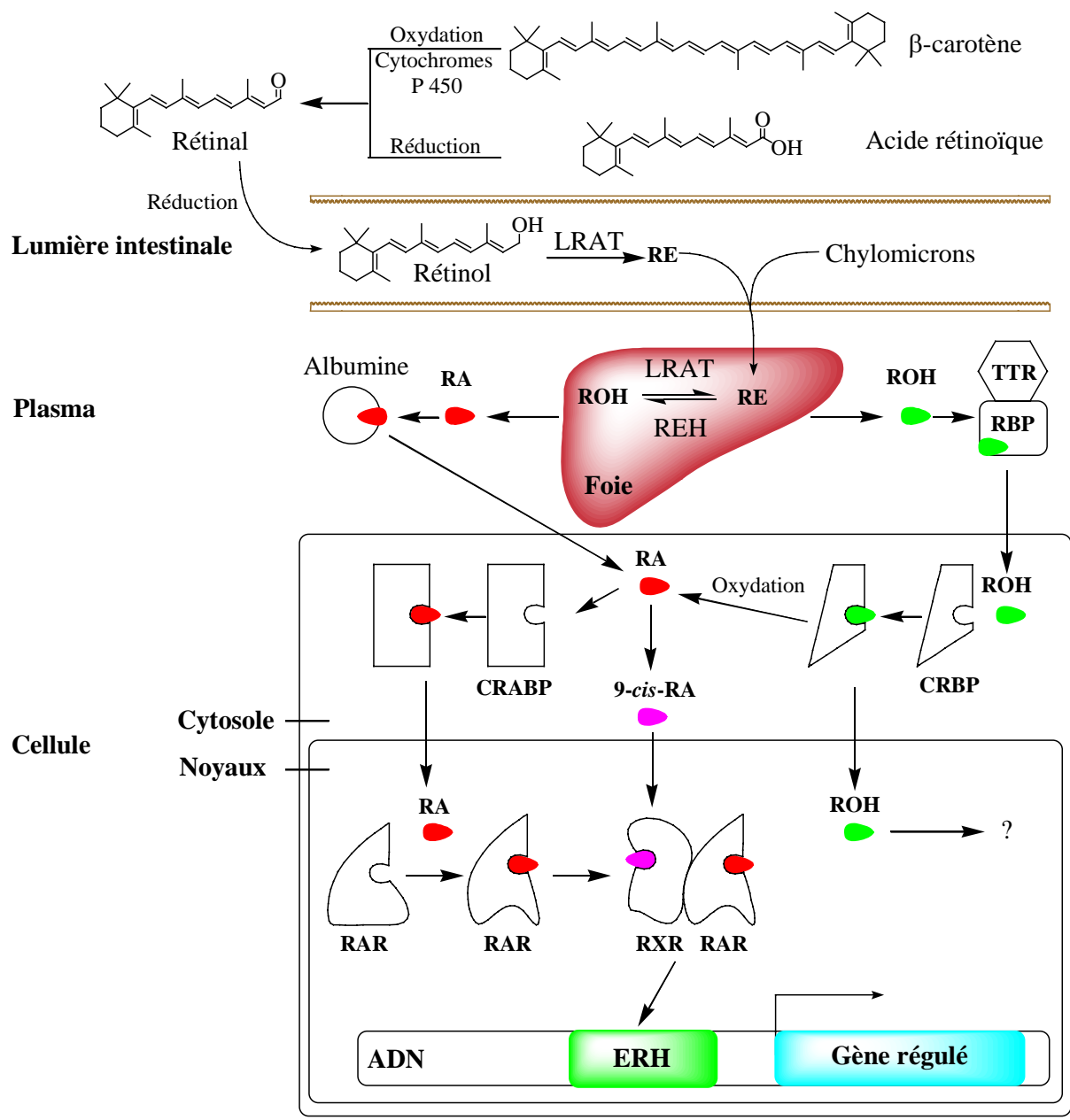
¹⁵ Goodman, D. S.; Blaner, W. S. ; *The retinoids Vol 2, Academic Press, Orlando, FL.*

¹⁶ Blomhoff, R. R., M.; Nilsson, A.; Norum, K. R.; Berg, T.; Blaner, W. S.; Kato, M.; Mertz, J. R.; Goodman, D. S.; *J. Biol. Chem.*; **1985**, 260, 13560-13565.

¹⁷ Batres, R. O. O., J. A.; *J. Nutr.*; **1987**, 117, 874-879.

¹⁸ Blaner1985;

¹⁹ Hendricks, H. F. J.; Verhoofstad, W. A. M. M.;Brouwer, A.; De Leeuw, A. M.; Knook, D. L.; *Exp. Cell Res.*; **1985**, 160, 138-149.



- | | |
|--|--|
| ADN : acide désoxyribonucléique | RAR : récepteur de l'acide rétinoïque |
| CRABP : protéine cytosolique liant l'acide rétinoïque | RXR : récepteur du rétinoïde X |
| CRBP : protéine cytosolique liant le rétinol | RBP : protéine liant le rétinol |
| LRAT : lécithine rétinol acyle transférase | REH : ester de rétinyle hydrolase |
| ERH : élément de réponse hormonale | ROH : Rétinol |
| RA : acide rétinoïque | TTR : transthyrétine (préalbumine) |
| RE : esters de rétinyle | |

Schéma I-5 : Obtention, stockage et utilisation des rétinoïdes naturels

Les différents tissus prélèvent, selon leurs besoins, dans cette réserve circulante. Le mécanisme par lequel le rétinol passe la membrane cellulaire n'est pas totalement élucidé, mais il est possible qu'une fraction du rétinol ne soit pas liée à la RBP et puisse traverser la membrane passivement grâce à son caractère lipophile. A l'intérieur de la cellule, il est aussitôt repris en charge par une autre protéine : la CRBP (protéine cellulaire liant le rétinol). Une fois dans la

cellule, le rétinol peut alors être oxydé en rétinol puis en acide rétinoïque. A titre d'exemple, l'œil et la peau, qui sont des organes vitamine A-dépendants prélèveraient, selon ce mécanisme, le rétinol lié à la RBP.²⁰ La moelle épinière,²¹ prélève des esters de rétinyle des chylomicrons afin de synthétiser de l'acide rétinoïque indispensable à la différenciation des leucocytes.^{22,23,24,25}

Le sang, contient une faible concentration d'acide rétinoïque (lié à l'albumine,²⁶ car insoluble dans l'eau) qui peut être absorbé selon les besoins des tissus irrigués selon un mécanisme analogue.²⁷ La principale différence réside dans le fait que, une fois dans la cellule, l'acide rétinoïque est pris en charge par une autre protéine spécifique, la CRABP (protéine cellulaire liant l'acide rétinoïque).

La cellule, indépendamment de sa source d'acide rétinoïque, utilise alors cette hormone, et éventuellement son stéréo-isomère 9-*cis*, pour réguler certains gènes. Cette régulation est réalisée grâce aux récepteurs nucléaires RAR et/ou RXR qui se lient à l'ADN, spécifiquement au niveau d'un élément de réponse hormonale (ERH) spécifique, après activation par le ligand rétinoïdique. Le mécanisme d'induction de cette transcription sera décrit plus précisément au paragraphe I.2.2.

I.1.3 : Généralités sur les rétinoïdes

Comme il a été vu précédemment, les rétinoïdes influent sur de nombreux processus (**Schéma I-6**). Parmi toutes leurs actions thérapeutiques potentielles, nous nous intéressons plus particulièrement à leur capacité à inhiber l'angiogenèse. En effet, cibler l'angiogenèse constitue une nouvelle approche prometteuse dans le cadre de la lutte contre la majorité des cancers solides. Le principe de cette voie de recherche sera développé plus loin dans le paragraphe I.3.2.

²⁰ Olson, J. A. **1990**, in: *Handbook of vitamins*, 2^{ème} Ed., édité par L. J. Machlin, pp. 1-57. Marcel Dekker. New York.

²¹ Hussain, M. M.; Mahley, R. W.; Boyles, J. K.; Fainaru, M.; Brecht, W. J.; Lindquist, P. A.; *J. Biol. Chem.*; **1989**, *264*, 9571-9582.

²² de Thé, H.; Chomienne, C.; Lanotte, M.; Degos, L.; Dejean, A.; *Nature* **1990**, *347*, 558-561.

²³ Alcalay, M.; Zangrilli, D.; Pandolfi, P. P.; Longo, L.; Mencarelli, A.; Giacomucci, A.; Rocchi, M.; Biondi, A.; Rambaldi, A.; Lo Coco, F.; Diverio, D.; Donti, E.; Grignani, F.; Pelicci, P. G.; *Proc. Natl. Acad. Sci.*; **1991**, *88*, 1977-1981.

²⁴ Kakizuka, A.; Miller, W. H.; Umesono, K.; Warrell, R. P.; Frankel, S. R.; Murty, V. V. V. S.; Dmitovsky, E.; Evans, R. M.; *Cell* **1991**, *66*, 663-674.

²⁵ de Thé, H.; Lavau, C.; Marchio, A.; Chomienne, C.; Degos, L.; Dejean, A.; *Cell* **1991**, *66*, 675-684.

²⁶ Fidge, N. H.; Shiratori, T.; Ganguly, J.; Goodman, D. S.; *J. Lipid Res.* **1968**, *9*, 103-109.

²⁷ Smith, J. E.; Milch, P. O.; Muto, Y.; Goodman, D. S.; *Biochem. J.* **1973**, *132*, 821-827.

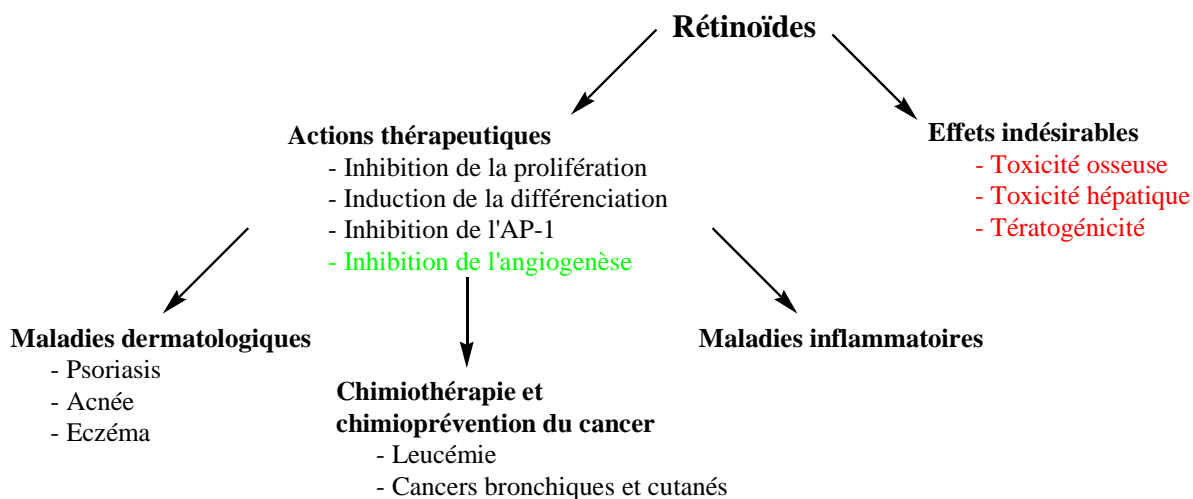


Schéma I-6 : Diversité des effets des rétinoïdes

Malheureusement, leurs effets thérapeutiques avérés et/ou potentiels sont accompagnés de nombreux effets indésirables rendant problématique leur utilisation en thérapeutique. Nous avons déjà cité leurs toxicités osseuse (pro-ostéoporotique) et hépatique, ainsi qu'une très forte tératogénicité (d'ailleurs en relation avec la toxicité osseuse) :

- la toxicité osseuse du rétinol et des acides rétinoïques (tout-*trans* ou 13-*cis*) est telle que des fractures apparaissent spontanément après quelques semaines chez des rats en ayant reçu une administration quotidienne ;^{28,29}

- au niveau du foie, les rétinoïdes induisent des dysfonctionnements parfois importants consécutifs à leur action régulatrice de la synthèse des enzymes hépatiques ;

- la tératogénicité peut sans doute s'expliquer par leur forte implication au cours de l'embryogénèse et de la morphogénèse.^{3,30,31,32,33,34,35,36} Des doses élevées de vitamine A chez des rates durant la gestation provoquent des malformations congénitales chez tous leurs nouveaux nés, la plupart étant non-viables.³⁷

²⁸ Moore, T.; Wang, Y. L.; *Biochem. J.*; **1945**, 39, 222-225.

²⁹ Forsyth, K. S.; Watson, R. R.; Gensler, H. L.; *Life Sci.* **1989**, 45, 2149-2156.

³⁰ Tickle, C.; Alberts, B.; Wolpert, L.; Lee, J.; *Nature* **1982**, 296, 564-566.

³¹ Thaller, C.; Eichele, G.; *Nature* **1987**, 327, 625-628.

³² Dollé, P.; Ruberte, E.; Kastner, P.; Petkovich, M.; Stoner, C. M.; Gudas, L. J.; Chambon, P.; *Nature* **1989**, 342, 702-705.

³³ Tabin, C. J.; *Cell* **1991**, 66, 199-217.

³⁴ Dawid, I. B.; Otani, H.; Curtiss, P.; Taira, M.; *Acad. Sci. Paris, Sciences de la vie* **1993**, 316, 952-958.

³⁵ Gudas, L.; *J. Biol. Chem.* **1994**, 269, 15399-15402.

³⁶ Kastner, P.; Mark, M.; Chambon, P.; *Cell* **1995**, 83, 859-869.

³⁷ Colhan, S. Q.; *Science* **1953**, 117, 535-536.

Ces toxicités ont stimulé une intense recherche d'analogues de la vitamine A en vue de dissocier les effets thérapeutiques des effets indésirables. Les paragraphes suivant présentent d'abord quelques analogues naturels (métabolites) puis quelques analogues synthétiques.

I.1.3.a : Rétinoïdes naturels

A partir du rétinol, le corps synthétise, par une première oxydation enzymatique, le rétinal qui est utilisé au niveau de la rétine comme photorécepteur associé à la rhodopsine. Une seconde oxydation enzymatique permet d'aboutir à l'acide rétinoïque dont les isomères tout-*trans* et 9-*cis*³⁸ sont les principaux métabolites responsables des nombreux effets cités plus haut. D'autres métabolites obtenus à partir du rétinol, du rétinal ou de l'acide rétinoïque sont moins abondants dans le corps mais peuvent également jouer un rôle important. On peut citer, entre autres, l'acide 5,6-époxy-rétinoïque,³⁹ l'acide 13-*cis*-rétinoïque,⁴⁰ l'acide 4-hydroxy-rétinoïque,⁴¹ l'acide 4-oxo-rétinoïque,^{40,42} l'acide 3,4-didéhydro-rétinoïque⁴³ et le β -glucuronide de rétinoyle^{44,45} (**Schéma I-7**).

³⁸ Heyman, R. A.; Mangelsdorf, D. J.; Dyck, J. A.; Stein, R. B.; Eichele, G.; Evans, R. M.; Thaller, C.; *Cell* **1992**, *66*, 397-406.

³⁹ McCormick, A. M.; Napoli, J. L.; Schnoes, H. K.; DeLuca, H. F.; *Biochemistry* **1978**, *17*, 4085-4090.

⁴⁰ Eckhoff, C.; Collins, M. D.; Nau, H.; *J. Nutr.*; **1991**, *121*, 1016-1025.

⁴¹ Skare, K. L.; Schnoes, H. K.; DeLuca, H. F.; *Biochemistry* **1982**, *21*, 3308-3317.

⁴² Tang, G.; Russell, R. M.; *J. Nutr. Biochem.* **1991**, *2*, 210-213.

⁴³ Thaller, C.; Eichele, G.; *Nature* **1990**, *345*, 815-819.

⁴⁴ Dunagin, P. E.; Zachman, R. D.; Olson, J. A.; *Biochim. Biophys. Acta*; **1966**, *124*, 71-85.

⁴⁵ Barua, A. B.; Gunning, D. B.; Olson, J. A.; *Biochem. J.* **1991**, *277*, 527-531.

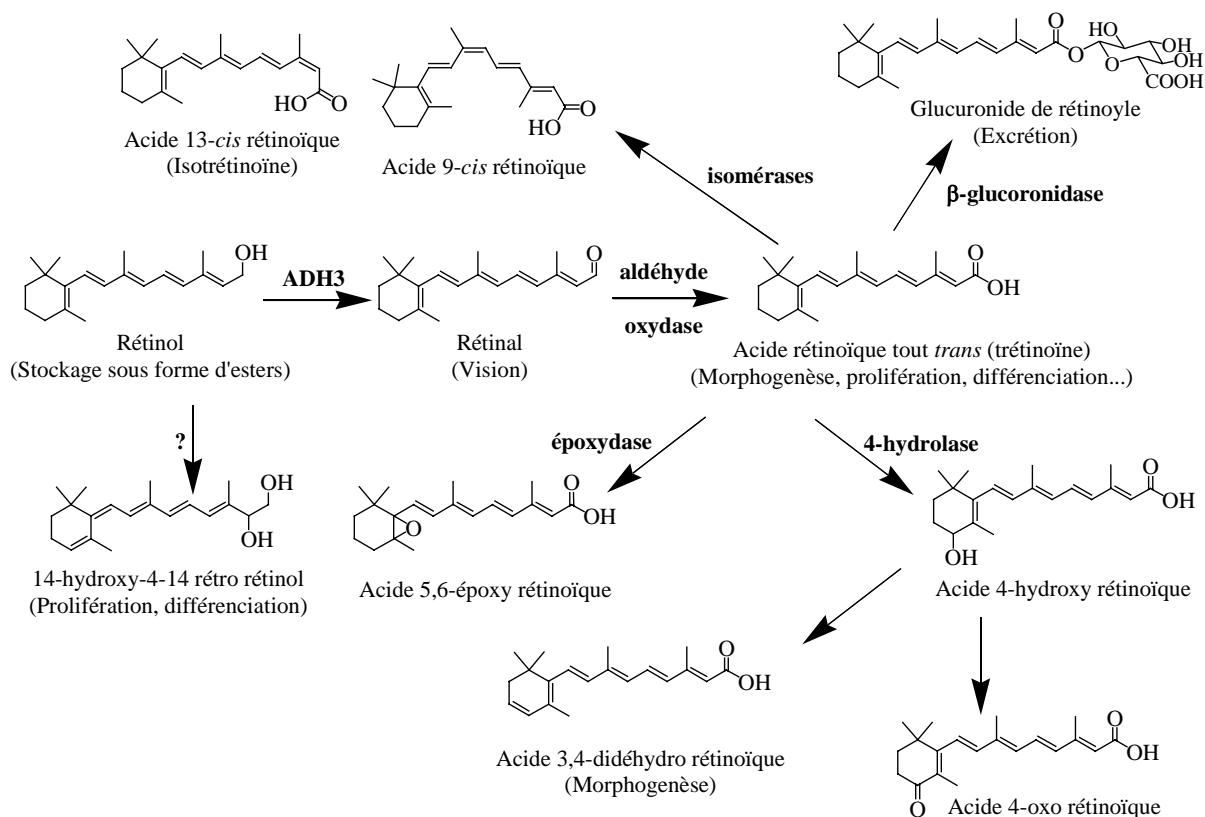


Schéma I-7 : Principaux métabolites de la vitamine A

Cependant, si la plupart de ces métabolites présentent de fortes activités rétinoidiques, ils sont également porteurs de fortes toxicités. De plus, leur structure polyénique en fait des molécules peu stables. Ce squelette carboné n'est cependant pas indispensable à l'activité biologique puisque des pharmacomodulations conduisant à des structures relativement éloignées aboutissent à des produits synthétiques actifs.

I.1.3.b : Rétinoïdes synthétiques

De nombreux dérivés de l'acide rétinoïque ont été synthétisés dans le but d'obtenir des analogues plus spécifiques et plus stables. L'une des modulations structurales les plus simples pour stabiliser une ou plusieurs double(s) liaison(s) consiste à l' (les) inclure dans un cycle. Lorsque le cycle envisagé n'est pas aromatique, le polyène n'est que peu stabilisé même s'il est contraint (**Schéma I-8**). La contrainte conformationnelle ainsi imposée induit de légères différences d'affinité envers les récepteurs et leurs sous-types.

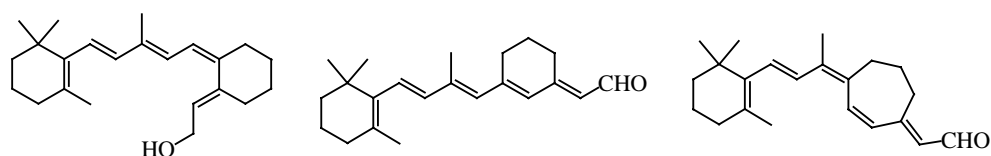


Schéma I-8 : Analogues cycliques à conformation contrainte

La présence d'un cycle aromatique ou hétéro-aromatique aboutit à deux familles de composés baptisés « arotinoïdes »^{46,47} et « hétéro-arotinoïdes ».^{48,49} L'aromatisation du motif triméthylcyclohexène a conduit, par exemple, aux séries chimiques suivantes dont l'étrétinate et l'acitrétine font partie. (**Schéma I-9**).

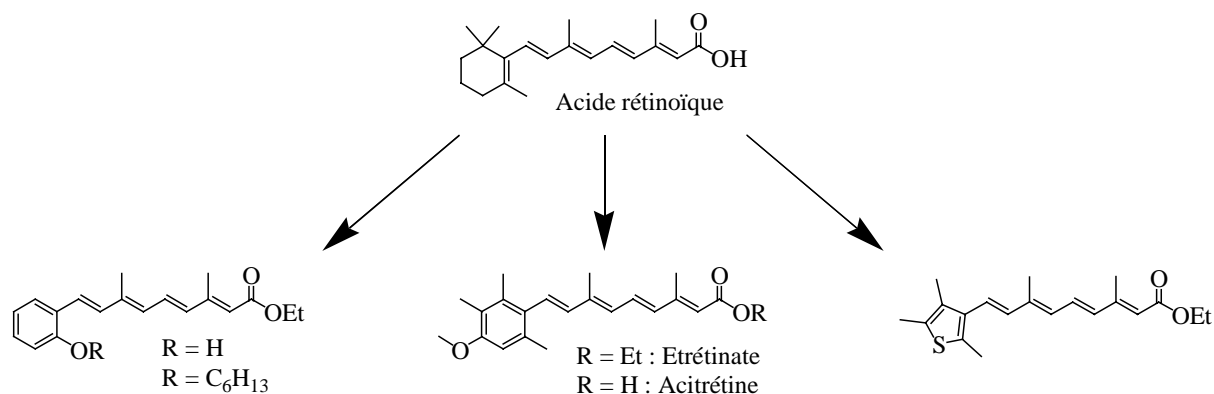


Schéma I-9 : Analogues aromatiques

Ces molécules, plus stables que l'acide rétinique, conservent des activités rétinoidiques mais restent toxiques. Par exemple, l'étrétinate, qui fut le premier arotinoïde utilisé en dermatologie (psoriasis) a été retiré au profit de l'acide correspondant (acitrétine).

Pour d'autres séries chimiques, le cycle aromatique ou hétéro-aromatique incorpore une ou plusieurs double(s) liaison(s) de la chaîne latérale (**Schéma I-10**). Outre la stabilisation du système polyénique, cette pharmacomodulation induit également une contrainte conformationnelle. Malheureusement, si les produits restent certes très actifs, ils sont toujours toxiques.

⁴⁶ Loeliger, P.; Bollag, W.; Mayer, H.; *Eur. J. Med. Chem.* **1980**, *15*, 9-15.

⁴⁷ Dawson, M. I.; Hobbs, P. D.; Chan, R. L.; Chao, W.-R.; Fung, V. A.; *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 583-592.

⁴⁸ Waugh, K. M.; Berlin, K. D.; Ford, W. T.; Holt, E. M.; Carrol, J. P.; Schomber, P. R.; Thompson, M. D.; Schiff, L. J.; *J. Med. Chem.* **1985**, *28*.

⁴⁹ Alami, M.; Peyrat, J.-F.; Belachmi, L.; Brion, J.-D.; *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *22*, 4207-4212.

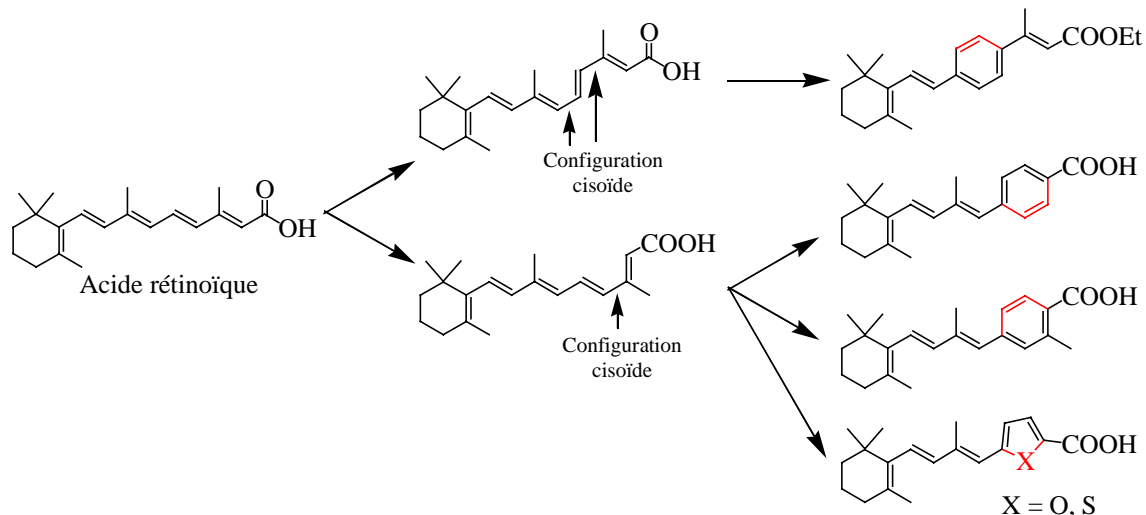


Schéma I-10 : Analogues aromatiques à conformation contrainte

La stabilisation d'une grande proportion des doubles liaisons, voire de toutes, donne des molécules particulièrement stables dont les structures s'éloignent de plus en plus de celle de l'acide rétinique, et présentant des activités intéressantes. Outre l'adapalène déjà cité (**Schéma I-2**), de nombreuses structures de type acide benzoïque, comme le TTNPB, et acide naphthalène carboxylique, comme le TTNN, ont été obtenus (**Schéma I-11**).



Schéma I-11 : Analogues dont l'aromatisation est très poussée

Ainsi, malgré une plus faible affinité que l'acide rétinique pour les RARs,⁵⁰ le TTNPB présente une forte activité rétinoidique. Il permet par exemple la survie de rats totalement privés de vitamine A, inhibe la kératinisation et induit la différenciation cellulaire.⁵¹ Malheureusement, il présente une grande toxicité puisqu'il est jusqu'à 1000 fois plus tératogène que l'acide rétinique lui-même, ce qui en fait l'un des plus puissants agents tératogènes connus.^{50,52,53}

⁵⁰ Crettaz, M.; Baron, A.; Siegenthaler, G.; Hunziker, W.; *Biochem. J.*; **1990**, 272, 391-397.

⁵¹ Newton, D. L.; Henderson, W. R.; Sporn, M. B.; *Cancer Res.* **1980**, 40, 3413-3425.

⁵² Goulding, E. H.; Jetten, A. M.; Abbot, B. D.; Pratt, R. M.; *Reprod. Toxicol.* **1988**, 2, 91-98.

⁵³ Howard, W. B.; Willhite, C. C.; Sharma, R. P.; Omaye, S. T.; Hatori, A.; *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **1989**, 14, 153-159.

Au laboratoire, il a été montré que l'incorporation d'un motif chromène au sein du squelette carboné de l'acide rétinoïque permettait d'obtenir des « oxarétinoïdes » (tels que le composé ci dessous,⁵⁴ **Schéma I-12**) qui sont totalement dépourvus de toxicité osseuse et présentent même un effet bénéfique sur la résorption osseuse induite par l'acide rétinoïque.

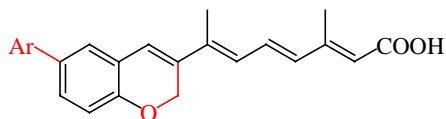


Schéma I-12 : Analogues dépourvus de toxicité osseuse

Tous ces exemples, présentent un squelette carboné très insaturé et entièrement conjugué. Compte tenu des analogues de l'acide rétinoïque déjà synthétisés en grand nombre et de la toxicité résiduelle importante de la plupart, il nous a paru d'autant plus judicieux d'explorer des analogues du DHA. En effet, des structures totalement différentes de celle des rétinoïdes connus (flexibles et non conjuguées) et spécifiques des RXR permettait d'espérer des réponses biologiques différentes de celles observée jusqu'à présent et ainsi d'explorer une autre facette de la réponse aux rétinoïdes.

Dans la suite de ce chapitre, nous décrirons d'abord les récepteurs des rétinoïdes et le mécanisme d'action des rétinoïdes puis le phénomène d'angiogenèse et son implication dans les cancers solides, les anti-angiogéniques connus et enfin les actions que peuvent exercer les rétinoïdes sur l'angiogenèse.

I.2 : Les récepteurs des rétinoïdes : RAR et RXR

Après un bref rappel historique concernant la découverte des différents types et sous-types de récepteurs des rétinoïdes ainsi que leurs ligands naturels (l'acide tout-*trans* rétinoïque, son isomère 9-*cis* et le DHA), nous décrivons brièvement leurs mécanismes d'action.

I.2.1 : Découverte des différents récepteurs et de leurs ligands endogènes

A l'exception de l'utilisation du rétinol dans la vision, l'activité des rétinoïdes réside dans leur capacité à réguler finement l'expression de nombreux gènes. Leur caractère lipophile leur permettant de franchir les membranes,^{55,56,57,58} a focalisé les recherches sur des récepteurs

⁵⁴ Brion J.-D., Poissonnet G., Le Baut G., Belachmi L., Sabatini M., Bonnet J., *Actualité de Chimie Thérapeutique*, **1997**, 23^{ème} série, 103-121.

⁵⁵ Noy, N.; Xu, Z.-J.; *Biochemistry* **1990**, 29, 3883-3888.

intracellulaires. En 1987, plusieurs récepteurs nucléaires des rétinoïdes ou Récepteurs de l'Acide Rétinoïque (RAR) ont été identifiés parmi des récepteurs jusque-là orphelins et classés en trois sous-types, RAR $_{\alpha, \beta}$ et γ ^{59,60,61,62} présentant une forte affinité pour l'acide tout-*trans* rétinoïque (Kd = 1 à 5 nM).^{63,64} Ces récepteurs font partie de la superfamille des récepteurs nucléaires (récepteurs de la vitamine D (VDR), récepteurs des œstrogènes (ER), récepteurs de la progestérone (PR), récepteurs de l'hormone thyroïdienne (TR)...). A partir de 1990, une autre famille de récepteurs, également nucléaires, est identifiée. Ces derniers sont d'abord nommés RXR $_{\alpha, \beta}$ et γ ,^{61,65} pour Récepteurs du Rétinoïde X car leur ligand endogène était alors inconnu. En effet, l'acide tout-*trans* rétinoïque n'est pas un ligand des RXR mais il peut néanmoins générer une réponse *via* ces récepteurs (à des concentrations 10 à 40 fois plus élevées que pour les RAR). Ce métabolite de l'acide tout-*trans* rétinoïque alors inconnu a été désigné sous le nom de rétinoïde X. En 1992, l'acide 9-*cis* rétinoïque est identifié comme ligand endogène des RXR (Kd = 10 nM).^{38,66} Cependant, l'isomère 9-*cis* n'est pas spécifique des RXR puisqu'il est également capable de transactiver les RAR. En 2000, Mata de Urquiza *et al.* démontrent que l'acide docosahexaénoïque (DHA) est un ligand spécifique du RXR $_{\alpha}$ murin (*in vitro*).¹³ Puis, en 2002, le DHA est reconnu ligand du RXR $_{\beta}$ humain.¹⁴

Présent dans les poissons des mers froides, cet acide gras polyinsaturé, de la famille des oméga-3, a déjà fait l'objet de nombreuses études dans d'autres domaines. Comme la plupart des ω -3, le DHA serait bénéfique pour les patients à risque vasculaire.^{67,68} Il est considéré comme

⁵⁶ Noy, N.; Xu, Z.-J.; *Biochemistry* **1990**, *29*, 3888-3892.

⁵⁷ Noy, N.; Blaner, W. S.; *Biochemistry* **1991**, *30*, 6380-6386.

⁵⁸ van Bennekum, A. M.; Blaner, W. S.; Seifert-Bock, I.; Moukides, M.; Brouwer, A.; Hendricks, H. F. J.; *Biochemistry* **1993**, *32*, 1727-1733.

⁵⁹ Giguère, V.; Ong, E. S.; Segui, P.; Evans, R. M.; *Nature* **1987**, *330*, 624-629.

⁶⁰ Petkovich, M.; Brand, N. J.; Krust, A.; Chambon, P.; *Nature* **1987**, *330*, 444-450.

⁶¹ Mangelsdorf, D. J.; Ong, E. S.; Dyck, J. A.; Evans, R. M.; *Nature* **1990**, *345*, 224-229.

⁶² Umesono, K.; Giguère, V.; Glass, C. K.; Rosenfeld, M. G.; Evans, R. M.; *Nature* **1988**, *336*, 262-265.

⁶³ Ishikawa, T.; Umesono, K.; Mangelsdorf, D. J.; Aburatani, H.; Stanger, B. Z.; Shibasaki, Y.; Imawari, M.; Evans, R. M.; Takaku, F.; *Mol. Endocrinol.* **1990**, *4*, 837-844.

⁶⁴ Yang, N. Schüle, R.; Mangelsdorf, D. J.; Evans, R. M.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1991**, *88*, 3559-3563.

⁶⁵ Leid, M.; Kastner, P.; Lyons, R.; Nakshatri, H.; Saunders, M.; Zacharewski, T.; Chen, J.-Y.; Staub, A.; Garnier, J.-M.; Mader, S.; Chambon, P.; *Cell* **1992**, *68*, 377-395.

⁶⁶ Levin, A. A.; Sturzenbecker, L. J.; Kazmer, S.; Bosakowski, T.; Huselton, C.; Allenby, G.; Speck, J.; Kratzel, C.; Rozenberger, M.; Lovely, A.; Grippo, J. F.; *Nature* **1992**, *355*, 359-361.

⁶⁷ Din, J. N.; Newby, D. E.; Flapan, A. D.; *BMJ* ; **2004**, *328*, 30-35.

⁶⁸ Engler, M. M.; Engler, M. B.; Malloy, M. J.; Paul, S. M.; Kulkarni, K. R.; Mietus-Snyder, M. L.; *Am. J. Cardiol.* **2005**, *95*, 869-871.

fortement impliqué dans la maturation du cerveau chez le nouveau-né⁶⁹ et a également fait l'objet de plusieurs études concernant la dépression.^{70,71,72,73}

À la différence de l'acide 9-*cis* rétinolique, le DHA agit spécifiquement *via* les RXR. Ce nouveau ligand a rendu totalement caduques les relations structure-activité selon lesquelles les rétinoïdes devaient forcément être rigides, fortement insaturés et totalement conjugués. La spécificité du DHA pour les RXR, symétrique de celle de l'acide tout-*trans* rétinolique pour les RAR, augmente encore la complexité du mode d'action des rétinoïdes⁷⁴ (Schéma I-13).

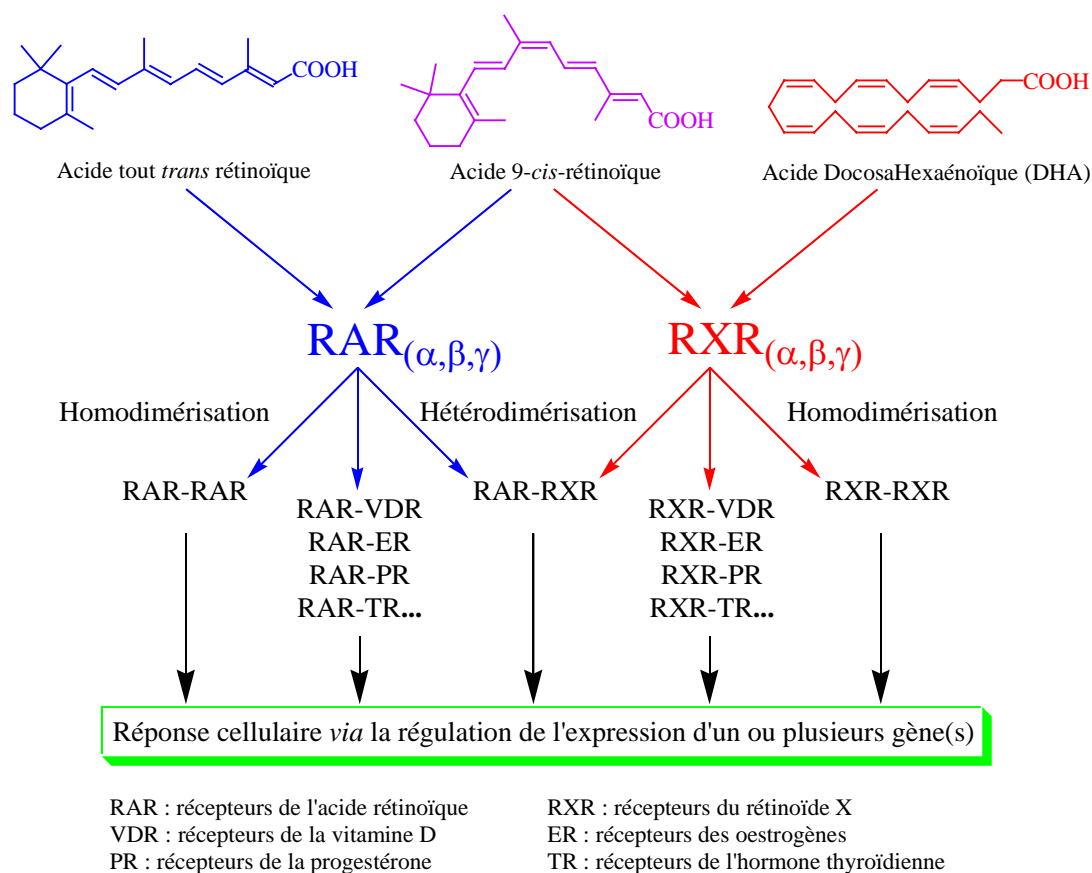


Schéma I-13 : Multiplicité des modes d'action des rétinoïdes

⁶⁹ Makrides, M.; Neumann, M.; Simmer, K.; Pater, J.; Gibson, R.; *The Lancet* **1995**, 345, 1463-1468.

⁷⁰ Stoll, A. L.; Locke, C. A.; Marangell, L. B.; Severus, W. E.; *Prostaglandins, Leukot. Essent. Fatty Acids* **1999**, 60, 329-337.

⁷¹ Su, K.-P.; Shen, W. W.; Huang, S.-Y.; *Eur. Neuropsychopharmacol.*; **2001**, 11, 295-299.

⁷² Marangell, L. B.; Martinez, J. M.; Zboyan, H. A.; Kertz, B.; Seung Kim, H. F.; Puryear, L. J.; *Am. J. Psychiatry* **2003**, 160, 996-998.

⁷³ Llorente, A. M.; Jensen, C. L.; Voigt, R. G.; Kennard Fraley, J.; Berretta, M. C.; Heird, W. C.; *Am. J. Obstet. Gynecol.*; **2003**, 188, 1348-53.

⁷⁴ Leid, M.; Kastner, P.; Chambon, P.; *Trends Biochem. Sci.* **1992**, 17, 427-433.

En présence de son ligand spécifique, chaque sous-type récepteuriel, $RAR_{\alpha, \beta \text{ ou } \gamma}$ ou $RXR_{\alpha, \beta \text{ ou } \gamma}$ est activé seul, alors que l'acide 9-*cis* rétinoïque, non spécifique, active à la fois les RAR et les RXR. De plus, comme il sera décrit plus en détail au paragraphe I.2.2, ces récepteurs monomériques deviennent actifs après dimérisation, soit avec un autre monomère de récepteur des rétinoïdes⁶⁵ (RAR, RXR) soit avec un autre récepteur monomère de la superfamille des récepteurs nucléaires (Peroxisome Proliferator Activated Receptor : PPAR,⁷⁵ récepteur des œstrogènes : ER,^{76,77} récepteur de la vitamine D : VDR,⁷⁸ récepteur de l'hormone thyroïdienne : TR,^{78,79} ...). Il en découle de nombreuses réponses différentes possibles selon la nature et les quantités relatives des récepteurs exprimés dans les cellules des différents tissus. En effet, chaque homo- ou hétéro-dimère peut reconnaître un élément de réponse hormonale (ERH) qui lui est spécifique sur l'ADN, s'y fixer et donc réguler un gène particulier.⁷⁴

Ces nombreuses possibilités compliquent encore le mode d'action extrêmement fin et complexe des rétinoïdes. Dans ce cadre, la spécificité du DHA pour les RXR permet d'espérer focaliser une étude plus précisément sur les RXR.

I.2.2 : Mécanisme d'action des rétinoïdes

Un mécanisme simplifié de leur mode d'action peut se décliner en sept étapes décrites succinctement ci-dessous⁸⁰ (**Schéma I-14**).

1- Après le passage des différentes barrières cellulaires dont la membrane nucléaire, le rétinoïde se fixe sur un récepteur ($RAR_{\alpha, \beta \text{ ou } \gamma}$ ou $RXR_{\alpha, \beta \text{ ou } \gamma}$). La fixation du ligand induit un changement conformationnel du récepteur, notamment par phosphorylation. Ce changement de conformation modifie les propriétés du monomère.

2- Ce dernier subit alors une hétérodimérisation donnant le récepteur actif (RAR/RXR) ou bien une hétérodimérisation avec un autre récepteur monomère membre de la superfamille des récepteurs nucléaires. Il existe ainsi un grand nombre de dimères possible. Le dimère formé majoritairement dépend donc de la quantité des différents monomères disponibles à un instant donné dans un tissu donné.

⁷⁵ Kliewer, S. A.; Umesono, K.; Noonan, D. J.; Heyman, R. A.; Evans, R. M.; *Nature* **1992**, 358, 771-774.

⁷⁶ Lee, S.-K.; Choi, H.-S.; Song, M.-R.; Lee, M.-O.; Lee, J. W.; *Mol. Endocrinol.* **1998**, 12, 1184-1192.

⁷⁷ Song, M. R.; Lee, S.-K.; Seo, Y.-W.; Choi, H.-S.; Lee, J. W.; Lee, M.-O.; *Biochem. J.* **1998**, 336, 711-717.

⁷⁸ Bortman, P.; Folgueira, M. A. A. K.; Katayama, M. L. H.; Snitcovsky, I. M. L.; Brentani, M. M.; *Braz. J. Med. Biol. Res.*; **2002**, 35, 1-9.

⁷⁹ Glass, C. K.; Lipkin, S. M.; Devary, O. V.; Rosenfeld, M. G.; *Cell* **1989**, 59, 697-708.

⁸⁰ Reichel, R. R.; Jacob, S. T.; *FASEB J.* **1993**, 7, 427-436.

3- Le récepteur dimérique actif ainsi formé se lie ensuite spécifiquement à un ERH (élément de réponse hormonale) donné présent dans le promoteur du gène à transcrire. Ceci permet d'initier le recrutement de la machinerie transcriptionnelle. Notons qu'un même récepteur dimérique peut reconnaître plusieurs ERH avec des affinités différentes, ce qui permet une modulation supplémentaire de la transcription du gène ou l'ensemble de gènes concerné(s).

4- Cette fixation sur l'ADN déclenche deux actions. Elle permet d'une part, l'expulsion des co-répresseurs dont le rôle est d'empêcher la liaison entre le récepteur inactif et/ou certaines protéines du complexe de transcription. Elle permet d'autre part le recrutement de co-activateurs dont le rôle est notamment de décompacter l'ADN afin d'initier sa transcription.

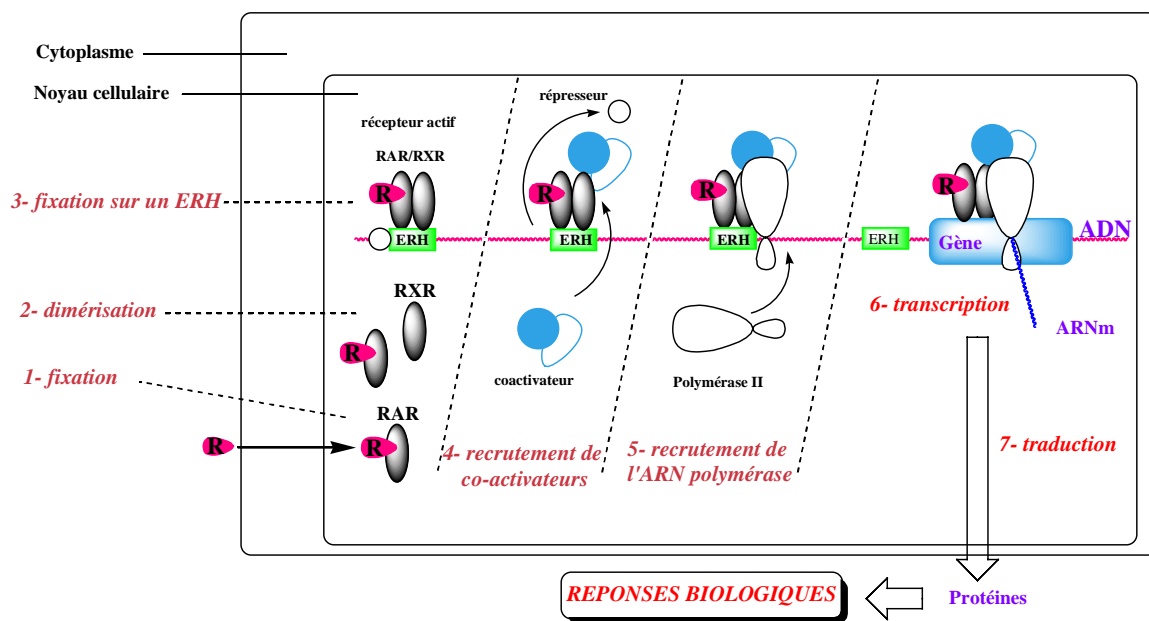


Schéma I-14 : Mécanisme d'action des rétinoïdes

5- Les différentes protéines du complexe de transcription s'assemblent alors selon un ordre et un schéma précis qui aboutissent au recrutement de l'ARN polymérase II.

6- La polymérase induit la transcription en ARN messager (ARN_m) du gène associé au promoteur concerné.

7- L'ARN_m nouvellement synthétisé sort du noyau *via* un pore nucléaire, puis migre dans le réticulum endoplasmique où il est traduit en protéine. Après maturation dans l'appareil de Golgi, la protéine est adressée vers sa cible où elle génère la réponse biologique au rétinoïde.

Ce mécanisme permet une grande finesse dans la régulation de gènes grâce à la spécificité de chaque récepteur dimérique possible envers un ou quelques ERH spécifique(s) et grâce à la grande diversité de structure des Éléments de Réponse Hormonale.

Dans le **Schéma I-14**, cette structure n'est pas explicitée pour plus de clarté. La région promotrice d'un gène comporte, d'une part, une région présentant de nombreuses répétitions des bases Thymine (T) et Adénine (A), appelée « boîte TATA » et, d'autre part, un ERH proprement dit (**Schéma I-15**). La « boîte TATA » est indispensable pour le recrutement de la machinerie cellulaire tandis que la structure de l'ERH permet une reconnaissance spécifique d'un ou quelques récepteur(s) dimère(s) donné(s).

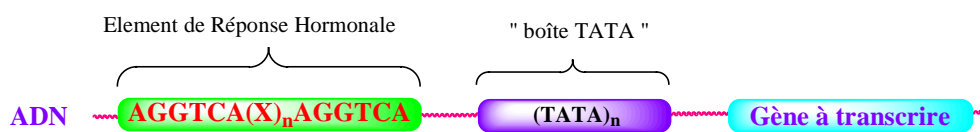


Schéma I-15 : Structure d'un promoteur de transcription

L'ERH est constitué par une portion d'ADN qui présente deux fois la séquence consensus AGGTCA (appelée demi-site de liaison) agencée selon différents motifs. Il s'agit soit de répétitions directes, soit de répétitions palindromiques. Dans les deux cas, les deux demi-sites sont espacés par un nombre déterminé de nucléotides de nature indifférente (X_n , $n = 1$ à 5)^{62,81,82,83} (**Schéma I-16**).



Schéma I-16 : Séquences d'oligonucléotides spécifiquement reconnues sur l'ADN

Par exemple, les dimères RAR/RXR reconnaissent les ERH de type RD-5 avec une forte affinité,^{84,82,85,65,86,87} les RD-2 avec une affinité modérée^{83,88} et certains RP-n avec une faible

⁸¹ Umesono, K.; Evans, R. M.; *Cell* **1989**, *57*, 1139-1146.

⁸² Umesono, K.; Murakami, K. K.; Thompson, C. C.; Evans, R. M.; *Cell* **1991**, *65*, 1255-1266.

⁸³ Näär, A. M.; Boutin, J.-M.; Lipkin, S. M.; Yu, V. C.; Holloway, J. M.; Glass, C. K.; Rosenfeld, M. G.; *Cell* **1991**, *65*, 1267-1279.

⁸⁴ Heyman, R. A.; Mangelsdorf, D. J.; Dyck, J. A.; Stein, R. B.; Eichele, G.; Evans, R. M.; Thaller, C.; *Cell* **1992**, *68*, 397-406.

⁸⁵ Kurokawa, R.; DiRenzo, J.; Boehm, M.; Sugarman, J.; Gloss, B.; Rosenfeld, M. G.; Heyman, R. A.; Glass, C. K.; *Nature* **1994**, *371*, 528-531.

⁸⁶ Sucov, H. M.; Murakami, K. K.; Evans, R. M.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, *87*, 5392-5396.

⁸⁷ Leroy, P.; Nakshatri, H.; Chambon, P.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, *88*, 10138-10142.

affinité.^{83,89} Ces derniers peuvent médier une réponse uniquement si les RAR sont très fortement exprimés. Les ERH dans lesquels la séquence consensus est plus ou moins altérée, sont faiblement reconnus par les RAR/RXR. Ils ne permettront une réponse biologique que si les RAR/RXR sont présents en forte concentration.^{90,91,92} Quant aux homodimères RXR/RXR, ils reconnaissent les ERH de type RD-1 avec une forte affinité^{84,93,66,94,95} et, comme les RAR/RXR, quelques RP-n avec une faible affinité.⁶¹ Ces différences d'affinité font qu'un même ligand génère une réponse qualitativement différente selon la concentration des différents monomères. De plus, comme les RXR sont des partenaires privilégiés de dimérisation pour de nombreux autres récepteurs nucléaires, ils interviennent dans des régulations géniques sous contrôle d'autres hormones que les rétinoïdes.⁹⁶ Il est donc justifié de rechercher des ligands sélectifs d'un sous type de RXR afin d'explorer leur rôle sans générer d'effets secondaires.

De nombreux gènes, impliqués dans différents métabolismes sont ainsi régulés par les rétinoïdes. C'est le cas par exemple des gènes impliqués dans le métabolisme glucido-lipides,^{75,97,98,99} ainsi que des gènes impliqués dans le transport et des récepteurs des rétinoïdes (RAR β ^{100,101,102}), ce qui permet une autorégulation de cette voie hormonale. Mais surtout, ce qui nous intéresse plus particulièrement ici, c'est leur rôle dans l'expression de nombreux facteurs de croissance et de récepteurs de facteurs de croissance (TGF- β ²^{103,104}, EGF-R^{105,106}...) ainsi que l'expression de nombreuses protéines de la matrice extracellulaire telles que la collagénase.^{107,108}

⁸⁸ Husmann, M.; Hoffmann, B.; Stump, D. G.; Chytil, F.; Pfahl, M.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1992**, *187*, 1558-1564.

⁸⁹ Schüle, R.; Umesono, K.; Mangelsdorf, D. J.; Bolado, J.; Pike, J. W.; Evans, R. M.; *Cell* **1990**, *61*, 497-504.

⁹⁰ Richard, S.; Zingg, H. H.; *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 21428-21433.

⁹¹ Lipkin, S. M.; Nelson, C. A.; Glass, C. K.; Rosenfeld, M. G.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 1209-1213.

⁹² Raisher, B. D.; Gulick, T.; Zhang, Z.; Strauss, A. W.; Moore, D. D.; Kelly, D. P.; *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 20264-20269.

⁹³ Mangelsdorf, D. J.; Umesono, K.; Kliewer, S. A.; Borgmeyer, O.; Ong, E. S.; Evans, R. M.; *Cell* **1991**, *66*, 555-561.

⁹⁴ Nagpal, S.; Zelent, A.; Chambon, P.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 2718-2722.

⁹⁵ Nagata, T.; Segars, J. H.; Levi, B.-Z.; Ozato, K.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 937-941.

⁹⁶ Forman, B. M.; Umesono, K.; Chen, J.; Evans, R. M.; *Cell* **1995**, *81*, 541-550.

⁹⁷ Rottman, J. N.; Widom, R. L.; Nadal-Ginard, B.; Mahdavi, V.; Karathanasis, S. K.; *Mol. Cell Biol.* **1991**, *11*, 3814-3820.

⁹⁸ Issemann, I.; Green, S.; *Nature* **1990**, *347*, 645-650.

⁹⁹ Tugwood, J. D.; Issemann, I.; Anderson, R. G.; Bundel, K. R.; McPheat, W. L.; Green, S.; *EMBO J.* **1992**, *11*, 433-439.

¹⁰⁰ de Thé, H.; Marchio, A.; Tiollais, P.; Dejean, A.; *EMBO J.* **1989**, *8*, 429-433.

¹⁰¹ de Thé, H.; Vivanco-Ruiz, M. D. M.; Tiollais, P.; Stunnenberg, H.; Dejean, A.; *Nature* **1990**, *343*, 177-180.

¹⁰² Sukov, H. M.; Murakami, K. K.; Evans, R. M.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1990**, *87*, 5392-5396.

¹⁰³ Danielpour, D.; Kim, K. Y.; Winokur, T. S.; Sporn, M. B.; *J. Cell Physiol.*; **1991**, *148*, 235-244.

¹⁰⁴ Roberts, A. B.; Sporn, M. B.; *Cancer Survey* **1992**, *14*, 204-220.

¹⁰⁵ Oberg, K. C.; Carpenter, G.; *J. Cell Physiol.*; **1991**, *149*, 244-251.

¹⁰⁶ Kinoshita, A.; Takigawa, M.; Suzuki, F.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1992**, *183*, 14-20.

¹⁰⁷ Schüle, R.; Rangarajan, P.; Yang, N.; Kliewer, S.; Ransone, L. J.; Bolado, J.; Verma, I. M.; Evans, R. M.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1991**, *88*, 6092-6096.

Étant donné que certains de ces facteurs de croissance et les protéines de la matrice extracellulaire sont fortement impliqués dans le mécanisme de cancérogenèse et plus spécifiquement dans le développement de l'angiogenèse, les rétinoïdes apparaissent être de bons candidats pour la lutte contre le cancer par l'approche anti-angiogénique.

I.3 : L'angiogenèse

Le processus d'angiogenèse correspond à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir du réseau existant. Après l'embryogenèse, durant laquelle tout le réseau sanguin doit être généré, l'angiogenèse est très fortement inhibée. A l'âge adulte, les cellules endothéliales, qui forment la face interne des vaisseaux sanguins, sont normalement maintenues dans une phase de repos grâce à un équilibre entre facteurs angiogéniques et anti-angiogéniques. Leur activation dans un processus d'angiogenèse n'est sollicitée que dans quelques situations bien précises : la réparation tissulaire^{109,110} et le cycle menstruel.¹¹¹ Mais en dehors des situations normales, l'activation de l'angiogenèse est à l'origine de certaines situations pathologiques. Citons par exemple les cas de la rétinopathie diabétique,¹¹² de l'arthrite rhumatoïde,¹¹³ de l'hémangiome, du psoriasis et de la croissance tumorale^{114,115} qui nous intéresse plus particulièrement ici.

En cancérologie, les approches classiques visent à tuer les cellules tumorales au risque de toucher également des cellules saines. Inhiber l'angiogenèse, afin de priver l'amas tumoral du réseau sanguin indispensable à son développement, constitue une approche originale qui présente plusieurs avantages. Une telle approche permet d'espérer que les tissus sains ne seront pas touchés car seul le tissu tumoral est dépendant de l'angiogenèse. Par ailleurs, minimiser la vascularisation d'une tumeur diminue d'autant les risques de dissémination de cellules métastatiques puisque ces dernières doivent emprunter la circulation sanguine pour s'établir dans un autre organe.¹¹⁶ Et enfin, seules les cellules endothéliales sont visées et non les cellules

¹⁰⁸ Yang-Yen, H. F.; Zhang, X. K.; Graupner, G.; Tzukerman, M.; Sakamoto, B.; Karin, M.; Pfahl, M.; *New Biol.* **1991**, *3*, 1206-1219.

¹⁰⁹ Eyal Zcharia, E.; Zilka, R.; Yaar, A.; Yacoby-Zeevi, O.; Zetser, A.; Metzger, S.; Sarid, R.; Naggi, A.; Casu, B.; Ilan, N.; Vlodaysky, I.; Abramovitch, R.; *FASEB J.* **2005**, *19*, 211-221.

¹¹⁰ Li, J.; Zhang, Y.-P.; Kirsner, R. S.; *Microsc. Res. Tech.* **2003**, *60*, 107-114.

¹¹¹ Fujimoto, J.; Aoki, I.; Toyoki, H.; Khatun, S.; Sato, E.; Tamaya, T.; *J. Biomed. Sci.* **2003**, *10*, 320-327.

¹¹² Ayalasomayajulaa, S. P.; Amritea, A. C.; Kompella, U. B.; *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *498*, 275-278.

¹¹³ Pap, T.; Distler, O.; *Arthritis and Rheumatism* **2005**, *52*, 1346-1348.

¹¹⁴ Folkman, J. *New Engl. J. Med.* **1971**, *285*, 1182-1186.

¹¹⁵ Parangi, S.; O'reilly, M.; Christofori, G.; Holmgren, L.; Grosfeld, J.; Folkman, J.; Hanahan, D.; *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1996**, *93*, 2002-2007.

¹¹⁶ Singh R.P., Agarwal R., *Curr. Cancer Drug Targets* **2003**, *3*, 205-.

tumorales, ces dernières ne risquent donc pas de développer de résistance comme dans les chimiothérapies classiques.

I.3.1 : Formation des nouveaux vaisseaux sanguins

I.3.1.a : Équilibre pro-angiogénique / anti-angiogénique

En situation physiologique, le réseau sanguin est apparemment figé. Cette stabilité n'est pas due à une absence d'activité mais résulte d'un équilibre dynamique, soumis à une régulation très fine, entre trois acteurs différents¹¹⁷ : les facteurs pro-angiogéniques, les facteurs anti-angiogéniques et la matrice extracellulaire.

Sept familles de protéines pro-angiogéniques sont connues à l'heure actuelle :

- les Facteurs de Croissance des Fibroblastes (FGF pour Fibroblast Growth Factor) dont seuls trois membres sur les dix-huit connus sont présents dans les tissus adultes : FGF-1 encore appelé a-FGF (pour acide), FGF-2 également appelé b-FGF (pour basique) et FGF-7 ;
- les Facteurs de Croissance des cellules endothéliales Dérivés des Plaquettes (PDGF pour Platelet-Derivated endothelial cell Growth Factor) fortement exprimés chez les patients atteints de cancers ;
- les Facteurs de Croissance Transformants (TGF pour Transforming Growth Factor) dont les deux membres, TGF α et TGF β sont présents dans de nombreux tissus dont les cellules endothéliales ;
- l'angiogénine, enzyme possédant une activité ribonucléolytique nécessaire à la prolifération des cellules endothéliales ;
- le Facteur de Nécrose Tumorale α (TNF α pour Tumor Necrosis Factor α), une cytokine dont l'activité pro-angiogénique est indirecte puisqu'elle recrute les macrophages qui, eux, sécrètent ensuite du b-FGF ;
- les angiopoïétines qui régulent l'agencement des cellules non-endothéliales de la paroi des vaisseaux (muscles lisses, péricytes et cellules mésenchymateuses) ;

¹¹⁷ Mousa, S. A.; *Drugs of the future* **1998**, 23, 51-60.

- et surtout, les Facteurs de Croissance de l'Endothélium Vasculaire (VEGF pour Vascular Endothelial Growth Factor) très représentés dans les tissus fortement vascularisés et lors du développement embryonnaire ou du développement tumoral. Étant les seuls facteurs de croissance véritablement spécifiques des cellules endothéliales, les VEGF constituent la cible la plus prometteuse d'un point de vue thérapeutique. En effet, les cellules tumorales sécrètent de fortes quantités de VEGF pour stimuler la croissance des cellules endothéliales, ce qui permet de générer de nouveaux vaisseaux sanguins qui nourriront la tumeur.

Parallèlement, il existe actuellement huit familles de protéines et glycoprotéines anti-angiogéniques connues. Ces facteurs ont été découverts notamment grâce à l'étude des tissus non vascularisés tels que le cartilage :

- les thrombospondines, TSP1 à TSP5, sécrétées par les plaquettes, impliquées dans la migration et la prolifération cellulaire et qui diminuent l'adhésion des cellules endothéliales ;
- le Facteur Plaquettaire 4 (PF-4 pour Platelet Factor 4) sécrété pendant l'agrégation plaquettaire (coagulation). C'est un précurseur, par coupure protéolytique, d'un fragment anti-prolifératif des cellules endothéliales ;
- les Inhibiteurs Tissulaires des Métalloprotéases (TIMP1 à 3 pour Tissue Inhibitor of Metalloproteinase), présents dans les cartilages, qui inhibent les métalloprotéases et la prolifération des cellules endothéliales ;
- l'angiostatine, issue de la protéolyse du plasminogène, inhibe la prolifération des cellules endothéliales et la croissance des métastases ;
- l'endostatine, capable de faire régresser des tumeurs *in vivo* en inhibant spécifiquement la prolifération endothéliale ;
- l'interleukine 12 (IL-12), qui, grâce à une activité anti-angiogénique indirecte, est également capable de faire régresser une tumeur et d'empêcher des métastases de s'installer ;
- le fragment 16kDa de la prolactine (16K PRL), anti-angiogénique grâce à son action inhibitrice spécifique des effets du b-FGF et du VEGF ;

- les Interférons (INF α à γ) déjà utilisés en thérapeutique antitumorale pour leur activité anti-prolifératrice, différenciatrice et stimulatrice du système immunitaire, et également capables d'inhiber la migration et la prolifération des cellules endothéliales.

Le troisième acteur de cet équilibre dynamique est la matrice extracellulaire. Essentiellement constituée de collagène, de protéoglycane et de glycoprotéines, elle contient également de nombreuses autres protéines en plus faible quantité. Les protéines qui la constituent sont autant de signaux latents, d'action opposée, permettant la survie cellulaire ou l'apoptose, l'adhésion ou à l'inverse la migration cellulaire, l'invasion tissulaire et / ou la prolifération cellulaire. A titre d'exemple, les protéoglycanes présentent une activité pro-angiogénique indirecte puisqu'ils potentialisent l'action du b-FGF.

Lorsque cet équilibre est rompu et penche en faveur des facteurs pro-angiogéniques, les cellules endothéliales basculent d'un état quiescent vers un phénotype angiogénique.

I.3.1.b : Mécanisme de formation des nouveaux vaisseaux sanguins

Le mécanisme par lequel le réseau sanguin existant permet de générer de nouveaux vaisseaux implique six étapes⁷ (**Schéma I-17**) :

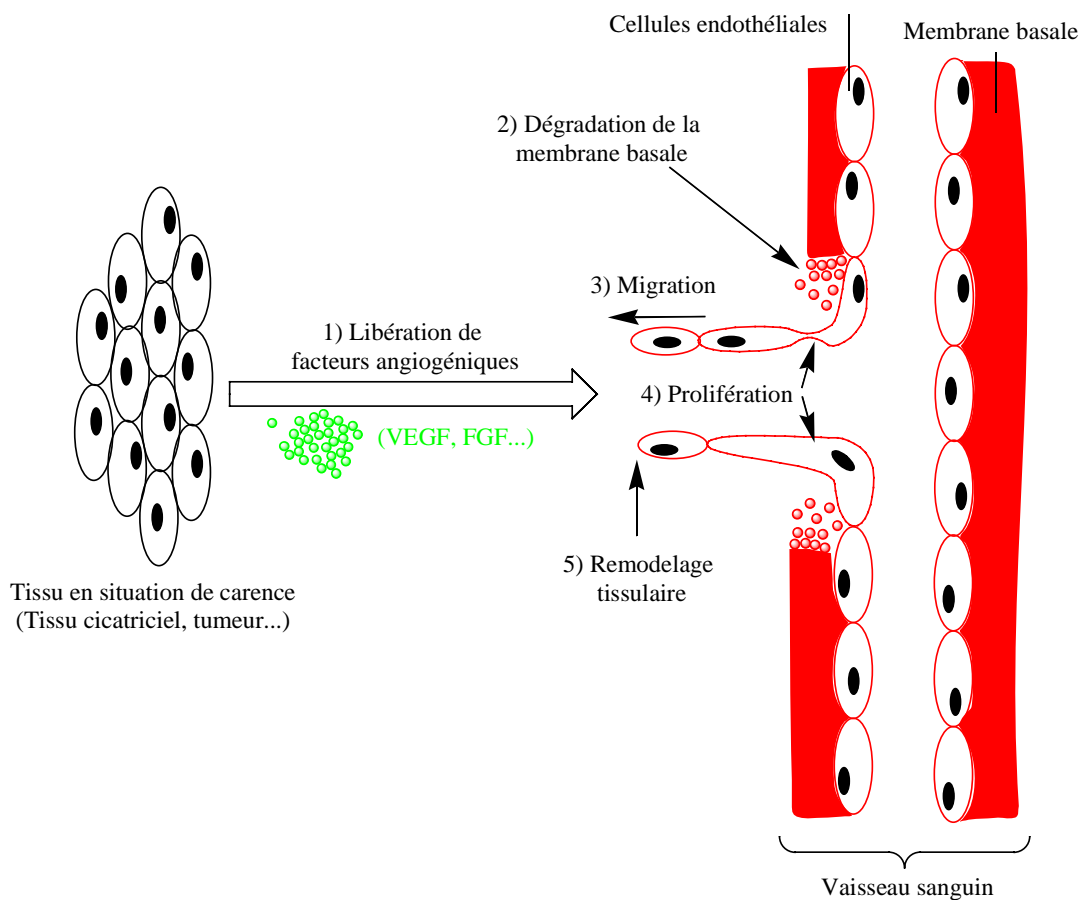


Schéma I-17 : Mécanisme de formation des nouveaux vaisseaux sanguins

1- Le facteur déclenchant est la libération d'un message chimique par un tissu en situation de carence soit d'oxygène (hypoxie) soit de nutriments. Le VEGF (Facteur de croissance de l'Endothélium Vasculaire) et le FGF (Facteur de Croissance des Fibroblastes) sont les facteurs de croissance les plus impliqués dans cette première phase.

2- Au niveau d'un vaisseau sanguin, ces messages induisent d'abord la dégradation localisée de la couche basale et de la matrice extracellulaire afin de dégager la place nécessaire à l'établissement du nouveau vaisseau sanguin.

3- Puis, la libération des facteurs de croissance provoque la migration des cellules endothéliales en direction du gradient de facteur de croissance, conduisant à l'invasion de la matrice extracellulaire par les cellules endothéliales.

4- La prolifération des cellules endothéliales fournit autant de cellules que nécessaire pour former le néovaisseau.

5- Après remodelage tissulaire, les cellules endothéliales forment une structure tubulaire.

6- Enfin, la couche basale et la matrice extracellulaire sont reconstituées autour du nouveau vaisseau sanguin.

Lorsque le nouveau vaisseau devient fonctionnel, la situation de carence cesse et l'émission de facteur de croissance s'arrête. Les cellules endothéliales retournent alors à un phénotype quiescent jusqu'à la sollicitation suivante.

I.3.2 : Implication de l'angiogenèse dans le cancer

Au-delà d'un volume d'environ 2 mm^3 , la diffusion moléculaire à travers les tissus n'est plus suffisante pour fournir oxygène et nutriments à un amas de cellules tumorales qui se trouve alors dans une situation d'hypoxie et de carence provoquée par son propre développement anarchique. Pour y remédier, les cellules tumorales sécrètent, sous l'influence d'un facteur induit par l'hypoxie (HIF), des facteurs de croissance afin de détourner à son avantage l'angiogenèse latente (**Schéma I-18**). Selon le mécanisme détaillé ci-dessus, la masse tumorale crée un réseau sanguin destiné uniquement à l'alimenter. Une fois ce nouveau réseau vasculaire mis en place, les cellules tumorales continuent de se développer et de se multiplier sans limite au détriment de l'organisme. Cette croissance augmente encore les besoins en oxygène et en nutriments, ce qui nécessite une angiogenèse continue... Ce cercle vicieux, très négatif pour l'organisme, s'installe en « détournant » des mécanismes physiologiques et/ou de réparation indispensables (reproduction, cicatrisation...).

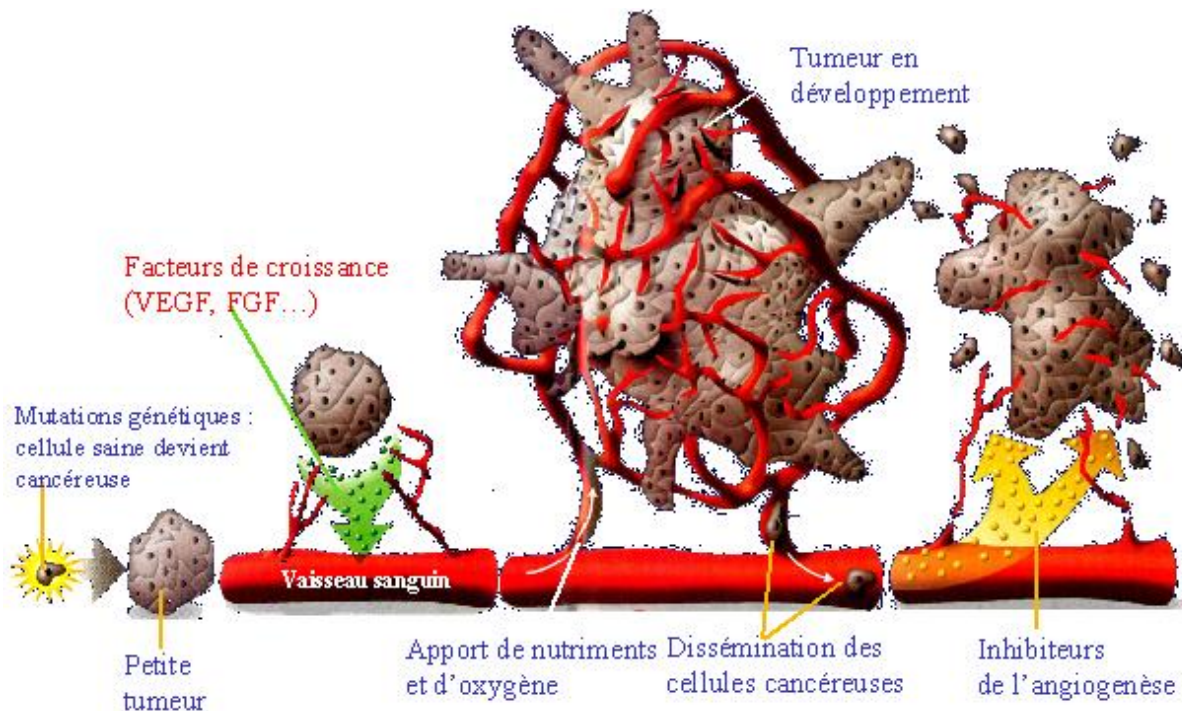


Schéma I-18 : Recrutement de l'angiogenèse au profit de cellules cancéreuses.

Cependant, les vaisseaux sanguins nouvellement formés ne possèdent pas toutes les caractéristiques anatomiques des vaisseaux normaux, ce qui les rend plus perméables. Inhiber l'angiogenèse en vue de limiter la croissance tumorale est un concept énoncé pour la première fois par Folkman¹¹⁴ en 1971 ; trente cinq ans plus tard, ce concept est une réalité avec un certain nombre d'inhibiteurs en développement clinique.

I.4 : Les inhibiteurs de l'angiogenèse

I.4.1 : Macromolécules anti-angiogéniques

Comme il a été mentionné, l'équilibre dynamique permettant le contrôle de l'angiogenèse en situation non-pathologique, implique de nombreux facteurs anti-angiogéniques protéiques endogènes. Ce sont pour la plupart de bons candidats pour le traitement des maladies présentant une angiogenèse excessive. Ainsi, l'angiostatine et l'endostatine ont démontré leur efficacité dans différents types de modèles tumoraux chez l'Animal ; le PF-4 est étudié contre le sarcome de Kaposi, et l'INF α est utilisé contre l'hémangiome infantile. Par ailleurs, d'autres thérapeutiques ont été évaluées dans ce cadre : les oligonucléotides antisens, les anticorps anti-facteurs de croissance et certains polysaccharides.

Les oligonucléotides antisens se lient spécifiquement aux ARNm dont l'enchaînement de bases leur est complémentaire empêchant leur traduction en protéines. Il est ainsi possible d'inhiber *in vitro* la synthèse d'un facteur pro-angiogénique ou de son récepteur *via* la liaison à leur ARNm.

Dans le cas des anticorps monoclonaux anti-VEGF, ce sont les protéines elles-mêmes qui sont reconnues et neutralisées avant de pouvoir exercer leur activité pro-angiogéniques *via* leurs récepteurs spécifiques.

Deux polysaccharides, le tégogalan, qui possède une affinité pour les FGF-2, et le CM-101, qui induit une réaction inflammatoire au niveau de la tumeur, sont proposés en essais cliniques de phase II.

Cependant, qu'il s'agisse des protéines anti-angiogéniques endogènes, d'anticorps, d'oligonucléotides, ou de polysaccharides, la complexité de ces molécules rend leur production et leur administration à long terme difficiles à mettre en œuvre.

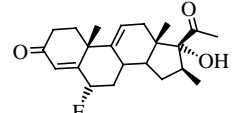
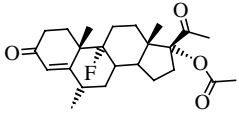
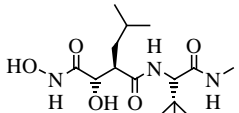
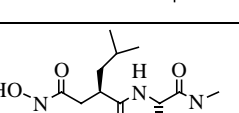
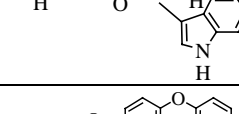
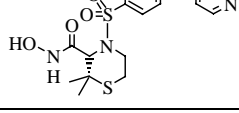
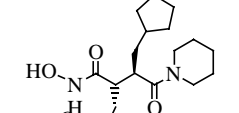
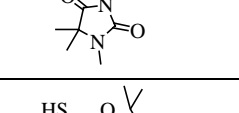
I.4.2 : Molécules anti-angiogéniques de synthèse

De nombreuses molécules de faible masse moléculaire, appartenant à des séries chimiques très différentes, présentent une activité anti-angiogénique. Les tableaux ci-dessous les présentent en fonction de leur mode d'action (lorsque celui-ci est connu).

I.4.2.a : Inhibiteurs de la dégradation de la membrane basale

La matrice extracellulaire est une cible intéressante. Prévenir sa dégradation en inhibant les métalloprotéases stoppe le phénomène d'angiogenèse très en amont. Le Tableau I-1 présente des inhibiteurs de cette dégradation.

Tableau I-1 : Inhibiteurs de la dégradation de la membrane basale

Structure	Nom	Action
	(U25129)	Inhibe l'angiogenèse en diminuant la quantité d'uPA, une protéase indispensable à la dégradation de la membrane basale
	Acétate de fluoromédroxy-progestérone (FMPA)	Inhibe l'angiogenèse en stimulant la production d'un inhibiteur endogène des protéases dégradant la membrane basale (le PAI1)
	BB-2516 Marimastat	Inhibe les métalloprotéases de la matrice extracellulaire (MMP). Son développement a été arrêté en phase III (dans le traitement du cancer du pancréas, du sein et du poumon)
	GM-6001 Ilomastat	Inhibe les métalloprotéases de la matrice extracellulaire. Utilisé dans le traitement de l'ulcération de la cornée
	AG-3340 Prinomastat	Inhibe sélectivement certaines métalloprotéases de la matrice extracellulaire. En phase III dans le traitement du cancer du poumon
	Ro 32-3555	Inhibe sélectivement certaines métalloprotéases de la matrice extracellulaire. En phase I contre l'arthrite rhumatoïde.
	BMS 275291 (Rebimastat)	Inhibe sélectivement les MMP 2 et 9. Son développement a été arrêté en phase II pour le cancer de la prostate. En phase I contre le sarcome de Kaposi
	Bay-12-9566	Inhibe sélectivement la MMP 2. En phase III dans le traitement de plusieurs cancers

Ainsi, des structures aussi différentes que des dérivés de progestérone, des acides hydroxamiques (mimant la structure du fragment de collagène obtenu après clivage par une collagénase), des peptides modifiés et des composés de type biphényles sont capables d'inhiber les MMP.¹¹⁸ Certains extraits complexes, dont les produits actifs n'ont pas encore été totalement identifiés, tels que le neovastat (AE-941 : extrait de cartilage de requin)¹¹⁹ sont également étudiés.

¹¹⁸ Abbenante, G.; Fairlie, D. P.; *Medicinal Chemistry* **2005**, *1*, 71-104.

¹¹⁹ Les laboratoires AETERMA Inc.; *Drugs of the future* **2000**, *25*, 551-557.

I.4.2.b : Inhibiteurs des récepteurs des facteurs pro-angiogéniques.

Les principaux facteurs pro-angiogéniques étant les VEGF, les FGF et les PDGF, les chercheurs se sont intéressés aux molécules capables de bloquer leurs récepteurs afin d'interrompre le signal pro-angiogénique en inhibant l'activité tyrosine kinasique du récepteur. Le tableau ci-dessous présente des inhibiteurs plus ou moins sélectifs de ces récepteurs.

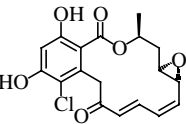
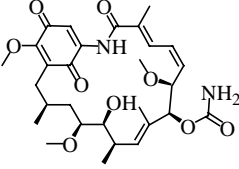
Tableau I-2 : Inhibiteurs des récepteurs des facteurs pro-angiogéniques.

Structure	Nom	Action
	Lavendustine A	Inhibition non sélective des récepteurs du VEGF
	SU-1498	Inhibition sélective du récepteur VEGFR-2
	SU-5416 (semoxind)	Inhibition sélective du récepteur VEGFR-2. En phase III dans le traitement du cancer colorectal
	ZD-4190	Inhibition de l'activité tyrosine kinase des VEGFR. En phase I dans le traitement des cancers de la prostate, du colon, du poumon, du sein et des ovaires
	Génistéine (Novartis)	Inhibe spécifiquement la croissance des cellules endothéliales en division <i>via</i> une diminution de l'activité des récepteurs des FGF
	KN-1022	Inhibe à la fois les récepteurs des FGF et les récepteurs des PDGF
	SU-5402	Inhibe à la fois les récepteurs des VEGF, les récepteurs des FGF et les récepteurs des PDGF
	PD-173074	Inhibition sélective du récepteur FGFR-1
	Leflunomide	Inhibition sélective des récepteurs des PDGF En phase II/III dans le traitement du cancer du cerveau. En phase I/II dans le traitement du cancer de la prostate
	Suramine	Empêche la fixation du FGF-2 et du VEGF à leurs récepteurs respectifs

I.4.2.c : Inhibiteurs de la HSP 90

Les HSP (pour Heat Shock Proteins) sont des protéines chaperonnes permettant le repliement adéquat des protéines nouvellement biosynthétisées dans la cellule. Elles sont donc indispensables à la multiplication cellulaire. Plusieurs inhibiteurs de la HSP 90 ont ainsi montré une activité anti-angiogénique due à l'inhibition de la prolifération des cellules endothéliales.

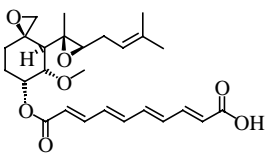
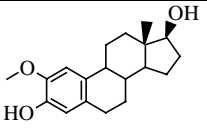
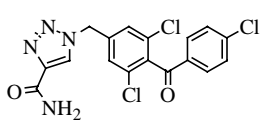
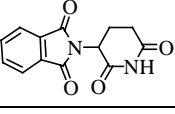
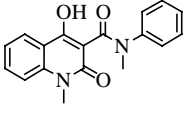
Tableau I-3 : Inhibiteurs de la HSP 90

Structure	Nom	Action
	Radicicol	Inhibe, <i>in vitro</i> , la croissance de nombreuses lignées cellulaires humaines. Inactif <i>in vivo</i> par manque de stabilité
	Geldanamycine	Très active mais également toxique

De nombreuses équipes synthétisent des analogues de ces produits naturels afin d'améliorer leur stabilité et /ou leur toxicité. Le radicicol est étudié au laboratoire.

I.4.2.d : Inhibiteurs de la prolifération et/ou de la migration des cellules endothéliales

Tableau I-4

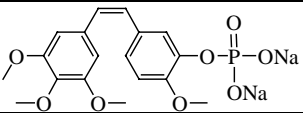
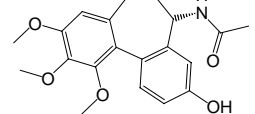
Structure	Nom	Action
	Fumagilline	Inhibe la prolifération et la migration des cellules endothéliales (<i>via</i> l'inhibition de la méthionine aminopeptidase (MAP-2), ainsi que la croissance tumorale chez le Hamster.
	2-Méthoxyœstradiol	Inhibe à la fois la prolifération et la migration des cellules endothéliales par un mécanisme inconnu
	Carboxyamidotriazole	Inhibition des canaux calciques indispensables au développement des cellules endothéliales. En phase II
	Thalidomide	Inhibe l'angiogenèse induite par le FGF-2 et le VEGF
	Linomide	Inhibe spécifiquement la prolifération et la migration des cellules endothéliales induites par le VEGF. En phase I/II

De nombreux analogues de la fumagilline ont été synthétisés dont le TNP 470 actuellement en phase III.

I.4.2.e : Molécules anti-vasculaires

Certains produits ne sont pas, au sens propre, des anti-angiogéniques mais ciblent les néovaisseaux tumoraux déjà formés et les détruisent spécifiquement.

Tableau I-5 : Molécules anti-vasculaires

Structure	Nom	Action
	Phosphate de Combretastatine A-4	Action cytolytique spécifique des cellules endothéliales tumorales. En phase III
	ZD6126 phénol	Analogue de la colchicine déstabilisant spécifiquement le cytosquelette des cellules endothéliales tumorales.

Parmi eux, la combretastatine a également donné lieu à la synthèse de nombreux analogues. Elle est étudiée au laboratoire.

Enfin, on peut citer le tamoxifène (**Schéma I-19**), déjà utilisé pour son activité antioestrogénique dans la lutte contre le cancer du sein. En effet, bien que le mécanisme par lequel il diminue le taux de VEGF plasmatique soit inconnu, il présente également une activité anti-angiogénique *in vitro* sur des cellules endothéliales humaines et *in vivo* chez le Rat¹²⁰ et chez la Souris.¹²¹

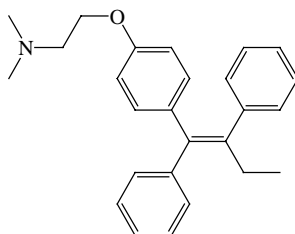


Schéma I-19 : structure du tamoxifène

I.4.3 : Activité anti-angiogénique des rétinoïdes

Parmi les nombreux domaines d'action des rétinoïdes, on peut citer une forte capacité d'inhibition¹²² ou parfois, au contraire, d'induction¹²³ de l'angiogenèse.

Par exemple, l'acide tout-*trans* rétinoïque ainsi que son isomère 9-*cis* peuvent induire la production de FGF-2 dans des cellules endothéliales *via* l'activation des RAR α et présentent ainsi une activité pro-angiogénique.^{123,124} En revanche, dans le cas de la leucémie promyélocytaire aiguë, il a été montré que l'acide tout-*trans* rétinoïque présentait une activité anti-angiogénique par inhibition de la production de VEGF dans les cellules NB4 alors que l'isomère 9-*cis* n'avait pas d'effet.¹²⁵ Dans une autre étude, l'acide 13-*cis* rétinoïque présente également une activité anti-angiogénique. En effet, Pili *et al.* ont montré qu'une association de butanoate de phényle et d'acide 13-*cis* rétinoïque d'inhibait la croissance de cellules de tumeur de la prostate *in vitro* et *in vivo* mais également la prolifération de cellules endothéliales *in vitro*.¹²⁶ Plusieurs études concernent l'association anti-angiogénique de rétinoïdes et d'interférons qui agissent en

¹²⁰ McNamara, D. A.; Harmey, J.; Wang, J. H.; Kay, E.; Walsh, T. N.; Bouchier-Hayes, D.J.; *Eur. J. Surg. Oncol.* **2001**, 27, 714-718.

¹²¹ Bagheri-Yarmand, R.; Hamma-Kourbali, Y.; Bissieres, P.; Morère, J. F.; Crépin, M.; *Clinical Cancer Res.* **2001**, 7, 1805-1811.

¹²² Oikawa, T.; Hirotsu, K.; Nakamura, O.; Shudo, K.; Hiragun, A.; Iwaguchi, T.; *Cancer Lett.* **1989**, 48, 157-162.

¹²³ Lansink, M.; Koolwijk, P.; Van Hinsbergh, V.; Kooistra, T.; *Blood* **1988**, 92, 927-938.

¹²⁴ Gaetano, C.; Catalano, A.; Illi, B.; Felici, A.; Minucci, S.; Palumbo, R.; Facchiano, F.; Mangoni, A.; Mancarella, S.; Mühlhauser, J.; Capogrossi, M. C.; *Circ. Res.* **2001**, 88, e38-e47.

¹²⁵ Kini, A. R.; Peterson, L. C.; Tallman, M. S.; Linggen, M. W.; *Blood* **2001**, 97, 3919-3924.

¹²⁶ Pili, R.; Kruszewski, M. P.; Hager, B. W.; Lantz, J.; Carducci, M. A.; *Cancer Res.* **2001**, 61, 1477-1485.

synergie.^{127,128} Enfin, de nombreux rétinoïdes synthétiques présentent une activité anti-angiogénique. Le fenretinide, par exemple exercerait son activité anticancéreuse *via* sa capacité à inhiber l'angiogénèse.¹²⁹

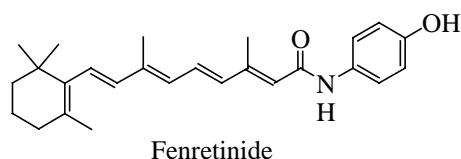


Schéma I-20 : Rétinoïde synthétique anti-angiogénique

Les rétinoïdes Ch55, Re80 et Am580,¹³⁰ sont de meilleurs inhibiteurs de l'angiogénèse que l'acide rétinoïque dans le test utilisant la membrane chorio-allantoïdienne du Poulet (Schéma I-21). Citons également le TAC-101 capable d'inhiber *in vivo*, chez la Souris, l'angiogénèse provoquée par les métastases hépatiques de cellules humaines de cancer de l'estomac.¹³¹

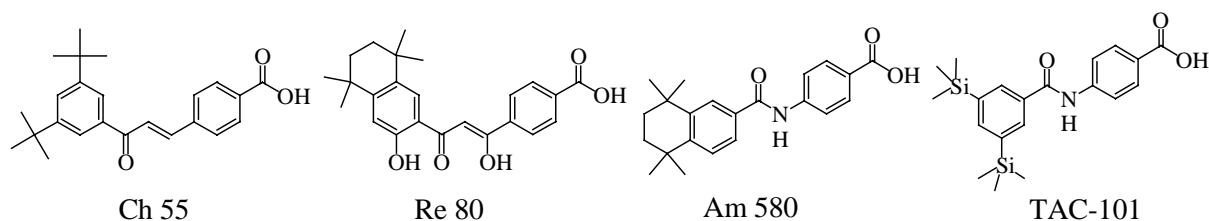


Schéma I-21 : Rétinoïdes synthétiques anti-angiogéniques

Le mécanisme de l'activité anti-angiogénique des rétinoïdes reste actuellement mal connu et les résultats contradictoires peuvent sans doute s'expliquer par l'extrême complexité des mécanismes mis en jeu lors de la réponse cellulaire aux rétinoïdes ainsi que par la diversité des situations et des tissus sur lesquels sont effectués ces tests. Il est même probable que dans un tissu donné, plusieurs mécanismes soient à l'œuvre simultanément, ce qui, d'une part, complique l'interprétation des expériences, et d'autre part, génère des effets indésirables. Pour certains rétinoïdes, des travaux montrent même que l'activité anti-angiogénique passerait non pas par les

¹²⁷ Clifford, J. L.; Miano, J. M.; Lippman, S. M.; *Antiangiogenic agents in cancer therapy* **1998**. Ed. Teicher, Humana Press Inc.

¹²⁸ Lingen, M. W.; Polverini, P. J.; Bouck, N. P.; *Cancer Res.* **1998**, *58*, 5551-5558.

¹²⁹ Pienta, K. J.; Nguyen, N. M.; *Cancer Res.* **1993**, *53*, 224-226.

¹³⁰ Oikawa, T.; Okayasu, I.; Ashino, H.; Morita I.; Murota, S.-I.; Shudo, K.; *Eur. J. Pharmacol.*; **1993**, *249*, 113-116.

¹³¹ Oikawa, T.; Murakami, K.; Sano, M.; Shibata, J.; Wierzbza, K.; Yamada, Y.; *Jpn. J. Cancer Res.*, **2001**, *92*, 1225-1234.

récepteurs des rétinoïdes mais par l'AP-1 (Activator Protein-1)¹³² ou d'autres voies non-transcriptionnelles.¹³³ Cependant, les RAR¹³⁴ et/ou les RXR^{135,136,137} semblent effectivement être impliqués dans la plupart des cas. Dans ce contexte, il n'est pas surprenant que des études aient montré une activité anti-angiogénique du DHA. Par exemple en inhibant la cyclooxygénase, une enzyme impliquée indirectement dans l'angiogénèse,¹³⁸ ou bien sur un modèle global de formation de structures tubulaires par des cellules endothéliales dans une matrice de collagène.¹³⁹

Compte tenu de ces observations, et du fait que la quasi-totalité des analogues rétinoïdiques synthétisés jusqu'à présent sont rigides et conjugués, il nous a paru intéressant de synthétiser une série d'analogues du DHA, à la fois pour tester leur potentiel thérapeutique (Est-il possible de dissocier les activités médiées par les RXR de celles médiées par les RAR ?) et pour servir d'outils dans l'étude spécifique des RXR. Le chapitre II présentera les résultats obtenus en ce sens.

¹³² Vega Diaz, B.; Lenoir, M.-C.; Ladoux, A.; Frelin, C.; Démarchez, M.; *J. Biol. Chem.*; **2000**, *275*, 642-650.

¹³³ Pal, S.; Iruela-Arispe, M. L.; Harvey, V. S.; Zeng, H.; Nagy, J. A.; Dvorak, H. F.; Mukhopadhyay, D.; *Microvasc. Res.* **2000**, *60*, 112-120.

¹³⁴ Majewski, S.; Marczak, M.; Szmurlo, A.; Jablonska, S.; Bollag, W.; *Cancer Lett.* **1995**, *89*, 117-124.

¹³⁵ Asano, A.; Irie, Y.; Saito, M.; *Mol. Cell Endocrinol.* **2001**, *174*, 71-76.

¹³⁶ Boyle, B. J.; Harris, V. K.; Liaudet-Coopman, E. D. E.; Riegel, A. T.; Wellstein, A.; *Biochem. Pharmacol.* **2000**, *60*, 1677-1684.

¹³⁷ Hayashida, Y.; Kawamura, T.; Hori-e, R.; Yamashita, I.; *Zoological Sci.* **2004**, *21*, 541-551.

¹³⁸ Narayanan, B. A.; Narayanan, N. K.; Simi, B.; Reddy, B. S.; *Cancer Res.* **2003**, *63*, 972-979.

¹³⁹ Tsuji, M.; Murota, S.-i.; Morita, I.; *Prostaglandins, Leukot. Essent. Fatty Acids* **2003**, *68*, 337-342.

CHAPITRE II : ANALOGUES DE L'ACIDE
DOCOSAHEXAÉNOÏQUE

II.1 : Analogues envisagés

L'un des principaux problèmes posé par les acides gras polyinsaturés est leur instabilité. En effet, les doubles liaisons de configuration *Z* séparées par un méthylène sont sensibles à la lumière, à l'oxygène, aux bases et aux acides. Pour cette raison, il nous a paru judicieux de limiter le nombre de méthylènes en position bis-allylique dans nos analogues. Une meilleure stabilité serait obtenue en incluant l'une des doubles liaisons dans un cycle aromatique ou hétéro-aromatique,^{140,141,142} selon deux modulations différentes (**Schéma II-1**) :

- la première où le cycle aromatique inclut deux carbones sp² du squelette du DHA conduisant aux analogues **A** dans lesquels les insaturations restent non-conjuguées ;
- la seconde où le cycle aromatique inclut quatre carbones du squelette du DHA donnant les analogues **B** dans lesquels trois insaturations sont conjuguées selon un motif de type styrène. De telles structures seront vraisemblablement plus stables que les analogues non conjugués.

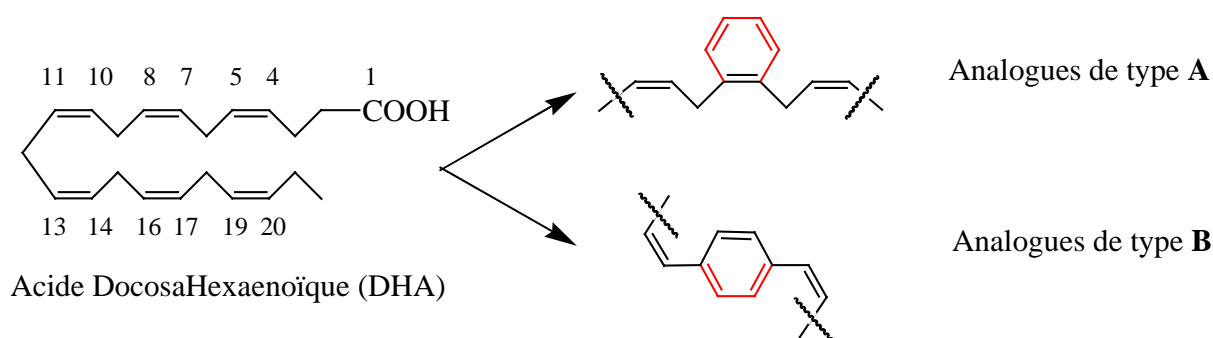


Schéma II-1 : Possibilités de stabilisation du polyène non conjugué

II.1.1 : Analogues de type A non conjugués

Le **Schéma II-2** présente trois analogues de type **A** dont seulement deux carbones sont inclus dans le cycle aromatique. Cette modulation structurale devrait stabiliser la molécule tout en conservant la flexibilité de la chaîne carbonée du DHA. Cependant, les méthylènes à la fois benzyliques et allyliques restent des positions relativement sensibles.

¹⁴⁰ Hachem, A.; Le Floch, Y.; Grée, R.; Cerletti, C.; Rolland, Y.; Simonet, S.; Verbeuren, T.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5221-5223.

¹⁴¹ Hachem, A.; Le Floch, Y.; Grée, R.; Cerletti, C.; Rolland, Y.; Simonet, S.; Verbeuren, T.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5217-5219.

