



HAL
open science

Approche Générale, Efficace et Sélective de Produits Naturels Possédant le Squelette Bicyclo[5.3.0]décane : Synthèse d'Azulènes et de Guaianolides

Sébastien Carret

► **To cite this version:**

Sébastien Carret. Approche Générale, Efficace et Sélective de Produits Naturels Possédant le Squelette Bicyclo[5.3.0]décane : Synthèse d'Azulènes et de Guaianolides. Chimie. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2005. Français. NNT: . tel-00405746

HAL Id: tel-00405746

<https://theses.hal.science/tel-00405746>

Submitted on 21 Jul 2009

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

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

Université Joseph Fourier – GRENOBLE 1

THESE

présentée et soutenue publiquement par

Sébastien CARRET

pour obtenir le titre de
**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
GRENOBLE 1**

Arrêtés ministériels du 5 juillet 1984 et du 30 mars 1992

Spécialité Chimie Organique

Approche Générale, Efficace et Sélective de Produits
Naturels Possédant le Squelette Bicyclo[5.3.0]décane :
Synthèse d'Azulènes et de Guaianolides

Soutenue le 16 décembre 2005 devant la commission d'examen composée de :

Dr. Hugues DRIGUEZ	(président)
Pr. Alexandre ALEXAKIS	(rapporteur)
Pr. Denis SINOU	(rapporteur)
Pr. Jean-Pierre DEPRES	(directeur de thèse)
Dr. Andrew E. GREENE	

Thèse préparée au sein du L.E.D.S.S.
(Laboratoire d'Etudes Dynamiques et Structurales de la Sélectivité)

Remerciements

Je tiens à remercier chaleureusement, et en premier lieu, les rapporteurs de cette thèse ainsi que le président de jury pour avoir accepté de juger ce travail : le Pr. Alexandre Alexakis, le Dr. Hugues Driguez et le Pr. Denis Sinou.

Pendant ces quatre années d'études à Grenoble, le LEDSS (Laboratoire d'Etudes Dynamiques et Structurales de la Sélectivité) a été un peu comme ma deuxième maison ou plutôt... une vraie auberge espagnole!

Je remercierai donc tout d'abord le responsable de cette formidable aventure, le Pr. Jean-Pierre Deprés, pour m'avoir accepté en tant qu'étudiant en DEA puis soutenu pendant les trois années de ce laborieux séjour. Il a su me transmettre son goût pour la recherche et a toujours su me conseiller, me guider lorsque les résultats souhaités n'étaient pas au rendez-vous. Bien entendu, je continuerai à garder en mémoire et à tenter d'appliquer son conseil le plus précieux : "Qui va lentement, va vite". Au-delà des spécialités chimiques, il a également su me faire partager le goût du terroir local avec le fameux pot-au-feu et essayé de me transmettre celui de l'effort sportif. Je dis bien "essayé", car son rythme en ski de fond est pour le moins surprenant (une première ascension du Charmant-Som pour se chauffer, une deuxième pour s'amuser).

Je tiens ensuite à remercier tout particulièrement le propriétaire (américain) des lieux, le Dr. Andrew Greene pour m'avoir accueilli, dès le DEA, et ce contre un loyer vraiment modique. Je le remercie plus sérieusement pour m'avoir soutenu lors de l'élaboration des dossiers de demande de bourse post-doctorale, pour ses nombreuses corrections (malheureusement, l'anglais périgourdin n'est pas encore international) et pour sa grande disponibilité.

Je remercie également tous mes "colocataires" du laboratoire. Tout d'abord, les anciens: Amaury (l'Ecossais), Karima (l'Algérienne), Christophe et Audrey (les Suisses) et Yoann (le Marseillais), ainsi que les post-docs, Regan (le Néo-Zélandais), Arturo (le Canadien), Wei (le Chinois) et Katarina (la Slovaque) .

Je garderai un souvenir impérissable de ceux qui m'ont supporté pendant plusieurs années et qui ont souvent participé aux séminaires du jeudi soir ou toujours répondu présents pour les grandes occasions. Chacun d'entre eux, au fil des ans, a su transmettre aux autres sa spécialité nationale: la jacqueline de José, alias Amaël, restera dans les annales; le thé mousseux à vertu digestive de Thomas est en passe de devenir une tradition; les suggestions de Julien le stuffeur ont permis de maintenir l'appartement à la pointe de la technologie; Mauro (la Brésilienne) nous aura fait découvrir le monde merveilleux de la kaïpiriña.

Un grand merci également aux voisins du LEDSS2 : Fabrice, Régis, Olaf, Fabien, Stéphane, Stéphanie qui ne se sont jamais plaints du bruit, mais ont plutôt eu tendance à venir en faire avec nous. Sans oublier les voisins de palier: Solange, Eliane, Jeff, Marie, Philippe et Alice.

Enfin, pour terminer je voudrais remercier tout particulièrement ma professeur de français particulière pour m'avoir soutenu pendant ces trois années difficiles et pour avoir relu avec attention ce manuscrit.

C'est évidemment avec beaucoup de joie que je termine cette thèse mais aussi avec un peu de tristesse que j'abandonne l'ambiance chaleureuse et dynamique de ce laboratoire. Le périple n'est cependant pas encore terminé car me voilà reparti vers une nouvelle aventure: l'auberge ..."canadienne" cette fois-ci!

Bonne continuation à la Easy Team!

Table des matières

ABRÉVIATIONS	1
INTRODUCTION GÉNÉRALE	3
CHAPITRE I LES AZULÈNES	17
I. LES AZULÈNES DANS LA LITTÉRATURE.....	17
<i>I.A. Les anciennes méthodes (découverte-1976).</i>	18
I.A.1. Synthèse par déshydrogénation.....	18
I.A.2. Synthèse de Hafner (1955).....	21
I.A.3. Synthèse de Nozoe et Takase par cycloaddition [8+2] (1964)	23
I.A.4. Synthèse de Scott (1973).....	25
I.A.5. Synthèse de Houk par cycloaddition [6+4] (1976)	27
<i>I.B. Les méthodes récentes (1989-2004).</i>	30
I.B.1. Synthèse de Danheiser [3+2] (1989).....	31
I.B.2. Synthèse de Morita (1992)	32
I.B.3. Synthèse de Brown par cycloaddition [4+2] (1998)	33
I.B.4. Synthèse de Danheiser, optimisation de Scott (2001).....	34
I.B.5. Synthèse à partir des ylures de Ramirez (2004).....	36
II. RÉSULTATS ET DISCUSSIONS.	41
<i>II.A. Etat des lieux.</i>	42
II.A.1. La cycloaddition [2+2] du dichlorocétène.....	43
II.A.2. Les azulènes naturels.	45
II.A.3. Aromatisation directe.....	47
<i>II.B. Synthèse d'azulènes polysubstitués (1, 4 et 7).</i>	49
II.B.1. Cycloheptatriènes.....	49
II.B.2. Azulènes chlorés.	50
<i>II.B.2.a.</i> Elimination du groupement hydroxyle et aromatisation.....	51
<i>II.B.2.b.</i> Addition conjuguée 1-6.....	54
<i>II.B.2.c.</i> Restauration de la triénone.	58
<i>II.B.2.d.</i> Applications.	62
II.B.3. Azulènes naturels.	64

<i>II.B.3.a. Réactions d'échange : Cl→Me.</i>	64
□ Méthode par échange Chlore-Lithium.	64
□ Conditions de Stille.	65
□ Conditions de Suzuki.	68
<i>II.B.3.b. Couplage sur des chloroazulènes : Cl→H.</i>	69
II.B.4. Applications synthétiques.	72
<i>II.C. Synthèse des azulènes polysubstitués (positions 2 et 3).</i>	73
II.C.1. Substitution en position 2.....	73
II.C.2. Substitution en position 3.....	74
<i>II.D. Les azaazulènes.</i>	76
<i>II.E. Aromatisation directe.</i>	79
CHAPITRE II SYNTHÈSE DE GUAIANOLIDES	89
I. BIBLIOGRAPHIE	89
<i>I.A. Synthèse de la geigérine.</i>	91
<i>I.B. Nouvelle approche de la geigérine (racémique).</i>	93
<i>I.C. Synthèse de la (+)-cladantholide</i>	96
<i>I.D. Retour aux guaianolides 8-12 : la (±)-6-déoxygeigérine.</i>	97
II. RÉSULTATS ET DISCUSSION.....	103
<i>II.A. Synthèse de la (±)-6-déoxygeigérine.</i>	105
<i>II.B. Synthèse de la (±)-geigérine et approche des guaianolides 6-12.</i>	109
CHAPITRE III CONCLUSION ET PERSPECTIVES	121
I. CONCLUSION.....	121
II. PERSPECTIVES.....	126
CHAPITRE IV PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	133
ANNEXES.....	187

Abréviations

Ac :	acétyle
Add. :	addition
APTS :	acide <i>p</i> -toluène sulfonique
Bu :	butyle
BV :	orbitale moléculaire la plus basse vacante
cat. :	catalytique
CCM :	chromatographie sur couche mince
coll. :	collaborateurs
d :	doublet
DCI :	désorption par ionisation chimique
DDQ :	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DMDO :	diméthyl dioxirane
DMF :	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMPU :	1,3-diméthyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(<i>IH</i>)-pyrimidinone
DMSO :	diméthylsulfoxyde
DMS :	sulfure de diméthyle
dpdb :	2-dicyclohexylphosphino-2'-6'-dimethoxybiphenyle
DTBMP :	1,5-di- <i>tert</i> -butyl-3-méthylpyridine
EI :	impact électronique
Et :	éthyle
eq. :	équivalent
GC :	chromatographie en phase gazeuse
h :	heure
hept :	heptuplet
Hz :	hertz
HMPA :	hexaméthylphosphoramide
HO :	orbitale moléculaire la plus haute occupée
<i>i</i> Pr :	<i>iso</i> -propyle
IR :	infrarouge
IBX :	acide <i>o</i> -iodoxybenzoïque
K-sélectride	potassium tri- <i>sec</i> -butylbrohydride
LAH :	aluminohydruure de lithium
LDA :	lithium di- <i>iso</i> -propyl amine
LDMAN :	lithium <i>N,N</i> -(diméthylamino)-1-naphthalenide
Litt. :	littérature
m :	multiplet ou massif
M :	molarité
<i>m</i> -CPBA :	acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
Me :	méthyle
min :	minute
mp :	point de fusion
MPO :	4-méthoxy-pyridine- <i>N</i> -oxyde
MS :	spectroscopie de masse
MSH :	<i>o</i> -mésitylènesulfonylhydroxylamine
NMO :	monohydrate de <i>N</i> -méthylmorpholine <i>N</i> -oxyde
NMR (ou RMN) :	résonance magnétique nucléaire
nOe :	effet nucléaire Overhauser

Ph :	phényle
PMHS :	polyméthylhydrosiloxane
ppm :	partie par million
q :	quadruplet
quant. :	quantitatif
Rdt :	rendement
s :	singulet
STL :	sesquiterpène lactone
t :	triplet
t.a. :	température ambiante
TBAF :	fluorure de tetrabutylammonium
TBS (ou TBDMS) :	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TES :	triéthylsilyle
Temp. :	température
Tf :	triflate
TFDO	méthyltrifluorométhyl-dioxirane
THF :	tetrahydrofurane
THP :	tetrahydropyranyle
TMS :	triméthylsilyle
Δ :	chauffage
δ :	déplacement chimique

Introduction générale

La synthèse totale de produits naturels a pour objectif la fabrication voire la production de composés souvent biologiquement actifs mais vise également de plus en plus à éviter la destruction d'une grande quantité de biomasse pour l'obtention de quelques milligrammes de produit. Elle permet également l'accès de façon souple à des analogues potentiellement plus actifs qui seront ensuite testés et étudiés dans le cadre de relation structure-activité biologique. Cependant, la synthèse totale de produits naturels se heurte souvent à de nombreux problèmes tels que la stéréosélectivité, la chimiosélectivité, la régiosélectivité, ainsi qu'à des rendements de réactions faibles, sans oublier le nombre élevé d'étapes qui peut rendre la synthèse non exploitable pour des raisons financières. Nous pouvons donc dire que la synthèse totale ne se résume pas seulement à l'enchaînement de différentes réactions chimiques déjà décrites et puisées dans la littérature mais surtout à l'élaboration de nouvelles réactions efficaces, simples à mettre en œuvre par la mise au point de nouvelles stratégies de synthèse. Ainsi, l'augmentation du rendement global, par la diminution du nombre d'étapes et l'augmentation de la sélectivité, permet en général une diminution importante du coût. En résumé, la synthèse totale de produits naturels doit être de plus en plus efficace pour accéder, avec un minimum d'étapes, à des produits de structure complexes tout en économisant le maximum d'atomes et en limitant les quantités de solvants (chimie verte).

Pour atteindre ces différents objectifs, notre laboratoire a développé une méthodologie d'annélation des oléfines par une cycloaddition [2+2] régio-, stéréosélective voire chimiosélective du dichlorocétène¹. Ce sont par des stratégies similaires que de nombreux composés naturels ont déjà pu être synthétisés efficacement dans notre équipe, comme par exemple les bakkanes², les indolizidines³ et les pyrrolizidines⁴, pour ne mentionner que les travaux les plus récents. Cette chimie du dichlorocétène a récemment été utilisée pour la

¹ Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4003, Deprés, J.-P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2036, Greene, A. E.; Luche, M.-J.; Deprés, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2435.

² Brocksom, T. J.; Coelho, F.; Deprés, J.-P.; Greene, A. E.; Lima, M. E. F. d.; Hamelin, O.; Hartmann, B.; Kanasawa, A. M.; Wang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15313.

³ Roche, C.; Delair, P.; Greene, A. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1741.

⁴ Roche, C.; Kadlíková, K.; Veyron, A.; Flot, D.; Burghammer, M.; Delair, P.; Philouze, C.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8352.

formation de composés possédant le squelette bicyclo[5.3.0] décane⁵. Au cours de la présentation de ce travail, nous essayerons de montrer que cette stratégie d'annélation qui conduit en quatre étapes à un intermédiaire clé à partir du cycloheptatriène⁶ (*Schéma 0-1*), permet d'accéder à une grande variété de produits naturels, avec une très grande flexibilité.

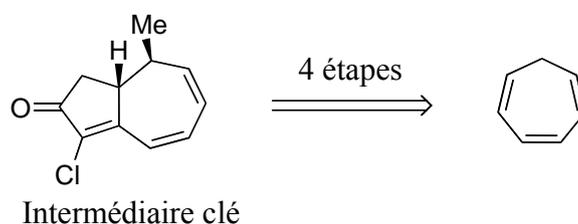


Schéma 0-1 : intermédiaire clé

Les sesquiterpènes comportant ce squelette bicyclo[5.3.0]décane comptent environ 2500 produits naturels connus qui possèdent de nombreuses activités biologiques. Il est possible de distinguer, parmi l'ensemble de ces composés, des similitudes structurales permettant de les classer dans différentes grandes familles. Les deux principales familles de sesquiterpènes polycycliques contenant le squelette bicyclo[5.3.0]décane sont les guaïanes (et guaïanolides) et pseudoguaïanes (et pseudoguaïanolides) dont le squelette ne varie que par la position d'un groupement méthyle (*Figure 0-1*). Ce même type de squelette est aussi présent dans d'autres familles de sesquiterpènes naturels, un peu plus rares, comme par exemple les aromadendranes, les carotanes, les africananes, les lactaranes...

⁵ (a) Coquerel Yoann, *Nouvelle Approche Générale et Efficace de Produits Naturels Possédant le Squelette Bicyclo[5.3.0]décane : Applications Synthétiques*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, octobre 2001. (b) Coquerel, Y.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4453.

⁶ Le cycloheptatriène commercial est un résidu de craquage du pétrole et son prix est similaire à celui d'un solvant.

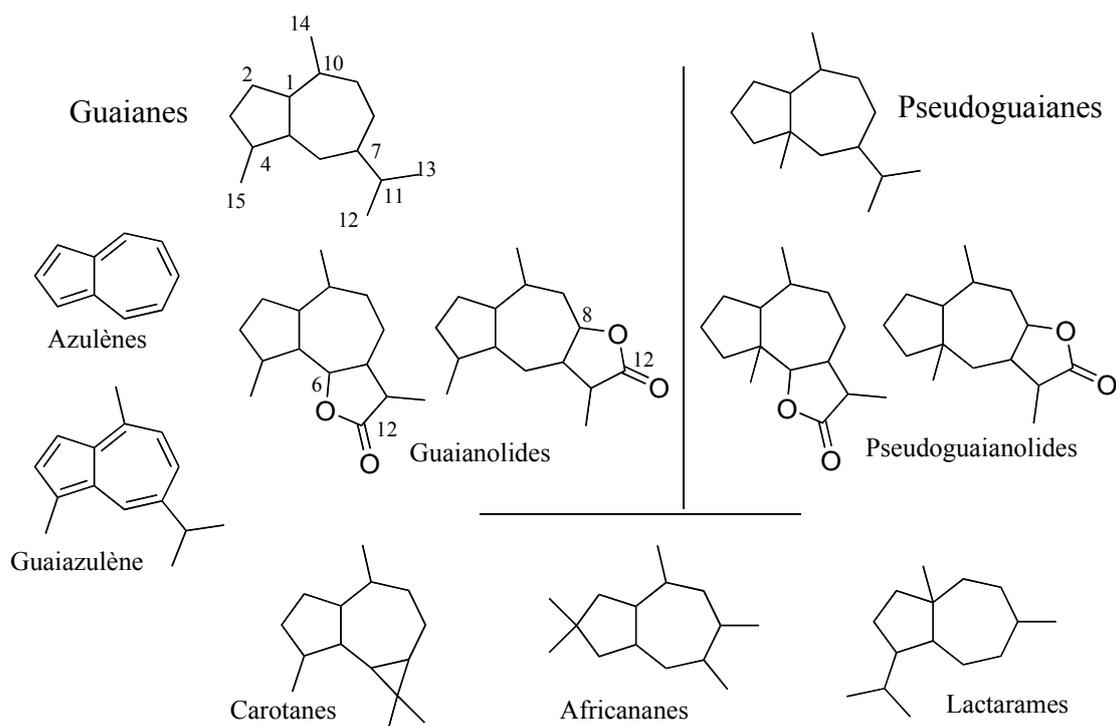


Figure 0-1 : principales familles des composés possédant le squelette bicyclo[5.3.0]décane

Mais nous trouvons également ce squelette bicyclo[5.3.0]décane dans les diterpènes, comportant un cycle supplémentaire à six carbones, comme les abéotaxanes, les dolastanes, les guanacastépènes et les daphnanes, de structures beaucoup plus complexes (*Figure 0-2*). Pour les daphnanes, par exemple, on dénombre une centaine de composés naturels isolés⁷.

Les synthèses récentes⁸ de tels composés comptent généralement plus d'une trentaine d'étapes (51 pour les daphnanes), ce qui reste évidemment considérable et ce qui nous prouve bien la difficulté de la synthèse totale de ce type de molécules.

⁷ Cf. référence citée (11) dans : Wender, P. A.; Jesudason, C. D.; Nakahira, H.; Tamura, N.; Tebbe, A. L.; Ueno, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12976

⁸ Pour les daphnanes : Jackson, S. R.; Johnson, M. G.; Mikami, M.; Shiokawa, S.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2694, Wender, P. A.; Jesudason, C. D.; Nakahira, H.; Tamura, N.; Tebbe, A. L.; Ueno, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12976. Pour le guanacastépène A : Tan, T. S.; Dudley, G. B.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2185, Shi, B.; Hawryluk, N. A.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1030. Synthèse totale de l'ingénol : Nickel, A.; Maruyama, T.; Tang, H.; Murphy, P. D.; Greene, B.; Yusuff, N.; Wood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16300.

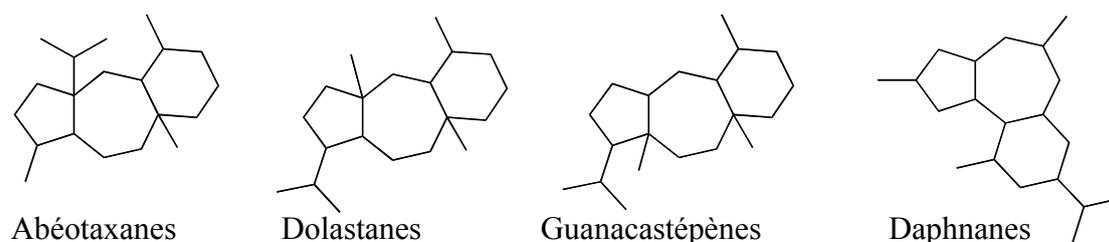


Figure 0-2 : exemples de familles de diterpènes

Par notre nouvelle approche générale des produits possédant le squelette bicyclo[5.3.0]décane, on peut envisager d'atteindre efficacement, parmi la famille des sesquiterpènes, aussi bien les guaïanes^{9,5}, les guaïanolides, les azulènes¹⁰ que les pseudoguaïanolides¹¹. Bien sûr, la synthèse d'autres sesquiterpènes comme par exemple les carotanes serait envisageable par cyclopropanation sur l'intermédiaire clé. D'autre part, il n'est pas utopique d'envisager la synthèse des diterpènes comme les daphnanes ou encore les abéotaxanes de façon efficace via une réaction de Diels-Alder sélective^{5b} (Schéma 0-2).

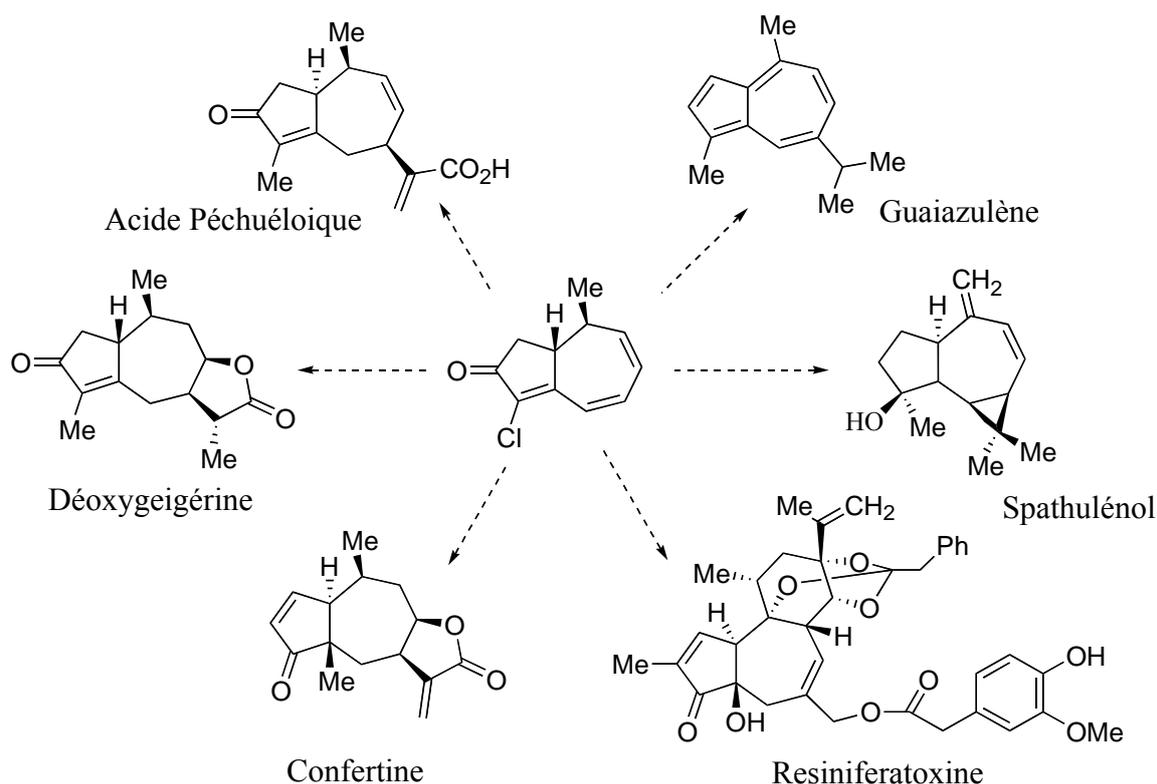


Schéma 0-2 : structures éventuellement accessibles par notre intermédiaire clé

⁹ Thèse d'Audrey Giannini, *Synthèse Générale, Efficace et Stéréosélective de Guaïanes et Guaïanolides Naturels*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, avril 2005.

¹⁰ Carret, S.; Blanc, A.; Coquerel, Y.; Berthod, M.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5130.

¹¹ Sainte-Luce Banchelin Thomas, Thèse en cours, Grenoble.

Parmi la grande famille des guaïanes, on trouve les azulènes qui sont des hydrocarbures aromatiques non benzéniques constituant une large classe de composés. C'est en 1863 que fut donné pour la première fois, par Septimus Piesse¹², le nom d'azulène à un produit bleu obtenu par distillation fractionnée de l'huile essentielle de chamomille. Ces composés de structures en général très simples possèdent, outre leur couleur caractéristique bleu intense peu courante pour des molécules organiques, des propriétés biologiques très intéressantes.

