

Rapport de stage d'été

**PROGRÈS DANS LA SYNTHÈSE TOTALE DE LA  
(+)-CONIINE VIA INDUCTION DE CHIRALITÉ  
PAR LE (-)-*p*-MENTHANE-3-CARBOXALDÉHYDE**

Travail présenté au Pr. Claude Spino

Par Joannie Minville

Université de Sherbrooke  
Le 23 août 2002

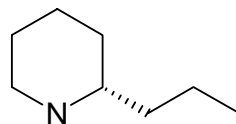
# PROGRÈS DANS LA SYNTHÈSE TOTALE DE LA (+)-CONIINE VIA INDUCTION DE CHIRALITÉ PAR LE (-)-*p*-MENTHANE-3-CARBOXALDÉHYDE

## I. INTRODUCTION

La synthèse de composés optiquement purs est un des défis actuels que tentent de relever les chimistes organiciens. Ce type de synthèse est particulièrement intéressant puisqu'il permet la conception de dérivés de produits naturels et de médicaments pour lesquels la chiralité est un facteur déterminant au niveau de l'activité biologique.

La coniine est un alcaloïde pipéridinique, toxique pour l'humain, extrait de la *Conium Maculatum*. La caractéristique principale de la (+)-coniine est son centre chiral tertiaire en alpha d'une amine secondaire cyclique.

**Figure 1 : La (+)-coniine**



D'autres substances naturelles possèdent cette même caractéristique, tels les acides aminés qui sont l'unité fonctionnelle des protéines, et acides pipécoliques (ou acides pipécoliniques), qui sont de potentiels inhibiteurs d'enzymes et dont certains dérivés synthétiques ont des propriétés antibiotiques.

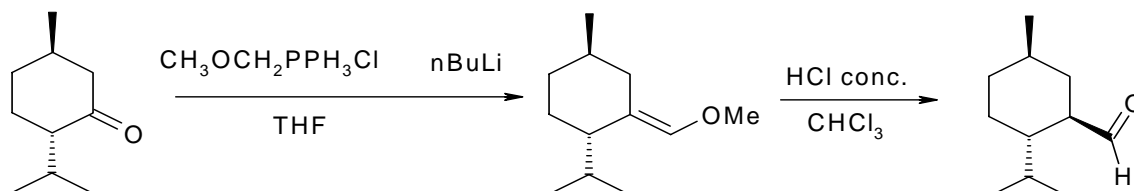
Dans la voie de synthèse utilisée, le (-)-*p*-menthane-3-carboxaldéhyde est un auxiliaire chiral sur lequel est additionnée une chaîne carbonée choisie. La méthode utilisée a été développée par Christian Beaulieu.<sup>1</sup> Ce dernier a mis au point l'utilisation de la menthone et du (-)-*p*-menthane-3-carboxaldéhyde pour la préparation stéréosélective de centres tertiaires et quaternaires. Le choix de l'auxiliaire chiral a été fait en fonction de sa disponibilité (sous les deux formes énantiomériques), de son induction asymétrique et de la facilité de son utilisation. Lors du clivage de l'auxiliaire chiral, il est également avantageux que l'auxiliaire puisse facilement être récupéré pour être réutilisé, ce qui est le cas pour la menthone et le (-)-*p*-menthane-3-carboxaldéhyde.

Le (-)-*p*-menthane-3-carboxaldéhyde est facilement préparée à partir de la menthone (Figure 2). Tout d'abord, une oléfination de Wittig est réalisée en utilisant pour substrat le chlorure de méthylméthoxytriphenylphosphonium, ce qui engendre un éther d'énol qui est hydrolysé en présence d'acide chlorhydrique concentré. L'aldéhyde voulu est obtenu

<sup>1</sup> BEAULIEU, Christian (2000). Mémoire de maîtrise, Université de Sherbrooke.

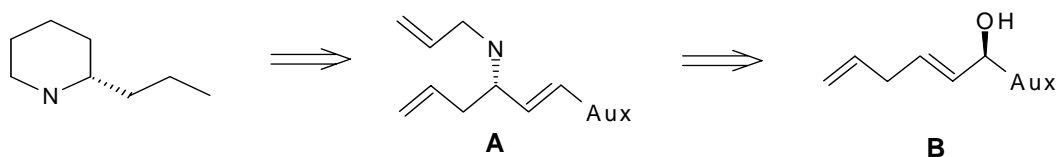
avec un rendement de 95%, tel que rapporté par Christian Beaulieu. Par la suite, il est possible d'ajouter la chaîne carbonée voulue sur l'auxiliaire. Il est cependant à noter que les ratios des diastéréoisomères dépendent grandement de la méthode d'addition. La stéréochimie de l'alcool majoritairement formé correspond à une addition Felkin-Anh, qui contrôle la face d'attaque sur l'aldéhyde dépendamment de l'encombrement. Une meilleure sélectivité a été remarquée pour les méthodes d'additions qui utilisaient des contre ions métalliques de forte taille.

**Figure 2 : Préparation du (-)-*p*-menthane-3-carboxaldéhyde**



Une analyse rétrosynthétique (Figure 3) à partir de la coniine a démontré que cette dernière pouvait provenir de l'addition du pent-1-én-4-yne sur le (-)-*p*-menthane-3-carboxaldéhyde. En effet, la coniine peut être dérivée de l'amine disubstituée **A** après avoir effectué une cyclisation par métathèse des oléfines et une réduction. L'amine **A** est dérivée de l'azoture obtenu par la réaction de Mitsunobu par addition  $S_N2'$  de  $\text{HN}_3$  sur l'alcool allylique **B**. Celui-ci peut être obtenu par addition du pent-1-én-4-yne sur le (-)-*p*-menthane-3-carboxaldéhyde. Les acides pipécoliques peuvent être synthétisés de façon analogue en ne modifiant que les étapes après le clivage de l'auxiliaire chiral.