¹⁴² Hachem, A.; Roussel, P.; Ménager, E.; Grée, D.; Le Floch, Y.; Grée, R.; Cerletti, C.; Rolland, Y.; Simonet, S.; Verbeuren, T.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2511-2514.

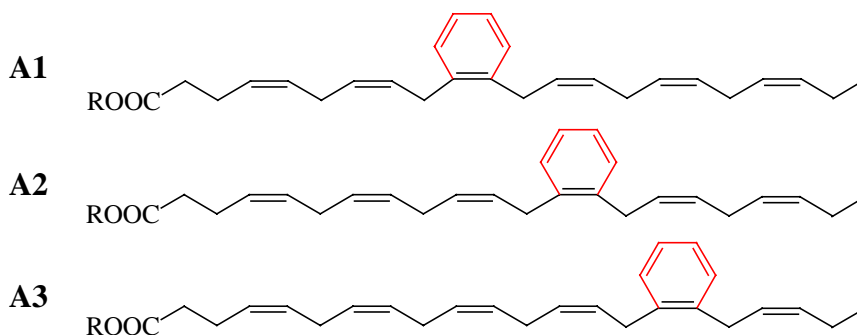


Schéma II-2 : Analogues de type A (R = H, Me)

Leur synthèse a été envisagée selon une stratégie flexible permettant d'obtenir l'un ou l'autre des analogues **A1-A3** à partir d'un même intermédiaire. Ainsi, le **Schéma II-3** présente la rétrosynthèse des structures **A1** et **A2** à partir du synthon clé **3** (Pour une meilleure lisibilité des différentes transformations, les angles de certaines liaisons ne sont pas respectés).

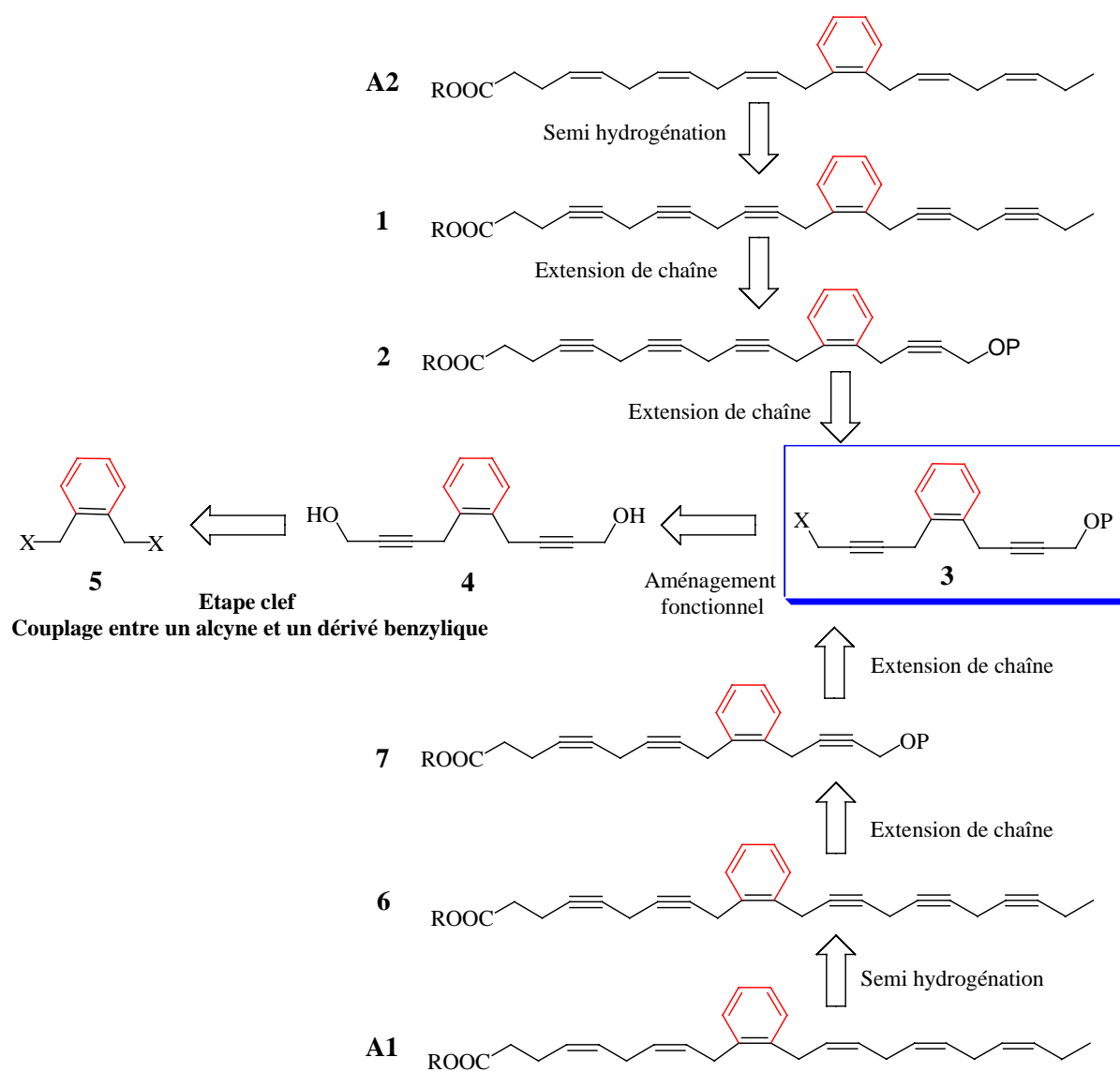


Schéma II-3 : Rétrosynthèse des analogues A

Le polyène **A2**, par exemple, pourrait provenir, par semi-hydrogénation, du polyène **1**. Ce dernier serait obtenu par extension de la chaîne carbonée d'un côté puis de l'autre du dérivé **3** par des réactions de couplage entre un alcyne terminal et un halogénure propargylique catalysées par un sel de cuivre. On peut remarquer qu'à partir du même synthon **3**, on pourrait aboutir à l'analogue **A1** suivant une séquence similaire *via* le polyène **6**. Selon cette stratégie, l'obtention du synthon **3** nécessiterait la mise au point de la réaction de couplage entre un dérivé bis-benzylique **5** et l'alcool propargylique.

Le succès de cette approche reposera donc sur les trois étapes clés suivantes :

- le couplage d'un alcyne avec un dérivé halogéné bis-benzylique (conduisant à l'intermédiaire commun **3**) ;
- le couplage d'un alcyne avec un dérivé halogéné propargylique (Extension de la chaîne carbonée) ;
- l'étape de semi-réduction du polyène **1** ou **6** (aboutissant aux structures cibles).

II.1.2 : Analogues de type B partiellement conjugués

Dans le cas des analogues de type **B** (Schéma II-4), quatre atomes de carbone (deux C_{sp^2} et deux C_{sp^3}) sont inclus dans le cycle aromatique, assurant la stabilisation de trois doubles liaisons tout en conservant parfaitement l'enchaînement du squelette carboné du DHA. Cependant, cette meilleure stabilité est acquise au détriment de la flexibilité de la chaîne carbonée et induit une conjugaison partielle des doubles liaisons.

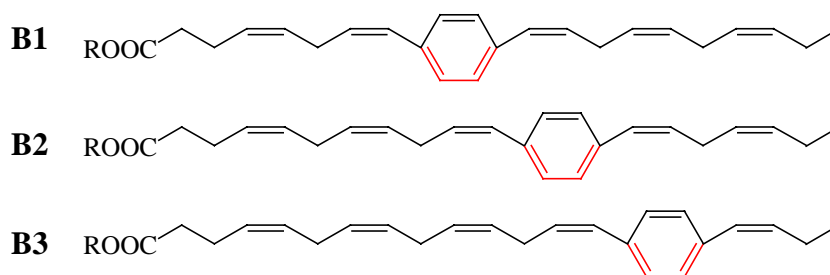


Schéma II-4 : Analogues B (R = H, Me)

La préparation des analogues **B1-B3** a également été envisagée selon une stratégie flexible. La synthèse de l'analogue **B2** pourrait être effectuée selon le Schéma II-5. Le polyène **B2** résulterait de la semi-réduction du polyène **8**. Celui-ci serait construit en mettant en œuvre deux réactions de Sonogashira-Linstrumelle (Préparation de l'intermédiaire **10**), puis des couplages successifs, catalysés par un sel de cuivre, entre des alcynes terminaux et des halogénures propargyliques (Extension de la chaîne carbonée). Comme dans le cas précédent, un même synthon clé **10**, donnerait soit l'analogue **B2** *via* le polyène **8**, soit l'analogue **B1** *via* le polyène **11**, selon les réactifs choisis pour l'homologation de la chaîne carbonée.

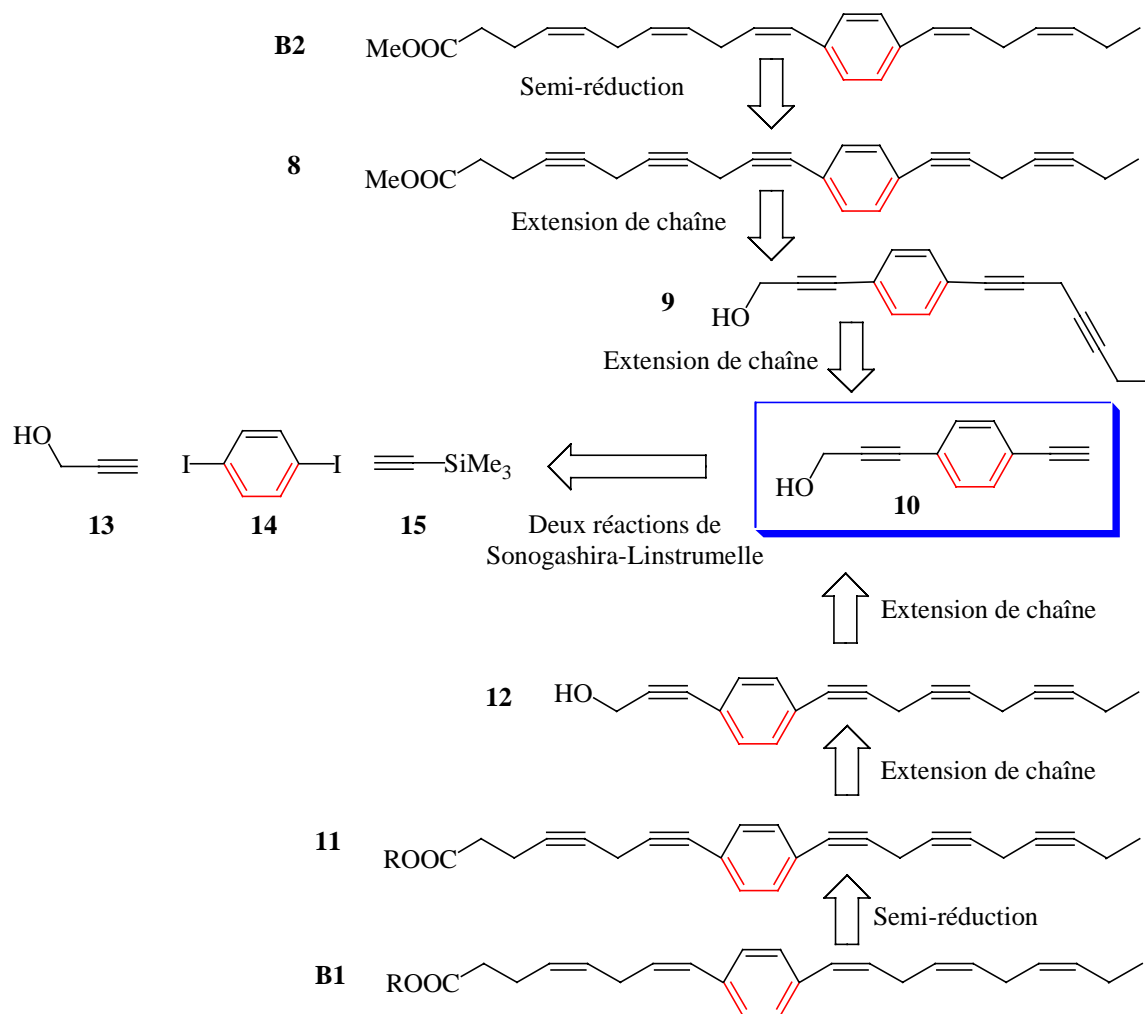


Schéma II-5 : Rétrosynthèse des analogues de type B

Comme précédemment, le succès de cette approche repose sur trois étapes clés :

- deux couplages de type Sonogashira-Linstrumelle (aboutissant au synthon clé **10**) ;
- le couplage d'un alcyne avec un dérivé halogéné propargylique (extension de chaîne) ;
- l'étape de semi-réduction du polyène **8** ou **11** (aboutissant aux structures cibles).

Qu'il s'agisse des analogues **A** ou **B**, la position du cycle aromatique dans la chaîne risque de modifier l'affinité de tels ligands pour les différents sous-types de récepteurs RXR (α , β et γ). Nous n'avons pas envisagé d'inclure les doubles liaisons proches du carboxyle dans un cycle aromatique car si l'on considère l'acide 9-*cis* rétinolique¹⁴³ et l'acide

¹⁴³ Egea, P. F.; Mitschler, A.; Rochel, N.; Ruff, M.; Chambon, P.; Moras, D.; *The EMBO journal* **2000**, *19*, 2592-2601.

docosahexaénoïque,¹⁴⁴ cocrystallisés avec le récepteur RXR, le carboxylate est impliqué dans une interaction ionique avec un résidu histidine du site de liaison des RXRs. Afin de ne pas perturber cette interaction, il semble donc judicieux de ne pas placer le cycle aromatique au niveau des deux doubles liaisons les plus proches de l'acide carboxylique. Par ailleurs, grâce à une collaboration avec le Pr. Sames Sicsic, nous avons superposé, dans le cadre d'une étude *in silico*, la structure du DHA (en blanc) avec celle de l'acide 9-*cis* rétinolique (en jaune) en imposant un recouvrement au niveau des fonctions carboxyliques et des carbones C3 et C7 des deux molécules (logiciel Sybyl). Il ressort de cette expérience très préliminaire de modélisation que les deux molécules occupent un volume équivalent au niveau de leur partie la plus proche de la fonction acide. En revanche, leurs parties terminales divergent. Il est donc possible d'envisager d'explorer la partie hydrophobe du site de liaison des RXRs grâce à des analogues du DHA présentant un cycle aromatique à différents niveaux de la partie terminale de leur chaîne carbonée.

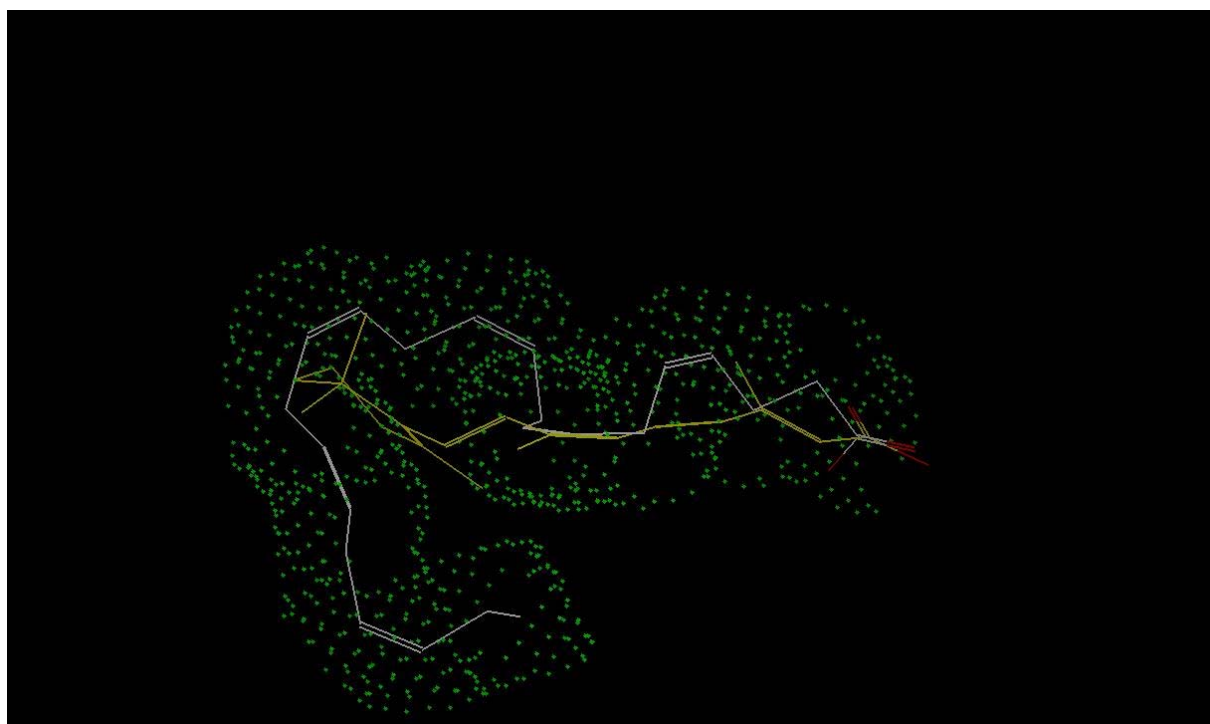


Schéma II-6 : superposition du DHA (blanc) et de l'acide 9-*cis* rétinolique (jaune)

Dans un premier temps, nous avons choisi de nous intéresser aux analogues **A2** et **B2** car ils présentent au maximum trois doubles liaisons non conjuguées successives ce qui devrait être un atout pour leur stabilité.

¹⁴⁴ Egea, P. F.; Mitshler, A.; Moras, D.; *Mol. Endocrinol.* **2002**, *16*, 987-997.

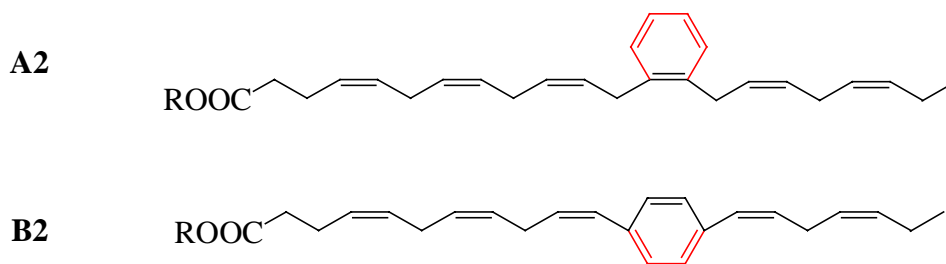


Schéma II-7 : structures cibles

Dans la suite de ce chapitre, nous présenterons successivement nos travaux concernant les approches développées pour l'obtention de chacune des molécules cibles, en commençant par la synthèse de l'analogue **A2**.

II.2 : Analogues non-conjugués de type A : Formation du motif benzylpropargylique

La synthèse de l'analogue **A2** (Schéma II-3) nécessiterait la préparation du synthon **3** dont une rétrosynthèse est présentée ci dessous :

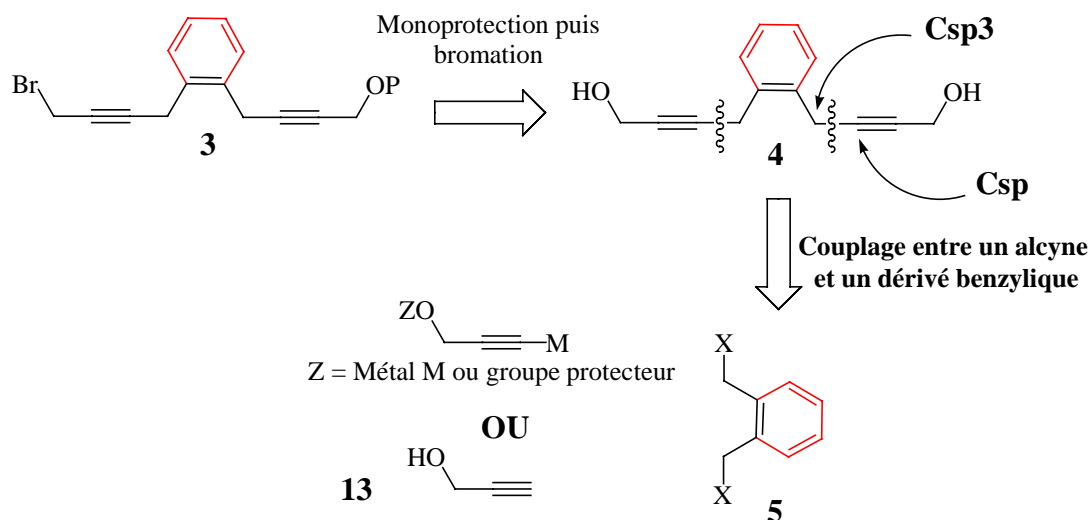


Schéma II-8 : Rétrosynthèse du synthon clé 3

Les liaisons $C_{sp^3}-C_{sp}$ du dérivé bis-propargylique **4** pourraient être formées par réaction du dérivé bis benzylique **5** avec un acétylure métallique, ou bien avec un alcyne terminal sans qu'il soit nécessaire de préformer le composé organométallique. Cette dernière possibilité offre l'avantage d'être sélective, et de ne pas nécessiter de séquences protection-déprotection.

Avant de présenter nos résultats, les différents modes de préparation du motif aryl-alcyne non conjugué seront rappelés dans un premier temps.

II.2.1 : Rappels bibliographiques

Bien que ce motif structural semble simple, nous avons été surpris de constater que peu d'études relatives à sa préparation sont décrites dans la littérature.

Il est possible d'obtenir le motif aryl-alcyne non conjugué, soit par formation de la liaison $C_{sp}-C_{sp3}$, soit par formation de la liaison $C_{sp2}-C_{sp3}$ (**Schéma II-9**).

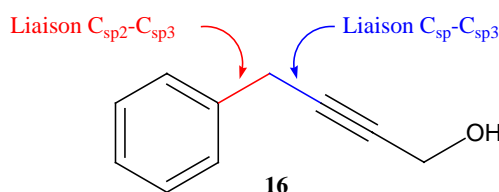


Schéma II-9 : Aryl-alcyne non conjugué modèle 16

II.2.1.a : Aryl-alcynes non conjugués obtenus par formation de la liaison $C_{sp2}-C_{sp3}$

Dans le cas du 4-phénylbut-2-yn-1-ol **16** qui nous sert de modèle, la liaison $C_{sp2}-C_{sp3}$ peut être générée par l'action d'un réactif de Grignard aromatique sur le 4-chlorobut-2-yn-1-ol comme cela a été décrit par Dupont *et al.*¹⁴⁵ Ces travaux ont été repris plus tard par Gelin *et al.*¹⁴⁶ qui signalent la formation d'un mélange d'alcool propargylique et d'alcool allénique résultant des réactions S_N2 et S_N2' dans un rapport 83/17 (**Schéma II-10**).

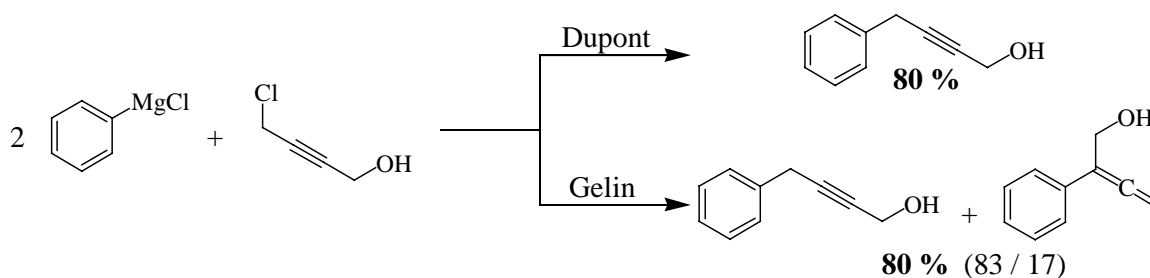


Schéma II-10 : Formation de la liaison $C_{sp2}-C_{sp3}$

Certes, ces conditions opératoires ne nécessitent pas la protection de la fonction hydroxyle, car deux équivalents de magnésien sont utilisés dont un est consommé dans une réaction acide-base.

¹⁴⁵ Dupont, G.; Dulou R.; Lefebvre, G.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1954**, 816-820.

¹⁴⁶ Gelin, R.; Gelin, S.; Albrand, M.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 4146-4152.

Elles ne pourraient pas être appliquées dans le cas d'un di-Grignard qui aboutirait vraisemblablement à la formation d'un mélange complexe.

Lumbroso-Bader *et al.*¹⁴⁷ ont montré que l'utilisation stœchiométrique d'un réactif de Grignard aromatique sur le 1,4-dibromobut-2-yne aboutit sélectivement au produit de mono substitution (S_N2) sans trace d'allène (**Schéma II-11**). Cependant, les rendements sont faibles (non spécifiés dans l'article).

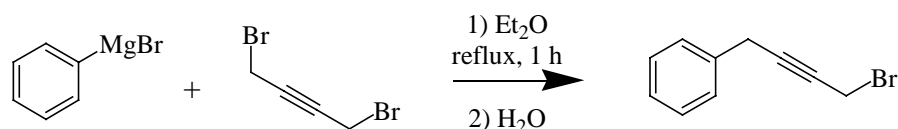


Schéma II-11 : Formation de la liaison $C_{sp^2}-C_{sp^3}$

Les difficultés rencontrées lors de la formation de ce motif aryl-alcyne non-conjugué ont conduit Knobloch *et al.* à développer une séquence en trois étapes à partir du bromure propargylique silylé¹⁴⁸ (**Schéma II-12**).

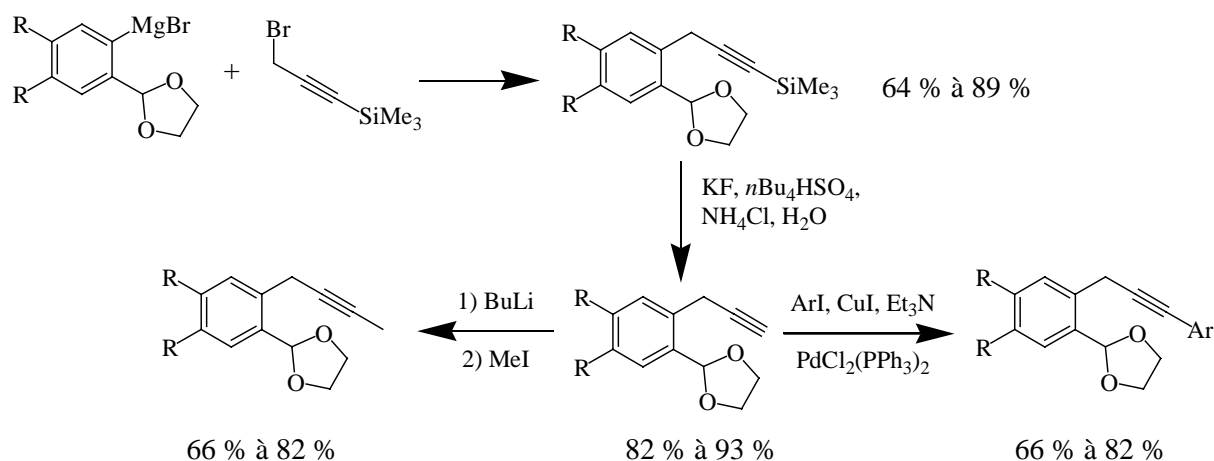


Schéma II-12 : Obtention d'un aryl-alcyne non conjugué en trois étapes

Afin de faire réagir, avec de meilleurs rendements, le bromure de phénylmagnésium avec des bromures propargyliques, Martin *et al.* proposent l'ajout d'une quantité catalytique d'un complexe de fer^{-II} (**Schéma II-13**).¹⁴⁹

¹⁴⁷ Lumbroso-Bader, N.; Michel, E.; Troyanowsky, C.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 189-195.

¹⁴⁸ Knobloch, K.; Eberbach, W.; *Org. Lett.* **2000**, 2, 1117-1120.

¹⁴⁹ Martin, R.; Fürstner, A.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, 43, 3955-3957.

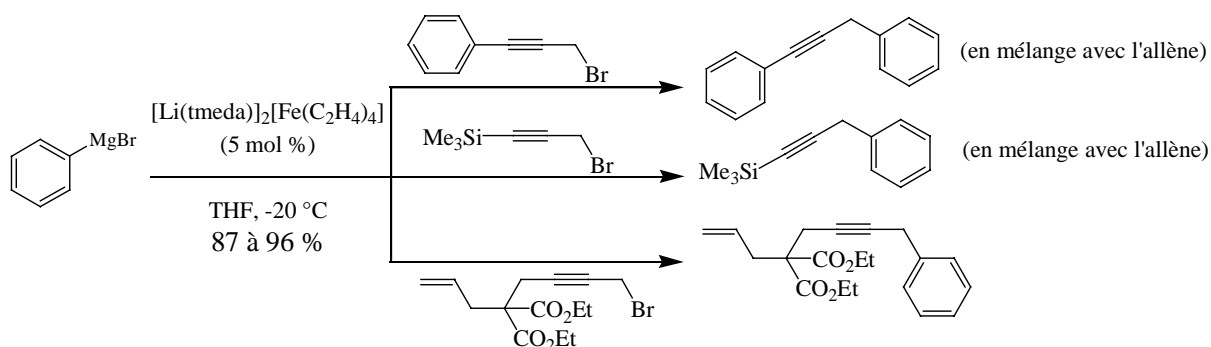


Schéma II-13 : Catalyse par un ferrate complexe

Cependant, dans deux cas sur trois, le produit attendu est en mélange avec l'allène correspondant.

Tsutsumi *et al.*¹⁵⁰ préfèrent utiliser un organostannane.

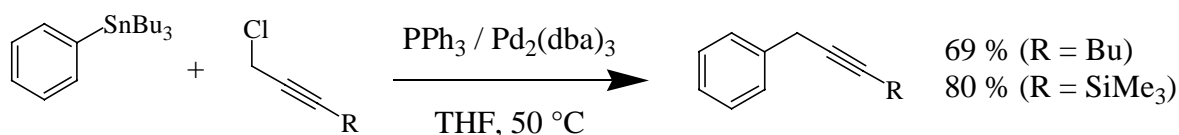


Schéma II-14 : Réactivité des arylstannanes

Cette méthode permet la préparation du motif phénylalcyne non conjugué mais nécessite la formation préalable de l'organométallique.

Dans la majorité de ces exemples, le dérivé propargylique est chloré ou bromé. Il est cependant possible d'employer des acétates,¹⁵¹ des sulfonates,^{152,153} ainsi que des sulfonates.¹⁵³ L'organométallique utilisé est alors un cuprate. Lorsque l'alcyne de départ porte un groupement triméthylsilyl, l'acétate de propargyle aboutit aux aryl-alcynes non-conjugués¹⁵¹ (**Schéma II-15**).

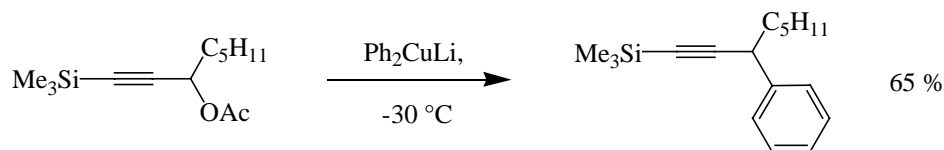


Schéma II-15 : Utilisation de cuprates

Les autres groupes nucléofuges (sulfonates et sulfonates) conduisent à des mélanges (produit attendu + allène)¹⁵³ (**Schéma II-16**).

¹⁵⁰ Tsutsumi, K.; Ogoshi, S.; Nishiguchi, S.; Kurosawa, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1938-1939.

¹⁵¹ Brinkmeyer, R. S.; McDonald, T. L.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 876.

¹⁵² Kleijn, H.; Elsevier, C. J.; Westmijze, H.; Meijer, J.; Vermeer, P.; *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3101-3102.

¹⁵³ Westmuze, H.; Vermeer, P.; *Synthesis* **1979**, *5*, 390-392.

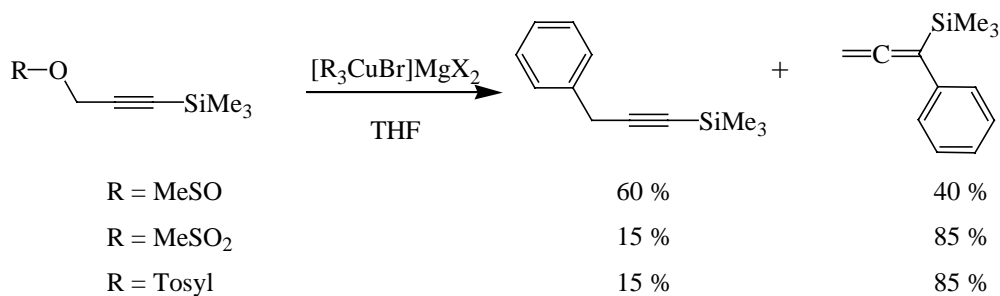


Schéma II-16 : Réactivité des sulfinates et sulfonates propargyliques

Ma *et al.*¹⁵⁴ ont envisagé d'inverser la réactivité des deux partenaires pour former la liaison C_{sp2}-C_{sp3}. Un halogénure aromatique réagit avec un organozincique propargylique, formé *in situ*, en présence d'un complexe de palladium pour aboutir majoritairement au composé de type allène (**Schéma II-17**).

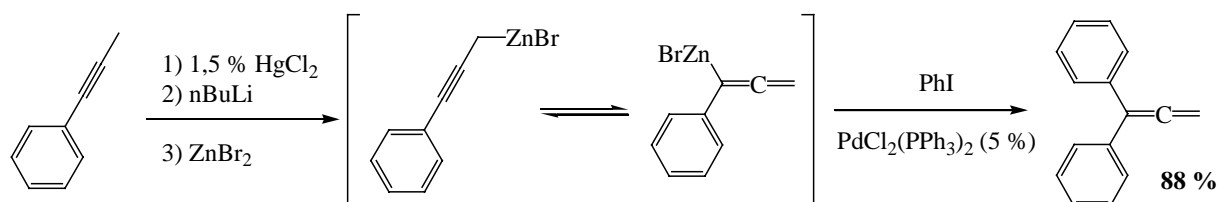


Schéma II-17 : Utilisation de zinciques propargyliques

II.2.1.b : Aryl-alcynes non conjugués obtenus par formation de la liaison C_{sp}-C_{sp3}

La liaison C_{sp}-C_{sp3} peut être générée par l'emploi d'un acétylure métallique. Sun *et al.*,¹⁵⁵ reprenant les mêmes conditions que Crocker *et al.*¹⁵⁶ ont utilisé un acétylure de lithium dans la synthèse d'analogues du Δ⁸-tétrahydrocannabinol (**Schéma II-18**). Cependant, dans ce cas la fonction hydroxyle doit être protégée.

¹⁵⁴ Ma, S.; Zhang, A.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9601-9604.

¹⁵⁵ Sun, H.; Mahadevan, A.; Razdan, R. K.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 615-617.

¹⁵⁶ Crocker, P. J.; Saha, B.; Ryan, W. J.; Wiley, J. L.; Martin, B. R.; Ross, R. A.; Pertwee, R. G.; Razdan, R. K.; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13907-13926.

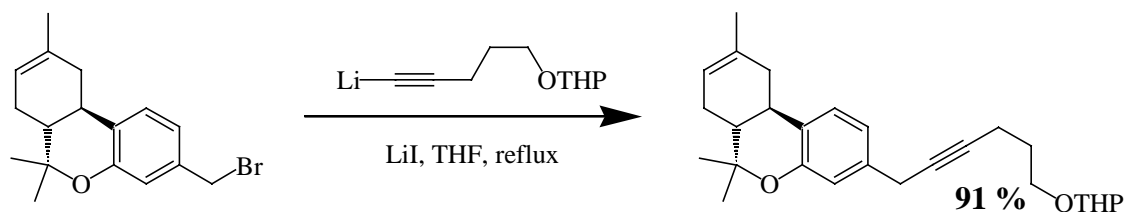


Schéma II-18 : Utilisation d'acétylure de lithium

Il n'existe que peu d'exemples d'alcynylation de dérivés *ortho*-bis-benzyliques. Citons les travaux de Cory *et al.*¹⁵⁷ (**Schéma II-19**) et ceux de Ramming *et al.*¹⁵⁸ (**Schéma II-20**) qui utilisent respectivement des acétylures de lithium et de magnésium.

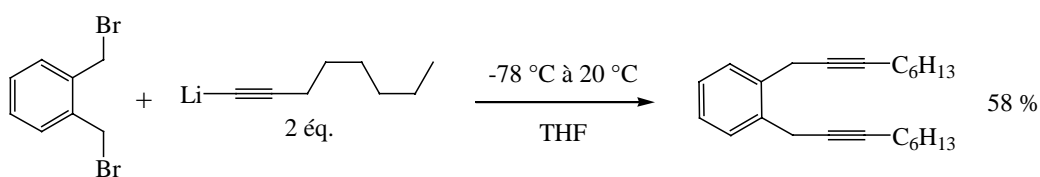


Schéma II-19 : Réactivité de substrats bis-benzyliques avec les acétylures de lithium

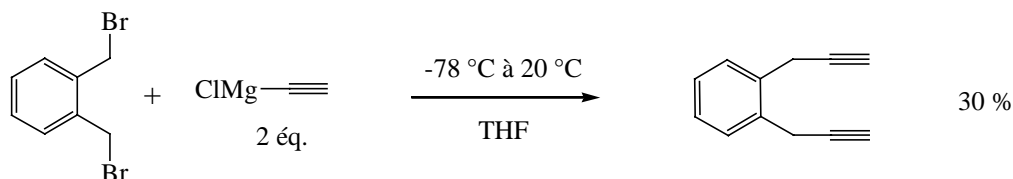


Schéma II-20 : Réactivité de substrats bis-benzyliques avec les acétylures de magnésium

La présence d'un cosolvant aprotique dipolaire a été décrite par Takahashi *et al.*¹⁵⁹ dans le cas d'acétylures de lithium afin d'améliorer le rendement (**Schéma II-21**).

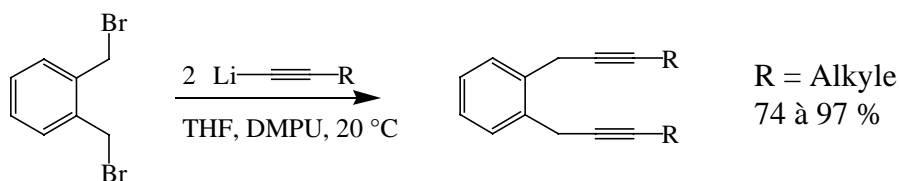


Schéma II-21 : Amélioration des rendements en présence de cosolvants dipolaires

¹⁵⁷ Cory, R. M; McPhail, C. L.; Dikmans, A. J.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7533-7536.

¹⁵⁸ Ramming, M.; Gleiter, R.; *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5821-5829.

¹⁵⁹ Takahashi, T.; Kitamura, M.; Shen, B.; Nakajima, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12876-12877.

Les trois dernières conditions, nécessiteraient une séquence protection-déprotection des fonctions hydroxyles.

L'utilisation d'un acétylure de lithium formé *in situ* est également possible en présence d'une quantité catalytique d'iodure de cuivre (**Schéma II-22**).¹⁶⁰

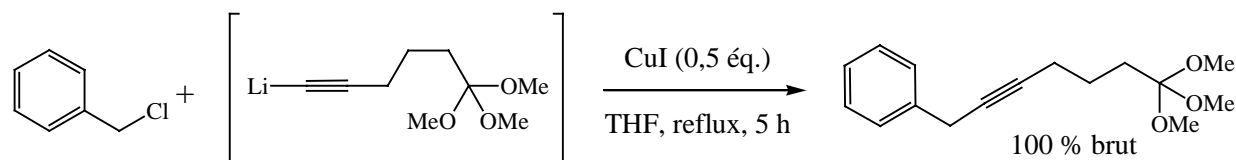


Schéma II-22 : Catalyse par un sel de cuivre

Keyes *et al.* ont synthétisé des macrolides analogues de l'érythromycine *via* une étape de benzylation d'un acétylure d'étain (**Schéma II-23**).¹⁶¹

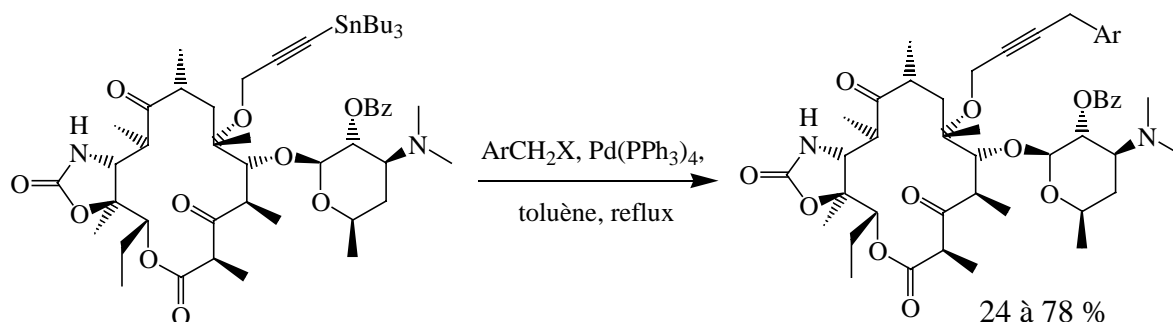


Schéma II-23 : Synthèse d'analogues de l'érythromycine *via* des acétylure d'étain

Dans le cas des acétylures de samarium décrit par Kunishima *et al.*, les bromures allyliques réagissent très bien, contrairement aux bromures benzyliques (**Schéma II-24**).¹⁶²

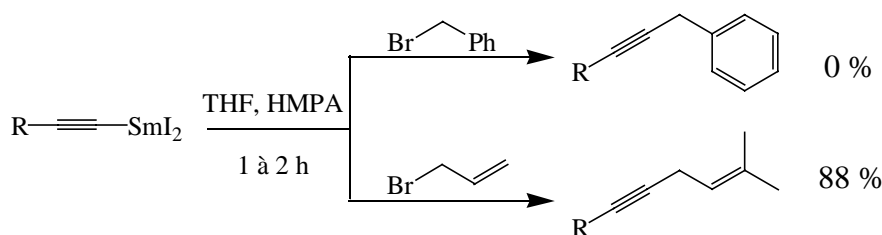


Schéma II-24 : Réactivité des acétylures de samarium

¹⁶⁰ Friary, R.; Seidl, V.; *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3214-3215.

¹⁶¹ Keyes, R. F.; Carter, J. J.; Englund, E. E.; Daly, M. M.; Stone, G. G.; Nilius, A. M.; Ma, Z.; *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1795-1798.

¹⁶² Kunishima, M.; Nakata, D.; Tanaka, S.; Hioki, K.; Tani, S.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9927-9935.

Au cours de notre travail, est paru un article de Sarandeses¹⁶³ décrivant le couplage palladocatalysé entre le bromure benzylique et un triacétylure d'indium formé à partir de l'acétylure de lithium correspondant.

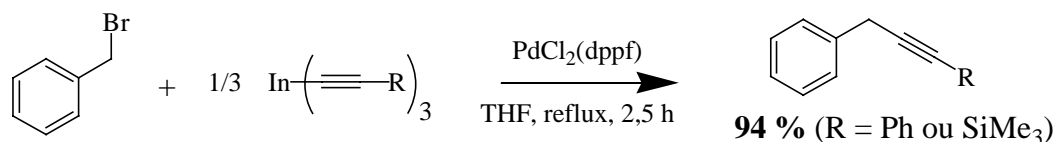


Schéma II-25 : Utilisation d'acétylure d'indium

Ce couplage fournit les benzylalcynes correspondants avec un excellent rendement lorsque l'acétylure d'indium est dérivé soit du phénylacétylène (R = Ph) soit du triméthylsilylacétylène (R = SiMe₃). Outre que ces conditions nécessitent la formation préalable de l'organométallique, elles nécessiteraient également la protection de la fonction hydroxyle dans le cas d'un alcool propargylique.

Compte tenu des difficultés rencontrées pour faire réagir un acétylure métallique avec un halogénure benzylique,¹⁶⁴ Claesson *et al.* ont envisagé la formation de la liaison C_{sp}-C_{sp3} en faisant réagir un dérivé cuivreux benzylique avec un halogénure acétylénique¹⁶⁵ (**Schéma II-26**)

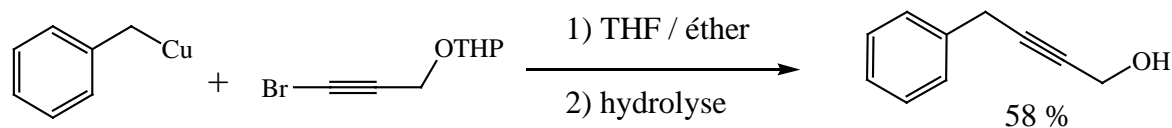


Schéma II-26 : Inversion de la réactivité des partenaires

Dans ces conditions, qui nécessitent la formation préalable d'un organo-cuivreux et la protection de la fonction hydroxyle, le phénylbutynol **16** est obtenu avec 58 % de rendement après hydrolyse.

Le couplage photo-induit de deux dérivés organométalliques a été tenté par Russel *et al.* sans grand succès, entre un acétylure de lithium et un dérivé benzylique du mercure (Schéma II-27).¹⁶⁶

¹⁶³ Pérez, I.; Sestelo, J. P.; Sarandeses, L. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4155-4160.

¹⁶⁴ Bransdman, L.; *Preparative acetylenic chemistry*, Second edition, Elsevier, **1988**.

¹⁶⁵ Claesson, A.; Sahlberg, C.; *Tetrahedron* **1982**, *38*, 363-368.

¹⁶⁶ Russell, G. A.; Ngoviwatthai, P.; Tashtoush, H. I.; *Organometallics* **1988**, *7*, 696-702.

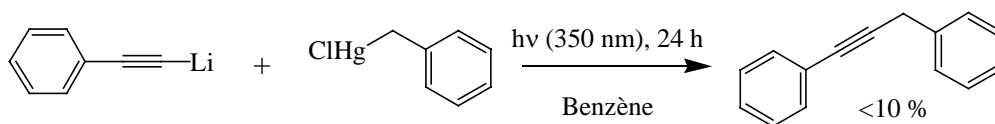


Schéma II-27 : Utilisation de deux organométalliques

Or, la formation d'une liaison $C_{sp}-C_{sp^3}$ peut être réalisée dans des conditions douces et chimiosélectives sans qu'il soit nécessaire de préformer l'acétylure métallique. Il s'agit du couplage entre un alcyne vrai et un dérivé halogéné activé de type propargylique ou allylique, catalysé par un sel de cuivre, et aboutissant respectivement à des diynes et des énynes non-conjugués.

II.2.1.c : Énynes et diynes non conjugués par formation de la liaison $C_{sp}-C_{sp^3}$

Ci-dessous sont présentés, en fonction de la nature des halogénures activés, quelques exemples illustrant les conditions réactionnelles employées.

- Halogénures allyliques

Boland *et al.*¹⁶⁷ effectuent le couplage entre le propiolate d'éthyle et le chlorure d'allyle avec un rendement de 71 % en présence d'un équivalent d'iodure de cuivre et d'une base organique (**Schéma II-28**).

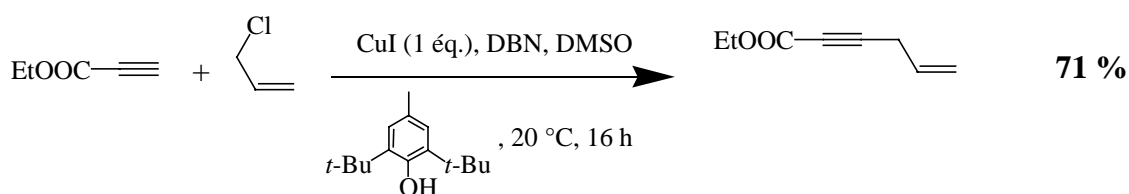


Schéma II-28 : Couplage des dérivés allyliques

Jeffery¹⁶⁸ a mis au point un procédé utilisant seulement 5 % d'iodure de cuivre en présence d'une base minérale et d'un agent de transfert de phase dans le DMF. Le principe de ce couplage est illustré ci-dessous (**Schéma II-29**).

¹⁶⁷ Boland, W.; Mertes, K.; *Synthesis* **1985**, june-july, 705-708.

¹⁶⁸ Jeffery, T.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2225-2228.

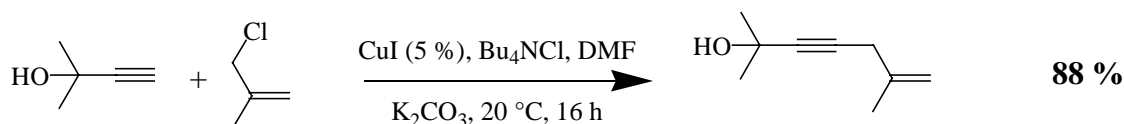


Schéma II-29 : Conditions de Jeffery

Le couplage peut avoir lieu dans la triéthylamine comme solvant¹⁶⁹ avec 98 % de rendement (**Schéma II-30**). Dans ces conditions, il n'est pas nécessaire d'avoir recours à un agent de transfert de phase.

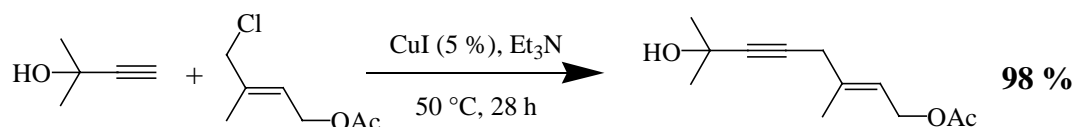


Schéma II-30 : Couplage dans la triéthylamine

Par ailleurs, la grande chimiosélectivité des acétylures de cuivre permet d'effectuer cette réaction dans un solvant aqueux en présence d'une base organique avec un rendement de 55 %¹⁷⁰ (**Schéma II-31**).

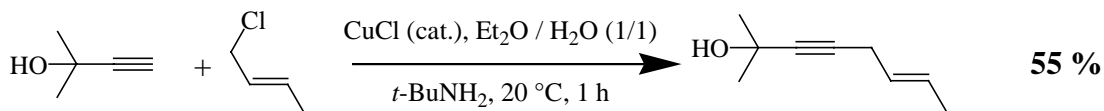


Schéma II-31 : Couplage en milieu aqueux

- Halogénures propargyliques

La formation de diynes non-conjugués catalysée par des sels cuivreux est souvent utilisée dans la synthèse d'acides gras poly-insaturés. Ce principe sera appliqué à la préparation des analogues du DHA, justifiant ici un développement plus important.

Les dérivés propargyliques réagissent de manière analogue aux dérivés allyliques. Les conditions de Jeffery¹⁷¹ permettent ainsi de coupler un alcyne terminal avec un bromure ou un tosylate propargylique en présence d'une quantité stœchiométrique d'iodure de cuivre (**Schéma II-32**).

¹⁶⁹ Mignani, G.; Chevalier, C.; Grass, F.; Allmang, G.; Morel, D.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5161-5164.

¹⁷⁰ Sevin, A.; Chodkiewicz, W.; Cadiot, P.; *Bull. Soc. Chim. Fr.*; **1974**, 5-6, 913-917.

¹⁷¹ Jeffery, T.; Gueugnot, S.; Linstrumelle, G.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5757-5760.

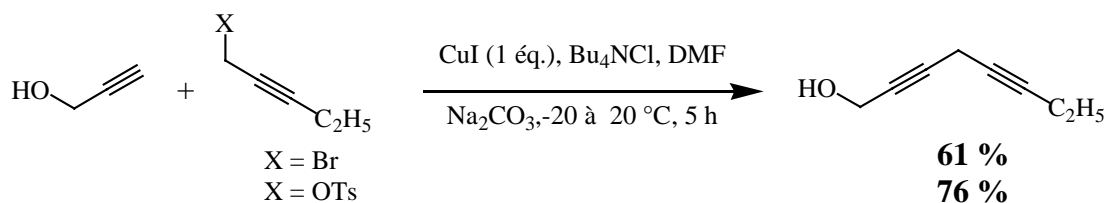


Schéma II-32 : Conditions de Jeffery

Un couplage en présence de carbonate de potassium, d'un équivalent d'iodure de cuivre et de deux équivalents d'iodure de sodium dans le DMF a été décrit par Lapitskaya *et al.*¹⁷² (Schéma II-33).

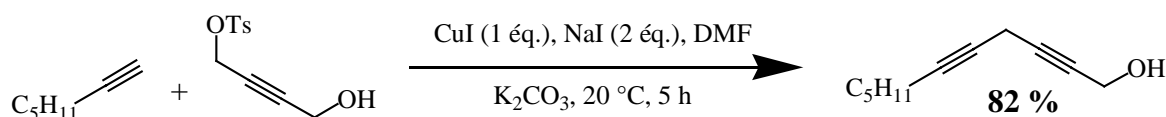


Schéma II-33 : Réactivité des tosylates propargyliques

Ces conditions ont été reprises par Parrain *et al.*¹⁷³ dans une étude concernant l'influence de la nature du sel de cuivre et du solvant sur la proportion d'isomère allénique.

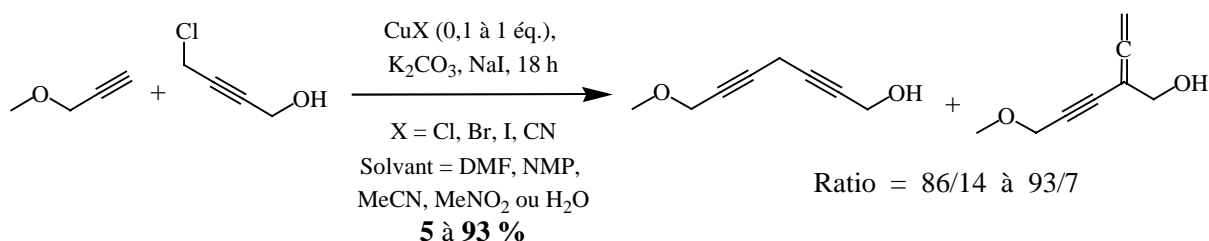


Schéma II-34 : Influence de la nature du sel de cuivre

Elles ont été également développées par Spinella *et al.*^{174,175,176,177} qui montrent que l'utilisation de carbonate de césium au lieu de carbonate de sodium augmente fortement le rendement aussi bien dans les conditions de Lapitskaya *et al.* que dans celles de Jeffery (Schéma II-35).

¹⁷² Lapitskaya, M. A.; Vasiljeva, L. L.; Pivnitsky, K. K.; *Synthesis* **1993**, 65-66.

¹⁷³ Durand, S.; Parrain, J.-L.; Santelli, M.; *Synthesis* **1998**, 1015-1018.

¹⁷⁴ Spinella, A.; Caruso, T.; Martino, M.; Sessa, C.; *Synlett* **2001**, 12, 1971-1973.

¹⁷⁵ Spinella, A.; Caruso, T.; Martino, M.; Coluccini, C.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1681-1683.

¹⁷⁶ Caruso, T.; Spinella, A.; *Tetrahedron Asym.* **2002**, 13, 2071-2073.

¹⁷⁷ Caruso, T.; Spinella, A.; *Tetrahedron* **2003**, 59, 7787-7790.

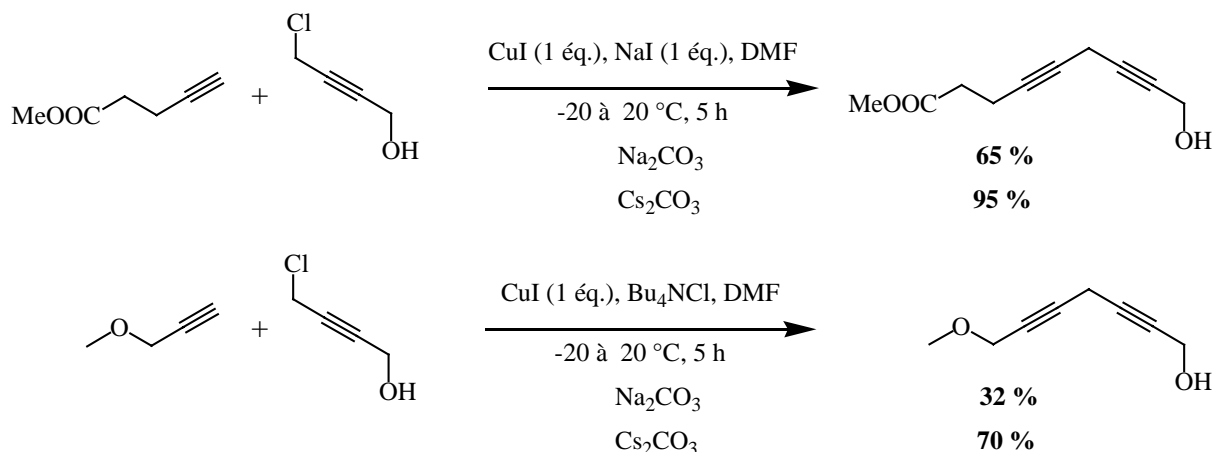


Schéma II-35 : Importance de la nature du carbonate

Les conditions permettant de générer un acétylure de cuivre *in situ* étant particulièrement douces et sélectives, il n'est donc pas nécessaire de protéger la fonction hydroxyle dans tous ces exemples. La chimiosélectivité des acétylures cuivreux est telle que ce type de couplage peut même être effectué en présence d'eau¹⁷⁰ (Schéma II-36).

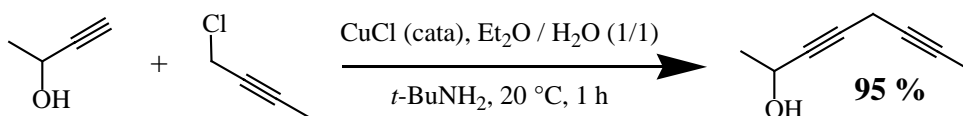


Schéma II-36 : Couplage en milieu aqueux

Le butynol et le 1-chlorobut-2-yne sont couplés avec un excellent rendement en présence de chlorure de cuivre et de *tert*-butylamine dans un mélange éther diéthylique/eau (1/1) comme solvant.

- Halogénures benzyliques

Dans le cas des halogénures benzyliques qui sont également des substrats halogénés activés, nous avons été surpris de constater l'absence d'exemples de couplage de ce type dans la littérature. Il nous a donc semblé intéressant d'étudier la réactivité des dérivés benzyliques dans les conditions décrites précédemment qui présentent l'avantage d'être douces et sélectives et de ne pas nécessiter la formation préalable de l'entité organométallique.

II.2.2 : Étude de la réactivité des dérivés benzyliques

L'analogie de structure est très forte entre un dérivé allylique et un dérivé benzylique. Une différence importante est que, contrairement aux dérivés allyliques, les dérivés benzyliques peuvent réagir en présence d'un sel de palladium sans risque d'isomérisation. On peut donc envisager, pour un tel couplage, une catalyse soit par un sel de cuivre, soit par un sel de cuivre et un sel de palladium.

II.2.2.a : Couplage catalysé par un sel de cuivre

Nous avons envisagé, dans un premier temps, d'effectuer le couplage de l'alcool propargylique avec le bromure de benzyle en présence d'iodure de cuivre, de carbonate de sodium et d'un agent de transfert de phase dans le DMF. Dans ces conditions, l'acétylure de cuivre devait se former de la même manière et le déplacement d'un bromure benzylique nous semblait être équivalent au déplacement d'un bromure allylique ou propargylique. Lors d'un premier essai, nous avons constaté, contre toute attente, l'absence totale du produit de couplage **16** (Schéma II-37).

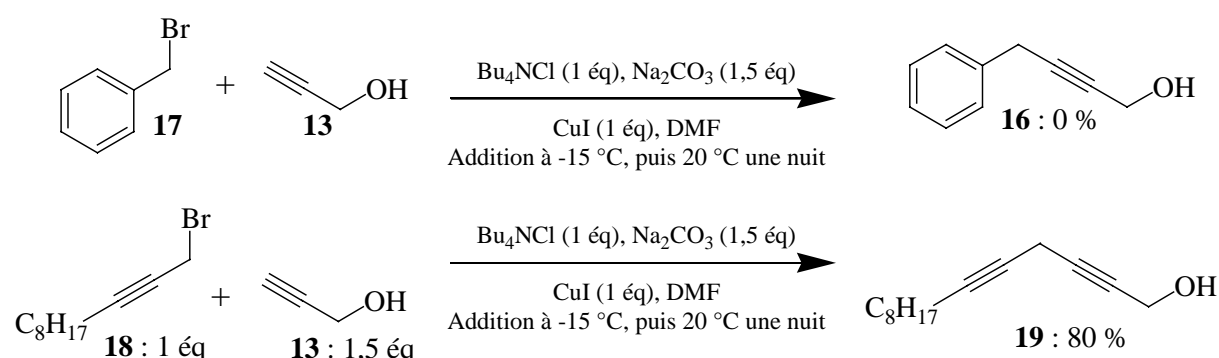


Schéma II-37 : Les dérivés benzyliques ne présentent pas la même réactivité

Afin de lever toute ambiguïté quant à la nature des réactifs utilisés, nous avons reproduit un résultat de la littérature¹⁷⁸ concernant le couplage de l'alcool propargylique avec un bromure propargylique. Dans les mêmes conditions, le diyne non conjugué correspondant est obtenu avec un rendement de 80 % (90 % décrit). L'absence totale de formation du benzylalcyne **16** lors du couplage avec le bromure de benzyle nous a incité à étudier les différents paramètres

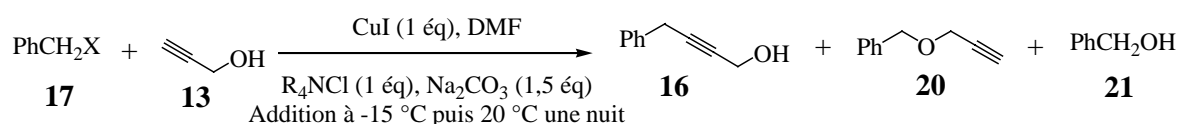
¹⁷⁸ Gueugnot Sylvie ; *Action d'alcyne terminaux sur des halogénures propargyliques : Synthèse de β -diynes et d'allénynes ; Application à la synthèse de métabolites d'acides gras*. Th : Phys. Paris VI : 1992, 230 p

susceptibles d'influencer cette réaction (nature du dérivé benzylique, de l'agent de transfert de phase et du sel de cuivre, base, température, solvant).

Dans cette intention, nous avons examiné le couplage de l'alcool propargylique avec un halogénure benzylique (chlorure, bromure ou tosylate) comme modèle d'étude.

La réaction est conduite en présence d'iodure cuivreux, de carbonate de sodium et d'un agent de transfert de phase dans le DMF. Les principaux résultats sont présentés dans le **Tableau II-1**.

Tableau II-1



Entrée	X	Ammonium	Rdt en 16	16 / 20 / 21 / 17 ^a
1	Cl	Bu ₄ NCl	0 %	0 / 0 / 0 / 100
2 ^b	Cl	PhCH ₂ NEt ₃ Cl	0 %	0 / 0 / 0 / 100
3	Br	Bu ₄ NBr	0 %	0 / 0 / 0 / 100
4 ^c	Br	Bu ₄ NCl	0 %	0 / 6 / 82 / 11
5 ^{c,d,e}	Br	PhCH ₂ NEt ₃ Cl	Traces	10 / 10 / 80 / 0
6	Br	Aliquat 336	0 %	0 / 0 / 100 / 0
7	OTs	Bu ₄ NCl	0 %	0 / 0 / 100 / 0
8	OTs	PhCH ₂ NEt ₃ Cl	0 %	0 / 0 / 90 / 10
9	OTs	Aliquat 336	0 %	0 / 0 / 100 / 0

a : Rapport molaire déterminé par mesure RMN ¹H du brut réactionnel .

b : Lorsque cette réaction est réalisée au reflux du mélange, le chlorure est consommé mais sans aboutir à la formation de **16**.

c : En présence d'un équivalent de NaI, à 20 °C, les résultats sont similaires.

d : Un fort excès d'alcool propargylique (50 éq.) donne un résultat similaire.

e : La présence de tamis moléculaire n'améliore pas ce résultat.

Quelle que soit la nature du dérivé benzylique et de l'agent de transfert de phase, nous n'avons pas observé la formation de l'aryl-alcyne **16** excepté à l'état de traces. Au cours de ces différents essais, se forment deux autres composés : l'éther benzylpropargylique **20** et l'alcool **21** issus de l'hydrolyse du dérivé benzylique. Le rapport de ces différents produits a été déterminé par intégration du spectre RMN ¹H des brut réactionnels (**Schéma II-38**).

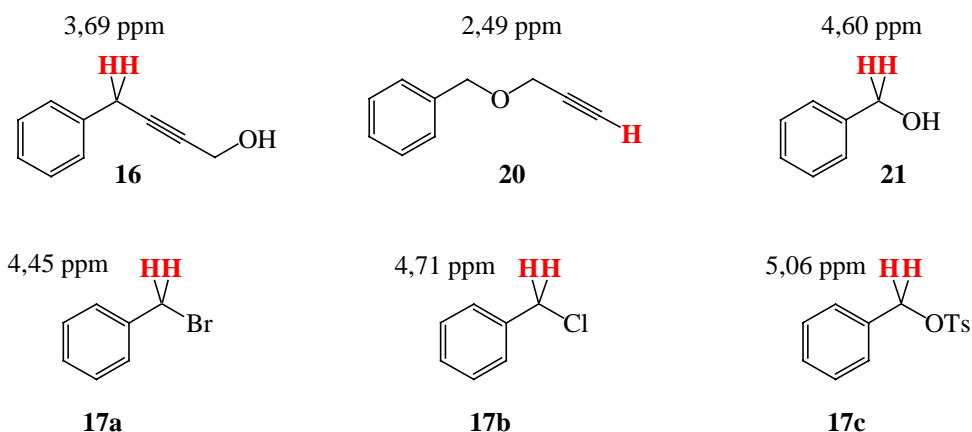
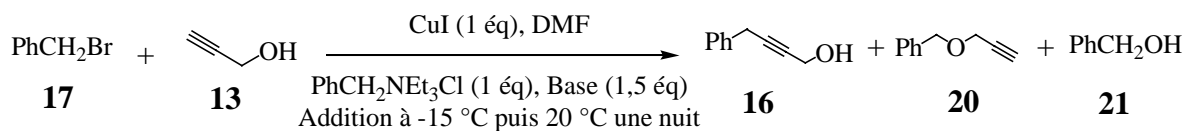


Schéma II-38 : Signaux RMN intégrés

Le brut réactionnel étant extrait trois fois par l'eau, l'analyse ne tient pas compte de la formation éventuelle de produits hydrosolubles (comme par exemple un benzylammonium).

Le couplage nécessitant l'action d'un acétylure cuivreux, il est légitime d'étudier l'influence de la base utilisée pour la formation de ce dernier *in situ*. Le **Tableau II-2** regroupe les essais de couplage entre le bromure de benzyle et l'alcool propargylique en présence d'iodure de cuivre, d'un agent de transfert de phase et de différentes bases minérales.

Tableau II-2 : Influence de la nature de la base ; bases minérales

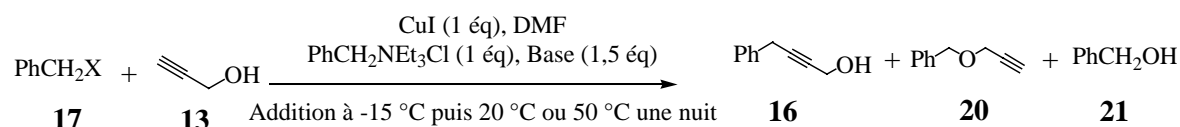


Entrée	Base	Rdt en 16	Rapport 16 / 20 / 21 / 17
1	Na ₂ CO ₃	Traces	10 / 10 / 80 / 0
2	K ₂ CO ₃	0 %	0 / 3 / 86 / 11
3	Na ₂ CO ₃ + KI	0 %	0 / 4 / 81 / 15
4	K ₂ CO ₃ + NaI	0 %	0 / 0 / 60 / 40
5	Cs ₂ CO ₃	Traces	1 / 1 / 90 / 8
6	K ₂ HPO ₄	Traces	5 / 5 / 71 / 19
7	BaCO ₃	0 %	0 / 0 / 81 / 19
8	LiOH	0 %	0 / 13 / 87 / 0

Malheureusement, aucune des bases minérales testées n'a permis la formation de l'aryl-alcyne **16**.

Suite à ces résultats très décevants, le couplage a été étudié en présence de différentes bases organiques (**Tableau II-3**).

Tableau II-3 : Influence de la nature de la base ; bases organiques



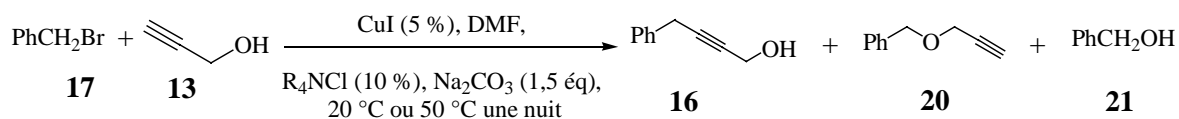
Entrée	X	Base	Température	Rdt en 16	16 / 20 / 21 / 17
1 ^a	Br	TEA	20 °C	0 %	0 / 0 / 0 / 100
2 ^a	Cl	TEA	20 °C	0 %	0 / 0 / 0 / 100
3 ^a	Br	TEA	50 °C	0 %	0 / 50 / 0 / 50
4 ^a	Cl	TEA	50 °C	0 %	0 / 23 / 46 / 30
5	Br	<i>i</i> Pr ₂ NEt	20 °C	0 %	0 / 0 / 40 / 60
6	Br	DABCO	20 °C	0 %	0 / 0 / 100 / 0
7	Br	Imidazole	20 °C	0 %	0 / 0 / 95 / 5
8	Br	DBU	20 °C	0 %	0 / 0 / 98 / 2

a : Lorsque ces essais sont effectués dans la TEA comme solvant en l'absence d'agent de transfert de phase, la formation de **16** n'est pas observée non plus.

Aucune des bases organiques testées ne permet la formation de l'aryl-alcyne **16** dans ces conditions.

La forte concentration du cuivre (I) étant susceptible de favoriser l'aminolyse de l'halogénure benzylique¹⁷⁰, il nous a paru intéressant de réaliser des essais en présence d'une quantité catalytique de CuI et d'ammonium quaternaire. Le couplage du bromure de benzyle et de l'alcool propargylique a alors été tenté en présence de seulement 5 % d'iodure de cuivre et seulement 10 % d'agent de transfert de phase. Le **Tableau II-4** montre que l'utilisation d'une quantité catalytique d'iodure de cuivre ne se montre guère plus favorable.

Tableau II-4 : Influence de la nature de l'ammonium quaternaire



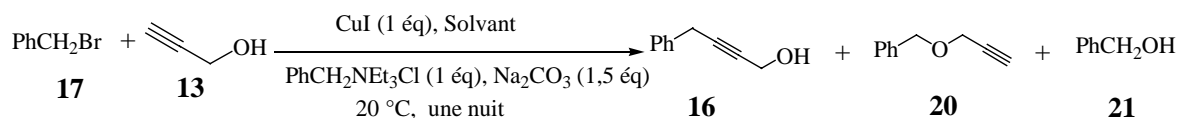
Entrée	R ₄ NCl	Température	Rdt en 16	16 / 20 / 21 / 17
1	Bu ₄ NBr	20 °C	0 %	0 / 0 / 0 / 100
2	Bu ₄ NCl	20 °C	0 %	0 / 6 / 82 / 11
3	Bu ₄ NCl	20 °C	0 %	0 / 27 / 32 / 41
4	PhCH ₂ NEt ₃ Cl	20 °C	0 %	0 / 25 / 50 / 25
5 ^a	Bu ₄ NCl	50 °C	0 %	0 / 50 / 0 / 50
6	PhCH ₂ NEt ₃ Cl	50 °C	0 %	0 / 4 / 59 / 37

a : les résultats sont similaire lorsqu'on utilise CuCl, CuBr ou CuCN

Un autre facteur susceptible d'exercer une influence sur cette réaction est la nature du sel de cuivre. L'essai 5 a été réitéré en présence de chlorure, de bromure ou de cyanure de cuivre, et se solde dans tous les cas par un échec.

Le DMF est le solvant de choix pour les couplages catalysés par un sel de cuivre entre un alcyne vrai et un halogénure allylique ou propargylique. Cependant, devant ces nombreux essais infructueux, nous avons testé l'influence d'autres solvants (**Tableau II-5**).

Tableau II-5 : Influence du solvant



Entrée	Solvant	Rdt en 16	16 / 20 / 21 / 17
1	DMF	Traces	10 / 10 / 80 / 0
2	THF	0 %	0 / 0 / 40 / 60
3	DMSO	0 %	0 / 0 / 95 / 5
4	NMP	0 %	0 / 0 / 94 / 6

L'utilisation d'autres solvants que le DMF ne permet pas non plus de favoriser la formation du produit désiré **16**.

Seuls les principaux résultats de cette étude, qui a nécessité un important investissement en temps, sont rapportés ici. Sans être exhaustif, cette étude nous semble suffisamment fournie pour conclure à l'absence de couplage sous catalyse au cuivre. Cette absence de réactivité est sans doute en rapport avec l'absence de littérature sur ce sujet.

Nous nous sommes alors tournés vers l'utilisation de complexes de palladium pour réaliser le couplage du bromure de benzyle et de l'alcool propargylique.

II.2.2.b : Couplage catalysé par un sel de cuivre et un complexe de palladium.

Il est connu que les dérivés allyliques et propargyliques en présence d'un complexe de palladium conduisent à des complexes π -allyliques et π -propargyliques sous la forme de deux régioisomères en équilibre. L'attaque de ces complexes par un nucléophile donne un mélange de composés régioisomères (**Schéma II-39**).¹⁷⁹

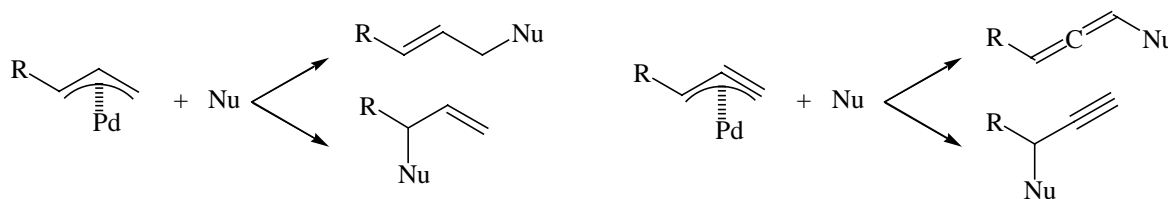


Schéma II-39 : Problèmes de régioisométrie en présence de palladium

Les dérivés benzyliques en présence d'un complexe de palladium, ne conduisent pas à des mélanges car l'obtention du régioisomère nécessite de briser l'aromaticité. Nous pensons donc que l'utilisation d'un complexe de palladium permettrait d'effectuer ce couplage de manière analogue à celui d'un halogénure aromatique ou vinylique. Dans les conditions de Sonogashira, c'est-à-dire en présence d'une quantité catalytique de palladium et de cuivre dans la triéthylamine comme solvant et sans agent de transfert de phase (**Schéma II-40**), il se forme exclusivement l'ényne **22**, avec un rendement de 45 %. Cette nouvelle structure, comporte deux unités alcools propargyliques et deux unités benzyliques. On peut donc considérer cette nouvelle réaction comme une réaction quatre-composants. L'obtention de l'ényne **22** implique la

¹⁷⁹ Pour une revue sur les dérivés propargyliques en présence de palladium, voir : Tsuji, J.; Mandai, T.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2589-2612.

formation régio- et stéréo-sélective de trois liaisons carbone-carbone. Le rendement de 45 % correspond alors à un rendement moyen de 76 % par liaison. De plus, la même réaction a été reproduite avec le même rendement à l'échelle du gramme. Dans ces deux essais, il n'y a aucune trace de l'alcyne désiré **16** ni d'autres sous produits.

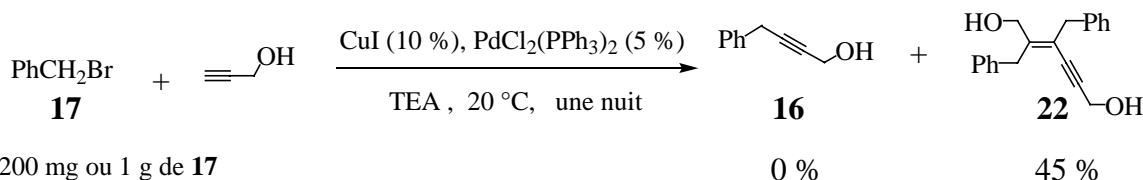


Schéma II-40 : Obtention d'une nouvelle structure en présence de palladium

La structure de l'ényne **22** n'est pas déductible des spectres RMN ^1H et ^{13}C classique. Le spectre RMN ^1H dans le chloroforme deutérié présente quatre singulets à 4,38 ; 4,22 ; 3,88 et 3,67 ppm. Le DMSO deutérié, permet de différencier les méthylènes benzyliques des méthylènes portant une fonction alcool en raison du couplage scalaire avec l'alcool (**Schéma II-41**).

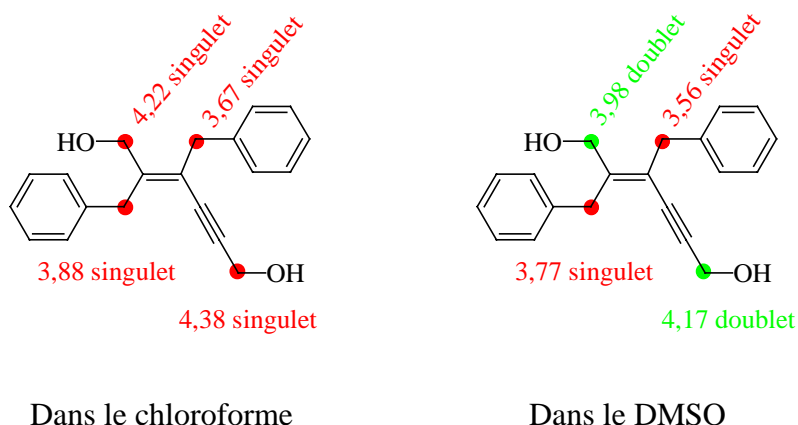


Schéma II-41

Cependant, il ne permet pas d'attribuer chaque méthylène. Le spectre RMN ^{13}C montre la présence de carbones sp^2 ($\delta = 145,8$ et $120,6$ ppm) et sp ($\delta = 91,4$ et $86,2$ ppm). La structure, la régio- et la stéréochimie de l'ényne **22** ont finalement été élucidées grâce à l'utilisation de la RMN 2D. Sur le spectre HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) de **22**, permettant d'observer les corrélations $^2\text{J}_{\text{H-C}}$ et $^3\text{J}_{\text{H-C}}$, le méthylène à 4,17 ppm corrèle avec les deux carbones sp . Ce signal peut alors être attribué à un méthylène portant d'un côté une triple liaison et de l'autre une fonction alcool. Nous avons donc trois possibilités pour placer tous ces substituants

autour de la double liaison. Après avoir attribué le signal à 4,17 au méthylène propargylique, le signal à 3,98 est attribué à l'autre méthylène portant une fonction alcool. Or sur le spectre NOESY (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy) de **22**, permettant d'observer la proximité spatiale des différents protons, le signal du méthylène à 3,98 corrèle avec les deux signaux de méthylènes benzyliques ce qui exclue les autres isomères présentés au **Schéma II-42**.

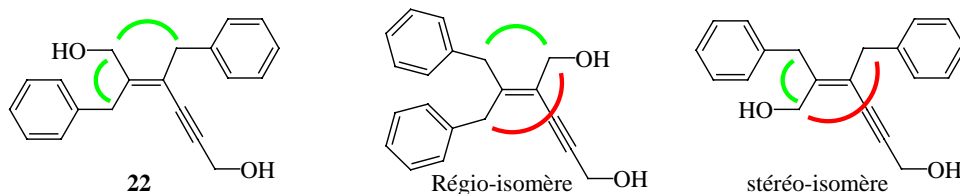


Schéma II-42 : Identification de l'unique stéréo-régioisomère obtenu

Cette nouvelle réaction quatre composants régio- et stéréosélective nous a paru suffisamment intéressante pour faire l'objet d'un développement au chapitre III.

L'impossibilité d'obtenir le 4-phénylbut-2-yn-1-ol dans des conditions douces nous a incité à concentrer nos efforts sur la synthèse des analogues structuraux du DHA de type **B**.

II.3 : Analogues partiellement conjugués de type B

Contrairement aux analogues de type **A**, la préparation de ces molécules ne nécessite pas la formation du motif aryl-alcyne non conjugué.

II.3.1 : Synthèse du polyène B2

La synthèse de tels analogues a été envisagée par semi-réduction du polyène **8**, possédant cinq triples liaisons. Ce dernier serait obtenu à partir de deux synthons clés : le diyne-ester **23** et l'agent alkylant **24** par formation de la liaison C8-C9 du type $C_{sp}-C_{sp^3}$ (**Schéma II-43**).

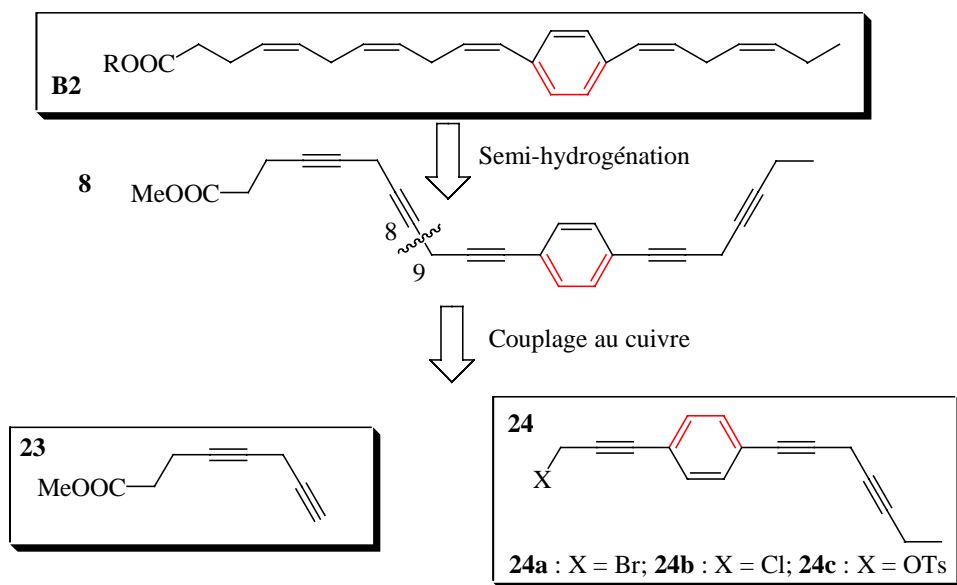


Schéma II-43 : Rétrosynthèse de l'analogue B2

Le succès de cette approche repose principalement sur trois réactions :

- le couplage de Sonogashira-Linstrumelle qui sera détaillé au paragraphe III.1.1 ;
- le couplage entre un alcyne vrai et un halogénure propargylique qui a été détaillé au paragraphe II.2.1.c ;
- la semi-réduction stéréosélective simultanée de cinq triples liaisons catalysée par le P₂-Nickel.¹⁸⁰

Examinons tout d'abord la synthèse du synthon alkylant **24**.

II.3.1.a : Synthèse de l'agent alkylant **24**.

La synthèse du triyne **24** a été envisagée selon le schéma rétrosynthétique ci-dessous. Ce dernier fait intervenir d'abord deux couplages de Sonogashira-Linstrumelle consécutifs à partir du 1,4-diiodobenzène **14** suivis d'une étape de désilylation pour obtenir l'alcyne **10**. Ensuite, le couplage de ce dernier avec l'agent alkylant **25** permettrait d'obtenir l'alcool **9**. L'agent alkylant **24** serait alors obtenu par l'aménagement fonctionnel adéquat de la fonction hydroxyle de **9**.

¹⁸⁰ Brown, C. A.; Ahuja, V. K.; *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 2226-2230.

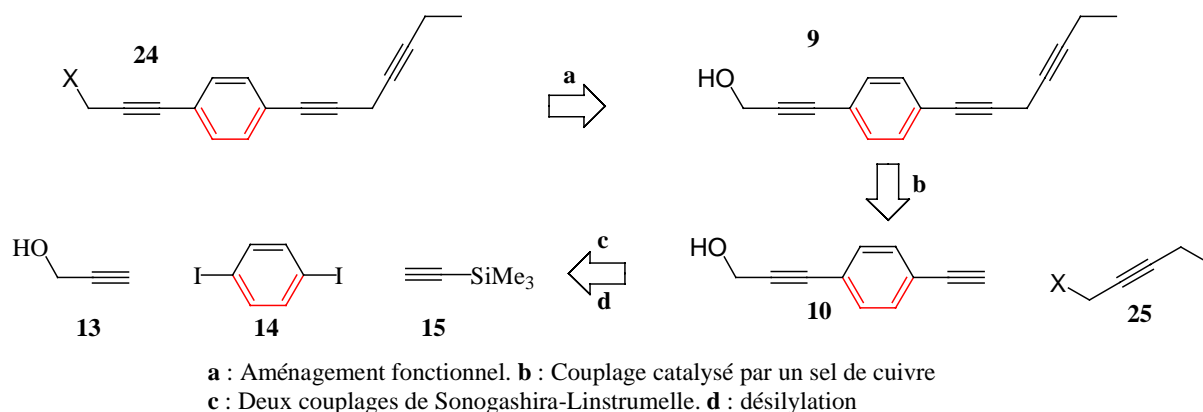


Schéma II-44 : Rétrosynthèse du synthon 24

- Synthèse des halogénures et du tosylate de pentynyle 25

Le bromure de pentynyle **25a** est normalement disponible commercialement mais était en rupture de stock lorsque nous en avons eu besoin. La synthèse du bromure de pentynyle **25a** a donc été effectuée en deux étapes à partir de l'alcool propargylique. Une dilithiation par le butyllithium dans le THF¹⁸¹, suivie d'une alkylation par l'iodure d'éthyle en présence de DMEU (DiMéthylÉthylèneUrée) comme cosolvant, donne le pentynol **26** avec un faible rendement (27 %) (Schéma II-45).

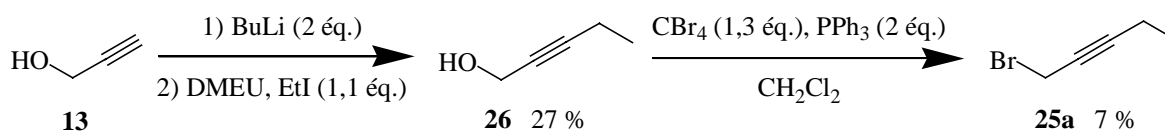


Schéma II-45 : Alkylation de l'alcool propargylique

L'utilisation de DMEU permet de s'affranchir à la fois d'une séquence protection-déprotection de la fonction hydroxyle¹⁸¹ et de l'emploi d'HexaMéthyl-PhosphoTriamide (HMPT)^{182,183} reconnu comme puissant cancérigène. Le pentynol **26** est ensuite transformé en bromure **25a** par

¹⁸¹ Buck, M.; Chong, M.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5825-5827.

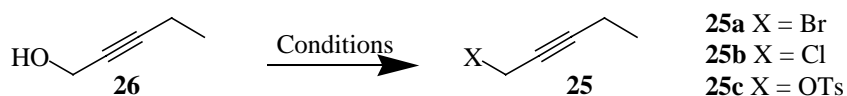
¹⁸² Cossy, J.; Pete, J. P.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 573-574.

¹⁸³ Cossy, J.; Aclinou, P.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7615-7618.

l'action du tétrabromure de carbone en présence de triphénylphosphine dans le dichlorométhane.¹⁸⁴

La purification du bromure propargylique **25a** est délicate puisque même après distillation, le bromure reste accompagné d'une proportion importante de bromoforme. De plus, le rendement obtenu dans ce cas est médiocre (7 %), vraisemblablement en raison de la volatilité du bromure **25a** ($E_{b15} = 44-45\text{ °C}$). Nous avons donc tenté de contourner ce problème en transformant l'alcool **26** en d'autres agents alkylants. Le **Tableau II-6** résume les essais réalisés en vue d'obtenir le bromure **25a**, le chlorure **25b** et le tosylate **25c** à partir de l'alcool **26**.

Tableau II-6 : Transformation de l'alcool 26 en agent alkylant 25



Entrée	X	Conditions	Rdt
1	Br	CBr_4 (1,3 éq.), PPh_3 (2 éq.), CH_2Cl_2	7 % ^a (25a)
2	Cl	SOCl_2 (1,2 éq.), CH_2Cl_2 , 20 °C, une nuit	66 % - 100 % ^b (25b)
3	OTs	TsCl (1,5 éq.), Pyridine, 4 °C, une nuit (ou 20 °C, 2h)	0 % (25c)
4	OTs	TsCl (1,5 éq.), KOH (1,5 éq.), Et_2O , 20 °C, 2h	66 % ^a (25c)

a : Rendement isolé

b : Rendement brut

Le chlorure **25b** est préparé par l'action du chlorure de thionyle dans le dichlorométhane. En raison de sa volatilité ($E_{b15} = 40-41\text{ °C}$), il est obtenu avec un rendement modeste (66 %) après une simple évaporation sous pression réduite (entrée 2). Il est possible d'augmenter le rendement si on prend soin de ne pas évaporer totalement le dichlorométhane sous pression réduite mais il est alors accompagné de dichlorométhane (rapport 1/1 mesuré sur le spectre RMN ^1H). Cependant, sa présence n'est pas gênante pour la suite de la synthèse. Contrairement au bromure **25a**, le chlorure **25b** ne nécessite donc pas de purification ultérieure par distillation et sera utilisé tel quel pour la suite.

¹⁸⁴ Kocienski, P. J.; Gernigliaro, G.; Feldstein, G.; *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 353-355.

Le troisième agent alkylant envisagé est le tosylate **25c**. La tosylation de l'alcool **26** par le chlorure de tosylo dans la pyridine^{185,186} (à 4 °C pendant une nuit ou à 20 °C pendant 2h) n'a pas permis d'obtenir le tosylate **25c** (entrée 3). Selon les travaux de *Hu et al.*,¹⁸⁷ nous avons alors fait réagir l'alcool **26** avec du chlorure de tosylo dans l'éther diéthylique en présence d'hydroxyde de potassium. Dans ces conditions, le tosylate correspondant **25c** est alors obtenu avec un rendement de 66 % après une purification très rapide sur colonne de gel de silice (entrée 4).

- Alcool phénylpropargylique **10**

Ce dernier est préparé par une séquence en trois étapes. Une réaction de Sonogashira-Linstrumelle entre l'alcool propargylique **13** et un large excès de diiodobenzène **14** conduit à l'alcool iodé **27** avec un rendement de 84 % (**Schéma II-46**). L'excès de diiodobenzène est nécessaire pour éviter la réaction de di-couplage mais il est facilement récupéré en fin de réaction, après purification par chromatographie (CH₂Cl₂ : R_f = 1) puis recristallisation dans le pentane ou l'éther diéthylique. L'alcool iodé **27** est engagé dans une seconde réaction de Sonogashira-Linstrumelle, avec le triméthylsilylacétylène **15** en présence d'iodure de cuivre et de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium dans la pipéridine.

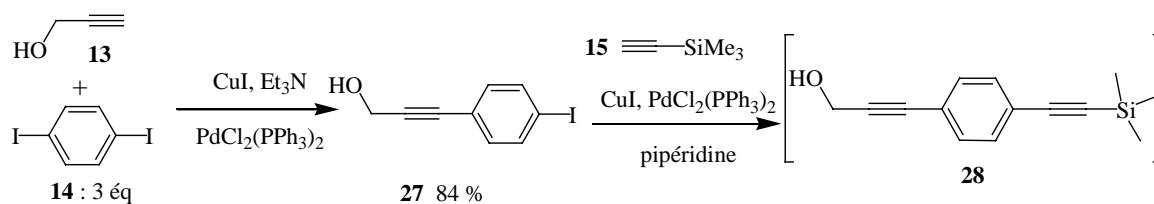


Schéma II-46 : Préparation de l'alcyne silylé **28**

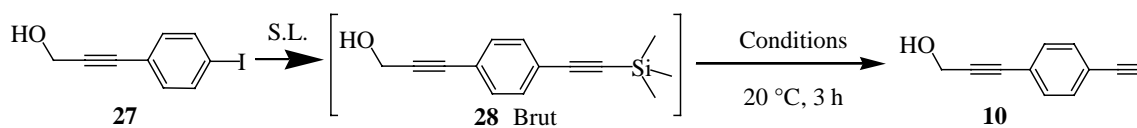
L'alcool alcyne silylé **28** n'étant pas suffisamment stable lors de la purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, la désilylation est effectuée directement sur le produit brut. Le Tableau II-7 ci-dessous rassemble les différents essais effectués pour obtenir le diynol **10**.

¹⁸⁵ Lythgoe, B.; Roberts, D. A.; Waterhouse, I.; *J. Chem. Soc., Perkin Tans. 1* **1977**, 2608-2612.

¹⁸⁶ Sardina, F. J.; Mouriño, A.; Castedo, L.; *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1264-1269.

¹⁸⁷ Hu, S.; Jayaraman, S.; Oehlschlager, A. C.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3719-3721.

Tableau II-7 : Obtention de l'alcool-alcyne 10



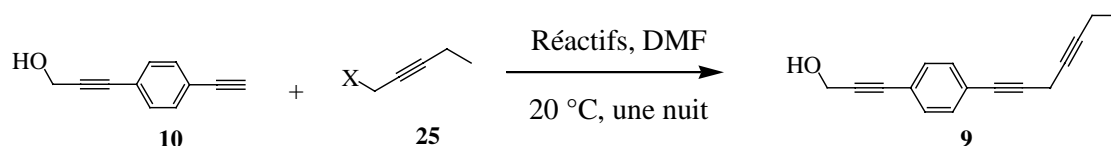
Entrée	Conditions	Rdt en 10 sur les deux étapes
1	KF(1,5 éq.), DMF, H ₂ O (traces)	71 %
2	KF(1,5 éq.), MeOH, H ₂ O (traces)	71 %
3	Bu ₄ NF (1,5 éq.), THF	41 %
4	K ₂ CO ₃ (1,5 éq.), MeOH	62 %

Les méthodes classiques de désilylation donnent l'alcyne **10** avec des rendements variables (essais 1 à 4). Les deux meilleurs résultats sont obtenus en présence de fluorure de potassium dans le DMF ou dans le méthanol comme solvant en présence de traces d'eau. Dans ces conditions, le diynol **10** est obtenu avec un rendement global de 71 % sur les deux étapes depuis l'iodo-alcool **27**, soit un rendement moyen de 84 % par étape.

- Triynol **9** et halogénures de triynyle **24**

Une fois obtenus les synthons **10** et **25**, leur couplage en présence d'un sel de cuivre a été envisagé pour obtenir l'alcool **9**. Le tableau II-8 : Obtention du triynol **9** montre les résultats obtenus selon les conditions utilisées et la nature de l'agent alkylant **25**.

tableau II-8 : Obtention du triynol **9**



Entrée	X	Alkylant / Alcyne	Réactifs	Rdt en 9
1	Br	1 / 1,4	NaI (2 éq.), CuI (2 éq.), Cs ₂ CO ₃ (1,5 éq.)	54 % ^a
2	Br	1,1 / 1	CuI (1 éq.), Bu ₄ NCl (1 éq.), Na ₂ CO ₃ (1,5 éq.)	70 %
3	OTs	2 / 1	NaI (2 éq.), CuI (2 éq.), K ₂ CO ₃ (1,5 éq.)	83 %
4	Cl	1,2 / 1	NaI (2 éq.), CuI (2 éq.), Cs ₂ CO ₃ (1,5 éq.)	28 % ^b
5	Cl	2 / 1	NaI (2 éq.), CuI (2 éq.), Na ₂ CO ₃ (1,5 éq.)	78 %
6	Cl	2 / 1	NaI (2 éq.), CuI (2 éq.), K ₂ CO ₃ (1,5 éq.)	85 % (60 %^c)

a : Lors de la purification par chromatographie, il est difficile de séparer l'alcool **9** de l'alcool **10** résiduel.

b : Rendement brut.

c : Essai réalisé à l'échelle de 750 mg au lieu de 100 mg

Les premiers essais ont été effectués avec le bromure **25a**. Dans les conditions de Parrain modifiées par Spinella¹⁷³⁻¹⁷⁷ (entrée 1), le triynol **9** est obtenu avec un rendement de 54 %. Dans ce cas, un excès d'alcyne **10** rend plus difficile la purification du produit attendu **9** par chromatographie sur colonne de gel de silice en raison de leur très proche polarité. Pour faciliter la purification, il est donc plus judicieux de se placer en excès d'agent alkylant **25**. Dans les conditions de Jeffery¹⁷¹ (entrée 2), l'alcool **9** est obtenu avec un meilleur rendement (70 %). Compte tenu du faible rendement d'obtention du précurseur **25a**, les agents alkylants **25b** et **25c** ont été engagés dans ce couplage. Le tosylate **25c** a permis d'obtenir le triynol **9** avec un rendement de 83 % en présence d'iodure de sodium, d'iodure de cuivre et de carbonate de potassium dans le DMF (entrée 3).

