

La carbocupration : un puissant outil de synthèse de phéromones sexuelles d'insectes

A. Alexakis

La faculté de communication gouverne bien des comportements des êtres vivants.

Les modes de communication sont des plus variés, faisant intervenir tous les sens et tous les éléments permettant le transport d'une information.

Les molécules chimiques sont justement le support idéal pour cela. On désigne sous le terme de "phéromones" toute substance servant à la communication au sein d'une même espèce. Il existe de nombreux types de phéromones selon la signification du message ainsi transmis : phéromones d'alarme, phéromones de piste, phéromones d'agrégation... et surtout phéromones sexuelles.

Ces dernières ont été particulièrement étudiées chez les insectes et, très tôt, elles ont été envisagées pour la lutte biologique contre les insectes ravageurs de cultures.

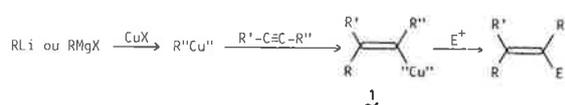
De ce fait, les phéromones sexuelles d'insectes ont débordé du cadre étroit des études de laboratoire pour devenir rapidement un enjeu économique de plus en plus important.

Après de nombreux tâtonnements, il semble que l'utilisation des phéromones en "alerte" soit la plus répandue actuellement. Cette technique consiste à répartir sur les champs à contrôler un certain nombre de pièges contenant des phéromones, de façon à pouvoir évaluer le niveau de population de l'insecte ravageur. Le traitement insecticide classique n'intervient, alors, que si ce niveau de population atteint un seuil jugé critique.

Il est réjouissant de constater que la France est, dans le domaine des phéromones, à la pointe du progrès, ses équipes de recherches étant parmi les plus performantes, tant dans les études biologiques que chimiques. Reste qu'il faut constater que nombre de pays, tels que le Japon, Israël, les pays scandinaves ou les États-Unis ont proportionnellement de plus grandes surfaces agricoles traitées et surveillées par des moyens faisant intervenir les phéromones et que la France a, là, un réel retard à rattraper.

Parmi les nombreuses phéromones sexuelles d'insectes, il en est beaucoup, surtout parmi les lépidoptères, dont la structure chimique est constituée d'une longue chaîne aliphatique contenant une ou plusieurs doubles liaisons, conjuguées ou non [1]. Leur synthèse a été effectuée par quasiment toutes les méthodes chimiques connues [2]. Cependant, peu de ces voies peuvent se comparer à la carbocupration des alcynes, par la généralité de son application, la pureté stéréochimique des produits obtenus et la possibilité d'effectuer ces synthèses à l'échelle préparative [3].

Le terme "carbocupration des alcynes" désigne une réaction, découverte en France au laboratoire du Professeur Normant [4], qui emploie les dérivés organo-métalliques du cuivre pour effectuer une *syn* addition à la triple liaison des alcynes.



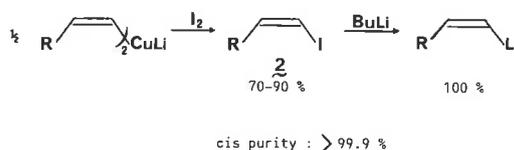
Cette simple réaction conduit à une nouvelle entité organométallique, un alcényl-cuivre **1**, lui-même capable de réagir avec divers électrophiles [5]. En somme, il est possible de placer, de façon parfaitement définie et en une seule opération, quatre substituants différents sur une double liaison, et ce, avec une rapidité d'assemblage inégalée.

Outre les excellents rendements généralement atteints, deux autres avantages font de cette méthode un très puissant outil de synthèse :

- possibilité de travailler à une échelle préparative : de nombreuses phéromones ont ainsi pu être synthétisées sur des quantités de l'ordre de 50-200 g ;
- la pureté stéréochimique des doubles liaisons obtenues est généralement supérieure à 99,9 %.

Ce point est extrêmement important, car il n'existe que très peu de méthodes atteignant ces puretés, et encore moins de méthodes d'intérêt préparatif. La carbocupration est donc particulièrement adaptée aux cas où la phéromone nécessite une pureté extrêmement élevée ; tel est le cas de certaines phéromones dont l'isomère géométrique agit comme inhibiteur de son activité biologique à des doses inférieures à 0,5-0,1 %, ou même moins [6].

Parmi les très nombreux électrophiles qui ont été opposés aux alcényl-cuivres **1** [4], nous retiendrons principalement ceux qui ont été effectivement utilisés pour la synthèse de phéromones. Cependant, nous citerons à part l'iodolyse [7] de ces dérivés, car les composés iodés obtenus **2** sont des intermédiaires extrêmement importants dans certaines synthèses de phéromones, soit en tant qu'électrophiles, soit en tant que nucléophiles sous forme d'organolithiens, après échange en halogène-métal.



SCHEMA 1.

Phéromones monoéthyléniques

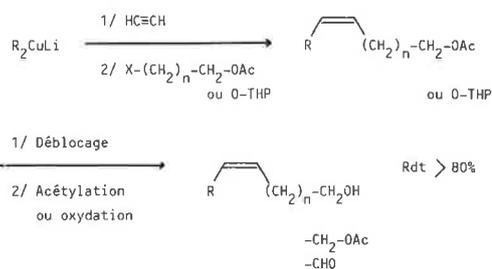
Ces composés monoéthyléniques sont aisément préparés par

addition d'un alkyl cuivre sur l'alcyne nécessaire, suivi d'une réaction de l'alcényl-cuivre intermédiaire avec un électrophile approprié.

Ainsi, l'addition à l'acétylène, suivie d'alkylation, permet l'obtention directe de nombreuses phéromones ou de divers constituants de bouquets phéromonaux.

Le tableau 1 résume les composés préparés selon ce schéma réactionnel. Les rendements sont généralement supérieurs à 80 % et la pureté stéréochimique de la double liaison Z toujours > 99,9 %. Il est intéressant de souligner que le Z-9-DDA 3, constituant majeur de la Cochylys de la vigne *Eupoecilia ambiguella*, se doit d'être pur à plus de 99,5 % afin d'être actif [6a, b].

