

CHAPITRE 7

SYNTHÈSE TOTALE DE L' α -HUMULÈNE ET DE DÉRIVÉS OXYGÉNÉS

1. Origines du projet

On estime que près de 50 % des médicaments utilisés actuellement dans la pharmacopée moderne sont d'origine naturelle alors que moins de 10 % de la biodiversité végétale mondiale a été étudiée pour identifier des activités biologiques.¹ Bien que l'identification de nouveaux agents bioactifs s'avère un défi important dans le domaine pharmaceutique et représente un long processus de recherche, l'étude des produits naturels offre encore aujourd'hui un très grand potentiel d'innovation dans le domaine médical.

Il y a quelques années, le laboratoire LASEVE a démontré que l'huile essentielle du sapin baumier (*Abies balsamea*) possédait une activité cytotoxique sur plusieurs lignées de cellules cancéreuses humaines telles que les cancers du sein, de la prostate, du poumon, du côlon, de l'ovaire et de la peau.^{2,3} Cette huile est particulièrement intéressante car elle affecte davantage les cellules cancéreuses que les cellules saines, démontrant ainsi une certaine sélectivité. De plus, cette huile est bien tolérée par la souris.² Plusieurs travaux de recherche ont été effectués dans le but d'identifier la (les) molécule(s) responsable(s) de l'activité antitumorale de cette huile. L' α -humulène (figure 7-1), un composé sesquiterpénique relativement simple souvent présent dans diverses huiles essentielles, a

été identifié comme responsable de cette activité.⁴ Ces travaux de recherche ont également permis d'élucider, en partie, le mécanisme d'action de ce composé. En effet, l' α -humulène induit une baisse de la concentration cellulaire en glutathion, une molécule qui est, entre autres, impliquée dans le mécanisme de détoxification de composés lipophiles. Cette baisse en glutathion entraîne la production d'espèces oxygénées réactives comme le radical superoxyde ($O_2^{\cdot -}$) et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Une production excessive de ce type d'agents oxygénés peut causer des dommages aux protéines, à l'ADN et induire la mort cellulaire.

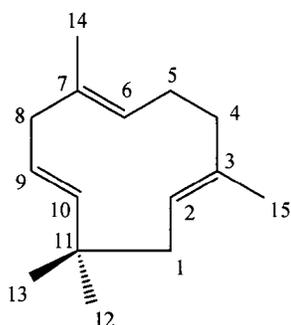


Figure 7-1. Structure et numérotation des carbones de l' α -humulène.

La poursuite du développement préclinique de l' α -humulène nécessite encore plusieurs étapes comme l'évaluation de l'efficacité du produit sur des modèles animaux, l'élucidation complète de son mécanisme d'action et l'évaluation de l'efficacité d'analogues. Il n'est pas rare d'observer qu'un produit initialement identifié pour une activité biologique donnée ne possède pas les caractéristiques structurales pour satisfaire entièrement les critères biopharmaceutiques conventionnels (niveau de bioactivité, sélectivité, absorption, biodistribution, etc.). Les études *in vitro* effectuées jusqu'à présent

ont permis d'observer un problème d'hydrosolubilité chez l' α -humulène, problème qui est directement relié à sa faible polarité et qui pourrait compromettre son éventuel développement biopharmaceutique. Jusqu'à maintenant, les travaux de recherches effectués sur l' α -humulène se limitent essentiellement à l'identification de la molécule, à des études conformationnelles sur sa structure⁵ et à l'élucidation partielle de son mécanisme d'action.⁴ Des activités anticancéreuses^{6,7} et anticarcinogéniques⁸ ont été rapportées pour des dérivés polaires de l' α -humulène. Les époxydes d' α -humulène sont probablement les dérivés oxygénés les plus connus et les plus nombreux de ce sesquiterpène. Plusieurs époxydes de cette molécule sont rapportés pour leurs présences et leurs implications dans l'industrie du brassage puisque le houblon employé comme aromate et agent anti-oxydant dans la fabrication de la bière est une source végétale riche en α -humulène et ses dérivés.⁹ D'ailleurs, la baisse de concentration en α -humulène et l'augmentation de celle en époxydes d' α -humulène lors de l'entreposage du houblon semblent refléter l'effet anti-oxydant de cette matrice. Toutefois, en dehors de l'implication de ces molécules au niveau du brassage, ces époxydes ne semblent guère avoir été étudiés à l'exception d'études de stabilités¹⁰ et d'analyses conformationnelles.¹¹⁻¹⁶ En considérant le faible niveau de connaissances relatives aux époxydes d' α -humulène, notre groupe de recherche a entrepris d'étudier le potentiel biopharmaceutique de ces dérivés.

Divers dérivés oxygénés de l' α -humulène tels que des époxydes et des alcools ont été synthétisés dans notre laboratoire en profitant de la présence de fonctions oléfiniques

sur le macrocycle du sesquiterpène. Il y a cependant un problème évident de régiosélectivité lors de ces réactions étant donné la présence de trois fonctions alcènes sur l' α -humulène. Nous savons néanmoins qu'un des trois sites d'insaturation de l' α -humulène est plus réactif que les deux autres, c'est-à-dire l'alcène C6-C7 (figure 7-1).⁵ D'ailleurs, une monoépoxydation de l' α -humulène se produit majoritairement à cette position. Ceci est dû à une tension de cycle sur cette fonction oléfinique qui est supérieure à l'alcène C2-C3. L'alcène C9-C10 est, bien sur, la moins réactive compte tenu de son degré de substitution inférieur. Bien que ceci peut éventuellement jouer en notre avantage dans le but de synthétiser certains dérivés, des réactions régiosélectives avec de bons rendements seront pour le moins difficile à achever, particulièrement sur les oléfines moins réactives.

2. Deux approches pour la préparation de dérivés de l' α -humulène

2.1. Synthèse totale à partir du géraniol

À la section précédente, les problèmes de synthèse régiosélective sur le squelette sesquiterpénique ont été pris en considération. Face à cette problématique, l'approche permettant une versatilité dans la conception des composés visés et désirés, ainsi qu'une diversité moléculaire précise et non aléatoire, réside en la synthèse totale de dérivés oxygénés de l' α -humulène. Il est intéressant de mentionner que plusieurs articles¹⁷⁻²⁴ font mention de la synthèse totale de l' α -humulène. Il va de soi que les méthodes divergent et ne se ressemblent pas toutes, ce qui laisse une marge de manœuvre appréciable dans les

possibilités de dérivés pouvant être produits par synthèse. Malheureusement, la plupart des synthèses rapportées remontent aux années 1960 à 1980 et présentent peu de détails expérimentaux.

Au meilleur de nos connaissances, récemment en 2002, Corey *et al.*²⁴ rapportait la dernière synthèse totale de l' α -humulène. Cet article présentait une procédure expérimentale détaillée qui, selon les auteurs, était considérée comme l'approche de synthèse la plus efficace à ce jour pour achever la synthèse totale de l' α -humulène. Bien que cette approche de synthèse présente de nombreux avantages par rapport aux précédentes, elle est longue, coûteuse et ne permettrait pas de générer de grandes quantités de produits.

Le plan synthétique de Corey illustré à la figure 7-2 implique un intermédiaire clé doté d'un groupement méthylcarbonate et d'un énol silylé permettant une macrocyclisation catalysée au palladium conduisant subséquemment à l' α -humulène. L'intermédiaire en question a préalablement subi l'ajout de deux sections soit : 1) le groupement méthylcarbonate et 2) cinq carbones en remplacement à la fonction alcool qui était originellement celle du géraniol.