Deux types de chamomille (camomille) sont couramment employés en "médecine des plantes", la chamomille Romaine *Chamaemelum nobile* (anciennement *Anthemis nobilis*), et la chamomille Allemande *Matricaria chamomilla* (*Chamomilla recutita*), une plante annuelle, qui est commercialement très répandue et souvent appelée *Matricaria* pour la distinguer de la chamomille Romaine. Ces deux plantes sont cultivées dans différents pays européens et employées sèches à des fins médicinales. La chamomille Romaine est souvent utilisée en infusion (thé à la chamomille) pour aider à la digestion mais on la retrouve également dans des soins buccaux, des shampooings et dans de nombreuses préparations pharmaceutiques. Elle possède des activités antiseptiques et anti-inflammatoires. La *Matricaria* utilisée pour faciliter la digestion possède des activités plus prononcées d'anti-inflammatoire et de spasmolytique. L'huile essentielle est souvent utilisée dans des crèmes pour les soins de la peau, comme antibactérien et comme agent fongicide. Les fleurs de la *Matricaria* produisent 0.5-1.5% d'une huile essentielle qui contient des sesquiterpènes comme l' α -bisabolol (10-25%), les oxydes de bisabolol A et B (10-25%) (*Figure 0-3*) et le chamazulène (0-15%)¹³ (*Schéma 0-3*).

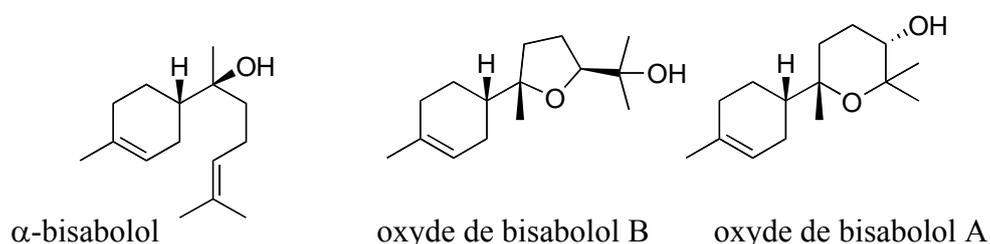


Figure 0-3 : composés issus de la *Matricaria*

¹² Piesse, S. C. S. *Acad. Sci.* **1863**, 57, 1016.

¹³ Adam, K.-P.; Zapp, J. *Phytochemistry* **1998**, 48, 953. Pour d'autres sources naturelles : Abegaz, B.; Yohannes, P. G. *Phytochemistry* **1982**, 21, 1791.

Le chamazulène, issu de la transformation thermique de la matricine (*Schéma 0-3*), est responsable de la couleur bleu noir de l'huile essentielle (la chamomille Romaine ne contient que très peu de chamazulène).

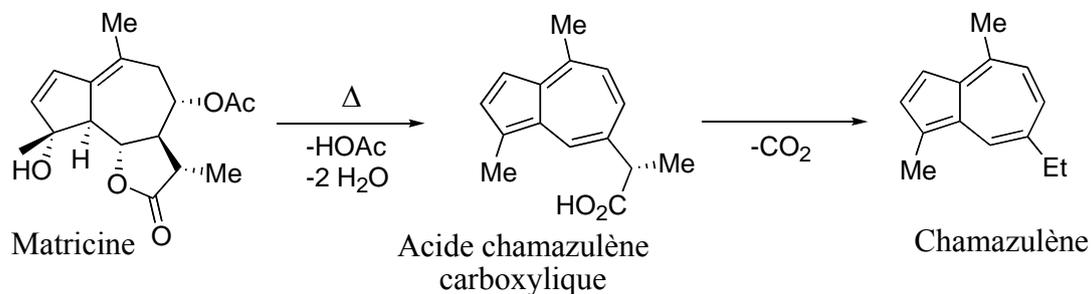


Schéma 0-3 : biosynthèse du chamazulène

Certes l' α -bisabolol possède quelques activités anti-inflammatoires, antibactériennes et ulcère-protectrices mais c'est le chamazulène qui est probablement le principal agent biologique des préparations à base de Matricaria. Il a été montré qu'il bloque l'enzyme responsable de la cyclooxygénation dans la biosynthèse des prostaglandines¹⁴. Quant à son activité anti-inflammatoire, elle est probablement due à l'inhibition de la formation des leukotriènes B₄¹⁵.

C'est seulement en 1936, que pour la première fois fut établie la structure de base des composés bicyclo[5.3.0]décanes aromatiques par Pfau et Plattner¹⁶ et que le nom d'azulènes leur fut attribué. De nos jours, on connaît une trentaine d'azulènes naturels mais on continue à en découvrir régulièrement (deux nouveaux lindérazulènes ont été découverts récemment¹⁷). Leur champ d'activités biologiques est relativement large telles que bactériostatiques^{18a}, antitumoraux, antioxydants^{18b}, anti-inflammatoires, antiulcéreuses¹⁹, antiallergiques, antiseptiques^{18c,32,34}... En effet, le guaiazulène, obtenu par déshydrogenation de l'huile

¹⁴ Dewick, P. *Medicinal Natural Products. A biosynthetic Approach* **2004**, 2nd edition, Wiley, p. 196-197.

¹⁵ Safayhi, H.; Sabieraj, J.; Sailer, E. R.; Ammon, H. P. T. *Planta Med.* **1994**, *60*, 410.

¹⁶ Pfau, A. S.; Plattner, P. A. *Helv. Chem. Acta.* **1936**, *19*, 858, Plattner, P. A.; Pfau, A. S. *Helv. Chem. Acta.* **1937**, *20*, 224.

¹⁷ Reddy, N. S.; Reed, J. K.; Longley, R. E.; Wright, A. E. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 248.

¹⁸ (a) Ochi, M.; Kataoka, K.; Tatsukawa, A.; Kotsuki, H.; Shibata, K. *Chem. Lett.* **1993**, 2003. (b) Kourounakis, A. P.; Rekkas, E. A.; Kourounakis, P. N. *J. Pharm. Pharmacol.* **1997**, *49*, 938. (c) Tanaka, J.; Miki, H.; Higa, T. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 1522, Seo, Y.; Rho, J. R.; Geum, N.; Yoon, J. B.; J., S. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 985.

¹⁹ Nakagawara, S.; Katoh, K.; Kusumi, T.; Komura, H.; Nomoto, K.; Konno, H.; Huneck, S.; Takeda, R. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 1667.

essentielle du bois de *Guaiacum Officiale* L.²⁰, est utilisé comme anti-inflammatoire local dans plusieurs préparations médicamenteuses commercialisées en Europe²¹. De plus, l'azulène et le chamazulène sont assez souvent employés comme antiseptiques dans des soins cosmétiques de la peau (par exemple dans les démaquillants²², ou certains savons²³).

Mais les azulènes n'ont pas seulement des activités biologiques intéressantes, ils possèdent également des propriétés physiques particulières. Ainsi, les azulènes qui sont des composés carbonés aromatiques non benzoïques possèdent une structure de résonance polaire conduisant à l'apparition d'un moment dipolaire expérimental d'environ 0.8 D²⁴ (Schéma 0-4).



Schéma 0-4 : polarisation des azulènes

Compte tenu de cette polarisation particulière, ils deviennent des composés très intéressants de part la présence à la fois d'un cycle électro-riche à cinq chaînons pouvant jouer le rôle d'un donneur potentiel, et d'un cycle électro-déficient à sept chaînons jouant le rôle d'un accepteur potentiel d'électron. Le caractère électro-attracteur a pu être montré par l'action de différents nucléophiles sur le cycle à sept chaînons (cation tropylium). Le caractère électrodonneur a, quant à lui, été prouvé par réaction avec des électrophiles sur le cycle à cinq chaînons (anion cyclopentadienyle)²⁵. C'est grâce à ces particularités chimiques que les azulènes présentent un intérêt croissant dans des domaines aussi variés que les matériaux

²⁰ Plattner, P. A.; Fürst, A.; Marti, L.; Schimdt, H. *Helv. Chem. Acta.* **1949**, 32, 2137, 2452.

²¹ Les spécialités suivantes contiennent du guaiazulène : Azulène 0.05% collyre (France) ; Pepsane (France) ; Azulon (Italie et Allemagne) ; Vaumigan (Allemagne). Consulter : <http://www2.biam2.org/www.Sub3202.html#Subpharma>. Voir aussi : Merck Index, 12^e édition, *Merck Research Laboratory* : Whitehouse, N.J., **1996** ; p.776.

²² Emulsion démaquillante pour les yeux Hormeta®.

²³ Savon No-Cramp® composé à base de savon de marseille et de camomille.

²⁴ Tobler, H. J.; Bauder, A.; Gunthard, H. H. *J. Mol. Spectrosc.* **1965**, 18, 239. Pour les propriétés aromatiques particulières des azulènes : Hafner, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, 3, 1964, Bolton, R.; Hamilton, D. G.; Sandall, J. P. B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1991**, 3, 431.

²⁵ Ito, S.; Kikuchi, S.; Morita, N.; Asao, T. *Chem. Lett.* **1996**, 175.

moléculaires comme les polymères conducteurs²⁶, les complexes de transfert de charge²⁷, les switches moléculaires²⁸ mais également les matériaux optiquement non linéaires²⁹ et l'imagerie moléculaire³⁰ in vivo grâce au NIRQ (Near InfraRouge Quencher) (*Figure 0-4*). De plus, des études sont en cours pour des applications comme composés photosensibles destinés à la thérapie photodynamique d'analogues de porphyrines³¹, utilisant toujours les propriétés des azulènes (*Figure 0-4*).

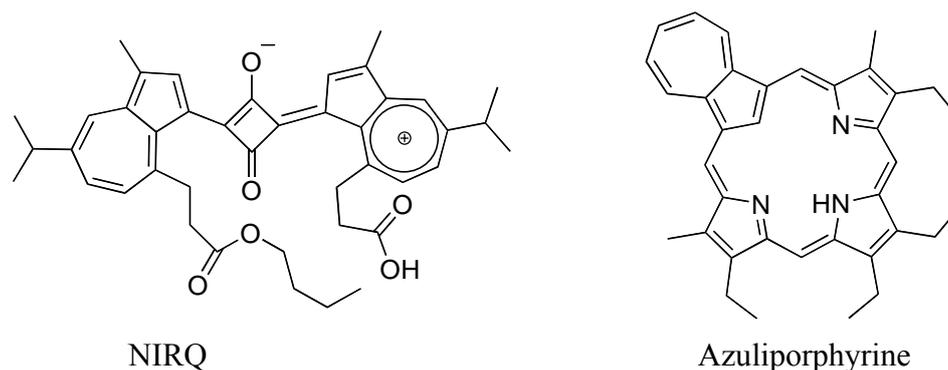


Figure 0-4 : analogues d'azulènes

Enfin, de nouveaux azulènes sont de plus en plus synthétisés afin d'en étudier leurs propriétés biologiques. Ainsi, le KT1-32 est un azulène non naturel antiulcèreux³² récemment synthétisé par l'équipe de Danheiser tandis que d'autres dérivés ont révélés des activités anticancéreuses³³ ou bien, comme le STAZN³⁴ (Stilbazulenyl Nitron) des propriétés thérapeutiques antioxydantes permettant de lutter contre les maladies neurodégénératives de types Alzheimer et Parkinson (*Figure 0-5*).

²⁶ Redl, F. X.; Köthe, O.; Röckl, K.; Bauer, W.; Daub, J. *Macromol. Chem. Phys.* **2000**, *201*, 2091.

²⁷ Frey, J. E.; Andrews, A. M.; Combs, S. D.; Edens, S. P.; Puckett, J. J.; Seagle, R. E.; Torreano, L. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6460, Schmitt, S.; Baumgarten, M.; Simon, J.; Hafner, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1077.

²⁸ Mzorek, T.; Görner, H.; Daub, J. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1028.

²⁹ Cristian, L.; Sasaki, I.; Lacroix, P. G.; Donnadiou, B. *Chem. Mater.* **2004**, *16*, 3543, Hermann, R.; Pedersen, B.; Wagner, G.; Youn, J. H. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *571*, 261.

³⁰ Pham, W.; Weissleder, R.; Tung, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3659.

³¹ Graham, R. S.; Colby, D. A.; Lash, T. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1371, Lash, T. D.; Colby, D. A.; Graham, S. R.; Chaney, S. T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8851.

³² Yanagisawa, T.; Wakabayashi, S.; Tomiyama, T.; Yasunami, M.; Takase, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 641, Yanagisawa, T.; Kosakai, K.; Tomiyama, T.; Yasunami, M.; Takase, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 3355, Yanagisawa, T.; Kosakai, K.; Izawa, C.; Tomiyama, T.; Yasunami, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 2429.

³³ Asato, A. E.; Peng, A.; Hossain, M. Z.; Mirzadegan, T.; Bertram, J. S. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3137, Hong, B.-C.; Jiang, Y.-F.; Kumar, E. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1981, Hidetsugu, W.; Kana, H.; Keiko, Y.; Ken, H.; Hirotsuka, K.; Hirofumi, N.; Teruo, K.; Kazue, S.; Seiji, S.; Susumu, S.; Shuichi, K.; Hidecki, N.; Noboru, M.; Hiroshi, S. *Anticancer Res.* **2003**, *23*, 4747.

³⁴ Becker, D. A.; Ley, J. J.; Echegoyen, L.; Alvarado, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4678.

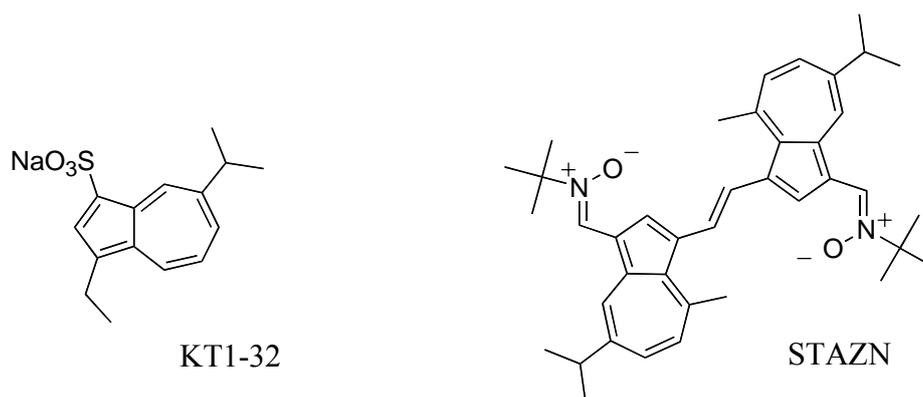


Figure 0-5 : analogues d'azulènes biologiquement actifs

Depuis leur découverte, les azulènes n'ont cessé d'intéresser de part leurs propriétés particulières. Comme nous le montre la *Figure 0-6*, le premier pic de publications, dans les années 1965, est essentiellement dû aux premières synthèses alors que le regain d'intérêt à partir des années 90 provient de l'étude des analogues.

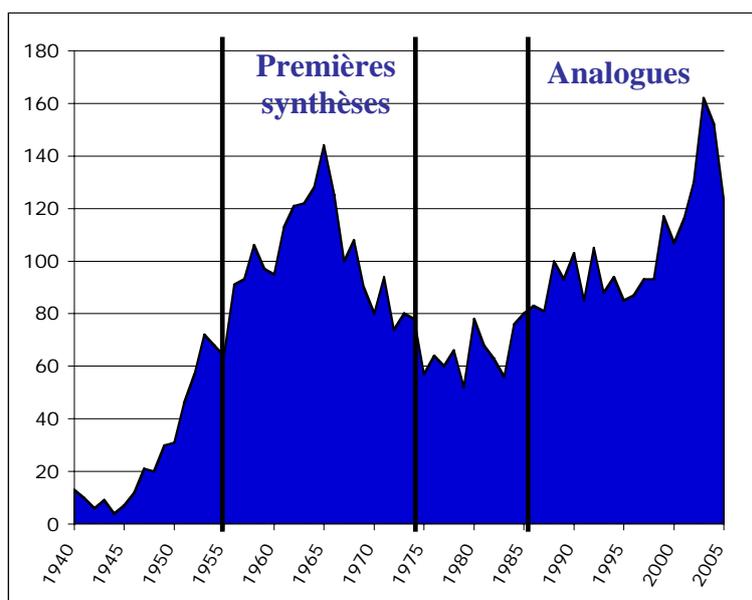


Figure 0-6 : nombre de publications depuis la découverte des azulènes

Nous constatons ici que les azulènes suscitent un intérêt croissant dans différents domaines mais souffrent hélas d'un problème synthétique, comme nous le verrons dans la partie bibliographie. L'enjeu est donc important. Il ne s'agit en aucun cas de mettre au point une synthèse visant un ou deux azulènes en particulier, comme cela est souvent le cas dans les méthodologies déjà décrites, mais bien de mettre au point une stratégie suffisamment flexible pour en appréhender toute la famille. Ainsi, grâce à une régio- et chimiosélectivité, la synthèse d'une grande partie des azulènes naturels, mais également de nombreux analogues

polysubstitués, devrait être possible de façon efficace. D'un point de vue structural, il est aisé de remarquer que les azulènes naturels sont le plus fréquemment substitués en position 1, 4 et 7. Ainsi, l'utilisation de la cycloaddition du dichlorocétène suivie d'une expansion de cycle par un diazoalcane (Schéma 0-5) devait nous permettre d'atteindre cet objectif tout en respectant un nombre d'étapes limité et un rendement global correct.

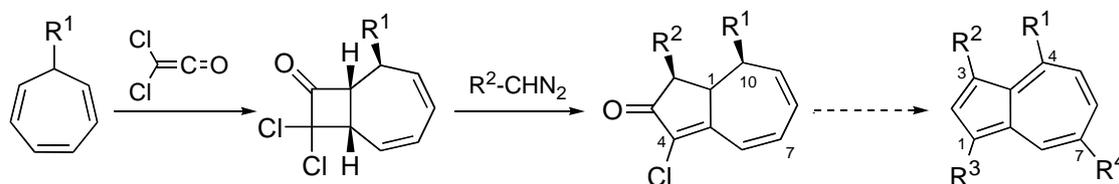


Schéma 0-5 : synthèse de notre intermédiaire clé

La seconde classe de composés naturels appartenant à la famille des guaïanes qui nous intéresse également est celle des guaïanolides. En effet, même si des guaïanolides naturels ont déjà été synthétisés au sein de notre laboratoire, il nous paraît fondamental de nous intéresser encore plus précisément à leur obtention de façon à mieux démontrer l'efficacité et la flexibilité de notre approche. Les guaïanolides représentent une des plus larges familles de sesquiterpènes lactones couvrant plus de 500 composés naturels connus (exemples : *Figure 0-7*). Ces derniers possèdent de nombreuses activités biologiques dont les principales sont : antitumorales^{35,36}, antihistosomales³⁷, antiallergiques³⁸, anti-inflammatoires³⁹, contraceptives⁴⁰, antiulcéreuses⁴¹... C'est cette diversité dans la bioactivité ainsi que leur quantité naturelle très limitée, qui rendent les guaïanolides si intéressants pour la mise au point de synthèses totales. En effet, un grand nombre de ces molécules n'a pas encore pu faire l'objet de tests biologiques, faute de quantités suffisantes. L'existence de nombreuses synthèses de sesquiterpènes lactones (STL), qui ont déjà été détaillées dans la partie

³⁵ Rodriguez, E.; Towers, G. H. N.; Mitchell, J. C. *Phytochemistry* **1976**, *15*, 1573.

³⁶ Kupchan, S. M.; Eakin, M. A.; Thomas, A. M. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 1147, Lee, K.-H.; Haung, E.-S.; Piantadosi, C.; Pagano, J. S.; Geissman, T. A. *Cancer Res.* **1971**, *31*, 1649, Cordell, G. A.; Farnsworth, N. R. *J. Nat. Prod.* **1977**, *40*, 1, Ogura, M.; Cordell, G. A.; Farnsworth, N. R. *Phytochemistry* **1978**, *17*, 957, Ando, M.; Kusaka, H.; Ohara, H.; Takase, K.; Yamaoka, H.; Yanagi, Y. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1952.

³⁷ Vichnewski, W.; Gilbert, B. *Phytochemistry* **1972**, *11*, 2563.

³⁸ Mitchell, J. C. *Recent Advances in Phytochemistry*; Runekles, V. C., Ed. Plenum Press : New York, **1975**; Vol. 9, p.119.

³⁹ Endo, K.; Tagushi, F.; Hikino, H.; Yamahara, J.; Fujimura, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 2954.

⁴⁰ Bates, R. B.; Cekan, Z.; Prochazka, V.; Herout, V. *Tetrahedron Lett.* **1963**, 1127.

⁴¹ Giordano, O. S.; Guzman, J.; Pestchanker, M. J.; Guerreiro, E.; Guardia, T. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 803, Guardia, T.; Guerreiro, E.; Pestchanker, M. J.; Guzman, J.; Pastor, D.; Giordano, O. S. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 507.

bibliographie des deux précédentes thèses^{5,9}, démontre bien qu'il existe un réel enjeu dans la fabrication de ces composés de manière flexible.

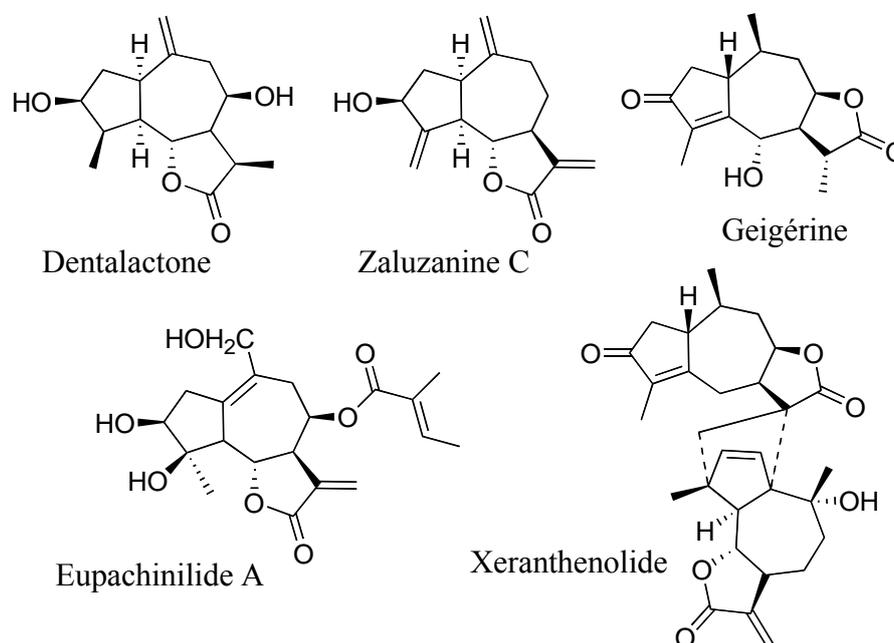


Figure 0-7 : exemples de sesquiterpènes lactones naturels

Il a été prouvé que les précurseurs biosynthétiques des guaianolides sont les germacranolides (STL également très abondants), les guaianolides étant eux-mêmes des précurseurs biosynthétiques des pseudoguaianolides, chacune de ces transformations ayant été observée *in vitro*⁴² (Schéma 0-6).

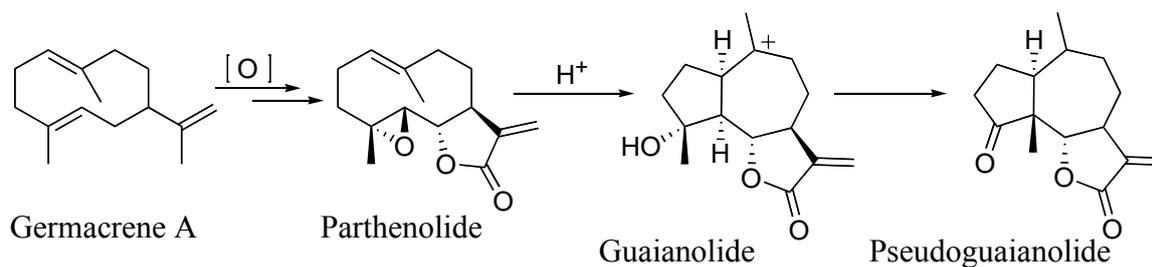


Schéma 0-6 : biosynthèse des guaianolides et pseudoguaianolides

⁴² Gonsalez, A. G.; Galindo, A.; Mansilla, H.; Palenzuela, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 969, Bordoloi, M.; Sarmah, J. C.; Sharma, R. P. *Tetrahedron* **1989**, 45, 289.

Les guaianolides peuvent être séparés en deux sous-familles : les guaianolides à lactone 6-12 et ceux à lactone 8-12 (*Figure 0-8*). Compte tenu que ces deux sous-classes sont aussi importantes l'une que l'autre, nous avons envisagé de mettre au point une stratégie suffisamment flexible si bien qu'elle permettrait la synthèse de ces deux STL.

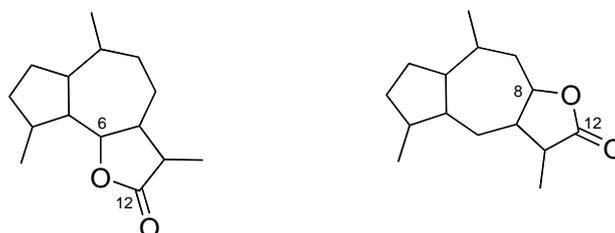


Figure 0-8 : squelette des guaianolides 6-12 et 8-12

Nous nous sommes également imposé une autre contrainte, celle d'éviter l'utilisation de groupements protecteurs, de manière à aboutir à une synthèse la plus courte possible, notre second objectif étant la synthèse de la (\pm)-geigérine avec un minimum d'étapes. De plus, cette méthodologie pourrait ensuite être utilisée pour l'obtention de pseudoguaianolides naturels, qui forment la deuxième plus vaste famille de STL naturels possédant le squelette bicyclo[5.3.0]décane avec également un large champ d'activités biologiques.