**Figure 3 : Rétrosynthèse de la (+)-coniine**



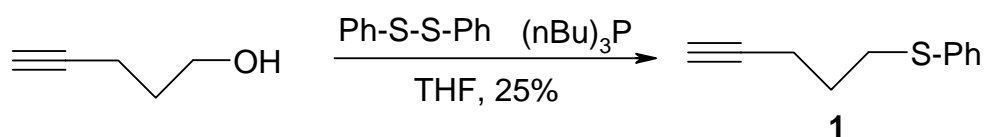
## II. RÉSULTATS, DISCUSSION ET CONCLUSION

La chaîne à cinq carbones additionnée sur l'auxiliaire chiral dans le but de synthétiser la coniine a dû être modifiée pour diminuer sa volatilité. En effet, la chaîne désirée, le pent-1-én-4-yne a un point d'ébullition autour de 40°C, ce qui la rend difficilement manipulable. Pour une question de stabilité, il a été décidé d'utiliser un sulfure ou un sélénure de phényle comme précurseur de l'alcène. Les deux seraient fabriqués à partir de l'alcool correspondant.

## 2.1 PRÉCURSEUR PHÉNYLSULFURE

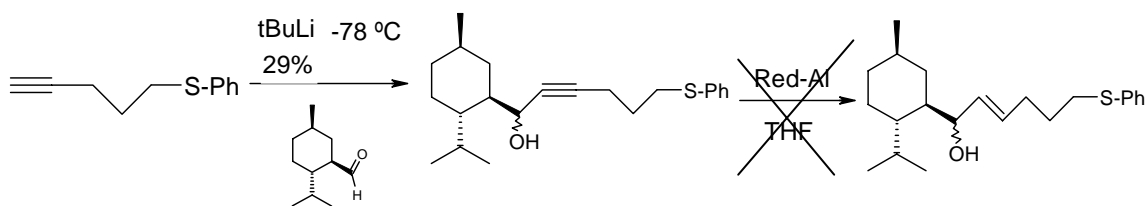
La première étape consistait à transformer le 4-pentyn-1-ol en l'alcyne **1** (Figure 4). Cette étape a posé quelques problèmes : les rendements des premiers essais de la première étape se sont avérés être plutôt bas. La tributylphosphine présente lors de la réaction sert à la fois à activer le groupement alcool pour qu'il y ait substitution, mais également à scinder le diphényldisulfure. Les impuretés générées lors de la réaction étaient difficiles à enlever, même par distillation, ce qui a fait baisser le rendement des étapes subséquentes.

**Figure 4 : Synthèse du thioéther 1**

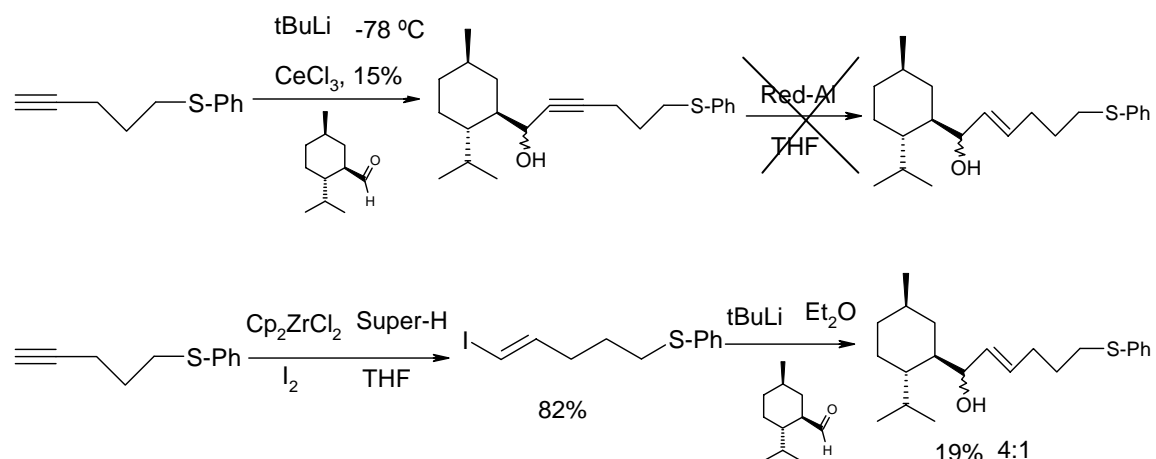


Par la suite, différentes méthodes d'addition sur le (-)-*p*-menthane-3-carboxaldéhyde ont été utilisées pour générer les alcools allyliques correspondants (Figure 5). Avec l'alcyne **1**, trois méthodes ont été considérées : tout d'abord, l'addition directe de l'alcyne sur l'aldéhyde, suivie d'une réduction de la liaison triple; en second lieu, l'addition directe de la triple liaison en présence de chlorure de cérium<sup>2</sup>; puis une réduction du lien triple; finalement, une hydrozirconation de l'alcyne pour former exclusivement l'iodure sous la forme *trans* suivit d'une addition sur l'aldéhyde. Les deux premières méthodes ont donné de faibles rendements, et la réduction a échoué dans les deux cas. De nombreux produits secondaires ont été récupérés dans chaque cas. La troisième voie est celle qui s'est avérée être la meilleure : en effet, lorsque le réactif de départ était de bonne qualité, les rendements de l'hydrozirconation étaient assez élevés. Toutefois, la formation des alcools allyliques a donné des rendements plutôt faibles et le produit majoritaire fût la chaîne carbonée sur laquelle l'iode a été substitué par un hydrogène. Les deux diastéréoisomères (ratio **3:4** de 4:1) était facilement séparables par chromatographie sur colonne vu l'influence du centre chiral sur la polarité de la molécule à cause de sa proximité du groupement alcool.