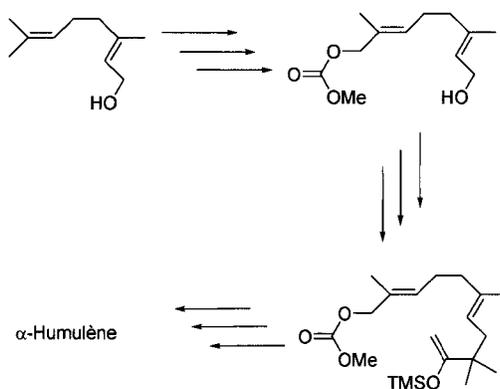


Figure 7-2. Résumé du plan synthétique de Corey.

2.2. Préparation de dérivés à partir de l' α -humulène

Une deuxième méthode a également été envisagée pour préparer des dérivés oxygénés de l' α -humulène. Il a été mentionné auparavant que l' α -humulène était constitué de trois sites réactionnels similaires et qu'il était difficile d'obtenir une régiosélectivité. Ce problème pourrait être tourné en notre avantage dans le cadre d'une étude rapide afin de sélectionner les composés les plus intéressants à étudier. Par exemple, si l'on désire investiguer les époxydes de l' α -humulène pour leur potentiel anticancéreux, il serait nettement plus rapide d'effectuer des époxydations sous des conditions bien définies, fractionner les monoépoxydes, les diépoxydes, les triépoxydes et évaluer le potentiel thérapeutique de ces derniers. La fraction d'époxydes la plus intéressante pourrait par la suite être fractionnée à nouveau, soit par chromatographie sur colonne ou par HPLC, selon la difficulté de la séparation. Par la suite, chaque époxyde serait caractérisé et renvoyé séparément aux tests anticancéreux pour cibler le ou les produits responsables de l'activité

antitumorale. Malgré la génération simultanée de plusieurs molécules structurellement très similaires, cette approche pourrait permettre d'évaluer rapidement le potentiel de ces dérivés contrairement à l'approche de la synthèse totale.

3. Synthèse de l' α -humulène à partir du géraniol

3.1. Synthèse de l' α -humulène à partir du géraniol avec le groupe protecteur TBDMS

Initialement, la fonction alcool du géraniol (**1**) a été protégée par un groupement TBDMS. Ainsi, le géraniol dans le DMF en présence d'imidazole et de TBDMSCl à température ambiante toute la nuit a permis d'obtenir le géranyl-TBDMS (**2**) avec un excellent rendement de 92 %. La deuxième étape de synthèse prévoyait la formation d'un alcool allylique en position 8 (figure 7-3) avec le couple SeO_2/TBHP . Un faible rendement de 17 % d'alcool allylique **3** a été obtenu (meilleur rendement de plusieurs essais) pour cette réaction bien que les conditions réactionnelles mises en place étaient identiques à celles rapportées par Corey. Étonnamment, l'article de Corey rapporte un rendement de 48 %. Il est intéressant de souligner que l'alcool allylique en position 4 (composé **4**) a également été formé lors de cette réaction (rendement $\approx 10\%$).

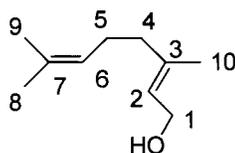


Figure 7-3. Structure et numérotation du géraniol.

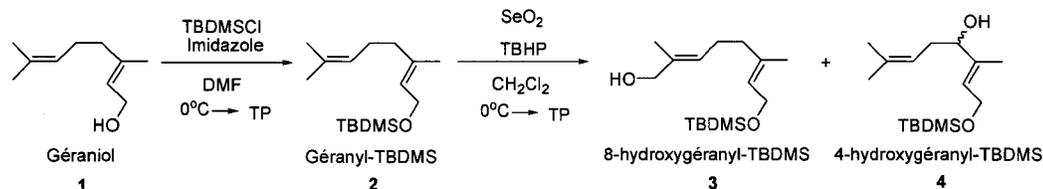


Figure 7-4. Voie de synthèse avec le groupe protecteur TBDMS.

Plusieurs facteurs expérimentaux pouvaient avoir une incidence sur le rendement de cette réaction (température, temps de réaction, ordre d'ajout des réactifs, trace d'eau, etc). L'impact de la présence d'eau a été évalué. Des réactions ont été mises à l'essai dans le TBHP aqueux et le TBHP anhydre dans le CH₂Cl₂. L'utilisation de ces différentes conditions n'a pas permis d'améliorer le rendement de cette réaction.

3.2. Synthèse de l' α -humulène à partir du géraniol avec le groupe protecteur acétate

Un article de Fairlamb et al.²⁵ rapporte que la nature du groupement protecteur influence le rendement de la formation d'un alcool allylique en position 8 du géraniol. En fait, cet article démontre qu'un groupement protecteur de type ester a un impact positif sur le rendement dans ce cas particulier. Cette information nous a amené à tenter l'utilisation de l'acétate d'éthyle comme solvant pour l'oxydation du géranyl-TBDMS (2). Ces nouvelles conditions réactionnelles ont permis d'obtenir l'alcool **8** avec plus de sélectivité. Ces résultats et l'article de Fairlamb nous incitèrent à utiliser un acétate comme groupement protecteur du géraniol. Ainsi, dans les conditions standards d'acétylation dans la pyridine en présence d'anhydride acétique et de DMAP, le géranyl-acétate (5) a été

obtenu avec un excellent rendement de 97 %. La figure 7-4 illustre cette séquence synthétique. L'étape suivante consistait en la formation de l'alcool allylique en position 8. Puisque le changement de solvant avait été bénéfique lors de cette réaction avec le géranyl-TBDMS (2), une comparaison d'efficacité entre l'acétate d'éthyle et le CH_2Cl_2 a été effectuée pour déterminer le meilleur solvant mais aussi pour comparer le véritable impact de ce dernier dans la réaction (tableau 7-1).

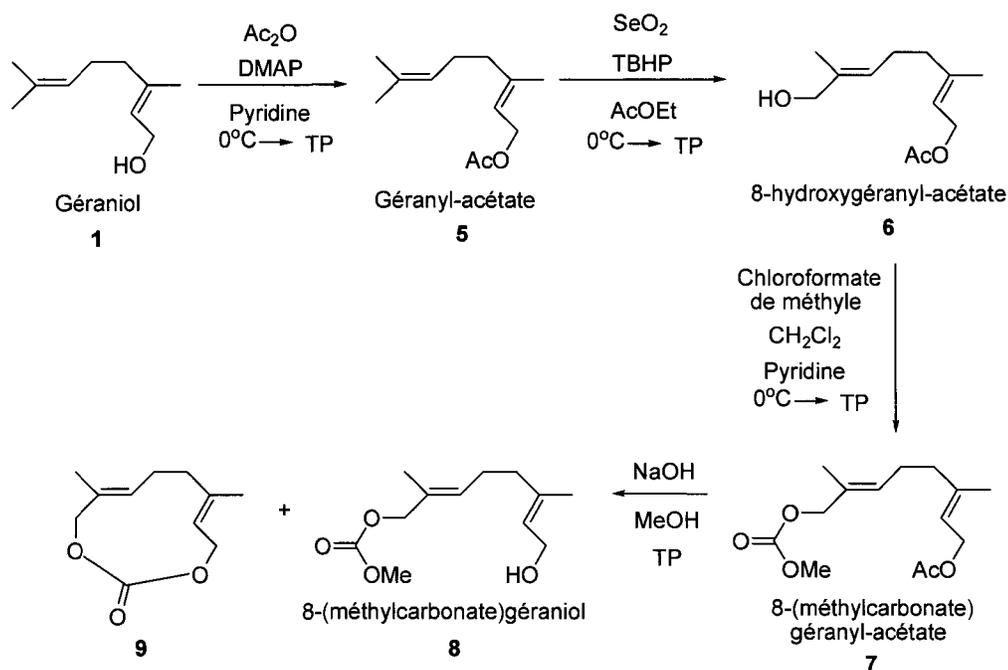


Figure 7-5. Voie de synthèse avec le groupe protecteur acétate.