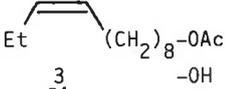
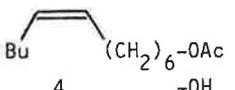
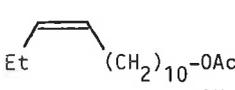
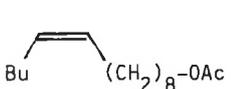
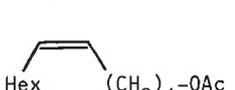
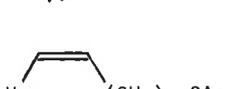
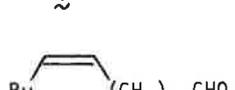
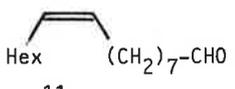
Ce Z-9-DDA a été préparé par 100 g en une seule opération, ce qui montre l'intérêt préparatif de la méthode. Cette phéromone a été, par la suite, analysée et utilisée sur le terrain par l'INRA (Institut National de la Recherche Agronomique) ainsi que par son homologe suisse.



SCHEMA 2.

Le mélange des composés 10 et 11 constitue le bouquet phéromonal de la Noctuelle de la tomate *Heliothis armigera* [11]. Quant aux autres produits 3-9, on les retrouve extrêmement souvent associés à d'autres composés dans les bouquets phéromonaux de lépidoptères [1].

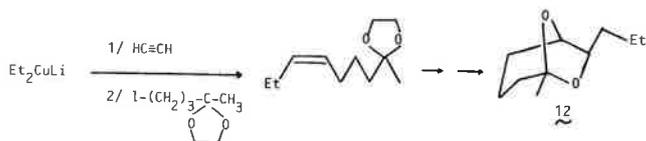
TABLEAU 1.

| Phéromone | Réf. | insecte |
|---|------------------------------|--|
|  3 | Z-9 DDA ^a 8 | Cochylys de la vigne <i>Eupoecilia (Clysis) ambiguella</i> Hb |
|  4 | Z-7 DDA ^a 9 | <i>Trichoplusia ni</i> |
|  5 | Z-11 TDA ^a 9 | <i>Clepsis spectrana</i> <i>Pandemis heparana</i> |
|  6 | Z-9 TDA ^a 9,10 | |
|  7 | Z-7 TDA ^a 9 | <i>Planotortrix excessana</i> |
|  8 | Z-9 HDA ^a 9 | Noctuelle du chou <i>Mamestra brassicae</i> et <i>Mamestra configurate</i> |
|  9 | Z-7 HDA ^a 9 | |
|  10 | 11 | Noctuelle de la tomate <i>Heliothis armigera</i> |
|  11 | 11 | |

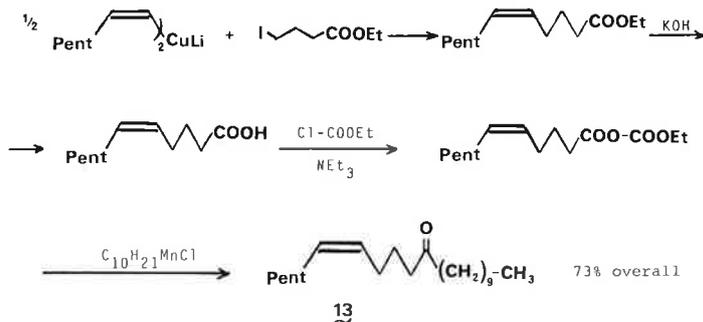
a : composant de nombreux bouquets phéromonaux

Il est important de noter ici un aspect fondamental de la chimie des organocuvivres : leur chimiosélectivité. En effet, lors des réactions d'alkylation, il est souvent fait appel à des halogéno-esters (iodo acétates par exemple) : la fonction ester n'est absolument pas attaquée par les dérivés organo-cuvivres [12], contrairement aux magnésiens ou lithiens.

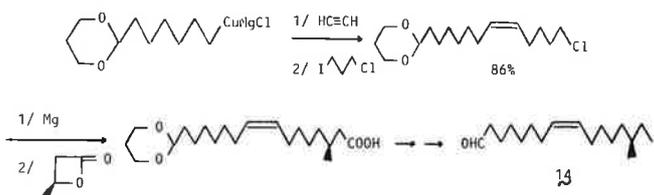
Les composés obtenus selon le schéma 2 peuvent éventuellement être transformés ultérieurement pour accéder à une phéromone donnée. La carbocupration intervient ici comme étape-clé dans une synthèse plus générale. Il en est ainsi de la synthèse de l'exobrévicomine [8] **12**, la phéromone de *Dendroctonus brevicomis*.



La synthèse de la phéromone du ravageur du sapin Douglas *Orgyia pseudotsugata* **13** [8] fait appel à une elongation de la chaîne carbonée obtenue par la chimie des organomanganeux [13]. Ici encore, nous noterons l'inertie totale d'une fonction ester vis-à-vis des organocuvivres.

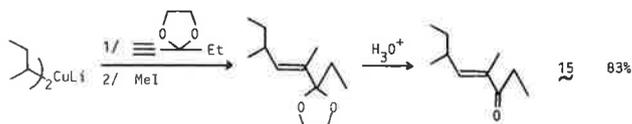


La synthèse du trogoderma **14**, phéromone des espèces *Trogoderma* fait appel, cette fois, à un cuprate fonctionnalisé et à un électrophile bis-fonctionnalisé de façon à introduire deux fonctions de part et d'autre de la double liaison [14].



Nous remarquerons ici un autre exemple de sélectivité fonctionnelle des organocuvivres : seul l'iode est substitué ; le chlore reste intouché.

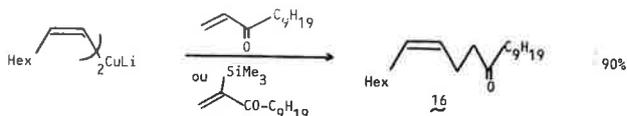
Enfin, la carbocupration peut être effectuée sur un alcyne autre que l'acétylène, tel qu'un acétal propargylique, de façon à obtenir un alcène trisubstitué. Il en est ainsi de la synthèse de la manicone **15**, phéromone d'alarme, trouvée dans les glandes mandibulaires de *Manica mutica* et de *Manica bladleyi* [15].