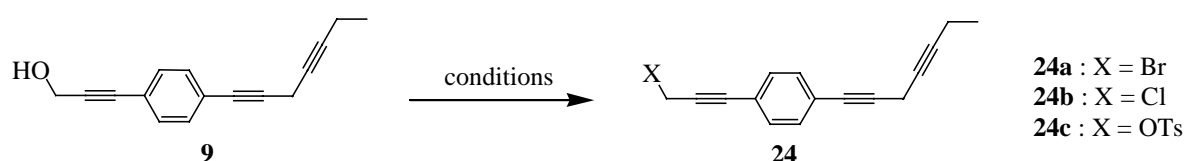
Dans le cas du 1-chloropentyn-3-yn-1-ol **25b**, trois carbonates alcalins différents ont été testés (entrées 4-6). Le meilleur rendement est obtenu en présence de carbonate de potassium (85 % ; entrée 6). Cependant, à plus grande échelle, celui-ci chute à 60 %.

Pour continuer cette synthèse, l'alcool **9** doit alors être transformé en agent alkylant **24**. Dans un premier temps, nous avons essayé de le transformer en bromure **24a** par l'action du

tétrabromure de carbone en présence de triphénylphosphine dans le dichlorométhane mais il n'a pas été possible de le purifier par chromatographie sur colonne de gel de silice car il n'est pas suffisamment stable (**Tableau II-9**). Nous nous sommes tournés vers la préparation du chlorure correspondant **24b** dans l'espoir que ce dernier serait plus stable lors de l'étape de purification sur colonne de gel de silice. Afin d'obtenir le chlorure **24b**, nous avons alors utilisé la triphénylphosphine dans le tétrachlorure de carbone. Dans ces conditions, il est nécessaire de chauffer à 50 °C pendant quatre jours et le rendement obtenu en dérivé chloré **24b** est de 60 %.

La formation du tosylate met en jeu le chlorure de tosyloxy dans l'éther diéthylique en présence d'hydroxyde de sodium ; le tosylate instable **24c** ne peut pas être purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice. Ceci justifie, lors du premier essai, un rendement médiocre de 14 % (entrée 3). Par filtration très rapide sur gel de silice le rendement passe à 59 % (entrée 4).

Tableau II-9 : Transformation de l'alcool 9 en agent alkylant 24



Entrée	X	Conditions	Rendement
1	Br	PPh ₃ (2 éq.), CBr ₄ (1,3 éq.), CH ₂ Cl ₂ , 20 °C, 3h	10 % (24a)
2	Cl	PPh ₃ (4 éq.), CCl ₄ solvant, 50 °C, 4 jours	50 à 60 % (24b)
3	OTs	TsCl (1,5 éq.), KOH (1,5 éq.), Et ₂ O, 20 °C, 3h	14 % ^a (24c)
4	OTs	TsCl (1,5 éq.), KOH (1,5 éq.), Et ₂ O, 20 °C, 3h	59 % ^b (24c)
5	Br	PPh ₃ (2 éq.), CBr ₄ (1,3 éq.), CH ₂ Cl ₂ , 20 °C, 3h	77 à 92 % ^c (24a)

a : dégradation sur silice

b : après une filtration très rapide sur silice

c : CBr₄ sublimé juste avant utilisation

Le tétrabromure de carbone étant un réactif peu stable, les essais suivants ont été réalisés en prenant le soin de le sublimer systématiquement juste avant utilisation. Dans ces conditions, le bromure propargylique **24a** est obtenu avec un rendement nettement meilleur (77 à 92 %). Malheureusement, nous n'avons pu transposer cette réaction à plus grande échelle. En effet, en partant de 1,7 g d'alcool **9** au lieu de 200 mg, le rendement de la réaction de bromation est nul, nous obligeant à réaliser plusieurs réactions en parallèle sur petites quantités.

II.3.1.b : Synthèse du diyne-ester **23**.

La suite de cette synthèse nécessite alors la préparation du diyne-ester **23** à partir de l'ester homopropargylique **29** et du bromure propargylique silylé **30** (Schéma II-47).

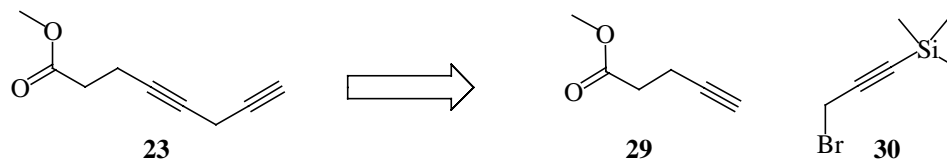


Schéma II-47 : Couplage au cuivre puis désilylation

L'ester homopropargylique **29** est obtenu par estérification de l'acide pentynoïque **31** par l'iodure de méthyle en présence de carbonate de potassium dans le DMF avec un rendement de 80 % (Schéma II-48).^{188,189}

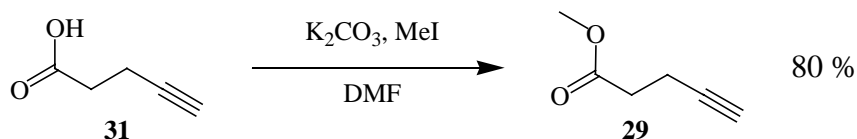


Schéma II-48 : Estérification de l'acide pentynoïque

Quant au bromure propargylique silylé **30**, sa préparation a été envisagée selon les travaux de Brandsma.¹⁶⁴ (Schéma II-49). Elle consiste à faire réagir le bromure propargylique en présence de diisopropylamide de lithium (LDA). L'acétylure de lithium ainsi obtenu est alors piégé par du chlorure de triméthylsilane. En l'absence d'un cosolvant très polaire (HMPT), le rendement en bromure silylé **30** est de 18 %.

¹⁸⁸ Catasùs, M.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9309-9312.

¹⁸⁹ Plobeck, N.; Delorme, D.; Wei, Z.-Y.; Yang, H.; Zhou, F.; Schwarz, P.; Gawell, L.; Gagnon, H.; Pelcman, B.; Schmidt, R.; Yue, S. Y.; Walpole, C.; Brown, W.; Zhou, E.; Labarre, M.; Payza, K.; St-Onge, S.; Kamassah, A.; Morin, P.-E.; Projean, D.; Ducharme, J.; Roberts, E.; *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3878-3874.

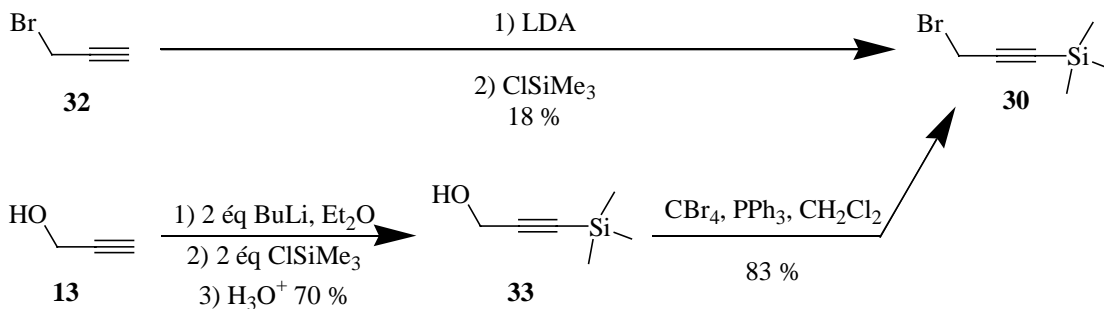
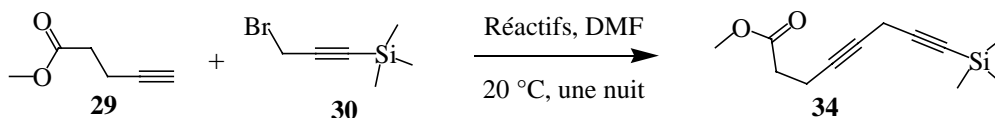


Schéma II-49 : Synthèse du bromure 30

Il est également possible d'obtenir le bromure **30** avec un meilleur rendement mais en deux étapes. L'alcool propargylique **13** est transformé en alcyne silylé **33** (Rdt = 70 %) puis bromé par l'action de $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$ (Rdt = 83 %). Malgré une étape supplémentaire, le rendement global est nettement meilleur (58 % sur les deux étapes : **Schéma II-49**).

La préparation du diyne-ester **23** repose sur le couplage entre les synthons **29** et **30** et sur la désilylation du produit de couplage **34**. Le **Tableau II-10** résume les différents essais de couplage en présence d'iodure de cuivre entre le bromure propargylique **30** et l'ester alcyne **29** afin d'obtenir l'ester alcyne silylé **34**.

Tableau II-10 : Couplage des synthons 29 et 30



Entrée	Bromure/alcyne	Réactifs	Rdt brut en 34
1	1,1 / 1	CuI (1 éq.), Bu_4NCl (1 éq.), Na_2CO_3 (1,5 éq.)	90 % ^a (34 % ^b)
2	1 / 1,4	NaI (2 éq.), CuI (2 éq.), K_2CO_3 (1,5 éq.)	55 %
3	1 / 1,4	NaI (2 éq.), CuI (2 éq.), Cs_2CO_3 (1,5 éq.)	92 %^c
4	1 / 1,1	NaI (2 éq.), CuI (2 éq.), Cs_2CO_3 (1,5 éq.)	89 % ^c

a : pureté du brut d'environ 80 % seulement

b : après chromatographie.

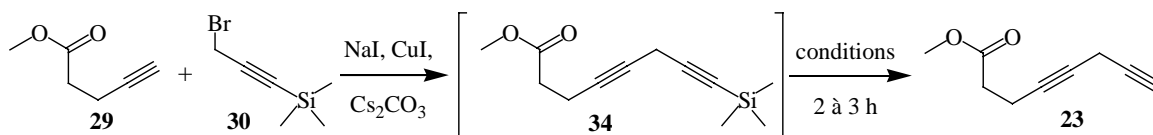
c : dans ces conditions, le brut est directement obtenu avec une pureté satisfaisante.

Les conditions utilisant le chlorure de tétrabutylammonium et un léger excès de bromure propargylique ont permis d'obtenir l'ester **34** avec un bon rendement brut (90 %) mais avec une pureté non satisfaisante d'environ 80 % (entrée 1). Après une purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, le rendement en **34** n'était plus que de 34 %, ce qui laisse penser que

ce diyne est trop fragile pour être purifié par cette méthode. C'est pourquoi, par la suite seuls le rendement brut et la pureté du produit brut ont été pris en compte. En l'absence d'agent de transfert de phase et en présence de 1,4 équivalent d'alcyne **29**, l'utilisation de K_2CO_3 comme base fournit le diyne ester **34** avec un rendement brut modeste de 55 % mais avec une meilleure pureté (entrée 2). Le rendement est grandement amélioré en présence de Cs_2CO_3 . Le diyne **34** est alors obtenu avec un rendement brut de 89 % à 92 % selon l'excès d'alcyne (entrée 3 et 4). Dans ces deux cas, la pureté du produit brut est alors suffisante pour la suite de la synthèse sans purification ultérieure.

L'ester alcyne silylé **34** brut est soumis à une étape de désilylation qui fournit l'ester alcyne **23**. Le **Tableau II-11** montre les différentes conditions réactionnelles.

Tableau II-11 : Synthèse du diyne ester 23



Entrée	Conditions	Température	Rdt en 23 (deux étapes)
1	Bu_4NF (1,2 éq.), THF	20 °C	0 %
2	KF (1,5 éq.), MeOH, H_2O (traces)	20 °C	0 %
3	K_2CO_3 (1,2 éq.), MeOH	0 °C	52 %
4	KF (1,5 éq.), DMF, H_2O (traces)	0 °C	30 %
5	K_2CO_3 (1,2 éq.), MeOH	20 °C	40 %
6	KF (1,5 éq.), DMF, H_2O (traces)	20 °C	65 % (76 %^a)

a : réaction effectuée à l'échelle de 400 mg au lieu de 100 mg.

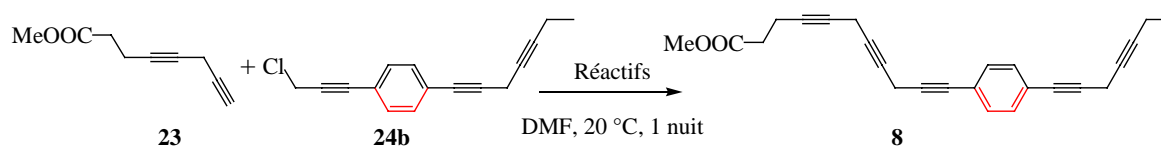
De façon surprenante, le fluorure de tétrabutylammonium dans le THF ne permet pas de réaliser cette étape de désilylation (entrée 1). L'emploi de fluorure de potassium dans le méthanol contenant des traces d'eau a également échoué alors que cette réaction est pourtant classique (entrée 2). En revanche, à 0 °C, l'utilisation de carbonate de potassium dans le méthanol ou bien de fluorure de potassium dans le DMF contenant des traces d'eau conduit au diyne **23** avec des rendements modestes de 52 et 30 % respectivement (entrées 3 et 4). A température ambiante, le rendement chute à 40 % en présence de $K_2CO_3/MeOH$ (entrée 5). En revanche, par action du

fluorure de potassium dans le DMF en présence de traces d'eau (entrée 6), le rendement passe à 65 % voire à 76 % selon les quantités mises en œuvre.

II.3.1.c : Synthèse du polyène B2

Avec les synthons **23** et **24** en main, il ne reste plus qu'à réaliser leur couplage pour obtenir le polyène **8** comprenant la totalité du squelette carboné de l'analogue visé. Un premier essai de couplage entre le triyne chloré **24b** et un excès de diyne **23** en présence d'iodure de cuivre, d'iodure de sodium et de carbonate de césium dans le DMF n'a pas permis d'isoler le penta-yne ester **8** d'une part en raison du faible rendement de 31 % brut et d'autre part à l'impossibilité de séparer le penta-yne ester **8** du diyne ester de départ **16** (Tableau II-12, entrée 1). Il nous a paru alors nécessaire d'opérer en présence d'un excès d'agent alkylant afin de consommer totalement l'ester alcyne **23**. Dans ces conditions, en présence d'iodure de cuivre, d'iodure de sodium et de carbonate (entrées 2, 3 et 4) dans le DMF, le couplage entre les intermédiaires **23** et **24b**, donne le penta-yne ester **8** avec un modeste rendement de 14 %. Nous avons constaté que la nature du contre-ion du carbonate n'a pas ou peu d'influence dans ce cas.

Tableau II-12 : Synthèse du penta-yne ester **8**

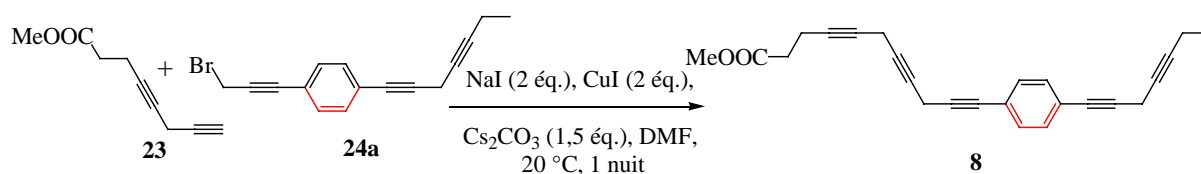


Entrée	triyne/diyne	Réactifs	Rdt en 8
1	1 / 1,3	NaI (2 éq.), CuI (2 éq.), Cs ₂ CO ₃ (1,5 éq.)	31 % ^a
2	1,2 / 1	NaI (2 éq.), CuI (2 éq.), K ₂ CO ₃ (1,5 éq.)	14 % isolé
3	1,2 / 1	NaI (2 éq.), CuI (2 éq.), Na ₂ CO ₃ (1,5 éq.)	14 % isolé
4	1,2 / 1	NaI (2 éq.), CuI (2 éq.), Cs ₂ CO ₃ (1,5 éq.)	<10 %

a : rendement brut. Le produit est inséparable de l'alcyne-ester **23** en excès

Le chlorure n'étant à l'évidence pas suffisamment réactif, nous avons alors décidé d'employer le bromure propargylique correspondant **24a**.

Tableau II-13 : Synthèse du penta-yne ester 8



Entrée	Rapport Bromé/Alcyne	Rendement en 8
1	1 / 1	45 % ^a
2	1,2 / 1	50 % ^b
3	1,5 / 1	59 % ^c

a : mélange contenant 15 % de l'alcyne **23**

b : mélange contenant 10 % de l'alcyne **23**

c : mélange contenant <5 % de l'alcyne **23**

Le premier essai utilisant le bromure **24a** (Tableau II-13, entrée 1) a été effectué sans excès d'agent alkylant. Dans ces conditions, en présence de carbonate de césium comme base, le penta-yne ester **8** attendu est obtenu avec un rendement nettement amélioré (45 %, entrée 1). Cependant, il contient également de l'ester de départ **23** difficilement séparable. Il faut augmenter la quantité de bromure jusqu'à 1,5 équivalent pour parvenir à l'ester **8** avec un rendement raisonnable de 59 % et une présence très limitée d'ester de départ résiduel **23** (entrée 3).

Le poly-yne **8** possédant toute la longueur de la chaîne carbonée du DHA, il ne reste plus qu'à semi-réduire les triples liaisons en doubles liaisons Z, puis à saponifier l'ester méthylique. Par analogie avec les nombreux travaux concernant les acides gras poly-insaturés,^{171,173,190,191} la réduction est effectuée par l'hydrogène en présence de P₂-Nickel et d'éthylènediamine (Schéma II-50). Le P₂-Ni est un catalyseur préparé *in situ* par réduction de l'acétate de nickel hydraté en présence de borohydrure de sodium¹⁸⁰ auquel est additionné de l'éthylènediamine afin d'augmenter sa sélectivité pour la semi-réduction par rapport à la réduction totale¹⁹².

¹⁹⁰ Wei, H.-X.; Truitt, C. L.; Paré, P. W.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 831-833.

¹⁹¹ Gueugnot, S.; Alami, M.; Linstrumelle, G.; Mambu, L.; Petit, Y.; Larchevêque, M.; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6635-6646.

¹⁹² Brown, C. A.; Ahuja, V. K.; *J. C. S. Chem. Comm.*, **1973**, 553-554.

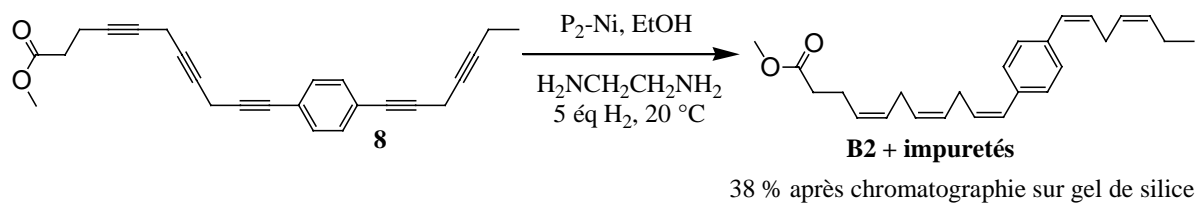


Schéma II-50 : Semi-réduction du polyène 8

Le polyène **B2** est obtenu avec un rendement de 38 % (Schéma II-50). Mais, même après chromatographie sur colonne de gel de silice, sa pureté est insuffisante. Le spectre RMN ¹H du polyène **B2** montre la présence d'impuretés non-identifiés imposant une purification par HPLC en phase inverse sur colonne C18 avec pour éluant un mélange CH₃CN/H₂O (80/20). Trois fractions majoritaires ont été isolées : la fraction du penta-ène ester désiré **B2** correspond à 18 % de rendement. Ce rendement qui paraît très modeste correspond à un rendement moyen de 71 % par triple liaison. On observe, par ailleurs, d'une part un mélange de deux produits sous-réduits de structures probables **35** et d'autre part un mélange de produits sur-réduits **36** (Schéma II-51).

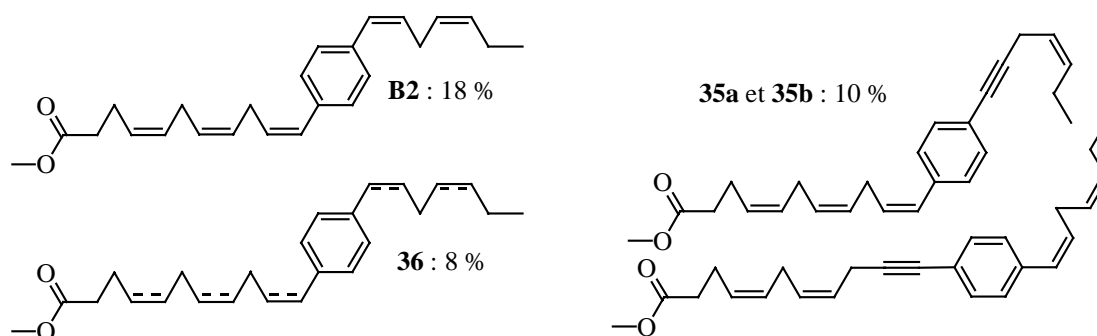


Schéma II-51 : Sous-produits sur- et sous-réduits

Le spectre RMN ¹H du mélange des produits sous-réduits **35** laisse supposer que les triples liaisons conjuguées sont les plus résistantes à la semi-réduction. En effet, le polyène **8** et le polyène **B2** présentent tous les deux, au niveau des aromatiques, un singulet (4H) en RMN ¹H pour raisons de symétrie. Le mélange **35** quant à lui, présente un système aromatique *para*-disubstitué AA'BB' (2H et 2H), en faveur d'un cycle aromatique portant d'un côté une triple liaison et de l'autre côté une double liaison. En revanche, le mélange **36** de différents produits sur-réduits n'a pu être caractérisé plus précisément. Il comporte facilement jusqu'à cinq produits différents, voire plus, si certains d'entre eux comportent plusieurs doubles liaisons réduites.

Ce manque de sélectivité amène deux remarques :

- d'une part, on peut envisager de profiter de cette différence de réactivité pour préparer le triène-diyne **37** simplement en limitant la stœchiométrie à trois équivalents d'hydrogène.

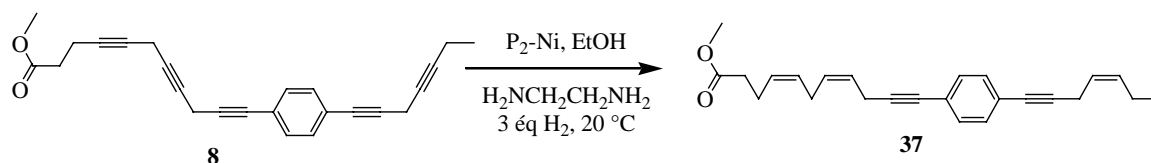


Schéma II-52 : Possibilité de réduction sélective ?

Un tel produit pourrait également être considéré comme un analogue du DHA dont la chaîne carbonée est encore plus rigidifiée ;

- d'autre part, on peut envisager d'engager l'alcool **9** dans une étape de semi-réduction (**Schéma II-53**).

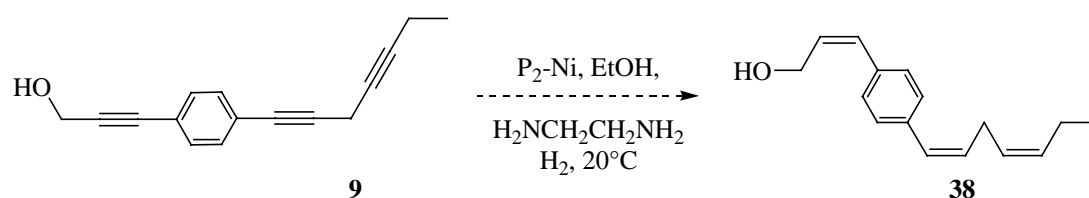
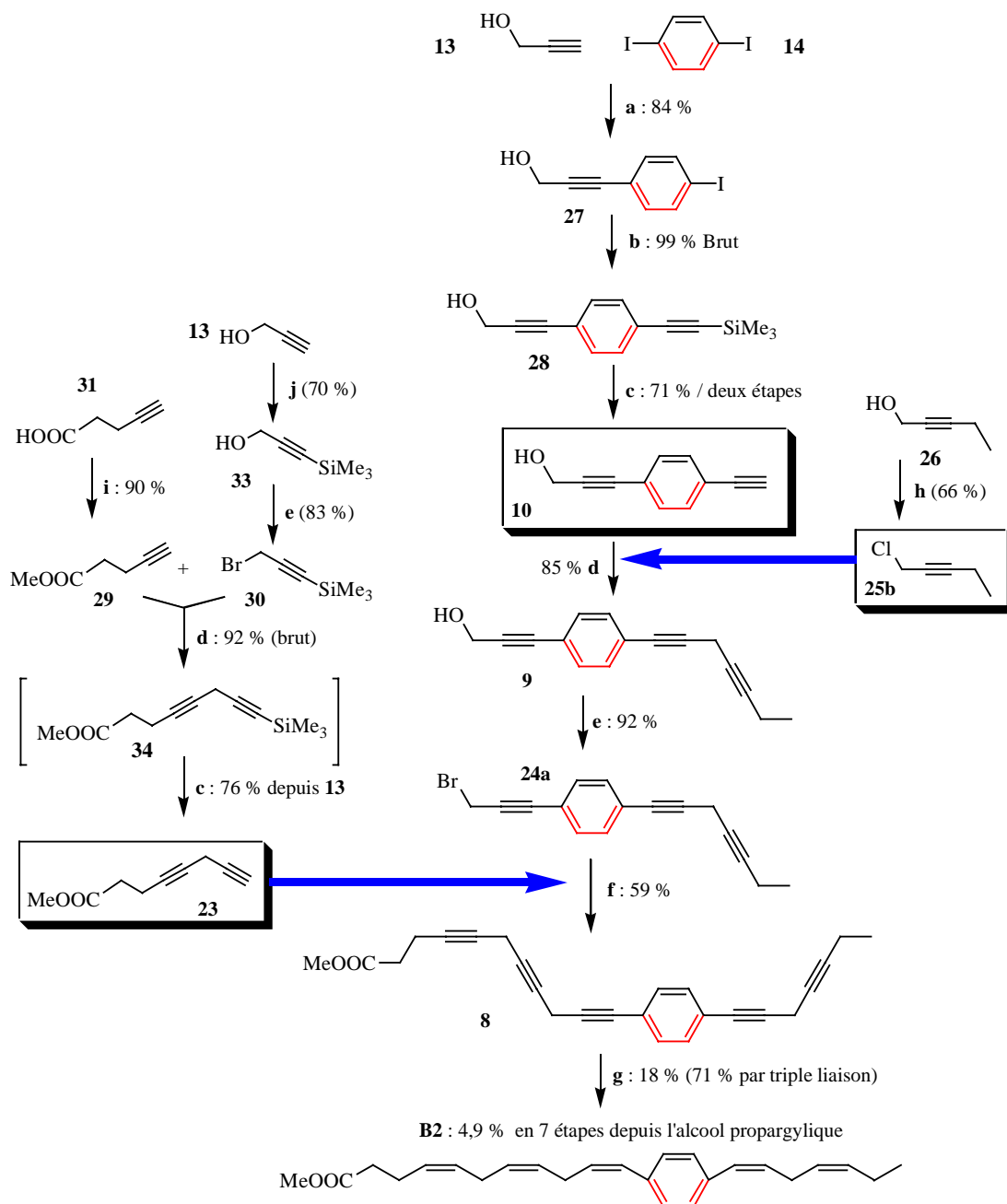


Schéma II-53 : Première semi-réduction en amont de la synthèse

Si le fait que le composé **9** ne comporte qu'une seule triple liaison non conjuguée permet d'obtenir le trièneol **38** avec un rendement raisonnable, ce dernier serait alors un intermédiaire intéressant qui conduirait au produit final sans poser de problème de sélectivité. De plus, même si cette étape est limitée en rendement, il est intéressant qu'elle se situe beaucoup plus en amont de la séquence.

En résumé, nous avons mis au point une synthèse simple de l'ester gras polyinsaturé **B2**. Le rendement global de cette séquence, résumée au **Schéma II-54**, est de 4,9 % sur sept étapes en partant de l'alcool propargylique **13** et du diiodobenzène **14**.



a : CuI, PdCl₂(PPh₃)₂, Et₃N, 20 °C, 2h (84 %). **b** : CuI, PdCl₂(PPh₃)₂, Pipéridine, Me₃SiCCH, 20 °C, 2 h (99 %). **c** : KF, DMF, H₂O (71 % sur deux étapes). **d** : RCl (2 équ.), CuI (2 équ.), NaI (2 équ.), K₂CO₃ (1,5 équ.), DMF, 20 °C, une nuit (85 %). **e** : CBr₄ fraîchement sublimé (1,3 équ.), PPh₃ (2 équ.), CH₂Cl₂, 20 °C, 3 h (92 %). **f** : RBr (1,5 équ.), CuI (2 équ.), NaI (2 équ.), Cs₂CO₃ (1,5 équ.), DMF, 20 °C, une nuit (59 %). **g** : H₂ (5 équ.), Ni(OAc)₂·4H₂O (2,5 équ.), NaBH₄ (2,5 équ.), éthylène diamine (5 équ.), EtOH 96, 20 °C, 4 h, 18 % après HPLC. **h** : SOCl₂, CH₂Cl₂, 20 °C, une nuit, 66 %. **i** : K₂CO₃ (2 équ.), MeI (3 équ.), DMF, 20 °C, une nuit, (80 %). **j** : BuLi (2 équ.) puis TMSCl (2,2 équ.) puis H₃O⁺ 85 %.

Schéma II-54 : Bilan de la synthèse d'un analogue du DHA

Nous avons voulu savoir s'il était possible d'économiser une étape et d'améliorer le rendement global en étudiant la réactivité des alcynes silylés. En effet, la transformation du diyne silylé **28** en triynol **9** (Schéma II-55) requiert deux étapes. La première consiste en une désilylation (en présence de fluorure de tétrabutylammonium) ; et la seconde en une réaction de couplage du diyne **10** avec un halogénure propargylique qui peut être effectué dans les conditions de Jeffery (en présence de chlorure de tétrabutylammonium)¹⁷¹.

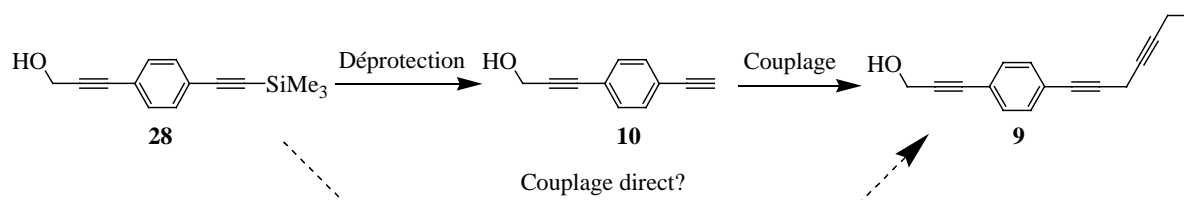


Schéma II-55 : Est-il possible d'économiser une étape ?

Le fluorure de tétrabutylammonium utilisé pour l'étape de déprotection peut-il jouer le rôle, à la fois de réactif de désilylation et d'agent de transfert de phase lors de l'étape de couplage avec l'halogénure propargylique ? Si c'était le cas, un alcyne silylé pourrait alors être engagé directement dans une réaction de couplage avec un halogénure propargylique sans qu'il soit nécessaire d'isoler l'alcyne terminal intermédiaire. Cette hypothèse est l'objet de l'étude suivante.

II.3.2 : Réactivité des alcynes silylés

Dans le cas des alcynes terminaux, la présence d'une base est nécessaire lors du couplage catalysé par un sel de cuivre car la formation *in situ* de l'acétylure de cuivre génère un équivalent d'acide halohydrique. Dans le cas des alcynes silylés, en revanche, le sous-produit de la réaction de couplage devrait logiquement être Me_3SiF qui n'est pas acide. La présence d'une base ne semble donc pas nécessaire *a priori* pour effectuer ce couplage à partir d'un alcyne silylé. Le couplage entre l'alcool propargylique silylé **33** et le bromure propargylique **39** en présence uniquement de fluorure de tétrabutylammonium (anhydre en solution 1M dans le THF) et d'iodure de cuivre dans le DMF, donne le diyne **40** avec un rendement de 33 %. Ce rendement est beaucoup moins bon que celui obtenu à partir de l'alcool propargylique non silylé (84 %, Schéma II-56). Cependant, ce résultat est encourageant car il valide l'idée de faire réagir directement un alcyne silylé sur un halogénure propargylique, ce qui économise une étape.

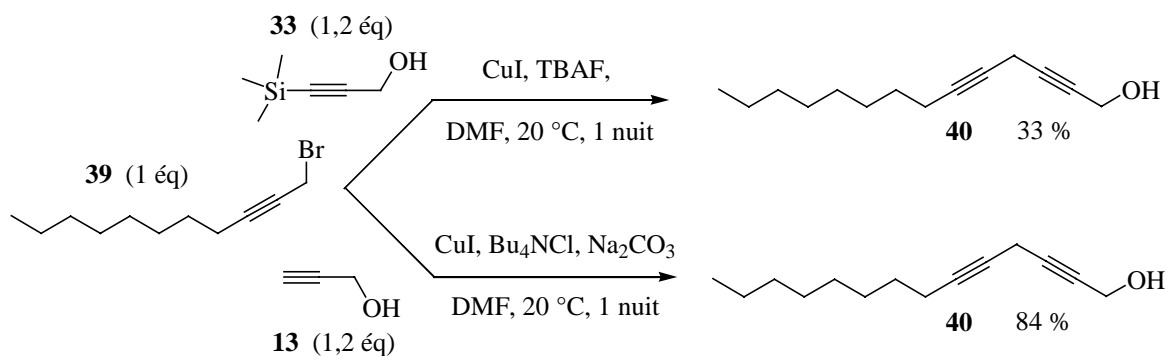


Schéma II-56 : Validation du principe

Afin d'optimiser cette réaction, nous avons décidé d'en examiner différents paramètres réactionnels.

II.3.2.a : Optimisation des conditions de couplage des alcynes silylés

Bien que la présence d'une base ne soit pas absolument nécessaire, il est possible que l'acétylure formé *in situ* réagisse avec la fonction hydroxyle pour générer l'alcyne vrai et l'alcoolate. Un excès de base pourrait alors favoriser le couplage. Nous avons donc testé l'influence du carbonate de sodium sur cette réaction. Ainsi, en présence de Na_2CO_3 , le rendement est amélioré puisqu'il atteint 51 % (**Schéma II-57**).

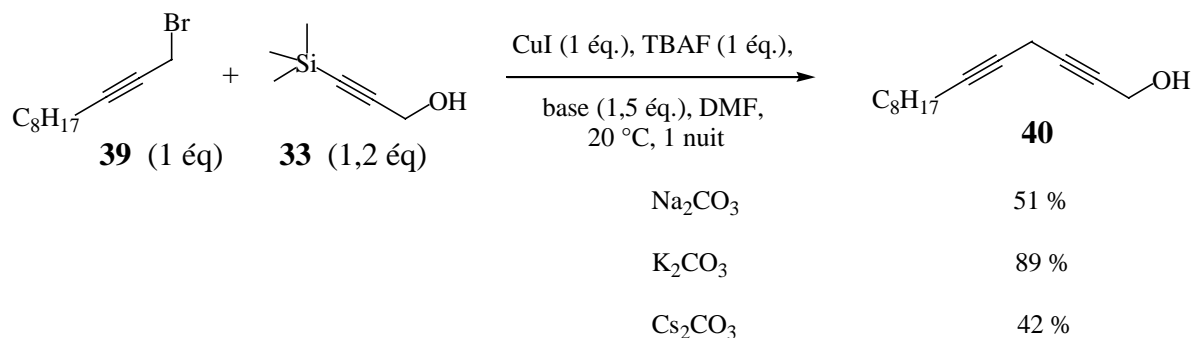


Schéma II-57 : Influence de la nature de la base

Forts de cette expérience, nous avons testé l'influence d'autres carbonates alcalins (K_2CO_3 et Cs_2CO_3). L'utilisation de K_2CO_3 permet d'obtenir le diyne non conjugué **40** avec un bon rendement de 89 % alors qu'en présence de Cs_2CO_3 , le diyne **31** n'est obtenu qu'à hauteur de 42 %.

L'influence du solvant a ensuite été testée.

Le DMF, premier solvant testé, est le meilleur car la NMP, le THF ou l'acétonitrile ne permettent pas d'égalier le rendement de 89 % obtenu avec le DMF (**Schéma II-58**).

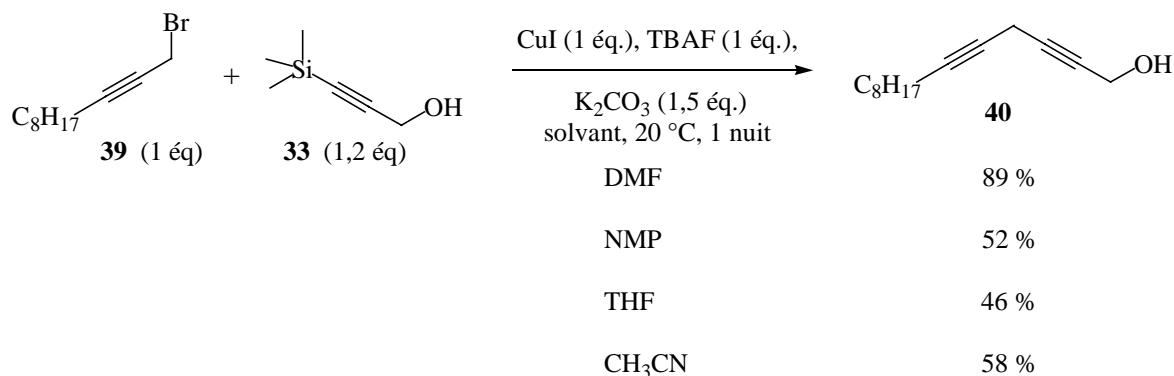


Schéma II-58 : Influence de la nature du solvant

Pour conclure cette étude, nous avons testé deux autres sources de fluorure en vue de remplacer l'onéreux TBAF anhydre et/ou de dissocier ses deux rôles (**Schéma II-59**).

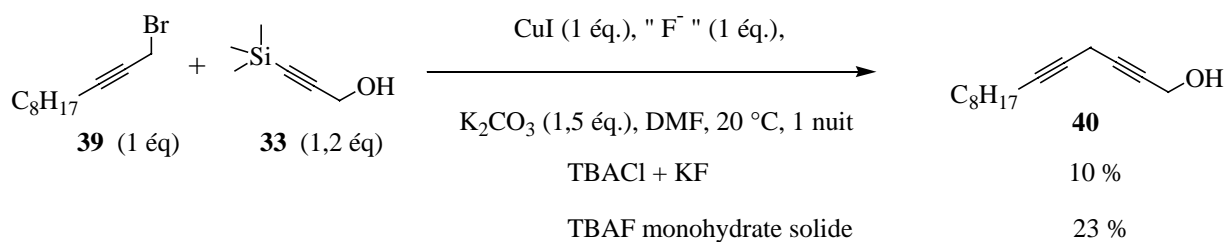
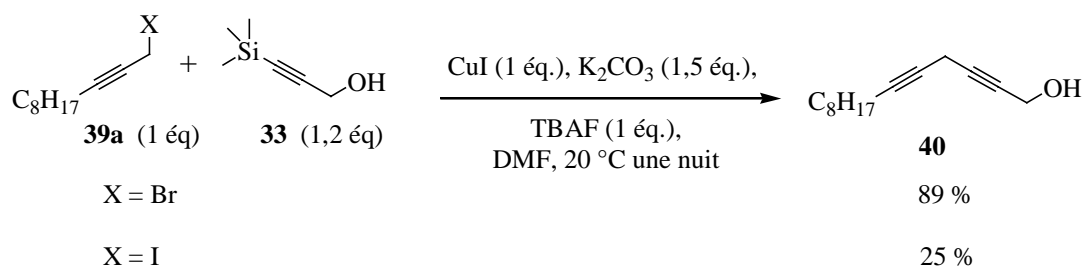


Schéma II-59 : Influence de la source de fluorure

Malheureusement, ni le fluorure de tétrabutylammonium solide monohydraté, ni le mélange fluorure de potassium en présence de chlorure de tétrabutylammonium, ne permettent d'obtenir le diyne **40** avec un rendement acceptable.

Signalons enfin que l'utilisation de l'iodure propargylique au lieu du bromure correspondant abaisse le rendement du produit de couplage **40** à 25 % (**Schéma II-60**). Ce faible rendement est peut-être lié à une trop grande réactivité du dérivé iodé vis-à-vis de la base utilisée.



Sch\u00e9ma II-60 : Influence de la nature du groupe partant

L'\u00e9tude du couplage entre le bromure propargylique **39** et l'alcool propargylique silyl\u00e9 **33** nous a permis de pr\u00e9ciser les meilleures conditions r\u00e9actionnelles (89 %) conduisant au diynol **40** :

- 1 \u00e9quivalent de bromure propargylique **39** ;
- 1,2 \u00e9quivalent d'alcyne silyl\u00e9 **33** ;
- 1 \u00e9quivalent de fluorure de t\u00e9rabutylammonium (en solution dans le THF) ;
- 1,5 \u00e9quivalent de carbonate de potassium ;
- 1 \u00e9quivalent d'iodure de cuivre ;
- le DMF comme solvant.

Notre objectif \u00e9tait alors d'appliquer ces conditions \u00e0 la synth\u00e8se du triynol **9** (cf. Sch\u00e9ma II-54) par action du diyne aromatique silyl\u00e9 **28** sur l'halog\u00e9nure propargylique **25**. Dans ce but, nous avons donc d'abord examin\u00e9 la r\u00e9activit\u00e9 des alcynes silyl\u00e9s aromatiques sur des substrats mod\u00e8les.

II.3.2.b : Application au couplage des alcynes silyl\u00e9s aromatiques

Comme dans le cas du d\u00e9riv\u00e9 **9**, les alcynes silyl\u00e9s mod\u00e8les portant un noyau aromatique sont obtenus par un couplage de Sonogashira-Linstrumelle entre le trim\u00e9thylsilylac\u00e9tyl\u00e8ne **15** et un halog\u00e9nure aromatique **41** en pr\u00e9sence d'iodure de cuivre, de chlorure de bis(triph\u00e9nylphosphine)palladium et de pip\u00e9ridine dans le THF (Sch\u00e9ma II-61), avec des rendements allant de 66 \u00e0 95 % apr\u00e8s purification par chromatographie sur colonne de gel de silice.

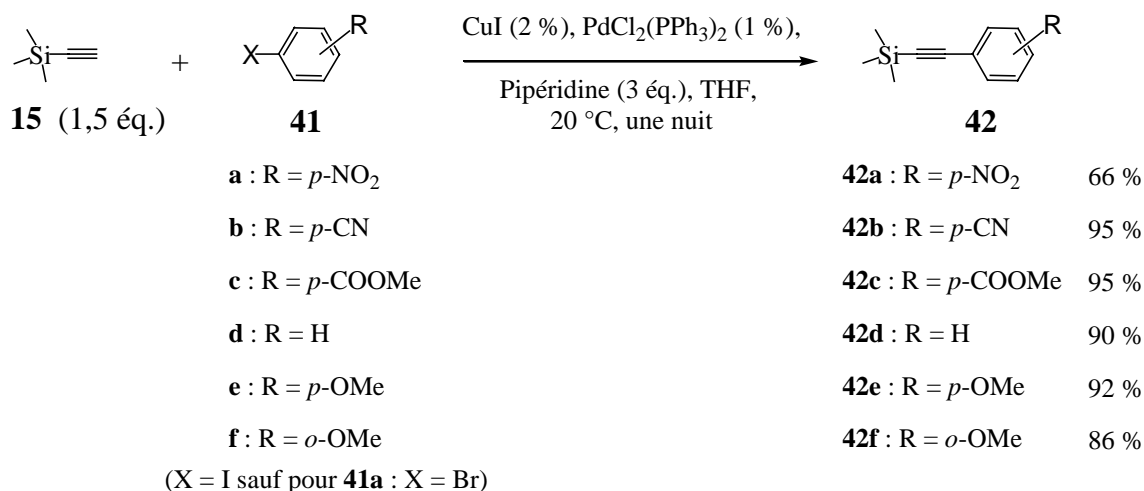


Schéma II-61 : Obtention des alcynes silylés modèles

Les premiers essais de couplage ont été réalisés avec les phénylacétylènes silylés **42a**, **42b** et **42c** dont le noyau aromatique porte en *para* un substituant électro-attracteur (nitro, cyano ou méthoxycarbyle). Ainsi, leur réaction avec l'halogénure propargylique **39** en présence d'iodure de cuivre, de carbonate de potassium et de fluorure de tétrabutylammonium dans le DMF ne donne pas les diynes **43** correspondants si ce n'est à l'état de traces (**Schéma II-62**). Dans le cas du dérivé **42c** portant une fonction méthoxycarbyle, l'allényne correspondant **44c** est isolé avec 33 % de rendement.

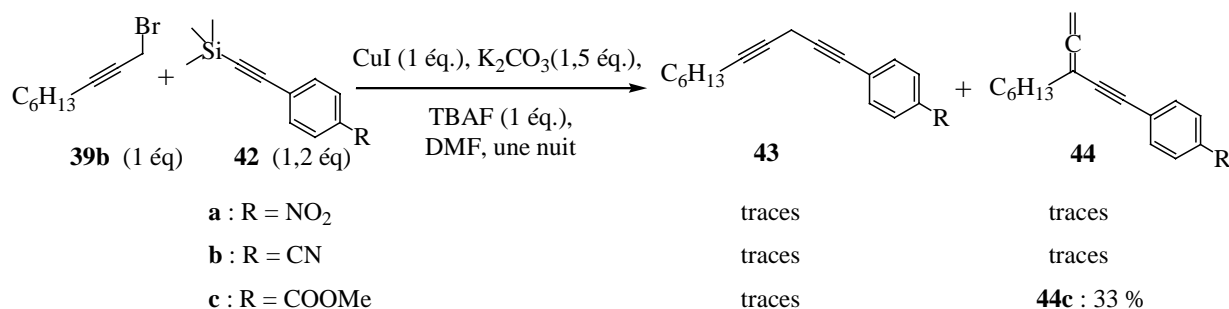


Schéma II-62 : Couplage des arylalcynes silylés portant un substituant électro attracteur

Ces résultats nous ont incité à examiner la réactivité des phénylacétylènes silylés portant sur le noyau aromatique un groupe électrodonneur. Dans les mêmes conditions, les dérivés **42d** et **42e** ont permis d'obtenir les diynes correspondants **43d** et **43e** avec des rendements modestes (59 %) (**Schéma II-63**).

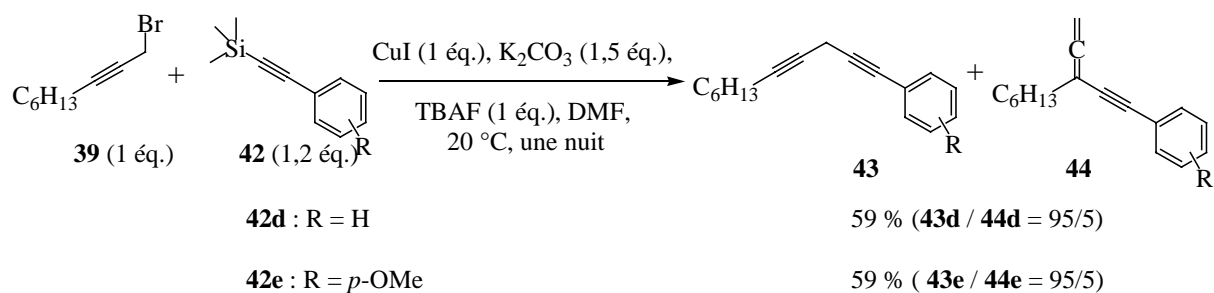


Schéma II-63 : Couplage des arylalcyne silylés sans substituant électroattracteur

En présence d'un excès d'halogénure par rapport à l'alcyne (1,5 / 1) les diyne aromatiques **43d**, **43e** et **43f** sont isolés avec de bien meilleurs rendements (80 %) même lorsque l'alcyne silylé porte sur le noyau aromatique un substituant méthoxy en *ortho* (Schéma II-64).

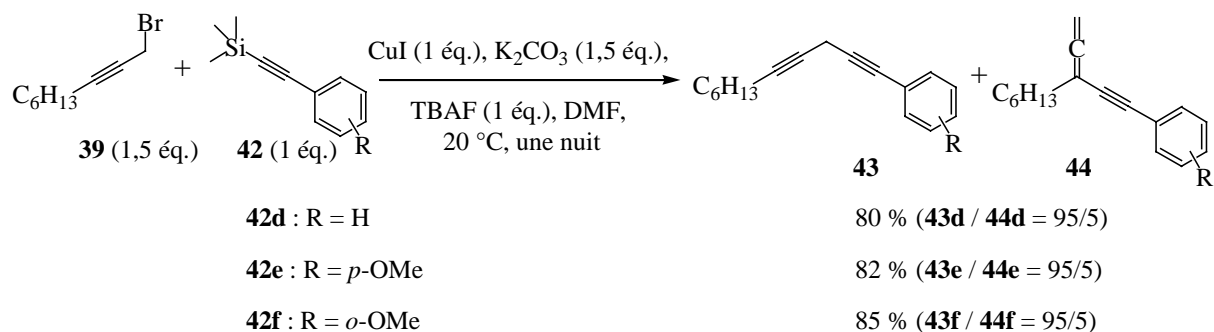


Schéma II-64 : Couplage en présence d'un excès de bromure propargylique 39

Néanmoins, dans tous les cas précédents, le diyne obtenu est alors en mélange avec environ 5 % de l'allényne **44** correspondant.

Appliquées à la synthèse du triynol aromatique **9**, les conditions réactionnelles retenues ci-dessus conduisent à un mélange (Rendement brut 100 %) dans lequel le triynol **9** est largement minoritaire par rapport à l'allényne **9b** (36 / 64) et difficilement séparable (Schéma II-65). Ce résultat rend l'utilisation de cette réaction rédhibitoire pour la synthèse de l'analogue **B2**.

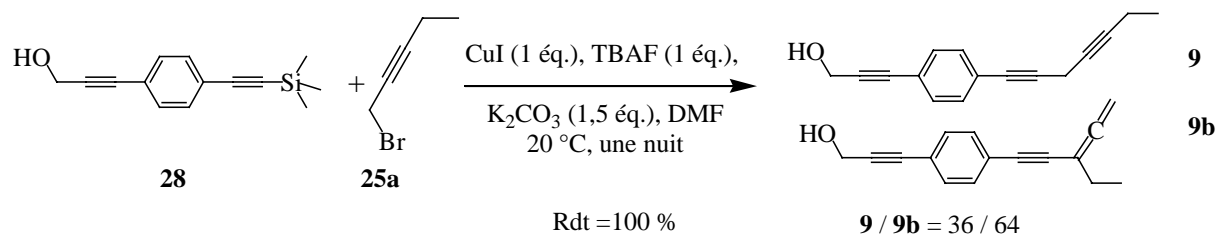


Schéma II-65 : Application des conditions mises au point dans la synthèse de 9

La forte proportion d'allényne **9b** nous a incités à nous interroger sur les facteurs qui favorisent sa formation :

- est-elle dépendante de la nature de l'alcyne silylé de départ ?
- des facteurs extérieurs sont-ils responsables ?

Dans le premier cas, les aryl-alcyne réagiraient toujours différemment des alkyl-alcyne et ces nouvelles conditions de couplage ne seraient jamais utilisables pour obtenir l'alcool **9**. Dans la seconde hypothèse, en revanche, la proportion d'allényne serait dépendante de la pureté des produits de départ et/ou des conditions opératoires. En effet, la formation d'allényne est décrite à partir d'alcyne terminaux et d'halogénures propargyliques en présence de quantités catalytiques de complexes de palladium.^{193,194,195} Or ce dernier étant justement utilisé dans l'étape précédente, il est possible que l'alcyne silylé **28** en contienne des traces, à l'origine de l'orientation de la réaction vers la formation préférentielle de l'allényne. Afin de vérifier cette hypothèse, l'alcyne silylé **28** a alors été mis en réaction avec le bromopentyne **25a** après avoir subi plusieurs filtrations sur silice (ces filtrations doivent être rapides puisque le phénylacétylène silylé **28** a tendance à se décomposer sur silice). La proportion d'allényne dépend effectivement de la pureté du phénylacétylène silylé **28** (Schéma II-66).

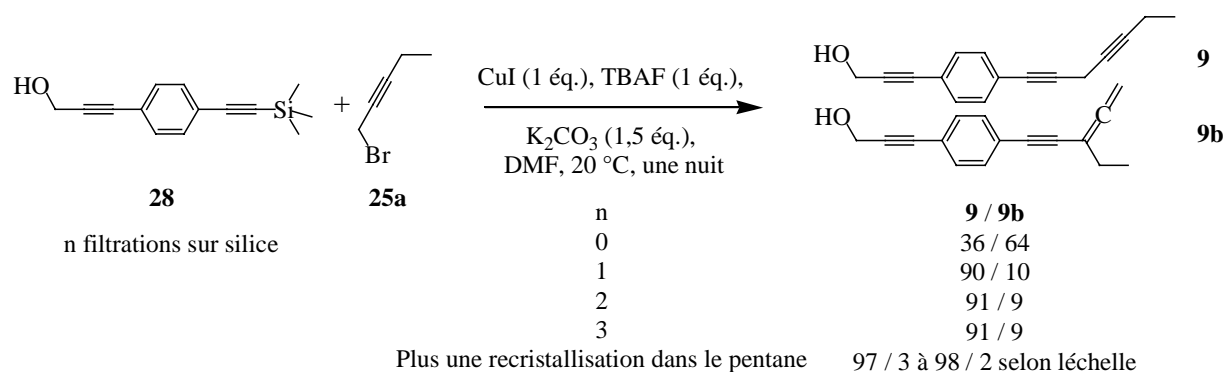


Schéma II-66 : Influence de la pureté du substrat **28**

Cependant, la filtration sur silice atteint ses limites entre la deuxième et la troisième filtration, la proportion d'allényne ne diminuant plus de manière significative. Une recristallisation de l'alcyne silylé **28** dans le pentane a permis de diminuer à nouveau la quantité de palladium résiduel puisque après ce traitement, le mélange **9** / **9b** se trouve dans un rapport 97/3 avec un

¹⁹³ Gueugnot, S.; Linstrumelle, G.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3853-3856.

¹⁹⁴ Tsuji, J.; Mandai, T.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2589-2612.

¹⁹⁵ Condon-Gueugnot, S.; Linstrumelle, G.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1851-1857.

rendement brut quantitatif. De plus, nous avons ensuite effectué cette réaction à plus grande échelle (en partant de 5,9 g de diynol silylé **28** au lieu de 100 mg) : le mélange **9** / **9b** est obtenu avec un rendement isolé de 99 % et dans un rapport 98 / 2. Nos deux objectifs étaient alors atteints :

1 : économiser une étape ;

2 : améliorer le rendement global de la séquence (97 % contre 60 % en deux étapes).

Cette méthode a donc prouvé son efficacité pour obtenir des diynes non conjugués à condition que l'alcyne silylé de départ soit suffisamment pur. Afin de confirmer l'implication des sels de palladium résiduels, la réaction a été effectuée en présence de 5 % de PdCl₂(PPh₃)₂. L'allényne **9b** est alors isolé pur avec un rendement de 60 % (Schéma II-67).

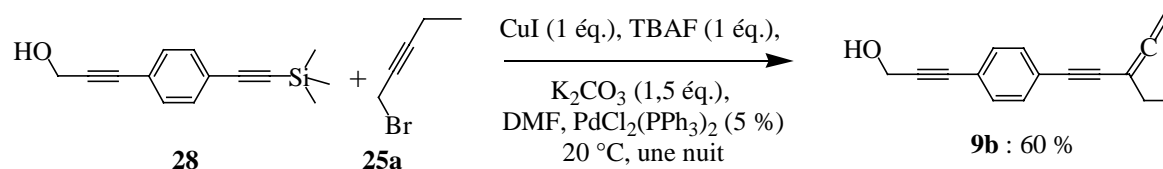


Schéma II-67 : Orientation du couplage vers la formation d'allényne

Cette réaction originale peut donc être utilisée pour l'obtention d'alléynes avec de bons rendements en s'affranchissant de l'étape de déprotection de l'alcyne pour effectuer ce couplage à partir de l'alcyne terminal.¹⁹³⁻¹⁹⁵ Cette réaction n'a pas été étudiée plus avant.

L'excellent rendement en triynol **9**, obtenu dans les conditions décrites précédemment, nous a incité à appliquer cette méthode au niveau du couplage entre l'ester diyne silylé **34** et le bromure propargylique **24a**. Un premier essai dans les conditions mises au point précédemment a fourni le polyne **8** avec un faible rendement (27 %) (Schéma II-68).

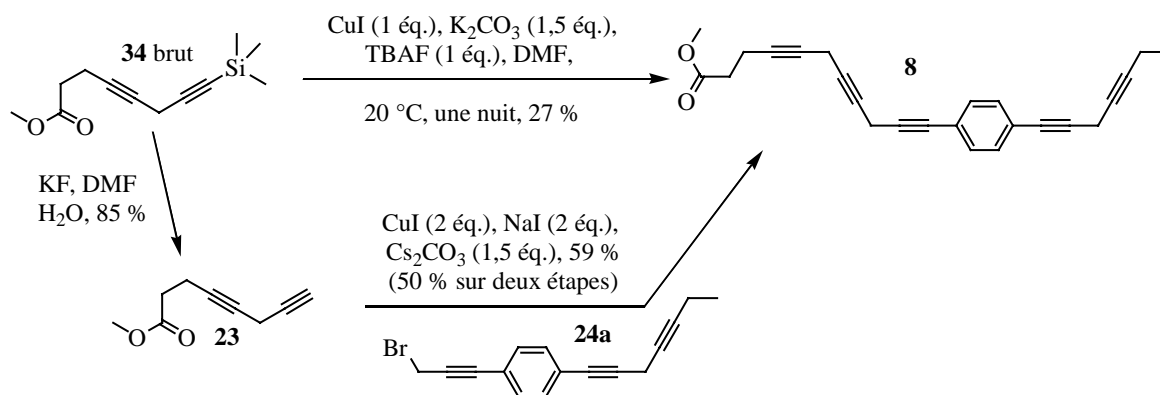


Schéma II-68 : Application à la synthèse du polyne 8

Sachant que la nature de la base était déterminante pour le substrat modèle **39** (cf. **Schéma II-57** page 89), nous avons testé différents carbonates alcalins (Li_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 ou Cs_2CO_3). le penta-yne ester **8** est obtenu avec des rendements compris entre 20 et 28 % (**Schéma II-69**).

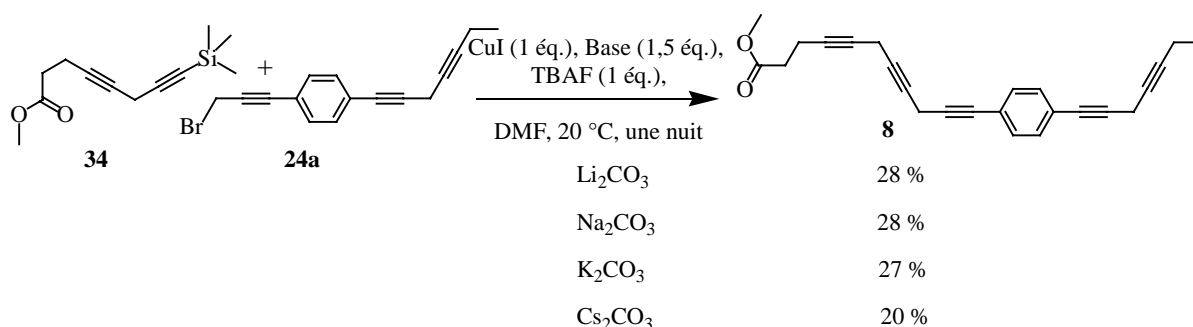


Schéma II-69 : Influence de la nature de la base

L'utilisation d'une quantité catalytique de cuivre au lieu d'un équivalent était susceptible de diminuer la vitesse d'éventuelles réactions parasites. En présence de seulement 20 % de CuI, le rendement en **8** chute à 18 % (**Schéma II-70**). Un excès de 2 équivalents de fluorure de tétrabutylammonium aurait dû accélérer l'étape de désilylation et ainsi favoriser le couplage. Au contraire, dans ce cas, la formation du poly-yne est défavorisée (Rdt = 7 %). Enfin, l'utilisation du tosylate propargylique **24c** au lieu d'un bromure correspondant n'a pas permis non plus d'améliorer ce rendement puisque dans ce cas, le poly-yne est obtenu à hauteur de 10 %.

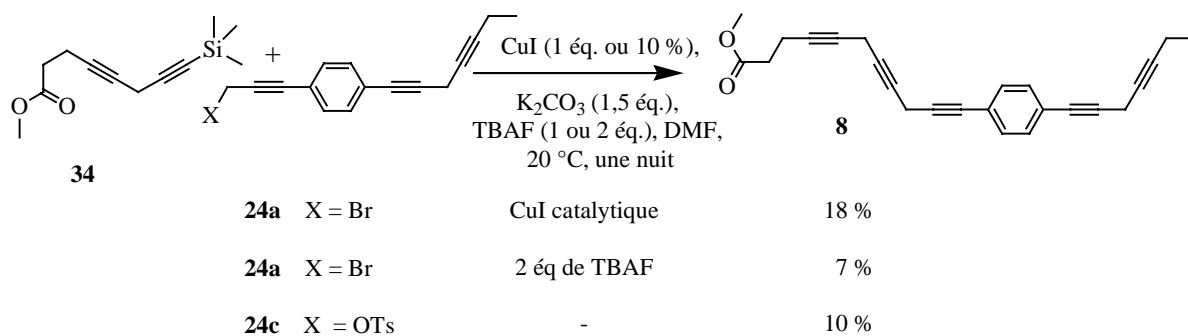
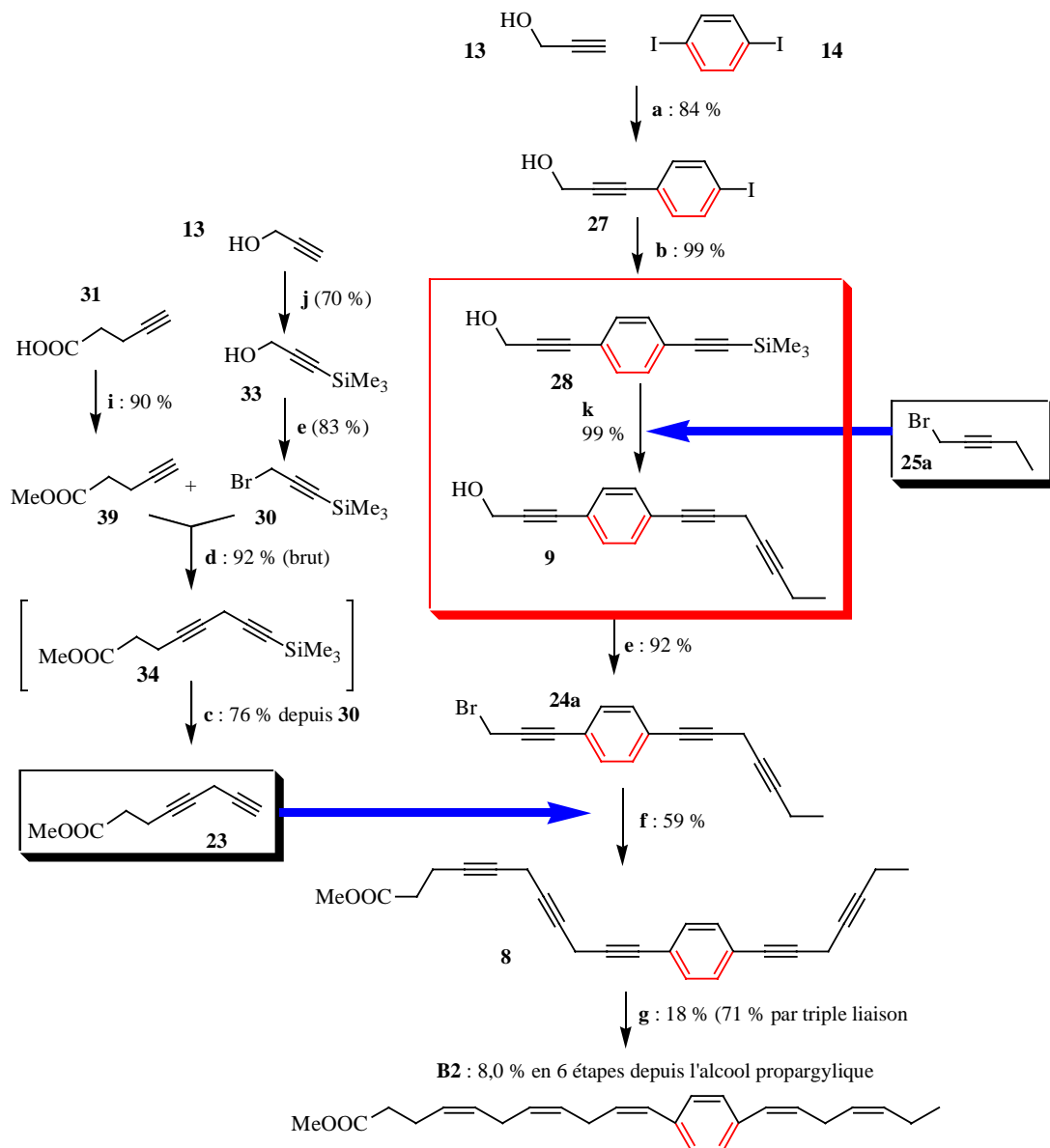


Schéma II-70 : Influence de la nature du groupe partant

Nous avons voulu appliquer les conditions précédemment définies mais avec le recul, on peut sans doute attribuer ces faibles rendements au fait que le TBAF n'avait pas permis de désilyler l'alcyne **34** (cf. **Schéma II-11** entrée 1).

II.4 : Conclusion et perspectives

Nous avons prouvé la faisabilité des analogues du DHA de type **B**. L'ester **B2** a été obtenu en sept étapes avec un rendement global de 4,9 % à partir de l'alcool propargylique et du diiodobenzène. Grâce à notre méthode de couplage direct des alcynes silylés, ce rendement a pu être amélioré à 8,0 % sur six étapes (**Schéma II-71**).



a : CuI, PdCl₂(PPh₃)₂, Et₃N, 20 °C, 2 h (84 %). **b** : CuI, PdCl₂(PPh₃)₂, Pipéridine, Me₃SiCCH, 20 °C, 2 h (99 %). **d** : RCl (2 éq.), CuI (2 éq.), NaI (2 éq.), K₂CO₃ (1,5 éq.), DMF, 20 °C, une nuit (85 %). **e** : CBr₄ fraîchement sublimé (1,3 éq.), PPh₃ (2 éq.), CH₂Cl₂, 20 °C, 3 h (92 %). **f** : RBr (1,5 éq.), CuI (2 éq.), NaI (2 éq.), Cs₂CO₃ (1,5 éq.), DMF, 20 °C, une nuit (59 %). **g** : H₂ (5 éq.), Ni(OAc)₂·4H₂O (2,5 éq.), NaBH₄ (2,5 éq.), éthylène diamine (5 éq.), EtOH 96, 20 °C, 4 h, 18 % après HPLC. **i** : K₂CO₃ (2 éq.), MeI (3 éq.), DMF, 20 °C, une nuit, (80 %). **j** : BuLi (2 éq.) puis TMSCl (2,2 éq.) puis H₃O⁺ 85 %. **k** : bromopentyne **15a** (1,5 éq.), CuI (1 éq.), TBAF (1 éq.), K₂CO₃ (1,5 éq.), DMF, 20 °C, une nuit (99 %).

Schéma II-71 : Obtention du polyène B2

Par manque de temps et surtout de matière première, la saponification de l'ester polyénique **B2** n'a pas pu être réalisée mais elle ne devrait pas poser de problème majeur. Si l'utilisation de lithine ne convenait pas, l'utilisation de lipases serait envisageable, soit pour obtenir l'acide correspondant,¹⁹⁶ soit pour synthétiser des triglycérides enrichis en analogue **B2**.¹⁹⁷ Cette même voie de synthèse permet d'envisager d'autres analogues du DHA présentant un cycle aromatique à d'autres endroits sur la chaîne carbonée. Et si le rendement de l'étape de semi-hydrogénation est faible par manque de sélectivité, l'expérience acquise devrait permettre de contourner cet obstacle (au prix d'une étape supplémentaire).

Par ailleurs, au cours de ce travail, nous avons développé une nouvelle réaction de couplage directe d'un alcyne silylé avec un halogénure propargylique donnant soit un diyne non conjugué, soit un allényne selon la présence ou non d'un complexe de palladium.

Le fait que les alcynes vrais et les alcynes silylés puissent être couplés dans des conditions équivalentes, nous a fait penser que le triméthylsilylacétylène réagirait à ses deux extrémités dans ces conditions, fournissant des triynes non conjugués en une seule étape. En effet, le couplage du triméthylsilylacétylène **15** et du bromure propargylique **39**, a abouti au triyne **45** avec un rendement de 28 % (soit en moyenne 53 % par liaison formée ou 65 % par étape) (Schéma II-72).

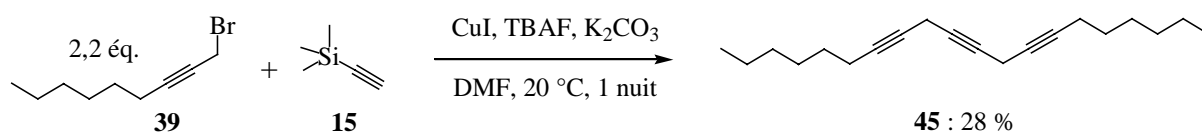


Schéma II-72 : Validation du principe pour l'obtention de triynes en un seul pot

Le principe est donc validé. Le faible rendement peut s'expliquer en invoquant soit la proximité des deux sites réactionnels qui perturbe la réactivité de l'un des intermédiaires réactionnels, soit la déprotection prématurée du triméthylsilylacétylène, ces deux problèmes pouvant être éliminés en faisant réagir les deux extrémités du triméthylsilylacétylène séquentiellement et non en même temps. En l'absence d'ions fluorure, le couplage en présence de cuivre est totalement chimiosélectif entre un alcyne vrai et un alcyne silylé. Il suffit donc de faire réagir dans un

¹⁹⁶ Spur, B. W.; Rodriguez, A. R.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7411-7415.

¹⁹⁷ Haraldsson, G. G.; Höskuldsson, P. A.; Sigurdsson, S. Th.; Thorsteinnsson, F.; Gudbjarnason, S.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1671-1674.

premier temps l'extrémité alcyne vrai en présence de Bu_4NCl puis d'introduire dans un second temps le TBAF pour faire réagir l'autre extrémité « en un seul pot ».

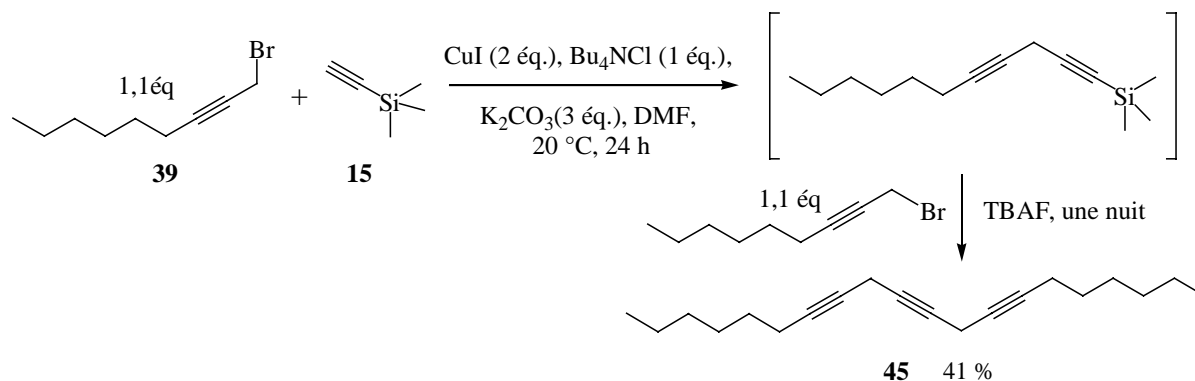


Schéma II-73 : Synthèse séquentielle de triynes en un seul pot

Dans ces conditions (Schéma II-73), le triyne 45 est isolé avec un rendement de 41 % (soit en moyenne 64 % par liaison). Ramené non pas au nombre de liaisons formées (2 liaisons C-C) mais au nombre d'étapes intermédiaires (3 étapes), le rendement moyen est de 74 % par étape, ce qui concurrence la séquence couplage-désilylation-couplage. De plus, le protocole séquentiel permet d'envisager l'obtention de triynes symétriques mais surtout dissymétriques.

Et si l'on combine cette double réactivité du triméthylsilylacétylène avec la possibilité d'aboutir sélectivement soit à des diynes non conjugués soit à des alléniynes en présence d'un complexe de palladium, la voie est alors également ouverte vers l'obtention simplifiée d'allènediynes et de dialléniynes en un seul pot selon le moment choisi pour l'introduction du complexe de palladium (deuxième étape ou début de la séquence). (Schéma II-74).

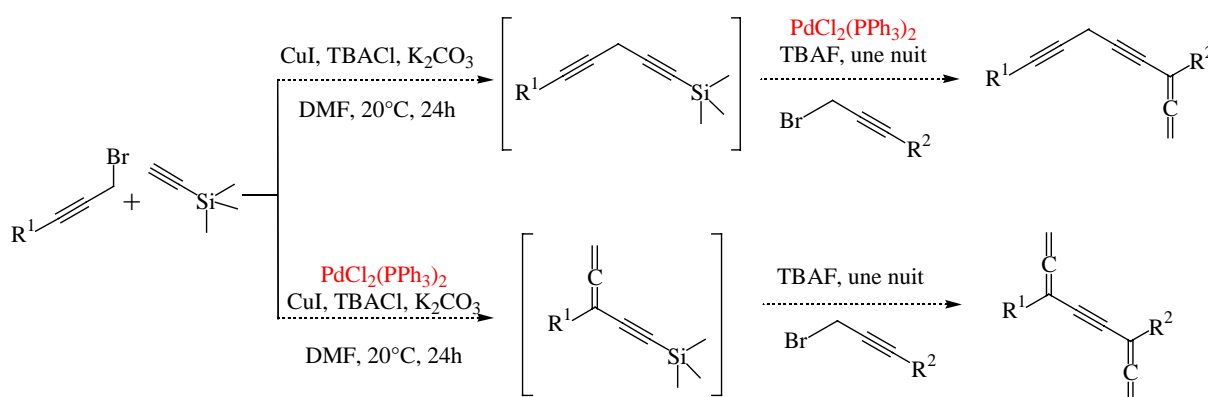


Schéma II-74 : Possibilité d'obtenir des allènediynes et des dialléniynes

Ces possibilités n'ont pas encore été étudiées plus avant.

CHAPITRE III : NOUVELLES RÉACTIONS
PALLADOCATALYSÉES

Dans le chapitre précédent, nous avons mentionné que l'utilisation d'un sel de cuivre en présence d'une base et d'un agent de transfert de phase ne permettait pas la formation d'une liaison carbone-carbone entre le bromure benzylique **17** et l'alcool propargylique **13**. Par analogie avec la réaction de Sonogashira, nous avons alors envisagé l'emploi conjoint d'iodure de cuivre et d'un complexe de palladium. Dans la triéthylamine comme solvant, en présence d'iodure de cuivre et de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium, la réaction du bromure benzylique **17** avec l'alcool propargylique **13** aboutit non pas au phénylbutynol attendu **16**, mais majoritairement à une nouvelle structure identifiée comme étant l'énynediol **22**.

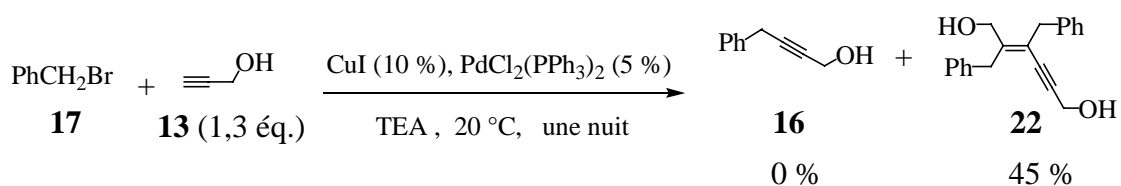


Schéma III-1 : Obtention d'une nouvelle structure en présence de palladium

Cette nouvelle réaction très intéressante amène quelques remarques :

- elle génère trois liaisons carbone-carbone en une seule étape et peut être considérée comme une réaction quatre-composants, mettant en jeu deux molécules d'halogénure benzylique et deux molécules d'alcyne terminal ;
- elle est régio- et stéréo-sélective ;
- elle aboutit à un nouveau squelette carboné ényne totalement original dont la double liaison est tétra-substituée ;
- le motif structural ényne s'avère intéressant non seulement en tant qu'intermédiaire de synthèse, mais également en tant que pharmacophore présent dans de nombreux produits naturels (toxines de batraciens, phéromones d'insectes, métabolites d'éponges et d'algues...).

Ce chapitre concerne l'étude de cette réaction, ses conditions réactionnelles optimales et son potentiel synthétique. Nous proposons ensuite un mécanisme dont la compréhension permettrait d'orienter la réaction vers d'autres structures originales. Puis, après l'étude des conditions de Sonogashira-Linstrumelle, nous étendrons le potentiel de cette réaction aux conditions réactionnelles de Stille.

III.1 Conditions de Sonogashira-Linstrumelle

Avant d'aborder cette étude, un bref rappel bibliographique s'impose sur la réaction de couplage de Sonogashira-Linstrumelle.

III.1.1 : Rappels bibliographiques sur le couplage de Sonogashira

Le premier cas de couplage entre un acétylure de cuivre préformé et un iodure aromatique date de 1963. Castro¹⁹⁸ réalise cette réaction dans la pyridine à chaud, conditions particulièrement drastiques, incompatibles avec de nombreux substrats fonctionnels. En 1975, les groupes de Heck¹⁹⁹, Cassar²⁰⁰ et Sonogashira²⁰¹ décrivent indépendamment le couplage d'un alcyne terminal avec un halogénure vinylique, aromatique ou hétéro-aromatique en présence d'une base et d'un complexe de palladium. Grâce à l'utilisation d'une quantité co-catalytique d'un sel de cuivre, Sonogashira effectue ce couplage à température ambiante, ce qui explique le grand succès de cette réaction. L'auteur propose dès 1975 le mécanisme suivant, toujours considéré comme pertinent aujourd'hui bien que de nombreuses études permettent maintenant de le décrire plus précisément^{202,203} (**Schéma III-2**) :

¹⁹⁸ Stephens, R. D.; Castro, C. E.; *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3313-3315.

¹⁹⁹ Dieck, H. A.; Heck, F. R.; *J. Organomet. Chem.* **1975**, 93, 259.

²⁰⁰ Cassar, L. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 93, 253-257.

²⁰¹ Sonogashira, K.; Todha, Y.; Hagihara, N.; *Tetrahedron Lett.* **1975**, 50, 4467-4470.

²⁰² Amatore, C.; Bensalem, S.; Ghalem, S.; Jutand, A.; Medjour, Y.; *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 366-371.

²⁰³ Jutand, A.; Négri, S.; Principaud, A.; *Eur. J. Inorg. Chem.*; **2005**, 631-635.

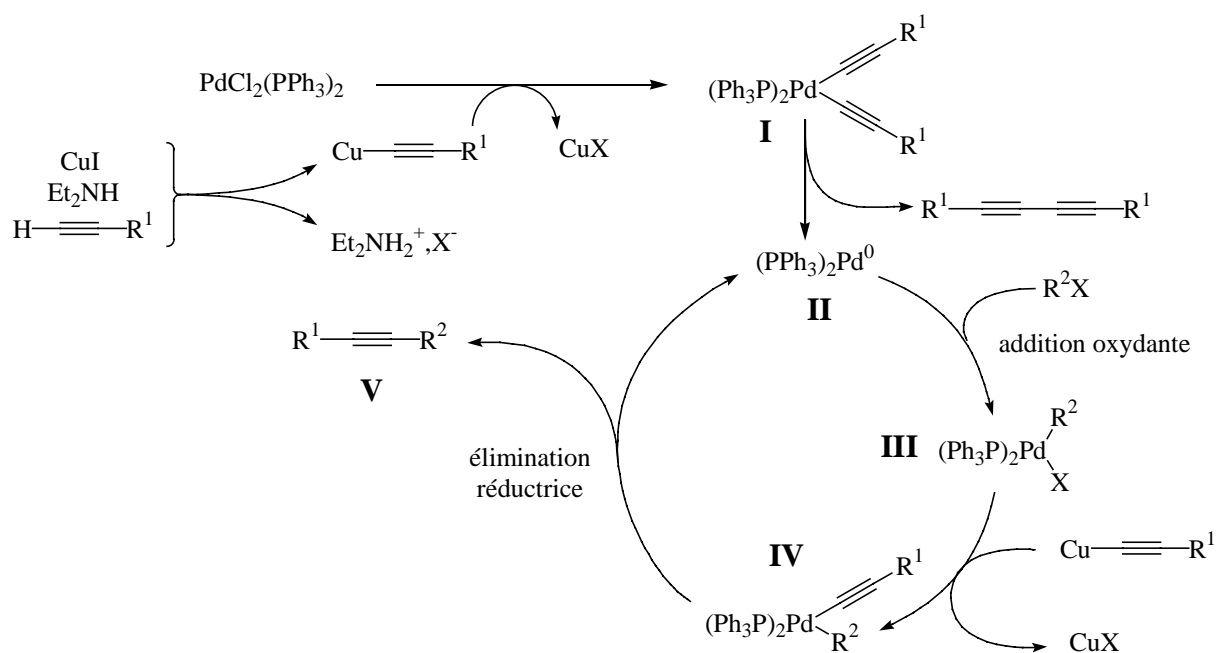


Schéma III-2 : Mécanisme du couplage de Sonogashira

Le complexe de palladium^{II} réagit d'abord avec l'acétylure de cuivre formé *in situ* à partir de l'alcyne terminal, d'amine et d'iodure de cuivre pour donner le dialcynylpalladium **I**. Ce dernier, après une étape d'élimination réductrice, fournit le 1,3-diyne et l'espèce catalytique $(PPh_3)_2Pd^0$ **II**. Le palladium (0) subit alors une addition oxydante de l'halogénure vinylique ou aromatique qui aboutit au complexe **III**, puis une transmétallation qui aboutit au complexe **IV**. Enfin, une élimination réductrice fournit l'acétylénique **V** et régénère l'entité catalytique **II**.

Ce couplage est certes très efficace et facile à mettre en œuvre, mais limité par la formation du diyne, soit pour des raisons de purification du produit de couplage, soit parce que l'alcyne utilisé en excès est le plus précieux des réactifs. De plus, malgré les conditions douces, la présence d'amine reste incompatible avec certains substrats (par exemple acides, accepteurs de Michael...). Pour toutes ces raisons, de nombreuses variantes ont été développées par la suite²⁰⁴. Nous présentons ici les plus récentes et les plus significatives.

Tout d'abord, comment limiter la formation du diyne symétrique ? Ce produit secondaire est favorisé par la présence d'oxygène comme l'a démontré Glaser^{205,206,207} en 1869 (**Schéma III-3**) lors de l'homocouplage oxydatif d'acétylures cuivreux.

²⁰⁴ Negishi, E.-I.; Anastasia, L.; *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979-2017.

²⁰⁵ Glaser, C.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 422-424.

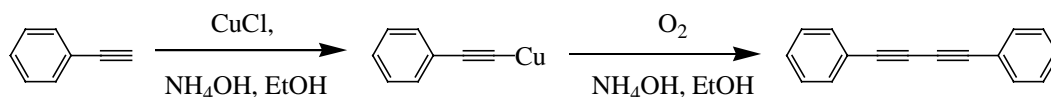


Schéma III-3 : Couplage oxydatif de Glaser

Le couplage de Sonogashira doit donc être effectué en présence d'un léger excès d'alcyne et sous atmosphère inerte. Malgré ces précautions, la formation du 1,3-diyne ne peut être évitée et devient même majoritaire dans certains cas. Ceci est probablement dû à la présence d'oxygène résiduel dans le milieu réactionnel. Un dégazage des solvants et éventuellement celui des réactifs est alors nécessaire.

Afin de s'affranchir de ce dégazage, il est possible d'effectuer le couplage de Sonogashira sous atmosphère de dioxyde de carbone²⁰⁸ ou encore d'hydrogène²⁰⁹ (Schéma III-4).

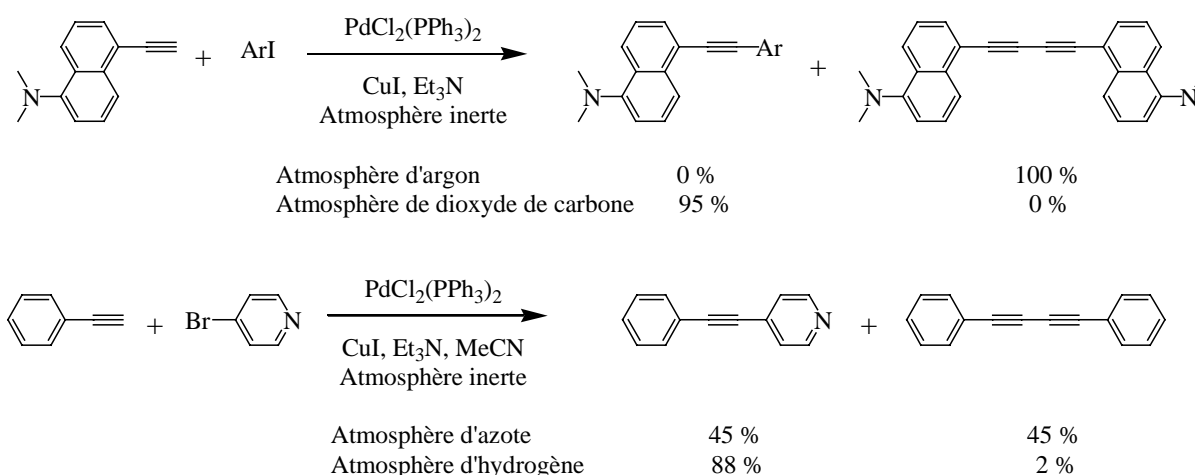


Schéma III-4 : Utilisation d'atmosphère de dioxyde de carbone ou d'hydrogène

Pour limiter la formation du composé 1,3-diyne, d'autres auteurs ont effectué cette réaction en l'absence de cocatalyse par un sel de cuivre. Le couplage entre un halogénure aromatique ou vinylique et un alcyne terminal est alors possible, en quelques heures, en présence uniquement d'un complexe de palladium à condition de choisir judicieusement l'amine utilisée²¹⁰ (Schéma III-5). Dans ces conditions, les meilleurs résultats sont obtenus avec les amines secondaires cycliques, tout particulièrement la pipéridine et la pyrrolidine.

²⁰⁶ Glaser, C.; *Ann. Chem. Pharm.* **1870**, *154*, 137-171.

²⁰⁷ Siemsen, P.; Livingston, R. C.; Diederich, F.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 2632-2657.

²⁰⁸ Rodriguez, J. G.; Tejedor, J. L.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2691-2693.

²⁰⁹ Elangovan, A.; Wang, Y.-H.; Ho, T.-I.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1841-1844.

²¹⁰ Alami, M.; Ferri, F.; Linstrumelle, G.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6403-6406.

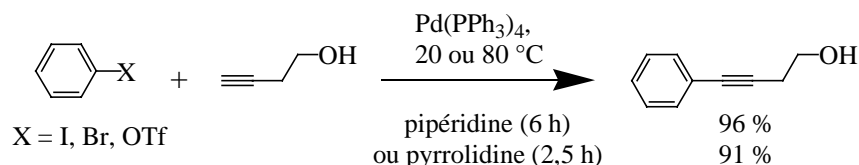


Schéma III-5 : Couplage en l'absence de sel de cuivre

Li *et al.* effectuent ce couplage en l'absence de cuivre et de ligand phosphine. Ils utilisent un carbonate alcalin, l'acétate de palladium et le DiAzaBicycloOctane (DABCO) comme ligand dans l'acétone.²¹¹

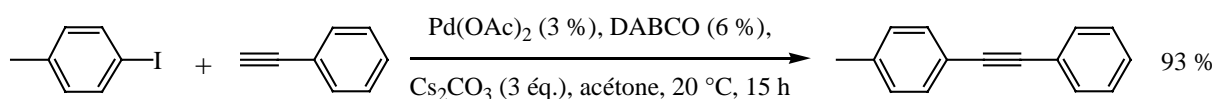


Schéma III-6 : Couplage effectué en l'absence de sel de cuivre et de phosphine

Il est également possible d'opérer en l'absence de cuivre, dans l'acétonitrile, en présence de carbonate de césium et surtout d'un complexe de palladium portant un ligand riche en électrons et particulièrement encombré (PA-Ph, Schéma III-7).²¹²

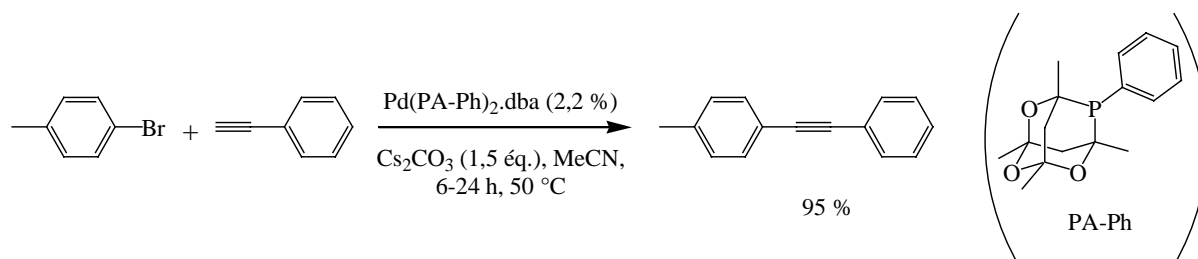
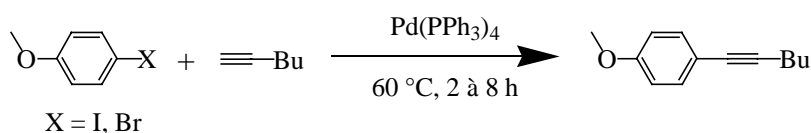


Schéma III-7 : Couplage de Sonogashira-Linstrumelle en l'absence de sel de cuivre

D'autres auteurs ont cherché à remplacer le sel de cuivre par un autre co-catalyseur. Il est ainsi possible d'utiliser le chlorure de zinc ou le zinc métallique en présence d'iodure de sodium^{213,214} (Schéma III-8).



Conditions : - CuI, pipéridine 71 %

²¹¹ Li, J. H.; Zhang, X.-D.; Xie, Y.-X.; *Synthetic Metals* **2005**, *151*, 804-808 86 %

²¹² Adjabeng, G.; Brenstrum, T.; Frampton, C. S.; Robertson, A. J.; Hillhouse, J.; McNulty, J.; Capretta, A.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5082-5086. 88 %

²¹³ Crisp, G. T.; Turner, P. D.; Stephens, K. A.; *Org. Lett.* **1998**, *1*, 570, 2192-2194.

²¹⁴ Crisp, G. T.; Turner, P. D.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 407-415.

Schéma III-8 : Utilisation de sel de zinc ou de zinc métallique

Très récemment, Mori *et al.* ont montré que cette réaction de couplage peut avoir lieu à la fois en l'absence de sel de cuivre et en l'absence d'amine²¹⁵. Ainsi, le couplage d'un iodure aromatique avec un alcyne terminal a pu être réalisé par l'utilisation de bis(dibenzylidène-acétone)palladium et de triphénylphosphine en présence d'une quantité stœchiométrique de fluorure de tétrabutylammonium ou d'oxyde d'argent (Schéma III-9).

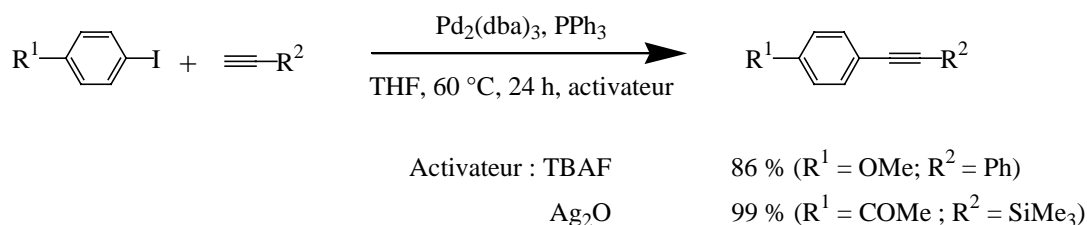
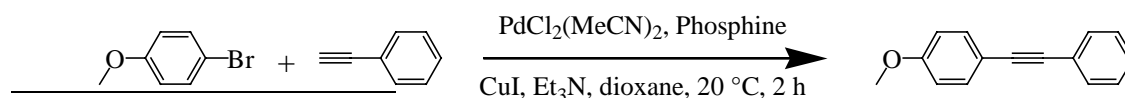


Schéma III-9 : Couplage en l'absence de cuivre et d'amine

Par ailleurs, de nombreux auteurs se sont intéressés à la réactivité d'autres dérivés halogénés aromatiques ou vinyliques. En effet, les dérivés iodés ne sont pas toujours disponibles et souvent plus chers. L'utilisation de dérivés bromés, de trifluorométhanesulfonates et même de dérivés chlorés pourtant beaucoup moins réactifs est décrite.

Les dérivés bromés réagissent dans des conditions analogues à celles décrites pour les dérivés iodés mais nécessitent généralement une température élevée et éventuellement un temps de réaction plus long. Il est cependant possible de faire réagir à température ambiante des dérivés bromés, même désactivés, en utilisant des phosphines encombrées et riches en électrons, comme l'ont démontré Buchwald et d'autres équipes^{216,217} (Schéma III-10).



²¹⁵ Mori, A. K.; J.; Shimada, T.; Suguro, M.; Hirabayashi, K.; Nishihara, Y.; *Org. Lett.* **2000**, 2, 2935-2937.

²¹⁶ Hundertmark, T.; Littke, A. F.; Buchwald, S. L.; Fu, G. C.; *Org. Lett.* **2000**, 2, 1729-1731.

²¹⁷ Soheili, A.; Albaneze-Walker, J.; Murry, J. A.; Dormer, P. G.; Hughes, D. L.; *Org. Lett.* **2003**, 5, 4191-4194.

Schéma III-10 : Réactivité des bromés désactivés

Quant aux chlorures aromatiques, ils nécessitent à la fois des températures élevées et des phosphines encombrées et riches en électrons²¹⁸ (Schéma III-11).