Tableau 7-1. Conditions réactionnelles mises à l'essai pour la formation de l'alcool allylique en position 8.

Solvants	Conditions réactionnelles		Rendements (%)	
	Température	Temps de réaction	Alcool 6	Géranyl-acétate 5
CH ₂ Cl ₂	0°C ^a	> 12h	46	5
	0°C→T.P. ^a	<i>c</i>	30	< 2
	T.P. ^a	> 12h	35	< 2
	0°C ^b	> 12h	45	10
	0°C→T.P. ^b	<i>c</i>	42	< 2
	T.P. ^b	> 12h	36	< 2
AcOEt	0°C^a	> 12h	40	41
	0°C→T.P. ^a	<i>c</i>	50	12
	T.P. ^a	> 12h	32	< 2
	0°C ^b	> 12h	41	43
	0°C→T.P. ^b	<i>c</i>	49	5
	T.P. ^b	> 12h	42	8

T.P. : Température ambiante.

- a) les conditions standard sont l'ajout des réactifs dans le solvant aux températures indiquées et après 30 minutes, le substrat est ajouté.
- b) Une solution des réactifs est ajoutée goutte à goutte très lentement au substrat en solution aux températures indiquées.
- c) La réaction est laissée toute la journée à 0°C et à la fin de la journée on laisse la réaction se réchauffer jusqu'à la température pièce toute la nuit.

Le tableau 7-1 indique que les conditions optimales furent déterminées comme étant la réaction dans l'acétate d'éthyle et que celle-ci fonctionne mieux à 0 °C sur une période de plus de 12 heures (ligne en caractères gras). Dans ces conditions, un rendement de 40 % en alcool allylique **6** est obtenu et 41 % du produit de départ peut être récupéré. L'ajout des réactifs goutte à goutte au substrat en solution ne permet pas d'augmenter significativement les rendements. D'autres solvants ont été mis à l'essai (tableau 7-2) et les

résultats démontrent que l'acétate d'éthyle procure une fois de plus les meilleurs rendements en permettant de récupérer une quantité importante de produit de départ.

Tableau 7-2. Rendements d'oxydation dans divers solvants pour la formation de l'alcool allylique en position 8.

	CH ₂ Cl ₂	AcOEt	Toluène	DMSO	Acétone	Acétonitrile	AcOMe
Géranyl-acétate (%)	5	41	50	70	19	2	23
8-Hydroxygéranyl-acétate (%)	46	40	33	18	46	56	46
Rendements en fonction du produit de départ recueilli (%)	48	68	67	59	56	57	60

Avec des quantités plus appréciables de 8-hydroxygéranyl-acétate (**6**), l'étape suivante consistait à introduire un groupement méthylcarbonate sur l'alcool allylique nouvellement formé en position 8 (composé **7**). Un rendement acceptable de 67 % a été obtenu à l'aide du méthylchloroformate et la pyridine dans le CH₂Cl₂, mais une optimisation de ce rendement est tout à fait envisageable. En effet, cette réaction n'a pas été effectuée à plusieurs reprises et probablement pas dans des conditions idéales, c'est-à-dire avec des solvants anhydres et sous atmosphère d'argon.

À la suite de cette réaction, un deuxième problème d'importance est survenu. Alors que le changement de groupement protecteur a amélioré le rendement pour la formation de l'alcool allylique, un problème de chimiosélectivité s'est présenté à l'étape qui suivait

l'installation du groupement méthylcarbonate. Puisque les fonctions méthylcarbonate et acétate sont très similaires, des réactivités semblables sont observées en milieu basique.²⁶ Néanmoins, le groupement méthylcarbonate étant plus riche en électron que le groupement acétate, sa réactivité face à un nucléophile donné est plus faible que celle de l'acétate. Ainsi, sous conditions basiques bien contrôlées, il est possible d'effectuer l'hydrolyse de l'acétate sans affecter le groupement méthylcarbonate. Le 8-(méthylcarbonate)géraniol (**8**) a été obtenu par hydrolyse sélective de la fonction acétate du composé **7** avec un rendement de 73 %. Le géranol cyclisé (composé **9**) sous forme de carbonate a été isolé comme sous-produit de cette réaction ainsi que le produit de double hydrolyse.

3.3. Voie de synthèse avec le groupe protecteur trichloroacétate

L'utilisation du groupement trichloroacétate pour la protection de l'alcool du géranol a été également mise à l'essai afin de contourner les problèmes de synthèse observés avec les approches précédentes (figure 7-6). Ainsi, le géranol en présence du chlorure de trichloroacétyle avec le DMAP dans la pyridine a permis la formation du géranyl-trichloroacétate (**10**) avec un très bon rendement de 84 %. Il est important de préciser que le produit **10** est extrait du milieu réactionnel avec le CH_2Cl_2 après neutralisation de la pyridine avec H_2SO_4 . Cette phase organique doit être amenée à pH neutre par un lavage avec une solution de NaHCO_3 pour éviter une dégradation du produit. Une filtration sur gel de silice avec hexanes comme éluant a permis d'obtenir l'ester **10** produit recherché.

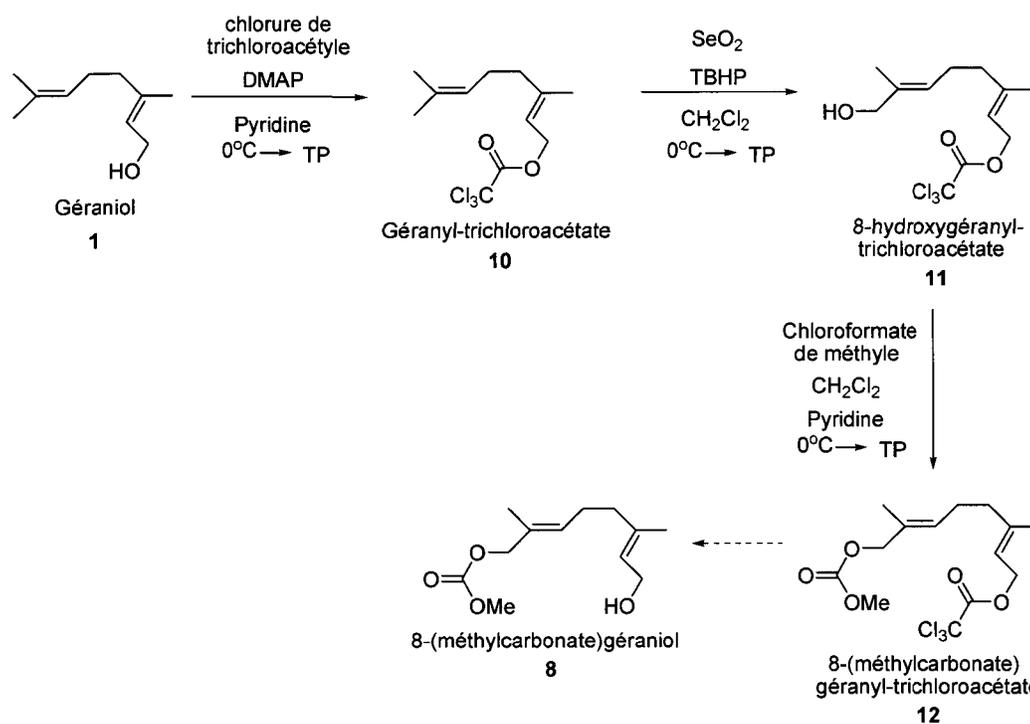


Figure 7-6. Voie de synthèse avec le groupe protecteur trichloroacétate.