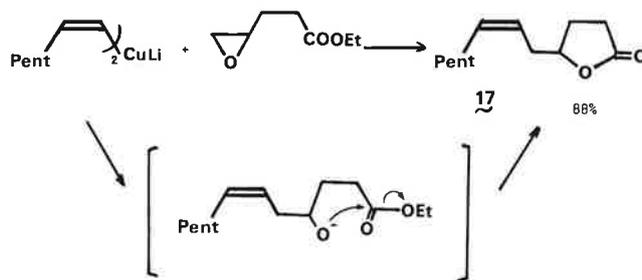
Jusqu'à présent, nous avons vu des exemples de synthèses de phéromones par Alkylation des vinylcuvivres **1** obtenus par carbo-

cupration. Cependant, de nombreux autres électrophiles sont envisageables. Ce fait a été exploité pour la synthèse des composés que nous allons examiner par la suite.

Les dérivés organocuvivres sont justement célèbres pour leur aptitude à réagir en 1-4 sur les énonés (addition conjuguée) [16]. La synthèse de la phéromone du ravageur du pècher, *Carposina niponensis*, **16**, utilise cette réaction [17, 18].

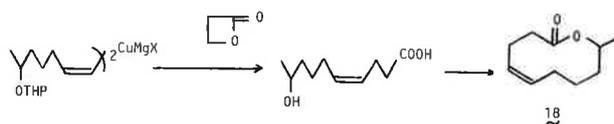


L'ouverture des époxydes est aussi une réaction accélérée par la présence de sels de cuivre [19]. Les cuprates réagissent avec eux très rapidement, et toujours par le côté le moins encombré stériquement. Dans la synthèse de la phéromone mammaire du tarsus *Odocoileus hemionus columbianus* **17**, il est fait appel à un époxyde portant une fonction ester, qui n'est pas attaquée par le cuprate.



L'alcool formé par l'ouverture de l'époxyde attaque à son tour la fonction ester. Ainsi la lactone est obtenue directement.

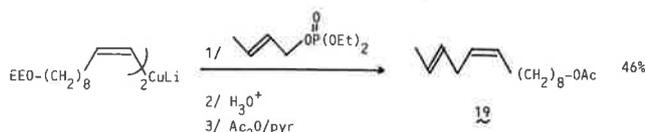
D'autres petits cycles tendus sont facilement ouverts par les organocuvivres. Parmi ceux-ci, les β-lactones [21] ont été largement utilisées pour la synthèse de divers produits naturels, dont le Phoracantholide J **18**, phéromone de *Phoracantha synonyma* [22].



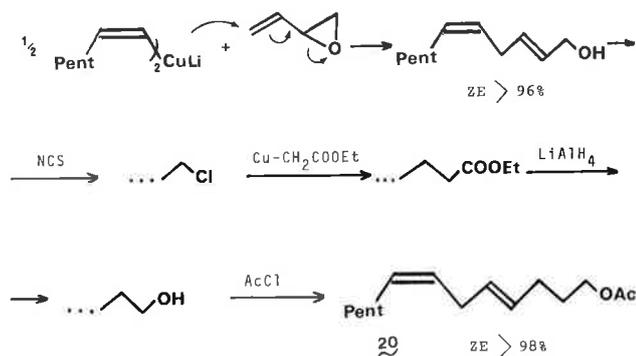
Phéromones polyéthyléniques non conjuguées

Dans le cas de ces phéromones, une au moins des doubles liaisons va être formée par la carbocupration des alcynes. L'apport de l'autre (ou des autres) double liaison peut être effectué par réaction de l'alcényl-cuivre **1** avec un électrophile, lui-même éthylénique.

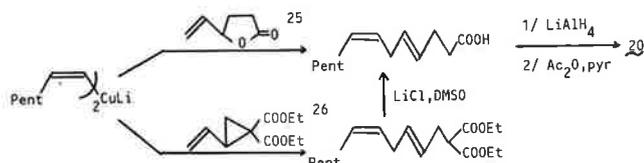
Tel est le cas de la synthèse de la phéromone de la teigne des denrées *Plodia interpunctella* **19** (présente aussi dans le bouquet phéromonal d'autres lépidoptères), où un alcényl-cuivre, lui-même fonctionnel, est couplé avec un dérivé de l'alcool crotylique *trans* [23] :



Dans la phéromone de la Teigne de la pomme de terre *Phthorimæa operculella* **20**, la fonction doit être portée sur l'électrophile lui-même. Trois synthèses, fondées sur la carbocupration, font appel à trois électrophiles différents. Dans la première, le monoépoxyde du butadiène est attaqué en S_N2' par l'alcényl cuprate avec création d'une nouvelle double liaison de configuration *trans* à > 95 %. Une extension ultérieure de la chaîne carbonée conduit à la phéromone avec un rendement global de 61 % [24].

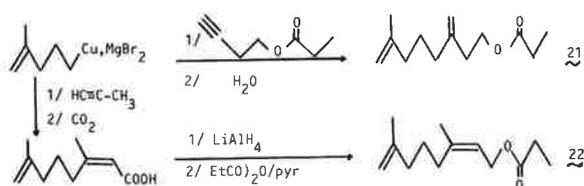


Dans les deux autres approches [25, 26], l'électrophile porte le nombre de carbones nécessaires et seule une transformation fonctionnelle est nécessaire :



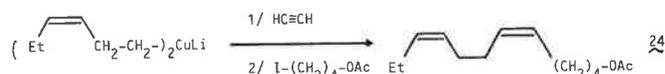
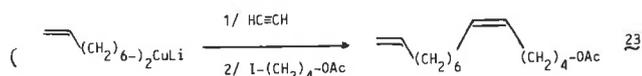
Ici aussi la pureté E de la deuxième double liaison est > 95 % et le rendement global de ces deux autres approches est de l'ordre de 70-75 %.

L'apport de la deuxième double liaison peut aussi être effectuée par le cuprate lui-même. On utilise alors un alkyl-cuivre porteur déjà d'une fonction éthylénique comme dans les exemples suivants de synthèse de deux composants **21** et **22** de la phéromone du Pou de San José *Quadraspidiotus perniciosus* (ravageur du pommier et poirier).



