



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ELHADJ LAKHDAR BATNA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE

THESE DE DOCTORAT EN SCIENCES

SPECIALITE: CHIMIE

Présentée par :

HARKAT HASSINA

Thème :

Hétérocycles oxygénés et composés aromatiques de *Frankenia thymifolia* Desf. : formation d'hétérocycles oxygénés et isolement de substances naturelles

Soutenue publiquement le 30 juin 2008

Devant la commission d'examen :

Tahar BENDAIKHA	Prof.-Université de Batna,	Président
Mohammed BENKHALED	Prof.- Université de Batna	Rapporteur
Patrick PALE	Prof.- Université de Strasbourg (France)	Co-Rapporteur
Jean Marc WEIBEL	M.C.- Université de Strasbourg (France)	Examineur
Abderrahmane TENIOU	Prof.- Université de Constantine	Examineur
Abdelhamid BENKOUIDER	M.C.- Université de Batna	Examineur

Remerciements

Ce travail a été réalisé en collaboration entre le Laboratoire de Chimie et Chimie de l'Environnement de l'Université de Batna (L.C.C.E) et le Laboratoire de Synthèse et Réactivité Organiques de la Faculté de Chimie de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg (France).

J'adresse mes plus vifs remerciements au Professeur Mohammed BENKHALED pour m'avoir accueillie dans son équipe et guidé durant mes premières années de thèse. Ce travail témoigne de sa confiance et de son soutien dans les moments les plus difficiles. Il m'a soutenu jusqu'à la dernière minute, accordé une attention que je n'oublierai jamais. Je lui exprime ici toute ma gratitude.

Je remercie sincèrement et de tout mon cœur, le Professeur Patrick PALE pour m'avoir accueilli au sein du Laboratoire de Synthèse et Réactivité Organique et d'avoir mis à ma disposition tous les moyens nécessaires. Sa rigueur et sa disponibilité alliées à une gentillesse incomparable ont été pour moi d'une grande stimulation. Ses compétences et son efficacité ont fortement contribué à la réalisation et au couronnement de ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

J'exprime également toute ma gratitude au Dr Jean-Marc WEIBEL pour ces précieux conseils, sa collaboration fructueuse, sa compétence et sa disponibilité qui ont été des atouts précieux pour moi.

Je tiens à exprimer aussi toute ma reconnaissance au Dr Abdelhamid BENKOUIDER, pour la confiance qu'il m'a accordée en plaidant ma cause auprès du Laboratoire de Synthèse et Réactivité Organique (Strasbourg-France), son soutien, son aide et ses précieux conseils.

Je remercie profondément le professeur BENDAIKHA Tahar pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

J'adresse mes remerciements au Professeur Abderrahmane TENIOU, au Dr Jean-Marc WEIBEL et au Dr Abdelhamid BENKOUIDER, pour avoir accepté de juger ce travail.

J'adresse mes remerciements aussi à Aurélien Blanc, pour les fructueuses discussions scientifiques et sa collaboration.

Je tiens à remercier bien vivement le docteur George Massiot, Laurence Marcourt, Christophe Long, Martine Soler du centre de recherche sur les substances naturelles de Pierre Fabre de Toulouse France, pour la réalisation des spectres RMN et Masse.

Un grand merci à toute l'équipe du Laboratoire de Synthèse et Réactivité Organiques qui, grâce à leur disponibilité et à leur bonne humeur, m'ont soutenue en rendant agréables les moments passés ensemble. Mes pensées vont à Yann, Alban, Aurélien Alix, Murielle, Simon, Marie et Géraldine.

Mes remerciements vont également à tout mes amis, particulièrement Seloua, Kafia Fatma, Hamada, Hakim et tous les autres car trop nombreux pour les nommer tous.

Je remercie le ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique Algérien pour la bourse qui m'a été accordée afin de réaliser la deuxième partie de mon travail de thèse.

Pour finir, je tiens à remercier mes parents et toute ma famille pour tout l'amour et le soutien qu'ils m'ont apportés jour après jour. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde affection.

Abréviations

MeCN	Acétonitrile
CDCl ₃	Chloroforme deutéré
CD ₃ OD	Méthanol deutéré
DMSO-d ₆	Diméthylsulfoxyde deutéré
DMF	Diméthylformamide
DCC	<i>N,N</i> -Dicyclohexylcarbodiimide
DIPEA	Diisopropylethylamine
<i>m</i> CPBA	Acide métachloroperoxybenzoïque
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
PCC	Chlorochromate de pyridinium
Bz	benzoyle
PMB	<i>p</i> -méthoxybenzyle
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBDMSCl	Chlorure de <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBDPSCI	Chlorure de <i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TMS	Triméthylsilyle
4-DMAP ou DMAP	4-Diméthylaminopyridine
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	[1,1'-bis(triphénylphosphine)]dichloropalladium(II)
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
MnO ₂	Dioxyde de manganèse
NaH	Hydruure de sodium
T.A	Température ambiante
éq	équivalent
M	mole/litre
°C	degré centigrade
Rdt	Rendement
mL	Millilitre
mmol	Millimole
Rf	Rapport frontal
CCM	Chromatographie sur couche mince

SM	Spectroscopie de masse
UV	Ultra-violet
IR	Infra-rouge
RMN	Résonnance magnétique nucléaire
Hz	Hertz
ppm	Partie par million
δ	Déplacement chimique exprimé en ppm
<i>J</i>	Constante de couplage exprimée en Hz
quint	Quintuplet
q	Quadruplet
d	Doublet
t	Triplet
s	Singulet
m	Multiplet
COSY	Correlated spectroscopy
HSQC	Heteronuclear single quantum correlation
HMBC	Heteronuclear multiple bonding correlation
NOESY	Nuclear overhauser effect spectroscopy

Sommaire

Introduction générale.....	10
Chapitre I	13
I-1- Rappel bibliographique sur les composés polyphénoliques.....	14
I-1-1- Introduction.....	15
I-1-2- Les composés polyphénoliques.....	15
I-1-2- Les flavonoïdes.....	17
I-1-2-1- Classification structurale des flavonoïdes.....	17
I-1-2-2- Biosynthèse des flavonoïdes.....	18
I-1-2-3- Activités pharmacologiques des flavonoïdes.....	20
I-1-2-3-1- Activités anti-inflammatoires	20
I-1-2-3-2- Activités antivirales et antibactériennes.....	20
I-1-2-3-3- Activités anti-carcinogènes.....	20
I-1-2-3-4- Activités antioxydantes	21
I-1-3- Les coumarines.....	21
I-1-3-1- Biosynthèse des coumarines.....	22
I-1-3-2- Activités pharmacologiques des coumarines.....	23
I-1-3-2-1- Activités antibactériennes	23
I-1-3-2-2- Activités anti-carcinogènes.....	24
I-1-4- Les lignanes.....	24
I-1-4-1 Biosynthèse des lignanes.....	25
I-1-4-2- Activités pharmacologiques des lignanes.....	27
I-1-4-2-1- Activités anti-carcinogènes	27
I-1-4-2-2- Activités antioxydantes.....	27
I-1-4-2-3- Activités anti-inflammatoires.....	27
I-2- Etude phytochimique de <i>Frankenia thymifolia</i> Desf.....	28
I-2-1- Description botanique.....	29
I-2-1-1- Caractéristique botanique de l'espèce <i>Frankenia thymifolia</i> Desf....	29
I-2-1-2- Classification systématique.....	30
I-2-2- Les métabolites secondaires isolés des Frankeniaceae	31
I-2-3- Récolte du matériel végétal.....	35

I-2-4- Extraction de <i>Frankenia thymifolia</i>	35
I-2-5- Fractionnement de l'extrait acétate d'éthyle des racines.....	36
I-2-6- Détermination structurale des produits isolés.....	36
I-2-6-1- Identification du produit I.....	36
I-2-6-2- Identification du produit II.....	39
I-2-6-3- Identification du produit III.....	46
I-2-6-4- Identification du produit IV.....	51
I-2-7- Conclusion.....	59
Partie expérimentale.....	60
Références bibliographiques.....	71
Chapitre II	75
II-1- Rappel bibliographique sur l'utilisation des sels d'or.....	76
II-1-1- Introduction.....	77
II-1-2- Hydrogénation.....	77
II-1-3- Réactions d'oxydation.....	78
II-1-4- Activation de la liaison C—H.....	79
II-1-5- Activation des Alcynes.....	80
II-1-5-1- Addition nucléophile des alcools.....	81
II-1-5-2- Addition nucléophile des carbonyles.....	84
II-1-5-3- Addition nucléophile des amines.....	86
II-1-5-4- Addition nucléophile d'arènes.....	87
II-1-6- Activation des allènes.....	88
II-1-6-1- Addition nucléophile des alcools, thiols et amines.....	88
II-1-6-2- Addition nucléophile d'arènes	90
II-1-6-2- Addition nucléophile des carbonyles	90
II-1-7- Activation des alcènes.....	91
II-1-7-1- Hydroarylation des alcènes.....	91
II-1-7-2- Hydroamination des alcènes	92
II-1-7-3- Hydroalkoxylation des alcènes.....	93
II-1-8- Réaction à trois composés alcyne, aldéhyde et amine.....	94
II-1-9- Conclusion.....	95
II-2- Cyclisation intramoléculaire des acides acétyléniques.....	96
II-2-1- Introduction.....	97
II-2-2- Cyclisation des acides acétyléniques.....	99

II-2-2-1- Synthèse des acides acétyléniques substitués.....	102
II-2-2-1- 1- Les acides 5-bromo-4-pentynoïque et 6-bromo-5-hexynoïque.	102
II-2-2-1-2- Les acides 5-phényl-4-pentynoïque et 6-phényl-5-hexynoïque..	103
II-2-2-1-3- Préparation des acides non-4-ynoïque et déc-5-ynoïque.....	103
II-2-2-1-4- L'acide 5-(triméthylsilyl)pent-4-ynoïque.....	104
II-2-2-1-5- Réaction de cyclisation.....	104
II-2-2-1-6- Le mécanisme proposé.....	106
II-2- Cyclisation intramoléculaire des alcools acétyléniques.....	107
II-2-3-1- Synthèse des alcools acétyléniques substitués.....	109
II-2-3-2- Synthèse des 2,3-époxy-5-hexyne-1,4-diols	112
II-2-3-3- Cyclisation des époxyalcools 60 et 61	114
II-2-3- 4- Mécanisme proposé.....	115
II-2-3-5- Bilan.....	116
Partie expérimentale.....	117
Cyclisation des acides acétyléniques.....	119
Cyclisation des alcools acétyléniques.....	129
Références bibliographiques.....	149
Chapitre III.....	153
III-1- Rappel bibliographique sur les méthodes de synthèse des aurones.....	154
III-1-1- Introduction.....	155
III-1-2- Biosynthèse des aurones.....	157
III-1-3- Méthodes de synthèse des aurones.....	158
III-1-3-1- Cyclisation oxydante de 2'-hydroxychalcone.....	158
III-1-3-2- La cyclisation de la dihalogéno-2'-hydroxychalcone	158
III-1-3-3- Réarrangement oxydatif de 2'-hydroxychalcone par le thallium (III).....	160
III-1-3-4- Cyclooxydation de 2'-hydroxychalcone par l'acétate de mercure (II)	161
III-1-3-5- Cyclisation de 3- phényl-1-(2-hydroxyphényl)-2-propyn-1-one <i>in situ</i>	162
III-1-3-6- Condensation du benzofuran-3(2H)-one avec des arylaldéhydes sur alumine basique.....	165
III- Conclusion.....	167
III-2- Synthèse d'aurones.....	168

III-2-1- Schéma rétrosynthétique.....	169
III-2-2- Synthèse des phénols acétyléniques.....	170
III-2-3- Cyclisation des phénols acétyléniques.....	171
III-2-3- Conclusion.....	178
Partie expérimentale.....	179
Références bibliographiques.....	200
Conclusion générale.....	202

Introduction générale

Introduction

La recherche de nouvelles molécules naturelles d'intérêt thérapeutique et le développement de nouvelles méthodologies de synthèse de molécules actives, constituent à juste titre deux axes majeurs de la recherche en chimie organique. Ainsi, l'industrie pharmaceutique moderne s'inspire largement de métabolites secondaires végétaux, pour la recherche de principes actifs nouveaux. Le taxol, la morphine et la vinblastine pour ne citer que ces composés, sont des exemples révélateurs.

Dans cette perspective, notre laboratoire de Chimie et Chimie de l'Environnement (L.C.C.E) a entrepris un programme de recherche destiné à la valorisation de la flore algérienne, particulièrement des Aurès et du Nord-Sahara, par la découverte de principes actifs originaux. En effet, la flore algérienne est riche d'environ 3000 espèces dont 15 % endémiques mais est paradoxalement, très peu étudiée tant sur le plan chimique que pharmacologique, alors qu'elle offre de notre point de vue des opportunités d'investigation certaines dans ce domaine.

Les hétérocycles oxygénés naturels et synthétiques, connus pour leurs diverses et importantes activités biologiques, font l'objet à cet égard d'une attention particulière de notre part. On citera principalement les flavonoïdes, les coumarines et les iridoïdes.

La première partie de notre travail porte ainsi sur l'étude chimique de *Frankenia thymifolia* Desf^{1,2} (Frankeniaceae), plante commune des terrains salés des Hauts-Plateaux et du Sahara septentrional. L'intérêt de ce travail est motivé par le fait que cette espèce n'a fait l'objet d'aucune étude chimique antérieure. Les seules investigations phytochimiques rapportées sur le genre *Frankenia* ont conduit à l'identification de flavonoïdes et de composés phénoliques sulfates.³⁻⁵

La deuxième partie de ce travail, réalisée en collaboration avec le Laboratoire de Synthèse et Réactivité Organique de la Faculté de Chimie de l'Université Louis Pasteur Strasbourg-France, est consacrée au développement d'une nouvelle réaction de cyclisation basée sur la catalyse par les sels d'or, dans le but de synthétiser des hétérocycles oxygénés. Nous avons centré nos recherches sur l'accessibilité des substrats et des réactifs en termes pratiques d'une part et sur la simplicité ainsi que l'efficacité des transformations mises en jeu d'autre part. Une application de cette hétérocyclisation à la synthèse de produits naturels oxygénés de type aurone, a été mise en oeuvre.

Les résultats de ce travail seront présentés comme suit :

Chapitre I : Isolement des hétérocycles oxygénés et composés aromatiques de *Frankenia*

thymifolia Desf.

Rappel bibliographique sur les polyphénols

Travaux antérieurs réalisés sur la famille Frankeniaceae

Extraction et purification

Détermination des structures des produits isolés

Partie expérimentale

Conclusion

Chapitre II : Synthèse des hétérocycles oxygénés

Rappel bibliographique sur la catalyse à l'or

Cyclisation des acides et alcools acétyléniques

Partie expérimentale

Conclusion

Chapitre III : Synthèse des aures

Rappel bibliographique sur les méthodes de synthèse connues des aures

Synthèses des aures

Partie expérimentale

Conclusion

Conclusion générale

Références

- 1- Ozenda, P. *Flore et végétation du Sahara, Ed CNRS, Paris. 1991.*
- 2- Quezel, P.; Santa, S. *Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales, vol.2 CNRS, Paris 1963.*
- 3- Harborne, J.B. *Phytochemistry, 1975, 14, 1331.*
- 4- Hussein, S.A.M. *Pharmazie, 2004, 59, 304.*
- 5- Hussein, S.A.M. *Pharmazie, 2004, 59, 484.*

CHAPITRE I

**Rappel bibliographique sur les composés
polyphénoliques**

I-1-1- Introduction

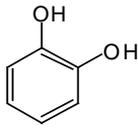
Les produits naturels issus du monde végétal, offrent des intérêts multiples judicieusement exploités industriellement, notamment dans les domaines de l'agroalimentaire, la cosmétologie, la dermatopharmacie et la pharmacie. Parmi ces substances, on retrouve les métabolites secondaires qui se sont surtout utilisés en thérapeutique. En effet, le domaine pharmaceutique dispose encore d'une grande proportion de médicaments d'origine végétale. La recherche pharmaceutique moderne continue à puiser chez les plantes, des principes actifs nouveaux ainsi que des matières premières pour l'hémisynthèse. Pour se soigner, l'humanité a de tout temps employé des remèdes traditionnels à base de plantes sans connaître à quoi étaient dues leurs actions bénéfiques. A partir du XIX^{ème} siècle, l'isolement de principes actifs conjugué à l'amélioration de la connaissance des structures, a progressivement dissocié, voire parfois opposé, une phytothérapie traditionnelle forcément empirique d'une thérapeutique officielle incluant les principes chimiques végétaux dont la pharmacologie était mieux cernée. Cette thérapeutique officielle accepte, souvent avec réserve, l'usage de végétaux ou d'extraits complexes de végétaux dont l'action est confirmée par l'utilisation, sans être assigné de façon certaine à une molécule précise.

Ces métabolites secondaires peuvent être classés en plusieurs grands groupes. Parmi ceux-ci, on citera les groupes des alcaloïdes, terpènes, stéroïdes ainsi que le groupe des composés phénoliques qui font l'objet d'une attention particulière de notre part.

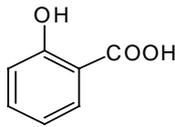
I-1-2- Les composés polyphénoliques

Les polyphénols sont des composés dotés de plusieurs groupements phénoliques, avec ou non d'autres fonctions hydroxylique, carboxylique... Dans cette classe, on rencontre de nombreuses substances constituées de différents noyaux (Schéma 1) :

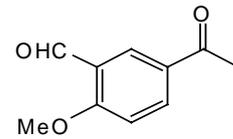
- Noyaux simples en C6-C1 et C6-C3.
- Noyaux dérivant de l'extension du phényl propane en C6-C3-C6 telles que les chalcones, les flavones, les flavonols ou les dérivés du flavane ou du flavan-3-ol (catéchines et proanthocyanidines).



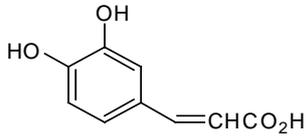
Catéchol
(Phénol simple)



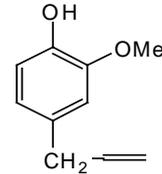
Acide salicylique
(Acide phénolique)



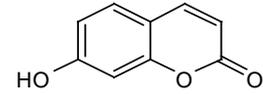
3-Acétyle-6-méthoxybenzaldehyde
(Acétophénone)



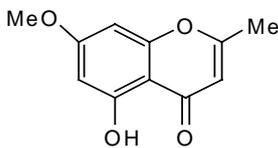
Acide caféique
(Acide hydroxycinnamique)



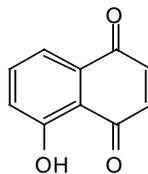
Eugénol
(Phénylpropène)



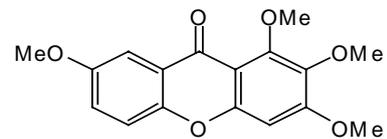
Ombelliférone
(Coumarine)



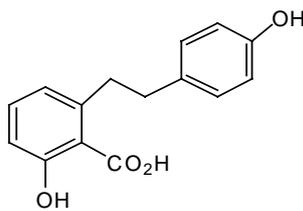
Eugénine
(Chromone)



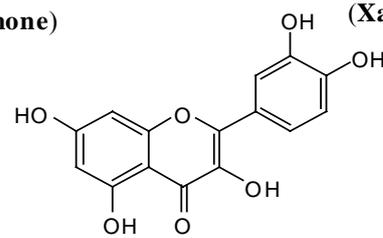
Juglone
(Naphthoquinone)



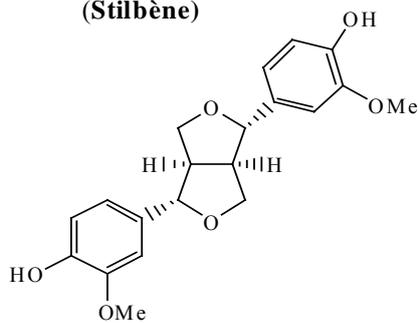
1,2,3,7-tétraméthoxy xantone
(Xantone)



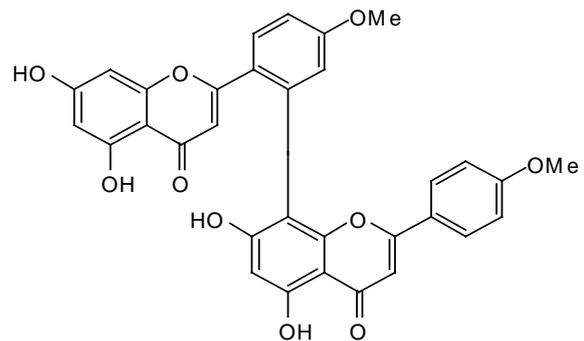
Acide hunularique
(Stilbène)



Quercétine
(Falvonoïde)



Pinorésinol
(Lignane)



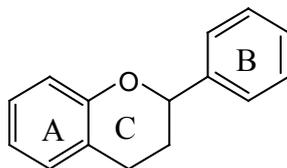
Kayaflavone
(Biflavonoïde)

Schéma I-1

Le métabolisme phénolique intervient dans le programme général de la croissance d'un organe végétal, ce qui suggère un rôle éventuel de ces substances dans ce processus. En effet des travaux antérieurs^{1,2} ont montré que les phénols interviendraient dans de nombreux processus physiologiques tels que : croissance cellulaire, différenciation organogène, dormance des bourgeons, floraison, tubérisation. Ils interviennent également dans la qualité alimentaire des fruits. Les anthocyanes et certains flavonoïdes sont en effet responsables de la coloration des fruits mûrs. Ils déterminent également la saveur des fruits ; les tanins par exemple sont à l'origine de la sensation d'astringence des fruits non mûrs, de même que les flavanones sont responsables de l'amertume des citrus et peuvent engendrer par transformation chimique à des dihydrochalcones à saveur sucrée.³

I-1-2- Flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des dérivés du noyau flavone ou 2-phényl chromone ayant des fonctions phénols libres, éthers ou glycosides.



2-Phénylchromane

Ils sont généralement localisés dans les feuilles au niveau de l'épiderme ou entre l'épiderme et le mésophyle, dans les fleurs au niveau des cellules épidermiques ou encore dans les fruits au niveau du tégument externe.⁴

L'engouement nutritionnel pour les flavonoïdes date de la découverte en 1938 de la vitamine C, suite aux travaux de Szent-Gyorgyi.⁵ L'expérience a montré que l'utilisation des extraits de Paprika et du jus de citron est efficace pour la guérison des symptômes hémorragiques du scorbut liés à la fragilité des vaisseaux sanguins alors que la prescription de l'acide ascorbique seul s'est révélée inefficace.

I-1-2-1- Classification structurale des flavonoïdes

Tous les flavonoïdes ont une origine biosynthétique commune. De ce fait, ils possèdent le même élément structural de base, à savoir l'enchaînement Ar-C3-Ar. Ils peuvent

être regroupés en plusieurs classes de composés différents selon le degré d'oxydation du noyau pyranique central, lequel peut être ouvert et recyclisé en un motif furanique (Schéma 2).

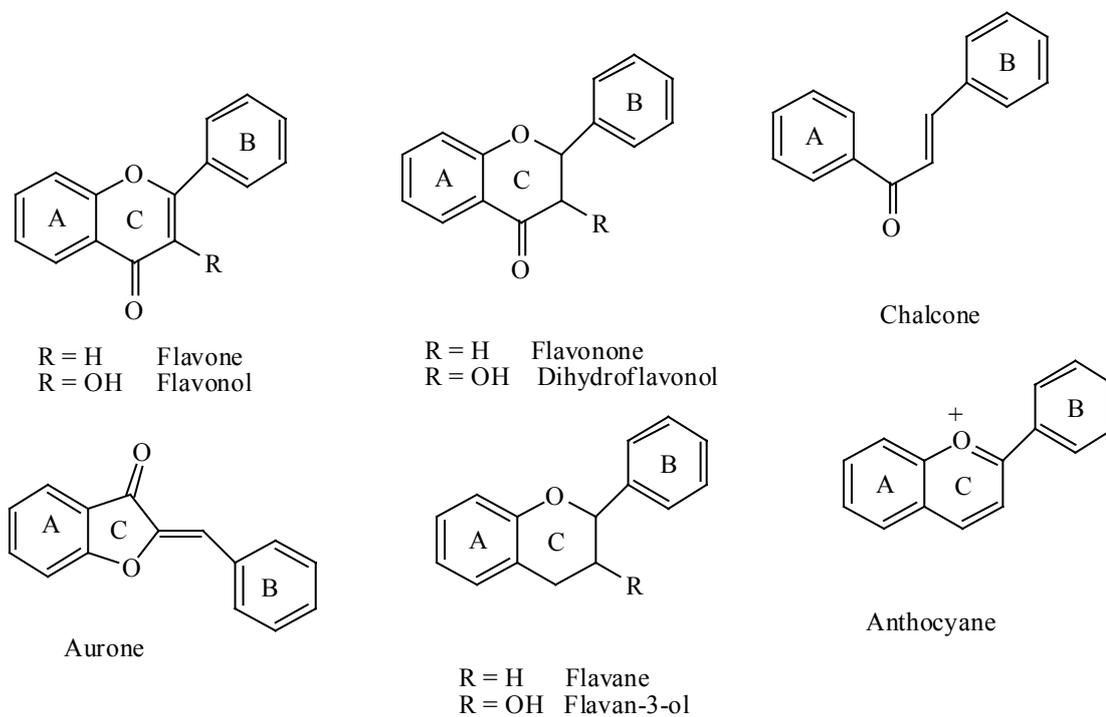


Schéma I-2

I-1-2-2-- Biosynthèse des flavonoïdes

L'étape clé de la formation des flavonoïdes consiste en la condensation de trois molécules de malonyl-CoA avec un ester du coenzyme A et d'un acide hydroxycinnamique, en règle générale le 4-coumaroyl-CoA, aboutissant à la 4,2,4',6'-tetrahydroxychalcone par catalyse au moyen de la chalcone synthase. Cette chalcone s'isomérise en flavanone par effet de la chalcone isomérase qui induit une cyclisation stéréospécifique conduisant à la seule (2S)-flavanone. Cette chalcone peut aussi se cycliser en aurone. Elle est le précurseur de toutes les classes de flavonoïdes⁶ (schéma 3).

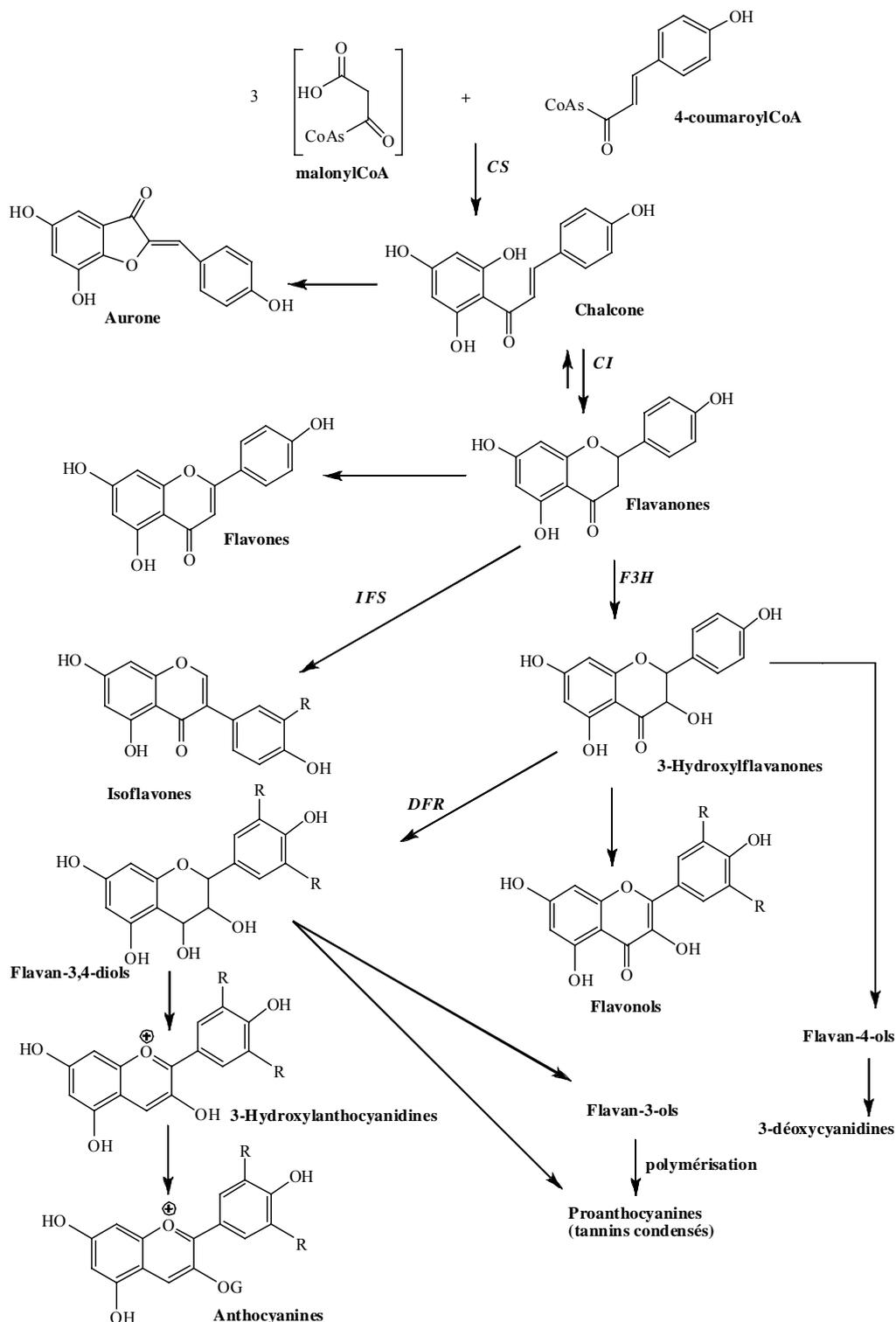


Schéma I-3

CS : chalcone synthase; **CI** : chalcone isomérase; **F3H** : Flavanone 3-hydroxylase; **IFS** : isoflavone synthase; **DFR** : dihydroflavonol reductase; **FS** : flavonol synthase; **AS** : anthocyanin synthase. R=-H, -OH ou -OCH₃ et **OG** = -O-sucré.

I-1-2-3- Activités pharmacologiques des flavonoïdes

I-1-2-3-1- Activités anti-inflammatoires

Plusieurs études ont attribué aux flavonoïdes d'importantes propriétés anti-inflammatoires⁷⁻⁹ et révélé qu'ils sont capables de moduler le fonctionnement du système immunitaire.¹⁰ Les flavonoïdes sont de puissants inhibiteurs de la prolifération des lymphocytes B et T,^{11,12} avec cependant un effet variable. En effet, les flavones (apigénine, lutéoline et 7,3',4'-hydroxyflavone) et les flavonols (kaempférol, quercétine et myricétine) inhibent la prolifération des lymphocytes T alors que seule la myricétine est active sur les lymphocytes B. Ou n'en connaît pas encore l'explication. Cependant, l'effet anti-prolifératif des flavonoïdes trouveraient son explication dans le pouvoir qu'ils ont à inhiber l'activité de certaines protéines kinases (protéine Kinase C ou protéine tyrosine kinase).^{11,12} D'autre part, les flavonoïdes sont capable de diminuer la libération d'histamine des basophiles et des mastocytes.¹³

I-1-2-3-2- Activités antivirales et antibactériennes

Un travail rapporté par Vrijnsen et al.¹⁴ a mis en évidence que les flavonoïdes sont susceptibles d'agir sur la synthèse des protéines virales. Cette action, à raison d'une administration journalière de 3-O-méthylquercétine à hauteur de 20 mg/kg pendant 9 jours, serait responsable de la protection des souris vis-à-vis d'une infection virale. Mucsi et al.¹⁵ ont aussi rapporté une action inhibitrice de certains flavonoïdes sur divers virus de l'herpès.

De nombreux agents sont susceptibles d'inhiber la réplication du rétrovirus du SIDA par une inhibition de la reverse transcriptase. Toutefois, ils peuvent être toxiques pour l'organisme. Les flavonoïdes se sont montrés de bons inhibiteurs de cette enzyme,¹⁶⁻¹⁷ avec une toxicité moindre.

Les flavonoïdes ont des effets antibactériens certains puisqu'ils sont de puissants inhibiteurs *in vitro* de l'ADN gyrase.¹⁸ Une étude en ce sens menée par Sato et al.¹⁹ a montré l'effet bactéricide de différentes flavanones extraites de *Sophora exigua* sur un *staphylococcus aureus*.

I-1-2-3-3- Activités anti-carcinogènes

Verma et al.²⁰ ont démontré que la quercétine est susceptible d'abaisser chez le rat, l'incidence des tumeurs mammaires induites par le DMBA (7,12 diméthylbenz(a)anthracène)

ou la NMU (Nitrosum éthylurée). D'autres études²¹ menées sur la souris ont donné des résultats similaires et ont fait ressortir les actions protectrices des flavonoïdes à l'égard des promoteurs des tumeurs. Les propriétés antitumorales de la quercétine trouveraient leur explication dans son interaction avec le **complexe calcium-calmoduline** qui serait impliqué dans le mécanisme d'action de nombreux promoteurs de tumeurs.

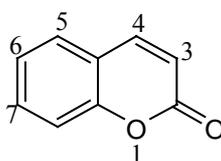
I-1-2-3-4- Activités antioxydantes

Aujourd'hui un grand nombre de travaux ont été réalisés et continuent à porter sur l'intérêt métabolique des antioxydants alimentaires. Parmi ces antioxydants, de nombreuses études ont révélé l'importance et le rôle prépondérant des polyphénols.²² Les flavonoïdes sont capables de réagir avec la plupart des espèces oxygénées.^{23,24}

Un travail récent rapporté par Hertog et al.²⁵ a montré que la présence de flavonoïdes en quantité importante dans l'alimentation diminue de 68 % les risques cardiovasculaires en comparaison avec une alimentation n'en contenant qu'une quantité moindre. Les composés les plus antioxydants cités sont : l'épigallocatechine gallate, la catéchine, la quercétine, la lutéoline, la myricétine et l'apigénine ainsi que des acides phénoliques tels que les acides caféique et chlorogénique.

I-1-3- Les coumarines

Le squelette de base des coumarines est constitué de deux cycles accolés de type C6-C3, avec neuf carbones. Les coumarines tirent leur nom de « coumarou », nom vernaculaire de la fève tonka, d'où la coumarine fut isolée pour la première fois⁴ en 1820.



Coumarine

Généralement répandues dans tout le règne végétal, elles se localisent dans toutes les parties des plantes, y compris les fruits.²⁶ Selon la nature des substitutions, elles sont classées en cinq catégories (Schéma 4) : coumarines simples, furocoumarines, pyranocoumarines, coumarines dimériques et coumarines trimériques.

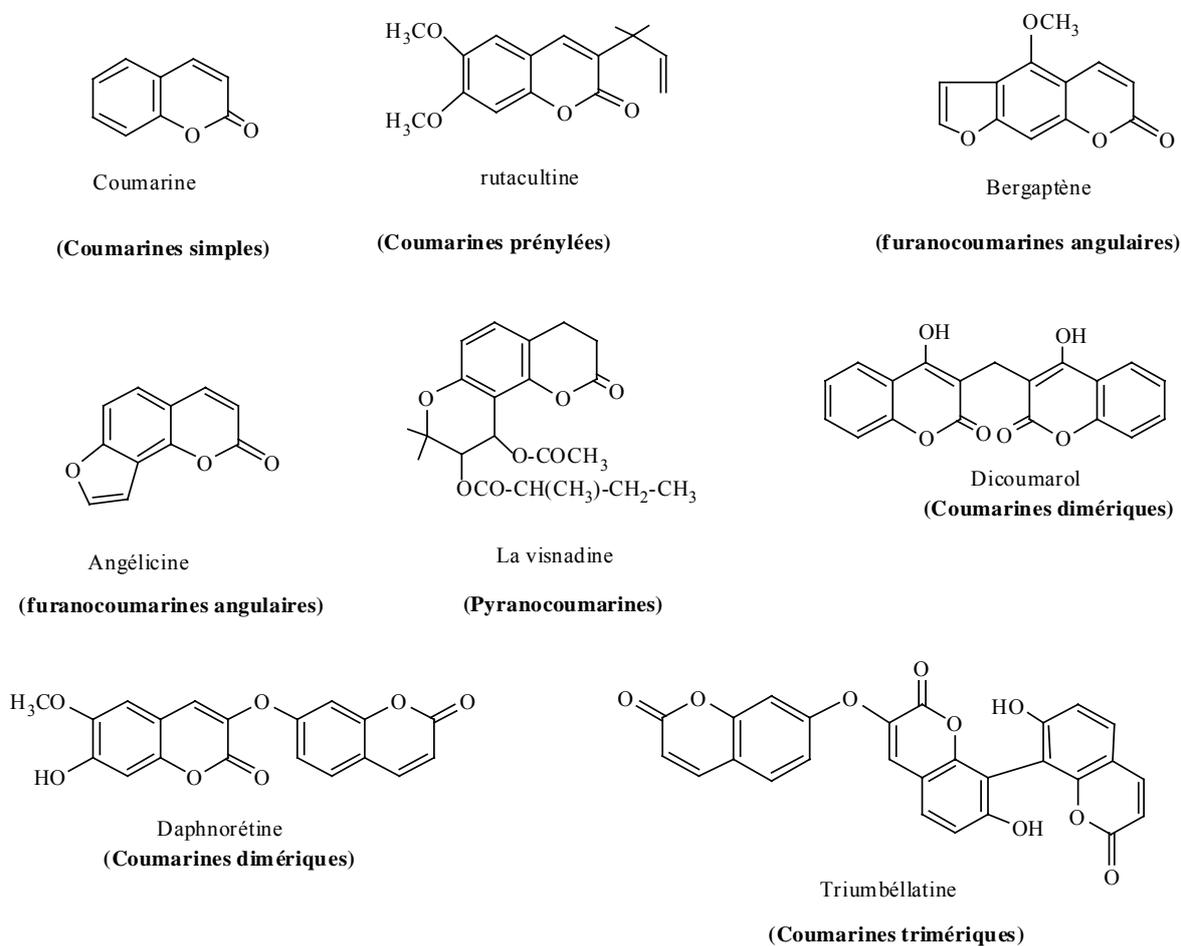
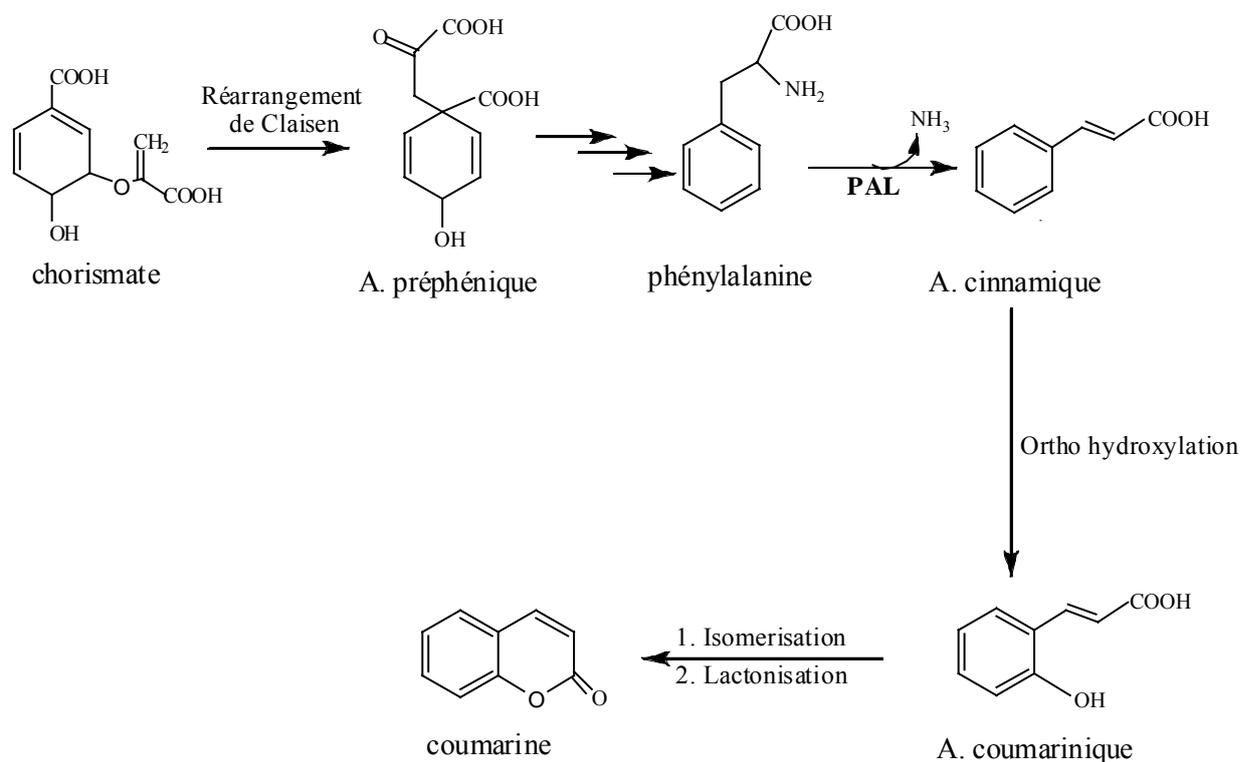


Schéma I-4

I-1-3-1- Biosynthèse des coumarines

L'étape clé de la biosynthèse des coumarines est la formation de la phénylalanine à partir de l'acide chorismique via un réarrangement de type Claisen catalysé par la chorismate mutase. Cet aminoacide est transformé en acide coumarinique donnant la coumarine après isomérisation et lactonisation²⁷(Schéma 5).



PAL: phénylalanine ammonialyase

Schéma I-5

I-1-3-2- Activités pharmacologiques des coumarines

I-1-3 -2- 1- Activités antibactériennes

Comme les flavonoïdes, les coumarines possèdent des activités biologiques importantes. Des études récentes réalisées sur des composés coumariniques comme le Psoralène, Bergaptène, 7-méthoxycoumarine, 7-hydroxycoumarine, *O*-[3-(2,2-diméthyl-3-oxo-2*H*-furan-5-yl)butyl] bergaptol]) isolés de l'extrait méthanolique de *Treulia obovoifa* (Moraceae)²⁸ ont permis de mettre en évidence une activité anti-bactérienne de CIM (concentration minimale inhibitrice) variant entre 78,12 et 156,25 $\mu\text{g/ml}$. Ces résultats confirment bien les vertus thérapeutiques de cette plante, utilisée traditionnellement dans le traitement des maladies infectieuses de la peau²⁸.

I-1-3-2- 2- Activités anti-carcinogènes

Une étude, réalisée par Grawron et al.²⁹ montre le potentiel carcinogène des coumarines. En effet, il a été observé une cytotoxicité de ces dernières vis à vis des cellules cancéreuses Héla-3, à une dose de 5µg/mL.

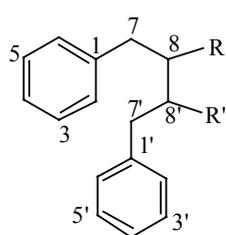
D'autres études cliniques, réalisées sur des patients atteints de cancer, ont attribué à la coumarine, des propriétés immunostimulantes et cytotoxiques.⁴

Reddy et al.³⁰ ont synthétisé une série de composés coumariniques dérivés de la 3-(N-aryl) carboxamide coumarine. Des études de cytotoxicité, menées sur des cellules tumorales, ont clairement établi que ces composés empêchent de manière sélective la croissance des cellules cancéreuses.

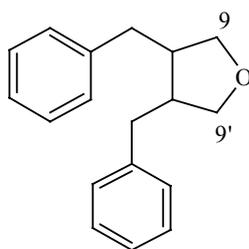
I-1-4- Les lignanes

Le terme lignane désigne les composés dont le squelette résulte de l'établissement d'une liaison entre les carbones β des chaînes latérales de deux unités dérivant du 1-phénylpropane (8-8'). Ils constituent une classe importante de métabolites secondaires au sein du règne végétal. Leur distribution botanique est large dans la mesure où ils existent dans plusieurs familles de plantes. Ainsi, plusieurs centaines de composés ont été isolés dans environ soixante-dix familles.⁴ Chez les Gymnospermes, ils sont surtout rencontrés dans le bois alors que chez les Angiospermes, ils sont localisés dans tous les tissus.⁴

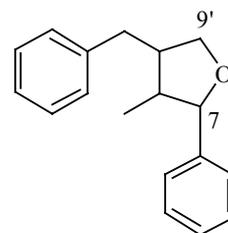
Chez les lignanes, on distingue habituellement plusieurs groupes structuraux fondamentaux. Les plus simples sont les composés à squelette dibenzylbutane (liaison 8-8'). Leur éventuelle cyclisation peut conduire à d'autres types de lignanes (Schéma 6).



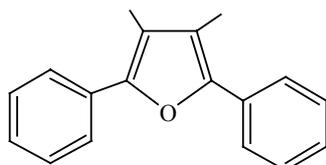
**Lignanes dibenzylbutanes
(8-0-8')**



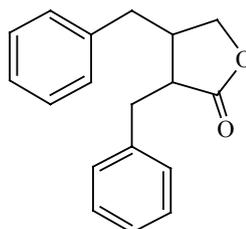
**Lignanes monofuraniques
(9-0-9')**



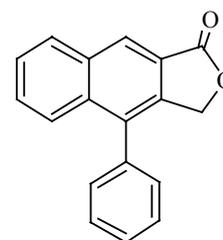
**Lignanes monofuraniques
(9-0-7')**



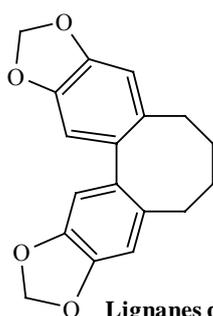
**Lignanes monofuraniques
7-0-7'**



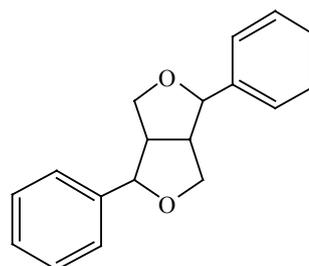
Lignanes butyrolactones



Lignanes aryltétralines



Lignanes dibenzocycloctanes



Lignanes furanofuraniques

Schéma I-6

I-1-4-1- Biosynthèse des lignanes

Les données expérimentales concernant la biosynthèse des lignanes sont rares.^{4,31} On suppose qu'ils sont issus d'un couplage oxydatif de l'alcool coniférylique. La même est produit à partir de la phénylalanine.⁴ La condensation de deux radicaux conduirait à une méthinequinone (Schéma 7) dont la cyclisation intramoléculaire permet d'obtenir les lignanes de types furanofurane et dihydrobenzofurane.

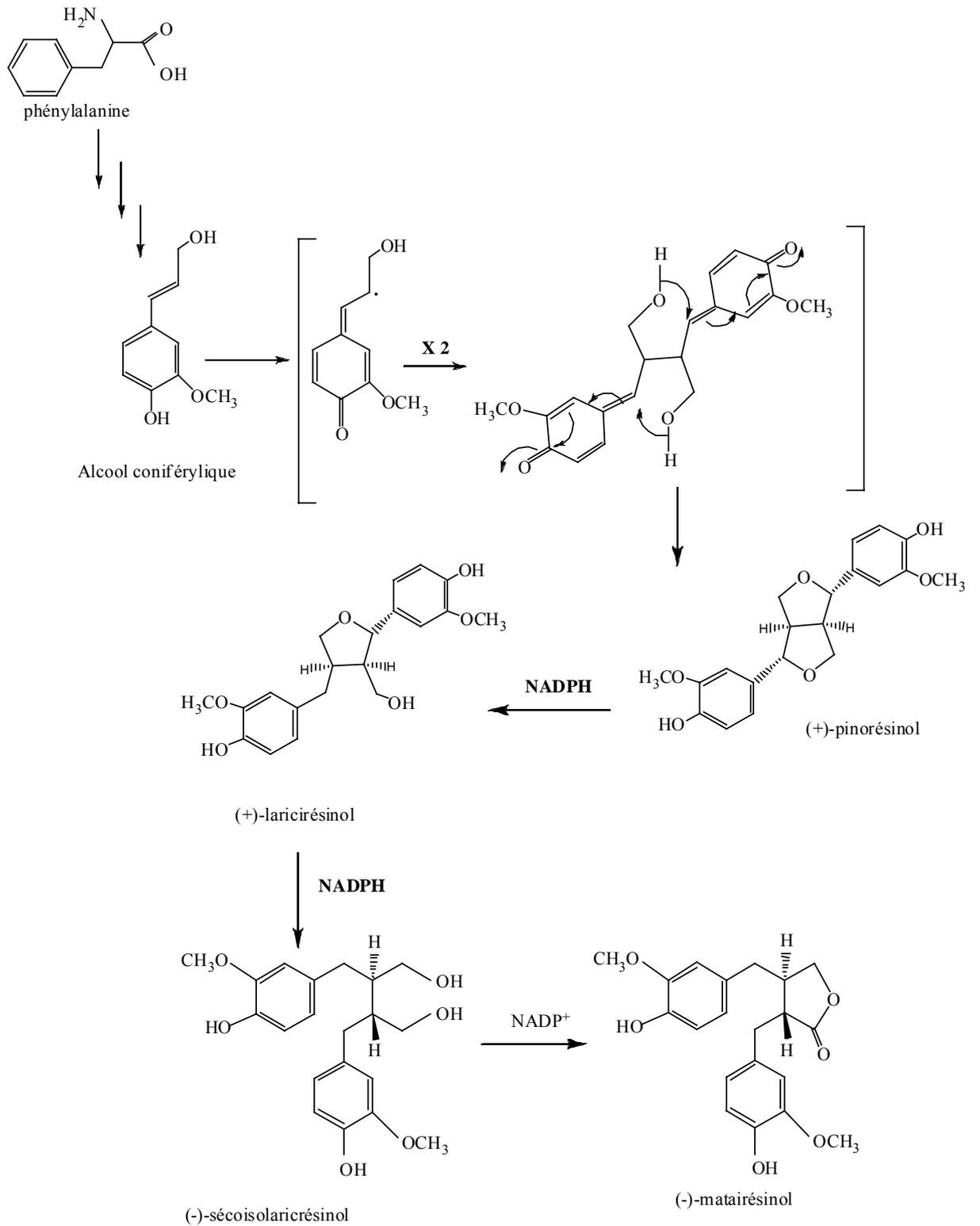


Schéma I-7

I-1-4-2- Activités pharmacologiques des lignanes

I-1-4-2-1- Activités anti-carcinogènes

Les lignanes présentent des propriétés biologiques intéressantes. Ils agissent notamment comme des agents anticancéreux. Récemment, une étude expérimentale³² a montré que les fibres végétales, les fruits et les céréales riches en lignanes, peuvent diminuer le risque de cancer de la prostate en réduisant la production du PSA (prostate-specific antigen). En période de ménopause, les femmes tirent bien profit de ces substances qui, en plus du soulagement des bouffées de chaleur ménopausique qu'elles procurent, se comportent en agents de protection contre toutes les maladies liées aux troubles oestrogéniques tels que l'ostéoporose³³ et le cancer du sein.³²

I-1-4-2-2- Activités antioxydantes

Les lignanes, en tant qu'agents antioxydants spéciaux, ont de remarquables effets bénéfiques sur la santé. Récemment, Yamauchi et al.³⁴ ont particulièrement étudié la relation entre la structure des différents lignanes et l'activité antioxydante. Cette étude a montré que les lignanes possédant des oxygènes secondaires en position benzylique, disposent d'un plus grand pouvoir antioxydant. Un autre travail a montré que la présence de groupements donateurs d'électrons sur le noyau aromatique du lignane, augmente l'activité antioxydante.³⁵

I-1-4-2-3- Activités anti-inflammatoires

Le pouvoir antiinflammatoire des lignanes a été mis en exergue dans de nombreux travaux. On peut citer le travail réalisé par Calixto et al.³⁶ qui met en évidence l'activité anti inflammatoire des lignanes suivants : phyltetraline, nirtetraline et niranthine, isolés de *Phyllanthus amarus*. Une autre investigation³⁷ menée sur l'extrait acétate d'éthyles des racines de *Tripterygium wilfordii* Hook F. (Celastraceae), plante utilisée en médecine traditionnelle chinoise pour ses propriétés antiinflammatoires, a conduit à l'isolement des lignanes de types monofuranique et furofuranique, en l'occurrence le tripterygiol et le syringaresinol.

Les lignanes présentent aussi des activités antivirale, bactéricide et antifongique. En plus, ils agissent contre le lupus, le diabète et diminuent les taux élevés de cholestérol.³⁸

Etude chimique de *Frankenia thymifolia* Desf.

I-2-1- Description botanique

I-2-1-1- Caractéristique botanique de l'espèce *Frankenia thymifolia* Desf.

Le genre *Frankenia* représente à lui tout seul toute la famille Frankeniaceae. Cette dernière comprend une quarantaine d'espèces, dont douze sont représentées en Afrique du Nord et cinq au Sahara. Elles sont généralement des plantes de sol salé.³⁹

Le genre *Frankenia* est constitué de plantes vivaces herbacées ou sous-arbrisseaux possédant des feuilles opposées sans stipules et soudées à la base, souvent éricoïdes, pourvues de bourgeons feuillés à leur aisselle. Elles possèdent des fleurs roses ou violacées contenant des calices de 4 à 5 pièces soudées, une corolle de 4 à 5 pièces libres, des pétales de longueurs ligulées et de 4 à 5 étamines. L'ovaire est généralement supère et l'uniloculaire est à graines nombreuses de style allongé. Le fruit est une capsule incluse dans le calice.⁴⁰ Ce sont des plantes communes des terrains salés des Hauts-Plateaux et du Sahara septentrional.

La détermination des espèces s'avère toujours délicate en raison de leur extrême variabilité.



Figure I-1 : Photographie de *Frankenia thymifolia*

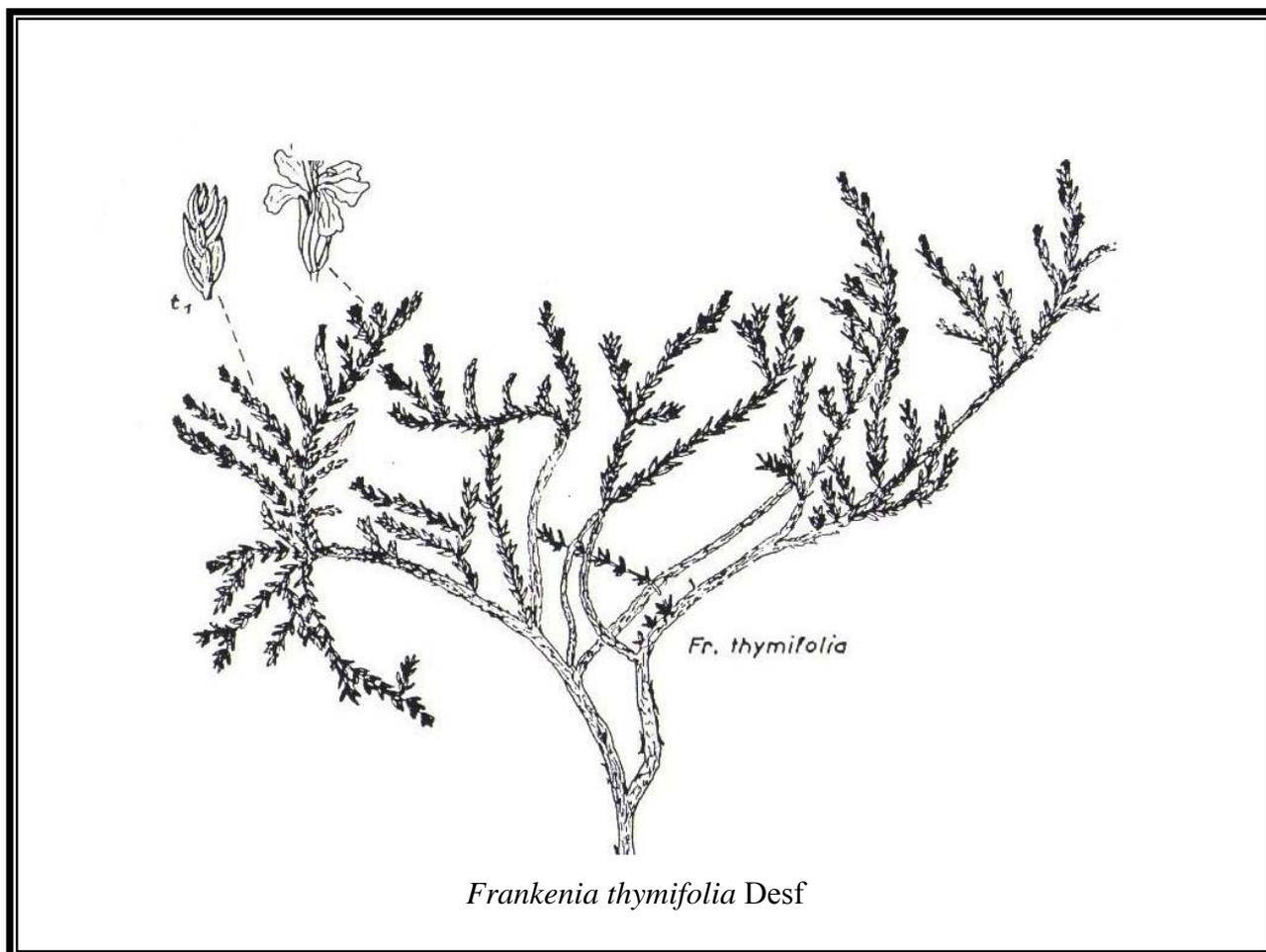


Figure I-2 : *Frankenia thymifolia* Desf. d'après Ozenda

I-2-1-2- Classification systématique

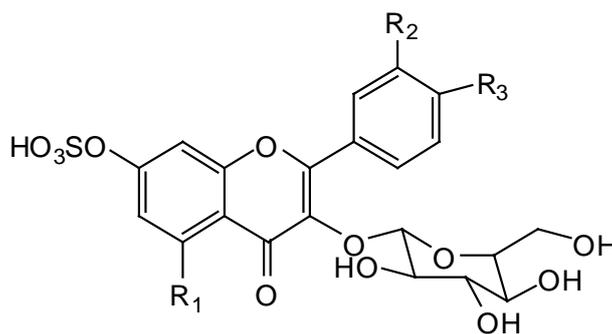
Règne	Plantae
Sous-règne	Tracheobionta
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Sous-classe	Dilleniidae
Ordre	Violales
Famille	Frankeniaceae
Genre	<i>Frankenia</i>
Espèce	<i>Frankenia thymifolia</i>

I-2-2- Métabolites secondaires isolés des plantes Frankeniaceae

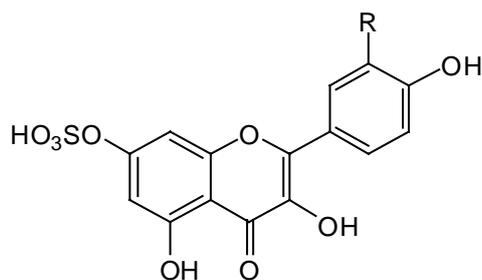
Une recherche bibliographique exhaustive réalisée sur les plantes de la famille Frankeniaceae, montre que cette dernière a été très peu étudiée chimiquement. Ce manque d'engouement à l'investigation chimique de ces plantes est probablement lié directement à leur inexploitation en médecine traditionnelle. En effet, la littérature ne rapporte aucun usage thérapeutique pour ces plantes.

Les investigations chimiques réalisées sur la famille montrent exclusivement la présence de flavonoïdes et de composés phénoliques sulfatés.

L'étude chimique des parties aériennes de *F. pulverulenta*, réalisée par Harborne et al.⁴¹, a permis d'isoler cinq flavones sulfates : 3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone, 3-*O*-β-D-Glucuronopyranoside, 7-*O*-sulfate (**1**); 3,4',5,7-tétrahydroxyflavone, 3-*O*-β-D-Glucuronopyranoside, 7-*O*-sulfate (**2**); 3,4',5,7-tétrahydroxy-3'-méthoxyflavone, 3-*O*-β-D-Glucuronopyranoside, 7-*O*-sulfate (**3**); 3,4',5,7-tétrahydroxyflavone, 7-*O*-sulfate (**4**); 3,4',5,7-tétrahydroxyflavone, 3'-méthoxy, 7-*O*-sulfate (**5**).

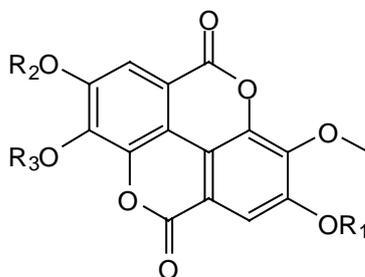


Composé	R ₁	R ₂	R ₃
1	OH	OH	OH
2	OH	OH	H
3	OH	OH	OMe

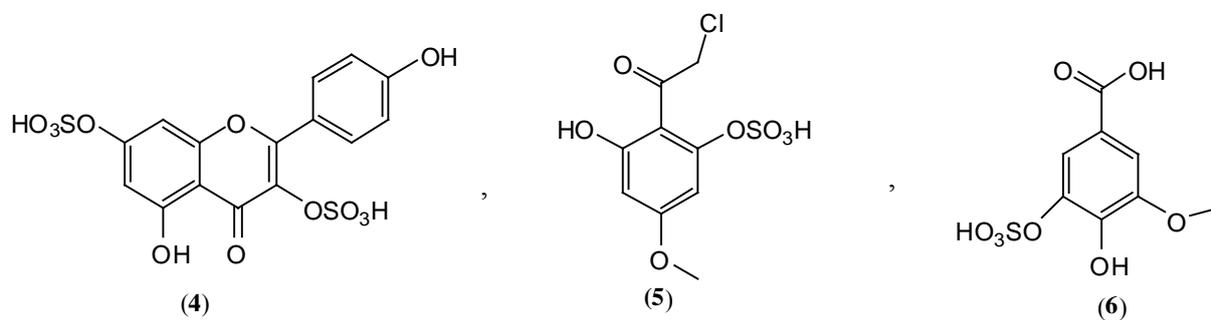


Composé	R
4	H
5	OMe

Une autre investigation phytochimique de *F. laevis*,^{42,43} a permis d'isoler six produits sulfatés. Il s'agit de : acide ellagique 3-méthoxy, 2-*O*-sulfate (**1**); acide ellagique 3-méthoxy, 7-*O*-sulfate (**2**); acide ellagique 3,8-diméthoxy, 2-*O*-sulfate (**3**); 3,4',5,7-tétrahydroxyflavone, 3,7-di-*O*-sulfate (**4**); 8-chloro-4'-méthoxy-2',6'-dihydroxyacétophénone, 2'-*O*-sulfate (**5**), et l'acide 4,5-dihydroxy-3-méthoxybenzoïque, 5-*O*-sulfate (**6**).



Composé	R ₁	R ₂	R ₃
1	SO ₃ H	H	H
2	H	Me	SO ₃ H
3	SO ₃ H	Me	SO ₃ H



Leurs structures ont été établies principalement par RMN et spectroscopie de masse.

Séparation et identification des composés de
***Frankenia thymifolia* Desf.**

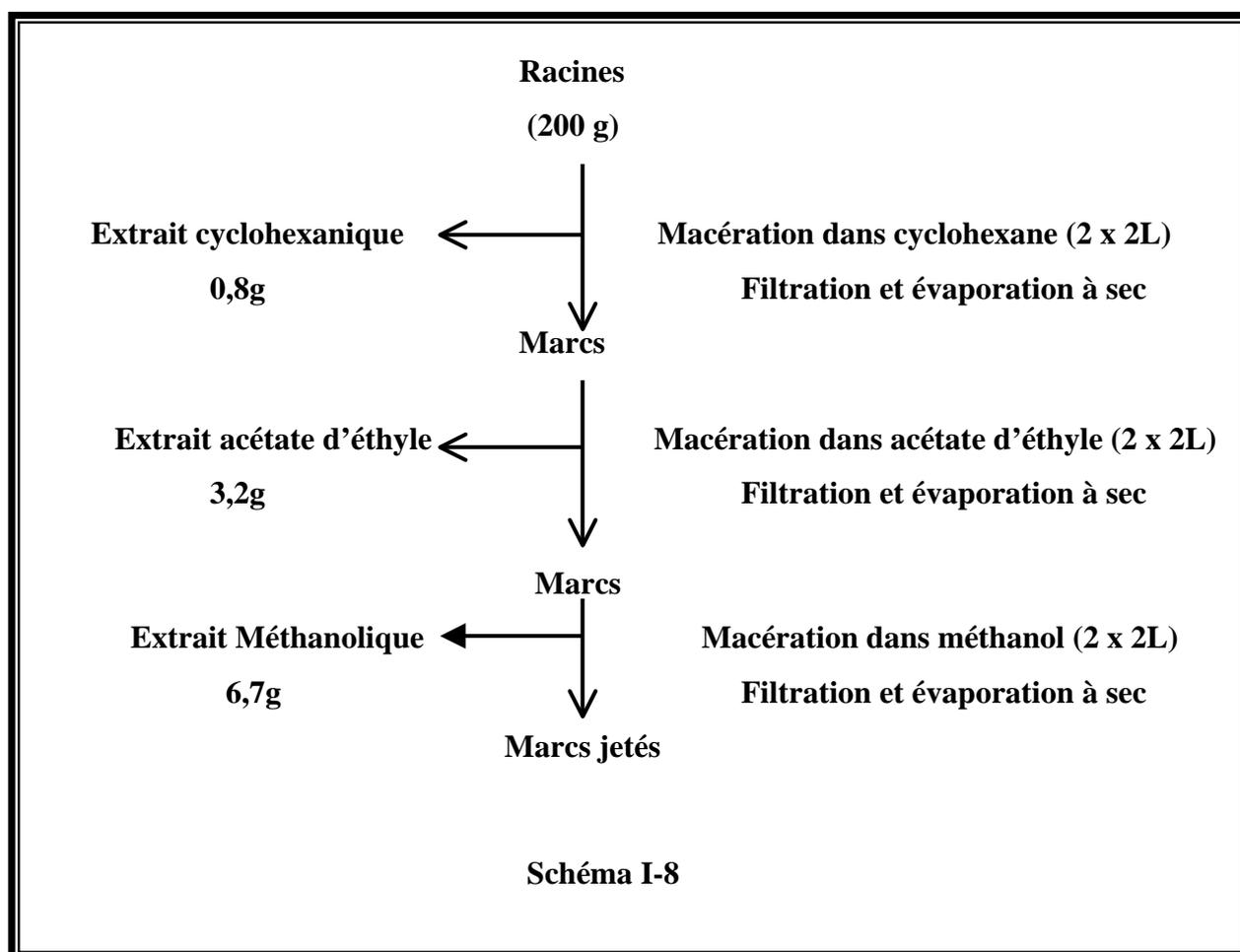
I-2-3- Récolte du matériel végétal

La plante *Frankenia thymifolia* a été récoltée en mai 2004, dans la région de Biskra. L'identification a été faite par le Professeur Bachir OUDJEHIIH du Département d'Agronomie de l'Université de Batna.