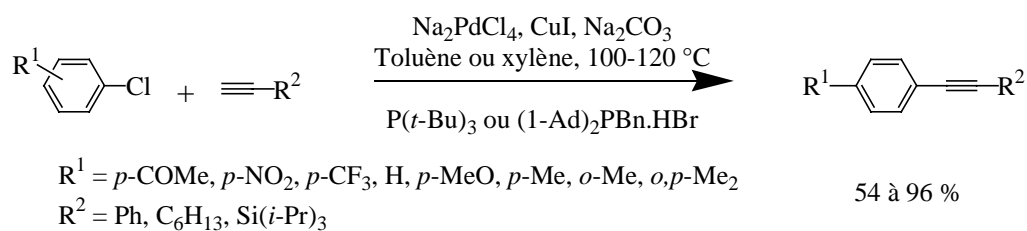


Schéma III-11 : Réactivité des chlorures aromatiques

Contrairement aux chlorures aromatiques, les chlorures vinyliques réagissent avec un alcyne terminal à température ambiante sans avoir recours à des phosphines riches en électrons.^{219,220,221,222} Ceci nécessite d'effectuer la réaction, de préférence, dans une amine secondaire cyclique en présence d'un complexe de palladium faiblement « ligandé » tel que le chlorure de palladium bis(benzonitrile) (Schéma III-12).

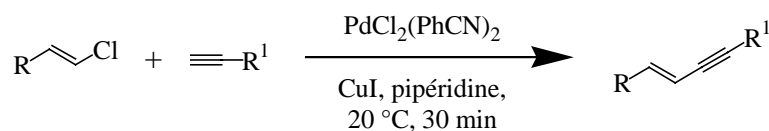


Schéma III-12 : Réactivité des chlorures vinyliques

Les trifluorométhanesulfonates, facilement accessibles à partir des phénols, réagissent également dans des conditions analogues, mais nécessitent, comme les bromures, des températures et des temps de réaction plus importants. L'addition d'iodure d'ammonium ou de potassium (3 éq.) augmente fortement leur vitesse de réaction²²³ (Schéma III-13).

²¹⁸ Köllhofer, A.; Pullmann, T.; Plenio, H.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1056-1058.

²¹⁹ Ratovelomanana, V.; Linstrumelle, G.; *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 315-318.

²²⁰ Chemin, D.; Linstrumelle, G.; *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5335-5344.

²²¹ Alami, M.; Gueugnot, S.; Domingues, E.; Linstrumelle, G.; *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1209-1220.

²²² Alami, M.; Crousse, B.; Ferri, F.; *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 114-123.

²²³ Powell, N. A.; Rychnovsky, S. D.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7901-7904.

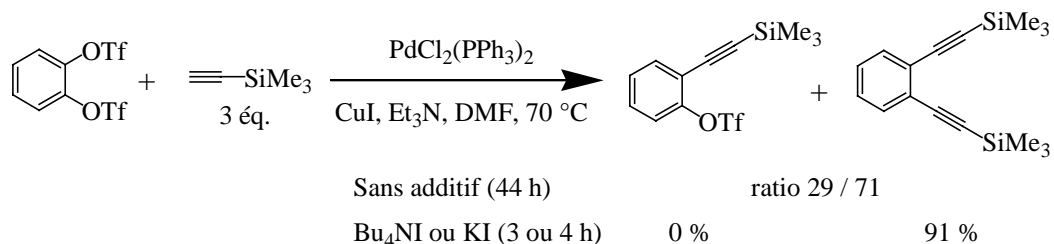


Schéma III-13 : Réactivité des triflates

Outre les triflates, sont également à citer les nonaflates (Nonafluorobutanesulfonates), soit en présence de triphénylphosphine, soit en présence de chlorure de lithium (**Schéma III-14**).²²⁴

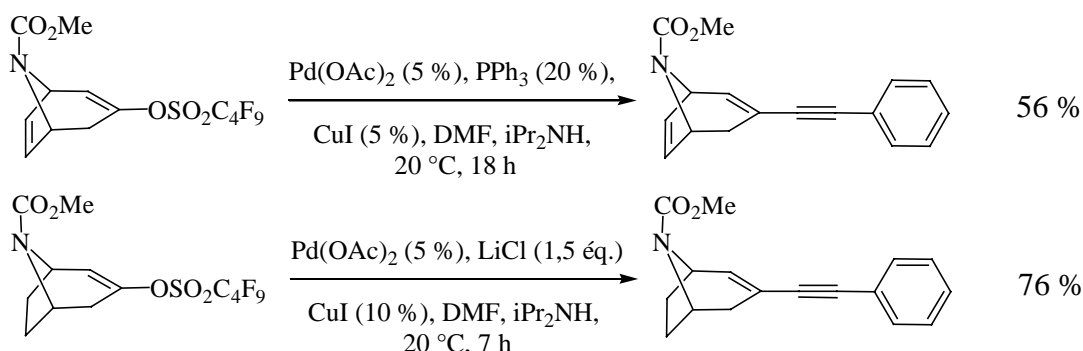


Schéma III-14 : Utilisation de nonaflates

Enfin, d'autres équipes se sont particulièrement intéressées aux milieux réactionnels. L'utilisation d'un solvant permet de diminuer la quantité d'amine et ainsi d'opérer dans un milieu moins basique. De nombreux solvants organiques habituels sont décrits : le toluène,²²⁵ le DMF,²²⁶ le DMSO,²²⁷ l'acétonitrile,²²⁸ l'éther diéthylique,²²⁹ le THF,²³⁰ et le dioxane.²¹⁶ Dans le cadre d'une chimie « verte » à la fois écologique (limitation des effluents) et économique (recyclage du catalyseur), il est également possible d'effectuer ce couplage dans des solvants tels que les liquides ioniques²³¹, l'eau^{232,233,234,235,236} et les solvants *per*-fluorés²³⁷. Dans les deux

²²⁴ Ilya M. Lyapkalo, I. M.; Högermeiera, J.; Reissig, H.-U.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7721-7729.

²²⁵ Katritzky, A. R.; Yao, J.; Qi, M.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8201-8204.

²²⁶ de Kort, M.; Correa, V.; Valentijn, R. P. M.; van der Marel, G. A.; Potter, B. V. L.; Taylor, C. W.; van Boom, J. H.; *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3295-3303.

²²⁷ Käpplinger, C.; Beckert, R.; *Synthesis* **2002**, *13*, 1843-1850.

²²⁸ Dai, W.-M.; Guo, D.-S.; Sun, L.-P.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5275-5278.

²²⁹ Ming-Jung Wu, M.-J.; Chang, L.-J.; Wei, L.-M.; Lin, C.-F.; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13193-13200.

²³⁰ Thorand, S.; Krause, N.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8551-8553.

²³¹ Fukuyama, T.; Shinmen, M.; Nishitani, S.; Sato, M.; Ryu, I.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1691-1694.

²³² Najera, C.; Gil-Molto, J.; Karlström, S.; Falvello, L. R.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1451-1454.

derniers cas, des ligands spécifiques ont été synthétisés pour des raisons de solubilité des complexes de palladium (**Schéma III-15**).

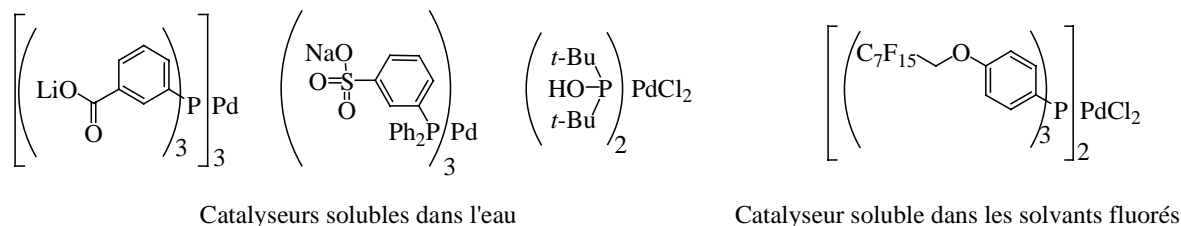


Schéma III-15 : Ligands spécifiques

Cependant, une étude très récente²³⁸ montre que dans l'eau, il est possible d'effectuer le couplage entre des réactifs insolubles avec un catalyseur également insoluble sans avoir recours ni à un cosolvant organique ni à un agent de transfert de phase (**Schéma III-16**).

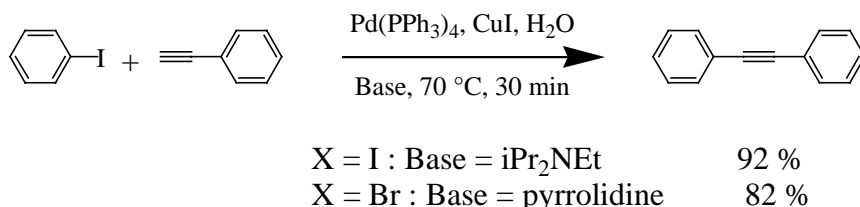


Schéma III-16 : Couplage dans l'eau sans ligands spécifiques

Pour les mêmes raisons écologiques et économiques, d'autres groupes se sont intéressés à la possibilité d'effectuer ce couplage en présence d'un catalyseur supporté. Les supports du catalyseur sont très divers. Citons, entre autres, des dendrimères,²³⁹ des zéolites,²⁴⁰ des résines échangeuses d'ions,²⁴¹ de la silice geffée²⁴² et du graphite.²⁴³

²³³ Casalnuovo, A. L.; Calabrese, J. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4324-4330.

²³⁴ DeVasher, R. B.; Moore, L. R.; Shaughnessy, K. H.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7919-7927.

²³⁵ Genin, E.; Amengual, R.; Michelet, V.; Savignac, M.; Jutand, A.; Neuville, L.; Genêt, J.-P.; *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1733-1741.

²³⁶ Wolf, C.; Lerebours, R.; *Organic and Biomolecular Chemistry* **2004**, *2*, 2161-2164.

²³⁷ Eckert, T.; Ipaktschi, J.; *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 327-335.

²³⁸ Bhattacharya, S.; Sengupta, S.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8733-8736.

²³⁹ Heuzé, K.; Méry, D.; Gauss, D.; Blais, J.-C.; Astruc, D.; *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3936-3944.

²⁴⁰ Hong, K. B.; Leeb, C. W.; Yum, E. K.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 693-697.

²⁴¹ Solodenko, W.; Wen, H.; Leue, S.; Stuhlmann, F.; Sourkouni-Argirusi, G.; Jas, G.; Schönfeld, H.; Kunz, U.; Kirschning, A.; *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3601-3610.

²⁴² Tyrrell, E.; Al-Saadi, A.; Millet, J.; *Synlett* **2005**, *3*, 487-488.

²⁴³ Zhang, G.; *Synlett* **2005**, *4*, 619-622.

Comme de nombreuses réactions en synthèse organique,^{244,245,246} le couplage de Sonogashira-Linstrumelle peut être avantageusement effectué sous irradiation micro-ondes. Berthault *et al.* ont combiné avec succès irradiation micro-ondes et synthèse sur support solide en vue de préparer rapidement des analogues de la mélatonine (**Schéma III-17**).²⁴⁷

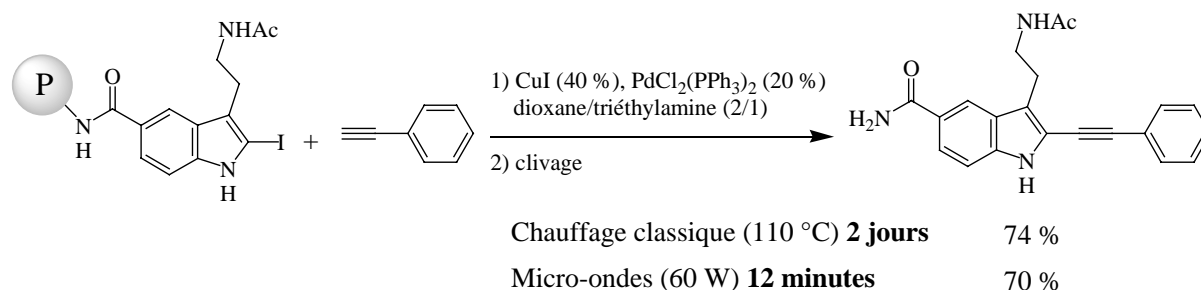


Schéma III-17 : Sonogashira sur support solide sous micro-ondes

Le couplage de Sonogashira, utilisé avec succès dans de nombreuses synthèses de produits naturels, doit cette réussite à sa grande chimiosélectivité permettant d'éviter des étapes de protection/déprotection, à sa simplicité de mise en œuvre et à la douceur des conditions mises en jeu. Les nombreuses variantes développées depuis ont permis de repousser ses limites et d'étoffer encore ses possibilités.

III.1.2 : Influence de différents paramètres sur la formation de **16** et de **22**

Compte tenu de la structure ényne du produit finalement obtenu **22** et de l'analogie des conditions avec la réaction de Sonogashira-Linstrumelle, on peut supposer que pour aboutir à l'ényne **22**, la réaction passe nécessairement par un intermédiaire réactionnel proche de l'alcyne **16**. Dans un premier temps, nous avons donc repris les conditions utilisées pour le couplage du bromure de benzyle avec l'alcool propargylique en présence d'un sel de cuivre et d'un sel d'ammonium quaternaire (*cf.* Chapitre II) car nous espérons qu'une étude systématique des paramètres permettrait d'orienter la réaction soit vers la formation de l'alcyne **16**, soit vers celle de l'ényne **22**.

²⁴⁴ Loupy, A.; Petit, A.; Hamelin, J.; Texier-Boullet, F.; Jacquault, P.; Mathé, D.; *Synthesis* **1998**, 1213-1234.

²⁴⁵ Deshayes, S.; Liagre, M.; Loupy, A.; Luche, J.-L.; Petit, A.; *Tetrahedron* **1999**, 55, 10851-10870.

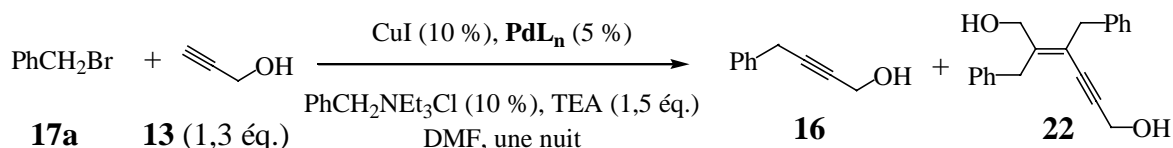
²⁴⁶ Perreux, L. Loupy, A.; *Tetrahedron* **2001**, 57, 9199-9223.

²⁴⁷ Bertault, A.; Bertheina-Raboin, S.; Finaru, A.; Guillaumet, G.; *QSAR Comb. Sci.* **2004**, 23, 850-853.

- Influence du complexe de palladium et de la température

Le **Tableau III-1** présente les essais de couplage entre le bromure de benzyle et l'alcool propargylique réalisés en présence de chlorure de triéthylbenzylammonium, de triéthylamine (1,5 éq.), d'une quantité catalytique d'iodure de cuivre et d'un complexe de palladium dans le DMF comme solvant.

Tableau III-1 : Influence du complexe de palladium et de la de la température



Entrée	PdL_n	Température	Rdt en 16	Rdt en 22
1	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	20 °C	0 %	0 %
2	$\text{Pd}(\text{OAc})_2, \text{PPh}_3$	20 °C	0 %	0 %
3	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	20 °C	0 %	0 %
4	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	50 °C	20 %	4 %
5	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	50 °C	4 %	15 %^a

a : essai réalisé sur 5 g de bromure de benzyle au lieu de 200 mg

A température ambiante, aucun des catalyseurs testés (entrées 1, 2 et 3) ne permet d'effectuer la réaction ; le bromure benzylique n'est pas entièrement consommé. En revanche, à 50 °C, l'utilisation de tétrakis(triphénylphosphine)palladium (entrée 4) conduit au phénylbutynol **16** avec un faible rendement de 20 %. Afin de disposer d'une importante quantité de **16**, cet essai a été réitéré en travaillant sur 29 mmol (5 g) de bromure de benzyle au lieu de 1 mmol (0,2 g). Malgré le respect de la concentration du mélange réactionnel, cette augmentation d'échelle aboutit à la formation préférentielle de l'ényne **22** (15 %) alors que l'alcyne **16** est isolé avec un rendement de 4 % seulement.

- Nécessité du sel de cuivre et du sel d'ammonium quaternaire

Nous avons voulu vérifier l'importance de l'iodure de cuivre et de l'ammonium quaternaire sur le cours de ce processus quatre-composants. Les résultats du **Tableau III-2** montrent que l'absence de sel de cuivre (entrée 2) ou d'ammonium (entrée 3) défavorise le couplage. En revanche, la

présence d'une quantité stœchiométrique de chlorure de benzyltriéthylammonium (entrée 4) fournit l'ényne **22** avec un rendement de 35 %. Pour comparaison, rappelons que le rendement en ényne **22** est de 45 % lorsque la réaction est menée dans la triéthylamine comme solvant (*cf.* chapitre II).

Tableau III-2 : Nécessité du sel de cuivre et du sel d'ammonium quaternaire

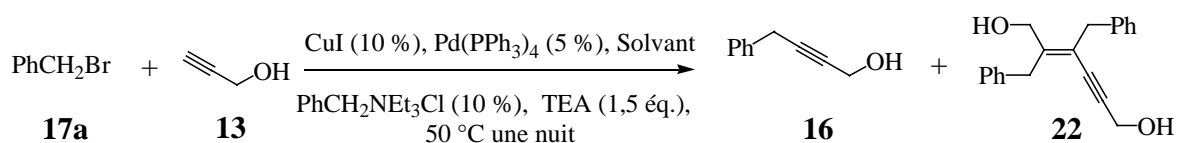
Chemical reaction scheme showing the coupling of benzyl bromide (**17a**) and propargyl alcohol (**13**) to form propargyl alcohol (**16**) and enyne (**22**). The reaction conditions are CuI (10 %), Pd(PPh₃)₄ (5 %), PhCH₂NEt₃Cl (10 %), DMF, TEA (1,5 éq.) at 50 °C for one night.

Entrée	Commentaire	Rdt en 16	Rdt en 22
1	/	20 %	4 %
2	sans cuivre	5 %	0 %
3	sans ammonium	1 %	4 %
4	1 éq. d'ammonium	4 %	35 %

- Influence du solvant

Nous avons examiné l'influence du solvant sur la réaction de couplage du bromure de benzyle avec l'alcool propargylique dans les conditions décrites au **Tableau III-3**.

Tableau III-3 : influence du solvant



Entr\u00e9e	Solvant	Rdt en 16	Rdt en 22
1	DMF	20 %	4 %
2	NMP	5 %	20 %
3	DMSO	7 %	25 %
4	CH ₃ CN	5 %	16 %
5	Et ₂ O	4 %	35 %
6	tolu\u00e8ne	8 %	35 %
7	dioxane	3 %	35 %
8	DME	16 %	38 %
9	THF ^a	8 %	60 %

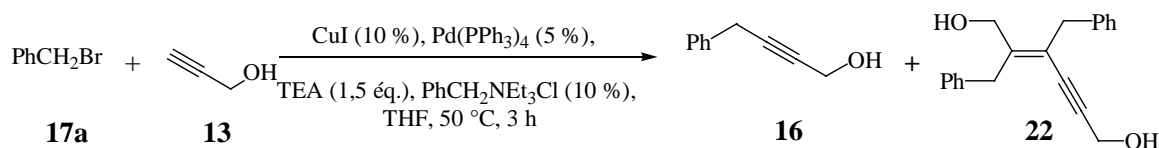
a : dans le cas du THF, il est \u00e0 noter que la r\u00e9action est finie apr\u00e8s seulement 3h.

Les r\u00e9sultats du **Tableau III-3** mettent en \u00e9vidence l'influence notable du solvant. Dans les diff\u00e9rents solvants polaires ou apolaires utilis\u00e9s (NMP, DMSO, ac\u00e9tonitrile, \u00e9ther di\u00e9thylque, tolu\u00e8ne, dioxane, DME ou THF), le rendement en alcyne **16** est faible et l'enyne **22** est form\u00e9 majoritairement. Le meilleur r\u00e9sultat est obtenu lorsque cette r\u00e9action est conduite dans le THF (entr\u00e9e 9). Dans ces conditions, l'enyne **22** est isol\u00e9 avec un bon rendement de 60 % apr\u00e8s seulement trois heures de r\u00e9action (60 % correspond \u00e0 un rendement moyen de 84 % par liaison form\u00e9e). Nous avons donc poursuivi notre \u00e9tude en retenant le THF comme solvant afin d'\u00e9tudier plus sp\u00e9cifiquement la formation de l'enyne **22**.

- N\u00e9cessit\u00e9 du sel de cuivre et du sel d'ammonium quaternaire dans le THF

Le THF \u00e9tant un solvant tr\u00e8s diff\u00e9rent du DMF, nous avons de nouveau v\u00e9rifi\u00e9 l'importance du sel de cuivre et de l'ammonium sur cette r\u00e9action de couplage (**Tableau III-4**).

Tableau III-4 : Nécessité du sel de cuivre et du sel d'ammonium dans le THF



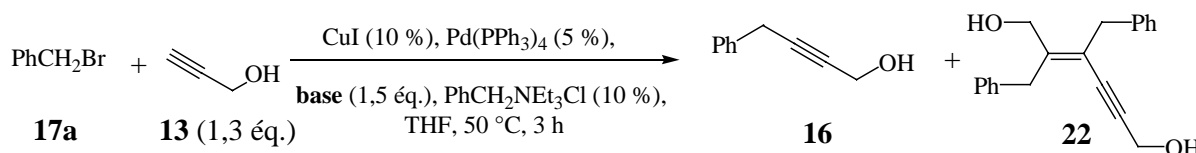
Entr\u00e9e	Commentaire	Rdt en 16	Rdt en 22
1	/	8 %	60 %
2	Sans ammonium	25 %	35 %
3	Sans cuivre	0 %	0 %

Les r\u00e9sultats du **Tableau III-4** montrent qu'en l'absence de sel de cuivre, aucune r\u00e9action n'est observ\u00e9e. En revanche, contrairement aux r\u00e9sultats obtenus dans le DMF, l'absence d'ammonium semble favoriser la formation du ph\u00e9nylbutynol **16**, isol\u00e9 avec un rendement de 25 % dans ces conditions (essai 2 du **Tableau III-4** par rapport \u00e0 l'essai 3 du **Tableau III-2**)

- Influence de la nature de la base

Un autre facteur susceptible d'influencer cette r\u00e9action de couplage est la nature de la base. En raison de la grande r\u00e9activit\u00e9 des halog\u00e9nures benzyliques vis-\u00e0-vis des nucl\u00e9ophiles, seuls les amines tertiaires et les carbonates alcalins ont \u00e9t\u00e9 examin\u00e9s (**Tableau III-5**).

Tableau III-5 : Influence de la nature de la base



Entr\u00e9e	Base	Rdt en 16	Rdt en 22
1	Et ₃ N	8 %	60 %
2	Et ₃ N (10 \u00e9q.)	10 %	63 %
3	<i>i</i> Pr ₂ NEt	Traces	39 %
4	Cs ₂ CO ₃	2 %	44 %
5	Na ₂ CO ₃ ^{a,b}	Traces	70 %

a : Cette base n'a pas \u00e9t\u00e9 retenue pour la suite car des essais effectu\u00e9s en parall\u00e8le, ont montr\u00e9 que la tri\u00e9thylamine permettait \u00e9galement d'obtenir l'\u00e9nyne **22** avec 70 % de rendement (cf. **Tableau III-7**).

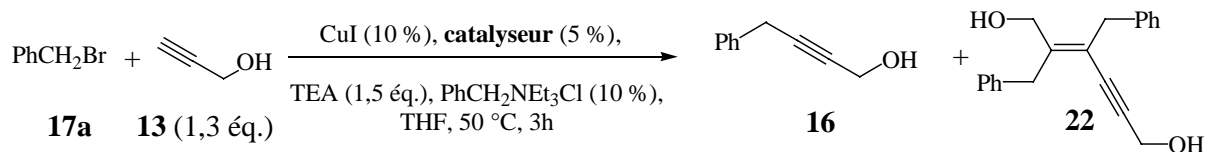
b : Dans le DMF comme solvant, le carbonate de sodium conduit \u00e0 5 % d'alcyne **16** et \u00e0 40 % d'\u00e9nyne **22**.

Les résultats du **Tableau III-5** montrent que l'utilisation de la triéthylamine en excès n'a que peu d'influence sur le rendement de la réaction (entrée 2). Le remplacement de la triéthylamine par la base de Künig (*i*-Pr₂NEt) plus encombrée, défavorise le processus quatre-composants puisque l'ényne **22** est isolé avec seulement 39 % de rendement (entrée 3). Un résultat similaire est obtenu avec le carbonate de césium (entrée 4). En revanche, le carbonate de sodium conduit à un excellent rendement (70 %, soit en moyenne 89 % par liaison formée)(entrée 5).

- Influence de la nature du ligand du palladium

Lors d'une réaction palladocatalysée, l'atome de palladium porte différents ligands susceptibles de modifier radicalement la densité électronique du centre métallique et son encombrement stérique. Il paraissait donc intéressant de tester différents ligands du palladium en vue de ralentir ou d'accélérer sélectivement une étape élémentaire du cycle catalytique par rapport aux autres. Les entrées 2, 3 et 4 du **Tableau III-6** montrent qu'en l'absence de ligands phosphines autour du palladium (0) ou (II), il n'est pas possible d'obtenir l'ényne **22**. On peut cependant remarquer que sans ligand, sont néanmoins obtenus 5 à 12 % de phénylbutynol **16**.

Tableau III-6 : Influence de ligands bidentates du palladium



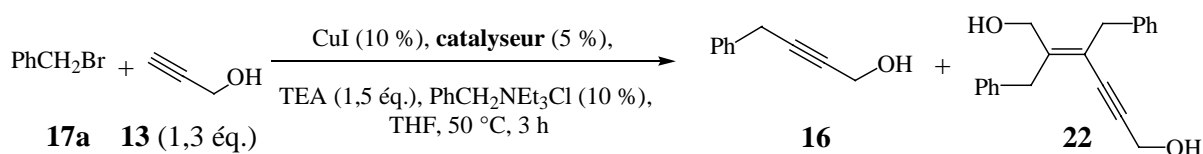
Entrée	Catalyseur	Rdt en 16	Rdt en 22
1	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	8 %	60 %
2	$\text{Pd}(\text{dba})_2$	12 %	traces
3	PdCl_2	5 %	0 %
4	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	10 %	0 %
5	$\text{PdCl}_2(\text{BiPy})$	10 %	0 %
6	$\text{PdCl}_2(\text{Phénantroline})$	0 %	0 %
7	$\text{PdCl}_2(\text{TMEDA})$	2 %	0 %
8	$\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$	15 %	10 %
9	$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$	8 %	13 %
10	$\text{Pd}(\text{dba})_2 + 2 \text{PPh}_3$	2 %	68 %
11	$\text{Pd}(\text{dba})_2 + \text{dppf}$	25 %	10 %
12	$\text{Pd}(\text{dba})_2 + \text{dppe}$	0 %	0 %
13	$\text{Pd}(\text{dba})_2 + \text{dppp}$	5 %	0 %
14	$\text{Pd}(\text{dba})_2 + \text{dppb}$	20 %	20 %

Par rapport aux meilleures conditions d'obtention de l'ényne **22** (entrée 1), trois ligands bidentates azotés ont alors été évalués. Les complexes comprenant de la bipyridine, de la phénantroline ou de la tétraméthyléthylènediamine (entrées 5, 6 et 7) sont défavorables tout comme le chlorure de palladium bis(diphénylphosphino)ferrocène (complexe commercial comprenant une molécule de dichlorométhane, entrée 8, ou préparé au laboratoire, entrée 9). Afin d'éviter la préparation de chacun des complexes de palladium, nous avons vérifié que l'utilisation de triphénylphosphine en présence de bis(dibenzylidène-acétone)palladium

permettait effectivement d'effectuer cette réaction de la même manière qu'avec le complexe tétrakis(triphénylphosphine)palladium. En présence de seulement deux équivalents de phosphine par rapport au palladium, le rendement en ényne **22** est même légèrement amélioré (68 %, entrée 10). Nous avons donc passé en revue les différents ligands bidentates disponibles au laboratoire. En présence de bis(diphénylphosphino)ferrocène (dppf : entrée 11), de bis(diphénylphosphino)éthane (dppe : entrée 12), de bis(diphénylphosphino)propane (dppp : entrée 13), ou de bis(diphénylphosphino)butane (dppb : entrée 14), la formation de l'ényne **22** est défavorisée. Dans les cas du dppf et du dppb, l'alcyne **16** est cependant obtenu avec des rendements de 25 et 20 % respectivement. Les ligands bidentates semblent donc totalement inadaptés pour l'obtention de l'ényne **22**, mais susceptibles de favoriser l'alcyne **16**. Lors de l'étude du mécanisme possible, nous essaierons de rationaliser cette observation.

Le **Tableau III-7** présente les résultats obtenus avec des ligands monodentates autour du palladium.

Tableau III-7 : Essais de ligands monodentates



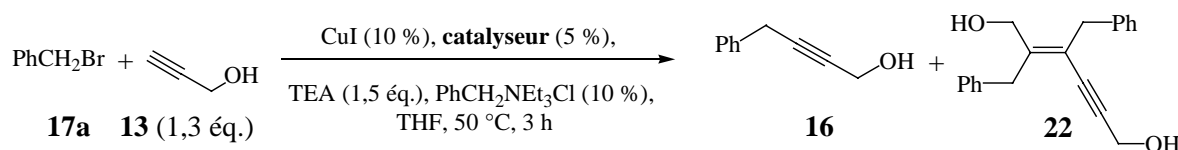
Entrée	Catalyseur	Rdt en 16	Rdt en 22
1	$\text{Pd(PPh}_3)_4$	8 %	60 %
2	$\text{Pd(dba)}_2 + 2 \text{P}(o\text{-Tol})_3$	25 %	8 %
3	$\text{Pd(dba)}_2 + 2 \text{PFu}_3$	0 %	8 %
4	$\text{Pd(dba)}_2 + 2 \text{PCy}_3$	0 %	0 %
5	$\text{Pd(dba)}_2 + 2 \text{AsPh}_3$	8 %	21 %
6	$\text{PdCl}_2(\text{P}(o\text{-Tol})_3)_2$	5 %	0 %
7	$\text{PdCl}_2(\text{DMAP})_2$	4 %	0 %
8	$\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$	10 %	0 %
9	$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$	5 %	0 %
10	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	0 %	70 %

En présence de Pd(dba)_2 , nous avons testé la tri-*o*-tolylphosphine (entrée 2), la trifurylphosphine (entrée 3), la tricyclohexylphosphine (entrée 4) et la triphénylarsine (entrée 5). Aucun de ces

ligands n'améliore le rendement en **22** mais la tri-*o*-tolylphosphine favorise l'alcyne **16** (entrée 2 : 25 %) et la triphénylarsine permet tout de même la formation de 21 % d'ényne **22** (entrée 5) bien qu'il ne s'agisse pas d'un ligand phosphine. Les essais suivants ont été effectués avec des complexes de palladium (II) préalablement formés. Dans ce cas, la tri-*o*-tolylphosphine (entrée 6) ne permet pas non plus la formation de l'ényne **22** et le rendement en **16** chute à 5 %. Des ligands azotés tels que la diméthylaminopyridine (entrée 7), l'acétonitrile (entrée 8) et le benzonitrile (entrée 9) ne sont pas non plus favorables. Le chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium (entrée 10) est le meilleur avec un rendement en ényne **22** de 70 % (soit 89 % par liaison formée). Il semble que cette réaction n'accepte que des ligands monodentate et, de préférence, de type phosphine. Nous tenterons de rationaliser ceci plus loin.

La création d'une liaison carbone-carbone pouvant également être catalysée par d'autres métaux de transition que le palladium, notamment le nickel^{248,249,250,251} et le cobalt,²⁵² nous avons testé par acquis de conscience d'autres catalyseurs disponibles au laboratoire.

Tableau III-8 : Essais de catalyseurs sans palladium



Entrée	Catalyseur	Rdt en 16	Rdt en 22
1	NiCl ₂ (PPh ₃) ₂	0 %	0 %
2	Ni(acac) ₂	0 %	0 %
3	Co(acac) ₃	0 %	0 %

Les différents essais effectués en présence d'une quantité catalytique d'un sel de nickel (II), avec ou sans phosphine (entrées 1 et 2) se sont soldés par des échecs ainsi que l'essai réalisé en présence d'un sel de cobalt (III) sans phosphine (entrée 3).

²⁴⁸ Didiuk, M. T.; Morken, J. P.; Hoveyda, A. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7273-7274.

²⁴⁹ Didiuk, M. T.; Morken, J. P.; Hoveyda, A. H.; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1117-1130.

²⁵⁰ Lipshutz, B. H.; Tomioka, T.; Blomgren, P. A.; Sclafani, J. A.; *Inorganica Chimica Acta* **1999**, *296*, 164-169.

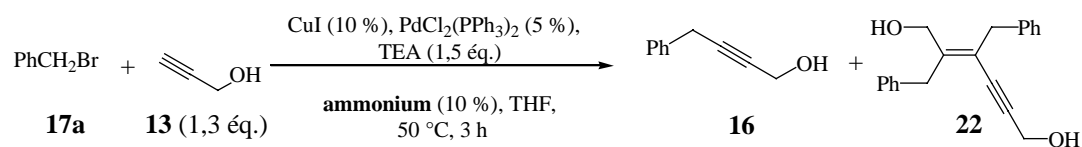
²⁵¹ Duñach, E.; Franco, D.; Olivero, S.; *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1605-1622.

²⁵² Chin, C. S.; Won, G.; Chong, D.; Kim, M.; Lee, H.; *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 218-225.

- Influence de la nature du sel d'ammonium quaternaire

Ayant observé, au cours du couplage, que la nature de l'ammonium quaternaire pouvait être déterminante sur le déroulement de la réaction (*cf.* Chapitre II), nous avons testé différents ammoniums dans les conditions décrites au **Tableau III-9**.

Tableau III-9 : Influence de la nature de l'ammonium



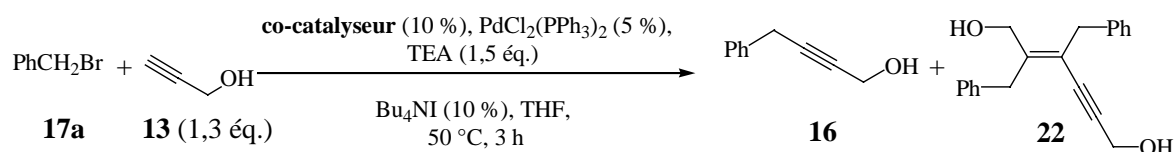
Entrée	Ammonium	Rdt en 16	Rdt en 22
1	Et₃BnN⁺ Cl⁻	0 %	70 %
2	Bu ₄ N ⁺ F ⁻	1 %	69 %
3	Bu ₄ N ⁺ Cl ⁻	4 %	67 %
4	Bu ₄ N ⁺ Br ⁻	3 %	59 %
5	Bu₄N⁺ I⁻	4 %	70 %
6	Bu ₃ BnN ⁺ I ⁻	3 %	38 %
7	Aliquat 336	7 %	66 %

A l'exception de l'iodure de tributylbenzylammonium (entrée 6), tous les ammoniums quaternaires permettent d'obtenir le composé **22** avec un rendement compris entre 60 % et 70 % mettant ainsi en évidence la faible influence de la nature de l'ammonium sur cette nouvelle réaction.

- Influence de la nature du co-catalyseur

L'iodure cuivreux commercial nécessitant une purification avant utilisation, nous avons tenté l'utilisation d'autres sels de cuivre.

Tableau III-10 : Influence de la nature du co-catalyseur



Entrée	Cocatalyseur	Rdt en 16	Rendement en 22
1	CuI	4 %	70 %
2	CuBr	5 %	67 %
3	CuCl	1 %	69 %
4	CuCN	0 %	0 %
5	AgI	10 %	30 %

Les résultats du **Tableau III-10** montrent que les trois halogénures cuivreux utilisés (iodure, bromure et chlorure) conduisent à des rendements équivalents (entrées 1, 2 et 3). Le chlorure ne nécessitant pas de purification préalable, sera préféré par la suite. L'utilisation du cyanure cuivreux (entrée 4) est rédhibitoire, laissant à penser que la présence du contre-ion halogénure est déterminante. Par ailleurs, l'iodure d'argent étant connu pour pouvoir remplacer l'iodure de cuivre dans les conditions de Sonogashira-Linstrumelle,^{253,254} nous avons testé son influence comme co-catalyseur. L'énynediol **22** est alors obtenu avec 30 % de rendement (entrée 5).

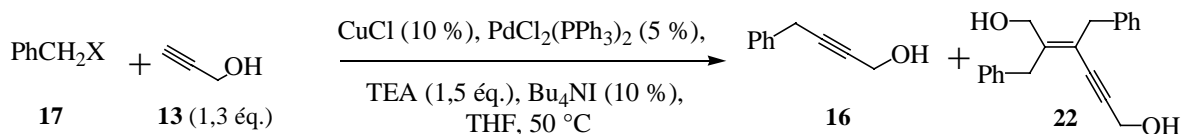
- Influence de la nature du dérivé benzylique

Enfin, nous avons étudié la réactivité des dérivés benzyliques autres que des bromures. Dans les conditions préalablement définies pour le bromure benzylique, le chlorure de benzyle réagit également pour aboutir à l'ényne **22** avec un rendement de 49 % (soit 79 % par liaison formée ; **Tableau III-11** entrée 2). L'iodure de benzyle est beaucoup moins favorable malgré la plus grande réactivité des dérivés iodés (entrée 3). Enfin, l'utilisation d'un groupe partant tel qu'un groupement trifluorométhanesulfonate, acétate ou carbonate est totalement défavorable (entrées 4, 5 et 6).

²⁵³ Bertus, P.; Pale, P.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2019-2022.

²⁵⁴ Bertus, P.; Pale, P.; *J. Organomet. Chem.* **1998**, 567, 173-180.

Tableau III-11 : Influence de la nature du dérivé benzylique



Entrée	17 X	Rendement en 16	Rendement en 22
1	17a : X = Br	1 %	69 %
2	17b : X = Cl	11 %	49 %
3	17c : X = I	8 %	36 %
4	17d : X = OTf	0 %	0 %
5 ^a	17e : X = OAc	0 %	0 %
6 ^a	17f : X = OCO ₂ Me	0 %	0 %

a : le composé **17** n'est pas consommé

Afin de disposer d'une grande quantité à la fois de phénylbutynol **16** et de l'énynediol **22**, la réaction utilisant le chlorure de benzyle a été réitérée à grande échelle (10 g de chlorure de benzyle au lieu de 200 mg). Dans ce cas, les rendements de **16** et de **22** chutent à 2 % et 35 % respectivement tandis que l'ényne **46** se forme à hauteur de 10 % par rapport à l'alcool propargylique **13** (Schéma III-18). En effet, c'est ce dernier qui est en défaut si l'on considère que la formation de l'ényne **46** nécessite deux équivalents d'alcyne par rapport au dérivé benzylique.

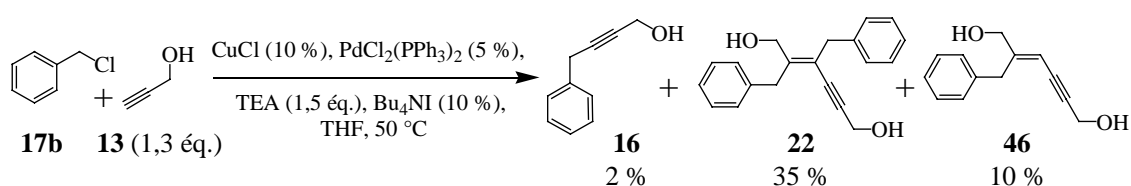


Schéma III-18 : Obtention de la structure 46

Ce nouvel ényne dont la double liaison est seulement trisubstituée possède également une structure originale et intéressante. Il résulte de la formation, régio- et stéréosélective, de deux liaisons carbone-carbone entre deux équivalents d'alcool propargylique et un seul équivalent de chlorure de benzyle. Initialement, nous avons considéré ce produit comme un sous-produit dont la formation était due à l'augmentation d'échelle et nous nous sommes concentrés sur l'ényne **22** dont la double liaison est tétrasubstituée. Dans cette optique, la réactivité équivalente des

chlorures benzyliques permettra d'explorer une plus grande diversité de substituants sur le partenaire benzylique grâce à leur disponibilité commerciale.

Après cette phase d'optimisation, nous avons entre les mains une méthode très efficace pour générer trois liaisons carbone-carbone en une seule étape aboutissant à l'énynediol **22** de manière stéréo- et régio-sélective. Les conditions retenues pour effectuer cette nouvelle réaction entre un bromure ou un chlorure benzylique (1 éq.) et un alcyne vrai (1,3 éq.) font intervenir :

- un sel de cuivre (I) (10 mol %), le chlorure étant le plus approprié car il ne nécessite pas de purification préalable ;
- un complexe de palladium (5 mol %), PdCl₂(PPh₃)₂ s'avérant être le plus efficace dans cette réaction de couplage ;
- un agent de transfert de phase (10 mol %), Bu₄NI ayant été retenu parmi plusieurs tout aussi efficaces ;
- une base (1,5 éq.), la triéthylamine étant retenue par la suite bien que Na₂CO₃ conduise à des résultats similaires ;
- le THF comme solvant, de loin le meilleur des solvants testés.

Par la suite, pour alléger et simplifier la présentation, ces conditions seront notées « **conditions Cu-Pd** ».

Parmi les essais présentés plus loin, certains ont été réalisés dans des conditions légèrement différentes car ils ont été effectués avant la fin de cette mise au point.

Nous avons alors exploré les possibilités de cette nouvelle réaction.

III.1.3 : Potentiel synthétique et limites de cette nouvelle réaction

Les conditions optimales de cette nouvelle réaction étant mises au point, nous avons ensuite exploré son potentiel synthétique. Nous avons tout d'abord testé divers halogénures benzyliques et alcynes terminaux pour synthétiser une série chimique de structure originale présentant le motif énynediol. En effet, la formation de ce motif original en une seule étape permet d'envisager la constitution rapide de toute une chimiothèque en raison de la disponibilité commerciale de nombreux halogénures benzyliques et alcynes terminaux.

III.1.3.a : Variations au niveau du partenaire alcyne terminal

Lorsqu'on met en jeu le but-3-yn-2-ol **47** au lieu de l'alcool propargylique **13**, on obtient seulement 22 % de l'ényne **48** (**Schéma III-19**). L'encombrement stérique autour de la triple

liaison pourrait être à l'origine de ce faible rendement, ce qui est en accord avec l'absence totale de réaction du 2-méthylbut-3-yn-2-ol **49** avec le bromure de benzyle **17a**.

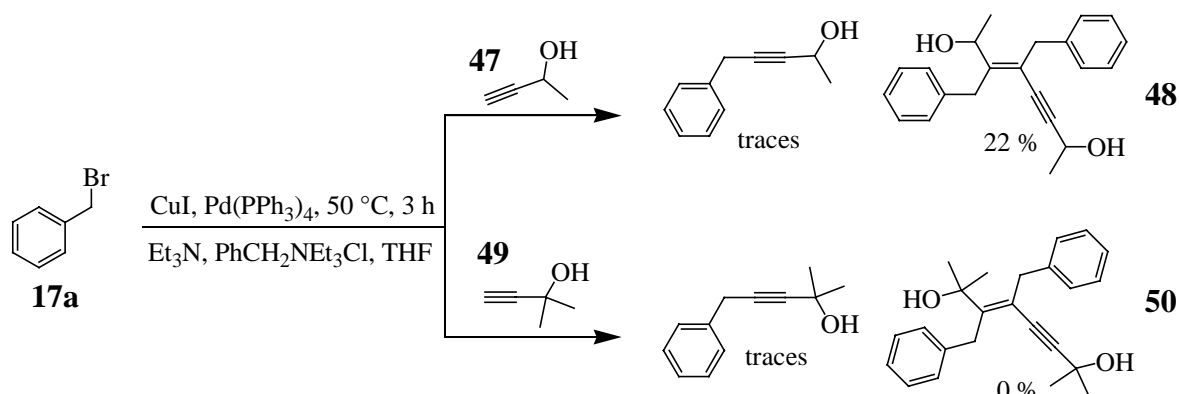


Schéma III-19 : Encombrement stérique au niveau de l'alcool

Ce résultat ne permet cependant pas de savoir à quelle étape de la réaction se situe le problème. Nous avons donc choisi des alcynes non encombrés pour la suite.

Avec le but-3-yn-1-ol **51**, le rendement chute également beaucoup par rapport au modèle alcool propargylique puisque l'ényne correspondant **52** est obtenu avec seulement 20 % de rendement (**Schéma III-20**).

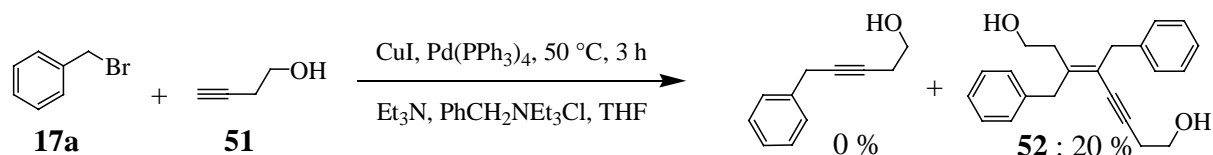


Schéma III-20 : Éloignement de la fonction alcool

Pour expliquer ce faible rendement, nous avons supposé que la triple liaison devait être activée par la présence de la fonction alcool. L'éloignement de l'hydroxyle défavoriserait la réaction dans ce cas. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons engagé sans succès l'hexynol selon le même processus (**Schéma III-21**).

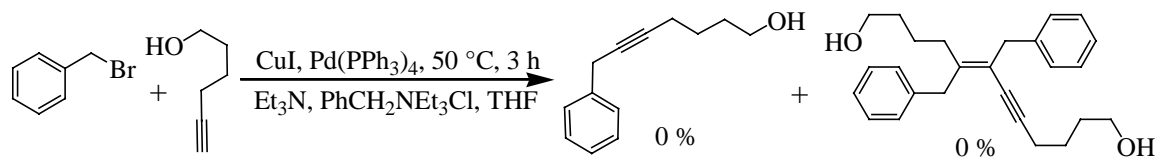


Schéma III-21 : Éloignement de la fonction alcool

Ces résultats tendraient à confirmer l'hypothèse de la nécessité d'une activation de la triple liaison par une fonction hydroxyle en α , mais ce n'est vraisemblablement pas la seule explication. En effet, lorsque la fonction hydroxyle est engagée dans une liaison éther d'éthyle ou de phényle, cette réaction fonctionne tout de même.

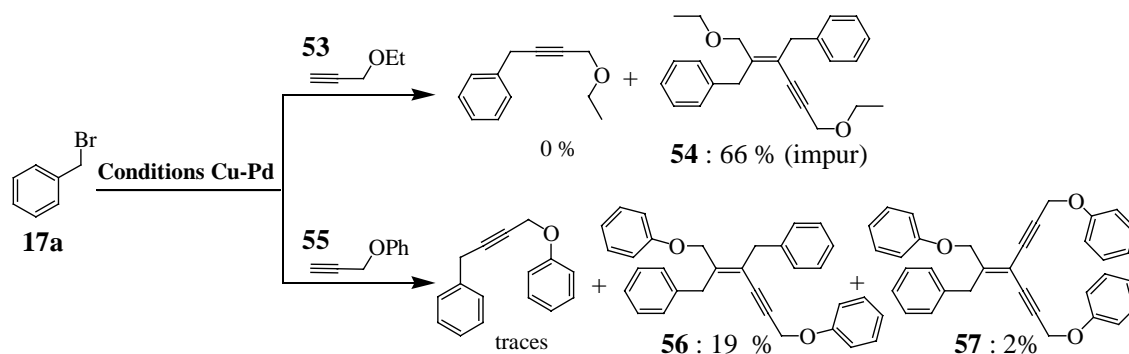


Schéma III-22 : Réactivité des éthers propargyliques

Dans le cas de l'éther d'éthyle **53**, l'ényne **54** est obtenu avec un rendement de 66 %. Cependant dans ce cas, il est obtenu en mélange avec une impureté non-identifiée. Dans le cas de l'éther de phényle **55**, le rendement en ényne **56** n'est que de 19 %, le produit majoritaire étant accompagné d'un nouveau composé identifié comme l'ényne **57** (2 % par rapport à l'alcyne). Le faible rendement en ényne **56** s'expliquerait non pas par un manque d'activation de la triple liaison (puisque l'ényne **54** est obtenu) mais plutôt par l'encombrement stérique plus important autour de la triple liaison dû au groupe phényle.

Dans l'hypothèse où la triple liaison doit être activée, nous nous sommes alors demandés quelles fonctions autres que hydroxyle ou éther seraient capables d'effectuer cette activation. La réaction a alors été conduite avec des alcynes terminaux comportant une fonction ester (**58**), une double liaison (**59**) ou un groupement triméthylsilyle (**60**) (Schéma III-23).

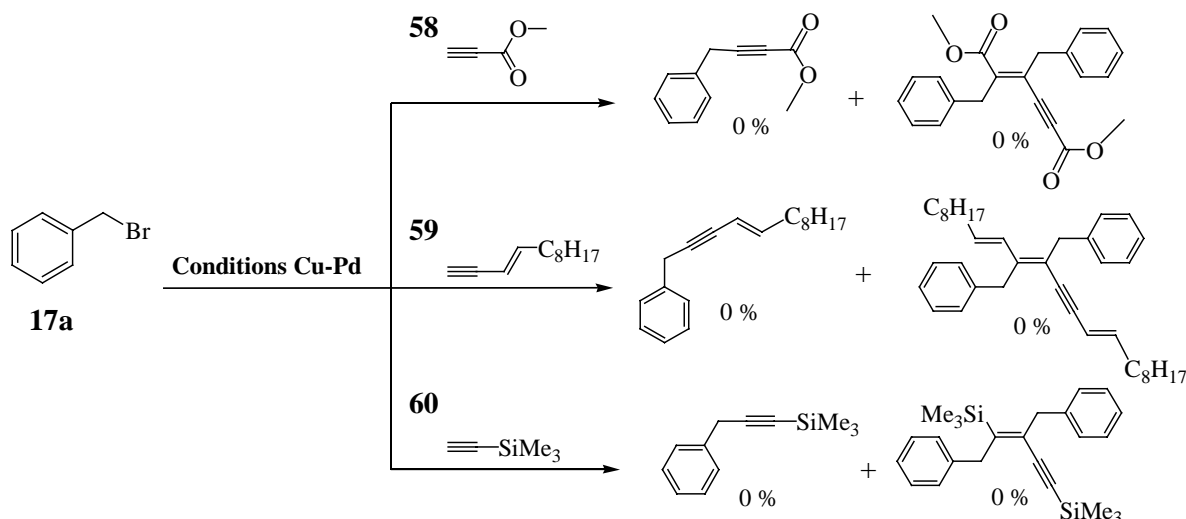


Schéma III-23

Malheureusement, dans les conditions optimales définies précédemment, aucun ényne n'est observé bien que le bromure de benzyle ait été consommé. Dans le cas du propionate de méthyle **58**, on peut éventuellement expliquer l'absence de réaction en invoquant le fait que la triple liaison est très activée vis-à-vis d'autres réactions telles que l'addition de Michael.

En revanche, en présence du phénylacétylène **61**, l'alcyne **62** et l'ényne **63** sont isolés avec un rendement de 12 % et 49 % respectivement (Schéma III-24).

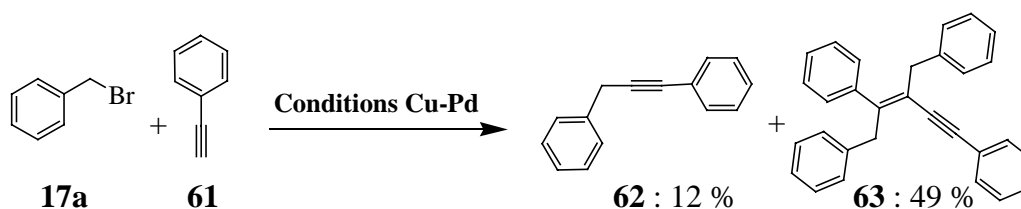


Schéma III-24 : Réactivité du phénylacétylène

Cette réaction semble donc dépendre étroitement de la nature du substrat, ce qui peut constituer une limitation. Nous avons voulu explorer au sein d'une même série chimique, l'effet de substitution en faisant réagir des phénylacétylènes diversement substitués sur le noyau aromatique.

Le couplage entre le bromure de benzyle **17a** et un phénylacétylène substitué sur le noyau aromatique en *para* par un groupement électrodonneur tel que méthoxy (**64**) ou électro-attracteur

tel que éthoxycarbonyle (**66**) est possible mais aboutit aux énynes **65** et **67** avec des rendements faibles (22 et 26 % respectivement ; **Schéma III-25**).

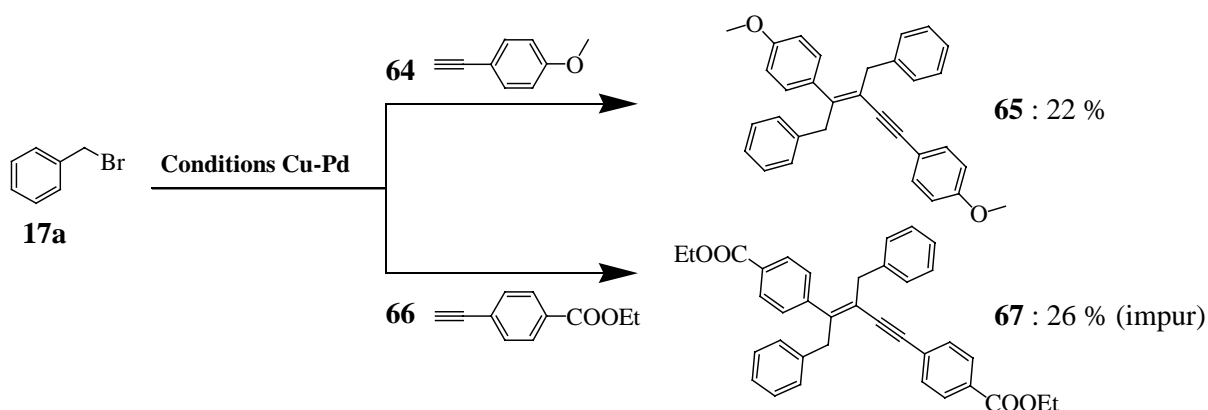


Schéma III-25 : Réactivité des arylalcynes portant un substituant en *para*

L'ényne **67** est obtenu en mélange avec une impureté non identifiée.

Lorsque le phénylacétylène est substitué en *ortho*, comme dans le cas de l'*ortho*-méthoxy-phénylacétylène **68** ou du 1-éthynyl-naphtylène **69**, aucune réaction n'est observée (**Schéma III-26**).

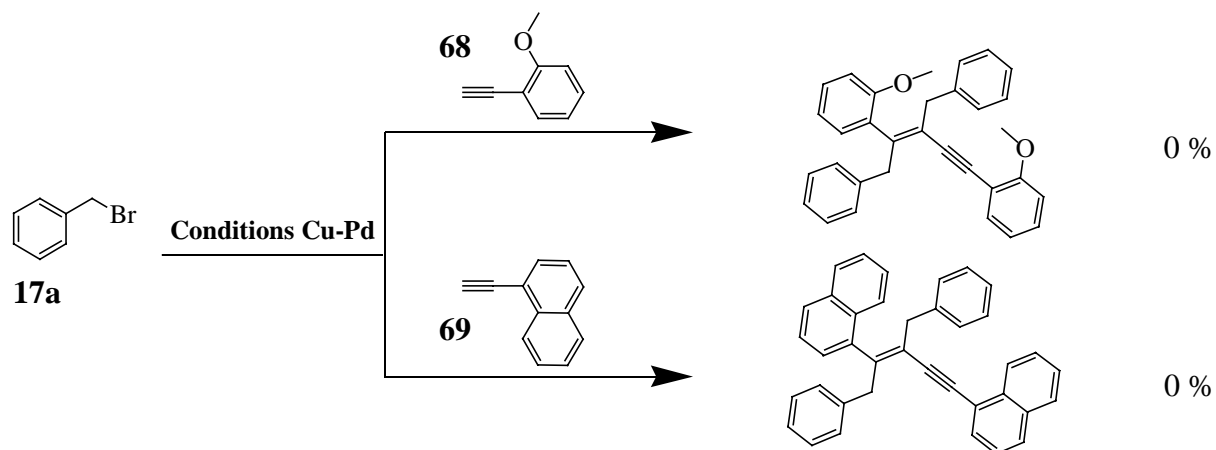


Schéma III-26 : Réactivité des arylalcynes portant un substituant en *ortho*

Ce résultat accrédite l'hypothèse d'un effet défavorable dû à un encombrement stérique. (*cf.* le cas des alcools propargyliques mono ou diméthylés en α **47** et **49**). Cependant, lorsque le phénylacétylène est substitué en *para* par un groupe aminé **70** ou (2-diméthylamino)éthoxy **71**, aucune réaction n'est observée (**Schéma III-27**) ; l'encombrement stérique ne pouvant être invoqué ici puisque le substituant est en *para*.

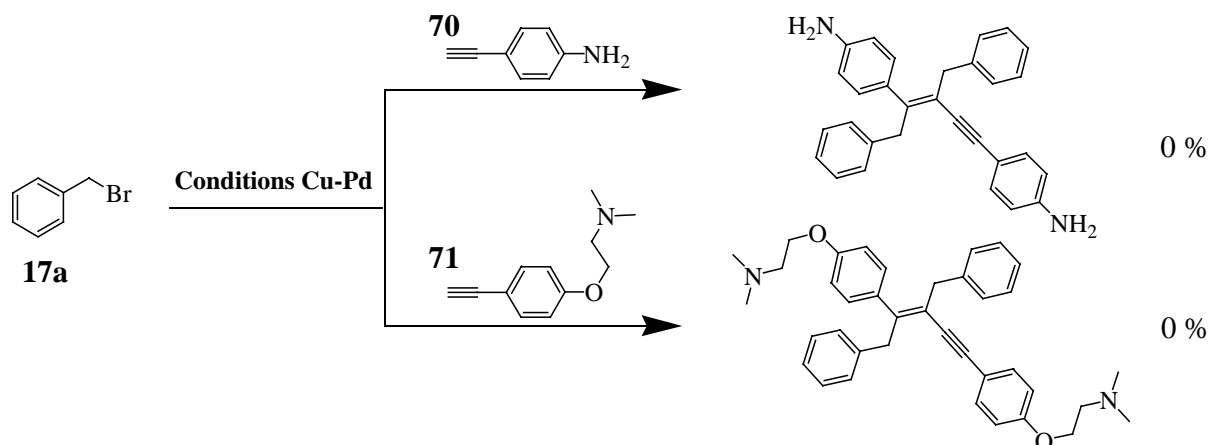


Schéma III-27 : Réactivité des arylalcyne portant un substituant aminé

L'absence de réactivité de l'éther aminé **71** est surprenante dans la mesure où le (4-méthoxyphényl)acétylène **64** réagit (même faiblement) avec le bromure benzyle **17a**.

Ces résultats peu encourageants montrent que les conditions réactionnelles n'acceptent que peu de variations au niveau de l'alcyne. Cependant, il faut garder à l'esprit que ces conditions opératoires ont été optimisées dans le cas de l'alcool propargylique **13**. Il est donc possible que pour un autre substrat donné, une optimisation permette d'obtenir des résultats plus probants.

Après avoir examiné les modulations structurales possibles au niveau de l'alcyne, nous nous sommes intéressés à celles réalisables au niveau de l'halogénure benzylique.

III.1.3.b : Variations au niveau du partenaire benzylique

L'effet de substitution sur le cycle aromatique du partenaire benzylique, tant au niveau de la nature des substituants qu'au niveau de leur position sur le cycle, a été examiné.

L'*ortho*-chloro chlorure de benzyle **72** réagit dans les conditions standards pour donner l'ényne **73** avec un rendement de 44 %, tout à fait comparable aux 49 % du chlorure de benzyle malgré l'encombrement stérique en *ortho* (Schéma III-28). En revanche, des substituants *ortho*-nitro (**74**) ou *ortho*-bromo (**75**) sont très défavorables. Mais dans ce dernier cas, si on peut invoquer l'encombrement stérique, le fait que le bromure aromatique soit également susceptible de réagir dans les conditions de Sonogashira-Linstrumelle, est peut-être à l'origine d'un mélange complexe.

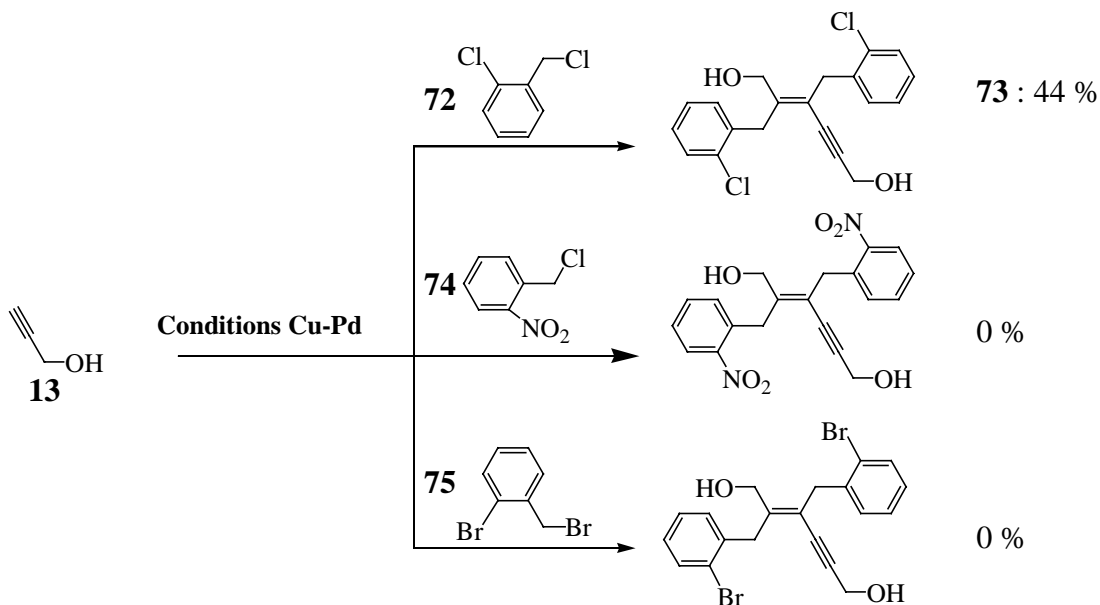


Schéma III-28 : Réactivité des dérivés benzyliques portant un substituant en *ortho*

Nous nous sommes ensuite attachés à la possibilité d'introduire une substitution en positions *mé*ta ou *para* en conservant dans un premier temps, l'alcool propargylique comme alcyne pour ne changer qu'un seul paramètre à la fois.

Un essai a été effectué avec le bromure de (4-allyloxy)benzyle **76** (Schéma III-29) dans le but de déprotéger ensuite les fonctions phénol. L'ényne correspondant n'est pas obtenu mais le rendement nul tient sans doute au choix du groupe protecteur. En effet, la présence de palladium est susceptible de libérer la fonction phénol^{255,256,257} ce qui peut perturber le cours normal de la réaction.

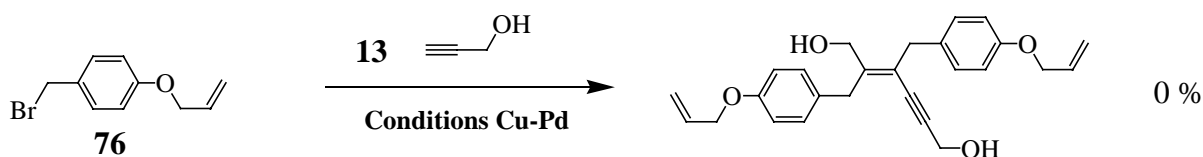


Schéma III-29

Pour protéger une fonction phénol, le choix se portera sur un groupe acétate. Ainsi, mis à part le cas du bromure de (4-allyloxy)benzyle **76**, tous les halogénures benzyliques *mé*ta ou *para*

²⁵⁵ Beugelmans, R.; Bourdet, S.; Bigot, A.; Zhu, J.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4349-4350.

²⁵⁶ Beugelmans, R.; Neuville, L.; Bois-Choussy, M.; Chastanet, J.; Zhu, J.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3129-3132.

²⁵⁷ Yamada, M.; Watanabe, S.-i.; Hoshino, O.; Ishizaki, M.; Hayashida, M.; Tanaka, A.; Hara, H.; *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 1220—1221.

substitués testés ont réagi avec l'alcool propargylique **13** pour aboutir aux énynediols correspondants (**Schéma III-30**) avec des rendements moyens à bons : **83** (*p*-Oac, 39 %), **84** (*m*-nitro, 25 %), **85** (*p*-cyano, 54 %) ; **86** (*p*-chloro, 62 %), **87** (*p*-OMe, 52 %), **88** (*p*-phényl-alcynyl, 38 %).

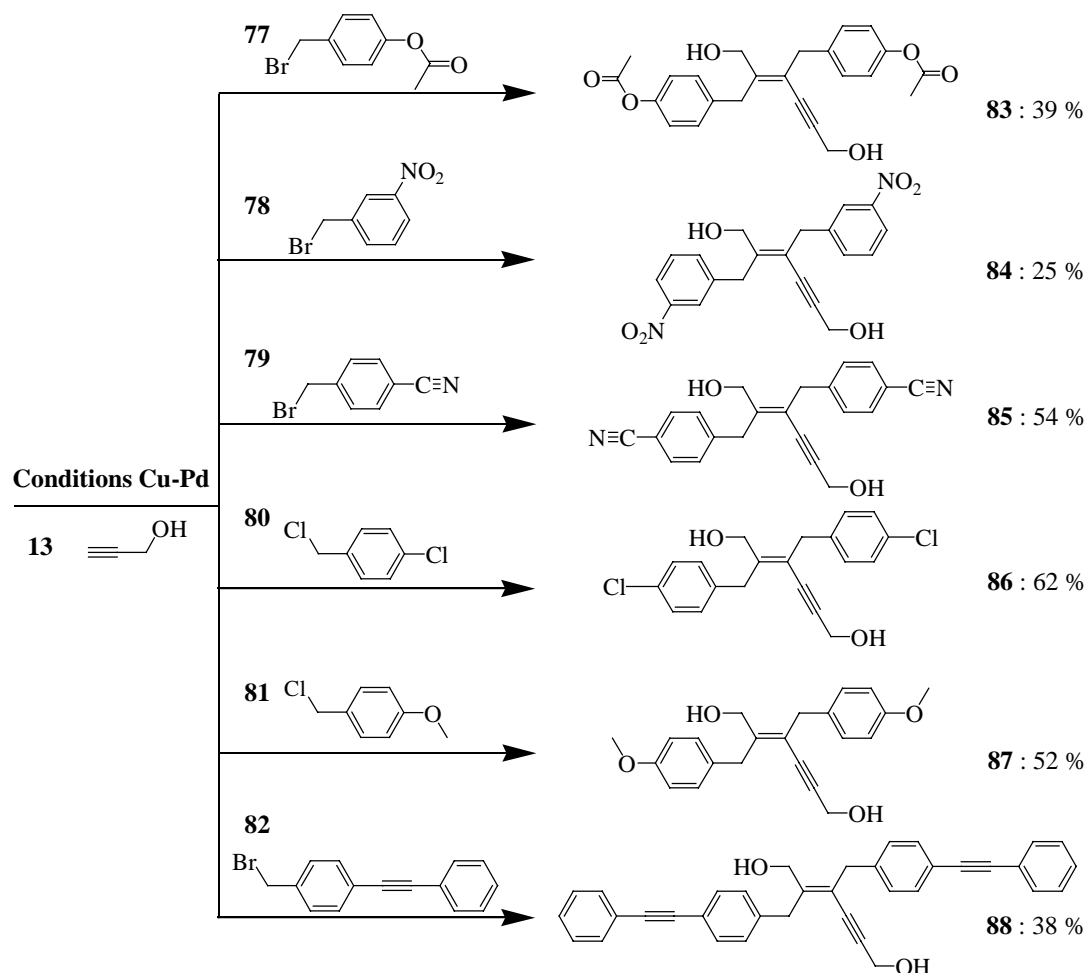


Schéma III-30 : Réactivité des dérivés benzyles portant un substituant

Ce dernier cas est d'autant plus surprenant et intéressant que nous n'avons pas détecté de produits issus d'une carbopalladation sur la triple liaison du dérivé benzyle. Nous tenterons également de rationaliser ce résultat dans la partie étude mécanistique.

L'ényne portant deux fonctions acétates **83** permet effectivement d'accéder au diphérol **89** par un traitement au carbonate de potassium dans le méthanol avec un rendement de 98 % (**Schéma III-31**).

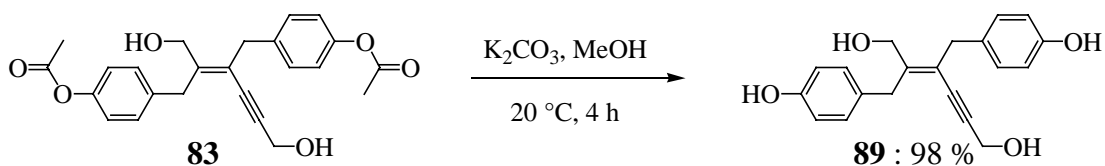


Schéma III-31 : Saponification du di-acétate de phényle 83

Ceci permet d'envisager de nombreuses fonctionnalisations possibles et donc d'introduire une diversité chimique importante en un nombre limité d'étapes.

Appliquée aux hétérocycles aromatiques halogénométhylés **90** et **91**, la réaction réalisée avec l'alcool propargylique **13** ou homopropargylique **51** ne conduit pas aux ényne correspondants.

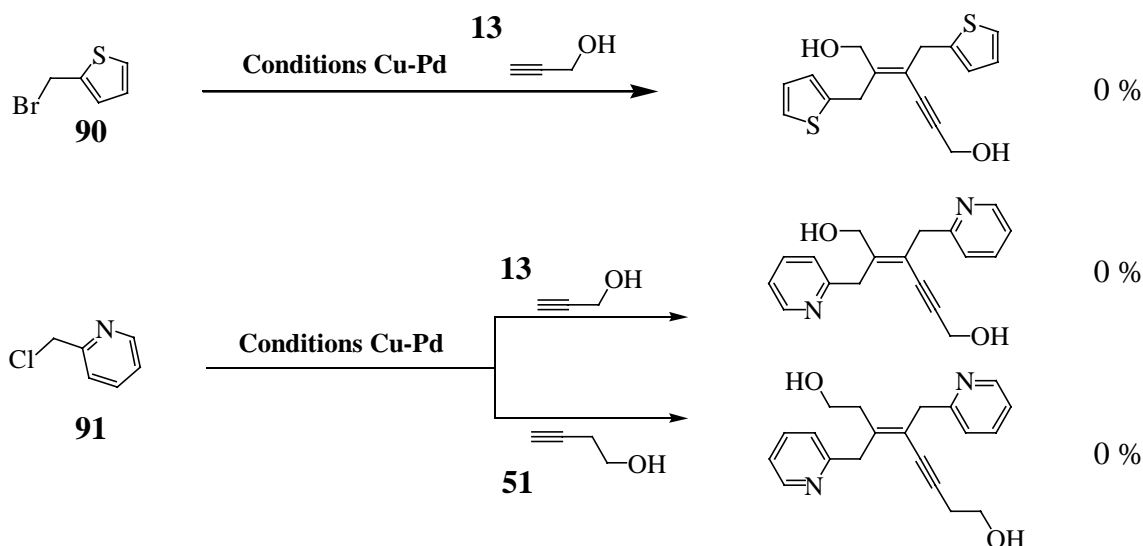


Schéma III-32 : Absence de réactivité des dérivés benzyliques hétéro-aromatiques

En raison de l'intérêt pharmacochimique des séries hétérocycliques, il y aurait lieu, malgré ces trois échecs, de réaliser une étude plus approfondie de cette réaction.

Au cours de cette étude, la formation, avec certains halogénures benzyliques, d'un ényne dont la double liaison est trisubstituée a attiré notre attention (**Schéma III-33**). Ainsi, les chlorures de benzyle substitués par des groupements *m,m,p*-triméthoxy **92** et *p*-fluoro **93** ont donné les énynes **94** et **95** avec des rendements de 41 % et 45 % respectivement, mais aussi les énynes **96** et **97** (9 %).

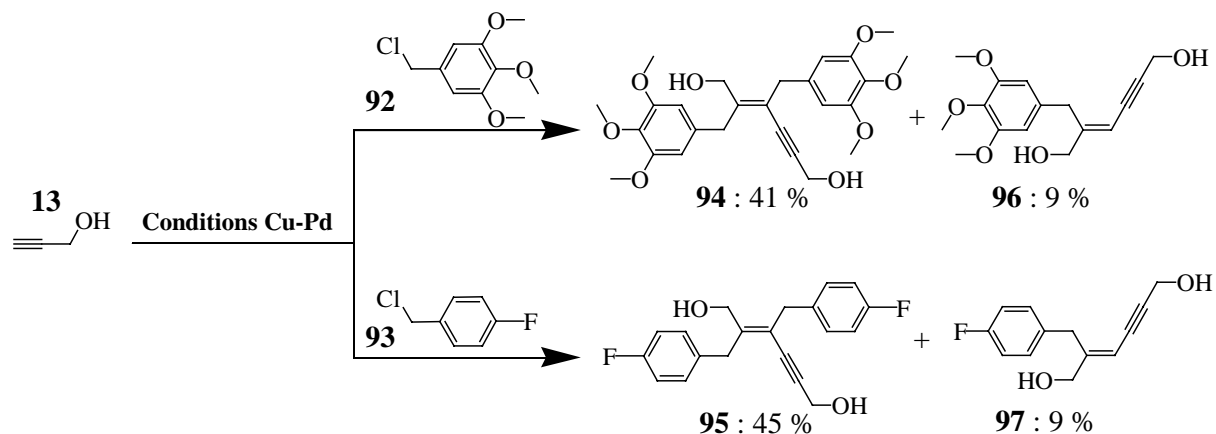


Schéma III-33 : Formation d'un sous produit dont la double liaison est trisubstituée

La formation d'un tel produit avait déjà été observée mais en travaillant à grande échelle (10g, cf. **Schéma III-18** ; page 123), ce qui n'est pas le cas ici (200 mg). Nous proposerons plus loin un mécanisme pour leur formation en observant qu'ils sont obtenus uniquement dans des cas où l'alcyne est un alcool propargylique engagé avec un chlorure benzylique.

Notre nouvelle réaction de couplage semble s'accomoder de variations structurales sur l'halogénure benzylique. Nous avons donc voulu explorer la diversité moléculaire qu'il est possible d'atteindre en introduisant des modifications à la fois au niveau de l'alcyne terminal et au niveau de l'halogénure benzylique en retenant l'alcool homopropargylique et le phénylacétylène, ces deux seuls alcynes ayant aboutit à des rendements corrects lors de ce couplage avec le bromure benzylique.

III.1.3.c : Variations au niveau des deux partenaires

Le passage à l'alcool homopropargylique est défavorable lorsque l'halogénure benzylique est substitué par un groupement électrodonneur (**Schéma III-34**). Dans tous les cas, l'halogénure benzylique est consommé sans qu'aucun produit n'ait été identifié.

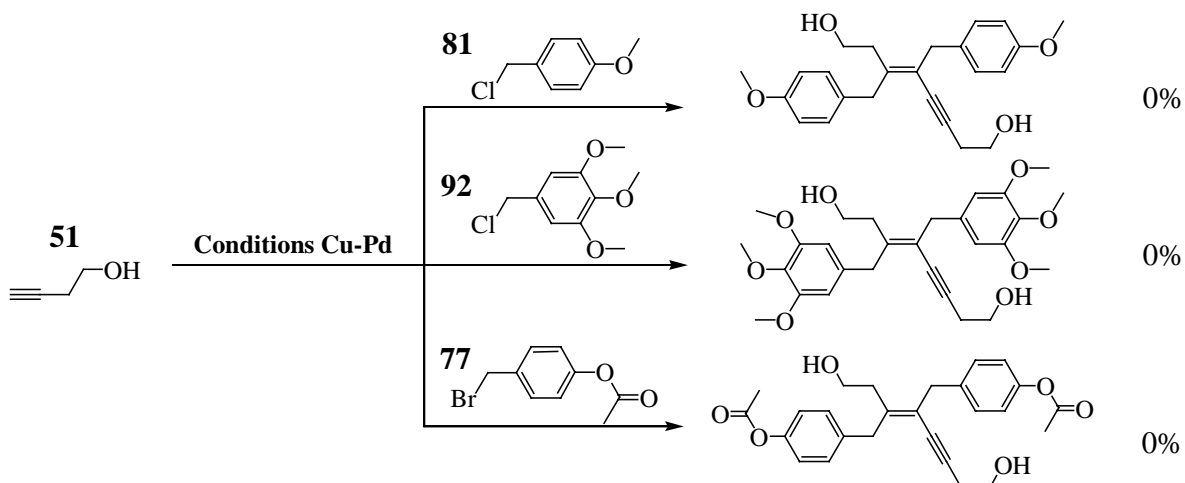


Schéma III-34

En revanche, lorsque le dérivé benzyle porte des substituants électroattracteurs, tels que *p*-fluoro (**93**), *p*-chloro (**80**), *o*-chloro (**72**) et *p*-cyano (**79**), l'alcool homopropargylique **51** réagit aussi bien voire mieux que l'alcool propargylique **13**, comme en témoigne la formation des quatre énynes supplémentaires **98** à **101** avec des rendement moyens (22 %) à excellents (90 %) (Schéma III-35).

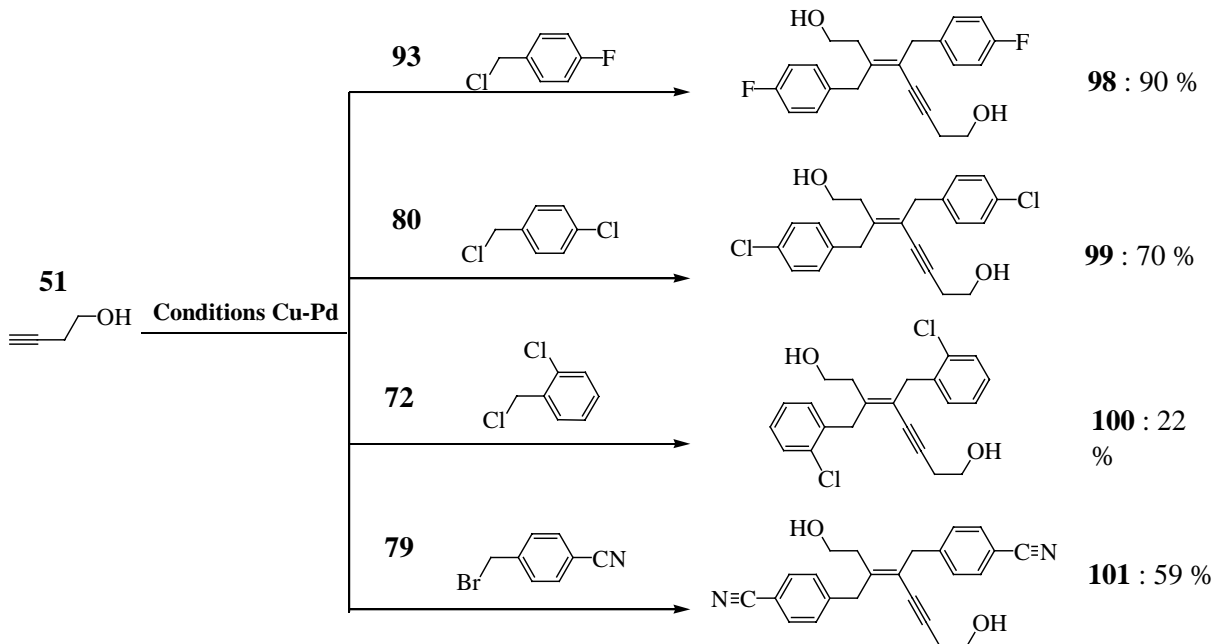


Schéma III-35

Ceci est surprenant car lors des couplages avec l'alcool propargylique, nous n'avions pas du tout observé une telle différence de réactivité entre les halogénures benzyliques portant des substituants électroattracteurs et ceux portant des substituants électrodonneurs.

Avec le phénylacétylène, nous avons également observé cette différence de réactivité entre halogénures benzyliques substitués par des groupes électrodonneurs et ceux substitués par des groupes électro-attracteurs. En effet, le phénylacétylène **61** ne permet pas d'obtenir les énynes correspondants lorsqu'on l'engage avec le chlorure de 4-méthoxybenzyle **81** ou avec le bromure de 4-acétoxybenzyle **77** (Schéma III-36) ; et pourtant, l'halogénure benzylique est entièrement consommé.

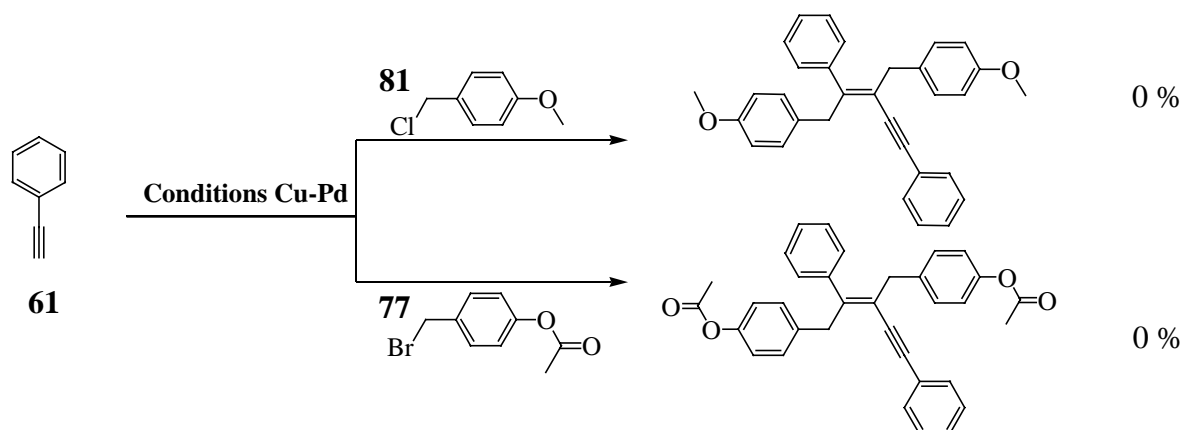


Schéma III-36

En revanche, avec les halogénures benzyliques substitués par des groupes électro-attracteurs tels que *p*-fluoro (**93**), *p*-chloro (**80**), *p*-cyano (**79**) ou *o*-chloro (**72**), la réaction avec le phénylacétylène **61** fournit les énynes **102** à **104** avec des rendements assez bons à très faibles (Schéma III-37). Cependant, dans le cas du chlorure de 2-chlorobenzyle **72**, la présence de traces d'ényne correspondant **105** est peut-être due à l'encombrement stérique.

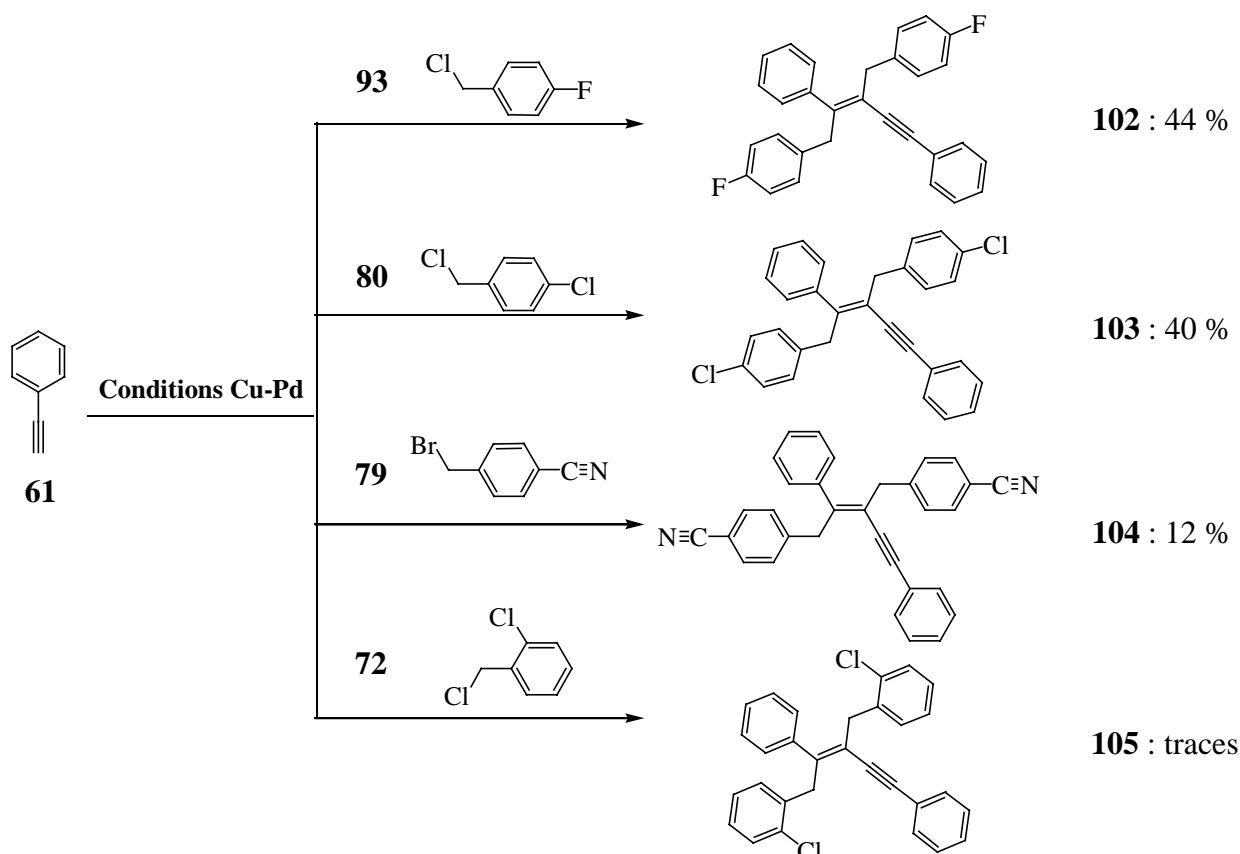


Schéma III-37

Pour clore cette étude, nous avons choisi le dérivé benzyle ayant donné le meilleur rendement, à savoir le chlorure de 4-fluorobenzyle **93** (90 % avec l'alcool homopropargylique **51**), pour vérifier si l'alcyne doit obligatoirement être activé. Après réaction de **93** avec l'heptyne **106**, l'ényne **107** est isolé avec un rendement de 43 %, soit 75 % par liaison formée (Schéma III-38).

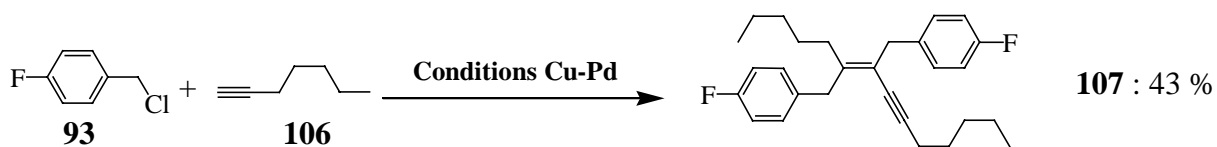


Schéma III-38 : Possibilité de réaction avec un alcyne non activé

Ce résultat réfute complètement l'hypothèse selon laquelle l'alcyne doit être activé pour réagir dans ces conditions et met à mal les hypothèses avancées dans le cas d'absence de réactivité de certains alcynes. Néanmoins, il est positif dans la mesure où il permet d'accéder à de nouveaux produits.

Malgré le fait que cette réaction soit dépendante du substrat, elle présente un intérêt synthétique important puisqu'elle permet la formation régio- et stéréo-sélective de trois liaisons

carbone-carbone en une seule étape. Dans un second temps, nous avons voulu comprendre le mécanisme réactionnel afin de rationaliser au mieux l'ensemble des faits expérimentaux et d'expliquer les raisons pour lesquelles certaines limitations sont observées.

III.1.4 : Étude du mécanisme réactionnel

Compte tenu que dans certains essais, sont isolées des traces d'alcyne **16** et que la structure de l'ényne **22** incorpore deux molécules d'alcyne terminal et deux molécules d'halogénure benzylique, nous avons émis l'hypothèse suivante :

- le phénylbutynol **16** serait formé intermédiairement dans le milieu selon le mécanisme classique du couplage de Sonogashira-Linstrumelle ;

- mais il serait ensuite engagé *in situ* dans une réaction de *syn*-benzyl-palladation puis dans un second couplage avec l'alcool propargylique pour aboutir à l'ényne **22**.

Le **Schéma III-39** montre comment, après un premier couplage classique de Sonogashira-Linstrumelle, un mécanisme possible faisant intervenir une séquence carbopalladation-couplage conduirait à l'énynediol **22**.

Selon le mécanisme du couplage de Sonogashira-Linstrumelle, le phénylbutynol **16** serait formé classiquement. Après réduction *in situ*, le complexe de Palladium (0) **108** subit une addition oxydante avec le bromure de benzyle. Le complexe $\text{PhCH}_2\text{Pd}^{\text{II}}\text{L}_n\text{Br}$ **109** ainsi formé réagit ensuite avec l'acétylure de cuivre obtenu *in situ* à partir de l'alcyne, du sel de cuivre et de la base, pour aboutir au complexe acétylénique **110** (via le complexe π -alcynyle **117a**). Par une étape d'élimination réductrice, ce dernier fournirait alors le phénylbutynol **16** et régènerait le complexe de palladium (0) **108**.

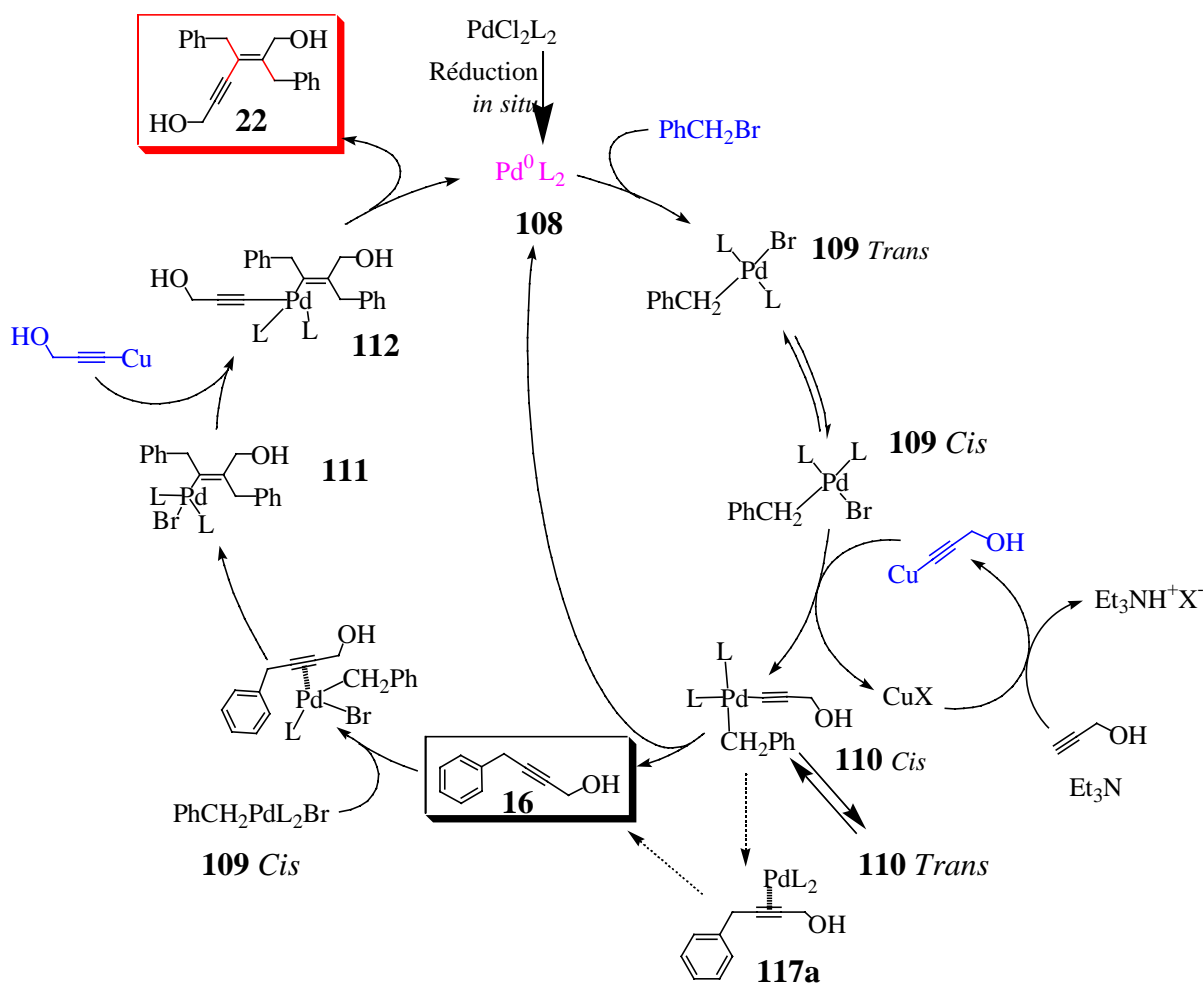


Schéma III-39 : Hypothèse de mécanisme pour la formation de l'énynediol 22

La séquence suivante, donnant l'énynediol **22** à partir de l'alcyne **16**, pourrait se dérouler comme suit :

Le phénylbutynol **16**, après un échange de ligands avec le complexe **109**, subirait une *syn*-benzylpalladation pour aboutir au complexe de type σ -vinylpalladium **111**. L'acétylure de cuivre réagirait sur cette entité pour former le complexe σ -vinyl- σ -alcynyl palladium **112** qui fournirait alors le composé **22** par élimination réductrice.

Ce mécanisme explique les faibles rendements en **16** dûs non pas à une absence de réactivité, mais au fait que l'alcyne **16** une fois formé entre en jeu dans d'autres processus. Ce mécanisme explique également la stéréochimie de l'énynediol obtenu puisque l'étape de carbopalladation s'effectue généralement de façon *syn*.^{258,259,260,261,262}

²⁵⁸ Trost, B. M.; Matsubara, S.; Caringi, J. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8745-8746.

²⁵⁹ Trost, B. M.; Sorum, M. T.; Chan, C.; Harms, A. E.; Rühler, G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 698-708.

En revanche, la réactivité particulière des halogénures benzyliques avec des alcynes terminaux soulève plusieurs questions auxquelles ce mécanisme n'apporte pas de réponse.

- Comment expliquer la différence de réactivité entre les halogénures benzyliques et les halogénures aromatiques ou vinyliques ?
- La benzylpalladation est-elle facilitée par la nature de l'alcyne **16** ou bien par la réactivité particulière des dérivés benzylpalladium ?
- Comment expliquer la régiosélectivité aboutissant à un unique isomère de l'ényne **22** ?
- Comment expliquer les trois structures différentes observées (énynes dont la double liaison est soit tri- soit tétra-substituée et dans un unique cas, un ène-diyne) ?
- Pourquoi l'ényne n'a pas été obtenu avec certains substrats?
- Est-il possible de piéger l'espèce σ -vinylpalladium **111** intermédiaire?

Pour tenter de répondre à ces questions, les expériences suivantes ont été réalisées.

En vue de comprendre pourquoi le complexe benzyl-palladium **109** effectue une carbopalladation sur l'alcyne **16**, nous avons tenté de réaliser au cours de ce processus, une benzylpalladation sur un autre alcyne. Dans ce but, nous avons choisi d'effectuer le couplage de l'alcool propargylique avec le bromure de benzyle en présence de 3-phénylpropynol **113** comme alcyne modèle. Une benzyl-palladation sur cet alcyne aboutirait à l'hexynediol **114** (**Schéma III-40**).