Enfin, notre stratégie de synthèse des composés possédant le squelette bicyclo[5.3.0]décane, déjà exploitée au laboratoire pour l'obtention de la 1-épi-8-déoxytorilolone, de la 6-déoxygeigérine et de l'acide péchuéloïque (*Figure 0-9*), à partir de la cycloaddition [2+2] du dichlorocétène sur le méthylcycloheptatriène, souffre d'un dernier problème. En effet, de nos jours, la synthèse organique se veut efficace (peu d'étapes, donc peu de groupements protecteurs), flexible, mais surtout optiquement active. Un de nos objectifs est donc aussi de remédier à cet inconvénient, soit par l'utilisation d'une méthode de dédoublement, soit par la mise au point d'une voie énantiosélective. C'est ce que nous aborderons dans une dernière partie de ce travail.

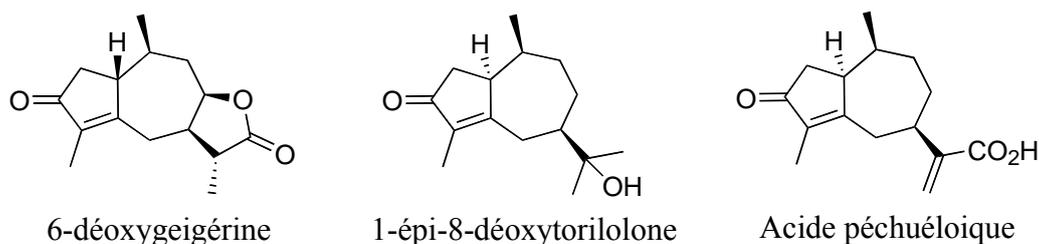


Figure 0-9 : molécules déjà synthétisées au laboratoire

Bibliographie

- ¹ Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4003, Deprés, J.-P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2036, Greene, A. E.; Luche, M.-J.; Deprés, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2435.
- ² Brocksom, T. J.; Coelho, F.; Deprés, J.-P.; Greene, A. E.; Lima, M. E. F. d.; Hamelin, O.; Hartmann, B.; Kanasawa, A. M.; Wang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15313.
- ³ Roche, C.; Delair, P.; Greene, A. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1741.
- ⁴ Roche, C.; Kadleíková, K.; Veyron, A.; Flot, D.; Burghammer, M.; Delair, P.; Philouze, C.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8352.
- ⁵ (a) Coquerel Yoann, *Nouvelle Approche Générale et Efficace de Produits Naturels Possédant le Squelette Bicyclo[5.3.0]décane : Applications Synthétiques*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, octobre 2001. (b) Coquerel, Y.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4453.
- ⁶ Le cycloheptatriène commercial est un résidu de craquage du pétrole et son prix est similaire à celui d'un solvant.
- ⁷ Cf. référence citée (11) dans : Wender, P. A.; Jesudason, C. D.; Nakahira, H.; Tamura, N.; Tebbe, A. L.; Ueno, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12976
- ⁸ Pour les daphnanes : Jackson, S. R.; Johnson, M. G.; Mikami, M.; Shiokawa, S.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2694, Wender, P. A.; Jesudason, C. D.; Nakahira, H.; Tamura, N.; Tebbe, A. L.; Ueno, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12976. Pour le guanacastepene A : Tan, T. S.; Dudley, G. B.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2185, Shi, B.; Hawryluk, N. A.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1030. Synthèse totale de l'ingénol : Nickel, A.; Maruyama, T.; Tang, H.; Murphy, P. D.; Greene, B.; Yusuff, N.; Wood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16300.
- ⁹ Thèse d'Audrey Giannini, *Synthèse Générale, Efficace et Stéréosélective de Guaianes et Guaianolides Naturels*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, avril 2005.
- ¹⁰ Carret, S.; Blanc, A.; Coquerel, Y.; Berthod, M.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5130.
- ¹¹ Sainte-Luce Banchelin Thomas, Thèse en cours, Grenoble.
- ¹² Piesse, S. *C. S. Acad. Sci.* **1863**, *57*, 1016.
- ¹³ Adam, K.-P.; Zapp, J. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 953. Pour d'autres sources naturelles : Abegaz, B.; Yohannes, P. G. *Phytochemistry* **1982**, *21*, 1791.
- ¹⁴ Dewick, P. *Medicinal Natural Products. A biosynthetic Approach* **2004**, 2nd edition, Wiley; p. 196-197.
- ¹⁵ Safayhi, H.; Sabieraj, J.; Sailer, E. R.; Ammon, H. P. T. *Planta Med.* **1994**, *60*, 410.
- ¹⁶ Pfau, A. S.; Plattner, P. A. *Helv. Chem. Acta.* **1936**, *19*, 858, Plattner, P. A.; Pfau, A. S. *Helv. Chem. Acta.* **1937**, *20*, 224.
- ¹⁷ Reddy, N. S.; Reed, J. K.; Longley, R. E.; Wright, A. E. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 248.
- ¹⁸ (a) Ochi, M.; Kataoka, K.; Tatsukawa, A.; Kotsuki, H.; Shibata, K. *Chem. Lett.* **1993**, 2003. (b) Kourounakis, A. P.; Rekkas, E. A.; Kourounakis, P. N. *J. Pharm. Pharmacol.* **1997**, *49*, 938. (c) Tanaka, J.; Miki, H.; Higa, T. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 1522, Seo, Y.; Rho, J. R.; Geum, N.; Yoon, J. B.; J., S. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 985.
- ¹⁹ Nakagawara, S.; Katoh, K.; Kusumi, T.; Komura, H.; Nomoto, K.; Konno, H.; Huneck, S.; Takeda, R. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 1667.
- ²⁰ Plattner, P. A.; Fürst, A.; Marti, L.; Schimdt, H. *Helv. Chem. Acta.* **1949**, *32*, 2137, 2452.
- ²¹ Les spécialités suivantes contiennent du guaiazulène : Azulène 0.05% collyre (France); Pepsane (France); Azulon (Italie et Allemagne); Vaumigan (Allemagne). Consulter : <http://www2.biam2.org/www.Sub3202.html#Subpharma>. Voir aussi : Merck Index, 12^e édition, *Merck Research Laboratory* : Whitehouse, N.J., **1996** ; p.776.

- ²² Emulsion démaquillante pour les yeux Hormeta®.
- ²³ Savon No-Cramp® composé à base de savon de marseille et de camomille.
- ²⁴ Tobler, H. J.; Bauder, A.; Gunthard, H. H. *J. Mol. Spectrosc.* **1965**, *18*, 239. Pour les propriétés aromatiques particulières des azulènes : Hafner, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, *3*, 1964, Bolton, R.; Hamilton, D. G.; Sandall, J. P. B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1991**, *3*, 431.
- ²⁵ Ito, S.; Kikuchi, S.; Morita, N.; Asao, T. *Chem. Lett.* **1996**, 175.
- ²⁶ Redl, F. X.; Köthe, O.; Röckl, K.; Bauer, W.; Daub, J. *Macromol. Chem. Phys.* **2000**, *201*, 2091.
- ²⁷ Frey, J. E.; Andrews, A. M.; Combs, S. D.; Edens, S. P.; Puckett, J. J.; Seagle, R. E.; Torreano, L. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6460, Schmitt, S.; Baumgarten, M.; Simon, J.; Hafner, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1077.
- ²⁸ Mzorek, T.; Görner, H.; Daub, J. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1028.
- ²⁹ Cristian, L.; Sasaki, I.; Lacroix, P. G.; Donnadieu, B. *Chem. Mater.* **2004**, *16*, 3543, Hermann, R.; Pedersen, B.; Wagner, G.; Youn, J. H. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *571*, 261.
- ³⁰ Pham, W.; Weissleder, R.; Tung, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3659.
- ³¹ Graham, R. S.; Colby, D. A.; Lash, T. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1371, Lash, T. D.; Colby, D. A.; Graham, S. R.; Chaney, S. T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8851.
- ³² Yanagisawa, T.; Wakabayashi, S.; Tomiyama, T.; Yasunami, M.; Takase, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 641, Yanagisawa, T.; Kosakai, K.; Tomiyama, T.; Yasunami, M.; Takase, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 3355, Yanagisawa, T.; Kosakai, K.; Izawa, C.; Tomiyama, T.; Yasunami, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 2429.
- ³³ Asato, A. E.; Peng, A.; Hossain, M. Z.; Mirzadegan, T.; Bertram, J. S. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3137, Hong, B.-C.; Jiang, Y.-F.; Kumar, E. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1981, Hidetsugu, W.; Kana, H.; Keiko, Y.; Ken, H.; Hirotaka, K.; Hirofumi, N.; Teruo, K.; Kazue, S.; Seiji, S.; Susumu, S.; Shuichi, K.; Hidecki, N.; Noboru, M.; Hiroshi, S. *Anticancer Res.* **2003**, *23*, 4747.
- ³⁴ Becker, D. A.; Ley, J. J.; Echegoyen, L.; Alvarado, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4678.
- ³⁵ Rodriguez, E.; Towers, G. H. N.; Mitchell, J. C. *Phytochemistry* **1976**, *15*, 1573.
- ³⁶ Kupchan, S. M.; Eakin, M. A.; Thomas, A. M. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 1147, Lee, K.-H.; Haung, E.-S.; Piantadosi, C.; Pagano, J. S.; Geissman, T. A. *Cancer Res.* **1971**, *31*, 1649, Cordell, G. A.; Farnsworth, N. R. *J. Nat. Prod.* **1977**, *40*, 1, Ogura, M.; Cordell, G. A.; Farnsworth, N. R. *Phytochemistry* **1978**, *17*, 957, Ando, M.; Kusaka, H.; Ohara, H.; Takase, K.; Yamaoka, H.; Yanagi, Y. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1952.
- ³⁷ Vichnewski, W.; Gilbert, B. *Phytochemistry* **1972**, *11*, 2563.
- ³⁸ Mitchell, J. C. *Recent Advances in Phytochemistry*; Runekles, V. C., Ed. Plenum Press : New York, **1975**; Vol. 9, p.119.
- ³⁹ Endo, K.; Tagushi, F.; Hikino, H.; Yamahara, J.; Fujimura, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 2954.
- ⁴⁰ Bates, R. B.; Cekan, Z.; Prochazka, V.; Herout, V. *Tetrahedron Lett.* **1963**, 1127.
- ⁴¹ Giordano, O. S.; Guzman, J.; Pestchanker, M. J.; Guerreiro, E.; Guardia, T. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 803, Guardia, T.; Guerreiro, E.; Pestchanker, M. J.; Guzman, J.; Pastor, D.; Giordano, O. S. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 507.
- ⁴² Gonzalez, A. G.; Galindo, A.; Mansilla, H.; Palenzuela, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 969, Bordoloi, M.; Sarmah, J. C.; Sharma, R. P. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 289.

Chapitre I

Les Azulènes

Chapitre I

Les azulènes

I. Les azulènes dans la littérature¹.

Plus de 100 ans se sont écoulés depuis la "découverte" des azulènes par Septimus Piesse par distillation de l'huile essentielle de chamomille. Depuis, ils ont été isolés à partir de nombreuses autres sources naturelles comme par exemple le *Calypogeia azurea*², le *Calypogeia granulata*³ ou le corail *Cespitularia*⁴ (Australie) pour le diméthylazulène. Des azulènes possédant une fonction aldéhyde sur le carbone 1 (comme le lactarovioline) ont été isolés des champignons *lactarius deliciosus* et *deterimus*⁵. Plus récemment, ce sont des azulènes tricycliques (Linderazulènes) qui ont été extraits de l'algue *Paramuricea*⁶ (Figure I-2). Et très régulièrement, de nouveaux composés sont découverts.

Parmi les deux nomenclatures officielles des azulènes, c'est la première que nous utiliserons tout au long de ce manuscrit (Figure I-1).



Figure I-1: nomenclature des azulènes

Bien que dépourvus de stéréochimie sur le bicyclic, ces composés ne sont pas facilement accessibles par voie synthétique, comme nous allons le découvrir dans cette partie. De façon générale, les synthèses développées souffrent pour la majorité, soit d'un problème

¹ Pour une revue sur les azulènes voir : Zeller, K.-P. in *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*; Kropf, H., Ed.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, Germany, **1985**; Vol. V/2c, p. 127.

² Meuche, D.; Huneck, S. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 172.

³ Takeda, R.; Katoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4056.

⁴ Bowden, B. F.; Coll, J. C.; Tapiolas, D. M. *Aust. J. Chem.* **1983**, *36*, 211. Mais aussi, de nombreuses autres sources : Tazaki, H.; Okihara, T.; Koshino, H.; Kobayashi, K.; Nabeta, K. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 147, Siegel, U.; Mues, R.; Doenig, R.; Eicher, T.; Blechsmidt, M.; Becker, H. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 1671, Nagashima, F.; Nishioka, E.; Kameo, K.; Nagakawa, C.; Asakawa, Y. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 215.

⁵ Sterner, O.; Bergendorff, O. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 97.

⁶ Reddy, N. S.; Reed, J. K.; Longley, R. E.; Wright, A. E. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 248, Ochi, M.; Kataoka, A.; Tatsukawa, A.; Kotsuki, H.; Shibata, K. *Chem. Lett.* **1993**, 2003.

de rendement dû à une étape d'aromatation difficile, soit d'un manque important de flexibilité. En effet, les principaux azulènes naturels synthétisés se limitent au diméthylazulène, au guaiazulène et parfois au chamazulène. Bien entendu, ces trois produits représentent des cibles intéressantes du fait de leurs nombreuses propriétés biologiques. Néanmoins, on peut facilement remarquer que les azulènes naturels, en majorité, sont substitués en position 1, 4 et 7 (Figure I-2). Pourtant, il n'existe aucune méthode suffisamment flexible pour les synthétiser tous.

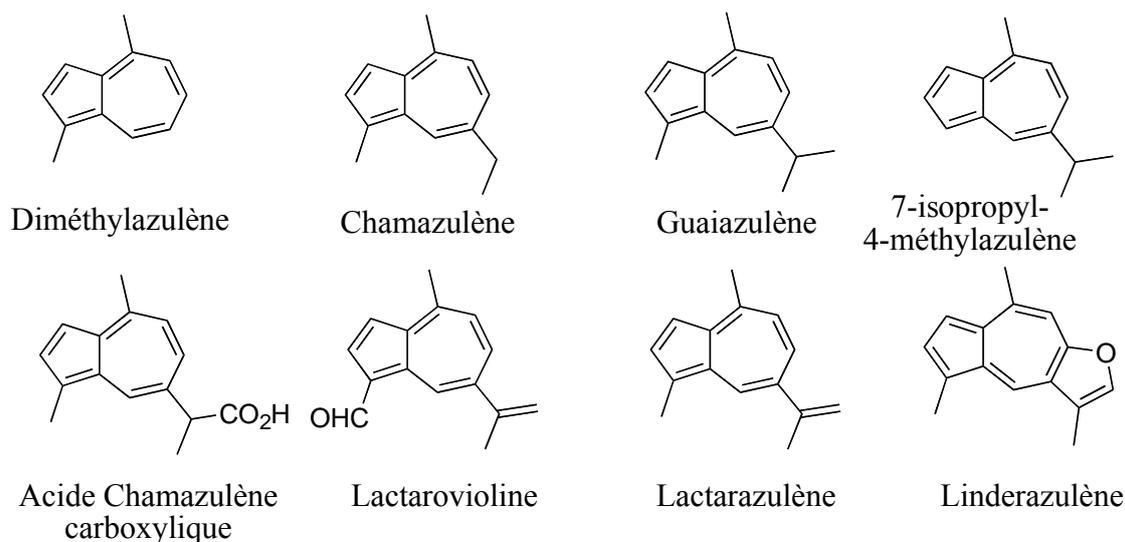


Figure I-2 : quelques azulènes naturels

Bien entendu, de nombreuses stratégies ont été envisagées depuis leur isolation mais nous nous limiterons aux plus pertinentes, en les présentant des plus anciennes aux plus récentes. Enfin, après cette description non exhaustive, nous aborderons le domaine des analogues d'azulènes, en pleine expansion ces dernières années.

I.A. Les anciennes méthodes (découverte-1976).

I.A.1. Synthèse par déshydrogénation.

Les plus anciennes synthèses d'azulènes⁷ reposaient sur une déshydrogénation totale de composés déjà cycliques. En effet, Plattner⁸ fut le premier à réaliser l'aromatation, sur

⁷ Pour des revues les premières synthèses d'azulènes : Pommer *Angew. Chem.* **1950**, 62, 281. Gordon *Chem. Reviews* **1952**, 50, 127.

des composés possédant déjà un squelette bicyclodécène (substitué ou non) à 300 °C, mais également sur des décahydronaphtalènes⁹ par flux d'argon à 350 °C, ou bien encore sur divers autres cyclodécanes (*Schéma I-1*).

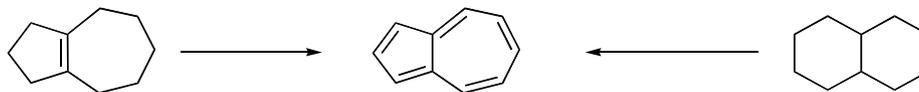


Schéma I-1 : synthèse d'azulène par déshydrogénation

De nombreux agents de déshydrogénation furent utilisés pour obtenir les azulènes. Les plus fréquemment employés sont le soufre^{10a}, le sélénium^{10b}, le *p*-chloranil^{10c} mais également le palladium (sur alumine, sur charbon...)^{10d}. Or, tous sont utilisés dans des conditions opératoires relativement dures avec des rendements n'excédant que très rarement 50%. La synthèse du 1,4-diméthylazulène par Marshall et Partridge¹¹ en 10 étapes à partir du 2-oxocycloheptane carboxylate d'éthyle en est un bon exemple.

L'hydroazulène est isolé après réarrangement (solvolyse) du bicyclic **III**, lui-même formé à partir de **II**, issu de l'addition de Michael du composé **I** sur la méthylvinylcétone suivie d'un traitement à l'acide sulfurique. L'azulène est obtenu lors d'une dernière étape de déshydrogénation à l'aide de soufre pour un rendement d'aromatization inférieur à 10% et un rendement global d'environ 3.5%, pour 10 étapes à partir de **I** (*Schéma I-2*).

⁸ Pfau, A. S.; Plattner, P. A. *Helv. Chem. Acta.* **1939**, 22, 202, Kovats, E.; Gunthard, H. H.; Plattner, P. A. *Helv. Chem. Acta.* **1954**, 257, 2123.

⁹ Lang, K. F.; Froitzheim, M. *Chem. Abs.* **1958**, 52, 11944.

¹⁰ (a) Treibs, W.; Quarg, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1959**, 634, 38. (b) Chiurdoglu, G.; Deschamps, M. *Tetrahedron* **1960**, 8, 217. Silverwood, H. A.; Orchin, M. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3401. (c) Hafner, K.; Bernhard, C.; Müller, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1961**, 650, 35. Hafner, K.; Weldes, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, 606, 90. (d) Anderson; Nelson *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 232. Birch, A. J.; Collins, D. J.; Penfold, A. R.; Turnbull, J. P. *J. Chem. Soc.* **1962**, 792, Buchi, G.; Chow, S. W.; Matsuura, T.; Popper, T. L.; Rennhard, H. H.; Schach, M.; Wittenau, V. *Tetrahedron Lett.* **1959**, 6, 14-19.

¹¹ Marshall, J. A.; Partridge, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 23, 2545.

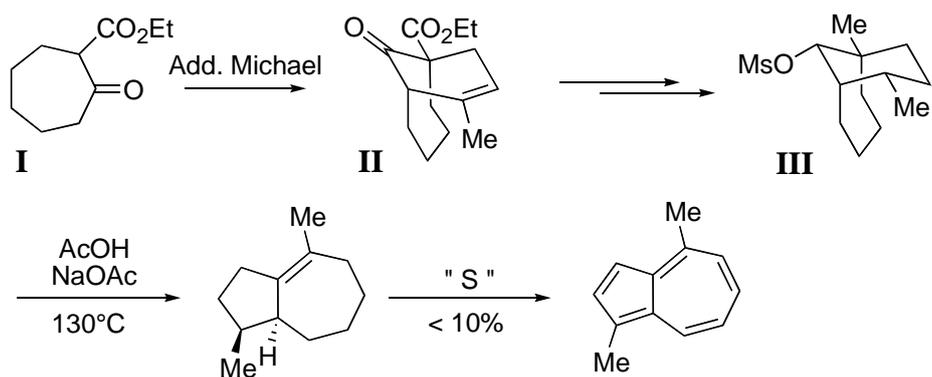


Schéma I-2 : approche de Marshall et Partridge

Une dernière stratégie qui utilise cette étape de déshydrogénation dans des conditions relativement dures, est l'utilisation du diazométhane sur des composés possédant le squelette indolique pour aboutir à ces aromatiques bicyclo[5.3.0]décanes (Schéma I-3). Cette méthode, développée par Plattner¹² puis par Treibs¹³, fait intervenir une étape d'expansion de cycle à l'aide d'un composé diazoté¹⁴ suivie d'une aromatisation sur Pd/C à 300°C. Ici encore, la déshydrogénation, dans des conditions dures, reste l'étape limitante de la méthodologie (Schéma I-3).

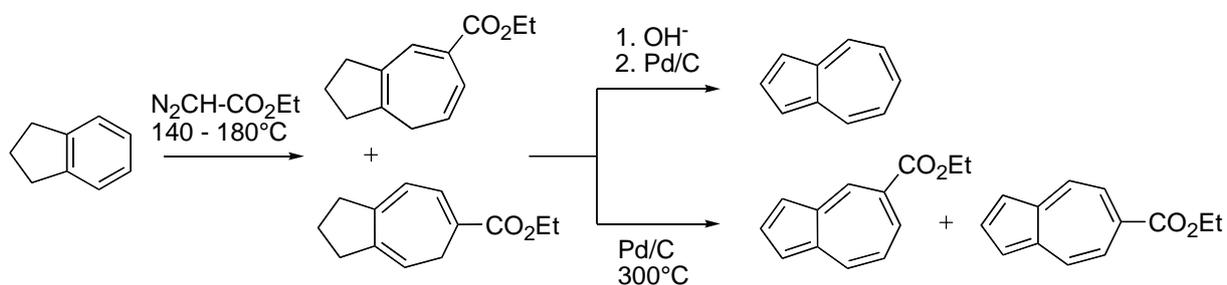


Schéma I-3 : méthode de Plattner et Treibs

Même si le rendement de cette méthode de synthèse ne s'élève qu'à quelques pourcents, elle a néanmoins permis d'accéder à de nombreux azulènes. Ainsi, de nombreuses structures d'azulènes naturels ont pu être vérifiées et caractérisées de manière non ambiguë.

¹² Plattner, P. A.; Fürst, A.; Jirasek, K. *Helv. Chem. Acta.* **1947**, *30*, 1320, Plattner, P. A.; Sandrin, R.; Wyss, J. *Helv. Chem. Acta.* **1946**, *29*, 1604, Plattner, P. A.; Wyss, J. *Helv. Chem. Acta.* **1941**, 483, Plattner, P. A.; Wyss, J. *Helv. Chem. Acta.* **1940**, *23*, 907.

¹³ Treibs, W.; Quarg, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1959**, *634*, 38, Treibs, W.; Neupert, H.-J.; Hiebsch, J. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 141, Treibs, W.; Quarg, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1956**, *598*, 38, Treibs, W.; Quarg, M.; Poppe, E. J. *Liebigs Ann. Chem.* **1956**, *598*, 32, Treibs, W.; Steinert, R.; Kirchhof, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *581*, 54.

¹⁴ Buchner, E. *Chem. Ber.* **1897**, *30*, 632, Buchner, E.; Braren, W. *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 982.

Comme nous venons de le voir, ces premières synthèses d'azulènes bien que pouvant être courtes, sont dévalorisées par les faibles rendements de l'étape de déshydrogénation menée dans des conditions assez dures. Afin de remédier à cet inconvénient, des stratégies ont été élaborées qui consistent à introduire, lors de la construction du squelette azulénique, davantage de double liaisons, facilitant ainsi l'étape finale d'aromatisation.

I.A.2. Synthèse de Hafner (1955).

Cette synthèse développée par K. Hafner¹⁵, bien que très ancienne (1955), reste une des plus flexibles à ce jour. Elle consiste en une électrocyclisation à $10e^-$ d'aminofulvènes par simple chauffage, permettant ainsi l'obtention de divers azulènes substitués avec des rendements allant de 40 à 70%. Les différents fulvènes **IV** et **V** sont obtenus par réaction du cyclopentadiène et de l'aldéhyde de Zincke¹⁶ en milieu basique. Dans un premier temps, des substituants ont pu être introduits sur le cycle à cinq grâce à l'utilisation de cyclopentadiènes monosubstitués (*Schéma I-4*).

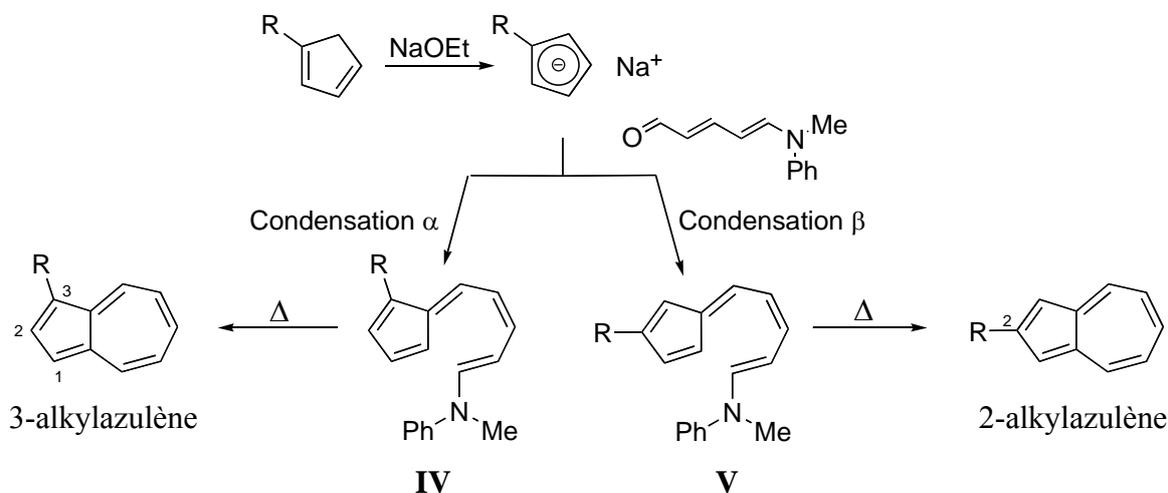


Schéma I-4 : approche de Hafner

Bien qu'elle permette une voie d'accès rapide aux azulènes, cette méthode souffre d'un manque important de régiosélectivité. En effet, comme nous pouvons le constater sur le Schéma I-4, il est possible de réaliser deux condensations, même si la plus favorisée reste la

¹⁵ Ziegler, K.; Hafner, K. *Angew. Chem.* **1955**, 67, 301, Hafner, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, 606, 79, Ziegler, K.; Hafner, K. *Chem. Abs.* **1958**, 52, 6409.