I-2-4- Extraction de *Frankenia thymifolia*

Les racines (200 g) de *Frankenia thymifolia* préalablement séchées et broyées, sont mises à macérer dans le cyclohexane (2 x 2L) pendant 4 jours. La filtration et l'évaporation à sec du solvant a permis d'obtenir 0,8 g de l'extrait cyclohexanique. Le résidu est ensuite mis à macérer dans l'acétate d'éthyle (2 x 2L). Après filtration et évaporation du solvant, 3,2 g de l'extrait acétate d'éthyle ont été obtenus. Les marcs sont mis à nouveau à macérer dans le méthanol (2x 2L) pendant deux jours. La filtration et l'évaporation totale du solvant ont donné 6,7 g de l'extrait méthanolique.

Le protocole d'extraction est résumé dans le schéma I-8.



I-2-5- Fractionnement de l'extrait acétate d'éthyle des racines

Notre choix d'étudier chimiquement les racines, est le fruit d'une analyse chromatographique (C.C.M) qui montre une plus grande richesse en métabolites secondaires comparativement aux parties aériennes. L'extrait acétate d'éthyle apparait également le plus intéressant du point de vue investigation chimique. Ainsi, 2g de cet extrait ont été chromatographiés sur une colonne de gel de silice. 350 fractions de 50 ml ont été collectées.

Leur examen en chromatographie sur couche mince aux longueurs d'ondes 254 et 366 nm puis révélation à la vanilline sulfurique et chauffage à 100°C, a permis de rassembler des fractions présentant la même constitution. Ce fractionnement a permis de recueillir 13 sous-fractions.

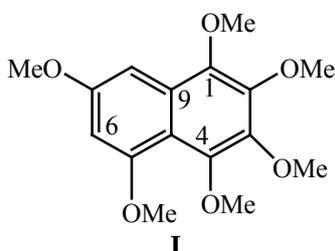
Les sous-fractions 1 et 2 (50 mg) contenant les mêmes produits majoritaires au vu de l'analyse CCM, ont été rassemblées puis soumises à une chromatographie sur colonne de gel de silice. L'élution menée au moyen d'un mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle à différents gradients, a abouti à l'isolement à l'état pur des composés **I** et **II**.

Les sous-fractions 7 et 8 (40 mg) réunies et présentant en CCM une tâche majoritaire visible en UV (254 et 366 nm), sont également soumises à une chromatographie sur colonne de gel de silice. L'élution menée au moyen d'un mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle à différents gradients, a permis d'obtenir le composé **III**.

La recrystallisation dans le méthanol de la sous-fraction 11 (60 mg) qui montre en CCM une tache majoritaire visible à 254 et 366 nm, a conduit à l'isolement du composé **IV**.

I-2-6- Détermination structurale des composés isolés

I-2-6-1- Identification du composé I



Le composé **I** a été obtenu sous forme d'une huile incolore. Le spectre de masse ESI enregistré en mode positif, montre un ion pseudo-moléculaire m/z 331 $[M + Na]^+$, soit une masse moléculaire égale à 308 uma correspondant à une formule en $C_{16}H_{20}O_6$.

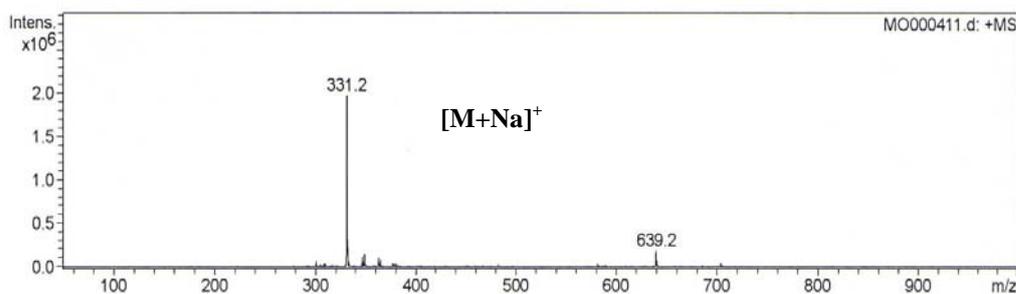


Figure I-3 : Spectre de masse du composé I

Le spectre RMN ^1H enregistré à 500 MHz dans le chloroforme deutéré, présente :

- Deux signaux doublets résonant à 6,47 et 6,99 ppm ($J = 2,3$ Hz) et s'intégrant chacun pour un proton, caractéristiques de deux protons aromatiques. La constante de couplage égale à 2,3 Hz indique qu'ils sont situés en position méta.
- Six signaux singlets s'intégrant chacun pour 3 protons à 3,87, 3,91, 3,96, 3,97, 3,98 et 4,03 ppm, correspondant à six groupements méthoxyles.

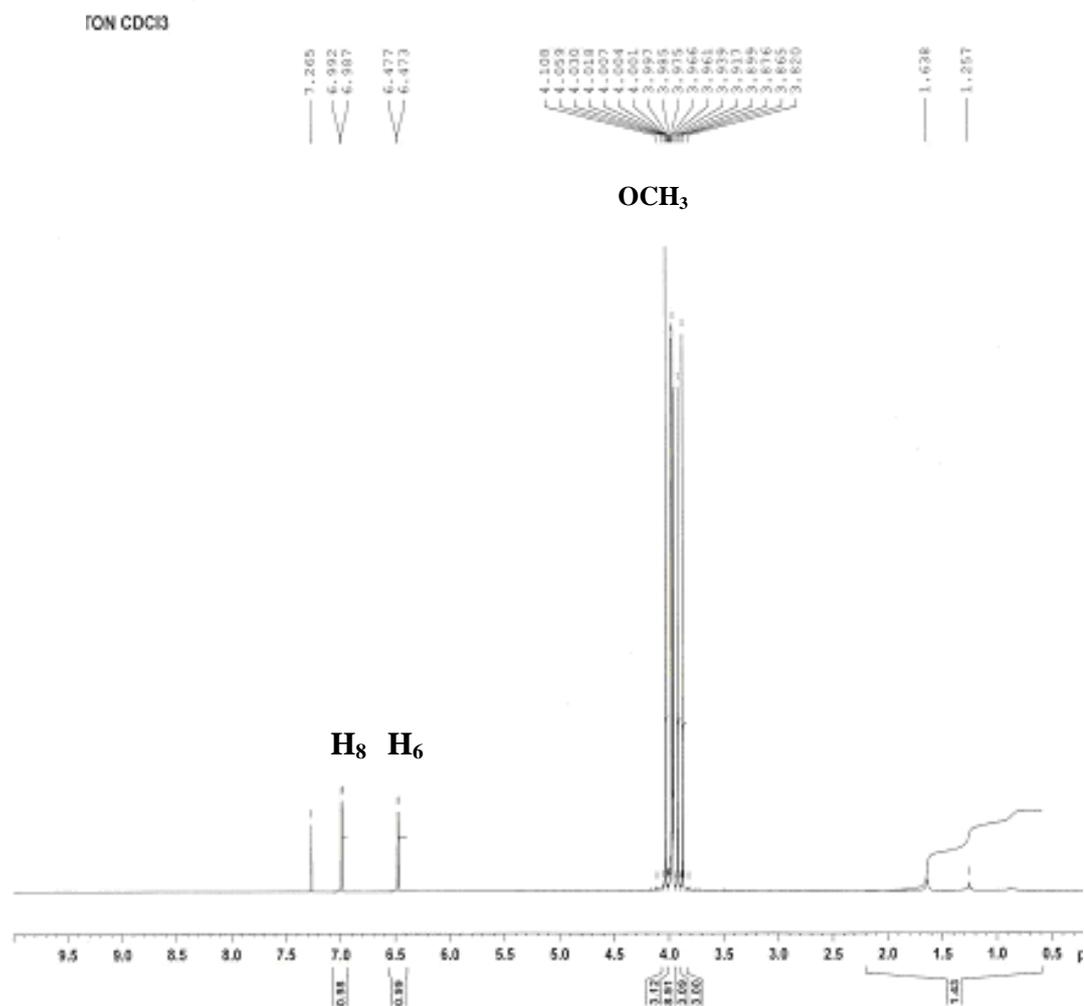


Figure I-4 : Spectre RMN ^1H du composé I

Le spectre RMN ^{13}C (J modulé) montre les signaux de 16 atomes de carbone constitués de :

- Deux C-H aromatiques résonant à 92,1 et 98,4 ppm
- Six carbones méthoxyliques à 55,3, 56,1, 61,1, 61,3, 61,8 et 62,1 ppm
- Huit carbones quaternaires aromatiques à 113,3, 128,4, 143,0, 143,7, 145,3, 145,9, 157,3 et 157,7 ppm

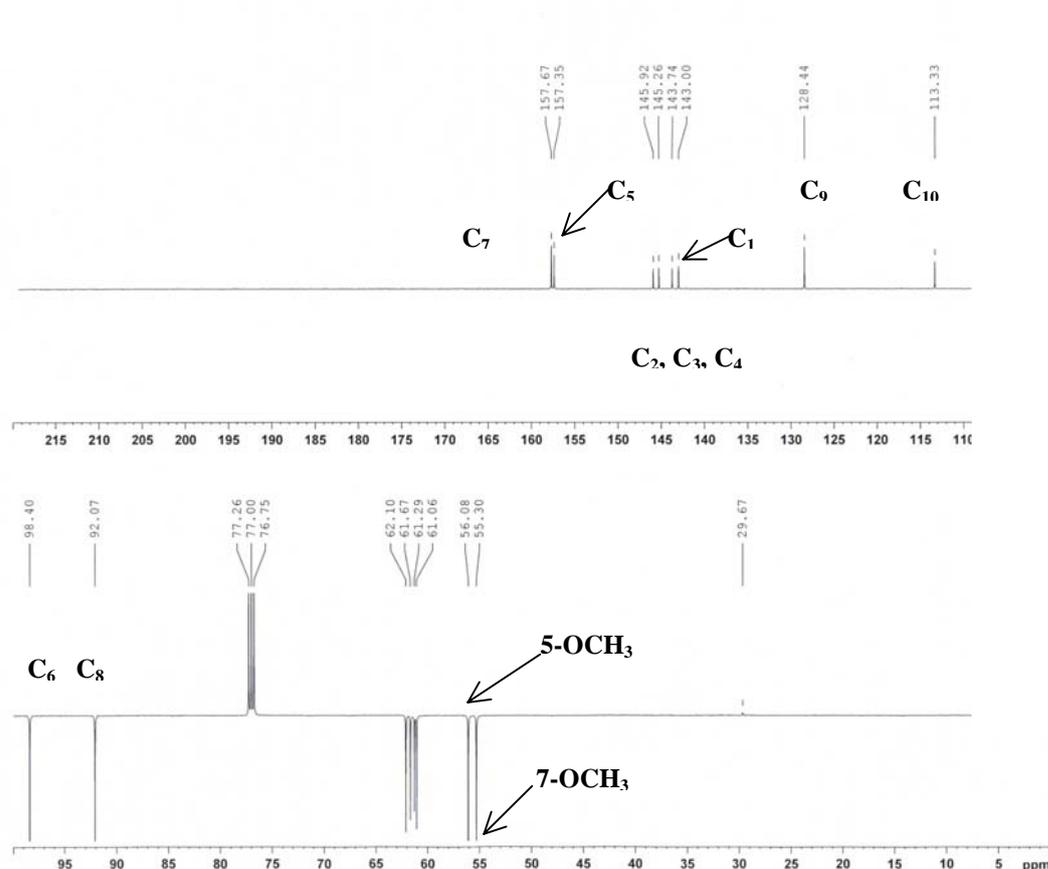
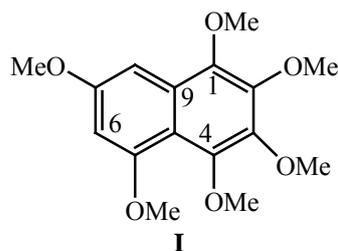


Figure I-5 : Spectre RMN ^{13}C du composé I

Sur la base de ces données, on peut légitimement déduire que le composé **I** est à squelette naphthalène substitué par six groupements méthoxyles en C-1, C-2, C-3, C-4, C-5 et C-7. Il s'agit du composé : 1,2,3,4,5,7-hexaméthoxynaphthalène. C'est la première fois que ce composé est signalé comme un produit naturel.⁴⁴

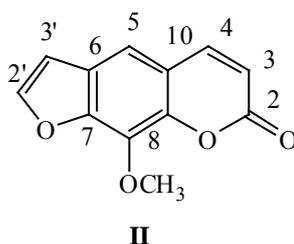


Les valeurs des déplacements chimiques des protons et carbones sont regroupées dans le tableau I-1.

Tableau I-1 : Déplacements chimiques des protons et carbones du composé **I**

N°	δ_C (ppm)	δ_H (ppm)	J (Hz)
1	143,0	-	-
2,3,4	145,9	-	-
2,3,4	145,3	-	-
2,3,4	143,7	-	-
5	157,4	-	-
6	98,4	6,47 d	2,3
7	157,7	-	-
8	92,1	6,99 d	2,3
9	128,4	-	-
10	113,3	-	-
OCH ₃ (C7)	55,3	3,92	-
OCH ₃ (C5)	56,1	3,96	-
OCH ₃	61,1	3,97	-
OCH ₃	61,3	3,98	-
OCH ₃	61,7	4,03	-
OCH ₃	62,1	3,87	-

I-2-6-2- Identification du composé **II**



Le composé **II** a été obtenu sous forme d'une poudre blanche avec un point de fusion égal à 145°C.

Le spectre de masse ESI enregistré en mode positif montre un ion pseudo-moléculaire égal à m/z 239 $[M+Na]^+$, soit une masse moléculaire de 216 uma correspondant à la formule brute $C_{12}H_8O_4$.

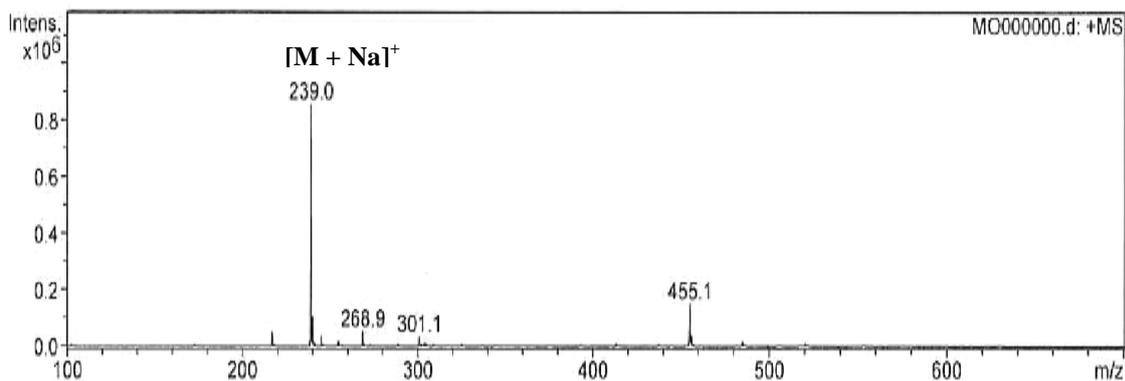


Figure I-6 : Spectre de masse du composé II

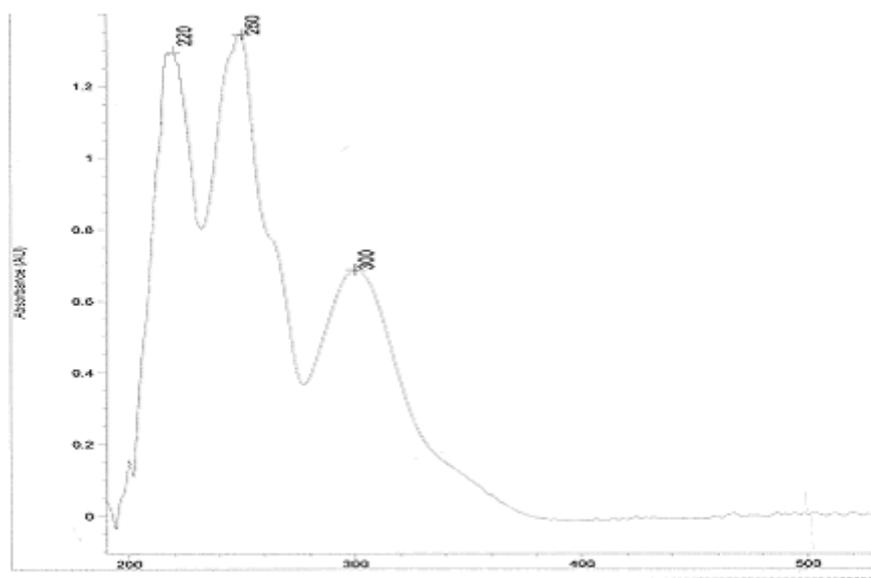


Figure I-7 : spectre UV du composé II

Le spectre d'absorption UV, enregistré dans le méthanol, indique les bandes d'absorption maximales à 300, 250 et 220 nm, caractéristiques d'un noyau coumarinique.⁴⁵

Le spectre IR montre notamment des bandes d'absorption à 1705 cm^{-1} (groupement carbonyle) et 1618 cm^{-1} (cycle aromatique).

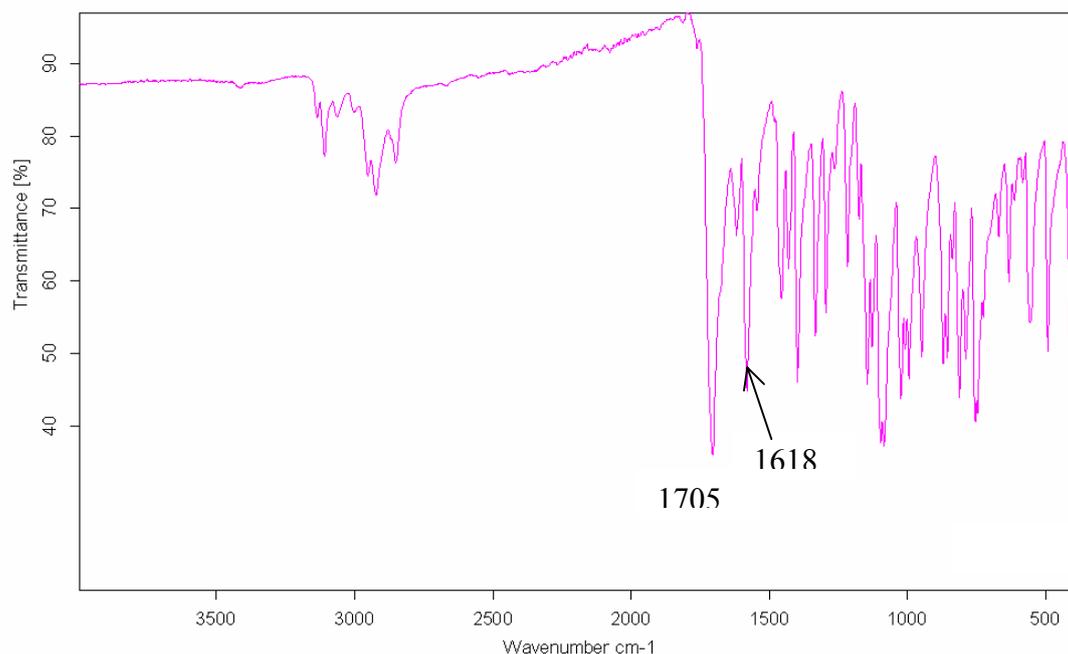


Figure I-8 : Spectre IR du composé II

Le spectre RMN ^1H à 500 MHz de ce composé, enregistré dans le chloroforme deutéré, montre les signaux suivants :

- Un singulet à 4,29 ppm s'intégrant pour trois protons, caractéristiques d'un groupement méthoxyle.
- Deux doublets à 6,38 et 7,77 ppm s'intégrant chacun pour un proton. La constante de couplage $J = 9,5\text{ Hz}$ laisse suggérer qu'ils constituent les signaux des protons H-3 et H-4 d'un squelette coumarinique.²⁶
- Deux doublets à 6,81 et 7,68 ppm ($J = 2,4\text{ Hz}$) s'intégrant pour un proton chacun, caractéristiques de protons aromatiques. On peut déduire, au regard de la constante de couplage, que ces derniers représentent les protons H-2' et H-3' d'un noyau furane. Ceci nous autorise à suggérer que le composé **II** est à squelette furanocoumarinique.

L'ensemble de ces données RMN ^1H comparées à celles proposées par la littérature, nous orientent vers deux structures à squelette furanocoumarinique correspondant à deux composés communément appelés Bergaptène et Xanthotoxine⁴⁵. Le premier composé est largement distribué chez les familles Rutaceae et Umbelliferae.

Le signal singulet résonant à 7,35 ppm s'intégrant pour un proton, est attribuable au proton H-5 de la Xanthotoxine. Le signal singulet du proton H-8 du Bergaptene étant observé à 7,12 ppm.⁴⁶

Cette analyse conjuguée à celle de la spectrométrie de masse et par comparaison aux données de la littérature, permet d'identifier le composé **II** à la Xanthotoxine.

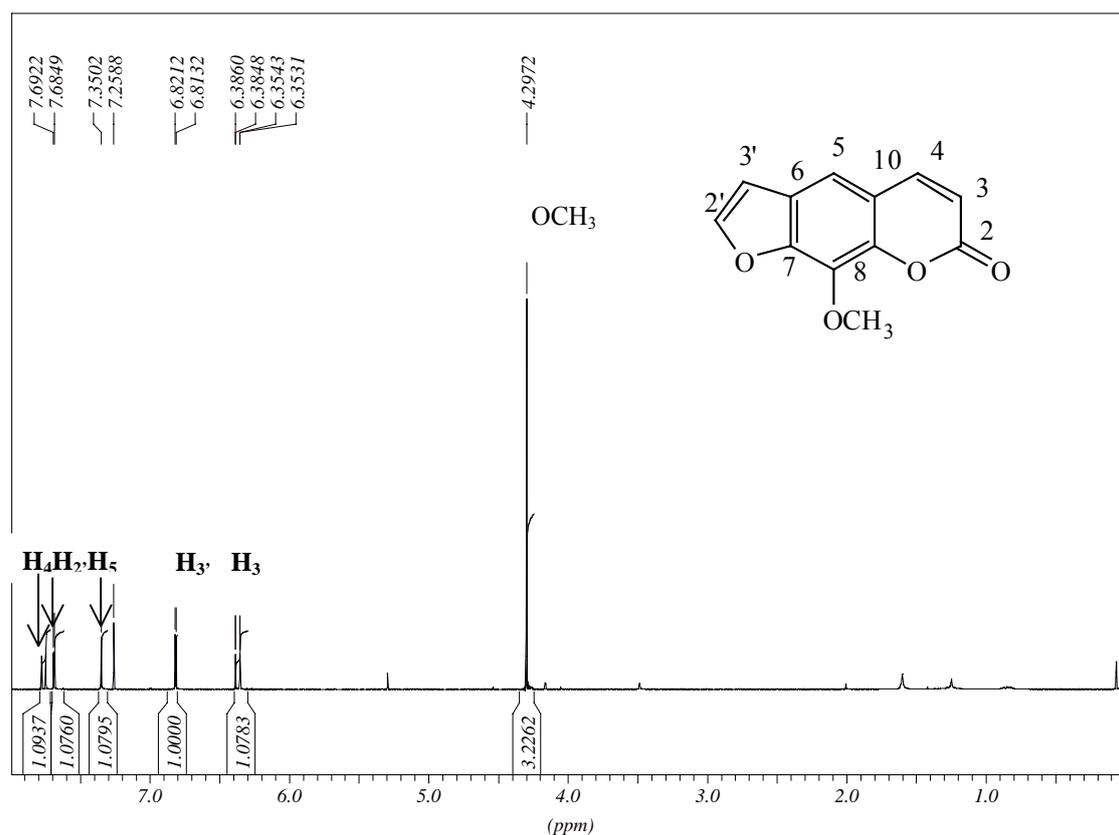


Figure I-9 : Spectre RMN ¹H du composé II

Le spectre RMN ¹³C en apporte la confirmation. En effet, il montre la présence de 12 atomes de carbone constitués de :

- Un groupement méthoxyle résonant à 61,3 ppm.
- Un carbonyle à 160,45 ppm typique d'un système lactonique.
- Deux carbones furaniques à 106,7 et 146,6 ppm.
- Six carbones aromatiques et deux éthyléniques.

Ces données sont en parfait accord avec celles de la littérature.⁴⁶

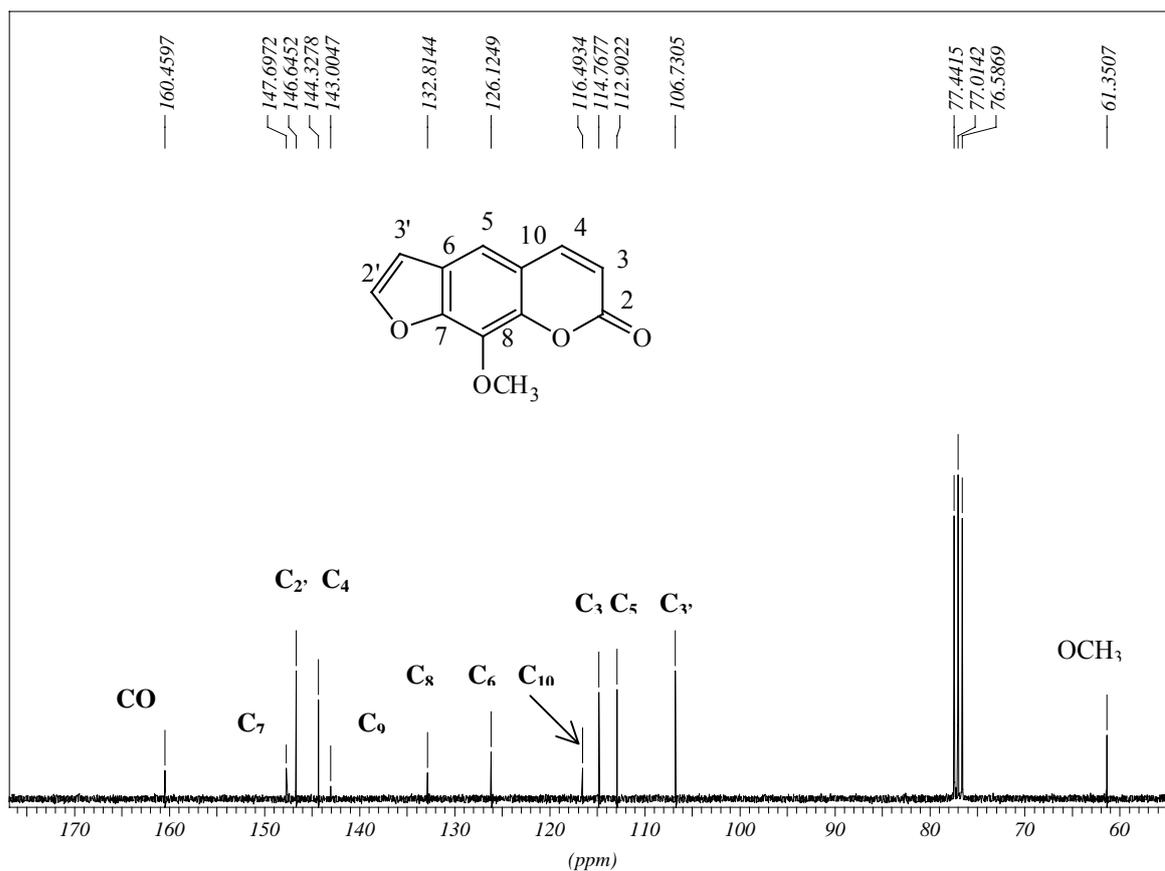


Figure I-10 : Spectre ^{13}C du composé II

Les expériences de corrélation carbone-proton HMBC (figure I-12) et HSQC (figure I-13) confirment également la structure proposée pour le composé II.

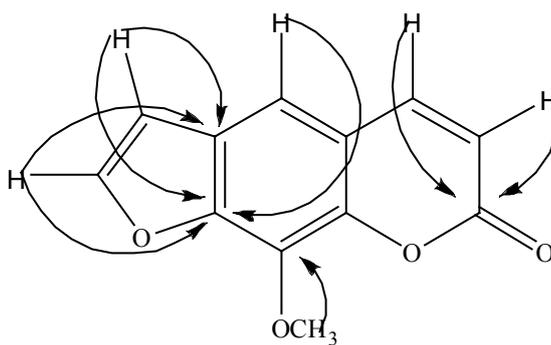


Figure I-11 : Corrélations pertinentes observées en HMBC

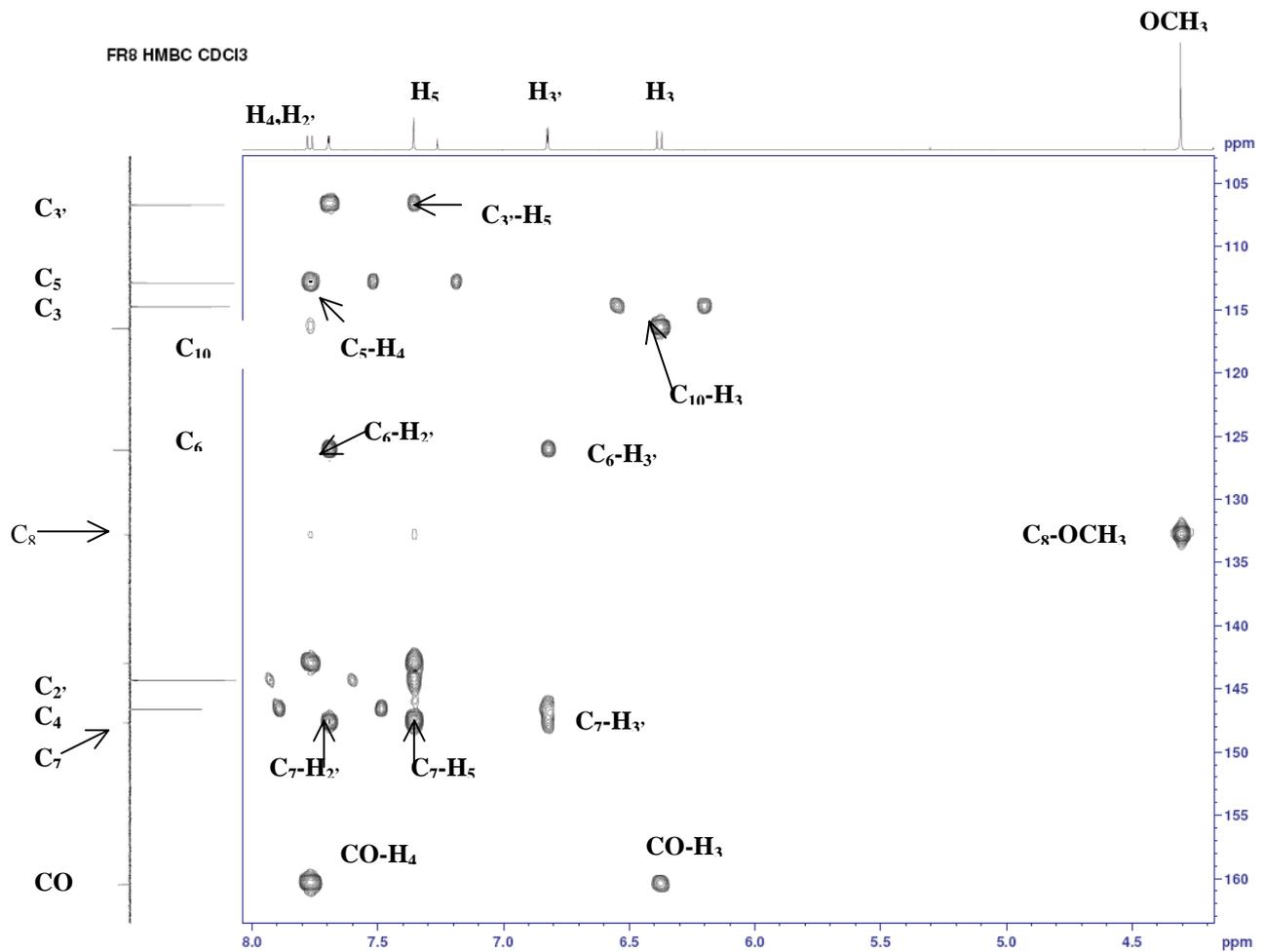


Figure I-12 : Spectre HMBC du composé II

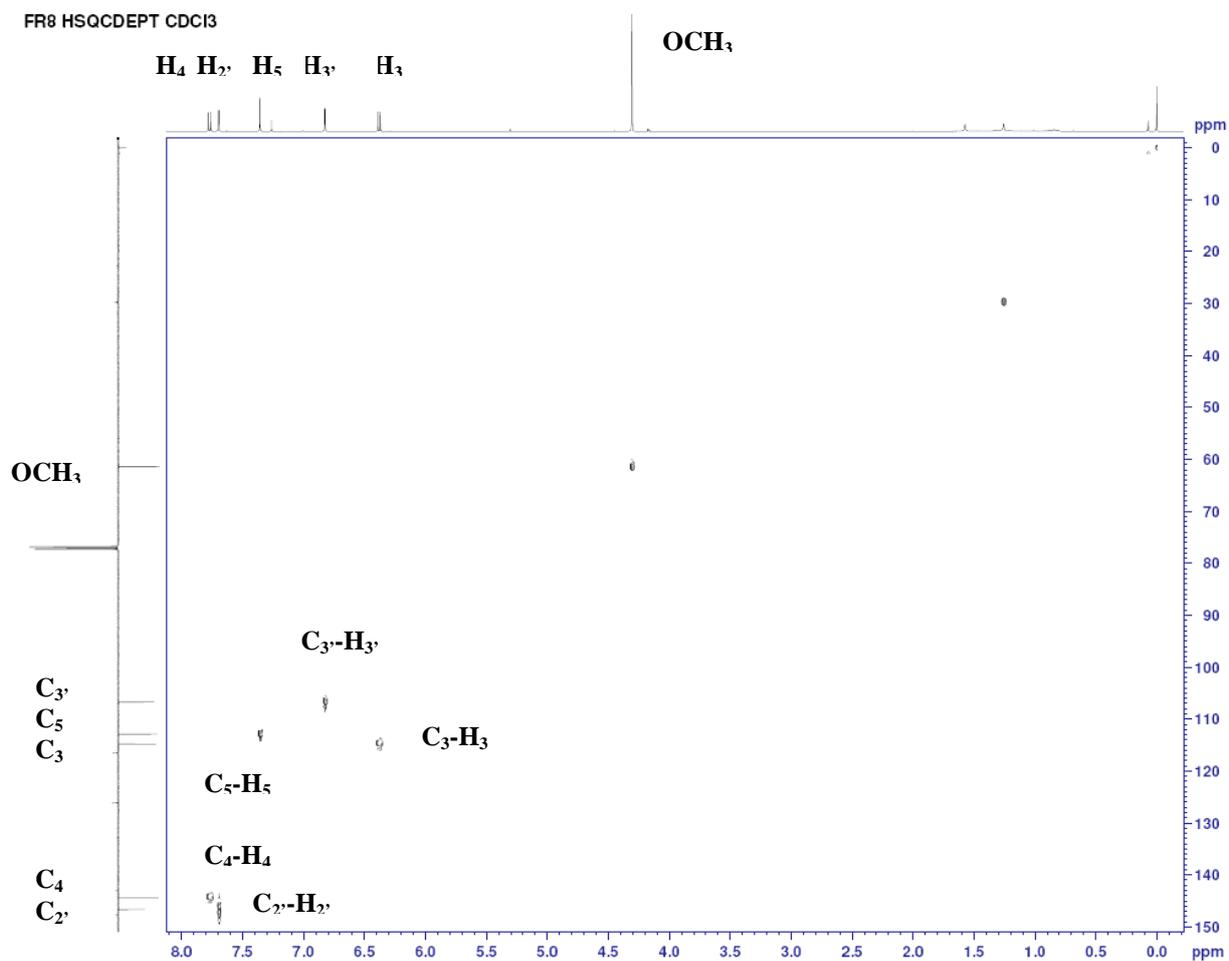
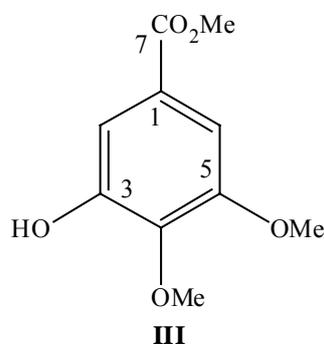


Figure I-13 : Spectre HSQC du composé II

Le tableau I-2 suivant regroupe les déplacements chimiques des protons et carbones du composé II.

Tableau I-2 : Déplacements chimiques des protons et carbones du composé **II**

N	δ_C (ppm)	δ_H (ppm)	J (Hz)
2	160,5	-	-
3	114,8	6,37 d	9,5
4	144,3	7,77 d	9,5
5	112,9	7,36 s	-
6	126,1	-	-
7	147,7	-	-
8	132,8	-	-
9	143,0	-	-
10	116,5	-	-
2'	146,6	7,7	2,4
3'	106,7	6,83	2,4
OCH ₃	61,4	4,29	-

I-2-6-3- Identification du produit III

Le spectre de masse ESI du composé **III**, obtenu sous forme de poudre blanche, montre respectivement en modes positif et négatif des ions pseudo-moléculaires m/z 235 $[M+ Na]^+$ et 211 $[M-H]^-$, soit une masse moléculaire égale à 212 uma correspondant à une formule brute en $C_{10}H_{12}O_5$.

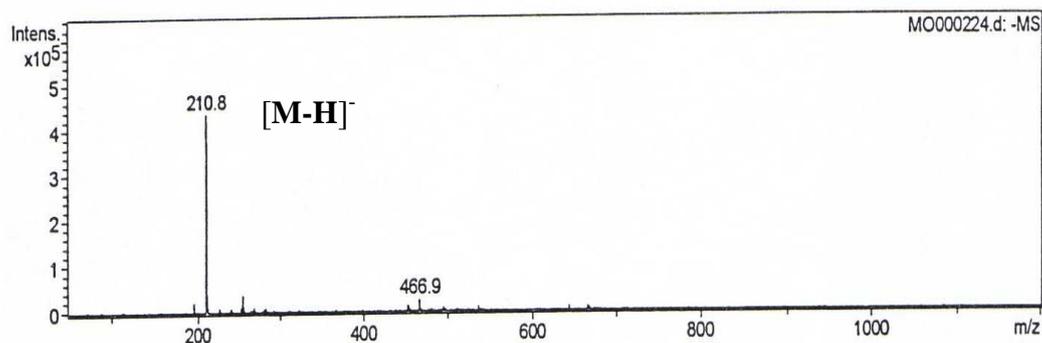


Figure I-14 : Spectre de masse ESI (mode négatif) du composé III

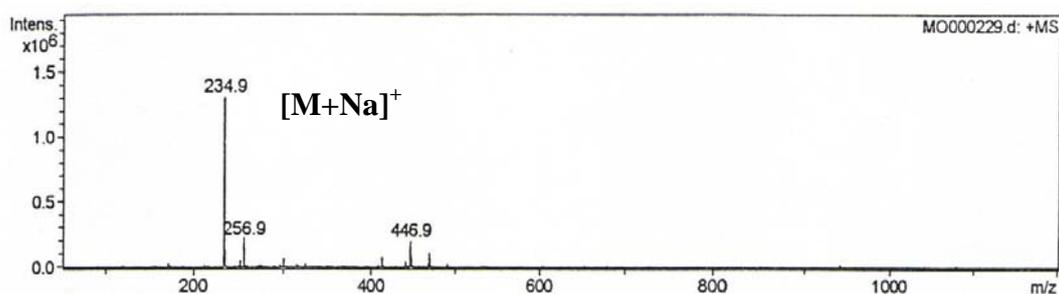


Figure I-15 : Spectre de masse ESI (mode positif) du composé III

Le spectre IR montre des bandes d'absorption à 1712 cm⁻¹ (ester conjugué), 1206 et 3410 cm⁻¹ (groupements OH aromatiques).

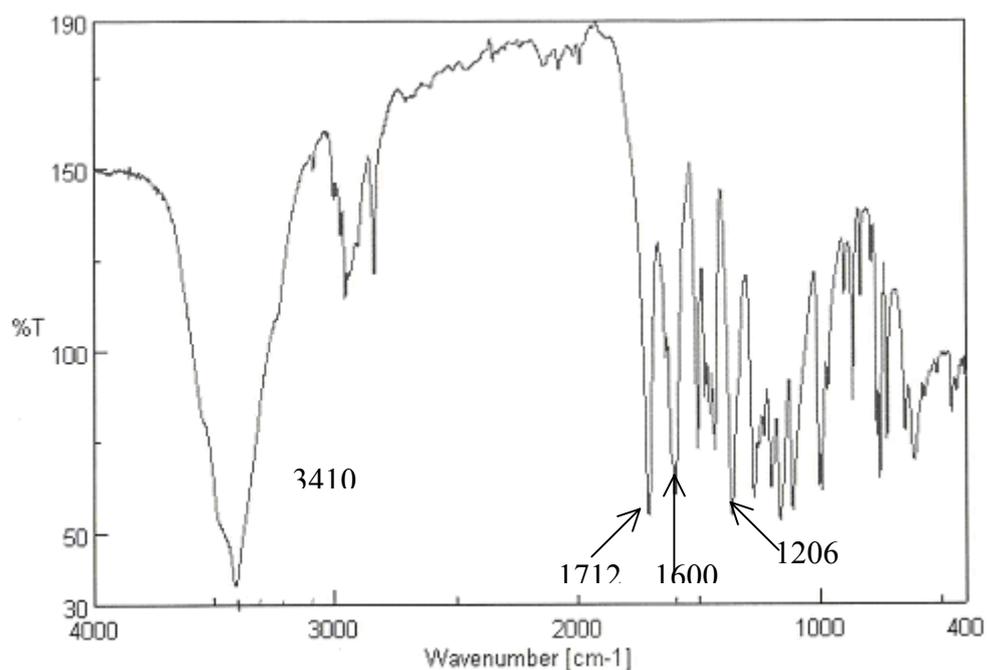


Figure I-16 : Spectre IR du composé III

Le spectre RMN ¹H, enregistré à 500 MHz, permet d'observer :

- Deux signaux doublets à 7,18 et 7,30 ppm ($J = 1,9$ Hz), correspondant à un couplage méta de deux protons aromatiques.
- Trois signaux singulets s'intégrant pour 3 protons chacun à 3,87, 3,89 et 3,93 ppm, caractéristiques de groupements OCH_3 .
- Un signal singulet résonant à 6,00 ppm et s'intégrant pour un proton, attribuable à un groupement OH.

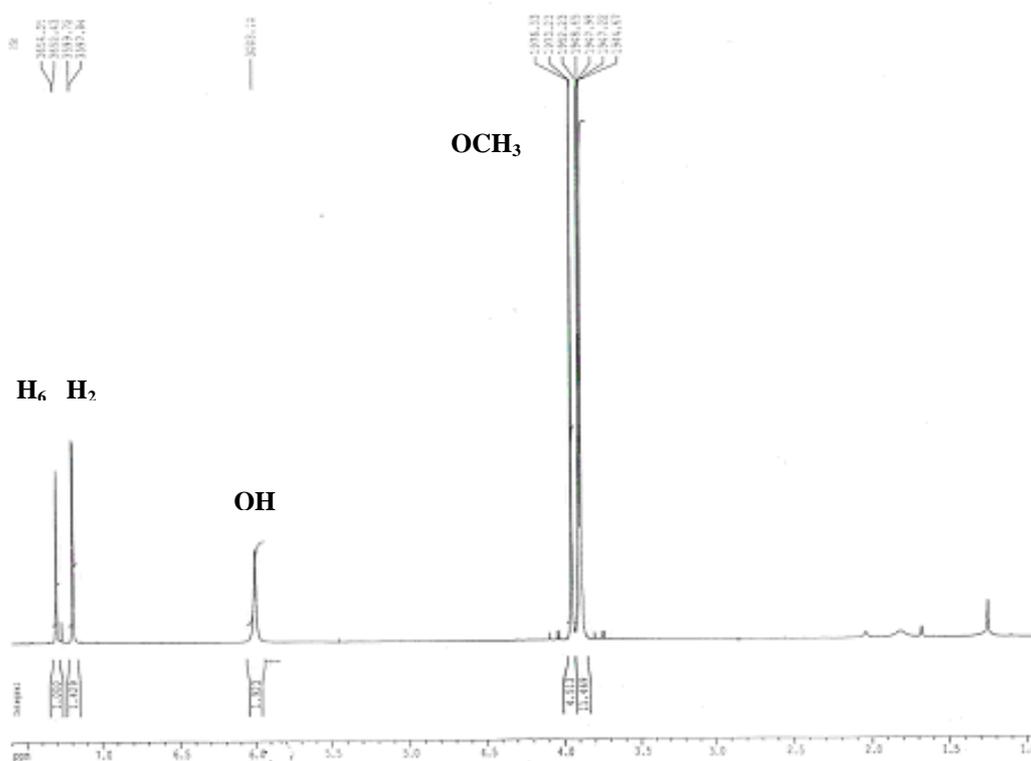


Figure I-17 : Spectre RMN ^1H (CDCl₃) du composé III

Le spectre RMN ^{13}C J -modulé (figure I-18) indique la présence de 10 atomes de carbone constitués de :

- Trois groupements méthoxyles à 52,2, 56,0 et 60,1 ppm.
- Deux méthynes aromatiques à 105,6 et 109,9 ppm.
- Quatre carbones aromatiques quaternaires à 125,6, 139,4, 149,0 et 151,9 ppm.
- Un carbonyle à 166,7 ppm.

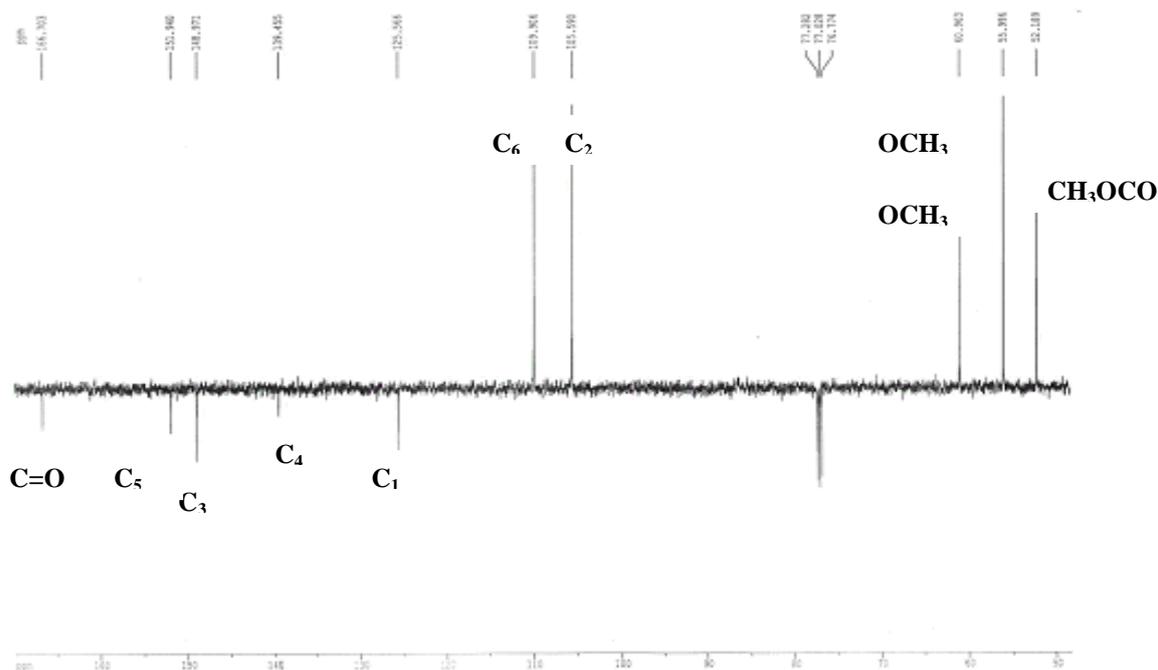
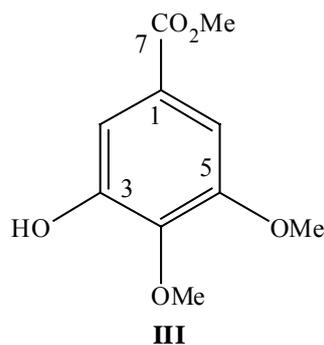


Figure I-18 : Spectre RMN¹³C (CDCl₃) du composé III

Toutes ces données laissent suggérer que le composé en question est constitué d'un noyau aromatique non symétrique 1,3,4,5-tétrasubstitué, possédant un ester méthylique, deux groupements méthoxyles et deux protons non équivalents.



Il s'agit du : 4,5-diméthoxy-3-hydroxybenzoate de méthyle. Ce composé est décrit pour la première fois en tant que produit naturel. Il a été antérieurement décrit comme intermédiaire de synthèse.⁴⁷

L'expérience de corrélation carbone-proton longue distance ou HMBC permet de confirmer la position des différents substituants (figure I-20)

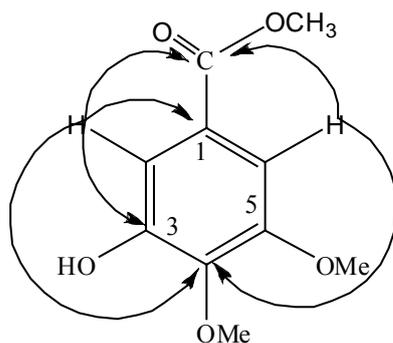


Figure I-19: Corrélations pertinentes observées en HMBC

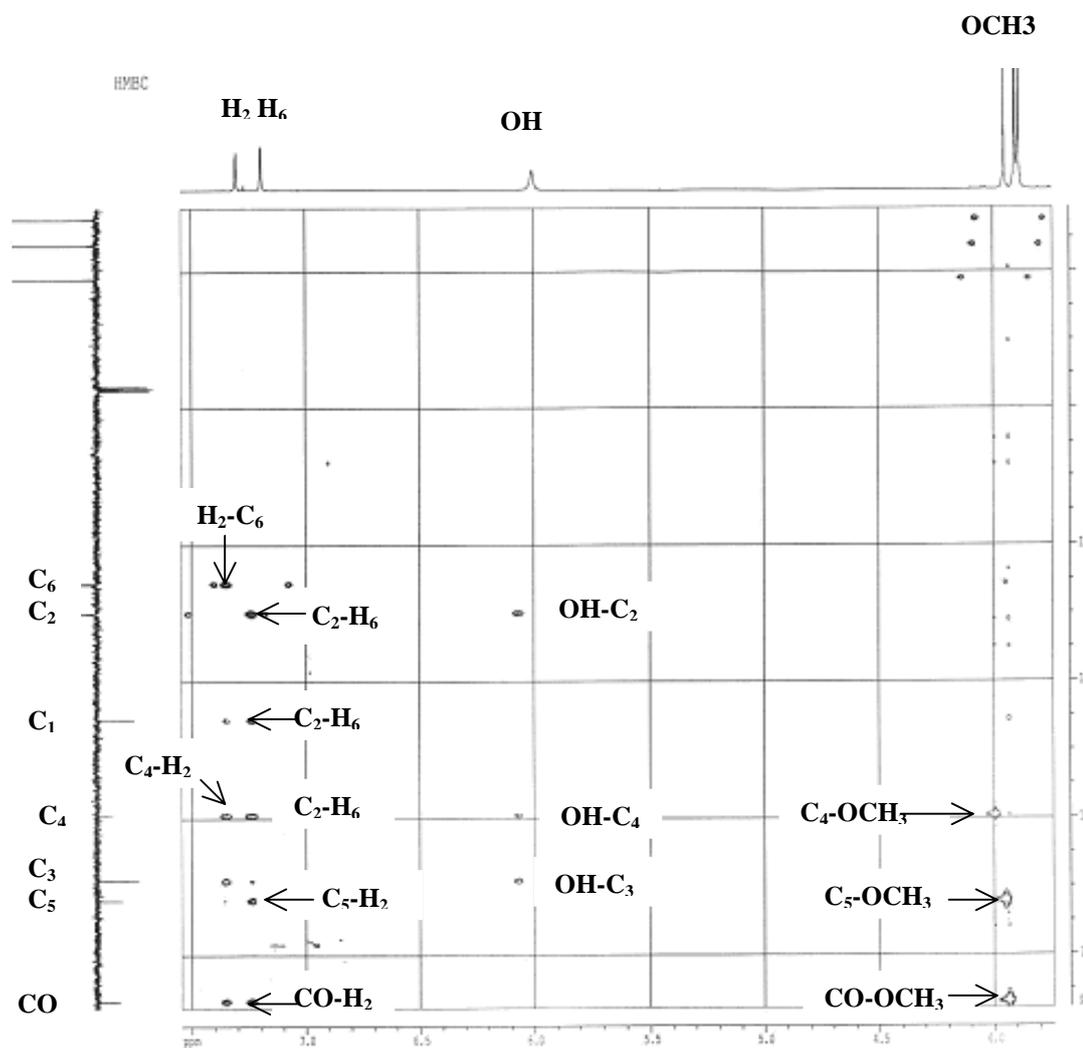
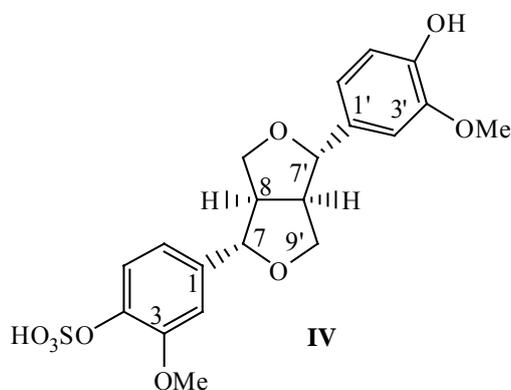


Figure I-20 : Spectre HMBC du composé III

Le tableau suivant récapitule les déplacements chimiques de tous les protons et carbones du composé III.

Tableau I-2 : Déplacements chimiques des protons et carbones du composé **III**

N	δ_C (ppm)	δ_H (ppm)	J (Hz)
1	125,6	-	-
2	109,9	7,18 d	1,9
5	151,9	-	-
4	139,5	-	-
3	148,9	-	-
6	105,6	7,30 d	1,9
7	166,7	-	-
OCH ₃	60,9	-	-
OCH ₃	56,0	-	-
COOCH ₃	52,2	-	-
OH	-	6,0 s	-

I-2-6-4- Identification du composé IV

Le composé **IV** a été obtenu sous forme de cristaux de couleur jaune pâle, et d'un point de fusion égal à 147 °C.

Le spectre de masse ESI, enregistré en mode négatif, montre un ion pseudomoléculaire m/z 437 $[M-H]^-$, soit une masse moléculaire égale à 438 uma.

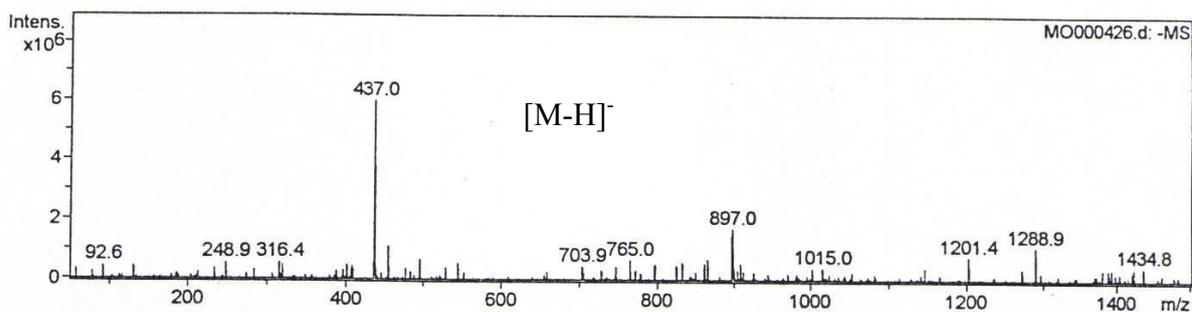


Figure I-21: Spectre de masse ESI (mode négatif) du composé IV

Le spectre MS/MS du pic pseudomoléculaire enregistré en mode négatif montre un fragment m/z 357 $[M-H-80]^-$, permettant de suggérer la présence d'un groupement sulfate et ainsi proposer pour ce composé une formule brute en $C_{20}H_{22}O_9S$.

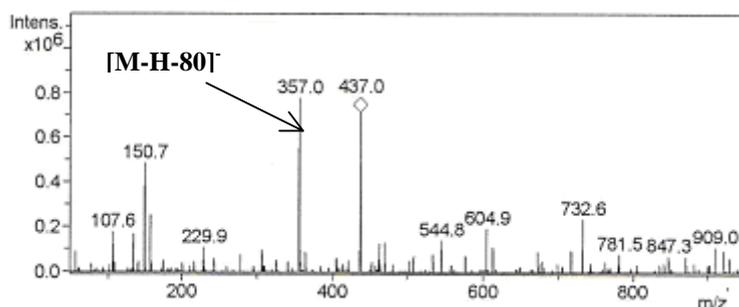


Figure I-22 : Spectre MS/MS du composé IV

Le spectre IR montre des bandes d'absorption à 3427 et 1630 cm^{-1} attribuables respectivement à un groupement hydroxyle et à un noyau aromatique.

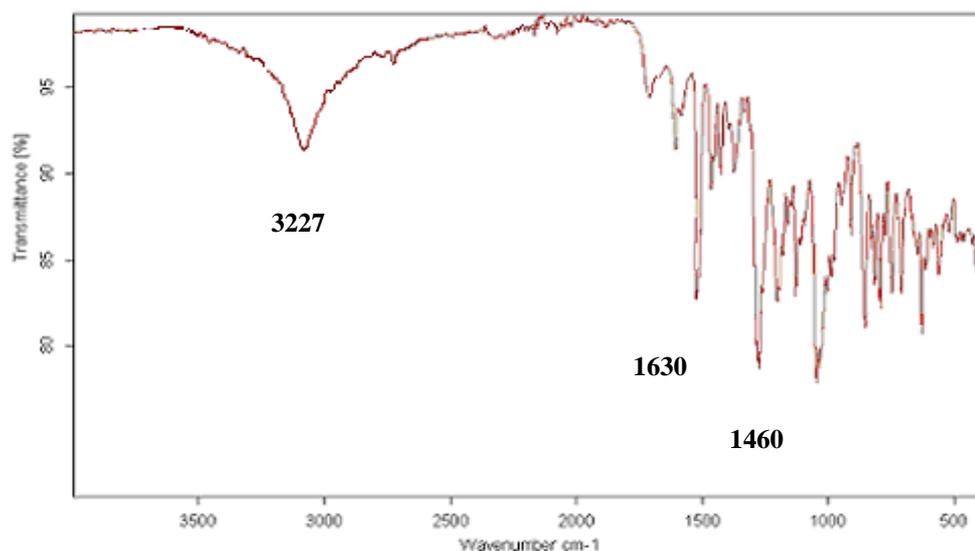
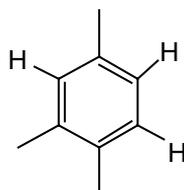


Figure I-23 : Spectre IR du composé IV

Le spectre RMN ^1H à 500 MHz de ce composé, enregistré dans le DMSO deutéré, montre la présence de :

- Un signal singulet à 8,9 ppm s'intégrant pour un proton, attribuable à un groupement OH.
- Deux signaux singulets à 3,76 et 3,74 ppm d'intégration 3H chacun, correspondant à deux groupements méthoxyles.
- Un signal doublet à 7,4 ppm s'intégrant pour un proton, caractéristique d'un proton aromatique. La constante de couplage égale à 8,3 Hz indique un couplage ortho.
- Un signal doublet s'intégrant pour un proton à 6,92 ppm ($J = 1,8$ Hz) caractéristique d'un proton aromatique. La valeur de 1,8 Hz indique un couplage méta.
- Un signal doublet dédoublé d'intégration 1H à 6,82 ppm ($J = 1,8$ et 8,3 Hz) attribuable à un proton aromatique. Ce dernier couple donc, au regard des valeurs des constantes de couplage, avec le proton résonant à 6,92 ppm (couplage méta) et le proton résonant à 7,4 ppm (couplage ortho).

Ceci montre que ces protons forment un noyau aromatique trisubstitué.



Les signaux également observés à 6,72 ppm (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,89 ppm (1H, d, $J = 1,5$ Hz) et enfin à 6,75 ppm (1H, dd, $J = 1,5$ et 8,1 Hz), attestent de la présence d'un second noyau aromatique trisubstitué identique au précédent du point de vue position des protons.

Le spectre RMN ^1H montre également la présence de :

- Deux signaux doublets d'intégration 1H chacun à 4,66 ppm ($J = 4,5$ Hz) et 4,6 ppm ($J = 4,72$ Hz) de protons oxygénés.
- Un signal sous forme de doublet de doublet de doublet d'intégration 2H résonant à 4,15 ppm ($J = 1,5$; 6,5 et 8,9 Hz).
- Deux signaux multiplets d'intégration 2 H chacun à 3,75 et 3,05 ppm.

L'ensemble de ces données (déplacements chimiques des différents protons et constantes de couplage) et la présence précédemment établie de deux noyaux aromatiques trisubstitués, nous orientent vers une molécule à squelette furanique nommé pinoresinol,⁴⁸ lignane antérieurement isolé de *Strophanthus gratus*.⁴⁹

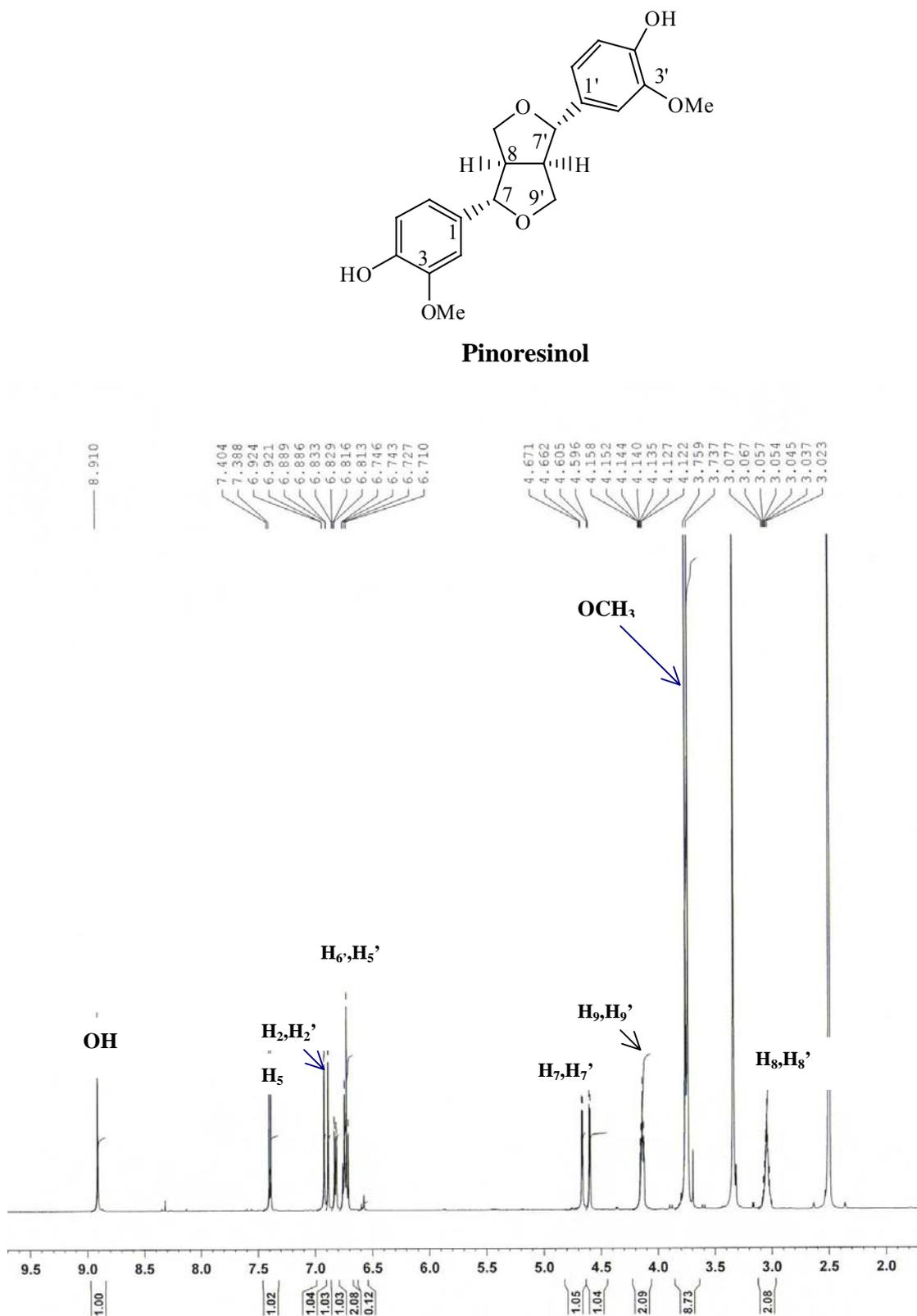


Figure I-24 : Spectre RMN ^1H (DMSO $_d_6$) du composé IV

L'expérience COSY H-H (figure I-26) permet de relier tous les protons à travers leurs taches de corrélations. Ainsi, la présence du système furanique est confirmée par les

corrélations observées entre les deux protons résonant à 3,05 ppm (H_8 et $H_{8'}$) et les protons à 3,75 ppm (H_9 et $H_{9'}$), 4,15 ppm (H_9 et $H_{9'}$), 4,6 ppm ($H_{7'}$) et 4,66 (H_7).