La prochaine étape de la séquence envisagée consistait en la formation de l'alcool allylique **11**. Les différentes conditions décrites pour cette réaction à la section 3.2 avec le CH_2Cl_2 et l'acétate d'éthyle, ont été vérifiées pour obtenir les meilleurs résultats. Ces derniers indiquent que le CH_2Cl_2 fut le solvant le plus efficace pour cette réaction (contrairement à ce qui était anticipé) permettant ainsi la formation du 8-hydroxygéranyl-trichloroacétate (**11**) avec un rendement de 45 % et une récupération de 19 % du produit de

départ. À titre comparatif, 27 % du composé **11** a été obtenu avec une récupération de 48 % du produit de départ dans l'acétate d'éthyle.

L'introduction du groupement méthylcarbonate sur le composé **11** a été effectuée quantitativement (avec 96 % de rendement) pour obtenir le composé **12**. L'utilisation de conditions rigoureusement anhydres semble avoir un impact positif sur le rendement de cette réaction. Faute de temps, les travaux visant la synthèse de l' α -humulène en utilisant des dérivés protégés avec un trichloroacétate ont été arrêtés.

3.4. Travaux visant la synthèse d'un époxyde d' α -humulène

La synthèse d'un dérivé époxydé de l' α -humulène a été entreprise à partir du géraniol en utilisant l'approche développée par Corey. Le dérivé ciblé dans le cadre de ces travaux était le (*R,R*)-2,3-époxy- α -humulène (figure 7-7). Initialement, le géraniol a été oxydé dans les conditions d'époxydations asymétriques de Sharpless^{27,28} afin d'obtenir le (*R,R*)-2,3-époxygéraniol (**13**) avec un rendement de 95 %. Il est important de souligner que des conditions rigoureusement anhydres et un bon contrôle de la température de réaction doivent être appliqués afin d'obtenir un bon rendement et une bonne pureté énantiomérique.

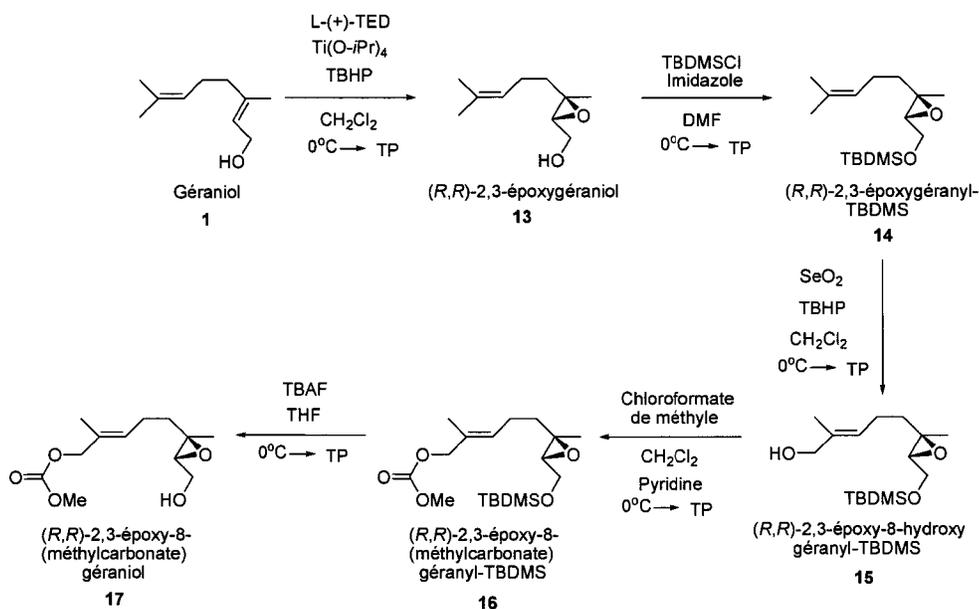


Figure 7-7. Voie de synthèse avec l'époxyde de géranol.

Puisque ce volet a été amorcé au tout début du projet de synthèse de l' α -humulène, le groupe protecteur TBDMS a été employé. Cette protection a été effectuée dans les conditions décrites pour le géranol. Ainsi, un rendement de 94 % pour le (R,R)-2,3-époxygéranyl-TBDMS (**14**) a été obtenu avec cette réaction de protection. Le composé **14** a été oxydé afin d'obtenir l'alcool allylique correspondant. Des essais effectués dans le CH_2Cl_2 et l'acétate d'éthyle en utilisant des conditions réactionnelles tel que décrites précédemment semblent indiquer que le CH_2Cl_2 permet d'obtenir le produit désiré avec un rendement légèrement supérieur à celui obtenu dans l'acétate d'éthyle. Cependant, ces essais indiquent également que la réaction réalisée dans le CH_2Cl_2 génère davantage de sous-produits. Par la suite, l'alcool **15** a été fonctionnalisé avec le méthylcarbonate afin

d'obtenir le composé **16** avec un rendement de 81 %. Le retrait du groupement TBDMS a été effectué avec le TBAF dans le THF anhydre. Ces conditions ont permis d'obtenir le (*R,R*)-2,3-époxy-8-(méthylcarbonate)géraniol (**17**) avec un rendement de 82 %. La synthèse d'un dérivé époxydé de l' α -humulène à partir du géranol a été abandonnée à ce niveau d'avancement par manque de temps.

4. Conclusion

Ce projet s'est avéré plus compliqué que prévu alors qu'il s'agissait de la reproduction d'une synthèse déjà publiée. Toutefois, les travaux effectués permettent de croire que la synthèse d'un époxyde d' α -humulène par l'approche employée est encore faisable. La synthèse de l'alcool allylique fut le problème majeur rencontré, mais les conditions développées ont permis d'obtenir le produit désiré avec des rendements acceptables. Le choix du solvant a été un élément important dans l'efficacité de cette réaction. Les intermédiaires **8** et **17**, deux composés nécessaires pour mener à terme la synthèse de l' α -humulène et d'un époxyde d' α -humulène, ont été obtenus avec succès. La voie synthétique avec le groupe protecteur trichloroacétate est sûrement la plus prometteuse pour mener à l' α -humulène. Malheureusement, les problèmes survenus ayant consommé beaucoup de temps n'ont pas permis de pousser les travaux plus loin.