L'alcyne **113** peut être introduit de trois manières différentes dans le milieu réactionnel :

- il est présent dès le début de la réaction de couplage entre le bromure benzylique et l'alcool propargylique ;
- il est formé *in situ* préalablement à la réaction de couplage entre le bromure benzylique et l'alcool propargylique,
- il est formé *in situ* en même temps que la réaction de couplage entre le bromure benzylique et l'alcool propargylique.

²⁶⁰ Trost, B. M.; Mc Intosh, M. C.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3207-3210.

²⁶¹ Wu, M.-J.; Wei, L.-M.; Lin, C.-F.; Leou, S.-P.; Wei, L.-L.; *Tetrahedron* **2001**, 57, 7839-7844.

²⁶² Teply, F.; Stara, I. G.; Stary, I.; Kollarovic, A.; Sama, D.; Fiedler, P.; *Tetrahedron* **2002**, 58, 9007-9018.

Dans le premier cas, le 3-phénylpropynol introduit préalablement est récupéré inchangé à la fin de la réaction (95 %) (**Schéma III-40**). L'alcyne intermédiaire **16** a effectivement subi une carbopalladation puis que l'ényne **22** est obtenu avec un rendement de 50 %.

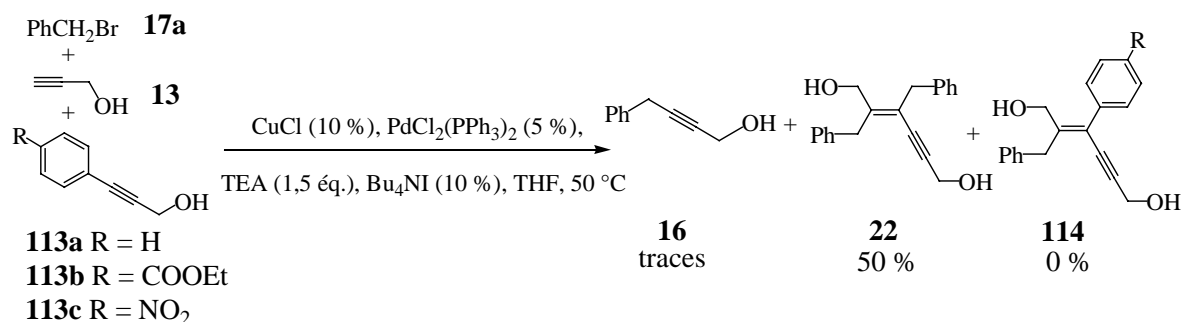


Schéma III-40 : Introduction directe de l'alcyne 113

L'hexynyldiol **114** n'est pas formé quelque soit la nature du substituant R en *para*. Ceci laisse supposer que, pour subir la benzylpalladation, l'alcyne **113** doit déjà être complexé au palladium. Nous avons alors effectué un essai en pré-formant le 3-phénylpropynol **113a** *in situ* avant d'ajouter le bromure de benzyle (**Schéma III-41**).

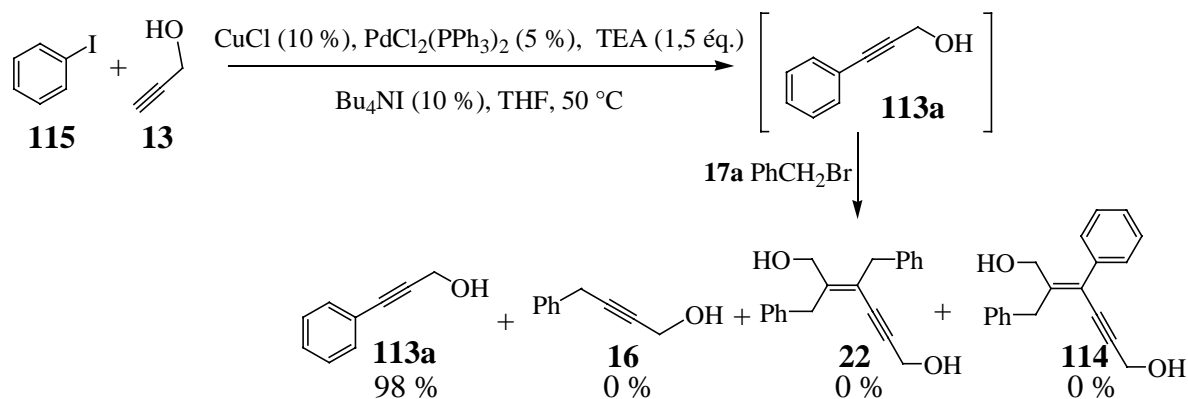


Schéma III-41 : Formation préalable *in situ* de l'alcyne 113a

Quand on effectue, dans les conditions Cu-Pd, la réaction de Sonogashira entre l'iodobenzène **115** et l'alcool propargylique **13** en excès, puis que l'on ajoute ensuite (une fois l'iodobenzène consommé) le bromure de benzyle **17a**, le 3-phénylpropynol **113a** est isolé avec un rendement de 98 %. Dans ces conditions, aucun autre produit attendu n'est isolé. A la fin de la première étape, il est possible que le catalyseur ne soit plus actif ou bien que tout l'alcyne ait été consommé par dimérisation. Afin de trancher, la même réaction a été effectuée en introduisant dès le début tous les réactifs (**Schéma III-42**).

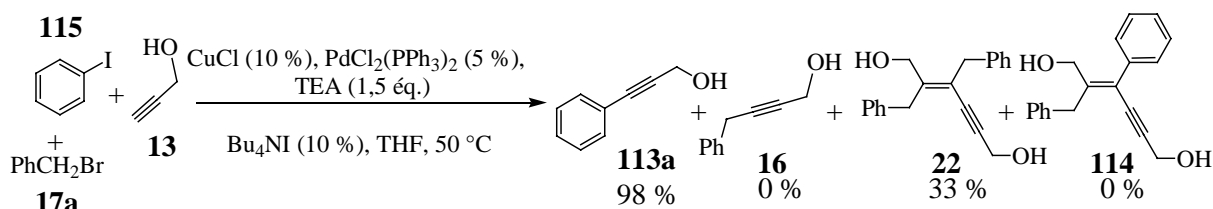
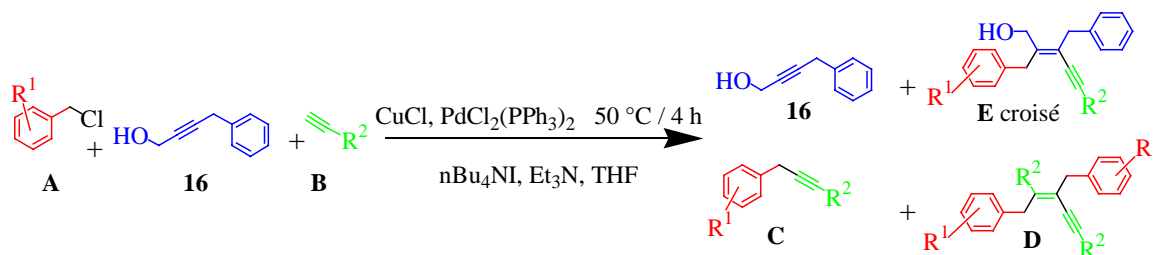


Schéma III-42 : Formation simultanée des alcynes 16 et 113a

Lorsque le 3-phénylpropynol **113a** est formé *in situ* et que le bromure de benzyle est présent dès le début de la réaction, on isole, après traitement, 98 % de 3-phénylpropynol **113a** et 33 % d'énynediol **22**. En revanche, aucun ényne croisé de structure **114** correspondant à la benzylpalladation sur l'alcyne **113a** n'est observé. Or dans ce cas, le catalyseur est forcément encore actif et il reste de l'alcool propargylique puisqu'on observe la formation de l'énynediol **22**. Ces résultats négatifs fournissent un indice intéressant : si les alcynes **113a** et **16** sont synthétisés selon des mécanismes analogues (vraisemblablement identiques), la possibilité d'une carbopalladation proviendrait de la nature de l'alcyne **16** et non de la réactivité du complexe σ -benzyl-palladium.

Il est possible d'introduire dans le milieu le phénylbutynol **16** et d'effectuer la réaction de couplage avec un dérivé benzylique substitué et/ou un autre alcyne. Ainsi, en faisant réagir le chlorure benzylique substitué **A** avec l'alcyne **B** en présence du phénylbutynol **16** (**Tableau III-2**), on obtiendrait alors d'une part l'alcyne **C** et l'ényne **D** (issus de la réaction entre **A** et **B**) et d'autre part l'ényne croisé **E** issu de la séquence benzylpalladation puis alcynylation de l'alcyne **16** introduit au début de la réaction.

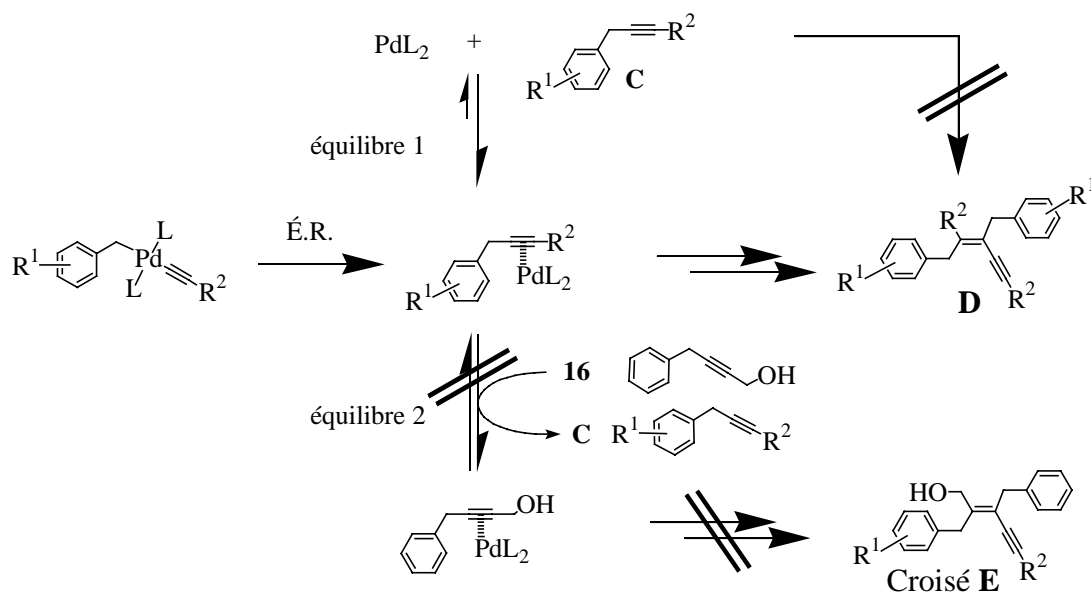
Tableau III-12 : Tentatives de réactions croisées



Entrée	R ¹	R ²	16 récupéré	Rdt C	Rdt D	Rdt Croisé E
1	<i>p</i> -OMe	CH ₂ OH	62 %	0 %	20 % ^a (= 87)	0 %
2	<i>p</i> -F	CH ₂ OH	61 %	0 %	65 % (= 95)	0 %
3	<i>p</i> -F	CH ₂ CH ₂ OH	61 %	0 %	30 % (= 98)	0 %
4	<i>p</i> -F	C ₆ H ₅	62 %	0 %	25 % (= 102)	0 %

a : lors de cet essai, nous avons également isolé 40 % d'ényne **16** dont la double liaison est trisubstituée analogue aux produits **46**, **96** et **97** (cf. Schéma III-33 ; page 133).

Quels que soient les groupes R¹ et R², l'énynediol croisé **E** n'est pas observé. Ces résultats négatifs fournissent un autre indice. En effet, on sait que l'alcyne **16** est susceptible de subir une étape de carbopalladation, donc lors de ces expériences, on peut penser que l'échange entre **16** et **C** en tant que ligands autour du palladium (équilibre 2, Schéma III-43) est impossible ou très lent.



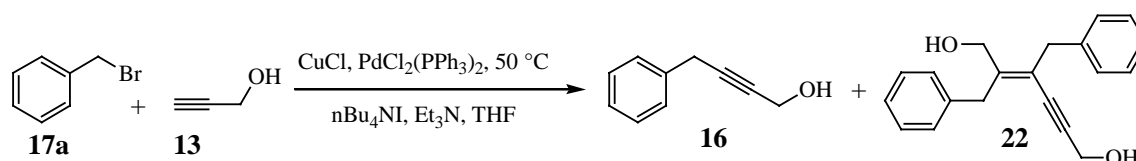
Or cela signifierait qu'une fois formé, l'aryl-alcyne non conjugué **C** reste fortement lié au palladium (équilibre 1 fortement déplacé) contrairement à la première hypothèse émise, dans laquelle le complexe **117a** libère le phénylbutynol **16** dans le milieu. (cf. **Schéma III-39**, page 138).

- Selon la première hypothèse où le benzyl-alcyne ne reste pas lié au palladium, il paraît logique que le benzyl-alcyne s'accumule dans le milieu, que sa concentration passe par un maximum puis diminue au fur et à mesure qu'il est consommé pour former l'ényne **22**.

- En revanche, si le benzyl-alcyne reste fortement lié au palladium jusqu'à subir une carbopalladation, il paraît logique que sa concentration dans le milieu reste faible tout au long de la réaction.

Nous avons donc tenté de mettre en évidence une éventuelle accumulation de **16** dans le milieu avant sa consommation ou au contraire une formation préférentielle de **22** tout au long de la réaction. Le **Tableau III-13** présente cinq réactions effectuées dans des conditions identiques et arrêtées à des temps différents.

Tableau III-13 : Évolution du rapport 22/16 en fonction du temps



Entrée	Temps	Taux de conversion ^a	Rapport 22 / 16 ^a
1	15 minutes	75 %	88 / 12
2	30 minutes	90 %	87 / 13
3	1 heure	90 %	87 / 13
4	2 heures	95 %	88 / 12
5	3 heures	100 %	> 95 / 5

^a déterminé par RMN ¹H du brut réactionnel.

Le rapport **22/16** est remarquablement constant au cours de la réaction et l'ényne **22** est fortement majoritaire dès le début de la réaction. Il ne s'agit donc probablement pas d'un mécanisme dans lequel le complexe **117a** libère le benzyl-alcyne dans le milieu comme proposé

au **Schéma III-39**, page 138. Au contraire, il faut envisager un mécanisme selon lequel le benzyl-alcyne reste lié au palladium jusqu'à ce que la benzylpalladation ait lieu.

Pour que le phénylbutynol **16** reste lié au palladium, il faut une liaison entre le palladium et le benzyl-alcyne plus forte que dans le cas d'un alcyne quelconque. En plus de la liaison π -alcynyle, le cycle aromatique pourrait intervenir dans une liaison de type π -aryl-palladium (**Schéma III-44**). Des complexes aryl-palladium ont déjà été décrits.^{263,264,265} Une telle liaison de type aryl-palladium étant géométriquement impossible dans le cas d'un aryl-alcyne conjugué, la différence de réactivité entre les halogénures aromatiques et benzyliques pourrait alors s'expliquer.

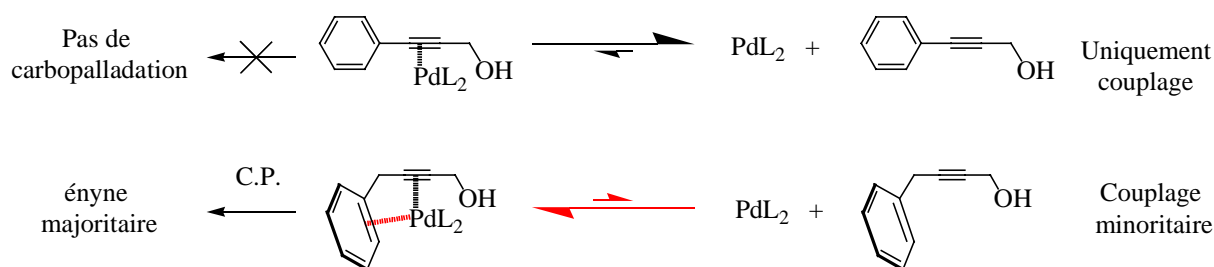


Schéma III-44 : Possibilité de liaison aryl-palladium

Cette hypothèse permet :

- d'une part, d'expliquer la formation préférentielle de l'ényne **22** plutôt que de l'alcyne **16** ;
- d'autre part, de comprendre la régiosélectivité de la benzyl-palladation. En effet, le palladium étant lié du côté du benzyle, les deux carbones sp ne sont plus équivalents.

Toutes ces considérations nous ont conduits à proposer le mécanisme suivant selon lequel l'alcyne **16** n'est pas libéré dans le milieu (**Schéma III-45**) :

Après réduction *in situ*, le complexe PdL_2 subit une addition oxydante, un échange de ligand puis une élimination réductrice pour aboutir au complexe **117b**. Celui-ci ne libère pas le phénylbutynol **16** dans le milieu et subit alors une deuxième addition oxydante. La triple liaison du complexe **118** subit ensuite une benzyl-palladation pour aboutir au σ -vinyl- π -aryl-palladium **119**. Après un échange de ligand avec l'acétylure de cuivre puis une élimination réductrice, l'ényne **22** est libéré et le complexe PdL_2 est régénéré.

²⁶³ Liu, C.-H.; Li, C.-S.; Cheng, C.-H.; *Organometallics* **1994**, *13*, 18-20.

²⁶⁴ Gorlov, M.; Fischer, A.; Kloo, L.; *Inorganica Chimica Acta* **2003**, *350*, 449-454.

²⁶⁵ Hii, K. K.; Claridge, T. D. W.; Giernoth, R.; Brown, J. M.; *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 983-988.

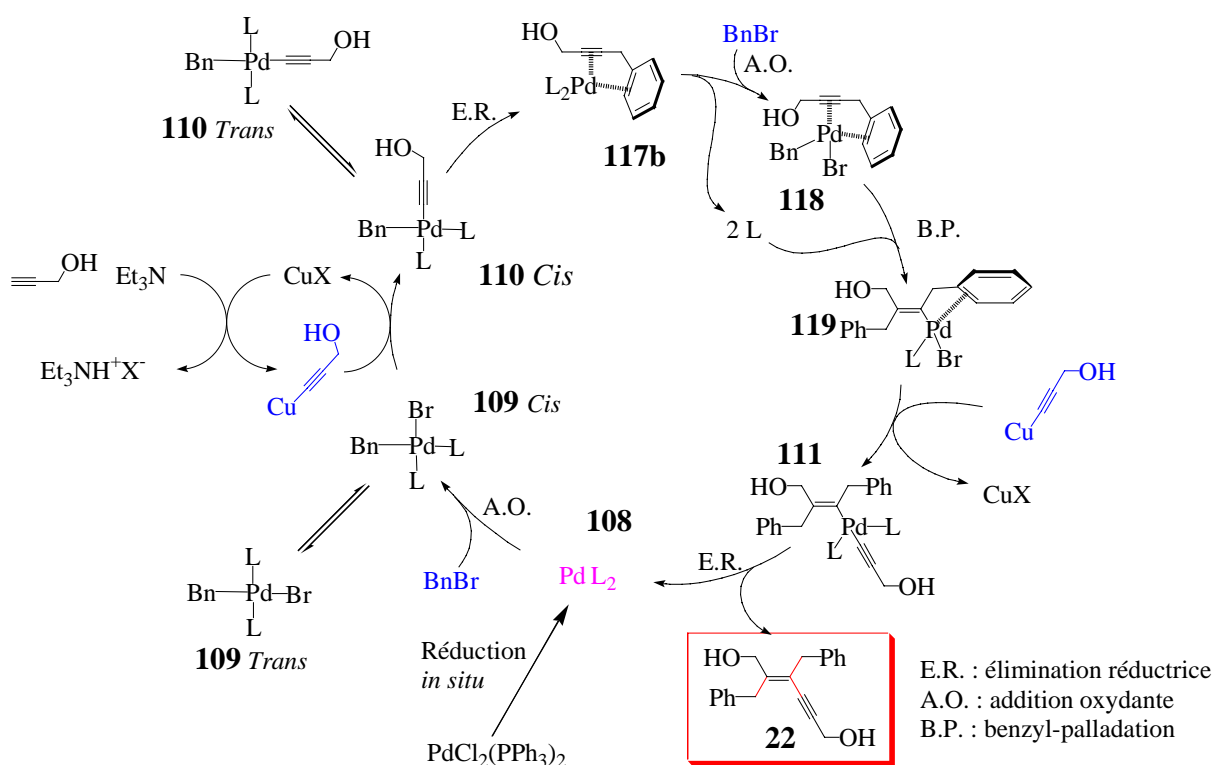


Schéma III-45 : Proposition de mécanisme pour la formation de l'ényne **22**

A la lumière de ce mécanisme, on comprend parfaitement la formation préférentielle de l'énynediol **22** par rapport au phénylbutynol **16**, la régio- et la stéréochimie de **22** ainsi que la différence de réactivité avec un halogénure aromatique. De plus, il est cohérent avec les différents résultats obtenus :

- le passage du complexe **117b** au complexe **118** nécessite la substitution des deux ligands phosphine, ce qui est défavorisée par la présence d'un ligand phosphine bidentate. Ceci explique pourquoi les phosphines bidentates ne permettent pas l'obtention de **22** et ont tendance à favoriser la formation du phénylbutynol **16** ;
- les rendements plus faibles voire nuls obtenus dans certains cas (substituant électrodonneur sur le cycle ou dérivés hétéro-aromatiques) s'expliquent probablement par l'incapacité du cycle aromatique à former une liaison de type π -aryl-palladium.

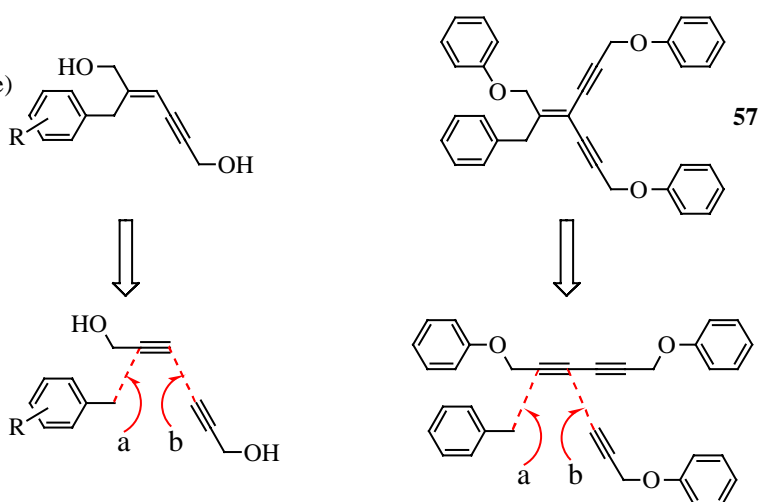
En revanche, ce mécanisme ne prévoit pas la formation des autres structures observées **46**, **96**, **97**, **116** et **57** (Schéma III-46).

46 (R = H)

96 (R = *m,m,p* tri-OMe)

97 (R = *p*-F)

116 (R = *p*-OMe)



a : benzyl-palladation. b : couplage

Schéma III-46 : Origine probable des produits **46**, **96**, **97**, **116** et **57**

L'analyse de leurs structures montre qu'elles pourraient provenir de la séquence benzyl-palladation couplage, respectivement sur l'alcool propargylique pour **46**, **96**, **97** et **116**, et sur le diyne symétrique (lui-même issu d'un homocouplage de l'alcyne) pour **57**.

Pour les composés **46**, **96**, **97** et **116**, le mécanisme mis en œuvre est vraisemblablement le suivant (Schéma III-47). Le complexe de palladium (0) **108** réagit avec le chlorure benzylique pour aboutir, après une addition oxydante, au complexe **120**, qui réagit, non pas avec un acétylure de cuivre, mais avec l'alcool propargylique lui-même. Après échange de ligand, le complexe **121** évolue *via* une *syn*-benzyl-palladation pour donner le σ -vinyl-palladium **122**. Ce dernier réagit avec l'acétylure cuivreux formé *in situ* pour générer le complexe **123** qui subit alors une élimination réductrice libérant l'ényne **46**.

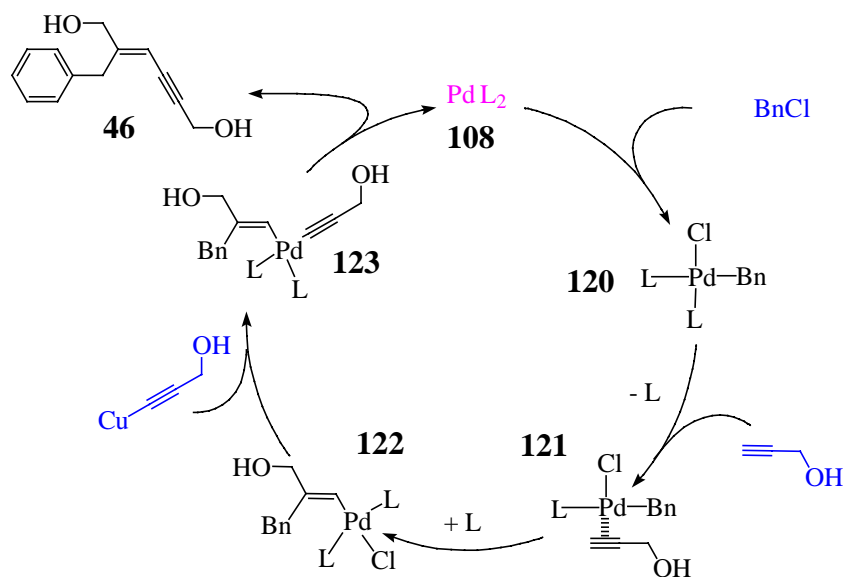


Schéma III-47 : Proposition de mécanisme pour la formation de 46

Les produits ainsi obtenus présentent également une structure originale et potentiellement intéressante. Une optimisation des conditions permettrait probablement de favoriser ces ényne par rapport à ceux dont la double liaison est tétrasubstituée, ce qui offrirait encore un nouvel outil synthétique. Cependant, s'il est connu que les alcools propargyliques sont plus susceptibles de subir une carbopalladation que les autres alcynes,²⁶⁰ ce mécanisme n'explique pas pourquoi cette réactivité n'est pas observée avec des halogénures aromatiques.

Dans le cas de l'ène-diyne **57**, le mécanisme doit tenir compte dans un premier temps de la formation du diyne symétrique. Il est connu que, dans la réaction de Sonogashira-Linstrumelle, la réduction *in situ* du complexe de palladium peut justement s'effectuer *via* l'homocouplage de l'alkyne en excès.²⁰¹ Il est donc légitime de proposer un mécanisme débutant par cet homocouplage et poursuivant par une séquence benzyl-palladation couplage (**Schéma III-48**) :

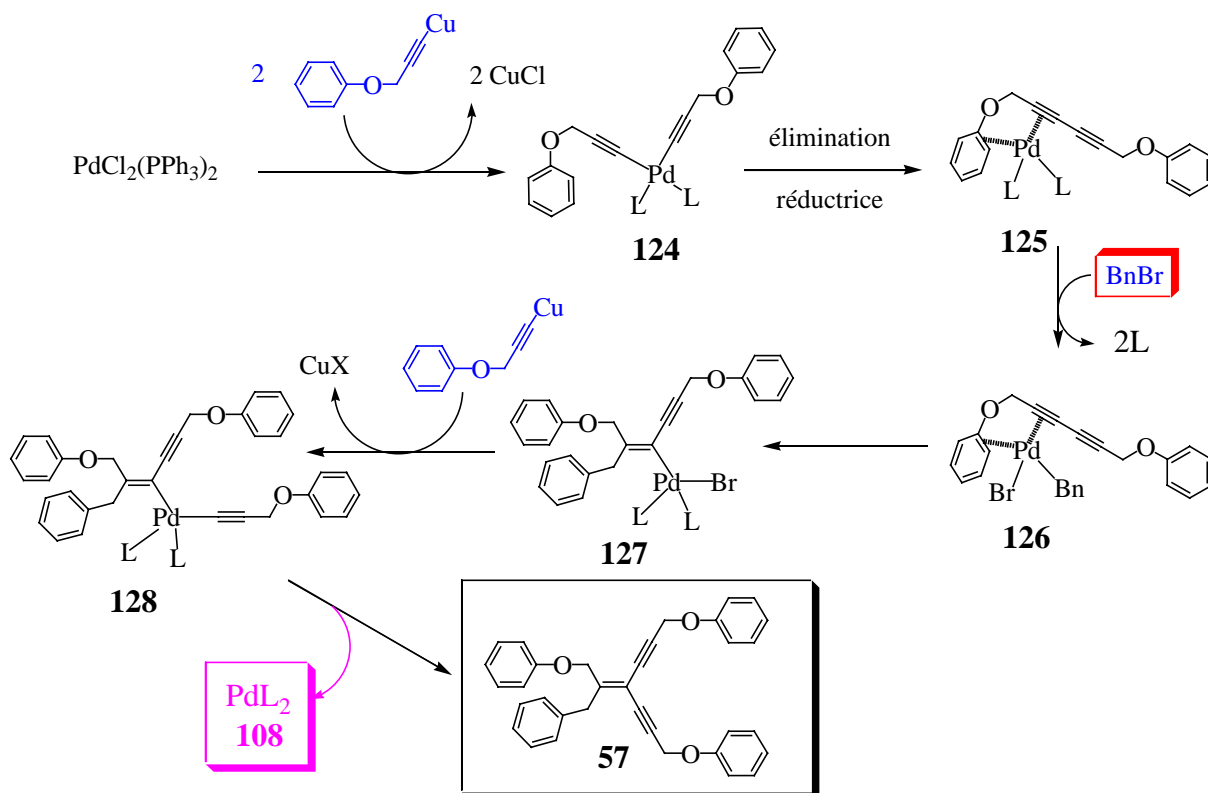


Schéma III-48 : Proposition de mécanisme pour la formation de l'enediène 57

Le complexe de palladium $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ réagit avec deux équivalents d'acétylure de cuivre pour donner le bis-acétylure de palladium **124**. Celui-ci génère alors, *via* une étape d'élimination réductrice, le complexe **125** dans lequel le palladium peut également être lié à la fois à une triple liaison et à un cycle aromatique. Cette possibilité permet une fois de plus d'expliquer que le diyne n'est pas libéré dans le milieu mais continue d'évoluer *via* une addition oxydante pour aboutir au complexe **126**. Par une étape de *syn*-benzylpalladation, ce dernier génère le complexe **127**. Celui-ci réagit avec un troisième équivalent d'acétylure de cuivre pour aboutir au complexe vinyl-palladium **128** qui peut alors générer, par une étape d'élimination réductrice, l'ène-diyne **57** et le complexe PdL_2 **108**. Ce dernier peut alors entamer un cycle catalytique. Contrairement aux autres énynes, **57** n'est pas issu d'un mécanisme catalytique puisque sa formation nécessite la réduction d'un équivalent du complexe $\text{Pd}^{\text{II}}\text{Cl}_2(\text{PPh}_3)_2$ en complexe $\text{Pd}^{(0)}\text{L}_2$. On doit donc calculer le rendement par rapport au palladium (II) qui est l'élément limitant dans ces conditions (40 % par rapport au palladium contre 2 % par rapport à l'éther propargylique). Remarquons que l'utilisation de $\text{Pd}^{(0)}(\text{PPh}_3)_4$ ne nous aurait pas permis d'isoler cette structure. En utilisant une quantité stœchiométrique de palladium (II), ou un réactif

capable de ré-oxyder le palladium, le rendement en ène-diyne **57** pourrait certainement être amélioré.

Ce processus doit plutôt être considéré comme une réduction *in situ* préalable du palladium avant que ne commence le cycle catalytique proprement dit. La réduction du palladium grâce à la formation d'un produit de type Cadiot a déjà été décrit dans la littérature. Cependant, il est intéressant de noter que dans les autres cas de notre étude, on observe parfois la formation du diyne de type Cadiot mais pas de produit de type ène-diyne comme celui-ci. Nous pensons que cette exception est un argument supplémentaire en faveur du mécanisme proposé pour la formation de l'ényne **22** (Schéma III-45). En effet, dans les deux cas, une complexation de type π -aryl-palladium permet d'expliquer la différence de réactivité entre les substrats portant un groupement phényle et ceux n'en portant pas. Par analogie avec l'ényne **22**, une telle complexation nous faisait attendre la régiosélectivité opposée à celle du produit obtenu (Schéma III-49).

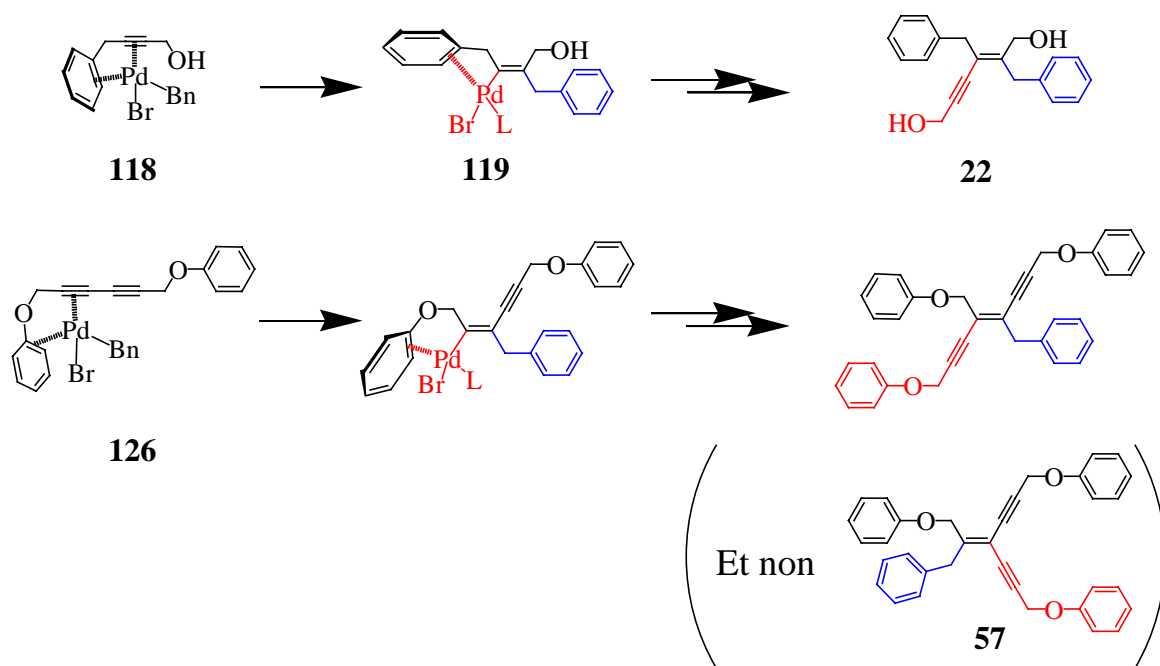
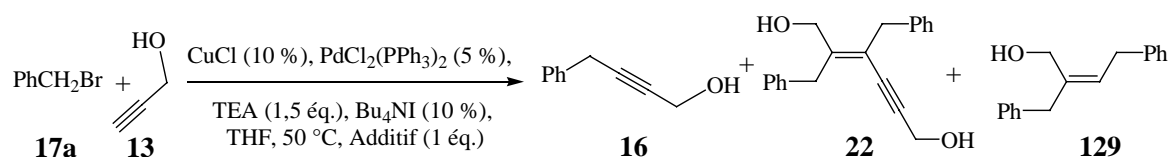


Schéma III-49 : Régi chimie attendue pour l'ènediène **57**

Cependant, dans le complexe **118**, le cycle aromatique se trouve en position propargylique alors que dans le complexe **126**, il y a un chaînon supplémentaire (l'atome d'oxygène) entre le cycle aromatique et la triple liaison. Il est possible que cette différence suffise pour induire un changement radical de comportement de l'intermédiaire π -aryl-palladium.

Un faisceau convergent de résultats est en faveur du mécanisme proposé au **Schéma III-45** mais il n'existe aucune preuve directe pour l'instant. Afin de valider le mécanisme proposé, nous avons tenté de mettre en évidence la présence d'un des intermédiaires réactionnels. Pour cela, nous avons envisagé d'introduire un formiate d'ammonium ou de sodium dans le milieu réactionnel. En effet, les formiates sont susceptibles de réagir avec une entité σ -vinyl-palladium,²⁶⁶ ce qui donnerait le composé **129** (**Tableau III-14**).

Tableau III-14 : Tentatives pour piéger un intermédiaire σ -vinyl-palladium



Entrée	Additif	Rdt en 16	Rdt en 22	Rdt en 129
1	HCOONH ₄	0 %	0 %	0 %
2	HCOONa	0 %	0 %	0 %

Dans les deux cas, le composé **129** n'a pas été isolé. Pire, les composés **16** et **22** ne se sont pas formés dans ces conditions. Aussi, nous n'avons pas poursuivi dans cette voie.

En raison des limitations observées dans les conditions de Sonogashira, il nous a paru intéressant d'étudier la formation de l'ényne **22** dans d'autres conditions, toujours dans le cadre d'une catalyse par un complexe de palladium.

III.1.5 : Autres conditions de couplage

Comme nous l'avons précisé lors du rappel bibliographique sur le couplage de Sonogashira (page 104), de nombreuses variantes ont été développées autour de cette réaction. Il nous a semblé judicieux de tester d'autres conditions de couplage pour vérifier si l'obtention des énynes était spécifique de nos conditions ou bien relativement générales. Parmi les variantes décrites, nous avons retenu celles qui ne nécessitent pas l'utilisation de sel de cuivre et/ou d'amine, ainsi que celles effectuées en phase hétérogène en l'absence d'amine et de solvant. Rappelons que dans nos conditions développées précédemment, la présence d'un sel de cuivre est indispensable.

²⁶⁶ Cacchi, S. J. *Organomet. Chem.* **1999**, 576, 42-64.

- En l'absence de sel de cuivre

Dans les conditions de Crisp (**Schéma III-50**), l'utilisation de triéthylamine et de DBU en présence de chlorure de zinc, de chlorure de sodium, et de tétrakis(triphénylphosphine)palladium dans le DMSO comme solvant permet d'effectuer le couplage entre le *para*-bromoanisole et l'hexyne.

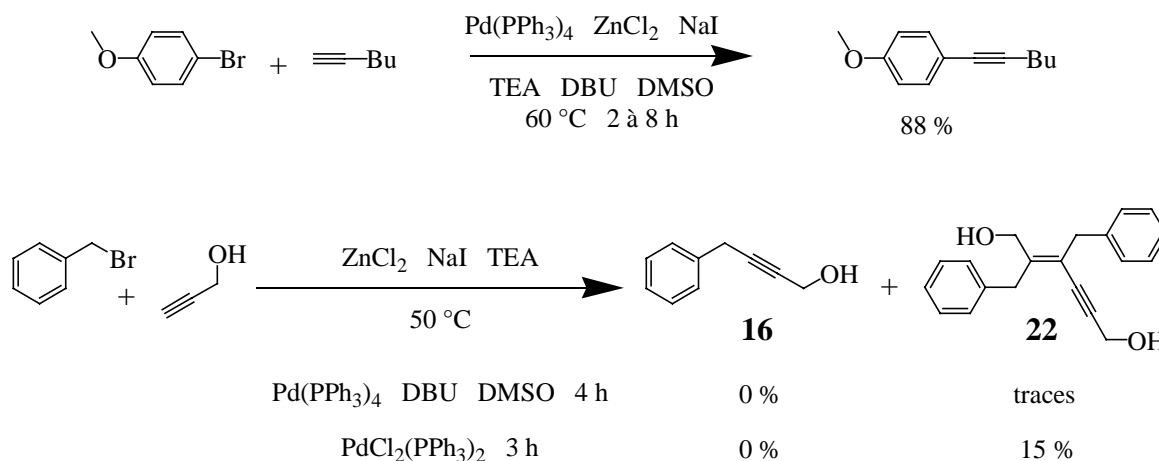


Schéma III-50 : Formation de 22 dans les conditions de Crisp

Dans les mêmes conditions, la réaction mettant en jeu le bromure de benzyle et l'alcool propargylique ne donne ni l'alkyne **16** ni l'ényne **22** bien que des traces de ce dernier aient été détectées par RMN ¹H du brut réactionnel. En utilisant le chlorure de zinc comme co-catalyseur en présence d'iodure de sodium, il est cependant possible d'isoler 15 % d'ényne **22** à condition d'opérer dans la triéthylamine comme solvant et en présence de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium au lieu du tétrakis(triphénylphosphine)palladium.

Dans les conditions décrites par Fukuyama,²³¹ c'est à dire dans l'hexafluorophosphate de 1-butyl-3-méthyl imidazolium ([BMIm][PF₆]) comme solvant en présence de chlorure de palladium bis(diphénylphosphine) et de di-isopropylamine, le couplage entre l'iodobenzène et le phénylacétylène permet d'isoler 95 % de diphenylacétylène (**Schéma III-51**). Dans ces conditions, aucune réaction ne se produit entre le bromure de benzyle et l'alcool propargylique. Dans le [BMIm][PF₆] comme solvant, l'utilisation de triéthylamine et d'iodure de tétrabutylammonium en présence de chlorure de cuivre et de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium ne permet pas non plus la formation de l'alkyne **16** de l'ényne **22**.

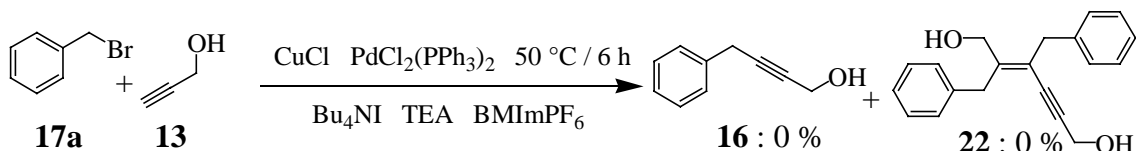
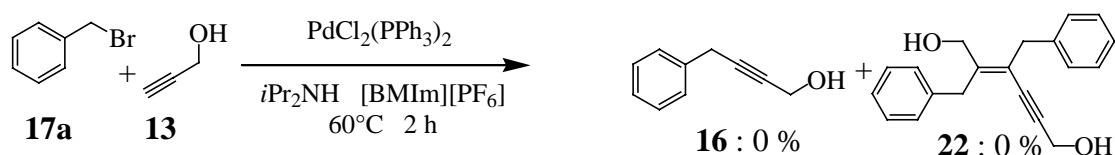
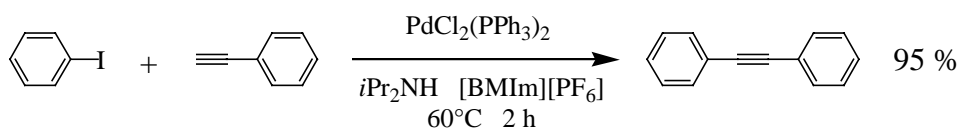


Schéma III-51 : Sonogashira en milieu liquide ionique

Mori décrit un couplage entre un iodure aromatique et un alcyne terminal avec des rendements excellents,²¹⁵ à la fois en l'absence de cuivre et d'amine mais en présence de fluorure de tétrabutylammonium ou d'oxyde d'argent (**Schéma III-52**). Dans ces conditions, l'oxyde d'argent se comporte comme un bien meilleur activateur que le TBAF pour effectuer le couplage entre le bromure de benzyle et l'alcool propargylique (70 % contre 23 %).

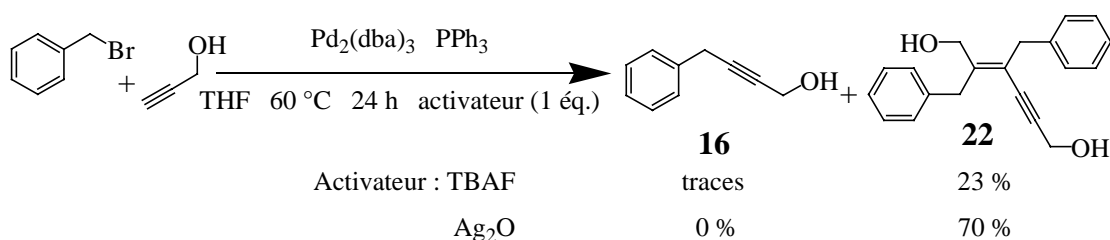
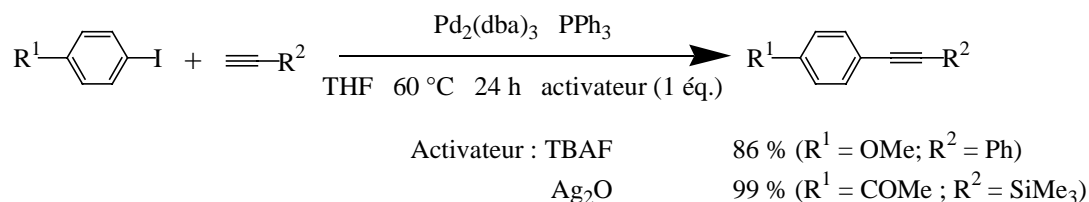


Schéma III-52 : Conditions de Mori

- En présence d'un sel de cuivre

Deux essais ont été effectués en l'absence de solvant sous chauffage classique. Nous avons été surpris de constater que le phénylacétylène ne conduit à aucune réaction en phase hétérogène en présence de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ alors que l'alcool propargylique donne l'ényne **22** avec 45 % de rendement.

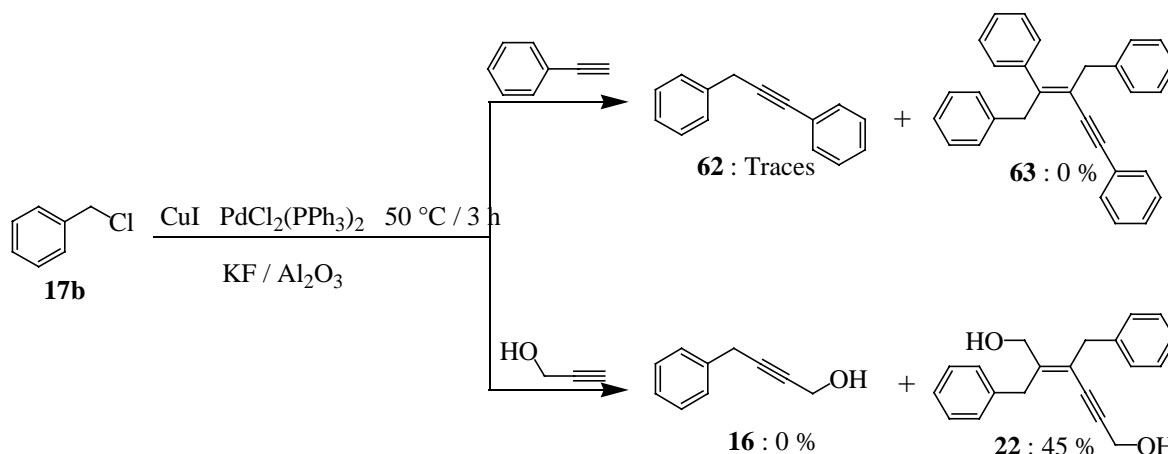


Schéma III-53 : En phase hétérogène

Sur alumine en présence de fluorure de potassium, le chauffage micro-onde permet également de générer l'ényne **22** mais avec un rendement de seulement 29 %.

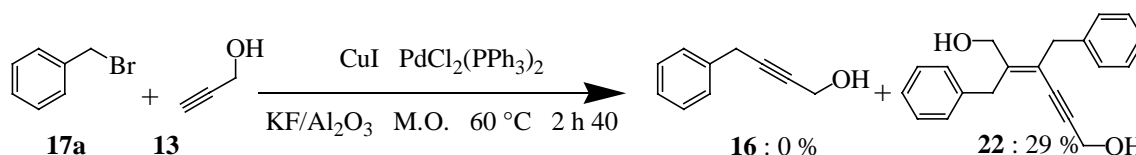


Schéma III-54 : En phase hétérogène sous micro-ondes

Notre réaction semble donc assez générale. Les rendements sont relativement modestes (excepté dans le cas de l'oxyde d'argent), mais ils n'ont pas été optimisés pour les substrats benzyliques et nous pouvons espérer que les nombreuses variantes permettront de lever certaines des limitations rencontrées. Nous proposons un nouvel outil synthétique capable de générer en une seule étape un squelette carboné original selon une réaction quatre composants faisant intervenir un acétylure de cuivre formé *in situ*. Parmi les nombreux paramètres, cette étude a mis en évidence que la présence d'un co-catalyseur était indispensable. Les sels de cuivres sont les plus efficaces mais l'iodure d'argent est également intéressant (Tableau III-10, page 122). Dans ce cas, par analogie avec le mécanisme de Sonogashira, nous pensons qu'il se forme *in situ* un

acétylure d'argent. Ceci nous a logiquement amené à nous interroger sur l'influence de l'acétyure métallique sur le cours de la réaction. Le paragraphe suivant présente les essais préliminaires effectués en ce sens.

III.1.6 : Co-catalyse par des métaux autres que le cuivre

Notre interrogation quant à la nature du métal de l'acétylure est d'autant plus justifiée qu'au cours de notre travail, est paru un article de Sarandeses¹⁶³ décrivant le couplage, en présence de PdCl₂(dppf), entre le bromure propargylique et des dérivés triacétylures d'indium préformés à partir du phénylacétylène ou du triméthylsilylacétylène (**Schéma III-55**). Dans ces conditions, le benzylalcyne se forme avec d'excellents rendements sans traces d'ényne.

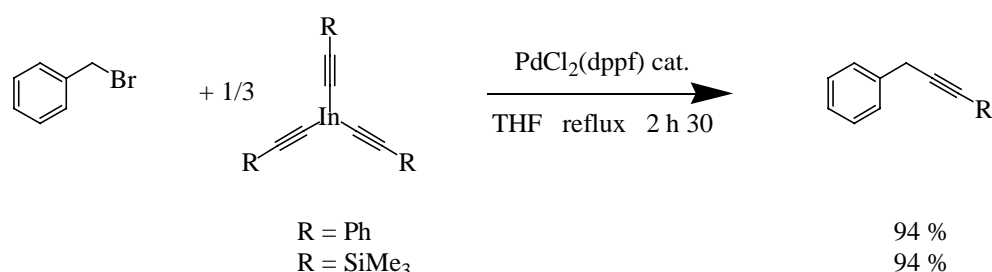


Schéma III-55 : Réactivité des acétylures d'indium

Bien que la réaction requiert la préparation préalable du triacétylure d'indium, les résultats montrent d'une part qu'il est possible de former le motif benzylalcyne initialement visé et d'autre part que la nature du métal présent au niveau de l'acétylure est déterminant pour le cours de la réaction. Nous avons donc vérifié si des acétylures d'autres métaux que le cuivre, l'argent ou l'indium, pouvaient jouer le même rôle ou bien orienter la réaction vers des structures encore différentes.

Parmi les divers composés acétylures métalliques (Al, B, Zn, Zr, Si, Sn, Mn...) susceptibles de subir des réactions de couplage carbone-carbone, nous avons retenu les dérivés organométalliques de l'étain car le couplage peut alors être réalisé en conditions neutres, élargissant le champs réactionnel aux substrats sensibles aux bases.

Le premier essai a été effectué dans les conditions de Stille entre le bromure de benzyle et le (tributylstannanyl)propynol **130**. Ce dernier est formé classiquement par l'action du butyllithium puis du chlorure de tributylétain sur l'alcool propargylique. Dans la NMP à 50 °C en

présence de tétrakis(triphénylphosphine)palladium, sont isolés 20 % de phénylbutynol **16** et 17 % d'ényne **22** (Schéma III-56).

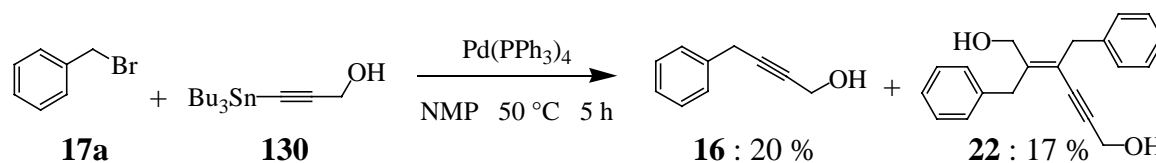


Schéma III-56 : Conditions de Stille

Ce résultat semble doublement intéressant :

- d'une part la neutralité du milieu réactionnel peut être un atout pour surmonter les limitations rencontrées lors de la formation des énynes dans les conditions Cu-Pd ;
- d'autre part, la présence simultanée de l'alcyne **16** et de l'ényne **22** laisse penser qu'en ajustant les conditions expérimentales, on pourrait obtenir exclusivement l'un ou l'autre des deux.

C'est pourquoi la réactivité des acétylures d'étain a été étudiée ; les résultats sont décrits au paragraphe suivant.

III.2 : Couplage réalisé dans les conditions de Stille

Nous commencerons par un rappel bibliographique succinct.

Les premiers couplages palladocatalysés de dérivés stannylés ont été rapportés en 1977 par Kosugi, Shimizu et Migita²⁶⁷. Depuis, cette réaction a été très étudiée²⁶⁸ à la fois d'un point de vue synthétique et d'un point de vue mécanistique, notamment par Stille²⁶⁹ et par Amatore et Jutand.^{270,271,272,273} Le Schéma III-57 représente le mécanisme de ce couplage :

²⁶⁷ Kosugi, M.; Shimizu, Y.; Migita, T.; *Chem. Lett.* **1977**, 1423.

²⁶⁸ Pour une revue voir : Espinet, P.; Echavarren, A. M.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 4704-4734.

²⁶⁹ Stille, J. K.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508-524.

²⁷⁰ Amatore, C.; Bucaille, A.; Fuxa, A.; Jutand, A.; Meyer, G.; Ndedi Ntepe, A.; *Chem. Eur. J.*; **2001**, *7*, 2134-2142.

²⁷¹ Amatore, C.; Bahsoun, A. A.; Jutand, A.; Meyer, G.; Ndedi Ntepe, A.; Ricard, L.; *J. Am. Chem. Soc.*; **2003**, *125*, 4212-4222.

²⁷² Jutand, A.; *Eur. J. Inorg. Chem.*; **2003**, 2017-2040.

²⁷³ Jutand, A.; *Appl. Organometal. Chem.*; **2004**, *18*, 574-582.

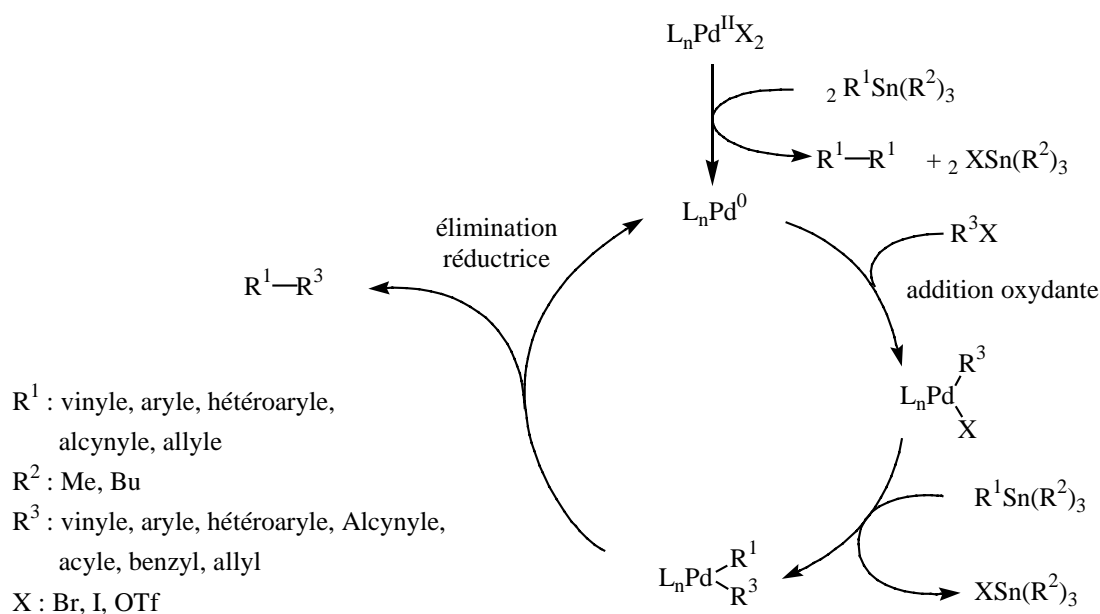


Schéma III-57 : Mécanisme du couplage de Stille

Comme dans le cas du couplage de Sonogashira, le complexe de palladium (0) qui peut être formé *in situ* par homocouplage de l'organométallique, subit une addition oxydante par l'électrophile, puis par un échange de ligand aboutit au complexe $L_nR^1PdR^3$. Ce dernier donne alors le produit de couplage par une élimination réductrice, ce qui régénère le complexe de palladium (0).

Contrairement à la majorité des organométalliques, les stannanes peuvent être isolés et conservés car ils sont relativement stables à l'air et à l'humidité. De plus, ils présentent l'avantage de pouvoir s'affranchir d'éventuelles réactions de protection/déprotection grâce à leur absence de réactivité (en l'absence de catalyseur) avec la plupart des fonctions organiques. Les conditions initialement décrites étant toutefois relativement drastiques ($T > 100\text{ }^\circ\text{C}$), de nombreux travaux ont été effectués dans le but d'étendre les possibilités de ce couplage. Les variantes portent sur la nature des différents substrats, ainsi que sur l'ajout de co-catalyseurs ou d'additifs.

III.2.1.a : Variantes au niveau du stannane

Les alkylstannanes peuvent éventuellement être couplés mais les réactions nécessitent un temps plus long et une température élevée.^{269,274} C'est pourquoi les groupes méthyle et butyle sont très souvent utilisés comme groupes non transférables sur l'étain. Il est cependant possible

²⁷⁴ Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992-4998.

d'envisager les halogènes comme groupes non transférables.²⁷⁵ Les résidus transférables sont classiquement de type aryle²⁷⁶, hétéro-aryle^{277,278}, vinyle²⁷⁹ ou alcynyle.²⁸⁰ Les benzyl stannanes peuvent aussi être utilisés dans ce couplage.²⁸¹ Les allyl-stannanes²⁶⁹ peuvent également être couplés, mais sont rarement utilisés pour deux raisons :

- d'une part ils réagissent soit en position α , soit en position γ , aboutissant plus souvent à un mélange de régio-isomères ;

- d'autre part, la double liaison a tendance à migrer en position conjuguée après le couplage.

III.2.1.b : Variantes au niveau de l'électrophile

Elles ont pour objectif de s'affranchir des dérivés iodés souvent chers ou difficiles à préparer. À part les iodures et les bromures²⁷⁴ aromatiques, hétéro-aromatiques^{277,278,282} et vinyliques,^{279,283,284} il est possible de faire réagir des triflates aromatiques et même des chlorures hétéro-aromatiques activés²⁸⁵. Dans le cas des triflates, il est nécessaire d'utiliser un solvant très polaire ou d'ajouter du chlorure de lithium²⁸⁶. D'autres groupes partants moins classiques ont été étudiés : les mésylates,²⁸⁷ les tosylates,²⁸⁸ les fluorosulfonates²⁸⁹ et les diazoniums²⁹⁰.

L'électrophile lui-même a également été l'objet de nombreuses études. Les organostannanes réagissent non seulement avec des électrophiles insaturés classiques (aryle, hétéroaryles, vinyles et alcynyles), mais également avec des électrophiles de type chlorure d'acyle²⁹¹, bromures allyliques²⁹², acétates²⁹³ ou phosphates²⁹⁴ allyliques, et même avec des halogénures d'alkyle. Les halogénures d'alkyle ne peuvent habituellement pas réagir dans les réactions palladocatalysés

²⁷⁵ Echavarren, A. M.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 3962-3965.

²⁷⁶ Farina, V.; Krishnan, B.; Marshall, D. R.; Roth, G. P.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5434-5444.

²⁷⁷ Dondoni, A.; Fogagnolo, M.; Medici, A.; Negrini, E.; *Synthesis* **1987**, 185-186.

²⁷⁸ Kelly, T. R.; Jagoe, C. T.; Gu, Z.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4263-4266.

²⁷⁹ Stille, J. K.; Groh, B. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 813-817.

²⁸⁰ Stille, J. K.; Simpson, J. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2138-2152.

²⁸¹ Labadie, J. W.; Stille, J. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6129-6137.

²⁸² Bailey, T. R.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4407-4410.

²⁸³ Peet, W. G.; Tam, W.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 853-854.

²⁸⁴ Kobayashi, Y. K., N.; Shimazaki, T.; Sato, F.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6297-6300.

²⁸⁵ Rocca, P. Marsais, F.; Godard, A.; Quéguiner, G.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2937.

²⁸⁶ Scott, W. J.; Stille, J. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3033-3040.

²⁸⁷ Hettrick, C. M.; Kling, J. K.; Scott, W. J.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1489-1492.

²⁸⁸ Marino, J. P. Long, J. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7916.

²⁸⁹ Roth, G. P.; Fuller, C. E.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3493-3496.

²⁹⁰ Kikukawa, K.; Kono, K.; Wada, F.; Matsuda, T.; *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1333-1336.

²⁹¹ Labadie, J. W.; Tueting, D.; Stille, J. K.; *J. Org. Chem.*; **1983**, *48*, 4634-4642.

²⁹² Sheffy, F. K.; Godschalx, J. P.; Stille, J. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4833-4840.

²⁹³ Trost, B. M.; Keinan, E.; *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2595-2598.

²⁹⁴ Kosugi, M.; Ohashi, K.; Akusawa, K.; Kawazoe, T.; Sano, H.; Migita, T.; *Chem. Lett.* **1987**, 1237.

car, après l'addition oxydante, la β -élimination d'hydrure de palladium est en général plus rapide que les étapes suivantes du couplage. Mais cette β -élimination n'a pas lieu dans certains cas :

- en l'absence d'hydrogène β ; c'est le cas des halogénures de benzyle²⁷⁴, des iodures de perfluoroalkyles²⁹⁵ ou des méthylcétones α -halogénées²⁹⁶ ;
- et dans le cas des α -halogénoéthers et des α -halogénothioéthers²⁹⁷ malgré la présence d'hydrogènes β -éliminables.

III.2.1.c : Utilisation de co-catalyseurs

L'utilisation de sels de cuivre (I) a été proposée initialement par Liebeskind & Fengl.²⁹⁸ Son rôle est double. Dans les solvants étherés (THF, dioxane), il se lie aux phosphines, ce qui favorise la formation de complexes de palladium non saturés. Dans les solvants polaires, et en présence de ligands arsines, il est probable qu'après transmétallation, la réaction passe par un intermédiaire de type organocuvivreux.²⁸⁶

Les sels de zinc favorisent également le couplage de Stille. Il s'agit peut-être aussi d'une étape de transmétallation aboutissant alors à un intermédiaire organozincique.²⁸⁶

Dans le cas de réactions mettant en jeu un triflate dans le THF comme solvant, l'utilisation de chlorure de lithium est nécessaire pour effectuer le couplage,²⁸⁶ ce qui est justifié par la différence de réactivité entre les complexes de palladium portant un ligand triflate et ceux portant un ligand chlorure.

III.2.2 : Optimisation du couplage

Les différents paramètres susceptibles d'influer sur le couplage de Stille ont été successivement étudiés (sels de cuivre, solvant...). Le **Tableau III-15** rassemble les résultats obtenus lors du couplage du bromure de benzyle avec le (tributylstannanyl)propynol en présence de complexes du palladium et de solvants fréquemment utilisés lors du couplage de Stille. Le 4-phénylbut-2-yn-1-ol **16** et le 2,3-dibenzylbut-2-èn-4-yn-1,6-diol **22** sont simultanément formés.

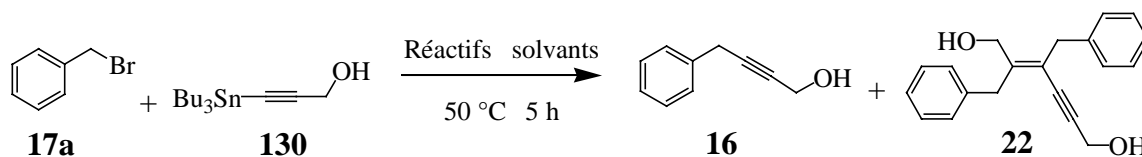
²⁹⁵ Matsubara, S.; Mitani, M.; Utimoto, K.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5857-5860.

²⁹⁶ Pri-Bar, I.; Pearlman, P. S.; Stille, J. K.; *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4629-4634.

²⁹⁷ Bhatt, R. K.; Shin, D.-S.; Falck, J. R.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4885-4888.

²⁹⁸ Liebeskind, L. S.; Fengl, R. W.; *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5359-5364.

Tableau III-15 : Mise au point des conditions à l'étain



Entrée	Palladium (5 %)	Phosphine (10 %)	Solvant	Rdt en 16	Rdt en 22
1	Pd(PPh ₃) ₄	-	NMP	20 %	17 %
2	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	-	NMP	4 %	43 %
3	Pd(dba) ₂	P(<i>o</i> -tolyl) ₃	CH ₃ CN	traces	35 %
4	Pd(dba) ₂	AsPh ₃	NMP	9 %	32 %
5	Pd(dba) ₂	PFu ₃	CH ₃ CN	traces	41 %
6	Pd(dba) ₂	PFu ₃	NMP	traces	68 %

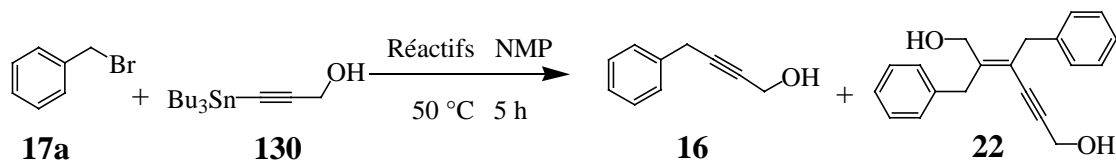
L'utilisation de tétrakis(triphénylphosphine)palladium dans la NMP fournit 20 % de produit de couplage **16** et 17 % d'ényne **22**. L'utilisation du chlorure de bis(diphénylphosphine) palladium permet d'augmenter ce rendement à 43 %. D'autres conditions classiquement utilisées pour la réaction de Stille consistent à utiliser le bis(dibenzylidène-acétone)palladium additionné de divers phosphines ou de triphénylarsine. L'utilisation de tri(*o*-tolyl)phosphine dans l'acétonitrile ou de triphénylarsine dans la NMP ou de trifurylphosphine dans l'acétonitrile n'améliore pas le rendement en ényne **22**. En revanche, en présence de bis(dibenzylidène-acétone)palladium et de trifurylphosphine dans la NMP, le meilleur rendement en ényne **22** est obtenu (68 %).

Les sels de cuivre étant connus pour favoriser et accélérer la réaction de Stille,^{298,299} voire pour permettre un couplage de type Stille en l'absence de palladium³⁰⁰, nous avons testé d'une part l'effet d'une quantité catalytique d'iodure de cuivre sur la réaction de couplage entre le bromure de benzyle et le (tributylstannanyl)propynol et d'autre part, la possibilité de réaliser un tel couplage en présence de cuivre comme seul catalyseur.

²⁹⁹ Tierney, S.; Heeney, M.; McCulloch, I.; *Synthetic Metal* **2005**, *148*, 195-198.

³⁰⁰ Paterson, I.; Lombart, H.-G.; Allerton, C.; *Org. Lett.* **1999**, *1*, 19-22.

Tableau III-16 : En présence de sels de cuivre



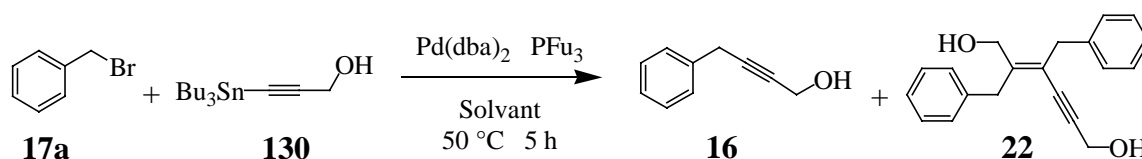
Entrée	Palladium	Phosphine	Cuivre	Rdt en 16	Rdt en 22
1	-	-	CuI (3 éq.)	0 %	0 %
2	-	-	CuCN (3 éq.)	0 %	0 %
3	Pd(dba) ₂	PFu ₃	CuI (10 %)	30 %	22 %

Les résultats présentés dans le

Tableau III-16 montrent que l'utilisation d'iodure ou de cyanure de cuivre (3 éq., essais 1 et 2) seuls ne donne ni ényne **22** ni alcyne **16**. En présence à la fois d'une quantité catalytique de bis(dibenzylidène-acétone)palladium, de trifurylphosphine et d'iodure cuivreux, le rendement en ényne **22** (22 %) est inférieur à celui obtenu en l'absence de cuivre.

En conservant le bis(dibenzylidène-acétone)palladium et la trifurylphosphine comme ligand, nous avons alors testé cette réaction de couplage en modifiant le solvant comme cela est décrit dans le **Tableau III-17**.

Tableau III-17 : Influence du solvant



Entrée	Solvant	Rendement en 16	Rendement en 22
1	CH ₃ CN	Traces	41 %
2	NMP	Traces	68 %
3	THF	Traces	45 %
4	Dioxane	5 %	75 %
5	Toluène	3 %	75 %

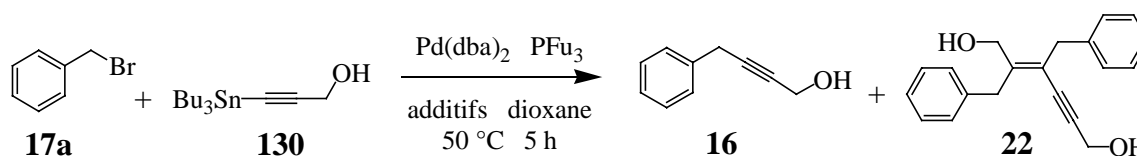
Dans les conditions précédemment définies (Pd(dba)₂/PFu₃), l'acétonitrile et la NMP donnaient respectivement des rendements de 41 % et 68 % (entrées 1 et 2). Si le THF semble moins favorable (45 %), le dioxane et le toluène améliorent le rendement en ényne **22** (75 %).

En conservant le dioxane comme solvant, nous avons testé l'influence du chlorure de zinc²⁹⁸ et du fluorure de tétrabutylammonium^{301,302}.

³⁰¹ Mee, S. P. H.; Lee, V.; Baldwin, J. E.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 1132-1136.

³⁰² Mee, S. P. H.; Lee, V.; Baldwin, J. E.; *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3294-3308.

Tableau III-18 : Influence d'additifs usuels



Entrée	Additif	Rendement en 16	Rendement en 22
1	ZnCl ₂	0 %	14 %
2	Bu ₄ NF	0 %	53 %

Si le chlorure de zinc et le fluorure de tétrabutylammonium n'améliorent pas le rendement en **22**, ce dernier augmente la vitesse de réaction (2 h 30 au lieu de 4 h).

Les alcynylstannanes sont donc capables de réagir de la même manière que leurs analogues cuivreux, avec de bon rendements.

Les conditions retenues pour effectuer le couplage entre un halogénure benzylique et un acétylure d'étain font intervenir :

- un complexe de palladium : Pd(dba)₂ ;
- la trifurylphosphine : P(Fu)₃ ;
- le dioxane comme solvant.

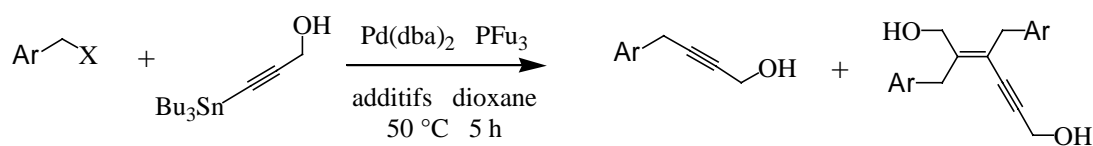
Ces conditions seront notées **conditions Sn-Pd**.

Nous avons alors étudié l'étendue et les limites de cette réaction par rapport à celle mettant en jeu les acétylures de cuivre. Pour faciliter la comparaison, les rendements obtenus dans les conditions Sn-Pd seront suivis entre parenthèses du rendement obtenu dans les conditions Cu-Pd.

III.2.3 : Potentiel synthétique et limites de cette nouvelle réaction

Dans un premier temps, nous avons fait réagir des chlorures benzyliques. Dans les conditions Sn-Pd, le chlorure de benzyle donne 43 % d'ényne **22** (Tableau III-19, entrée 2). Avec les chlorures de 4-fluoro- ou 4-chlorobenzyle, les rendements sont encore moins bons, respectivement 12 % et 36 % (entrées 3 et 4).

Tableau III-19 : Réactivité des chlorures benzyliques



Entrée	ArCH ₂ X	Additif (1 éq.)	Rdt en alcyne	Rdt en ényne
1	PhCH ₂ Br	/	16 : 5 %	22 : 75 % (70 %)
2	PhCH ₂ Cl	/	16 : 13 %	22 : 43 % (49 %)
3	<i>p</i> -F-PhCH ₂ Cl	/	0 %	95 : 12 % (45 %)
4	<i>p</i> -Cl-PhCH ₂ Cl	/	0 %	86 : 36 % (62 %)
5	PhCH ₂ Cl	Bu ₄ NF.H ₂ O	16 : 25 %	22 : 70 % (49 %)
6	PhCH ₂ Cl	Bu ₄ NF anhydre/THF	16 : 27 %	22 : 68 % (49 %)
7	<i>p</i> -F-PhCH ₂ Cl	Bu ₄ NF.H ₂ O	0 %	95 : 16 % (45 %)
8	<i>p</i> -Cl-PhCH ₂ Cl	Bu ₄ NF.H ₂ O	0 %	86 : 25 % (62 %)

Comme dans le cas des bromures benzyliques, l'ajout de TBAF accélère la réaction et le rendement est amélioré (entrées 5 et 6 : 70 % ou 68 % selon la qualité de l'ammonium). La substitution en *para* par un halogène n'est pas favorable (16 % pour F et 25 % pour Cl). Néanmoins, la présence de Bu₄NF est une alternative lorsqu'un chlorure de benzyle ne réagit ni dans les conditions Cu-Pd, ni dans les conditions Sn-Pd.

Nous avons déjà précisé que dans les conditions de Sonogashira, une des limitations concerne les dérivés benzyliques hétéro-aromatiques. La 2-(chlorométhyl)pyridine, engagée dans les **conditions Sn-Pd**, ne donne pas non plus l'ényne attendu.

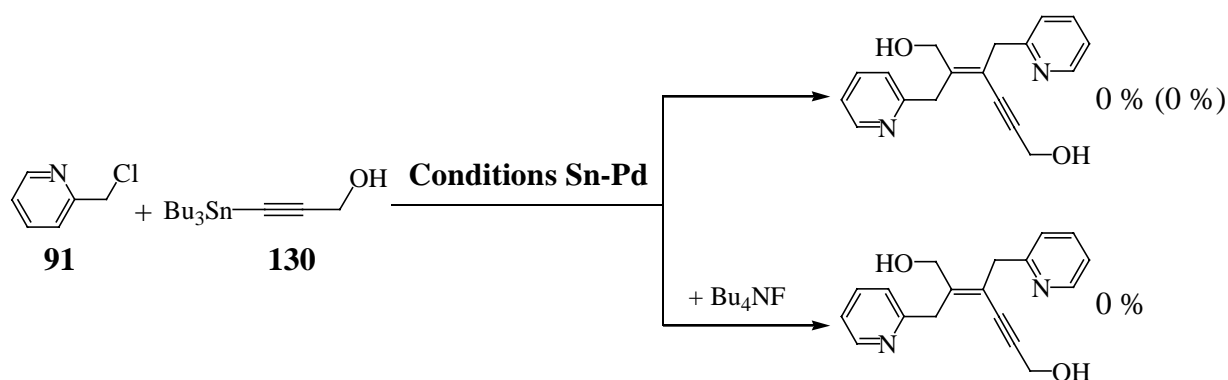


Schéma III-58 : Absence de réactivité des dérivés benzyliques hétéro-aromatiques

Les conditions Sn-Pd ne sont pas meilleures dans cet exemple. Certaines limitations sont donc communes aux acétylures de cuivre et aux acétylures d'étain. En revanche, l'hexynol stannylé **131** donne l'ényne **132** avec un rendement de 29 % (NMP comme solvant au lieu du dioxane ; **Schéma III-59**) alors que l'acétylure de cuivre correspondant n'a pas permis cette réaction.

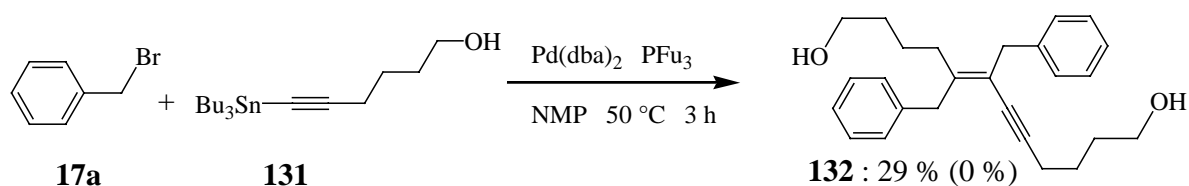


Schéma III-59 : Réactivité de l'hexynol stannylé

Les conditions Sn-Pd sont sélectives entre un halogénure benzylique et un halogénure aromatique. En effet, la réaction du bromure de 2-bromobenzyle avec l'alcool propargylique stannylé fournit l'ényne **134** avec un rendement de 32 % alors que le rendement est nul dans les conditions Cu-Pd.

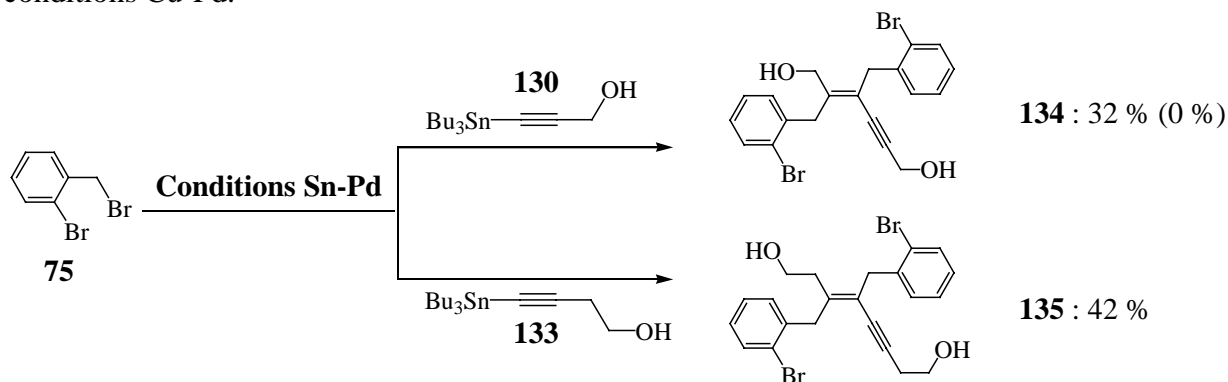


Schéma III-60 : Sélectivité entre le brome benzylique et le brome aromatique

Avec l'alcool homopropargylique stannylé, l'ényne **135** est obtenu avec un rendement de 42 %. Cette chimiosélectivité pourrait être mise à profit dans l'élaboration de structures plus complexes.

A partir de l'alcool propargylique stannylé **130** et du bromure de 4-cyanobenzyle, ces conditions permettent la formation de l'ényne **85** avec un rendement de 45 %, tout à fait comparable aux 54 % obtenus dans les conditions Cu-Pd (**Schéma III-61**).



Schéma III-61

Enfin, nous avons ensuite testé le tributyl(phényléthynyl)stannane **136** (**Schéma III-62**). Ce dernier réagit avec le bromure de benzyle **17a** et le bromure de 4-cyanobenzyle **79** pour former les énynes **63** et **104**. Les rendements sont faibles (respectivement 18 % et 24 %). La même réaction mettant en jeu les chlorures de 4-fluoro- ou 4-chlorobenzyle n'a pas abouti aux énynes **102** et **103** malgré la présence de fluorure de tétrabutylammonium.

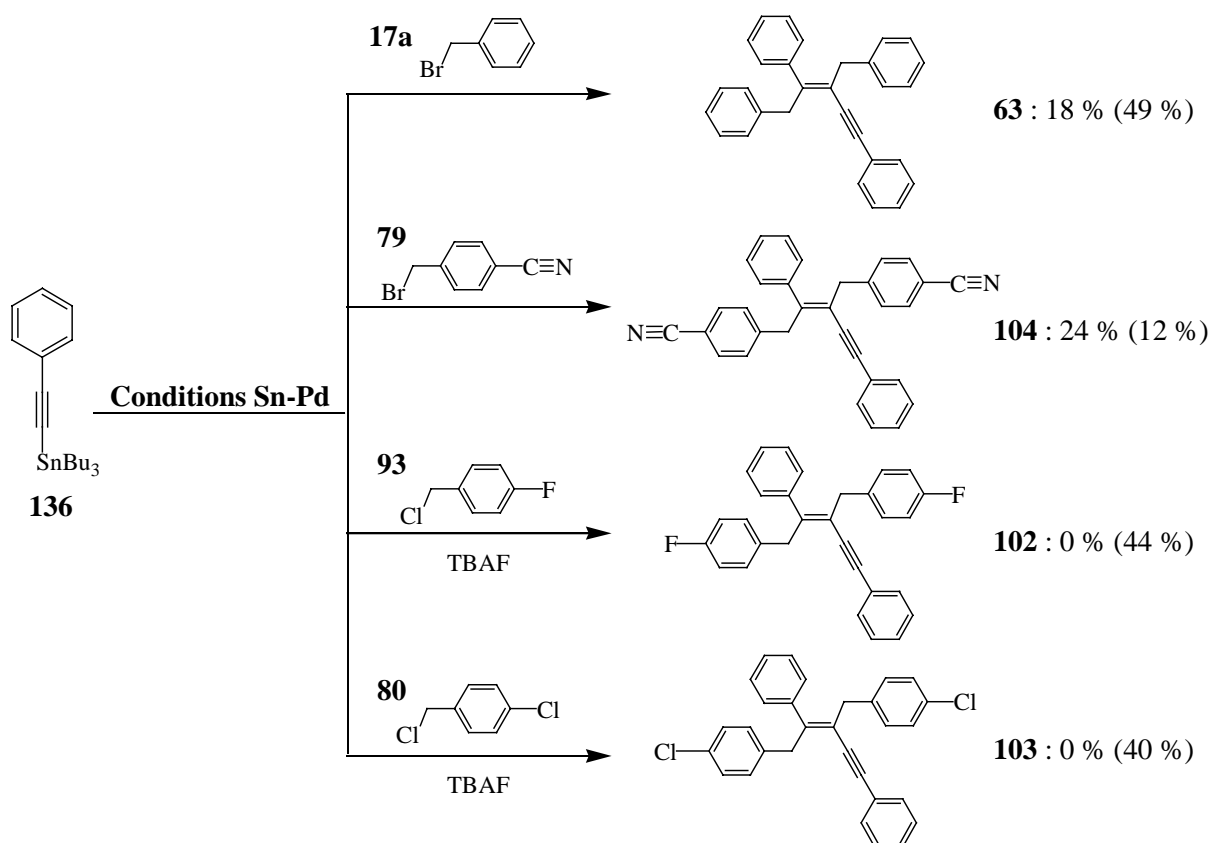


Schéma III-62

Les conditions Sn-Pd semblent moins généralisables que les conditions Cu-Pd mais permettent dans plusieurs cas d'obtenir un meilleur rendement. Ces deux méthodes d'accès aux ényne de type **22** sont donc complémentaires.

Le paragraphe suivant propose un mécanisme réactionnel capable de rendre compte des faits expérimentaux.

III.2.4 : Considérations mécanistiques

La formation de l'ényne **22** dans les conditions de Stille suivrait un mécanisme analogue à celui proposé pour les conditions Cu-Pd (Schéma III-63).

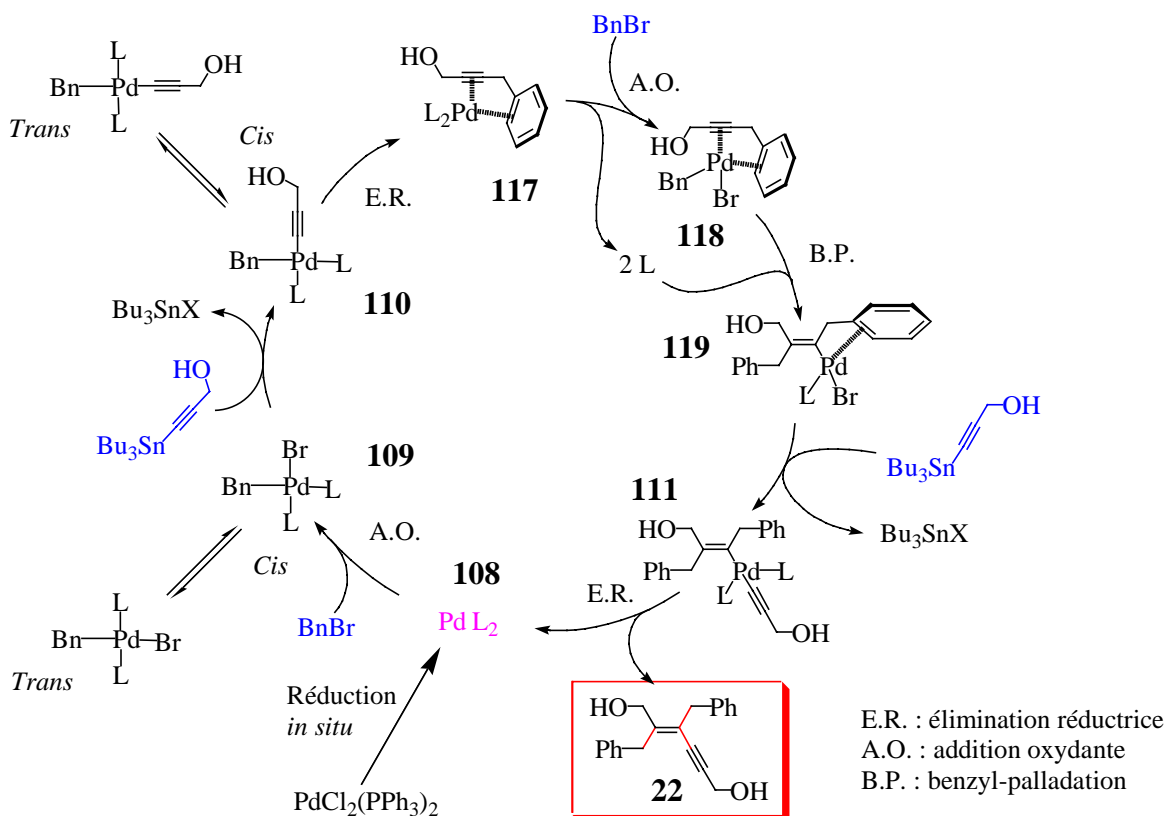


Schéma III-63 : Mécanisme probable d'obtention de 22 dans les conditions de Stille

Le catalyseur subit d'abord une réduction *in situ* pour donner le complexe de palladium (0) **108**. Celui-ci subit l'addition oxydante du bromure de benzyle. Le complexe de palladium (II) **109** ainsi obtenu réagit avec l'acétylure d'étain pour générer le complexe σ -alkynyl palladium **110**. Ce dernier subit une élimination réductrice pour aboutir au complexe π -alkynyl- π -aryle palladium **117**. Une seconde addition oxydante donne le complexe **118** qui évolue ensuite *via* une *syn*-benzyl-palladation pour aboutir au σ -vinyle palladium **119**. Après un échange de ligand avec l'acétylure d'étain, le complexe σ -alkynyl σ -vinyle palladium **111** subit une élimination réductrice, fournissant l'ényne **22** et régénérant l'entité catalytique PdL₂ **108**.

La seule différence entre ce mécanisme et celui proposé pour les conditions Cu-Pd (**Schéma III-45**) est que l'acétylure métallique est ici présent dès le début en quantité stœchiométrique et non pas formé *in situ* au fur et à mesure à partir de l'alcyne vrai correspondant. Ceci est cohérent avec le fait que, dans les conditions Sn-Pd, nous n'avons pas du tout observé d'énynes dont la double liaison est trisubstituée tels que les énynes **46**, **96**, **97** et **116** puisque ces derniers nécessitent une étape de benzylpalladation sur l'alcyne vrai.

Les différences et les similitudes de réactivité entre les acétylures de cuivre et d'étain nous ont incités à tester d'autres organométalliques.

III.2.5 : Réactivité d'autres acétylures métalliques

Nous nous sommes limités aux dérivés du zinc et du silicium. Dans les conditions de Negishi (**Schéma III-64**), le chloro(phénylétynyl)zinc est formé *in situ* par transmétallation de l'acétylure de lithium correspondant en présence de chlorure de zinc anhydre dans le THF. Ensuite, l'addition de bromure de benzyle et de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium donne l'ényne **63** avec un rendement de 28 %.

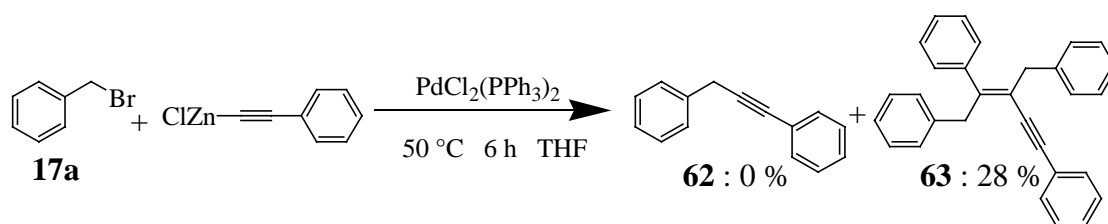


Schéma III-64 : Conditions de Negishi

Les conditions employées sont encore plus basiques et plus drastiques que celles de Sonogashira ; le recours aux organozinciques ne se justifierait que dans le cas d'une limitation commune aux conditions Cu-Pd et aux conditions Sn-Pd.

Nous avons également testé la réactivité des acétylures de silicium car les phénylacétylènes sont généralement préparés par couplage de Sonogashira entre le triméthylsilylacétylène et un halogénure aromatique puis désilylation. La réaction des acétylures de silicium économiserait donc une étape. Lorsque le (triméthylsilyl)phénylacétylène réagit avec le bromure de benzyle en présence de chlorure de cuivre, de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium, de triéthylamine et d'un équivalent de fluorure de tétrabutylammonium dans le THF, l'ényne **63** se forme avec un rendement de 24 %.

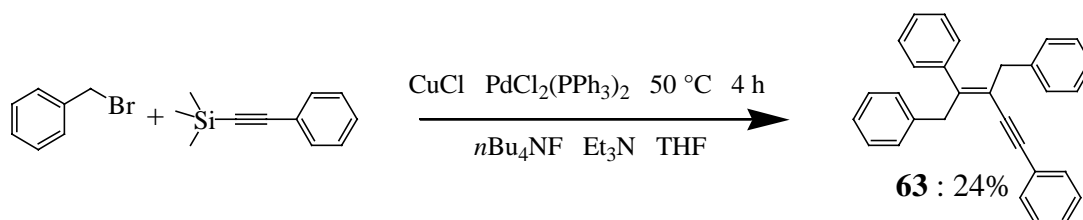


Schéma III-65 : Utilisation des alcynes silylés

Le concept se trouve donc validé d'emblé. Cette réaction qui réalise une déprotection et un couplage *via* un acétylure cuivreux en un seul pot, permet d'économiser une étape lorsque l'aryle alcyne est préparé à partir du triméthylsilylacétylène et d'un iodure aromatique.

Faute de temps, nous n'avons pas développé d'autres exemples.

III.3 : Conclusions et perspectives

Le travail décrit dans ce chapitre nous a permis de préciser les conditions d'obtention d'énynes hautement substitués :

- en conditions basiques, avec les acétylures de cuivre formés *in situ* (Conditions de Sonogashira-Linstrumelle) ;
- en conditions neutres avec les acétylures d'étain préformés (Conditions de Stille).

Ces conditions présentent certaines limitations en commun mais font également preuve d'une certaine complémentarité. Dans les deux cas, nous proposons un mécanisme réactionnel.

Ces énynes peuvent être fonctionnalisées au niveau des groupes benzyles et il est également possible de fonctionnaliser la chaîne carbonée au niveau des insaturations (hydrogénation, hydroxylation...). Ces structures possèdent donc un potentiel important pour générer en quelques étapes une grande diversité structurale. A titre d'exemple, nous décrivons quelques essais réalisés dans cette voie et quelques perspectives.

Nous avons procédé à l'hydrostannylation régio- et stéréosélective de la triple liaison des énynes **22** et **63** (Schéma III-66).

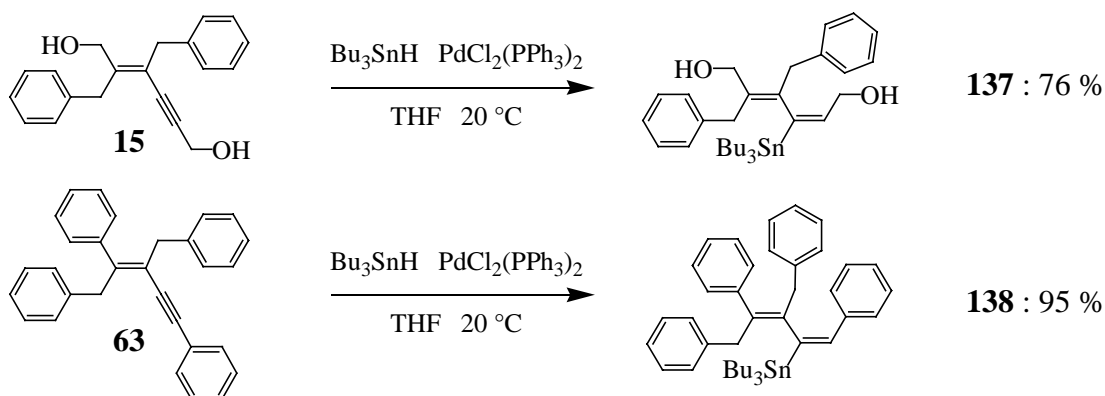


Schéma III-66 : Hydrostannylation régiosélective des énynes **22** et **63**

En présence de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium dans le THF, l'hydrure de tributylétain s'additionne de manière *syn* sur la triple liaison de **22** ou de **63** pour aboutir aux

diènes stannylés **137** et **138** avec des rendements respectifs de 76 % et 95 %. La régiosélectivité de l'addition provient de l'influence du substituant en position *cis* sur la double liaison.³⁰³ Ces substrats stannylés peuvent à leur tour être engagés dans des réactions de couplages palladocatalysés.

Les triples liaisons des énynes **22** et **46** ont été semi-réduites de manière stéréosélective par l'hydruire mixte de lithium et d'aluminium dans le THF pour aboutir aux dienediols **139** et **140** avec des rendements respectifs de 75 et 46 % (Schéma III-67).

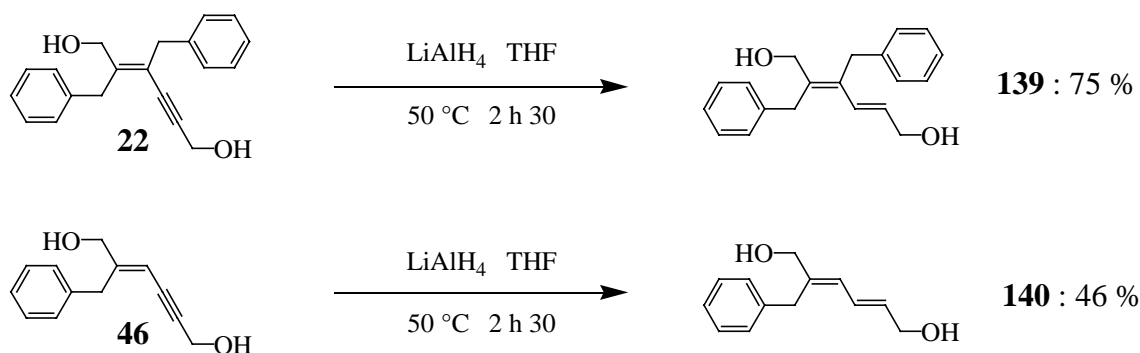


Schéma III-67 : Semi-hydrogénation stéréo-sélective des énynes **22** et **46**

Une réduction totale des énynes de type **22** et **46** par l'hydrogène gazeux en présence de palladium supporté sur charbon donnerait deux autres familles encore différente de produits (Schéma III-68).