**Figure 5 : Différentes méthodes d'addition de l'alcyne 1 sur le (-)-*p*-menthane-3-carboxaldéhyde**

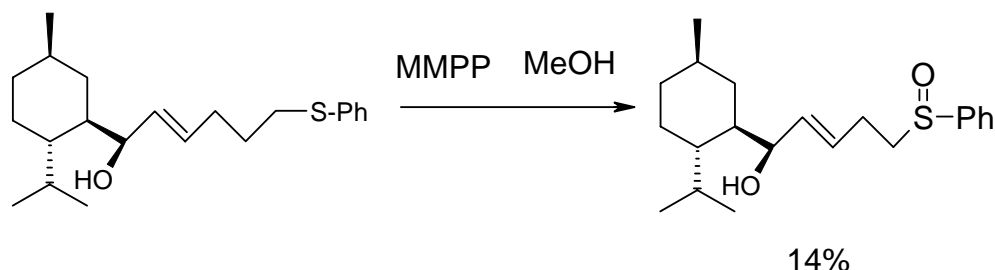


<sup>2</sup> J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 4392-4398.



L'oxydation du soufre en sulfoxyde (Figure 6) a été réalisée, mais une fois de plus, les rendements obtenus ont été faibles. La complétion de la réaction n'a pas eu lieu et une certaine quantité de sulfone a été récupérée.

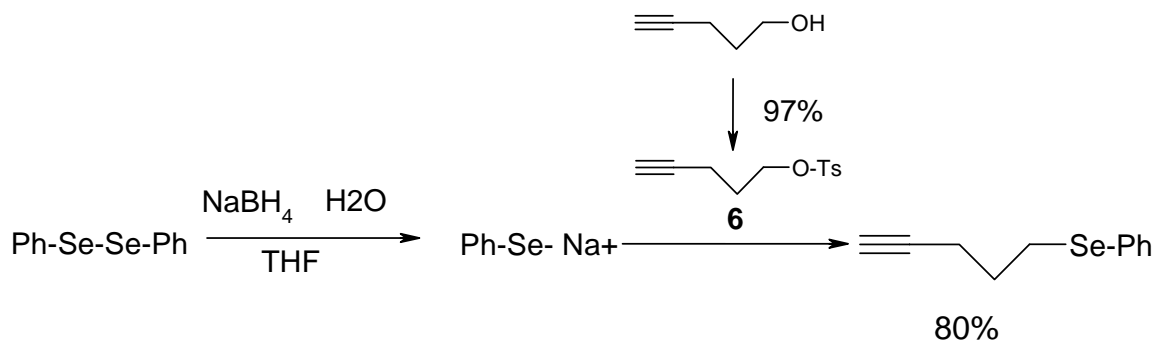
**Figure 6 : Formation du sulfoxyde 5**



## 2.2 PRÉCURSEUR SÉLÉNURE

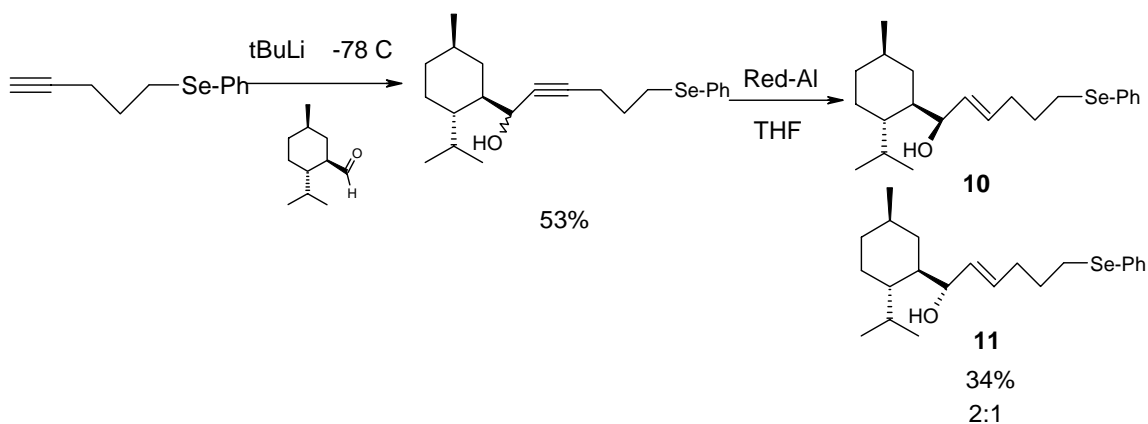
Vu les résultats obtenus et les bas rendements, nous avons décidé d'investiguer l'utilisation du sélénure au lieu du sulfure. Le sélénure est reconnu pour être plus facilement oxydable. De plus l'élimination du sélénioxyde est réalisée *in situ*, sans besoin de chauffage, contrairement au sulfoxyde. En premier lieu, le 4-pentyn-1-ol a été protégé sous forme de tosylate **6** avec un rendement quasi-quantitatif. Ce tosylate a été attaqué par l'anion formé par la scission du diphenyldiséléniure par le NaBH<sub>4</sub>. Cette méthode a facilité l'élimination du Na<sup>+</sup>SePh en excès, ce dernier étant soluble dans l'eau. Malgré que la formation du précurseur sélénure représente une étape de plus que celle avec le thioéther, le changement s'est avéré être favorable, puisque les rendements des deux étapes cumulées dépasse de plus du double le rendement du précurseur thioéther.