¹⁶ Zincke, T.; Würker, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1905**, 338, 107, 121.

condensation α , aboutissant à l'obtention des azulènes substitués en position 2 et 3. De plus, le dégagement de benzidine ($\text{H}_3\text{C}_6\text{-NH-CH}_3$), produit cancérigène, reste un problème majeur de la synthèse.

Par la suite, des aldéhydes de Zincke substitués ont été conçus de manière à introduire des substituants sur le cycle à sept chaîons. Ainsi, par cette méthode¹⁷, des azulènes substitués principalement en position 6 ont pu être obtenus (Schéma I-5). La seule étape limitante réside dans l'élaboration de l'aldéhyde de Zincke (7% pour former l'intermédiaire **VI**)¹⁸.

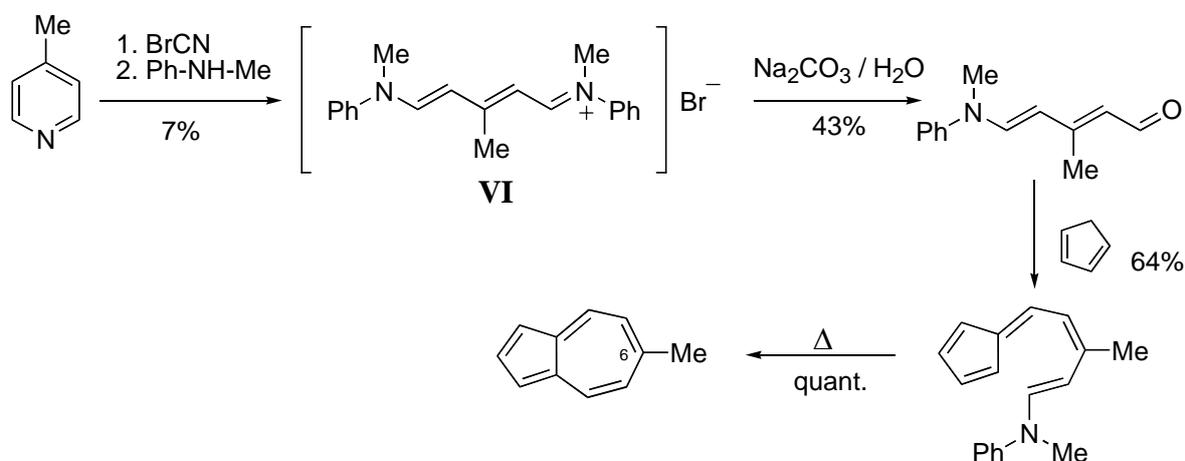


Schéma I-5 : synthèse du 6-méthylazulène

Cette stratégie de synthèse reste néanmoins une excellente méthode d'obtention d'azulènes substitués au niveau du cycle à cinq. Bien entendu, des améliorations ultérieures ont été effectuées, dans un premier temps pour remédier au dégagement de benzidine, puis, dans un second temps, pour améliorer la flexibilité au niveau du cycle à sept, à l'aide de dérivés de perchlorate de pyranylum^{17,19}, même si les positions touchées se limitent aux carbones 4, 6 et 8, pour des rendements variants de 35 à 87% (Schéma I-6).

¹⁷ Hafner, K.; Asmus, K. D. *Liebigs Ann. Chem.* **1964**, 671, 31.

¹⁸ Köbrich, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1961**, 648, 114.

¹⁹ Hafner, K.; Kaiser, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1958**, 618, 140, Bauer, W.; Müller-Westerhoff, U. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 1021.

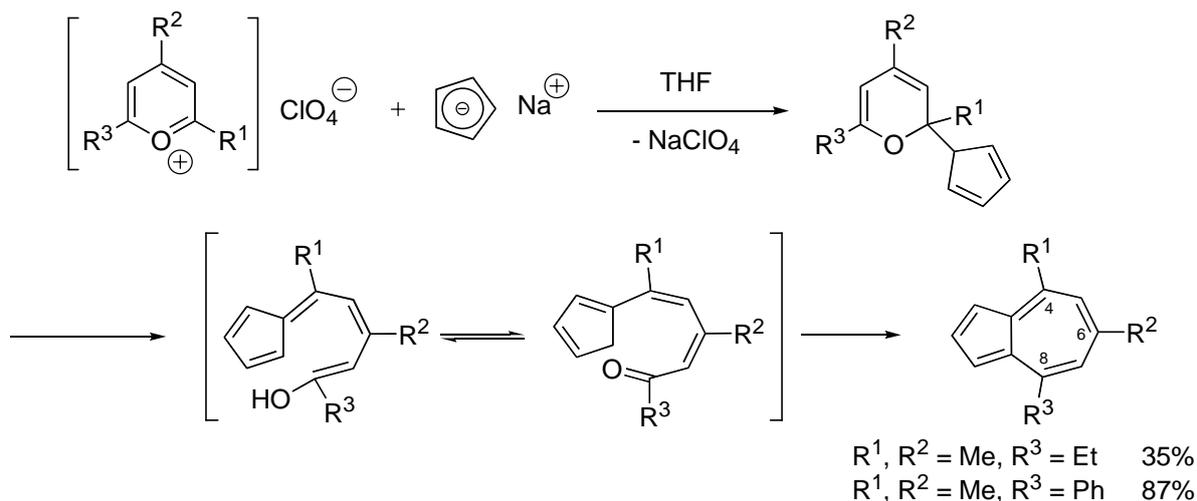


Schéma I-6 : synthèse d'azulènes substitués sur le cycle à sept chaînons

Quelques années plus tard, en 1964, T. Nozoe et K. Takase vont proposer une première alternative à la méthode de Hafner avec la synthèse des 2-hydroxy- et 2-aminoazulènes substitués à partir de différents troponoïdes.

I.A.3. Synthèse de Nozoe et Takase par cycloaddition [8+2]^{20,21}(1964)

Cette nouvelle méthode consiste à utiliser comme molécule de départ l' α -chlorotropone, c'est-à-dire un cycle à sept carbones comme structure de base, contrairement à Hafner qui a utilisé un cycle à cinq chaînons. L'intermédiaire clé de cette stratégie est une cycloheptafuranone²⁰ formée aisément par l'action du malonate d'éthyle sur un dérivé de la tropone substitué en position 2 par un bon nucléofuge.

Le 2H-Cyclohepta[b]furan-2-one **VII** réagit facilement avec le groupement méthylène de composés tels que le malononitrile, le cyanoacétamide, le cyanoacétate d'éthyle ou le malonate de diéthyle, en présence de NaOEt ou de *t*-butylamine, pour accéder aux 2-hydroxy- et 2-aminoazulènes-1,3-disubstitués²¹ (Schéma I-7).

²⁰ Nozoe, T.; Takase, K.; Shimazaki, N. *Bull. Soc. Chim. Japan* **1964**, *37*, 1644.

²¹ Nozoe, T.; Takase, K.; Fukuda, S. *Bull. Soc. Chim. Japan* **1971**, *44*, 2210, Nozoe, T.; Takase, K.; Nakazawa, T.; Fukuda, S. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 3357, Rekka, E.; Chrystelis, M.; Siskou, I.; Kourounakis, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 904.

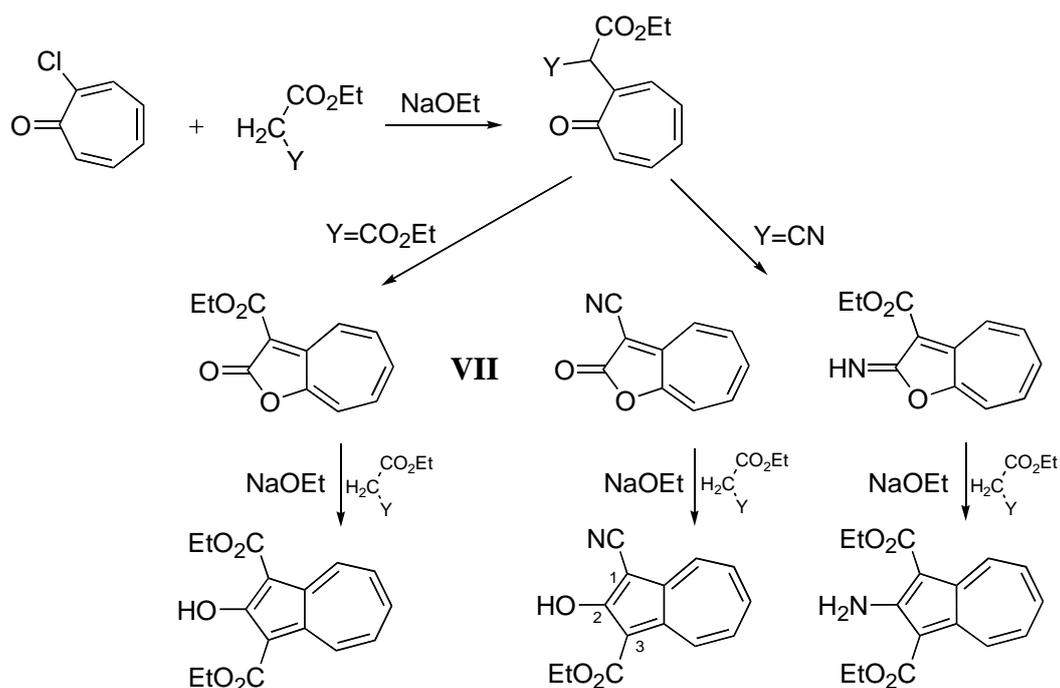


Schéma I-7 : réaction avec le malonate de diéthyle et le cyanoacétate d'éthyle

Cette méthode a permis la synthèse, grâce à l'utilisation de tropones polysubstituées, de nombreux azulènes non naturels possédant divers groupements sur les carbones 4, 5, 6, 7 et 8. Les deux points faibles de cette synthèse sont les faibles rendements²² et le fait que l'on obtient forcément un azulène fonctionnalisé²³ sur le carbone 2 (OH, NH₂).

C'est pour permettre la synthèse d'alkylazulènes et donc également d'azulènes naturels, qu'a été développée en 1971 par M. Yasunami et K. Takase une alternative par l'action d'une énamine (ou d'un éther d'énol)²⁴ sur l'intermédiaire clé **VII** (Schéma I-8).

²² Briquet, A. A. S.; Hansen, H.-J. *Helv. Chem. Acta.* **1994**, *77*, 1577.

²³ Exemple avec la 4-isopropyltropolone naturelle (γ -Thujaplicine) Yokota, M.; Yanagisawa, T.; Kosakai, K.; Wakabayashi, S.; Tomiyama, T.; Yasunami, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 865. Synthèse d'un azulène antiulcéreux, le KT1-32 (voir aussi ref.46) Yanagisawa, T.; Kosakai, K.; Tomiyama, T.; Yasunami, M.; Takase, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 3355.

²⁴ Yang, P.-W.; Yasunami, M.; Takase, K. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *45*, 4275, Chen, A.; Yasunami, M.; Takase, K. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *30*, 2581, Yasunami, M.; Miyoshi, S.; Kanegae, N.; Takase, K. *Bull. Soc. Chim. Japan* **1993**, *66*, 892.

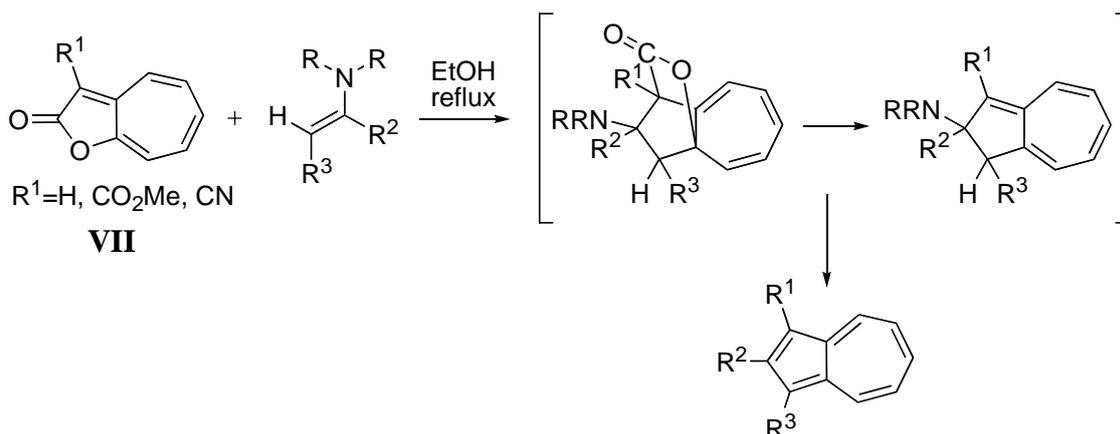


Schéma I-8 : action d'une énamine sur le composé VII

Cette voie de « l'énamine » via l'intermédiaire clé VII est toujours utilisée de nos jours et optimisée pour la synthèse de divers azulènes et notamment pour l'obtention du vétivazulène (azulène naturel) ou du 4,6,8-triméthylazulène avec des rendements respectifs de 70-80% et 58-70%²⁵ (Schéma I-9). A présent, on peut obtenir l'intermédiaire clé par pyrolyse sous vide du propiolate de 2,6-diméthylbenzène de manière à introduire facilement des substituants sur le cycle à sept carbones (les éthers d'énols réagissent de la même manière que les énamines).

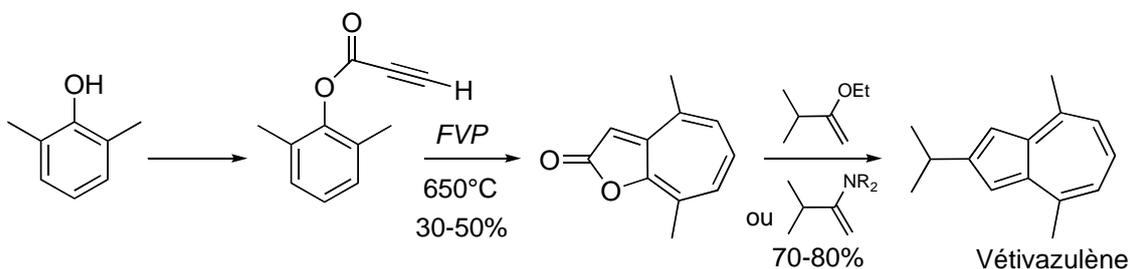


Schéma I-9 : synthèse du vétivazulène

C'est en suivant ce principe de formation du squelette bicyclo[5.3.0]décane, c'est-à-dire une expansion de cycle d'un benzène (Büchner) puis formation du cyclopentane dans un second temps, que L.T. Scott et ses collaborateurs vont également accéder aux azulènes.

I.A.4. Synthèse de Scott (1973)

En 1970 une équipe de chercheurs français²⁶ publie les premiers résultats de la cyclisation intramoléculaire des intermédiaires obtenus par décomposition cuivrique des

²⁵ Nagel, M.; Hansen, H.-J. *Synlett* **2002**, 5, 692, Nagel, M.; Hansen, H.-J. *Helv. Chem. Acta.* **2000**, 83, 1022.

²⁶ Constatino, A.; Linstrumelle, G.; Julia, S. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 3, 907.

diazocétone β -aromatiques (Schéma I-10). Une telle réaction permet d'accéder à des bicyclo[5.3.0]décatriénones par l'intermédiaire de la tricyclodécadiénone **VIII**. Ces travaux s'inspirent des résultats de Treibs et Quarg (Schéma I-3) qui obtiennent des azulènes après déshydrogénation à 300°C des produits issus de la réaction à 140°C de la diazo-acétophénone et de la diazo-acétone sur l'indane, grâce à une réaction d'expansion de cycle sur le benzène. Scott et coll.²⁷ vont exploiter cette voie pour élaborer une nouvelle stratégie de synthèse des azulènes. En effet, la diazocétone, facilement obtenue à partir du chlorure d'acyle correspondant, est transformée en **VIII**, par addition intramoléculaire d'un intermédiaire carbénique sur le benzène (orientée par la règle de Bredt²⁸). Ce dernier composé (norcaradiène), peu stable, s'ouvre pour donner la cétone bicyclique **IX**, laquelle s'isomérise rapidement en énone **X**. Après addition d'un grignard ou réduction du carbonyle, l'aromatisation est réalisée à 200°C (alcool tertiaire) ou à 400°C (alcool secondaire) en présence de palladium sur charbon à 10% conduisant aux azulènes mono et disubstitués correspondants.

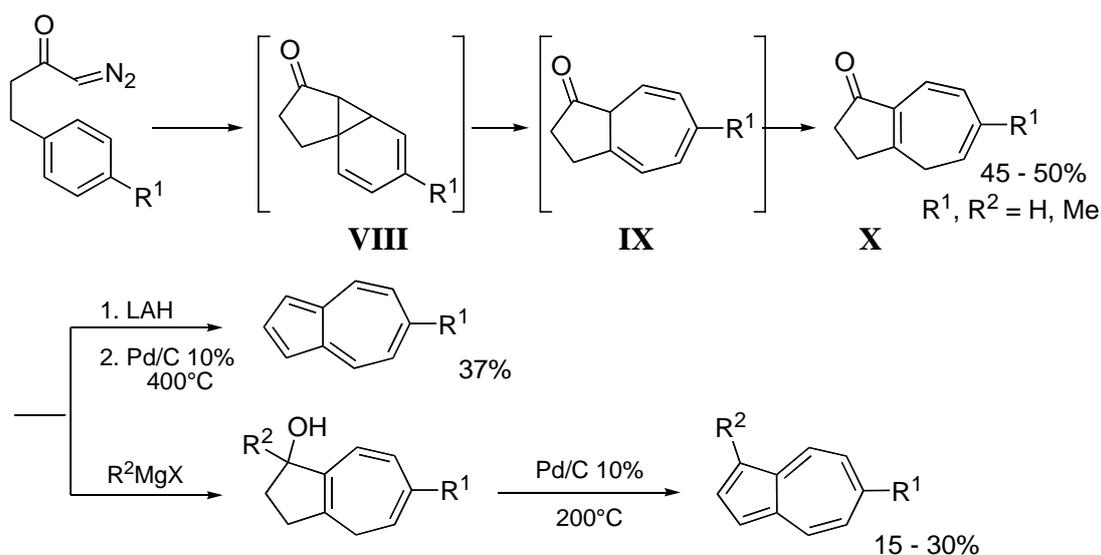


Schéma I-10 : synthèse d'azulène à partir d'une diazocétone

²⁷ Scott, L. T. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1973**, 882-883, Scott, L. T.; Minton, M. A.; Kirms, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6311-6314, Scott, L. T.; Grütter, P.; Chamberlain, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4852.

²⁸ Köbrich, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1973**, *12*, 464, Shea, K. J. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1683.

Peu de temps après, le réactif de Eaton²⁹ sera utilisé en remplacement de la séquence réduction puis élimination-aromatisation. Par cette nouvelle méthode, la synthèse de l'azulène devient possible à partir de l'énone **X**, en une seule étape, avec un rendement de 30-50% (Schéma I-11).

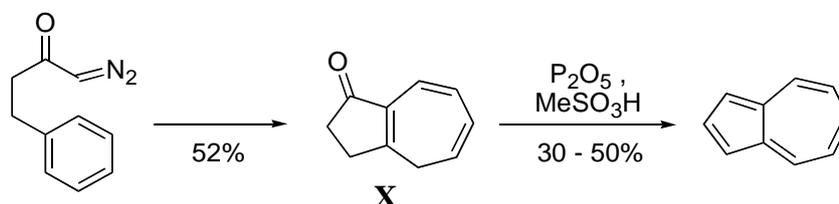


Schéma I-11 : aromatisation par le réactif de Eaton

Même si différents azulènes peuvent être obtenus efficacement, il semble que cette voie ne soit pas d'une très grande flexibilité. C'est pourquoi seule les synthèses du [2.2]paracyclo(4,7)azulénophane et du [2.2]paracyclo(5,7)azulénophane³⁰ se sont avérées des applications synthétiques intéressantes (Schéma I-12).

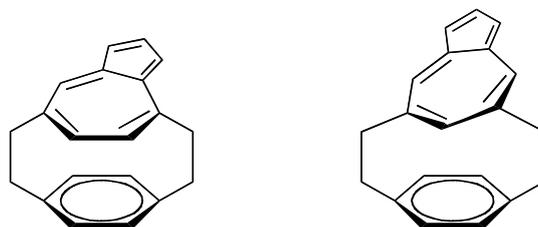


Schéma I-12 : [2.2]paracyclo(4,7)azulénophane et [2.2]paracyclo(5,7)azulénophane

C'est en 1976, que Houk et ses collaborateurs proposent une importante amélioration de la méthode de Hafner permettant de substituer toutes les positions du cycle à sept carbones améliorant ainsi la flexibilité de l'ancienne méthode.

I.A.5. Synthèse de Houk par cycloaddition [6+4] (1976)

Les fulvènes peuvent intervenir dans des cycloadditions concertées avec des diènes par un mécanisme à 6π ou 2π électrons. L'étude des niveaux énergétiques des orbitales^{31,32} de

²⁹ Eaton, P. E.; Carlson, G. R.; Lee, J. T. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4071, Schultz, A. G.; Yee, Y. K. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 561.

³⁰ Kawashima, T.; Otsubo, T.; Sakata, Y.; Misumi, S. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1063.

³¹ Houk, K. N.; George, J. K.; Duke, R. E. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 523-533.

différents fulvènes montre que la LUMO est essentiellement centrée sur les carbones 1 et 6. Par conséquent, il paraît prévisible de dire qu'un diène électroriche interagira avec ces mêmes positions au cours d'une cycloaddition [6+4] (Schéma I-13). Houk³² va ainsi mettre au point cette méthode de cycloaddition qui constitue en réalité une alternative intermoléculaire à la synthèse de Hafner utilisant le même type d'électrocyclisation (Schéma I-13).

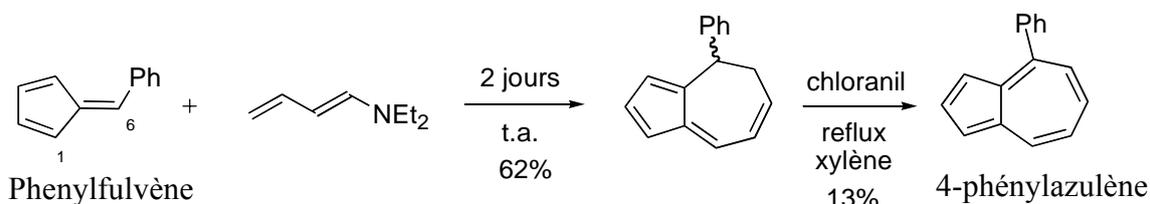


Schéma I-13 : cycloaddition [6+4] de Houk

Le tétraène obtenu après réaction est ensuite difficilement déshydrogéné pour permettre l'obtention de l'azulène correspondant.

Une étude orbitale a montré que la cycloaddition d'un fulvène substitué en position 6 par un groupement fortement électrodonneur est possible avec un diène électrodéficient³³. Par conséquent, un an après, l'équipe de Houk se propose d'inverser les polarités et de réaliser la synthèse d'azulènes à partir d'un diméthylaminofulvène et d'un dioxyde de thiophène (Schéma I-14).

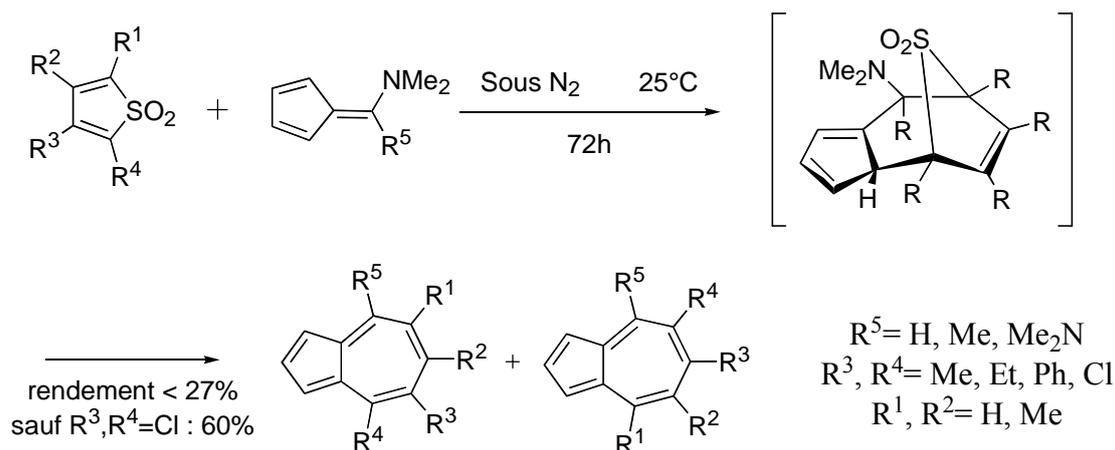


Schéma I-14 : réaction du diméthylaminofulvène sur le dioxyde de thiophène

³² Dunn, L. C.; Chang, Y. M.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 7095.