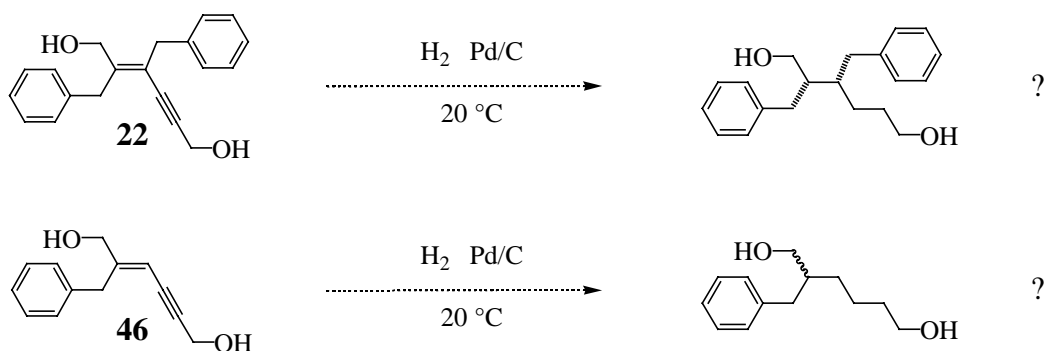


Schéma III-68 : Hydrogénation totale des insaturations ?

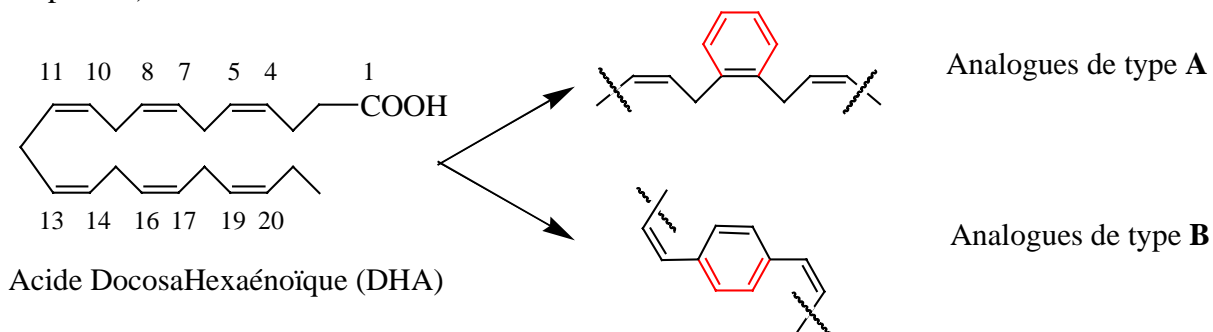
Par ailleurs, une étude des énynes dont la double liaison est trisubstituée devrait permettre d'optimiser leur rendement. Une telle réactivité constituerait encore un nouvel outil synthétique.

³⁰³ Alami, M.; Ferri, F.; *Synlett* **1996**, 8, 755-756.

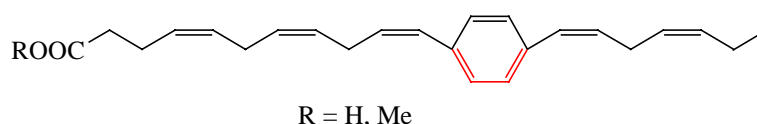
De plus, les nombreux métaux susceptibles de conduire à des réactions de couplage carbone-carbone, permettront peut-être de générer d'autres structures tout aussi originales.

CHAPITRE IV : ACTIVITÉS BIOLOGIQUES DES
MOLÉCULES

L'une des caractéristiques physico-chimiques des acides gras polyinsaturés est leur instabilité. C'est pourquoi, il nous avait paru judicieux, en vue d'une meilleure maniabilité, d'inclure une, voire deux doubles liaisons de la chaîne dans un cycle (hétéro)aromatique (cf. chapitre II).



Ceci nous a amenés à synthétiser l'analogue **B2** du DHA sous forme d'ester méthylique. Nous n'avons pu, en raison de la quantité finale obtenue, effectuer la saponification qui nous aurait donné l'acide correspondant.



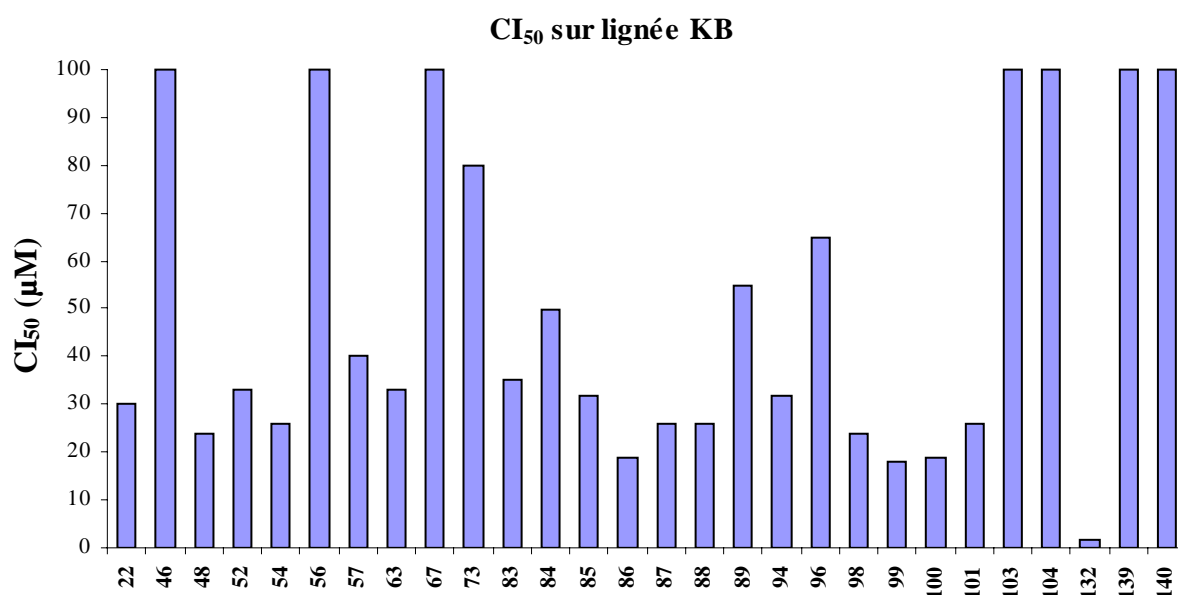
L'affinité de l'acide et de l'ester vis-à-vis des récepteurs RXR de l'acide rétinoïque doit être déterminée conjointement. En effet, *in vivo*, un ester est hydrolysé généralement rapidement par les estérases plasmatiques en acide correspondant. Par ailleurs, les études cristallographiques réalisées, entre autres par D. MAURAS, sur des récepteurs tronqués de l'acide rétinoïque, ont montré la nécessaire présence de la fonction carboxylique de la chaîne, qui contracte une liaison ionique avec l'arginine de la protéine réceptrielle. Une resynthèse selon les conditions mises au point, s'impose donc avant d'entreprendre toute étude biologique.

Les collaborations du Laboratoire avec les équipes de biologistes, nous ont incités à tester les énynes obtenus par réaction palladocatalysée. Tout d'abord, nous avons cherché à connaître la cytotoxicité de ces molécules vis-à-vis de cellules tumorales, mais aussi vis-à-vis d'organismes plus complexes, tels que des parasites. Ensuite, en raison de l'analogie structurale de ces composés avec les hormones œstrogéniques, l'affinité des composés pour les récepteurs des œstrogènes, ainsi que leur activité transactivatrice, ont été déterminées. Les résultats seront ici discutés.

IV.1 : Mise en évidence d'une activité cytotoxique

La cytotoxicité de trente énynes a été mesurée par Mme Christiane Gaspard au laboratoire de culture cellulaire de l'ICSN à Gif sur Yvette.

Des cellules cancéreuses humaines de la lignée KB (carcinome buccal) sont cultivées en monocouche dans des plaques 24 puits en présence de Milieu Essentiel Minimal (MEM), additionné de 10 % de sérum de veau fœtal, de glutamine (2 mmol/L), de benzylpénicilline (60 µg/mL), de sulfate de streptomycine (60 µg/mL), de gentamicine (40 µg/mL) et des molécules à tester à différentes concentrations (10^{-4} à 10^{-8} M). Après 3 jours de culture à 37 °C dans un incubateur humidifié à 5 % de CO₂, le milieu est additionné de rouge neutre puis, après 8 à 16 heures supplémentaires, les cellules sont rincées et lysées. La viabilité cellulaire est appréciée par l'incorporation du colorant dans les cellules. Le rouge neutre se fixe, sans métabolisation, dans les lysosomes, justifiant en fin d'incubation la lyse cellulaire. Dans chaque puits, le taux de survie est quantifié par spectrophotométrie. Pour chaque molécule, la valeur de la concentration inhibant 50 % de la culture cellulaire (par rapport à un contrôle) CI₅₀ est calculée et reportée dans l'histogramme IV.1 ci-dessous.

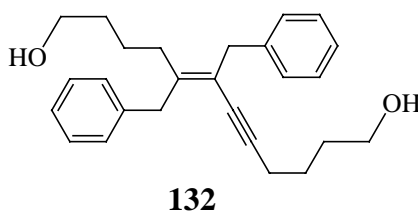


Histogramme IV-1. Cytotoxicité des énynes (lignée KB)

Douze produits ne sont pas ou très peu cytotoxiques : c'est le cas de l'énynediol trisubstitué **46**, du diéther de phényle **56**, des diphenyldibenzylénynes **67**, **103**, **104**, ou encore des diénediols **139** et **140**. Quinze produits possèdent une CI₅₀ comprise entre 20 et 40 µM ; si la valeur est faible, elle n'est pas totalement négligeable. L'homologation de la chaîne entraîne

l'apparition de la cytotoxicité (**46/99**, **46/100** ou encore **73/100**) ; la présence des deux fonctions hydroxylées libres est nécessaire (**56**). La substitution en position benzylique semble n'avoir que peu de répercussions (**52/99** ou encore **85/86**).

Le dodécénynediol **132**, comportant les deux fonctions hydroxyles éloignées, inhibe 50 % de la croissance de ces cellules à la concentration de 1,8 μM . C'est le composé le plus cytotoxique de la série ; il est vraisemblable qu'en raison de son caractère lipophile, la molécule en s'insérant dans la membrane cellulaire, en perturbe le fonctionnement, expliquant l'effet cytotoxique. Cette hypothèse pourrait être facilement vérifiée par des tests cellulaires.



IV.2 : Mise en évidence d'une activité antiparasitaire

L'hypothèse précédente pouvait également se vérifier sur des organismes plus complexes tels que les parasites. Il est connu que la(les) membrane(s) des parasites constitue(nt) la cible de molécules antiparasitaires.³⁰⁴ La présence, au sein de l'UMR CNRS 8076 BioCIS, d'une équipe de parasitologues dirigée par le Pr. Philippe LOISEAU, nous a été très précieuse. Le modèle choisi a été la forme promastigote de la leishmaniose.

Les leishmanioses sont des maladies dues à des protozoaires parasites des globules blancs, les leishmanias, transmis exclusivement par la piqûre du phlébotome femelle. Sous leur forme promastigote (allongée et flagellée), les parasites sont présents au niveau des pièces buccales des phlébotomes femelles. Lors du repas sanguin du moustique, les parasites sont injectés dans la circulation sanguine, pénètrent à l'intérieur des globules blancs, y prennent leur forme amastigote (ronde et non flagellée) et s'y reproduisent, détruisant les globules blancs et affaiblissant ainsi le système immunitaire.

Bien que la forme amastigote soit la seule présente lors de l'infestation chez l'Homme, des tests de viabilité de la forme promastigote (plus facilement cultivée en milieu liquide, ce qui permet de s'affranchir de la culture de globules blancs) sont extrapolables à la forme

³⁰⁴ AFECT, Traité de Chimie thérapeutique, Vol 5, Principaux antifongiques et antiparasitaires Tome 2, Editions Tec & Doc, 2000, 1^{ère} partie et 2^{ème} partie (chapitre 3).

promastigote et permettent d'effectuer un premier criblage des molécules potentiellement intéressantes.

Des promastigotes de la souche *Leishmania donovani* sont cultivés, dans une cuve à CO₂, directement dans des plaques à 96 puits en présence, soit de pentamidine qui sert de référence, soit de la molécule à tester à différentes concentrations. Après 72 heures, ce qui correspond à la phase de croissance exponentielle du parasite, chaque puits est additionné de bromure de 3-(4,5-diMéthylThiazol-2-yl)-2,5-diphénylTétrazolium (MTT). L'altération des fonctions cellulaires de base est appréciée par l'incorporation du colorant dans le parasite. Le MTT (jaune) une fois incorporé, est transformé en formazan (violet) par les déshydrogénases présentes dans les mitochondries; le changement de couleur est donc proportionnel à la quantité de parasites vivants (**Schéma IV-1**).

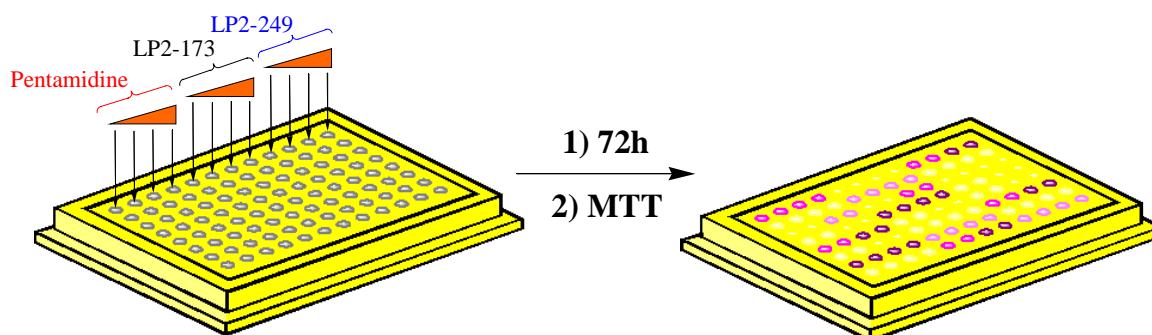
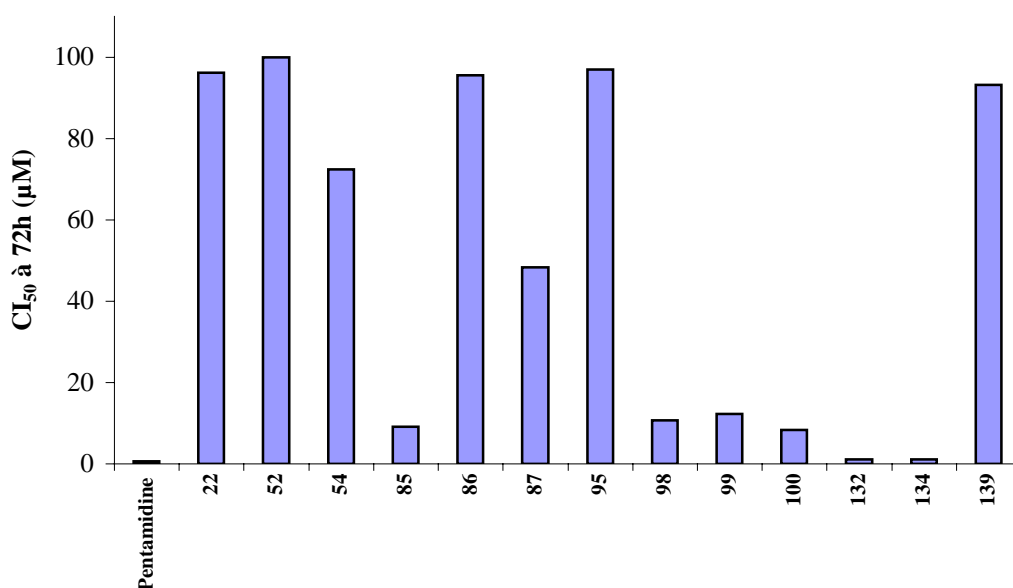


Schéma IV-1

Le taux de survie est mesuré automatiquement pour chaque puits à l'aide d'un spectrophotomètre. La valeur de la CI₅₀ est alors calculée pour chaque molécule testée. Les résultats sont donnés sous la forme d'histogramme (**Histogramme IV-2**). Ces expériences ont été conduites grâce à l'aimable collaboration de Mme Françoise BOIREAU.

La pentamidine, qui sert de référence, possède une CI₅₀ de 0,62 µM à 72h. Parmi les treize molécules testées, six apparaissent actives (CI₅₀ inférieures à 10 µM), dont les deux énynediols **132** et **134**, actives à des CI₅₀ promastigote de 1,1 µM, soit sensiblement la valeur de la référence. (**Schéma IV-2**).

Activité antileishmanienne sur promastigotes de *L. donovani*



Histogramme IV-2

Onze molécules avaient été sélectionnées pour leur cytotoxicité (CI_{50} inférieure à $30 \mu\text{M}$ déterminée dans le test précédent). Pour les dibenzylénynediols **22**, **86** (*p,p'*-di-Cl), **95** (*p,p'*-di-F), l'homologue **52** et l'éther diéthylole **54**, la valeur des CI_{50} promastigotes (supérieure à $75 \mu\text{M}$) ne peut être corrélée à celle des CI_{50} KB (comprises entre 20 et $40 \mu\text{M}$). En revanche, les dibenzylénynediols **85** (*p,p'*-di-CN), les homologues *p,p'*-difluoré et dichloré **98** et **99** ou *o,o'*-dichloré **100**, présentent dans les deux tests le même profil de cytotoxicité. Deux molécules se distinguent : de nouveau l'énynediol à longue chaîne **132** et le dibenzylénynediol *o,o'*-dibromé **134**. Le dibenzyléniénynediol **139** reste toujours inactif.

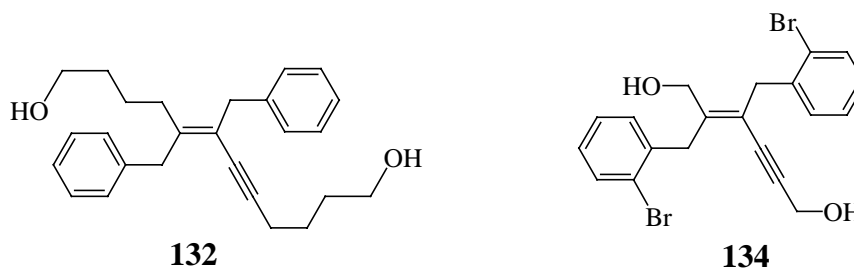


Schéma IV-2

Il est évident que, malgré leur caractère très préliminaire, ces résultats tendraient à montrer qu'il est possible de découpler une activité parasiticide d'une activité cytotoxique. La forte activité des

deux dibenzylénynediols **132** et **134** inciterait à tester d'autres analogues structuraux et à entreprendre un nouveau projet de recherche.

IV.3 : Recherche d'une activité pro- ou anti-œstrogénique

La recherche d'une telle activité pourrait étonner. Mais la structure dibenzylidiphénylbutényne **63** nous a paru suffisamment proche des dérivés du triphényléthylène pour justifier cette étude^{305,306}. En effet, appartient à cette série chimique, le clomifène Clomid® Pergotime®, utilisé comme inducteur de l'ovulation et le tamoxifène Nolvadex® Tamofène®, prescrit comme anti-œstrogène dans le traitement du cancer du sein³⁰⁷.

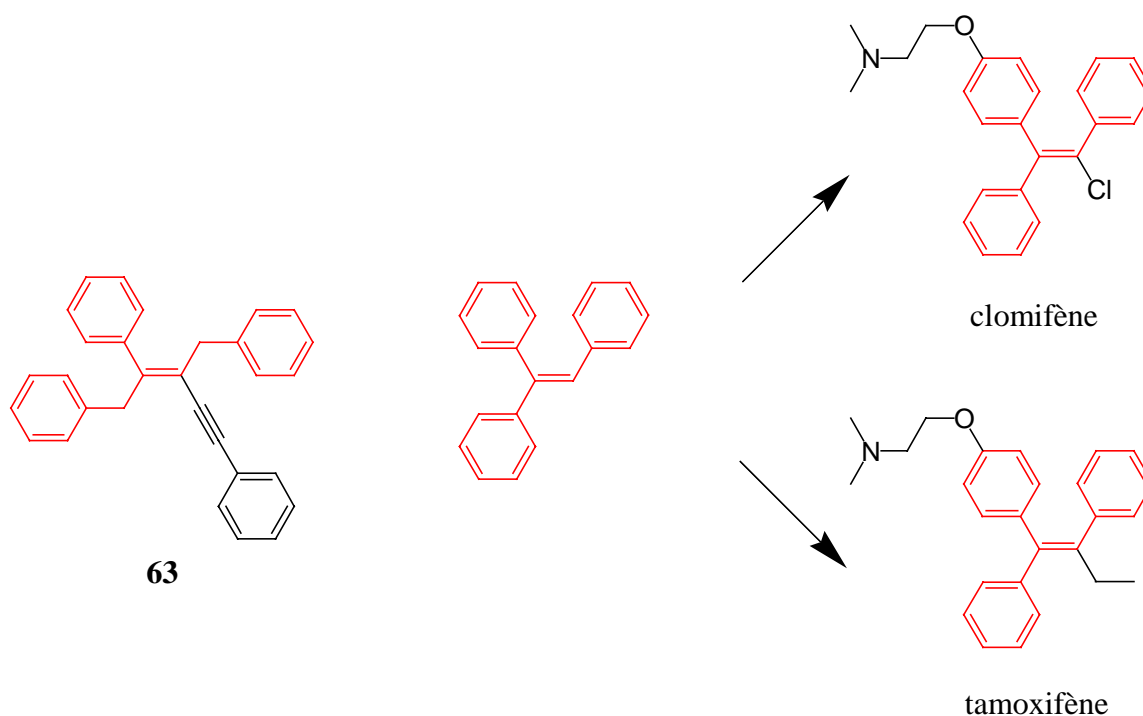


Schéma IV-3

Les propriétés agonistes ou antagonistes ont été déterminées sur deux tests, l'un appréciant indirectement l'affinité de la molécule pour les récepteurs des œstrogènes, l'autre, la capacité à moduler une transactivation médiée par les mêmes récepteurs.

³⁰⁵ Ray, S.; Sangita, S. ; *Drugs Fut.* **2004**, *29*, 185-203.

³⁰⁶ Meegan, M. J.; Hughes, R. B.; Lloyd, D.G.; William, D. C.; *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1072-1084.

³⁰⁷ AFECT, Traité de Chimie thérapeutique, Vol 4, Médicaments en relation avec des systèmes hormonaux, Editions Tec & Doc, 1995, p.451 et suivantes.

IV.3.1 : Mesure indirecte de l'affinité pour les récepteurs des œstrogènes

L'activité de la molécule à tester est évaluée, sur des cellules Ishikawa, par la mesure de l'induction d'une enzyme, la phosphatase alcaline (Pal), en réponse à la fixation de l'hormone, l'œstradiol, sur ses récepteurs.^{308,309} Les cellules, issues d'un adénocarcinome endométrial humain, sont cultivées en routine, à 37 °C en atmosphère humide à 5 % de CO₂, dans le milieu de Eagle modifié par Dulbecco (DMEM) contenant 4mM de glutamax et additionné de 10 % de sérum de veau fœtal décomplémenté (SVFd) et d'antibiotiques. Les cellules sont ensuiteensemencées dans des plaques à 96 puits. Le lendemain, le milieu de culture est remplacé par du DMEM sans rouge de phénol et additionné de 5 % de SVFd, traité par charbon/dextran afin d'éliminer toute trace de composé à activité œstrogénique. Après 24h, le milieu est renouvelé et les molécules à tester sont additionnées, en solution dans du DMEM exempt d'œstrogène, à différentes concentrations (10⁻¹² à 10⁻⁵M), soit seules (pour mesurer un effet pro-œstrogénique) soit, en présence d'œstradiol 10⁻⁸M (pour mesurer un effet anti-œstrogénique). Après 4 jours d'incubation, les plaques sont rincées deux fois par du tampon phosphate et placée à - 80 °C pendant 15 minutes minimum. Après décongélation pendant 5-10 minutes à température ambiante, les plaques sont placées sur de la glace et chaque puits est additionné de 50µL de solution 5mM de phosphate de 4-nitrophényle. Après 15 à 60 minutes d'incubation à température ambiante, l'intensité de la couleur jaune du 4-nitrophénol, libéré par l'activité enzymatique phosphatasique, est lue par spectrophotométrie (lecteur Wallac (1420 Victor)). Les courbes dose-réponse permettent de calculer, pour chaque molécule, la concentration efficace à 50 % (CE₅₀) (effet œstrogénique) et la concentration inhibitrice à 50 % (CI₅₀) (effet anti-œstrogénique). Les mesures sont réalisées comparativement à des témoins (œstradiol et raloxifène).

Les molécules ont été testées dans le Centre de Recherche des Laboratoires THÉRAMEX (Groupe MERCK-DARMSTADT) à Monaco, par les équipes du Dr. Benoît RONDOT. Le criblage initialement réservé aux molécules analogues du triphényléthylène, a été ensuite étendu aux énynes ne possédant pas le motif phényldibenzyléthylène.

³⁰⁸ Littlefield et al.; *Endocrinology* **1990**, 127.

³⁰⁹ Botella, J.; *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.*; **1995**, 55, 77-84.

Tableau IV-1: Recherche d'une activité de type œstrogénique sur cellules Ishikawa

Molécule	Agoniste		Antagoniste	
	CE ₅₀ (nM)	Résultat obtenu à la concentration 10 ⁻⁶ M (exprimé en % de l'effet de E ₂ 10 ⁻⁶ M)	CI ₅₀ (nM)	Résultat obtenu à la concentration de 10 ⁻⁶ M (exprimé en % de l'effet de E ₂ 10 ⁻⁶ M)
œstradiol	0,1	100	/	/
raloxifène	/	/	61,6	17,4
22	ND*	3,1	ND	106,6
46	ND	6,6	ND	99,4
48	ND	0	ND	102,5
52	ND	0	ND	104,1
73	ND	0	ND	119,8
84	ND	2,8	ND	97,6
85	ND	3,8	ND	104,7
86	ND	2,3	ND	110,7
87	ND	0	ND	111,6
88	ND	0	ND	104,1
94	ND	0	ND	107,4
95	ND	3,8	ND	107,7
97	ND	2,1	ND	104,3
98	ND	5,7	ND	94,1
99	ND	0,8	ND	110,7
100	ND	0	ND	109,1
116	ND	8,3	ND	111,7
132	ND	0	ND	89,4
134	ND	9,4	ND	102,4
135	ND	4,2	ND	105,3
139	ND	3,8	ND	100,0
140	ND	1,9	ND	91,7

*ND = non déterminé

La lecture du tableau ci-dessus laisse clairement apparaître qu'aucune des molécules testées, quelle qu'en soit la série, ne présente d'activités agoniste ou antagoniste œstrogénique.

IV.3.2 Mesure de l'activité transactivatrice *via* l'activité luciférase dans les cellules MELN

Malgré les résultats négatifs précédents, il nous avait néanmoins semblé intéressant de tester les énynes pour leur capacité à moduler une transactivation placée sous contrôle des récepteurs des œstrogènes dans des cellules MELN. En effet, la métabolisation de molécules peut être sensiblement affectée selon le type cellulaire. Ainsi, il est connu que le tamoxifène est métabolisé en un plus puissant anti-œstrogène, le 4-hydroxytamoxifène, cent fois plus affiné pour les récepteurs des œstrogènes que l'est la molécule princeps. (**Schéma IV-4**).

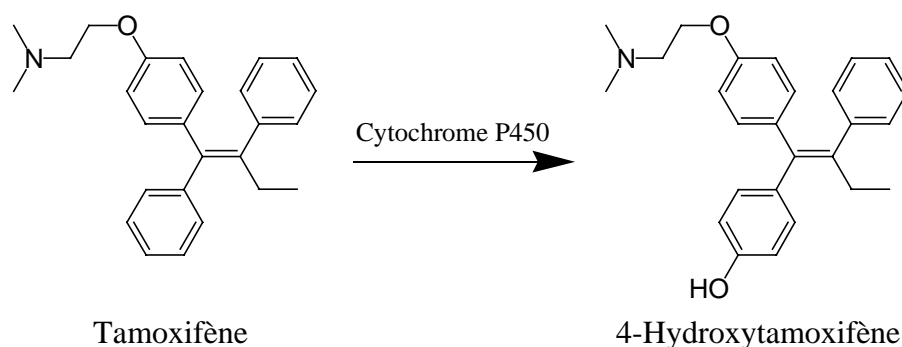


Schéma IV-4 : Métabolisation du tamoxifène en un métabolite actif hydroxylé

Les cellules MELN sont des cellules humaines de cancer du sein MCF7, transfectées par un plasmide, exprimant de manière stable le gène rapporteur de la luciférase sous contrôle d'un élément de réponse aux œstrogènes et du promoteur de la globine. Le modèle a été mis au point et validé sur le site de Châtenay, par l'équipe du Dr. Jack-Michel Renoir (Laboratoire de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire des Anticancéreux, UMR CNRS 8612). Les molécules ont été testées par Véronique MARSAUD.

Rappelons ici que les récepteurs des œstrogènes appartiennent à la famille des récepteurs nucléaires qui comprend les récepteurs des rétinoïdes. Leur mécanisme d'action est d'ailleurs similaire, comme le montre le **Schéma IV-5**.

Lorsque l'œstradiol (ou l'analogue structural, figuré en rose) pénètre dans la cellule, il se lie à son récepteur ; c'est d'ailleurs la principale différence avec un mécanisme de type rétinoïde où le ligand se lie d'abord à une protéine transporteuse, avant de se fixer sur son récepteur situé dans le noyau. La fixation de l'hormone induit un changement de conformation de la protéine, puis une dimérisation. Le dimère se lie sélectivement sur l'ADN au niveau de l'Élément de Réponse Hormonale (ERH, figuré en vert), entraînant le recrutement de la machinerie transcriptionnelle. Le gène concerné est transcrit en ARNm, à son tour traduit en protéine (en l'occurrence, la

luciférase). L'affinité d'une molécule pour le récepteur de l'œstradiol est donc mesurable directement par un luminomètre grâce à l'expression de l'activité luciférase.

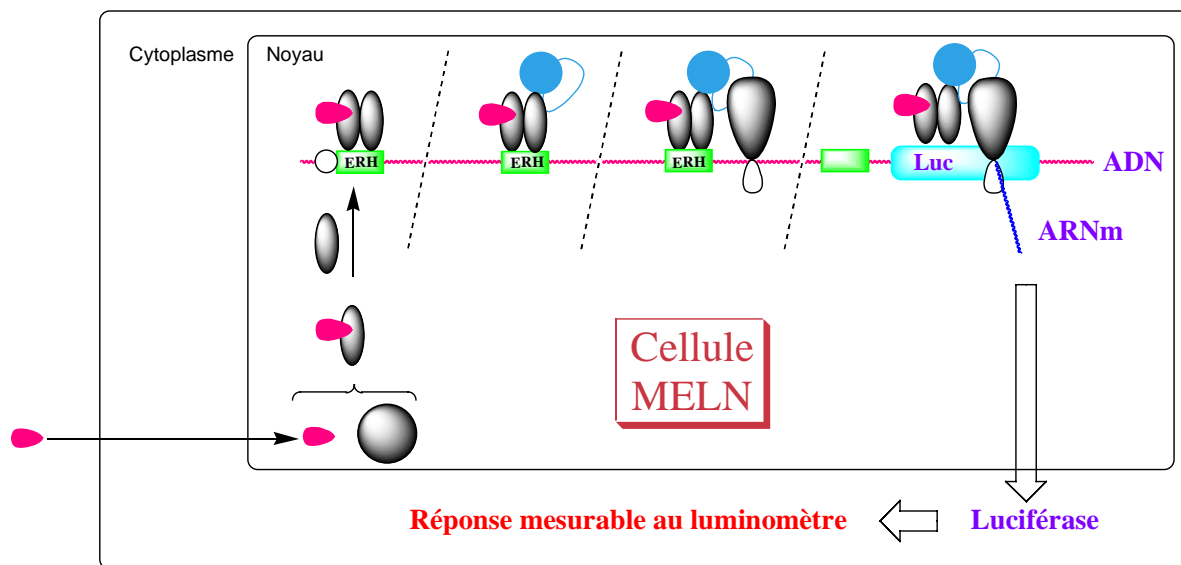
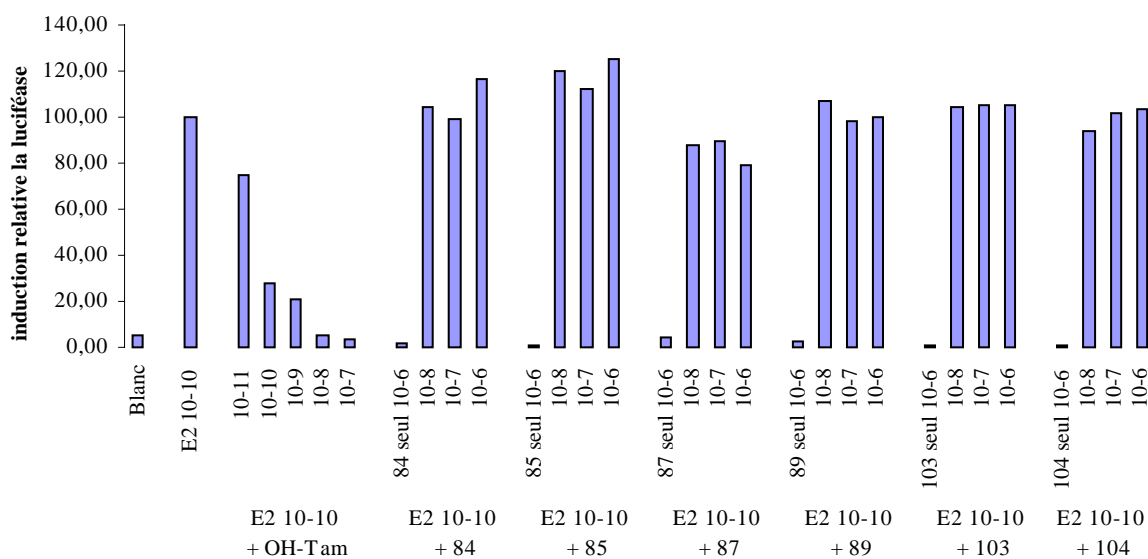


Schéma IV-5

Les cellules MELN sont cultivées dans le milieu DMEM en présence de rouge de phénol. Trois jours avant l'expérimentation, le milieu est remplacé par du DMEM sans rouge de phénol et complété par 10 % de sérum de veau fœtal exempt de stéroïdes. Dans ces conditions, les cellules sont mises en présence de la molécule à tester, soit seule à une concentration de 10^{-6} M (pour détecter une activité pro-œstrogénique), soit en présence d'œstradiol 10^{-10} M et de concentrations croissantes de la molécule à tester (de 10^{-8} à 10^{-6} M, pour détecter une activité anti-œstrogénique). Après une nuit à 37 °C, les cellules sont rincées par une solution tampon phosphate PBS, puis lysées pendant 15 min environ à 0 °C. Les boîtes de culture sont grattées et le lysat cellulaire est alors centrifugé à 4 °C pendant 10 minutes à 14000 tours.min⁻¹. L'activité luciférase est mesurée par la mesure de luminescence de chaque extrait (50µL du surnageant) incubé avec 50µL de tampon de lyse, complété à 5mM d'ATP et additionné de 0,28 mg.mL⁻¹ de luciférine. La mesure est réalisée à l'aide d'un luminomètre (Berthold) (5 secondes de réaction puis 5 secondes d'intégration). Les résultats sont rassemblés dans les **histogrammes IV-III et IV-IV** suivants.

Transactivation via les récepteurs des œstrogènes

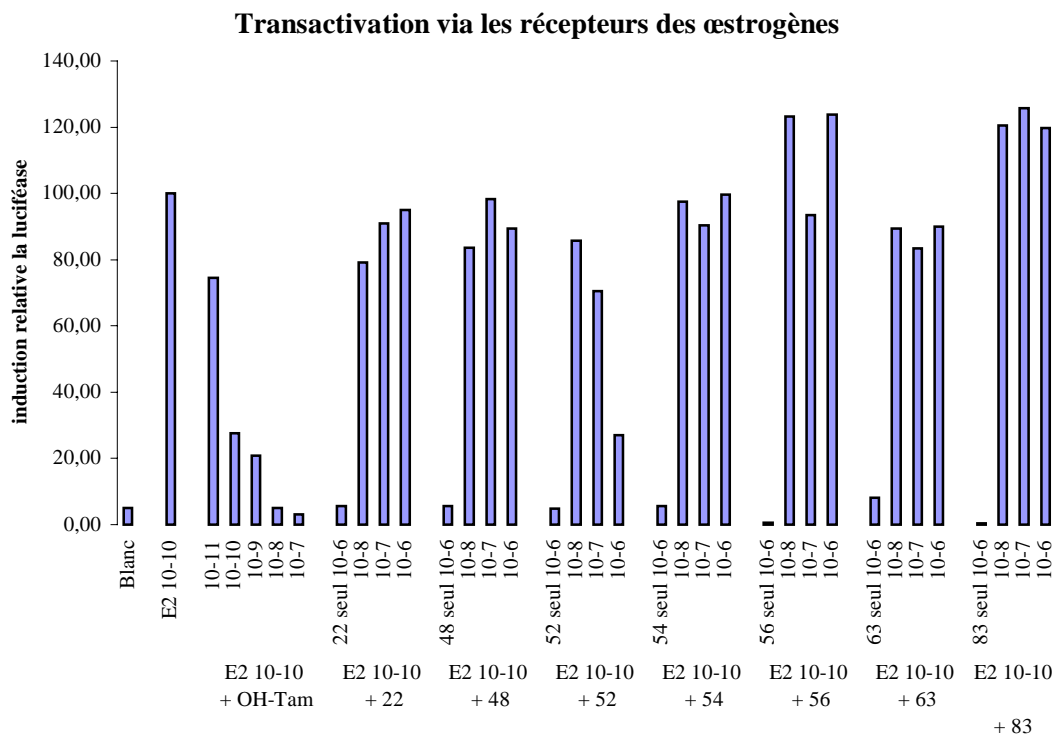


Histogramme IV-III : Recherche d'une activité pro(anti)-œstrogénique.

Une première série concerne des dérivés dibenzylidiphénylbuténynes, analogues de la série triphényléthylène (Histogramme IV-III). A la concentration de 10^{-10} M, l'œstradiol (E2) induit une réponse lumineuse maximale (100 %). En présence de 4-hydroxytamoxifène, la luminescence diminue grossièrement de 20 % dès la concentration de 10^{-11} M pour s'éteindre complètement à 10^{-8} - 10^{-7} M. Les dibenzylényndiols diversement substitués **84** (*p,p'*-di-NO₂), **85** (*p,p'*-di-CN), **87** (*p,p'*-di-OCH₃), **89** (*p,p'*-di-OH), ainsi que les dibenzylidiphénylbuténynes **103** (*p,p'*-di-Cl) et **104** (*p,p'*-di-CN) seuls n'induisent aucune augmentation de la luminescence. Il a été vérifié que, dans un milieu de culture contenant 10^{-10} M d'œstradiol, l'addition de concentrations croissantes de la molécule à tester (10^{-8} à 10^{-6} M) n'entraînait aucune baisse de la luminescence.

Une seconde série (Histogramme IV-III) concerne également des dibenzylényndiols **22**, **48** (ramifiée), **54** et **56** (diéther) et **83** (diacétate) ou l'homologue **52**, ainsi que le dibenzylidiphénylbutényne non substitué **63**; seuls, ils n'induisent aucune augmentation de luminescence. Comme précédemment, il a été vérifié que, dans un milieu de culture contenant 10^{-10} M d'œstradiol, l'addition de concentrations croissantes de la molécule à tester (10^{-8} à 10^{-6} M) n'entraînait aucune baisse de la luminescence, exception faite du dibenzylényndiol homologue **52**, pour laquelle à 10^{-6} - 10^{-7} M, est observée diminution d'environ 30-40 %.

Cependant, il s'agit d'un résultat très modeste compte tenu de la concentration équi-active de 4-hydroxytamoxifène égale à 10^{-10} M.



Histogramme IV-III : Recherche d'une activité pro(anti)-œstrogénique

La molécule **52** ne comporte pas le motif phényldibenzyléthylène qui nous tenait lieu de rationnel. Afin de justifier cette -timide- réponse anti-œstrogénique, l'hypothèse suivante pourrait être formulée : les deux hydroxyles alcooliques de l'octaéynediol se retrouvent à des distances et des positions équivalentes à celles des deux hydroxyles de l'œstradiol (**Schéma IV-6**), expliquant un recouvrement partiel des molécules et donc une liaison même faible aux récepteurs des œstrogènes. En effet, contrairement aux récepteurs des récepteurs membranaires, l'occupation même partielle des récepteurs œstrogéniques peut être à l'origine d'une réponse biologique nettement amplifiée.

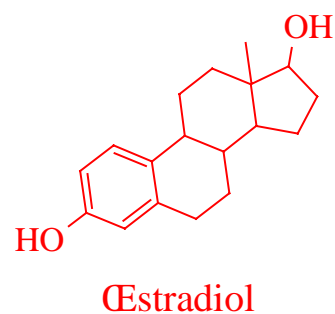
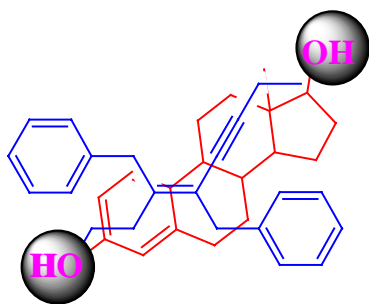
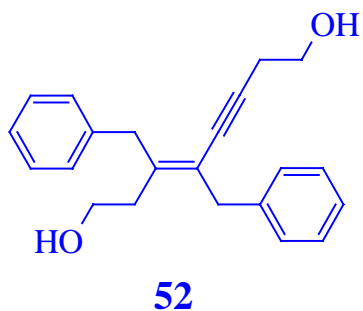
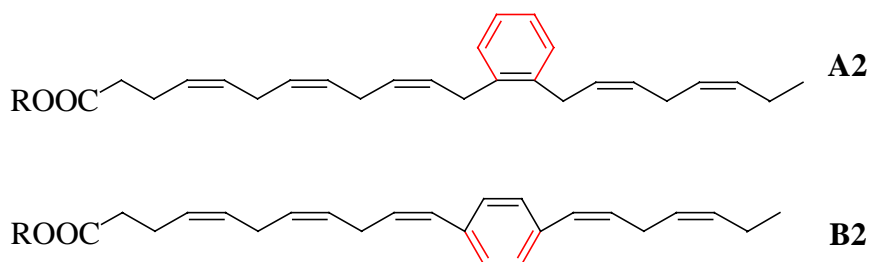


Schéma IV-6 : Structures comparées de l'octaénynediol 52 et de l'œstradiol

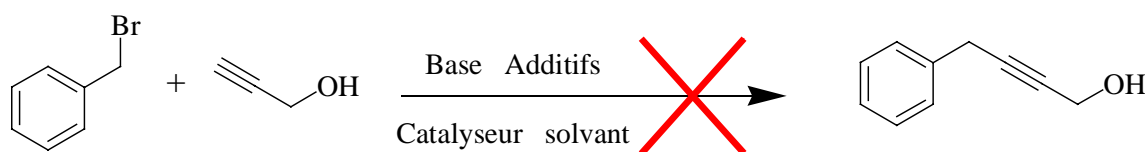
Cette hypothèse mériterait d'être confirmée soit *in vitro*, par des tests de déplacement de ligands marqués soit, *in silico* par modélisation moléculaire. Il serait ensuite possible de synthétiser facilement grâce à la méthode de synthèse décrite plus haut, une nouvelle bibliothèque de molécules offrant une grande diversité chimique tout en conservant la distance convenable entre ces deux hydroxyles.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Au cours de ce travail, nous avons dans un premier temps présenté la famille des rétinoïdes qui est l'ensemble des analogues pharmacologiques de la vitamine A, et le phénomène d'angiogenèse qui est notamment impliqué dans la vascularisation et la croissance des tumeurs solides. Ce double contexte biologique nous a incité à définir pour cibles moléculaires des analogues de l'acide docosahexaénoïque stabilisés par la présence d'un cycle aromatique au sein de leur chaîne carbonée : les acides gras polyinsaturés **A2** et **B2**, qui pourraient être très intéressants dans le cadre de la recherche contre le cancer.

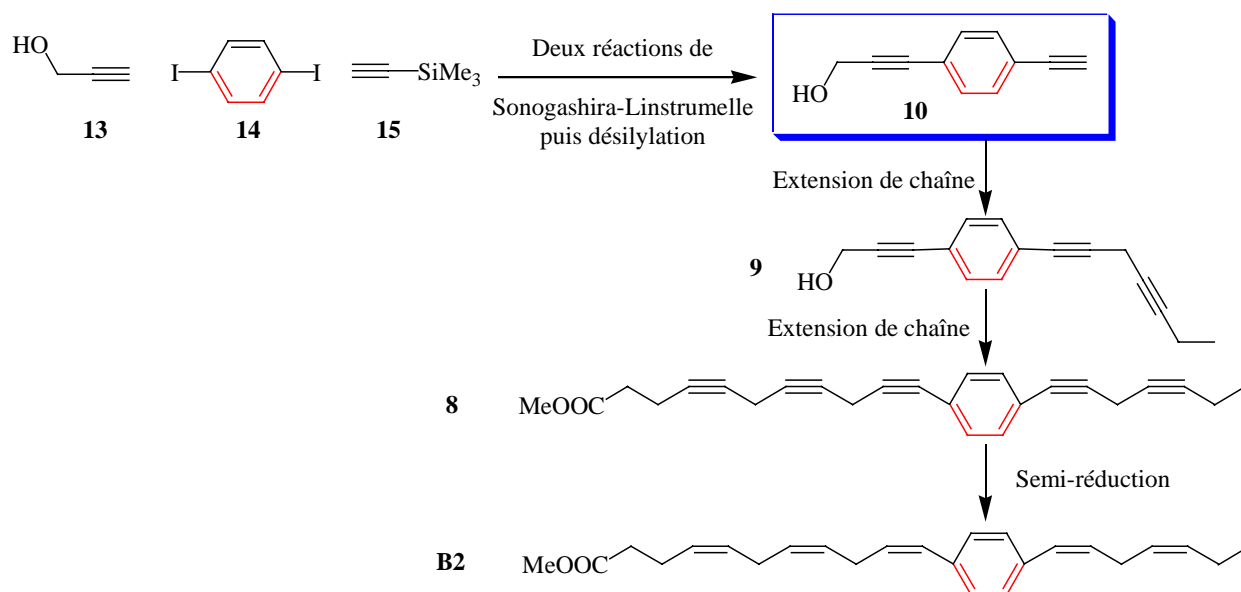


Puis nous avons étudié la faisabilité de telles molécules en commençant par l'analogue **A2** sous forme d'ester de méthyle. Celui-ci n'a pas pu être synthétisé car notre schéma rétrosynthétique faisait intervenir le couplage entre un dérivé benzylique et un alcyne terminal, ce qui s'est avéré impossible dans les conditions étudiées.

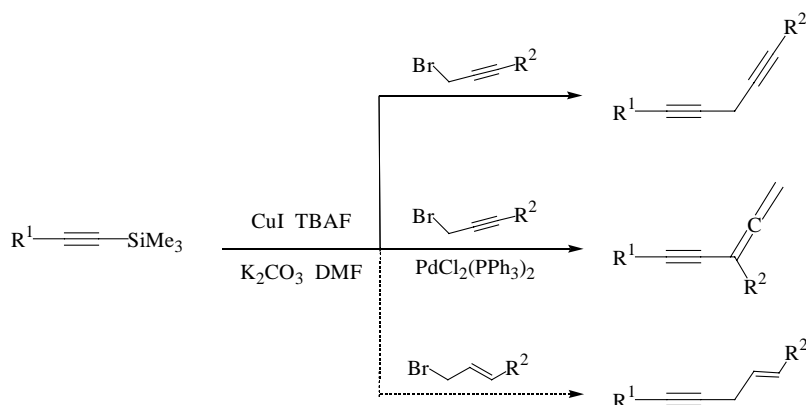


En revanche, notre tentative d'effectuer ce couplage dans des conditions douces et sélectives nous a permis de découvrir une nouvelle réaction multicomposant palladocatalysée aboutissant de manière régio- et stéréo-sélective à des énynes dont la double liaison est tétrasubstituée. Cette réaction a été étudiée par la suite.

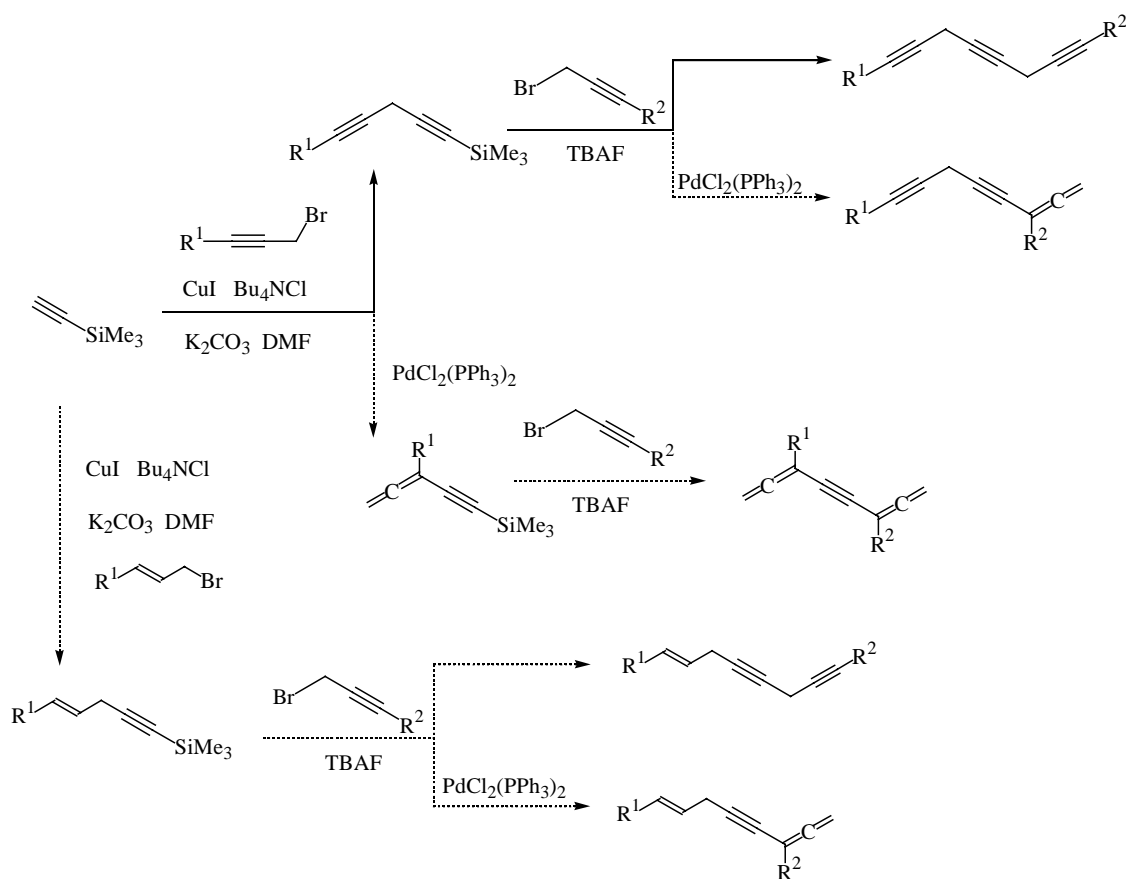
Nous nous sommes ensuite penchés sur la synthèse de l'analogue **B2**, également sous forme d'ester de méthyle. Celui-ci a pu être synthétisé à partir de l'alcool propargylique en sept étapes impliquant des couplages de Sonogashira-Linstrumelle et une étape de désilylation pour obtenir le synton clé **10**, des couplages d'alcynes vrais avec des halogénures propargyliques en présence de cuivre pour effectuer les extensions de chaîne puis la semi-hydrogénation stéréosélective et simultanée de cinq triples liaisons.



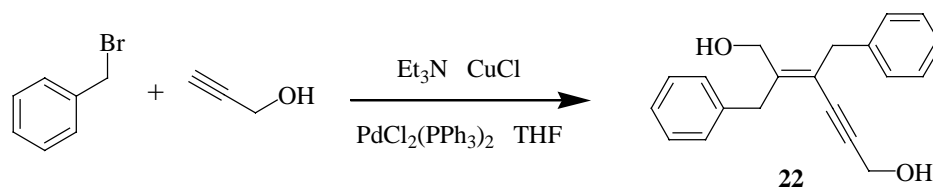
Le rendement global de cette synthèse était de 4,9 % sur sept étapes. Ce rendement a pu être amélioré à 8 % sur six étapes en étudiant la réactivité des alcynes silylés dans les couplages avec les halogénures propargyliques en présence de cuivre afin de s'affranchir de l'étape de désilylation. Cette nouvelle réactivité permet la synthèse de diyne non conjugués mais également d'alléyne lorsque le couplage est effectué en présence d'un complexe de palladium



De plus, cette réactivité, analogue à celle des alcynes vrais, permet également d'envisager la synthèse d'ényne non conjugués, ce qui est actuellement étudié au laboratoire. Nous avons ensuite montré que cette réactivité pouvait être mise à profit dans la synthèse de triynes non conjugués en un seul réacteur à partir du triméthylsilylacétylène. Et de la même manière, on pourra envisager la synthèse en un seul réacteur d'allène-diyne, de diallène-ynes ou encore d'ène-diyne non conjugués ou d'allène-ényne.

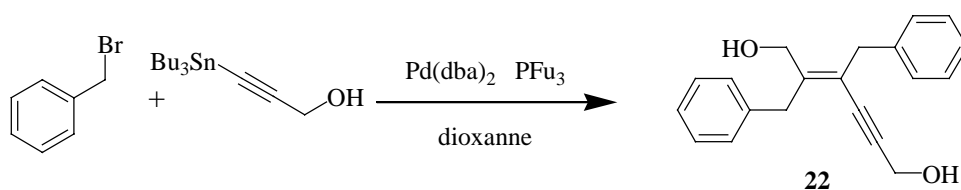


Après la synthèse de notre analogue **B2** et l'étude du couplage des alcynes silylés qui ouvre ces nombreuses perspectives, nous avons voulu approfondir la nouvelle réaction multicomposant palladocatalysée mise en évidence lors de nos tentatives de coupler l'alcool propargylique et le bromure de benzyle.



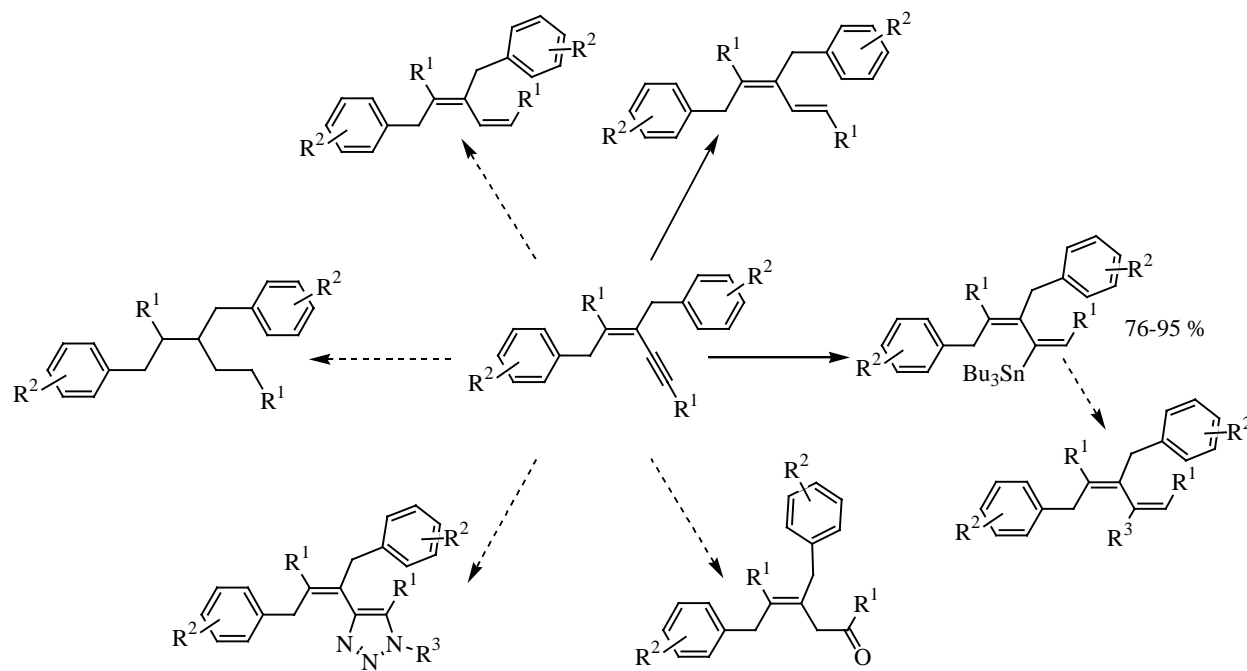
Après avoir optimisé les conditions d'obtention de l'ényne **22**, nous avons exploré les possibilités et les limites de ce couplage. Il est possible d'introduire une grande diversité chimique tant au niveau du partenaire benzylique que du partenaire alcyne. Grâce à quelques expériences complémentaires, nous avons pu proposer un mécanisme cohérent pour expliquer ce couplage dans lequel trois liaisons carbone-carbone sont formées de manière régio- et stéréosélective. Puis nous avons ensuite montré que cette réactivité particulière des halogénures benzyliques était assez générale puisque le même produit est obtenu avec d'autres acétylures

métalliques que l'acétylure de cuivre formé *in situ*. Nous avons notamment optimisé les conditions pour faire réagir les acétylures d'étain.



Ces deux nouvelles réactions présentent une certaine complémentarité et permettent d'accéder à des structures qui ont déjà montré un intérêt en chimie thérapeutique.

De plus ces structures présentent un intérêt synthétique prometteur. Grâce à leur réactivité, ils permettront d'obtenir de nombreux autres composés portant une grande diversité chimique.



CHAPITRE V : PARTIE EXPÉRIMENTALE

Généralités

Les R_f sont systématiquement donnés pour l'éluant utilisé lors de la purification par chromatographie sur gel de silice.

Les spectres RMN sont enregistrés sur un appareil BRUKER de type AC 200 à 200MHz pour le proton et 50MHz pour le carbone dans le chloroforme deutérié sauf indication contraire. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par référence au solvant (CHCl₃ : 7,260 ppm pour ¹H et CDCl₃ : 77,000 ppm pour ¹³C) sauf indication contraire. Les constantes de couplage sont exprimées en Hz.

Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil BRUKER de type Vector 22 à transformée de Fourier. La méthode utilisée est le « Golden Gate ». Les fréquences d'absorption sont exprimées en cm⁻¹.

Les spectres de masse (ESI) ont été enregistrés sur Esquire LC BRUKER avec une source Agilent (orthogonal) HP.

Les spectres de masse (IE) ont été enregistrés sur Polaris thermoquest Funnigan par introduction directe.

Les microanalyses ont été effectuées sur Perkin Elmer 2400 CHNSO.

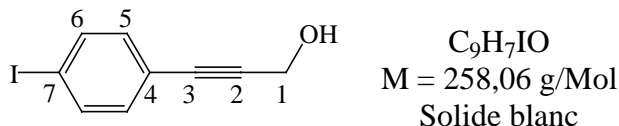
L'éther diéthylique, le dioxane, le THF et le toluène sont distillés sur sodium / benzophénone avant utilisation.

Le dichlorométhane est distillé sur CaH₂ avant utilisation.

Le méthanol est distillé sur méthanolate de sodium avant utilisation.

V.1 : Préparation des analogues du DHA

3-(4-Iodophényl)prop-2-yn-1-ol (27)



Le diiodobenzène (20g ; 3 éq.), l'iodure de cuivre (200 mg ; 5 %) et le chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium (360 mg ; 2,5 %) sont pesés dans le réacteur. Sous azote, on additionne la triéthylamine (100 mL) puis après avoir placé le réacteur dans un bain d'eau pour limiter l'échauffement, on additionne goutte à goutte l'alcool propargylique (1,2 mL ; 20 mmol). Après une nuit à 20 °C, la triéthylamine est éliminée par évaporation sous pression réduite puis le milieu réactionnel additionné de 100 mL d'éther diéthylique est extrait trois fois par 40 mL de solution saturée de chlorure d'ammonium. La phase organique est ensuite séchée sur Na_2SO_4 . L'éther diéthylique est évaporé sous pression réduite puis le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice : Rdt = 84 % (4,46g). Le diiodobenzène en excès est récupéré en tête de colonne et recristallisé dans l'éther diéthylique ou le pentane.

Pf = 87-89 °C.

Rf = 0,3 (CH_2Cl_2).

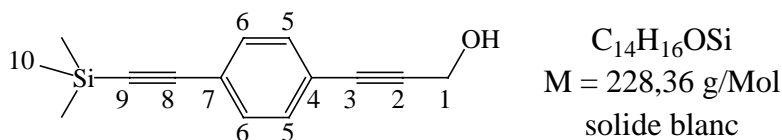
RMN 1H : 7,40 (système AB ; 4H ; 5 et 6 ; $^3J_{5,6} = 8,4$) ; 4,48 (d ; 2H ; 1 ; $^3J_{1,OH} = 6,1$) ; 1,65 (t ; 1H ; OH ; $^3J_{1,OH} = 6,1$).

RMN ^{13}C : 137,5 (6) ; 133,2 (5) ; 121,5 (4) ; 94,4 (7) ; 84,8 / 79,8 (2 et 3) ; 51,6 (1).

IR : 3298 / 2860 / 2237 / 1478 / 1387 / 1346 / 1256 / 1096 / 1060 / 1024 / 949 / 816.

Analyse élémentaire pour C_9H_7IO	% calculé	% mesuré
C	41,89	41,70
H	2,73	2,82

3-[(4-Triméthylsilanyléthynyl)phényl]prop-2-yn-1-ol (28)



L'alcool **27** (3,59g ; 14 mol), l'iodure de cuivre (106 mg ; 4 %) et le chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium (200 mg ; 2 %) sont pesés dans le réacteur. Sous azote, on additionne la pipéridine (60 mL) puis après avoir placé le réacteur dans un bain d'eau pour limiter l'échauffement, on additionne goutte à goutte le triméthylsilylacétylène (2,9 mL ; mmol). Après une nuit à température ambiante, la pipéridine est éliminée par évaporation sous pression réduite puis le milieu réactionnel additionné de 100 mL d'éther diéthylique est extrait trois fois par 40 mL d'eau déminéralisée. La phase organique est ensuite séchée sur Na_2SO_4 puis l'éther diéthylique est évaporé sous pression réduite :

Rdt brut = 122 %.

Pf = 61-63 °C.

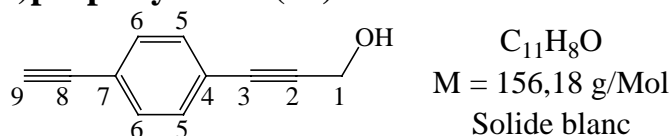
Rf = 0,3 (CH₂Cl₂).

RMN ¹H : 7,37 (système A-B ; 4H ; 5 et 6 ; ³J_{5,6} = 9,8) ; 4,49 (s ; 2H ; 1) ; 0,25 (s ; 9H ; 10).

RMN ¹³C : 131,9 / 131,5 (5 et 6) ; 123,3 / 122,6 (4 et 7) ; 104,5 (8) ; 96,3 (9) ; 89,0 (3) ; 85,3 (2) ; 51,6 (1) ; -0,1 (10).

IR : 3265 / 3259 / 2153 / 1496 / 1349 / 1323 / 1252 / 1220 / 1028 / 955 / 831 / 758 / 698 / 628.

3-(4-éthynylphényl)prop-2-yn-1-ol (10)



Le fluorure de potassium (2,4 g ; 3 éq.) est pesé dans le réacteur. Sous azote, on additionne le DMF (100 mL) puis l'eau (8 mL), puis l'alcyne silylé **28** (3,1g ; 13,5 mmol) en solution dans le DMF (20 mL rinçage compris). Après 3h à température ambiante, le milieu réactionnel est additionné d'éther diéthylique (200 mL) et extrait sept fois par 50 mL de solution saturée de chlorure d'ammonium. Le milieu réactionnel est séché sur sulfate de sodium puis l'éther diéthylique est ensuite évaporé sous pression réduite. Le brut réactionnel ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice : Rdt = 71 % (1,24g) sur deux étapes

Pf = 68-70 °C.

Rf = 0,3 (CH₂Cl₂).

RMN ¹H : 7,40 (système A-B ; 4H ; 5 et 6 ; ³J_{5,6} = 8,2) ; 4,50 (s ; 2H ; 1) ; 3,16 (s ; 1H ; 9) ; 1,84 (s ; 1H ; OH).

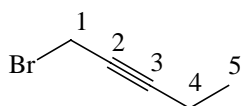
RMN ¹³C : 132,0 / 131,5 (5 et 6) ; 123,0 / 122,4 (4 et 7) ; 89,2 (2) ; 85,0 / 83,1 (3 et 8) ; 78,9 (9) ; 51,4 (1).

IR : 3357 / 3258 / 2925 / 1504 / 1401 / 1353 / 1256 / 1225 / 1014 / 953 / 831 / 710 / 678 / 635.

SM (IE 70) : 156,0 (100 % ; M⁺) ; 155 (80 % ; [M - H]⁺) ; 128 (85 % ; [M - CO]⁺).

Analyse élémentaire pour C ₁₁ H ₈ O	% calculé	% mesuré
C	84,59	83,36
H	5,16	5,29

1-Bromo-pent-2-yne (25a)



C_5H_7Br
 $M = 147,01 \text{ g/Mol}$
 liquide incolore

Le pentynol (1,0 g ; 12 mmol) est pesé dans le réacteur. Sous azote, on additionne le dichlorométhane (24 mL) puis le tétrabromure de carbone sublimé le matin même (5,1 g ; 1,3 éq.). La triphénylphosphine (4,4 g ; 1,4 éq.) est solubilisée dans 6 mL de dichlorométhane et additionné goutte à goutte. Après 1h à température ambiante, le milieu réactionnel est versé dans 100 mL d'un mélange éther diéthylique / pentane (20 / 80). Le milieu réactionnel est filtré sur silice et élué par du pentane pur. Le filtrat est évaporé sous pression réduite pour fournir 2,56 g de bromure **25a** (Rdt = 145 %) contenant majoritairement de l'oxyde de triphénylphosphine. Par trois autres cycles précipitation-filtration, le bromure **25a** n'a pu être purifié qu'au détriment du rendement.

Rdt = 7 % (attention ce produit est volatil).

Eb₁₅ = 44-45 °C.

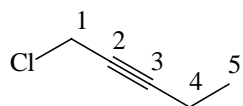
RMN ¹H : 3,92 (t ; 2H ; 1 ; ⁴J₁₋₄ = 2,3) ; 2,26 (qt ; 2H ; 4 ; ⁴J₁₋₄ = 2,3 ; ³J₄₋₅ = 7,5) ; 1,14 (t ; 3H ; 5).

RMN ¹³C : 89,1 (3) ; 74,6 (2) ; 15,5 (1) ; 12,5 (4) ; 13,3 (5).

IR : 2978 / 2938 / 2878 / 2313 / 2237 / 1454 / 1428 / 1318 / 1208 / 1153 / 910 / 733 / 601.

Les caractéristiques physiques de ce produit correspondent au produit commercial obtenu ultérieurement.

1-Chloropent-2-yne (**25b**)



C_5H_7Cl
 $M = 102,56 \text{ g/Mol}$
 liquide incolore

Le pentynol (300 mg ; 3,6 mmol) est pesé dans le réacteur. Sous azote, on additionne le dichlorométhane (3 mL) puis le chlorure de thionyle goutte à goutte. Après une nuit à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré par évaporation sous pression réduite (attention à ne pas pousser trop loin l'évaporation car **25b** est volatil). Après une filtration sur silice (pentane / CH₂Cl₂ 1 / 1), le filtrat est de nouveau concentré par évaporation sous pression réduite en prenant la précaution de ne pas mener cette évaporation jusqu'au bout. On obtient alors 1,42 g d'un mélange **25b** / CH₂Cl₂ dans le rapport 54 / 46 :

Rdt = 100 % (cette réaction a été effectuée plusieurs fois : Rdt = 66 % minimum).

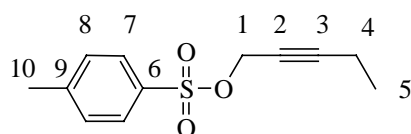
Eb₁₅ = 40-41 °C

RMN ¹H : 4,14 (t ; 2H ; 1 ; ⁴J₁₋₄ = 2,3) ; 2,25 (qt ; 2H ; 4 ; ⁴J₁₋₄ = 2,3 ; ³J₄₋₅ = 7,5) ; 1,14 (t ; 3H ; 5 ; ³J₄₋₅ = 7,5).

RMN ¹³C : 89,5 (3) ; 75,0 (2) ; 20,1 (1) ; 13,3 (4) ; 12,5 (5).

IR : 2978 / 2938 / 2878 / 2313 / 2237 / 1454 / 1428 / 1318 / 1208 / 1153 / 910 / 733 / 601.

4-Toluènesulfonate de pent-2-ynyle



$C_{12}H_{14}O_3S$
 $M = 238,30 \text{ g/mol}$
 Solide pâteux

Le pentynol **26** (300 mg ; 3,5 mmol) est pesé directement dans le réacteur. Sous azote, on ajoute l'éther diéthylique (10 mL), KOH (300 mg ; 1,5 éq.) puis TsCl (1,02 g ; 1,5 éq.). Après deux heures à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué par 25 mL d'éther diéthylique, extrait trois fois par 10 mL d'eau déminéralisée puis séché sur sulfate de sodium. Le brut réactionnel ainsi obtenu est alors purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice. **Rdt** = 66 % (564 mg)

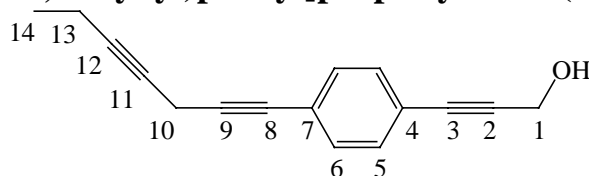
Rf = 0,3 (cyclohexane 6 / CH_2Cl_2 4)

RMN 1H : 7,81 (d ; 2H ; 7 ; $^3J_{16,17} = 8,3$) ; 7,34 (d ; 2H ; 8 ; $^3J_{16,17} = 8,3$) ; 4,69 (d ; 2H ; 1 ; $^4J_{1-4} = 2,2$) ; 2,45 (s ; 3H ; 10) ; 2,12 à 2,04 (m ; 2H ; 4) ; 1,04 (t ; 3H ; 5 ; $^3J_{4-5} = 7,5$).

RMN ^{13}C : 144,8 (9) ; 132,2 (6) ; 129,7 (8) ; 128,1 (7) ; 87,5 (3) ; 71,2 (2) ; 58,7 (1) ; 21,5 (10) ; 13,1 (4) ; 12,3 (5).

Ces données spectrales sont en accord avec la littérature.³¹⁰

3-[(4-Hepta-1,4-diynyl)phényl]prop-2-yn-1-ol (**9**)



$C_{16}H_{14}O$
 $M = 222,28 \text{ g/Mol}$
 Solide jaune pâle

A partir de l'alcyne vrai : NaI, (550 mg ; 2 éq.) CuI (705 mg ; 2 éq.) et K_2CO_3 (384 mg ; 1,5 éq.) sont pesés dans le réacteur. Sous azote, on additionne le DMF (5 mL). L'alcyne **10** (280 mg ; 1,8 mmol) est additionné puis le chlorure **25b** (380 mg ; 2 éq.). Après 24h, le milieu réactionnel est dilué par 50 mL d'éther diéthylique et filtré sur célite. Le milieu réactionnel est extrait par sept fois 10 mL d'eau, puis séché sur sulfate de sodium. L'éther diéthylique est éliminé par évaporation sous pression réduite et le brut ainsi récupéré est purifié par chromatographie sur gel de silice :

Rdt = 85 % (340 mg).

A partir de l'alcyne silylé : CuI (4,9 g ; 1 éq.) et K_2CO_3 (5,3 g ; 1,5 éq.) sont pesés dans le réacteur. Sous azote, on additionne le DMF (60 mL) puis la solution 1M de fluorure de tétrabutylammonium (25 mL ; 1 éq.). L'alcyne silylé **28** (5,7 g ; 25 mmol) est additionné puis le bromure **25a** (5,5 g ; 1,5 éq.). Après 24h, le milieu réactionnel est dilué par 300 mL d'éther diéthylique et filtré sur célite. Le milieu réactionnel est extrait par sept fois 30 mL d'eau, puis séché sur sulfate de sodium. L'éther diéthylique est éliminé par évaporation sous pression réduite et le brut ainsi récupéré est purifié par chromatographie sur gel de silice :

³¹⁰ Kavvadias, D.; Beuerle, T.; Wein, M.; Boss, B.; König, T.; Schwab, W.; *J. Agric. Food Chem.* **1999**, *47*, 5178-5183.

Rdt = 100 % (5,7 g) (mélange 98 / 2 avec l'allényne)

Pf = 44-46 °C.

Rf = 0,3 (CH₂Cl₂ 9 / éther de pétrole 1).

RMN ¹H : 7,36 (s ; 4H ; 5 et 6) ; 4,49 (s ; 2H ; 1) ; 3,37 (t ; 2H ; 10 ; ⁵J₁₀₋₁₃ = 2,4) ; 2,20 (qt ; 2H ; 13 ; ³J₁₃₋₁₄ = 7,5 ; ⁵J₁₀₋₁₃ = 2,4) ; 1,55 (s ; 1H ; OH) ; 1,14 (t ; 3H ; 14 ; ³J₁₃₋₁₄ = 7,5).

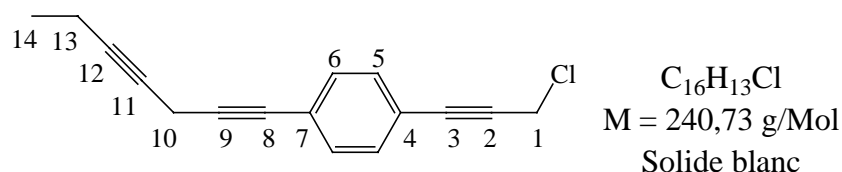
RMN ¹³C : 131,6 / 131,4 (5 et 6) ; 123,4 / 122,1 (4 et 7) ; 88,7 / 86,4 / 85,3 / 79,9 / 77,4 / 72,6 (2 ; 3 ; 8 ; 9 ; 11 ; 12) ; 51,6 (1) ; 13,8 (14) ; 12,4 (10) ; 10,5 (13).

IR : 3354 / 2977 / 2937 / 1723 / 1665 / 1601 / 1506 / 1378 / 1321 / 1259 / 1023 / 837 / 731.

SM (IE 70) : 222,0 (100 % ; M⁺) ; 178,0 (55 %).

Analyse élémentaire pour C ₁₁ H ₈ O	% calculé	% mesuré
C	86,45	79,89
H	6,35	5,99

1-(3-Chloroprop-1-ynyl)-4-(hepta-1,4-diynyl)benzène (24b)



L'alcool **9** (130 mg ; 0,6 mmol) et la triphénylphosphine (611 mg ; 4 éq.) sont pesés directement dans le ballon. Sous azote, on additionne le tétrachlorure de carbone (2 mL) puis on chauffe le mélange au reflux pendant 60h. Le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite et le brut ainsi obtenu est directement purifié par chromatographie sur gel de silice :

Rdt = 60 % (95 mg).

Pf = 42-44 °C.

Rf = 0,3 (AcOEt 1 / Cyclohexane 99).

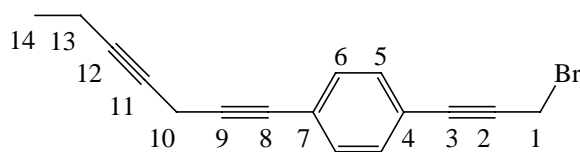
RMN ¹H : 7,36 (s ; 4H ; 5 et 6) ; 4,36 (s ; 2H ; 1) ; 3,39 (t ; 2H ; 10 ; ⁵J_{10,13} = 2,4) ; 2,20 (qt ; 2H ; 13 ; ³J_{13,14} = 7,4 ; ⁵J_{10,13} = 2,4) ; 1,14 (t ; 3H ; 14 ; ³J_{13,14} = 7,4).

RMN ¹³C : 131,6 (5 et 6) ; 123,9 / 121,6 (4 et 7) ; 86,6 / 85,9 / 85,3 / 82,5 / 79,8 (2, 3, 8, 9 et 12) ; 72,6 (11) ; 31,0 (1) ; 13,8 (14) ; 12,4 (13) ; 10,5 (10).

IR : 2977 / 2937 / 2221 / 1601 / 1508 / 1321 / 1279 / 1250 / 837 / 722 / 693.

SM (ESI) : 263,1 / 265,1 (100 % / 30 % ; [M+Na]⁺)

1-(3-Bromoprop-1-ynyl)-4-(hepta-1,4-diynyl)benzène (24a)



$C_{16}H_{13}Br$
 $M = 285,18 \text{ g/Mol}$
Solide blanc

L'alcool **9** (200 mg ; 0,9 mmol) est solubilisé, sous azote, dans le dichlorométhane (2 mL). A -20°C , on additionne le tétrabromure de carbone sublimé le matin même (390 mg ; 1,3 éq.) puis on additionne goutte à goutte la triphénylphosphine (472 mg ; 2 éq.) solubilisée dans 2 mL de dichlorométhane. Après 1h à -20°C , on laisse remonter à température ambiante puis après 2 h supplémentaires, on verse le milieu réactionnel dans 10 mL d'un mélange éther diéthylique / pentane 1 / 4. Le précipité est filtré sur silice puis rincé au pentane pur. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et on obtient directement le bromure **24a** avec une pureté satisfaisante : **Rdt** = 92 % (Dans certains cas, l'étape de précipitation doit être renouvelée. Cette réaction a été effectuée de nombreuses fois : Rdt minimum = 77 %).

Pf = 43-45 $^\circ\text{C}$.

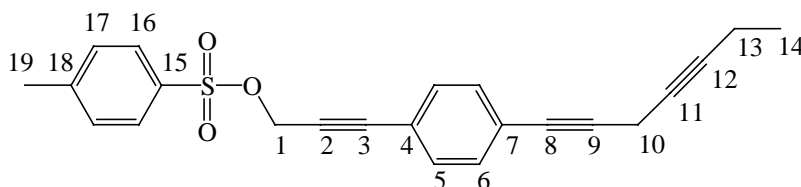
Rf = 0,3 (AcOEt 1 / Cyclohexane 99).

RMN ^1H : 7,36 (s ; 4H ; 5 et 6) ; 4,16 (s ; 2H ; 1) ; 3,38 (t ; 2H ; 10 ; $^5J_{10,13} = 2,4$) ; 2,20 (qt ; 2H ; 13 ; $^3J_{13,14} = 7,5$; $^5J_{10,13} = 2,4$) ; 1,14 (t ; 3H ; 14 ; $^3J_{13,14} = 7,5$).

RMN ^{13}C : 131,5 (5 et 6) ; 123,9 / 121,6 (4 et 7) ; 86,9 / 86,0 / 85,2 / 82,3 / 79,6 (2, 3, 8, 9 et 12) ; 72,4 (11) ; 20,1 (1) ; 13,8 (14) ; 12,4 (13) ; 10,5 (10).

SM (ESI) : 307,0 / 309,0 (100 % / 98 % ; $[M + Na]^+$)

Toluène-4-sulfonate de 3-[4-hepta-1,4-diynyl]phényl]prop-2-ynyle (24c)



$C_{23}H_{20}O_3S$
 $M = 376,47 \text{ g/mol}$
Solide blanc

L'alcool **9** (200 mg ; 0,9 mmol) est pesé directement dans le réacteur. Sous azote, on ajoute l'éther diéthylique (8 mL), KOH (152 mg ; 3 éq.) puis TsCl (516 mg ; 3 éq.). Après deux heures à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué par 20 mL d'éther diéthylique, extrait trois fois par 10 mL d'eau déminéralisée puis séché sur sulfate de sodium. Le brut réactionnel ainsi obtenu est alors purifié le plus rapidement possible par chromatographie sur colonne de gel de silice. **Rdt** = 59 % (200 mg)

Pf = 49-51 $^\circ\text{C}$.

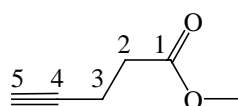
Rf = 0,5 (CH_2Cl_2 1 / pentane 1).

RMN ^1H : 7,84 (d ; 2H ; 16 ; $^3J_{16,17} = 8,3$) ; 7,32 (m ; 4H ; 5 et 6) ; 7,11 (d ; 2H ; 17 ; $^3J_{16,17} = 8,3$) ; 4,94 (s ; 2H ; 1) ; 3,37 (t ; 2H ; 10 ; $^5J_{10,13} = 2,3$) ; 2,39 (s ; 3H ; 19) ; 2,20 (qt ; 2H ; 13 ; $^3J_{13,14} = 7,5$; $^5J_{10,13} = 2,3$) ; 1,14 (t ; 3H ; 14 ; $^3J_{13,14} = 7,5$).

RMN ¹³C : 143,1 (18) ; 132,2 (15) ; 131,7 / 131,4 / 131,0 (5, 6 et 17) ; 127,9 (16) ; 122,7 / 122,2 (4 et 7) ; 88,9 / 86,5 / 85,3 / 79,9 / 77,4 / 72,6 (2 ; 3 ; 8 ; 9 ; 11 ; 12) ; 49,1 (1) ; 20,9 (19) ; 13,6 (14) ; 12,5 (10) ; 10,5 (13).

SM (ESI) : 399,1 (100 % ; [M + Na]⁺).

Pent-4-ynoate de méthyle (29)



$C_6H_8O_2$
M = 112,13 g/Mol
Liquide incolore

L'acide pentynoïque (5,0 g ; 50 mmol) est pesé dans le réacteur. Sous azote, on additionne le DMF (20 mL) puis le carbonate de potassium (10,6 g ; 1,5 éq.). Ensuite, on additionne le iodométhane (9,6 mL ; 3 éq.) et on laisse évoluer la réaction à température ambiante pendant 24h. Le milieu réactionnel est filtré sur célite et élué à l'éther diéthylique (50 mL). La phase organique est alors extraite sept fois par une solution saturée de chlorure d'ammonium et séchée sur sulfate de sodium. Une distillation fractionnée sous vide (15 mm Hg) permet d'isoler l'ester **29** :

Rdt = 80 % (4,5 g).

Eb₁₅ = 65 °C

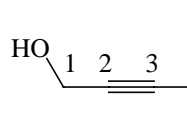
RMN ¹H : 3,63 (s ; 3H ; OMe) ; 2,54 à 2,37 (m ; 4H ; 2 et 3) ; 1,92 (t ; 1H ; 5 ; ⁴J_{3,5} = 2,3).

RMN ¹³C : 172,0 (1) ; 82,3 (4) ; 68,9 (5) ; 51,6 (OMe) ; 33,0 (2) ; 14,2 (3).

IR : 3293 / 2955 / 1734 / 1678 / 1438 / 1365 / 1246 / 1199 / 1166 / 986 / 641.

Ces données spectrales sont en accord avec la littérature.³¹¹

1-(Triméthylsilanyl)prop-2-yn-1-ol (33)



$C_6H_{12}OSi$
M = 128,24 g/Mol
Liquide incolore

A une solution de n-butyllithium 1,6 M dans l'hexane (56 mL ; 2 éq.) et d'éther diéthylique anhydre (100 mL), refroidie entre -20 °C et -10 °C, on ajoute l'alcool propargylique (2,5 g ; 45 mmol) en solution dans 10 mL d'éther diéthylique anhydre. On additionne ensuite goutte à goutte le chlorotriméthylsilane (10,7 g ; 2,2 éq.) en maintenant une température inférieure à 0 °C. Après 2,5h à 30 °C, le milieu réactionnel est versé dans 20 mL d'acide chlorhydrique 2 M et agité 1h. La phase aqueuse est extraite par trois fois 20 mL d'éther diéthylique. Les phases organiques réunies sont extraites par trois fois 20 mL de solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium

³¹¹ Wulff, W. D.; McCallum, J. S.; Kunng, F.-A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7419-7434.

puis séchées sur sulfate de sodium. Après évaporation de l'éther diéthylique sous pression réduite, le brut ainsi obtenu est distillé sous vide (15 mm Hg) : **Rdt** = 70 % (4,1g)

Eb₁₅ = 75 °C

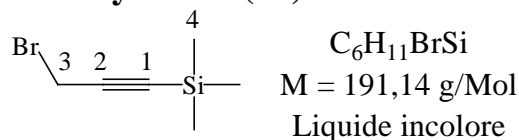
RMN ¹H : 4,28 (s, 2H, 1) ; 1,78 (s ; 1H ; OH) ; 0,1 (s, 9H ; 4).

RMN ¹³C : 104,2 (3) ; 91,0 (2) ; 51,9 (3) ; 0,1 (4).

IR : 3324 / 2960 / 2900 / 2860 / 2180 / 1250 / 850 / 760.

Ces données spectrales sont en accord avec la littérature.³¹²

3-(bromoprop-1-ynyl)triméthylsilane (30)



A partir de 800 mg de **33**. Le mode opératoire est le même que pour le bromure **24a** (répéter l'étape de précipitation) : **Rdt** = 83 % (1,0g).

Eb₁₅ = 65 °C

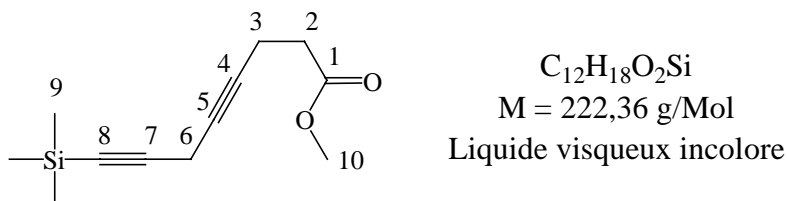
RMN ¹H : 3,87 (s, 2H, 3) ; 0,20 (s, 9H ; 4).

RMN ¹³C : 99,9 (1) ; 92,1 (2) ; 14,5 (3) ; -0,4 (4).

IR : 2960 / 2900 / 2180 / 1250 / 1045 / 850 / 760.

Ces données spectrales sont en accord avec la littérature.³¹³

8-(Triméthylsilanyl)octa-4,7-diynoate de méthyle (34)



NaI, (471 mg ; 2 éq.), CuI (596 mg ; 2 éq.) et Cs₂CO₃ (768 mg ; 1,5 éq.) sont pesés dans le réacteur. Sous azote, on additionne le DMF (5 mL). L'alcyne **33** (246 mg ; 1,4 éq.) est additionné puis le bromure **30** (300 mg ; 1,5 mmol). Après une nuit à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué par 50 mL d'éther diéthylique et filtré sur célite. Le milieu réactionnel est extrait par sept fois 10 mL d'eau, puis séché sur sulfate de sodium. L'éther diéthylique est éliminé par évaporation sous pression réduite et le produit ainsi récupéré sera utilisé brut car il se

³¹² Laurent, A.; Villalva-Servín, N. P.; Forgiione, P.; Wilson, P. D.; Smil, D. V.; Fallis, A. G.; *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 215–226.

³¹³ Hungerford, N. L.; Kitching, W.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1839-1858.

dégrade lors de l'étape de purification par chromatographie sur gel de silice : **Rdt** = 92 % (323 mg).

Rf = 0,3 (CH₂Cl₂ 3 / pentane 7).

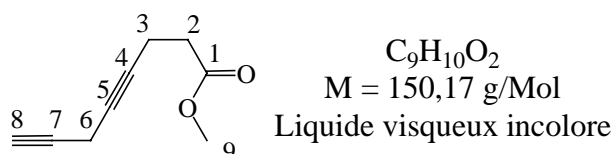
RMN ¹H : 3,70 (s ; 3H ; 10) ; 3,17 (s ; 2H ; 6) ; 2,56 à 2,45 (m ; 4H ; 2 et 3) ; 0,16 (s ; 9H ; 9).

RMN ¹³C : Ce produit n'a pas pu être suffisamment purifié pour obtenir un spectre ¹³C convenable.

IR : 2957 / 2179 / 1735 / 1439 / 1366 / 1250 / 1208 / 1166 / 1028 / 842 / 761.

SM (IE 70) : 89,0 (100 % ; [M - MeOH - CO - Me₃Si]⁺) ; 73,0 (12 % ; [Me₃Si]⁺) ; 97,0 (45 % ; [Me₃SiCC]⁺) ; 207,0 (7 % ; [M - CH₃]⁺) ; 221,0 (7 % ; [M - H]⁺).

Octa-4,7-diynoate de méthyle (23)



A une solution de fluorure de potassium (170 mg ; 1,5 éq.) dans un mélange DMF (30 mL) / eau (0,3 mL), on additionne l'alcyne silylé **34** brut (416 mg ; 1,9 mmol). Après 3h à température ambiante, le milieu réactionnel est additionné de 50 mL d'éther diéthylique et extrait par sept fois 10 mL d'eau. L'éther diéthylique est ensuite éliminé par évaporation sous pression réduite et le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice : **Rdt** = 76 % sur deux étapes (214 mg).

Rf = 0,3 (CH₂Cl₂ 3 / pentane 7).

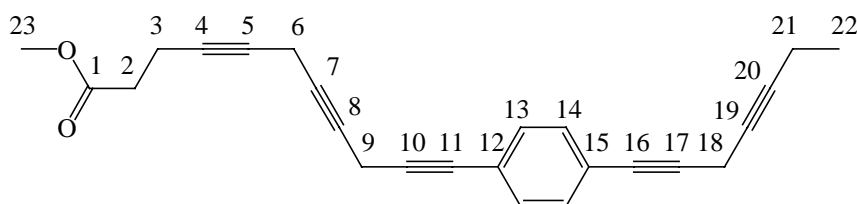
RMN ¹H : 3,67 (s ; 3H ; 9) ; 3,10 (s élargi ; 2H ; 6) ; 2,54 à 2,45 (m ; 4H ; 2 et 3) ; 2,03 (t ; 1H ; 8 ; ⁴J_{6,8} = 2,7).

RMN ¹³C : 172,2 (1) ; 79,0 / 73,9 / 69,6 (4 ; 5 et 7) ; 68,5 (8) ; 51,6 (9) ; 33,2 (2) ; 14,5 / 9,4 (3 et 6).

IR : 3437 / 3284 / 2955 / 1727 / 1438 / 1366 / 1202 / 1165 / 1023 / 989 / 653.

SM (ESI) : 150,9 (100 % ; [M + H]⁺) ; 172,9 (10 % ; [M + Na]⁺) ; 188,9 (35 % ; [M + K]⁺)

11-[4-(Hepta-1,4-diynyl)phényl]undéca-4,7,10-triynoate de méthyle (8)



$C_{25}H_{22}O_2$
 $M = 354,44 \text{ g/Mol}$
 Solide pâteux orange

- À partir de l'alcyne vrai **23** : CuI (356 mg ; 2 éq.), NaI (280 mg ; 2 éq.) et Cs_2CO_3 (458 mg ; 1,5 éq.) sont pesés dans le réacteur. Sous azote, on additionne le DMF (4 mL) puis l'alcyne **23** (140 mg ; 0,9 mmol) et enfin, on additionne le bromure **24a** (400 mg ; 1,5 éq.). Après une nuit à température ambiante, le milieu réactionnel est additionné d'éther diéthylique (40 mL) puis extrait par sept fois 10 mL d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis l'éther diéthylique est éliminé par évaporation sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice, ce qui permet d'isoler l'ester **8** : **Rdt** = 59 % (195 mg).

- À partir de l'alcyne silylé **34** : CuI (118 mg ; 1 éq.) et Na_2CO_3 (99 mg ; 1,5 éq.) sont pesés dans le réacteur. Sous azote, on additionne le DMF (2 mL) puis le fluorure de tétrabutylammonium (0,62 mL ; 1 éq.) puis **34** (137 mg ; 0,62 mmol) et enfin, on additionne le bromure **24a** (230 mg ; 1,3 éq.). Après une nuit à température ambiante, le milieu réactionnel est additionné d'éther diéthylique (10 mL) puis extrait par cinq fois 5 mL d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis l'éther diéthylique est éliminé par évaporation sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice, ce qui permet d'isoler l'ester **8** : **Rdt** = 28 % (63 mg).

Rf = 0,4 (CH_2Cl_2 1 / Cyclohexane 1).

RMN 1H : 7,33 (s ; 4H ; 13 et 14) ; 3,69 (s ; 3H ; 23) ; 3,39 (t ; 2H ; 9 ou 18 ; $^5J = 2,4$) ; 3,37 (t ; 2H ; $^5J = 2,4$) ; 3,16 à 3,13 (m ; 2H ; 6) ; 2,51 (s ; 4H ; 2 et 3) ; 2,18 (qt ; 2H ; 21 ; $^3J_{21,22} = 7,5$; $^5J_{18,21} = 2,4$) ; 1,14 (t ; 3H ; 22 ; $^3J_{21,22} = 7,5$).

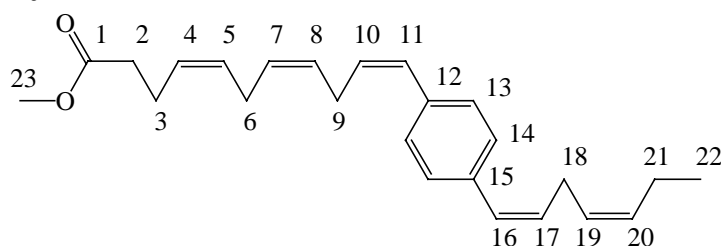
RMN ^{13}C : 172,4 (1) ; 131,5 (13 et 14) ; 123,0 / 122,7 (12 et 15) ; 86,1 / 85,2 (10 et 17) ; 82,5 (20) ; 80,3 / 80,0 (11 et 16) ; 78,8 (4) ; 75,1 (5) ; 74,6 (8) ; 73,9 (7) ; 72,7 (19) ; 52,0 (23) ; 33,4 (2) ; 14,6 (3) ; 14,0 (22) ; 10,5 (9 et 18) ; 9,8 (6).

IR : 2976 / 1736 / 1508 / 1438 / 1408 / 1373 / 1319 / 1292 / 1195 / 1174 / 837 / 645 / 623.

SM (ESI) : 393,3 (12 % ; $[M+K]^+$) ; 377,2 (100 % ; $[M+Na]^+$) ; 355,2 (9 % ; $[M+H]^+$) ; 339,2 (16 % ; $[M-CH_3]^+$).