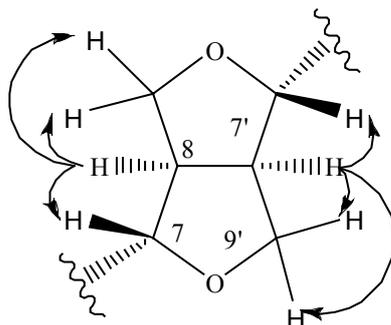


Figure I-25 : Pertinentes corrélations observées en COSY H-H

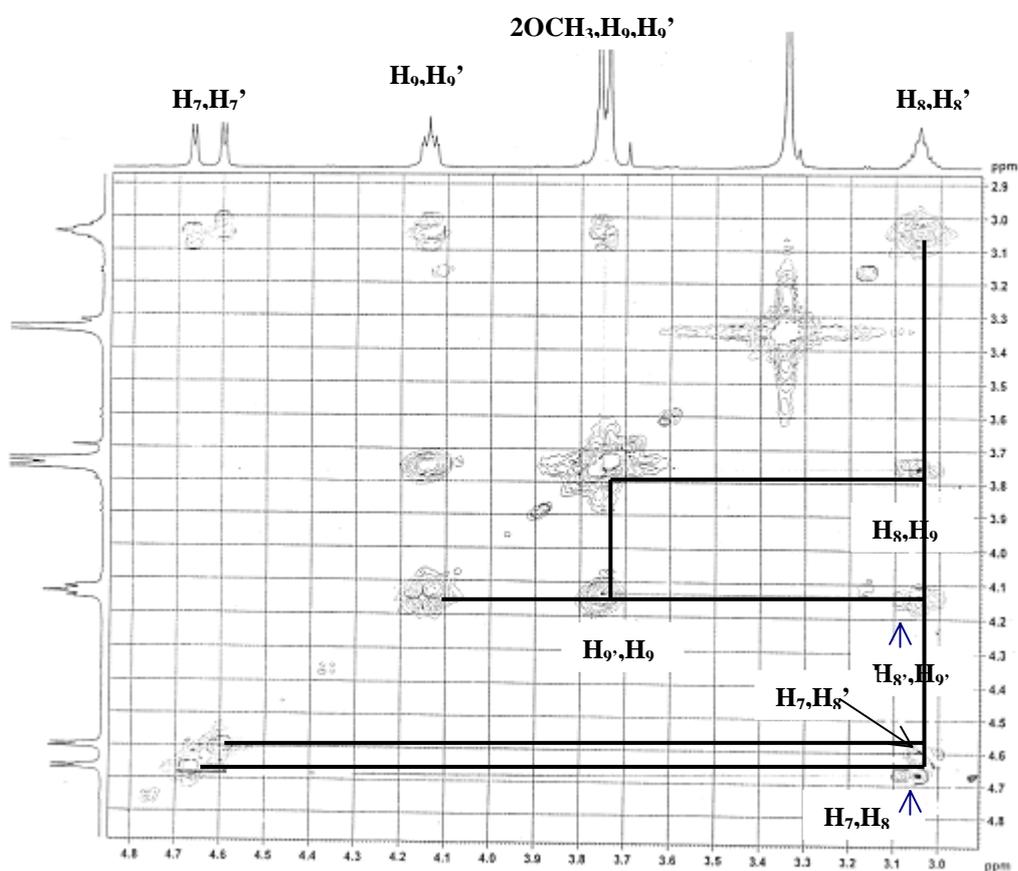


Figure I-26 : Spectre COSY H-H du composé IV

L'expérience de corrélation C-H longue distance ou HMBC qui montre d'une part, des corrélations entre les carbones aromatiques C_1 , C_2 et C_6 résonant respectivement à 136,6, 110,4, 117,5 ppm et le proton H_7 et des corrélations entre les carbones aromatiques C_1' , C_2' et C_6' résonant respectivement à 132,2, 110,4, 118,7 ppm et le proton $H_{7'}$ d'autre part, confirme que les deux noyaux aromatiques substituent chacun un noyau furane.

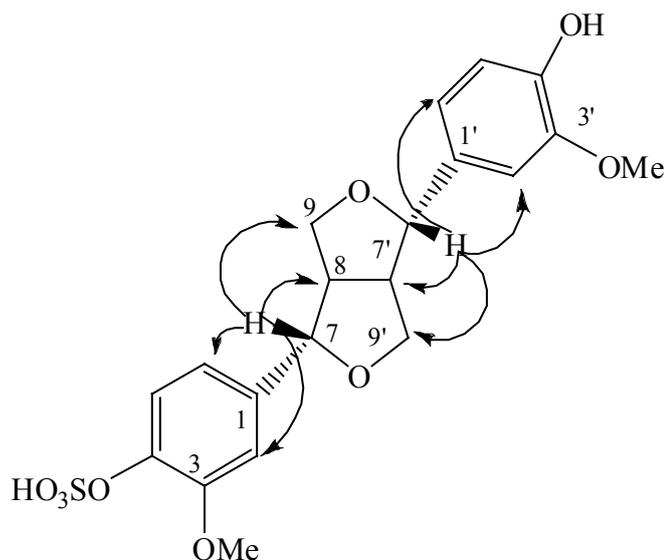


Figure I-27 : Corrélations pertinentes observées en HMBC

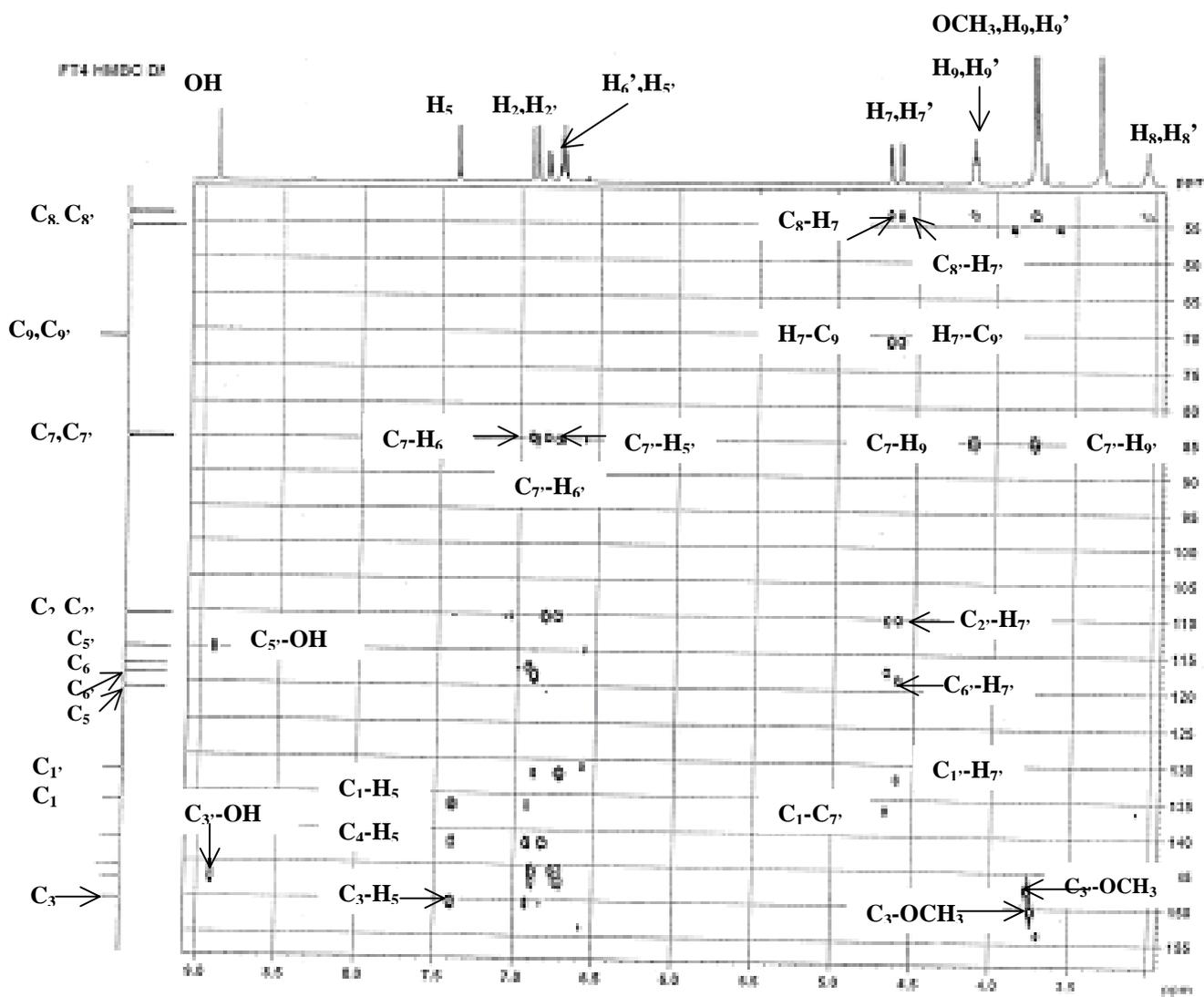


Figure I-28 : Spectre HMBC du composé IV

L'expérience HSQC permet de mettre en évidence les corrélations entre les protons et les carbones qui les portent (figure I-22).

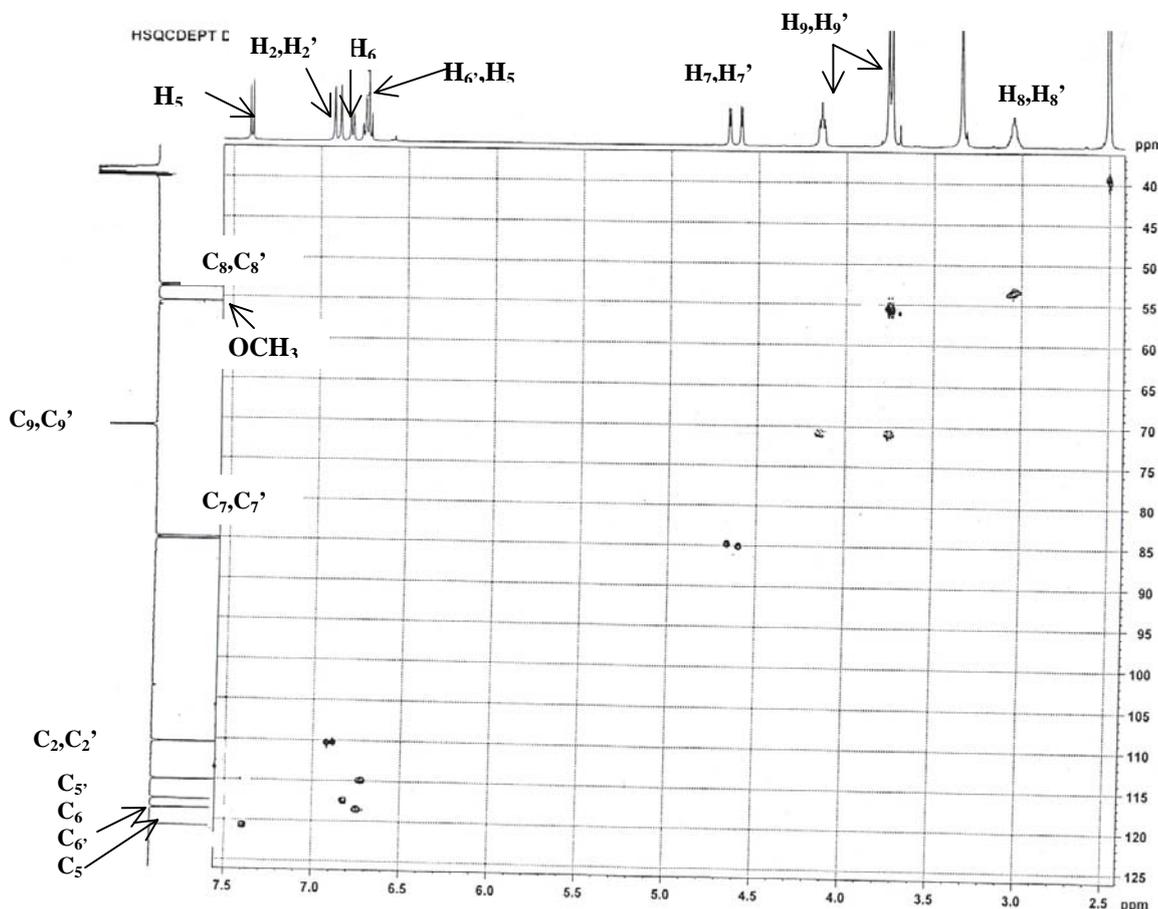


Figure I-29 : Spectre HSQC du produit IV

Toute cette analyse alliée aux déplacements chimiques des protons et carbones assignés par analyse conjointe des spectres RMN 1D et 2D, confirme bien que ce composé est un lignane à squelette pinorésinol pour être plus précis.^{48,49}

Cependant, la comparaison des déplacements chimiques des protons et carbones du composé **IV** à ceux des protons et carbones du pinorésinol, permet de relever des différences au niveau des protons H₅, ainsi que les carbones C₃, C₄ et C₅. Différences induites indiscutablement par la présence d'un groupement sulfate.

Il apparaît ainsi que le composé **IV** est le pinorésinol 4-sulfate original.

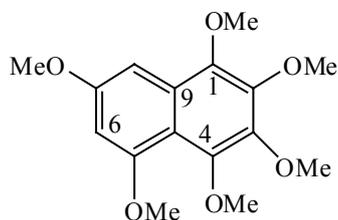
Le tableau suivant regroupe les déplacements chimiques des protons et carbones de ce composé.

Tableau I-4 : Déplacements chimiques des protons et carbones du composé **IV**

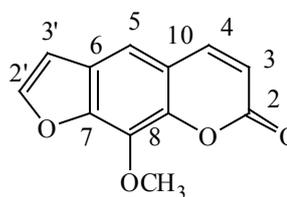
N	δ_C (ppm)	δ_H (ppm)	J (Hz)
1	136,6	-	-
2	110,4	6,92 d	1,8
3	150,5	-	-
4	141,9	-	-
5	120,8	7,4 d	8,3
6	117,5	6,82 dd	1,8 ; 8,3
7	84,9	4,66 d	4,5
8	53,5	3,05 m	-
9	71,0	4,15 ddd 3,75 m	2,5 ; 6,5 ; 8,9
1'	132,2	-	-
2'	110,3	6,89 d	1,5
3'	147,5	-	-
4'	145,9	-	-
5'	115,1	6,72 dd	8,1
6'	118,7	6,75 dd	1,5 ; 8,1
7'	85,2	4,6 d	4,7
8'	53,8	3,05	-
9'	71,0	4,15 ddd 3,75 m	2,5 ; 6,5 ; 8,9
OH	-	8,9 s	-
OCH ₃	55,7	3,74 s	-
OCH ₃ '	55,6	3,76 s	-

I-2-7- Conclusion

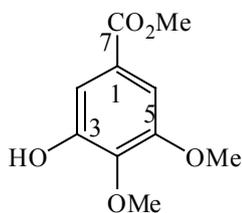
Ce travail consacré à l'étude chimique de *Frankenia thymifolia*, a permis d'isoler quatre produits naturels dont trois originaux, en l'occurrence un lignane sulfate et deux composés aromatiques. Leurs structures ont été établies par les méthodes spectroscopiques modernes d'analyse axées principalement sur la RMN multiimpulsionnelle et la spectrométrie de masse. Il a permis également de montrer, en complément des études réalisées antérieurement sur *F. pulverulenta* et *F. Laevis*, la capacité et le pouvoir des plantes du genre *Frankenia* à synthétiser des composés sulfatés. Ceci est probablement lié à leur existence dans un environnement salin.



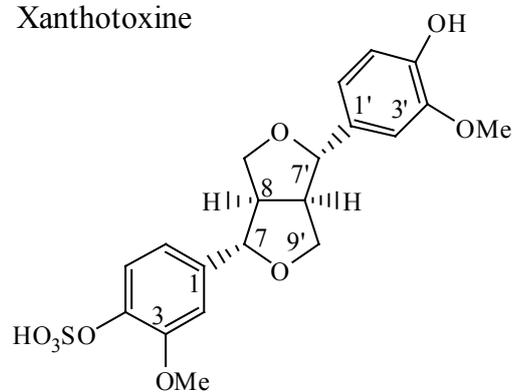
1,2,3,4,5,7-hexaméthoxynaphthalène



Xanthotoxine



4,5-diméthoxy-3-hydroxybenzoate de méthyle



pinoresinol 4-sulfate

Partie expérimentale

Matériel et méthodes

Notre travail expérimental concerne principalement l'étude phytochimique de *F.thymifolia*. Il consiste à identifier le maximum de composés afin d'élargir et d'approfondir la connaissance phytochimique des plantes du genre *Frankenia*.

Ce travail consiste en l'isolement et la détermination structurale des molécules naturelles de *F. thymifolia*. Pour ce faire, nous avons procédé à l'extraction, au fractionnement et à la purification des différents phytoconstituants en utilisant diverses techniques de chromatographie (CCM, CCE, CC). Les métabolites secondaires isolés sont par la suite analysés et caractérisés par des techniques de spectrométrie de masse (SM), UV, IR, RMN monodimensionnelle, RMN bidimensionnelle homonucléaire et hétéronucléaire. Ces données sont complétées dans certains cas, par la mesure de l'activité optique.

Quatre molécules ont été majoritairement isolées des racines. Les différentes étapes de ce travail seront développées et détaillées tout au long de cette partie.

Dans un premier temps, nous aborderons quelques aspects d'ordre technique concernant l'extraction, le fractionnement, l'isolement, la purification et l'analyse structurale des composés obtenus.

Méthodes de purification

Chromatographie sur couche mince (CCM)

Les chromatographies sur couche mince sont effectuées sur des plaques en aluminium préétalées de gel de silice phase normale (20 X 20 cm) Merck 60F₂₅₄ de 0,25 mm d'épaisseur.

Chromatographie sur colonne ouverte (CC)

La phase stationnaire utilisée au cours des diverses phases de séparation et de purification, est une silice Kieselgel Merck (70-230 mesh), en utilisant 40 fois le poids de l'échantillon.

Spectrométrie Infra-Rouge (IR)

Les spectres IR sont réalisés sur pastilles de KBr, sur un appareil à transformée de Fourier Shimadzu IR-470.

Spectrométrie de masse (SM)

Les spectres de masse sont obtenus par impact électronique (EI) sur un appareil « Maldimicro MX, micromasse walter » et par electrospray (ESI) sur un spectromètre Micromasse Q-TOF.

Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les spectres de RMN monodimensionnelle (^1H , ^{13}C , ^{13}C -DEPT, ^{13}C -*J*mod) et bidimensionnelle (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC), sont réalisés sur un appareil Bruker Avance DRX-500.

I-2-8- Séparation et purification de l'extrait d'acétate d'éthyle

2 g de l'extrait acétate d'éthyle sont soumis à une chromatographie sur une colonne de gel de silice. L'élution a été réalisée successivement par l'éther de pétrole pur, éther de pétrole-acétate d'éthyle 98-2, 95-5, 90-10, 85-15, 80-20, 70-30, 50-50 puis l'acétate d'éthyle pur. La polarité est augmentée ensuite par addition graduelle du méthanol 99-1, 98-2, 95-5, 90-10, 80-20, 70-30, 50-50, et en fin le méthanol pur. Les fractions de 50 ml récupérées à chaque fois, sont soumises à une chromatographie sur couche mince, visualisées en UV aux longueurs d'ondes 254 et 366nm puis révélées par la vanilline sulfurique et chauffage à 100°C.

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau I-5.

Tableau I-5 : Fractionnement d'extrait Acétate d'éthyle

Fractions récupérées	Elution (colonne)	Examen sur CCM
1 – 12	éther de pétrole pur éther de pétrole /acétate d'éthyle	Néant
13-32	98 /1	Deux taches
33-56	97/3	Traînée + deux tâches
57-72	95/5	Traînée
73-91	90/10	Petite tache
92-118	80/20	traînée
119-137	70/30	néant
138-158	50/50	Tache
159-181	30/70	Tache+ traînée
182-206	acétate d'éthyle pur	Néant
207-232	acétate d'éthyle/méthanol	Petite tache
233-257	99/2	Tache
258-288	98 /5	Traînée
289-308	90/10	Deux petites taches
309-323	80/20	Traînée
324-341	70/30	Mélange complexe
342-350	50 /50	Néant
351-360	Méthanol pur	Néant

Le suivi de ce fractionnement par chromatographie sur couche mince, a permis de rassembler les fractions présentant des similitudes en 13 sous-fractions (tableau I-6).

Tableau I-6 : Rassemblement des fractions de l'extrait acétate d'éthyle

sous fraction.	fractions	Poids (mg)	observations
1	13-32	26	Deux taches
2	33-56	24	Deux taches + traînée
3	57-72	21	Traînée
4	73-91	27	Traînée + une tache
5	92-118	58	Traînée
6	119-137	50	Traînée
7	138-158	22	Une tache maj.
8	159-181	18	Une tache maj. + traînée
9	182-206	43	Traînée
10	207-232	38	Traînée
11	233-257	60	Tache + traînée
12	258-288	85	Mélange complexe
13	289-308	70	traînée

Les sous fractions obtenues sont ensuite examinées par chromatographie sur couche mince dans différents éluants (hexane-acétate d'éthyle et acétate d'éthyle-méthanol à divers gradients). Les sous-fractions 1, 2, 7, et 8 jugées intéressantes sont soumises de nouveau à une chromatographie sur colonne de gel de silice. La sous-fraction 11 a quant à elle fait l'objet d'une recristallisation dans le méthanol.

I-2-9- Etude des sous-fractions 1 et 2

Les sous-fractions 1 et 2 présentant la même constitution ont été rassemblées (50 mg) et soumises à une chromatographie sur colonne de gel de silice.

Les résultats de cette chromatographie sont résumés dans le tableau I-7.

Tableau I-7 : Purification des sous-fractions 1 et 2

Fraction	Elution (colonne)	Examen sur CCM
1-6	Ether de pétrole Ether de pétrole /acétate d'éthyle	Néant
7- 18	99/1	Traînée
18-27	98/2	Traînée
28- 35	97/3	Néant
36-43	95/5	Produit pur
44-48	95/5	Mélange de deux taches
49-56	95/5	Produit pur

Cette chromatographie a permis d'isoler les composés **I** (6,5 mg) et **II** (4 mg)

I-2-9-1- Etude des sous-fractions 7 et 8

Les sous-fractions 7 et 8 (40 mg) contenant un produit majoritaire, ont subi une nouvelle chromatographie sur colonne de gel de silice. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 1-8

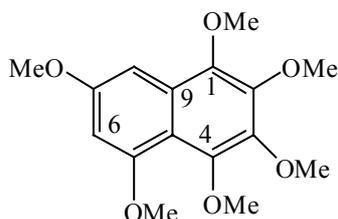
Tableau 1-8 : Purification des sous-fractions 7 et 8

Fraction	Elution (colonne)	Examen sur CCM
1-5	Ether de pétrole Ether e pétrole /acétate d'éthyle	Néant
6- 13	99/1	Néant
14-22	98/2	Traînée
23- 33	97/3	Néant
34-41	95/5	Une tache + trainée
42-47	90/10	Produit pur
48-56	80/20	Néant

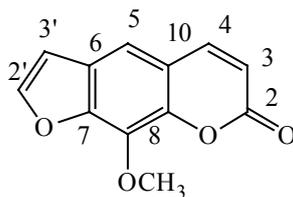
Cette purification a permis d'obtenir à l'état pur le composé **III** (8 mg).

I-2-9-2-Etude de la sous-fraction 11

La recristallisation dans le méthanol de la sous-fraction 11, qui montre en chromatographie sur couche mince une seule tache avec une légère traînée, a permis d'obtenir le composé **IV** à l'état pur (8 mg).

I-2-10- Constantes physiques et données spectrales des composés isolés**I-2-10-1- Composé I**

1,2,3,4,5,7-Hexaméthoxynaphthalène

Formule brute : C₁₆H₂₀O₆**Poids moléculaire :** 308 g.mol⁻¹**Quantité de produit :** 6,5 mg**Etat physique :** poudre blanche**MS (ESI) :** 331,2 [M+Na]⁺**RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) :**6,47 (d; *J* = 2,3 Hz; 1H) = H₆6,99 (d; *J* = 2,3 Hz; 1H) = H₈3,87 (s; 3H) OCH₃-C₇3,92 (s; 3H) OCH₃-C₅3,96 (s; 3H) OCH₃3,97 (s; 3H) OCH₃3,98 (s; 3H) OCH₃4,03 (s; 3H) OCH₃**RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) :**143,0 (C₁); 145,9 (C₂, C₃, C₄); 145,3 (C₂, C₃, C₄); 143,7 (C₂, C₃, C₄); 157,4 (C₅); 98,4 (C₆);157,7 (C₇); 92,1 (C₈); 128,4 (C₉); 113,3 (C₁₀); 55,3 (OCH₃-C₇); 56,1 (OCH₃-C₅); 61,1 (OCH₃);61,3 (OCH₃); 61,7 (OCH₃); 62,1 (OCH₃).**I-2-10-2- Composé II**

Xanthotoxine

Formule brute : C₁₂H₈O₄

Poids moléculaire : 216 g.mol⁻¹

Quantité de produit : 4 mg

Etat physique : poudre blanche

F : 145°C

IR (KBr) : 3290, 2922, 1705 , 1618, 1455, 1390, 1175 cm⁻¹

MS (ESI) : 239,0 [M+Na]⁺

RMN ¹H (500MHz, CDCl₃) :

6,37 (d; *J* = 9,5 Hz; 1H) = H₃

6,83 (d; *J* = 2,4 Hz; 1H) = H_{3'}

7,36 (s; 1H) = H₅

7,7 (d; *J* = 2,4 Hz; 1H) = H_{3''}

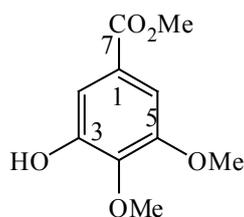
7,77 (d; *J* = 9,5 Hz; 1H) = H₄

4,29 (s, 3H) = OCH₃

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) :

160,5 (C₂); 114,8 (C₃); 144,3 (C₄); 112,9 (C₅); 126,1 (C₆); 147,7 (C₇); 132,8 (C₈); 143,0 (C₉); 116,5 (C₁₀); 146,6 (C_{2'}); 106,7 (C_{3'}); 61,4 (OCH₃).

I-2-10-3- Composé III



4,5-diméthoxy-3-hydroxybenzoate de méthyle

Formule brute : C₁₀H₁₂O₅

Poids moléculaire : 212 g.mol⁻¹

Quantité de produit : 8 mg

Etat physique : poudre blanche

IR (KBr) : 3316, 1705 , 1618, 1455, 1390, 1175 cm⁻¹

MS (ESI) : 234,9 [M+Na]⁺; 210,8 [M-H]⁻.

RMN ¹H (500MHz, CDCl₃) :

6,0 (s; OH)

7,18 (d; $J = 1,9$ Hz; 1H) = H₆

7,30 (d; $J = 1,9$ Hz; 1H) = H₂

3,87 (s, 3H) = OCH₃-C₄

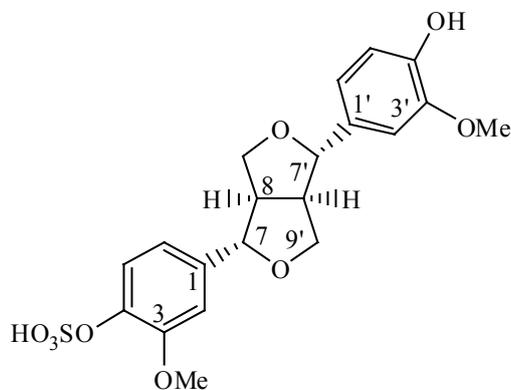
3,91 (s, 3H) = OCH₃-C₅

3,95 (s, 3H) = CH₃OOC

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) :

166,7(C₇); 125,6 (C₁); 105,6 (C₆); 151,9 (C₅); 139,5 (C₄); 148,9 (C₃); 109,9 (C₂); 60,9 (OCH₃-C₄); 56,0(OCH₃-C₅); 52,2 (COOCH₃).

I-2-10-4- Composé IV



pinorésinol 4-sulfate

Formule brute : C₂₀H₂₂O₉S

Poids moléculaire : 438 g.mol⁻¹

Quantité de produit : 8 mg

Etat physique : poudre blanche

[α]_D : + 95° (0,4; MeOH)

F : 147°C

IR (KBr) : 3290, 1630, 1460, 1092 cm⁻¹.

MS (ESI) : 437,0 [M-H]⁻; 357,0 [M-H-80]⁻.

RMN ¹H (500MHz, CDCl₃) :

6,92 (d; $J = 1,8$ Hz; 1H) H₂

7,4 (d; $J = 8,4$ Hz; 1H) = H₅

6,82 (d; $J = 1,8; 8,3$ Hz; 1H) = H₆

4,66 (d; $J = 4,5$ Hz; 1H) H₇

3,05 (m; 2H) H₈ et H_{8'}

4,15 (ddd; $J = 2,5; 6,5; 8,9$ Hz; 2H) H₉ et H_{9'}

3,75 (m; 2H) H₉ et H_{9'}

6,89 (d; $J = 1,5$ Hz; 1H) H_{2'}

6,72 (dd; $J = 8,1$ Hz; 1H) H_{5'}

6,75 (dd; $J = 1,5; 8,1$ Hz ; 1H) H_{6'}

4,6 (d; $J = 4,7$; 1H) H_{7'}

8,9 (s; 1H) = OH

3,74 (s; 3H) = OCH₃

3,76 (s; 3H) = OCH₃

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) :

136,6 (C₁); 110,4 (C₂); 150,5 (C₃); 141,9 (C₄); 120,8 (C₅); 117,5 (C₆); 84,9 (C₇); 53,5 (C₈);

71,0 (C₉ et C_{9'}); 132,2 (C_{1'}); 110,3 (C_{2'}); 147,5 (C_{3'}); 145,9 (C_{4'}); 115,1 (C_{5'}); 118,7 (C_{6'});

85,2 (C_{7'}); 53,8 (C_{8'}); 55,6(OCH₃); 55,7 (OCH₃).

Bibliographie du Chapitre I

- 1- Nitsch, J. P.; Nitsch, C. *Bull. Soc. Fr.* 1961, 26, 2237.
- 2- Alibert, G.; Ranjevva, R.; Boudet, M. A. *Physiol. Veg.* 1977, 15, 279.
- 3- Dubois, G. E.; Grosby, G.A.; Saffron, P. *Science.* 1977, 195, 397.
- 4- Bruneton, J. *Pharmacognosie (phytochimie, plantes médicinales).* 1999, Tec et Doc, Paris.
- 5- Szent-Gyorgyi, A. *Presse Medicale.* 1938, 46, 1893.
- 6- Shirley, B. W. *Trends in plant science.* 1996, 1, 377.
- 7- Da Silva, E. J. A.; Oliveira, A. B.; Lapa, A. J. *J. Pharm. Pharmacol.* 1994, 46, 118.
- 8- Galati, E. M.; Monforte, M. T.; Kirjavainen, S.; Forestieri, A. M.; Trovato, A.; Tripodo, M. *Farmaco.* 1994, 40, 709.
- 9- Read, M. A. *Am. J. Pathol.* 1995, 147, 235.
- 10- Middleton, E. J. *Int. J. Pharmacol.* 1996, 34, 344.
- 11- Mookerjee, B. K.; Lee, T. P.; Logue, G. P.; Lippes, H. A.; Middleton, E. *Clin. Biolo. Res.* 1986, 213, 511.
- 12- Namgoong, S. Y.; Son, K. H.; Chang, H. W.; Kang, S. S.; Kim, H. P. *Life Sc.* 1994, 54, 313.
- 13- Middleton, E. J.; Drzewiecki, G. *Biochem. Pharmacol.* 1984, 33, 3333.
- 14- Vrijssen, R. E. L.; Van Hoof, L. M.; Vlietinck, A. J.; Vanden Berghe, D. A.; Boeye, A. *Antivir. Res.* 1987, 7, 35.
- 15- Mucsi, I.; Pragai, B. M. *Experientia.* 1985, 41, 930.
- 16- Spedding, G.; Ratty, A.; Middleton, E. J. *Antivir. Re.* 1989, 12, 99.
- 17- (a) Ono, K.; Nakane, H.; Fukushima, M.; Chermann, J. C.; Barre-Sinoussi, F. *Eur. J. Bioche.* 1990, 190, 469.
(b) Ono, K.; Nakane, H. *J. Biochem.* 1990, 108, 609.
- 18- Ohemeng, K. A.; Schwender, C. F.; Fu, K. P.; Barrett, J. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1993, 3, 225.
- 19- Sato, M.; Tsuchiya, H.; Takase, I.; Kureshiro, H.; Tanigaki, S.; Iinuma, M. *Phytother. Res.* 1995, 9, 509.
- 20- Verma, A. K.; Johnson, J. A.; Gould, M. N.; Tanner, M. A. *Cancer Res.* 1988, 48, 5754.
- 21- Kato, R.; Nakadate, T.; Yamamoto, S.; Sugimura, T. *Carcinogenesis.* 1983, 4, 1301.
- 22- Subirade, I.; Fernandez, Y.; Periquet, A.; Mitjavila, S. *Biol. trace elem. Res.* 1995, 47, 313.
- 23- Fuhrman, B.; Lavy, A.; Aviram, M. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995, 61, 549.

- 24- Erben-Russ, M.; Bors, W.; Saran, M. *Int. J. Radiat. Biol.* **1987**, *52*, 393.
- 25- Hertog, M. G.; Feskens, E. J.; Hollman, P. C.; Katan, M. B.; Kromhout, D.; Dietary. *Lancet.* **1993**, *342*, 1007.
- 26- Guignard, J. L. *Biochimie végétale.* **1996**, Masson, Paris.
- 27- Murray, R. D. H. Naturally Occuring Oxygen Ring Compounds, **1963**, Butterworths London.
- 28- Kuete, V.; Metuno, R.; Ngameni, B.; Tsafack, A. M, Ngandeu, F, Fotso, G. W.; Bezabih, M.; Etoa, F.; Ngadjui, B. T.; Abegaz, B. M.; Penlap Beng, V. *J. Ethnoph. Pharmacol.* **2007**, *112*, 531.
- 29- Grawron, A.; Glow, M. *Planta Med.* **1987**, 256.
- 30- Reddy, N. S.; Gumireddy, K.; Mallireddigari, M. R.; Cosenza, S. C.; Venkatapuram, P.; Bell, S. C.; E. Reddy, P.; Reddy, M. V. R. *Bioorg. Med. chem.* **2005**, *13*, 3141.
- 31- Laurence B. D. ; Norman G. L. *Phytochem. Reviews.* **2003**, *2*, 257.
- 32- Pelucchi, C.; Talamini, R.; Galeone, C.; Negri, E.; Franceschi, S.; Dal Maso, L.; Montella, M.; Conti, E.; La Vecchia, C. *Int. J. Cancer.* **2004**, *109*, 278.
- 33- Booth, N. L.; Dejan, N.; Richard, B. Stacie, E. *Clin. Pharmacol. Therap.* **2004**, *76*, 511.
- 34- Yamauchi, S.; Sugahara, T.; Matsugi, J.; Someya, T.; Masuda, T.; Kishida, T.; Akiyama, K.; Maruyama, M. *Bios. Biotechnol. Biochem.* **2007**, *71*, 2283.
- 35- Eklund, P.C.; Långvik, O.K.; Wärna, J. P.; Salmi, T.O.; Willför, S. M.; Sjöholm, R. E. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3336.
- 36- Cândida, A. L.; Kassuya, a.; Silvestre, A. b.; Menezes-de-Lima, J. O.; Denise, A. M.; Vera, L. G.; Rehder, b.; Calixto, J. B. *Eur. J. Pharmacol.* **2006**, *546*, 182.
- 37- Ma, J.; Dey, M.; Yang, H.; Poulev, A.; Pouleva, R.; Dorn, R.; Lipsky, P. E.; Kennelly, E. J.; Raskin, I. *Phytochem.* **2007**, *68*, 1172.
- 38- Raffaelli, B.; Hoikkala, A.; Leppälä, E.; Wähälä, K. *J. Chromatogr. B*, **2002**, *77*, 29.
- 39- Quezel, P., Santa, S. Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. vol. 1 et 2. **1963**, CNRS, Paris.
- 40- Ozenda, P. Flore et végétation du Sahara. **1991**, CNRS, Paris.
- 41- Harborne, J.B. *Phytochem.* **1975**, *14*, 1331.
- 42- Hussein, S.A.M. *Pharmazie.* **2004**, *59*, 304.
- 43- Hussein, S.A.M. *Pharmazie.* **2004**, *59*, 484.
- 44- Rycroft, D. S.; Cole, W. J.; Rong, S. *Phytochem.* **1998**, *48*, 1351.
- 45- Borges, D. J.; Rodriguez, F. L.; Secundino, L. F. **1987**, *An. Quim. Ser. C.* *83*, 15.
- 46- Masuda, T.; Takasugi, M.; Anetai, M. *Phytochem.* **1998**, *47*, 13.

47- Wipf, P.; Weiner, W.S.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5321.

48- Vermes, B.; Seligman, O.; Wagner, H. *Phytochem.* **1991**, *30*, 3087.

49- Cowan, S.; Stewart, M.; Abbiw, D.K.; Latif, Z.; Sarker, S. D.; Nash, R. J. *Fitoterapia.* **2001**, *72*, 80.

CHAPITRE II

**Rappel bibliographique sur l'utilisation des
sels d'or**

II-1- Catalyse par les sels d'or

II-1-1- Introduction

L'or est un métal connu depuis très longtemps (environ 5000 ans avant J.C), c'est un élément rare mais toutefois plus abondant que certains métaux précieux utilisés dans la catalyse en chimie de synthèse, tels que le palladium, le platine, le rhodium..... L'or a été pendant très longtemps considéré comme un élément inactif. Quelques applications seulement dans le domaine de la catalyse ont été développées au cours du dernier siècle. Depuis le début du XXI^{ème} siècle et actuellement, la catalyse par l'or connaît une grande évolution. L'or s'avère plus actif que ce que l'on pensait et permet de réaliser diverses réactions même à basse température.

En effet, les sels d'or réagissent comme des acides de Lewis activant les liaisons C—H et surtout $C\equiv C$, permettant ainsi la formation de nouvelles liaisons C—C, C—O, C—N, et C—S. De ce fait un bon nombre de travaux¹ a été réalisés ces dernières années. Dans cette partie, nous avons sélectionné un ou deux exemples pertinents pour illustrer la réactivité des sels d'or.

II-1-2- Hydrogénation

L'hydrogénation par la catalyse à l'or peut être appliquée à un grand nombre de produits insaturés comme les alcènes, alcynes, diènes et cétones α,β -insaturées.

Une des premières applications de l'hydrogénation au moyen des sels d'or est celle menée par Bond et al.² pour la réduction du 1-pentène à 373 °K en présence de 0,01 % d'or métallique déposé sur un support de silice (Schéma II- 1).

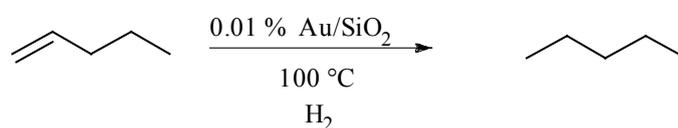


Schéma II- 1

Dans les mêmes conditions, la monohydrogénation chimiosélective du 2-butyne a conduit au (Z)-2-butène comme produit majoritaire avec un rendement de 80 % (Schéma III- 2).

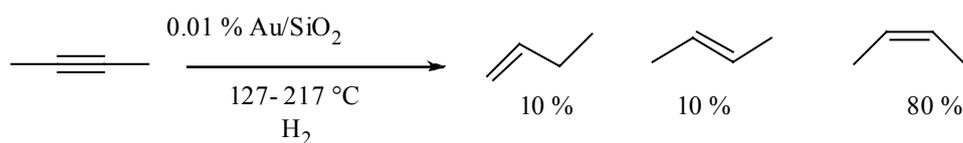


Schéma II- 2

Des études ont montré que l'hydrogénation des cétones α,β -insaturées est possible et de plus, sélective en faveur du carbonyle par rapport à la double liaison³⁻⁵ (Schéma II- 3).

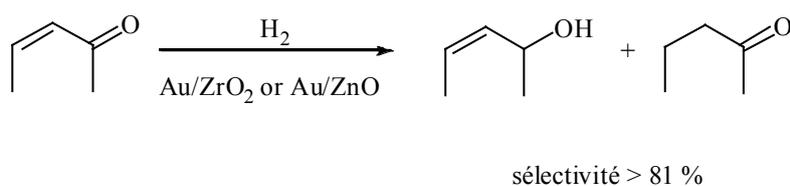


Schéma II- 3

II-1-3- Réactions d'oxydation

L'oxydation catalysée par l'or est particulièrement efficace, surtout dans le cas des réactions d'époxydation des alcènes et d'oxydation des alcools. Ainsi, plusieurs études intéressantes ont été réalisées sur l'oxydation du propène, produit important pour la synthèse de polyuréthanes et polyols⁶ (Schéma II- 4).

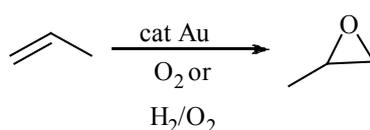


Schéma II- 4

L'utilisation des catalyseurs d'or pour l'oxydation des alcools et des polyols donne des meilleurs résultats dans des conditions douces. Parmi les exemples cités dans la littérature, on retiendra un travail reporté par Rossi et al.⁷ relatif à l'oxydation du glucose en acide gluconique (Schéma II- 5).

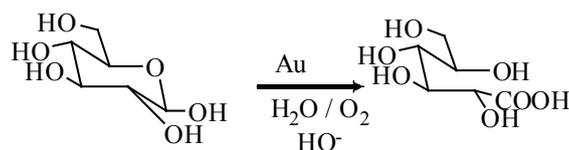


Schéma II- 5

II-1-4- Activation de la liaison C—H

Les sels d'or (I) et (III) sont capables d'activer la liaison C-H des alcynes terminaux, des arènes et des composés β -dicarboxylés. Le premier travail cité sur l'utilisation de ces sels d'or est celui réalisé par Kharasch et al.⁸ Ces derniers ont observé la formation du chlorure de benzène à partir du benzène en présence de AuCl₃ (Schéma II- 6).

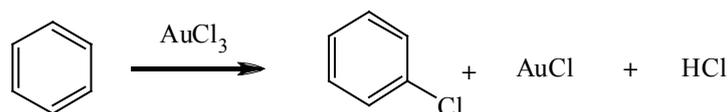


Schéma II- 6

Ce résultat a été exploité par Fuchita et al.⁹ pour la synthèse stœchiométrique de complexes d'or d'aryle stables, pouvant conduire à des couplages sp-sp² de type Sonogashira en présence du phénylacétylène (Schéma II- 7).

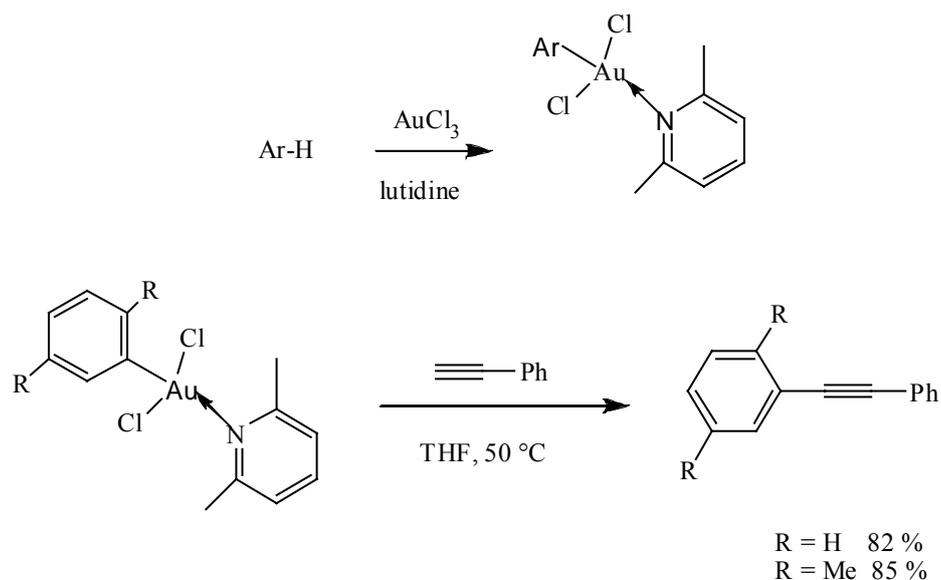


Schéma II- 7

Le mécanisme n'est pas bien élucidé. On suppose cependant que cela passe par la formation d'un intermédiaire alkynyl-aryl Au (III), suivie d'une élimination réductrice libérant Au(I). Malheureusement, tous les efforts visant l'oxydation de ce dernier pour régénérer Au(III) ont été vains.

II-1-5- Activation des Alcyne

L'activation des alcyne constitue un domaine important de la catalyse homogène par l'or. En effet, la coordination par l'or des triples liaisons cumulées, conjuguées ou isolées est une activation très efficace pour des additions nucléophiles. Cette activation concerne également les doubles liaisons des alcènes, des carbonyles et des allènes (Schéma II- 8).

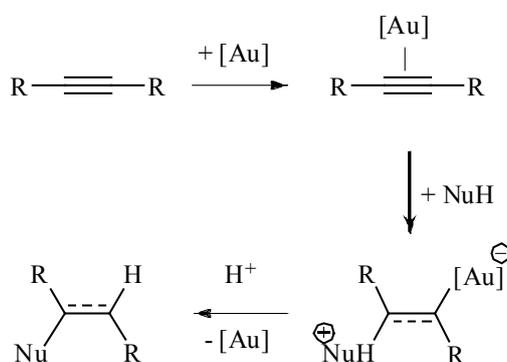


Schéma II- 8

Le premier exemple datant de 1976 est celui rapporté par Thomas et al.¹⁰ relatif à la synthèse de cétones par addition régiosélective de H₂O sur les alcyne en présence de l'acide tétrachloraurique. Outre le composé cétonique majoritaire obtenu avec un rendement de 38 %, deux autres produits secondaires ont été également obtenus avec un rendement de l'ordre de 5 % (le méthylvinyléther et le chlorure de vinyle respectivement). Malheureusement et précisément en cette période, les auteurs n'ont pas bien valorisé le potentiel de leur investigation, considéré aujourd'hui comme étant un résultat très important (Schéma II- 9).

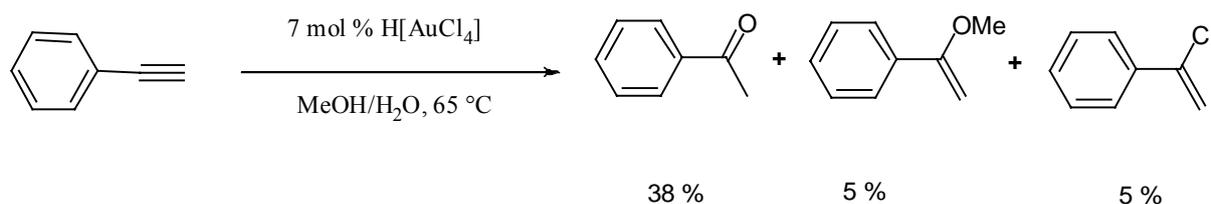


Schéma II- 9

La synthèse totale de la Grayanotoxine III décrite par Shirahama,¹¹ constitue sans conteste une application intéressante de cette réaction. L'utilisation d'un mélange THF/H₂O en présence de tétrachloaurate de sodium a permis d'obtenir la cétone correspondante avec un rendement de 87 % (Schéma II- 10). Cet exemple montre bien la douceur des conditions et la compatibilité des sels d'or avec diverses fonctions sensibles, malgré leur électrophilie.

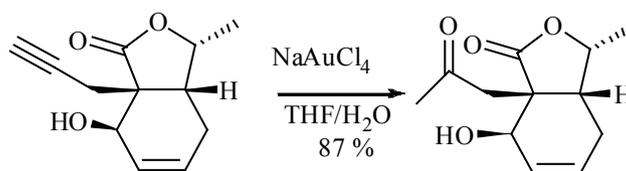


Schéma II- 10

II-1-5-1- Addition nucléophile des alcools

Lors d'une réaction d'hydroamination, Utimoto et al.¹² ont observé qu'en présence de 2 % de tétrachloaurate de sodium, l'alcool et l'eau peuvent s'additionner facilement sur les alcynes. Cette réaction est classiquement catalysée par les sels de mercure sous des conditions très acides, ou par les sels de palladium ou platine (Schéma II- 11).

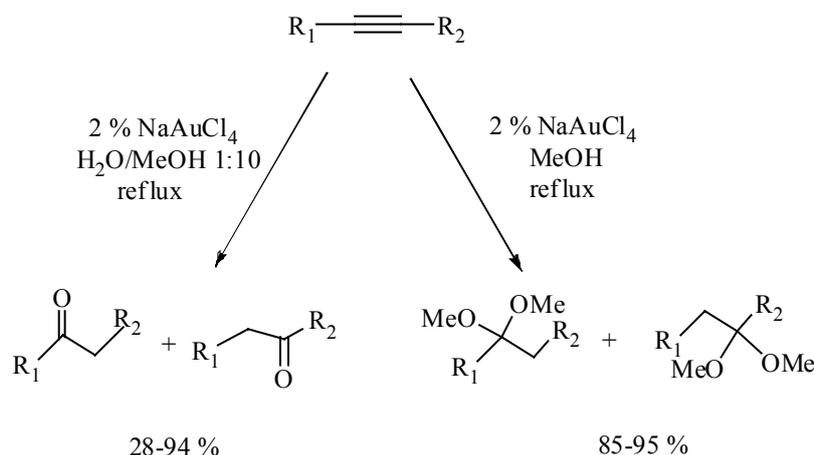


Schéma II- 11

Teles et al.¹³ sont les pionniers dans l'utilisation des promoteurs acides pour des réactions de catalyse homogène à l'or. Ils ont constaté que le méthanol attaque l'alcyne du côté le moins encombré pour donner l'acétal comme produit majoritaire et un éther d'énol minoritaire (Schéma II- 12).

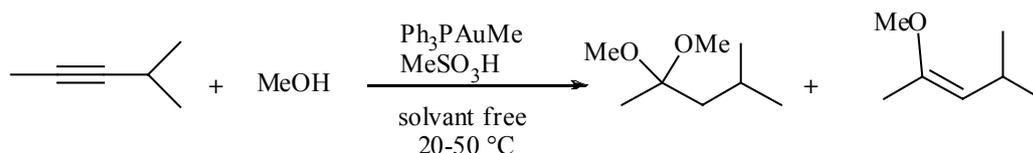


Schéma II- 12

L'utilisation du CO en tant que coligand, a permis à Hayashi, Tanaka et al.¹⁴ de mettre en évidence l'activité du catalyseur de Teles pour l'hydratation de 1-octyne (Schéma II-13).

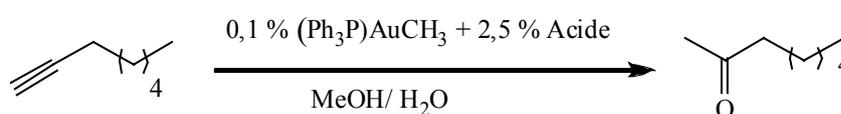


Schéma II- 13

Dans cette réaction, le méthanol est jugé le meilleur solvant comparativement à l'isopropanol, le dioxane, l'acétonitrile, le tétrahydrofurane, le dichlorométhane, et le diméthylsulfoxyde. L'acide sulfonique et le trifluorométhane sulfonique sont les acides les plus favorables. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau suivant .

Tableau II-1 : Hydratation de 1-octyne

Entrée	acide	Additif	Rdt
1	H ₂ SO ₄	-	35
2	H ₂ SO ₄	CO(1atm)	99
3	H ₂ SO ₄	(PhO) ₃ P (0.004 mmol)	90
4	CF ₃ SO ₃ H	-	99
5	CH ₃ SO ₃ H	-	77
6	H ₃ PW ₁₂ O ₄₀	-	80

La version intramoléculaire des additions nucléophiles permet d'obtenir des hétérocycles, composés importants en chimie organique. Plusieurs études ont été menées au

moyen de la catalyse par l'or, on peut citer le travail réalisé par Hashmi et al.¹⁵ Ces derniers ont montré que la cyclisation des *Z*-3-pent-2-èn-4-yn-1-ols en présence de AuCl₃, donne le furane via un intermédiaire alkylidène dihydrofurane qui se tautomérise ensuite pour donner le produit le plus stable (Schéma II-14).

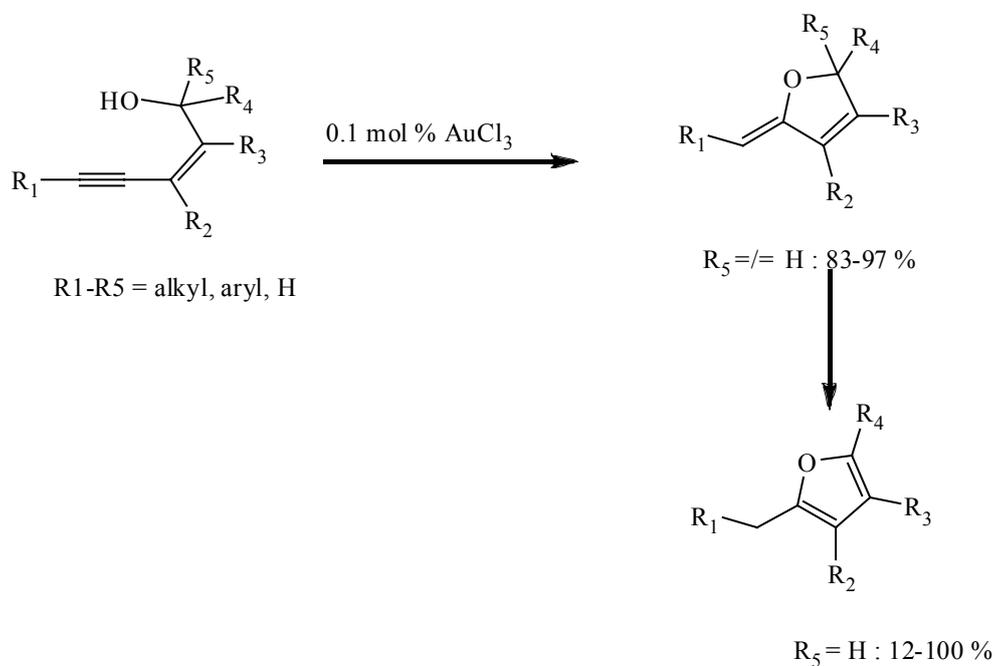


Schéma II-14

Ce résultat a été repris entre autres par Genêt et al.¹⁶ pour la synthèse des bicycles oxygénés à partir d'alcyne-diols, en présence de AuCl (Schéma II- 15).

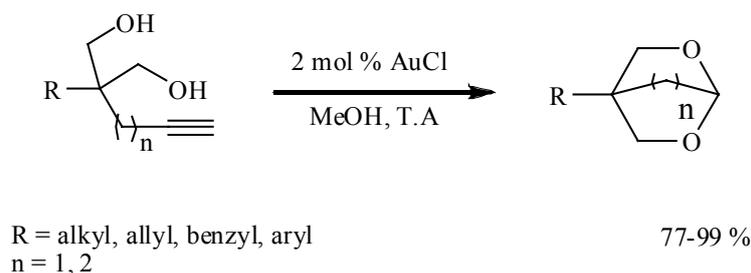


Schéma II- 15

De leur côté, Krause et Belting¹⁷ ont particulièrement étudié la réaction d'alcools homo-propargyliques en présence de sel d'or dans des conditions acides. Cette réaction a permis d'obtenir des composés à squelette alkoxytetrahydrofurane (Schéma II- 16).

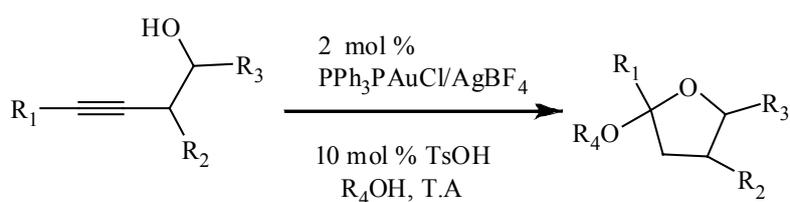


Schéma II- 16

Cette étude suggère que la réaction se fait par deux cycles catalytiques. Le premier consiste en l'addition intramoléculaire catalysée par l'or, de l'alcool sur l'alcyne donnant le dihydrofurane, suivie par une addition intermoléculaire catalysée par l'acide. De même, Barluenga et al.¹⁸ ont réalisé deux réactions intramoléculaires en présence de AuCl_3 comme catalyseur, ayant permis d'aboutir à un composé bicyclique (Schéma II- 17).

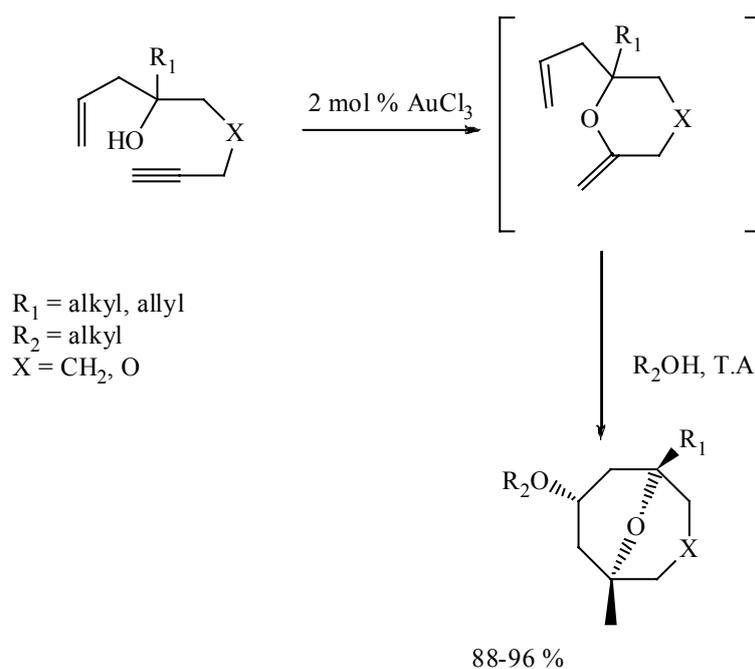


Schéma II- 17

II-1-5-2- Addition nucléophile des carbonyles

Hashmi et al.¹⁵ sont les premiers à avoir constaté que l'or possède vis-à-vis des carbonyles, une activité similaire à celle du palladium. En effet, en présence de 0,1 mol % de

AuCl₃ dans l'acétonitrile, des cétones propargyliques donnent les furanes correspondants avec un rendement quantitatif (Schéma II-18).

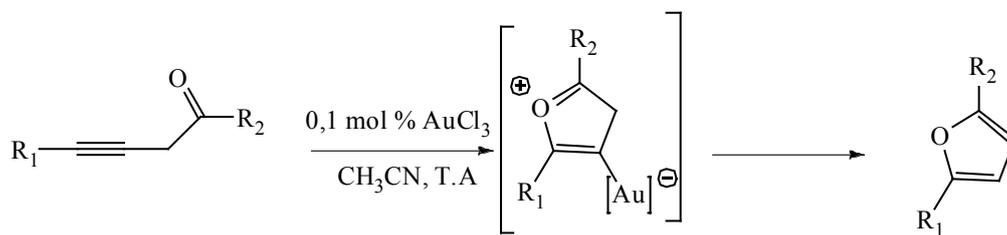


Schéma II-18

D'autre part, Zhang et Schmalz¹⁹ ont développé une voie d'accès aux furanes polysubstitués à partir des alkynylcyclopropanes en présence d'alcools, par une catalyse à raison de 1 mol % de Ph₃PAuOTf (Schéma II-19).

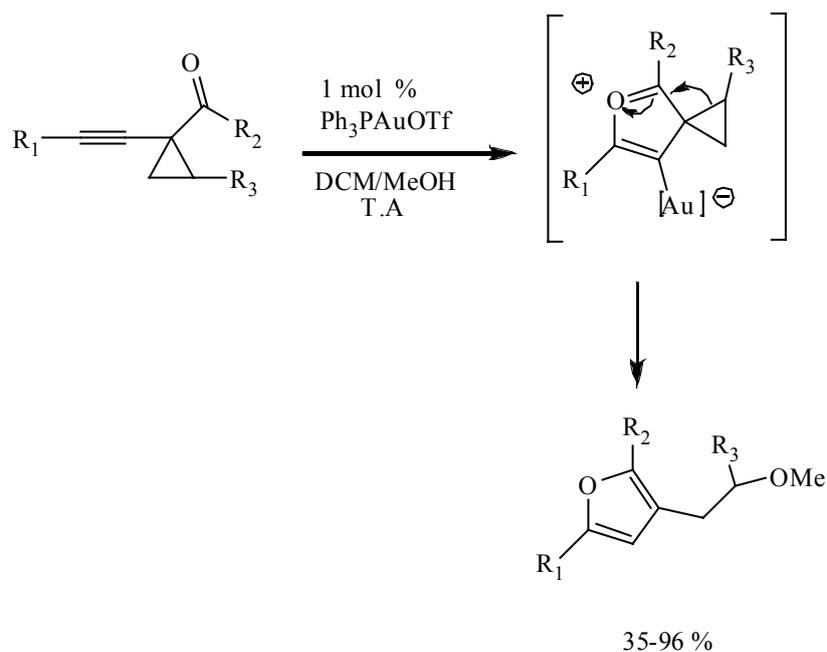


Schéma II-19

Un autre travail a été rapporté par Yamamoto et al.²⁰ montre que des ortho-alkynylbenzaldéhydes réagissent en présence de AuCl₃ et d'alcyne pour conduire à des cétones aromatiques. Au cours de cette réaction, l'addition nucléophile intramoléculaire de l'oxygène du carbonyle sur la triple liaison donne un intermédiaire pyrylium qui réagit ensuite avec l'alcyne par une cycloaddition [4 + 2] intermoléculaire. L'ouverture du cycle

mène au produit (Schéma II- 20). Ce mécanisme est bien confirmé par les calculs réalisés par Straub.²¹

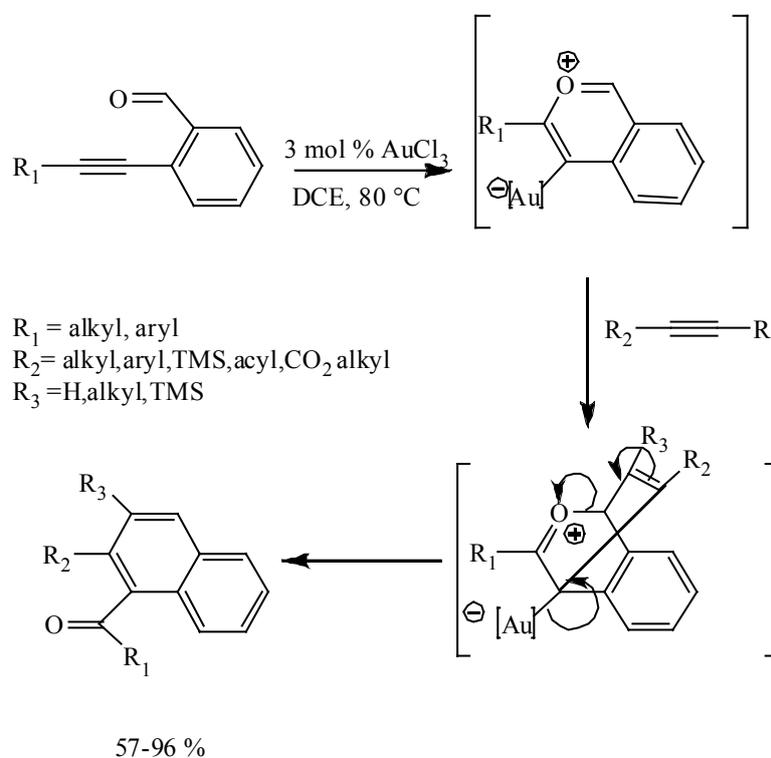


Schéma II- 20

II-1-5-3- Addition nucléophile des amines

L'addition d'amine sur des triples liaisons fournit des hétérocycles azotés très intéressants parmi les travaux cités dans la littérature, le travail d'Utimoto et al.²² constitue un des premiers exemples et illustre bien le principe de cette réaction. Il décrit une cyclisation exo-dig d'aminoalcynes, réalisée dans des conditions douces. Il a été montré qu'Au(III) est d'efficacité meilleure que Pd(II). Le mécanisme passe par un intermédiaire énamine exocyclique qui se réarrange ensuite pour donner l'imine intracyclique plus stable (Schéma II- 21).

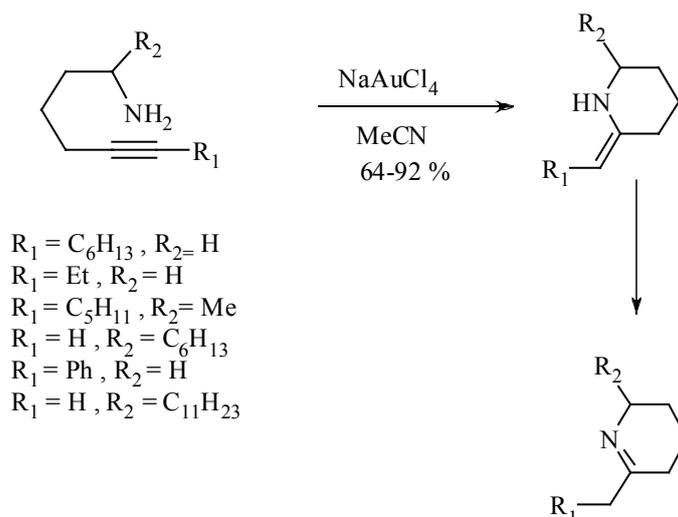


Schéma II- 21

La première application intermoléculaire a été décrite par Tanaka et al.²³ en 2003. Ces derniers ont observé que la réaction d'alcynes avec l'aniline conduite en présence de 0,5 mole% de $(Ph_3P)AuCH_3$, permet d'accéder à l'imine correspondante selon une addition de type Markovnikov régiosélective (Schéma II- 22).