³³ Reiter, S. E.; Dunn, L. C.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4199.

Cette cycloaddition [6+4] s'avère très efficace pour former des azulènes substitués sur la totalité des carbones du cycle heptatriénique. Il faut noter que des substituants alkyles sur le dioxyde de thiophène auront plutôt tendance à ralentir la réaction contrairement à un phényle ou un chlore. Enfin, l'utilisation d'un groupement 6-diméthylamino par rapport au 6-méthylamino augmente la nucléophilie et donc la réactivité du fulvène.

Dans un second temps, grâce à des substitutions électrophiles sur le cycle à cinq chaînons, bien connues sur les azulènes, les synthèses de deux azulènes naturels³⁴ ont pu être réalisées : le chamazulène et le guaiazulène (dont la structure a été confirmée pour la première fois par Sorm et al.³⁵).

Le dioxyde de thiophène, obtenu en deux ou trois étapes à partir du 2-acétyl-5-méthylthiophène (Schéma I-15) va conduire à deux azulènes **XI** et **XII** régioisomères dans un rapport 4/1 par cycloaddition [6+4] avec le 6-diméthylaminofulvène, avec un rendement proche de 20%. Dans cette étape clé de la synthèse, la régiosélectivité ne semble pas suffisante et les rendements sont relativement faibles. A partir de l'azulène **XI**, par une formylation de Vilsmeier-Haack, un carbonyle est introduit préférentiellement en position 1 avec un rendement de 68% (rapport des régioisomères 5/1, position 3). Enfin, le guaiazulène et le chamazulène sont obtenus par réduction de Wolff-Kishner avec un rendement de 50% (Schéma I-15).

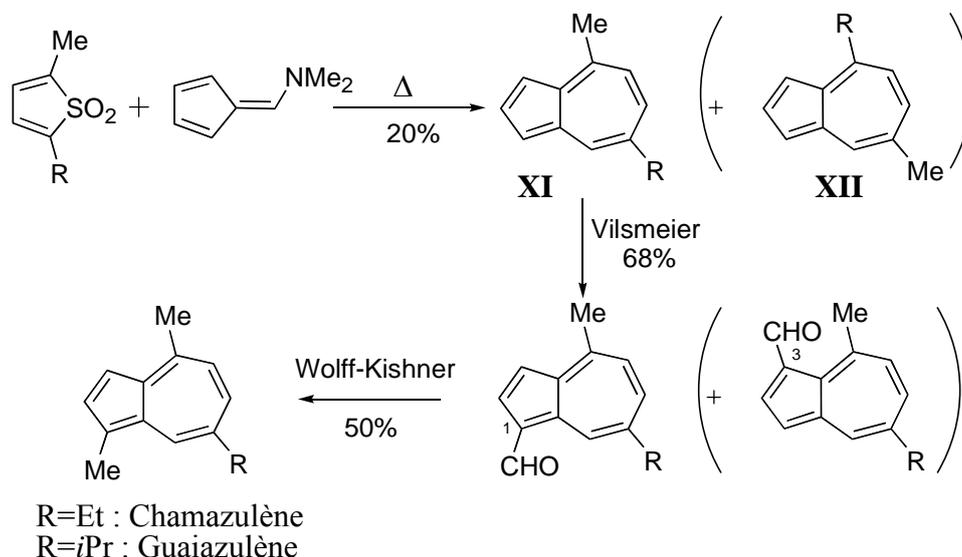


Schéma I-15 : synthèse du guaiazulène et du chamazulène

³⁴ Mukherjee, D.; Dunn, L. C.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 251.

³⁵ Pour la première synthèse non-ambiguë du guaiazulène : Sorm, F.; Gut, J.; Hlavnicka, J.; Kucera, J.; Sedivy, L. *Coll. Czech. Chem. Comm.* **1951**, *16*, 168.

Comme nous venons de le voir, cette méthode de synthèse peut paraître très séduisante de part sa flexibilité sur le cycle à sept et son économie d'étapes. Mais elle reste limitée quant à l'introduction de substituants sur le cyclopentadiène et globalement assez peu efficace (de 0.4 à 2.7% de rendement global pour cinq à sept étapes). En effet, les rendements de la cycloaddition [6+4] restent très faibles (de 4 à 20%). Cette voie fut néanmoins récemment utilisée pour la préparation du premier octachloroazulène³⁶ et d'un premier "cyclopropylazulène"³⁷ (Schéma I-16).

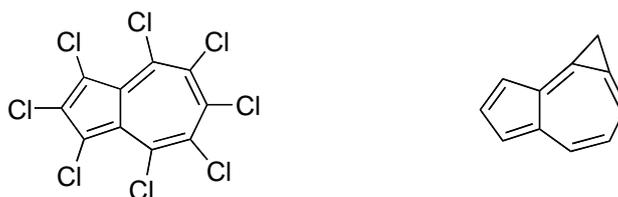


Schéma I-16 : octachloroazulène et "cyclopropylazulène"

Après ces premières méthodologies, il y eut une pause dans l'innovation de la synthèse d'azulènes. Peut-être n'étaient-ils plus à la mode ? Peut-être n'était-il pas possible de rivaliser avec la flexibilité et l'efficacité de la méthode de Hafner ? Il fallut attendre les années 90 pour que ces composés de couleur bleue connaissent un regain d'intérêt. En effet, comme nous allons le voir, cinq nouvelles stratégies ont pu être mises au point durant les quinze dernières années !

I.B. Les méthodes récentes (1989-2004).

Des travaux sur l'utilisation des complexes de fer sur des dérivés de la tropone ont montré qu'il était possible d'obtenir le squelette bicyclo[5.3.0]décane par une réaction d'annélation [3+2] avec des organoferriques³⁸. Mais cette méthode n'a conduit qu'à des hydroazulènes.

C'est par une nouvelle annélation [3+2] que Danheiser et son équipe vont développer une autre voie de synthèse des azulènes.

³⁶ Lou, Y.; Chang, J.; Jorgensen, J.; Lemal, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15302-15307.

³⁷ Payne, A. D.; Wege, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2001**, 1579-1580.

³⁸ Watkins, J. C.; Rosenblum, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2097, Watkins, J. C.; Rosenblum, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3531.

I.B.1. Synthèse de Danheiser [3+2] (1989)

L'utilisation d'allenylsilanes avec un composé électrodéficient constitue une puissante méthode de synthèse de carbocycles ou hétérocycles à cinq chaînons^{39,40b}. Une annélation [3+2] par addition d'allenylsilanes (*Schéma I-17*) sur le cation tropylium permet d'accéder rapidement à des azulènes⁴⁰. Le cation vinylique **XIII** généré se réarrange en cation vinylique **XIV**. La cyclisation, après perte de H⁺, conduit à un dihydroazulène **XV** qui, par déshydrogénation, aboutit à un silylazulène **XVI** avec un bon rendement de 50%. C'est en réalité un deuxième équivalent de cation tropylium tétrafluoroborate qui permet la déshydrogénation de cet intermédiaire : l'abstraction de l'hydrure par ce carbocation conduit au dérivé tropylium le plus stable (délocalisation), aboutissant finalement à **XVI** par élimination du proton en C-1.

Enfin, si nécessaire, une désilylation est effectuée de façon quantitative grâce à l'acide tétrafluoroborique pour conduire aux azulènes correspondants (*Schéma I-17*).

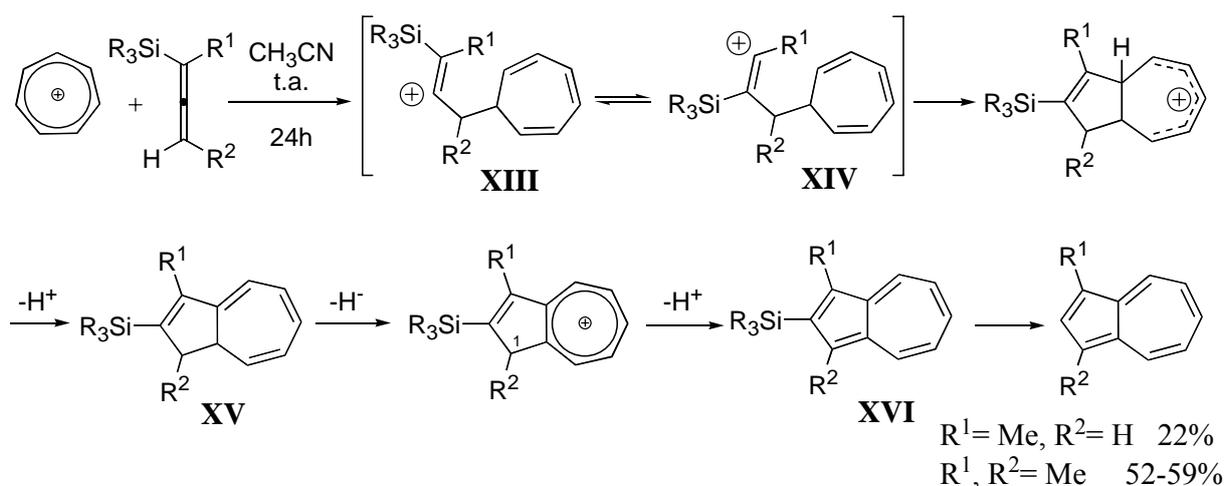


Schéma I-17 : synthèse d'azulènes disubstitués

Ainsi, le 1,3-diméthylazulène a pu être obtenu avec un rendement de 58% alors que le méthylazulène a été isolé avec seulement 22% de rendement à partir de l'allenylsilane. Cette différence de rendement est expliquée par le fait que si R¹ est un hydrogène, alors le réarrangement du carbocation, permettant ensuite la cyclisation, est défavorisé.

³⁹ Danheiser, R. L.; Kwasigroch, C. A.; Tsai, Y.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7233, Danheiser, R. L.; Carini, D. J.; Basak, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1604.

⁴⁰ (a)Becker, D. A.; Danheiser, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 389. (b)Danheiser, R. L.; Dixon, B. R.; Gleason, R. W. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6094.

Enfin, des essais réalisés à partir d'un ion tropylium monosubstitué conduisent à des mélanges de produits (*Schéma I-18*).

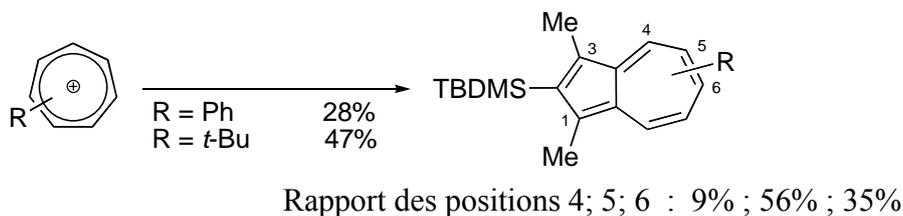


Schéma I-18 : synthèse d'azulènes polysubstitués

Cette voie très originale d'accès direct au squelette des azulènes, malgré des rendements globaux corrects, souffre d'un manque évident de flexibilité et de régiosélectivité ce qui fait qu'une telle méthodologie ne peut être utilisée pour la synthèse d'azulènes naturels.

C'est pourquoi plus récemment, Morita et coll. ont proposé une construction du squelette bicyclo[5.3.0] décane grâce à une électroréduction.

I.B.2. Synthèse de Morita (1992)

C'est à partir d'une γ -cyanocétone (*Schéma I-19*), déjà utilisée pour la synthèse du guaiazulène en 1964 par Jacob et coll.⁴¹ (3% de rendement global), que le bicyclo[5.3.0]décane va être formé, grâce à une électroréduction. En effet, le produit obtenu lors d'une électroréduction entre un carbonyle et un groupement cyano est équivalent au composé formé par réaction entre un acyl-anion et un carbonyle⁴². Il est ainsi possible d'obtenir par électroréduction d'une γ -cyanocétone intermédiaire, un mélange de deux produits dans un rapport d'environ 3/1. Le composé majoritaire peut ensuite subir une séquence d'élimination puis aromatisation pour finalement aboutir au guaiazulène (12% à partir du β -céto-ester)⁴³ (*Schéma I-19*).

⁴¹ Jacob, T. M.; Vatakencherry, P. A.; Dev, S. *Tetrahedron* **1964**, 20, 2821.

⁴² Clive, D. L. J.; Beaulieu, P. L.; Set, L. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1313.

⁴³ Shono, T.; Kise, N.; Fujimoto, T.; Tominaga, N.; Morita, H. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7175.

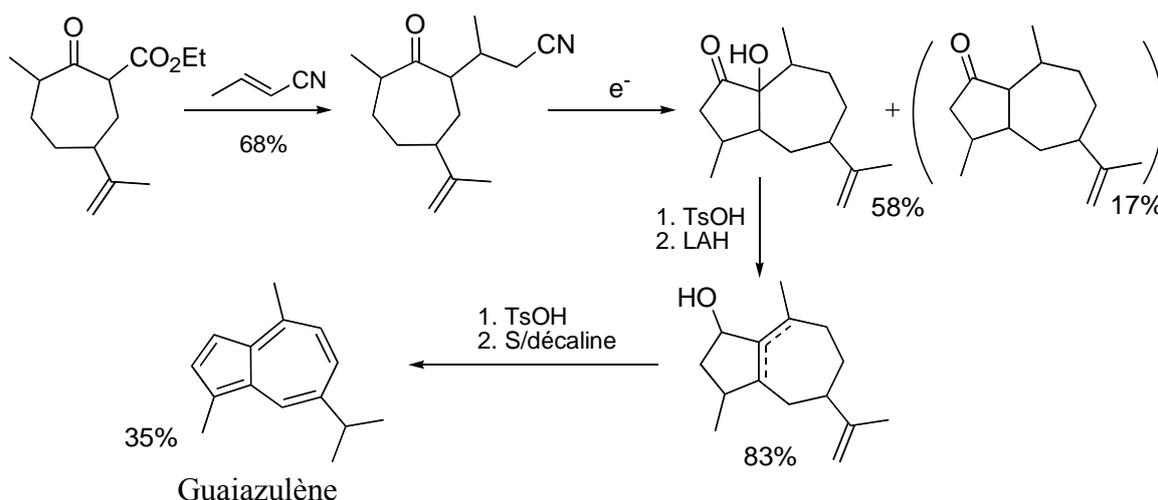


Schéma I-19 : synthèse par électroréduction du groupement cyano

On peut remarquer ici, que le cycle à sept chaîons est fonctionnalisé dès le début de la synthèse. Ensuite, le cycle à cinq chaîons est formé par réaction intramoléculaire. Cependant, la dernière étape d'aromatisation reste assez limitante avec un rendement de 35% malgré la participation de la double liaison exocyclique. Il est donc important de souligner qu'une déshydrogénation, en vue d'une aromatisation, ne sera satisfaisante qu'à partir d'un hydroazulène suffisamment insaturé.

I.B.3. Synthèse de Brown par cycloaddition [4+2] (1998)

Des premiers travaux ont été développés par Woodward⁴⁴ et ont conduit à la formation d'une azulénone non exploitable pour la synthèse d'azulènes à cause de la présence d'un groupement phényle en jonction de cycle. Ce composé est obtenu par une cycloaddition [4+2], de type $[\pi_a^2 + \pi_a^2 + \pi_s^2]$, entre un diphenylcétène et un éther acétylénique suivie d'une ouverture électrocyclique (Schéma I-20).

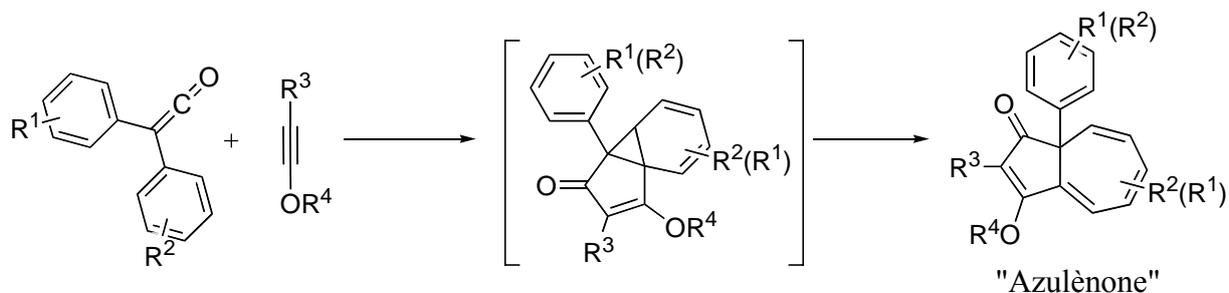


Schéma I-20 : première approche par Woodward

⁴⁴ Jenny, E. F.; Schenker, K.; Woodward, R. B. *Angew. Chem.* **1961**, 73, 756.

Lors de la synthèse de γ -pyrones, l'équipe de Brown⁴⁵ a montré que des arylacylcétènes réagissaient de la même manière que les diarylcétènes. Ils ont donc décidé d'étudier cette même réaction mais avec un nouveau type de cétène, permettant ainsi d'aboutir à une azulénone possédant un groupement acyle en jonction de cycle, plus facilement exploitable qu'un phényle. Ainsi, leur arylacylcétène formé par réarrangement de Wolff à partir de la diazocétone correspondante est mise en réaction dans le dichlorométhane à 0 °C, avec le 1-éthoxy-1-butyne conduisant ainsi à l'azulénone **XVII** correspondante avec un rendement de 70% en présence d'un produit secondaire : l' α -pyrone. Une déacylation de **XVII** peut ensuite être réalisée par l'action de l'anhydride acétique en présence de DMAP conduisant à l'acétylazulène correspondant (*Schéma I-21*).

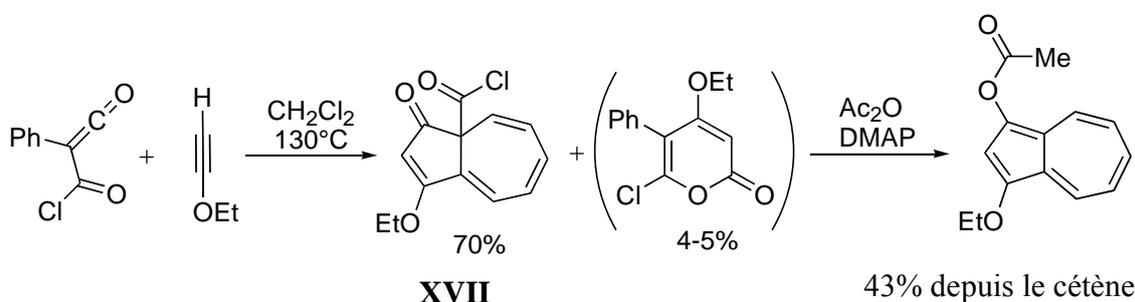


Schéma I-21 : utilisation d'un arylacylcétène

Cette voie de synthèse des azulènes est très attrayante mais la flexibilité reste insuffisante pour en faire une méthode générale de synthèse des azulènes polysubstitués.

I.B.4. Synthèse de Danheiser, optimisation de Scott (2001)

Le but recherché lors de cette étude était la mise au point d'une stratégie de synthèse d'azulènes substitués à la fois sur le cycle à cinq et sur le cycle à sept chaîons. Comme une grande variété de benzènes substitués est facilement préparable ou même disponible commercialement, c'est vers ce type de produits de départ que Danheiser⁴⁶ et son équipe se sont orientés. La voie qui leur parut la plus adéquate et efficace fut la séquence "expansion-annélation" dans laquelle le benzène subissait une expansion de cycle en créant simultanément le cycle à cinq et à sept chaîons. C'est donc une variante intramoléculaire de la synthèse de cycloheptatriène de Büchner, déjà utilisée par Scott qu'ils ont décidé d'optimiser. En effet, le remplacement du chlorure de cuivre (II) par l'acétate de rhodium (II)

⁴⁵ Brown, D. G.; Hoyer, T. R.; Brisbois, R. G. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1630-1636.

⁴⁶ (a) Danheiser, R. L.; Miller, R. F.; Brisbois, R. G.; Park, S. Z. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1959; Crombie, A. L.; Kane, J. L.; Shea, K. M.; Danheiser, R. L. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8652-8667.

lors de la réaction intramoléculaire de Büchner a permis d'améliorer l'étape clé de la synthèse. De plus, pour faciliter l'étape d'aromatisation par déshydrogénation, connue pour être toujours difficile, une double liaison supplémentaire est introduite par l'utilisation d'une diazocétone α,β insaturée (Schéma I-22).

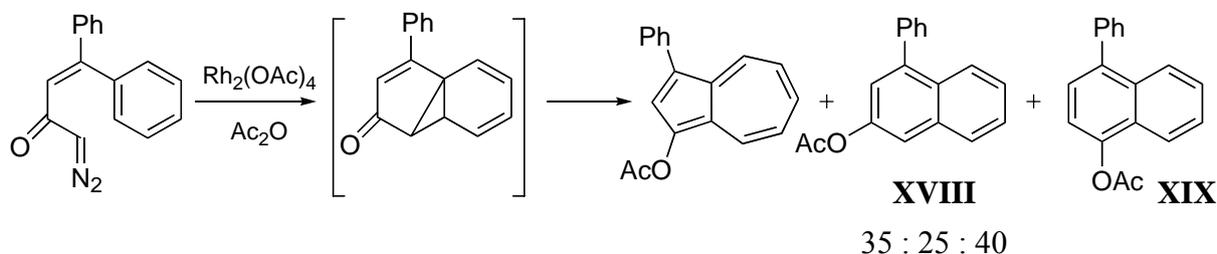


Schéma I-22 : séquence "expansion-annélation"

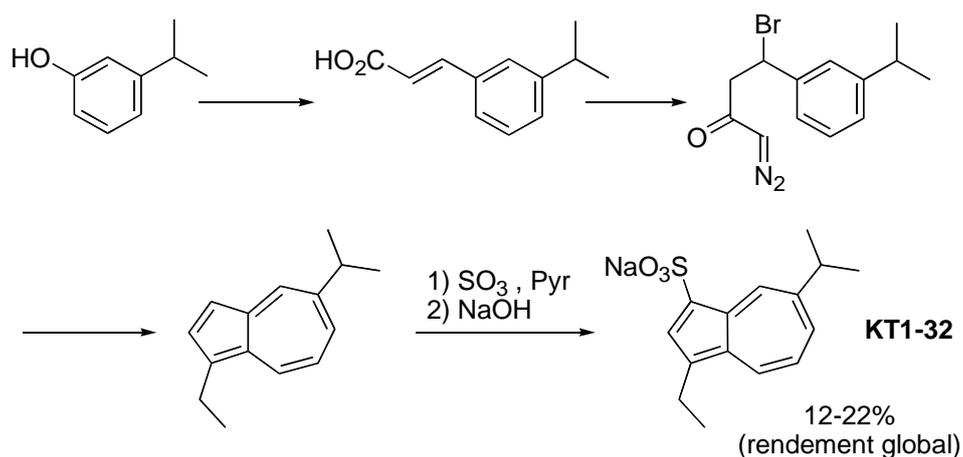
Malgré une étude détaillée des conditions opératoires, la transformation a bien conduit à l'azulène correspondant mais en présence d'une quantité importante de sous-produits naphthaléniques **XVIII** et **XIX**. Ces deux derniers produits sont probablement issus d'un réarrangement acide du norcaradiène intermédiaire pour **XVIII** et d'un réarrangement de Wolff de la diazocétone pour conduire au vinylcétène qui entraîne la formation par électrocyclisation 6π de **XIX**.

Pour remédier à ce problème, une alternative a été mise au point par l'utilisation, non plus d'une diazocétone α,β insaturée, mais d'une diazocétone β -bromée⁴⁷. Le brome permet, par son élimination, la formation d'une insaturation supplémentaire après l'étape délicate "d'expansion-annélation", et avant l'aromatisation par formation de l'éther d'énol correspondant. Cette méthodologie a permis la synthèse de nombreux azulènes disubstitués, grâce à l'utilisation d'un phénol monosubstitué comme produit de départ et d'un couplage de Suzuki⁴⁸ sur l'azulène triflé. Ainsi, par cette voie, le KT1-32 actuellement utilisé comme antiulcéreux⁴⁹, a été synthétisé en huit étapes à partir du *m*-isopropylphénol commercial avec un rendement global allant jusqu'à 22% (Schéma I-23).

⁴⁷ Kane, J. L.; Shea, K. M.; Crombie, A. L.; Danheiser, R. L. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1081-1084.

⁴⁸ Kurotobi, K.; Tabata, H.; Miyauchi, M.; Murafuji, T.; Sugihara, Y. *Synthesis* **2002**, 8, 1013-1016. Pour un couplage de Stille voir : Ito, S.; Okujima, T.; Morita, N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 1896-1905, Becker, D. A.; Ley, J. J.; Echegoyen, L.; Alvarado, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4678.

⁴⁹ cf. introduction générale

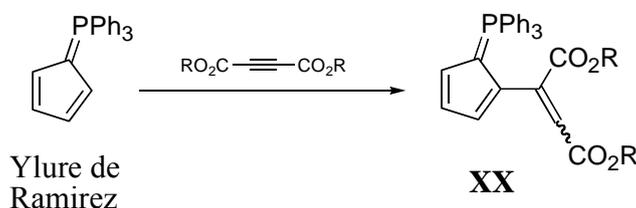
**Schéma I-23** : synthèse du KT1-32

Cette étude a non seulement permis la synthèse efficace et régiosélective de certains azulènes disubstitués mais elle a également ouvert la voie aux couplages de Suzuki sur des azulènes triflés. Nous verrons dans notre chapitre sur la synthèse d'azulènes, que nous aurons également recours à ce type de couplage. Cependant, par cette stratégie, aucun azulène naturel trisubstitué comme le triméthylazulène, le chamazulène ou le guaiazulène n'a été synthétisé.