5. Partie expérimentale

Les produits chimiques ont été achetés chez Sigma-Aldrich Co. Canada ou Alfa Aesar Co. et ont été utilisés tel que reçus. Les solvants usuels ont été obtenus de VWR International Co. et ont été utilisés tel que reçus. Le dichlorométhane (CH_2Cl_2) a été distillé avec du CaH_2 sous atmosphère d'argon. Le THF a été distillé avec du sodium/benzophénone sous atmosphère d'argon. Toutes les réactions anhydres et sensibles à l'air ont été faites dans un montage chauffé à la flamme et gardé sous pression positive d'argon. Les chromatographies analytiques sur couche mince (CCM) ont été faites avec des plaques enduites de gel de silice 60 F₂₅₄, 0.25 mm (Silicycle, Québec, Canada). Les composés ont été révélés en utilisant une solution d'acide sulfurique avec de l'heptamolybdate d'ammonium tétrahydrate (10 g/100 mL de H_2SO_4 + 900 mL de H_2O) ou avec une lumière UV à une longueur d'onde de 254 nm et/ou 365 nm. Les chromatographies «flash» ont été faites avec du gel de silice 230-400 mesh R12030B (Silicycle, Québec, Canada). Les spectres infrarouge (IR) ont été faits avec un spectrophotomètre Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR (Shelton, Connecticut, USA) avec un mince film du produit analysé sur une pastille de NaCl et seulement les bandes d'absorptions significatives sont rapportées en cm^{-1} . Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été obtenus avec un spectromètre Bruker Avance à 400 MHz (^1H) et 100 MHz (^{13}C), équipé d'une sonde QNP 5 mm. L'élucidation des structures chimiques est basée sur les expériences RMN ^1H , ^{13}C , COSY, HMBC, HSQC et DEPT-135. Les signaux sont rapportés sous la forme de m (multiplet), s (singlet), d (doublet), t (triplet), br s (broad

singlet) et les constantes de couplage sont rapportées en hertz (Hz). Les déplacements chimiques sont rapportés en ppm (δ) en référence au pic de solvant résiduel. Les signaux RMN des fonctions OH labiles apparaissant parfois n'ont pas été listés. Les masses moléculaires des composés synthétisés n'ont pas été mesurées à haute résolution et donc, ne sont pas rapportées ici.

5.1. Géranyl-TBDMS (2)

À une solution de géraniol (10,0 g, 64,8 mmol) et d'imidazole (8,83 g, 130 mmol) dans 100 mL de DMF à 0 °C est ajouté le TBDMSCl (10,8 g, 71,3 mmol). Le milieu réactionnel résultant est agité à 0 °C pendant une heure puis ramené à la température ambiante pour la nuit (> 12 h). Par la suite, la solution est diluée dans le CH₂Cl₂ (100 mL) et une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (100 mL). Le mélange est extrait et la phase organique est lavée avec de l'eau (5 x 50 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous pression réduite pour donner une huile jaune qui est purifiée par chromatographie «flash» sur gel de silice avec EtOAc:hexanes (5:95) comme éluant pour donner 16 g de géranyl-TBDMS (2) (92 % de rendement) sous la forme d'une huile légèrement jaunâtre. IR: 2956, 2928, 2857, 1670, 1472, 1462, 1380, 1254, 1105, 1066, 835, 775. RMN ¹H (CDCl₃): 5,30 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,19 (d, 2H, *J* = 6,3 Hz), 2,09 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,07 (s, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃): 136,9, 131,6, 124,5, 124,2, 60,5, 39,7, 26,5, 26,1 (3x), 25,8, 18,5, 17,8, 16,4, -4,9 (2x).

5.2. 8-Hydroxygéranyl-TBDMS (3) et 4-hydroxygéranyl-TBDMS (4)

Le géranyl-TBDMS (2) (146 mg, 0.54 mmol) est dissous dans le CH_2Cl_2 (2 mL) et le TBHP 70% dans l'eau (0,28 mL, 1,09 mmol) ainsi que le SeO_2 (30 mg, 0,27 mmol) sont ajoutés à cette solution à 0 °C. Après 10 minutes, la réaction est ramenée à la température ambiante puis agitée pendant 4 heures. Par la suite, une solution aqueuse de NaHCO_3 (2 mL) est ajoutée au milieu réactionnel et le tout est extrait avec le CH_2Cl_2 (3 x 2 mL). Les phases organiques sont combinées, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut est redissous dans le méthanol (5 mL) à 0 °C et le NaBH_4 (31 mg, 0,82 mmol) est ajouté doucement. Après 30 minutes, le milieu réactionnel est ramené à la température ambiante pour une période d'une heure. La réaction est neutralisée en ajoutant de l'eau et en acidifiant à pH ~ 6. La solution est par la suite extraite 3 fois avec du CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) et les phases organiques sont combinées, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie «flash» sur gel de silice avec EtOAc:hexanes (10:90 à 15:85) comme éluant pour donner 26 mg de 8-hydroxygéranyl-TBDMS (3) (17 % de rendement) sous la forme d'une huile incolore et 15 mg de 4-hydroxygéranyl-TBDMS (4) (10 % de rendement) sous la forme d'une huile incolore. **8-Hydroxygéranyl-TBDMS (3)**; IR: 3360, 2955, 2929, 2857, 1670, 1471, 1463, 1384, 1361, 1254, 1110, 1066, 1006, 939, 836, 813, 776, 665. RMN ^1H (CDCl_3): 5,34 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,15 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz), 3,91 (s, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,03 (s, 6H); RMN ^{13}C (CDCl_3): 136,6, 135,0, 125,5, 124,6, 68,6, 60,3, 39,1, 26,0 (3x), 25,8, 18,4, 16,3, 13,7, -5,0 (2x). **4-Hydroxygéranyl-**

TBDMS (4); IR: 3355, 2929, 2857, 1671, 1472, 1463, 1385, 1361, 1254, 1197, 1064, 939, 835, 775, 666. RMN ¹H (CDCl₃): 5,55 (t, 1H, *J* = 6,0 Hz), 5,09 (m, 1H), 4,24 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz), 4,00 (t, 1H, *J* = 6,5 Hz), 2,25 (m, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,64 (m, 2H), 1,63 (br s, 6H), 0,90 (s, 9H), 0,07 (s, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃): 138,0, 135,1, 126,1, 118,0, 76,8, 60,2, 34,1, 26,1 (3x), 26,1, 18,6, 18,2, 12,2, -5,0 (2x).

5.3. Géranyl-acétate (5)

À une solution de géraniol (30,0 g, 194,5 mmol) dans 100 mL de pyridine à 0 °C est ajouté le Ac₂O (99,3 g, 972,5 mmol), le DMAP (2,38 g, 19,5 mmol) et la solution est agitée pendant 15 minutes à 0°C et 1 heure à la température ambiante. Cette solution est diluée dans de l'acétate d'éthyle (100 mL) et la phase organique est lavée avec du H₂SO₄ 10 % dans l'eau jusqu'à neutralisation complète de la pyridine et lavée ensuite avec une solution saturée de NaHCO₃ jusqu'à neutralisation complète de l'acide. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous pression réduite pour donner une huile jaune qui est purifiée par chromatographie «flash» sur gel de silice avec EtOAc:hexanes (5:95) comme éluant pour donner 40,05 g de géranyl-acétate (5) (97 % de rendement) sous la forme d'une huile légèrement jaunâtre. IR: 2968, 2924, 1741, 1670, 1444, 1365, 1231, 1023, 954. RMN ¹H (CDCl₃): 5,32 (m, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,56 (d, 2H, *J* = 7,1 Hz), 2,06 (m, 4H), 2,03 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,58 (s, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃): 171,3, 142,4, 132,0, 123,8, 118,3, 61,5, 39,6, 26,4, 25,8, 21,2, 17,8, 16,6.