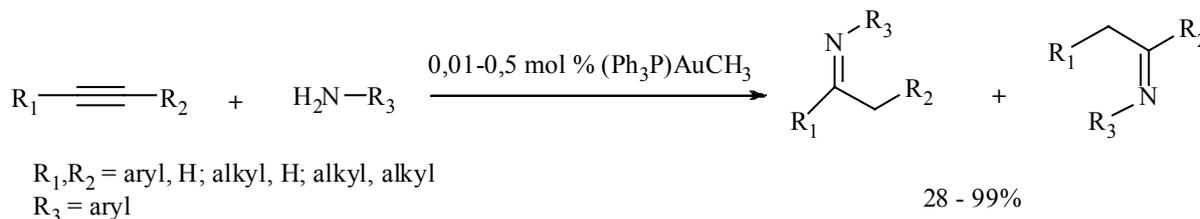


Schéma II- 22

II-1-5-4- Addition nucléophile d'arènes

La cycloisomérisation des enynes par les métaux de transition est connue depuis longtemps. L'utilisation de l'or dans ce type de réaction a permis d'obtenir de nouveaux produits. Une des utilisations de cette réaction concerne la synthèse des phénols. Hashmi et al.²⁴ ont démontré que la réaction intramoléculaire du furane avec l'alcyne terminal conduit à un seul phénol polysubstitué obtenu avec un rendement de 69 %. De point de vue mécanistique, il a été établi par marquage isotopique, une migration intramoléculaire de l'oxygène (Schéma II- 23).

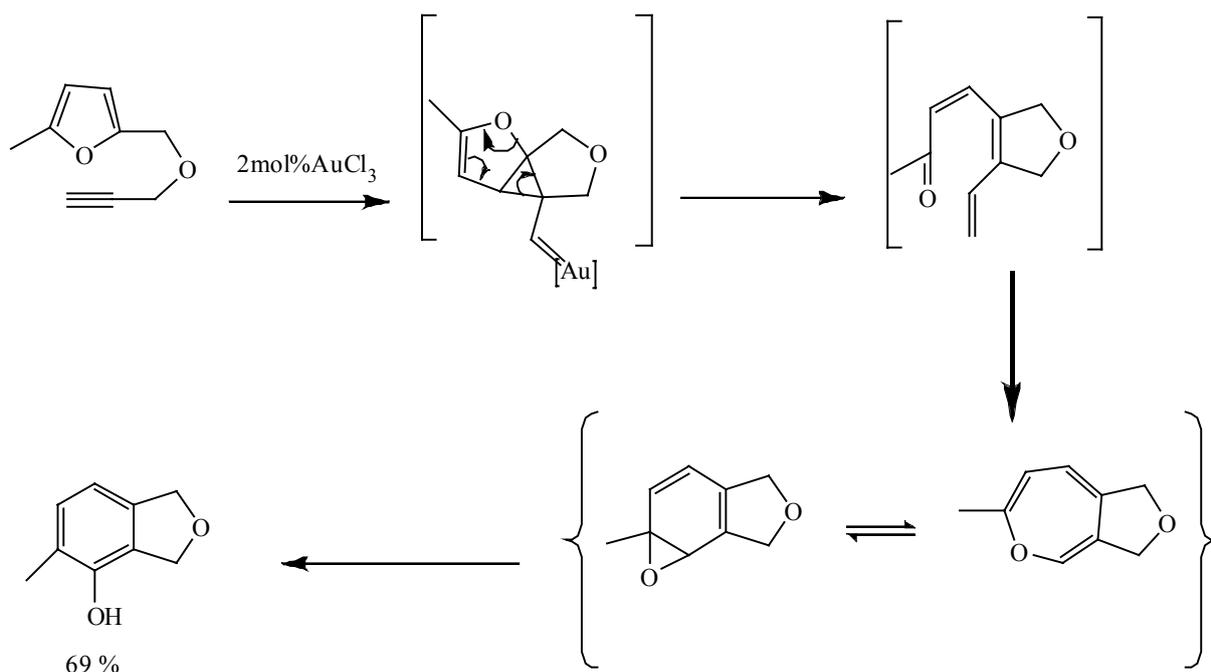


Schéma II- 23

La synthèse totale du Jungianol et de l'épi-Jungianol²⁵ constituent une application intéressante de cette réaction (Schéma II- 24).

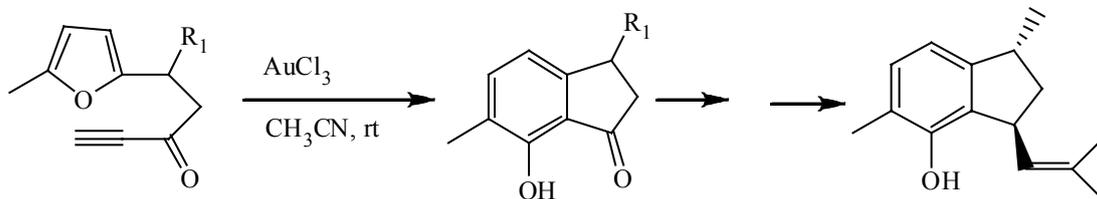


Schéma II- 24

II-1-6- Activation des allènes

L'activation des allènes par les sels d'or offre un autre important domaine de synthèse d'hétérocycles.

II-1-6-1- Addition nucléophile des alcools, thiols et amines

Krause et Hoffmann-Roder²⁶ ont démontré que la cyclisomérisation des allényl carbinols donnant des 2,5-dihydrofuranes, est une réaction qui dispose d'une bonne stéréosélectivité (Schéma II- 25).

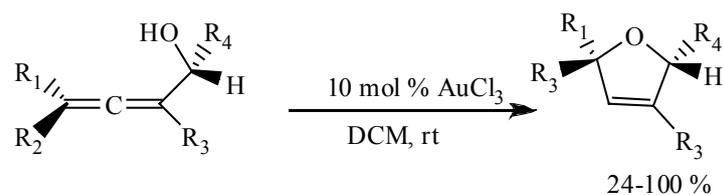


Schéma II- 25

Des études similaires^{27,28} menées sur des α -aminoallènes et des thioallènes ont conduit aux 3-pyrrolines et aux dihydrothiophènes, avec de bons résultats aussi bien du point de vue rendement que du point de vue stéréosélectivité. Le mécanisme proposé par les auteurs consiste en une coordination du catalyseur d'or sur la double liaison de l'allène suivie d'une cyclisation intramoléculaire, puis d'une protodémétallation de l'intermédiaire (Schéma II- 26).

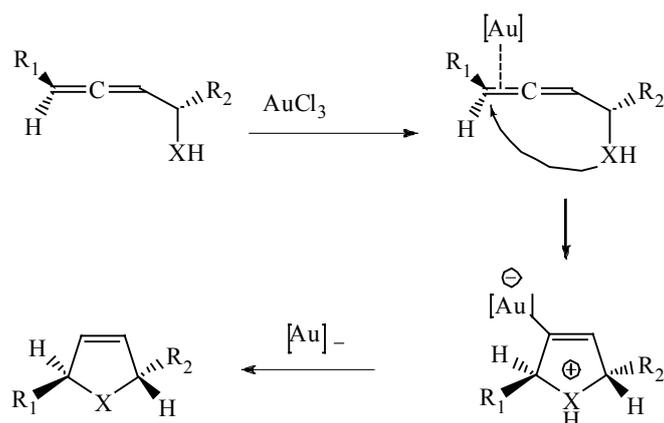


Schéma II- 26

Récemment, Krause et Gockel²⁹ ont rapporté la synthèse d'un cycle à six chaînons à partir de β -hydroxyallènes. Aucun produit n'a été obtenu selon le processus 5-exodig, ce qui semble indiquer que la réaction passe par un intermédiaire allyl-Au (Schéma II- 27).

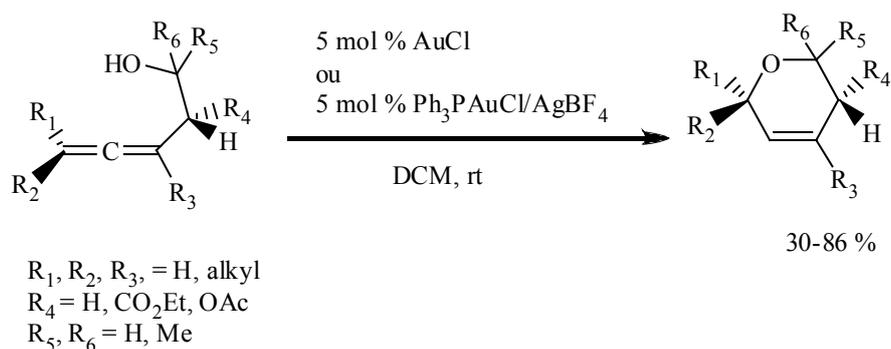


Schéma II- 27

II-1-6-2- Addition nucléophile d'arènes

Le premier exemple cité dans ce domaine est celui reporté par Hashmi¹⁵ concernant la réaction des allénylecétones avec les furanes préparés in situ à partir de cétones alléniques, réagissent à leur tour avec d'autre molécule de cétones alléniques (Schéma II- 28).

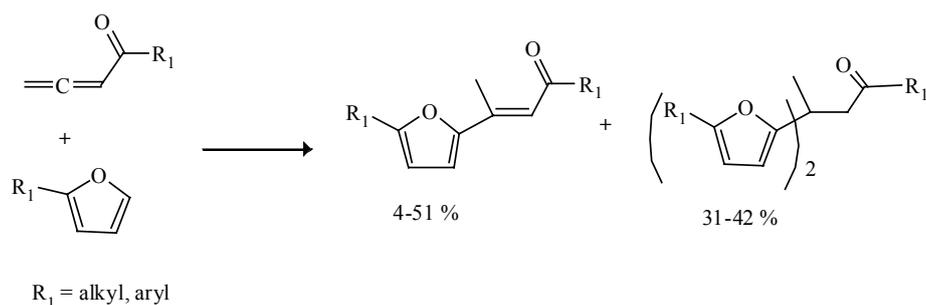


Schéma II- 28

II-1-6-3- Addition nucléophile des carbonyles

Gevorgyan et al.³⁰ ont constaté que les bromoallénylecétones donnent deux produits différents suivant l'état d'oxydation du catalyseur d'or utilisé. Ceci est expliqué par le comportement oxophile de Au (III), et carbophile de Au (I) (Schéma II- 29).

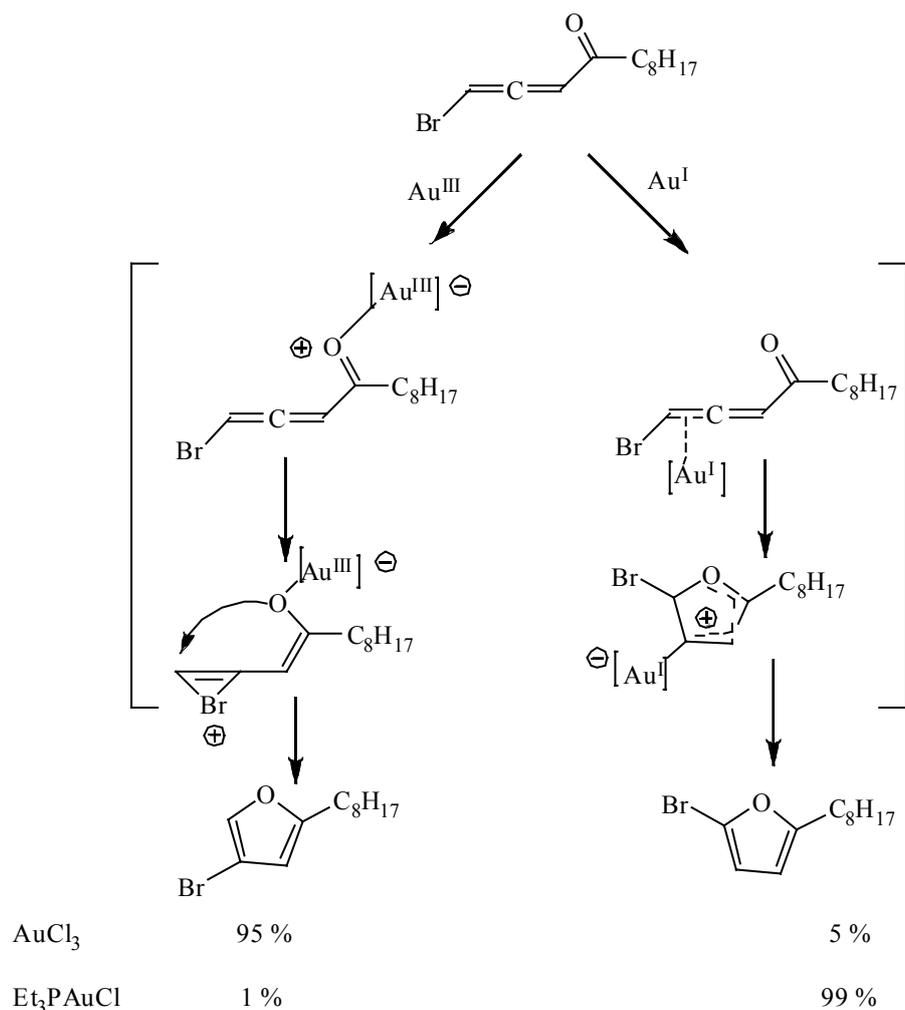


Schéma II- 29

II-1-7- Activation des alcènes

Pendant longtemps, les alcènes ont été considérés comme des composés inactifs envers les catalyseurs d'or. Cependant, depuis le début du XXI^{ème} siècle plusieurs réactions ont été décrites.

II-1-7-1- Hydroarylation des alcènes

Haschmi¹⁵ a rapporté pour la première fois en 2000, l'hydroarylation des cétones α,β -insaturées par les furanes. Deux mécanismes ont été proposés pour cela. Il a été suggéré pour le premier, une auration du furane suivie d'une addition 1,4 sur l'énone. Une activation de l'alcène suivie d'une substitution de type Friedel- Crafts a été proposé pour le deuxième. Les deux voies menant au même intermédiaire qui par une protodéauration, conduit au produit saturé (Schéma II- 30).

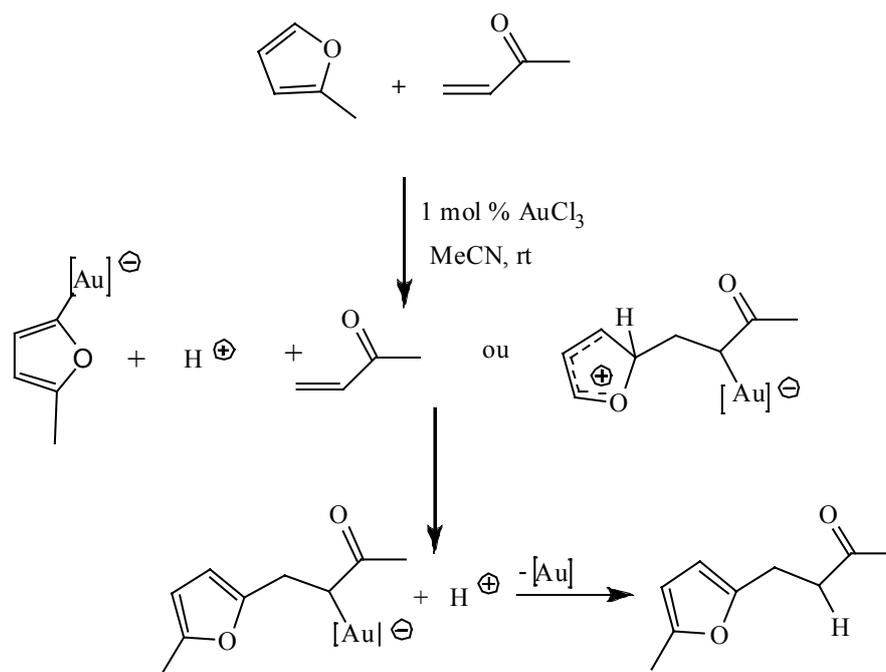


Schéma II- 30

II-1-7-2- Hydroamination des alcènes

Les alcènes peuvent subir une addition d'amine après activation par un sel d'or. Kobayashi et al.³¹ ont montré que le catalyseur AuCl₃ est le plus actif pour les réactions aza-Michael des énones avec les carbamates (Schéma II- 31).

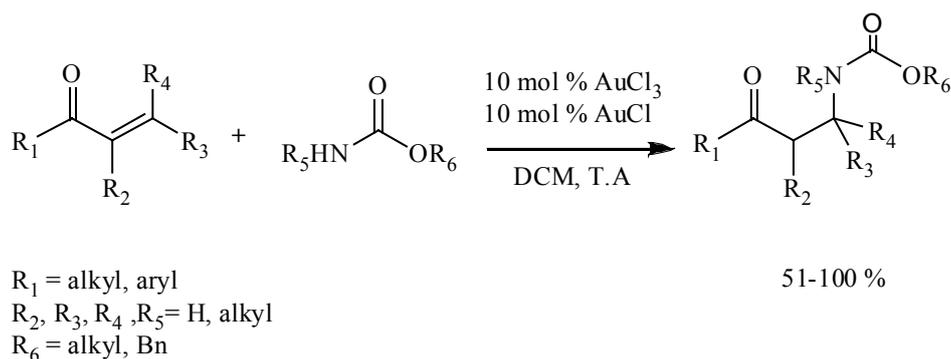


Schéma II- 31

Plus récemment, He et al.³² ont montré que la protection de l'amine par un groupement tosyloxy, permet une intra- et inter-hydroamination sur des alcène non activés. L'utilisation d'un marquage isotopique au deutérium suggère une addition anti de l'amine par rapport au catalyseur d'or (Schéma II- 32).

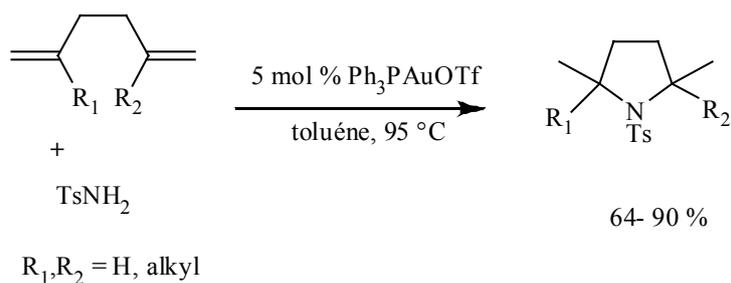


Schéma II- 32

II-1-7-3- Hydroalkoxylation des alcènes

Récemment, un travail rapporté par He et Yang³³ a montré que les alcènes peuvent aussi subir des additions nucléophiles de phénols et de carboxylates et ceci en présence de Ph_3PAuCl et AgOTf (Schéma II- 33) .

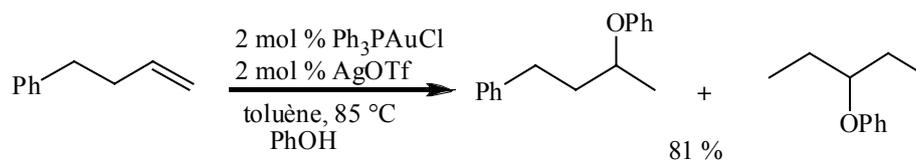


Schéma II- 33

Un exemple plus complexe est cité par Floreancig et al.³⁴ il correspond à l'addition intramoléculaire d'hydroxyle sur une double liaison. L'hydratation de la triple liaison suivie par une élimination conduit à la formation in situ d'une cétone α,β -insaturée. Cette énone formée subit une cyclisation intramoléculaire résultant de l'addition du groupement hydroxyle sur l'alcène. La 1-(tétrahydropyran-2-yl)propan-2-one est ainsi obtenue avec un rendement quantitatif (Schéma II- 34).

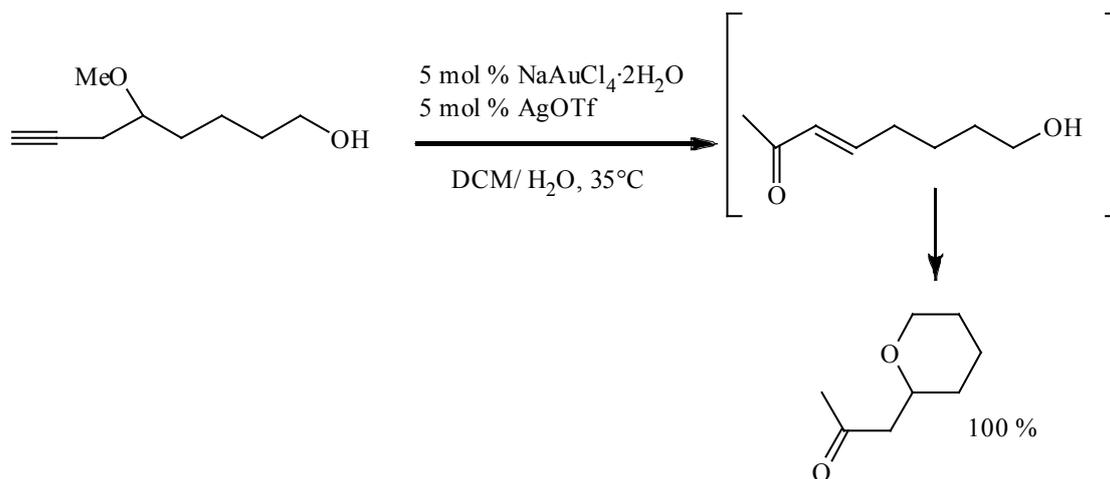


Schéma II- 34

Un autre exemple rapporté par Li et al.³⁵ montre qu'en présence du système bimétallique AuCl₃/AgOTf, les β-dicarbonyles s'additionnent régiosélectivement au styrène conduisant à l'éthane 1,1-disubstitué avec de bons rendements (Schéma II- 35).

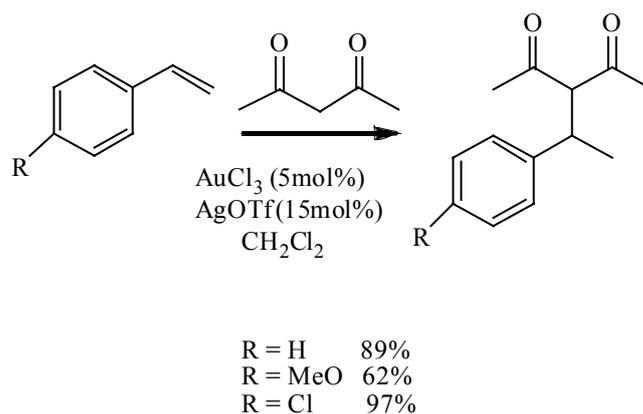


Schéma II- 35

II-1-8- Réaction à trois composés alcyne, aldéhyde et amine

Un mélange de trois composés amine, alcyne terminal et aldéhyde peuvent réagir au moyen d'une activation à l'or.³⁶ La réaction menée dans l'eau comme solvant conduit au produit cible avec un rendement quantitatif (Schéma II- 36).

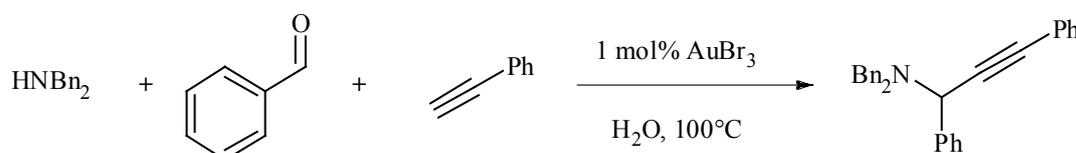


Schéma II- 36

II-1-9- Conclusion

Cette étude bibliographique montre clairement que la catalyse à l'or tient une place particulière au regard de son efficacité dans des conditions douces.

Bien que l'utilisation de l'or ait montré son efficacité pour l'activation des liaisons multiples C-C, C-O lors d'additions nucléophiles, l'activation des triples liaisons des alcynes reste une réaction privilégiée au vue des nouveaux produits qu'elle permet d'obtenir.

L'or aussi peut jouer un rôle important dans le développement des réactions en chimie verte comme l'oxydation en présence d'oxygène, ou les réactions dans l'eau.

Malgré le nombre énorme de publications (une dizaine chaque semaine) concernant la catalyse à l'or, la recherche dans ce domaine très vaste reste encore à explorer.

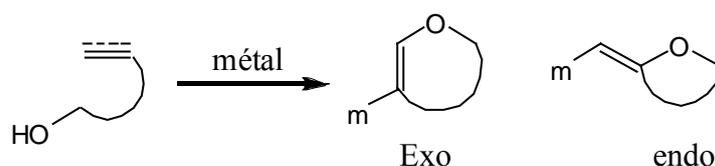
Cyclisation intramoléculaire des acides acétyléniques

II-2-1- Introduction

Le présent travail, fruit d'une collaboration entre les universités de Batna (Algérie) et de Strasbourg (France), est le complément d'une série d'investigations précédemment réalisées dans un cadre de programme de valorisation de la flore algérienne, initialement entamé au Laboratoire de Phytochimie et Synthèse Organique de l'Université de Batna, consistant en l'isolement, la purification et la détermination de structures de principes actifs naturels originaux, principalement à squelette hétérocyclique oxygéné.

Le but recherché dans ce cadre est de développer une méthodologie de synthèse commode et efficace basée sur une catalyse à l'or partant de substrats acétyléniques, permettant d'accéder à des hétérocycles oxygénés d'intérêt biologique.

La cyclisation d'alcools insaturés par des métaux est une voie d'accès privilégiée à des hétérocycles oxygénés. Il est connu que ce processus peut conduire soit à un système exo-cyclique, soit à un système endo-cyclique.



Il a été mis au point au laboratoire, une hétérocyclisation intramoléculaire catalysée par les sels d'argent.³⁷ Cette cyclisation a donné de bons résultats aussi bien du point de vue régiosélectivité que du point de vue stéréospécificité car seuls les produits issus du processus exo-dig ont été obtenus avec une configuration Z (Schéma II- 37).

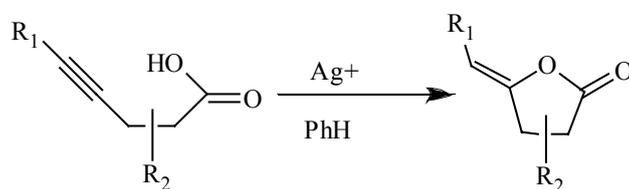


Schéma II- 37

Au cours de ces études, il a été également montré que les conditions optimales³⁸ de cette cyclisation sont liées d'une part à l'utilisation d'un contre-ion basique et d'autre part, à

l'utilisation du benzène à reflux. Cette réaction catalysée par les sels d'Argent possède néanmoins quelques limites.

Afin de compléter ces résultats et investigations et si possible dépasser ces limitations, le laboratoire s'est intéressé à l'étude de ces hétérocyclisations en présence de sels d'or.

Le travail consiste à étudier entre autre la cyclisation des acides acétyléniques substitués. Pour mieux connaître le mécanisme et généraliser les résultats, l'étude de la cyclisation des alcools acétyléniques différemment substitués en positions acétylénique et propargylique. Il a été réalisé de plus, une application de cette méthode d'hétérocyclisation à la synthèse de produits naturels de type aurone.

II-2-2- Cyclisation des acides acétyléniques

Afin de mettre au point les conditions optimales, la cyclisation de l'acide 4-pentynoïque commercial a été réalisée dans différentes conditions de température, de solvant et de catalyseur. Le produit de cyclisation peut être issu d'un processus exo-dig ou endo-dig (Schéma II- 38) et ainsi conduire soit à la 4-méthylènebutyrolactone soit à la 3,4-dihydropyran-2-one ou à un mélange.

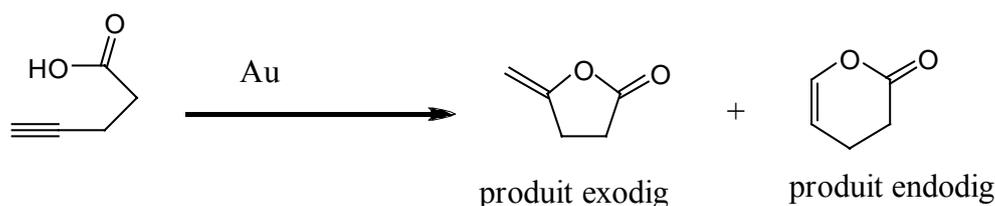


Schéma II- 38

Les résultats obtenus présentés dans le tableau II-2 montrent qu'en l'absence de catalyseur, le produit de départ est récupéré même en chauffant à reflux. En présence de divers catalyseurs d'or, le produit cyclisé est obtenu avec un rendement inférieur à 5 % au maximum, et ce quelque soit le solvant polaire ou non.

Tableau II- 2 : Cyclisation de l'acide 4-pentynoïque

Entrée	Catalyseur ^a	Solvant	T (°C)	Temps (h)	Rdt
1	-	CH ₂ Cl ₂	20-40	5	0
2	AuCl ₃	CH ₂ Cl ₂	20-40	5	0
3	“	CH ₃ CN	20-80	5	traces
4	AuCl	CH ₂ Cl ₂	20-40	5	0
5	“	CH ₃ CN	20-80	5	traces
6	“	PhH	20-80	5	traces
7	AuClP(Ph ₃)	CH ₂ Cl ₂	20-40	5	0
8		CH ₃ CN	20-80	5	traces
9	“	PhH	20-80	5	traces

a) 10 mol % de catalyseur.

A l'issue de ces résultats, il apparaît que la fonction acide n'est pas suffisamment nucléophile pour pouvoir conduire à la cyclisation souhaitée. De ce fait, l'addition d'une base au mélange réactionnel est apparue nécessaire. Comme il est par ailleurs connu que certains composés acétyléniques peuvent se cycliser en milieu basique,³⁹ une réaction témoin a été mise en œuvre en soumettant l'acide 4-pentynoïque à du carbonate de potassium dans l'acétonitrile. Après agitation à température ambiante puis à reflux, aucun changement n'a été observé. En effet, le produit de départ a été entièrement récupéré (Tableau II-3, entrée 1).

L'addition de la base au mélange avec AuCl_3 n'a apporté aucun changement puisqu'on n'observe que des traces du produit de cyclisation que l'on soit en solvant apolaire ou en solvant polaire (Tableau III-3, entrées 2-3). Par contre, la réaction réalisée en présence de AuCl conduit au seul produit cyclique avec un rendement quantitatif dans l'acétonitrile et le tétrahydrofurane, et avec un rendement de seulement 10 % dans le benzène. Aucun produit de cyclisation n'a été détecté dans le dichlorométhane. La présence de solide dans ces conditions suggère que la solubilité du catalyseur d'or a une influence sur le déroulement de la réaction. Ceci a été confirmé par une réaction réalisée dans le dichlorométhane, en présence de catalyseur $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$ plus soluble et a conduit quantitativement au produit de cyclisation. La comparaison des données spectrales de ce produit avec les données de la littérature permet d'affirmer qu'il est issu d'une cyclisation selon un processus *exo-dig*⁴⁰ (Schéma II- 39) et qu'il s'agit de la 4-méthylènebutyrolactone **2**. Aucun autre produit n'est observé.

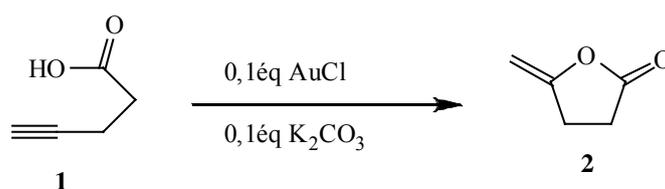


Schéma II- 39

Tableau II-3 : Cyclisation de l'acide 4-pentynoïque en présence du catalyseur d'or et K_2CO_3

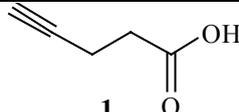
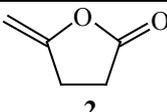
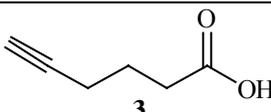
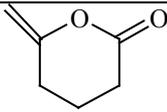
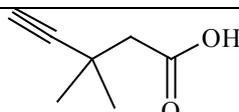
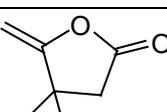
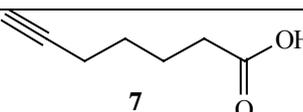
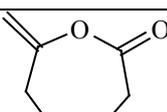
Entrée	Catalyseur ^a	Solvant	T(C°)	Temps (h)	Rdt ^b
1	K_2CO_3	CH_3CN	20-40	5	0
2	$AuCl_3, K_2CO_3$	CH_2Cl_2	20-40	5	0
3		CH_3CN	20-80	5	traces
4	$AuCl, K_2CO_3$	CH_3CN	20	2	96
5		THF	20	2	96
6		PhH	20	2	~10
7		CH_2Cl_2	20-40	5	0
8	$AuCl(PPh_3)$	CH_2Cl_2	20	3	96
9		CH_3CN	20	3	95

a) 10 mol% de substrat et d'additif si nécessaire.

b) rendement en produit isolé

Cette réaction de cyclisation a été étendue aux acides disposant d'une chaîne carbonée plus longue. Les résultats obtenus sont récapitulés dans le tableau II-4. Il en ressort que dans les mêmes conditions, les acides 3,3-diméthylpent-4-ynoïque et 5-hexynoïque donnent tous les deux un seul produit de cyclisation avec un bon rendement alors que l'acide 6-heptynoïque conduit à un seul produit mais avec un rendement de 25 %. Ces résultats confirment encore une fois la très grande régiosélectivité de la réaction de cyclisation des acides acétyléniques en présence de sels d'or, car seul le produit de cyclisation exo est toujours observé.

Tableau II-4 : Cyclisations des acides acétyléniques

Entrée	Acide	Lactone	Rdt	
			exo	endo
1			96	0
2			97	0
3			93	0
4			25	0

Afin de vérifier la généralité de la méthode de cyclisation, celle-ci a été appliquée aux acides 4-pentynoïque et 5-hexynoïque substitués au niveau de l'alcyne.

II-2-2-1- Synthèse des acides acétyléniques substitués

II-2-2-1- 1- Les acides 5-bromo-4-pentynoïque et 6-bromo-5-hexynoïque

Les dérivés bromés sont préparés selon le protocole de Hofmeister⁴¹ par action de la N-bromosuccinimide et d'AgNO₃ dans l'acétone. Les acide acétyléniques bromés correspondants ont été obtenus avec un bon rendement (Schéma II- 40).

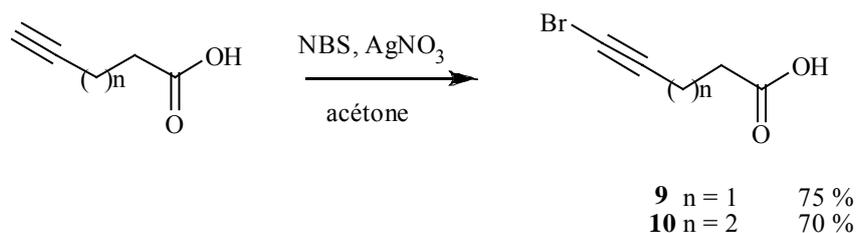


Schéma II- 40

II-2-2-1-2- Les acides 5-phényl-4-pentynoïque et 6-phényl-5-héxynoïque

La préparation de ces deux acides a été menée selon un couplage de type Sonogashira⁴². L'action de l'iodure de benzène sur l'ester de l'acide correspondant suivie d'une saponification, permet de récupérer les acides souhaités avec de bons rendements (Schéma II- 41).

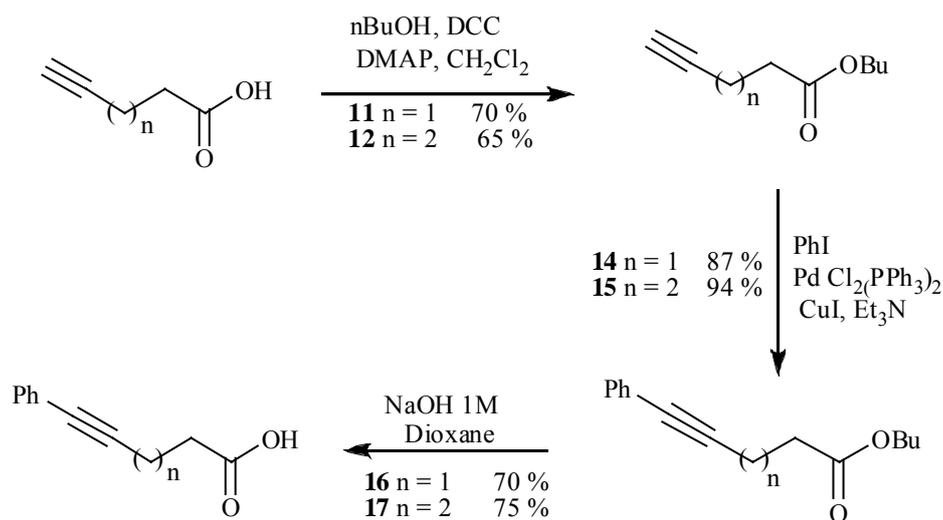


Schéma II- 41

II-2-2-1-3- Préparation des acides non-4-ynoïque et déc-5-ynoïque

La synthèse des acides alkylés au niveau de la triple liaison se fait en deux étapes à partir de l'alcool acétylénique comme substrat de départ. Le groupe hydroxyle et l'alcyne sont déprotonés par n-butyllithium dans le tétrahydrofurane à -78°C en présence de hexaméthylphosphoretriamide, puis deux équivalents d'iodure de butyle sont ajoutés au milieu réactionnel. Les alcools **20** et **21** alkylés obtenus sont oxydés dans les conditions de Jones ($\text{CrO}_3 / \text{H}_2\text{SO}_4$) dans l'acétone pour donner les acides correspondants (Schéma II- 42).

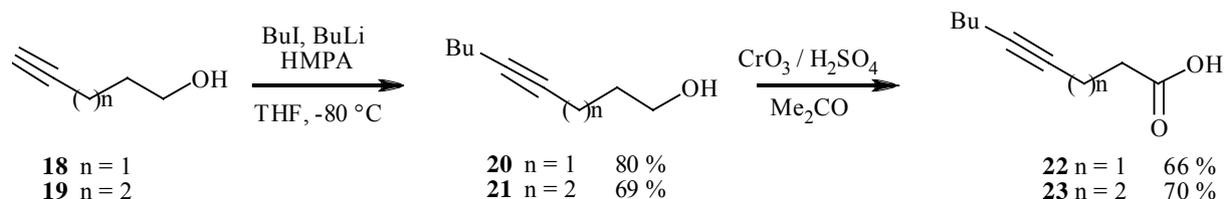


Schéma II- 42

II-2-2-1- -4- L'acide 5-(triméthylsilyl)pent-4-ynoïque

L'acide acétylénique silylé dérivé de **1** est obtenu en deux étapes. L'introduction d'un groupe triméthylsilyle sur la triple liaison et la fonction acide est réalisée par déprotonation au n-butyllithium et piégeage des anions par le chlorure de triméthylsilyle. L'ester silylé obtenu est ensuite traité par une solution d'acide oxalique dans le méthanol pour donner l'acide 5-triméthylsilylpent-4-ynoïque **24** (Schéma II- 43).

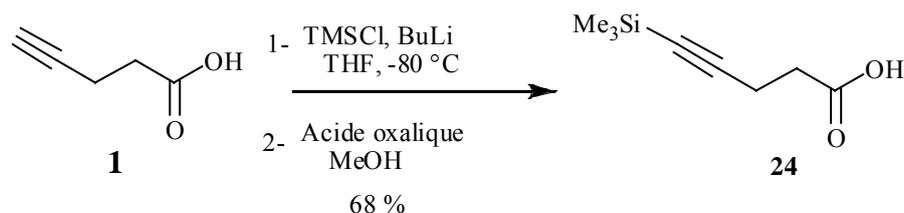


Schéma II- 43

II-2-2-1-5- Réaction de cyclisation

Les divers acides acétyléniques ainsi synthétisés sont soumis aux conditions de cyclisation, en présence de 0,1 équivalent du chlorure d'or (I) et 0,1 équivalent de carbonate de potassium dans l'acétonitrile.

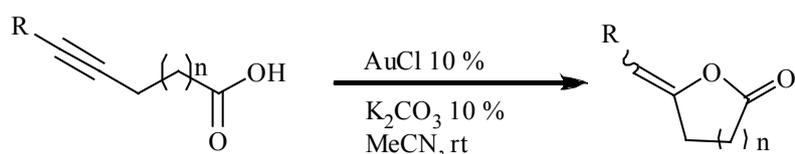
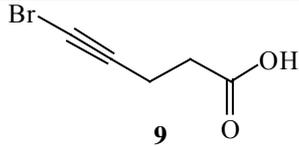
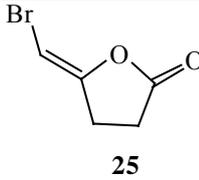
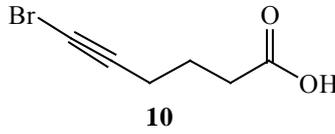
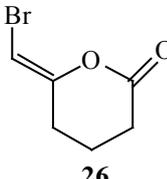
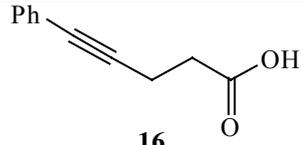
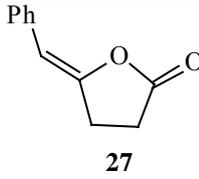
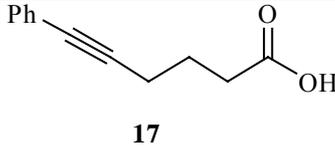
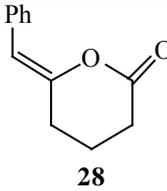
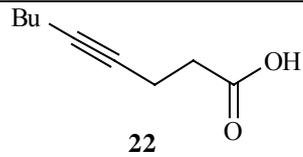
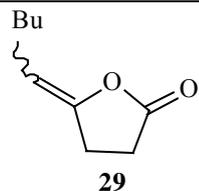
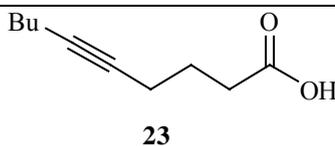
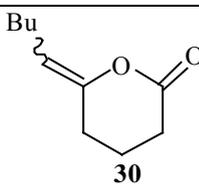
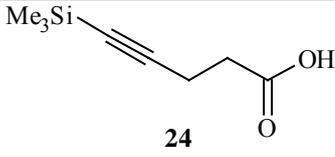


Schéma II- 44

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau **4**. Pour les dérivés bromés, un seul produit cyclisé est obtenu avec un bon rendement et une stéréochimie Z au niveau de la double liaison. Ceci a été confirmé par comparaison de la valeur du déplacement chimique du proton éthylénique 5,31 et 5,32 ppm respectivement (tableau 4, entrées 1 et 2) avec les données de la littérature.⁴³ Il en est de même pour les phénylacides qui se cyclisent selon le processus exo-dig, en donnant un seul stéréoisomère avec une stéréochimie Z. Pour les deux dérivés alkylés, bien que la cyclisation se fasse avec un bon rendement, un mélange de deux stéréoisomères Z et E est toutefois obtenu. Le dérivé silylé ne donne aucun résultat, le produit de départ est récupéré totalement. Cet échec pourrait s'expliquer par la présence du

groupement silyle qui, en appauvrissant la triple liaison, empêcherait la complexation avec le catalyseur d'or.

Tableau II-5 : Cyclisation des acides acétyléniques substitués au niveau de l'alcyne

Entrée	Acide acétylénique	Lactone	Rdt ^a	δ^b (ppm)
1	 9	 25	96	5,31
2	 10	 26	98	5,33
3	 16	 27	96	4,99
4	 17	 28	97	5,06
5	 22	 29	88(50 :50)	4,36 ; 4,12
6	 23	 30	60 (50 :50)	5,04 ; 5,18
7	 24		0 ^c	-

a) Rendement en produit isolé

b) déplacement chimique des protons éthyléniques dans C_6D_6

c) produit de départ récupéré

II-2-2-1-6- Mécanisme proposé

Les résultats expérimentaux obtenus nous ont conduits à proposer le mécanisme de cyclisation suivant : la déprotonation de l'acide en milieu basique (K_2CO_3) donne le carboxylate. L'alcyne interagit ensuite avec l'or pour former le complexe π , ce qui entraîne la cyclisation par addition intramoléculaire du carboxylate. Compte tenu de la stéréochimie obtenue pour les produits cyclisés l'addition doit être anti, l'organo-or ainsi formé subit une protonation par une molécule d'acide acétylénique, ce qui conduit à la formation de la lactone. Le sel d'or et une autre molécule de carboxylate sont régénérés (Schéma II- 45).

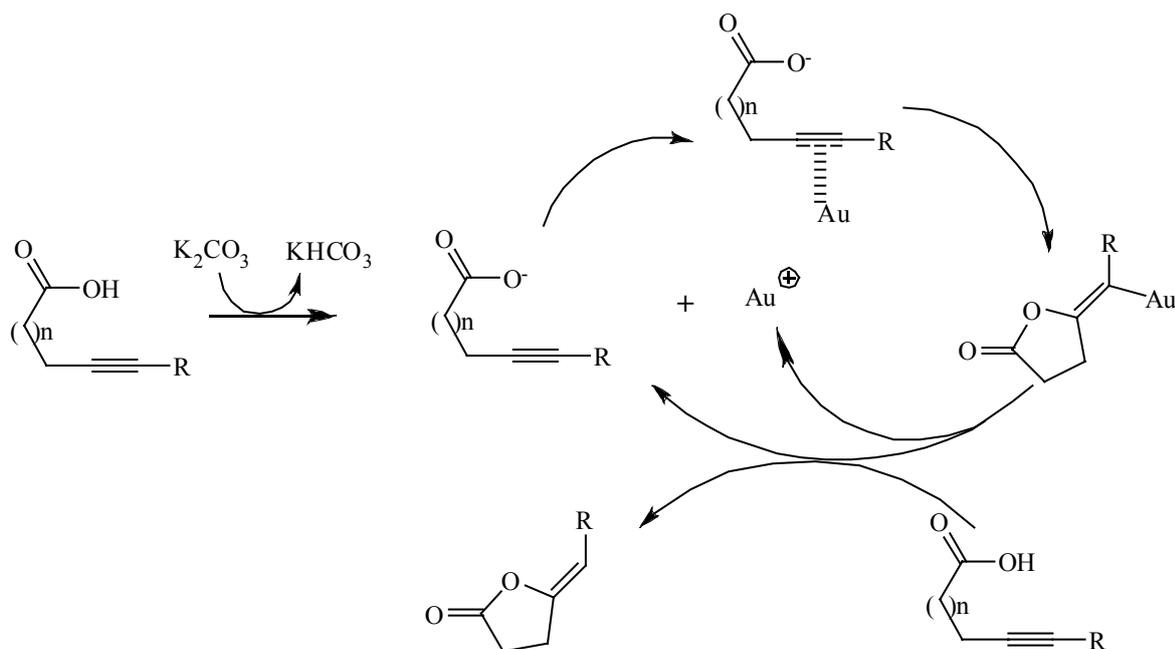


Schéma II- 45

Cyclisation intramoléculaire des alcools acétyléniques

II-2-3- Cyclisation des alcools acétyléniques

Les résultats encourageants de la cyclisation intramoléculaire des acides acétyléniques nous a incités à poursuivre notre étude afin de déterminer les possibilités et limites de la réaction de cyclisation. Pour cela, nous avons entrepris d'élargir la méthode aux alcools acétyléniques. Cette hétérocyclisation nous permettra d'accéder aux hétérocycles à système éther d'énol, hétérocycles très présents dans des produits naturels.⁴⁴

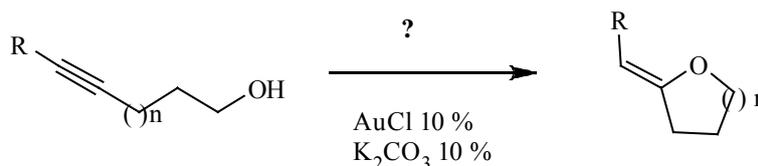


Schéma II- 46

La réaction de cyclisation des 4-pentynol, 5-hexynol commerciaux et 5-phénylpent-4-yn-1-ol, a été d'abord mise en oeuvre. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 6, les deux premiers produits **18** et **31** se cyclisent bien mais avec un rendement de 25- 30 %. Pour ce qui est du 5-hexyn-1-ol **19**, aucun produit de cyclisation n'a pu être détecté malgré la disparition complète du produit de départ comme dans les cas précédents. Les produits de dégradation résultent de l'instabilité des produits cyclisés, ces composés sont en effet connus pour être très sensible.⁴⁵

Tableau II-6 : Cyclisation des alcools acétyléniques

Entrée	Alcool	Temps	T(C°)	Rdt	Produit cyclique	δ^a (ppm)
1	 18	20h	25	20	 32	3,8 et 4,5
2	 31	4h	25	30	 33	5,18
3	 19	20h	25	-	-	-

a) déplacement chimique des protons éthyléniques dans C₆D₆

II-2-3-1- Synthèse des alcools acétyléniques substitués

Pour remédier à ces problèmes, nous avons décidé de substituer les alcools acétyléniques en position propargylique puis en position acétylénique afin d'activer la triple liaison et d'augmenter la stabilité du produit cyclisé.⁴⁶

Nous avons donc été amenés à synthétiser différents alcools en utilisant le propane diol comme produit de départ. Après une mono-protection par le tert-butyldiméthylsilyle, une oxydation par le chlorochromate de pyridinium fournit le 3-tert-butyldiméthylsiloxypropanal, l'addition de groupe acétylénure de lithium sur cet aldéhyde nous a permis d'obtenir l'alcool propargylique **37**, précurseur de divers alcools acétyléniques (Schéma II- 47).

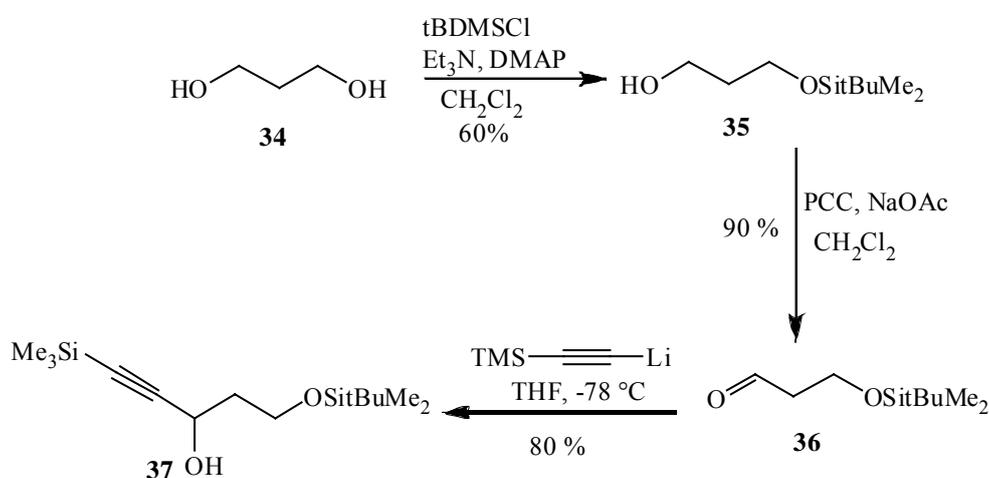


Schéma II- 47

Pour examiner le rôle possible du groupement protecteur sur l'alcool propargylique, divers systèmes protecteurs ont été introduits. L'alcool **37** a été protégé par des groupements benzyle et paraméthoxy-benzyle, la désilylation est ensuite menée en présence du fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane. Les alcools acétyléniques **40** et **41** ont ainsi été obtenus avec de bons rendements (Schéma II- 48).

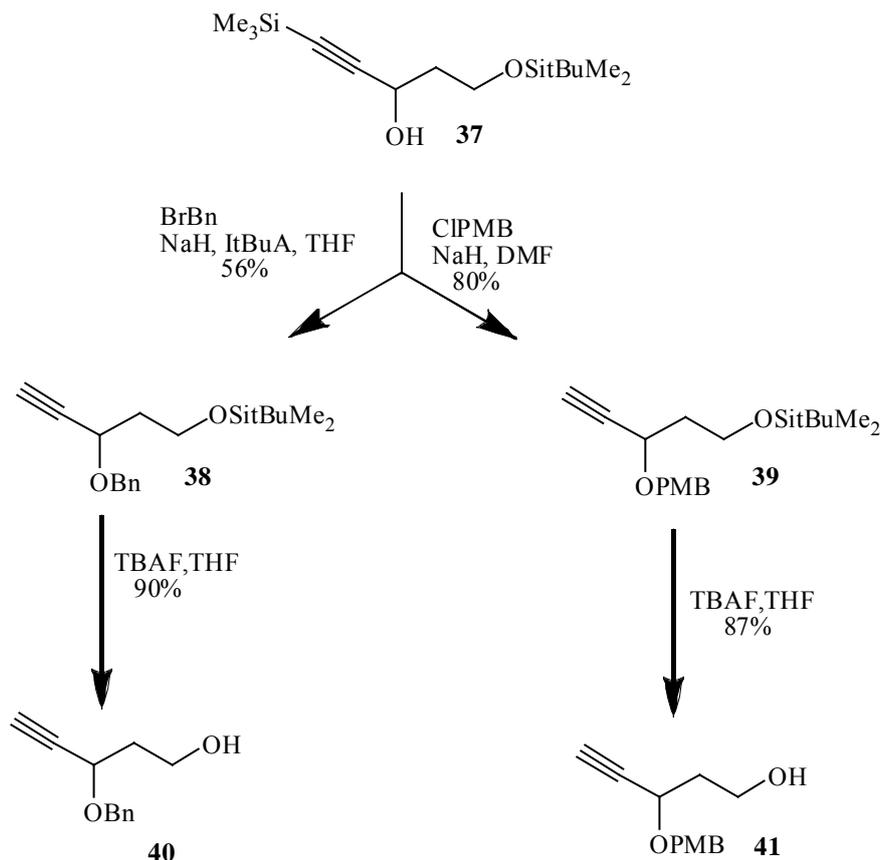


Schéma II- 48

L'alcool propargylique **37** a également été protégé par un groupement tert-butylidiphénylsilyle. Celui-ci a été introduit en utilisant des conditions classiques. Une déprotection sélective en milieu acide permet d'obtenir l'alcool souhaité **44** (Schéma II- 49).

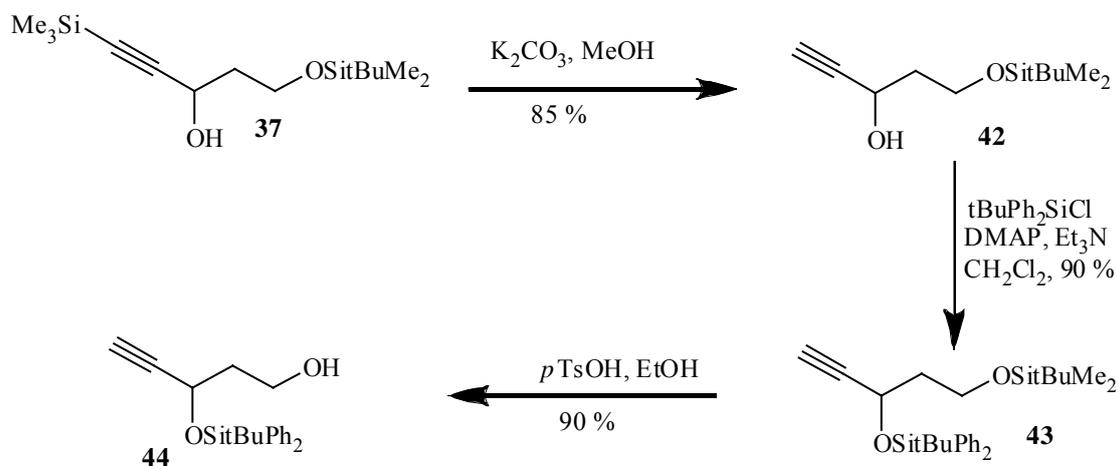


Schéma II- 49

L'alkylation de la triple liaison a été réalisée à partir de l'alcool **40** protégé par le groupement benzyle du fait de la stabilité de ce dernier. L'introduction d'un groupement phényle est réalisée par un couplage de Sonogashira⁴² avec l'iodobenzène. Le dérivé bromé est préparé selon le protocole de Hofmeister⁴¹ (Schéma II- 50).

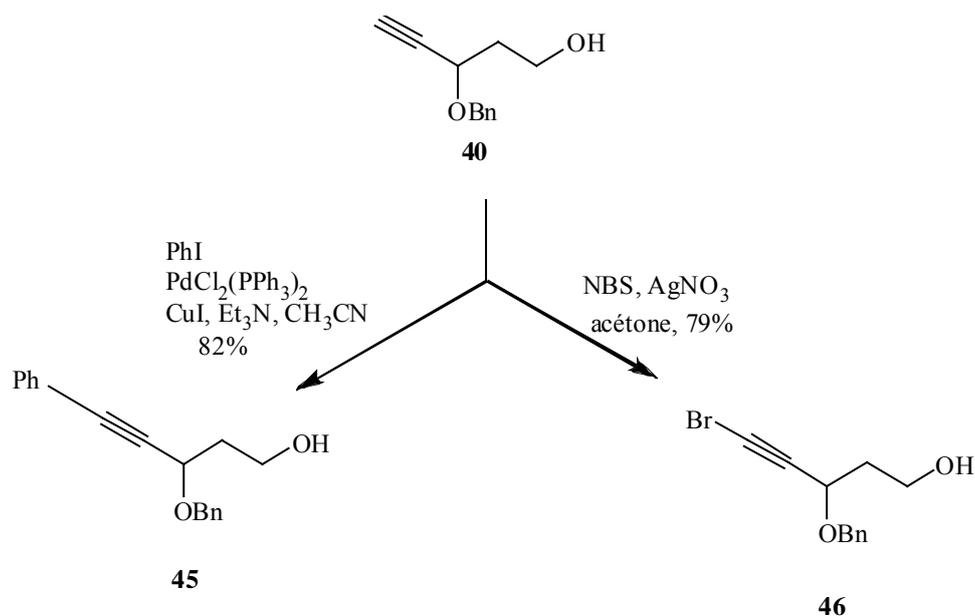
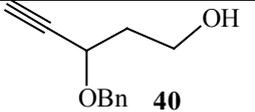
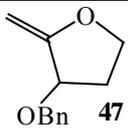
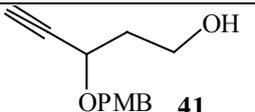
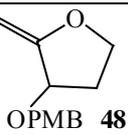
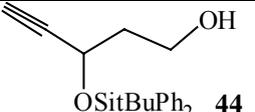
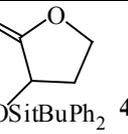
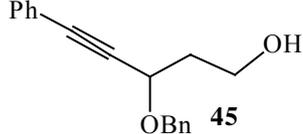
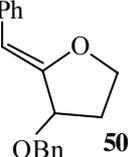
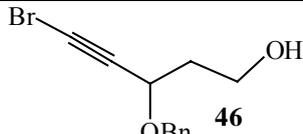
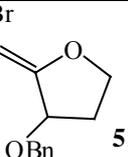


Schéma II- 50

Les divers alcools acétyléniques ainsi préparés ont ensuite été soumis aux conditions de cyclisation. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 6. On constate que tous les alcools se cyclisent à température ambiante avec de bons rendements, à l'exception du dérivé phényle dont la cyclisation requiert un chauffage à reflux (Tableau II-7 entrée 5). Ces résultats montrent effectivement que la présence d'une liaison C-O propargylique stabilisante assure une bonne efficacité de la cyclisation des alcools acétyléniques. Il apparaît clairement que cette cyclisation est d'une part régiosélective puisque l'on ne forme qu'un seul produit de cyclisation exo et qu'elle est d'autre part stéréospécifique dans la mesure où seul le stéréoisomère de configuration Z est obtenu. Les structures et les stéréochimies ont été établies sur la base des données d'analyse spectroscopiques (RMN, SM,..) principalement du produit⁴⁷ **49** (entrée 3) tableau II-7

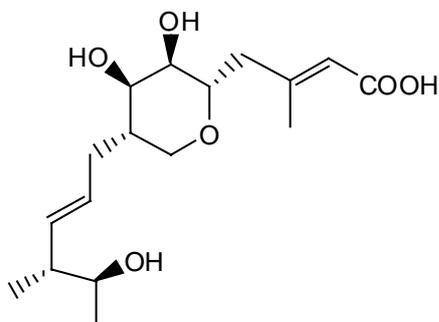
Tableau II-7 : Cyclisation des alcools acétyléniques substitués

Entrée	Alcool acétylénique	Temps(h)	T(C°)	Rdt	Ether énol	δ^a (ppm)
1	 40	2	25	90	 47	4,03 et 4,60
2	 41	2	25	80	 48	4,07 et 4,59
3	 44	2	25	85	 49	4,16 et 4,55
4	 45	4	80	70	 50	6,29
5	 46	1	25	84	 51	5,02

a) déplacement chimique des protons éthyléniques dans C_6D_6

II-2-3-2- Synthèse des 2,3-époxy-5-hexyne-1,4-diols

Cette hétérocyclisation a été appliquée sur des substrats plus complexes, dans le but de vérifier son efficacité et pour amorcer des synthèses de produits naturels tels que l'acide pseudomonique



Acide pseudomonique

Pour cela, nous avons choisi le composé 2,3-époxy-5-hexyn-1,4-diol.

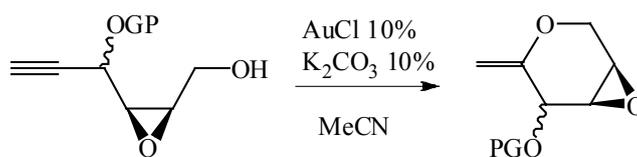


Schéma II- 51

L'obtention de ces molécules a été réalisée au moyen d'une séquence réactionnelle mise au point au laboratoire⁴⁷ (Schéma II- 52). Elle consiste d'abord à préparer le 4-(tert-butyldiphénylesilyloxy-2,3-époxy-1-butanol à partir du *Z*-but-2-ène-1,4-diol commercial. Après une monoprotection du diol par le groupement tert-butyldiphénylesilyle, suivie d'une époxydation de la double liaison par l'*meta*-chloroperbenzoïque, l'alcool résultant a été ensuite oxydé dans les conditions de Parikh-Doering. L'aldéhyde obtenu a été alkylé par le triméthylsilyl acétylénure de lithium à -78°C dans le THF. Cette addition conduit à un mélange 75 : 25 de deux diastéréoisomères *syn* et *anti* du 2,3-époxy-5-hexyn-1,4-diol. Ces derniers sont séparés aisément par chromatographie sur colonne de gel de silice. Le groupement hydroxyle de chaque isomère est ensuite protégé par le méthoxyméthyle. Une désilylation par le fluorure de tétrabutylammonium en solution dans le tétrahydrofurane donne les époxyalcools acétyléniques souhaités.

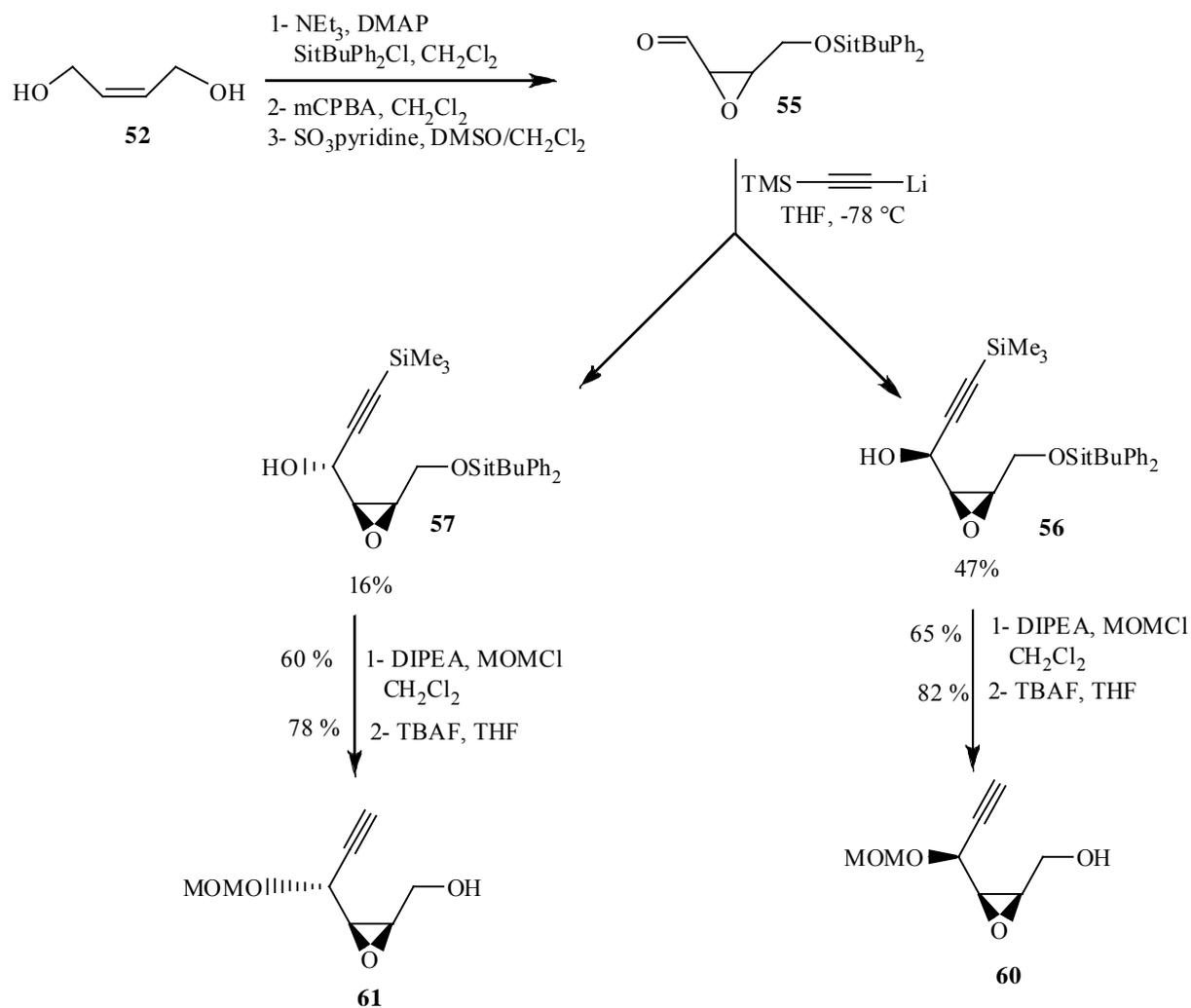
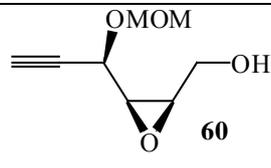
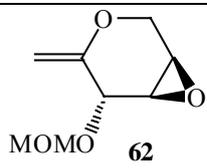
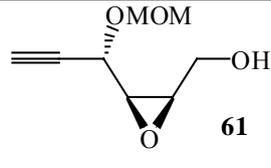
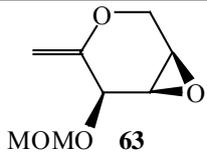


Schéma II- 52

II-2-3-3- Cyclisation des époxyalcools **60** et **61**

Les deux diastéréoisomères préparés et soumis aux conditions de la réaction de cyclisation réagissent de manière différente. L'isomère *syn* se cyclise au bout de 15 min, et conduit à un seul produit avec un rendement de 76 %. La réaction mettant en jeu l'isomère *anti* s'avère très lente (24 h) et donne le produit cyclisé avec un rendement de 40 % (Schéma II-51). Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau II-8.