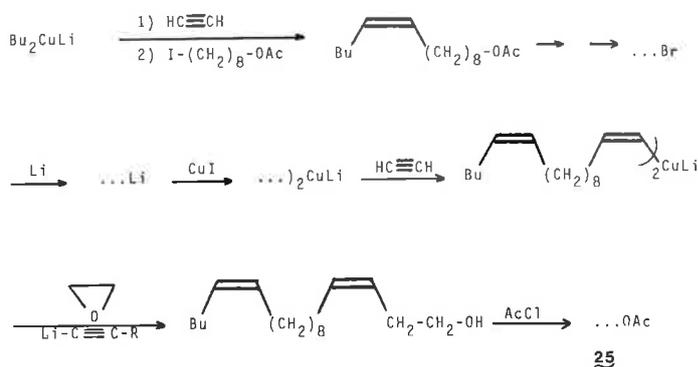
Ici encore, on notera le respect de la fonction ester par l'alcényl-cuivre dans le premier composant **21**. On remarquera aussi, dans le deuxième composant, l'accès aux acides éthyléniques substitués par la carbonatation des alcényl-cuivres obtenus [5]. Cette possibilité de carbonatation sera utilisée également dans d'autres synthèses de phéromones que nous verrons plus loin.

La carbocupration de l'acétylène, suivie d'alkylation, décrite au schéma 2, permet aussi l'introduction de la double liaison par l'alkyl cuprate initial. Ceci est illustré par les synthèses suivantes de la phéromone du Gâte-bois *Cossus cossus* **23** [8] ainsi que par l'analogue de phéromone **24** [28] :



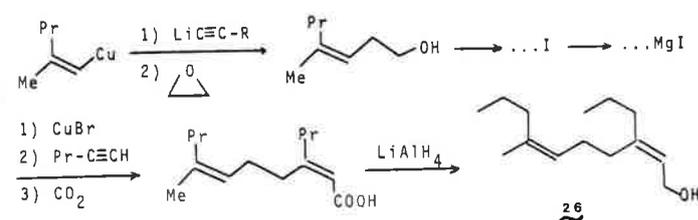
On remarquera que le composé **24** possède deux doubles liaisons Z. Il est donc possible de créer les deux doubles liaisons Z par carbocupration de l'acétylène par une synthèse itérative. Ce type de synthèse a été adopté pour la phéromone de la Sésie du pommier **25** *Synanthedon myopæformis* et de *Synanthedon tenuis*.

Ce dernier présente la particularité d'être sensible à des quantités de 0,5 % d'isomère E en position 3-4 et, donc, nécessite une phéromone particulièrement pure stéréochimiquement [6c,d]. Nous l'avons préparée avec une pureté de 99,8 % selon le schéma suivant [10] :



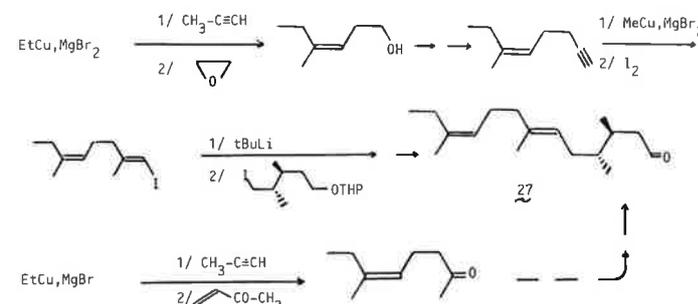
Le rendement global, basé sur l'acétate de l'iodo-octanol est de 31 %.

Une autre synthèse de phéromone, fondée sur le même principe, a été décrite par Helquist *et al.* [29]. Il s'agit du composé **26** qui fut longtemps pris pour la phéromone du Carpocapse des pommes *Laspeyresia pomonella* **26** (rendement global 37 %, pureté stéréochimique > 99,5 %). Il a, depuis, été montré que ce composé **26** est totalement inactif. Interviennent ici, successivement, une ouverture d'époxyde et une carbonatation d'alcényl cuivre.



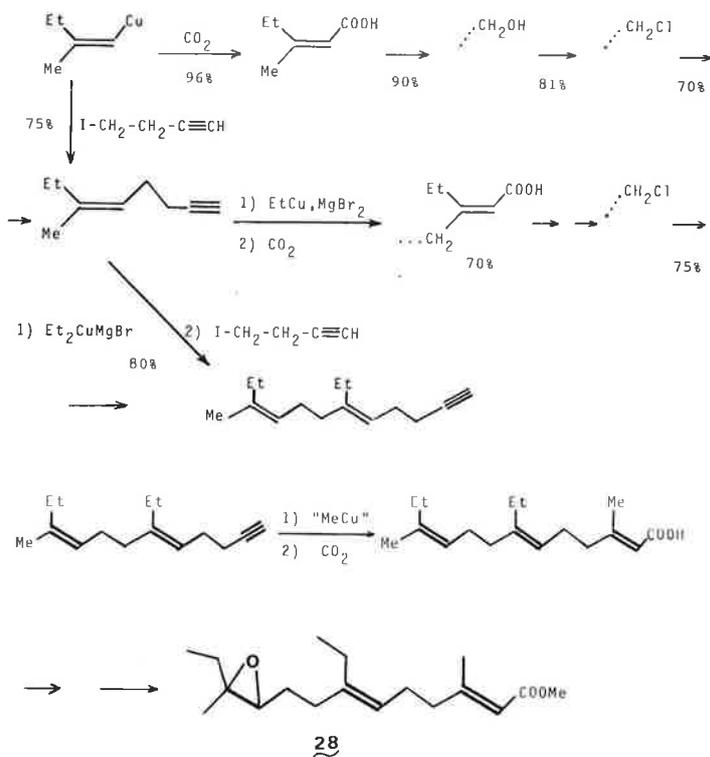
Dans ces deux synthèses, la première double liaison Z, issue de la première carbocupration, est portée par le cuprate qui effectuera la deuxième carbocupration. On peut envisager d'autres synthèses itératives où la première double liaison, créée par carbocupration, se retrouve sur l'alcène nécessaire à la deuxième carbocupration. Ce type de synthèse est montré ci-dessous.

Le pharanal **27**, phéromone de piste de la fourmi *Monomorium pharaonis* a été synthétisé deux fois, par des approches similaires et toutes deux faisant appel à la carbocupration [30, 31] :



Il est à noter que la deuxième carbocupration est effectuée avec le méthyl-cuivre, particulièrement peu réactif et généralement peu employé pour l'addition aux alcynes non fonctionnels [5]. Dans le cas présent il a été utilisé en large excès, ce qui explique que l'alcényl cuivre intermédiaire ait été iodolysé, plutôt qu'alkylé.