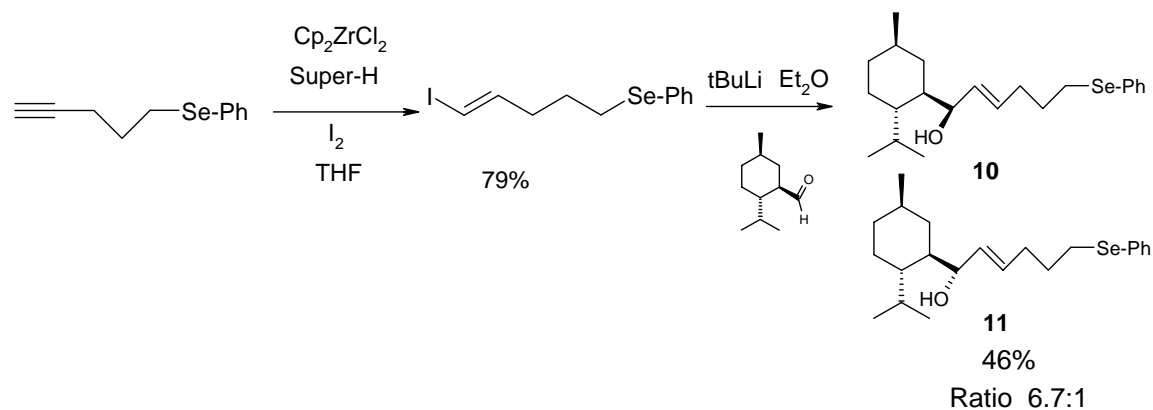
**Figure 7 : Synthèse du sélénure 7**



Comme précédemment, différentes méthodes d'addition de la chaîne alcyne sur le (-)-*p*-menthane-3-carboxaldéhyde ont été abordées. L'addition directe de la triple liaison, suivie d'une réduction a donné un ratio de 2 : 1 respectivement pour les alcools allyliques **10** et **11**. Encore une fois, la meilleure voie de préparation des alcools a été en passant par l'hydrozirconation pour former exclusivement l'iodure *trans* **8**. Cet iodure a par la suite été additionné sur l'aldéhyde par la même méthode : les ratios furent de 6.7 : 1 (**10** : **11**). Les rendements plus élevés démontrent que le sélénium a une meilleure compatibilité face aux réactions auxquelles il est soumis en comparaison avec le soufre. De plus, le fait que le produit de départ (sélénure **7**) soit plus aisément purifiable que son homologue sulfuré **1** engendre une augmentation substantielle des rendements, notamment pour l'hydrozirconation.

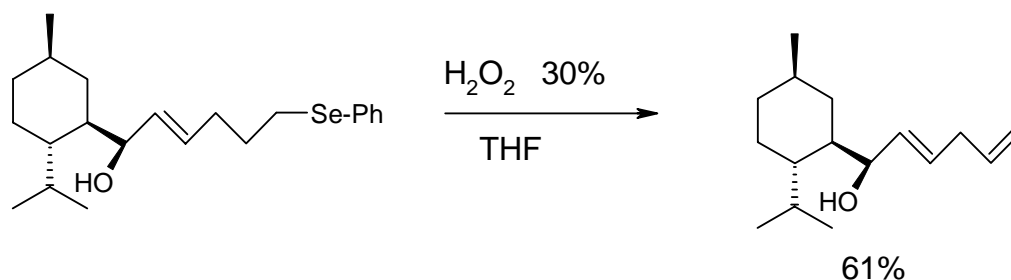
**Figure 8 : Différentes méthodes d'addition de l'alcyne 7 sur le (-)-*p*-menthane-3-carboxaldéhyde**





Tout comme pour le sulfure **3**, le sélénure **10** a été oxydé pour former le sélénioxyde. Ce dernier a subi l'élimination *in situ* à température de la pièce pour former l'alcool **12**. Différents oxydants ont été testés (*m*-CPBA,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , *t*-BuOOH, Oxone et diméthylidioxirane) et c'est le peroxyde d'hydrogène qui a donné le meilleur rendement. Il y a eu cependant formation de plusieurs produits secondaires et la réaction ne complète pas même après plusieurs jours. La chromatographie sur colonne ne permet pas l'élimination des impuretés.

**Figure 9 : Oxydation et élimination pour former l'alcool 12**



Par la suite, une réaction de Mitsunobu en présence de  $\text{HN}_3$  a été réalisée sur l'alcool allylique obtenu après élimination. L'attaque  $\text{S}_{\text{N}}2'$  sur l'alcool a formé un azoture brut qui n'a pu être caractérisé. Cependant, la RMN  $^1\text{H}$  montre la disparition totale de l'alcool **12**.

### 2.3 PROJETS FUTURS

La voie de synthèse développée à partir de la protection avec le sélénure semble être la plus avantageuse. Il reste à mettre au point une meilleure méthode d'isolation de l'alcool **12** et à caractériser l'azoture (le purifier si possible). Les étapes suivantes sont décrites dans l'analyse rétrosynthétique. Une autre voie qui peut être considérée est la synthèse directe de la chaîne pent-1-én-4-yne sans passer par le sulfure ou sélénure<sup>3</sup> : cette route synthétique est limitée par le coût élevé des réactifs et par la volatilité du pent-1-én-4-

<sup>3</sup> Synthesis, 1980, 904-905.

yne. Cependant, il est possible de créer ces réactifs en laboratoire<sup>4,5</sup>. Il reste maintenant à savoir s'il est avantageux au point de vue rendements d'allonger la synthèse pour faire directement la chaîne sans protection.