Pour finir cet historique des principales méthodes de synthèse des azulènes, nous détaillerons la plus récente en date, faisant intervenir les ylures de Ramirez.

I.B.5. Synthèse à partir des ylures de Ramirez⁵⁰ (2004)

Les ylures de Ramirez sont susceptibles d'effectuer une substitution électrophile avec un acétylène dicarboxylate pour former les composés **XX** isomères Z et E. C'est ce qui a été démontré par les travaux de Yoshida⁵¹ (Schéma I-24).

**Schéma I-24** : substitution électrophile des ylures de Ramirez

⁵⁰ Ramirez, F.; Levy, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 6167, Ramirez, F.; Levy, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 67.

⁵¹ Yoshida, Z.; Yoneda, S.; Murata, Y. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3537.

Cette méthode fait actuellement l'objet d'une étude pour la synthèse d'azulènes tétrasubstitués⁵². En effet, l'isomère E conduit par une réaction du type cycloaddition [2+2] avec un deuxième équivalent d'alcyne, directement à l'azulène tétrafonctionnalisé correspondant (*Schéma I-25*). Le mécanisme réactionnel reste encore flou et des études complémentaires sont toujours en cours.

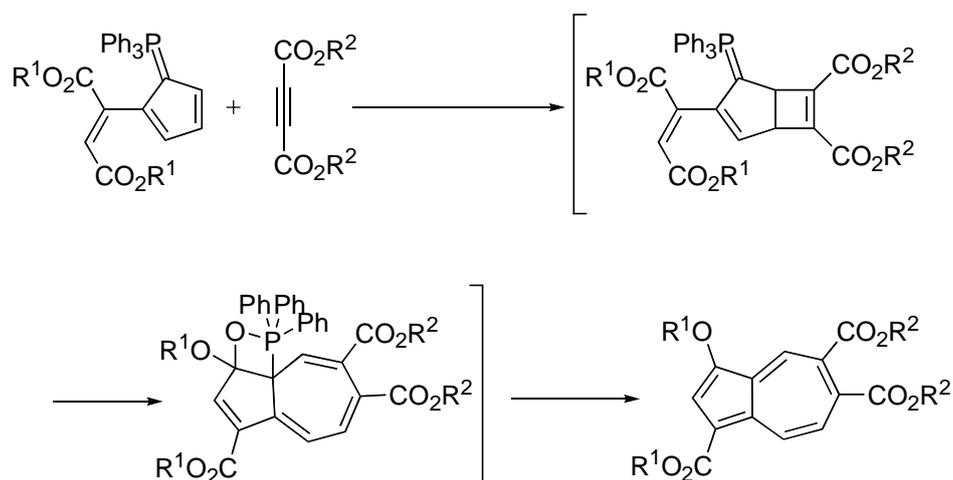


Schéma I-25 : synthèse d'azulènes tétrasubstitués

Il est aisé de se rendre compte que cette méthodologie n'est en aucun cas applicable à la synthèse d'azulènes naturels mais elle reste néanmoins une voie élégante et relativement rapide d'accéder à certains "aromatiques bleus".

Comme nous venons de le démontrer, il existe assez peu de méthodes générales de synthèse des azulènes naturels ou non-naturels. C'est la raison pour laquelle presque toutes les applications commerciales des azulènes font encore appel aux guaiazulènes issus du milieu naturel. La plupart des approches présentent une faiblesse lors des étapes de déshydrogénation (rendements faibles) et restent donc limitées pour la préparation de dérivés pourtant relativement simples. Cependant, les stratégies d'annélation restent de loin les plus efficaces

⁵² Higham, L. J.; Gabriel Kelly, P.; Corr, D. M.; Müller-Bunz, H.; Walker, B. J.; Gilheany, D. G. *Chem. Comm.* **2004**, 684-685.

et permettent non seulement l'accès aux azulènes naturels mais également à d'autres analogues. Parmi ces méthodes, il faut bien sûr retenir la synthèse de Ziegler-Hafner, l'annélation des 2*H*-cyclohepta[*b*]furan-2-ones (Nozoe-Takase^{20,21}), les cycloadditions [6+4] (Houk) et enfin la séquence « expansion-annélation » (Scott puis Danheiser). Mais malheureusement, même si ces méthodes proposent un accès efficace aux azulènes substitués sur le cycle à cinq, elles restent cependant un peu limitées du point de vue de leur flexibilité, surtout au niveau du cycle à sept.

Notre objectif est donc relativement simple. Il s'agit de mettre au point une stratégie flexible aussi bien au niveau du cycle à cinq qu'à celui du cycle à sept carbones pour accéder à un grand nombre d'azulènes, qu'ils soient naturels ou non. Hormis ce premier objectif, il nous faut également limiter le nombre d'étapes de manière à rester compétitifs vis à vis de toutes les approches déjà existantes que nous avons décrites précédemment. Enfin, il n'est pas question d'optimiser une voie de synthèse déjà existante mais bien d'en élaborer une nouvelle et originale.

Bibliographie

- ¹ Pour une revue sur les azulènes voir : Zeller, K.-P. in *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*; Kropf, H., Ed.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, Germany, **1985**; Vol. V/2c, p. 127.
- ² Meuche, D.; Huneck, S. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 172.
- ³ Takeda, R.; Katoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4056.
- ⁴ Bowden, B. F.; Coll, J. C.; Tapiolas, D. M. *Aust. J. Chem.* **1983**, *36*, 211. Mais aussi, de nombreuses autres sources : Tazaki, H.; Okihara, T.; Koshino, H.; Kobayashi, K.; Nabeta, K. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 147, Siegel, U.; Mues, R.; Doenig, R.; Eicher, T.; Blechsmidt, M.; Becker, H. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 1671, Nagashima, F.; Nishioka, E.; Kameo, K.; Nagakawa, C.; Asakawa, Y. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 215.
- ⁵ Sterner, O.; Bergendorff, O. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 97.
- ⁶ Reddy, N. S.; Reed, J. K.; Longley, R. E.; Wright, A. E. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 248, Ochi, M.; Kataoka, A.; Tatsukawa, A.; Kotsuki, H.; Shibata, K. *Chem. Lett.* **1993**, 2003.
- ⁷ Pour des revues les premières synthèses d'azulènes : Pommer *Angew. Chem.* **1950**, *62*, 281. Gordon *Chem. Reviews* **1952**, *50*, 127.
- ⁸ Pfau, A. S.; Plattner, P. A. *Helv. Chem. Acta.* **1939**, *22*, 202, Kovats, E.; Gunthard, H. H.; Plattner, P. A. *Helv. Chem. Acta.* **1954**, *257*, 2123.
- ⁹ Lang, K. F.; Froitzheim, M. *Chem. Abs.* **1958**, *52*, 11944.
- ¹⁰ (a)Treibs, W.; Quarg, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1959**, *634*, 38. (b)Chiurdoglu, G.; Deschamps, M. *Tetrahedron* **1960**, *8*, 217. Silverwood, H. A.; Orchin, M. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3401. (c)Hafner, K.; Bernhard, C.; Müller, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1961**, *650*, 35. Hafner, K.; Weldes, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, *606*, 90. (d)Anderson; Nelson *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 232. Birch, A. J.; Collins, D. J.; Penfold, A. R.; Turnbull, J. P. *J. Chem. Soc.* **1962**, 792, Buchi, G.; Chow, S. W.; Matsuura, T.; Popper, T. L.; Rennhard, H. H.; Schach, M.; Wittenau, V. *Tetrahedron Lett.* **1959**, *6*, 14-19.
- ¹¹ Marshall, J. A.; Partridge, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *23*, 2545.
- ¹² Plattner, P. A.; Fürst, A.; Jirasek, K. *Helv. Chem. Acta.* **1947**, *30*, 1320, Plattner, P. A.; Sandrin, R.; Wyss, J. *Helv. Chem. Acta.* **1946**, *29*, 1604, Plattner, P. A.; Wyss, J. *Helv. Chem. Acta.* **1941**, 483, Plattner, P. A.; Wyss, J. *Helv. Chem. Acta.* **1940**, *23*, 907.
- ¹³ Treibs, W.; Quarg, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1959**, *634*, 38, Treibs, W.; Neupert, H.-J.; Hiebsch, J. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 141, Treibs, W.; Quarg, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1956**, *598*, 38, Treibs, W.; Quarg, M.; Poppe, E. *J. Liebigs Ann. Chem.* **1956**, *598*, 32, Treibs, W.; Steinert, R.; Kirchhof, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *581*, 54.
- ¹⁴ Buchner, E. *Chem. Ber.* **1897**, *30*, 632, Buchner, E.; Braren, W. *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 982.
- ¹⁵ Ziegler, K.; Hafner, K. *Angew. Chem.* **1955**, *67*, 301, Hafner, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, *606*, 79, Ziegler, K.; Hafner, K. *Chem. Abs.* **1958**, *52*, 6409.
- ¹⁶ Zincke, T.; Würker, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1905**, *338*, 107, 121.
- ¹⁷ Hafner, K.; Asmus, K. D. *Liebigs Ann. Chem.* **1964**, *671*, 31.
- ¹⁸ Köbrich, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1961**, *648*, 114.
- ¹⁹ Hafner, K.; Kaiser, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1958**, *618*, 140, Bauer, W.; Müller-Westerhoff, U. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 1021.
- ²⁰ Nozoe, T.; Takase, K.; Shimazaki, N. *Bull. Soc. Chim. Japan* **1964**, *37*, 1644.
- ²¹ Nozoe, T.; Takase, K.; Fukuda, S. *Bull. Soc. Chim. Japan* **1971**, *44*, 2210, Nozoe, T.; Takase, K.; Nakazawa, T.; Fukuda, S. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 3357, Rekka, E.; Chrysselis, M.; Siskou, I.; Kourounakis, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 904.
- ²² Briquet, A. A. S.; Hansen, H.-J. *Helv. Chem. Acta.* **1994**, *77*, 1577.
- ²³ Exemple avec la 4-isopropyltropolone naturelle (γ -Thujaplicine) Yokota, M.; Yanagisawa, T.; Kosakai, K.; Wakabayashi, S.; Tomiyama, T.; Yasunami, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**,

- 42, 865. Synthèse d'un azulène antiulcéreux, le KT1-32 (voir aussi ref.46) Yanagisawa, T.; Kosakai, K.; Tomiyama, T.; Yasunami, M.; Takase, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 3355.
- ²⁴ Yang, P.-W.; Yasunami, M.; Takase, K. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *45*, 4275, Chen, A.; Yasunami, M.; Takase, K. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *30*, 2581, Yasunami, M.; Miyoshi, S.; Kanegae, N.; Takase, K. *Bull. Soc. Chim. Japan* **1993**, *66*, 892.
- ²⁵ Nagel, M.; Hansen, H.-J. *Synlett* **2002**, *5*, 692, Nagel, M.; Hansen, H.-J. *Helv. Chem. Acta.* **2000**, *83*, 1022.
- ²⁶ Constatino, A.; Linstrumelle, G.; Julia, S. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, *3*, 907.
- ²⁷ Scott, L. T. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1973**, 882-883, Scott, L. T.; Minton, M. A.; Kirms, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6311-6314, Scott, L. T.; Grütter, P.; Chamberlain, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4852.
- ²⁸ Köbrich, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1973**, *12*, 464, Shea, K. J. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1683.
- ²⁹ Eaton, P. E.; Carlson, G. R.; Lee, J. T. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4071, Schultz, A. G.; Yee, Y. K. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 561.
- ³⁰ Kawashima, T.; Otsubo, T.; Sakata, Y.; Misumi, S. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1063.
- ³¹ Houk, K. N.; George, J. K.; Duke, R. E. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 523-533.
- ³² Dunn, L. C.; Chang, Y. M.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7095.
- ³³ Reiter, S. E.; Dunn, L. C.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4199.
- ³⁴ Mukherjee, D.; Dunn, L. C.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 251.
- ³⁵ Pour la première synthèse non-ambiguë du guaiazulène : Sorm, F.; Gut, J.; Hlavnicka, J.; Kucera, J.; Sedivy, L. *Coll. Czech. Chem. Comm.* **1951**, *16*, 168.
- ³⁶ Lou, Y.; Chang, J.; Jorgensen, J.; Lemal, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15302-15307.
- ³⁷ Payne, A. D.; Wege, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 1579-1580.
- ³⁸ Watkins, J. C.; Rosenblum, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2097, Watkins, J. C.; Rosenblum, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3531.
- ³⁹ Danheiser, R. L.; Kwasigroch, C. A.; Tsai, Y.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7233, Danheiser, R. L.; Carini, D. J.; Basak, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1604.
- ⁴⁰ (a) Becker, D. A.; Danheiser, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 389. (b) Danheiser, R. L.; Dixon, B. R.; Gleason, R. W. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6094.
- ⁴¹ Jacob, T. M.; Vatakencherry, P. A.; Dev, S. *Tetrahedron* **1964**, *20*, 2821.
- ⁴² Clive, D. L. J.; Beaulieu, P. L.; Set, L. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1313.
- ⁴³ Shono, T.; Kise, N.; Fujimoto, T.; Tominaga, N.; Morita, H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7175.
- ⁴⁴ Jenny, E. F.; Schenker, K.; Woodward, R. B. *Angew. Chem.* **1961**, *73*, 756.
- ⁴⁵ Brown, D. G.; Hoyer, T. R.; Brisbois, R. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1630-1636.
- ⁴⁶ (a) Danheiser, R. L.; Miller, R. F.; Brisbois, R. G.; Park, S. Z. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1959, Crombie, A. L.; Kane, J. L.; Shea, K. M.; Danheiser, R. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8652-8667.
- ⁴⁷ Kane, J. L.; Shea, K. M.; Crombie, A. L.; Danheiser, R. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1081-1084.
- ⁴⁸ Kurotobi, K.; Tabata, H.; Miyauchi, M.; Murafuji, T.; Sugihara, Y. *Synthesis* **2002**, *8*, 1013-1016. Pour un couplage de Stille voir : Ito, S.; Okujima, T.; Morita, N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 1896-1905, Becker, D. A.; Ley, J. J.; Echegoyen, L.; Alvarado, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4678.
- ⁴⁹ cf. introduction générale
- ⁵⁰ Ramirez, F.; Levy, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 6167, Ramirez, F.; Levy, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 67.
- ⁵¹ Yoshida, Z.; Yoneda, S.; Murata, Y. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3537.
- ⁵² Higham, L. J.; Gabriel Kelly, P.; Corr, D. M.; Müller-Bunz, H.; Walker, B. J.; Gilheany, D. G. *Chem. Comm.* **2004**, 684-685.

II. Résultats et discussions.

La stratégie d'annélation développée au laboratoire (annélation à trois atomes de carbone à partir d'une oléfine) a été appliquée récemment à la synthèse de composés possédant le squelette bicyclo[5.3.0]décane et notamment aux sesquiterpènes¹. En effet, cette séquence réactionnelle permet d'obtenir très rapidement une α -chloro ou α -alkylcyclopenténone à partir d'une oléfine². Or, la plupart des guaïanes naturels comme des guaïanolides, possèdent un méthylcyclopentane voire une α -méthylcyclopenténone. C'est pour cette raison que cette stratégie a paru comme particulièrement bien adaptée à la synthèse des sesquiterpènes naturels dont les azulènes. Les premières études ont révélé qu'il était possible et même judicieux de se servir d'un cycle à sept chaînons insaturé comme produit de départ. Le méthylcycloheptatriène s'est rapidement avéré le synthon idéal pour l'obtention des guaïanes. Ainsi, cette étude a permis de vérifier que des précurseurs polyfonctionnalisés aux guaïanes pouvaient être obtenus efficacement en 2-3 étapes à partir d'un intermédiaire clé, une triénone, issue de l'annélation du 7-méthylcycloheptatriène³ (Schéma I-26).

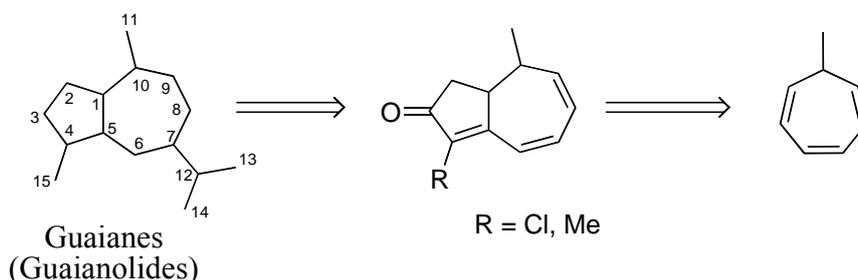


Schéma I-26: approche des guaïanes

Comme le montre le schéma ci-dessus, il serait possible d'obtenir un précurseur de guaïanes substitué en position 4, 7 et 10. Or, la plupart des azulènes naturels présentent des substituants dans ces mêmes positions (Figure I-3).

¹ (a) Coquerel Yoann, *Nouvelle Approche Générale et Efficace de Produits Naturels Possédant le Squelette Bicyclo[5.3.0]décane : Applications Synthétiques*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, octobre 2001. (b) Giannini Audrey, *Synthèse Générale, Efficace et Stéréosélective de Guaïanes et Guaïanolides Naturels*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, avril 2005 (c) Coquerel, Y.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4453.

² Deprés, J.-P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2038.

³ Il faut rappeler que ce produit peut être obtenu facilement en grande quantité à partir du cycloheptatriène commercial dont le prix est comparable à celui d'un solvant.



$R^1 = \text{Me}, R^2 = R^3 = \text{H}$: 4-méthylazulène

$R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Me}$: 1,4-diméthylazulène

$R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{Et}, R^3 = \text{Me}$: Chamazulène

$R^1 = \text{Me}, R^2 = i\text{Pr}, R^3 = \text{Me}$: Guaiazulène

Acide chamazulène carboxylique

Figure I-3 : quelques azulènes naturels

C'est pourquoi cette stratégie a été utilisée pour la première fois pour la synthèse d'azulènes naturels comme le diméthylazulène et le guaiazulène. Bien que ces synthèses, relativement courtes, aient été réalisées avec des rendements globaux assez faibles, nous savions que leur accès était possible. Il nous restait donc à confirmer que cette stratégie de synthèse par annélation pouvait déboucher sur une méthodologie suffisamment flexible et efficace pour la quasi-totalité des azulènes naturels.

Dans un premier temps, nous dresserons un état des lieux sur les travaux déjà effectués depuis la cycloaddition [2+2] du dichlorocétène jusqu'à la première obtention d'azulènes à partir de cette méthodologie. Ensuite, nous aborderons les différents problèmes rencontrés, les choix effectués mais aussi les solutions retenues pour la mise au point d'une stratégie générale et efficace de synthèse totale d'azulènes naturels et non-naturels. Enfin, dans une dernière partie, nous aborderons l'éventualité d'un accès beaucoup plus direct aux azulènes, à partir de la triénone.

II.A. Etat des lieux.

Comme nous l'avons déjà mentionné, la stratégie de synthèse des composés possédant le squelette bicyclo[5.3.0]décanes repose sur une réaction d'annélation développée au laboratoire. Ces travaux ont débuté avec la thèse de Y. Coquerel^{1a} et le DEA d'A. Blanc⁴, en 1998, dans le but de développer une voie d'accès générale aux guaïanes, azulènes et guaïanolides. Dans cette partie, nous présenterons seulement les travaux déjà réalisés pour l'élaboration d'une stratégie de synthèse des azulènes. Mais commençons par un bref rappel

⁴ Blanc Aurélien, DEA Grenoble, Université Joseph Fourier, 2000.

sur la cycloaddition [2+2] du dichlorocétène suivie de l'expansion de cycle permettant la fabrication de notre intermédiaire clé.

II.A.1. La cycloaddition [2+2] du dichlorocétène.

Depuis de nombreuses années, la cycloaddition du dichlorocétène sur des oléfines est utilisée au sein de notre groupe de recherche pour réaliser la synthèse de nombreux produits naturels⁵. En effet, cette réaction permet l'accès de manière quasi-totalement chimio-, régio-voire stéréosélective à des α,α -dichlorocyclobutanones⁶. Ces composés peuvent être ensuite engagés dans différentes procédures d'expansion de cycle totalement régiosélectives telles que Baeyer-Villiger⁷, Beckmann⁸ ou bien une expansion au diazométhane (ou diazoalcane) avec totale rétention de configuration⁹ (Schéma I-27).

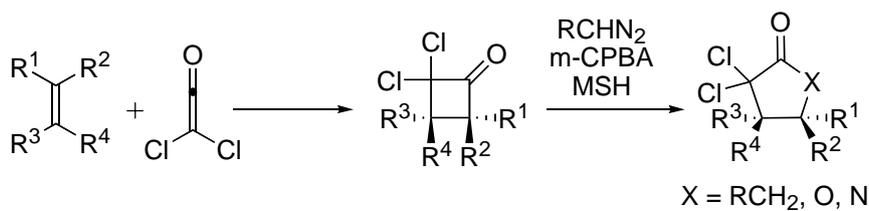


Schéma I-27 : cycloaddition [2+2] suivie d'une expansion de cycle

La cycloaddition thermique [2+2] d'un cétène sur un alcène suit un mécanisme sous contrôle orbitalaire du type supra-antarafacial conduisant à une réaction concertée de type $[\pi^2_s + \pi^2_a]$ respectant les règles de cyclisation de Woodward-Hoffmann¹⁰. Cependant, une formulation alternative plus récente, fondée sur des calculs¹¹, suggère que les cycloadditions [2+2] de cétènes seraient du type $[\pi^2_s + (\pi^2_s + \pi^2_s)]$. Cette approche permet souvent une meilleure prédiction et compréhension de la régiosélectivité, voire de la stéréosélectivité.

⁵ Cf. Introduction générale

⁶ Brocksom, T. J.; Coelho, F.; Deprés, J.-P.; Greene, A. E.; Lima, M. E. F. d.; Hamelin, O.; Hartmann, B.; Kanazawa, A. M.; Wang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15313.

⁷ Murta, M. M.; Azevedo, M. B. M. d.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7537, Au-Yeung, B.-W.; Fleming, I. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1977**, 79.

⁸ Cf. Ref. 3 et 4 introduction générale

⁹ (a) Deprés Jean-Pierre, *Synthèse de Prostaglandines Modifiées dans le Cycle; Expansion de Cyclobutanones Substituées*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, novembre 1979. (b) Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4003.

¹⁰ Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 781.

¹¹ Burke, L. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3149, Wang, X.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1754, Valenti, E.; Pericàs, M. A.; Moyano, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3582.

Dans ce dernier cas, le mécanisme apparaît comme toujours concerté mais non-synchrone ceci étant dû à un état de transition faisant apparaître des charges partielles induites par la formation en avance de la liaison C1 – C4 (Schéma I-28).

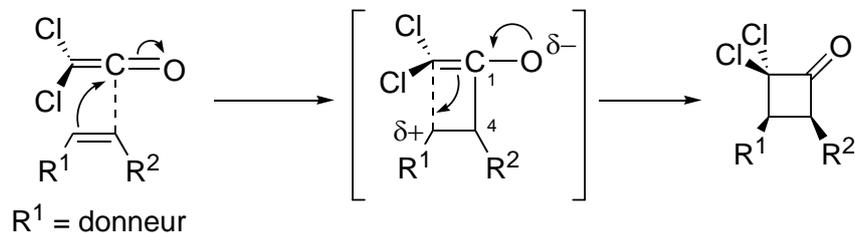


Schéma I-28 : mécanisme concerté mais non-synchrone

Hassner et coll.¹² ont montré qu'une régiosélectivité totale était observée lors de la cycloaddition du dichlorocétène sur le cholestène, où les deux carbones sp² de l'alcène sont similaires. Ces résultats ne peuvent s'expliquer que par la formation, dans un premier temps, de la liaison entre le carbone sp² du carbonyle du dichlorocétène et un des carbones sp² de l'alcène et ceci de façon axiale, en considérant une forme chaise dans l'état de transition^{12c} (Schéma I-29).

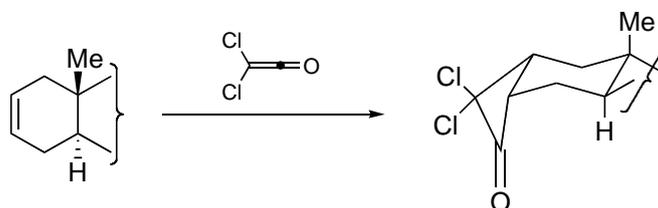


Schéma I-29 : régio- et stéréosélectivité de la cycloaddition du dichlorocétène

Les dichlorocyclobutanones ainsi obtenues sont des intermédiaires très réactifs vis-à-vis d'une expansion de cycle. Lors de ce type de réaction, c'est la liaison la plus riche en électrons qui migre. Dans notre cas, c'est donc la présence des chlores, appauvrissant considérablement une des deux liaisons, qui gouverne la régiosélectivité de la réaction (Schéma I-30). Ainsi, dans le cas du diazométhane, on obtient une α,α-dichlorocyclopentanone qui conduit ensuite, par simple élimination dans le DMF, à un composé plus stable : une α-chloropenténone. Dans le cas d'un échange halogène-métal, suivi

¹² (a) Hassner, A.; Flechter, V.; Hamon, P. P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 264. (b) Hassner, A.; Cory, R. M.; Sartoris *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7698. (c) Hassner, A.; Krepski, L. R. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1376.

d'une alkylation sur la dichlorocyclopentanone, on obtient alors, après élimination spontanée, une α -alkylcyclopenténone (*Schéma I-30*).