La synthèse de la Juvenilhormone de *Hyalophora cecropia* **28** fait appel à trois carbocuprations successives et a été synthétisée deux fois par des approches similaires, d'abord par Normant *et al.* [32], puis par Vermeer *et al.* [33].



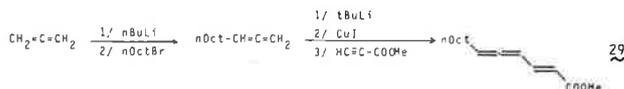
Une troisième synthèse de la Juvenilhormone décrite par Henrick *et al.* [34] utilise aussi la carbocupration, mais uniquement pour la dernière étape de la synthèse.

Phéromones diéniques conjuguées (et énynes)

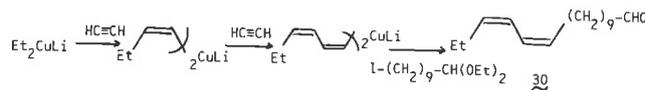
L'importance des phéromones possédant un motif diénique conjugué est surtout due aux dégâts causés par les lépidoptères sensibles à ces substances [1]. On y retrouve les principaux ravageurs des plantations de cotons, des vergers de pommiers ou des vignobles. La lutte biologique contre ces insectes est donc d'une importance économique capitale.

La synthèse de ces composés diéniques a été abordée de plusieurs façons. Parmi celles faisant appel à la carbocupration, il existe quatre approches différentes que je ne décrirai pas par ordre chronologique.

On peut envisager l'addition d'un cuprate éthylénique à un alcyne approprié [35]. C'est ainsi que Michelot et Linstrumelle ont effectué la synthèse la plus courte et la plus efficace de la Bruche du haricot *Acanthoscelides oblectus* **29** [36].

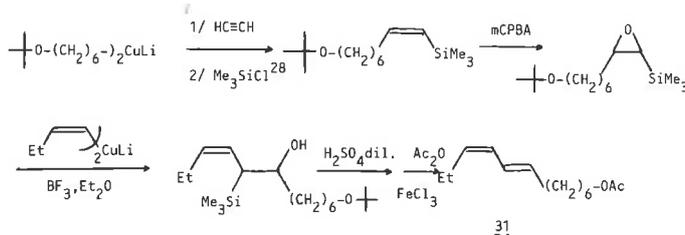


Le cuprate éthylénique peut lui-même être issu d'une première carbocupration à l'acétylène [37] comme cela a été décrit par Taylor *et al.* pour la phéromone de la Pyrale de l'orange navel *Amyelois transitella* **30** [38].



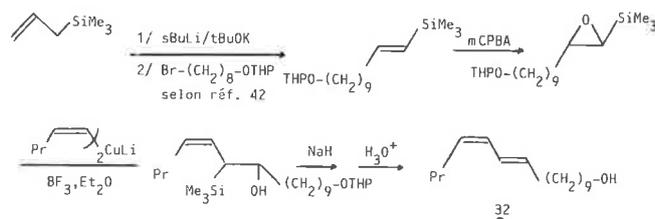
Bien que de 33 %, le rendement global de cette synthèse est un des plus élevés, à cause de la construction extrêmement simplifiée du système diénique Z,Z et de la très grande pureté stéréochimique atteinte (> 99 %).

Une approche synthétique différente consiste à créer la double liaison E à un stade ultérieur de la synthèse. Le précurseur de cette double liaison E sera un époxy-silane, selon une stratégie décrite initialement par Hudrlík pour les composés monoéthyléniques [39]. L'intérêt de cette voie est de pouvoir obtenir, à volonté, à partir d'un intermédiaire commun, une oléfine E ou Z, dans notre cas un système diénique Z, E ou Z, Z, c'est-à-dire la phéromone désirée et un de ses isomères géométriques, bien utile pour les études biologiques. La synthèse de l'Eudémone **31**, phéromone de l'Eudénis de la vigne *Lobesia botrana* [40], est un exemple d'utilisation d'un époxy-silane *cis* :

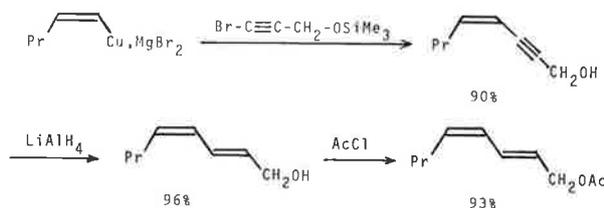


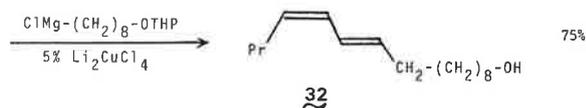
L'ouverture de l'époxy-silane par le dialcényl-cuprate n'a lieu qu'avec l'assistance électrophile de BF₃ [41]. Cette ouverture, purement *anti*, se fait uniquement par attaque du carbone portant le groupe Me₃Si, pour conduire à un alcool β-silylé. L'élimination *anti* en milieu acide permet d'obtenir la double liaison E, c'est-à-dire de géométrie inverse du vinyl-silane précurseur. L'élimination purement *syn* est possible, en milieu basique cette fois, et conduit à la double liaison de même géométrie que le vinyl-silane précurseur.

Ceci est illustré par la synthèse du bombykol **32**, phéromone du ver à soie *Bombyx mori* [40] :



Une troisième approche de ces systèmes diéniques, la plus ancienne chronologiquement, consiste à réduire une triple liaison en double liaison E. Les alcényl-cuivres, issus de la carbocupration, sont aisément couplés avec les halogéno-alcynes pour conduire à des énynes conjugués Z. Ici, encore, c'est la synthèse du bombykol **32** qui illustre cette approche [43] :



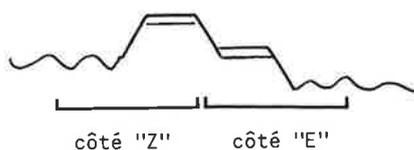


Malheureusement, la dernière étape n'est pas univoque, de sorte que le bombykol ainsi obtenu a une pureté de 90 % (rendement global 60 %).