Tableau II-8 : Cyclisation d'hexynols

Entrée	Epoxyde acétylénique	Temps	T(C°)	Rdt	Produit cyclisé
1		15 min	25	76	
2		24 h	25	40	

II-2-3-4- Mécanisme proposé

Les résultats expérimentaux obtenus en terme de régio et stéréosélectivité nous ont permis de suggérer le mécanisme suivant. Une activation électrophile de la triple liaison par coordination avec l'or amorcerait ce processus. L'addition intramoléculaire du groupement hydroxyle conduirait ensuite à la cyclisation, puis une déprotonation en présence du carbonate de potassium donnerait un dérivé organo-or. La protonation de ce dernier conduirait à la formation de l'éther d'enol et tout en régénérant le catalyseur d'or (Schéma II- 54).

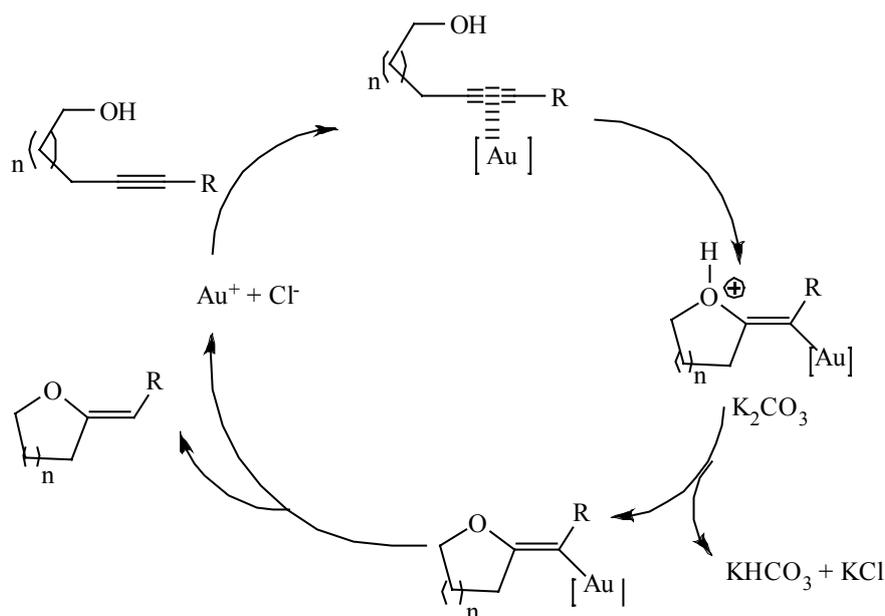


Schéma II- 54

II-2-3-5- Bilan

Nous avons pu mettre en évidence une réaction efficace de cyclisation catalysée par l'or, des acides et alcools acétyléniques, conduisant à des composés sensibles. Dans le cas des alcools acétyléniques, la substitution en position propargylique ayant pour effet d'activer la triple liaison, mène au produit cyclisé avec de très bons rendements. Cette hétérocyclisation s'est avérée hautement régio et stéréosélective. En effet, il a été obtenu un seul produit de cyclisation avec une configuration Z et cela dans tous les exemples examinés.

Partie expérimentale

Information générale

Toutes les manipulations nécessitant des conditions anhydres sont réalisées sous atmosphère d'argon. Lorsqu'aucune mention de la température n'est explicitement faite dans le texte, les réactions sont réalisées à température ambiante.

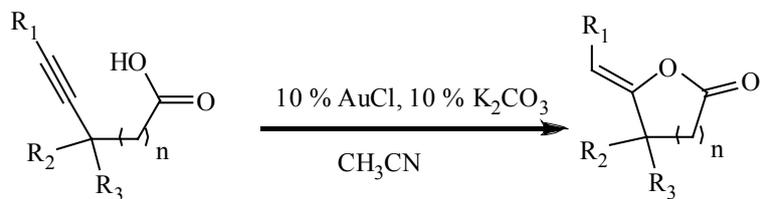
Toutes les réactions ont été suivies par chromatographie sur couche mince (CCM), sur plaques de silice Merck 60 F₂₅₄. La révélation des plaques a été effectuée par illumination ultraviolette puis par pulvérisation d'un révélateur (KMnO₄, anisaldéhyde ou l'acide phosphomolybdique). Les chromatographies sur colonne de gel de silice ont été réalisées avec de la silice Merck 60 (40-63 μM).

Les spectres RMN sont enregistrés sur des appareils Brücker AC300 à transformée de Fourier. Les fréquences d'irradiation sont respectivement de 300 MHz pour le noyau ¹H, de 75 MHz pour le noyau ¹³C. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm, les pics résiduels des solvants pris comme référence sont : CDCl₃ (7,26 ppm), CD₃CN (1,94 ppm), C₆D₆ (7,16 ppm) ou DMSO-d₆ (2,50 ppm) pour les spectres ¹H RMN. Les abréviations suivantes sont utilisées pour la description des signaux : m (multiplet); s (singulet); d (doublet); t (triplet); q (quadruplet); quint (quintuplet); sext (sextuplet); Les spectres infra-rouge ont été enregistrés en solution dans le CHCl₃ ou en pastille de KBr sur un appareil PEKIN ELMER 1600 FT-IR, les spectres de masse (ESI, HRMS) ont été obtenus par Electrospray (ESI) ou Impact Electronique (EI) sur une plate forme Fisons VG.

Les réactifs ont été utilisés sans purification sauf précision contraire dans le texte. Les solvants employés ont été séchés et distillés avant utilisation. L'éther diéthylique et le THF sont distillés sur sodium / benzophénone sous argon. Le dichlorométhane, l'acétonitrile, le benzène et les amines (Et₃N, DIPEA,...) sont distillés sur hydrure de calcium sous argon. Le DMSO et le méthanol sont stockés sous argon sur tamis moléculaire 4 Å°. Ce dernier est préalablement activé par chauffage à 200°C sous vide.

PARTIE EXPERIMENTALE

Cyclisation des acides acétyléniques

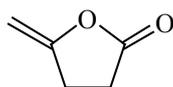


Procédure I générale de cyclisation

A une solution d'acide acétylénique (1 éq) dans CH₃CN anhydre (3 mL/mmol) à température ambiante sont ajouté AuCl (0,1 éq) et du K₂CO₃ (0,1 éq). La suspension blanche se transforme en une solution de couleur foncée. Après disparition du produit de départ, de l'eau est ajoutée au milieu réactionnel. La phase aqueuse est extraite à trois reprises avec CH₂Cl₂, puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est filtré sur une colonne de gel de silice.

5-Méthylènedihydrofuran-2(3H)-one (2)⁴⁰

Selon la procédure I, l'acide acétylénique **1** (50 mg; 0,51 mmol) conduit à la lactone **2** (48 mg; 0,49 mmol) sous forme d'une huile incolore, après chromatographie sur colonne de gel de silice (Eluant : cHex-AcOEt 5 %).



Rendement 96 %

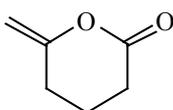
Rf : 0,52 Eluant : cHex-AcOEt 20 %

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 4,68 (m; 1 H); 4,27 (m; 1 H); 2,88-2,81 (m; 2 H); 2,66-2,60 (m; 2 H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 175,6; 156,4; 89,2; 28,6; 25,7.

6-Méthylènetetrahydro-2H-pyran-2-one (4)⁴⁰

Selon la procédure I, l'acide acétylénique **3** (50 mg; 0,446 mmol) conduit à la lactone **4** (49 mg; 0,437 mmol) sous forme d'une huile incolore, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 5 %).



Rendement : 97 %

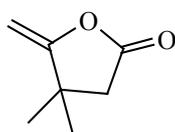
Rf : 0,73 Eluant : cHex-AcOEt 20 %

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 4,52 (m; 1 H); 4,25 (m; 1 H); 2,59 (t; $J = 6,8$ Hz; 2 H); 2,46 (m; 2 H); 1,83 (m; 2 H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 168,9; 156,0; 94,3; 30,9; 27,3; 19,2.

4,4-Diméthyl-5-méthylènedihydrofuran-2(3H)-one (6)

Selon la procédure **I**, l'acide acétylénique **5** (75 mg; 0,58 mmol) conduit à la lactone **6** (70 mg; 0,55 mmol) obtenue sous forme d'une huile incolore, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 2 %).



Rendement : 93 %

Rf : 0,6 Eluant : cHex-AcOEt 20 %

IR ν_{max} 2967, 2928, 1801, 1667, 1370, 1196, 1091, 978 cm^{-1} .

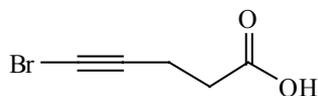
RMN ^1H (300 MHz, C_6D_6) : 4,43 (d; $J = 2,6$ Hz; 1 H); 3,80 (d; $J = 2,6$ Hz; 1 H); 1,71 (s; 2 H); 0,65 (s; 6 H).

RMN ^{13}C (75 MHz, C_6D_6) : 171,5; 165,9; 84,8; 42,1; 38,2; 30,1.

MS (ESI) : 149,0692 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100 %, calculé 149,0573).

Acide 5-bromopent-4-ynoïque (9)⁴³

A une solution d'acide 4-pentynoïque **1** (70 mg; 0,71 mmol; 1 éq) dans l'acétone (5 mL) sont ajoutés du N-bromosuccinimide (151 mg; 0,85 mmol; 1,2 éq) et du nitrate d'argent (12 mg; 0,0706 mmol; 0,1 éq). Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 heures puis de l'eau (10 mL) y est ajoutée. La phase aqueuse est extraite à plusieurs reprises avec CH_2Cl_2 (20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 20 %) pour donner l'acide **9** (70 mg; 0,4 mmol) sous forme d'une huile jaune.



Rendement : 55 %

Rf : 0,59 Eluant : cHex-AcOEt 30 %

IR ν_{\max} 3255, 3027, 2923, 2850, 1696, 1425, 1355, 1211, 1018, 919 cm^{-1} .

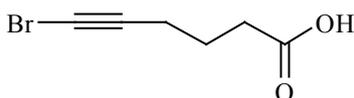
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 2,6-2, 52 (m; 4 H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 177,9; 77,9; 69,3; 32,9; 15,3.

MS (ESI) : 174.9457 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (100 %, calculé 174.9400).

Acide 6-bromohex-5-ynoïque (10)

Selon la procédure précédente, l'acide 5-hexanoïque (100 mg; 0,94 mmol) conduit à l'acide 6-bromohex-5-ynoïque (130 mg; 0,68 mmol) sous forme d'une huile jaunâtre, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 20 %).



Rendement : 72 %

Rf : 0,51 Eluant : cHex-AcOEt 30 %

IR ν_{\max} 3175, 2938, 2660, 1701, 1411, 1241, 11545, 911 cm^{-1} .

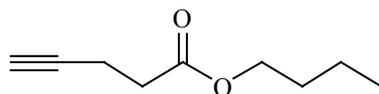
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 2,49 (t; $J = 7,3$ Hz; 2 H); 2,31 (t; $J = 7,1$ Hz; 2 H); 1,84 (quint; $J = 7,3$ Hz; 2 H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 179,5; 78,9; 69,3; 32,6; 23,1; 19,0.

MS (ESI) : 202.9748 $[\text{M}+2\text{Li}-\text{H}]^+$ (100 %, calculé 202.9871).

Pent-4-ynoate de butyle (11)

A une solution d'acide 4-pentynoïque (200 mg; 2,04 mmol; 1 éq) dans le CH_2Cl_2 (10 mL) sont ajoutés du butanol (0,75 mL; 8,16 mmol; 4 éq), de la DMAP (25 mg; 0,204 mmol; 0,1 éq) et du DCC (463 mg; 2,24 mmol; 1,1 éq). Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 heures jusqu'à disparition du produit de départ. La suspension est filtrée et le filtrat est évaporé sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 5 %) pour donner l'ester **11** (220 mg; 1,43 mmol) sous forme d'une huile incolore.



Rendement : 70 %

Rf : 0,7 Eluant : cHex-AcOEt 30 %

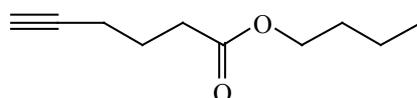
IR ν_{\max} 3313, 2959, 2939, 2873, 1736, 1167, 1067, 1028, 633 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 4,09 (t; $J = 6,6$ Hz; 2H); 2,46-2,55 (m; 4 H); 1,96 (t; $J = 2,6$ Hz; 1 H); 1,60 (m; 2 H); 1,36 (m; 2 H); 0,92 (t; $J = 7,3$ Hz; 3 H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 171,8; 82,5; 68,9; 64,6; 33,4; 30,6; 19,1; 14,4; 13,7.

Hex-5-ynoate de butyle (12)

Selon la procédure précédente, l'acide 5-hexynoïque (200 mg; 1,8 mmol) conduit à l'ester hex-5-ynoate de butyle (166 mg; 0,99 mmol) sous forme d'une huile incolore, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 5 %).



Rendement : 65%

Rf : 0,76 Eluant : cHex-AcOEt 30 %

IR ν_{\max} 3297, 2960, 2935, 2874, 1731, 1157, 1064, 1021, 629 cm^{-1} .

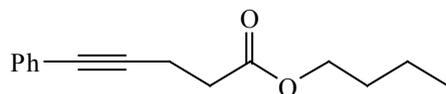
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 4,07 (t; $J = 6,8$ Hz; 2 H); 2,43 (t; $J = 7,3$ Hz; 2 H); 2,25 (td; $J = 2,75$; 7,1 Hz; 2 H); 1,96 (t; $J = 2,7$ Hz; 1 H); 1,82 (quint; $J = 7,3$ Hz; 2 H); 1,55-1,64 (m; 2 H); 1,36 (sext; $J = 7,1$ Hz; 2 H); 0,92 (t; $J = 7,3$ Hz; 3 H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 173,2; 83,3; 69,0; 64,3; 32,9; 30,6; 23,6; 19,1; 17,8; 13,7.

5-Phénylpent-4-ynoate de butyle (14)

A une solution de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (13mg; 0,018 mmol; 0,02 éq), du CuI (7 mg; 0,03 mmol; 0,04 éq) dans de la triéthylamine (3 mL) anhydre et dégazée sont additionnés de l'iodure de benzène (0,1 mL; 0,9 mmol; 1 éq) et une solution de pent-4-ynoate de butyle (150 mg; 0,97 mmol; 1,1 éq) dans 3 ml de CH_3CN anhydre. Après 3 heures d'agitation à

température ambiante, le mélange réactionnel est hydrolysé avec une solution aqueuse saturée de NH_4Cl . La phase aqueuse est extraite 3 fois avec Et_2O (20mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 5 %) pour donner (179 mg; 0,78 mmol) sous forme d'un solide blanc.



Rendement : 87 %

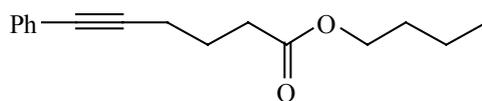
Rf : 0,4 Eluant : cHex-AcOEt 20 %

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 7,37-7,40 (m; 2H); 7,26-7,29 (m; 3H); 4,13 (t; $J = 6,6$ Hz; 2 H); 2,71-2,76 (m; 2 H); 2,59-2,65 (m; 2 H); 1,58-1,67 (m; 2 H); 1,35-1,39 (m; 2 H); 0,92 (t; $J = 7,5$ Hz; 3 H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 172,0; 131,6; 128,2; 127,8; 123,5; 88,1; 81,1; 64,6; 43,5; 31,9; 19,1; 15,4; 13,7.

6-Phénylhex-5-ynoate de butyle (15)

Selon la procédure précédente, l'ester hex-5-ynoate de butyle (130 mg; 0,77 mmol) conduit au 6-phénylhex-5-ynoate de butyle (164 mg; 0,67 mmol) sous forme d'une huile incolore, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 2 %).



Rendement : 94 %

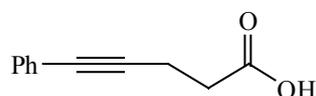
Rf : 0,6 Eluant : cHex-AcOEt 20 %

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 7,36-7,40 (m; 2 H); 7,26-7,29 (m; 3 H); 4,08 (t; $J = 6,6$ Hz; 2 H); 2,42-2,52 (m; 4 H); 1,82-1,97 (m; 2 H); 1,6 (quint; $J = 6,7$ Hz; 2 H); 1,38 (sext; $J = 7,3$ Hz; 2 H); 0,92 (t; $J = 7,3$ Hz; 3 H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 173,3; 131,6; 128,2; 127,7; 123,7; 88,9; 81,4; 69,1; 64,3; 33,2; 30,7; 23,9; 19,2; 13,7.

Acide 5-phénylpent-4-ynoïque (16)

L'ester 5-phénylpent-4-ynoate de butyle (170 mg; 0,74 mmol; 1 éq) est traité par une solution aqueuse 1 M de NaOH (1 mL) dans le dioxane (5 mL). Le mélange est agité à température ambiante pendant 4 heures jusqu'à disparition du produit de départ, puis le mélange réactionnel est hydrolysé avec une solution 1 M de HCl (2 mL). La phase aqueuse est extraite 3 fois avec acétate d'éthyle (30mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec H₂O, séchées sur NaSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 30 %) pour donner l'acide **16** (90 mg; 0,517 mmol) sous forme d'un solide blanc.



Rendement : 70 %

Rf : 0,23 Eluant : cHex-AcOEt 40 %

IR ν_{\max} 2919, 2632, 1692, 1632, 1595, 1300, 1210, 1172, 917 cm⁻¹.

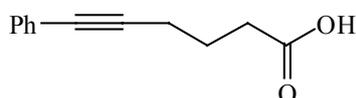
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 7,37-7,42 (m; 2 H); 7,27-7,31 (m; 3 H); 2,67-2,79 (m; 4 H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 178,4; 131,6; 128,2; 127,9; 123,4; 87,6; 81,4; 33,5; 15,1.

MS (ESI) : 173,0686 [M-H]⁻ (100 %, calculé 173,0603).

Acide 6-phénylhex-5-ynoïque (17)

Selon la procédure précédente, 6-phénylhex-5-ynoate de butyle (150 mg; 0,61 mmol) conduit à l'acide 6-phénylhex-5-ynoïque **17** (87 mg; 0,46 mmol) sous forme d'une huile incolore, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 30 %).



Rendement : 75 %

Rf : 0,28 Eluant : cHex-AcOEt 40 %

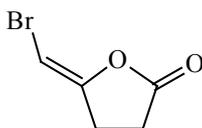
IR ν_{\max} 3053, 2938, 1703, 1598, 1489, 1239, 1172, 1153 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 7,37-7,42 (m; 2 H); 7,26-7,31 (m; 3 H); 2,57 (t; *J* = 7,3 Hz; 2 H); 2,51 (t; *J* = 6,8 Hz; 2 H); 1,94 (quint; *J* = 7,1 Hz; 2 H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 179,7; 131,6; 128,2; 127,7; 123,6; 88,6; 81,6; 32,9; 23,6; 18,8.
MS (ESI) : 187,0773 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (100 %, calculé 187,0765).

(Z)-5-(Bromométhylène)dihydrofuran-2(3H)-one (25)⁴³

Selon la procédure **I**, l'acide acétylénique **9** (60 mg; 0,34 mmol; 1 éq) conduit à la lactone **24** (43 mg; 0,24 mmol) sous forme d'une huile jaunâtre, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 10 %).



Rendement : 71 %

Rf : 0,8 Eluant : cHex-AcOEt 30 %

IR ν_{max} 2928, 1808, 1671, 1442, 1328, 1292, 1160, 1093 cm^{-1} .

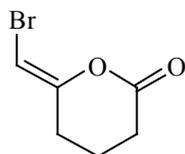
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 5,31 (t; $J = 1,7$ Hz; 1 H); 2,86-2,92 (m; 2 H); 2,73-2,80 (m; 2 H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 173,1; 151,4; 79,4, 28,1; 25,2.

MS (ESI) : 198,9436 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100 %, calculé 198,9365).

(Z)-6-(Bromométhylène)tétrahydro-2H-pyran-2-one (26)⁴⁸

Selon la procédure **I**, l'acide acétylénique **10** (60 mg; 0,32 mmol) conduit à la lactone **26** (59 mg; 0,31 mmol) sous forme d'un solide jaune, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 10 %).



Rendement : 98 %

Rf : 0,65 Eluant : cHex-AcOEt 30 %

IR ν_{max} 2958, 1757, 1649, 1429, 1329, 1259, 1138, 1045 cm^{-1} .

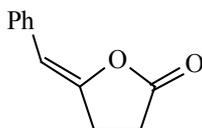
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 5,32 (t; $J = 1,3$ Hz; 1 H); 2,68 (t; $J = 6,7$ Hz; 2 H); 2,49 (td; $J = 1,3$ et 6,4 Hz; 2 H); 1,88 (quint; $J = 6,7$ Hz; 2 H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 166,5; 151,1; 83,9; 30,5; 27,1; 18,5.

MS (ESI) : 212,9565 [M+Na]⁺ (100 %, calculé 212,9522).

(Z)-5-Benzylidènedihydrofuran-2(3H)-one (27)⁴⁹

Selon la procédure **I**, l'acide acétylénique **16** (80 mg; 0,46 mmol) conduit à la lactone **27** (75 mg; 0,43 mmol) sous forme d'un solide blanc, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 10 %).



Rendement : 75 %

Rf : 0,62 Eluant : cHex-AcOEt 20 %

IR ν_{\max} 2922, 1788, 1675, 1443, 1358, 1223, 1176, 1096 cm⁻¹.

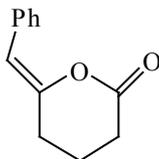
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 7,55 (dd; *J* = 1,2 et 7,4 Hz; 2 H); 7,33 (t; *J* = 7,4 Hz; 2 H); 7,20 (tt; *J* = 1,3 et 7,3 Hz; 1 H); 5,54 (t; *J* = 1,6 Hz; 1 H); 2,99-3,05 (m; 2 H); 2,67-2,73 (m; 2 H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 174,9; 148,1; 133,9; 128,5; 128,3; 126,7; 104,9; 26,9; 26,4.

MS (ESI) : 174,0789 [M]⁺ (12%, calculé 174,0681); 197,0659 [M+Na]⁺ (100%, calculé 197,0573).

(Z)-6-Benzylidènetetrahydro-2H-pyran-2-one (28)

Selon la procédure **I**, l'acide acétylénique **17** (70 mg; 0,37 mmol) conduit à la lactone **28** (68 mg; 0,36 mmol) sous forme d'une huile incolore, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 10 %).



Rendement : 97 %

Rf : 0,8 Eluant : cHex-AcOEt 30 %

IR ν_{\max} 3021, 1759, 1665, 1417, 1326, 1257, 1155, 1042 cm⁻¹.

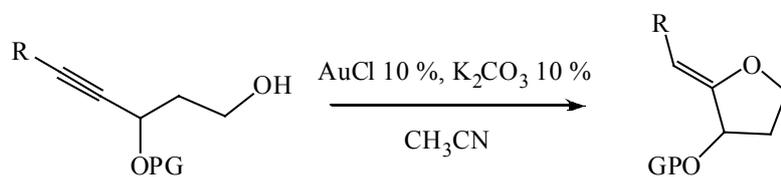
RMN ^1H (300 MHz, C_6D_6) : 7,8 (d; $J = 7,3$ Hz; 2 H); 7,17-7,22 (m; 2 H); 7,03 (t; $J = 7,3$ Hz; 1 H); 5,12 (s; 1 H); 1,93 (t; $J = 6,8$ Hz; 2 H); 1,68 (t; $J = 6,6$ Hz; 2 H); 0,91 (quint; $J = 6,8$ Hz; 2 H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 165,7; 148,5; 134,4; 128,9; 127,9; 126,7; 107,7; 29,9; 27,6; 18,1.

MS (ESI) : 189,0995 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (32 %, calculé 189,0910); 211,0787 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100 %, calculé 211,0730); 227,0509 $[\text{M}+\text{K}]^+$ (66 %, calculé 227,0469).

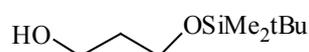
PARTIE EXPERIMENTALE

Cyclisation des alcools acétyléniques



3-Tert-butyldiméthylsilyloxypropan-1-ol (35)

A une solution de propane-1,3-diol (2,7 g; 35,53 mmol; 5 éq) dans le CH₂Cl₂ (30 mL) sont ajoutés successivement la diméthylaminopyridine (87 mg; 0,71 mmol; 0,1 éq), la triéthylamine (1 mL; 7,1 mmol; 1,1 éq) puis le chlorure de tert-butyldiméthylsilyle (1,1 g; 7,1 mmol; 1 éq). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 16 heures puis hydrolysé avec de l'eau (10 mL). La phase aqueuse est extraite plusieurs fois avec le CH₂Cl₂ (100 mL). Les phases organiques obtenues sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 20 %) pour donner une huile incolore (900 mg; 4,73 mmol).



Rendement : 60 %

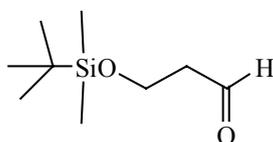
Rf : 0,33 Eluant : cHex- AcOEt 20 %

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 3,90 (t; *J* = 6,0 Hz; 2 H); 3,86 (t; *J* = 6,0 Hz; 2 H); 2,35 (s; 1 H); 1,77 (quint; *J* = 6,0 Hz; 2 H); 0,89 (s; 9 H); 0,67 (s; 6 H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) : 60,7; 62,5; 34,5; 25,8; 18,2; -0,1.

3-Tert-butyldiméthylsilyloxypropan-1-al (36)

A une suspension d'acétate de sodium (11 g) de tamis moléculaire 4A° (11 g) et de chlorochromate de pyridinium (8,6 g; 40 mmol; 1,9 éq) est additionnée successivement une solution du 3-tert-butyldiméthylsilyloxypropan-1-ol (4 g; 21,05 mmol; 1 éq) dans (120 mL) de CH₂Cl₂. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel dilué avec 600 mL d'éther et de la célite (60 g) y est ajouté. La suspension est ensuite agitée pendant 20 min puis filtrée et le résidu insoluble est abondamment lavé. Le filtrat est évaporé puis le résidu est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 5 %) pour donner une huile incolore (2,6 g; 13,83 mmol). L'aldéhyde est engagé tout de suite dans la réaction d'alkylation.



Rendement : 66 %

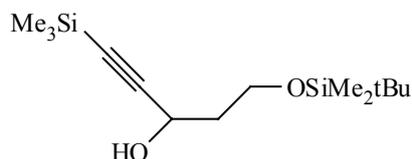
Rf : 0,5 Eluant : cHex- AcOEt 20 %.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 9,78 (s; 1H); 3,96 (t; *J* = 6,0 Hz; 2 H); 2,57 (t; *J* = 6,0 Hz; 2 H); 0,87 (s; 9H); 0,04 (s; 6H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 201,9; 57,4 ; 46,5; 25,8; 18,2; -0,1.

1-Tert-butyldiméthylsilyloxy-5-triméthylsilylpent-4-yn-3-ol (37)

A une solution sous argon de triméthylsilylacétylène (2,2 mL; 16 mmol; 1,2 éq) dans le THF (25 mL) est ajoutée goutte à goutte à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, une solution commerciale de n-BuLi 1,6M dans l'hexane (10,6 mL; 16mmol; 1,2 éq). La température du mélange réactionnel est réchauffée à $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ en 40 minutes puis à nouveau refroidie à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Une solution de **35** (2,5 g; 13,3 mmol; 1 éq) dans le THF (10 mL) est ensuite ajoutée goutte à goutte à la solution d'acétylure obtenue précédemment. Le mélange réactionnel est agité jusqu'à un retour à la température ambiante. Après hydrolyse par une solution aqueuse saturée de NH₄Cl, la phase aqueuse est extraite avec de l'éther. Les phases organiques obtenues sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 10 %) pour donner une huile incolore (1,9 g; 7,45 mmol).



Rendement : 56 %

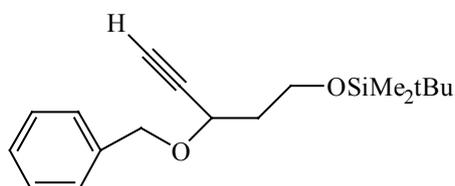
Rf : 0,42 Eluant : cHex-AcOEt 20 %

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 4,59 (t; *J* = 5,5 Hz; 1 H); 4,03 (ddd; *J* = 4,0; 8,1 et 10,3 Hz; 1 H); 3,81 (ddd; *J* = 4,4; 5,7; 10,3 Hz; 1 H); 3,42 (s; 1 H); 1,94-2,02 (m; 1 H); 1,80-1,89 (m; 1 H); 0,9 (s; 9 H); 0,16 (s; 9 H) ; 0,7 (s; 6 H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 106,2; 89,3; 62,3; 61,1; 38,4; 26,9; 25,8; 18,2; -0,1.

3-Benzoyloxy-1-tert-butylidiméthylsilyloxy pent-4-yne (38)

A une suspension d'hydrure de sodium à 60 % dans une huile minérale (126 mg; 5,25 mmol ; 3 éq) dans le THF (10 mL) y est ajoutée goutte à goutte sous argon et à 0° C une solution du composé **36** (500 mg; 1,75 mmol; 1 éq) dans le THF (10 mL). Le milieu réactionnel est agité jusqu'à température ambiante pendant 30 min. Le bromure de benzyle (625 mg; 3,7 mmol; 2,1 éq) y est ensuite ajouté goutte à goutte. Le mélange est ensuite agité une nuit. Après addition de l'eau (20 mL) la phase aqueuse est extraite à trois reprises aux AcOEt (30 mL). Les phases organiques obtenues sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 2 %) pour donner une huile incolore (244 mg; 0,8 mmol).



Rendement : 46 %

Rf : 0,72 Eluant : cHex-AcOEt 20 %

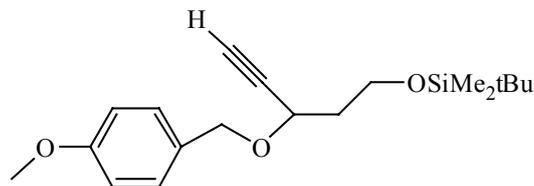
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 7,27-7,36 (m; 5H); 4,82 (d; *J* = 11,7 Hz; 1 H); 4,5 (d; *J* = 11,7 Hz; 1 H); 4,31 (td; *J* = 1,8 et 6,0 Hz; 1 H); 3,71-3,84 (m; 2 H); 2,48 (d; *J* = 2,2 Hz; 1 H); 1,88-2,09 (m; 2 H); 0,87 (s; 9 H); 0,04 (s; 6 H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 137,8; 128,4; 127,9; 127,7; 82,9; 77,2; 73,9; 70,7; 65,50; 58,9; 38,8; 25,9; 18,3; -0,1 .

3-(4-Méthoxybenzyloxy)-1-tert-butylidiméthylsilyloxy pent-4-yne (39)

A une suspension d'hydrure de sodium 60% (90 mg; 3,74 mmol; 2,2 éq) dans le DMF est ajoutée goutte à goutte sous argon et à 0° C une solution de le tert-butylidiméthylsilyloxy-3-hydroxy-5-triméthylpent-4-yne (480 mg; 1,7 mmol; 1 éq) dans le DMF (10 mL). Le milieu réactionnel est agité jusqu'à revenir à la température ambiante pendant 30 min, à nouveau est refroidi à 0°C. Du chlorure de 4-méthoxybenzyle (556,9 mg; 3,57 mmol; 2,1 éq) et l'iodeure du tétrabutylammonium (7 mg ; 0,018 mmol; 0,01 éq) y sont ajoutés. Le mélange réactionnel est agité pendant une nuit, puis une solution saturée de chlorure d'ammonium y est ajoutée. La phase aqueuse est extraite par Et₂O à plusieurs reprises (30 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée

puis évaporée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 2 %) pour donner une huile incolore (245 mg; 0,6 mmol).



Rendement : 44 %

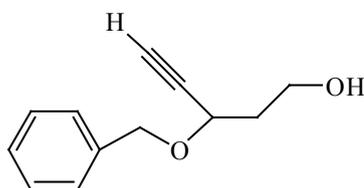
Rf : 0,75 Eluant : cHex-AcOEt 20 %

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 7,28 (d; *J* = 8,6 Hz; 2 H); 6,86 (d; *J* = 8,6 Hz; 2 H); 4,72 (d; *J* = 11,2 Hz; 1 H); 4,42 (d; *J* = 11,2 Hz; 1 H); 4,28 (td; *J* = 6,4 Hz; 1 H); 3,80 (s; 3 H); 3,77-3,72 (m; 2 H); 2,47 (d; *J* = 2,0 Hz; 1 H); 2,07-1,85 (m; 2 H); 0,86 (s; 9 H); 0,03 (s; 6 H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 159,3; 129,9; 129,7; 113,8; 83,0; 73,8; 70,4; 65,0; 58,9; 55,3; 38,8; 25,9; 18,2; -0,1.

3-Benzyloxy-pent-4-yn-1-ol (40)

A une solution de 3-benzyloxy-1-tert-butyl-diméthylsilyloxy-pent-4-yne (218 mg; 0,717 mmol; 1 éq) dans le THF (5 mL) est ajouté 0,9 mL d'une solution de fluorure tétrabutylammonium 1 M dans le THF. Le mélange est agité à température ambiante jusqu'à disparition du produit de départ. De l'eau y est ensuite ajoutée, puis la phase aqueuse est extraite à plusieurs reprises avec AcOEt (20 mL). Les phases organiques obtenues sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 20 %) pour donner une huile incolore (130 mg; 0,7 mmol).



Rendement : 95 %

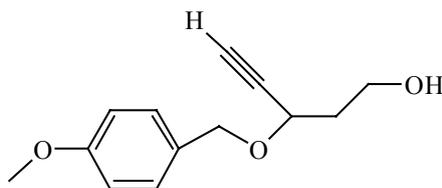
Rf : 0,32 Eluant : cHex-AcOEt 40 %.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 7,30-7,35 (m; 5 H); 4,84 (d; *J* = 11,7 Hz; 1 H); 4,52 (d; *J* = 11,7 Hz; 1 H); 4,34 (dt; *J* = 2,0 et 6,0 Hz; 1 H); 3,86-3,93 (m; 1 H); 3,74-3,81 (m; 1 H); 2,54 (d; *J* = 2,0 Hz; 1 H); 2,17 (s; 1 H); 2,03 (q; *J* = 5,85 Hz; 2 H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 137,3; 128,5; 128,1; 128,0; 81,9; 74,7; 70,9; 67,3; 59,9; 37,9.

3-(4-Méthoxybenzyloxy)pent-4-yn-1-ol (41)

A une solution de 3-(4-méthoxybenzyloxy)-1-tert-butyldiméthylsilyloxy pent-4-yne (240 mg; 0,72 mmol; 1 éq) dans le THF (5 mL) est ajouté 0,9 mL d'une solution de fluorure tétrabutylammonium 1M dans le THF. Le mélange est agité à température ambiante jusqu'à la disparition du produit de départ. De l'eau y est ensuite ajoutée, la phase aqueuse est extraire à plusieurs reprises avec AcOEt (20 mL). Les phases organiques obtenues sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 20 %) pour donner une huile incolore (145 mg; 0,66 mmol).



Rendement : 92 %

Rf : 0,35 Eluant : cHex-AcOEt 40 %.

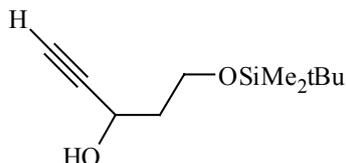
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 7,27 (d; *J* = 8,7 Hz; 2 H); 6,87 (d; *J* = 8,7 Hz; 2 H); 4,76 (d; *J* = 11,3 Hz; 1 H); 4,64 (d; *J* = 11,3 Hz; 1 H); 4,30 (td; *J* = 2,1 et 6,2 Hz; 1 H); 3,86-3,90 (m; 1 H); 3,84 (s; 3 H); 3,71-3,80 (m; 1 H); 2,53 (d; *J* = 2,1 Hz; 1 H); 1,97-2,04 (m; 2 H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 159,4; 129,8; 129,3; 113,9; 82,0; 74,6; 70,5; 67,0; 60,0; 55,3; 37,8.

1-Tert-butyldiméthylsilyloxy-pent-1-yn-3-ol (42)

A une solution de 5-tert-butyldiméthylsilyloxy-1-triméthylsilylpent-1-yn-3-ol (500 mg; 1,75 mmol; 1 éq) dans le MeOH (10 mL) est additionné du K₂CO₃ (254 mg; 1,84 mmol ; 1,05 éq). Après 30 min d'agitation à température ambiante de l'eau y est ajoutée. La phase aqueuse est extraite à plusieurs reprises avec du CH₂Cl₂ (30 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est

purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 20 %) pour donner une huile incolore (336 mg; 0,56 mmol).



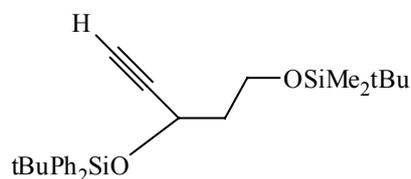
Rendement : 90 %

Rf : 0,4 Eluant : cHex-AcOEt 20 %.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 4,74 (ddd; *J* = 2,7; 4,1 et 6,3 Hz; 1 H); 4,04 (ddd; *J* = 4,4; 8,0; et 10,6 Hz; 1 H); 3,83 (ddd; *J* = 4,1; 5,9 et 10,6 Hz; 1 H); 2,47 (d; *J* = 2,7 Hz; 1 H); 2,07(ddd; *J* = 4,1; 8,0 et 14,2 Hz; 1 H) ; 1,89(ddd; *J* = 4,0; 6,0 et 14,2 Hz; 1 H); 0,9 (s; 9 H); 0,082 (s; 6 H).

1-Tert-butyltriméthoxy-3-tert-butylphénylsilyloxy-pent-4-yne (43)

A une solution de 1-tert-butyltriméthylsilyloxy-pent-4-yn-3-ol (200 mg; 0,94 mmol; 1 équ) dans le CH₂Cl₂ (20 mL) sont ajoutés successivement la Diméthylaminopyridine (12 mg ; 0,98 mmol; 0,1 équ), la triéthylamine (0,15 mL; 9,3 mmol; 1,1 équ), puis le chlorure tertbutyl diphenylsilyle (0,5 mL; 1,86 mmol; 2 équ). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 16 heures puis hydrolysé avec de l'eau (30 mL). La phase aqueuse est extraite plusieurs fois avec le CH₂Cl₂. Les phases organiques obtenues sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 5 %) pour donner une huile incolore (360 mg; 0,8 mmol).



Rendement : 85 %

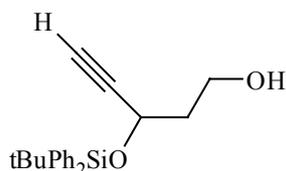
Rf : 0,7; Eluant : cHex-AcOEt 20 %

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 7,67-7,75 (m; 4 H); 7,34-7,42 (m; 6 H); 4,54 (t; *J* = 6,9 Hz; 1 H) 3,73 (t; *J* = 6,9 Hz; 2 H); 2,29 (d; *J* = 2,2 Hz; 1 H); 1,81-2,03 (m; 2 H); 1,0 (s; 9 H); 0,8 (s; 9 H); -0,02 (d; *J* = 2,0 Hz; 6 H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 136,0; 135,9; 133,6; 133,5; 129,6; 127,6; 127,4; 84,7; 72,9; 61,1; 59,2; 41,4; 26,9; 25,9; 19,3; 18,2; -5,4.

3-Tert-butylidiphénylsilyloxy-pent-4-yn-1-ol (44)⁴⁷

A une solution de 1-tert-butylidiméthyl-3-tert-butylidiphénylsilyloxy-pent-4-yne (100 mg; 0,22 mmol; 1 éq) dans l'EtOH (8 mL) est additionné de l'acide p-toluènesulfonique (42 mg; 0,22 mmol; 1 éq). Le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant 1 heure, puis de l'eau (20 mL) y est ajoutée. La phase aqueuse est extraite par Et_2O (50 mL), la phase organique obtenue est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 20 %) pour donner une huile incolore (65 mg; 0,18 mmol).



Rendement : 86 %

Rf : 0,5 ; Eluant : cHex-AcOEt 20 %.

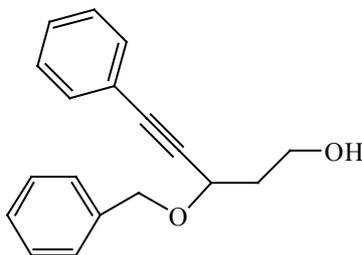
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 7,67-7,75 (m; 5 H); 7,34-7,43 (m; 5 H); 4,57(dt; $J = 2,0$ et 5,3 Hz; 1 H); 3,87-3,94 (m; 1 H); 3,72-3,79 (m; 1 H); 2,34 (d; $J = 2,0$ Hz; 1 H); 1,79-2,03 (m; 3 H); 1,08 (s; 9 H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 136,1; 135,8; 133,0; 132,9; 130,0; 129,9; 127,8; 127,5; 84,1; 73,8; 62,4; 59,5; 40,1; 26,9; 19,3.

3-Benzoyloxy-5-phénylpent-4-yn-1-ol (45)

A une solution du $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (11 mg; 0,015 mmol; 0,02 éq), du CuI (6 mg; 0,03 mmol; 0,04 éq.), dans de la triéthylamine (3 ml) anhydre et dégazée sont additionnés de l'iodure de benzène (0,08 mL; 0,66 mmol; 1 éq) puis une solution de 3-benzoyloxy-pent-4-yn-1-ol (140 mg; 0,74 mmol; 1,1 éq.) dans CH_3CN (3 mL) anhydre. Après disparition du produit de départ, une solution aqueuse saturée de NH_4Cl est ajoutée au mélange réactionnel. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec Et_2O (30 ml). Les phases organiques sont rassemblées,

séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (cHex-AcOEt 20 %) pour donner une huile incolore (160 mg; 0,6 mmol).



Rendement : 82 %

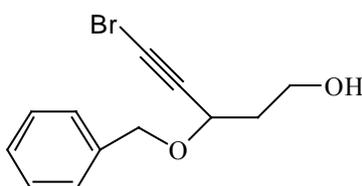
Rf : 0,47 Eluant : cHex-AcOEt 30 %

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 7,44-7,50 (m; 2 H); 7,29-7,42 (m; 8 H); 4,90 (d; $J = 11,7$ Hz; 1 H); 4,60 (d; $J = 11,9$ Hz; 1 H); 4,58 (t; $J = 5,7$ Hz; 1 H); 3,97 (m; 1 H); 3,83 (m; 1 H); 2,15 (s; 1 H); 2,12 (t; $J = 5,7$ Hz; 2 H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 137,5; 131,8; 128,5; 128,4; 128,1; 127,9; 127,6; 122,4; 87,2; 86,7; 70,9; 68,3; 60,3; 38,1.

3-Benzyloxy-5-bromopent-4-yn-1-ol (46)

A une solution 3-benzyloxy-5-yn-1-ol **40** (200 mg; 1,05 mmol; 1 éq) dans l'acétone (10 mL) sont ajoutés N-bromosuccinimide (225 mg; 1,26 mmol; 1,2 éq) et du nitrate d'argent (18 mg; 0,105 mmol; 0,1 éq). Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 heures, de l'eau (20 ml) y sont ajoutées. La phase aqueuse est extraite à plusieurs reprises avec CH_2Cl_2 (30 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 20 %) pour donner une huile jaunâtre (223 mg; 0,83 mmol).



Rendement : 79 %

Rf : 0,43 Eluant : cHex-AcOEt 30 %

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 7,30-7,36 (m; 5 H); 4,81 (d; $J = 11,7$ Hz; 1 H); 4,5 (d; $J = 11,7$ Hz; 1 H); 4,19-4,26 (m; 3 H); 2,5 (d; $J = 2,0$ Hz; 1 H); 2,07-2,12 (m; 2 H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 131,5; 128,4; 128,1; 127,8; 81,9; 76,6; 74,4; 65,1; 60,6 34,7.

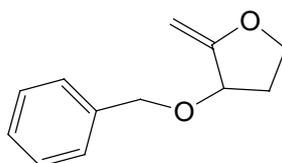
Réaction de cyclisation

Procédure générale

La même procédure décrite précédemment pour la cyclisation des acides acétyléniques est appliquée pour la cyclisation des alcools acétyléniques. A savoir, une solution d'alcool acétylénique (1 éq) dans CH_3CN anhydre (3 mL/mmol) sont ajoutés AuCl (0,1 éq) et K_2CO_3 (0,1 éq). Le mélange est agité à température ambiante jusqu'à disparition du produit de départ, de l'eau y est ajoutée. La phase aqueuse est extraite à plusieurs reprises avec du CH_2Cl_2 , puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées ensuite concentrées sous pression réduite. Le résidu est filtré sur une colonne de gel de silice.

3-Benzyloxy-2-méthylène-tétrahydrofuran (47)

Selon la procédure générale I, l'alcool **40** (90 mg; 0,47 mmol) donne le méthylène-tétrahydrofuran **47** (80 mg; 0,42 mmol) sous forme d'une huile incolore, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 5 %).



Rendement : 86 %

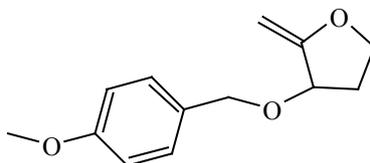
Rf : 0,72 Eluant : cHex-AcOEt 30 %.

RMN ^1H (300 MHz, C_6D_6) : 7,25-7,00 (m; 5 H), 4,60 (s; 1 H); 4,49 (d; $J = 11,9$ Hz; 1 H); 4,20 (d; $J = 11,9$ Hz; 1 H); 4,03 (s; 1 H); 3,99 (ddd; $J = 9,2$; 7,9 et 6,0 Hz; 1 H); 3,90 (dd; $J = 5,2$ et 2,1 Hz; 1 H); 3,67 (dt; $J = 2,7$ et 8,0 Hz; 1 H); 1,70-1,60 (m; 1 H); 1,53-1,41 (m; 1 H).

RMN ^{13}C (75 MHz, C_6D_6) : 161,6; 138,5; 128,2; 127,6; 127,3; 83,3; 77,4; 69,8; 68,7; 32,4.

3-(4-Méthoxy-benzyloxy)-2-méthylène-tétrahydrofuran (48)

Selon la procédure I, l'alcool **41** (120 mg; 0,55 mmol) donne le méthylène-tétrahydrofuran **48** (100 mg; 0,45 mmol) sous forme d'une huile incolore, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 5 %).



Rendement : 83 %

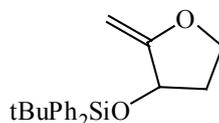
Rf : 0,7 Eluant : cHex-AcOEt 30 %

RMN ¹H (300 MHz, C₆D₆) : 7,16-7,10 (m; 2 H); 6,74 (d; *J* = 8,6 Hz; 2 H); 4,59 (s; 1 H); 4,48 (d; *J* = 11,5 Hz; 1 H); 4,20 (d; *J* = 11,5 Hz; 1H); 4,07 (s; 1H); 3,95 (m; 2 H); 3,70 (dt; *J* = 2,9 et 8,0 Hz; 1 H); 3,26 (s; 3 H); 1,72-1,62 (m; 1 H); 1,58-1,44 (m; 1 H).

RMN ¹³C (75 MHz, C₆D₆) : 161,7; 159,4; 130,4; 129,2; 113,7; 83,1; 77,1; 69,6; 68,7; 54,4; 32,4.

3-Tert-butyldiphénylsilyloxy-2-méthylène-tetrahydrofuran (49)⁴⁷

Selon la procédure I, l'alcool **44** (60 mg; 0,18 mmol) donne le méthylène-tétrahydrofuran **49** (42 mg; 0,12 mmol) sous forme d'une huile incolore, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 5 %).



Rendement : 70 %

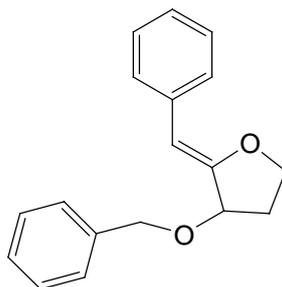
Rf : 0,74 Eluant : cHex-AcOEt 30 %

RMN ¹H (300 MHz, C₆D₆) : 7,80-7,70 (m; 4 H); 7,22-7,15 (m; 6 H); 4,62 (t; *J* = 5,5 Hz; 1 H); 4,57 (s; 1 H); 4,16 (s; 1 H); 3,98 (ddd; *J* = 6,9; 8,5 et 13,3 Hz; 1 H); 3,59 (ddd; *J* = 5,9; 7,0 et 13,3 Hz; 1 H); 1,71 (ddd; *J* = 5,5; 6,9 et 7,0 Hz; 1 H); 1,45 (ddd; *J* = 5,5; 5,9 et 8,5 Hz; 1 H); 1,2 (s; 9 H).

RMN ¹³C (75 MHz, C₆D₆) : 136,0; 135,6; 134,0; 129,8; 129,6; 127,7; 81,5; 72,6; 67,5; 34,6; 26,8; 19,1.

(Z) 2-Benzylidène-3-benzyloxy-tétrahydrofuran (50)

Selon la procédure **I** précédemment décrite, l'alcool **45** (70 mg; 0,26 mmol) donne le méthylène- tétrahydrofurane **50** (50 mg; 0,19 mmol) sous forme d'une huile incolore, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 5 %).



Rendement : 71 %

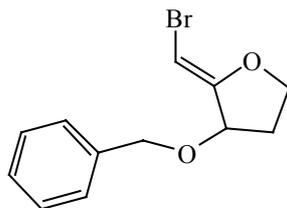
Rf : 0,64 Eluant : cHex-AcOEt 20 %

RMN ¹H (300 MHz, C₆D₆) : 7,29 (d; *J* = 1,3 Hz; 2 H); 7,27-6,97 (m; 8 H); 6,29 (s; 1 H); 4,36 (d; *J* = 4,9 Hz; 1 H); 4,23 (d; *J* = 11,7 Hz; 1H); 4,15 (d; *J* = 11,7 Hz; 1 H); 4,04 (ddd; *J* = 11,2; 8,1 et 5,3 Hz; 1 H); 3,74 (dt; *J* = 1,3 et 8,2 Hz; 1 H); 1,66 (dd; *J* = 13,4 et 5,3 Hz; 1 H); 1,39-1,31 (m; 1 H).

RMN ¹³C (75 MHz, C₆D₆) : 158,4; 138,1; 137,3; 128,3; 128,2; 127,8; 127,6; 127,46; 125,3 ; 103,4; 75,5; 69,8; 67,6; 30,8 .

(Z) 3-Benzyloxy-2-bromométhylène-tétrahydrofuran (51)

Selon la procédure **I**, l'alcool **46** (80 mg; 0,3 mmol) donne le méthylène-tetrahydrofurane **51** (67 mg; 0,25 mmol) sous forme d'une huile incolore, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 5 %).



Rendement : 84 %

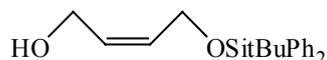
Rf : 0,8 Eluant : cHex-AcOEt 30 %

RMN ¹H (300 MHz, C₆D₆) : 7,76-7,07 (m; 5 H); 5,02 (s; 1 H); 4,30 (d; *J* = 11,8 Hz; 1 H); 4,01 (d; *J* = 11,8 Hz; 1 H); 3,96 (ddd; *J* = 5,8; 8,2 et 9,9 Hz; 1 H); 3,74 (dd; *J* = 2,0 et 5,4 Hz; 1 H); 3,67 (dt; *J* = 2,6 et 8,2 Hz; 1 H); 1,65-1,55 (m; 1 H); 1,45-1,25 (m; 1 H).

RMN ¹³C (75 MHz, C₆D₆) : 157,5; 137,9; 127,7; 128,0; 128,2; 77,2; 76,2; 69,9; 69,6; 32,9.

(*Z*)-4-Tert-butyldiphénylsilyloxybut-2-èn-1-ol (**53**)

A une solution de (*Z*)-but-2-ène-1,4-diol **52** (13 g; 0,148 mmol; 5 éq) dans DMF (30 ml) sont ajoutés de l'imidazole (5,02 g; 73,77 mmol; 2,5 éq) et du chlorure de tert-butyldiphénylsilyle (8,14 g; 29,5 mmol; 1 éq). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant une nuit, puis 100 mL d'eau y sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite à plusieurs reprises avec CH₂Cl₂ (100 mL). Les phases organiques obtenues sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 20 %) pour donner une huile incolore (7,12 g; 21,83 mmol) .



Rendement : 74 %

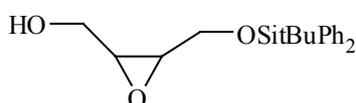
Rf : 0,32 Eluant : cHex-AcOEt 20 %

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 7,70-7,73 (m; 4 H); 7,39-7,46 (m; 6 H); 5,61-5,77 (m; 2 H); 4,3 (d; *J* = 5,5 Hz; 2 H); 4,0 (d; *J* = 6,04 Hz; 2 H); 1,08 (s; 9 H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 135,6; 133,5; 130,9; 130,0; 129,8; 127,8; 60,3; 58,7; 26,8; 19,1.

4-Tert-butyldiphénylsilyloxy-2,3-époxybutan-1-ol (54)

A une solution de **53** (5 g; 15,31 mmol; 1 éq) dans le CH₂Cl₂ (120 mL) est ajouté en une seule fois l'acide *m*-chloroperbenzoïque (7,9 g; 45,93 mmol; 3 éq). Après 30 min du Na₂CO₃ (1 g; 9,2 mmol; 0,6 éq) est ajouté au milieu réactionnel et ce dernier est agité pendant 1 heures 30 supplémentaire. De l'eau (100 mL) y sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite à plusieurs reprise avec CH₂Cl₂ (100 mL). Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 20 %) pour donner une huile incolore (5,01 g; 14,64 mmol) .



Rendement : 95 %

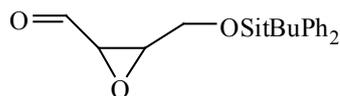
Rf : 0,51 Eluant : cHex-AcOEt 20 %.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 7,70-7,67 (m; 4 H); 7,37-7,45 (m; 6 H); 3,90 (dd; *J* = 5,6 et 11,6 Hz; 1 H); 3,74 (dd; *J* = 5,6 et 11,6 Hz; 1 H); 3,64-3,71(m; 1 H); 3,18-3,25 (m; 2 H); 1,91 (t; *J* = 6,4 Hz; 1 H); 1,07 (s; 9 H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 132,8; 135,5; 129,9; 127,8; 62,2; 60,7; 56,4; 56,2; 26,7; 19,1.

4-Tert-butyldiphénylsilyloxy-2,3-époxybutan-1-al (55) ⁵⁰

A un mélange de CH₂Cl₂ et de DMSO (2 /3mL) sont ajoutés le 4-((Tert-butyldiphénylsilyloxy-2,3-époxy-1-butanol **54** (230 mg; 0,67 mmol; 1 éq), et la triéthylamine (0,65 mL; 3,14 mmol; 7 éq). Le mélange réactionnel est refroidi à 0°C et SO₃ pyridine (533 mg; 3,33 mmol; 5 éq) y sont ajoutés. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est versé sur 30 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite à plusieurs reprises avec CH₂Cl₂ (30 mL). les phases organiques obtenues sont rassemblées, lavées à l'eau, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. L'aldéhyde brut est mis tout de suite dans la réaction suivante sans purification.



Rf : 0,54 Eluant : cHex-AcOEt 20 %

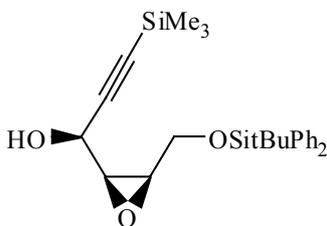
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 9,2 (d; *J* = 4,9 Hz; 1 H); 7,59-7,65 (m; 4 H); 7,13-7,17 (m; 6 H); 3,96 (dd; *J* = 3,6 et 12,4 Hz; 1 H); 3,93 (dd; *J* = 3,5 et 12,4 Hz; 1 H); 3,37-3,49 (m; 2 H); 1,03 (s; 9 H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 196,7; 135,5; 132,6; 129,9; 129,8; 127,9; 127,8; 127,7; 127,3; 60,6; 59,0; 57,3; 26,5; 18,9.

2,3-Epoxy-4-hydroxy-1-tert-butyl(diphenyl)silyloxy-6-triméthylsilylhex-5-yne ⁴⁷

A une solution de triméthylacétylène (0,29 mL; 2,01 mmol; 3 éq) dans du THF (3 mL) refroidi à -78°C , est ajoutée goutte à goutte une solution de BuLi (1,48 M) dans l'hexane (1,36 mL; 2,01 mmol; 3 éq). Le mélange est réchauffé lentement à -45°C , puis à nouveau refroidi à -78°C . Une solution de 4-tert-butyl(diphenyl)silyloxy-2,3-époxy-1-butanol (200 mg, 0,58 mmol; 1 éq) dans (3 mL) THF y est ajouté. Le milieu réactionnel est agité pendant 1 heure jusqu'à disparition du produit du départ. Après l'hydrolyse avec une solution saturée de NH₄Cl (15 mL) la phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice pour donner deux produits :

(2R*,3S*,4R*)-2,3-Epoxy-4-hydroxy-1-tert-butyl(diphenyl)silyloxy-6-triméthylsilylhex-5-yne (**56**) sous forme d'une huile incolore (139 mg; 0,32 mmol).



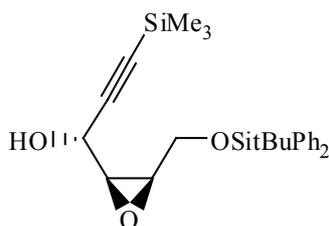
Rendement : 47 %

Rf : 0,35 Eluant : cHex-AcOEt 20 %.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 7,7 (m; 4 H); 7,4(m; 6 H); 4,25 (d; *J* = 7,1 Hz; 1 H); 3,94 (dd; *J* = 3,9 et 12,0 Hz; 1 H); 3,79 (dd; *J* = 5,6 et 12,0 Hz; 1 H); 3,30 (dd; *J* = 3,9; 4,3 et 5,6 Hz; 1 H); 3,25 (dd; *J* = 4,3 et 7,1 Hz; 1 H); 1,6 (s; 1 H); 1,1(s; 9 H); 0,12 (s; 9 H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 135,6; 132,8; 129,9; 127,8; 102,1; 77,2; 61,9; 61,8; 59,3; 57,28; 26,8; 19,2; -0,12.

(2R*,3S*,4S*)-2,3-Epoxy-4-hydroxy-6-tert-butylidiphénylsilyloxy-6-triméthylsilylhex-5-yne (57) sous forme d'une huile (47 mg; 0,11 mmol).



Rendement : 16 %

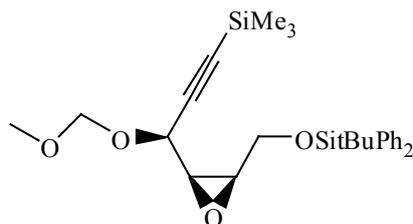
Rf : 0,2 Eluant : cHex-AcOEt 20 %

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 7,75 (m; 4 H); 7,45 (m; 6 H); 4,34 (d; *J* = 6,9 Hz; 1 H); 4,02 (dd; *J* = 5,7 et 12,1 Hz; 1 H); 3,85 (dd; *J* = 5,4 et 12,1 Hz; 1 H); 3,28 (dd; *J* = 4,2 et 6,9 Hz; 1 H); 3,22 (ddd; *J* = 4,2; 5,4 et 5,7 Hz; 1 H); 2,7(s; 1 H); 1,1 (s; 9 H); 0,12 (s; 9 H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 135,5; 132,6; 130,0; 127,9; 91,6; 77,2; 72,3; 61,4; 58,2; 56,2; 26,8; 19,2; -0,12.

(2R*,3S*,4R*)-2,3-Epoxy-4-méthoxyméthoxy-1-tert-butylidiphénylsilyloxy-6-triméthylsilylhex-5-yne (58)

A une solution (5R,4S,3R)-4,5-époxy-3-hydroxy-6-tert-butylidiphénylsilyloxy-1-triméthylsilylhex-1-yne (148 mg; 0,34 mmol; 1 éq) dans le CH₂Cl₂ sont additionnés la diisopropyléthylamine (0,06 mL; 0,51 mmol; 1,5 éq), et le MOMCl (0,04 mL; 0,51 mmol; 1,5 éq). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante durant 14 heures, puis est hydrolysé avec une solution saturée de NH₄Cl (10 mL). La phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂. La phase organique est ensuite séchée sur NaSO₄, filtrée puis concentrée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 3 %) pour donner une huile incolore (106 mg; 0,22 mmol).



Rendement : 65 %

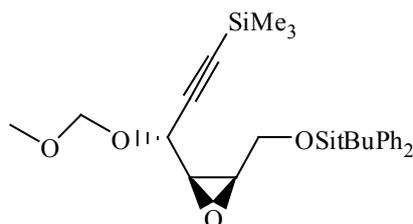
Rf : 0,61 Eluant : cHex-AcOEt 20 %

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 7,69-7,72 (m; 4 H); 7,36-7,47 (m; 6 H); 4,87 (d; *J* = 6,8 Hz; 1 H); 4,69 (d; *J* = 6,8 Hz; 1 H); 4,19 (d; *J* = 7,4 Hz; 1 H); 3,98 (dd; *J* = 3,1 et 12,0 Hz; 1 H); 3,74 (dd; *J* = 5,8 et 12,0 Hz; 1 H); 3,38 (s; 3 H) ; 3,23-3,3 (m; 2 H); 1,1 (s; 9 H); 0,1(s; 9 H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 135,6; 133,1; 132,9; 129,8; 127,8; 99,9; 94,0; 65,6; 62,1; 58,1; 56,3; 55,6; 26,7; 19,2; -0,26.

(2R*,3S*,4S*)-2,3-Epoxy-4-méthoxyméthoxy-1-tert-butyldiphénylesilyloxy-6-triméthylsilylhex-5-yne (59)

Selon la procédure précédente, le deuxième diastéréoisomère (5R,4S,3S)-4,5-époxy-3-méthoxyméthoxy-6-tert-butyldiphénylesilyloxy-1-triméthylsilylhex-1-yne **57** (500 mg; 1,14 mmol; 1 éq) conduit au **59** (330 mg; 0,75 mmol) sous forme d'une huile incolore, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 3 %).



Rendement : 60 %

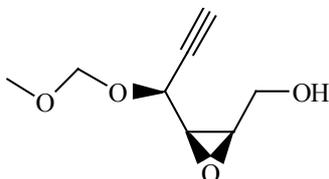
Rf : 0,75 Eluant : cHex-AcOEt 30 %

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 7,68-7,70 (m; 4 H); 7,36-7,43 (m; 6 H); 4,81 (d; *J* = 6,8 Hz; 1 H); 4,53 (d; *J* = 6,8 Hz; 1 H); 4,11 (d; *J* = 7,3 Hz; 1 H); 3,98(dd; *J* = 3,5 et 12,1 Hz; 1 H) ; 3,76 (dd; *J* = 6,2 et 12,1 Hz; 1 H); 3,20-3,30 (m; 2 H); 3,15 (s; 3 H); 1,08 (s; 9 H); 0,16 (s; 9 H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 135,6; 133,3; 133,1; 129,8; 127,7; 100,7; 93,7; 64,4; 62,2; 57,7; 57,0; 55,8; 26,8; 19,2; -0,22.

(2R*, 3S*,4R*)-2, 3-Epoxy-4-méthoxyméthoxyhex-5-yne (60)

A une solution (5R,4S,3R)-4,5-époxy-3-méthoxyméthoxy-6-tert-butylidiphénylesilyloxy-1-triméthylsilylhex-1-yne (600 mg; 2,09 mmol; 1 éq) dans le THF (5 mL) sont ajoutés 5 mL d'une solution de fluorure tétrabutylammonium 1M dans le THF. Le mélange est agité à température ambiante jusqu'à disparition du produit de départ, puis de l'eau (30 mL) y est ajouté. La phase aqueuse est extraite à plusieurs reprises avec AcOEt (30 mL). Les phases organiques obtenues sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 30 %) pour donner une huile incolore (176 mg; 1,02 mmol).