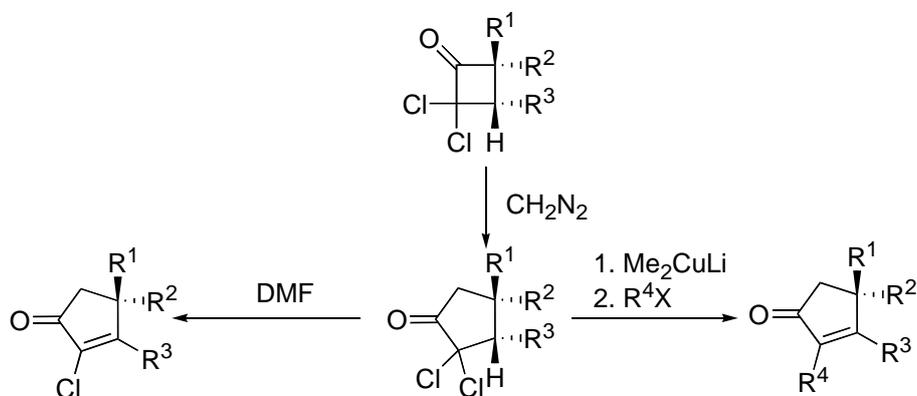


Schéma I-30 : synthèse des cyclopenténones

II.A.2. Les azulènes naturels.

L'utilisation de cette méthodologie a permis la synthèse de nos intermédiaires clés par réaction du dichlorocétène sur un cycloheptatriène monosubstitué, obtenu à partir du cation tropylium (**1**), avec la chimio-, la régio- et la stéréosélectivité souhaitées, suivie d'un agrandissement de cycle et d'une élimination. Ainsi, de nombreux cycloheptatriènes ont été synthétisés à partir de l'ion tropylium par addition de nucléophiles comme des organolithiens, des organomagnésiens, des alcoolates et des énolates, dont le 7-méthylcycloheptatriène, précurseur de nos intermédiaires clés. C'est ce dernier composé qui va ensuite subir la séquence de cycloaddition [2+2], expansion de cycle au diazométhane suivie d'une élimination d'HCl pour permettre l'obtention de l' α -chlorotriénone correspondante avec un rendement global de 44%. Cependant, étant donné que la majorité des guaïanes naturels possèdent un groupement méthyle en position 4, une α -méthyltriénone a également été synthétisée avec un rendement global plus faible de 23% (*Tableau 1*). Comme nous pouvons le remarquer sur le *Schéma I-31*, la cycloaddition [2+2] permet d'obtenir la bonne stéréochimie (1-H β et 10-Me β) dans le cadre de l'approche générale des guaïanes et guaïanolides (bien évidemment sans importance pour les azulènes).

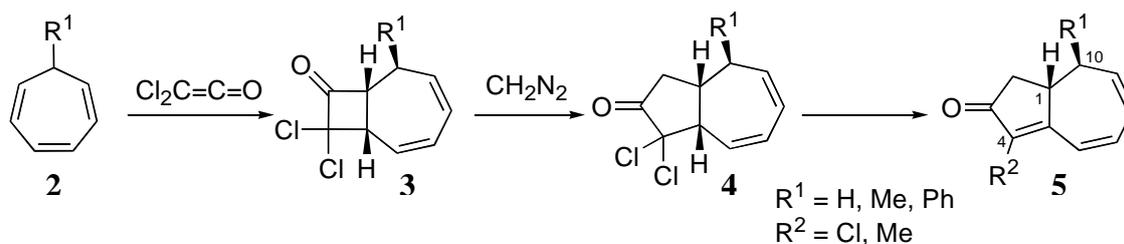


Schéma I-31 : synthèse de nos intermédiaires clés

R^1	R^2	Rdt (depuis alkylcycloheptatriène) (%)	Triénones
H	Cl	45	5a
Me	Cl	44	5b
Me	Me	23	5c
Ph	Cl	21	5d

Tableau 1 : rendements d'obtention de nos triénones

C'est cet intermédiaire, la 4,10-diméthyltriénone, qui paraissait le plus adéquat pour la synthèse des premiers azulènes naturels par cette stratégie. En effet, après réduction de la fonction cétone dans les conditions de Luche (NaBH_4 , $\text{MeOH}/\text{CeCl}_3$)¹³, l'élimination-aromatisation dans des conditions assez dures a conduit au diméthylazulène avec un rendement de 16% depuis la triénone méthylée^{1a} (3.7% pour 6 étapes à partir du méthylcycloheptatriène) (Schéma I-32).

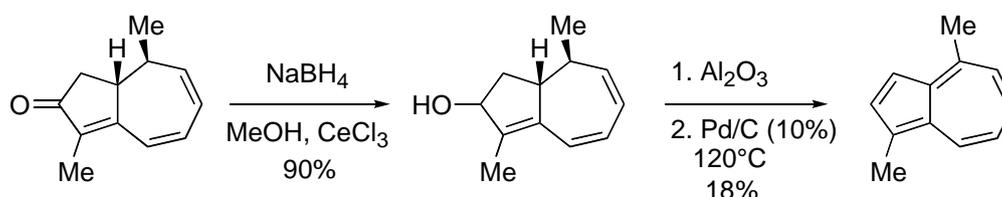


Schéma I-32 : synthèse du diméthylazulène

En ce qui concerne le guaiazulène, il était nécessaire d'introduire un groupement alkyle en position 7. Cette opération a pu être effectuée par addition conjuguée d'un organocuprate. En effet, Y. Coquerel a montré lors de sa thèse^{1a}, que cette réaction s'avère très régiosélective puisqu'aucune trace d'addition 1,4 ou 1,8 n'a été observée. L'addition conjuguée 1,6 s'explique par des effets stériques autour de la première double liaison et par

¹³ Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226, Luche, J. L.; Gemal, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454.

une déconjugaison partielle de la dernière double liaison due à une déformation planaire du système conjugué (Figure I-4).

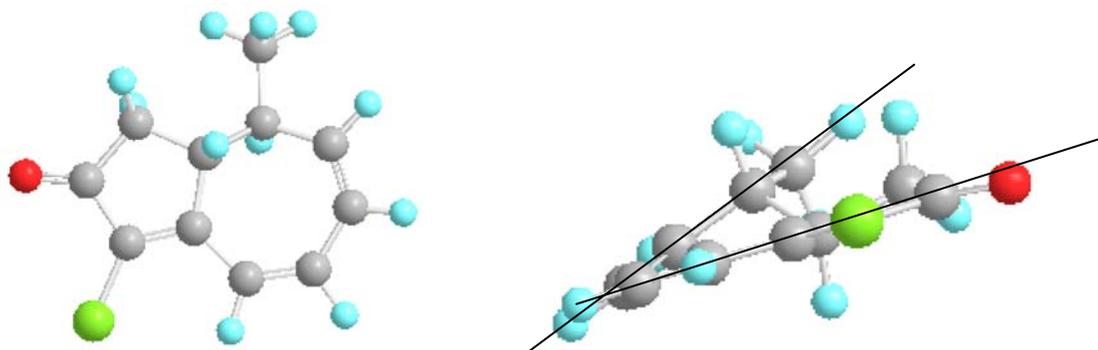


Figure I-4 : modélisation moléculaire de l' α -chlorotriénone

Ainsi, l'addition conjuguée 1,6 du bromure d'isopropylmagnésium sur la méthyltriénone (moins efficace que sur l' α -chlorotriénone en rendement et stéréosélectivité), suivie de la même séquence de réduction-élimination-aromatisation, a conduit au guaiazulène avec un rendement de 8% à partir de la triénone méthylée (7 étapes, 1,8% à partir du méthylcycloheptatriène) (Schéma I-33).

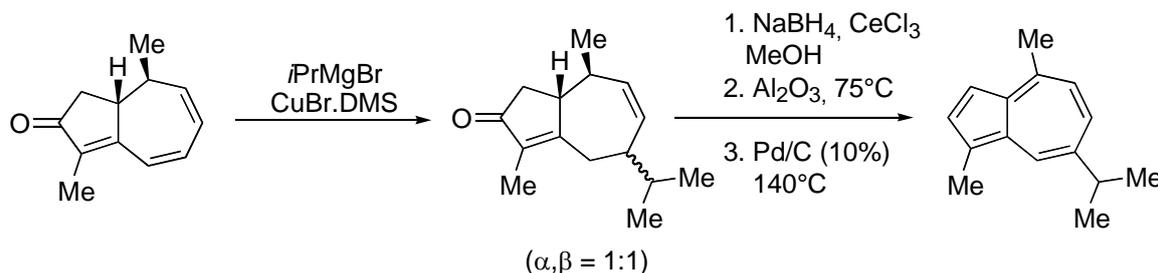


Schéma I-33 : synthèse du guaiazulène

C'est en s'appuyant sur ces bases que nous avons décidé d'essayer de développer une approche générale et efficace des azulènes naturels et non-naturels. Dans cette optique, nous devons améliorer certaines réactions comme l'élimination de la fonction alcool et l'étape d'aromatisation dont les rendements sont proches de 20%. Nous retrouvons dans cette synthèse le problème récurrent de l'étape délicate d'aromatisation, maintes fois mentionnée lors des précédentes synthèses d'azulènes (cf. bibliographie azulènes).

II.A.3. Aromatisation directe.

Des travaux déjà menés au laboratoire ont montré qu'il était possible d'obtenir directement, à partir de la 4-chloro-10-méthyl-1,10-dihydroazulen-3-one, un azulène oxygéné

en position 2^{4,1c}. Après une rapide étude bibliographique sur les 2-hydroxyazulènes, il s'avère que ces derniers sont majoritairement déplacés vers leur forme cétonique en solution, ce qu'ont montré Takase et coll.¹⁴ par spectroscopie UV de différentes solutions. Il est assez surprenant de remarquer que le gain d'énergie apporté par l'aromatization du système ne permet pas de déplacer cet équilibre vers la forme énolique (*Schéma I-34*). Une des difficultés dans la synthèse des 2-hydroxyazulènes est la non stabilité de la forme cétone (polymérisation).

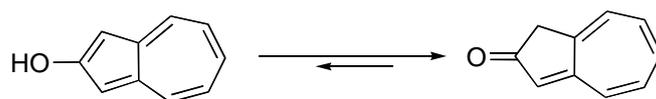


Schéma I-34 : équilibre céto-énolique du 2-hydroxyazulène

Dans un premier temps, la forme énolique a été piégée sous forme d'ester. En effet, la déhydrogénation de la chlorotriénone par le palladium sur charbon en présence d'anhydride acétique a conduit à la formation de l'acétate de 1-chloro-4-méthylazulén-2-yle avec un rendement de 49% et d'un mélange de produits dont, le dérivé déchloré ($\approx 10\%$) et le composé chloré et acylé en position 3 ($\approx 10\%$) (*Schéma I-35*). Ce dernier provient d'une acylation avec l'anhydride acétique dans une réaction de Friedel-Crafts. Quant au dérivé déchloré, il serait vraisemblablement issu d'une élimination d'HCl. Ainsi, cette méthodologie a permis l'obtention de nombreux azulènes polysubstitués oxygénés en position 2.

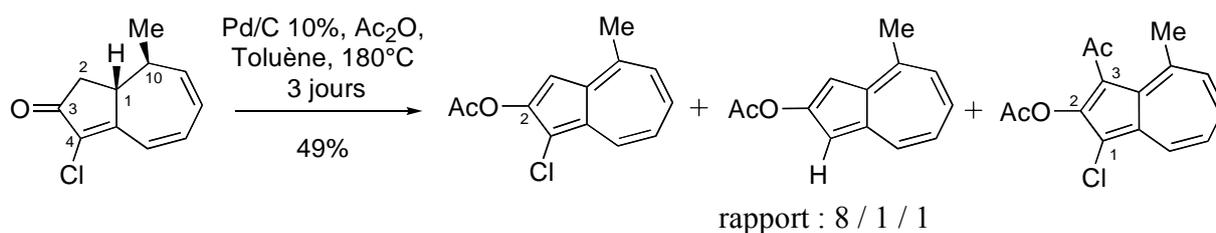


Schéma I-35 : aromatisation directe par déshydrogénation de l' α -chlorotriénone

Ces conditions de déshydrogénation sont satisfaisantes pour l'aromatization des 1,10-dihydroazulén-3-ones permettant ainsi d'obtenir des azulènes chlorés en position 1, mais toujours avec un mélange de produits (le dérivé déchloré n'est pas séparable de son analogue chloré). Dans un second temps, d'autres conditions n'impliquant pas d'agent de

¹⁴ Takase, K.; Asao, T.; Takagi, T.; Nozoe, T. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1968**, 368.

déshydrogénation, ont été développées pour la synthèse d'azulènes déchlorés en position 1. En réalité, le traitement de la triénone par le méthanolate de potassium conduit à un produit d'élimination qui ne s'aromatise pas spontanément à cause de l'équilibre céto-énolique mais qui peut être facilement piégé par l'anhydride acétique en présence d'hydrure de lithium pour donner l'azulène acétylé correspondant avec 31% de rendement (Schéma I-36).

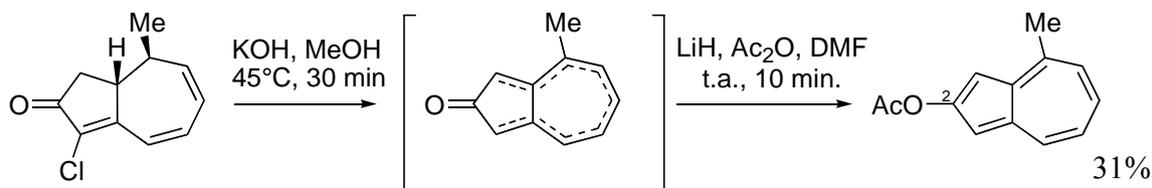


Schéma I-36 : aromatisation directe de l' α -chlorotriénone par élimination

Les rendements d'aromatisation directe sont très encourageants mais les dérivés obtenus restent difficilement exploitables pour la synthèse générale des azulènes naturels. C'est pourquoi, nous nous sommes principalement intéressés à la première méthodologie développée, impliquant une étape de réduction suivie d'une élimination-aromatisation. Examinons à présent les améliorations et les choix stratégiques apportés à cette voie ouverte sur les azulènes.

II.B. Synthèse d'azulènes polysubstitués (1, 4 et 7).

II.B.1. Cycloheptatriènes.

Avant d'aborder directement la synthèse des azulènes, revenons rapidement sur la fabrication de notre intermédiaire clé, une triénone, à partir du cycloheptatriène. Ce dernier est un composé commercial relativement peu cher puisqu'il est issu du craquage du pétrole. Il peut être facilement transformé en ion tropylium tétrafluoroborate **1** (TpBF₄) sur une échelle de 50 grammes¹⁵. C'est à partir de ce composé également commercial, mais par contre

¹⁵ Conrow, K. *Org. Synth. Coll. Vol. V*, John Wiley, Ed.; New York, **1973**, 1138.

beaucoup plus cher, que nous établirons tous nos rendements globaux de synthèse ainsi que le décompte du nombre d'étapes, à l'exception des composés non substitués sur le cycle à sept.

Le cation tropylium peut assez facilement subir l'action de divers nucléophiles comme les organolithiens ou organomagnésiens pour aboutir à différents cycloheptatriènes monosubstitués comme nous l'avons mentionné. Dans le but d'élargir davantage notre champ d'application, nous voulions ajouter un dérivé azoté. Pour cela, nous avons placé le cation tropylium en présence d'aniline et obtenu ainsi un unique produit, le 4-cycloheptriényl-aniline (**2c**) (*Schéma I-37*). D'autres tests ont également été effectués à partir de divers autres dérivés aromatiques mais ne sont pas encore concluants.

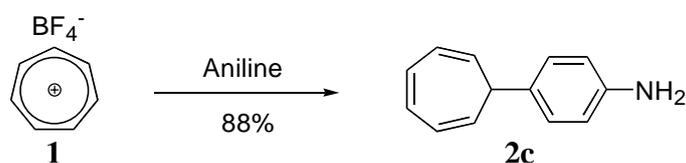


Schéma I-37 : substitution électrophile sur le cation tropylium

Dans tout ce chapitre, nous nous limiterons, pour la synthèse de nos intermédiaires clés et donc des azulènes, à l'utilisation du cycloheptatriène, du 7-méthylcycloheptatriène (**2b**) et du 7-phénylcycloheptatriène (**2d**) (*Schéma I-38*).

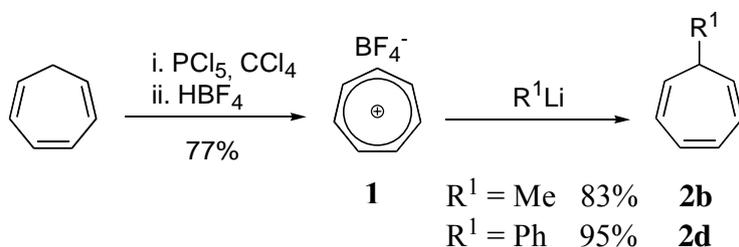


Schéma I-38 : préparation des cycloheptatriènes monosubstitués

Les rendements d'obtention des triénones correspondant à chaque cycloheptatriène monosubstitué sont regroupés dans le *Tableau 1* (p. 46)

A présent, examinons la synthèse des azulènes polysubstitués.

II.B.2. Azulènes chlorés.

Comme nous venons de le voir (dans l'état des lieux), une "brèche" vers la synthèse efficace d'azulènes naturels venait d'être ouverte à partir de l' α -méthyltriénone. Cependant, les rendements restaient en deçà de nos espérances et l'aromatization directe ne conduisait

qu'à un mélange inexploitable de produits. La principale difficulté venait de l'étape d'aromatisation, nous ramenant aux mêmes problèmes soulevés dans les synthèses déjà décrites. Avant toute chose, nous devons donc absolument optimiser cette dernière étape. Toute la littérature nous montre clairement que l'aromatisation sur palladium n'est efficace, voire quantitative, qu'à partir d'un tétraène, mais qu'en-dessous de quatre insaturations, les rendements chutent rapidement. Par conséquent, les faibles rendements de la dernière étape d'aromatisation sont tout simplement dûs aux conditions opératoires employées lors de la déshydratation endocyclique de l'alcool pour l'obtention d'azulènes non oxygénés en position 3 (la synthèse des azulènes oxygénés en C3 sera abordée dans la partie II.E p. 79).

II.B.2.a. Elimination du groupement hydroxyle et aromatisation.

Dans un premier temps, nous nous sommes donc particulièrement concentrés sur l'optimisation de cette étape, initialement réalisée sur alumine à 75 °C pendant 5 minutes. En effet, l'élimination de façon propre de ce groupement s'avère indispensable pour la synthèse efficace des azulènes (Schéma I-39).

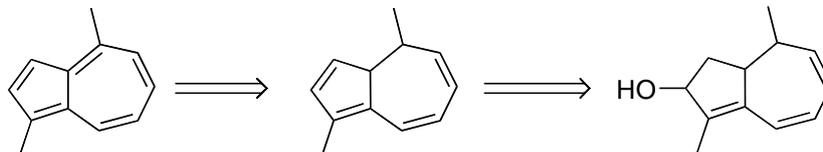


Schéma I-39 : approche des azulènes disubstitués

Dans une publication récente, des chercheurs japonais¹⁶ montrent qu'après une addition 1,2 sur le carbonyle de l' α -chlorotriénone, l'aromatisation est réalisée grâce à l'action du *p*-chloranil dans le dichlorométhane à reflux. Hélas, ces mêmes conditions appliquées à notre alcool allylique secondaire n'a abouti qu'à des traces d'azulènes. De nombreuses autres conditions ont été expérimentées parmi lesquelles APTS, le sulfurane de Martin¹⁷ et enfin le sel de Burgess¹⁸, mais également une réaction de Shapiro¹⁹ sur la triénone. La procédure la

¹⁶ Yokoyama, R.; Ito, S.; Watanabe, M.; Harada, N.; Kabuto, C.; Morita, N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2257-2261.

¹⁷ Fieser, M.; Fieser, L. F. *Reagents for Organic Synthesis* **1974**, Vol. 4, 206, Martin, J. C.; Arhart, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4327.

¹⁸ Burgess, E. H.; Penton, H. R. J.; Taylor, E. A. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 26.

¹⁹ Dauben, W. G.; Lorber, M. E.; Vietmeyer, N. D.; Shapiro, R. H.; Duncan, J. H.; Tomer, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4762, Dauben, W. G.; Rivers, G. T.; Zimmerman, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 99, 3414.

plus économique, c'est-à-dire celle utilisant APTS, a donc été testée la première mais n'a pas donné des résultats très satisfaisants. De la même manière, la méthode de Martin utilisant un sulfurane ne conduit pas au produit d'élimination mais seulement à un intermédiaire réactionnel qui, traité dans des conditions plus dures, ne donne toujours pas le tétraène attendu.

C'est le sel de Burgess qui s'est avéré être le plus efficace en permettant la déshydratation de l'alcool **6d** avec un rendement de 70%. On obtient ainsi un mélange de deux tétraènes isomères, pouvant ensuite facilement subir l'étape d'aromatisation sur Pd/C 10% à 120°C pour conduire presque quantitativement au 1,4-diméthylazulène (**8**) (*Schéma I-40*).

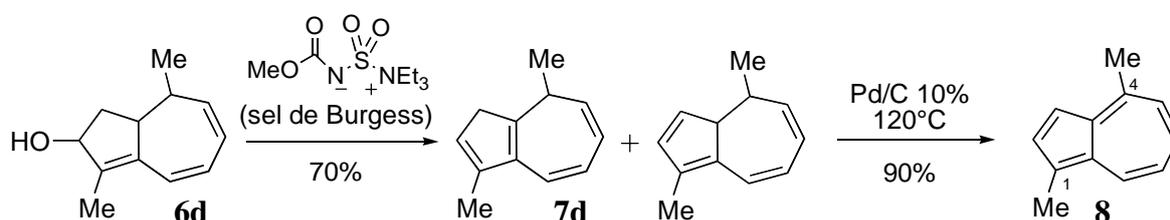


Schéma I-40 : synthèse du diméthylazulène grâce au sel de Burgess

Après cette première optimisation de la séquence élimination-aromatisation, il nous paraissait évident que le rendement d'obtention de notre intermédiaire, l' α -méthyltriénone (23% depuis le 7-méthylcycloheptatriène), restait un fort handicap dans notre stratégie. Nous nous sommes donc davantage orientés vers notre autre intermédiaire potentiel, l' α -chlorotriénone **5b**. Elle est en effet obtenue avec un bien meilleur rendement (44% à partir du méthylcycloheptatriène) mais surtout, la synthèse d'un azulène chloré augmenterait considérablement la flexibilité de notre méthodologie grâce à une éventuelle étape finale de couplage (*Schéma I-41*). Par cette stratégie, n'importe quel groupement pourrait éventuellement être introduit sur le carbone 1 (souvent substitué).

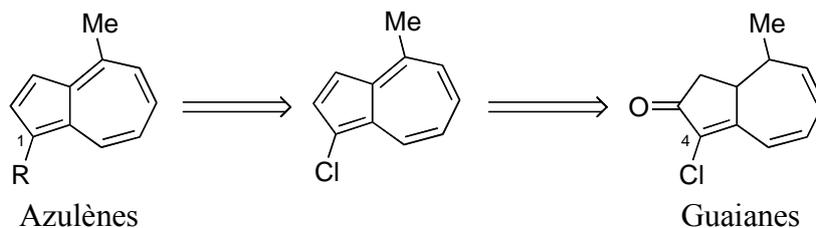


Schéma I-41 : approche des azulènes naturels par l' α -chlorotriénone

Nous avons donc décidé de réaliser la synthèse du 1-chloro-4-méthylazulène, en utilisant la même procédure que précédemment. La déshydratation par le sel de Burgess s'est avérée reproductible sur l' α -chlorotriénone, permettant ainsi l'obtention des tétraènes chlorés correspondants avec de bon rendement (estimation par RMN). Ces derniers sont ensuite directement engagés dans l'étape d'aromatisation en présence de Pd/C 10% pour générer l'azulène chloré correspondant, mais malheureusement avec une trace d'azulène hydrogénéolysé (difficilement séparable du produit chloré) (Schéma I-42). L'utilisation de Pd/C 5%, la diminution de la température réactionnelle, le changement de solvant et de temps de réaction n'ont pas permis de supprimer la présence de ce produit secondaire. Il était alors nécessaire de trouver de nouvelles conditions d'aromatisation ne faisant pas intervenir de palladium.

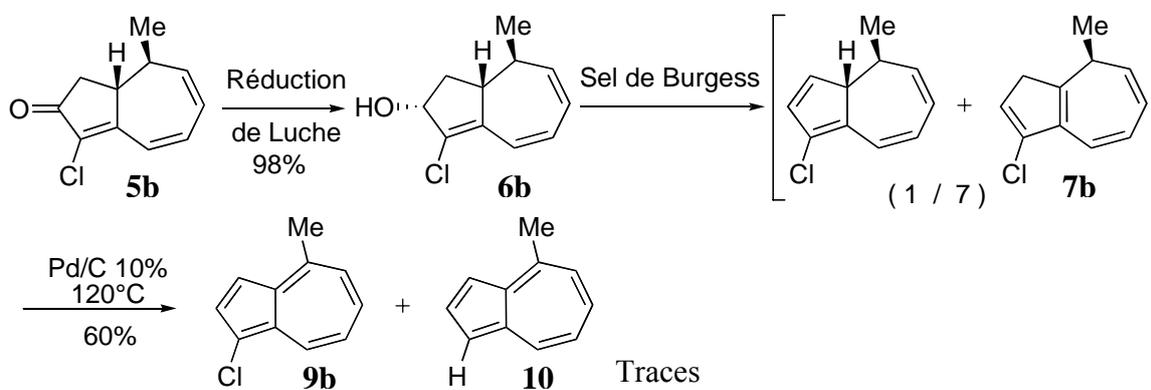


Schéma I-42 : obtention d'un azulène hydrogénéolysé

Des tests d'aromatisation du tétraène en présence de DDQ²⁰ ont également conduit à la formation de l'azulène chloré, mais toujours avec une trace d'azulène hydrogénéolysé. Étonnamment, l'emploi du *p*-chloranil à température ambiante, même s'il est connu pour être un peu moins réactif que le DDQ, fournit exclusivement l'azulène chloré 9b avec un rendement de 80%. C'est donc ce dernier réactif que nous avons retenu pour achever la synthèse de ces aromatiques bleus.