### III. PROCÉDURES EXPÉRIMENTALES

#### 3.1 REMARQUES GÉNÉRALES

Toutes les réactions présentées ont été réalisées sous atmosphère d'argon avec de la verrerie séchée à la flamme ou à l'étuve (120 °C). Les solvants utilisés ont été distillés sur sodium en présence de benzophénone (éther diéthylique et tétrahydrofurane), ou sur hydrure de calcium (dichlorométhane). Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées sur des plaques en gel de silice (0.25mm, 60F-250(Merk)) et la révélation des produits a été faite sous lampe UV et/ou par trempage dans des solutions de KMnO<sub>4</sub> et de molybdate cérique. La concentration des solutions organiques implique l'utilisation d'un évaporateur rotatif suivi d'un pompage sous pression réduite (moins de 0.5mmHg).

Les spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C ont été pris sur un appareil Bruker AC-300 (300 MHz). Les abréviations suivantes ont été utilisées : s, singulet, d, doublet, t, triplet, quad, quadruplet, quint, quintuplet, dt, doublet de triplet, td, triplet de doublet, tt, triplet de triplet et m, multiplet. Les déplacements chimiques rapportés sont relatifs au chloroforme deutérié (<sup>1</sup>H ; 7.26 ppm et <sup>13</sup>C ; 77.0 ppm). Les spectres infrarouges ont été obtenus grâce à un spectromètre Perkin-Elmer (Paragon 1000) et les spectres de masse ont été exécutés avec un appareil micromass ZAB-1F modèle VG.

#### 3.2 PROCÉDURES ET CARACTÉRISATION

##### Figure 10 : Alcyne 1<sup>6</sup>



Du pent-4-yn-1-ol (5.28 mL, 56.76 mmol, 1eq) a été solubilisé dans le THF (683.9 mL) sous agitation. Du diphényldisulfure (13.63 g, 62.44 mmol, 1.1eq) et de la tributylphosphine (15.56 mL, 62.44 mmol, 1.1eq) ont été ajoutés lentement. Le mélange a été laissé toute une nuit à t.p., puis amené à reflux jusqu'à complétion. Le mélange réactionnel a été concentré, puis filtré quelques fois sur une souche de silice avec rinçages à l'hexanes et ensuite distillé sous pression réduite en recueillant la fraction entre 100 et 110 °C. Rendement : 29%

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.37-7.26 (m, 4H), 7.20-7.16 (m, 1H), 3.04 (t, 2H, 7.18 Hz), 2.35 (td, 2H, 2.67 Hz, 6.89 Hz), 1.98 (t, 1H, 2.64 Hz), 1.85 (quint, 2H, 7.12

<sup>4</sup> J. Org. Chem. 1987, 52, 2332-2333.

<sup>5</sup> J. Org. Chem. 1986, 51, 427-432.0

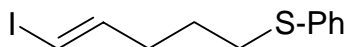
<sup>6</sup> Synth. Comm. 1989, 737-744.

Hz). **FT-IR** ( $\text{cm}^{-1}$ , film): 3294, 2116, 1518. **SMBR** (m/z, intensité relative) : 177 (4), 176 (41), 110 (100). **SMHR** calculée pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{S}$  : 176.0660, observée 176.0664.

### Procédure générale pour l'hydrozirconation des alcynes

Du  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  (réactif de Schwartz) (1.87 g, 6.39 mmol, 1.5 eq) a été dissous dans le THF (40.4 mL). Le mélange obtenu a été protégé de la lumière, puis du triéthylborohydride de lithium 1M dans le THF (Super-H) (6.39 mL, 6.39mmol, 1.5 eq) a été ajouté lentement. Le mélange fut ensuite agité 1 heure à t.p. L'alcyne désiré (4.26 mmol, 1 eq), préalablement solubilisé dans le THF (5.26 mL) fut ajouté par la suite goutte-à-goutte. Le mélange obtenu fut agité 1h30 à t.p., puis de l'iode (1.84 g, 7.24 mmol, 1.7 eq) a été ajouté. La solution résultante a été agitée à t.p. jusqu'à complétion de la réaction (suivit par ccm). Le mélange a été lavé avec  $\text{NaHCO}_3$  dans l'eau, puis avec une solution aqueuse de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . Les phases aqueuses ont été extraites 3 fois à l'éther, puis les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée de  $\text{NaCl}$ . Les phases organiques ont été séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et concentrées sous vide partiel. Le concentrat a été purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 1% AcOEt/Hexanes).

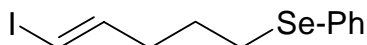
#### Figure11 : Iodure 2



Rendement : 82%

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.35-7.26 (m, 4H), 7.21-7.16 (m, 1H), 6.48 (td, 1H, 14.30 Hz, 7.15 Hz), 6.02 (d, 1H, 14.84 Hz), 2.91 (t, 2H, 7.15 Hz), 2.20 (quad, 2H, 7.15 Hz), 1.73 (quint, 2H, 7.15 Hz). **FT-IR** ( $\text{cm}^{-1}$ , film): 3056, 1582, 1476. **SMBR** (m/z, intensité relative) C.I.  $\text{NH}_3$  : 305 (20), 177 (100), 150 (20). **SMHR** calculée pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{SI}$  : 304.9861, observée : 304.9852.

#### Figure12 : Iodure 8



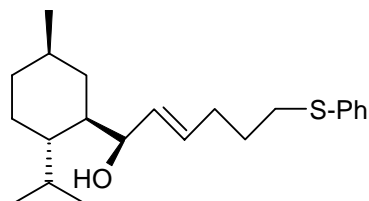
Rendement : 79.0%

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.50-7.47 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 3H), 6.46 (td, 1H, 14.30 Hz, 7.15 Hz), 6.00 (d, 1H, 14.30 Hz), 2.89 (t, 2H, 7.15Hz), 2.18 (quad, 2H, 7.14 Hz), 1.79 (quint, 2H, 7.70 Hz) **FT-IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) : 2979, 1577, 1477, 1440, 947. **SMBR** (m/z, intensité relative) C.I.  $\text{NH}_3$  : 353 (12), 275 (1), 116 (11). **SMHR** calculée pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{SeI}$  : 352.9305, observée : 352.9312  $\pm$  0.0010.