5.4. 8-Hydroxygéranyl-acétate (6)

Le TBHP (70% dans l'eau) (1,31 mL, 5,10 mmol) et le SeO₂ (0,14 g, 1,28 mmol) sont agités 30 minutes à 4 °C dans 5 mL d'acétate d'éthyle. Par la suite, le géranyl-acétate (5) (0,50 g, 2,55 mmol) est ajouté et le milieu réactionnel est agité toute la nuit à 4 °C. Ensuite, la solution est diluée dans l'acétate d'éthyle et lavée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est alors dissous dans 5 mL de MeOH à 0 °C et le NaBH₄ (0,66 g, 2,55 mmol) est ajouté lentement. La solution est agitée à 0 °C pendant 45 minutes et le tout est lentement neutralisé avec de l'eau (5 mL). La solution est acidifiée à pH ~ 6 avec HCl 1N, extraite avec du CH₂Cl₂ (3 x 5 mL) et les phases organiques sont combinées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie «flash» sur gel de silice avec EtOAc:hexanes (5:95 à 25:75) comme éluant pour donner 0,21 g (41 % de rendement) du produit de départ 5 et 0,22 g (40 % de rendement, 68 % basé sur le produit de départ recueilli) de 8-hydroxygéranyl-acétate (6) sous la forme d'une huile légèrement jaunâtre. IR: 3426, 2922, 1738, 1443, 1366, 1233, 1021, 953. RMN ¹H (CDCl₃): 5,37 (m, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,59 (d, 2H, *J* = 6,8 Hz), 4,00 (s, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,67 (s, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃): 171,4, 141,9, 135,4, 125,3, 118,7, 68,9, 61,5, 39,2, 25,7, 21,2, 16,5, 13,8.

5.5. 8-(Méthylcarbonate)géranyl-acétate (7)

Le 8-hydroxygéranyl-acétate (6) (250 mg, 2,36 mmol) est dissous dans le CH_2Cl_2 (5 mL) à 0 °C. Ensuite, le chloroformate de méthyle (0,23 mL, 2,94 mmol) et la pyridine (0,27 mL, 3,30 mmol) sont ajoutés au milieu. La solution est agitée durant 10 minutes et la température du milieu réactionnel est ramenée à celle ambiante pour toute la nuit. Par la suite, le mélange est lavé avec une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (4 x 5 mL) et la phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut résultant est purifié par chromatographie «flash» sur gel de silice avec EtOAc:hexanes (15:85 à 20:80) comme éluant pour donner 0,43 g (67 % de rendement) de 8-(méthylcarbonate)géranyl-acétate (7) sous la forme d'une huile légèrement jaunâtre. IR: 2955, 1746, 1443, 1367, 1271, 1233, 1023, 946, 792. RMN ^1H (CDCl_3): 5,42 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 5,28 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 4,52 (d, 2H, $J = 7,1$ Hz), 4,45 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,61 (s, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3): 171,0, 155,7, 141,5, 130,0, 129,6, 118,8, 73,6, 61,2, 54,7, 38,7, 25,9, 21,0, 16,4, 13,8.

5.6. 8-(Méthylcarbonate)géraniol (8) et 1,8-carbonate de géraniol (9)

Le 8-(méthylcarbonate)géranyl-acétate (8) (0,20 g, 0,74 mmol) est dissous à la température ambiante dans une solution de méthanol basifiée à pH 8 (5 mL) avec du NaOH. Après 4h, la solution est diluée avec de l'eau, acidifiée à pH ~ 6 et extraite au CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Les phases organiques sont combinées, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées

et évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie «flash» sur gel de silice avec EtOAc:hexanes (15:85 à 25:75) comme éluant pour donner 0,12 g (73 % de rendement) de 8-(méthylcarbonate)géraniol (**8**) et un sous-produit étant le 1,8-cyclocarbonate de géranol (**9**) sous formes d'huiles incolores. **8-(Méthylcarbonate)géraniol (8)**: IR: 3367, 2922, 1748, 1670, 1443, 1375, 1272, 1093, 1000, 941, 792. RMN ¹H (CDCl₃): 5,47 (t, 1H, *J* = 6,8 Hz), 5,39 (t, 1H, *J* = 7,0 Hz), 4,50 (s, 2H), 4,14 (d, 2H, *J* = 6,9 Hz), 3,78 (s, 3H), 2,18 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,66 (s, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃): 155,9, 139,0, 130,0 (2x), 124,1, 73,9, 59,5 54,9, 38,9, 26,0, 16,3, 14,0. **1,8-Cyclocarbonate de géranol (9)**: IR: 2932, 1742, 1446, 1377, 1254, 1018, 952, 874, 791. RMN ¹H (CDCl₃): 5,47 (m, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,58 (d, 2H, *J* = 7,1 Hz), 4,50 (s, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,68 (s, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃): 155,3, 141,7, 130,2, 129,7, 118,8, 73,6, 64,1, 38,9, 26,1, 16,6, 14,4.

5.7. Géranyl-trichloroacétate (**10**)

Le géranol (10,0 g, 64,8 mmol) est dissous dans la pyridine (100 mL) à 0 °C et le DMAP (794 mg, 6,48 mmol) et le chlorure de trichloroacétyle (8 mL, 71,3 mmol) sont par la suite ajoutés. Après 10 minutes, la température est remontée à celle ambiante et on laisse réagir pour une heure. Par la suite, on neutralise le milieu réactionnel en ajoutant de la glace (~ 100 mL), du CH₂Cl₂ à 0°C (100 mL) et du H₂SO₄ 6,2 M à 0 °C (110 mL). La solution résultante est extraite avec du CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). Les phases organiques sont combinées et lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃. La phase organique est

séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est dissous dans un minimum d'hexanes, filtré sur silice, rincé abondamment avec de l'hexanes (1 L) et le solvant du filtrat est évaporé sous pression réduite pour donner 16,3 g (84 % de rendement) de géranyl-trichloroacétate (**10**) sous la forme d'une huile incolore. IR: 2968, 2917, 2856, 1765, 1667, 1447, 1377, 1228, 1109, 957, 928, 894, 827, 749, 682. RMN ¹H (CDCl₃): 5,42 (m, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,86 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz), 2,10 (m, 4H), 1,76 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,60 (s, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃): 162,1, 145,7, 132,2, 123,5, 116,3, 90,2, 66,2, 39,7, 26,2, 25,8, 17,9, 16,8.

5.8. 8-Hydroxygéranyl-trichloroacétate (**11**)

Le TBHP (70% dans l'eau) (0,48 mL, 3,34 mmol) et le SeO₂ (93 mg, 0,83 mmol) sont mis en solution à 4 °C dans 10 mL de CH₂Cl₂. Après 30 minutes d'agitation, le géranyl-trichloroacétate (**10**) (0,50 g, 1,69 mmol) est ajouté et le tout est agité toute la nuit à 4 °C. La solution est ensuite purifiée par chromatographie «flash» sur gel de silice avec EtOAc:hexanes (5:95 à 25:75) comme éluant pour donner 0,09 g (19% de rendement) de produit de départ (**10**) et 0,24 g (45% de rendement) de 8-hydroxygéranyl-trichloroacétate (**11**) sous la forme d'une huile légèrement jaunâtre. IR: 3368, 2919, 2857, 1763, 1665, 1448, 1385, 1228, 956, 893, 827, 681. RMN ¹H (CDCl₃): 5,42, (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,86 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz), 3,99 (s, 2H), 2,19 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,92 (s, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,66 (s, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃): 162,1, 145,2, 135,5, 125,1, 116,6, 90,2, 69,0, 66,2, 39,2, 25,7, 16,8, 13,9.