La quatrième approche, conceptuellement la plus simple, consiste à coupler deux entités vinyliques, l'une E, l'autre Z.

Le Z alcényl cuprate, obtenu par carbocupration de l'acétylène, sera donc couplé à un dérivé halogéné éthylénique de configuration E, de préférence un dérivé iodé, plus réactif. Cependant, ce couplage ne va pas de soi, et la mise en œuvre de cette stratégie a nécessité le recours à d'autres métaux, en particulier à des quantités catalytiques de palladium zéro [44].

Selon que la fonction terminale de la phéromone est du "côté Z" ou du "côté E" du système diénique conjugué :



on utilisera un Z alcényl cuprate ω fonctionnel [45] et un iodoalcène non fonctionnel ou vice versa.

Nous avons ainsi synthétisé de nombreuses phéromones possédant la fonction du "côté Z" selon le schéma réactionnel suivant :

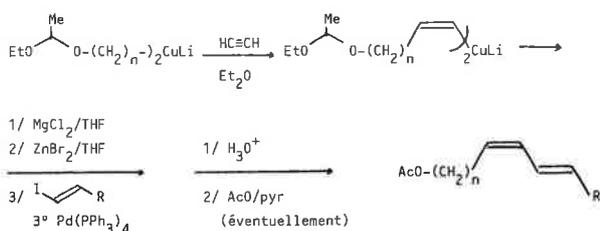
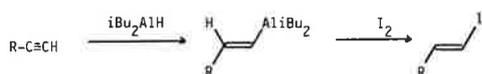


SCHÉMA 3.

Il en est ainsi de la phéromone de la Noctuelle du coton égyptien *Spodoptera littoralis* **33**, exemple type de composé diénique E, Z et très fréquemment synthétisée par ailleurs. Notre méthode permet de la préparer avec un bon rendement global (60 %) et une excellente pureté stéréochimique (> 99 %) [46]. La phéromone de *Malacosoma disstria* **34**, ravageur des arbres fruitiers, a aussi été préparée de la même façon [46].



Les iodo-alcènes E nécessaires à ces synthèses ont, pour leur part, été préparés par hydroaluminatation des alcynes correspondants, suivie d'iodolyse de l'alcénylalane obtenu [47].

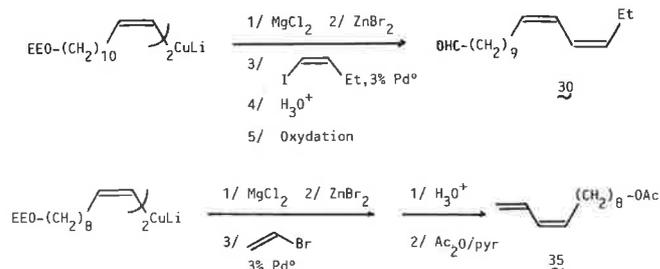


Les rendements sont généralement bons (60-80 %) et les puretés stéréochimiques toujours très élevées (> 99,5 %).

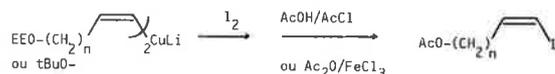
Cette méthode offre l'avantage majeur d'être accessible à

l'échelle préparative (0,5-2 moles) et surtout d'être peu coûteuse, comparée aux autres méthodes d'obtention de ces composés iodés.

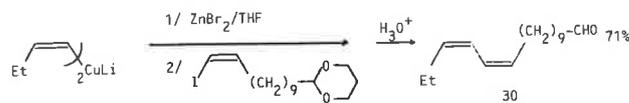
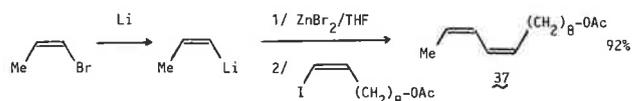
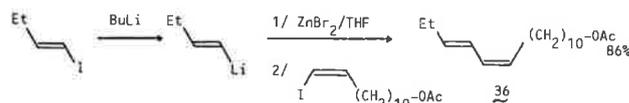
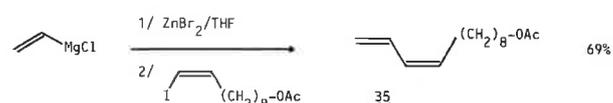
D'autres phéromones ont encore été préparées selon le schéma 3, telles que celle de la Pyrale de l'orange navel *Amyelois transitella* **30** [46] ou celle de *Diparopsis castanea* **35** [48], autre ravageur du coton :



Une variante de ces synthèses consiste à préparer une grande quantité de Z alcényl cuprate fonctionnel, à l'iodolysier [45] et à conserver le dérivé iodo-vinyle fonctionnel au réfrigérateur pour toutes les utilisations ultérieures.

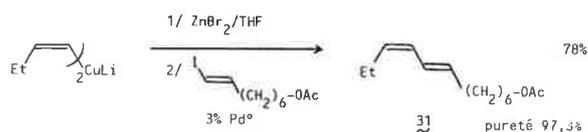


Il suffit ensuite de coupler entre elles les deux entités éthyléniques nécessaires, comme nous l'avons fait pour les synthèses de phéromones de *Diparopsis castanea* **35** [46], ou du composant supposé du bouquet phéromonal de la chenille processionnaire du chêne *Thaumetopæa processionea* **36** [26], ou encore pour la pseudophéromone **37** [46] utilisée à des fins comparatives à l'INRA, enfin pour une approche inverse à la phéromone de la Pyrale de l'orange navel *Amyelois transitella* **30** [46].