Analyse élémentaire pour $C_{25}H_{22}O_2$	% calculé	% mesuré
C	84,72	74,14
H	6,26	5,95

11-{(4Z,7Z,10Z)-4-[(1Z,4Z)Hepta-1,4-diényl]phényl}undéca-4,7,10-triénoate de méthyle (B2)



$C_{25}H_{32}O_2$
M = 364,52 g/Mol
Solide blanc

L'acétate de nickel tétrahydraté (176 mg ; 0,5 éq. par triple liaison) est solubilisé dans 15 mL d'éthanol 96 %. Sous forte agitation et sous azote, on additionne rapidement le borohydrure de sodium (27 mg ; 0,5 éq. par triple liaison) en solution dans 5 mL d'éthanol 96 %. Après 30 minutes d'agitation sous atmosphère d'hydrogène, on additionne l'éthylènediamine (84 mg ; 1 éq. par triple liaison) puis le polyène **8** (100 mg ; 0,28 mmol) en solution dans 5 mL d'éthanol absolu. Après 4h, 33 mL d'hydrogène (1 éq. par triple liaison) ont été absorbés. Le milieu réactionnel est additionné d'éther diéthylique (50 mL) et filtré sur célite, puis les solvants sont éliminés sous pression réduite. Après chromatographie sur gel de silice, le mélange recueilli est purifié par HPLC (Hibar® RT-250-10 LiChrospher® 100 RP-18° (5µm), éluant : CH₃CN 80 / H₂O 20 ; 10 mL/min ; temps de rétention 20 min) : **Rdt** = 18 % (19 mg ; soit 71 % par triple liaison)

Pf = 57-59 °C.

Rf = 0,4 (CH₂Cl₂ 35 / Pentane 65).

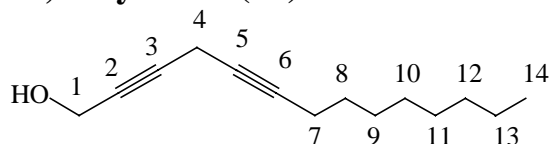
RMN ¹H : 7,26 (s ; 4H ; 13 et 14) ; 6,48 à 6,38 (m ; 2H ; 11 et 16) ; 5,64 (m ; 2H ; 8 et 19) ; J = 7,5 ; J = 0,9) ; 5,52 à 5,34 (m ; 6H ; 4, 5, 7, 10, 17 et 20) ; 3,66 (s ; 3H ; 23) ; 3,14 à 3,04 (m ; 4H ; deux CH₂ bis allyliques) ; 2,80 (t ; 2H ; CH₂ bis allylique ; J = 5,51) ; 2,35 (s ; 4H ; 2 et 3) ; 2,34 à 1,97 (m ; 2H ; 21) ; 0,96 (t ; 3H ; 22) ; ³J_{21,22} = 7,5).

RMN ¹³C : 173,5 (1) ; 135,9 / 135,7 (12 et 15) ; 132,6 (20) ; 131,1 / 130,6 (10 et 17) ; 129,2 / 129,1 (5 et 8) ; 128,8 / 128,7 (11 et 16) ; 128,6 / 128,57 (13 et 14) ; 128,2 / 128,0 (4 et 7) ; 126,9 (19) ; 51,5 (23) ; 34,0 (2) ; 27,1 / 27,0 (9 et 18) ; 25,7 (6) ; 22,8 (3) ; 20,7 (21) ; 14,2 (22).

IR : 2917 / 2849 / 1738 / 1466 / 1370 / 1239 / 1160 / 1020 / 854 / 719.

SM (ESI) : 387,4 (100 % ; [M+Na]⁺).

Tétradéca-2,5-diyn-1-ol (40)



$C_{14}H_{22}O$
M = 206,32 g/Mol
Liquide visqueux incolore

- À partir de l'alcool propargylique : Na₂CO₃ (168 mg ; 1,5 éq.), CuI (200 mg ; 1 éq.) et Bu₄NCl (295 mg ; 1 éq.) sont pesés dans le réacteur. Sous azote, on ajoute le DMF (2 mL), puis, à -10 °C, on additionne l'alcool propargylique (60 mg ; 1,1 éq.) puis le bromundéc-2-yne (210 mg ; 0,9 mmol). Après une nuit à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué par 15 mL d'éther diéthylique, extrait cinq fois par de l'eau et séché sur sulfate de sodium. L'éther

diéthylique est alors éliminé par évaporation sous pression réduite et le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice : **Rdt** = 83 % (159 mg).

- À partir de l'alcool propargylique silylé : CuI (90 mg ; 1 éq.) et K₂CO₃ (89 mg ; 1,5 éq.) sont pesés dans le réacteur. Sous azote, on additionne le DMF (1 mL) puis la solution 1M de fluorure de tétrabutylammonium (0,5 mL ; 1 éq.). L'alcool propargylique silylé (70 mg ; 0,5 mmol) est additionné puis le bromoundéc-2-yne (100 mg ; 1 éq.). Après 24h, le milieu réactionnel est dilué par 50 mL d'éther diéthylique et filtré sur célite. Le milieu réactionnel est extrait par cinq fois 10 mL d'eau, puis séché sur sulfate de sodium. L'éther diéthylique est éliminé par évaporation sous pression réduite et le brut ainsi récupéré est purifié par chromatographie sur gel de silice : **Rdt** = 89 % (80 mg)

Rf = 0,4 (CH₂Cl₂).

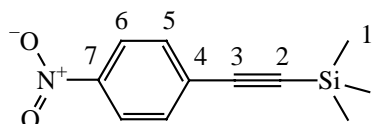
RMN ¹H : 4,25 (s élargi ; 2H ; 1) ; 3,17 (qn ; 2H ; 4 ; ⁵J_{1,4} = ⁵J_{4,7} = 2,2) ; 2,23 à 2,09 (m ; 2H ; 7) ; 1,77 (s élargi ; 12H ; 8, 9, 10, 11, 12 et 13) ; 0,87 (t ; 3H ; 14 ; ³J_{13,14} = 6,5).

RMN ¹³C : 80,8 / 80,2 / 78,3 / 73,2 (2, 3, 5 et 6) ; 50,6 (1) ; 31,6 (12) ; 29,0 / 28,9 (10 et 11) ; 28,7 / 28,5 (8 et 9) ; 22,4 (13) ; 18,4 (7) ; 13,8 (14) ; 9,5 (4).

IR : 3360 / 2960 / 2940 / 2260 / 1460 / 1150 / 1020.

SM (IE 70) : 81,0 (80 % ; [C₅H₅O]⁺) ; 71,0 (40 % ; [C₅H₁₁]⁺) ; 69,0 (100 % ; [C₄H₅O]⁺) ; 57,0 (60 % ; [C₄H₉]⁺) ; 55,0 (75 % ; [C₃H₃O]⁺) ; 43,0 (80 % ; [C₃H₇]⁺).

Triméthyl(4-nitro-phényléthynyl)silane (42a)



C₁₁H₁₃NO₂Si
M = 219,31 g/mol
Solide blanc

Pf = 143-145 °C.

Rf = 0,3 (CH₂Cl₂ 2 / Cyclohexane 8).

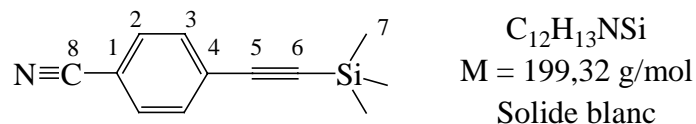
RMN ¹H : 8,15 (d ; 2H ; ³J_{5,6} = 8.8 Hz), 7,57 (d ; 2H ; ³J_{5,6} = 8.4 Hz), 0,25 (s ; 9H ; 1).

RMN ¹³C : 147,1 (7) ; 132,7 (5) ; 129,9 (4) ; 123,5 (6) ; 102,7 (3) ; 100,6 (2) ; -0,3 (1).

Ces données spectrales sont en accord avec la littérature³¹⁴

³¹⁴ Serwinski, P. R.; Lahti, P. M.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2099-2102.

4-(Triméthylsilanyléthynyl)benzonitrile (42b)



Pf = 106-108 °C.

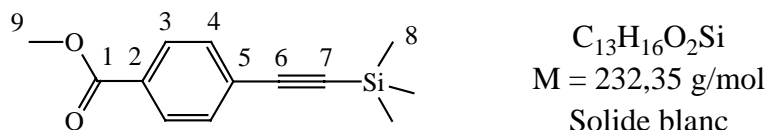
Rf = 0,4 (CH₂Cl₂ 3 / Cyclohexane 7).

RMN ¹H : 7.58 (m ; 2H ; 3) ; 7.52 (m ; 2H ; 2) ; 0.26 (s ; 9H ; 7).

RMN ¹³C : 132,4 / 131,9 (2 et 3) ; 127,9 (4) ; 118,4 (8) ; 111,7 (1) ; 102,9 (5) ; 99,5 (6) ; -0,3 (7).

Ces données spectrales sont en accord avec la littérature³¹⁵

4-(Triméthylsilanyléthynyl)benzoate de méthyle (42c)



Pf = 55-57 °C.

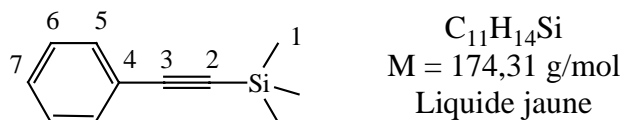
Rf = 0,6 (CH₂Cl₂ 1 / Cyclohexane 1).

RMN ¹H : 8,0 (d ; 2H ; ³J_{3,4} = 8,6 Hz) ; 7,5 (d ; 2H ; ³J_{3,4} = 8,6 Hz) ; 3,9 (s ; 3H ; 9) ; 0,3 (s ; 9H ; 8).

RMN ¹³C : 166,5 (1) ; 131,9 (4) ; 129,7 (2) ; 129,4 (3) ; 127,8 (5) ; 104,0 (6) ; 97,7 (7) ; 52,2 (9) ; -0,2 (8).

Ces données spectrales sont en accord avec la littérature.³¹⁶

Triméthyl(phényléthynyl)silane (42d)



Eb₁₅ = 75-80 °C.

RMN ¹H : 7,45 (m ; 2H ; 5) ; 7,28 (m ; 3H ; 6&7) ; 0,25 (s ; 9H ; 1)

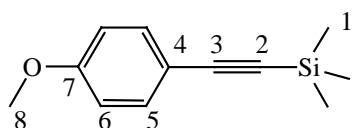
RMN ¹³C : 131,9 (5) ; 128,5 (7) ; 128,2 (6) ; 123,1 (4) ; 105,1 (3) ; 94,0 (2) ; -0,1 (1).

³¹⁵ Hirsch, K. A.; Wilson, S. R.; Moore, J. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*.

³¹⁶ Li, Q.; Rukavishnikov, A. V.; Petukhov, P. A.; Zaikova, T. O.; Jin, C.; Keana, J. F. W.; *J. Org. Chem.* **2002**, *68*, 4862-4869.

Ces données spectrales sont en accord avec la littérature.³¹⁷

Triméthyl[(4-méthoxyphényl)éthynyl]silane (42e)



$C_{12}H_{16}OSi$
M = 204,34 g/mol
Liquide orange

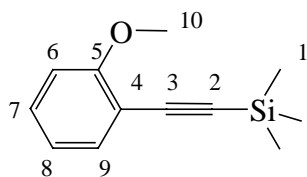
Rf = 0,5 (CH₂Cl₂ 1 / Cyclohexane 1).

RMN ¹H : 7.40 (d ; 2H ; ³J_{5,6} = 8,9 Hz) ; 6.80 (d ; 2H ; 6 ; ³J_{5,6} = 8,9 Hz) ; 3.78 (s ; 3H ; 8) ; 0.24 (s ; 9H ; 1).

RMN ¹³C : 161,0 (7) ; 133,0 (5) ; 114,7 (4) ; 113,3 (6) ; 91,9 (3) ; 82,2 (2) ; 54,8 (8) ; -0,4 (1).

Ces données spectrales sont en accord avec la littérature³¹⁸

Triméthyl[(2-méthoxyphényl)éthynyl]silane (42f)



$C_{12}H_{16}OSi$
M = 204,34 g/mol
Liquide orange

Rf = 0,4 (CH₂Cl₂ 1 / Cyclohexane 9).

RMN ¹H : 7,5 à 6,7 (m ; 4H ; Ar) ; 3,8 (s ; 3H ; 10) ; 0,3 (s ; 9H ; 1).

RMN ¹³C : 160,3 (5) ; 134,1 (9) ; 129,9 (7) ; 120,3 (8) ; 112,4 (6) ; 110,8 (4) ; 101,4 (3) ; 98,3 (2) ; 55,7 (10) ; 0,1 (1).

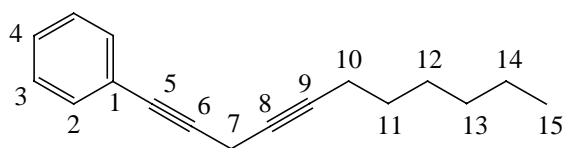
Ces données spectrales sont en accord avec la littérature.³¹⁹

³¹⁷ Anastasia, L.; Negishi, E.-i.; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3111-3113.

³¹⁸ Che, C.-M.; Yu, W.-Y.; Chan, P.-M.; Cheng, W.-C.; Peng, S.-M.; Lau, K.-C.; Li, W.-K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11380-11392.

³¹⁹ Barton, T. J.; Groh, B. L.; *J. Org. Chem.* **1984**, *50*, 158-166.

(Undéca-1,4-diynyl)benzène (43d)



$C_{17}H_{20}$
M = 224,34 g/Mol
Liquide visqueux incolore

CuI (93 mg ; 1 éq.) et K_2CO_3 (102 mg ; 1,5 éq.) sont pesés dans le réacteur. Sous azote, on additionne le DMF (1 mL) puis la solution 1M de fluorure de tétrabutylammonium (0,5 mL ; 1 éq.). Le (triméthylsilyl)phénylacétylène (103 mg ; 1,2 éq.) est additionné puis le bromonon-2-yne (100 mg ; 0,5 mmol). Après 24h, le milieu réactionnel est dilué par 50 mL d'éther diéthylique et filtré sur célite. Le milieu réactionnel est extrait par cinq fois 10 mL d'eau, puis séché sur sulfate de sodium. L'éther diéthylique est éliminé par évaporation sous pression réduite et le brut ainsi récupéré est purifié par chromatographie sur gel de silice :

Rdt = 76 % (84 mg).

Rf = 0,3 (cyclohexane).

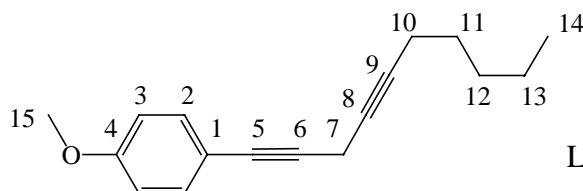
RMN 1H : 7,38 à 7,31 (m ; 2H ; 2) ; 7,24 à 7,19 (m ; 3H ; 3 et 4) ; 3,31 (t ; 2H ; 7 ; $^4J_{7,10} = 2,4$) ; 2,16 à 2,06 (m ; 2H ; 10) ; 1,46 à 1,18 (m ; 8H ; 11, 12, 13 et 14) ; 0,82 (t ; 3H ; 15 ; $^3J_{14,15} = 6,6$).

RMN ^{13}C : 131,7 (2) ; 128,1 / 127,9 (3 et 4) ; 123,3 (1) ; 84,4 (9) ; 81,1 (5) ; 80,3 (6) ; 73,5 (8) ; 31,3 (13) ; 28,7 / 28,5 (11 et 12) ; 22,5 (14) ; 18,7 (10) ; 14,0 (15) ; 10,4 (7).

IR : 2957 / 2935 / 2260 / 1509 / 1460 / 1243 / 1159 / 1026 / 830.

SM (ESI) : 247,2 (100 % ; $[M+Na]^+$).

1-(Déca-1,4-diynyl)-4-méthoxybenzène (43e)



$C_{17}H_{20}O$
M = 240,34 g/mol
Liquide visqueux incolore

A partir du (4-Méthoxy-phényléthynyl)-triméthyl-silane (135 mg ; 1,2 éq.) et bromo octyne (115 mg ; 0,6 mmol) : Même mode opératoire que pour **25d**. : **Rdt** = 58 % (85 mg).

Rf = 0,2 (cyclohexane 9 / CH_2Cl_2 1).

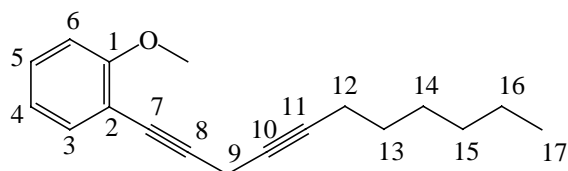
RMN 1H : 7,35 (d ; 2H ; 2 ; $^3J_{2,3} = 8,9$) ; 6,81 (d ; 2H ; 3 ; $^3J_{2,3} = 8,9$) ; 3,79 (s ; 3H ; 15) ; 3,36 (t ; 2H ; 7 ; $^5J_{7,10} = 2,4$) ; 2,17 (tt ; 2H ; 10 ; $^3J_{10,11} = 7,1$; $^5J_{7,10} = 2,4$) ; 1,56 à 1,27 (m ; 6H ; 11, 12 et 13) ; 0,90 (t ; 3H ; 14 ; $^3J_{13,14} = 7,1$).

RMN ^{13}C : 159,3 (4) ; 133,0 (2) ; 115,4 (1) ; 113,8 (3) ; 82,8 (6) ; 80,9 (5) ; 80,1 (9) ; 73,8 (8) ; 55,2 (15) ; 31,1 (12) ; 28,4 (11) ; 22,2 (13) ; 18,7 (10) ; 13,9 (14) ; 10,4 (7).

IR : 2956 / 2931 / 2859 / 2188 / 1603 / 1509 / 1463 / 1246 / 1171 / 1030 / 831.

SM (ESI) : 263,2 (100 % ; $[M+Na]^+$).

1-Méthoxy-2-(undéca-1,4-diynyl)benzène (43f)



$C_{18}H_{22}O$
 M = 254,37 g/Mol
 Liquide visqueux incolore

A partir du [(2-méthoxy-phényl)éthynyl]triméthylsilane (110 mg ; 0,5 mmol) et du bromonon-2-yne (147 mg ; 1,5 éq.), même mode opératoire que pour **30d** : **Rdt** = 85 % (114 mg)

Rf = 0,45 (Pentane 8 / CH_2Cl_2 2).

RMN 1H : 7,33 (dd ; 1H ; 3 ; $^3J_{3,4} = 7,5$; $^4J_{3,5} = 1,8$) ; 7,17 (td ; 1H ; 5 ; $^3J_{5,6} = ^3J_{5,4} = 7,9$; $^4J_{3,5} = 1,8$) ; 6,84 à 6,74 (m ; 2H ; 4 et 6) ; 3,78 (s ; 3H ; 18) ; 3,35 (t ; 2H ; 9 ; $^5J_{9,12} = 2,4$) ; 2,14 à 2,05 (m ; 2H ; 12) ; 1,50 à 1,16 (m ; 8H ; 13, 14, 15 et 16) ; 0,81 (t ; 3H ; 17 ; $^3J_{16,17} = 6,7$).

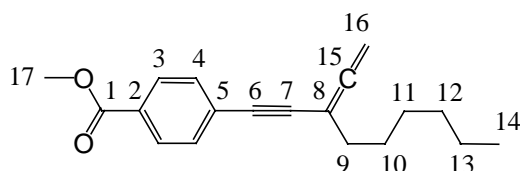
RMN ^{13}C : 160,0 (1) ; 133,8 (3) ; 129,3 (5) ; 120,3 (4) ; 112,4 (2) ; 110,7 (6) ; 88,4 (8) ; 80,9 (7) ; 76,5 (11) ; 73,6 (10) ; 55,7 (18) ; 31,3 (15) ; 28,7 / 28,5 (13 et 14) ; 22,5 (16) ; 18,7 (12) ; 14,0 (17) ; 10,8 (9).

IR : 2930 / 2858 / 1716 / 1663 / 1598 / 1492 / 1464 / 1435 / 1259 / 1023 / 910 / 752 / 732.

SM (TOF ESI MeOH) : 293,2 (100 % ; $[M+K]^+$).

Analyse élémentaire pour $C_{18}H_{22}O$	% calculé	% mesuré
C	84,99	83,34
H	8,72	8,38

4-(3-Vinylidènenon-1-ynyl)benzoate de méthyle (**44c**)



$C_{19}H_{22}O_2$
 M = 282,38 g/mol
 Solide pâteux jaune

Rf = 0,4 (Pentane 70 / CH_2Cl_2 30).

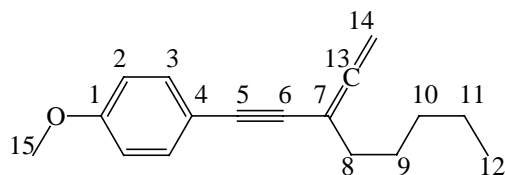
RMN 1H : 7,96 (d ; 2H ; 3 ; $^3J_{3,4} = 8,7$) ; 7,47 (d ; 2H ; 4 ; $^3J_{3,4} = 8,7$) ; 5,00 (t ; 2H ; 16 ; $^5J_{9,16} = 2,9$) ; 3,91 (s ; 3H ; 17) ; 2,21 (tt ; 2H ; 9 ; $^3J_{9,10} = 7,5$; $^5J_{9,16} = 2,9$) ; 1,65 à 1,25 (m ; 8H ; 10, 11, 12 et 13) ; 0,89 (t ; 3H ; 14 ; $^3J_{13,14} = 6,4$).

RMN ^{13}C : 213,9 (15) ; 166,6 (1) ; 131,3 (4) ; 129,4 (3) ; 129,2 / 128,3 (2 et 5) ; 90,7 / 89,7 / 87,9 (6, 7 et 8) ; 76,9 (16) ; 52,1 (17) ; 33,2 (9) ; 31,6 (12) ; 28,5 (11) ; 27,7 (10) ; 22,6 (13) ; 14,0 (14).

IR : 2954 / 2929 / 2857 / 1722 / 1606 / 1435 / 1273 / 1191 / 1176 / 1106 / 1017 / 859 / 769.

SM (ESI) : 305,2 (100 % ; $[M+Na]^+$).

1-Méthoxy-4-(3-vinylidèneoct-1-ynyl)benzène (44e)



$C_{17}H_{20}O$
M = 240,34 g/Mol
Liquide visqueux incolore

Sous produit lorsque l'alcyne silylé contient des traces de palladium. **Rdt** = 31 % (54 mg)

Huile visqueuse.

Rf = 0,3 (cyclohexane 9 / CH_2Cl_2 1).

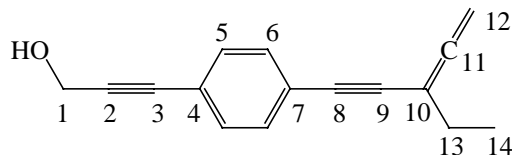
RMN 1H : 7,37 (d ; 2H ; 3 ; $^3J_{2,3} = 8,9$) ; 6,83 (d ; 2H ; 2 ; $^3J_{2,3} = 8,9$) ; 4,97 (t ; 2H ; 14 ; $^5J_{8,14} = 2,9$) ; 3,80 (s ; 3H ; 15) ; 2,25 à 2,15 (m ; 2H ; 8) ; 1,66 à 1,32 (m ; 6H ; 9, 10 et 11) ; 0,95 à 0,88 (m ; 3H ; 12).

RMN ^{13}C : 213,5 (13) ; 159,4 (1) ; 132,8 (3) ; 115,7 (4) ; 113,9 (2) ; 91,5 / 90,1 / 83,1 (5, 6 et 7) ; 76,5 (14) ; 55,2 (15) ; 33,4 (8) ; 31,1 (10) ; 27,5 (9) ; 22,4 (11) ; 14,0 (12).

IR : 2955 / 2930 / 2858 / 1938 / 1605 / 1509 / 1246 / 1171 / 1031 / 830 / 733.

SM (ESI) : 263,1 (100 % ; $[M+Na]^+$).

3-[4-(3-éthylpenta-3,4-diène-1-ynyl)phényl]prop-2-yn-1-ol (9b)



$C_{16}H_{14}O$
M = 222,28 g/Mol
Solide blanc

CuI (83 mg ; 1 éq.), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (15 mg ; 5 %) et K_2CO_3 (91 mg ; 1,5 éq.) sont pesés directement dans le réacteur. Sous azote, on additionne le DMF (1 mL) puis la solution 1M de fluorure de tétrabutylammonium (0,45 mL ; 1 éq.). L'alcyne silylé **18** (100 mg ; 0,4 mmol) est additionné puis le bromure **15a** (97 mg ; 1,5 éq.). Après une nuit à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué par 20 mL d'éther diéthylique et filtré sur célite. Le milieu réactionnel est extrait par cinq fois 10 mL de solution saturée de chlorure d'ammonium, puis séché sur sulfate de sodium. L'éther diéthylique est éliminé par évaporation sous pression réduite et le brut ainsi récupéré est purifié par chromatographie sur gel de silice : **Rdt** = 60 % (59 mg).

Pf = 51-53 °C.

Rf = 0,3 (CH_2Cl_2).

RMN 1H : 7,27 (s ; 4H ; 5 et 6) ; 4,94 (t ; 2H ; 12 ; $^5J_{12,13} = 3,2$) ; 4,41 (s ; 2H ; 1) ; 2,22 à 2,07 (m ; 2H ; 13) ; 2,04 (s ; 1H ; OH) ; 1,05 (t ; 3H ; 14 ; $^3J_{13,14} = 7,4$).

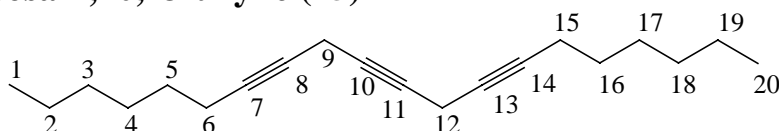
RMN ^{13}C : 213,3 (11) ; 131,5 / 131,2 (5 et 6) ; 123,6 / 122,0 (4 et 7) ; 91,3 / 91,0 / 88,9 / 86,5 / 85,3 (2, 3, 8, 9, 10) ; 77,4 (12) ; 51,5 (1) ; 26,5 (13) ; 12,4 (14).

IR : 3365 / 2969 / 2915 / 2241 / 2201 / 1938 / 1507 / 1332 / 1028 / 836.

SM (IE 70) : 222,0 (100 % ; M⁺) ; 178,0 (55 %).

Analyse élémentaire pour C ₁₆ H ₁₄ O	% calculé	% mesuré
C	86,45	85,72
H	6,35	6,03

Eicosa-7,10,13-triène (45)



C₂₀H₃₀
M = 270,45 g/Mol
Liquide visqueux incolore

- Mode opératoire non-séquentiel : il est identique à celui décrit pour **30d** en utilisant le bromonon-2-yne (228 mg ; 2,2 éq.) et le triméthylsilylacétylène (51 mg 0,5 mmol) : **Rdt** = 28 % (40 mg)

- Mode opératoire séquentiel : CuI (194 mg ; 2 éq.), K₂CO₃ (212 mg ; 3 éq.), et Bu₄NCl (145 mg ; 1 éq.) sont pesés directement dans le réacteur. Sous azote, on additionne le DMF (2 mL) puis le bromonon-2-yne (114 mg ; 1,1 éq.) puis le triméthylsilylacétylène (51 mg 0,5 mmol). Après 12h à température ambiante, on rajoute du bromonon-2-yne (114 mg ; 1,1 éq.) puis la solution de Bu₄NF (0,5 mL ; 1 éq.). Après 24h, le milieu réactionnel est dilué par 50 mL d'éther diéthylique, extrait par cinq fois 10 mL de solution saturée de chlorure d'ammonium et séché sur sulfate de sodium. L'éther diéthylique est éliminé par évaporation sous pression réduite et le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice :

Rdt = 41 % (60 mg)

Rf = 0,2 (cyclohexane).

RMN ¹H : 3,14 à 3,12 (m ; 4H ; 9 et 12) ; 2,19 à 2,10 (m ; 4H ; 6 et 15) ; 1,56 à 1,23 (m ; 16H ; 2, 3, 4, 5, 16, 17, 18 et 19) ; 0,89 (t ; 6H ; 1 et 20 ; ³J_{1,2} = ³J_{19,20} = 6,7).

RMN ¹³C : 80,9 (7 et 14) ; 74,8 (10 et 11) ; 73,7 (8 et 13) ; 31,3 (3 et 18) ; 28,7 / 28,6 (4, 5, 16 et 17) ; 22,5 (2 et 19) ; 18,7 (6 et 15) ; 14,0 (1 et 20) ; 9,8 (9 et 12).

IR : 2930 / 2859 / 1715 / 1459 / 1379 / 1265 / 735 / 704.

SM (ESI) : 271,0 (10 % ; [M+H]⁺) ; 269,0 (20 % ; [M-H]⁺) ; 186,9 (100 % ; [M+H-C₆H₁₃]⁺) ; 134,9 (80 % ; [M]⁺⁺).

Analyse élémentaire pour C ₂₀ H ₃₀	% calculé	% mesuré
C	88,82	74,45
H	11,18	9,15

V.2 : Préparation des énynes

Mode opératoires généraux

Conditions Cu-Pd

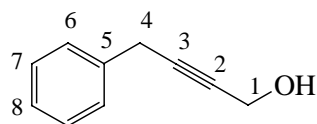
Le chlorure de cuivre (10 mol %), le chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium (5 mol %) et l'iodure de tétrabutylammonium (10 mol %) sont pesés directement dans le réacteur. Sous atmosphère d'azote, on ajoute le THF (2,5 mL/mmol) puis la triéthylamine (1,5 équivalent). Enfin, on additionne l'halogénure benzylique (1 équivalent) puis l'alcyne (1,3 équivalent). Le milieu réactionnel est porté à 50 °C jusqu'à disparition de l'halogénure par un suivi CCM. Le milieu réactionnel est ensuite additionné d'éther diéthylique et filtré sur célite. Après trois extractions par une solution aqueuse saturée de NH₄Cl, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium, les solvants sont éliminés par évaporation sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice avec comme éluant le mélange indiqué pour le Rf.

Conditions Sn-Pd

Le bis(dibenzylidène-acétone)palladium (5 mol %) et la trifurylphosphine (10 mol %) sont pesés dans le réacteur. Sous atmosphère d'azote, on ajoute le dioxane (2,5 mL/mmol) puis l'halogénure benzylique (1 équivalent) puis le dérivé stannylé (2 équivalents). Le milieu réactionnel est porté à 50 °C jusqu'à disparition de l'halogénure par un suivi CCM. Le milieu réactionnel est alors agité pendant deux heures à température ambiante en présence d'une solution saturée de KF. Le milieu réactionnel est alors filtré sur célite, le solide est rincé à l'éther diéthylique et les phases organiques réunies sont extraites trois fois par de l'eau déminéralisée. Après séchage sur sulfate de sodium et élimination des solvants par évaporation sous pression réduite, le brut réactionnel ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant le mélange indiqué pour le Rf.

Pour obtenir des résultats reproductibles, le stannylé doit être fraîchement préparé et l'halogénure benzylique et le solvant devaient être fraîchement purifiés.

4-Phénylbut-2-yn-1-ol (16)



$C_{10}H_{10}O$
M = 146,19 g/Mol
Liquide visqueux

Rf = 0,4 (CH_2Cl_2).

RMN 1H : 7,39 à 7,28 (m ; 5H ; Ar) ; 4,36 (t ; 2H ; 1 ; $^5J_{1-4} = 2,14$) ; 3,69 (t ; 2H ; 4 ; $^5J_{1-4} = 2,14$) ; 1,80 (s ; 1H ; OH).

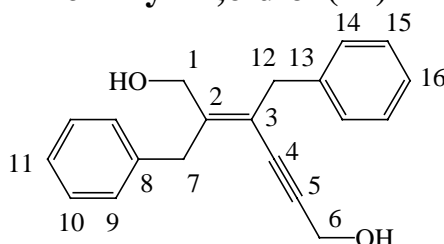
RMN ^{13}C : 136,4 (5) ; 128,5 / 127,8 / 126,6 (6 ; 7 & 8) ; 83,7 (3) ; 80,5 (2) ; 51,2 (1) ; 25,0 (4).

IR : 3333 / 3029 / 2869 / 1494 / 1453 / 1420 / 1129 / 1073 / 1008 / 802 / 726 / 694 / 600.

SM (IE 70) : 146,0 (45 % ; M^+) ; 128,0 (95 % ; $[M - H_2O]^+$) ; 115,0 (100 % ; $[M - CH_3O]^+$) ; 91,0 (65 % ; tropylium).

Analyse élémentaire pour $C_{10}H_{10}O$	% calculé	% mesuré
C	82,16	80,49
H	6,89	6,92

2,3-Dibenzylhex-2-én-4-yn-1,6-diol (22)



$C_{20}H_{20}O_2$
M = 292,37g/Mol
Solide blanc.

À partir du bromure benzylique, Conditions Cu-Pd : **Rdt** = 69 % (310 mg).

À partir du chlorure benzylique, Conditions Cu-Pd : **Rdt** = 65 % (310 mg).

À partir du bromure benzylique, Conditions Sn-Pd : **Rdt** = 75 % (72 mg).

À partir du chlorure benzylique, Conditions Sn-Pd + Bu_4NF : **Rdt** = 70 % (80 mg).

Pf = 108-110 °C.

Rf = 0,3 (AcOEt / CH_2Cl_2 : 1 / 9).

RMN 1H (DMSO- d_6) : 7,29 à 7,16 (m ; 10H ; 9 ; 10 ; 11 ; 14 ; 15 ; 16) ; 5,16 (t ; 1H ; OH_6 ; $^3J_{6,OH} = 5,9$) ; 4,91 (t ; 1H ; OH_1 ; $^3J_{1,OH} = 5,3$) ; 4,17 (d ; 2H ; 6 ; $^3J_{6,OH} = 5,9$) ; 3,98 (d ; 2H ; 1 ; $^3J_{1,OH} = 5,3$) ; 3,77 (s ; 2H ; 7) ; 3,56 (s ; 2H ; 12).

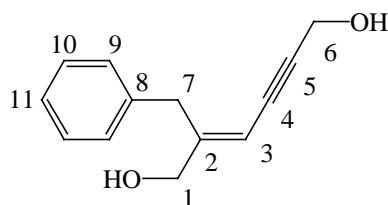
RMN ^{13}C : 145,8 (2) ; 139,3 (13) ; 139,2 (8) ; 128,7 / 128,6 / 128,5 (9 ; 10 ; 14 ; 15) ; 126,4 (11 ; 16) ; 120,6 (3) ; 91,4 (5) ; 86,2 (4) ; 60,3 (1) ; 51,6 (6) ; 39,3 (7) ; 37,9 (12).

IR (Solide Pur) : 3373 ; 1493 ; 1453 ; 1433 ; 1018 ; 998 ; 695.

SM (ESI ; $HCOONH_4$) : 310 (100 % ; $[M+NH_4]^+$).

Analyse élémentaire pour C ₂₀ H ₂₀ O ₂	% calculé	% mesuré
C	82,16	81,59
H	6,89	6,83

2-Benzylhex-2-én-4-yn-1,6-diol (46)



C₁₃H₁₄O₂
M = 202,25 g/mol
solide pâteux blanc

A partir du chlorure de benzyle, Conditions Cu-Pd : **Rdt** = 10 % (1053 mg). Dans ce cas, le rendement doit être calculé par rapport à l'alcyne.

Rf = 0,2 (ACOEt 1 / CH₂Cl₂ 9).

RMN ¹H : 7,31 à 7,19 (m ; 5H ; Ar) ; 5,75 (s ; 1H ; 3) ; 4,43 (s ; 2H ; 6) ; 4,05 (s ; 2H ; 1) ; 3,68 (s ; 2H ; 7) ; 1,70 (s ; 2H ; OH).

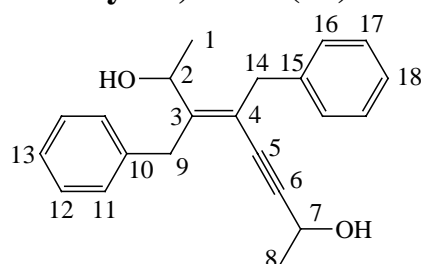
RMN ¹³C : 152,5 (2) ; 138,5 (8) ; 128,4 / 128,3 (9 et 10) ; 126,1 (11) ; 104,9 (3) ; 90,9 (5) ; 82,5 (4) ; 63,7 (1) ; 50,9 (6) ; 36,4 (7).

IR : 3323 / 3026 / 2919 / 2842 / 1492 / 1451 / 1348 / 1047 / 1007 / 979 / 862 / 851 / 740 / 696.

SM (ESI, MeOH, HCOONa) : 225,1 (100 % ; [M + Na]⁺).

Analyse élémentaire pour C ₁₃ H ₁₄ O ₂	% calculé	% mesuré
C	77,20	75,34
H	6,98	6,71

3,4-Dibenzyloct-3-én-5-yn-2,7-diol (48)



C₂₂H₂₄O₂
M = 320,42 g/mol
Solide pâteux blanc

Ce produit a été synthétisé avant la fin de la mise au point des Conditions Cu-Pd. Les conditions sont les mêmes que celles utilisées pour le produit **52** à partir de bromure de benzyle (500 mg ; 2,9 mmol) et de butyn-2-ol (0,19 mL ; 3,8 mmol)

Rdt = 22 % (107 mg).

Rf = 0,5 (AcOEt / CH₂Cl₂ : 1 / 9).

RMN ¹H (400MHz) : 7,33 à 7,16 (m ; 10H ; 11 ; 12 ; 13 ; 16 ; 17 ; 18) ; 4,93 (qd ; 1H ; 2 ; ³J_{1,2} = 6,6 ; ⁴J_{2,9} = 0,5) ; 4,49 (q ; 1H ; 7 ; ³J_{7,8} = 6,6) ; 3,86 (d ; 1H ; 9a ; ²J_{9a,9b} = 14,5) ; 3,79 (d ; 1H ;

9b ; $^2J_{9a,9b} = 14,5$; 3,68 (d ; 1H ; 14a ; $^2J_{14a,14b} = 15,1$) ; 3,63 (d ; 1H ; 14b ; $^2J_{14a,14b} = 15,1$) ; 1,30 (d ; 3H ; 8 ; $^3J_{7,8} = 6,6$) ; 1,15 (d ; 3H ; 1 ; $^3J_{1,2} = 6,6$).

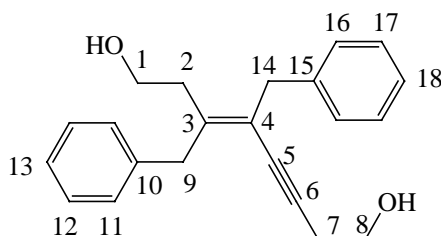
RMN ^{13}C : 149,2 (3) ; 140,6 (10) ; 139,3 (15) ; 128,5 / 128,3 (11 ; 16 ; 12 ; 17) ; 126,2 / 125,9 (13 ; 18) ; 119,4 (4) ; 94,9 (6) ; 85,0 (5) ; 67,2 (2) ; 58,5 (7) ; 37,5 (14) ; 36,4 (9) ; 24,1 (8) ; 22,1 (1).

IR : 3368 / 3026 / 2977 / 2928 / 1524 / 1493 / 1103 / 1073 / 730 / 697.

SM (ESI ; HCOONH₄) : 338,1 (100 % ; [M+NH₄]⁺).

Analyse élémentaire pour C ₂₂ H ₂₄ O ₂	% calculé	% mesuré
C	82,46	80,26
H	7,55	7,75

3,4-Dibenzyl-oct-3-én-5-yn-1,8-diol (52)



C₂₂H₂₄O₂
M = 320,42 g/Mol
Solide Blanc

- Ce produit a été synthétisé avant qu'aient été mises au point les Conditions Cu-Pd. L'iodure de cuivre (55 mg ; 10 %), le tétrakis(triphénylphosphine)palladium (100 mg ; 5 %) et le chlorure de benzyltriéthylammonium (72 mg ; 10 %) sont pesés dans le réacteur. Sous atmosphère d'azote, on ajoute le THF (5 ml) puis la triéthylamine (1,25 mL ; 1,5 équivalent). Enfin, on additionne le bromure benzylique (500 mg ; 2,9 mmol) et de l'alcool homopropargylique (0,29 mL ; 3,8 mmol). Le milieu réactionnel est porté à 50 °C jusqu'à disparition de l'halogénure par un suivi CCM (3h). Le milieu réactionnel est ensuite additionné d'éther diéthylique et filtré sur célite. Après trois extractions par une solution aqueuse saturée de NH₄Cl, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium, les solvants sont éliminés sous pression réduite et le brut réactionnel ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant le mélange indiqué pour le Rf. **Rdt** = 20 % (86 mg).

- A partir du bromure benzylique (131 mg ; 0,76 mmol) et du (tributylstannyl)butynol (550 mg ; 2 équ.) : Conditions Sn-Pd : **Rdt** = 84 % (103 mg).

Pf = 54-59 °C.

Rf = 0,4 (AcOEt / CH₂Cl₂ : 1 / 9).

RMN 1H (400MHz ; DMSO-d₆) : 7,29 à 7,16 (m ; 10H ; 11 ; 12 ; 13 ; 16 ; 17 ; 18) ; 4,72 (t ; 1H ; OH₈ ; $^3J_{8,OH} = 5,1$) ; 4,56 (t ; 1H ; OH₁ ; $^3J_{1,OH} = 5,1$) ; 3,69 (s ; 2H ; 9) ; 3,52 (s ; 2H ; 14) ; 3,41 (q ; 2H ; 8 ; $^3J_{7,8} = 6,3$) ; 3,35 (q ; 2H ; 1 ; $^3J_{1,2} = 6,7$) ; 2,33 (t ; 2H ; 7 ; $^3J_{7,8} = 7,0$) ; 2,23 (t ; 2H ; 2 ; $^3J_{1,2} = 7,0$).

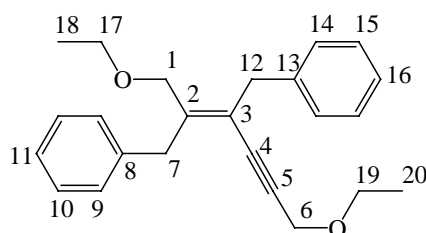
RMN ^{13}C : 143,8 (3) ; 140,4 / 140,0 (10 et 15) ; 129,2 / 129,1 / 129,0 (11 ; 12 ; 16 ; 17) ; 126,8 (13 et 18) ; 119,5 (4) ; 90,4 (6) ; 82,5 (5) ; 61,0 (1) ; 60,5 (8) ; 41,1 (9) ; 38,0 (14) ; 34,5 (2) ; 23,7 (7).

IR : 3278 / 3024 / 2867 / 1493 / 1451 / 1064 / 750 / 698 / 626.

SM (ESI ; HCOONa) : 343,2 (100 % ; [M+Na]⁺).

Analyse élémentaire pour C ₂₂ H ₂₄ O ₂	% calculé	% mesuré
C	82,46	80,18
H	7,55	7,69

2,3-Dibenzyl-1,6-bis(éthoxy)hex-2-èn-4-yne (54) (impur)



C₂₄H₂₈O₂
M = 348,48g/Mol
liquide visqueux

A partir du bromure benzylique **17a** (500 mg ; 2,9 mmol) et de l'éthylpropargyléther **53** (315 mg ; 1,3 éq.) : Conditions Cu-Pd : **Rdt** = 66 % (impur)

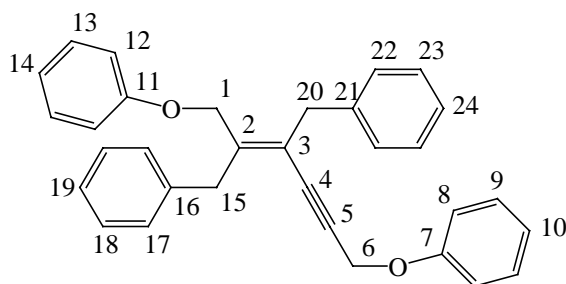
Rf = 0,3 (CH₂Cl₂ 65 / Cyclohexane 35).

RMN ¹H : 7,27 à 7,15 (m ; 10 H ; Ar) ; 4,22 (s ; 2 H ; 6) ; 3,97 (s ; 2H ; 1) ; 3,84 (s ; 2H ; 7) ; 3,64 (s ; 2H ; 12) ; 3,41 (q ; 2H ; 17 ou 19 ; ³J = 7,0) ; 3,35 (q ; 2H ; 19 ou 17 ; ³J = 7,0) ; 1,15 (t ; 3H ; 20 ou 18 ; ³J = 7,0) ; 1,12 (t ; 3H ; 20 ou 18 ; ³J = 7,0).

Produit insuffisamment pur pour obtenir un spectre RMN ¹³C convenable.

IR : 3062 ; 3029 ; 2976 ; 2930 ; 2872 ; 1716 ; 1495 ; 1454 ; 1095 ; 748 ; 698.

2,3-Dibenzyl-1,6-bis(phényloxy)hex-2-èn-4-yne (56)



C₃₂H₂₈O₂
M = 444,56g/Mol
Solide pâteux blanc

A partir de bromure de benzyle (400 mg ; 2,3 mmol) et d'éther phénylpropargylique (400 mg ; 1,3 éq.) : Conditions Cu-Pd : **Rdt** = 19 % (100 mg).

Rf = 0,4 (CH₂Cl₂ 3 / cyclohexane 7).

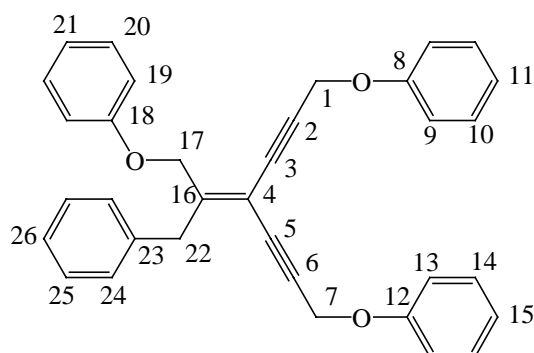
RMN ¹H : 7,18 à 7,10 (m ; 14H ; 9 ; 10 ; 14 ; 17 ; 18 ; 19 ; 22 ; 23 ; 24) ; 6,88 à 6,85 (m ; 2H ; 13) ; 6,83 (d ; 2H ; 8 ; ³J_{8,9} = 8,6) ; 6,73 (d ; 2H ; 12 ; ³J_{12,13} = 8,5) ; 4,72 (s ; 2H ; 6) ; 4,40 (s ; 2H ; 1) ; 3,77 (s ; 2H ; 15) ; 3,55 (s ; 2H ; 20).

RMN ¹³C : 159,0 (11) ; 157,8 (7) ; 143,2 (2) ; 139,1 / 138,8 (16 et 21) ; 129,7 / 128,8 / 128,0 / 127,2 (9, 13, 17, 18, 19, 22, 23 et 24) ; 121,1 (3, 10 et 14) ; 115,0 (8 et 12) ; 89,9 (5) ; 87,6 (4) ; 64,9 (1) ; 55,3 (6) ; 39,0 (15) ; 38,0 (20).

IR : 3062 / 3027 / 1597 / 1493 / 1212 / 1030 / 1010 / 990 / 750 / 689.

SM (IE 70) : 444,0 (5 % ; M⁺) ; 351,0 (10 % ; [M - OPh]⁺) ; 107,0 (100 % ; [PhOCH₂]⁺) ; 94,0 (75 % ; PhOH⁺) ; 77,0 (90 % ; C₆H₅⁺).

4-[1-(Phényloxy)-3-phénylprop-2-ylidène]-1,7-bis(phényloxy)hepta-2,5-diyne (57)



C₃₄H₂₈O₃
M = 484,58 g/Mol
Solide pâteux blanc

A partir de bromure de benzyle (400 mg ; 2,3 mmol) et d'éther phénylpropargylique (400 mg ; 1,3 éq.) : Conditions Cu-Pd : **Rdt** = 40 % (28 mg). Dans ce cas, le rendement doit être calculé par rapport au palladium.

Rf = 03, (CH₂Cl₂ 3 / Cyclohexane 7).

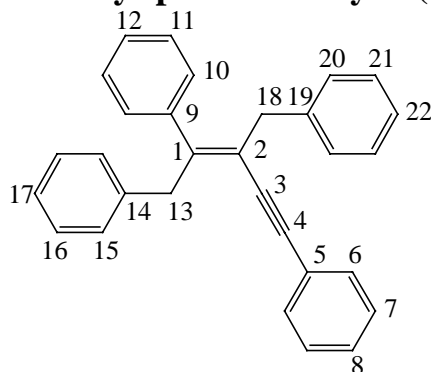
RMN ¹H : 7,28 à 7,16 (m ; 12H ; 10 ; 14 ; 20 ; 21 ; 24 ; 25 ; 26) ; 7,01 à 6,94 (m ; 6H ; 9 ; 13 ; 11 ; 15) ; 6,79 (d ; 2H ; 19 ; ³J_{19,20} = 8,0) ; 4,90 (s ; 2H ; 7) ; 4,87 (s ; 2H ; 1) ; 4,61 (s ; 2H ; 17) ; 3,78 (s ; 2H ; 22).

RMN ¹³C : 159,1 (18) ; 158,2 (8 et 12) ; 156,0 (16) ; 138,2 (23) ; 129,8 / 129,0 / 127,1 (10, 14, 24 et 25) ; 122,0 / 121,6 / 115,0 / 114,9 (9, 11, 13, 15, 19, 20, 21 et 26) ; 103,1 (4) ; 89,2 (2) ; 88,6 (6) ; 83,4 (5) ; 82,5 (3) ; 66,8 (17) ; 57,0 / 56,9 (1 et 7) ; 37,7 (22).

IR : 3061 / 3028 / 2923 / 1597 / 1493 / 1211 / 1031 / 749 / 689.

SM (IE 70) : 484 (0,3 % ; M⁺) ; 391 (1 % ; [M - PhO]⁺) ; 91 (100 % ; tropyllium) ; 77 (35 % ; [C₆H₅]⁺).

1,2,6-Triphényl-3-benzyl-pent-2-én-4-yne (63)



$C_{30}H_{24}$
 $M = 384,51 \text{ g/Mol}$
Solide blanc

Ce produit a été synthétisé avant qu'aient été mises au point des Conditions Cu-Pd. Les conditions sont identiques à celles utilisées pour le produit **52** à partir de bromure de benzyle (500 mg ; 2,9 mmol) et de phénylacétylène (0.41 mL ; 1,3 éq.). **Rdt** = 49 % (278 mg).

- Conditions Sn-Pd : À partir du bromure benzylique (143 mg ; 0,84 mmol) et du (tributylstannyl)phénylacétylène (600 mg ; 2 éq.) : **Rdt** = 20 % (30 mg).

- Conditions de Negishi : À une solution de phénylacétylène (200 mg ; 1,9 mmol) dans le THF (5 mL), on additionne du butyllithium en solution 1,6 M dans l'hexane (1,3 mL ; 1,1 éq.). On laisse remonter la température à 0 °C en 30 minutes et on additionne le chlorure de zinc anhydre (320 mg ; 1,2 éq.) en solution dans le THF (4 mL). Le bain de glace est retiré et on additionne $PdCl_2(PPh_3)_2$ (68 mg ; 5 %) puis le bromure benzylique (335 mg ; 1 éq.). Après 6 h à 50 °C, le milieu réactionnel est dilué dans l'éther diéthylique (15 mL), extrait par trois fois 10 mL d'eau puis séché sur sulfate de sodium. Une fois les solvants éliminés sous pression réduite, le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice. **Rdt** = 28 % (109 mg).

- À partir de l'alcyne silylé : En partant du bromure de benzyle (200 mg ; 1,2 mmol) et de phénylacétylène silylé (264 mg ; 1,3 éq.). Le mode opératoire est identique à celui décrit pour les Conditions Cu-Pd. **Rdt** = 24 % (108 mg)

Pf = 85-87 °C.

Rf = 0,17 (cyclohexane).

RMN 1H : 7,46 à 7,41 (m ; 2H ; 6) ; 7,35 à 7,20 (m ; 16H ; Ar) ; 7,11 à 7,06 (m ; 2H ; 10) ; 4,22 (s ; 2H ; 13) ; 3,60 (s ; 2H ; 18).

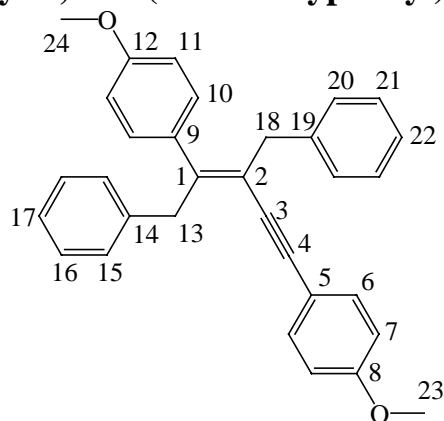
RMN ^{13}C : 148,0 (1) ; 140,2 / 139,8 / 139,1 (13 ; 19 ; 9) ; 131,3 / 128,9 / 128,7 / 128,4 / 128,2 / 128,0 / 127,9 / 127,1 / 126,0 (Ar) ; 123,6 (5) ; 119,9 (2) ; 94,0 (4) ; 92,2 (3) ; 44,0 (13) ; 39,2 (18).

IR : 3060 / 3025 / 1599 / 1490 / 755 / 740 / 692.

SM (ESI ; $HCOONH_4$) : 402 (100 % ; $[M+NH_4]^+$) ; 385 (80 % ; $[M+H]^+$).

Analyse élémentaire pour $C_{30}H_{24}$	% calculé	% mesuré
C	93,71	93,53
H	6,29	6,48

3-Benzyl-1-phényl-2,5-bis(4-méthoxyphényl)pent-2-én-4-yne (65)



$C_{32}H_{28}O_2$
M = 444,56g/Mol
Solide jaune pâle

A partir de bromure benzylique (300 mg ; 1,7 mmol) et de (4-méthoxyphényl)acétylène (300 mg ; 1,3 éq.) Conditions Cu-Pd : **Rdt** = 22 % (77 mg).

Pf = 104-106 °C.

Rf = 0,1 (CH₂Cl₂ / Cyclohexane : 25 / 75).

RMN ¹H : 7,21 à 6,69 (m ; 18H ; Ar) ; 4,02 (s ; 2H ; 13) ; 3,71 (s ; 3H ; 23 ou 24) ; 3,69 (s ; 3H ; 24 ou 23) ; 3,44 (s ; 2H ; 18).

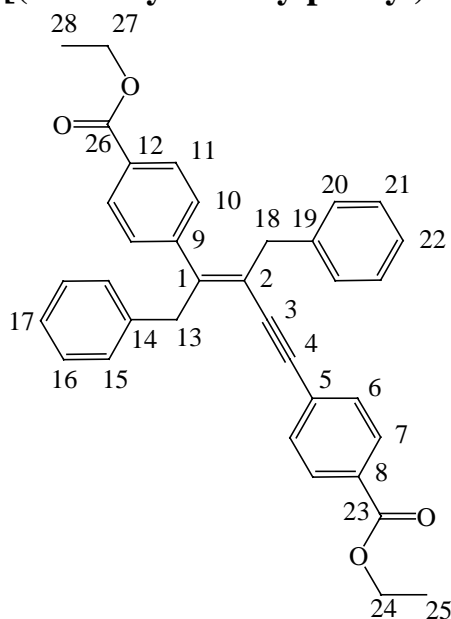
RMN ¹³C : 159,4 (8) ; 158,6 (12) ; 146,9 (1) ; 140,2 (19) ; 139,6 (14) ; 132,6 (9) ; 132,8 / 129,7 / 129,0 / 128,8 / 128,2 / 128,1 (15 ; 16 ; 20 ; 21 ; 10 ; 6) ; 126,0 / 125,9 (17 ; 22) ; 119,9 (2) ; 115,9 (5) ; 113,9 / 113,5 (11 ; 7) ; 93,8 (3) ; 89,1 (4) ; 55,3 / 55,1 (23 et 24) ; 44,0 (13) ; 39,3 (18).

IR : 3060 / 3029 / 2953 / 2932 / 2835 / 1600 / 1506 / 1246 / 1171 / 1026 / 830 / 700.

SM (ESI, MeOH, HCOONa) : 467,2 (100 % ; [M + Na]⁺).

Analyse élémentaire pour C ₃₂ H ₂₈ O ₂	% calculé	% mesuré
C	86,45	83,49
H	6,35	6,29

3,4-Dibenzyl-[(4-éthoxycarbonylphényl)but-3-én-1-ynyl]benzoate d'éthyle (67)



$C_{36}H_{32}O_4$
 $M = 528,64 \text{ g/Mol}$
 Solide jaunâtre

Ce produit a été synthétisé avant qu'aient été mises au point des Conditions Cu-Pd. L'iodure cuivreux est utilisé à la place du chlorure cuivreux. A partir du bromure de benzyle (500 mg ; 2,9 mmol) et du 4-éthynylbenzoate d'éthyle (524 mg ; 1,1 éq.) : **Rdt** = 26 % (195 mg). (impur : probablement en mélange avec un autre isomères)

Pf = 80-81 °C (sur le mélange).

Rf = 0,15 (CH₂Cl₂ / cyclohexane : 50 / 50).

RMN ¹H (400MHz) : 7,96 (d ; 2H ; 11 ou 7 ; *J* = 8,5) ; 7,95 (d ; 2H ; 11 ou 7 ; *J* = 8,2) ; 7,38 (d ; 2H ; 10 ou 6 ; *J* = 8,2) ; 7,25 à 7,05 (m ; 12H ; 10 ou 6 et 20, 21, 22, 15, 16, 17) ; 4,37 (q ; 2H ; 24 ou 27 ; *J* = 7,2) ; 4,36 (q ; 2H ; 24 ou 27 ; *J* = 7,1) ; 4,13 (s ; 2H ; 13) ; 3,48 ; s ; 2H ; 18) ; 1,38 (t ; 3H ; 25 ou 28 ; *J* = 7,2) ; 1,37 (t ; 3H ; 25 ou 28 ; *J* = 7,1).

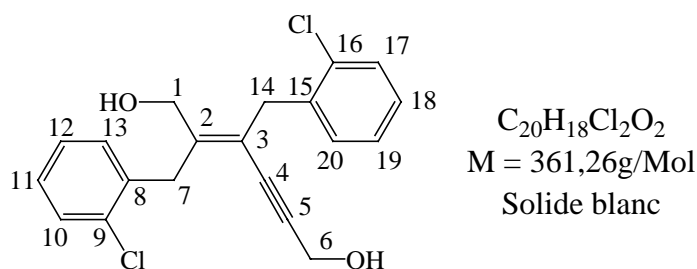
RMN ¹³C (100MHz) : 166,3 / 166,0 / 165,7 (23, 26) ; 148,1 (1) ; 144,8 (?) ; 139,3 (19) ; 138,5 (14) ; 132,4 / 131,3 / 130,9 / 129,8 / 129,5 / 129,4 / 128,9 / 128,7 / 128,5 / 128,4 / 128,3 / 127,9 / 126,3 / 126,0 (Aromatiques) ; 120,4 (2) ; 93,8 (4) ; 92,7 (3) ; 81,9 / 76,2 (?) ; 61,3 / 61,1 / 61,0 (24 et 27) ; 14,3 (25 et 28) ; 43,9 (13) ; 39,2 (18).

IR : 3064 ; 3026 ; 2983 ; 2908 ; 1709 ; 1601 ; 1269 ; 1201 ; 765 ; 695.

SM (ESI ; HCOONH₄) : 546,4 (100 % ; [M+NH₄]⁺) ; 529,3 (20 % ; [M+H]⁺).

Analyse élémentaire pour C ₃₆ H ₃₂ O ₄	% calculé	% mesuré
C	81,79	79,63
H	6,10	5,94

2,3-Bis(2-chlorobenzyl)hex-2-én-4-yn-1,6-diol (73)



A partir de chlorure de 2-chlorobenzyle (400 mg ; 2,5 mmol) et d'alcool propargylique (0,19 mL ; 1,3 éq.) : Conditions Cu-Pd : **Rdt** = 44 % (200 mg).

Pf = 128-130 °C.

Rf = 0,6 (AcOEt / CH_2Cl_2 1 / 9).

RMN 1H : 7,73 à 7,70 (m ; 2H ; 10 et 17) ; 7,40 à 7,17 (m ; 6H ; 11 ; 12 ; 13 ; 18 ; 19 ; 20) ; 4,29 (s ; 2H ; 6) ; 4,20 (s ; 2H ; 1) ; 4,04 (s ; 2H ; 7) ; 3,79 (s ; 2H ; 14) ; 1,52 (s ; 2H ; OH).

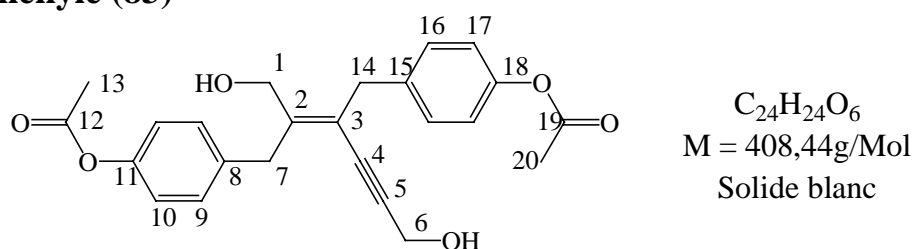
RMN ^{13}C ($CD_3OD / CDCl_3$ 50 / 50 : $CD_3OD = 49,86$) : 146,4 (2) ; 138,3 (8) ; 138,0 (15) ; 135,5 / 135,2 (9 et 16) ; 131,6 / 131,5 / 130,5 / 130,4 / 128,9 / 128,8 / 127,9 (10 ; 11 ; 12 ; 13 ; 17 ; 18 ; 19 ; 20) ; 121,5 (3) ; 93,5 (5) ; 85,7 (4) ; 60,5 (1) ; 51,8 (6) ; 37,2 (7) ; 36,6 (14).

IR : 3378 ; 3276 ; 1471 ; 1434 ; 1050 ; 1024 ; 1007 ; 755.

SM (ESI ; $HCOONH_4$) : 378,0 (100 % ; $[M+NH_4]^+$).

Analyse élémentaire pour $C_{20}H_{18}Cl_2O_2$	% calculé	% mesuré
C	66,49	64,57
H	5,02	4,93

Acétate de 4-[3-(4-acétoxybenzyl)-2-(hydroxyméthyl)-6-hydroxy-hex-2-én-4-yn-1-yl]-phényle (83)



À partir de l'acétate de 4-(bromométhyl)benzène (215 mg ; 1,0 mmol) et d'alcool propargylique (0,08 mL ; 1,3 éq.) : Conditions Cu-Pd : **Rdt** = 39 % (75 mg).

Pf = 59-61 °C.

Rf = 0,3 (AcOEt 2 / CH_2Cl_2).

RMN 1H : 7,26 (d ; 2H ; 9 ; $^3J_{9,10} = 8,4$) ; 7,23 (d ; 2H ; 16 ; $^3J_{16,17} = 8,4$) ; 7,00 (d ; 2H ; 17 ; $^3J_{16,17} = 8,4$) ; 6,98 (d ; 2H ; 10 ; $^3J_{9,10} = 8,4$) ; 4,29 (s ; 2H ; 6) ; 4,17 (s ; 2H ; 1) ; 3,82 (s ; 2H ; 7) ; 3,60 (s ; 2H ; 14) ; 2,27 (s ; 6H ; 13 et 20).

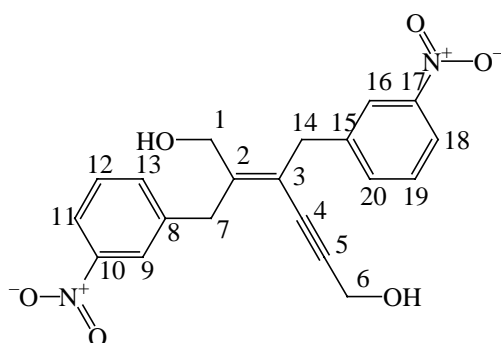
RMN ¹³C : 169,5 (12 et 19) 149,2 (11 et 18) ; 145,5 (2) ; 136,9 (8 et 15) ; 129,7 / 129,5 (9 et 16) ; 121,6 / 121,5 (10 et 17) ; 120,6 (3) ; 91,9 (5) ; 85,1 (4) ; 60,2 (1) ; 51,5 (6) ; 38,5 (7) ; 37,2 (14) ; 21,1 (13 et 20).

IR : 3406 / 2921 / 2852 / 1749 / 1505 / 1434 / 1371 / 1240 / 1195 / 1164 / 1018 / 998 / 920.

SM (ESI ; MeOH / HCOONH₄) : 426,2 (100 % ; [M+NH₄]⁺).

Analyse élémentaire pour C ₂₄ H ₂₄ O ₆	% calculé	% mesuré
C	70,57	65,88
H	5,92	6,07

2,3-Bis(3-nitrobenzyl)hex-2-én-4-yn-1,6-diol (**84**)



C₂₀H₁₈N₂O₆
M = 382,37 g/Mol
Solide jaune

À partir du bromure de 3-nitrobenzyle (400 mg ; 1,8 mmol) et d'alcool propargylique (0,14 mL ; 1,3 éq.) : Conditions Cu-Pd : **Rdt** = 25 % (90 mg).

Pf = 140-142 °C.

Rf = 0,3 (AcOEt 1 / CH₂Cl₂ 9).

RMN ¹H (DMSO-d₆) : 8,15 à 8,09 (m ; 4H ; 9 ; 11 ; 16 ; 18) ; 7,80 à 7,58 (m ; 4H ; 12 ; 13 ; 19 ; 20) ; 5,20 (t ; 1H ; OH₆ ; ³J_{6,OH} = 5,9) ; 5,14 (t ; 1H ; OH₁ ; ³J_{1,OH} = 5,4) ; 4,21 (d ; 2H ; 6 ; ³J_{6,OH} = 5,9) ; 4,14 (d ; 2H ; 1 ; ³J_{1,OH} = 5,4) ; 3,96 (s ; 2H ; 7) ; 3,79 (s ; 2H ; 14).

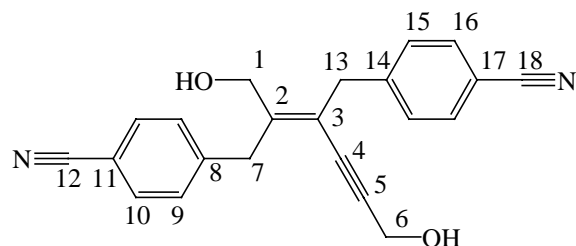
RMN ¹³C (DMSO-d₆) : 148,7 / 147,4 (10 et 17) ; 142,9 / 142,5 (2 ; 8 ; 15) ; 136,33 / 136,6 (13 et 20) ; 130,6 (12 et 19) ; 123,9 / 123,8 / 122,2 / 122,0 (9 ; 16 ; 11, 18) ; 119,6 (3) ; 94,5 (5) ; 84,6 (4) ; 59,2 (1) ; 50,3 (6) ; 38,4 (7) ; 37,5 (14).

IR : 3343 / 1516 / 1433 / 1345 / 1086 / 1027 / 1011 / 821 / 804 / 738 / 700 / 670.

SM (ESI / MeOH +HCOONH₄) : 400,2 (100 % ; [M+NH₄]⁺).

Analyse élémentaire pour C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₆	% calculé	% mesuré
C	62,82	62,11
H	4,74	4,99
N	7,33	6,97

2,3-Bis(4-cyanobenzyl)hex-2-én-4-yn-1,6-diol (85)



$C_{22}H_{18}N_2O_2$
M = 342,39g/Mol
Solide blanc

- À partir de bromure de 4-cyanobenzyle (400 mg ; 2,0 mmol) et d'alcool propargylique (0,15 mL ; 1,3 éq.) : Conditions Cu-Pd : **Rdt** = 54 % (190 mg).

- À partir de bromure de 4-cyanobenzyle (124 mg ; 0,63 mmol) et d'alcool propargylique stannylé (450 mg ; 2 éq.) : Conditions Sn-Pd : **Rdt** = 27 % (30 mg).

Pf = 148-150 °C.

Rf = 0,4 (AcOEt 3 / CH₂Cl₂ 7).

RMN ¹H (DMSO-d₆) : 7,74 (d ; 2H ; 10 ou 16 ; ³J = 8,0) ; 7,73 (d ; 2H ; 16 ou 10 ; ³J = 8,0) ; 7,43 (d ; 2H ; 9 ; ³J = 8,0) ; 7,39 (d ; 2H ; 15 ; ³J = 8,0) ; 4,13 (s ; 2H ; 6) ; 4,01 (s ; 2H ; 1) ; 3,81 (s ; 2H ; 7) ; 3,64 (s ; 2H ; 13).

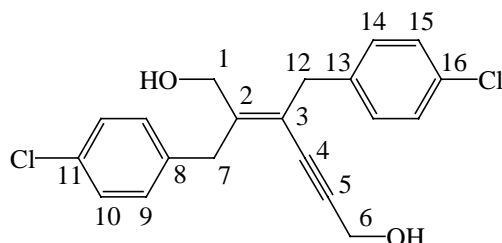
RMN ¹³C (DMSO-d₆) : 146,3 (8) ; 145,7 (2) ; 145,2 (14) ; 132,2 (10 et 16) ; 129,6 / 129,5 (9 et 15) ; 119,0 / 118,9 (12 et 18) ; 118,5 (3) ; 109,1 / 108,9 (11 et 17) ; 93,3 (5) ; 83,8 (4) ; 58,2 (1) ; 49,4 (6) ; 38,0 (7) ; 37,2 (13).

IR : 3356 / 2224 / 1605 / 1504 / 1439 / 1414 / 1049 / 1017 / 970 / 944 / 851 / 824 / 559.

SM (ESI négative) : 401,2 (12 % ; [M+CH₃COO]⁻) ; 341,1 (80 % ; [M-H]⁻) ; 323,1 (50 % ; [M-H-H₂O]⁻) ; 311,1 (60 % ; [M-H-CH₂O]⁻) ; 293,2 (100 % ; [M-H-H₂O-CH₂O]⁻).

Analyse élémentaire pour C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₂	% calculé	% mesuré
C	77,17	75,90
H	5,30	5,33
N	8,18	7,50

2,3-Bis(4-chlorobenzyl)hex-2-én-4-yn-1,6-diol (86)



$C_{20}H_{18}Cl_2O_2$
M = 361,26g/Mol
Solide blanc

- À partir de chlorure de 2-chlorobenzyle (400 mg ; 2,5 mmol) et d'alcool propargylique (0,19 mL ; 1,3 éq.) : Conditions Cu-Pd : **Rdt** = 62 % (280 mg).

- À partir de chlorure de 2-chlorobenzyle (108 mg ; 0,67 mmol) et d'alcool propargylique stannylé (450 mg ; 2 éq.) : Conditions Sn-Pd + Bu₄NF : **Rdt** = 36 % (44 mg).

Pf = 88-90 °C.

Rf = 0,3 (AcOEt / CH₂Cl₂ : 1 / 9).

RMN ¹H : 7,41 à 7,29 (m ; 8H ; 9 ; 10 ; 14 ; 15) ; 4,48 (s ; 2H ; 6) ; 4,30 (s ; 2H ; 1) ; 3,94 (s ; 2H ; 7) ; 3,71 (s ; 2H ; 12) ; 1,54 (s ; 2H ; OH).

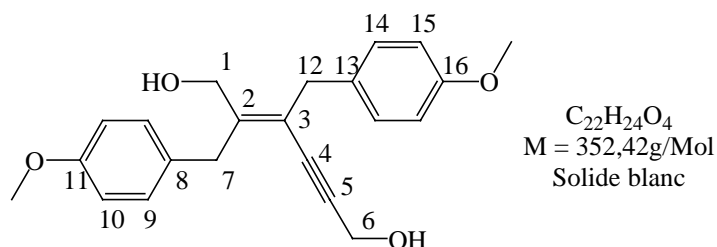
RMN ¹³C (CDCl₃ / CD₃OD : 50 / 50 : CD₃OD = 49,86) : 147,1 (2) ; 139,6 (8) ; 139,2 (13) ; 133,3 / 133,2 (11 et 16) ; 131,5 / 131,2 (9 et 14) ; 129,7 (10 et 15) ; 121,5 (3) ; 93,1 (5) ; 86,3 (4) ; 60,0 (1) ; 51,8 (6) ; 39,1 (7) ; 38,4 (12).

IR : 3359 / 2915 / 1488 / 1088 / 1014 / 1002.

SM (ESI ; HCOONH₄) : 378,0 (100 % ; [M+NH₄]⁺)

Analyse élémentaire pour C ₂₀ H ₁₈ Cl ₂ O ₂	% calculé	% mesuré
C	66,49	65,62
H	5,02	4,98

2,3-Bis(4-méthoxybenzyl)hex-2-én-4-yn-1,6-diol (87)



Conditions Cu-Pd : À partir de chlorure de 4-méthoxybenzyle (460 mg ; 2,9 mmol) et d'alcool propargylique (0,23 mL ; 1,3 éq.) : Rdt = 80 % (430 mg).

Pf = 99-101 °C.

Rf = 0,2 (AcOEt / CH₂Cl₂ : 1 / 9).

RMN ¹H : 7,18 (d ; 2H ; 9 ou 14 ; ³J = 8,5) ; 7,15 (d ; 2H ; 9 ou 14 ; ³J = 8,7) ; 6,83 (d ; 2H ; 10 ou 15 ; ³J = 8,7) ; 6,82 (d ; 2H ; 10 ou 15 ; ³J = 8,5) ; 4,34 (s ; 2H ; 6) ; 4,18 (s ; 2H ; 1) ; 3,78 (s ; 8H ; 7 et OMe) ; 3,56 (s ; 2H ; 7) ; 1,50 (s ; 2H ; OH).

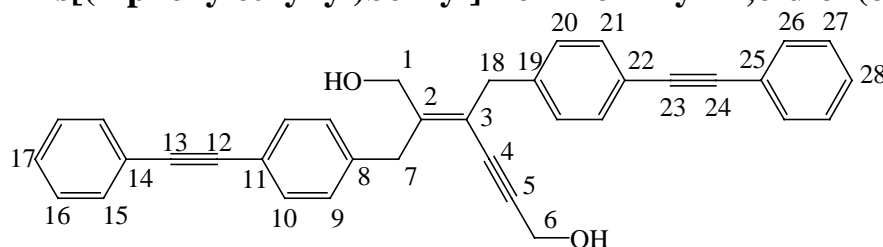
RMN ¹³C : 158,2 (11 et 16) ; 145,8 (2) ; 131,4 (8 et 13) ; 129,7 / 129,4 (9 et 14) ; 120,7 (3) ; 114,0 / 113,9 (10 et 15) ; 91,2 (5) ; 86,3 (4) ; 60,2 (1) ; 55,2 (OMe) ; 51,6 (6) ; 38,4 (7) ; 37,0 (12).

IR : 3383 / 2913 / 1610 / 1509 / 1462 / 1434 / 1303 / 1245 / 1176 / 1018 / 997 / 840 / 803 / 760 / 732 / 594.

SM (ESI ; HCOONa) : 375,1 (100 % ; [M+Na]⁺).

Analyse élémentaire pour C ₂₂ H ₂₄ O ₄	% calculé	% mesuré
C	74,98	73,01
H	6,86	6,69

2,3-Bis[(4-phényléthynyl)benzyl]-hex-2-én-4-yn-1,6-diol (**88**)



$C_{36}H_{28}O_2$
M = 492,61g/Mol
Solide blanc

À partir de 1(bromométhyl)-4-(phényléthynyl)benzène (188 mg ; 0,69 mmol) et d'alcool propargylique (0,06 mL ; 1,3 éq.) : Conditions Cu-Pd : **Rdt** = 38 % (66 mg).

Pf = 132-134 °C.

Rf = 0,4 (AcOEt / CH_2Cl_2 : 1 / 9).

RMN 1H (400MHz ; DMSO- d_6) : 7,54 à 7,26 (m ; 18H ; Ar) ; 5,19 (t ; 1H ; OH_6 ; $^3J_{6,OH} = 5,9$) ; 4,98 (t ; 1H ; OH_1 ; $^3J_{1,OH} = 5,3$) ; 4,17 (d ; 2H ; 6 ; $^3J_{6,OH} = 5,9$) ; 4,02 (d ; 2H ; 1 ; $^3J_{1,OH} = 5,3$) ; 3,80 (s ; 2H ; 7) ; 3,61 (s ; 2H ; 18).

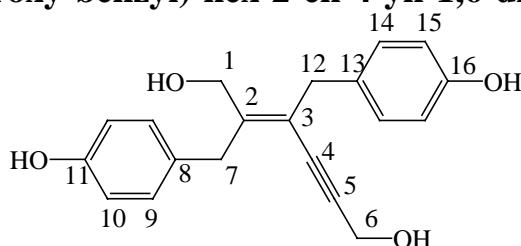
RMN ^{13}C (DMSO- d_6) : 147,2 (3) ; 141,6 (8) ; 141,2 (19) ; 132,2 / 129,9 / 129,7 / 129,6 (9 ; 10 ; 15 ; 16 ; 17 ; 20 ; 21 ; 26 ; 27 ; 28) ; 123,3 (14 ; 25) ; 120,9 / 120,8 (11 ; 22) ; 119,4 (2) ; 93,6 (5) ; 90,3 / 89,8 (12 ; 13 ; 23 ; 24) ; 85,2 (4) ; 58,9 (1) ; 50,3 (6) ; 38,7 (7) ; 38,0 (18).

IR : 3379 / 1596 / 1509 / 1027 / 998 / 751 / 681.

SM (ESI ; MeOH / $HCOONH_4$) : 510,3 (100 % ; $[M+NH_4]^+$).

Analyse élémentaire pour $C_{36}H_{28}O_2$	% calculé	% mesuré
C	87,78	81,06
H	5,73	5,53

2,3-Bis-(4-hydroxy-benzyl)-hex-2-en-4-yn-1,6-diol (**89**)



$C_{20}H_{20}O_4$
M = 324,37g/Mol
Solide blanc

K_2CO_3 (70 mg ; 8 éq.) et le di-acétate **83** (37 mg ; 0,09 mmol) sont pesés directement dans le réacteur. Sous azote, on additionne le méthanol (2 mL). Après 4h à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé par 10 mL d'eau. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois par 10 mL d'éther diéthylique. Après séchage des phases organiques réunies et évaporation des solvants, le brut réactionnel ainsi récupéré a une masse très faible. La phase aqueuse est de nouveau extraite par trois fois 10 mL d'acétate d'éthyle. Cette phase organique est séchée et évaporée sous pression réduite. Les deux bruts réunis sont purifiés par chromatographie sur gel de silice. **Rdt** = 98 % (29 mg).

Pf = 140-142 °C.

Rf = 0,4 (AcOEt 4 / CH_2Cl_2 6).

RMN ¹H (CD₃OD ; CH₃OD = 3,31) : 7,09 (d ; 2H ; 9 ; ³J_{9,10} = 8,3) ; 7,04 (d ; 2H ; 14 ; ³J_{14,15} = 8,4) ; 6,68 (d ; 4H ; 10 et 15 ; J = 8,6) ; 4,30 (s ; 2H ; 6) ; 4,08 (s ; 2H ; 1) ; 3,75 (s ; 2H ; 7) ; 3,53 (s ; 2H ; 12).

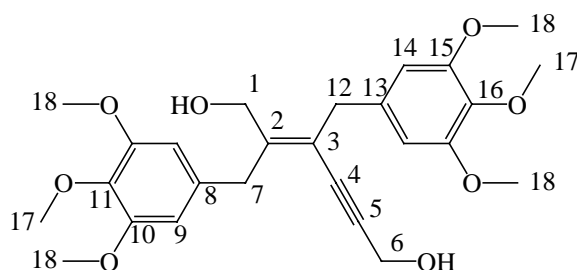
RMN ¹³C : (100 MHz ; CD₃OD = 49,86) : 157,6 (11 et 16) ; 147,9 (2) ; 132,8 (8) ; 132,6 (13) ; 131,7 (9) ; 131,4 (14) ; 122,5 (3) ; 116,94 / 116,89 (10 et 15) ; 91,1 (5) ; 87,4 (4) ; 60,2 (1) ; 52,1 (6) ; 39,3 (7) ; 38,8 (12).

IR : 3325 / 3171 / 1511 / 1455 / 1359 / 1243 / 1017 / 989 / 966 / 832 / 815 / 712.

SM (ESI) : 347 (100 % ; [M + Na]⁺) ; 671,1 (5 % ; [2M + Na]⁺).

Analyse élémentaire pour C ₂₀ H ₂₀ O ₄	% calculé	% mesuré
C	74,06	68,35
H	6,21	6,37

2,3-Bis(3,4,5-triméthoxybenzyl)hex-2-én-4-yn-1,6-diol (94)



C₂₆H₃₂O₈
M = 472,53g/Mol
Solide blanc

À partir du 5-chlorométhyl-1,2,3-triméthoxybenzène (190 mg ; 0,88 mmol) et de l'alcool propargylique (0,07 mL ; 1,3 éq.) Conditions Cu-Pd : **Rdt** = 41 % (86 mg).

Pf : Solide pâteux.

Rf = 0,3 (AcOEt / CH₂Cl₂ : 3 / 7).

RMN ¹H : 6,52 (s ; 2H ; 9 ou 14) ; 6,48 (s ; 2H ; 14 ou 9) ; 4,41 (s ; 2H ; 6) ; 4,25 (s ; 2H ; 1) ; 3,82 (s ; 2H ; 7) ; 3,81 (s ; 6H ; 17) ; 3,79 (s ; 12H ; 18) ; 3,58 (s ; 2H ; 12) ; 2,72 (s élargi ; 2H ; OH).

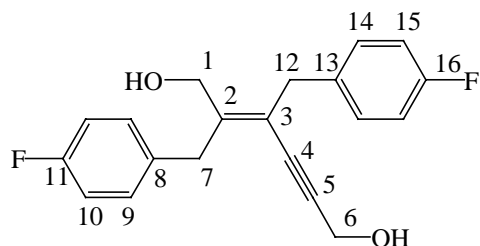
RMN ¹³C : 153,2 / 153,1 (10 et 15) ; 145,8 (2) ; 136,6 (11 et 16) ; 135,2 (8) ; 134,8 (13) ; 120,3 (3) ; 105,8 (9) ; 105,6 (14) ; 91,4 (5) ; 86,1 (4) ; 60,7 (17) ; 60,1 (1) ; 56,0 (18) ; 51,4 (6) ; 39,1 (7) ; 38,0 (12).

IR : 3446 / 2934 / 2838 / 1713 / 1589 / 1505 / 1455 / 1419 / 1329 / 1234 / 1183 / 1119.

SM (ESI ; MeOH / HCOONH₄) : 490,2 (100 % ; [M+NH₄]⁺).

Analyse élémentaire pour C ₂₆ H ₃₂ O ₈	% calculé	% mesuré
C	66,09	62,01
H	6,83	6,85

2,3-Bis(4-fluorobenzyl)hex-2-én-4-yn-1,6-diol (95)



$C_{20}H_{18}F_2O_2$
 $M = 328,35 \text{ g/Mol}$
 Solide blanc

À partir du chlorure de 4-fluorobenzyle (410 mg ; 2,7 mmol) et de l'alcool propargylique (0,21 mL ; 1,3 éq.) : Conditions Cu-Pd : **Rdt** = 45 % (210 mg).

À partir du chlorure de 4-fluorobenzyle (116 mg ; 0,77 mmol) et de l'alcool propargylique stannylé (530 mg ; 2 éq.) : Conditions Sn-Pd : **Rdt** = 25 % (33 mg).

Pf = 112-114 °C.

Rf = 0,3 (AcOEt 1 / CH_2Cl_2).

RMN 1H : 7,28 à 7,16 (m ; 4H ; 9et14) ; 6,98 (t ; 2H ; 10 ou 15 ; $^3J_{H-F} = ^3J_{H-H} = 8,7$) ; 6,97 (t ; 2H ; 15 ou 10 ; $^3J_{H-F} = ^3J_{H-H} = 8,6$) ; 4,36 (s ; 2H ; 6) ; 4,19 (s ; 2H ; 1) ; 3,82 (s ; 2H ; 7) ; 3,57 (s ; 2H ; 12) ; 1,53 (s ; 2H ; OH).

RMN ^{13}C : 161,61 (d ; 11 ou 16 ; $^1J_{C,F} = 244,6$) ; 161,58 (d ; 11 ou 16 ; $^1J_{C,F} = 244,4$) ; 145,6 (2) ; 134,9 (d ; 8 ou 13 ; $^4J_{C-F} = 3,3$) ; 134,7 (d ; 13 ou 8 ; $^4J_{C-F} = 3,0$) ; 130,1 (d ; 9 ou 14 ; $^3J_{C-F} = 7,8$) ; 129,9 (d ; 14 ou 9 ; $^3J_{C-F} = 7,8$) ; 120,7 (3) ; 115,4 (d ; 10 ou 15 ; $^2J_{C-F} = 21,2$) ; 115,3 (d ; 15 ou 10 ; $^2J_{C-F} = 21,2$) ; 91,6 (5) ; 85,8 (4) ; 60,0 (1) ; 51,5 (6) ; 38,4 (7) ; 37,1 (12).

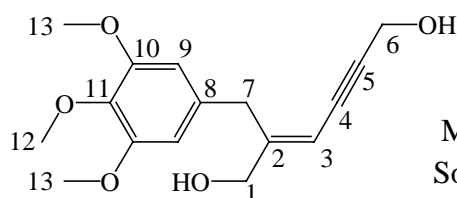
RMN ^{19}F : -117,0 (tt ; 1F ; $^3J_{H-F} = 8,6$; $^4J_{H-F} = 5,7$) ; -117,1 (tt ; 1F ; $^3J_{H-F} = 8,7$; $^4J_{H-F} = 5,5$).

IR : 3361 / 2910 / 2859 / 1604 / 1507 / 1432 / 1220 / 1157 / 1026 / 1002 / 852 / 831 / 764.

SM (ESI, MeOH, HCOONa) : 351,1 (100 % ; $[M + Na]^+$)

Analyse élémentaire pour $C_{20}H_{18}F_2O_2$	% calculé	% mesuré
C	73,16	72,98
H	5,53	5,57

2-(3,4,5-Triméthoxybenzyl)hex-2-én-4-yn-1,6-diol (96)



$C_{16}H_{20}O_5$
 $M = 292,33 \text{ g/Mol}$
 Solide blanc pâteux

À partir du 5-chlorométhyl-1,2,3-triméthoxybenzène (190 mg ; 0,88 mmol) et de l'alcool propargylique (0,07 mL ; 1,3 éq.) : Conditions Cu-Pd : **Rdt** = 9 % (16 mg). Dans ce cas, le rendement doit être calculé par rapport à l'alcyne.

Rf = 0,4 (AcOEt 3 / CH_2Cl_2 7).

RMN ¹H : 6,47 (s ; 2H ; 9) ; 5,73 (s ; 1H ; 3) ; 4,44 (s ; 2H ; 6) ; 4,07 (s ; 2H ; 1) ; 3,83 (s ; 6H ; 13) ; 3,81 (s ; 3H ; 12) ; 3,59 (s ; 2H ; 7).

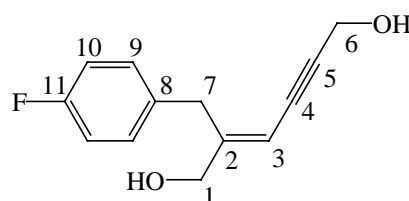
RMN ¹³C : 153,9 (10) ; 153,0 (2) ; 137,0 (11) ; 134,4 (8) ; 106,1 (9) ; 105,0 (3) ; 91,5 (5) ; 83,2 (4) ; 64,3 (1) ; 61,4 (12) ; 56,3 (13) ; 52,2 (6) ; 37,2 (7).

IR : 3378 ; 2927 ; 2840 ; 1590 ; 1505 ; 1457 ; 1421 ; 1329 ; 1234 ; 1183 ; 1120 ; 1003 ; 972.

SM (IE 70) : 118,1 (100 % ; [MeO-C₇H₃]⁺) ; 279,1 (2 % ; [M + Na - 2 H₂O]⁺) ; 315,0 (4 % ; [M + Na]⁺).

Analyse élémentaire pour C ₁₆ H ₂₀ O ₅	% calculé	% mesuré
C	65,74	62,10
H	6,90	6,85

2-(4-Fluorobenzyl)hex-2-én-4-yn-1,6-diol (97)



C₁₃H₁₃FO₂
M = 220,24 g/Mol
Solide blanc

À partir du chlorure de 4-fluorobenzyle (410 mg ; 2,7 mmol) et de l'alcool propargylique (0,21 mL ; 1,3 éq.) : Conditions Cu-Pd : **Rdt** = 9 % (35 mg). (Pour ce produit, le rendement doit être calculé par rapport à l'alcyne).

Pf = 58-60 °C.

Rf = 0,15 (AcOEt 1 / CH₂Cl₂ 9).

RMN ¹H : 7,20 (dd ; 2H ; 9 ; ³J₉₋₁₀ = 8,4 ; ⁴J_{9-F} = 5,6) ; 6,96 (t ; 2H ; 10 ; ³J₉₋₁₀ = ³J_{10-F} = 8,4) ; 5,74 (s ; 1H ; 3) ; 4,43 (s ; 2H ; 6) ; 4,03 (s ; 2H ; 1) ; 3,64 (s ; 2H ; 7) ; 1,70 (s ; 2H ; OH).

RMN ¹³C : 161,7 (d ; 11 ; ¹J_{C-F} = 244,1) ; 152,7 (2) ; 134,3 (8) ; 130,1 (d ; 9 ; ³J_{C-F} = 7,8) ; 115,3 (d ; 10 ; ²J_{C-F} = 21,1) ; 105,5 (3) ; 91,2 (5) ; 82,8 (4) ; 64,5 (1) ; 51,7 (6) ; 35,9 (7).

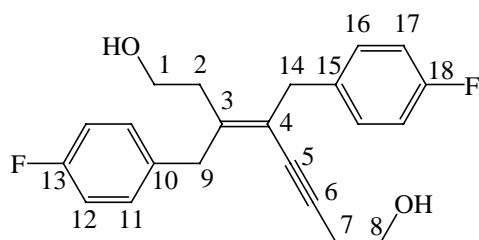
RMN ¹⁹F : -117,0 (tt ; ³J_{H-F} = 8,6 ; ⁴J_{H-F} = 5,3).

IR : 3346 / 3268 / 2908 / 2857 / 1505 / 1213 / 1157 / 1049 / 1009 / 915 / 858 / 832 / 680.

SM (IE 70) : 109,0 (100 % ; [F-C₇H₇]⁺) ; 183,0 (25 % ; [M - F - H₂O]⁺) ; 201,0 (30 % ; [M - F]⁺).

Analyse élémentaire pour C ₁₃ H ₁₃ O ₂	% calculé	% mesuré
C	70,90	68,38
H	5,95	5,91

3,4-Bis(4-fluorobenzyl)oct-3-én-5-yn-1,8-diol (98)



$C_{22}H_{22}F_2O_2$
M = 356,41 g/mol
Solide orange

À partir du chlorure de 4-fluorobenzyle (400 mg ; 2,7 mmol) et de l'alcool homopropargylique (0,27 mL ; 1,3 éq.) : Conditions Cu-Pd : **Rdt** = 90 % (444 mg).

À partir du chlorure de 4-fluorobenzyle (150 mg ; 1,0 mmol) et de l'alcool homopropargylique stannylé (748 mg ; 2 éq.) : Conditions Sn-Pd : **Rdt** = 29 % (53 mg).

Pf = 73-75 °C.

Rf = 0,3 (AcOEt 1 / CH₂Cl₂ 9).

RMN ¹H (DMSO-d₆ : 2,50) : 7,26 (d ; 2H ; 11 ; ³J_{11,12} = 8,5) ; 7,25 (d ; 2H ; 16 ; ³J_{16,17} = 8,2) ; 7,12 (d ; 2H ; 12 ; ³J_{11,12} = 8,5) ; 7,09 (d ; 2H ; 17 ; ³J_{16,17} = 8,2) ; 4,74 (t ; 1H ; OH₈ ; ³J_{8,OH} = 5,5) ; 4,59 (t ; 1H ; OH₁ ; ³J_{1,OH} = 5,4) ; 3,67 (s ; 2H ; 9) ; 3,51 (s ; 2H ; 14) ; 3,44 à 3,34 (m ; 4H ; 1et8) ; 2,39 (t ; 2H ; 7 ; ³J_{7,8} = 7,0) ; 2,24 (t ; 2H ; 2 ; ³J_{1,2} = 7,1).

RMN ¹³C (DMSO-d₆ d-6 : 39,52) : 161,9 (18) ; 159,6 (13) ; 143,2 (3) ; 136,0 / 135,8 (10et15) ; 130,2 / 130,16 / 130,1 (11et16) ; 119,1 (4) ; 115,1 / 114,9 / 114,7 (12et17) ; 90,5 (6) ; 82,0 (5) ; 60,0 (8) ; 59,5 (1) ; 36,6 (14) ; 34,1 (2) ; 23,3 (7) ; 9 est caché dans le massif du DMSO-d₆.

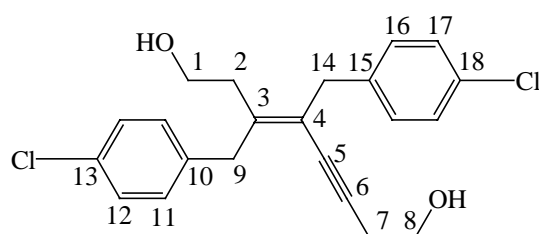
RMN ¹⁹F (CDCl₃) : -117,15 (m ; 1F) ; -117,19 (m ; 1F).

IR : 3283 / 2882 / 1506 / 1431 / 1415 / 1217 / 1153 / 1036 / 1015 / 838 / 820 / 766 / 601.

SM (ESI, MeOH, HCOONa) : 379,1 (100 % ; [M + Na]⁺).

Analyse élémentaire pour C ₂₂ H ₂₂ F ₂ O ₂	% calculé	% mesuré
C	74,14	73,66
H	6,22	6,36

3,4-Bis(4-chlorobenzyl)oct-3-én-5-yn-1,8-diol (99)



$C_{22}H_{22}Cl_2O_2$
M = 389,31 g/Mol
Solide blanc

À partir de chlorure de 4-chlorobenzyle (419 mg ; 2,6 mmol) et d'alcool homopropargylique (0,24 mL ; 1,3 éq.) : Conditions Cu-Pd : **Rdt** = 70 % (330 mg).

À partir de chlorure de 4-chlorobenzyle (168 mg ; 1,0 mmol) et d'alcool homopropargylique stannylé (748 mg ; 2 éq.) : Conditions Sn-Pd : **Rdt** = 30 % (60 mg).

Pf = 76-78 °C.

Rf = 0,3 (AcOEt 1 / CH₂Cl₂ 9).

RMN ¹H : 7,30 à 7,14 (deux systèmes AB imbriqués ; 8H ; 11, 12, 16 et 17 ; ³J = 8,1 et ³J = 8,4) ; 3,74 (s ; 2H ; 9) ; 3,58 (m ; 6H ; 1, 8 et 14) ; 2,52 (t ; 2H ; 7 ; ³J_{7,8} = 6,2) ; 2,41 (t ; 2H ; 2 ; ³J_{2,3} = 6,7).

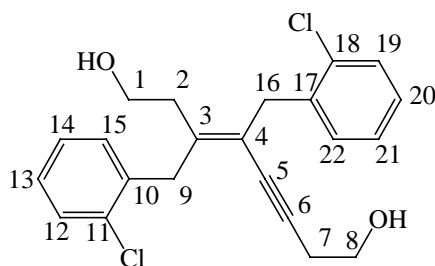
RMN ¹³C : 143,7 (3) ; 140,1 / 140,0 (10 et 15) ; 133,0 / 132,9 (13 et 18) ; 131,3 (11 et 16) ; 129,4 (12 et 17) ; 121,6 (4) ; 90,6 (6) ; 83,2 (5) ; 61,8 / 61,3 (1 et 8) ; 41,4 (9) ; 38,4 (14) ; 35,3 (2) ; 24,2 (7).

IR : 3450 / 1495 / 1446 / 1374 / 1284 / 1178 / 1141 / 761 / 744 / 702 / 693.

SM (ESI) : 389,1 (5 % ; [M+H]⁺) ; 371,1 (100 % ; [M+H-H₂O]⁺) ; 345,0 (80 % ; [M+H-C₂H₄O]⁺) ; 327,1 (50 % ; [M+H-H₂O-C₂H₄O]⁺) ; 124,9 (55 % ; [ClPhCH₂]⁺).