### Procédure générale pour l'addition d'un dérivé iodé sur le (-)-p-menthane-3-carboxaldéhyde

Le composé iodé (0.39 mmol, 1.2 eq) a été solubilisé dans l'éther diéthylique (2.39 mL). La solution résultante a été refroidie à  $-78^{\circ}\text{C}$  sous agitation, puis le n-BuLi/pentanes (2.4 eq) fut ajouté goutte-à-goutte. L'agitation a été gardée 30 minutes à  $-78^{\circ}\text{C}$ , puis la solution fut réchauffée à  $0^{\circ}\text{C}$  pour un autre 30 minutes. Le mélange a été amené à  $-78^{\circ}\text{C}$ , et l'aldéhyde (0.06 g, 0.33mmol, 1 eq) fut solubilisé dans un minimum d'éther et additionné lentement. La réaction était habituellement complète en moins de 2 heures. Par la suite, une solution saturée de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  a été ajoutée au mélange froid. Les phases ont été séparées et les phases aqueuses furent extraites 3 fois à l'éther, puis les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl. Les phases organiques ont été séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et concentrées. Le concentrat fut purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 20% AcOEt/Hexanes).

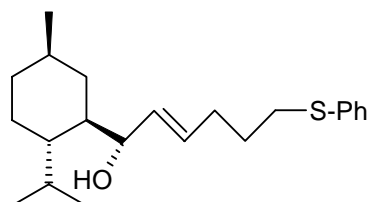
**Figure13 : Alcool 3**



Rendement total (alcools **3** et **4**) : 19.0% Ratio 4 : 1 (alcool **3** : alcool **4**)

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.34-7.14 (m, 5H), 5.64-5.55 (m, 2H), 4.38 (s, 1H), 2.93 (t, 2H, 7.50 Hz), 2.20 (quad., 2H, 5.50 Hz), 2.11 (tt, 1H, 11.50 Hz, 4.40 Hz), 1.80-1.64 (m, 6H), 1.38-1.22 (m, 2H), 1.04-0.78 (m, 2H), 0.92 (d, 6H, 6.60 Hz), 0.86 (d, 3H, 6.60 Hz), 0.75 (d, 2H, 6.60 Hz). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 133.48, 129.02 (2x), 125.78, 71.18, 44.65, 42.97, 35.07, 33.78, 33.00, 32.74, 31.19, 29.70, 28.60, 26.28, 24.27, 22.85, 21.49, 15.47. **FT-IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) : 2960, 2924, 1454, 1362, 1243, 1044. **SMBR** (m/z, intensité relative) : 346 (20), 207 (40), 123 (31), 97 (47), 84 (100) **SMHR** calculée pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{OS}$  : 346.2330, observée : 346, 2338  $\pm$  0.0010

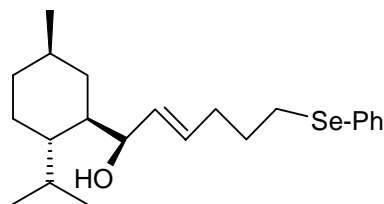
**Figure14 : Alcool 4**



**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.51-7.17 (m, 5H), 5.68-5.55 (m, 2H), 4.38 (t, 1H, 5.20 Hz), 2.91 (t, 2H, 7.15 Hz), 2.19 (quad, 2H, 7.15 Hz), 2.01-1.85 (m, 1H), 1.78-1.63 (m, 6H), 1.39-1.25 (m, 2H), 1.06-0.72 (m, 2H), 0.90 (d, 6H, 6.60 Hz), 0.88 (d, 3H, 6.60)

Hz), 0.84 (d, 2H, 6.60 Hz). **FT-IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CHCl}_3$ ): 2935, 1706, 1587, 1459, 1371. **SMBR** (m/z, intensité relative) : 346 (11), 207 (32), 139 (33), 123 (29), 97 (45), 83 (100). **SMHR** calculée pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{OS}$  : 346.2330, observée :  $346.2334 \pm 0.0010$ .

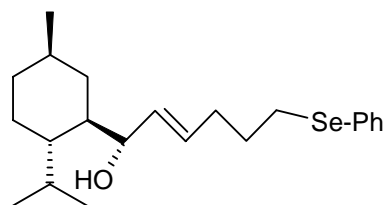
**Figure15 : Alcool 10**



Rendement total (alcools **10** et **11**) 46.0 % Ratio : 6.7 : 1 (alcool **10** : alcool **11**)

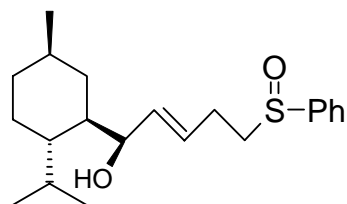
**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.50-7.47 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 3H), 5.62-5.49 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 2.91 (t, 2H, 10.20 Hz), 2.38-2.08 (m, 3H), 1.80 (quint, 2H, 7.15 Hz), 1.70-1.59 (m, 4H), 1.31-1.21 (m, 2H), 1.01-0.78 (m, 2H), 0.92 (d, 6H, 6.60 Hz), 0.87 (d, 3H, 6.60 Hz), 0.75 (d, 2H, 6.60 Hz). **FT-IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) : 2979, 1697, 1577, 1456, 1243. **SMBR** (m/z, intensité relative) : C.I.  $\text{NH}_3$  : 394 (11), 377 (100), 255 (30), 237 (33). **SMHR** calculée pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{OSe}$  : 394.1775, observée :  $394.1782 \pm 0.0012$ .