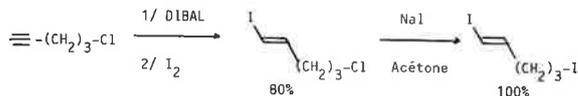
Lorsque la fonction se trouve du "côté E" du système diénique, il est indispensable de préparer un dérivé iodo-vinyle E fonctionnel. Malheureusement, la méthode de choix utilisée précédemment, l'hydroaluminatation suivie d'iodolyse, n'est pas aussi efficace lorsque l'alcyne précurseur est lui-même fonctionnalisé par une fonction oxygénée. Ainsi, l'acétate de l'iodo-octénoïl n'a été obtenu qu'avec un faible rendement (18 %) et une pureté médiocre (94,5 %). Cependant, notre réaction de couplage est

toujours aussi efficace, même avec les iodo-alcènes fonctionnels, comme le montre notre synthèse de l'Eudémone **31**, la phéromone de l'Eudémis de la vigne *Lobesia botrana* [46] :

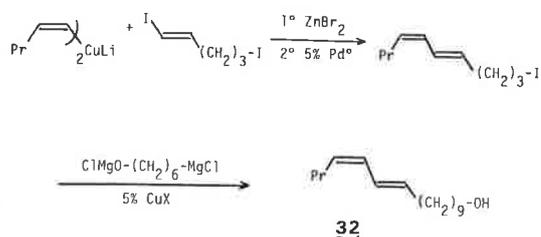


La phéromone est obtenue avec un très bon rendement et une pureté stéréochimique accrue par rapport à l'iodo-alcène fonctionnel (94,5 %) de départ. Ceci est une constatation générale, les halogéno-alcènes E réagissent beaucoup plus vite que leur homologue de configuration Z [44, 49].

En ce qui concerne le bombykol **32**, la phéromone du ver à soie *Bombyx mori*, nous avons légèrement modifié notre stratégie afin de pallier le mauvais rendement d'obtention des iodo-alcènes E fonctionnels. L'hydroalumination des alcynes fonctionnels s'effectue parfaitement si cette fonction n'est pas oxygénée. Ainsi, le chloro-pentyne donne aisément accès au chloro-iodo-pentène, qui lui-même est transformé en diiodo-pentène [44, 46, 50] :



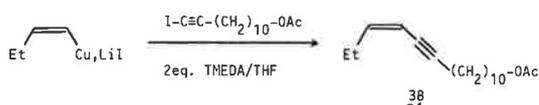
Le couplage avec le Z alcényl-cuprate, en présence de quantité catalytique de palladium, est ensuite parfaitement sélectif, l'iode porté par le carbone sp³ n'étant absolument pas substitué [44]. Il suffit ensuite d'effectuer une élongation de la chaîne carbonée pour obtenir la phéromone désirée, le bombykol **32** [46] :



Le bombykol est ainsi obtenu avec un rendement global de 76 % et une pureté stéréochimique de 99,8 %.

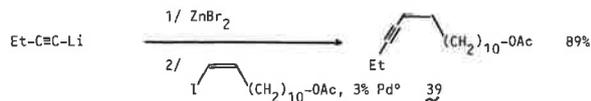
Cette approche aux phéromones possédant la fonction du "côté E" est, bien entendu, valable pour d'autres phéromones que le bombykol, bien que nous n'en ayons pas effectué la synthèse.

Avant de clore cette mise au point, je voudrais signaler encore que certaines phéromones possèdent un système ényne conjugué, de stéréochimie Z, et, de ce fait, accessible par la carbocouplage. Le couplage entre les alcényl-cuivres **1** et les halogéno-alcynes s'effectue tout seul, sans l'apport d'autres métaux [43]. Nous avons ainsi synthétisé, sur une échelle de 75 g, la phéromone de la Processionnaire du pin *Thaumetopoea pityocampa* **38** avec un rendement de 76 % et une pureté stéréochimique de 99,5 % [52] :



L'isomère inversé de cette phéromone est soupçonné être la phéromone de la chenille processionnaire du chêne *Thaumetopoea*

processionnea **39** [53]. Nous l'avons récemment préparé en utilisant un dérivé iodo-vinyle fonctionnel que l'on a couplé au butynyl-zinc selon [26] :



Les synthèses de phéromones décrites dans cette mise au point démontrent amplement, je pense, le potentiel synthétique de la carbocouplage des alcynes. Cette méthode générale d'accès aux alcènes a déjà permis la synthèse de nombreux autres produits naturels et sera certainement encore utilisée dans le futur pour préparer d'autres phéromones.

Références

- [1] (a) Jacobson (M.), *Insect Sex Pheromones*, Academic Press, New York, **1972**.
(b) Brand (J.M.), Young (J.C.), Silverstein (R.M.), *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, vol. 37, p. 1-90, Springer Verlag, Wien, **1979** ;
(c) Baker (R.), Evans (D.A.), *A specialist periodical report : Aliphatic and related natural products chemistry*, vol. 1 p. 102-127, The Chemical Society, London, **1979** ;
(d) Masson (C.), Bossut (R.), *La Recherche*, **1981**, *12*, 406.
- [2] (a) Henrick (C.A.), *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 1845.
(b) Rossi (R.), *Synthesis*, **1977**, 817 et **1978**, 413 ;
(c) Bestmann (H.J.), Vostrowski (O.), *Chem. Phys. Lipids*, **1979**, *24*, 335 ;
(d) Mori (K.), *In : The Synthesis of Insect Pheromones in The Total Synthesis of Natural Products*, J. Apsimon Ed., Wiley, New York, **1981**.
- [3] Alexakis (A.), *Les Colloques de l'INRA*, vol. 7, INRA Publications, p. 33-41, **1982**.
- [4] Normant (J.F.), Bourgain (M.), *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 2583.
- [5] Pour une revue exhaustive sur l'addition d'organométalliques, et en particulier des organocuvivres aux alcynes, voir : J.F. Normant, A. Alexakis, *Synthesis*, **1981**, 841.
- [6] (a) Saglio (P.), Descoins (C.), Gallois (M.), Lettere (M.), Jaouen (D.), Mercier (J.), *Ann. Zool. Ecol. Anim.*, **1977**, *9*, 553 ;
(b) Arn (H.), Rauschers (S.), Buser (R.H.), Roelofs (W.L.), *Z. Naturforsch.*, **1976**, *C 31*, 449 ;
(c) Tamaki (Y.), Yushima (T.), Oda (M.), Kida (K.), Yabuki (T.), Tumlinson (J.H.), *Jpn Assoc. Plant. Protection*, **1977** ;
(d) Uchida (M.), Nakagawa (K.), Mori (K.), *Agric. Biol. Chem.*, **1979**, *43*, 1919.
- [7] Alexakis (A.), Cahiez (G.), Normant (J.F.), *Organic Synth.*, **1984**, *62*, 1.
- [8] Cahiez (G.), Alexakis (A.), Normant (J.F.), *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 1433.
- [9] Bensoam (J.), *Compte rendu du Colloque "Les phéromones sexuelles"*, Colmar, 25-27 nov. **1980**, p. 49-58.
- [10] Gardette (M.), Alexakis (A.), Normant (J.F.), *J. Chem. Ecol.*, **1983**, *9*, 225.
- [11] Liu Lin-Yu, Lin Guo-Qiang, Wang Xian-Qing, Guo Guang-Zhong, *Acta Chem. Sinica*, **1985**, *43*, 400 ; *Chem. Abstr.*, **1985**, *103*, 215-029 x.
- [12] (a) Normant (J.F.), *Synthesis*, **1972**, 63 ;
(b) Posner (G.H.), *Org. React*, **1975**, 253 ;
(c) House (H.O.), Lee (T.V.), *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 4369.
- [13] (a) Cahiez (G.), Alexakis (A.), Normant (J.F.), *Synth. Comm.*, **1979**, *9*, 639 ;
(b) Friour (G.), Alexakis (A.), Cahiez (G.), Normant (J.F.), *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 683.