Rendement : 82 %

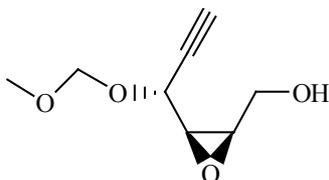
Rf : 0,35 Eluant : cHex-AcOEt 40 %

RMN ¹H (300MHz,CDCl₃) : 4,88 (d; *J* = 6,8 Hz; 1 H); 4,72 (d; *J* = 6,8 Hz; 1 H); 4,32 (dd; *J* = 2,2 et 7,5 Hz; 1 H); 3,93 (dd; *J* = 4,0 et 12,6 Hz; 1 H); 3,76 (dd; *J* = 6,0 et 12,6 Hz; 1 H); 3,41 (s; 3 H); 3,35 (dd; *J* = 4,6 et 7,5 Hz; 1 H); 3,25-3,28 (m; 1 H); 2,55 (d; *J* = 2,2 Hz; 1 H); 2,16 (s; 1 H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 94,2; 78,4; 75,9; 64,8; 60,4; 58,4; 55,8; 55,6.

(2R*, 3S*,4S*)-2, 3-Epoxy-4-méthoxyméthoxyhex-5-yne (61)

Selon la procédure précédente, (5R,4S,3S)-4,5-époxy-3-méthoxyméthoxy-6-tert-butylidiphényl silyloxy-1-triméthylsilylhex-1-yne (400 mg; 0,83 mmol; 1 éq) conduit au **61** (400 mg; 0,83 mmol) sous forme d'une huile incolore, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 30 %).



Rendement : 78 %

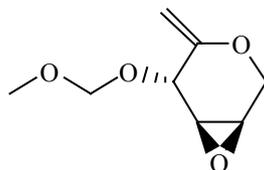
Rf : 0,28 Eluant : cHex-AcOEt 30 %

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 4,88 (d; *J* = 6,9 Hz; 1 H); 4,68 (d; *J* = 6,9 Hz; 1 H); 4,28 (dd; *J* = 2,2 et 7,3 Hz; 1 H); 3,87 (dd; *J* = 4,7 et 11,9 Hz; 1 H); 3,73-3,79 (m; 1 H); 3,39 (s; 3 H); 3,25-3,29 (m; 2 H); 2,59 (d; *J* = 2,2 Hz; 1 H)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 94,2; 78,4; 75,9; 64,8; 60,4; 58,4; 55,8; 55,6.

(3S*,4R*,5R*)-3-Méthoxyméthoxyméthyl-2-méthylèneoxolane (62)

Selon la procédure **I** précédemment décrite, l'alcool **60** (100 mg; 0,58 mmol) donne **62** (76 mg; 0,32 mmol) sous forme d'une huile incolore, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 5 %).



Rendement : 76 %

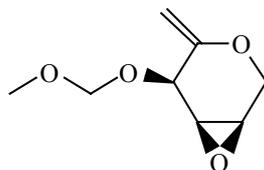
Rf : 0,75 Eluant : cHex-AcOEt 30 %

RMN ¹H (300 MHz, C₆D₆) : 4,68 (d; *J* = 6,6 Hz; 1H); 4,59 (s; 1 H); 4,28 (d; *J* = 3,1 Hz; 1 H), 4,26 (d; *J* = 6,6 Hz; 1 H); 4,08 (s; 1 H); 3,85 (dd; *J* = 1,2 et 12,8 Hz; 1H); 3,78 (dd; *J* = 12,8 Hz; 1 H); 3,03 (m; 1 H); 3,01 (s; 3 H); 2,55 (d; *J* = 4,2 Hz; 1 H).

RMN ¹³C (75 MHz, C₆D₆) : 153,2; 94,8; 93,3; 70,9; 62,7; 54,8; 50,3; 49,4.

(3R*,4R*,5R*)-3-Méthoxyméthoxyméthyl-2-méthylèneoxolane (63)

Selon la procédure **I**, l'alcool **61** (100 mg; 0,58 mmol) donne **63** (40 mg; 0,24 mmol) sous forme d'une huile incolore, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 5 %).



Rendement : 40 %

Rf : 0,51 Eluant : cHex-AcOEt 30 %

RMN ¹H (300 MHz, C₆D₆) : 4,78 (d; *J* = 2,0; 1 H); 4,70 (d; *J* = 1,8 Hz; 1 H); 4,42 (d; *J* = 6,8 Hz; 1 H); 4,47 (d; *J* = 6,8 Hz; 1 H); 4,17 (m; 1 H); 3,74 (d; *J* = 12,9 Hz; 1 H); 3,42 (dd; *J* = 12,8 et 2,4 Hz; 1 H); 3,09 (s; 3 H); 3,05- 3,07 (m; 1 H); 2.5 (ddd; *J* = 0,7; 2,4 et 4,6; 1 H).

RMN ¹³C (75 MHz, C₆D₆) : 155,61; 95,74; 93,64; 72,51; 64,46; 54,95; 52,92; 51,92.

Bibliographie du Chapitre II

- 1- (a) Hashmi, A. S. K.; Hutchings, G. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896.
(b) Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, 3180.
- 2- Bond, G. C.; Sermon, P. A.; Webb, G.; Buchanan, D. A.; Wells, P. B. *Chem. Commun.* **1973**, 444.
- 3- Claus, P. *Appl. Catal. A.* **2005**, *291*, 222.
- 4- Bailie, J. E.; Hutchings, G. J. *Chem. Commun.* **1999**, 2151.
- 5- Bailie, J. E.; Abdullah, H. A.; Anderson, J. A.; Rochester, C. H.; Richardson, N. V.; Hodge, N.; Zhang, J. G.; Burrows, A.; Kiely, C. J.; Hutchings, G. J. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2001**, *3*, 4113.
- 6- (a) Hashmi, A. S. K.; Hutchings, G. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896.
(b) Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, 3180.
- 7- Comotti, M.; Della Pina, C.; Falletta, E.; Rossi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 313.
- 8- Kharasch, M. S.; Isbell, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 3053.
- 9- Fuchita, Y.; Utsunomiya, Y.; Yasutake, M. *J. Chem. Soc. Dalton trans.* **2001**, 2330.
- 10- Norman, R. O. C.; Parr, W. J. E.; Thomas, C. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1.* **1976**, 1983.
- 11- Shirahama, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5532.
- 12- Fukuda, Y.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3729.
- 13- Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1475.
- 14- Mizushima, E.; Sato, K.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4745.
- 15- (a) Hashmi, A. S. K.; Schwarz, L.; Choi, J.-H.; Frost, T. M. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2382.
(b) Hashmi, A. S. K.; Schwarz, L.; Choi, J. H.; Frost, T. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285.
- 16- Antoniotti, S.; Genin, E.; Michelet, V.; Genêt, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9976.
- 17- Belting, V.; Krause, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4489.
- 18- Barluenga, J.; Diéguez, A.; Fernandez, A.; Rodriguez, F.; Fananas, F. J. *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1.
- 19- (a) Zhang, J.; Schmalz, H.-G. *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6856.
(b) Zhang, J.; Schmalz, H.-G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6704.
- 20- Asao, N.; Takahashi, K.; Lee, S.; Kasahara, T.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12650.
- 21- Straub, B. *Chem. Commun.* **2004**, 1726.

- 22- Fukuda, Y.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *Heterocycles*. **1987**, *25*, 297.
- 23- Mizushima, E.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3349.
- 24- Hashmi, A. S. K.; Frost, T. M.; Bats, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11553.
- 25- Hashmi, A. S. K.; Ding, L.; Bats, J. W.; Fischer, P.; Frey, W. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4339.
- 26- (a) Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2537.
(b) Krause, N.; Hoffmann-Röder, A.; Cansius, J. *Synthesis*. **2002**, 1759.
- 27- Kaden, S.; Reissig, H. U.; Brüdgam, I.; Hartl, H. *Synthesis*. **2006**, 1351.
- 28- Morita, N.; Krause, N. *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1930; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1897.
- 29- Gockel, B.; Krause, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4485.
- 30- Sromek, A. W.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10500.
- 31- Kobayashi, S.; Kakumoto, K.; Sugiura, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1319.
- 32- Zhang, J.; Yang, C.G.; He, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1798.
- 33- Yang, C.-G.; He, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6966.
- 34- Jung, H. H.; Floreancig, P. E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1949.
- 35- Yao, X.; Li, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6884.
- 36- Wei, C.; Li, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9584.
- 37- Pale, P.; Chucho, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *51*, 6447.
- 38- Dalla, V.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *5*, 3 3525.
- 39- Grandjean, D.; Pale, P.; Chucho, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4905 .
- 40- Elghafi, S.; Field, L, D.; Messerle, B, A. *J. Organomet chem.* **2000**, *607*, 97.
- 41- Hofmeister, H.; Annen, K.; Laurent, H.; Wiechert, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1984**, *23*, 727.
- 42- Sonogashira, K.; Tohda, T.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.
- 43- Krafft, G. A.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5459.
- 44- Harmange, J. C.; Figadere, B. *Tetrahedron: Asymm.* **1993**, *4*, 1711.
- 45- (a) Taskinen, E.; *Ann. Acad. Sci. Fennicae, ser. A. II.* **1972**, 163.
(b) Pale, P.; Chucho, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1019.
- 46- Dalla, V.; Pale, P. *New J. Chem.* **1999**, *23*, 803.
- 47- Dalla, V. thèse de Doctorat Université de Reims Champagne-Ardenne **1994**.
- 48- Dai, W.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6893.
- 49- Yamamoto, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1981**, 582.

50- Roush, W. R.; Straub, J. A.; VanNieuwenhze, M. S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1636.

CHAPITRE III

Rappel bibliographique sur les méthodes de synthèse des aures

III-1- Introduction

Les flavonoïdes représentent une classe de métabolites secondaires largement répandus dans le règne végétal. Ce sont des pigments quasi universels des végétaux, en partie responsables de la coloration des fleurs¹, des fruits et parfois des feuilles. Le terme flavonoïde regroupe une très large gamme de composés naturels polyphénoliques.

On distingue différents types de noyaux : flavones, flavonols, flavanones, flavanes, flavan-3-ols, flavylum, chalcones, isoflavones, isoflavonols, isoflavanes, aurones

On rappellera que ce groupe de composés est défini par une structure générale en C15, caractérisée par un enchaînement C6-C3-C6.

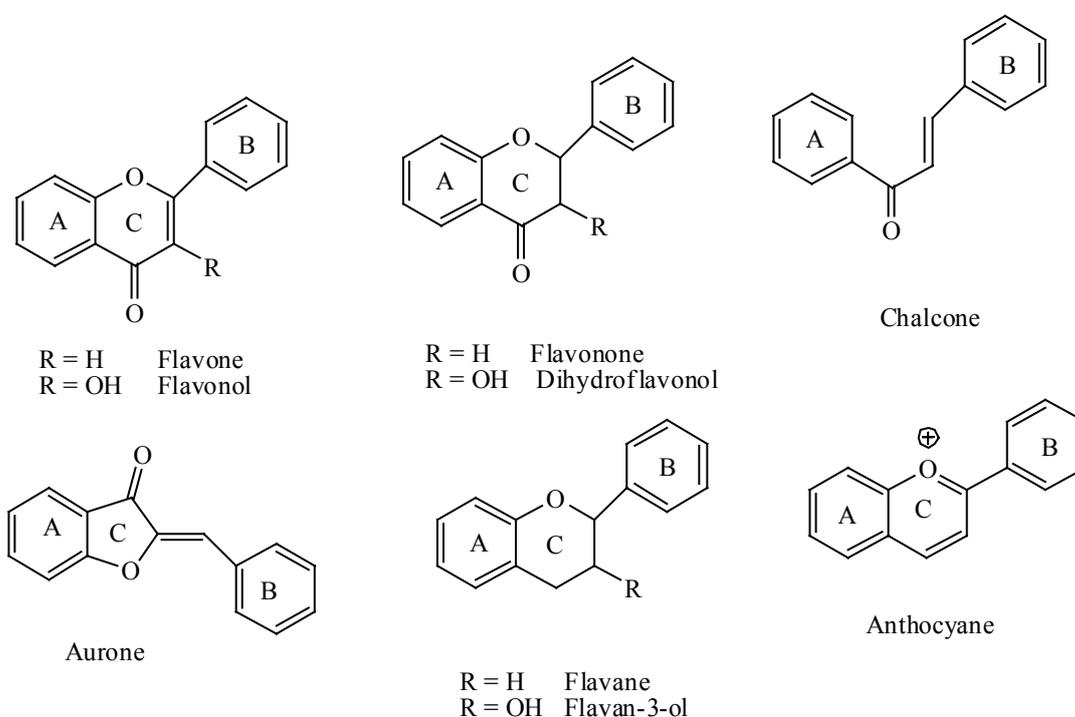
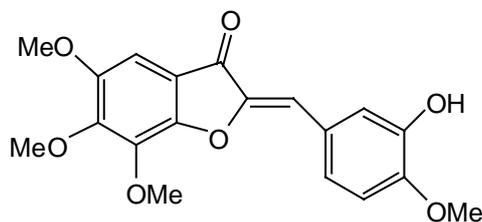


Schéma III-1

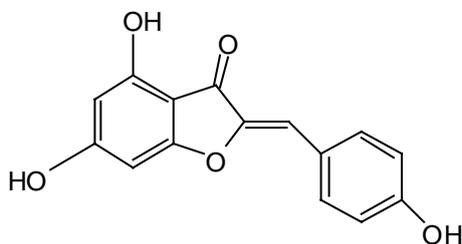
Le pouvoir thérapeutique de ces composés a naturellement suscité un grand engouement pour la synthèse d'analogues plus actifs.

Les aurones [2-benzylidènebenzofuran-3(2*H*)-one] sont des isomères structuraux des flavones. En plus de leur rôle dans la coloration des fruits et des fleurs notamment, elles agissent en agents de défense des plantes contre diverses infections². Elles sont moins abondantes dans la nature comparativement aux autres flavonoïdes, et incidemment moins étudiés. Récemment, elles ont suscité un grand intérêt lié à leurs activités biologiques jugées très attrayantes. En effet, on leur reconnaît diverses activités :

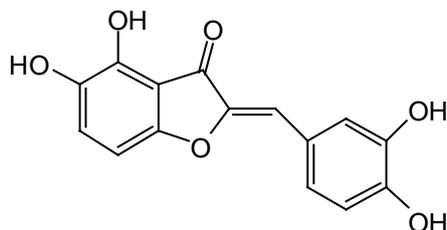
- activité de type anticancéreuse³, avec par exemple la 3-hydroxy-4',5,6,7-tétraméthoxyaurone, isolé de *Uvaria hamiltonii*;



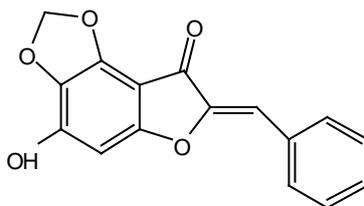
- activité comme inhibiteur de la thyrosinase⁴, avec la 4,4',6-trihydroxyaurone, isolé du genre *Limonium*;



-activité antioxydante⁵, avec la maritimétin, 3',4',6,7- tétrahydroxyaurone, isolé de *Bidens frondosa*;



- ou encore activité antibactérienne⁶, avec la Céphalorine isolé de *Cephaloreus senilis*.



III-2- Biosynthèse des aurones

Une étude récente réalisée par Nishino et al.⁷ concernant la biosynthèse des aurones, a pu mettre en évidence que l'enzyme aureusidine synthase est responsable des transformations d'une certaine variété de chalcones en aurones. Un screening opéré sur une gamme de chalcones hydroxylées a montré que celles ayant subi une hydroxylation en position 2' et 4, étaient substrat de cette enzyme et pouvaient être transformées en aurones. Il a été constaté que cet enzyme réagit aussi comme une oxygénase. En effet, les chalcones hydroxylées en position 4 sont automatiquement oxygénées en position 3, comme il a été constaté dans le cas de la biosynthèse de l'aureusidine (Schéma III- 2).

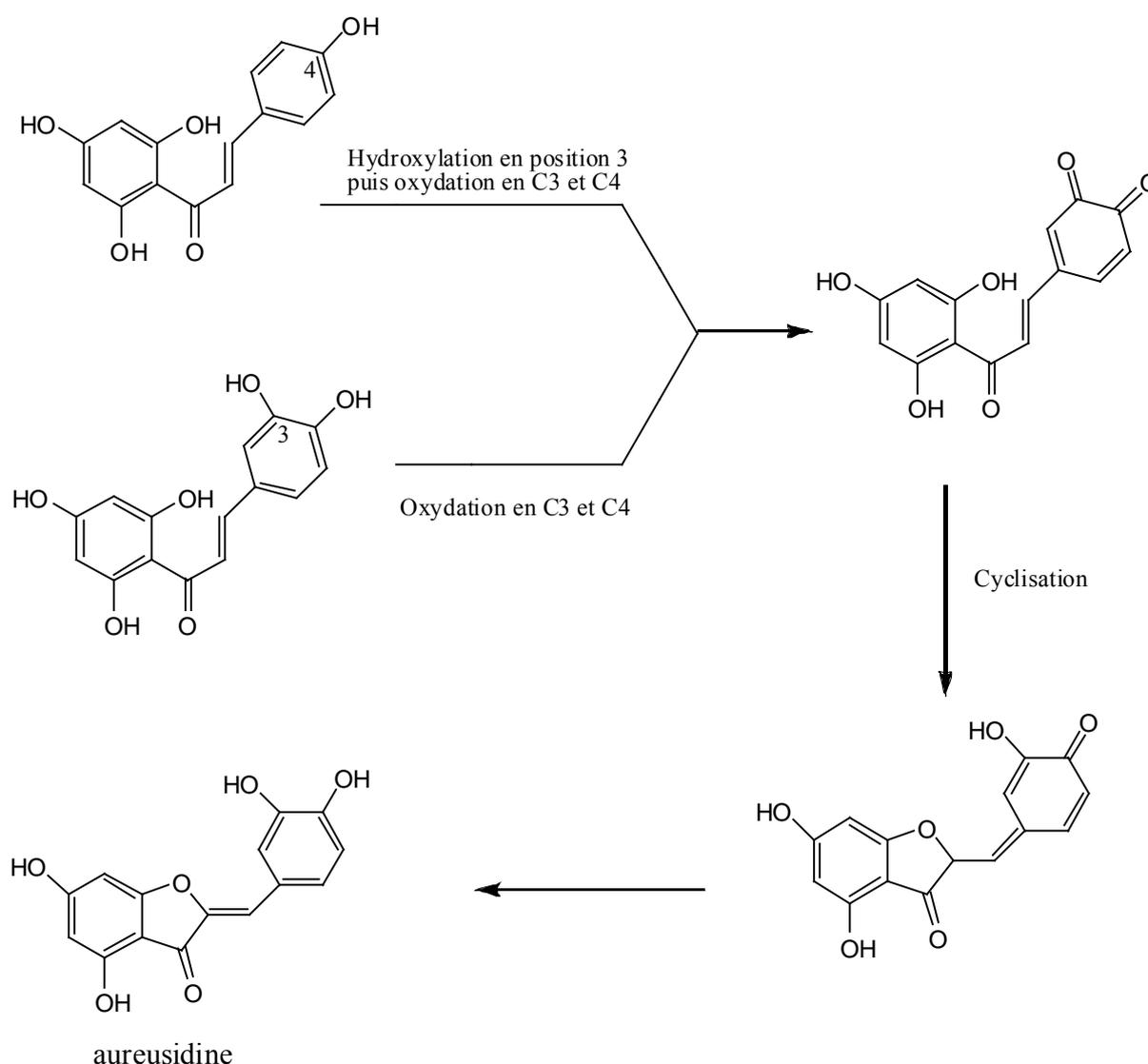


Schéma III- 2

III- Méthodes de synthèse des aurones

Les aurones comparativement aux flavones, ont une abondance naturelle limitée, d'où le nombre restreint de méthodes de synthèse développé pour ces composés.

Une recherche bibliographique exhaustive effectuée dans ce cadre, permet de relever trois stratégies majeures de synthèse d'aurones :

- la cyclisation oxydante de 2'-hydroxychalcone.
- la cyclisation de 3- phényl-1-(2-hydroxyphényl)-2-propyn-1-one
- la condensation de benzofuran-3(2H)-one avec les dérivés du benzaldéhyde

III-1-Cyclisation oxydante de 2'-hydroxychalcone

III-1-1- La cyclisation du dihalogéno-2'-hydroxychalcone

Parmi les méthodes de synthèse des aurones, celle de Wheeler⁸ est la plus ancienne (Schéma 3). Elle consiste à chauffer le dihalogéno-2'-hydroxychalcone, en solution dans l'alcool en présence de base. Dans ces conditions la formation du composé α -halogéno- β -alkoxydihydrochalcone est observée et la cyclisation de ce dernier aboutit à la formation de l'aurone.

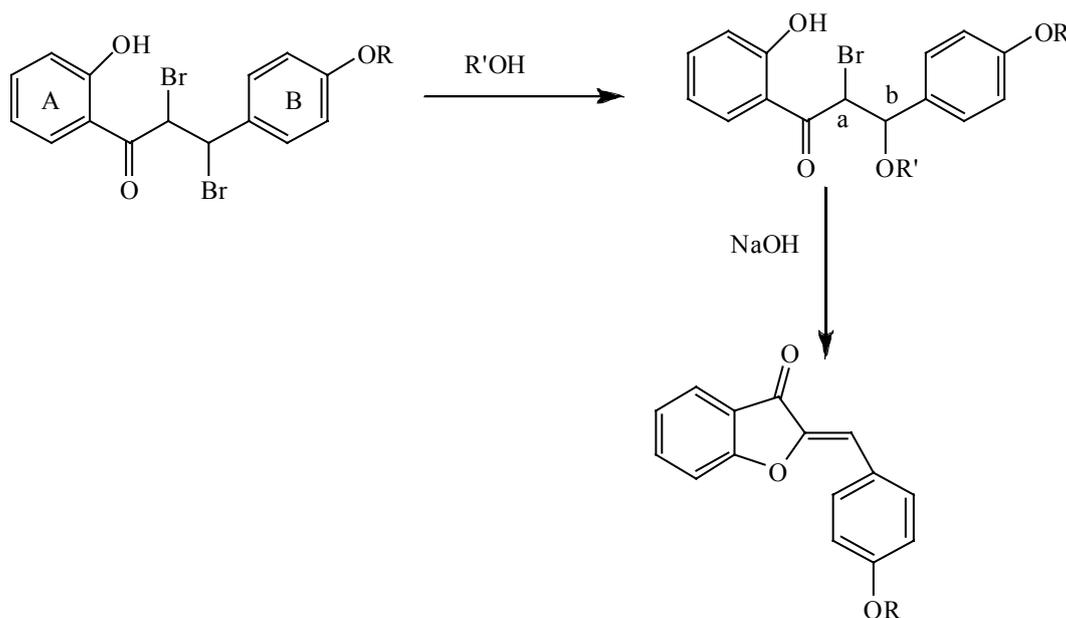


Schéma III-3

Cependant, la méthode présente l'inconvénient de donner outre l'aurone, une flavone et une 1,3-dicétone. De plus, elle n'est utilisée que pour les α -halogéno- β -alkoxy dihydrochalcones possédant des substituants oxygénés en position ortho ou para sur le cycle B.

D'autres travaux rapportés par Donnelly et al.⁹ ont montré que la cyclisation de la dibromo-2'-hydroxychalcone en aurone augmente avec la concentration de la base (Schéma III-4). Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau III-1.

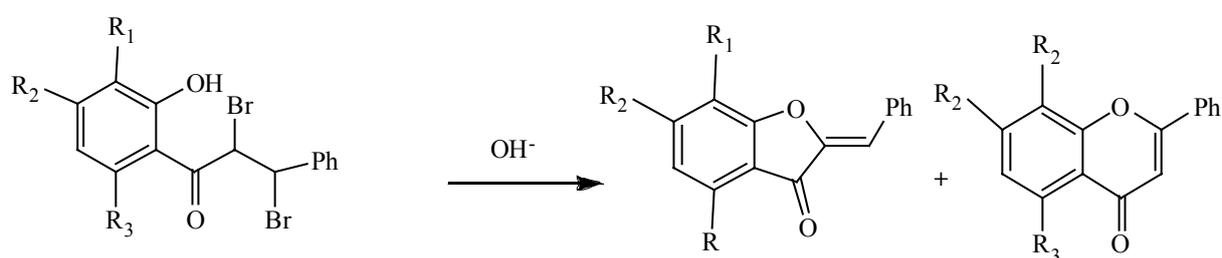


Schéma III-4

Tableau III-1 : Cyclisation de la dibromo-2'-hydroxychalcone

R ₁	R ₂	R ₃	[OH ⁻] mol/l	Rdt aurone	Rdt flavone
H	H	OMe	0,2	-	100
			1	4	96
			5,13	16	78
			10	16	73
H	OMe	OMe	0,2	6	94
			1	7	93
			10	26	68
Br	H	OMe	0,2	7	93
			1	11	83
Br	OMe	OMe	0,2	0	100
			1	6	81
			5,13	23	66
			10	54	28

Le mécanisme proposé par les auteurs afin d'expliquer la formation de ces produits flavonoïdiques, passe d'abord par une élimination du brome en milieu basique, puis par une addition d'une molécule d'eau, conduisant ainsi à la bromohydrinechalcone. Cette dernière, donne l'époxychalcone par élimination de Br. L'addition nucléophile intramoléculaire du phénolate sur l'époxyde aboutit à la formation de l'hydrate d'aurone. Une élimination d'une molécule d'eau conduit ensuite à l'aurone proprement dite (Schéma III-5).

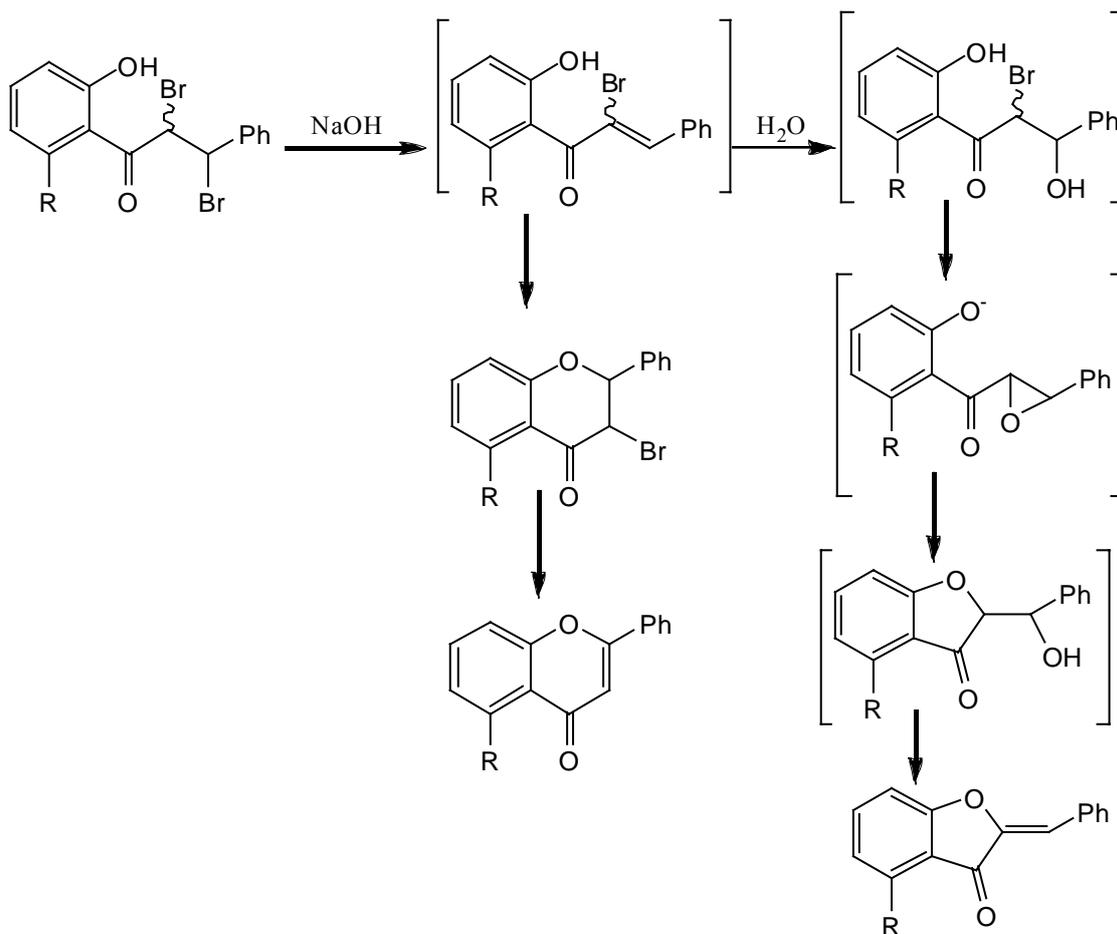


Schéma III- 5

III-1-2- Réarrangement oxydatif de 2'-hydroxychalcone par le thallium (III)

Lors de la synthèse des isoflavonoïdes, Lévai et al.¹⁰ ont observé la formation d'un dérivé coumaranone par oxydation de la 2'-hydroxychalcone en présence du nitrate de thallium(III). Ce dernier se réarrange en aurone dans l'acide chlorhydrique dans le cas de chalcone substituée par le chlore en positions 3 et 5' (Schéma III-6).

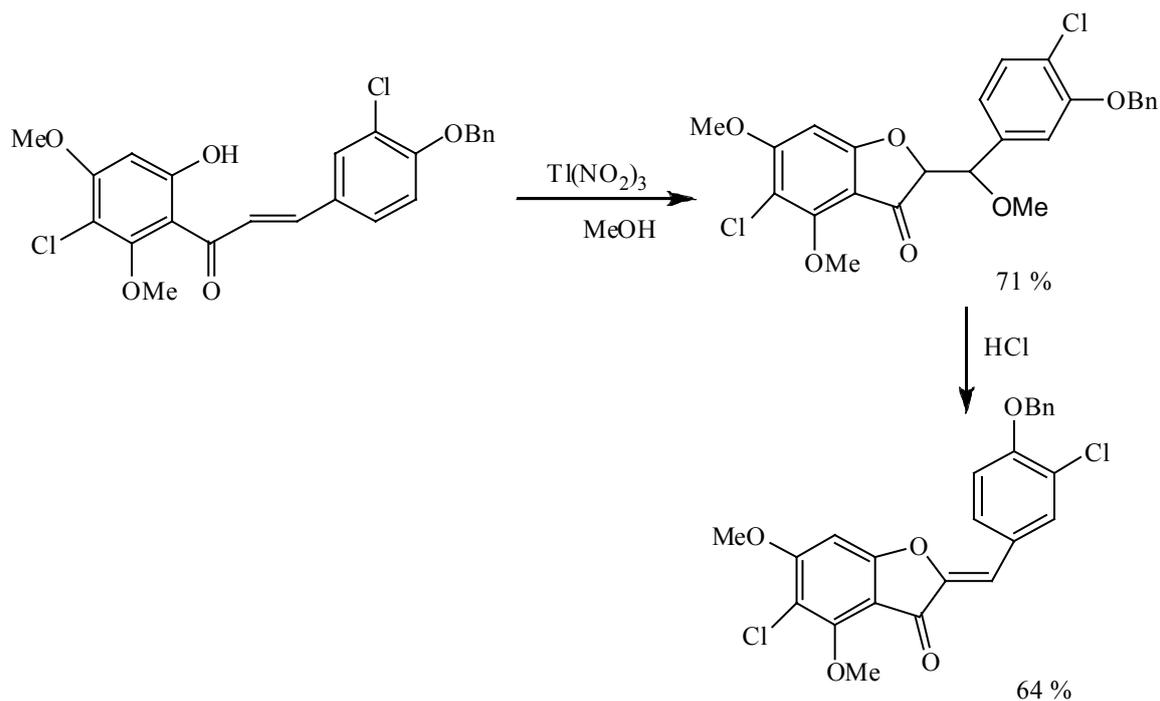


Schéma III-6

III-1-3-Cyclooxydation de 2'-hydroxychalcone par acétate de mercure (II)

Sekizaki¹¹ a montré qu'en présence de deux équivalents d'acétate de mercure (II) en milieu acide, la 2'-hydroxychalcone se cyclise en donnant un mélange d'aurone et de flavanone (Schéma III-7).

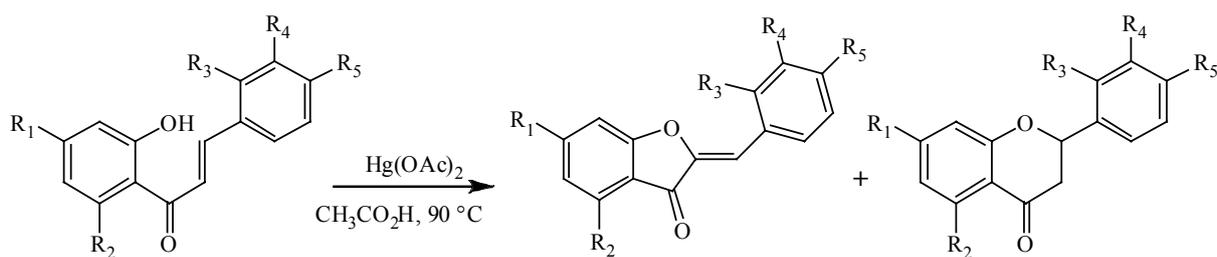


Schéma III-7

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau suivant.

Tableau III-2 : La cyclisation de la 2'-hydroxychalcone en présence HgO(Ac)₂

Chalcone	Rdt d'aurone	Rdt flavone
R ₁ = R ₂ = R ₃ = R ₄ = R ₅ = H	51%	6%
R ₁ = OMe, R ₂ = R ₃ = R ₄ = R ₅ = H	40	21
R ₁ = R ₂ = R ₃ = R ₄ = H, R ₅ = OH	28	9
R ₁ = R ₂ = OMe, R ₃ = R ₄ = R ₅ = H	62	5
R ₁ = R ₂ = R ₃ = OMe, R ₄ = R ₅ = H	42	11
R ₁ = R ₂ = R ₄ = OMe, R ₃ = R ₅ = H	54	7
R ₁ = R ₂ = OMe, R ₃ = R ₄ = H, R ₅ = OCH ₂ Ph	62	10
R ₁ = R ₂ = R ₃ = R ₅ = OMe, R ₄ = H	55	12
R ₁ = R ₂ = R ₄ = OMe, R ₃ = H, R ₅ = OCH ₂ Ph	31	14

III-2- Cyclisation de 3- phényl-1-(2-hydroxyphényl)-2-propyn-1-one in situ

Ortar et al.¹² ont rapporté une méthode de synthèse d'aurones et de flavones basée sur la catalyse par les complexes du palladium en présence de DBU sous pression de CO, en utilisant l'iodure de 2-hydroxyaryl et l'éthynylarène comme produits de départ (Schéma III-8).

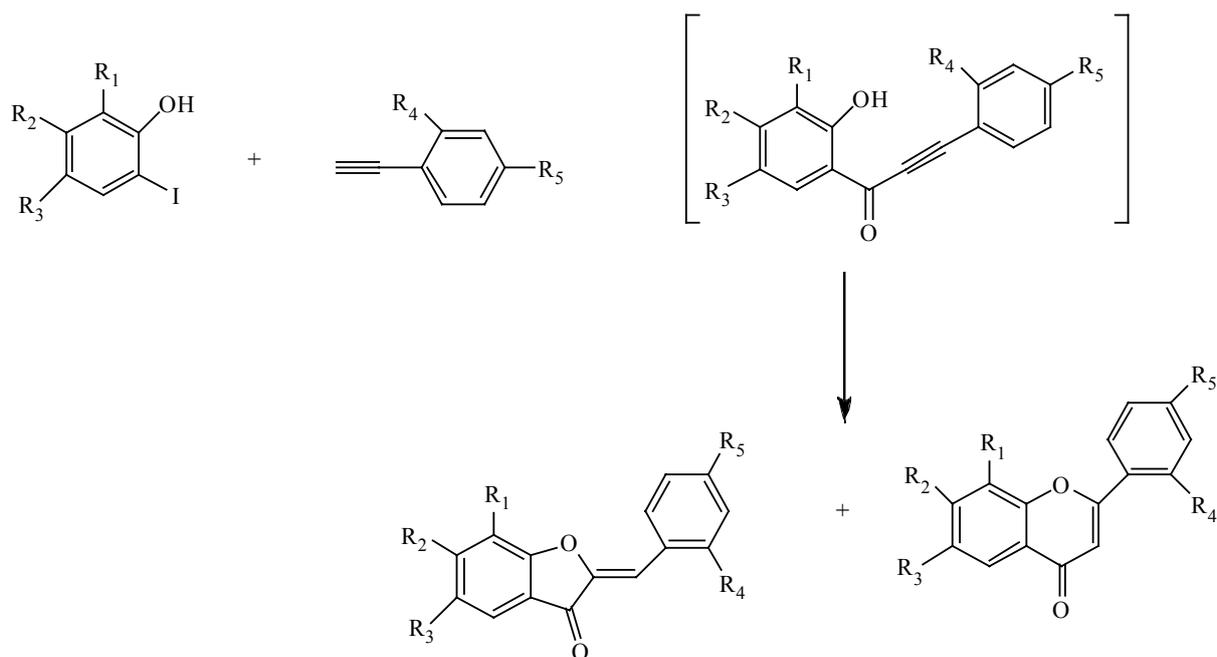


Schéma III-8

En vertu des résultats obtenus, les auteurs ont remarqué que l'intermédiaire non isolé ((3- phényl-1-(2-hydroxyphényl)-2-propyn-1-one) favorise la cyclisation 6 endo-dig sauf dans le cas où l'éthynylarène est substitué en position ortho, favorisant plutôt un processus 5-exodig à cause de la gêne stérique. L'aurone devient ainsi le produit majoritaire (tableau III-3).

Tableau III-3 : Cyclisation in situ de (3- phényl-1-(2-hydroxyphényl)-2-propyn-1-one

Entrée	Produit de départ	Rdt flavone	Rdt aurone
1	$R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=H$	64	19
2	$R_1=R_2=R_3=R_4=H$ $R_5=OCH_3$	61	12
3	$R_1=R_2=R_4=R_5=H$ $R_3=CH_3$	60	22
4	$R_1=R_2=R_3=R_5=H$ $R_4=OCH_3$	19	69

Une autre étude menée par Johnson et al.¹³ sur la cyclisation de 1-(2-hydroxyphényl)-3-arylprop-2-yn-1-one en milieu acide, conduit à une flavone selon un processus de cyclisation endo-dig. La même réaction réalisée en milieu basique mène à un mélange de 2 produits, la flavone et une aurone qui se forme selon un processus exo-dig. Ce résultat s'expliquerait par l'angle d'approche du nucléophile vis à vis de la triple liaison. L'obtention de l'aurone comme produit secondaire passerait par la formation d'un carbanion vinylique déstabilisé par l'effet donneur du cycle aromatique (Schéma III-9).

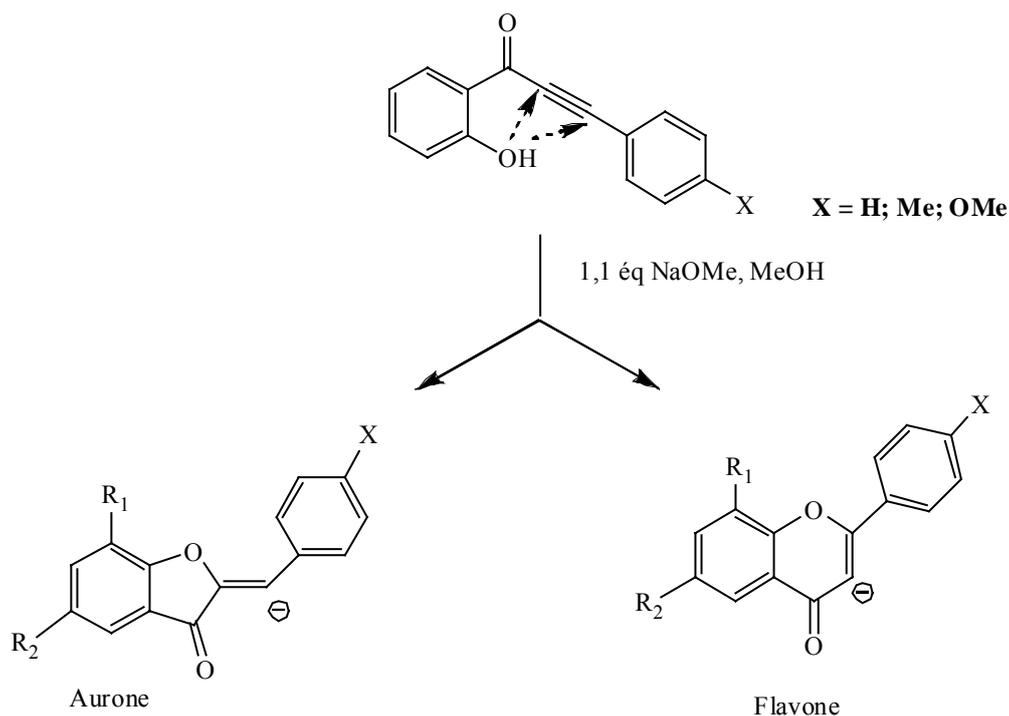


Schéma III-9

Cette hypothèse est confirmée par la diminution des rendements d'aurones obtenus par augmentation de l'effet donneur sur le cycle aromatique (Tableau III-4).

Tableau III-4 : Cyclisation de 1-(2-hydroxyphényl)-3-arylprop-2-yn-1-one en milieu acide

Entrée	X	Rdt(%)	Rdt flavone	Rdt aurone
1	H	90	60	40
2	CH ₃	91	70	30
3	OCH ₃	95	74	26

D'autre part, ils ont constaté que la cyclisation de l'intermédiaire 3-phényl-1-(2-hydroxyphényl)-2-propyn-1-one, isolé et soumis à une réaction de cyclisation en présence du complexe de palladium (0) et sous pression de CO, conduisant à la formation d'aurones avec un bon rendement.

Miranda et al.¹⁴ ont montré que l'*o*-hydroxyaryl phényléthynyl cétone obtenu à partir de l'acide phénylpropynoïque et un phénol substitué, se cyclise en milieu basique pour donner selon le choix de la base, des aurones (EtONa) ou des flavones (K₂CO₃) (Schéma III-10).

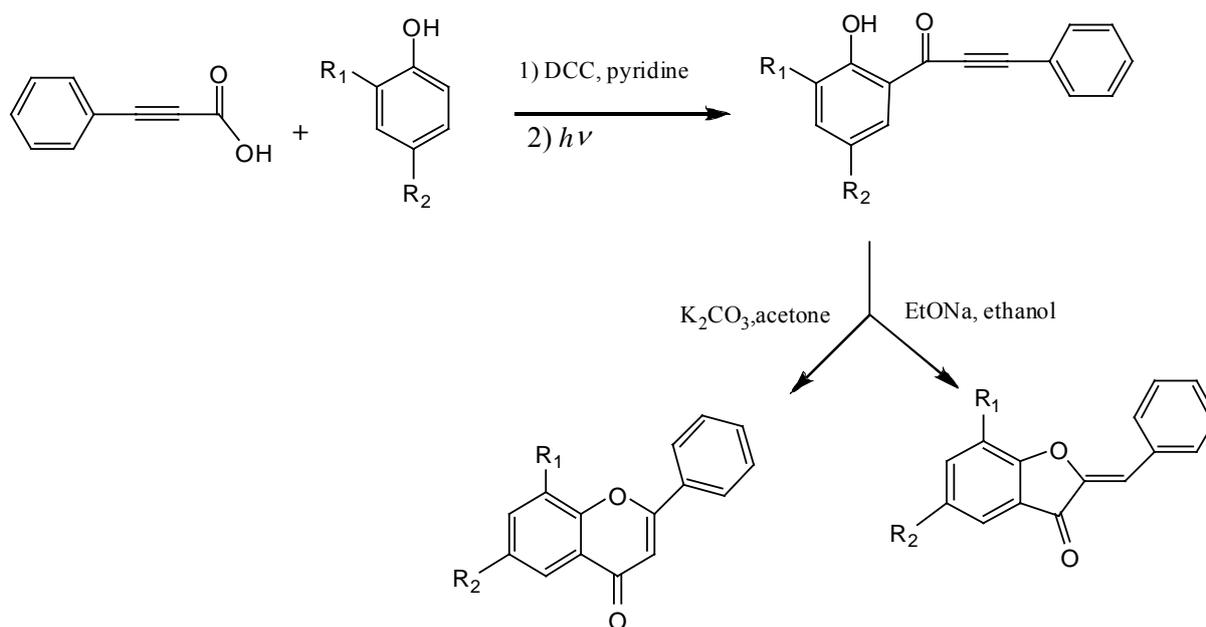


Schéma III-10

Les différents résultats obtenus sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau III-5 : **Cyclisation de *o*-hydroxyaryl phényléthynyl cétone**

Entrée	R1	R2	Rdt (conditions A) Aurone/Flavone	Rdt (conditions B) Aurone/Flavone
1	H	OCH ₃	7/45	65/15
2	H	CH ₃	8/85	77/12
3	CH ₃	CH ₃	7/54	62/18

Conditions A: K₂CO₃ dans l'acétone

Conditions B : EtONa dans l'éthanol

III-3-Condensation du benzofuran-3(2H)-one avec des arylaldéhydes sur alumine basique

Un travail reporté par Varma et al.¹⁵ montre que les benzofuran-3(2H)-ones se condensent avec les composés arylaldéhyde sur une surface d'alumine basique pour donner

des aurones avec de bons rendements (Schéma III-11). Cette méthode de synthèse est basée sur la condensation de Knoevenagel entre un méthylène activé et un composé possédant un carbonyle sur une surface solide.

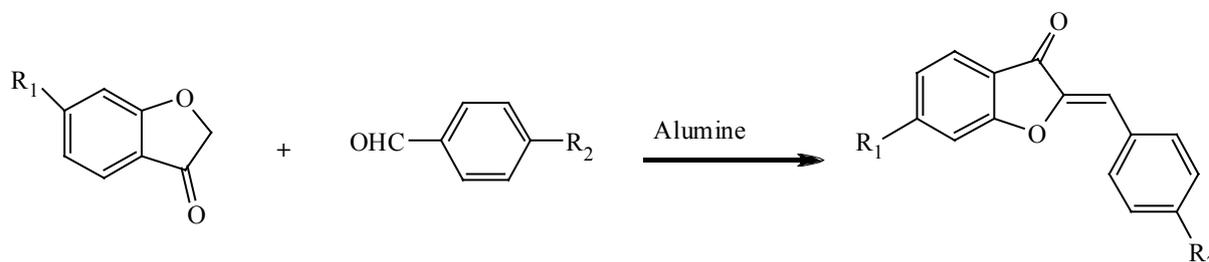


Schéma III-11

Ce résultat a été exploité par Lawrence³ en vue de la synthèse du 3-hydroxy-4',5,6,7-tétraméthoxyaurone produit naturel isolé de *Uvaria hamiltonii* et qui a montré une activité anticancéreuse (Schéma III-12).

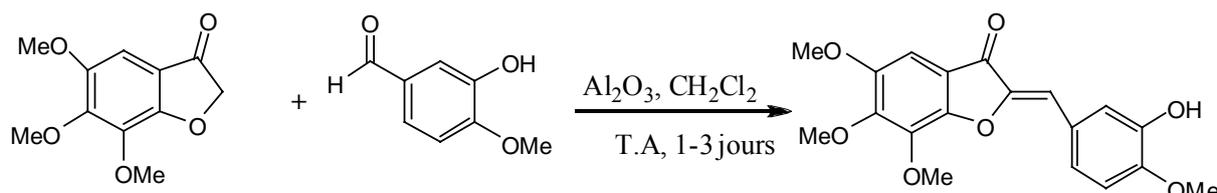


Schéma III-12

L'inconvénient majeur de cette synthèse est que la formation de benzofuran-3(2H)-one se fait avec un rendement modeste (50 %) (Schéma III-13)

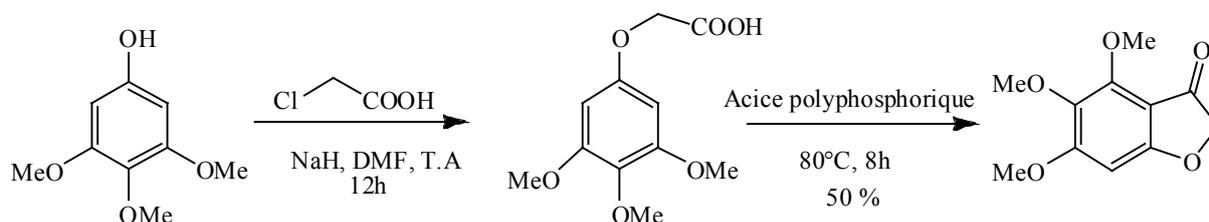


Schéma III-13

Une autre méthode de synthèse des benzofuran-3(2H)-ones citée dans la littérature² est basée sur la réaction d'acylation de Friedel-Craft, d'un dérivé du phénol en présence d'un halogénoacétonitrile. L'hydrolyse de l'imine obtenue aboutit à l'acétone correspondante.

Cette dernière cétone se cyclise en milieu basique et conduit aux benzofuranones (Schéma III-14).

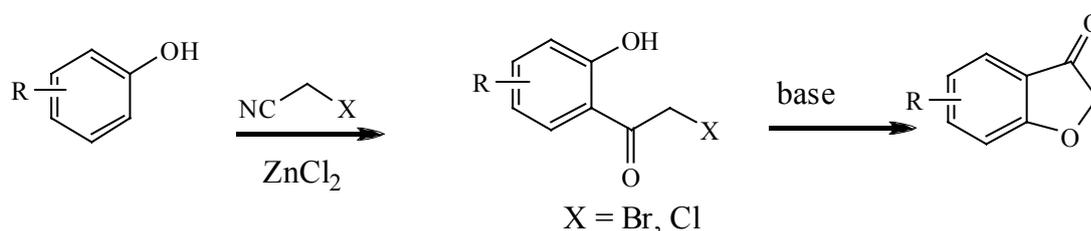


Schéma III-14

Conclusion

Cette étude bibliographique montre clairement que les trois stratégies de synthèses permettant d'accéder aux aures présentent soit l'inconvénient d'être accompagnée par la formation des flavones dans le cas de la cyclisation oxydative de 2'-hydroxyl chalcone et de la cyclisation de *o*-hydroxyaryl phényléthynyl cétone, soit la difficulté d'obtenir les benzofuranones dans le cas de la synthèse des aures par condensation des dérivés benzofuranones avec les benzaldéhydes substitués.

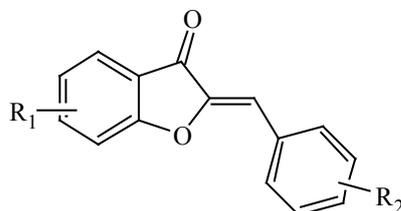
De ce fait, la mise en point de nouvelles méthodes simples permettant de former les aures est donc un problème intéressant.

Synthèse d'aurones

III-4- Synthèse d'aurones

La méthode de cyclisation catalysée par AuCl en milieu basique mise au point dans le cas des acides et des alcools acétyléniques, a montré son efficacité. Elle permet comme il a été montré précédemment, d'obtenir des hétérocycles oxygénés, composés importants et constituant une large classe de produits naturels.

De ce fait, nous avons décidé d'appliquer cette méthode à la synthèse de produits naturels de type aurone. Ces derniers appartiennent à la famille des polyphénols, substances connues pour leur pouvoir thérapeutique.



III-4-1- Schéma rétrosynthétique

Notre approche de synthèse est basée sur deux réactions clés, correspondant à deux déconnexions (Schéma III-15):

- La première responsable de la formation de la liaison C-O du cycle résulterait de l'addition nucléophile intramoléculaire du groupement hydroxyle sur la triple liaison catalysée par les sels d'or.
- La deuxième responsable de la formation de la liaison C-C résulterait de l'addition d'un acétylénure phénylé sur un aldéhyde salicylique.

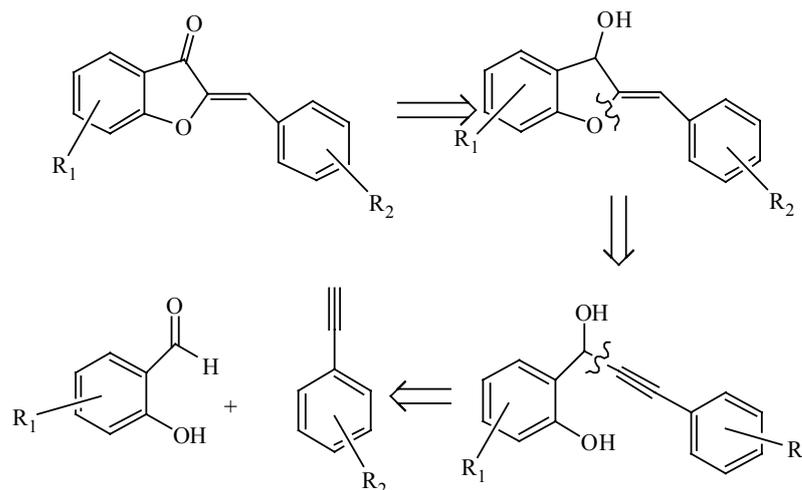


Schéma III-15

III-4-2-Synthèse des phénols acétyléniques

La préparation des phénols acétyléniques précurseurs a été menée facilement grâce à une addition de divers acétylures de lithium sur des dérivés de l'aldéhyde salicylique (Schéma III-16). Comme la fonction alcool de ces aldéhydes salicyliques n'a pas été protégée, deux équivalents de butyle de lithium et d'acétylène ont été nécessaires (Schéma III-16). Après hydrolyse, le 2^{ème} équivalent d'acétylène peut être récupéré et recyclé. Les différents phénols acétyléniques ont été synthétisés avec de bons rendements (tableau III-8).

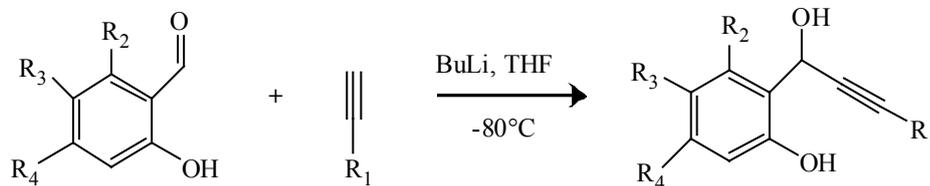


Schéma III-16

Tableau III-8 : Synthèse des phénols acétyléniques

Entrée	R ₁	R ₂ , R ₄	R ₃	Rdt
1	TMS	H	H	91
2	Ph	H	H	70
3	Ph	H	NO ₂	95
6	Ph	H	Br	85
7	<i>p</i> -ClPh	H	Br	87
4	<i>p</i> -MeOPh	H	H	67
5	<i>o</i> -MeOPh	H	H	68

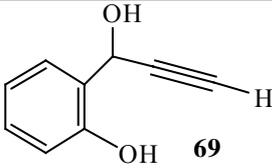
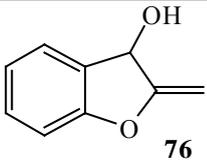
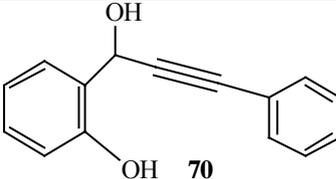
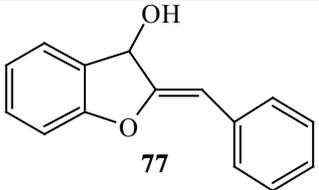
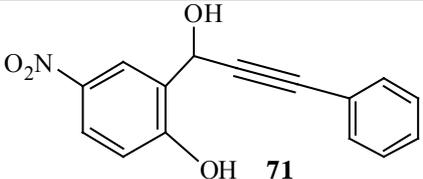
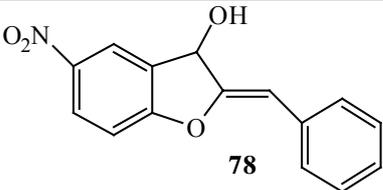
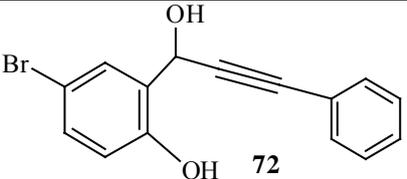
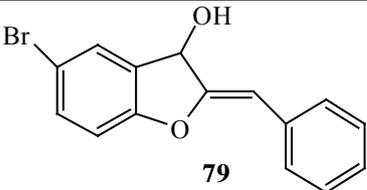
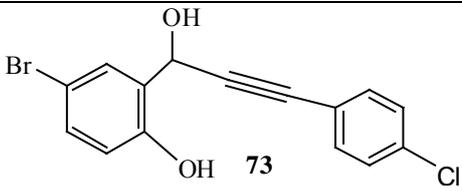
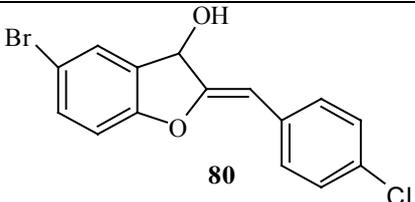
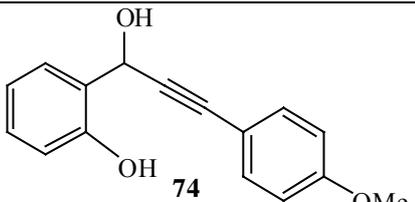
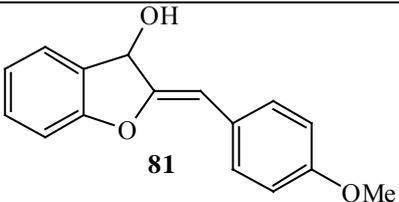
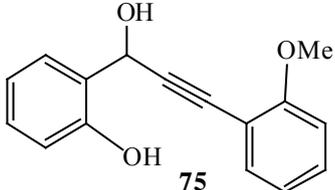
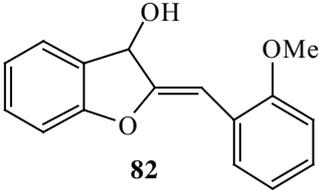
III-4-3- Cyclisation des phénols acétyléniques

Les divers phénols acétyléniques préparés sont ensuite soumis aux conditions standards de cyclisation, à savoir agitation à température ambiante et en solution d'acétonitrile, en présence de 0,1 équivalent de chlorure d'or (I) et 0,1 équivalent de carbonate de potassium. Dans tous les cas les différents cycloalcools attendus ont bien été obtenu, et souvent avec de bon rendements (tableau III-9).

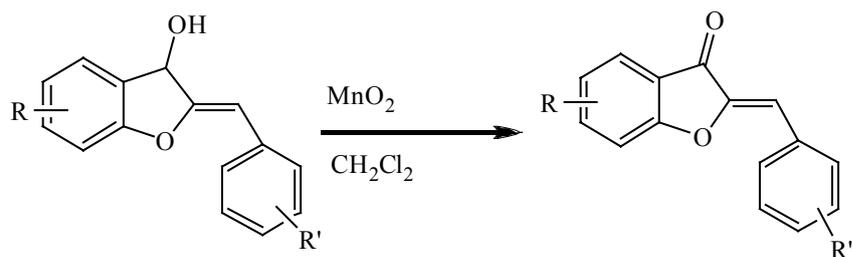
Les résultats obtenus confirment encore une fois la haute régiosélectivité de cette méthode de cyclisation. En effet, un seul produit cyclisé se forme par un processus exo-dig, confirmé par les déplacements chimiques des protons éthyléniques (4,77 et 4,5 ppm pour l'alcool cyclisé **76**) et par la présence d'un carbone éthylénique quaternaire et d'un carbone secondaire (164,5 et 88,6 ppm pour l'alcool cyclisé **76**).

La stéréosélectivité est aussi maintenue pour ce type de produits car un seul isomère est formé. La détermination de configuration de ces produit a été réalisée par comparaison des données spectroscopiques des aurones connues, après une oxydation de ces alcools.

Tableau III-9 : Cyclisation des phénols acétyléniques

Entrée	Phénol acétylénique	T(h)	Rdt%	Alcool cyclisé
1	 69	4	65	 76
2	 70	3	70	 77
3	 71	2	87	 78
4	 72	2	79	 79
5	 73	3	70	 80
6	 74	3	70	 81
7	 75	3	68	 82

Une ultime réaction d'oxydation des cycloalcools correspondants par MnO_2 dans le dichlorométhane pendant une heure, permet d'accéder aux aurones souhaitées avec de bons rendements (Schéma III-17).



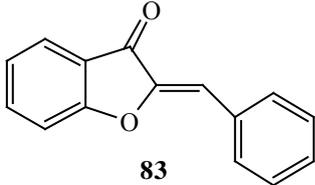
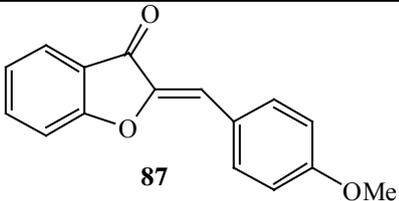
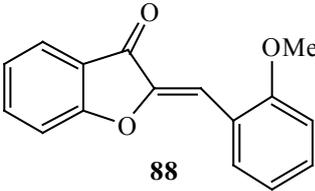
Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 11.

Tableau III-10 : Synthèses d'aurones

Entrée	Alcool cyclisé	Aurone	Rdt %	δ^b (ppm)
1			70	6,91
2			90	7,02
3			75	6,91
4			88	6,80
5			70	6,89
6			87	7,48

Les structures des produits ont été établies par analyses spectroscopiques (RMN, masse, IR). Les données spectrales des produits connus sont en accord avec celles de la littérature¹² (Tableau III-10).

Tableau III-10

Entrée	Aurone	δ^a (ppm)	δ^b (ppm)
1		6,91	6,91
2		6,90	6,89
3		7,49	7,48

a) déplacement chimique du proton éthylénique cité dans la littérature¹²

b) déplacement chimique du proton éthylénique de l'aurone synthétisé

La déméthylation de la 2'-méthoxyaurone **100** devrait conduire au produit naturel isolé des racines de *Polygala dalmatisiana*, décrit par Miyase et al.¹⁶ (Schéma III-18). Nous avons donc réalisé cette réaction en présence de tribromure de borane. Ce traitement a bien conduit à un alcool **89**. Cependant, La comparaison des déplacements chimiques des protons et carbones des deux produits montre des divergences au niveau de bon nombre d'attributions spectrales, comme le montre le tableau III-12 .

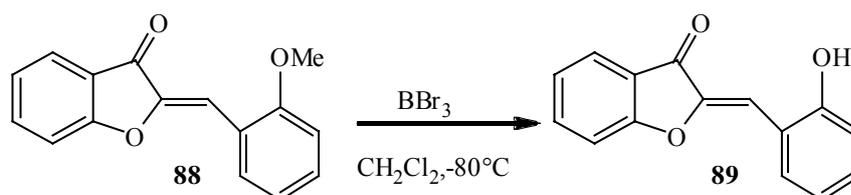


Schéma III-18

Tableau III-12 : Comparaison des déplacements chimiques des protons et carbones de l'aurone naturel et l'aurone synthétisé

Produit naturel (DMSO)		Aurone synthétisé (DMSO)	
RMN ¹ H	RMN ¹³ C	RMN ¹ H	RMN ¹³ C
7,13s	177,1	7,24(s,1H),	183,9
8,05(dd, <i>J</i> =8;2Hz;1H)	160,7	8,15(dd, <i>J</i> =1,83;8,42Hz;1H)	165,7
7,92 (dd, <i>J</i> =8; 2Hz;1H)	156,5	7,83-7,75(m,2H);	157,99
7,82 (dt, <i>J</i> =8; 2Hz;1H)	155,8	7,56(d, <i>J</i> = 8,6Hz;1H);	146,28
7,74 (dd, <i>J</i> =8; 2Hz)	134,0	7,36-7,26(m,2H);	137,87
7,49 (dt, <i>J</i> =8; 2Hz;1H)	132,5	7,00-6,92(m;2H);	132,4
7,40 (ddt, <i>J</i> =8; 2Hz;1H)	128,5	10,45(s)	131,63
7,07(dd, <i>J</i> =8; 2Hz;1H)	125,1		124,67
7,02(dt, <i>J</i> =8; 2Hz;1H)	124,6		124,30
	123,1		121,49
	119,4		120,17
	118,3		119,11
	117,7		116,27
	117,0		113,68
	111,0		106,99

Ces différences suggèrent que soit notre produit se serait réarrangé à l'étape de déméthylation, soit l'attribution de Miyase et al. serait erronée. Une structure de type 2'-hydroxyflavone serait envisageable pour l'un ou l'autre des produits. Pour confirmer cette hypothèse, nous avons synthétisé cette flavone selon une stratégie connue. La pyranone **90** a été obtenu par l'oxydation du phénol acétylénique **75** par MnO₂. Il est en effet décrit que les (2'-hydroxyphényl)propynones se cyclisent en milieu basique et conduisent à un mélange de flavones et aurones¹⁷ (Schéma 19).