**Figure16 : Alcool 11**



**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.50-7.47 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 3H), 5.66-5.48 (m, 2H), 4.36 (t, 1H, environ 1 Hz), 2.90 (t, 2H, 7.15 Hz), 2.18 (quad, 2H, 7.15 Hz), 1.95-1.53 (m, 7H), 1.45-1.16 (m, 2H), 1.03-0.70 (m, 2H), 0.88 (d, 6H, 6.60 Hz), 0.84 (d, 3H, 6.60 Hz), 0.77 (d, 2H, 6.60 Hz). **FT-IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) : 2929, 2878, 1577, 1456, 1374. **SMBR** (m/z, intensité relative) C.I.  $\text{NH}_3$  : 394 (8), 377 (100), 237 (20), 85 (12). **SMHR** calculée pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{OSe}$  : 394.1775, observée :  $394.1782 \pm 0.0012$ .

**Figure17 : Sulfoxyde 5<sup>7</sup>**



L'alcool **3** (210 mg, 0.61 mmol, 1eq.) a été dissout dans un minimum de méthanol (0.55 mL). Du monoperoxyphthalate de magnésium hexahydraté (0.163 g., 0.33 mmol, 0.55 eq.) a été mis en suspension dans l'eau (0.41 mL) et cette solution fut canulée dans le premier mélange. La solution résultante a été agitée 4h à 50°C. De l'eau et du dichlorométhane furent ajoutés au mélange réactionnel et les phases ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite trois fois au dichlorométhane, les phases organiques furent rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées pour donner une huile jaune qui a été purifiée par chromatographie sur colonne (éluant 50% AcOEt/Hexanes). Rendement : 14.6 %

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.63-7.60 (m, 2H), 7.52-7.50 (m, 3H), 5.55-5.53 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 2.80 (t, 2H, 7.15 Hz), 2.19 (quad, 2H, 7.14 Hz), 2.09 (quint, 1H, 6.60 Hz), 1.75-1.54 (m, 6H), 1.27 (quint, 2H, 7.98 Hz), 1.04-0.81 (m, 2H), 0.91 (d, 6H, 6.60 Hz), 0.85 (d, 3H, 6.60Hz), 0.74 (d, 2H, 7.17 Hz) **FT-IR** (cm<sup>-1</sup>, film) : 2920, 2236, 1733, 1449, 1377, 1292, 1247. **SMBR** (m/z, intensité relative) : 362 (2), 223 (50), 126 (21), 97 (100), 83 (78) **SMHR** calculée pour C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>Se : 362.2279, observée : 362.2272 ± 0.0011.

**Figure 18 : Tosylate 6**



Du pent-4-yn-1-ol (0.250 g., 2.97 mmol, 1 eq.) a été dissout dans le dichlorométhane (7.45 mL). Du diazabicyclooctane (DABCO) (0.5 g., 4.46 mmol, 1.5 eq.) fut ajouté au mélange, qui a par la suite été amené à 0°C. Du chlorure de tosylye (0.85 g., 4.46 mmol, 1.5 eq.) fut ajouté et la formation d'un précipité blanc fut observée. Après 15 minutes, la réaction étant complète, de l'eau a été ajoutée pour dissoudre le précipité blanc. Les deux phases furent séparées, les phases aqueuses ont été extraites 3 fois à l'éther, puis les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl. Les phases organiques furent séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrées et concentrées. Le concentrat fut purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 20% AcOEt/Hexanes). Rendement : 97.0%

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.79 (d, 2H, 8.84 Hz), 7.34 (d, 2H, 8.25 Hz), 4.14 (t, 2H, 6.05 Hz), 2.44 (s, 3H), 2.25 (dt, 2H, 6.60 Hz, 2.75 Hz), 1.85 (quint, 2H, 6.05 Hz), 1.60 (s, 1H). **FT-IR** (cm<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>): 2963, 2122, 1912, 1599, 1452, 1355, 1176. **SMBR**

<sup>7</sup> Thèse de Jason Crawford, Université de Victoria, p : 179-180.

(m/z, intensité relative) : 238 (2), 174 (100), 155 (85), 118 (41), 91 (81), 83 (63). **SMHR** calculée pour C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>S : 238.0664, observée : 238.0667 ± 0.0007.

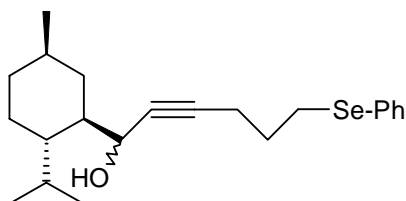
**Figure 19 : Alcyne 7**



Du diphenyldiselenide (0.49g, 1.57 mmol, 0.55 eq.) a été dissout dans le THF (3.41 mL) et dans l'eau (4.36 mL), puis le mélange fut amené à 0°C. Du NaBH<sub>4</sub> (0.137 g, 3.61 mmol, 1.26 eq.) a été ajouté lentement au mélange. Du NaBH<sub>4</sub> a été ajouté jusqu'à ce que la solution devienne grisâtre. La solution résultante fut canulée dans une solution de THF (0.43mL) contenant le tosylate **6** (0.68 g, 2.87 mmol, 1 eq.). Le mélange a été agité toute une nuit, puis de l'eau a été ajoutée. Les deux phases furent séparées, les phases aqueuses ont été extraites 3 fois à l'éther, puis les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl. Les phases organiques furent séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrées et concentrées. Le concentrat a été purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 100 % Hexanes). Rendement : 80.0%

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.52-7.48 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 3H), 3.01 (t, 2H, 7.42 Hz), 2.33 (dt, 2H, 6.87 Hz, 2.38 Hz), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.56 (s, 1H). **FT-IR** (cm<sup>-1</sup>, film) : 2935, 2358, 2115, 1579, 1433. **SMBR** (m/z, intensité relative) : 224 (80), 158 (100), 155 (60), 115 (42). **SMHR** calculée pour C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>Se : 224.0104, observée : 224.0109 ± 0.0007.