- [14] Sato (T.), Naruse K., Fujisawa (T.), *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 3587.
- [15] Alexakis (A.), Commercon (A.), Coulentianos (C.), Normant (J.F.), *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 715.
- [16] Posner (G.H.), *Org. React.*, **1972**, *19*, 1.
- [17] Brevet japonais : Jpn Kokai Tokkyo Koho JP 81, 118, 036 16.9.1981, *Chem. Abstr.*, **1982**, *96*, 68.339 e.
- [18] Sviridov (A.F.), Ermolenko (M.S.), Yashunsky (D.V.), Kochetkov (N.K.), *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 4359.
- [19] (a) Rao (A.S.), Paknikar (S.K.), Kirtane (J.G.), *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 2323 ;
(b) Erdik (E.), *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 641.
- [20] Alexakis (A.), Cahiez (G.), Normant (J.F.), *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 1961.
- [21] Normant (J.), Alexakis (A.), Cahiez (G.), *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 935.
- [22] Fujisawa (T.), Sato (T.), *J. Synth. Org. Chem.*, **1982**, *40*, 618.
- [23] Gardette (M.), Thèse de Docteur-Ingénieur, p. 83, Université Pierre et Marie Curie (Paris VI), Paris, 29 novembre **1983**.
- [24] Alexakis (A.), Cahiez (G.), Normant (J.F.), *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 2027.
- [25] Fujisawa (T.), Sato (T.), Kawashima (M.), Naruse (K.), Tamai (K.), *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 3583.
- [26] Alexakis (A.), Résultats non publiés.
- [27] Anderson (R.J.), Chinn (H.R.), Gill (K.), Henrick (C.A.), *J. Chem. Ecol.*, **1979**, *5*, 919.
- [28] Alexakis (A.), Cahiez (G.), Normant (J.F.), *Synthesis*, **1979**, 826.
- [29] Marfat (A.), McGuirk (P.R.), Helquist (P.), *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 1345.
- [30] Baker (R.), Billington (D.C.), Ekanayake (N.), *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1981**, 1234 ; et *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1983**, 1387.
- [31] Knight (D.W.), Ojhara (B.), *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1983**, 955.
- [32] Chuit (C.), Cahiez (G.), Normant (J.F.), Villieras (J.), *Tetrahedron*, **1976**, *32*, 1675.
- [33] Kleijn (H.), Westmijze (H.), Vermeer (P.), *Res. trav. Chim. Pays-Bas*, **1981**, *100*, 249.
- [34] Anderson (R.J.), Corbin (V.L.), Cotterrell (G.), Cox (G.R.), Henrick (A.), Schaub (F.), Siddall (J.B.), *J. Amer. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 1197.
- [35] Normant (J.F.), Alexakis (A.), *Modern Synthetic Methods*, vol. 3, p. 139, (R. Scheffold, Ed.), Salle + Sauerlander 5527, John Wiley, Chichester, 1983.
- [36] Michelot (D.), Linstrumelle (G.), *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 275.
- [37] Alexakis (A.), Normant (J.F.), *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 5151.
- [38] Furber (M.), Taylor (R.J.K.), Burford (S.C.), *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 3285.
- [39] (a) Hudrlik (P.F.), Peterson (D.), Rona (R.J.), *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 2263 ;
(b) Hudrlik (P.F.), Schwartz (R.H.), Hogan (J.C.), *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 155.
- [40] Alexakis (A.), Jachiet (D.), résultats non publiés.
- [41] (a) Ghribi (A.), Alexakis (A.), Normant (J.F.), *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 3075.
(b) Alexakis (A.), Jachiet (D.), Normant (J.F.), *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 5067.
- [42] Chan (T.H.), Koumaglo (K.), *J. Organomet. Chem.*, **1985**, *285*, 109.
- [43] (a) Normant (J.F.), Commercon (A.), Villieras (J.), *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 1465 ;
(b) Commercon (A.), Normant (J.F.), Villieras (J.), *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 1215.
- [44] Jabri (N.), Alexakis (A.), Normant (J.F.), *Bull. Soc. Chim. France*, **1983**, 321.
- [45] Gardette (M.), Alexakis (A.), Normant (J.F.), *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 5155 ; et *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 5887.
- [46] Gardette (M.), Jabri (N.), Alexakis (A.), Normant (J.F.), *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 2741.
- [47] (a) Wilke (G.), Muller (H.), *Liebigs Ann. Chem.*, **1958**, *618*, 267.
(b) Zweifel (G.), Whitney (C.C.), *J. Amer. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 2753.
- [48] Jabri (N.), Thèse de Doctorat d'Etat, Université Pierre et Marie Curie (Paris VI), Paris, 26 juin **1984**.
- [49] Rossi (R.), Carpita (A.), *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 2529.
- [50] Harre (M.), Raddatz (P.), Walenta (R.), Winterfeld (E.), *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, *21*, 480.
- [51] Cahiez (G.), Alexakis (A.), Normant (J.F.), *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 3013.
- [52] Gardette (M.), Alexakis (A.), Normant (J.F.), *J. Chem. Ecol.*, **1983**, *9*, 219.
- [53] Descoins (C.), communication personnelle.