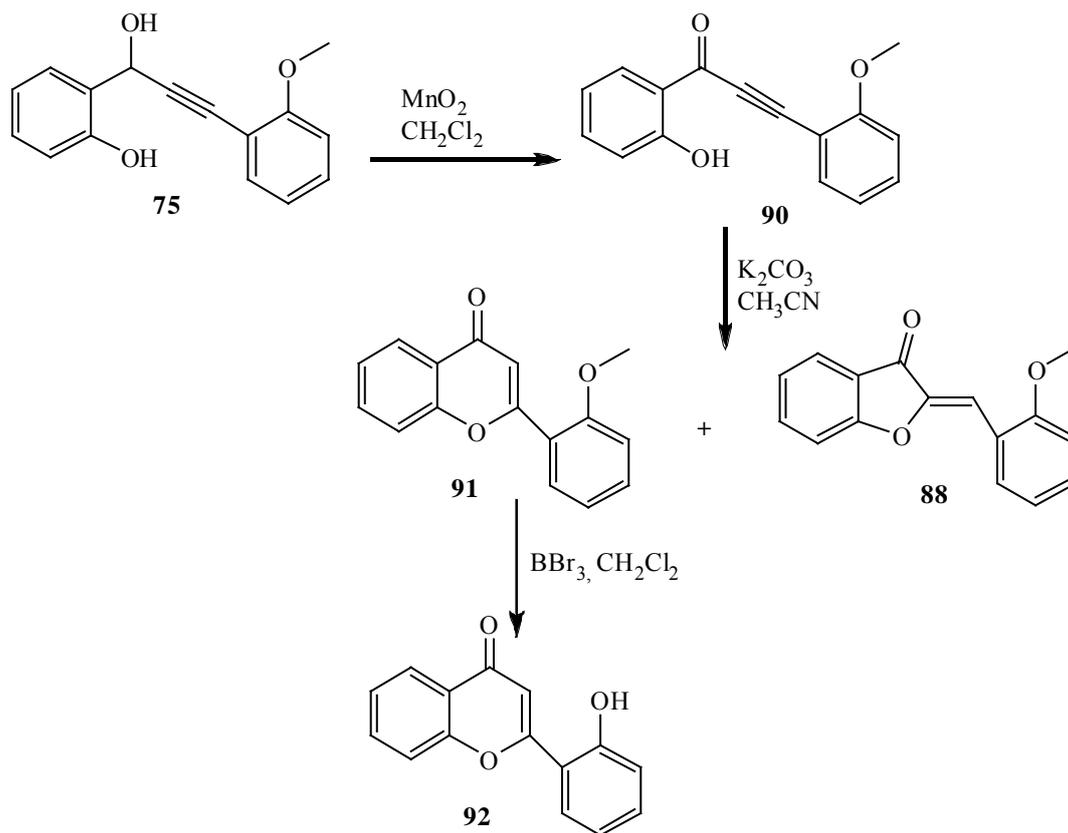


Schéma III-19

Effectivement **90** conduit à un mélange de flavone **91** et l'aurone **88**. Ces deux produits ont pu être ainsi séparé par chromatographie sur colonne de gel de silice. Ensuite une réaction de déméthylation par tribromure de borane a été réalisée et conduit à la 2'-hydroxyflavone **92**, les déplacements chimiques des protons et carbones de cette flavone **92** obtenue montrent une totale similitude avec ceux des protons et carbones du même produit naturel isolé des parties aériennes de *Daphnopsis sellowiana* et rapporté par Cordell et al.¹⁸ (Tableau III-13).

Tableau III-13 : Comparaison des déplacements chimiques des protons et carbones du produit naturel et l'aurone synthétisé

Produit naturel DMSO-d ₆		2'-Hydroxyflavone synthétisé DMSO-d ₆	
RMN ¹ H	RMN ¹³ C	RMN ¹ H	RMN ¹³ C
8,07(dd, J= 8,8; 1,8Hz; 1H)	177,2	10,8 (s ; 1H)	177,2
7,95 (dd, J=7,7; 1,0Hz; 1H)	160,7	8,05 (ddd, J=7,9; 1,7; 0,4Hz ; 1H)	160,8
7,84 (ddd, J= 8,4; 6,8; 1,6Hz; 1H)	156,6	7,94 (dd, J=7,9; 1,7Hz; 1H)	156,6
7,59 (d, J=7,4Hz; 1H)	155,8	7,83 (ddd, J=8,4; 6,9; 1,7Hz; 1H)	155,8
7,51(ddd, J=8,5; 7,4; 1,7Hz; 1H)	134,0	7,75 (dd, J=8,4; 1,3; 0,6 Hz ; 1H)	134,1
7,43 (ddd, J=8,9; 7,6; 1,6Hz; 1H)	132,5	7,49 (ddd, J=7,9; 6,9; 1,1Hz ; 1H)	132,6
7,19(s; 1H)	128,5	7,41(ddd, J=8,4; 7,3; 1,8Hz; 1H)	128,6
7,10(d, J=8,3Hz; 1H)	125,2	7,15 (s; 1H)	125,3
7,04 (dd, J=8,6; 7,8.; 1,0Hz; 1H)	124,6	7,06 (dd, J=8,2; 0,9Hz; 1H)	124,7
	123,1	7,01 (dd, J=8,9; 8,4; 1,1Hz)	123,13
	119,4		119,5
	118,4		118,5
	117,7		117,7
	117,0		117,0
	111,0		111,0

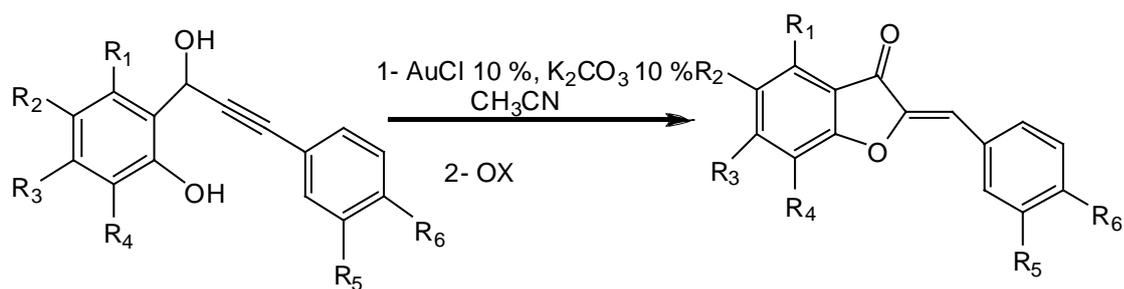
Ce constat nous autorise d'une part à dire légitimement que le produit naturel isolé des racines de *Polygala dalmaisiana* et décrit par Miyase et al.¹⁶ n'est autre que la 2'-hydroxyflavone, et non pas l'aurone. D'autre part, l'efficacité de notre méthode de synthèse des aurones reste importante, donnant en trois étapes à l'aurone attendue.

III-4-3-Conclusion

Ce travail montre clairement que nous avons pu mettre au point une méthode simple et efficace de cyclisation régiospécifique des acides acétyléniques, des alcools acétyléniques substitués en position propargylique. Cette méthode s'appuie sur une catalyse à l'or, en milieu basique et à température ambiante. L'efficacité de cette réaction a été exploitée avec succès pour la synthèse de produits naturels de type aures, obtenus avec de très bons rendements.

Partie expérimentale

Synthèse des aures

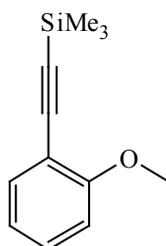


Procédure II générale pour la synthèse du méthoxyphényl-1-triméthylsilylacétylène

A une solution de l'iodure de méthoxybenzène (1 éq) dans la triéthylamine anhydre et dégazée, sont ajoutés du CuI (0,01 éq), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,01 éq) et le triméthylacétylène (1,1 éq). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante jusqu'à disparition du produit de départ, puis une solution aqueuse saturée de NH₄Cl y est ajoutée. La phase aqueuse est extraite à plusieurs reprises avec Et₂O. Les phases organiques obtenues sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

***o*-Méthoxyphényl-1-triméthylsilylacétylène (64)¹⁹**

Selon la procédure II précédente, le 1-iodo-2-méthoxybenzène (500 mg; 2,14 mmol) et le triméthylacétylène (0,33 mL; 2,35 mmol) donnent *o*-méthoxyphényl-1-triméthylsilylacétylène (390 mg; 1,9 mmol), après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 3 %).



Rendement : 89%

Rf : 0,74 Eluant : cHex-AcOEt 20%.

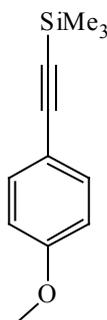
RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : 7,44 (dd; *J* = 1,6 et 7,5 Hz; 1 H); 7,27 (ddd; *J* = 1,6; 7,5 et 8,2 Hz; 1 H) ; 6,84-6,9 1(m; 2 H); 3,88 (s; 3 H); 0,26 (s; 9 H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 160,3; 134,2; 129,9; 112,3; 110,6; 101,3; 98,5; 55,8; 0,11.

***p*-Méthoxyphényl-1-triméthylsilylacétylène (65)²⁰**

Selon la procédure II précédente, le 1-iodo-4-méthoxybenzène (200 mg; 0,85 mmol) et le triméthylacétylène (0,13 mL; 0,94 mmol) donnent le *p*-méthoxyphényl-1-triméthyl

silylacétylène (152 mg; 0,75 mmol), après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 3 %).



Rendement : 87%

Rf : 0,7 Eluant : cHex-AcOEt 20%

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : 7,40 (t; *J* = 8,9 Hz; 2 H); 6,82 (t; *J* = 8,9; 2 H); 3,81 (s; 3 H); 0,27 (s; 9 H).

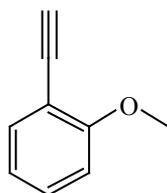
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 159,9; 133,6; 114,2; 113,9; 83,7; 75,8; 55,3; 0,11.

Procédure III générale pour la synthèse du méthoxyphénylacétylène

A une solution du méthoxyphényl-1-triméthylsilylacétylène (1 éq) dans le THF est ajouté une solution 1 M de fluorure tétrabutylammonium (1 éq) dans le THF. Le mélange est agité à température ambiante jusqu'à disparition du produit de départ. Ensuite de l'eau est y ajoutée. La phase aqueuse est extraite à plusieurs reprises avec AcOEt. Les phases organiques obtenues sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

o-Méthoxyphénylacétylène (66)¹⁹

Selon la procédure III précédente, *o*-méthoxyphényl-1-triméthylsilylacétylène (150 mg; 0,74 mmol) donnent *o*-méthoxyphénylacétylène(88 mg; 0,67 mmol) sous forme d'une huile jaunâtre, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 5 %).



Rendement : 90%

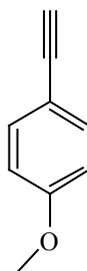
Rf : 0,7 Eluant : cHex-AcOEt 20%.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : 7,46 (dd; *J* = 1,8 et 7,5 Hz; 1 H); 7,32 (ddd; *J* = 1,8; 7,5 et 8,4 Hz; 1 H); 6,88-6,94 (m; 2 H); 3,90 (s; 3 H); 3,31(s; 1 H) .

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 160,6; 134,2; 130,3; 120,5; 111,2; 110,6; 81,1; 80,1; 55,8.

p-Méthoxyphénylacétylène (67)²⁰

Selon la procédure **III** précédente, *p*-méthoxyphényl-1-triméthylsilylacétylène (380 mg; 1,86 mmol) donnent *p*-Méthoxyphénylacétylène (221 mg, 1,67 mmol) sous forme d'une huile jaunâtre, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 5 %).



Rendement : 94%

Rf : 0,65 Eluant : cHex-AcOEt 20%

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : 7,43 (t; *J* = 9,0 Hz; 2 H); 6,84 (t; *J* = 9,0; 2 H); 3,81 (s; 3 H); 0,27 (s; 9 H).

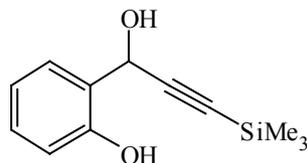
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 159,9; 133,6; 114,2; 113,9; 83,7; 75,8; 55,3.

Procédure (IV) générale pour la synthèse des phénols acétyléniques

A une solution de l'alcyne (2 éq) dans le THF (2 mL/mmol) à -78°C est ajoutée goutte à goutte une solution 1,6 M de nBuLi (2 éq) dans le cyclohexane commerciale. Le mélange réactionnel est réchauffé à -40°C pendant une heure, puis la température est ramené à -78°C. Une solution de l'aldéhyde (1 éq) dans THF est y ajoutée et le mélange réactionnel est agité jusqu'à disparition du produit de départ, le milieu réactionnel est y hydrolysé avec une solution saturé de NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite à plusieurs reprises avec Et₂O. Les phases organiques obtenues sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

2-(1-Hydroxy-3-(triméthylsilyl)prop-2-ynyl)phénol (68)

Selon la procédure **IV**, le triméthylacétylène (0,93 mL; 5,56mmol) et l'aldéhyde salicylique (400 mg; 3,28 mmol) conduisent au le phénol acétylénique **68** (659 mg; 2,99 mmol) sous forme d'un solide blanc, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 20 %).



Rendement : 91%

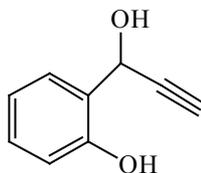
Rf : 0,72 Eluant : cHex-AcOEt 30%

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : 7,38 (dd; *J* = 1,6 et 7,5 Hz; 1 H); 7,23 (td; *J* = 1,6 et 7,7 Hz; 1 H); 6,87-6,93 (m; 2 H); 5,67 (s; 1 H); -0,22 (s; 9 H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 155,1; 130,2; 127,9; 124,4; 120,3; 117,0; 102,8; 93,6; 63,9; -0,22.

2-(1-Hydroxyprop-2-ynyl)phénol (69)

A une solution de 2-(1-hydroxy-3-(triméthylsilyl)prop-2-ynyl)phénol (620 mg; 2,82 mmol; 1 éq) dans le MeOH (20 mL), est ajouté du K₂CO₃ (468 mg; 3,38 mmol; 1,2 éq). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 4heures, ensuite hydrolysé par une solution saturée du NH₄Cl, et dilué avec du CH₂Cl₂. La phase aqueuse est extraite à plusieurs reprises avec CH₂Cl₂. Les phases organiques obtenues sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice(cHex-AcOEt 20 %) pour donner un solide blanc (360 mg; 2,43 mmol).



Rendement : 86%

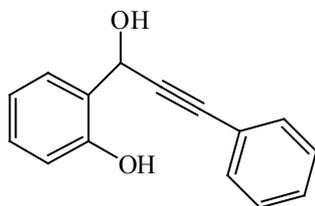
Rf : 0,68 Eluant : cHex-AcOEt 30%

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : 7,38 (d; *J* = 7,5 Hz; 1 H); 7,30 (dt; *J* = 1,6; 7,7 Hz; 1 H); 6,92 (t; *J* = 7,7 Hz; 2 H); 5,68 (dd; *J* = 2,2 et 5,8 Hz; 1 H); 3,10 (d; *J* = 6,0 Hz; 1 H); 2,76 (d; *J* = 2,9 Hz; 1 H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 154,9; 130,3; 127,6; 124,2; 120,4; 117,1; 81,6; 76,3; 63,6.

2-(1-Hydroxy-3-phénylprop-2-ynyl)phénol (**70**)

Selon la procédure **IV**, l'aldéhyde salicylique (500 mg; 4,09 mmol) et le phényl acétylène (835 mg; 8,18 mmol) donnent le phénol acétylénique **70** (642 mg; 2,87 mmol) sous forme d'un solide blanc, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 20 %).



Rendement : 70%

Rf : 0,3 Eluant : cHex-AcOEt 30%

F : 88°C.

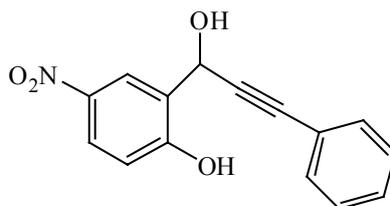
IR (CHCl₃) ν max 3580, 3368, 3022, 2927, 2851, 2229, 1588, 1489, 1458, 1443, 1366, 1282, 1258, 1228, 1216, 1152, 1097, 1070 cm⁻¹;

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : 7,48-7,46 (m; 3 H); 7,35-7,24 (m; 5 H); 6,94(m; 2 H); 5,91 (s; 1 H) .

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 155,2; 131,9; 131,8; 130,2; 128,9; 128,4; 127,8; 124,6; 122,0; 120,3; 117,1; 88,2; 86,6; 64,3.

2-(1-Hydroxy-3-phénylprop-2-ynyl)-4-nitrophénol (**71**)

Selon la procédure **IV**, l'aldéhyde 5-nitrosalicylique (500 mg; 3 mmol) et le phényl acétylène (674 mg; 6,6 mmol) donnent le phénol acétylénique **71** (761 mg; 2,83 mmol) sous forme d'un solide blanc, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 30 %).



Rendement : 94%

Rf : 0,4 Eluant : cHex-AcOEt 30%

F : 137-138°C.

IR (CHCl₃) ν_{\max} 3581, 3320, 3020, 2230, 1589, 1524, 1490, 1342, 1289, 1162, 1085, 1034, 970 cm⁻¹.

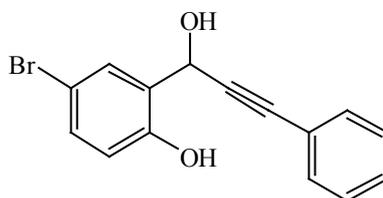
RMN ¹H (300MHz, CD₃CN) : 8,45 (d; $J = 2,9$ Hz; 1 H); 8,1 (dd; $J = 2,7$ et 9,5 Hz; 1 H); 7,33-7,5 (m; 5 H); 7,0 (d; $J = 9,5$ Hz; 1 H); 5,92 (s; 1 H).

RMN ¹³C (75 MHz, CD₃CN) : 160,2; 140,9; 131,5; 128,9; 128,6; 128,1; 125,4; 123,5; 122,1; 116,1; 88,0; 85,4; 59,6.

MS (ESI) : 268,0760 [M-H]⁻ (100 % ; calculé 268,0604).

4-Bromo-2-(1-hydroxy-3-phénylprop-2-ynyl)phénol (**72**)

Selon la procédure **IV**, l'aldéhyde 5-Bromosalicylique (400 mg; 2 mmol) et le phénylcétylène (450 mg; 4,4 mmol) donnent le phénol acétylénique **72** (130 mg; 0,51 mmol) sous forme d'un solide blanc, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 20 %).



Rendement : 85%

Rf : 0,49 Eluant : cHex-AcOEt 30%

F : 117°C.

IR (CHCl₃) ν_{\max} 3580, 3330, 3015, 2231, 1600, 1484, 1460, 1369, 1266, 1231, 1009 cm⁻¹.

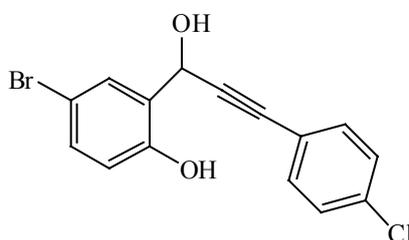
RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : 7,55 (dd ; $J = 0,6$ et 2,4 Hz; 1 H); 7,47-7,5 (m; 2 H); 7,32-7,36 (m; 4 H); 6,8 (d; $J = 8,6$ Hz; 1 H); 5,86 (s; 1 H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 154,4; 132,9; 131,9; 130,4; 129,2; 128,5; 126,4; 121,6; 119,0; 119,0; 112,2; 88,8; 85,7; 63,9.

MS (ESI) : 303,0008 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100 %, calculé 302,9840).

4-Bromo-2-(3-(4-chlorophényl)-1-hydroxyprop-2-ynyl)phénol (73)

Selon la procédure **IV**, l'aldéhyde 5-bromosalicylique (185 mg; 0,92 mmol) et le 1-chlorophénylacétylène (276 mg; 2,02 mmol) donnent le phénol acétylénique **73** (270 mg; 0,8 mmol) sous forme d'un solide blanc, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 20 %).



Rendement : 87%

Rf : 0,24 ; Eluant : cHex-AcOEt 30%

F : 140°C.

IR (CHCl_3) ν_{max} 3586, 3371, 3019, 2926, 2553, 2234, 1601, 1490, 1420, 1398, 1363, 1306, 1267, 1222, 1164, 1091, 1015 cm^{-1} .

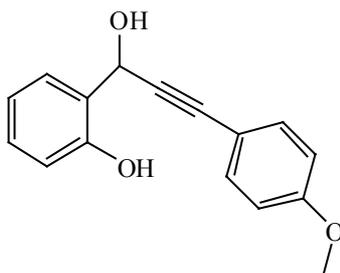
RMN ^1H (300MHz, CD_3CN) : 7,78 (s; 1 H); 7,61 (d; $J = 2,6$ Hz; 1 H); 7,44-7,34 (m; 4 H); 7,32 (dd; $J = 2,4$ et 8,7 Hz; 1 H); 6,80 (d; $J = 8,6$ Hz; 1 H); 5,82 (d; $J = 5,3$ Hz; 1 H); 4,31 (d; $J = 5,5$ Hz; 1 H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3CN) : 153,6; 134,2; 133,0; 131,9; 130,0; 129,3; 128,7; 111,3; 89,6; 83,9; 59,7.

MS (ESI) : 360,9423 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100 %, calculé 360,9423).

2-(1-Hydroxy-3-(4-méthoxyphényl)prop-2-ynyl)phénol (74)

Selon la procédure **IV**, l'aldéhyde salicylique (200 mg; 1,64 mmol) et le *p*-méthoxyphénylacétylène (325 mg; 3,6 mmol) donnent le phénol acétylénique **74** (280 mg; 1,1 mmol) sous forme d'un solide marron, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 20 %).



Rendement : 67%

Rf : 0,33 Eluant : cHex-AcOEt 30%

F : 93°C.

IR (CHCl₃) ν_{\max} 3581, 3377, 3024, 3010, 2205, 1606, 1509, 1486, 1461, 1442, 1368, 1291, 1249, 1210, 1173, 1152, 1097, 1170, 1034, 956 cm⁻¹.

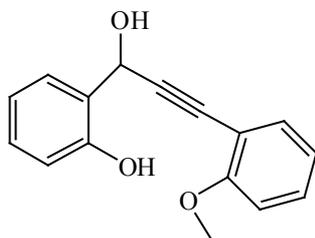
RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : 7,45-7,41 (m; 2 H); 7,28-7,23 (m; 2 H); 6,92 (d; *J* = 7,4 Hz; 2 H); 6,86 (d; *J* = 8,7 Hz; 2 H); 5,90 (d; *J* = 5,5 Hz; 1 H); 3,82 (s; 3 H); 2,79 (d; *J* = 5,3 Hz; 1 H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 160,1; 155,4; 133,4; 130,2; 127,7; 124,6; 120,2; 117,2; 114,0; 88,4; 85,1; 64,6; 55,3.

MS (ESI) : 253,0920 [M]⁺ (100 %, calculé 253,0859).

2-(1-Hydroxy-3-(2-méthoxyphényl)prop-2-ynyl)phénol (75)

Selon la procédure **IV**, l'aldéhyde salicylique (92 mg; 0,75 mmol) et le *o*-méthoxyphénylacétylène (168 mg; 1,65 mmol) donnent le phénol acétylénique **75** (130 mg; 0,51 mmol) sous forme d'une huile jaunâtre, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 20 %).



Rendement : 68%

Rf : 0,43 Eluant : cyHex-AcOEt 30%

IR (CHCl₃) ν_{\max} 3688, 3456, 3025, 3008, 2938, 2838, 2203, 1596, 1492, 1464, 1434, 1341, 1262, 1224, 1182, 1048 cm⁻¹.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : 7,53 (dd; $J = 1,7$ et $7,5$ Hz; 1 H); 7,43 (dd; $J = 1,8$ et $7,6$ Hz; 1 H); 7,28 (m; 2 H); 6,92 (m; 4 H); 5,92 (d; $J = 6,0$ Hz; 1 H); 3,90 (s; 3 H); 2,91 (d; $J = 6,2$ Hz; 1 H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 160,3; 155,4; 133,6; 130,5; 128,1; 124,8; 120,2; 117,4; 110,6; 90,6; 84,8; 64,5; 55,8.

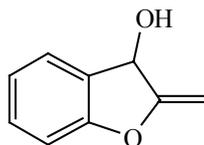
MS (ESI) : 277,0847 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (100 %, calculé 277,0835).

Procédure générale des Réactions de cyclisations

Selon la même procédure de cyclisation, une solution du phénol acétylénique (1 éq) ; dans CH_3CN anhydre (3 mL/mmol) sont ajoutés AuCl (0,1 éq) et du K_2CO_3 (0,1 éq). Le mélange est agité à température ambiante jusqu'à disparition du produit de départ. De l'eau y est ajoutée, la phase aqueuse est extraite avec CH_2Cl_2 . Les phases organiques obtenues sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

2-Méthylène-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol (76)

Selon la procédure I, 2-(1-Hydroxyprop-2-ynyl)phénol **69** (80 mg; 0,37 mmol) donne 2-méthylène-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol **76** (52 mg; 0,35 mmol) sous forme d'un solide blanc, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 10 %).



Rendement : 65%

Rf : 0,51 Eluant : cHex-AcOEt 30%

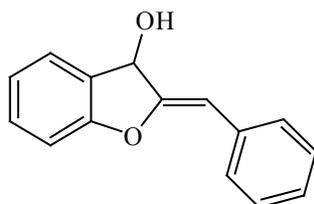
IR (KBr) : 3388, 2354, 1686, 1673, 1611, 1598, 1475, 1458 cm^{-1} .

RMN ^1H (300MHz, C_6D_6) : 7,12 (m; 1H); 6,89 (t; $J = 7,0$ Hz; 1 H); 6,68 (t; $J = 7,0$ Hz; 2 H); 5,19 (m; 1 H); 4,77 (m; 1 H); 4,5 (m; 1 H).

RMN ^{13}C (75 MHz, C_6D_6) : 164,5; 157,6; 130,0; 125,5; 122,0; 109,8; 88,6; 70,6.

(Z)-2-Benzylidène-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol (77)

Selon la procédure I, le phénol acétylénique **70** (150 mg; 0,67 mmol) donne le benzofuralol **77** (130 mg; 0,58 mmol) sous forme d'un solide blanc, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 10 %).



Rendement : 80%

Rf : 0,4 Eluant : cHex-AcOEt 30%

F : 110-111°C.

IR (KBr) ν_{\max} 3305, 1684, 1613, 1600, 1478, 1466, 1448 cm^{-1} .

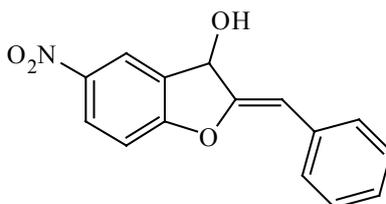
RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : 7,72 (d; $J = 7,9$ Hz; 2 H); 7,5 (d; $J = 7,2$ Hz; 1 H); 7,32- 7,41 (m; 3 H); 7,22-7,27 (m; 1 H); 7,07-7,11 (m; 2 H); 6,01 (d; $J = 1,5$ Hz; 1 H); 5,77 (d; $J = 7,5$ Hz; 1 H); 2,2 (d, $J = 8,0$ Hz; 1 H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 157,7; 157,0; 134,5; 130,6; 128,7; 128,5; 126,9; 126,9; 125,6; 124,7; 122,9; 110,7; 106,0; 72,6 .

MS (ESI) : 223,0380 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (100 %, calculé 223,0354).

(Z)-2-Benzylidène-5-nitro-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol (78)

Selon la procédure I, le phénol acétylénique **71** (50 mg; 0,19 mmol) donne le benzofuranol **78** (43 mg; 0,16 mmol) sous forme d'un solide jaune, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 15 %).



Rendement : 86%

Rf : 0,57 Eluant : cHex-AcOEt 30%

F : 140-141°C.

IR (KBr) ν_{\max} 3538, 2919, 1594, 1516, 1472, 1336 cm^{-1} .

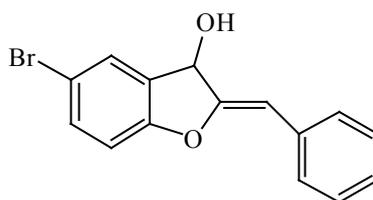
RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : 8,42 (d; $J = 2,2$ Hz; 1 H); 8,3 (dd; $J = 8,9$ et 2,5 Hz; 1 H); 7,69 (d; $J = 7,2$ Hz; 2 H); 7,39 (t; $J = 7,9$ Hz; 2 H); 7,3 (dt; $J = 7,3$ et 1,2 Hz; 1 H); 7,18 (d; $J = 8,9$ Hz; 1 H); 6,12 (d; $J = 1,6$ Hz; 1 H); 5,84 (s; 1 H); 2,5 (s; 1 H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 162,0; 155,9; 143,7; 133,4; 128,9; 128,6; 128,4; 127,6; 127,4; 122,3; 110,9; 108,4; 71,3.

MS (ESI) : 268,0600 $[\text{M-H}]^-$ (100 %, calculé 268,0604).

(Z)-2-Benzylidène-5-bromo-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol (79)

Selon la procédure I, le phénol acétylénique **72** (80 mg; 0,28 mmol) donne le benzofuranol **79** (63 mg; 0,21 mmol) sous forme d'un solide jaune, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 10 %).



Rendement : 79%

Rf : 0,4; Eluant : cHex-AcOEt 30%

F : 121°C.

IR (CHCl_3) ν_{\max} 3670, 3024, 2919, 1640, 1463, 1355 cm^{-1} .

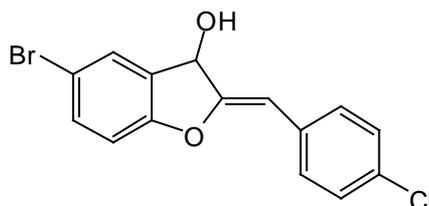
RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : 7,66-7,71 (m; 2 H); 7,6 (dd; $J = 0,6$; 0,92 et 2,2 Hz; 1 H); 7,44 (dd; $J = 0,6$; 2,2 et 8,6 Hz; 1 H); 7,34-7,43 (m; 2 H); 7,22-7,28 (m; 1 H); 6,96 (d; $J = 8,2$ Hz; 1 H); 6,01 (d; $J = 1,6$ Hz; 1 H); 5,73 (d; $J = 8,2$ Hz; 1 H); 2,25 (d; $J = 9,2$ Hz; 1 H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 156,7; 56,5; 134,1; 133,5; 129,1; 128,8; 128,7; 128,5; 127,1; 115,0; 112,3; 106,6; 72,2.

MS (ESI) : 302,9914 $[\text{M-H}]^-$ (78 %, calculé 302,9840).

(Z)-5-Bromo-2-(4-chlorobenzylidène)-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol (80)

Selon la procédure I, le phénol acétylénique **73** (60 mg; 0,18 mmol) donne le benzofuranol **80** (42 mg; 0,125 mmol) sous forme d'un solide jaune, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 10 %).



Rendement : 70%

Rf : 0,45 Eluant : cHex-AcOEt 30%

F : 155-156°C.

IR (CHCl₃) ν_{\max} 3576, 3200, 3020, 2927, 2850, 1689, 1608, 1491, 1467, 1293, 1269, 1221, 1183, 1139, 1057 cm⁻¹.

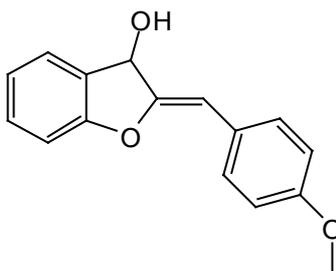
RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : 7,64-7,58 (m; 3 H); 7,45 (ddd; *J* = 0,6; 2,2 et 8,6 Hz; 1 H); 7,33 (dt, *J* = 1,8 et 8,6 Hz; 2 H); 6,97 (d; *J* = 8,6 Hz; 1 H); 5,95 (d; *J* = 1,8 Hz; 1H); 5,75 (d; *J* = 5,1 Hz; 1 H); 2,26 (s; 1 H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 156,9; 156,6; 133,6; 132,6; 129,9; 129,0; 128,8; 128,6; 115,2; 112,3; 105,5; 72,2.

MS (ESI) : 358,9296 [M+Na]⁺ (20 %, calculé 358,9273).

(Z)-2-(4-Méthoxybenzylidène)-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol (81)²¹

Selon la procédure I, le phénol **74** (100 mg; 0,39 mmol) donne le benzofuranol **81** (70 mg; 0,28 mmol) sous forme d'une huile jaunâtre, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 10 %).



Rendement : 70%

Rf : 0,37 Eluant cHex-AcOEt 20%

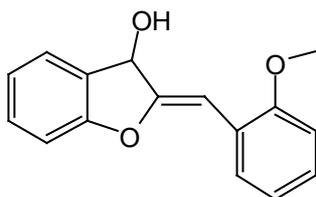
IR (CHCl₃) ν_{\max} 3579, 3254, 3007, 2927, 2851, 1688, 1601, 1511, 1476, 1465, 1290, 1251, 1224, 1178, 1131, 1085 cm⁻¹.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : 7,67 (d; $J = 9,0$ Hz; 2 H); 7,48 (d; $J = 7,5$ Hz; 1 H); 7,33 (t; $J = 7,5$ Hz; 1 H); 7,07 (m; 2 H); 6,92 (d; $J = 8,8$ Hz; 2 H); 5,96 (d; $J = 1,7$ Hz; 1 H); 5,75 (d; $J = 9,2$ Hz; 1 H); 3,83 (s; 3 H); 2,13 (d; $J = 9,5$ Hz; 1 H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 158,4; 157,8; 155,3; 130,6; 130,0; 127,3; 127,1; 125,6; 122,7; 113,9; 110,6; 105,7; 72,5; 55,3.

(Z)-2-(2-Méthoxybenzylidène)-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol (82)

Selon la procédure **I**, le phénol acétylénique **75** (100 mg; 0,39 mmol) donne le benzofuranol **82** (69 mg; 0,27 mmol) sous forme d'une huile jaunâtre, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 10 %).



Rendement : 69%

Rf : 0,54 Eluant : cHex-AcOEt 30%

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : 8,15 (dd; $J = 1,7$ et 7,7 Hz; 1 H); 7,5 (m; 1 H); 7,33 (ddt; $J = 0,4$; 1,5 et 7,9 Hz; 1 H); 7,22 (ddd; $J = 1,8$; 7,5 et 8,3 Hz; 1 H); 7,1-7,05 (m; 2 H); 7,02 (dd; $J = 1,1$; 7,7 Hz; 1 H); 6,88 (dd; $J = 1,1$; 8,2 Hz; 1 H); 6,48 (d; $J = 1,7$ Hz; 1 H); 5,79 (s; 1 H); 3,87 (s; 3 H); 2,27 (s; 1 H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 157,8; 157,0; 156,1; 130,5; 129,8; 128,0; 127,1; 125,7; 123,3; 122,7; 120,6; 110,6; 110,4; 99,3; 55,5.

MS (ESI) : 277.0837 [M+Na]⁺ (100 %, calculé 277.0835).

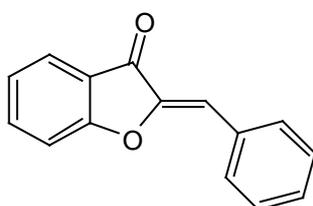
Procédure (V) générale pour l'oxydation des benzofuranol

A une solution de benzofuranol (1 éq) dans CH₂Cl₂ (1mL/1mmol) est ajouté en une seule fois (10 éq) de MnO₂. La suspension est agité jusqu'à disparition du produit de départ,

le mélange est filtré sur la célite. Le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

(Z)-2-Benzylidènebenzofuran-3(2H)-one (83)¹¹

Selon le protocole **V**, le benzofuranole **77** (40 mg; 0,18 mmol) donne l'aurone **83** (28 mg; 0,126 mmol) sous forme d'un solide jaune, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 5 %).



Rendement : 70%

Rf : 0,53 Eluant : cHex-AcOEt 30%

F : 99-100°C.

IR (KBr) ν_{\max} 3030, 1714, 1652, 1594, 1472, 1462, 1445 cm^{-1} .

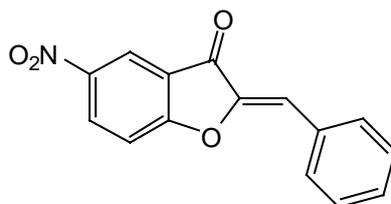
RMN ¹H (300MHz, CDCl_3) : 7,93 (dd; $J = 1,8$ et $7,0$ Hz; 2 H); 7,82 (ddd; $J = 0,7$; $1,6$ et $7,7$ Hz; 1 H); 7,65 (t; $J = 8,1$ Hz; 1 H); 7,50-7,41 (m; 3 H); 7,34 (d; $J = 8,3$ Hz; 1 H); 7,22 (td; $J = 1,6$ et $7,5$ Hz; 1 H); 6,91 (s; 1 H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl_3) : 184,9; 166,8; 146,9; 137,0; 132,3; 131,9; 129,9; 128,9; 124,7; 123,5; 121,7; 113,1; 113,0.

MS (ESI) : 245,0458 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100 %, calculé 245,0573).

(Z)-2-Benzylidène-5-nitrobenzofuran-3(2H)-one (84)

Selon le protocole **V**, le benzofuranol **78** (40 mg; 0,15 mmol) donne l'aurone **84** (38 mg; 0,14 mmol) sous forme d'un solide jaune, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 10 %).



Rendement : 90%

Rf : 0,63 Eluant : cHex-AcOEt 30%

F : 192°C.

IR (KBr) ν_{\max} 3029, 1713, 1649, 1607, 1515, 1458, 1440 cm^{-1} .

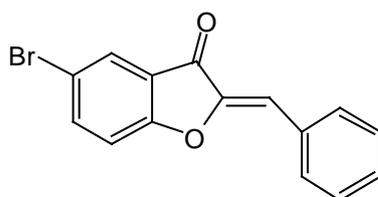
RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : 8,7 (d; $J = 2,4$ Hz; 1 H); 8,57(dd; $J = 2,4$ et 8,9 Hz; 1 H); 7,95-7,9 (m; 2 H); 7,52-7,46 (m; 4 H); 7,02 (s; 1 H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 182,6; 168,3; 146,9; 144,1; 132,0; 131,7; 131,3; 130,9; 129,1; 122,2; 121,2; 116,0; 113,8.

MS (ESI) : 290.0467 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100 %, calculé 290.0424).

(Z)-2-Benzylidène-5-bromobenzofuran-3(2H)-one (85)

Selon le protocole V, le benzofuranol **79** (40 mg; 0,13 mmol) donne **85** (30 mg; 0,10 mmol) sous forme d'un solide jaune, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 5 %).



Rendement : 75%

Rf : 0,46 Eluant : cHex-AcOEt 20%

F : 175-176°C.

IR (CHCl_3) ν_{\max} 3031, 2927, 1707, 1644, 1602, 1493, 1457, 1292, 1265, 1223, 1175, 1132, 1121 cm^{-1} .

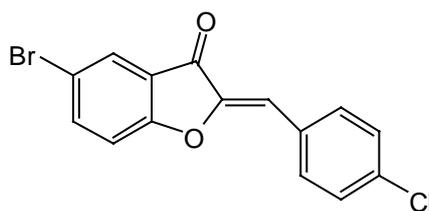
RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : 7,88-7,92 (m; 3 H); 7,7 (dd; $J = 2,2$ et 8,6 Hz; 1 H); 7,4-7,5 (m; 3 H); 7,24 (d; $J = 8,7$ Hz; 1 H); 6,91 (s; 1 H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 183,3; 164,8; 146,8; 139,4; 132,0; 131,7; 130,3; 129,0; 127,4; 123,4; 116,4; 114,7; 114,2.

MS (ESI) : 324,9608 [M+Na]⁺ (100 %, calculé 324,9659).

(Z)-5-Bromo-2-(4-chlorobenzylidène)benzofuran-3(2H)-one (86)

Selon le protocole **V**, le benzofuranol **80** (30 mg; 0,089 mmol) donne l'aurone **86** (26 mg; 0,078 mmol) sous forme d'un solide jaune, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 5 %).



Rendement : 88%

Rf : 0,6 Eluant : cHex-AcOEt 30%

F : 175-176°C.

IR (CHCl₃) ν_{\max} 3031, 2927, 177, 1644, 1602, 1493, 1457, 1265, 1223, 1205, 1175, 1132, 1121 cm⁻¹.

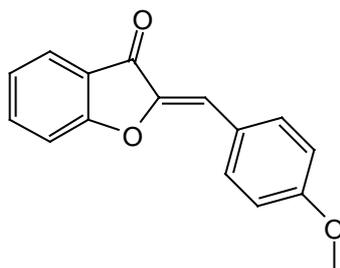
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 7,9 (d; *J* = 2,0 Hz; 1 H); 7,82 (d; *J* = 8,6 Hz; 2 H); 7,73 (dd; *J* = 2,0 et 8,6 Hz; 1 H); 7,40 (d; *J* = 8,6 Hz; 2 H); 7,22 (d; *J* = 8,6 Hz; 1 H); 6,80 (s; 1 H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 183,1; 164,6; 146,9; 139,5; 136,3; 132,8; 131,5; 129,3; 125,8; 123,2; 116,6; 114,7; 112,6.

MS (ESI) : 358,9192 [M+Na]⁺ (100 %, calculé 358,9267).

(Z)-2-(4-Méthoxybenzylidène)benzofuran-3(2H)-one (87)¹²

Selon le protocole **V**, le benzofuranol **81** (70 mg; 0,275 mmol) donne **87** (60 mg; 0,24 mmol) sous forme d'un solide jaune, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 5 %).



Rendement : 70%

Rf : 0,39 Eluant : cHex-AcOEt 20%

F : 135°C.

IR (CHCl₃) ν_{\max} 3030, 2927, 2854, 1699, 1646, 1595, 1511, 1476, 1461, 1300, 1259, 1177, 1149, 1128 cm⁻¹.

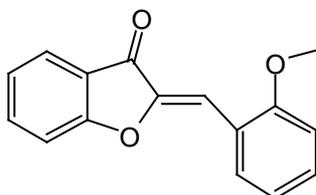
RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : 7,90 (d; $J = 8,9$ Hz; 2 H); 7,8 (dd; $J = 1,5$ et 7,7 Hz; 1 H); 7,65 (m; 1 H); 7,34 (dt; $J = 1,5$ et 8,2 Hz; 1 H); 7,21 (m; 1 H); 7,0 (d; $J = 8,8$ Hz; 1 H); 6,89 (s; 1 H); 3,87 (s; 3 H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 184,6; 165,8; 161,1; 145,9; 136,5; 133,4; 124,6; 123,3; 114,6; 113,4; 112,8; 55,4.

MS (ESI) : 275,0513 [M+Na]⁺ (100 %, calculé 275,0679).

(Z)-2-(2-Méthoxybenzylidène)benzofuran-3(2H)-one(88)¹²

Selon le protocole **V**, le benzofuranol **82** (50 mg; 0,196 mmol) donne l'aurone **88** (42 mg; 0,167 mmol) sous forme d'un solide jaune, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 5 %).



Rendement : 87%

Rf : 0,62 Eluant : cHex-AcOEt 30%

F : 169°C.

IR (CHCl₃) ν_{\max} 3010, 2935, 1699, 1645, 1596, 1488, 1476, 1462, 1438, 1300, 1255, 1186, 1132, 1096, 1028 cm⁻¹.

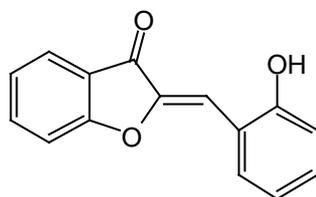
RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : 8,3 (dd; $J = 1,7$ et 7,9 Hz; 1 H); 7,81 (ddd; $J = 0,7; 1,5$ et 7,7 Hz; 1 H); 7,63 (ddd; $J = 1,5; 7,3$ et 8,4 Hz; 1 H); 7,48 (s; 1 H); 7,37 (ddd; $J = 1,7; 7,3$ et 8,4 Hz; 1 H); 7,31 (dt; $J = 0,7$ et 8,2 Hz; 1 H); 7,21 (ddd; $J = 0,7; 7,3$ et 7,7 Hz; 1 H); 7,06 (ddd; $J = 1,1; 7,5$ et 7,9 Hz; 1 H); 6,92 (dd; $J = 1,1$ et 8,4 Hz; 1 H); 3,90 (s; 3 H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 184,7; 166,0; 158,9; 146,9; 136,6; 132,01; 131,5; 124,6; 123,3; 121,3; 120,8; 112,9; 110,8; 107,3; 55,6.

MS (ESI) : 275,0681 [M+Na]⁺ (100 %, calculé 275,0679).

(Z)-2-(2-Hydroxybenzylidène)benzofuran-3(2H)-one (89)

A une solution de (Z)-2-(2-méthoxybenzylidène)benzofuran-3(2H)-one **88** (15 mg ; 0,06 mmol; 1 éq) dans CH₂Cl₂ (1 mL) refroidie à -78°C y'est ajoutée une solution 1M de BBr₃ dans CH₂Cl₂ (0,09 ml; 0,2 éq). Le mélange est agité 1 heure a 0°C puis 2 heures a température ambiante jusqu'à disparition du produit de départ, puis de la glace y'est ajouté au mélange réactionnel. Après l'évaporation du solvant, la phase aqueuse est extraite à plusieurs reprises avec AcOEt. Les phases organiques obtenues sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice(cHex-AcOEt 15 %) pour donner un solide jaune (12 mg, 0,51 mmol).



Rendement : 85%

Rf : 0,43 Eluant : cHex-AcoEt 30%

F : 220°C.

IR (CDCl₃) ν_{\max} 3675, 3030, 2927, 2853, 1703, 1600, 1480, 1462, 1372, 1301, 1263 cm⁻¹.

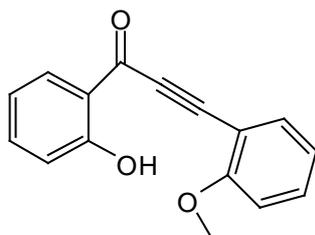
RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) : 10,45 (s; 1 H); 8,15 (dd; *J*=1,83 et 8,42 Hz; 1H); 7,83-7,75 (m; 2 H); 7,56 (d; *J* = 8,6 Hz; 1 H); 7,36-7,26 (m; 2 H); 7,24 (s; 1 H), 7,00-6,92 (m; 2 H); 3,34 (s; 3 H).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) : 183,9; 165,7; 157,99. 146,28; 137,87; 132,4; 131,63; 124,67; 124,30; 121,49; 120,17; 119,11; 116,27; 113,68; 106,99;

MS (ESI) : 239 (100; [M+H]⁺); 221 (35); HR-MS 239;0615 (C₁₅H₁₀O₃+H calcd 239,0703).

1-(2-Hydroxyphényl)-3-(2-méthoxyphényl)prop-2-yn-1-one (90)

Selon le protocole **V**, l'alcool **70** (80 mg; 0,31 mmol) donne **90** (48 mg; 0,19 mmol) sous forme d'un solide jaune, après chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 10 %).



Rendement : 59%

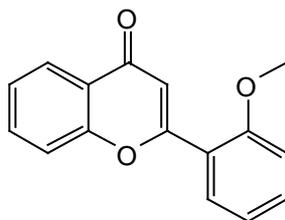
Rf : 0,6 Eluant : cHex-AcOEt 30%

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : 8,31 (dd; *J* = 1,7 et 8,3 Hz; 1 H); 7,62 (dd; *J* = 1,7 et 7,7 Hz; 1 H); 7,45-7,54 (m; 2 H) ; 6,95-7,02 (m; 4 H); 3,98 (s; 3 H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 182,4; 162,7; 162,0; 148,5; 136,9; 135,0; 133,5; 133,1; 121,1; 120,8; 119,3; 118,0; 110,9; 109,0; 93,7; 90,1; 56,0.

2'-Méthoxyflavone (91)

A une solution de **90** (50 mg; 0,198 mmol; 1 équ) dans CH₃CN (2 mL); est additionné K₂CO₃ (6 mg; 0,043 mmol; 0,2 équ). Le mélange est agité pendant 2heure, puis de l'eau (10 ml) y sont ajoutée. La phase aqueuse est extraite à plusieurs reprises avec CH₂Cl₂ (20 mL). Les phases organiques obtenues sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice(cHex-AcOEt 10 %) pour donner un solide blanc (15 mg, 0,059 mmol).



Rendement : 30%

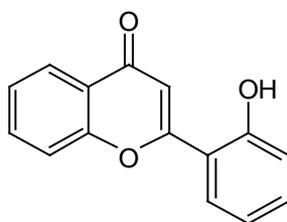
Rf : 0,6 Eluant : cHex-AcOEt 30%

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : 8,23(dd; *J* = 1,8 et 8,1 Hz; 1 H); 7,90 (dd; *J* = 1,7 et 7,7 Hz; 1 H); 7,67 (ddd; *J* = 1,7; 6,9 et 8,6 Hz; 1 H); 7,52 (d; *J* = 8,8 Hz; 1 H); 7,46 (m; 1 H); 7,40 (d; *J* = 1,1 et 8,1 Hz; 1 H); 7,14(s; 1 H); 7, 1(dd; *J* = 1,1 et 7,7 Hz; 1 H); 7,04 (d; *J* = 8,4 Hz; 1 H); 3,94 (s; 3 H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 178,9; 160,9; 158,0; 156,5; 133,5; 132,4; 129,3; 125,6; 124,9; 123,8; 120,9; 120,8; 118,0; 123,7; 111,8 ; 55,7.

2'-Hydroxyflavone (92)¹⁸

A une solution 2'-méthoxyflavone (10 mg; 0,04 mmol; 1 éq) dans CH₂Cl₂ (1 mL) refroidie à -78°C y'est ajoutée une solution 1M de BBr₃ dans CH₂Cl₂ (0,08ml; 0,2 éq). Le mélange est agité 1 heure a 0°C puis 2 heures a température ambiante jusqu'à disparition du produit de départ, puis de la glace y'est ajouté au mélange réactionnel. Après l'évaporation du solvant, la phase aqueuse est extraite à plusieurs reprises avec AcOEt. Les phases organiques obtenues sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex-AcOEt 30 %) pour donner (8 mg, 0,26 mmol) sous forme d'un solide blanc.



Rendement : 80%

Rf : 0,26 Eluant : cHex-AcOEt 30%

F : 245-246°C.

IR (CHCl₃) ν_{\max} 3675, 3566, 2926, 2853, 1624, 1568, 1465, 1451, 1379 cm⁻¹.

RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) : 10,8 (s; 1H); 8,05 (ddd; *J* = 0,4; 1,7 et 7,9 Hz; 1 H); 7,94 (dd; *J* = 1,7 et 7,9 Hz; 1 H); 7,83 (ddd; *J* = 1,7; 6,9 et 8,4 Hz; 1 H); 7,75 (dd; *J* = 0,6; 1,3 et 8,4 Hz; 1 H); 7,49 (ddd; *J* = 1,1; 6,9 et 7,9 Hz; 1 H); 7,41(ddd; *J* = 1,8; 7,3 et 8,4 Hz; 1 H); 7,15 (s; 1H) ; 7,06 (dd; *J* = 0,9 et 8,2 Hz; 1 H); 7,01 (dd; *J* = 1,1; 8,4 et 8,9 Hz; 1 H).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) : 177,2; 160,8; 156,6; 155,8; 134,1; 132,6; 128,6; 125,3; 124,7; 123,1; 119,5; 118,5; 117,7; 117,0;111,0.

MS (ESI) : 261,0523 [M+Na]⁺ (100 %, calculé 261,0522).

Bibliographie du Chapitre III

- 1- Harborne, J. B.; Williams, C. A. *Phytochem.* **2000**, *55*, 481.
- 2- Boumandjel, A. *Current Medicinal Chemistry.* **2003**, *10*, 2621.
- 3- Lawrence, N. J.; Rennison, D.; McGownand, A. T.; Hafield, A. J. *Biorg Med Chem Lett.* **2003**, *13*, 3759.
- 4- Okombi, S.; Rival, D.; Bonnet, S.; Mariotte, A.-M.; Perrier, E.; Boumendjel, A. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 329-333.
- 5-Venkateswarlu, S.; Panchagnula, G. K.; Subbaraju, V. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2004**, *68*, 2183.
- 6- Pare, P. W.; Dmitrieva, N.; Marby, T. J. *Phytochem.* **1991**, *30*, 113.
- 7- Nakayama, T.; Yonekura-Sakakibara, K.; Sato, T.; Kikuchi, S.; Fukui, Y.; Fukuchi-Mizutani, M.; Ueda, T.; Nakao, M.; Tanaka, Y.; Kusumi, T.; Nishino, T. *Science.* **2000**, *290*, 1163.
- 8- Donnelly, J. A.; Fox, M. J.; Sharama, T. C. *Tetrahedron.* **1979**, *35*, 875.
- 9- Donnelly, J. A.; Doran, H. J. *Tetrahedron.* **1975**, *31*, 1565.
- 10- Lévai, A.; Tokés, A. L. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 701.
- 11- Sekizaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 1407.
- 12- Ciattini, P. G.; Morera, E.; Ortar, G.; Rossi, S. S. *Tetrahedron.* **1991**, *47*, 6449.
- 13- Brennan, C. M.; Johnson, C. D.; McDonnell, P. D. *J. Chem. Perkin. Trans. II*, **1989**, 957.
- 14- Garcia, H.; Iborra, S.; Primo, J.; Miranda, M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4432.
- 15- Varma, R. S.; Varma, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *40*, 5940.
- 16- Kobayashi, S.; Miyase, T.; Noguch, H. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 319.
- 17- Donnelly, J. A.; Higginbotham, C. L. *Tetrahedron.* **1990**, *32*, 6449.
- 18- Blasko, G. A.; Xun, L.; Cordell, G. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 60-65.
- 19- Elangovan, A.; Yang, S.; Lin, J.; Kao, K.; Ho, T. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1597.
- 20- Cantalapiedra, E. G.; Frutos, O.; Atienza, C.; Mateo, C.; Echavarren, A. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *6*, 1430.
- 21- Merour, J. Y.; Piroelle, S.; Cossais, F. *Heterocycles.* **1993**, *36*, 1287.

Conclusion générale

Conclusion générale

Le présent travail reporte dans la première partie, l'étude phytochimique de l'extrait acétate d'éthyle des racines de *Frankenia thymifolia* Desf., plante de sols salés du Sahara septentrional. L'intérêt quant à l'investigation chimique de la plante en question, est justifié par le fait qu'elle n'a fait l'objet d'aucune étude chimique antérieure. Ce travail nous a permis d'isoler quatre produits naturels dont trois originaux, à savoir un lignane sulfaté et deux composés aromatiques. Leurs structures ont été établies par les méthodes spectroscopiques d'analyse axées principalement sur la RMN multiimpulsionnelle et la spectrométrie de masse. Ce travail a permis également de prouver, en complément des études réalisées antérieurement sur *F. pulverulenta* et *F. Laevis*, la capacité et le pouvoir des plantes du genre *Frankenia* à synthétiser des composés sulfatés. Ceci est probablement lié à leur existence dans un environnement salin.

La deuxième partie du travail est consacrée à la mise au point d'une nouvelle méthodologie de synthèse simple et efficace, permettant la cyclisation avec de bons rendements et de manière stéréospécifique, d'acides acétyléniques et d'alcools acétyléniques substitués en position propargylique, et cela par catalyse au moyen de sel d'or (I) en milieu basique. Cette méthode a également permis la cyclisation de phénols acétyléniques, produits précurseurs choisis en vue de la synthèse d'hétérocycles oxygénés naturels de type aurone, composés dotés d'activités biologiques importantes comme il a été rapporté précédemment. A noter que notre stratégie de synthèse est courte dans la mesure où elle permet d'accéder au produit recherché en trois étapes uniquement. Les conditions extrêmement simples à mettre en œuvre, font de cette transformation un outil particulièrement intéressant en synthèse organique.

ANNEXES

An unusual lignan sulfate and aromatic compounds from *Frankenia thymifolia* Desf.

Hassina Harkat^a, Hamada Haba^a, Laurence Marcourt^b,
Christophe Long^b, Mohammed Benkhaled^{a,*}

^a *Laboratoire de Synthèse Organique et Phytochimie, Département de Chimie, Faculté des Sciences,
Université de Batna, Batna 05000, Algeria*

^b *Centre de Recherche sur les Substances Naturelles, UMS CNRS 2597, 3 rue des Satellites, 31432 Toulouse, France*

Received 3 April 2006; accepted 13 October 2006

Keywords: *Frankenia thymifolia*; Frankeniaceae; Lignan; Naphthalene and phenol derivatives

1. Subject and source

Frankenia thymifolia Desf. is an endemic plant of North Africa (Quezel and Santa, 1963; Ozenda, 1991), common in the “Hauts Plateaux” salted grounds and the southern part of Algeria, in particular at the edge of the Chotts. *F. thymifolia* was identified by Dr Bachir Oudjehih, Agronomic Institute of the University of Batna, where a voucher specimen has been deposited under N° 275. The roots were collected in June 2003 in the vicinity of Biskra (Algeria).

2. Previous work

The genus *Frankenia* has not been the subject of many chemical investigations. The only phytochemical studies relate to *Frankenia pulverulenta* L. (Harborne, 1975) and *Frankenia laevis* L. (Hussein, 2004a,b). They led to the identification of diverse flavonoid and phenolic sodium sulfates. The monogeneric family of Frankeniaceae is represented by about 40 species that are generally located in salty habitats. The isolation of a new sulphated lignan **1** in this genus corroborates the link between occurrence of this kind of derivative and the saline environment.

3. Present study

From the ethyl acetate extract of *F. thymifolia* roots, in addition to the sulphated derivative **1**, we report in this study the isolation of the naphthalene derivative **2** and the phenolic derivative **3**. Structures were established by one and two-dimensional homo and heteronuclear NMR experiments and by mass spectrometry.

* Corresponding author. Tel./fax: +213 33 86 89 46.

E-mail address: benkhaled_m@caramail.com (M. Benkhaled).

3.1. Extraction and isolation of constituents

F. thymifolia dried roots were ground using a blade grinder and lixiviated (200 g) in 2×2 L cyclohexane at room temperature for 4 days. The ground roots were extracted with 2×2 L ethyl acetate for 4 days. Filtration and evaporation of ethyl acetate provided 3.2 g of extract. Part of this extract (2 g) was chromatographed over a silica gel column eluted with petroleum ether, petroleum ether–ethyl acetate 98:2, 97:3, 95:5, 93:7, 90:10, 85:15, 80:20, 70:30, 50:50 and 30:70 successively, to afford 13 fractions. Recrystallization of the polar fraction 11 in methanol furnished compound **1** (8 mg). Fractions 1, 2 and 3 (30 mg) containing the same major product were combined; chromatography over silica gel using petroleum ether–ethyl acetate 99:1, 98:2, 97:3 as solvents led to compound **2** (6.5 mg). Similarly, fractions 7 and 8 (40 mg) which contained one identical major compound, gave after silica gel chromatography using the same elution system, compound **3** (8 mg).

3.2. Identification of constituents

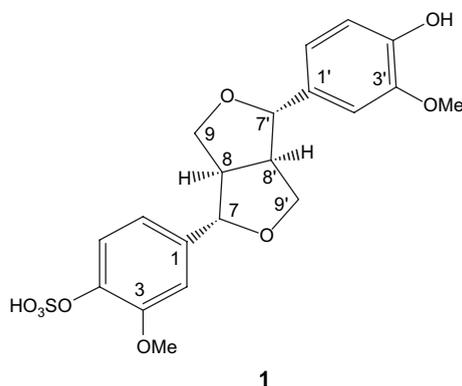
The ethyl acetate extract of *F. thymifolia* roots was submitted to preparative silica gel column chromatography. Final purification led to isolation of three compounds **1**, **2** and **3** which were identified by UV (Shimadzu UV-1240), IR (KBr, Shimadzu IR-470), positive and negative ESIMS (ion trap Bruker Esquire), HRESIMS (Bruker micrOTOF) and extensive 1D and 2D NMR analyses (COSY, HSQC, HMBC, Bruker Avance spectrometer, ^1H 500 MHz, ^{13}C 125 MHz).

Compound **1** was obtained as pale yellow crystals with mp 147 °C. ESI mass spectra in the negative mode displayed a molecular ion at m/z 437 $[\text{M} - \text{H}]^-$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_9\text{S}$ MW 438). The MS/MS spectrum of the molecular peak in the negative mode showed a fragment at $m/z = 357$ $[\text{M} - \text{H} - 80]^-$, thus suggesting the presence of a sulfate group. Its IR spectrum showed bands at 3427, 1630, 1460 cm^{-1} indicative respectively, of a hydroxyl group, an aromatic ring and a sulfate moiety. The chemical shifts of protons and carbons, established mainly by COSY H–H, HSQC and HMBC, are similar to those reported for the lignan pinosresinol (Vermes et al., 1991; Cowan et al., 2001). However, the presence of the sulfate group induced different chemical shifts for protons H-5, H-6, H-2 and carbons C-3, C-4 and C-5. These data suggested that compound **1** was a pinosresinol 4-sulfate. This is the first time that such a compound is reported as a natural product.

Compound **2** was obtained as a white powder. The ESI recorded in the positive ionization mode showed a molecular ion at m/z 331 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ corresponding to a $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_6$ formula. The ^1H NMR spectra showed two doublets at δ_{H} 6.47 and 6.99 ppm (J 2.3 Hz) corresponding to two *meta* coupled aromatic protons and 18 singlets at δ_{H} 3.87, 3.91, 3.96, 3.97, 3.98 and 4.03 ppm corresponding to six methoxyl groups. The ^{13}C NMR spectrum (J modulated) showed signals for 16 carbon atoms consisting of two aromatic methynes at δ 92.1 and 98.4 ppm, six methoxyl groups at δ 55.3, 56.1, 61.1, 61.3, 61.8 and 62.1 ppm and eight quaternary carbons at δ 113.3, 128.4, 143.0, 143.7, 145.3, 145.9, 157.3 and 157.7 ppm. On the basis of these data, it was deduced that compound **2** was a naphthalene molecule bearing methoxyl substituents on C-1, C-2, C-3, C-4, C-5 and C-7, namely 1,2,3,4,5,7-hexamethoxynaphthalene. This is the first time that this compound is reported as a natural product. Two other naphthalene derivatives: 1,2,3-trimethoxynaphthalene and 1,2,3,4-tetramethoxynaphthalene were previously isolated from the liverwort *Adelanthus decipiens* (Rycroft et al., 1998).

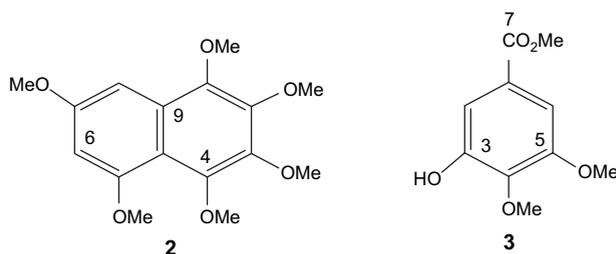
Compound **3**, obtained also as a white powder, showed in ESI mass spectra molecular ions at m/z 235 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ and 211 $[\text{M} - \text{H}]^-$ corresponding to a $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_5$ formula. IR bands were observed at 1712 cm^{-1} (conjugated ester), 1206 and 3410 cm^{-1} (aromatic hydroxyl group). The ^1H NMR spectrum showed two doublets for two *meta* coupled aromatic protons at δ_{H} 7.18 and 7.30 ppm (J 1.9 Hz) and three methoxyl singlets at δ_{H} 3.87, 3.89 and 3.93 ppm; the OH appeared as a singlet at 6.00 ppm. The ^{13}C NMR spectrum showed the presence of 10 carbon atoms among them three methoxyl groups (δ_{C} 52.2, 56.0 and 60.1 ppm), two aromatic methynes (δ_{C} 105.6 and 109.9 ppm), four aromatic quaternary carbons (δ_{C} 125.6, 139.4, 149.0 and 151.9 ppm) and one carbonyl group (δ_{C} 166.7 ppm). These data suggest the presence of a 1,3,4,5-tetra-substituted non-symmetrical aromatic ring, with two unequivalent methoxyl groups and protons, and a methyl ester function. The position of the different substituents was confirmed by an HMBC experiment. Thus, compound **3** is 4,5-dimethoxy-3-hydroxybenzoic acid methyl ester. This natural product was described previously as a synthetic intermediate (Wipf and Weiner, 1999).

Compound 1: Pale yellow crystals, mp 147 °C; $[\alpha]_D^{22} + 95^\circ$ (*c* 0.4, MeOH); UV λ_{\max} (MeOH): 230, 275 nm; IR bands (KBr): 3427, 2930, 2847, 1630, 1557, 1460, 1061 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 6.92 (1H, d, *J* 1.6 Hz, H-2), 7.40 (1H, d, *J* 8.3 Hz, H-5), 6.82 (1H, dd, *J* 8.3, 1.8 Hz, H-6), 4.66 (1H, d, *J* 4.5 Hz, H-7), 3.05 (1H, m, H-8), 3.75 (1H, m, H-9a), 4.15 (1H, ddd, *J* 8.9, 6.5, 2.5 Hz, H-9b), 6.89 (1H, d, *J* 1.5 Hz, H-2'), 6.72 (1H, d, *J* 8.1 Hz, H-5'), 6.75 (1H, dd, *J* 8.1, 1.5 Hz, H-6'), 4.60 (1H, d, *J* 4.7 Hz, H-7'), 5.10 (1H, m, H-8'), 3.75 (1H, m, H-9'a), 4.15 (1H, ddd, *J* 8.9, 6.5, 2.5 Hz, H-9'b), 3.74 (3H, s, OCH₃), 3.76 (3H, s, OCH₃), 8.91 (1H, s, OH); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 136.6 (C-1), 110.4 (C-2), 150.5 (C-3), 141.9 (C-4), 120.8 (C-5), 117.5 (C-6), 84.9 (C-7), 53.5 (C-8), 71.0 (C-9, C-9'), 132.1 (C-1'), 110.4 (C-2'), 147.5 (C-3'), 145.9 (C-4'), 115.1 (C-5'), 118.7 (C-6'), 85.2 (C-7'), 53.8 (C-8'), 55.6 (OCH₃), 55.7 (OCH₃); ESIMS *m/z*: negative mode 437 ($[\text{M} - \text{H}]^-$ 100%), MS/MS 357 $[\text{M} - \text{HSO}_3]^-$; HRMS: *m/z* 437.0901 $[\text{M} - \text{H}]^-$ (calc. for C₂₀H₂₁O₉S; 437.0914).