5.9. 8-(Méthylcarbonate)géranyl-trichloroacétate (12)

Le 8-hydroxygéranyl-trichloroacétate (**11**) (14,20 g, 44,99 mmol) est dissous dans le CH₂Cl₂ anhydre (280 mL) sous atmosphère d'argon à 0°C. Ensuite, le chloroformate de méthyle (4,3 mL, 56,24 mmol) et la pyridine (5.1 mL, 62,99 mmol) sont ajoutés au milieu. La solution est agitée durant 10 minutes, la température est remontée à celle ambiante et on laisse réagir toute la nuit. Par la suite, le mélange est lavé avec une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (4 x 100 mL) et la phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut résultant est purifié par chromatographie «flash» sur gel de silice avec EtOAc:hexanes (5:95 à 15:85) comme éluant pour donner 20,01 g (96% de rendement) de 8-(méthylcarbonate)géranyl-trichloroacétate (**12**) sous la forme d'une huile incolore. IR: 2955, 2857, 1762, 1750, 1669, 1443, 1374, 1272, 1231, 951, 894, 827, 792, 682. RMN ¹H (CDCl₃): 5,47-5,39 (m, 2H), 4,85 (d, 2H, *J* = 7,3 Hz), 4,50 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,19 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,76 (s, 3H), 1,67 (s, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃): 162,1, 155,9, 145,0, 130,3, 129,4, 116,7, 90,2, 73,7, 66,1, 54,9, 38,9, 25,9, 16,8, 14,0.

5.10. (R,R)-2,3-Époxygéraniol (13)

Cinq millilitres de CH₂Cl₂ anhydre et 5 grammes de tamis moléculaire sont placés dans un ballon à 0 °C sous atmosphère d'argon. Le L-(+)-tartrate de diéthyle (83 µL, 0,49 mmol) et le Ti(O-*i*Pr)₄ (95 µL, 0,32 mmol) sont ajoutés et la température est abaissée à -20

°C. À ce moment, le TBHP (2,29 mL d'une solution 4,25 M dans le CH₂Cl₂, soit 9,73 mmol) est ajouté et le tout est agité 30 minutes à cette température. Par la suite, le géraniol (1,00 g, 6,48 mmol) est ajouté et le tout est agité pour 45 minutes. Après ce délai, la température est remontée à 0 °C et 3 mL d'eau est ajouté. La solution est agitée pour une autre période de 30 à 60 minutes en laissant remonter la température de la réaction à celle ambiante. Ensuite, le L-(+)-tartrate de diéthyle est hydrolysé avec une solution aqueuse salée de NaOH 30% (0.60 mL d'une solution contenant 5 grammes de NaCl et 30 grammes de NaOH dans 90 mL d'eau) durant 10-20 minutes. La solution est extraite avec du CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) et les phases organiques sont combinées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie «flash» sur gel de silice avec EtOAc:hexanes (15:85 à 25:75) comme éluant pour donner 1,05 g (95% de rendement) de (*R,R*)-2,3-époxygéraniol (**13**) sous la forme d'une huile incolore. IR: 3419, 2968, 2927, 1451, 1384, 1257, 1095, 1033, 864. RMN ¹H (CDCl₃): 5,04 (t, 1H, *J* = 7,1 Hz), 3,78 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,64 (s, 3H), 1,63 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,44 (m, 1H), 1,25 (s, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃): 132,2, 123,4, 63,3, 61,5, 61,3, 38,6, 25,7, 23,7, 17,7, 16,8.

5.11. (*R,R*)-2,3-Époxygéranyl-TBDMS (**14**)

Le TBDMSCl (974 mg, 6,46 mmol) est ajouté à une solution de (*R,R*)-2,3-époxygéraniol (**13**) (1,00 g, 5,87 mmol) et d'imidazole (800 mg, 11,8 mmol) dans le DMF (8 mL) à 0 °C et le TBDMSCl est ajouté (974 mg, 6,46 mmol). Le milieu réactionnel

résultant est agité à 0 °C pendant une heure, ramené à la température ambiante et laissé pour réagir toute la nuit. Par la suite, la solution est diluée dans le CH₂Cl₂ (10 mL) et une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (10 mL). Le mélange est extrait et la phase organique est lavée avec de l'eau (5 x 5 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous pression réduite pour donner une huile jaune brute qui est purifiée par chromatographie «flash» sur gel de silice avec EtOAc:hexanes (5:95) comme éluant pour donner 1,57 g de (*R,R*)-2,3-époxygéranyl-TBDMS (**14**) (94% de rendement) sous la forme d'une huile légèrement jaunâtre. IR: 2929, 2858, 1472, 1383, 1361, 1255, 1127, 1087, 1006, 837, 777, 666. RMN ¹H (CDCl₃): 5,08 (t, 1H, *J* = 7,1 Hz), 3,72 (m, 2H), 2,89 (t, 1H, *J* = 5,3 Hz), 2,06 (m, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,64 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,46 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), 0,07 (s, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃): 132,1, 123,6, 63,3, 62,4, 60,6, 38,7, 26,0 (3x), 25,8, 23,9, 18,4, 17,8, 16,9, -5,1, -5,2.

5.12. (*R,R*)-2,3-Époxy-8-hydroxygéranyl-TBDMS (**15**)

Le TBHP (70% dans l'eau) (0,5 mL, 3,51 mmol) et le SeO₂ (97 mg, 0,88 mmol) sont agités 30 minutes à 4 °C dans 5 mL de CH₂Cl₂. Par la suite, le (*R,R*)-2,3-époxygéranyl-TBDMS (**14**) (500 mg, 1,76 mmol) est ajouté et la réaction est agitée toute la nuit à 4 °C. Ensuite, la solution est diluée dans le CH₂Cl₂ et lavée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est dissous dans 5 mL de MeOH à 0 °C et le NaBH₄ (66 mg, 1,76 mmol) est ajouté lentement. La solution est agitée à 0 °C pendant 45 minutes et le milieu

réactionnel est neutralisé avec de l'eau (5 mL) et dilué avec 10 mL de CH₂Cl₂. La phase aqueuse est acidifiée à pH ~ 6, extraite avec du CH₂Cl₂ (3 x 5 mL) et les phases organiques sont combinées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie «flash» sur gel de silice avec EtOAc:hexanes (5:95 à 25:75) comme éluant pour donner 80 mg (16% de rendement) de produit de départ **14** et 238 mg (45% de rendement) de (*R,R*)-2,3-époxy-8-hydroxygéranyl-TBDMS (**15**) sous la forme d'une huile légèrement jaunâtre. IR: 3435, 2930, 2858, 1472, 1463, 1385, 1361, 1255, 1127, 1086, 1007, 939, 838, 778, 666. RMN ¹H (CDCl₃): 5,36 (dd, 1H, *J* = 7,1 Hz, *J* = 6,0 Hz), 3,95 (s, 2H), 3,70 (d, 2H, *J* = 5,4 Hz), 2,87 (t, 1H, *J* = 5,4 Hz), 2,12 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,48 (m, 1H), 1,24 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,06 (s, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃): 135,5, 124,8, 68,7, 63,2, 62,3, 60,5, 38,2, 26,0 (3x), 23,4, 18,4, 16,7, 13,7, -5,1, -5,3.

5.13. (*R,R*)-2,3-Époxy-8-(méthylcarbonate)géranyl-TBDMS (**16**)

Le (*R,R*)-2,3-époxy-8-hydroxygéranyl-TBDMS (**15**) (1,41 g, 4,71 mmol) est dissous dans le CH₂Cl₂ anhydre (10 mL) sous atmosphère d'argon à 0 °C. Ensuite, le chloroformate de méthyle (0,41 mL, 5,18 mmol) et la pyridine (0,54 mL, 6,59 mmol) sont ajoutés au milieu. La solution est agitée durant 10 minutes, la température de la réaction est remontée à celle ambiante. Après une nuit, le mélange est lavé avec une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (4 x 10 mL) et la phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut résultant est purifié par chromatographie

«flash» sur gel de silice avec EtOAc:hexanes (15:85 à 20:80) comme éluant pour donner 1,36 g (81% de rendement) de (*R,R*)-2,3-époxy-8-(méthylcarbonate)génanyl-TBDMS (**16**) sous la forme d'une huile légèrement jaunâtre. IR: 2954, 2931, 2857, 1751, 1443, 1377, 1275, 1110, 1071, 942, 837, 779. RMN ¹H (CDCl₃): 5,50 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,09 (s, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃): 155,9, 130,4, 129,5, 76,0, 74,2, 73,7, 63,1, 54,8, 40,7, 26,0 (3x), 25,0, 22,7, 18,3, 13,9, -5,3 (2x).