Analyse élémentaire pour C ₂₂ H ₂₂ Cl ₂ O ₂	% calculé	% mesuré
C	67,87	67,22
H	5,70	5,62

3,4-Bis(2-chlorobenzyl)oct-3-én-5-yn-1,8-diol (100)



C₂₂H₂₂Cl₂O₂
M = 389,31g/Mol
Solide jaune pâle

À partir de chlorure de 2-chlorobenzyle (480 mg ; 2,9 mmol) et d'alcool homopropargylique (0,24 mL ; 1,3 éq.) : Conditions Cu-Pd : **Rdt** = 22 % (130 mg).

Pf = 77-79 °C.

Rf = 0,4 (AcOEt 1 / CH₂Cl₂ 9).

RMN ¹H : 7,37 à 7,32 (m ; 4H ; 12, 14, 19 et 21) ; 7,23 à 7,19 (m ; 4H ; 13, 15, 20 et 22) ; 3,96 (s ; 2H ; 9) ; 3,75 (s ; 2H ; 16) ; 3,62 (t ; 2H ; 1 ; ³J_{1,2} = 7,0) ; 3,50 (t ; 2H ; 8 ; ³J_{7,8} = 6,2) ; 2,43 (m ; 4H ; 2 et 7) ; 1,75 (s élargi ; 2H ; OH).

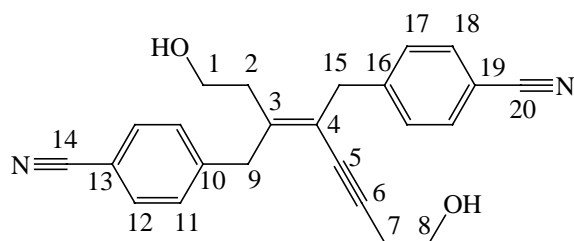
RMN ¹³C : 141,9 (3) ; 136,8 (10 et 17) ; 133,5 (11, 12, 18, 19) ; 130,7 (22) ; 130,0 (15) ; 128,6 / 127,1 / 126,0 (13, 14, 20 et 21) ; 120,0 (4) ; 90,4 (6) ; 82,5 (5) ; 61,0 (1 et 8) ; 38,6 (9) ; 35,8 (16) ; 34,5 (2) ; 23,5 (7).

IR : 3323 / 2901 / 2878 / 1488 / 1091 / 1049 / 1016 / 842 / 832 / 806 / 719 / 662.

SM (ESI) : 406,2 (100 % ; [M+Na]⁺) ; 389,1 (60 % ; [M+H]⁺) ; 371,0 (20 % ; [M+H-H₂O]⁺).

Analyse élémentaire pour C ₂₂ H ₂₂ Cl ₂ O ₂	% calculé	% mesuré
C	67,87	67,62
H	5,70	5,91

3,4-Bis(4-cyanobenzyl)oct-3-én-5-yn-1,8-diol (101)



$C_{24}H_{22}N_2O_2$
 $M = 370,44 \text{ g/mol}$
 Solide blanc cassé

À partir du bromure de 4-cyanobenzyle (400 mg ; 2,0 mmol) et de l'alcool homopropargylique (0,20 mL ; 1,3 éq.) : Conditions Cu-Pd : **Rdt** = 59 % (223 mg).

À partir du bromure de 4-cyanobenzyle (150 mg ; 0,76 mmol) et de l'alcool homopropargylique stannylé (550 mg ; 2 éq.) : Conditions Sn-Pd : **Rdt** = 53 % (75 mg).

Pf = 135-137 °C (déc.).

Rf = 0,3 (AcOEt 3 / CH_2Cl_2 7).

RMN 1H (DMSO- d_6 ; 2,50) : 7,76 (d ; 4H ; 12 et 18 ; $^3J_{11,12} = ^3J_{17,18} = 8,1$) ; 7,43 (d ; 4H ; 11 et 17 ; $^3J_{11,12} = ^3J_{17,18} = 8,1$) ; 4,74 (t ; 1H ; OH ; $^3J = 5,5$) ; 4,62 (t ; 1H ; OH ; $^3J = 5,4$) ; 3,79 (s ; 2H ; 9) ; 3,63 (s ; 2H ; 15) ; 3,41 à 3,36 (m ; 4H ; 1 et 8) ; 2,42 à 2,30 (m ; 2,5H ; 7 et impureté) ; 2,24 (t ; 2H ; 2 ; $^3J_{1,2} = 6,9$).

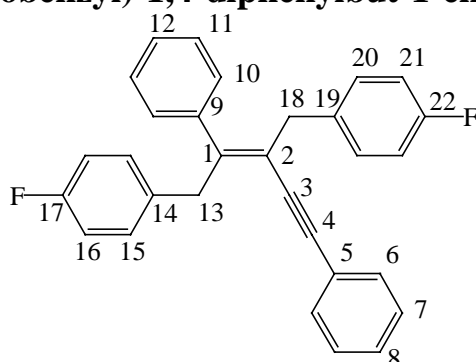
RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 39,52) : 145,9 / 145,7 (10 et 16) ; 143,0 (4) ; 132,3 / 132,1 (12 et 18) ; 129,6 / 129,5 (11 et 17) ; 119,0 / 118,9 (3, 14 et 20) ; 109,0 (13 et 19) ; 91,5 (6) ; 81,5 (5) ; 59,8 / 59,4 (1 et 8) ; 40,5 (9) ; 37,5 (15) ; 34,3 (2) ; 23,2 (7).

IR : 3505 / 3312 / 2883 / 2228 / 1605 / 1502 / 1414 / 1043.

SM (ESI) : 393,0 (75 % ; $[M + Na]^+$) ; 301,1 (100 % ; $[M + H - HOCH_2CH_2CCH]^+$).

Analyse élémentaire pour $C_{24}H_{22}N_2O_2$	% calculé	% mesuré
C	77,81	73,69
H	5,99	6,35
N	7,56	5,21

1,2-Bis(4-fluorobenzyl)-1,4-diphénylbut-1-én-3-yne (102)



$C_{30}H_{22}F_2$
 $M = 420,49 \text{ g/Mol}$
 Solide blanc

À partir du chlorure de 4-fluorobenzyle (410 mg ; 2,7 mmol) et du phénylacétylène (0,4 mL ; 1,3 éq.) : Conditions Cu-Pd : **Rdt** = 44 % (266 mg).

À partir du chlorure de 4-fluorobenzyle (110 mg ; 0,76 mmol) et du phénylacétylène stannylé (600 mg ; 2 équ.) : Conditions Sn-Pd : **Rdt** = 0 %.

Pf = 59-61 °C.

Rf = 0,3 (CH₂Cl₂ 1 / éther de pétrole 9).

RMN ¹H : 7,29 à 7,13 (m ; 8H ; Ar) ; 7,08 à 6,96 (m ; 4H ; Ar) ; 6,90 à 6,74 (m ; 6H ; Ar) ; 3,98 (s ; 2H ; 13) ; 3,35 (s ; 2H ; 18).

RMN ¹³C : 161,5 (d ; 17 et 22 ; ¹J_{C-F} = 244,0) ; 148,0 (1) ; 139,9 (9) ; 135,4 (d ; 19 ; ⁴J_{C-F} = 2,7) ; 134,8 (d ; 14 ; ⁴J_{C-F} = 2,7) ; 131,3 (6) ; 130,27 (d ; 15 ; ³J_{C-F} = 7,3) ; 130,26 (d ; 20 ; ³J_{C-F} = 7,3) ; 128,3 / 128,2 (11 ; 12 ; 7 ; 8) ; 127,3 (10) ; 123,4 (5) ; 119,9 (2) ; 115,0 (d ; 16 ou 21 ; ²J_{C-F} = 21,1) ; 114,9 (d ; 16 ou 21 ; ²J_{C-F} = 21,1) ; 94,3 (4) ; 89,8 (3) ; 43,1 (13) ; 38,4 (18).

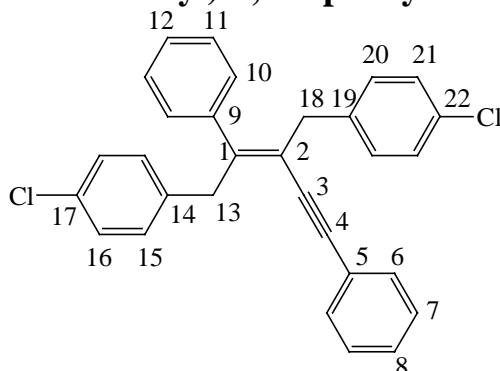
RMN ¹⁹F : -117,3 à -117,5 (m ; 1F) ; -117,5 à -117,7 (m ; 1F).

IR : 3051 / 2915 / 1600 / 1506 / 1489 / 1441 / 1219 / 1156 / 1094 / 850 / 820 / 754 / 701 / 689.

SM (ESI, MeOH, HCOONa) : 443 (100 % ; [M + Na]⁺).

Analyse élémentaire pour C ₃₀ H ₂₂ F ₂	% calculé	% mesuré
C	85,69	85,01
H	5,27	5,13

1,2-Bis(4-chlorobenzyl)-1,4-diphénylbut-1-én-3-yne (103)



C₃₀H₂₂Cl₂
M = 453,40 g/mol
Solide blanc

À partir de chlorure de 4-chlorobenzyle (308 mg ; 1,9 mmol) et de phénylacétylène (0,27 mL ; 1,3 équ.) : Conditions Cu-Pd : **Rdt** = 40 % (134 mg).

À partir de chlorure de 4-chlorobenzyle (123 mg ; 0,76 mmol) et de phénylacétylène stannylé (600 mg ; 2 équ.) : Conditions Sn-Pd : **Rdt** = 0 %.

Pf = 86-88 °C.

Rf = 0,2 (cyclohexane).

RMN ¹H (400MHz) : 7,37 à 7,23 (m ; 10H ; Ar) ; 7,17 (dt ; 2H ; J = 8,3 ; J = 2,0) ; 7,11 (dt ; 2H ; 23 ; ³J_{23,24} = 8,4 ; J = 2,0) ; 7,07 (d ; 2H ; 15 ; ³J_{15,16} = 8,3) ; 6,97 (dd ; 2H ; 10 ; ³J_{10,11} = 7,6 ; ⁴J_{10,12} = 1,8) ; 4,07 (s ; 2H ; 13) ; 3,45 (s ; 2H ; 18) .

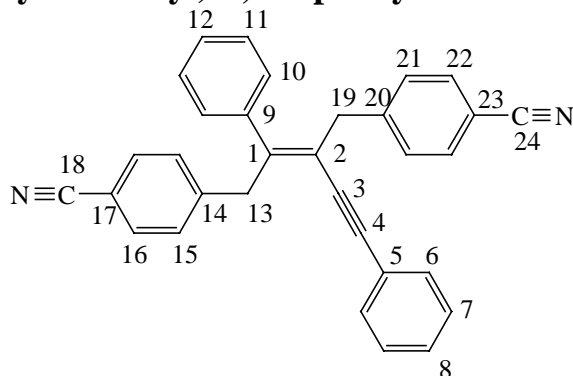
RMN ¹³C : 147,8 (1) ; 139,8 (12) ; 138,2 (22) ; 137,6 (17) ; 131,9 (20 et 25) ; 130,2 (21), 130,1 (23) ; 131,4 / 128,4 / 128,3 / 128,27 (19 ; 24 ; 14 ; 16 ; 9 ; 10 ; 11) ; 127,4 (15) ; 123,3 (8) ; 119,8 (2) ; 94,3 (4) ; 89,6 (3) ; 43,3 (13) ; 38,6 (18).

IR : 3047 / 1487 / 1442 / 1406 / 1089 / 1015 / 844 / 801 / 762 / 722 / 696 / 664 / 592 / 574.

SM (ESI : MeOH / HCOONH₄) : 470,1 (100 % ; [M+NH₄]⁺).

Analyse élémentaire pour C ₃₀ H ₂₂ Cl ₂	% calculé	% mesuré
C	79,47	79,33
H	4,89	4,92

1,2-Bis-(4-cyanobenzyl)-1,4-diphénylbut-1-én-3-yne (104)



C₃₂H₂₂N₂
M = 434,53 g/mol
Solide blanc

Pf = 114-116 °C.

Rf = 0,3 (CH₂Cl₂ 6 / éther de pétrole 4).

RMN ¹H : 7,50 (d ; 2H ; 22 ; ³J_{21,22} = 7,9) ; 7,46 (d ; 2H ; 16 ; ³J_{15,16} = 7,8) ; 7,23 à 7,14 (m ; 12H ; 15 ; 21 ; 11 ; 12 ; 6 ; 7 ; 8) ; 6,90 à 6,86 (m ; 2H ; 10) ; 4,10 (s ; 2H ; 13) ; 3,49 (s ; 2H ; 19).

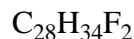
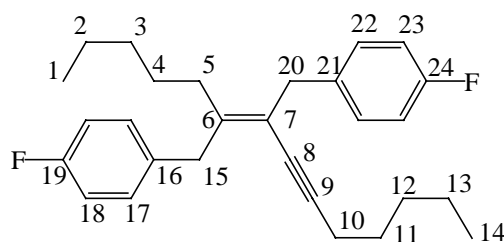
RMN ¹³C : 147,4 (1) ; 145,1 (20) ; 144,5 (14) ; 139,1 (9) ; 132,14 / 132,08 (16 et 22) ; 131,3 (6) ; 129,6 / 129,5 (15 et 21) ; 128,6 / 127,8 (12 et 8) ; 128,54 / 128,48 / 128,2 (10, 11 et 7) ; 122,7 (5) ; 119,7 (2) ; 118,97 / 118,92 (18 et 24) ; 110,2 (17 et 23) ; 95,1 (4) ; 88,8 (3) ; 44,1 (13) ; 39,3 (19).

IR : 3062 / 3030 / 2923 / 2224 / 1605 / 1488 / 1441 / 852 / 818 / 756 / 745 / 702 / 688 / 601 / 584.

SM (ESI MeOH) : 457,1 (100 % ; [M + Na]⁺).

Analyse élémentaire pour C ₃₂ H ₂₂ O ₂	% calculé	% mesuré
C	88,45	85,29
H	5,10	5,45
N	6,45	6,09

6,7-Bis(4-fluorobenzyl)tétradéc-6-én-8-yne (107)



$$M = 408,57 \text{ g/Mol}$$

Liquide visqueux incolore

À partir du chlorure de 4-fluorobenzyle (400 mg ; 2,6 mmol) et de l'heptyne (0,46 mL ; 1,3 éq.) :
Conditions Cu-Pd : **Rdt** = 43 % (243 mg).

Rf = 0,3 (éther de pétrole).

RMN ^1H : 7,23 à 7,15 (m ; 4H ; 17et22) ; 6,96 (t ; 2H ; 18 ou 23 ; $^3J_{17-18} = ^3J_{22-23} = 8,7$) ; 6,95 (t ; 2H ; 23 ou 18 ; $^3J_{17-18} = ^3J_{22-23} = 8,7$) ; 3,70 (s ; 2H ; 15) ; 3,50 (s ; 2H ; 20) ; 2,25 (t ; 2H ; 10 ; $^3J_{10-11} = 6,8$) ; 2,09 à 2,01 (m ; 2H ; 5) ; 1,47 à 1,24 (m ; 12H ; 2, 3, 4, 11, 12 et 13) ; 0,87 à 0,81 (m ; 6H ; 1et14).

RMN ^{13}C : 161,4 (d ; 19et24 ; $^1J_{\text{C-F}} = 243,7$) ; 145,9 (6) ; 136,1 / 135,8 (16 et 21) ; 129,6 (d ; 17et22 ; $^3J_{\text{C-F}} = 13,2$) ; 118,5 (7) ; 114,9 (d ; 18 ou 23 ; $^2J_{\text{C-F}} = 21,1$) ; 114,8 (d ; 23 ou 18 ; $^2J_{\text{C-F}} = 21,1$) ; 93,0 (9) ; 81,5 (8) ; 40,0 (15) ; 37,4 (20) ; 31,9 (3) ; 30,9 (12) ; 30,7 (5) ; 28,5 (11) ; 28,1 (4) ; 22,4 / 22,1 (2 et 13) ; 19,3 (10) ; 13,8 (1 et 14).

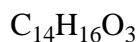
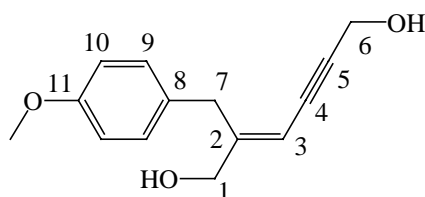
RMN ^{19}F : -118,0 (tt ; 1F ; $^3J_{\text{H-F}} = 8,7$; $^4J_{\text{H-F}} = 5,5$) ; -118,1 (tt ; 1F ; $^3J_{\text{H-F}} = 8,7$; $^4J_{\text{H-F}} = 5,5$).

IR : 2956 / 2930 / 2859 / 1668 / 1603 / 1507 / 1466 / 1221 / 1156 / 1093 / 1016 / 823 / 766.

SM (ESI, MeOH, HCOONa, HCOOK) : 118,1 ($\text{F-C}_6\text{H}_4 + \text{Na}$)⁺ ; 447,2 (100 % ; $[\text{M} + \text{K}]^+$).

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{F}_2$	% calculé	% mesuré
C	82,31	77,94
H	8,39	7,86

2-(4-Méthoxybenzyl)hex-2-én-4-yn-1,6-diol (116)



$$M = 232,28 \text{ g/Mol}$$

Solide blanc

Ce produit n'avait pas été isolé lors d'un premier essai dans les Conditions Cu-Pd. Il a été isolé lors d'une tentative de réaction croisée (*cf* Tableau III-12) dans les Conditions Cu-Pd mais en présence de 4-phénylbutyn-1-ol (**16**). À partir de chlorure de 4-méthoxybenzyle (460 mg ; 2,9 mmol) et d'alcool propargylique (0,23 mL ; 1,3 éq.).

Rdt = 40 % (143 mg). Le rendement est calculé par rapport à l'alcyne.

Pf = 55-57 °C.

Rf = 0,2 (AcOEt 15 / CH_2Cl_2 85).

RMN ¹H : 7,15 (d ; 2H ; 9 ; ³J_{9,10} = 8,7) ; 6,82 (d ; 2H ; 10 ; ³J_{9,10} = 8,7) ; 5,71 (t ; 1H ; 3 ; ⁴J_{1,3} = 1,9) ; 4,43 (d ; 2H ; 1 ; ⁴J_{1,3} = 1,9) ; 4,04 (s ; 2H ; 6) ; 3,78 (s ; 3H ; 12) ; 3,61 (s ; 2H ; 7).

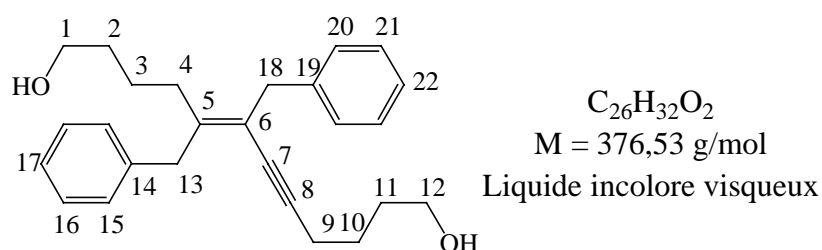
RMN ¹³C : 158,2 (11) ; 153,3 (2) ; 130,7 (8) ; 129,6 (9) ; 114,0 (10) ; 104,8 (3) ; 91,0 (5) ; 82,9 (4) ; 64,4 (1) ; 55,2 (OMe) ; 51,6 (6) ; 35,9 (7).

IR : 3379 / 3285 / 2998 / 2908 / 2837 / 1610 / 1508 / 1243 / 1041 / 1010 / 832 / 595.

SM (IE 70) : 232,0 (25 % ; M⁺) ; 121,0 (75 % ; MeO-Ph-CH₂)⁺ ; 78,0 (100 % ; C₆H₆⁺) ; 77 (98 % ; C₆H₅⁺).

Analyse élémentaire pour C ₁₄ H ₁₆ O ₃	% calculé	% mesuré
C	72,39	70,12
H	6,94	6,62

5,6-Dibenzylodéc-5-én-7-yn-1,12-diol (132)



- Cette réaction a été effectuée avant qu'aient été mises au point les conditions Cu-Pd.

L'iodure de cuivre (55 mg ; 10 %), le tétrakis(triphénylphosphine)palladium (100 mg ; 5 %) et le chlorure de triéthylbenzylammonium (72 mg ; 10 %) sont pesés directement dans le réacteur. Sous atmosphère d'azote, on ajoute le THF (5 mL) puis la triéthylamine (1,25 mL ; 1,5 équivalent). Enfin, on additionne successivement le bromure de benzyle (500 mg ; 2,9 mmol) et l'hexynol (0,42 mL ; 1,3 équivalent). Le milieu réactionnel est porté à 50 °C jusqu'à disparition de l'halogénure par un suivi CCM. Le milieu réactionnel est ensuite additionné d'éther diéthylique et filtré sur célite. Après trois extractions par une solution aqueuse saturée de NH₄Cl, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium, les solvants sont éliminés sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant le mélange AcOEt 1 / CH₂Cl₂ 9 : **Rdt** = 0 %. Seul le produit d'homocouplage de l'alcyne est isolé (223 mg ; 60 % par rapport à l'hexynol) (**Rf** = 0,55).

- À partir de l'hexynol stannylé, cette réaction a également été effectuée avant la fin de la mise au point des conditions Sn-Pd.

Le bis(dibenzylidène-acétone)palladium (25 mg ; 5 %) et la trifurylphosphine (25 mg ; 10 %) sont pesés directement dans le réacteur. Sous atmosphère d'azote, on ajoute la NMP (2 mL) puis le bromure de benzyle (170 mg ; 1 mmol) et l'hexynol stannylé (679 mg ; 2 éq.). Le milieu réactionnel est porté à 50 °C pendant 3h puis le milieu réactionnel est agité pendant deux heures à température ambiante en présence d'une solution saturée de KF (2 mL). Le milieu réactionnel est alors filtré sur célite, l'insoluble de filtration est rincé à l'éther diéthylique et les phases organiques réunies sont extraites trois fois par de l'eau déminéralisée. Après séchage sur sulfate de sodium et évaporation des solvants sous pression réduite, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange AcOEt 55 / éther de pétrole 45: **Rdt** = 29 % (150 mg).

Rf = 0,3 (AcOEt 1 / CH₂Cl₂ 9). (cet éluant est mal adapté)

Rf = 0,4 (AcOEt 55 / éther de pétrole 45).

RMN ¹H : 7,29 à 7,19 (m ; 10H ; Ar) ; 3,76 (s ; 2H ; 13) ; 3,57 (s ; 2H ; 18) ; 3,54 à 3,49 (m ; 4H ; 1et12) ; 2,29 (t ; 2H ; 9 ; ³J_{9,10} = 5,8) ; 2,11 (dd ; 2H ; 4 ; ³J_{3,4a} = 7,5 ; ³J_{3,4b} = 7,0) ; 1,52 à 1,16 (m ; 10H ; 2, 3, 10, 11 et OH).

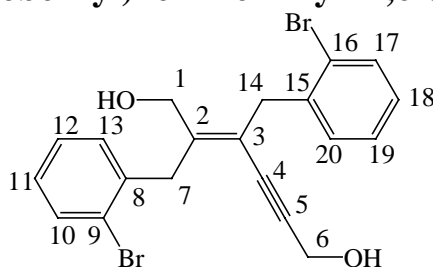
RMN ¹³C : 145,3 (5) ; 140,3 / 140,0 (14 et 19) ; 128,6 / 128,4 / 128,2 / 128,0 (15, 20, 16 et 21) ; 125,9 / 125,8 (17 et 22) ; 118,5 (6) ; 92,2 (8) ; 82,0 (7) ; 62,2 / 62,0 (1 et 12) ; 40,6 (13) ; 38,1 (18) ; 32,4 / 31,5 (2 et 11) ; 30,4 (4) ; 24,9 / 24,4 (3 et 10) ; 19,0 (9).

IR : 3344 / 3026 / 2935 / 2864 / 1601 / 1494 / 1453 / 1431 / 1059 / 1030 / 909 / 732 / 699.

SM (ESI, MeOH, HCOONa, HCOOK) : 399,2 (100 % ; [M + Na]⁺) ; 415,2 (97 % ; [M + K]⁺).

Analyse élémentaire pour C ₂₆ H ₃₂ O ₂	% calculé	% mesuré
C	82,94	76,44
H	8,57	8,42

2,3-Bis(2-bromobenzyl)hex-2-én-4-yn-1,6-diol (134)



C₂₀H₁₈Br₂O₂
M = 450,16 g/Mol
solide blanc

À partir du bromure de 2-bromobenzyle (400 mg ; 1,6 mmol) et de l'alcool propargylique (0,13 mL ; 1,3 équ.) : Conditions Cu-Pd : **Rdt** = 0 %.

À partir du bromure de 2-bromobenzyle (152 mg ; 0,6 mmol) et de l'alcool propargylique stannylé (450 mg ; 2 équ.) : Conditions Sn-Pd : **Rdt** = 32 % (45 mg).

Pf = 144-146 °C.

Rf = 0,46 (AcOEt 1 / CH₂Cl₂ 9).

RMN ¹H (DMSO-d₆ : 2,520) : 7,62 (d ; 1H ; 10 ou 17) ; ³J = 7,8) ; 7,61 (d ; 1H ; 17 ou 10) ; ³J = 7,7) ; 7,39 à 7,13 (m ; 6H ; 11, 12, 13, 18, 19, 20) ; 5,07 (t ; 1H ; OH₆ ; ³J_{6,OH} = 6,0) ; 4,88 (t ; 1H ; OH₁ ; ³J_{1,OH} = 5,1) ; 4,07 (d ; 2H ; 6 ; ³J_{6,OH} = 6,0) ; 4,02 (d ; 2H ; 1 ; ³J_{1,OH} = 5,1) ; 3,93 (s ; 2H ; 7) ; 3,74 (s ; 2H ; 14).

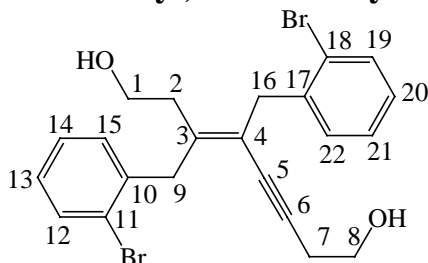
RMN ¹³C (DMSO-d₆ : 39,52) : 145,7 (2) ; 138,5 (8) ; 138,1 (15) ; 132,4 (10 et 17) ; 130,4 / 129,8 (13 et 20) ; 128,3 / 128,1 (12 et 19) ; 127,7 (11 et 18) ; 124,3 (9) ; 124,0 (16) ; 118,9 (3) ; 93,2 (5) ; 83,3 (4) ; 58,5 (1) ; 49,3 (6) ; 38,3 (7) ; 37,6 (14).

IR : 3370 / 3262 / 3063 / 2957 / 2904 / 2856 / 1469 / 1434 / 1292 / 1019 / 1005 / 753 / 726.

SM (IE 70) : 448,0 (0,5 % ; M⁺) ; 430,0 (1,5 % ; [M - H₂O]⁺) ; 351,0 (2 % ; [M - H₂O - Br]⁺) ; 279,0 (3 % ; [M - BrPhCH₂]⁺) ; 261,0 (15 % ; [M - H₂O - BrPhCH₂]⁺) ; 182,0 (100 % ; [M - H₂O - BrPhCH₂ - Br]⁺) ; 90,0 (50 % ; C₇H₆⁺).

Analyse élémentaire pour C ₂₀ H ₁₈ Br ₂ O ₂	% calculé	% mesuré
C	53,36	53,47
H	4,03	4,29

3,4-Bis(2-bromobenzyl)oct-3-én-5-yn-1,8-diol (135)



C₂₂H₂₂Br₂O₂
M = 478,22 g/Mol
Liquide très visqueux incolore

À partir du bromure de 2-bromobenzyle (205 mg ; 0,8 mmol) et de l'alcool homopargylique stannylé (550 mg ; 2 éq.) : Conditions Sn-Pd : **Rdt** = 42 % (83 mg).

Rf = 0,3 (AcOEt 8 / CH₂Cl₂ 92).

RMN ¹H : 7,56 (dd ; 1H ; 12 ou 19 ; ³J = 7,8 ; ⁴J = 1,2) ; 7,55 (dd ; 1H ; 19 ou 12 ; ³J = 7,8 ; ⁴J = 1,3) ; 7,36 à 7,21 (m ; 4H ; 14, 15, 21 et 22) ; 7,15 à 7,03 (m ; 2H ; 13 et 20) ; 3,96 (s ; 2H ; 9) ; 3,74 (s ; 2H ; 16) ; 3,63 (t ; 2H ; 1 ; ³J_{1,2} = 6,8) ; 3,49 (t ; 2H ; 8 ; ³J_{7,8} = 6,0) ; 1,54 (t ; 4H ; 2 et 7 ; ³J = 6,4) ; 1,54 (s élargi ; 2H ; OH).

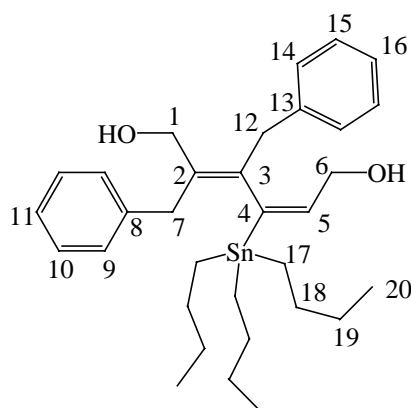
RMN ¹³C : 142,3 (3) ; 139,0 (17) ; 138,8 (10) ; 132,7 / 132,6 (12 et 19) ; 130,6 (22) ; 130,1 (15) ; 128,0 / 127,9 / 127,5 / 127,2 (13, 14, 20 et 21) ; 124,95 (18) ; 124,87 (11) ; 120,3 (4) ; 90,7 (6) ; 82,2 (5) ; 61,0 / 60,96 (1 et 8) ; 40,7 (9) ; 38,4 (16) ; 34,6 (2) ; 23,8 (7).

IR : 3341 / 2943 / 2360 / 1469 / 1438 / 1024 / 907 / 748 / 730.

SM (ESI) : 499,0 / 501,0 / 503,0 (25 % / 35 % / 20 % ; [M+ Na]⁺) ; 477,0 / 479,0 / 481,0 (60 % / 100 % / 55 % ; [M+H]⁺) ; 459,0 / 461,0 / 463,0 (35 % / 60 % / 35 % ; [M+H-H₂O]⁺) ; 433,0 / 435,0 / 437,0 (20 % / 25 % / 20 % ; [M+H-EtOH]⁺).

Analyse élémentaire pour C ₂₂ H ₂₂ Br ₂ O ₂	% calculé	% mesuré
C	55,25	54,07
H	6,64	4,57

(2E,4E)-2,3-Dibenzyl-4(tributylstannanyl)hexa-2,4-dièn-1,6-diol (137)



$C_{32}H_{48}O_2Sn$
M = 583,43 g/mol
Solide jaune

Le chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium (64 mg ; 5 mol %) et l'ényne **22** (540 mg ; 1,8 mmol) sont pesés directement dans le réacteur. Sous atmosphère d'azote, on additionne le THF anhydre (5 mL), puis l'hydru de tributylétain (980 mg ; 1,8 équ.) goutte à goutte. Après 2h à température ambiante, le solvant est chassé par évaporation sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant le mélange AcOEt / CH_2Cl_2 : 1 / 9. **Rdt** = 76 % (823 mg)

Pf = 95-97 °C.

Rf = 0,5 (AcOEt / CH_2Cl_2 : 1 / 9).

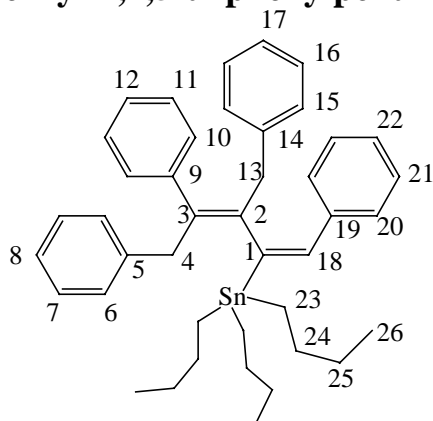
RMN 1H (400MHz ; DMSO- d_6) : 7,32 à 7,13 (10H ; 9 ; 10 ; 11 ; 14 ; 15 ; 16) ; 5,65 (dd ; 1H ; 5 ; $^3J_{5,6a} = 5,36$; $^3J_{5,6b} = 5,38$; $^3J_{5,Sn} = 64,0$; $^3J_{5,Sn} = 61,2$) ; 4,39 (système AB ; 2H ; 6a et 6b ; $^2J_{6a,6b} = 11,9$) ; 3,97 (d ; 1H ; 7a ; $^2J_{7a,7b} = 13,7$) ; 3,51 (d ; 1H ; 12a ; $^2J_{12a,12b} = 15,2$) ; 3,38 (d ; 1H ; 12b ; $^2J_{12a,12b} = 15,2$) ; 3,44 à 3,31 (m ; 2H ; 1) ; 3,03 (d ; 7b ; $^2J_{7a,7b} = 13,7$) ; 1,56 à 1,48 (m ; 6H ; 19) ; 1,33 (m ; 6H ; 18) ; 0,97 à 0,82 (m ; 15H ; 17 et 20).

RMN ^{13}C : 147,4 (3) ; 141,4 (4) ; 140,2 (2) ; 139,6 (5) ; 139,1 / 128,9 (8 et 13) ; 129,6 / 128,6 / 128,5 / 128,3 / 126,4 / 126,0 (9 ; 10 ; 11 ; 14 ; 15 ; 16) ; 61,6 / 61,0 (1 et 6) ; 38,3 / 37,8 (7 et 12) ; 29,0 (19 ; $^3J_{19,Sn} = 38$) ; 27,4 (18 ; $^2J_{18,Sn} = 116$) ; 13,6 (20) ; 10,5 (17 ; $^1J_{17,Sn} = 649$).

IR : 3364 / 3061 / 3027 / 2956 / 2918 / 2849 / 1603 / 1494 / 1453 / 1332 / 1001 / 747 / 697.

SM (ESI+) : 607,2 (100 % ; $[M+Na]^+$).

(1E,3E)(3-Benzyl-1,4,5-triphénylpent-1,3-dièn-2-yl)tributyl-stannane (138)



$C_{42}H_{52}Sn$
 $M = 675,57 \text{ g/mol}$
Solide pâteux

Le chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium (14 mg ; 5 mol %) et l'ényne **63** (150 mg ; 0,4 mmol) sont pesés directement dans le réacteur. Sous atmosphère d'azote, on additionne le THF anhydre (2 mL) puis l'hydru de tributylétain (150 mg ; 1,3 équ.) goutte à goutte. Après 2h à température ambiante, le solvant est chassé par évaporation sous pression réduite et le brut ainsi obtenu est directement chromatographié sur gel de silice avec pour éluant le cyclohexane. **Rdt** = 52 % (199 mg) (95 % si l'on tient compte de la quantité de produit de départ récupéré : 48 % ; 73 mg)

Rf = 0,4 (cyclohexane).

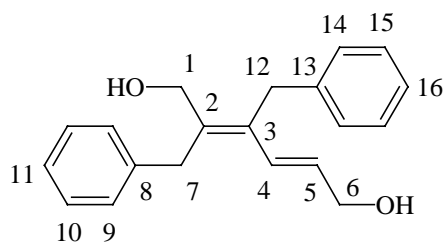
RMN 1H (400MHz ; $CDCl_3$) : 7,44 (d ; 2H ; Ar ; $J=7,1$) ; 7,36 à 7,00 (m ; 14H ; Ar) ; 6,94 à 6,92 (m ; 2H ; 15) ; 6,81 à 6,79 (m ; 2H ; 6) ; 6,65 (s ; 1H ; 18) ; $^3J_{Sn,18} = 67,5$; 3,75 (d ; 1H ; 4a ; $^2J_{4a,4b} = 13,4$) ; 3,57 (d ; 1H ; 4b ; $^2J_{4a,4b} = 13,4$) ; 3,50 (d ; 1H ; 13a ; $^2J_{13a,13b} = 13,4$) ; 3,22 (d ; 1H ; 13b ; $^2J_{13a,13b} = 13,4$) ; 1,55 à 1,42 (m ; 6H ; 25) ; 1,40 à 1,31 (m ; 6H ; 24) ; 0,96 à 0,92 (m ; 9H ; 26) ; 0,90 à 0,81 (m ; 6H ; 23).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 151,2 (2) ; 142,2 (5) ; 140,1 (14) ; 139,2 (3) ; 139,1 (18) ; 138,9 (9) ; 138,3 (19) ; 132,3 (1) ; 129,5 / 129,4 / 129,3 / 128,6 / 128,1 / 127,7 / 126,9 / 126,2 / 125,8 / 125,5 (CH aromatiques) ; 42,5 (4) ; 39,1 (13) ; 29,0 (25 ; $^3J_{C,Sn} = 18$) ; 27,5 (24 ; $^2J_{b,Sn} = 60$) ; 13,7 (26) ; 11,0 (23).

IR : 3060 ; 3026 ; 2955 ; 2922 ; 2870 ; 2852 ; 1600 ; 1492 ; 1454 ; 967.

SM (IE 70) : 676,1 (5 % ; M^+) ; 619,1 (75 % ; $[M - Bu]^+$) ; 179,0 (100 % ; Bu_2Sn^+) ; 91,0 (90 % ; $C_7H_7^+$).

(2E,4E)-2,3-Dibenzylhexa-2,4-diène-1,6-diol (139)



$C_{20}H_{22}O_2$
M = 294,39 g/mol
Solide blanc

L'ényne **16** (250 mg, 0,85 mmol) est pesé directement dans le réacteur. Sous azote, on additionne le THF (3 mL), puis $LiAlH_4$ (82 mg, 2,5 éq.). Après 2h30 à 50 °C, le milieu réactionnel est versé sur de l'eau glacée (20 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois par 10 mL d'éther diéthylique. Après séchage sur Na_2SO_4 et évaporation des solvants sous pression réduite, le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Rdt = 75 % (190 mg)

Pf = 102-104 °C.

Rf = 0,3 (AcOEt 15 / CH_2Cl_2 85).

RMN 1H (CD_3OD : 3,310) : 7,31 à 7,14 (m ; 10H ; Ar) ; 6,91 (dd ; 1H ; 4 ; $^3J_{4,5} = 15,7$; $^4J_{4,6} = 1,7$) ; 5,94(dt ; 1H ; 5 ; $^3J_{4,5} = 15,7$; $^3J_{5,6} = 5,5$) ; 4,83 à 4,09 (m ; 4H ; 1 et 6) ; 3,86 (s ; 4H ; 7 et 12).

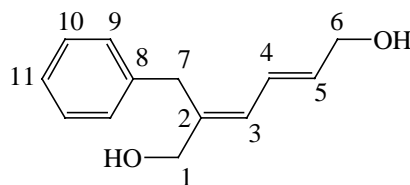
RMN ^{13}C (CD_3OD : solvant résiduel à 49,00 ppm) : 141,7 / 139,5 / 134,2 (2, 3, 8 et 13) ; 132,4 / 129,7 / 129,6 / 129,4 / 128,9 (4, 5, 9, 14, 10, 15) ; 127,0 / 126,8 (11 et 16) ; 63,8 / 61,7 (1 et 6) ; 35,6 / 35,0 (7 et 12).

IR : 3339 / 3025 / 2858 / 1601 / 1494 / 1452 / 1375 / 1028 / 1014 / 961 / 740 / 695 / 619.

SM (ESI, MeOH, $HCOONa$) : 317,1 (100 % ; $[M + Na]^+$)

Analyse élémentaire pour $C_{20}H_{22}O_2$	% calculé	% mesuré
C	81,60	77,50
H	7,53	7,10

2-Benzylhexa-2,4-diène-1,6-diol (140)



$C_{13}H_{16}O_2$
M = 204,26 g/Mol
solide blanc

Le 2-benzylhex-2-én-4-yn-1,6-diol (**33**) (223 mg, 1,1 mmol) est pesé directement dans le réacteur. On additionne le THF (3 mL) puis $LiAlH_4$ (104 mg, 2,5 éq.). Après 2h30 à 50 °C, le milieu réactionnel est versé sur de l'eau glacée (20 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois par 10 mL d'éther diéthylique. Les phases organiques sont réunies, séchées sur Na_2SO_4 et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice : **Rdt** = 46 % (103 mg).

Pf = 78-80 °C.

Rf = 0,3 (AcOEt 25 / CH₂Cl₂ 75).

RMN ¹H : 7,30 à 7,14 (m ; 5H ; Ar) ; 6,62 (dd ; 1H ; 4 ; ³J_{3,4} = 11,0 ; ³J_{4,5} = 15,0) ; 6,25 (d ; 1H ; 3 ; ³J_{3,4} = 11,0) ; 5,91 (dt ; 1H ; 5 ; ³J_{4,5} = 15,0 ; ³J_{5,6} = 5,7) ; 4,19 (d ; 2H ; 6 ; ³J_{5,6} = 5,7) ; 4,00 (s ; 2H ; 1) ; 3,56 (s ; 2H ; 7) ; 2,00 (s ; 2H ; OH).

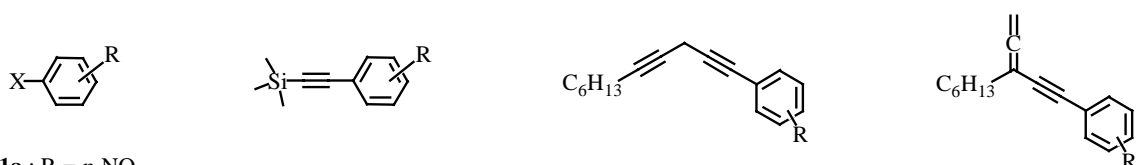
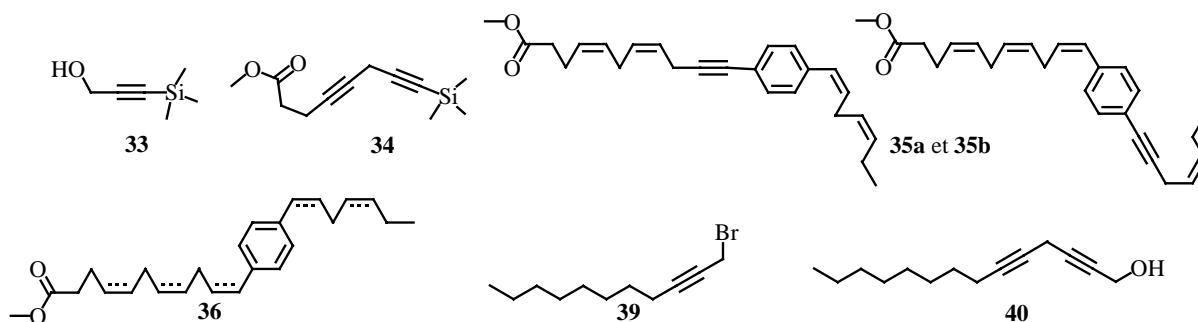
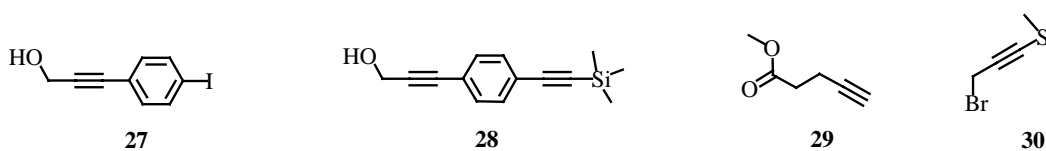
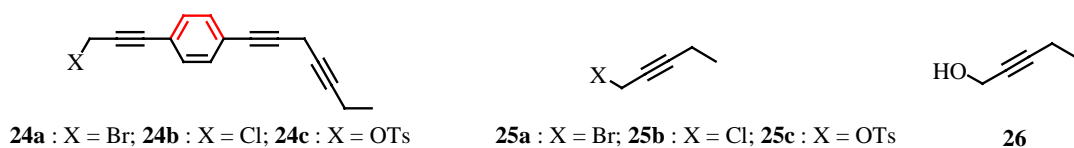
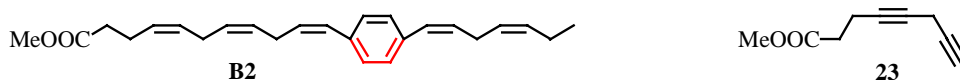
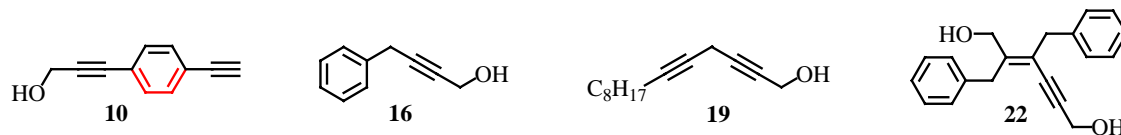
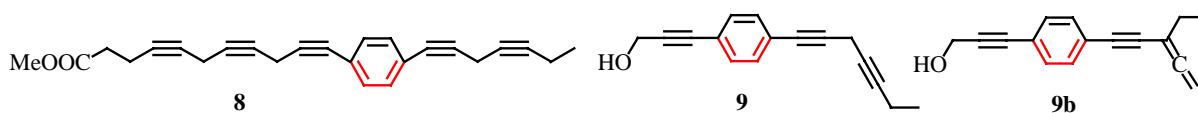
RMN ¹³C (CD₃OD : 49,000) : 141,3 (5) ; 140,8 (8) ; 134,4 (2) ; 130,3 / 129,3 (9 et 10) ; 127,3 (3) ; 127,1 (11) ; 126,3 (4) ; 65,9 (6) ; 63,4 (1) ; 34,7 (7).

IR : 3347 / 3260 / 2918 / 2845 / 1494 / 1452 / 1440 / 1087 / 1009 / 972 / 737 / 696 / 637.

SM (ESI, MeOH, HCOONa) : 227,1 (100 % ; [M + Na]⁺) ; 169,1 (5 % ; [M + H - 2 H₂O]⁺).

Analyse élémentaire pour C ₁₃ H ₁₆ O ₂	% calculé	% mesuré
C	76,44	74,15
H	7,90	7,61

ANNEXE : NUMÉROS ET STRUCTURES DES PRODUITS SYNTHÉTISÉS

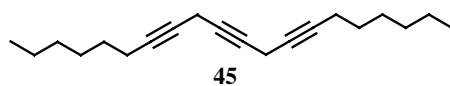


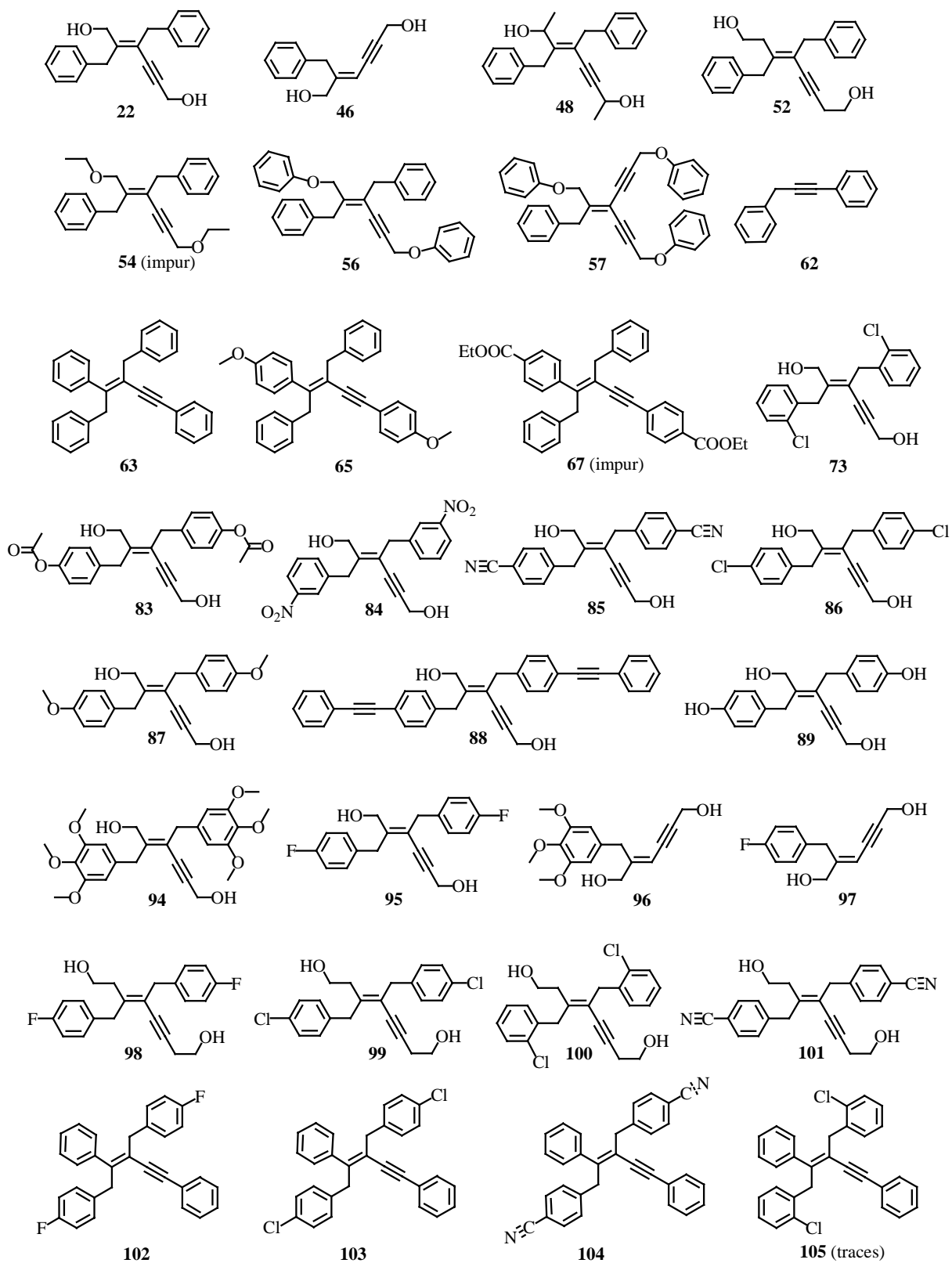
41a : R = *p*-NO₂
41b : R = *p*-CN
41c : R = *p*-COOMe
41d : R = H
41e : R = *p*-OMe
41f : R = *o*-OMe
 X = I sauf pour **41a** : X = Br

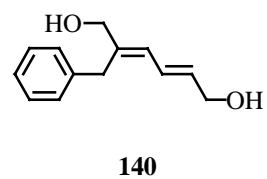
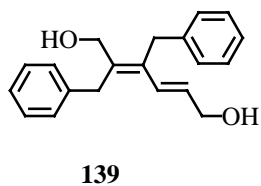
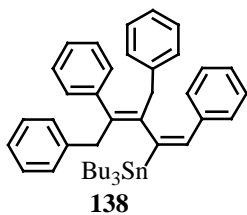
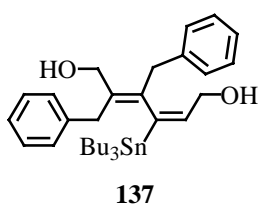
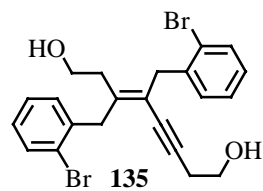
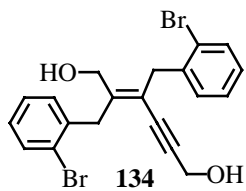
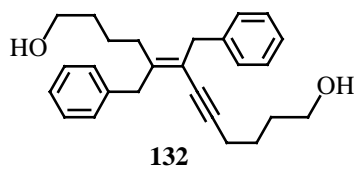
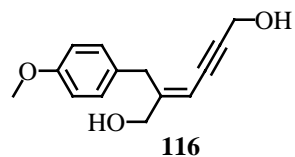
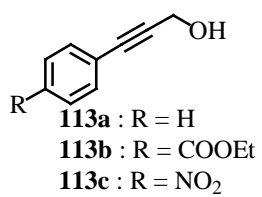
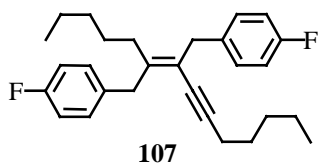
42a : R = *p*-NO₂
42b : R = *p*-CN
42c : R = *p*-COOMe
42d : R = H
42e : R = *p*-OMe
42f : R = *o*-OMe

43d : R = H
43e : R = *p*-OMe

44c : R = *p*-COOMe
44d : R = H
44e : R = *p*-OMe







RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

(319 références)

- 1 Nazdan A.M., Annual report in : *Medicinal Chemistry, Academic Press, Bristol, JA Ed, 1995, 30, 119-128.*
- 2 Sporn, M. B.; Roberts, A. B.; Goodman, D. S.; *The retinoids, Biology, Chemistry and Medicine 1994, Raven Press, New-York.*
- 3 De Luca, L. M.; *FASEB J.*; **1991**, 5, 2924-2933.
- 4 Maden, M.; Ong, D. E.; Summerbell, D.; Chytil, F.; *Nature* **1988**, 335, 733-735.
- 5 Perez-Castro, A. V.; Toth-Rogler, L. E.; Wei, L.-n., Nguyen-Huu, M. C.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1989**, 86, 8813-8817.
- 6 Liotta, L. A.; Steeg, P. S.; Stetler-Stevenson, W. G.; *Cell* **1991**, 64, 327-336.
- 7 Folkman, J.; Shing, Y.; *J. Biol. Chem.*; **1992**, 267, 10931-10934.
- 8 Risau, W. *Nature* **1997**, 386, 671-674.
- 9 Güzey, M.; Demirpençe, E.; Criss, W.; DeLuca, H. F.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1998**, 242, 369-375.
- 10 Strickland, S.; Breitman, T. R.; Frickel, F.; Nürrenbach, A.; Hädicke, E.; Sporn, M. B.; *Cancer Research* **1983**, 43, 5268-5272.
- 11 Verma, A. K.; Boutwell, R. K.; *Cancer Res.* **1977**, 37, 2196-2201.
- 12 Kagechika, H.; Shudo, K.; *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 5875-5883.
- 13 Mata de Urquiza, A. L., S.; Sjöberg, M.; Zetterström, R. H.; Griffiths, W.; Sjövall, J.; Perlmann, T.; *Science*; **2000**, 290, 2140-2144.
- 14 Radomska-Pandya, A.; Chen, G.; *Biochemistry* **2002**, 41, 4883-4890.
- 15 Goodman, D. S.; Blaner, W. S. ; *The retinoids Vol 2, Academic Press, Orlando, FL.*
- 16 Blomhoff, R. R., M.; Nilsson, A.; Norum, K. R.; Berg, T.; Blaner, W. S.; Kato, M.; Mertz, J. R.; Goodman, D. S.; *J. Biol. Chem.*; **1985**, 260, 13560-13565.
- 17 Batres, R. O. O., J. A.; *J. Nutr.*; **1987**, 117, 874-879.
- 18 Blaner1985;
- 19 Hendricks, H. F. J.; VERHoofstad, W. A. M. M.; Brouwer, A.; De Leeuw, A. M.; Knook, D. L.; *Exp. Cell Res.*; **1985**, 160, 138-149.
- 20 Olson, J. A. **1990**, in: *Handbook of vitamins, 2^{ème} Ed.*, édité par L. J. Machlin, pp. 1-57. Marcel Dekker. New York.
- 21 Hussain, M. M.; Mahley, R. W.; Boyles, J. K.; Fainaru, M.; Brecht, W. J.; Lindquist, P. A.; *J. Biol. Chem.*; **1989**, 264, 9571-9582.
- 22 de Thé, H.; Chomienne, C.; Lanotte, M.; Degos, L.; Dejean, A.; *Nature* **1990**, 347, 558-561.
- 23 Alcalay, M.; Zangrilli, D.; Pandolfi, P. P.; Longo, L.; Mencarelli, A.; Giacomucci, A.; Rocchi, M.; Biondi, A.; Rambaldi, A.; Lo Coco, F.; Diverio, D.; Donti, E.; Grignani, F.; Pelicci, P. G.; *Proc. Natl. Acad. Sci.*; **1991**, 88, 1977-1981.
- 24 Kakizuka, A.; Miller, W. H.; Umesono, K.; Warrell, R. P.; Frankel, S. R.; Murty, V. V. V. S.; Dmitovsky, E.; Evans, R. M.; *Cell* **1991**, 66, 663-674.
- 25 de Thé, H.; Lavau, C.; Marchio, A.; Chomienne, C.; Degos, L.; Dejean, A.; *Cell* **1991**, 66, 675-684.
- 26 Fidge, N. H.; Shiratori, T.; Ganguly, J.; Goodman, D. S.; *J. Lipid Res.* **1968**, 9, 103-109.
- 27 Smith, J. E.; Milch, P. O.; Muto, Y.; Goodman, D. S.; *Biochem. J.* **1973**, 132, 821-827.
- 28 Moore, T.; Wang, Y. L.; *Biochem. J.*; **1945**, 39, 222-225.
- 29 Forsyth, K. S.; Watson, R. R.; Gensler, H. L.; *Life Sci.* **1989**, 45, 2149-2156.
- 30 Tickle, C.; Alberts, B.; Wolpert, L.; Lee, J.; *Nature* **1982**, 296, 564-566.
- 31 Thaller, C.; Eichele, G.; *Nature* **1987**, 327, 625-628.
- 32 Dollé, P.; Ruberte, E.; Kastner, P.; Petkovich, M.; Stoner, C. M.; Gudas, L. J.; Chambon, P.; *Nature* **1989**, 342, 702-705.
- 33 Tabin, C. J.; *Cell* **1991**, 66, 199-217.
- 34 Dawid, I. B.; Otani, H.; Curtiss, P.; Taira, M.; *Acad. Sci. Paris, Sciences de la vie* **1993**, 316, 952-958.
- 35 Gudas, L.; *J. Biol. Chem.* **1994**, 269, 15399-15402.
- 36 Kastner, P.; Mark, M.; Chambon, P.; *Cell* **1995**, 83, 859-869.
- 37 Colhan, S. Q.; *Science* **1953**, 117, 535-536.
- 38 Heyman, R. A.; Mangelsdorf, D. J.; Dyck, J. A.; Stein, R. B.; Eichele, G.; Evans, R. M.; Thaller, C.; *Cell* **1992**, 66, 397-406.
- 39 McCormick, A. M.; Napoli, J. L.; Schnoes, H. K.; DeLuca, H. F.; *Biochemistry* **1978**, 17, 4085-4090.
- 40 Eckhoff, C.; Collins, M. D.; Nau, H.; *J. Nutr.*; **1991**, 121, 1016-1025.
- 41 Skare, K. L.; Schnoes, H. K.; DeLuca, H. F.; *Biochemistry* **1982**, 21, 3308-3317.
- 42 Tang, G.; Russell, R. M.; *J. Nutr. Biochem.* **1991**, 2, 210-213.
- 43 Thaller, C.; Eichele, G.; *Nature* **1990**, 345, 815-819.
- 44 Dunagin, P. E.; Zachman, R. D.; Olson, J. A.; *Biochim. Biophys. Acta*; **1966**, 124, 71-85.
- 45 Barua, A. B.; Gunning, D. B.; Olson, J. A.; *Biochem. J.* **1991**, 277, 527-531.
- 46 Loeliger, P.; Bollag, W.; Mayer, H.; *Eur. J. Med. Chem.* **1980**, 15, 9-15.
- 47 Dawson, M. I.; Hobbs, P. D.; Chan, R. L.; Chao, W.-R.; Fung, V. A.; *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 583-592.

- 48 Waugh, K. M.; Berlin, K. D.; Ford, W. T.; Holt, E. M.; Carrol, J. P.; Schomber, P. R.; Thompson, M. D.; Schiff, L. J.; *J. Med. Chem.* **1985**, 28.
- 49 Alami, M.; Peyrat, J.-F.; Belachmi, L.; Brion, J.-D.; *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, 22, 4207-4212.
- 50 Crettaz, M.; Baron, A.; Siegenthaler, G.; Hunziker, W.; *Biochem. J.*; **1990**, 272, 391-397.
- 51 Newton, D. L.; Henderson, W. R.; Sporn, M. B.; *Cancer Res.* **1980**, 40, 3413-3425.
- 52 Goulding, E. H.; Jetten, A. M.; Abbot, B. D.; Pratt, R. M.; *Reprod. Toxicol.* **1988**, 2, 91-98.
- 53 Howard, W. B.; Willhite, C. C.; Sharma, R. P.; Omaye, S. T.; Hatori, A.; *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **1989**, 14, 153-159.
- 54 Brion J.-D., Poissonnet G., Le Baut G., Belachmi L., Sabatini M., Bonnet J., *Actualité de Chimie Thérapeutique*, **1997**, 23^{ème} série, 103-121.
- 55 Noy, N.; Xu, Z.-J.; *Biochemistry* **1990**, 29, 3883-3888.
- 56 Noy, N.; Xu, Z.-J.; *Biochemistry* **1990**, 29, 3888-3892.
- 57 Noy, N.; Blaner, W. S.; *Biochemistry* **1991**, 30, 6380-6386.
- 58 van Bennekum, A. M.; Blaner, W. S.; Seifert-Bock, I.; Moukides, M.; Brouwer, A.; Hendricks, H. F. J.; *Biochemistry* **1993**, 32, 1727-1733.
- 59 Giguère, V.; Ong, E. S.; Segui, P.; Evans, R. M.; *Nature* **1987**, 330, 624-629.
- 60 Petkovich, M.; Brand, N. J.; Krust, A.; Chambon, P.; *Nature* **1987**, 330, 444-450.
- 61 Mangelsdorf, D. J.; Ong, E. S.; Dyck, J. A.; Evans, R. M.; *Nature* **1990**, 345, 224-229.
- 62 Umesonon, K.; Giguère, V.; Glass, C. K.; Rosenfeld, M. G.; Evans, R. M.; *Nature* **1988**, 336, 262-265.
- 63 Ishikawa, T.; Umesonon, K.; Mangelsdorf, D. J.; Aburatani, H.; Stanger, B. Z.; Shibasaki, Y.; Imawari, M.; Evans, R. M.; Takaku, F.; *Mol. Endocrinol.* **1990**, 4, 837-844.
- 64 Yang, N. Schüle, R.; Mangelsdorf, D. J.; Evans, R. M.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1991**, 88, 3559-3563.
- 65 Leid, M.; Kastner, P.; Lyons, R.; Nakshatri, H.; Saunders, M.; Zacharewski, T.; Chen, J.-Y.; Staub, A.; Garnier, J.-M.; Mader, S.; Chambon, P.; *Cell* **1992**, 68, 377-395.
- 66 Levin, A. A.; Sturzenbecker, L. J.; Kazmer, S.; Bosakowski, T.; Huselton, C.; Allenby, G.; Speck, J.; Kratzeisen, Cl.; Rozenberger, M.; Lovely, A.; Grippo, J. F.; *Nature* **1992**, 355, 359-361.
- 67 Din, J. N.; Newby, D. E.; Flapan, A. D.; *BMJ* ; **2004**, 328, 30-35.
- 68 Engler, M. M.; Engler, M. B.; Malloy, M. J.; Paul, S. M.; Kulkarni, K. R.; Mietus-Snyder, M. L.; *Am. J. Cardiol.* **2005**, 95, 869-871.
- 69 Makrides, M.; Neumann, M.; Simmer, K.; Pater, J.; Gibson, R.; *The Lancet* **1995**, 345, 1463-1468.
- 70 Stoll, A. L.; Locke, C. A.; Marangell, L. B.; Severus, W. E.; *Prostaglandins, Leukot. Essent. Fatty Acids* **1999**, 60, 329-337.
- 71 Su, K.-P.; Shen, W. W.; Huang, S.-Y.; *Eur. Neuropsychopharmacol.*; **2001**, 11, 295-299.
- 72 Marangell, L. B.; Martinez, J. M.; Zboyan, H. A.; Kertz, B.; Seung Kim, H. F.; Puryear, L. J.; *Am. J. Psychiatry* **2003**, 160, 996-998.
- 73 Llorente, A. M.; Jensen, C. L.; Voigt, R. G.; Kennard Fraley, J.; Berretta, M. C.; Heird, W. C.; *Am. J. Obstet. Gynecol.*; **2003**, 188, 1348-53.
- 74 Leid, M.; Kastner, P.; Chambon, P.; *Trends Biochem. Sci.* **1992**, 17, 427-433.
- 75 Kliewer, S. A.; Umesonon, K.; Noonan, D. J.; Heyman, R. A.; Evans, R. M.; *Nature* **1992**, 358, 771-774.
- 76 Lee, S.-K.; Choi, H.-S.; Song, M.-R.; Lee, M.-O.; Lee, J. W.; *Mol. Endocrinol.* **1998**, 12, 1184-1192.
- 77 Song, M. R.; Lee, S.-K.; Seo, Y.-W.; Choi, H.-S.; Lee, J. W.; Lee, M.-O.; *Biochem. J.* **1998**, 336, 711-717.
- 78 Bortman, P.; Folgueira, M. A. A. K.; Katayama, M. L. H.; Snitcovsky, I. M. L.; Brentani, M. M.; *Braz. J. Med. Biol. Res.*; **2002**, 35, 1-9.
- 79 Glass, C. K.; Lipkin, S. M.; Devary, O. V.; Rosenfeld, M. G.; *Cell* **1989**, 59, 697-708.
- 80 Reichel, R. R.; Jacob, S. T.; *FASEB J.* **1993**, 7, 427-436.
- 81 Umesonon, K.; Evans, R. M.; *Cell* **1989**, 57, 1139-1146.
- 82 Umesonon, K.; Murakami, K. K.; Thompson, C. C.; Evans, R. M.; *Cell* **1991**, 65, 1255-1266.
- 83 Näär, A. M.; Boutin, J.-M.; Lipkin, S. M.; Yu, V. C.; Holloway, J. M.; Glass, C. K.; Rosenfeld, M. G.; *Cell* **1991**, 65, 1267-1279.
- 84 Heyman, R. A.; Mangelsdorf, D. J.; Dyck, J. A.; Stein, R. B.; Eichele, G.; Evans, R. M.; Thaller, C.; *Cell* **1992**, 68, 397-406.
- 85 Kurokawa, R.; DiRenzo, J.; Boehm, M.; Sugarman, J.; Gloss, B.; Rosenfeld, M. G.; Heyman, R. A.; Glass, C. K.; *Nature* **1994**, 371, 528-531.
- 86 Sucov, H. M.; Murakami, K. K.; Evans, R. M.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, 87, 5392-5396.
- 87 Leroy, P.; Nakshatri, H.; Chambon, P.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, 88, 10138-10142.
- 88 Husmann, M.; Hoffmann, B.; Stump, D. G.; Chytil, F.; Pfahl, M.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1992**, 187, 1558-1564.
- 89 Schüle, R.; Umesonon, K.; Mangelsdorf, D. J.; Bolado, J.; Pike, J. W.; Evans, R. M.; *Cell* **1990**, 61, 497-504.
- 90 Richard, S.; Zingg, H. H.; *J. Biol. Chem.* **1991**, 266, 21428-21433.
- 91 Lipkin, S. M.; Nelson, C. A.; Glass, C. K.; Rosenfeld, M. G.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, 89, 1209-1213.

- 92 Raisher, B. D.; Gulick, T.; Zhang, Z.; Strauss, A. W.; Moore, D. D.; Kelly, D. P.; *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 20264-20269.
- 93 Mangelsdorf, D. J.; Umesono, K.; Kliewer, S. A.; Borgmeyer, Ong, E. S.; Evans, R. M.; *Cell* **1991**, *66*, 555-561.
- 94 Nagpal, S.; Zelent, A.; Chambon, P.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 2718-2722.
- 95 Nagata, T.; Segars, J. H.; Levi, B.-Z.; Ozato, K.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 937-941.
- 96 Forman, B. M.; Umesono, K.; Chen, J.; Evans, R. M.; *Cell* **1995**, *81*, 541-550.
- 97 Rottman, J. N.; Widom, R. L.; Nadal-Ginard, B.; Mahdavi, V.; Karathanasis, S. K.; *Mol. Cell Biol.* **1991**, *11*, 3814-3820.
- 98 Issemann, I.; Green, S.; *Nature* **1990**, *347*, 645-650.
- 99 Tugwood, J. D.; Issemann, I.; Anderson, R. G.; Bundel, K. R.; McPheat, W. L.; Green, S.; *EMBO J.* **1992**, *11*, 433-439.
- 100 de Thé, H.; Marchio, A.; Tiollais, P.; Dejean, A.; *EMBO J.* **1989**, *8*, 429-433.
- 101 de Thé, H.; Vivanco-Ruiz, M. D. M.; Tiollais, P.; Stunnenberg, H.; Dejean, A.; *Nature* **1990**, *343*, 177-180.
- 102 Sukov, H. M.; Murakami, K. K.; Evans, R. M.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1990**, *87*, 5392-5396.
- 103 Danielpour, D.; Kim, K. Y.; Winokur, T. S.; Sporn, M. B.; *J. Cell Physiol.*; **1991**, *148*, 235-244.
- 104 Roberts, A. B.; Sporn, M. B.; *Cancer Survey* **1992**, *14*, 204-220.
- 105 Oberg, K. C.; Carpenter, G.; *J. Cell Physiol.*; **1991**, *149*, 244-251.
- 106 Kinoshita, A.; Takigawa, M.; Suzuki, F.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1992**, *183*, 14-20.
- 107 Schüle, R.; Rangarajan, P.; Yang, N.; Kliewer, S.; Ransone, L. J.; Bolado, J.; Verma, I. M.; Evans, R. M.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1991**, *88*, 6092-6096.
- 108 Yang-Yen, H. F.; Zhang, X. K.; Graupner, G.; Tzukerman, M.; Sakamoto, B.; Karin, M.; Pfahl, M.; *New Biol.* **1991**, *3*, 1206-1219.
- 109 Eyal Zcharia, E.; Zilka, R.; Yaar, A.; Yacoby-Zeevi, O.; Zetser, A.; Metzger, S.; Sarid, R.; Naggi, A.; Casu, B.; Ilan, N.; Vloday, I.; Abramovitch, R.; *FASEB J.* **2005**, *19*, 211-221.
- 110 Li, J.; Zhang, Y.-P.; Kirsner, R. S.; *Microsc. Res. Tech.* **2003**, *60*, 107-114.
- 111 Fujimoto, J.; Aoki, I.; Toyoki, H.; Khatun, S.; Sato, E.; Tamaya, T.; *J. Biomed. Sci.* **2003**, *10*, 320-327.
- 112 Ayalasomayajulaa, S. P.; Amritea, A. C.; Kompella, U. B.; *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *498*, 275-278.
- 113 Pap, T.; Distler, O.; *Arthritis and Rheumatism* **2005**, *52*, 1346-1348.
- 114 Folkman, J. *New Engl. J. Med.* **1971**, *285*, 1182.
- 115 Parangi, S.; O'reilly, M.; Christofori, G.; Holmgren, L.; Grosfeld, J.; Folkman, J.; Hanahan, D.; *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1996**, *93*, 2002-2007.
- 116 Singh R.P., Agarwal R., *Curr. Cancer Drug Targets* **2003**, *3*, 205-.
- 117 Mousa, S. A.; *Drugs of the future* **1998**, *23*, 51-60.
- 118 Abbenante, G.; Fairlie, D. P.; *Medicinal Chemistry* **2005**, *1*, 71-104.
- 119 Les laboratoires AETERMA Inc.; *Drugs of the future* **2000**, *25*, 551-557.
- 120 McNamara, D. A.; Harmey, J.; Wang, J. H.; Kay, E.; Walsh, T. N.; Bouchier-Hayes, D.J.; *Eur. J. Surg. Oncol.* **2001**, *27*, 714-718.
- 121 Bagheri-Yarmand, R.; Hamma-Kourbali, Y.; Bissieres, P.; Morère, J. F.; Crépin, M.; *Clinical Cancer Res.* **2001**, *7*, 1805-1811.
- 122 Oikawa, T.; Hirota, K.; Nakamura, O.; Shudo, K.; Hiragun, A.; Iwaguchi, T.; *Cancer Lett.* **1989**, *48*, 157-162.
- 123 Lansink, M.; Koolwijk, P.; Van Hinsbergh, V.; Kooistra, T.; *Blood* **1988**, *92*, 927-938.
- 124 Gaetano, C.; Catalano, A.; Illi, B.; Felici, A.; Minucci, S.; Palumbo, R.; Facchiano, F.; Mangoni, A.; Mancarella, S.; Mühlhauser, J.; Capogrossi, M. C.; *Circ. Res.* **2001**, *88*, e38-e47.
- 125 Kini, A. R.; Peterson, L. C.; Tallman, M. S.; Lingen, M. W.; *Blood* **2001**, *97*, 3919-3924.
- 126 Pili, R.; Kruszewski, M. P.; Hager, B. W.; Lantz, J.; Carducci, M. A.; *Cancer Res.* **2001**, *61*, 1477-1485.
- 127 Clifford, J. L.; Miano, J. M.; Lippman, S. M.; *Antiangiogenic agents in cancer therapy* **1998**. Ed. Teicher, Humana Press Inc.
- 128 Lingen, M. W.; Polverini, P. J.; Bouck, N. P.; *Cancer Res.* **1998**, *58*, 5551-5558.
- 129 Pienta, K. J.; Nguyen, N. M.; *Cancer Res.* **1993**, *53*, 224-226.
- 130 Oikawa, T.; Okayasu, I.; Ashino, H.; Morita, I.; Murota, S.-I.; Shudo, K.; *Eur. J. Pharmacol.*; **1993**, *249*, 113-116.
- 131 Oikawa, T.; Murakami, K.; Sano, M.; Shibata, J.; Wierzbica, K.; Yamada, Y.; *Jpn. J. Cancer Res.*, **2001**, *92*, 1225-1234.
- 132 Vega Diaz, B.; Lenoir, M.-C.; Ladoux, A.; Frelin, C.; Démarchez, M.; *J. Biol. Chem.*; **2000**, *275*, 642-650.
- 133 Pal, S.; Iruela-Arispe, M. L.; Harvey, V. S.; Zeng, H.; Nagy, J. A.; Dvorak, H. F.; Mukhopadhyay, D.; *Microvasc. Res.* **2000**, *60*, 112-120.
- 134 Majewski, S.; Marczak, M.; Szmurlo, A.; Jablonska, S.; Bollag, W.; *Cancer Lett.* **1995**, *89*, 117-124.
- 135 Asano, A.; Irie, Y.; Saito, M.; *Mol. Cell Endocrinol.* **2001**, *174*, 71-76.
- 136 Boyle, B. J.; Harris, V. K.; Liaudet-Coopman, E. D. E.; Riegel, A. T.; Wellstein, A.; *Biochem. Pharmacol.* **2000**, *60*, 1677-1684.

- 137 Hayashida, Y.; Kawamura, T.; Hori-e, R.; Yamashita, I.; *Zoological Sci.* **2004**, *21*, 541-551.
- 138 Narayanan, B. A.; Narayanan, N. K.; Simi, B.; Reddy, B. S.; *Cancer Res.* **2003**, *63*, 972-979.
- 139 Tsuji, M.; Murota, S.-i.; Morita, I.; *Prostaglandins, Leukot. Essent. Fatty Acids* **2003**, *68*, 337-342.
- 140 Hachem, A.; Le Floch, Y.; Grée, R.; Cerletti, C.; Rolland, Y.; Simonet, S.; Verbeuren, T.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5221-5223.
- 141 Hachem, A.; Le Floch, Y.; Grée, R.; Cerletti, C.; Rolland, Y.; Simonet, S.; Verbeuren, T.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5217-5219.
- 142 Hachem, A.; Roussel, P.; Ménager, E.; Grée, D.; Le Floch, Y.; Grée, R.; Cerletti, C.; Rolland, Y.; Simonet, S.; Verbeuren, T.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2511-2514.
- 143 Egea, P. F.; Mitschler, A.; Rochel, N.; Ruff, M.; Chambon, P.; Moras, D.; *The EMBO journal* **2000**, *19*, 2592-2601.
- 144 Egea, P. F.; Mitschler, A.; Moras, D.; *Mol. Endocrinol.* **2002**, *16*, 987-997.
- 145 Dupont, G.; Dulou R.; Lefebvre, G.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1954**, 816-820.
- 146 Gelin, R.; Gelin, S.; Albrand, M.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 4146-4152.
- 147 Lumbroso-Bader, N.; Michel, E.; Troyanowsky, C.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 189-195.
- 148 Knobloch, K.; Eberbach, W.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1117-1120.
- 149 Martin, R.; Fürstner, A.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 3955-3957.
- 150 Tsutsumi, K.; Ogoshi, S.; Nishiguchi, S.; Kurosawa, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1938-1939.
- 151 Brinkmeyer, R. S.; McDonald, T. L.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 876.
- 152 Kleijn, H.; Elsevier, C. J.; Westmijze, H.; Meijer, J.; Vermeer, P.; *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3101-3102.
- 153 Westmuze, H.; Vermeer, P.; *Synthesis* **1979**, *5*, 390-392.
- 154 Ma, S.; Zhang, A.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9601-9604.
- 155 Sun, H.; Mahadevan, A.; Razdan, R. K.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 615-617.
- 156 Crocker, P. J.; Saha, B.; Ryan, W. J.; Wiley, J. L.; Martin, B. R.; Ross, R. A.; Pertwee, R. G.; Razdan, R. K.; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13907-13926.
- 157 Cory, R. M.; McPhail, C. L.; Dikmans, A. J.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7533-7536.
- 158 Ramming, M.; Gleiter, R.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5821-5829.
- 159 Takahashi, T.; Kitamura, M.; Shen, B.; Nakajima, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12876-12877.
- 160 Friary, R.; Seidl, V.; *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3214-3215.
- 161 Keyes, R. F.; Carter, J. J.; Englund, E. E.; Daly, M. M.; Stone, G. G.; Nilus, A. M.; Ma, Z.; *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1795-1798.
- 162 Kunishima, M.; Nakata, D.; Tanaka, S.; Hioki K.; Tani, S.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9927-9935.
- 163 Pérez, I.; Sestelo, J. P.; Sarandeses, L. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4155-4160.
- 164 Bransdman, L.; *Preparative acetylenic chemistry*, Second edition, Elsevier, **1988**.
- 165 Claesson, A.; Sahlberg, C.; *Tetrahedron* **1982**, *38*, 363-368.
- 166 Russell, G. A.; Ngoviwatchai, P.; Tashtoush, H. I.; *Organometallics* **1988**, *7*, 696-702.
- 167 Boland, W.; Mertes, K.; *Synthesis* **1985**, *june-july*, 705-708.
- 168 Jeffery, T.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2225-2228.
- 169 Mignani, G.; Chevalier, C.; Grass, F.; Allmang, G.; Morel, D.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5161-5164.
- 170 Sevin, A.; Chodkiewicz, W.; Cadiot, P.; *Bull. Soc. Chim. Fr.*; **1974**, *5-6*, 913-917.
- 171 Jeffery, T.; Gueugnot, S.; Linstumelle, G.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5757-5760.
- 172 Lapitskaya, M. A.; Vasiljeva, L. L.; Pivnitsky, K. K.; *Synthesis* **1993**, 65-66.
- 173 Durand, S.; Parrain, J.-L.; Santelli, M.; *Synthesis* **1998**, 1015-1018.
- 174 Spinella, A.; Caruso, T.; Martino, M.; Sessa, C.; *Synlett* **2001**, *12*, 1971-1973.
- 175 Spinella, A.; Caruso, T.; Martino, M.; Coluccini, C.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1681-1683.
- 176 Caruso, T.; Spinella, A.; *Tetrahedron Asym.* **2002**, *13*, 2071-2073.
- 177 Caruso, T.; Spinella, A.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7787-7790.
- 178 Gueugnot Sylvie ; *Action d'alcyne terminaux sur des halogénures propargyliques : Synthèse de β -dienes et d'allénynes ; Application à la synthèse de métabolites d'acides gras.* Th : Phys. Paris VI : 1992, 230 p
- 179 Pour une revue sur les dérivés propargyliques en présence de palladium, voir : Tsuji, J.; Mandai, T.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2589-2612.
- 180 Brown, C. A.; Ahuja, V. K.; *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 2226-2230.
- 181 Buck, M.; Chong, M.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5825-5827.
- 182 Cossy, J.; Pete, J. P.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 573-574.
- 183 Cossy, J.; Aclinou, P.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7615-7618.
- 184 Kocienski, P. J.; Gernigliaro, G.; Feldstein, G.; *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 353-355.
- 185 Lythgoe, B.; Roberts, D. A.; WatERHouse, I.; *J. Chem. Soc., Perkin Tans. 1* **1977**, 2608-2612.
- 186 Sardina, F. J.; Mourinho, A.; Castedo, L.; *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1264-1269.
- 187 Hu, S.; Jayaraman, S.; Oehlschlager, A. C.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3719-3721.

- 188 Catusès, M.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9309-9312.
- 189 Plobeck, N.; Delorme, D.; Wei, Z.-Y.; Yang, H.; Zhou, F.; Schwarz, P.; Gawell, L.; Gagnon, H.; Pelcman, B.; Schmidt, R.; Yue, S. Y.; Walpole, C.; Brown, W.; Zhou, E.; Labarre, M.; Payza, K.; St-Onge, S.; Kamassah, A.; Morin, P.-E.; Projean, D.; Ducharme, J.; Roberts, E.; *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3878-3874.
- 190 Wei, H.-X.; Truitt, C. L.; Paré, P. W.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 831-833.
- 191 Gueugnot, S.; Alami, M.; Linstrumelle, G.; Mambu, L.; Petit, Y.; Larchevèque, M.; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6635-6646.
- 192 Brown, C. A.; Ahuja, V. K.; *J. C. S. Chem. Comm.*, **1973**, 553-554.
- 193 Gueugnot, S.; Linstrumelle, G.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3853-3856.
- 194 Tsuji, J.; Mandai, T.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2589-2612.
- 195 Condon-Gueugnot, S.; Linstrumelle, G.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1851-1857.
- 196 Spur, B. W.; Rodriguez, A. R.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7411-7415.
- 197 Haraldsson, G. G.; Höskuldsson, P. A.; Sigurdsson, S. Th.; Thorsteinnsson, F.; Gudbjarnason, S.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1671-1674.
- 198 Stephens, R. D.; Castro, C. E.; *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313-3315.
- 199 Dieck, H. A.; Heck, F. R.; *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259.
- 200 Cassar, L. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253-257.
- 201 Sonogashira, K.; Todha, Y.; Hagihara, N.; *Tetrahedron Lett.* **1975**, *50*, 4467-4470.
- 202 Amatore, C.; Bensalem, S.; Ghalem, S.; Jutand, A.; Medjour, Y.; *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 366-371.
- 203 Jutand, A.; Négri, S.; Principaud, A.; *Eur. J. Inorg. Chem.*; **2005**, 631-635.
- 204 Negishi, E.-I.; Anastasia, L.; *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979-2017.
- 205 Glaser, C.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 422-424.
- 206 Glaser, C.; *Ann. Chem. Pharm.* **1870**, *154*, 137-171.
- 207 Siemsen, P.; Livingston, R. C.; Diederich, F.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 2632-2657.
- 208 Rodriguez, J. G.; Tejedor, J. L.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2691-2693.
- 209 Elangovan, A.; Wang, Y.-H.; Ho, T.-I.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1841-1844.
- 210 Alami, M.; Ferri, F.; Linstrumelle, G.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6403-6406.
- 211 Li, J. H.; Zhang, X.-D.; Xie, Y.-X.; *Synthesis* **2005**, *5*, 804-808.
- 212 Adjabeng, G.; Brenstrum, T.; Frampton, C. S.; Robertson, A. J.; Hillhouse, J.; McNulty, J.; Capretta, A.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5082-5086.
- 213 Crisp, G. T.; Turner, P. D.; Stephens, K. A.; *J. Organomet. Chem.* **1998**, *570*, 219-224.
- 214 Crisp, G. T.; Turner, P. D.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 407-415.
- 215 Mori, A. K.; J.; Shimada, T.; Suguro, M.; Hirabayashi, K.; Nishihara, Y.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2935-2937.
- 216 Hundertmark, T.; Littke, A. F.; Buchwald, S. L.; Fu, G. C.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1729-1731.
- 217 Soheili, A.; Albaneze-Walker, J.; Murry, J. A.; Dormer, P. G.; Hughes, D. L.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4191-4194.
- 218 Köllhofer, A.; Pullmann, T.; Plenio, H.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1056-1058.
- 219 Ratovelomanana, V.; Linstrumelle, G.; *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 315-318.
- 220 Chemin, D.; Linstrumelle, G.; *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5335-5344.
- 221 Alami, M.; Gueugnot, S.; Domingues, E.; Linstrumelle, G.; *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1209-1220.
- 222 Alami, M.; Crousse, B.; Ferri, F.; *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 114-123.
- 223 Powell, N. A.; Rychnovsky, S. D.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7901-7904.
- 224 Ilya M. Lyapkalo, I. M.; Högermeiera, J.; Reissig, H.-U.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7721-7729.
- 225 Katritzky, A. R.; Yao, J.; Qi, M.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8201-8204.
- 226 de Kort, M.; Correa, V.; Valentijn, R. P. M.; van der Marel, G. A.; Potter, B. V. L.; Taylor, C. W.; van Boom, J. H.; *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3295-3303.
- 227 Käßlinger, C.; Beckert, R.; *Synthesis* **2002**, *13*, 1843-1850.
- 228 Dai, W.-M.; Guo, D.-S.; Sun, L.-P.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5275-5278.
- 229 Ming-Jung Wu, M.-J.; Chang, L.-J.; Wei, L.-M.; Lin, C.-F.; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13193-13200.
- 230 Thorand, S.; Krause, N.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8551-8553.
- 231 Fukuyama, T.; Shinmen, M.; Nishitani, S.; Sato, M.; Ryu, I.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1691-1694.
- 232 Najera, C.; Gil-Molto, J.; Karlström, S.; Falvello, L. R.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1451-1454.
- 233 Casalnuovo, A. L.; Calabrese, J. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4324-4330.
- 234 DeVasher, R. B.; Moore, L. R.; Shaughnessy, K. H.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7919-7927.
- 235 Genin, E.; Amengual, R.; Michelet, V.; Savignac, M.; Jutand, A.; Neuville, L.; Genêt, J.-P.; *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1733-1741.
- 236 Wolf, C.; Lerebours, R.; *Organic and Biomolecular Chemistry* **2004**, *2*, 2161-2164.
- 237 Eckert, T.; Ipaktschi, J.; *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 327-335.
- 238 Bhattacharya, S.; Sengupta, S.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8733-8736.
- 239 Heuzé, K.; Méry, D.; Gauss, D.; Blais, J.-C.; Astruc, D.; *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3936-3944.
- 240 Hong, K. B.; Leeb, C. W.; Yum, E. K.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 693-697.

- 241 Solodenko, W.; Wen, H.; Leue, S.; Stuhlmann, F.; Sourkouni-Argirusi, G.; Jas, G.; Schönfeld, H.; Kunz, U.; Kirschning, A.; *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3601-3610.
- 242 Tyrrell, E.; Al-Saardi, A.; Millet, J.; *Synlett* **2005**, 3, 487-488.
- 243 Zhang, G.; *Synlett* **2005**, 4, 619-622.
- 244 Loupy, A.; Petit, A.; Hamelin, J.; Texier-Boullet, F.; Jacquault, P.; Mathé, D.; *Synthesis* **1998**, 1213-1234.
- 245 Deshayes, S.; Liagre, M.; Loupy, A.; Luche, J.-L.; Petit, A.; *Tetrahedron* **1999**, 55, 10851-10870.
- 246 Perreux, L. Loupy, A.; *Tetrahedron* **2001**, 57, 9199-9223.
- 247 Bertault, A.; Berteina-Raboin, S.; Finaru, A.; Guillaumet, G.; *QSAR Comb. Sci.* **2004**, 23, 850-853.
- 248 Didiuk, M. T.; Morken, J. P.; Hoveyda, A. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7273-7274.
- 249 Didiuk, M. T.; Morken, J. P.; Hoveyda, A. H.; *Tetrahedron* **1998**, 54, 1117-1130.
- 250 Lipshutz, B. H.; Tomioka, T.; Blo mgren, P. A.; Sclafani, J. A.; *Inorganica Chimica Acta* **1999**, 296, 164-169.
- 251 Duñach, E.; Franco, D.; Olivero, S.; *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1605-1622.
- 252 Chin, C. S.; Won, G.; Chong, D.; Kim, M.; Lee, H.; *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 218-225.
- 253 Bertus, P.; Pale, P.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2019-2022.
- 254 Bertus, P.; Pale, P.; *J. Organomet. Chem.* **1998**, 567, 173-180.
- 255 Beugelmans, R.; Bourdet, S.; Bigot, A.; Zhu, J.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4349-4350.
- 256 Beugelmans, R.; Neuville, L.; Bois-Choussy, M.; Chastanet, J.; Zhu, J.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3129-3132.
- 257 Yamada, M.; Watanabe, S.-i.; Hoshino, O.; Ishizaki, M.; Hayashida, M.; Tanaka, A.; Hara, H.; *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, 51, 1220-1221.
- 258 Trost, B. M.; Matsubara, S.; Caringi, J. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8745-8746.
- 259 Trost, B. M.; Sorum, M. T.; Chan, C.; Harms, A. E.; Rührter, G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 698-708.
- 260 Trost, B. M.; Mc Intosh, M. C.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3207-3210.
- 261 Wu, M.-J.; Wei, L.-M.; Lin, C.-F.; Leou, S.-P.; Wei, L.-L.; *Tetrahedron* **2001**, 57, 7839-7844.
- 262 Teply, F.; Stara, I. G.; Stary, I.; Kollarovic, A.; Sama, D.; Fiedler, P.; *Tetrahedron* **2002**, 58, 9007-9018.
- 263 Liu, C.-H.; Li, C.-S.; Cheng, C.-H.; *Organometallics* **1994**, 13, 18-20.
- 264 Gorlov, M.; Fischer, A.; Kloo, L.; *Inorganica Chimica Acta* **2003**, 350, 449-454.
- 265 Hii, K. K.; Claridge, T. D. W.; Giernoth, R.; Brown, J. M.; *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 983-988.
- 266 Cacchi, S. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 42-64.
- 267 Kosugi, M.; Shimizu, Y.; Migita, T.; *Chem. Lett.* **1977**, 1423.
- 268 Pour une revue voir : Espinet, P.; Echavarren, A. M.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, 43, 4704-4734.
- 269 Stille, J. K.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508-524.
- 270 Amatore, C.; Bucaille, A.; Fuxa, A.; Jutand, A.; Meyer, G.; Ndedi Ntepe, A.; *Chem. Eur. J.*; **2001**, 7, 2134-2142.
- 271 Amatore, C.; Bahsoun, A. A.; Jutand, A.; Meyer, G.; Ndedi Ntepe, A.; Ricard, L.; *J. Am. Chem. Soc.*; **2003**, 125, 4212-4222.
- 272 Jutand, A. ; *Eur. J. Inorg. Chem.*; **2003**, 2017-2040.
- 273 Jutand, A.; *Appl. Organometal. Chem.*; **2004**, 18, 574-582.
- 274 Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4992-4998.
- 275 Echavarren, A. M.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, 44, 3962-3965.
- 276 Farina, V.; Krishnan, B.; Marshall, D. R.; Roth, G. P.; *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5434-5444.
- 277 Dondoni, A.; Fogagnolo, M.; Medici, A.; Negrini, E.; *Synthesis* **1987**, 185-186.
- 278 Kelly, T. R.; Jagoe, C. T.; Gu, Z.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4263-4266.
- 279 Stille, J. K.; Groh, B. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 813-817.
- 280 Stille, J. K.; Simpson, J. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2138-2152.
- 281 Labadie, J. W.; Stille, J. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6129-6137.
- 282 Bailey, T. R.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4407-4410.
- 283 Peet, W. G.; Tam, W.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 853-854.
- 284 Kobayashi, Y. K., N.; Shimazaki, T.; Sato, F.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6297-6300.
- 285 Rocca, P. Marsais, F.; Godard, A.; Quéguiner, G.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2937.
- 286 Scott, W. J.; Stille, J. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3033-3040.
- 287 Hettrick, C. M.; Kling, J. K.; Scott, W. J.; *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1489-1492.
- 288 Marino, J. P. Long, J. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7916.
- 289 Roth, G. P.; Fuller, C. E.; *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3493-3496.
- 290 Kikukawa, K.; Kono, K.; Wada, F.; Matsuda, T.; *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1333-1336.
- 291 Labadie, J. W.; Tueting, D.; Stille, J. K.; *J. Org. Chem.*; **1983**, 48, 4634-4642.
- 292 Sheffy, F. K.; Godschalx, J. P.; Stille, J. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4833-4840.
- 293 Trost, B. M.; Keinan, E.; *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2595-2598.
- 294 Kosugi, M.; Ohashi, K.; Akusawa, K.; Kawazoe, T.; Sano, H.; Migita, T.; *Chem. Lett.* **1987**, 1237.
- 295 Matsubara, S.; Mitani, M.; Utimoto, K.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5857-5860.
- 296 Pri-Bar, I.; Pearlman, P. S.; Stille, J. K.; *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4629-4634.
- 297 Bhatt, R. K.; Shin, D.-S.; Falck, J. R.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4885-4888.

- 298 Liebeskind, L. S.; Fengl, R. W.; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5359-5364.
- 299 Tierney, S.; Heeney, M.; McCulloch, I.; *Synthetic Metal* **2005**, *148*, 195-198.
- 300 Paterson, I.; Lombart, H.-G.; Allerton, C.; *Org. Lett.* **1999**, *1*, 19-22.
- 301 Mee, S. P. H.; Lee, V.; Baldwin, J. E.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 1132-1136.
- 302 Mee, S. P. H.; Lee, V.; Baldwin, J. E.; *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3294-3308.
- 303 Alami, M.; Ferri, F.; *Synlett* **1996**, *8*, 755-756.
- 304 AFECT, *Traité de Chimie thérapeutique*, Vol 5, Principaux antifongiques et antiparasitaires Tome 2, Editions Tec & Doc, 2000, 1^{ère} partie et 2^{ème} partie (chapitre 3).
- 305 Ray, S.; Sangita ; *Drugs Fut.* **2004**, *29*, 185-203.
- 306 Meegan, M. J.; Hughes, R. B.; Lloyd, D.G.; William, D. C.; *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1072-1084.
- 307 AFECT, *Traité de Chimie thérapeutique*, Vol 4, Médicaments en relation avec des systèmes hormonaux, Editions Tec & Doc, 1995, p.451 et suivantes.
- 308 Littlefield et al.; *Endocrinology* **1990**, *127*.
- 309 Botella, J.; *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.*; **1995**, *55*, 77-84.
- 310 Kavvadias, D.; Beuerle, T.; Wein, M.; Boss, B.; König, T.; Schwab, W.; *J. Agric. Food Chem.* **1999**, *47*, 5178-5183.
- 311 Wulff, W. D.; McCallum, J. S.; Kunng, F.-A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7419-7434.
- 312 Laurent, A.; Villalva-Servín, N. P.; Forgione, P.; Wilson, P. D.; Smil, D. V.; Fallis, A. G.; *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 215-226.
- 313 Hungerford, N. L.; Kitching, W.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1839-1858.
- 314 Serwinski, P. R.; Lahti, P. M.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2099-2102.
- 315 Hirsch, K. A.; Wilson, S. R.; Moore, J. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*.
- 316 Li, Q.; Rukavishnikov, A. V.; Petukhov, P. A.; Zaikova, T. O.; Jin, C.; Keana, J. F. W.; *J. Org. Chem.* **2002**, *68*, 4862-4869.
- 317 Anastasia, L.; Negishi, E.-i.; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3111-3113.
- 318 Che, C.-M.; Yu, W.-Y.; Chan, P.-M.; Cheng, W.-C.; Peng, S.-M.; Lau, K.-C.; Li, W.-K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11380-11392.
- 319 Barton, T. J.; Groh, B. L.; *J. Org. Chem.* **1984**, *50*, 158-166.