**Figure 20 : Alcool 9**

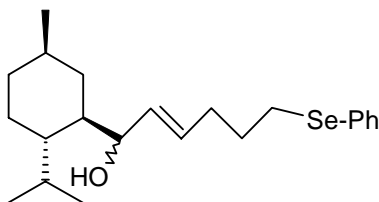


L'alcyne **7** (0.47 g, 2.09 mmol, 1.2 eq.) a été dissout dans le THF (3.00 mL) sous agitation et la solution fut amenée à -78°C. Une solution de n-butyl lithium (2.09 mmol, 1.2 eq.) a été ajoutée goutte-à-goutte. Après une heure à -78°C, le (-)-p-menthane-3-carboxaldéhyde (0.29g, 1.74 mmol, 1 eq.) fraîchement purifié fut additionné lentement. La réaction a été suivie par CPV. Après complétion, une solution de NaCl saturée fut ajoutée au mélange froid. Les phases furent séparées, la phase aqueuse a été extraite 3 fois à l'éther, puis les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl. Les phases organiques ont été séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrées et concentrées. Le concentrat fut purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 20 % AcOEt/Hexanes). Rendement : 53.0%

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.52-7.48 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 3H), 4.62 (s, 1H), 3.01 (t, 2H, 7.15 Hz), 2.37 (dt, 2H, 1.67 Hz, 6.90 Hz), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.97-1.83 (m, 3H), 1.73-1.61 (m, 3H), 1.45-0.94 (m, 4H), 0.91 (d, 6H, 6.63 Hz), 0.76 (d, 2H,

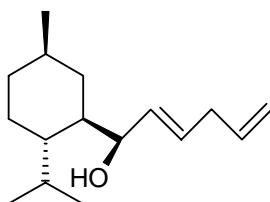
7.01Hz), 0.75 (d, 3H, 6.90 Hz). **FT-IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) : 2965, 2928, 1701, 1559, 1458, 1394, 1371, 1243. **SMBR** (m/z, intensité relative) : 392 (1), 315 (100), 157 (74), 77 (92). **SMHR** calculée pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{OSe}$  392.1618, observée :  $392.1627 \pm 0.0011$ .

**Figure 21 : Alcools 10 et 11**



L'alcyne **7** (0.36 g., 0.92 mmol, 1 eq.) a été mis en solution dans le THF (5.11 mL) sous agitation. Du bis(2-methoxyethoxy)aluminium hydride de sodium à 65% w/w dans le toluène (Red-Al) (0.41 mL, 1.38 mmol, 1.5 eq.) a été ajouté goutte-à-goutte, puis la solution résultante fut mise à reflux pour 2 jours. Du Red-Al (0.4 mL) a été ajouté lentement, puis la solution fut remise à reflux pour 2 jours supplémentaires. La réaction a été suivie par RMN  $^1\text{H}$ . Par la suite, le mélange a été amené à  $0^\circ\text{C}$ , puis une solution aqueuse d'acide sulfurique à 10 % fut ajoutée. Les phases ont été séparées, la phase aqueuse a été extraite 3 fois à l'éther, puis les phases organiques combinées furent lavées avec une solution aqueuse saturée de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Les phases organiques furent séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et concentrées. Le concentrat a été purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 10 % AcOEt/Hexanes). Rendement : 34.0% Ratio : 2 : 1. Caractérisation p : 11

**Figure 22 : Alcool 12**



De l'alcool **10** (100 mg, 0.254 mmol, 1 eq.) a été dissout dans le THF (1.27 mL) et la solution fut amenée à  $0^\circ\text{C}$ . Une solution aqueuse à 30 % de peroxyde d'hydrogène (40  $\mu\text{L}$ , 0.381 mmol, 1.5 eq.) a été additionnée lentement au mélange qui fut par la suite maintenu à  $0^\circ\text{C}$  pendant une heure. La solution fut ramenée à t.p. jusqu'à complétion (environ 4 jours). De l'eau a été ajoutée lentement au mélange. Les phases furent séparées, la phase aqueuse a été extraite 3 fois à l'éther, puis les phases organiques combinées furent lavées avec une solution aqueuse saturée de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Les phases organiques furent séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et concentrées. Le concentrat a été purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 10 % AcOEt/Hexanes). Rendement : 61.0%

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 5.91-5.78 (m, 1H), 5.70-5.53 (m, 2H), 5.15-5.00 (m, 2H), 4.41 (s, 1H), 2.82 (t, 2H, 6.05 Hz), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.76-1.53 (m, 6H), 1.50-

1.20 (m, 2H), 1.05-0.67 (m, 2H), 1.00 (d, 6H, 7.15 Hz), 0.84 (d, 3H, 3.30 Hz), 0.79 (d, 2H, 5.50 Hz). **RMN <sup>13</sup>C** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 136.72, 133.55, 128.05, 115.30, 71.18, 44.59, 42.97, 36.37, 35.14, 33.72, 32.75, 26.28, 24.27, 22.78, 21.49, 15.41. **FT-IR** (cm<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>) : 2965, 2873, 1706, 1637, 1559, 1458, 1385. **SMBR** (m/z, intensité relative) : 236 (2), 139 (40), 97 (100), 83 (82). **SMHR** calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O à 236.2140, observée : 236.2144 ± 0.0007.