Compound 2: White powder, UV λ_{\max} (MeOH): 250, 276, 289, 300, 326 nm; IR bands (KBr): 2937, 1620, 1588, 1452, 1262, 821, 761 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.87 (3H, s, 2-OCH₃ or 3-OCH₃ or 4-OCH₃), 3.91 (3H, s, 5-OCH₃), 3.96 (3H, s, 7-OCH₃), 3.97 (3H, s, 1-OCH₃), 3.98 (3H, s, 2-OCH₃ or 3-OCH₃ or 4-OCH₃), 4.03 (3H, s, 2-OCH₃ or 3-OCH₃ or 4-OCH₃), 6.47 (1H, d, *J* 2.3 Hz, H-6), 6.99 (1H, d, *J* 2.3 Hz, H-8); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 143.0 (C-1), 143.7, 145.3, 145.9 (C-2, C-3, C-4), 157.3 (C-5), 98.4 (C-6), 157.7 (C-7), 92.1 (C-8), 128.4 (C-9), 113.3 (C-10), 61.1 (1-OCH₃), 61.3, 61.7, 62.1 (2-OCH₃, 3-OCH₃, 4-OCH₃), 56.1 (5-OCH₃), 55.3 (7-OCH₃); ESIMS *m/z*: positive mode: 331 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$ 100%), 639 ($[\text{2M} + \text{Na}]^+$ 10%); HRESIMS: *m/z* 331.1159 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (calc. for C₁₆H₂₀O₆Na; 331.1152).

Compound 3: White powder, UV λ_{\max} (MeOH): 239, 259, 294 nm; IR bands (KBr): 3410, 2959, 2837, 1712, 1602, 1504, 1433, 1206, 1110, 759 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl₃): δ 7.18 (1H, d, *J* 1.6 Hz, H-6), 7.30 (1H, d, *J* 1.6 Hz, H-2), 3.87 (3H, s, CO₂CH₃), 3.89 (3H, s, 5-OCH₃), 3.93 (3H, s, 4-OCH₃), 6.00 (1H, s, OH); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 125.6 (C-1), 109.9 (C-2), 149.0 (C-3), 139.5 (C-4), 151.9 (C-5), 105.6 (C-6), 166.7 (C-7), 52.2 (7-OCH₃), 56.0 (OCH₃), 61.0 (OCH₃); ESIMS negative mode: *m/z* 211 ($[\text{M} - \text{H}]^-$ 100%), positive mode: 235 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$ 100%); HRESIMS: *m/z* 235.0582 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (calc. for C₁₀H₁₂O₅Na; 235.0577).



4. Chemotaxonomic significance

The present work, in addition to that carried out on *F. pulverulenta* (Harborne, 1975) and *F. laevis* (Hussein, 2004a,b), shows the ability of plants of the genus *Frankenia*, to synthesize sulfated compounds. This correlates with their preference for saline habitats and is therefore an indirect chemotaxonomic marker. Because of the instability of the sulfate in acid media, many sulfate esters of natural products may have escaped detection and isolation. The significance of such compounds is still unclear, even if they have been shown responsible for seismonastic and gravitropic movements and involved in sulfate ions sequestration (Varin, 1992). Further careful isolation of such molecules and studies on their physiological aspects, would certainly contribute to our understanding of the role of sulfated compounds in the Frankeniaceae genus but also in the plant kingdom.

Acknowledgments

The authors thank Drs G. Massiot, B. David and F. Derguini of the Centre de Recherche sur les Substances Naturelles for fruitful discussion and for the preparation of the manuscript and to CNRS and Pierre FABRE Company for financial support.

References

- Cowan, S., Stewart, M., Abbiw, D.K., Latif, Z., Sarker, S.D., Nash, R.J., 2001. *Fitoterapia* 72, 80.
- Harborne, J.B., 1975. *Phytochemistry* 14, 1331.
- Hussein, S.A.M., 2004a. *Pharmazie* 59, 304.
- Hussein, S.A.M., 2004b. *Pharmazie* 59, 484.
- Ozenda, P., 1991. *Flore et végétation du Sahara*. In: CNRS, Paris.
- Quezel, P., Santa, S., 1963. *Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales*, vol. 1–2. CNRS, Paris.
- Rycroft, D.S., Cole, W.J., Rong, S., 1998. *Phytochemistry* 48, 1351.
- Varin, L., 1992. *Flavonoid sulfatation: Phytochemistry, Enzymology and Molecular Biology*. In: Stafford, H.A., Ibrahim, R.K. (Eds.), *Phenolic Metabolism in Plants*. Plenum Press, New York.
- Vermes, B., Seligman, O., Wagner, H., 1991. *Phytochemistry* 30, 3087.
- Wipf, P., Weiner, W.S., 1999. *J. Org. Chem.* 64, 5321.

A mild access to γ - or δ -alkylidene lactones through gold catalysis

Hassina Harkat, Jean-Marc Weibel and Patrick Pale*

Laboratoire de Synthèse et Réactivité Organique, Associé au CNRS, Institut de Chimie, Université L. Pasteur, 67000 Strasbourg, France

Received 23 May 2006; revised 20 June 2006; accepted 23 June 2006

Available online 18 July 2006

Abstract— ω -Acetylenic acids are efficiently and stereoselectively converted to the corresponding enol lactones in the presence of catalytic amounts of AuCl and K₂CO₃.

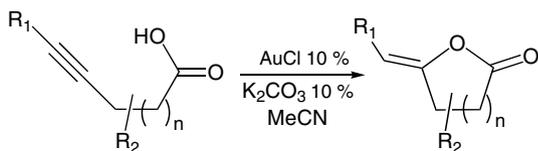
© 2006 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Although still in its infancy, gold catalysis is increasingly gaining interest in organic chemistry due to the efficiency, the mildness and the peculiar properties associated with such Lewis acids.¹

Most of the reactions promoted by gold catalysts are intramolecular or intermolecular additions to triple^{1e} or double bonds.¹ Although the intramolecular versions offer an interesting way to get heterocycles,^{1–8} only a few possibilities have so far been explored. For example, no cyclization of acetylenic acids is described,^{1e,9} despite of the wide interest of the expected enol lactones,¹⁰ which could be either *exo*- or *endo*-cyclic depending on the *exo*-dig or *endo*-dig mode of cyclization.

In this context and due to our interest in such compounds,¹¹ we looked for a novel and mild access to enol lactones based on the cyclization of acetylenic acids mediated by gold species. Here we report our preliminary results in this area (Scheme 1).

In order to find the appropriate conditions for this cyclization, we submitted the commercially available 4-



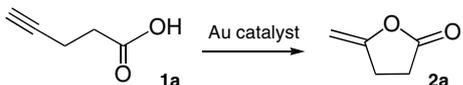
Scheme 1. Formation of enol lactones by Au^I-catalyzed cyclization of acetylenic acids.

* Corresponding author. Tel./fax: +33 390 241 517; e-mail: ppale@chimie.u-strasbg.fr

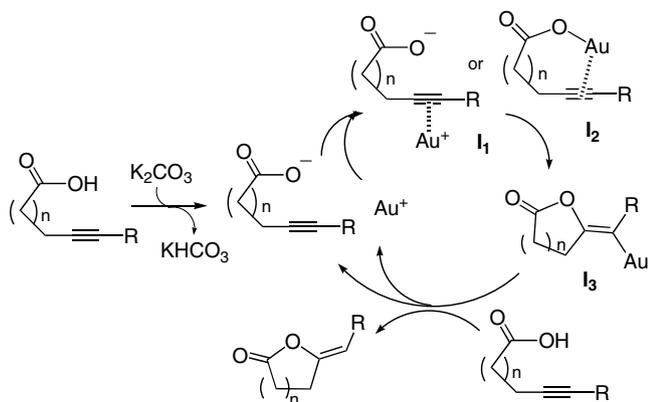
pentynoic acid **1a** to different gold salts in various conditions (Table 1).

Without any catalyst, no cyclization was observed whatever the solvent (see entry 1 for an example). Gold chloride, alone or as its triphenylphosphine complex, did not promote the expected cyclization, whatever the solvent and the amount of catalyst (entries 4–6, 7 and 8). The more electrophilic gold trichloride was not effective in dichloromethane and acetonitrile (entries 2–3).¹² The solvent however seemed to play a critical role, since various products were formed in low yields in acetonitrile while no conversion was observed in dichloromethane (entries 2, 5, 7 vs 3, 6, 8). It is worth noting that both gold chloride and trichloride were not readily soluble in benzene and dichloromethane, although the latter is the most often used solvent in Au-catalyzed reactions.¹

We reasoned out that gold chloride could not be electrophilic enough in this case to allow for an intramolecular addition of the carboxylic function and that a gold carboxylate would better organize and/or place closer the reacting functional groups (see Scheme 2). We thus added bases into the reaction mixture to produce the more nucleophilic carboxylate in situ. This addition did not change much with gold trichloride (entries 9–10 vs 2–3). Increasing the amount of either gold trichloride or of the base did not improve the reaction, and only traces of the expected product were at best obtained. However, potassium carbonate proved to be a perfect choice with gold chloride (entries 13–16) and with triphenylphosphinogold chloride (entries 11 and 12). Interestingly enough, in these cases, only a catalytic amount of this base was required (entries 11–16). With triphenylphosphinogold chloride as catalyst, the reaction proved to be slower in acetonitrile (entry 12 vs

Table 1. Formation of methylene butenolide **2a** from 4-pentynoic acid **1a** in the presence of gold salts in various conditions


Catalyst ^a	Solvent	T (°C)	Time (h)	Yield ^b
1 —	CH ₂ Cl ₂	40	5	0 ^c
2 AuCl ₃	CH ₂ Cl ₂	20	6	0 ^c
3	MeCN	20	5	Trace ^d
4 AuCl	PhH	80	6	Trace ^d
5	CH ₂ Cl ₂	40	5	0 ^c
6	MeCN	20	5	Trace ^d
7 AuCl(PPh ₃)	CH ₂ Cl ₂	40	6	0 ^c
8	MeCN	20	5	Trace ^d
9 AuCl ₃ , K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	40	6	0 ^c
10	MeCN	20	5	Trace ^d
11 AuCl(PPh ₃), K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	20	3	95
12	MeCN	20	3	96
13 AuCl, K ₂ CO ₃	PhH	80	3	<10 ^d
14	CH ₂ Cl ₂	20	3	Trace ^d
15	MeCN	20	1	96
16	THF	20	1	95

^a 0.1 equiv.^b Yield of isolated pure product.^c The starting material was recovered.^d Several products were formed in low yields (<5%).**Scheme 2.** Proposed mechanism for the gold catalyzed cyclization of ω -acetylenic acids.

15) but faster in dichloromethane (entry 11 vs 14). With gold chloride, acetonitrile and tetrahydrofuran were the solvents in which the best yields and rapid reactions were achieved (entries 12, 15–16 vs 13–14). It is worth noting that although acetonitrile has been applied in a few Au-catalyzed reactions,^{5,13} no report of the use of THF was so far mentioned.

Interestingly, a *single* compound was formed in these conditions, the spectroscopic data of which corresponded to the known γ -methylene butenolide **2a**.¹⁴

Therefore, these conditions promoted the exclusive formation of the *exo*-dig product.

In order to study the scope of this new formation of enol lactones, various representative acetylenic acids were then submitted to the above conditions (Table 2).

The chain length between the acetylenic and the carboxylic parts was first varied in order to check the *exo/endo*-selectivity of this cyclization. As for 4-pentynoic acid **1a**, 5-hexynoic acid **3a** exclusively gave the *exo*-dig product (entry 6 vs 1). Both acetylenic acids exhibited the same reactivity and gave the corresponding methylene lactones **2a**, **4a** with the same yield. However, the longer 6-heptynoic acid **5a** reacted in a much slower way but still gave the *exo*-products **6a**, although in a much lower yield and in a less cleaner reaction (entry 10 vs 6 vs 1).

Using conventional methods, we then prepared substituted acetylenic acids to look at the stereoselectivity of this cyclization. The brominated 4-pentynoic and 5-hexynoic acids **1b**, **3b** were easily obtained from the corresponding acetylenic acids **1a**, **3a** by NBS treatment in the presence of catalytic amounts of silver nitrate.¹⁵ Placed in the presence of gold chloride and potassium carbonate, these bromoacetylenic acids were exclusively again converted to the *exo*-products **2b**, **4b** as *single stereoisomers* (entries 2 and 7). The *Z* stereochemistry of these compounds was assigned from the chemical shift of their vinylic protons (5.34 and 5.37 ppm, respectively) and by comparison with known products.^{16,17}

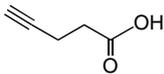
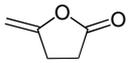
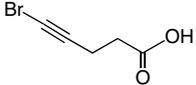
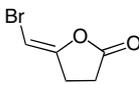
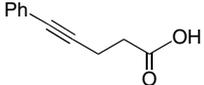
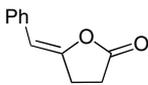
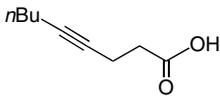
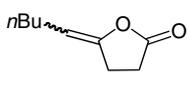
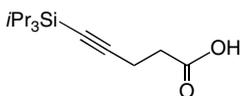
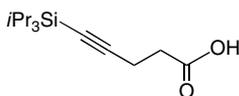
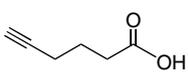
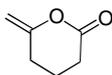
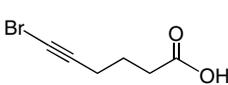
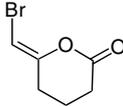
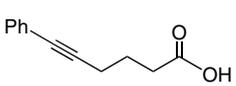
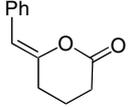
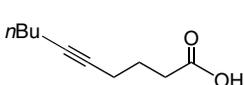
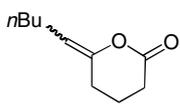
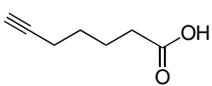
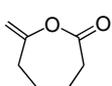
The phenyl substituted 4-pentynoic and 5-hexynoic acids **1c**, **3c** were easily obtained by coupling the butyl 4-pentynoate and 5-hexynoate with phenyl iodide,¹⁸ followed by saponification. Again, gold chloride in the presence of potassium carbonate promoted the exclusive formation of the *exo*-products **2c**, **4c** as *single stereoisomers* (entries 3 and 8). The *Z* stereochemistry was again proved by spectroscopic comparison with known compounds.¹⁹

The corresponding alkyl substituted acetylenic acids **1d**, **3d**, exclusively led to the *exo*-products **2d**, **4d**. Surprisingly, a 1:1 mixture of *Z* and *E* stereoisomers²⁰ was obtained from **1d** (entry 4), but only the *Z* stereoisomer was isolated from **3d** although in a modest yield (entry 9). In the latter case, it seems that one of the stereoisomers formed decomposed.

The 5-tri-*iso*-propylsilyl-4-pentynoic acid **1e** did not cyclize in these conditions, even after prolonged reaction time (entry 5). It seems that a silyl atom adjacent to the π -system withdraws electron density by d- π conjugation, thus lowering the coordination ability of the acetylenic moiety towards Au^I.

In contrast to other Au-catalyzed reactions,¹ the cyclization of ω -acetylenic acids described here can only be catalyzed by Au^I. These results rule out redox processes (disproportionation)^{1a} and suggest an electrophilic activation of the acetylenic moiety by Au^I. The fact that a mild base (K₂CO₃) is required also suggests a deprotonation

Table 2. Formation of alkylidene lactones from various acetylenic acids^a

Acetylenic acid		Lactone		Yield ^b	
1		1a		2a	96
2		1b		2b	96
3		1c		2c	96
4		1d		2d	88 ^d
5		1e		2e	0 ^c
6		3a		4a	97
7		3b		4b	98
8		3c		4c	97
9		3d		4d	50–60 ^e
10		5a		6a	25 ^f

^a 0.1 equiv of AuCl and 0.1 equiv of K₂CO₃ in acetonitrile at 20 °C for 2 h unless otherwise stated.^b Yield of the pure product after column chromatography.^c The starting material was recovered.^d Isolated as a 1:1 *Z/E* mixture.^e One of the stereoisomers formed seemed unstable.^f The reaction required longer time (48 h) and by-products were also formed (<10%).

nation of the acid group. Whatever their order, these events would lead to an intermediate like **I**₁ or **I**₂ in Scheme 2. The latter, analog to intermediates calculated for methanol addition to alkynes,²¹ does not account for the observed stereochemistry, since it should lead to *syn* auration and thus to *E* isomers. The former however would be perfectly oriented for a nucleophilic addition of the carboxylate moiety to the gold-activated acetylenic group (*anti* auration).⁸ The organogold intermediate **I**₃ would thus be produced through an *exo*-dig process. In contrast to other known Au-catalyzed cyclizations,^{1,4,5} the *exo*-dig cyclization seems to be always preferred here, even when both *exo*- or *endo*-dig pathways are possible (Table 2, entries 1–4). It is nevertheless worth noting that a few other Au-catalyzed *exo*-dig

cyclizations have been described.^{2b,3,8,22} Hydrolysis of the carbon–gold bond would then liberate the enol lactone and regenerate the gold catalyst. The fact that only catalytic amount of potassium carbonate is necessary suggests that the proton source in the later step is the starting acid itself (Scheme 2).

These hypotheses could account for the observed stereochemistry of the cyclized products in the case of the bromo- and phenyl-substituted γ - and δ -acetylenic acids (**2b**, **2c** and **4b**, **4c**, respectively) but not in the case of the butyl analogs (**2d**). The reasons for this discrepancy are still unknown. Equilibration does not occur in the present conditions, since the *E/Z* equilibrium ratio is known for the bromomethylene lactones **2b**, **4b** (1/1.2,

1/6.5, respectively)¹⁷ and is far from what is observed here (Table 2, entries 2 and 7).

In conclusion, we have developed a simple and very efficient method for the synthesis of γ - and δ -alkylidene lactones by intramolecular cyclization of ω -acetylenic acids catalyzed by AuCl and K₂CO₃. Moreover, a single *Z* stereoisomer was formed with bromo- and phenyl substituted derivatives.

Further works are now underway to expand and better understand this cyclization of ω -acetylenic acids.

Typical procedure for the formation of enol lactones from ω -acetylenic acids: To a solution of ω -acetylenic acid (1 equiv) in acetonitrile (3 ml/mmol) at room temperature, was added gold chloride (0.1 equiv) and then K₂CO₃ (0.1 equiv). The reaction mixture, initially a white suspension, turned to a dark brown solution within minutes. After the disappearance of the starting material (TLC monitoring, usually 2 h), water was added to the reaction mixture and the resulting two layers were separated. After extraction with dichloromethane, the combined organic layers were dried over MgSO₄. After filtration and solvent evaporation, the crude product was purified by column chromatography when necessary.

Acknowledgements

H.H. thanks the Algerian government for a Ph.D. fellowship. P.P. and J.-M.W. thank the 'CNRS' and the French Ministry of Research for financial support.

References and notes

- (a) Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6990–6994; (b) Hoffmann, A.; Krause, N. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 387–391; (c) Hashmi, A. S. K. *Gold Bull.* **2004**, *37*, 51–65; (d) Arcadi, A.; Di Giuseppe, S. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 795–812; (e) Hashmi, A. S. K. *Gold Bull.* **2003**, *36*, 3–9; (f) Gyker, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4237–4239.
- (a) Buzas, A.; Istrate, F.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 515–518; (b) Buzas, A.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1957–1959.
- Liu, Y.; Song, F.; Song, Z.; Liu, M.; Yan, B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5409–5412.
- Yao, T.; Zhang, X.; Larock, C. K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7679–7685.
- Hashmi, A. S. K.; Schwarz, L.; Choi, J.-H.; Frost, T. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285–2287.
- Gorin, D. J.; Davis, N. R.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11260–11261.
- Arcadi, A.; Di Giuseppe, S.; Marinelli, F.; Rossi, E. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 443–446.
- Hashmi, A. S. K.; Weyrauch, J. P.; Frew, W.; Bats, J. W. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4391–4394.
- While submitted, a paper describing a similar cyclization appeared, taking benefit of the Thorpe–Ingold effect, see: Genin, E.; Toullec, P. Y.; Antoniotti, S.; Brancour, C.; Genet, J. P.; Michelet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3112–3113.
- For a review on the synthesis of γ -alkylidenebutenolides, see: (a) Negishi, E.-i.; Kotora, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6707–6738; For a review on this family of natural products, see: (b) Knight, D. M. *Contemp. Org. Synth.* **1994**, *1*, 287.
- (a) Pale, P.; Chuche, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *51*, 6447–6448; (b) Chuche, J.; Grandjean, D.; Pale, P. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1992**, *101*, 415–431; (c) Dalla, V.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3525–3528; (d) Dalla, V.; Pale, P. *New J. Chem.* **1999**, 803–805.
- AuCl₃ is known to react with benzene, see: Kharash, M. S.; Isbell, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 3053–3059, and indeed, gave here complex mixture of products in benzene in low yields.
- (a) Shi, X.; Gorin, D. J.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5802–5803; (b) Zhang, L.; Kozmin, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6962–6963.
- The ¹H NMR spectra of the crude reaction mixtures exhibited only one set of peaks in the vinylic region (two broad singlets at 3.75 and 4.49 ppm in C₆D₆).
- Hofmeister, H.; Annen, K.; Laurent, H.; Wiechert, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1984**, *23*, 727–729.
- Z* and *E* isomers of **2b**, *E* isomers of **4b**: Krafft, G. A.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5459–5466.
- Z*-Isomer of **4b**: Dai, W.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6893–6896.
- Bellina, F.; Colzi, F.; Mannina, L.; Rossi, R.; Viel, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10175–10177.
- Z*- and *E*-isomers: Yamamoto, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 582–587.
- Chapuis, C.; Büchi, G. H.; Wüest, H. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 3069–3088.
- Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415–1418.
- Abbiati, G.; Arcadi, A.; Bianchi, S.; Di Giuseppe, S.; Marinelli, F.; Rossi, E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6959–6966.

Synthesis of functionalized THF and THP through Au-catalyzed cyclization of acetylenic alcohols

Hassina Harkat, Jean-Marc Weibel and Patrick Pale*

Laboratoire de synthèse et réactivité organique, associé au CNRS, Institut Le Bel, Université L. Pasteur, 67000 Strasbourg, France

Received 9 November 2006; revised 14 December 2006; accepted 15 December 2006

Available online 20 December 2006

Abstract— ω -Acetylenic alcohols are regio- and stereo-selectively converted to the corresponding α -alkylidene oxygenated heterocycles in the presence of catalytic amounts of AuCl and K₂CO₃.

© 2007 Elsevier Ltd. All rights reserved.

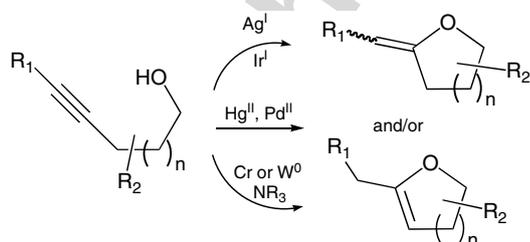
1. Introduction

Tetrahydrofurans and pyrans (oxolanes and oxanes) are common motifs in a wide variety of natural products.¹ Since such compounds often exhibit interesting biological activities, numerous routes have been developed for their synthesis.² Among these methods, the cyclization of acetylenic alcohols is one of the most rapid and convenient. Such cyclizations are usually performed through metal catalysis and can yield to products resulting either from an *exo*-dig or an *endo*-dig process or from both (Scheme 1). Earlier versions were based on intramolecular oxymercuration starting from acetylenic alcohols, usually leading to the corresponding exocyclic enol ether.³ Later, palladium(II) catalyzed version was pioneered by Utimoto et al., but mixture of *exo*- and *endo*-dig products could be obtained.⁴ Silver carbonate catalyzed the exclusive and very effective formation of exocyclic enol ethers.⁵ More recently, other transition metals also proved to be useful catalysts for such hetero-

cyclizations. Chromium, tungsten, and molybdenum catalysts led in the presence of base to endocyclic enol ethers,⁶ while iridium(I) in methanol led to adducts derived from exocyclic products.⁷

In the last few years, gold salts or complexes also proved to be efficient catalysts in some heterocyclization reactions.^{8–11} However, only a few cyclizations of acetylenic alcohols were reported. Hashmi, in one of his seminal papers, mentioned the AuCl₃-catalyzed cyclization of 2-methylpent-2-en-4-yn-1-ol to 2,4-dimethylfuran, via probable intermediate 4-methyl-2-methyleneoxolene.¹⁰ The same reaction was reported by Liu et al. with the corresponding aryl substituted penten-yn-ols.¹¹ Krause et al.^{9d} and De Brabander et al.^{9f} independently reported the cyclisation-alkoxylation of respectively homopropargylic alcohols to 1-alkoxyoxolanes and some acetylenic diols to spiroketals.

Our investigations in related silver-catalyzed cyclizations showed us that electronic effects play a significant role in such cyclizations.^{5b} We thus wondered if gold-catalyzed cyclization of acetylenic alcohols could be a general process or if it is restricted to activated substrates. We reported here the preliminary results in this area, showing that gold chloride and potassium carbonate catalyzed a highly regio- and stereoselective cyclization of acetylenic alcohols (Scheme 2).

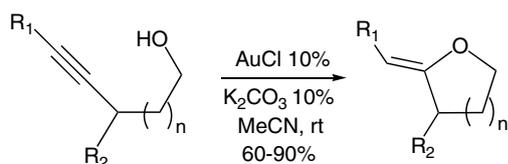


Scheme 1. Formation of di- or tetrahydrofuranes and pyranes through metal-catalyzed cyclization of acetylenic alcohols.

* Corresponding author. Tel./fax: +33 390 241 517; e-mail: ppale@chimie.u-strasbg.fr

2. Results and discussion

Simple terminal acetylenic alcohols of different chain lengths **1a**, **3** were submitted to various gold catalysts



Scheme 2. Formation of α -alkylidene oxolanes and oxanes catalyzed by gold chloride and base.

in various conditions, but although the starting materials were mostly consumed, several unidentified degradation products were produced (Table 1, entries 2–5, 7).

Interestingly, no evolution was observed without gold species (entry 1). Moreover, a reaction performed in deuterated acetonitrile with **1a** and AuCl in the presence of potassium carbonate revealed through ^1H NMR monitoring the formation, after 1.5 h, of a cyclization product among side-products, while the major compound in the mixture remained the starting alcohol (entry 6). The detected compound **2a** exhibited the typical NMR pattern of 2-methylene oxolanes.^{5,12}

Knowing the high sensitivity of such α -methylene heterocycles,^{5c,12} we next turned to non-terminal acetylenic

Table 1. Synthesis of α -alkylidene oxolanes and oxanes from the corresponding acetylenic alcohols

Entry	Acetylenic alcohol	Catalyst ^a	Solvent	Time	Temperature (°C)	Yields ^b	Heterocycle
1		1a None	CH ₂ Cl ₂ THF MeCN	20 h	–30 to 50	0	SM recovered 1a
2		1a AuCl	CH ₂ Cl ₂ THF MeCN	20 h	–30 to 50	dec	—
3		1a AuCl ₃	MeCN	20 h	–30 to 50	dec	—
4		1a AuCl(PPh ₃)	MeCN	20 h	–30 to 50	dec	—
5		1a AuCl, K ₂ CO ₃	MeCN	20 h	25	dec	—
6		1a AuCl, K ₂ CO ₃	CD ₃ CN	2 h	25	10–20	 2a ^c
7		3 AuCl, K ₂ CO ₃	MeCN	20 h	25	dec	—
8		1b AuCl, K ₂ CO ₃	MeCN	20 h	25	0	SM recovered 1b
9		1c AuCl, K ₂ CO ₃	MeCN	4 h	25	82	 2c ^c
10		4a AuCl, K ₂ CO ₃	MeCN	1 h	25	90	 5a
11		4b AuCl, K ₂ CO ₃	MeCN	2 h	25	80	 5b
12		4c AuCl, K ₂ CO ₃	MeCN	24 h	25	30	 5c
13				3 h	50	70	
14		4d AuCl, K ₂ CO ₃	MeCN	1 h	25	84	 5d
15		6 AuCl, K ₂ CO ₃	MeCN	15 min	25	76	 7

^a 0.1 equiv.

^b Yield of isolated pure product.

^c The product is extremely sensitive.

alcohols which could give relatively stable cyclized products. The trimethylsilylated pent-4-yn-1-ol **1b** remained mostly untouched in the same conditions (e.g., entry 8). However, 5-phenylpent-4-yn-1-ol **1c** was readily converted to the corresponding 2-(phenylmethylene) oxolane **2c** in the presence of catalytic amounts of gold chloride and potassium carbonate in acetonitrile (entry 9). Other conditions did not give rise to any characterizable product. Therefore, gold chloride in acetonitrile seems to exclusively promote the *exo*-dig cyclization in the presence of potassium carbonate. Moreover, a *single stereoisomer* was detected, the *Z* stereochemistry of which was assigned from NMR data and by comparison with related compounds.^{5,9a}

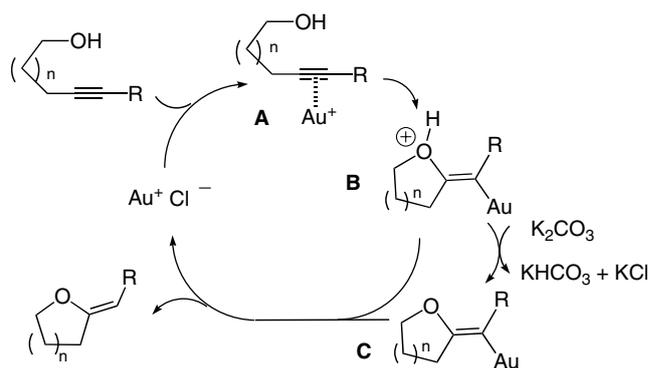
We then investigated the cyclization of acetylenic alcohols bearing an activating group at the propargylic position. 3-Benzyloxypent-4-yn-1-ol **4a** was thus prepared and submitted to these conditions. In contrast to the unsubstituted analog **1a**, **4a** gave the *exo*-dig product **5a** in as high yield at room temperature (entry 10 vs 5, 6). No other product could be isolated. The corresponding O-silylated derivative **4b** behave in the same way, giving **5b** with a slightly lower yield, probably due to the longer reaction time (entry 11 vs 10).

The phenyl substituted acetylenic alcohol **4c** also gave the expected *exo*-dig product **5c**, but this cyclization surprisingly proceeded more slowly than the corresponding terminal alkyne **1c** at room temperature (entry 12 vs 9). Raising the temperature to 50 °C speeded up the reaction without increasing too much the decomposition of the formed product (entry 13 vs 12). Interestingly, a *single* compound was again formed, the spectroscopic data of which corresponded to the *Z* stereoisomer.

In order to have a flexible entry toward substituted alkylidene heterocycles, we prepared the corresponding brominated derivative **4d**. In the same conditions, this compounds readily cyclized, giving again a *single Z* stereoisomer **5d** in good yields (entry 14). This bromomethylene oxolane could be a useful starting point toward polyenyne derivatives through cross-coupling reactions.

To check if larger cycles can be produced, 2,3-epoxyhex-5-yn-1,4-diol, protected at its secondary alcohol, **6**, was prepared and submitted to the above mentioned conditions. This substrate proved to be very reactive since, after only a few minutes, the corresponding cyclized product **7** was formed (entry 15). Here again, only the compound resulting from an *exo*-dig process was observed.

From a mechanistic point of view, the results summarized here suggest a cyclization based on electrophilic activation of the acetylenic moiety by gold ion. Surprisingly, only Au^I is an effective catalyst, indicating that disproportionation is not involved in this reaction. The observed regio- and stereoselectivity suggest an activation of the acetylenic moiety through Au^I-coordination (**A** in Scheme 3), which would induce a nucleophilic addition of the alcohol group in an *anti* auration pro-



Scheme 3. Proposed mechanism for the gold catalyzed cyclization of ω -acetylenic alcohols.

cess.^{9h} This cyclization would lead to a protonated alkoxyorganogold intermediate **B**. Potassium carbonate probably deprotonated this intermediate leading to a neutral organogold species **C**. Hydrolysis of the carbon–gold bond would then liberate the α -alkylidene heterocycle and regenerate the gold catalyst. The fact that only catalytic amount of potassium carbonate is necessary suggests that the deprotonation as well as the carbon–gold bond hydrolysis are linked in the later step (Scheme 3).

The cyclization was effective without or with an oxygenated propargylic substituent (entry 9 vs 10). Moreover, when the oxygen atom of this substituent carried a bulky and electron-withdrawing group, there is only a slight decrease in yield and an increased reaction time. Therefore, such oxygenated propargylic substituent may not have a role as important as in the corresponding silver catalyzed cyclization.^{5b}

It is worth noting that only *exo*-dig cyclization products were observed here, in contrast with the recently described cyclization–alkoxylation of some acetylenic alcohols^{9d} and diols.⁹ⁱ

3. Conclusion

In conclusion, we have developed a simple and efficient method for the synthesis of α -alkylidene oxolanes and oxanes by intramolecular cyclization of ω -acetylenic alcohols catalyzed by AuCl and K₂CO₃. Moreover, besides being highly regioselective, this cyclization is also highly stereoselective since a *single Z* stereoisomer was formed.

The Au-catalyzed cyclization of acetylenic alcohols is thus a general process, since terminal as well as non-terminal alkynes, functionalized or not, could be cyclized. Nevertheless, the role of a propargylic substituent appeared to be a key factor.

Further works are now underway to expand the scope of this reaction, as well as to develop its applications in organic synthesis.

4. Typical procedure for the formation of α -alkylidene oxolanes or oxanes from ω -acetylenic alcohols

To a solution of ω -acetylenic alcohol (1 equiv) in acetonitrile (3 ml/mmol) at room temperature, was added gold chloride (0.1 equiv) and then K_2CO_3 (0.1 equiv). The reaction mixture, rapidly turned to a dark brown solution. After disappearance of the starting material (TLC monitoring, see Table 1), a filtration over a short path silica gel column and solvent evaporation provided the product, which was repurified by flash chromatography when necessary. It is worth noting that these compounds are extremely sensitive.¹²

Acknowledgements

H.H. thanks the Algerian government for a PhD fellowship. P.P. and J.M.W. thank the 'CNRS' and the French Ministry of Research for financial support.

References and notes

1. Harmange, J. C.; Figadere, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1711–1754.
2. Elliott, M. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 4175–4200 and 2002, 2301–2321.
3. (a) Heilbron, I. M.; Jones, E. R. H.; Smith, P.; Weedon, B. C. L. *J. Chem. Soc.* **1946**, 54; (b) Wiley, R.; Jarboe, C. H.; Hayes, F. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2602–2605; (c) Riediker, M.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5842–5844; (d) Suzuki, M.; Yanagisawa, A.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1187–1188.
4. (a) Utimoto, K. *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1845–1852; (b) Compain, P.; Goré, J.; Vatelé, J.-M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10405–10416.
5. (a) Pale, P.; Chucho, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *28*, 6647–6648; (b) Dalla, V.; Pale, P. *New J. Chem.* **1999**, *23*, 803–805; (c) Pale, P.; Chucho, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1019–1025.
6. Mc Donald, F.; Gleason, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6648–6659.
7. Genin, E.; Antoniotti, S.; Michelet, V.; Genet, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4949–4953.
8. For reviews on gold chemistry, see: (a) Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6990–6994; (b) Hoffmann, A.; Krause, N. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 387–391; (c) Hashmi, A. S. K. *Gold. Bull.* **2004**, *37*, 51–65; (d) Arcadi, A.; Di Giuseppe, S. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 795–812; (e) Hashmi, A. S. K. *Gold. Bull.* **2003**, *36*, 3–9; (f) Dyker, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4237–4239.
9. (a) Harkat, H.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6273–6276; (b) Genin, E.; Toullec, P. Y.; Antoniotti, S.; Brancour, C.; Genet, J. P.; Michelet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3112–3113; (c) Gockel, B.; Krause, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4485–4488; (d) Belting, V.; Krause, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4489–4492; (e) Robles-Machin, R.; Adrio, J.; Carretero, J.-C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5023–5026; (f) Buzas, A.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 515–518; (g) Buzas, A.; Istrate, F.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1957–1959; (h) Hashmi, A. S. K.; Weyrauch, J. P.; Frew, W.; Bats, J. W. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4391–4394; (i) Liu, B.; De Brabander, J. K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4907–4910.
10. Hashmi, A. S. K.; Schwarz, L.; Choi, J.-H.; Frost, T. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285–2287.
11. Liu, Y.; Song, F.; Song, Z.; Liu, M.; Yan, B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5409–5412.
12. Taskinen, E. *Ann. Acad. Sci. Fennicae, ser. A. II* **1972**, 163.

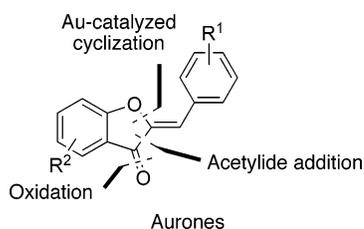
Versatile and Expedient Synthesis of Aurones via Au^I-Catalyzed Cyclization

Hassina Harkat,[†] Aurélien Blanc, Jean-Marc Weibel, and Patrick Pale*

Laboratoire de Synthèse et Réactivité Organique, associé au CNRS, Institut de Chimie, Université Louis Pasteur, 4 rue Blaise Pascal, 67000 Strasbourg, France

ppale@chimie.u-strasbg.fr

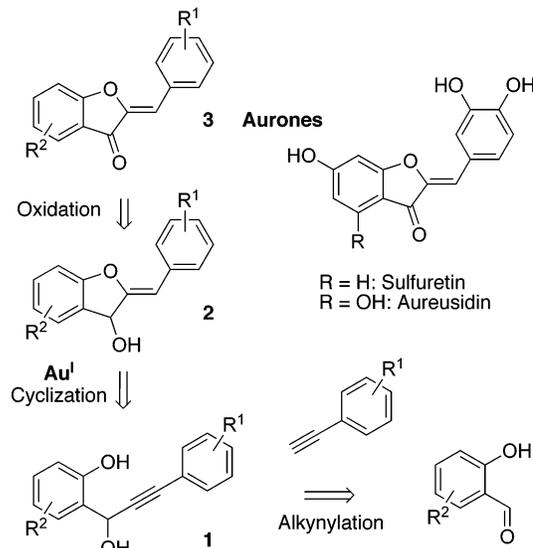
Received October 10, 2007



Aurones are conveniently formed in a three-step procedure including a gold^I-catalyzed cyclization of 2-(1-hydroxyprop-2-ynyl)phenols as a highly regio- and stereoselective key step. A wide diversity of derivatives can be obtained starting from substituted salicylaldehydes. Synthesis of natural 4,6,3',4'-tetramethoxyaurone and structure revision of two natural products (dalmaisone D and 4'-chloroaurone) were achieved.

Flavonoids represent a large class of plant natural products, exhibiting multiple biological activities.¹ Among them, aurones,² i.e., (*Z*)-2-benzylidenebenzofuran-3(*2H*)-ones (Scheme 1), constitute a subclass contributing to the pigmentation of flowers and fruits,³ especially to the bright golden yellow color of flowers.⁴ Aurones also exhibit a strong and broad variety of biological activities.² For example, they have been described as antifungal agents,⁵ as insect antifeedant agents,⁶ as inhibitors of tyrosinase,⁷ and as antioxidants.⁸ Aureusidin, a common

SCHEME 1. General Retrosynthesis of Aurones and Structure of a Few Natural Aurones



aurone (Scheme 1), proved to be an inhibitor of iodothyronine–deiodinase, an enzyme involved in hormone synthesis and regulation.⁹ Non-natural aurones have been found to bind to the nucleotide-binding domain of P-glycoprotein, which mediates resistance of cancer cells to chemotherapy,² inhibit cyclin-dependent kinases in connection with antiproliferative properties,¹⁰ and act as anticancer agents.¹¹

Numerous aurone syntheses were reported in the literature: the Wheeler aurone synthesis from chalcone dihalides,¹² oxidative cyclization of 2'-hydroxychalcones,¹³ and ring closure of *o*-hydroxyaryl phenylethynyl ketones.¹⁴ These methods give generally good stereoselectivity, but they usually cannot completely prevent the formation of flavones. The most popular preparation of aurones^{6–11} was developed by Varma¹⁵ and is based on the condensation of benzofuran-3(*2H*)-ones with benzaldehydes. However, this aldol-like coupling reaction gives sometimes low yields and requires the synthesis of benzofuran-3(*2H*)-ones from substituted 2-phenoxyacetic acids by an intramolecular Friedel–Craft reaction. Such a reaction is usually carried out under harsh conditions and yields are modest.

[†] On leave from the chemistry department of the University of Batna, Batna, Algeria.

(1) (a) Iwashina, T. *J. Plant Res.* **2000**, *113*, 287–299. (b) Andersen, O. M.; Markham, K. R. *Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications*; CRC Press: Boca Raton, 2006.

(2) For a review, see: Boumendjel, A. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 2621–2330.

(3) Veitch, N. C.; Grayer, R. J. *Chalcones, Dihydrochalcones and Aurones in Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications*; CRC Press: Boca Raton, 2006; pp 1003–1100.

(4) Ono, E.; Fukuchi-Mizutani, M.; Nakamura, N.; Fukui, Y.; Yonekura-Sakakibara, K.; Yamaguchi, M.; Nakayama, T.; Tanaka, T.; Kusumi, T.; Tanaka, Y. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2006**, *103*, 11075–11080.

(5) Brooks, C. J. W.; Watson, D. G. *Nat. Prod. Rep.* **1985**, 427–459.

(6) Morimoto, M.; Fukumoto, H.; Nozoe, T.; Hagiwara, A.; Komai, K. *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 700–705.

(7) Okombi, S.; Rival, D.; Bonnet, S.; Mariotte, A.-M.; Perrier, E.; Boumendjel, A. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 329–333.

(8) Venkateswarlu, S.; Panchagnula, G. K.; Subbaraju, G. V. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2004**, *68*, 2183–2185.

(9) Auf'mkolk, M.; Koerhle, J.; Hesch, R. D.; Cody, V. *J. Biol. Chem.* **1986**, *261*, 11623–11630.

(10) Schoepfer, J.; Fretz, H.; Chaudhuri, B.; Muller, L.; Seeber, E.; Meijer, L.; Lozach, O.; Vangrevelinghe, E.; Furet, P. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1741–1747.

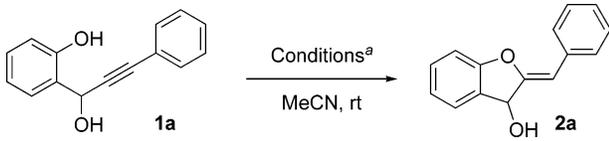
(11) Lawrence, N. J.; Rennison, D.; McGown, A. T.; Hadfield, J. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3759–3763.

(12) (a) Donnelly, J. A.; Fox, M. J.; Sharma, T. C. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 875–879. (b) Bose, G.; Mondal, E.; Khan, A. T.; Bordoloi, M. *J. Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8907–8909.

(13) (a) Lévai, A.; Tökés, A. L. *Synth. Comm.* **1982**, *12*, 701–707. (b) Imafuku, K.; Honda, M.; McOmie, J. F. W. *Synthesis* **1987**, 199–201. (c) Sekizaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 1407–1409. (d) Thakkar, K.; Cushman, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6499–6510.

(14) Basic catalysis: (a) Garcia, H.; Iborra, S.; Primo, J.; Miranda, M. A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4432–4436. (b) Brennan, C. M.; Johnson, C. D.; McDonnell, P. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1989**, 957–961. Pd and Ag catalysis: (c) An, Z.-W.; Catellani, M.; Chiusoli, G. P. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *397*, 371–373. (d) Jong, T.-T.; Leu, S.-J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 423–424.

(15) Varma, R. S.; Varma, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5937–5940.

TABLE 1. Screening of Gold Catalysts for the Cyclization of **1a**


entry	catalyst (mol %)	additive (mol %)	time (h)	yield ^b (%)
1	none	K ₂ CO ₃ (10)	24	0
2	AuCl (10)	none	0.5	<i>c</i>
3	AuCl (10)	K ₂ CO ₃ (10)	2	78
4	AuCl (10)	NaHCO ₃ (10)	24	67
5	AuCl (10)	NEt ₃ (10)	24	50
6	AuCl (10)	pyridine (10)	24	0
7	AuCl (10)	NaH (100)	24	42 ^d
8	PPh ₃ AuCl (5)	none	24	0
9	PPh ₃ AuCl (5)	K ₂ CO ₃ (10)	15	55
10	PPh ₃ AuCl (5)	AgSbF ₆ (5)	15	<i>c</i>
11	AuCl ₃ (10)	none	0.1	<i>c</i>
12	AuCl ₃ (10)	K ₂ CO ₃ (10)	24	22
13	AuCl (1)	K ₂ CO ₃ (1)	30	86

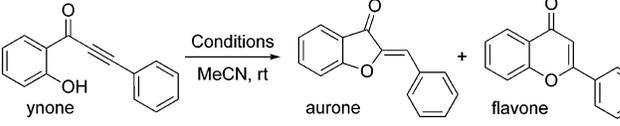
^a Reactions run under argon, *c* = 0.1 mol/L. ^b Yields of **2a** were calculated by ¹H NMR relative to an internal standard (hexamethylbenzene). ^c Degradation products. ^d 14% of flavone and 35% of ynone¹⁹ product were observed by ¹H NMR of the crude mixture.

The aurone biological properties and the lack of regioselective syntheses led us to develop an alternative route. We decided to take advantage of our experience in oxygenated heterocycles preparations,¹⁶ and we wish to report here a simple three-step synthesis of aurones. Indeed, we reasoned that aurones **3** should be available through metal-catalyzed cyclization of substituted 1-(2-hydroxyphenyl)-3-phenylpropynols **1** followed by oxidation. The latter would be easily obtained by alkylation of salicylaldehyde derivatives (Scheme 1).

Various 2-(1-hydroxy-3-arylprop-2-ynyl)phenols **1a–h** were easily produced by addition of 2 equiv of lithium arylacetylides,¹⁷ substituted or not, at low temperature in THF to several substituted salicylaldehydes. The yields were routinely higher than 70%. In order to find more appropriate conditions for the cyclization reaction of such substrates and based on previous results,^{16f,18} we applied various conditions and gold catalysts to the simplest aurone precursor **1a** (Table 1).

Potassium carbonate alone was not able to promote any cyclization, and the starting material **1a** was recovered even after prolonged contact time (entry 1). In sharp contrast, gold(I) chloride alone rapidly led to decomposition (entry 2). But premixing the base (10 mol %) and the starting material in acetonitrile before adding AuCl (10 mol %) gave the expected cyclization product **2a** in 78% yield as a *single 5-exo-dig regioisomer and Z stereoisomer* (entry 3). The regio- and stereochemistry were unambiguously established after comparison of the oxidation product **3a** to the known aurone.^{20,21} Indeed, after a rapid screening of oxidation conditions of **2a**, MnO₂

TABLE 2. Comparison with the Cyclization of an Analogue Ynone



entry	catalyst (mol %)	additive (mol %)	time (h)	aurone yield ^a (%)	flavone yield ^a (%)
1	none	K ₂ CO ₃ (10)	1	25	65
2	AuCl (10)	none	24	traces	38
3	AuCl (10)	K ₂ CO ₃ (10)	24	0	traces

^a Yields of aurone and flavone were calculated by ¹H NMR relative to an internal standard (hexamethylbenzene).

appeared to be the most effective reagent and smoothly furnished aurone **3a** in 90% yield. To better understand the cyclization step, we then screened other bases associated with AuCl. Sodium hydrogenocarbonate or triethylamine were also efficient in the gold catalysis cyclization but gave lower yields and longer reaction times (entries 4 and 5). Pyridine was completely ineffective in this reaction, presumably due to its coordination with gold chloride (entry 6).²² Preformed phenolate only afforded a modest yield of **2a** (entry 7). Other gold catalysts were also less effective than AuCl. Surprisingly, the more soluble triphenylphosphane gold chloride required longer reaction time than gold chloride itself and gave only a modest yield of the expected cyclized product (entry 9 vs 3). It is worth mentioning that with this catalyst also, the presence of potassium carbonate was required to get some transformation (entry 8). More electrophilic catalysts either derived from triphenylphosphane gold chloride treated with silver salt or gold(III) trichloride alone gave decomposition product (entries 10 and 11). Nevertheless, in the presence of potassium carbonate, gold trichloride gave the cyclization product but in very low yield (entry 12). Interestingly, with a low catalyst loading (1 mol %), the yield was slightly increased without any loss in regioselectivity, but the reaction time was, however, longer (entry 13 vs 3).

Knowing that arylated ynones could be cyclized into a mixture of aurones and flavones,¹⁴ we were curious at this point to compare our optimized conditions with these classical basic conditions. The corresponding ynones were thus easily prepared by MnO₂ oxidation of **1a**. This ynone was then submitted to the known basic conditions and to gold catalysts in various conditions (Table 2). The former led as expected to a mixture of aurone and flavone (entry 1). Surprisingly, AuCl alone gave almost exclusively the flavone, but in low yield (entry 2), and K₂CO₃/AuCl failed to promote any cyclization.²³ These results and the experiment with the preformed phenolate (Table 1, entry 7) clearly evidenced the key role of the base in the Au-catalyzed cyclization of 1-(2-hydroxyphenyl)-3-phenylpropynols.

The above results showed that aurones could be obtained in three steps from salicylaldehyde and phenylacetylene through

(16) (a) Pale, P.; Chuche, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *51*, 6447–6448. (b) Dalla, V.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3525–3528. (c) Dalla, V.; Pale, P. *New J. Chem.* **1999**, 803–805. (d) Pale, P.; Chuche, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1019–1025. (e) Harkat, H.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6273–6276. (f) Harkat, H.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1439–1442.

(17) Excess substituted phenylacetylides used can be easily recovered.

(18) (a) Antoniotti, S.; Genin, E.; Michelet, V.; Genêt, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9976–9977. (b) Liu, Y.; Song, F.; Song, Z.; Liu, M.; Yan, B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5409–5412. (c) Barluenga, J.; Diéguez, A.; Fernández, A.; Rodríguez, F.; Fanañas, F. *J. Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2091–2093. (d) Belting, V.; Krause, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4489–4492.

(19) Gold-catalyzed aerobic oxidation of alcohols: Miyamura, H.; Matsubara, R.; Miyazaki, Y.; Kobayashi, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4151–4154.

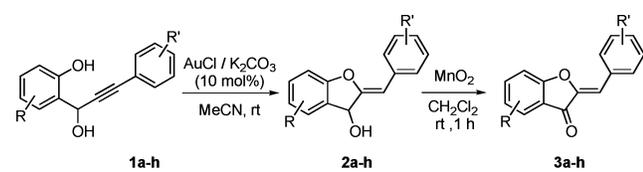
(20) ¹³C NMR allowed us to clearly distinguish between the aurone and flavone structures; the C3 carbonyl signal of aurone **3a** appeared at 184.8 ppm, while the one of the corresponding flavone was at 177.4 ppm.

(21) (a) Hastings, J. S.; Heller, H. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 2128–2132. (b) Pelter, A.; Ward, R. S.; Heller, H. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 328–329. (c) Gray, T. I.; Pelter, A.; Ward, R. S. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 2539–2543.

(22) Hashmi, A. S. K.; Weyrauch, J. P.; Rudolph, M.; Kurpejovic, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6545–6547.

(23) See the Supporting Information.

TABLE 3. Scope of the Au-Catalyzed Aurone Synthesis



entry	addition yield (%)	cyclization yield (%)	aurone oxidation yield (%)
1	1a , 73	2a , 84 ^a	3a , 90
2	1b , 94	2b , 86	3b , 99
3	1c , 85	2c , 79	3c , 77
4	1d , 87	2d , 70	3d , 88
5	1e , 71	2e , 65	3e , 83 ^b
6	1f , 67	2f , 70	3f , 86 ^b
7	1g , 68	2g , 69	3g , 87
8	1h , 21 ^c	2h , 83 ^d	3h ^e , 64 ^f

^a Cyclization yield obtained with 1 mol % of catalysts. ^b Trace of *E*-aurone was observed (<5%). ^c The adduct is instable on silica gel. ^d Yield was determined by ¹H NMR on the crude mixture. ^e The natural product isomerized in solution.²⁴ ^f Yield of isolated *E/Z* products (ratio: 27/73), determined over the two steps.

alkynylation, gold-catalyzed cyclization, and oxidation. We then explored the scope of this new synthesis of aurones by applying this sequence to variously substituted salicylaldehydes and alkynes (Table 3).

The yields of cyclic products **2a–h** were always good, remaining between 65 and 86%. In all cases, no trace of other regio- or stereoisomers was observed. The oxidation step gave generally aurones **3a–h** in high yields with sometimes trace of *E*-aurones (entries 5 and 6), probably due to aurone instability (entry 8).²⁴

Some of the synthesized aurones in Table 3 need more detailed comments. Indeed, we focused on the synthesis of natural products to illustrate our strategy. We prepared (*Z*)-4'-chloroaurone **3e** since it was described as a natural product

(24) (a) Seabra, R. M.; Andrade, P. B.; Ferreres, F.; Moreira, M. M. *Phytochemistry* **1997**, *45*, 839–840. (b) Bolek, D.; Gütschow, M. J. *Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 1399–1403.

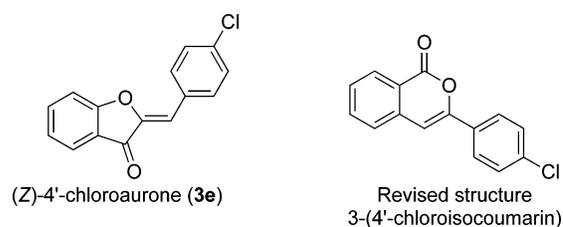


FIGURE 1. Structural revisions.

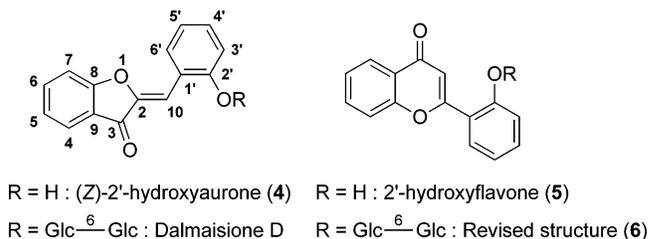
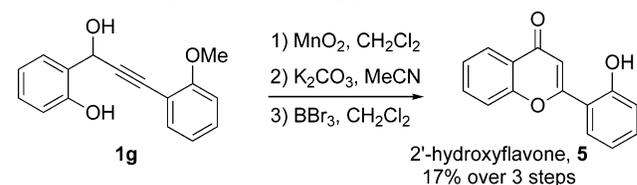


FIGURE 2. Structural revisions.

SCHEME 2. Synthesis of **5**, Aglycon of Dalmaisione D

isolated from the marine brown alga *Spatoglossum variabile*.²⁵ However, spectroscopic data of the synthetic **3e** we obtained did not match with those reported. The vinylic proton resonated at 6.84 ppm as a singlet, while it was reported at 6.91 ppm. Comparison with related compounds led us think that the natural product was misassigned and that it should correspond to an isocoumarin. Indeed, Subbaraju²⁶ et al. published during our own attempts to elucidate this structure, a structural revision and reassigned it as the known 3-(4'-chloroisocoumarin) (Figure 1).

We also chose to prepare aurone **3g** since it is the *O*-methylated form of the aglycone of dalmaisione D, a natural product isolated from roots of *Polygala dalmaisioniana*,²⁷ which is composed of a disaccharide (β -glucopyranosyl-(β -1 \rightarrow 6)-glucopyranosyl) tethered to the (*Z*)-2'-hydroxyaurone **4** (Figure 2). But again, the spectral data reported for the compound obtained after acid hydrolysis of dalmaisione D did not match with the synthetic **4** we obtained after demethylation of **3g** with BBr₃.²³ Indeed, NMR shifts of carbonyl (C₃ = 177.1 ppm) and olefinic proton (H₁₀ = 7.13 ppm) seem to correspond to the flavone isomer **5**. Unfortunately, reported NMR data of 2'-hydroxyflavone²⁸ were confusing, which forced us to synthesize **5** in three steps from phenol **1g** (Scheme 2). We were pleased to find that ¹H and ¹³C NMR data of synthetic **5** were now consistent with the natural aglycon. These data led us to reassign the natural product dalmaisione D as compound **6** (Figure 2).²¹

(25) Atta-ur-Rahman; Choudhary, M. I.; Hayat, S.; Khan, A. M.; Ahmed, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 105–107.

(26) Venkateswarlu, S.; Panchagnula, G. K.; Gottumukkala, A. L.; Subbaraju, G. V. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6909–6914.

(27) Kobayashi, S.; Miyase, T.; Noguchi, H. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 319–328.

(28) (a) Blaskó, G.; Xun, L.; Cordell, G. A. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 60–65. (b) Budzianowski, J.; Morozowska, M.; Wesolowska, M. *Phytochemistry* **2005**, *66*, 1033–1039.

Finally, the synthesis of natural (*Z*)-4,6,3',4'-tetramethoxyaurone²⁴ **3h** isolated from *Cyperus capitatus* highlights this new aurone access. It is noteworthy that although only one stereoisomer was formed during the cyclization step, a mixture of *E/Z* **3h** was obtained after oxidation due to equilibrium of the two isomers in the presence of light or on silica gel.²⁴

In conclusion, we have reported *for the first time* an original route toward aurones. This three-step approach based on a gold-catalyzed cyclization led to an efficient and expeditious synthesis of aurones. Moreover, a single regioisomer and stereoisomer is produced in the cyclization step. We have accomplished the synthesis of the natural 4,6,3',4'-tetramethoxyaurone and reasigned the structures of dalmaisonone D and another natural product isolated from a marine brown alga.

Further work is now underway to understand the role of the base involved in the gold-catalyzed reaction, to expand the use of gold catalysts²⁹ in organic synthesis, and to broaden the scope of this reaction.

Experimental Section

General Procedure 1 for the Alkynylation. To an arylacetylene (2.2 mmol) in dry THF (5 mL) was slowly added *n*-BuLi (2.1 mmol, 1.6 M in THF) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was heated up to $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ and then cooled down to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A solution of the corresponding salicylaldehyde (1 mmol in 5 mL of THF) was dropwise added via cannula. The reaction mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 4 h and was then quenched with saturated NH_4Cl solution. Excess of THF was removed in vacuo, and the aqueous phase was extracted with Et_2O . Combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and evaporated. Crude product was purified by flash chromatography.

2-(1-Hydroxy-3-phenylprop-2-ynyl)phenol (1a).^{14b} Following the general procedure 1, salicylaldehyde (1.22 g, 10 mmol) and phenylacetylene (2.04 g, 22 mmol) gave **1a** (1.64 g, 73%) as a pale white solid: TLC R_f 0.4 (cyclohexane/EtOAc 30%); mp $88\text{ }^{\circ}\text{C}$; IR (CHCl_3) ν_{max} 2580, 3368, 3022, 2927, 2851, 2229, 1588, 1489, 1458, 1443, 1366, 1282, 1258, 1228, 1216, 1152, 1097, 1070 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48–7.46 (m, 3 H), 7.35–7.24 (m, 5 H), 6.94 (m, 2 H), 5.91 (s, 1 H), 2.97 (br, 1 H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 155.2, 131.9, 131.8, 130.2, 130.2, 128.9, 128.4, 127.8, 124.6, 122.0, 120.3, 117.1, 88.1, 86.6, 64.3; MS (EI) m/z 223 (8, $\text{M}^{+\bullet} - \text{H}$), 206 (100).

General Procedure 2 for the Au-Catalyzed Cyclization. To the alcohol (0.5 mmol, **1a–h**) in dry acetonitrile (2.5 mL) was added K_2CO_3 (0.05 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 5 min, and AuCl (0.05 mmol) was then added in one portion. The reaction was monitored by TLC until complete conversion of starting material. Acetonitrile was removed in vacuo, and the residue was purified by flash chromatography.

(Z)-2-Benzylidene-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol (2a). Following the general procedure 2, alcohol **1a** (116 mg, 0.5 mmol) gave **2a** (98 mg, 84%) as a white solid: TLC R_f 0.32 (cyclohexane/EtOAc 30%); mp $110\text{--}111\text{ }^{\circ}\text{C}$; IR (KBr) ν_{max} 3305, 1684, 1613, 1600, 1478, 1466, 1448 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, $J = 7.9\text{ Hz}$, 2 H), 7.50 (d, $J = 7.2\text{ Hz}$, 1 H), 7.41–7.32 (m, 3 H), 7.27–7.22 (m, 1 H), 7.11–7.07 (m, 2 H), 6.01 (d, $J = 1.5\text{ Hz}$, 1 H), 5.77 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1 H), 2.20 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1 H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 157.7, 157.0, 134.5, 130.6, 128.7, 128.5, 126.9, 126.8, 125.6, 122.9, 110.7, 106.0, 72.5; MS (ESI) m/z 223 (100, $\text{M}^{+\bullet} - \text{H}$); HR-MS 223.0380 ($\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2 - \text{H}$ calcd 223.0354).

General Procedure 3 for the Oxidation. To the corresponding benzofuranol (0.2 mmol, **2a–h**) in dry CH_2Cl_2 (5 mL) was added MnO_2 (2 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature and was then filtered through a pad of Celite. The organic phase was evaporated, and the crude residue was purified by flash chromatography.

(Z)-Aurone (3a).⁶ Following the general procedure 3, benzofuranol **2a** (100 mg, 0.45 mmol) gave **3a** (90 mg, 90%) as a yellow solid: TLC R_f 0.54 (Cyclohexane/EtOAc 30%); mp $99\text{--}100\text{ }^{\circ}\text{C}$; IR (KBr) ν_{max} 3030, 1714, 1652, 1594, 1472, 1462, 1445 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (dd, $J = 7.0, 1.8\text{ Hz}$, 2 H), 7.82 (ddd, $J = 7.7, 1.6, 0.7\text{ Hz}$, 1 H), 7.65 (t, $J = 8.1\text{ Hz}$, 1 H), 7.50–7.41 (m, 3 H), 7.34 (d, $J = 8.3, 1.2\text{ Hz}$, 1 H), 7.22 (td, $J = 7.5, 1.6\text{ Hz}$, 1 H), 6.91 (s, 1 H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 184.8, 166.8, 146.9, 137.0, 132.3, 131.9, 129.9, 128.9, 124.7, 123.5, 121.7, 113.1, 113.0; MS (ESI) m/z 245 (100, $\text{M}^{+\bullet} + \text{Na}$), 223 (28); HR-MS 245.0548 ($\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_2 + \text{Na}$ calcd 245.0573).

Acknowledgment. We thank the CNRS and the French Ministry of Research for financial support. H.H. thanks the Algerian government for a Ph.D. fellowship.

Supporting Information Available: Spectral and characterization data of each compound **1a–h**, **2a–h**, **3a–h**, **4**, and **5**. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

JO702197B

(29) Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180–3211.

ملخص :

إن البحث عن مركبات طبيعية جديدة ذات فعالية علاجية و تطوير طرق تصنيعها يعتبران محورين أساسيين في الكيمياء العضوية.

من هذا المنطلق اعتمد مخبر الكيمياء و كيمياء البيئة برنامج بحث لدراسة تقييمه للنباتات الجزائرية خاصة منها المتواجدة في شمال الصحراء و منطقة الأوراس و ذلك للكشف عن أهم مكوناتها الكيميائية خاصة منها الجديدة .و يولي هذا البرنامج اهتمام خاص بالمركبات الحلقية الأوكسجينية الطبيعية أو المصنعة نظرا لفعاليتها البيولوجية كالفلوفونيدات , الكومارينات , الإيريديويدية و اللينينات .

الجزء الأول من العمل خصص للدراسة الفيتو كيميائية لنبات *Frankenia thymifolia* Desf المتواجدة بالهضاب العليا و الأراضي الملحية ، و قد أختير هذا النبات نظرا لعدم وجود أي دراسة فيتو كيميائية مسيقة له و غنى هذا النوع من الجنس النباتي بالمركبات الحلقية الأوكسجينية ، و خلال هذه الدراسة تم فصل و تحديد بنية أربع مركبات منها ثلاثة جديدة تتمثل في مركبين عطريين و آخر لينيان كبريتي .

أما الجزء الثاني الذي تم إنجازه بمخبر (Synthèse et réactivité organique Strasbourg- France) فقد خصص لتطوير طريقة جديدة لتحليق المركبات الاستيلينية و ذلك باستعمال أملاح الذهب كمحفزات للحصول على حلقات أوكسجينية و من ثم تطبيق هذه الطريقة للحصول على مركبات طبيعية من نوع أورونات.

Résumé

La recherche de nouvelles molécules naturelles d'intérêt thérapeutique et le développement de nouvelles méthodologies de synthèse de molécules actives, constituent à juste titre deux axes majeurs de la recherche en chimie organique.

Dans cette perspective, le Laboratoire de Chimie et Chimie de l'Environnement (L.C.C.E) qui a entrepris un programme de recherche destiné à la valorisation de la flore algérienne, particulièrement des Aurès et du Nord-Sahara, par la découverte de principes actifs nouveaux, accorde une importance extrême aux hétérocycles oxygénés naturels et synthétiques. Composés connus pour leurs diverses et intéressantes activités biologiques. On citera principalement les flavonoïdes, les coumarines, les iridoïdes et les lignanes.

La première partie de notre travail est consacrée à l'étude phytochimique de l'extrait acétate d'éthyle des racines de *Frankenia thymifolia* Desf (Frankeniaceae), plante commune des terrains salés des Hauts-Plateaux et du Sahara septentrional. L'intérêt de ce travail est motivé par le fait que cette espèce n'a fait l'objet d'aucune étude chimique antérieure et la richesse avérée des Frankeniaceae en métabolites secondaires hétérocycliques. Cette investigation nous a permis d'isoler et de caractériser quatre produits naturels dont trois originaux, à savoir un lignane sulfaté et deux composés aromatiques. Ce travail a permis également de montrer, en complément des études réalisées antérieurement sur le genre, la capacité et le pouvoir de ces plantes à synthétiser des composés sulfatés.

La deuxième partie, réalisée en collaboration avec le laboratoire de Synthèse et Réactivité Organiques de la Faculté de Chimie de Strasbourg-France, porte sur le développement d'une nouvelle réaction de cyclisation basée sur la catalyse par les sels d'or, en vue de synthétiser des hétérocycles oxygénés. Nous avons montré que cette réaction est hautement sélective et conduit aux produits cyclisés de manière régiospécifique et régiosélective. Une application de cette hétérocyclisation à la synthèse de produits naturels oxygénés de type aurone, a été également mise en œuvre avec succès.

Mots clés : hétérocycles oxygénés, Frankeniaceae, *Frankenia thymifolia*, lignane sulfate, catalyse par les sels d'or, aurones