5.14. (*R,R*)-2,3-Époxy-8-(méthylcarbonate)génaniol (**17**)

Le (*R,R*)-2,3-époxy-8-(méthylcarbonate)génanyl-TBDMS (**16**) (1,36 g, 3,79 mmol) est dissous dans le THF anhydre (20 mL) sous atmosphère d'argon à 0 °C. Par la suite une solution de TBAF 1,0 M dans le THF, (4,17 mL, 4,17 mmol) est ajoutée et le milieu réactionnel est agité 30 minutes. La température de la réaction est ramenée à celle de la pièce et le tout est agité pour 90 minutes supplémentaires. Après l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (20 mL), le milieu réactionnel résultant est extrait avec du CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Les phases organiques sont combinées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut résultant est purifié par chromatographie «flash» sur gel de silice avec EtOAc:hexanes (15:85 à 25:75) pour donner 0,76 g (82% de rendement) de (*R,R*)-2,3-époxy-8-(méthylcarbonate)génaniol (**17**) sous la forme d'une huile légèrement jaunâtre. IR: 3437, 2957, 1747, 1444, 1387, 1271, 1076, 1032, 939, 862, 792. RMN ¹H (CDCl₃): 5,43 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,73 (s,

3H), 3,63 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,46 (m, 1H), 1,25 (s, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3): 155,8, 130,2, 129,1, 73,5, 63,1, 61,3, 60,8, 54,8, 37,8, 23,4, 16,7, 13,8.

Références

1. Harvey, A., **Strategies for discovering drugs from previously unexplored natural products**, *Drug Discovery Today*, **2000**, *5*, 294-300.
2. Thériault, P.-E. **Le sapin de Noël contre le cancer?**, *La Terre de Chez Nous*, 28 février **2002**, p.45.
3. Bergeron, E. **Les 10 découvertes de l'année 2001**, *Pharmacopée boréale*, Québec Science, février **2002**, pp. 26-27.
4. Legault, J.; Dahl, W.; Debiton, E.; Pichette, A.; Madelmont, J.-C. **A Antitumor activity of balsam fir oil: production of reactive oxygen species induced by α -humulene as possible mechanism of action**. *Planta Med.* **2003**, *69*, 402-407.
5. Shirahama, H.; Osawa, E.; Matsumoto, T. **Conformational studies on humulene by means of empirical force field calculations. Role of stable conformers of humulene in biosynthetic and chemical reactions**, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3208-3213.
6. Rauter, A. P.; Branco, I.; Bermejo, J.; Gonzalez, A. G.; Garcia-Gravalos, M. D.; Feliciano, A. S. **Bioactive humulene derivatives from *Asteriscus vogelii***, *Phytochemistry*, **2001**, *56*, 167-171.
7. Murakami, A. Takahashi, M.; Jiwajinda, S.; Koshimizu, K.; Oshigashi, H. **Identification of zerumbone in *Zingiber zerumbet* smith as a potent inhibitor of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate Induced eppstein-barr virus activation**, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1999**, *63*, 1811-1812.

8. Zheng, G.-Q.; Kenney, P. M.; Lam, L. K. T. **Sesquiterpenes from clove (*Eugenia caryophyllata*) as potential anticarcinogenic agents**, *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 999-1003.
9. Lermusieau, G.; Collin, S. **Varietal discrimination of hop pellets. II. Comparison between fresh and aged samples**, *J. Am. Soc. Brewing Chem.* **2001**, *59*, 39-43.
10. Carman, R. M. **A stable rearrangement product of humulene-4,5-epoxide**, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1441-1442.
11. Hayano, K.; Shirahama, H. **Transannular cyclization reaction of humulene 2,3-epoxide. Formation of a compound shaping TC conformer**, *Chem. Lett.* **1995**, 867-868.
12. Hayano, K.; Shinjo, T.; Mochizuki, K. **Isolation of new TC conformational humulene 2,3;6,7-diepoxyde**, *Heterocycles*, **1996**, *43*, 523-526.
13. Hayano, K.; Mochizuki, K. **First isolation and determination of three humulene triepoxides**, *Heterocycles*, **1997**, *45*, 1573-1578.
14. Hayano, K.; Ito, N.; Sato, M.; Takishima, M.; Mochizuki, K. **Epoxidation of four possible conformers of humulene 9,10-epoxide: First isolation of 2R*,3R*,6S*,7S*,9S*,10S*-humulene 2,3;6,7;9,10-triepoxyde**, *Heterocycles*, **1998**, *48*, 1747-1752.
15. Hayano, K.; Mochizuki, K. **Conformation and configuration of humulene di- and triepoxides generated from four possible conformations of humulene 9,10-epoxide**, *Heterocycles*, **2000**, *53*, 1269-1283.

16. Hayano, K.; Mochizuki, K. **Monoepoxidation of humulene 2,3-epoxide to humulene 2,3;6,7-diepoxides. Observation of the rotation of the double bond plane by ¹H NMR spectral analysis and conformation**, *Heterocycles*, **2003**, *59*, 387-393.
17. Corey, E. J.; Wat, E. K. W. **Total synthesis of humulene**, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2758-2759.
18. Vig, O. P.; Ram, B.; Singh, K.; Bari, A.; Bari, S. S. **Terpenoids : Part CXXV-A new synthesis of humulene (2,6,6,9-tetramethylcycloundeca-1,4,8-triene)**, *Indian J. Chem.* **1976**, *14B*, 855-857.
19. Kitagawa, Y.; Itoh, A.; Hashimoto, S.; Yamamoto, H.; Nozaki, H. **Total synthesis of humulene. A stereoselective approach**, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3864-3867.
20. McMurry, J. E.; Matz, J. R. **Stereospecific synthesis of humulene by titanium-induced dicarbonyl coupling**, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2723-2724.
21. Takahashi, T.; Kitamura, K.; Tsuji, J. **Syntheses of new humulene derivatives; (2E, 6E, 9E)- and (2Z, 6E, 9E)-cycloundecatrienones, by intramolecular alkylation of protected cyanohydrin. A route to humulene**, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4695-4698.
22. Miyaura, N.; Suginome, H. **New stereo- and regiospecific synthesis of humulene by means of the palladium-catalyzed cyclisation of haloalkenylboranes**, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 761-764.

23. Corey, E. J.; Daigneault, S.; Dixon, B. R. **A biomimetic chemical synthesis of humulene from farnesol**, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3675-3678.
24. Hu, T.; Corey, E. J. **Short syntheses of (\pm)- δ -araneosene and humulene utilizing a combination of four-component assembly and palladium-mediated cyclisation**, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2441-2443.
25. Fairlamb, I. J. S.; Dickinson, J. M.; Pegg, M. **Selenium dioxide *E*-methyl oxidation of suitably protected geranyl derivatives – synthesis of farnesyl mimics**, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2205-2208.
26. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M.; **Protective groups in organic synthesis**, 3^e edition, John Wiley & Sons Inc, 1999, 779 pages.
27. Katsuki, T.; Sharpless, K. B. **The first practical method for asymmetric epoxidation**, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976.
28. Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. **Catalytic asymmetric epoxidation and kinetic resolution: modified procedures including in situ derivatization**, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5780.