Finalement, l'alcool allylique issu de la réduction dans les conditions de Luche de l' α -chlorotriénone, traité par le sel de Burgess pendant une heure puis par le *p*-chloranil, qui est directement introduit dans le ballon réactionnel, conduit à l'azulène chloré en seulement deux

²⁰ Braude, E. A.; Brook, A. G.; Linstead, R. P. *J. Chem. Soc.* **1954**, 3569, Braude, E. A.; Jackman, L. M.; Linstead, R. P.; Lowe, G. *J. Chem. Soc.* **1960**, 3123, Brown, W.; Turner, A. B. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1971**, 2566.

étapes à partir de la triénone, avec des rendements de l'ordre de 50% (Schéma I-43, Tableau 2).

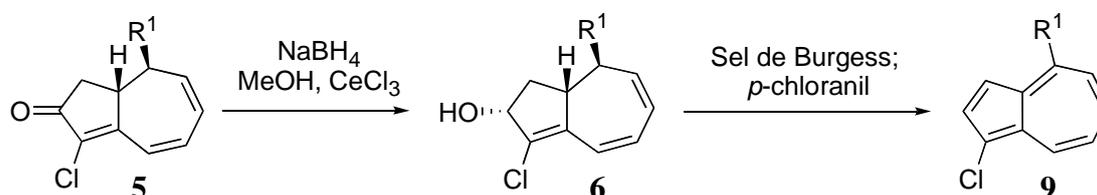


Schéma I-43 : synthèse d'azulènes chlorés

Triénones	R^1	Rdt. (%) réduct. de Luche	Rdt. (%) éliminat. – aromatisat.	Azulènes chlorés
5a	H	96	47	9a
5b	Me	98	52	9b
5c	Ph	93	51	9c

Tableau 2 : rendements d'obtention des azulènes chlorés

L'étape d'élimination-aromatisation étant optimisé pour la triénone chlorée, il devenait indispensable de savoir si cette méthodologie était applicable à la synthèse d'azulènes trisubstitués.

II.B.2.b. Addition conjuguée 1-6.

Le travail mené précédemment^{1c} a démontré que l'addition conjuguée d'un organocuprate sur la triénone s'effectue sur le carbone 7 avec une excellente voire totale régiosélectivité²¹ et de façon stéréosélective (Schéma I-44).

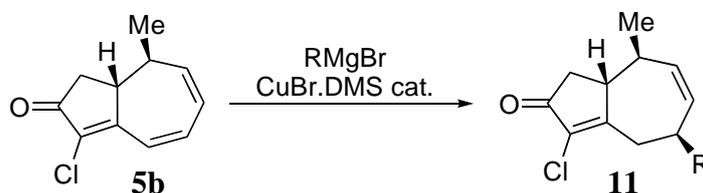


Schéma I-44 : addition conjuguée 1-6

Cette voie a donc été naturellement utilisée pour l'approche du guaiazulène chloré en C1, mais le rendement global de la synthèse restait toujours assez faible. Compte tenu du

²¹ La régiosélectivité semble totale, mais il n'est pas exclu qu'il y ait formation d'une petite quantité de produit d'addition conjuguée 1,8, que nous n'avons pas identifié parmi les impuretés.

rendement voisin de 50% de l'addition conjuguée, c'est cette réaction que nous avons cherchée à optimiser dans un premier temps, en ajoutant un co-solvant comme le sulfure de diméthyle (DMS). De nombreux tests ont été réalisés (résultats significatifs dans le Tableau 3) pour finalement nous permettre d'augmenter le rendement recyclé de la réaction, mais au détriment du taux de conversion.

<i>Cuprate / bromure d'isopropenylmagnésium</i>	<i>Solvant</i>	<i>Temp. (°C)</i>	<i>Additifs</i>	<i>Rendement 1-6</i>	<i>Rendement recyclé</i>
10% CuBr.DMS / 2.2 eq.	THF	-80	TMSCl	45	45
10% CuBr.DMS / 2.2 eq.	THF/DMS	-80	TMSCl	40	47
1.2eq. CuBr.DMS / 1.2 eq.	DMS	-80	TMSCl	26	62
1.2eq. CuBr.DMS / 1.2 eq.	DMS	-50 à 0		37	59
10% CuBr.DMS / 2.2 eq.	THF	-80	TESOTf	55	55

Tableau 3 : étude de l'addition conjuguée 1-6 des organocuprates

Bien sûr, il n'était pas question d'en rester là ! Nos faibles rendements étant peut-être dûs à des réactions secondaires, nous avons alors testé l'addition conjuguée du réactif de Knochel, c'est-à-dire d'un organocuprate issu de la transmetalation avec un organozincique et non plus un organomagnésien ou un organolithien comme précédemment. L'avantage d'utiliser ZnR_2 comme donneur d'alkyle réside dans le fait que les dialkylzincs sont totalement inertes vis-à-vis des énones et que, l'alkylénolate de zinc formé après addition conjuguée, est stabilisé par formation de dimères ou de tétramères²² (Figure I-5).

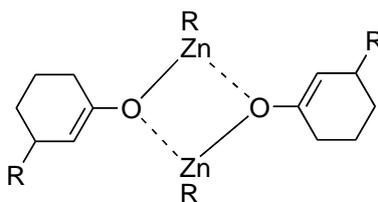


Figure I-5 : formation de dimères

De nombreuses méthodologies utilisent un sulfonamide²³ pour améliorer des additions conjuguées. En effet, ce catalyseur permet la formation d'un complexe dans lequel l'acidité de Lewis du zinc est exaltée et où le groupement R du cuivre est davantage nucléophile, par rapport aux deux espèces indépendantes. Par conséquent, cette méthodologie favorise très

²² van der Steen, F. H.; Boersma, J.; Spek, A. L.; van Koten, G. *Organometallics* **1991**, *10*, 2467.

²³ Kitamura, M.; Miki, T.; Nakano, K.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5141, Kitamura, M.; Miki, T.; Nakano, K.; Noyori, R. *Bull. Soc. Chim. Japan* **2000**, *73*, 999, Nakano, K.; Bessho, Y.; Kitamura, M. *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 224.

fortement les additions conjuguées 1-4. Mais avec ces conditions, les énones substituées comme la 2-méthylcyclohexénone, réagissent difficilement (Schéma I-45).

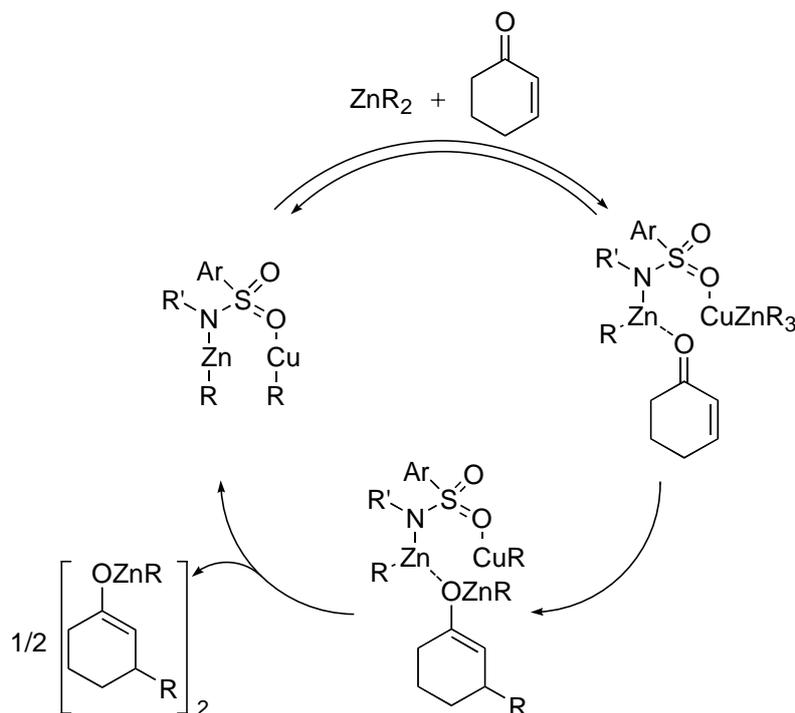
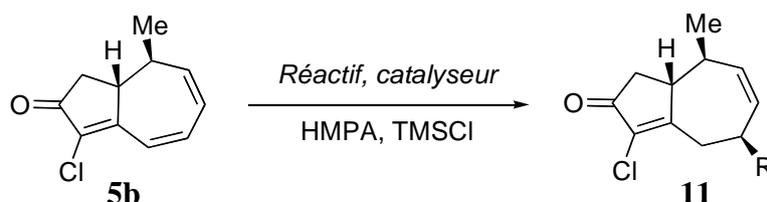


Schéma I-45 : utilisation d'un dialkylzinc et d'un sulfonamide

Le traitement de la triénone dans les conditions décrites ci-dessus (CuCN, sulfonamide) conduit bien au produit d'addition conjuguée mais avec un rendement faible et beaucoup de produits de dégradations (observées sur CCM).

Finalement, nous avons décidé de tester les conditions classiques d'addition conjuguée en utilisant une quantité catalytique de cuivre(I). L'emploi de CuBr.DMS s'est avéré très encourageant, réalisant l'addition 1-6 avec un rendement de 65%. Après quelques tests à l'aide de CuCN, CuI, c'est l'addition de $[Cu(OTf)]_2.C_6H_6$ ^{24,23} qui s'est révélée la plus efficace. Dans ces mêmes conditions, l'addition conjuguée du diéthylzinc sur la triénone se fait de manière régio- et totalement stéréosélective avec un rendement de 98% dans le cas du diéthylzinc! Par la suite, différents dialkylzincs ont été utilisés, à différentes températures en fonction de leur réactivité (Schéma I-46).

²⁴ (a)Crimmins, M. T.; Nantermet, P. G.; Wesley Trotter, B.; Vallin, I. M.; Watson, P. S.; McKerlie, L. A.; Reinhold, T. L.; Wai-Hing Cheung, A.; Stetson, K. A.; Dedopoulou, D.; Gray, J. L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1038. (b)Degrado, S. J.; Mizutani, H.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 755, Hoveyda, A. H.; Hird, A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1276.



Réactif	Catalyseur	Temp.	Rdt (%)	Enones
MeMgBr	CuBr.DMS	-78°C	45	11a
Et ₂ Zn	CuBr.DMS	0°C	65	11b
Me ₂ Zn	CuOTf•C ₆ H ₆	0°C	91	11a
Et ₂ Zn	CuOTf•C ₆ H ₆	-50°C	98	11b
<i>i</i> Pr ₂ Zn	CuOTf•C ₆ H ₆	-90°C	71	11c

Schéma I-46 : addition conjuguée d'un dialkylzinc

Il est à noter que le diméthylzinc est beaucoup moins réactif que le diéthylzinc et que la réaction s'effectue très lentement en-dessous de 0 °C. A l'opposé, pour des dialkylzincs secondaires comme le diisopropylzinc, il est nécessaire de réaliser la réaction à -90°C pour obtenir de bons rendements.

Les méthodes d'addition énantiosélectives de dialkylzincs, en plein essor actuellement, utilisant par exemple des phosphoramidites²⁵, des triamides phosphanes^{24b}, ou encore des phosphoferrocènes-oxazolines²⁶ proposent d'employer le plus souvent du cuivre(II) comme le Cu(OTf)₂. En effet, ce-dernier, moins cher et plus facile à stocker que le cuivre (I) correspondant, est réduit in-situ par le dialkylzinc donnant ainsi une source de Cu(I) nécessaire à la réaction. Nous pouvons donc envisager d'utiliser un tel réactif, plus économique, pour effectuer nos additions conjuguées.

D'autre part, d'autres réactifs sont également susceptibles de s'additionner sur notre substrat. Les cétones-acétals silylés permettent l'introduction sur le carbone 7 d'une fonction ester méthylique qui pourra par la suite permettre la synthèse de l'acide chamazulène carboxylique (Schéma I-47) (cette addition sera davantage détaillée lors de la synthèse de guaianolides, chapitre II).

²⁵ Feringa, B. L.; Pineschi, M.; Arnold, L. A.; Imbos, R.; de Vries, A. H. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2620, Imbos, R.; Brillman, M. H. G.; Pineschi, M.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 623, Alexakis, A.; Benhaim, C.; Rosset, S.; Humam, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5262, Alexakis, A.; Trevitt, G. P.; Bernardinelli, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4358.

²⁶ Shintani, R.; Fu, G. C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3699.

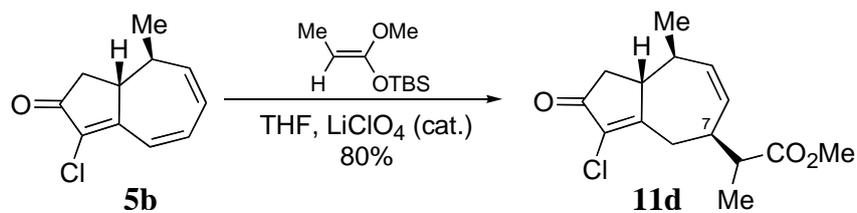


Schéma I-47 : addition conjuguée d'un cétène-acétal

Ainsi, après l'optimisation de l'addition conjuguée de l'isopropyle et de l'élimination du groupement hydroxyle, le rendement global d'obtention du guaiazulène^{1a} se trouve nettement amélioré, mais reste toutefois limité par la dernière étape d'aromatisation. En effet, le composé que l'on obtient n'est qu'un triène et non plus un tétraène comme dans le cas de la synthèse des azulènes disubstitués. Il nous manquait donc un degré d'insaturation. Il fallait, par conséquent, après addition conjuguée, que l'on puisse retrouver un système triénique (Schéma I-48).

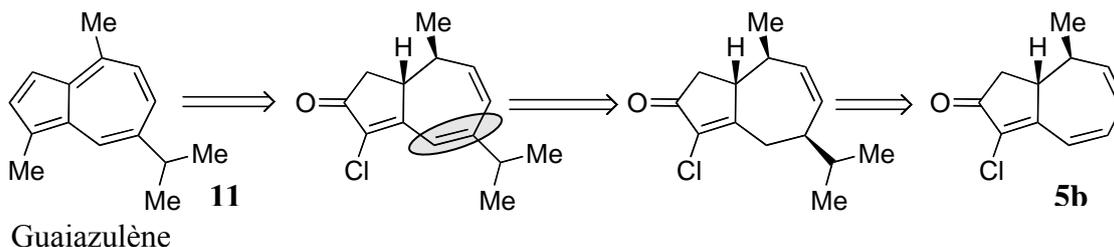


Schéma I-48 : régénération d'une triénone

II.B.2.c. Restauration de la triénone.

L'objectif est donc de synthétiser une nouvelle triénone après addition conjuguée, dans le but d'atteindre le guaiazulène avec de bons rendements d'aromatisation. Nous avons alors décidé, dans un premier temps, d'introduire un substituant isopropénylique en position 7 puis de profiter de la double liaison supplémentaire pour essayer de la faire migrer par simple isomérisation lors de l'étape d'aromatisation (Schéma I-49).

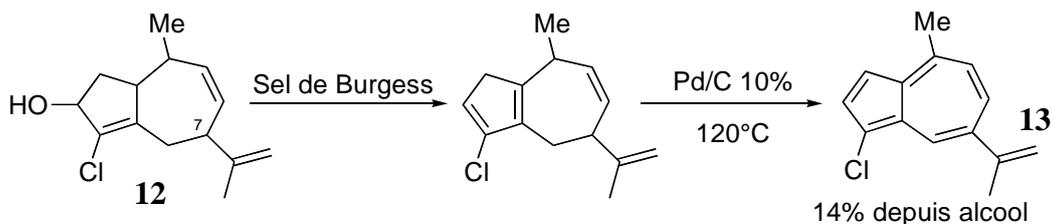


Schéma I-49 : faible aromatisation du composé triénique

Devant l'échec de cette tentative, nous avons ensuite tenté une isomérisation par catalyse acide à l'aide de l'acide *p*-toluènesulfonique (APTS) (Schéma I-50).

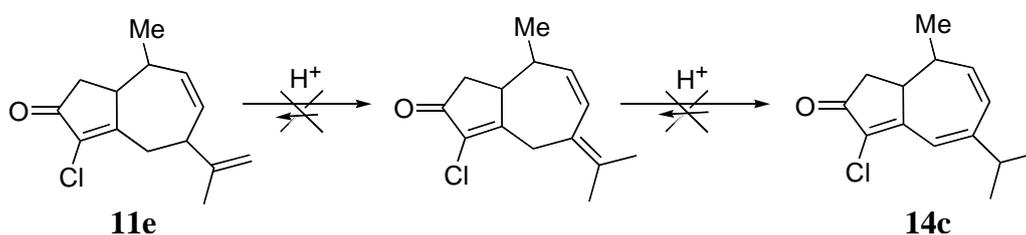


Schéma I-50 : isomérisation par APTS

Malheureusement, l'APTS même utilisé à reflux du dichlorométhane laisse l'énone **11e** de départ inchangée. D'autres réactifs ont donc été envisagés. De telles isomérisations sont assez souvent décrites dans la littérature en présence de rhodium(III) comme catalyseur²⁷. Cependant, le traitement de l'isopropénylénone **11e** par $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ dans l'éthanol à 100 °C ne conduit pas au produit d'isomérisation souhaité **14c** mais à celui résultant de l'épimérisation en C1 **15** (Schéma I-51). Ces mêmes conditions testées sur la triénone conduisent effectivement à la triénone épimérisée en C1. Par la suite, des tests d'addition conjuguée ont été effectués sur ce nouvel intermédiaire^{1b} et, de façon un peu surprenante, il s'est avéré que l'addition conjuguée n'était plus de type 1,6 comme dans le cas de la triénone **5b**, mais de type 1,8 (Schéma I-51). Pour le moment, ce résultat reste encore inexploité.

²⁷ Grieco, P. A.; Nishizawa, M.; Marinovic, N.; Ehmann, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 7102, Grieco, P. A.; Marinovic, N. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 29, 2545.

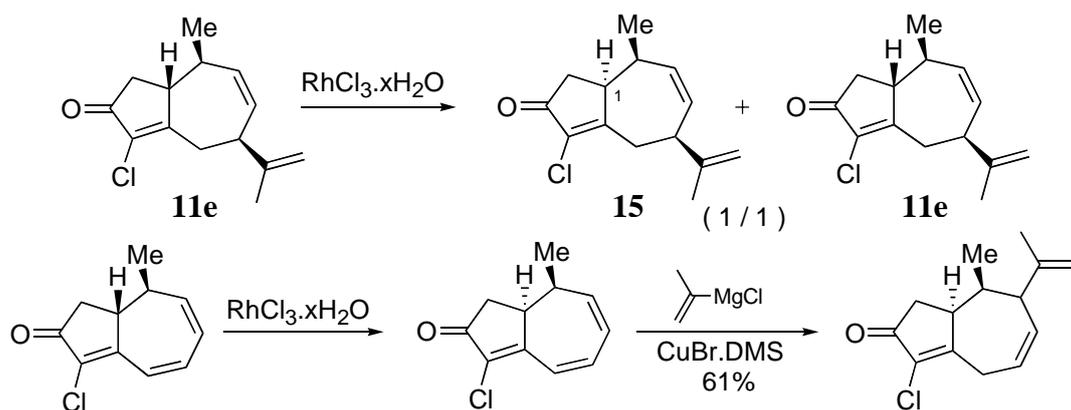


Schéma I-51 : isomérisation par le rhodium (III)

Devant l'impossibilité de réaliser la migration d'une double liaison, nous avons décidé d'adopter une autre stratégie, plus générale. Plutôt que de se limiter à la synthèse du guaiazulène par migration d'une double liaison exocyclique, pourquoi ne pas envisager l'approche des azulènes trisubstitués dans sa globalité grâce à une étape d'oxydation.

Pour atteindre cet objectif, nous avons pensé à l'utilisation d'IBX²⁸ sur notre énone, en nous référant aux travaux récemment décrits par Nicolaou et son équipe²⁹. Afin de tester l'efficacité d'IBX, nous avons réduit la triénone **5b** à l'aide du K-sélectride[®] puis tenter de la reformer par cette oxydation. Lorsque l'énone **16** est mise en présence d'IBX, l' α -chlorotriénone est récupérée avec un rendement de 50%. Ce résultat très encourageant nous a conduit à utiliser ces mêmes conditions mais cette fois-ci sur une énone substituée sur le carbone 7. Malheureusement, très peu de triénone **14e** (10%) a pu être isolée (Schéma I-52).

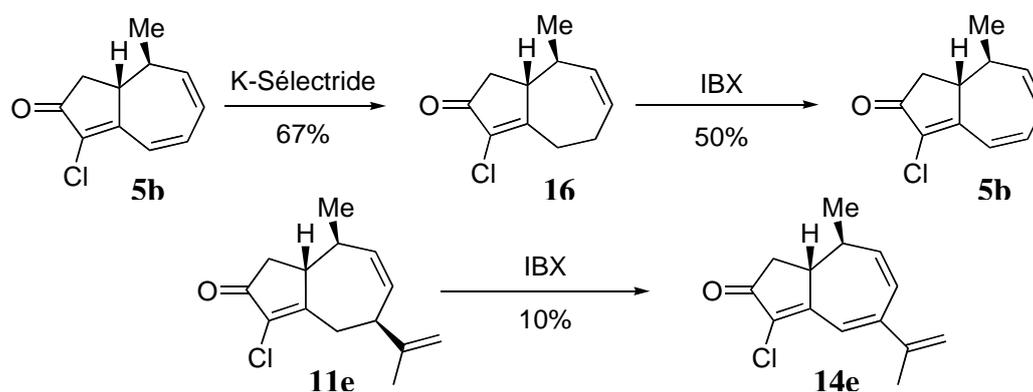


Schéma I-52 : oxydation par l'iode hypervalent

²⁸ Préparation d'IBX : Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537, Frigerio, M.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019.

²⁹ Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245, Nicolaou, K. C.; Zhong, Y.-L.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7596.

Après avoir fait varier de nombreux paramètres comme par exemple l'ajout de NMO³⁰, ou encore le changement de température, sans obtenir de meilleurs rendements, nous nous sommes orientés vers une autre méthode. En effet, si le passage de l'énone à la triénone s'avère difficile, puisqu'il s'agit de "créer une nouvelle insaturation", peut-être qu'exploiter l'intermédiaire réactionnel **15e** obtenu après addition conjuguée 1,6 pourrait être une voie de secours. Dans ce cas, l'insaturation est déjà présente dans le cycle à sept. Bien entendu, nous avons immédiatement testé les conditions d'oxydation à l'aide d'IBX en présence de MPO³¹, mais sans aucuns résultats significatifs.

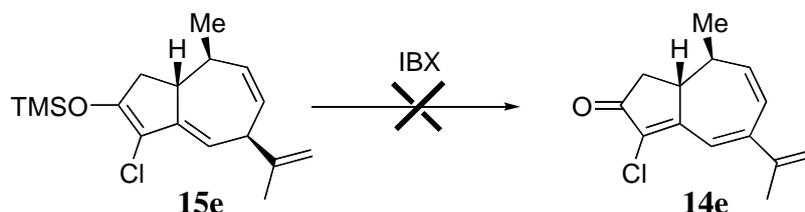


Schéma I-53 : oxydation de l'éther d'énol silylé

Nous nous sommes alors tournés vers les conditions classiques d'oxydation d'éthers d'énols silylés de Saegusa³² qui utilise du palladium(II). C'est une technique qui est souvent utilisée en synthèse totale de produits naturels et qui a fait l'objet de nombreuses optimisations. En effet, au départ le Pd(OAc)₂ était utilisé en quantité stoechiométrique ou de façon catalytique (0.5 molaire) avec un réoxydant telle que la benzoquinone³³. A présent, l'optimisation de Zheng et coll.³⁴ permet d'utiliser seulement 10% de diacétate de palladium en présence de dioxygène dans le DMSO pour des rendements équivalents³⁵. Malheureusement, quelles que soient les conditions utilisées, la triénone **14e** n'est obtenue qu'avec un rendement relativement faible de 15% (Schéma I-54). Une oxydation de l'éther d'énol silylé à l'aide du DDQ³⁶ a également été tentée, mais sans succès.

³⁰ Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 993.

³¹ Nicolaou, K. C.; Gray, D. L. F.; Montagnon, T.; Harrison, S. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 996.

³² Ito, Y.; Hirao, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011.

³³ Ihara, M.; Suzuki, S.; Tanigushi, N.; Fukumoto, K. *Synlett* **1993**, 435.

³⁴ Larock, R. C.; Hightower, T. R.; Kraus, G. A.; Hahn, P.; Zheng, D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2423.

³⁵ Exemples d'utilisation : Stoltz, B. M.; Kano, T.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9044, Thompson, C. F.; Jamison, T. F.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9974.

³⁶ Fleming, I.; Paterson, I. *Synthesis* **1979**, 736.

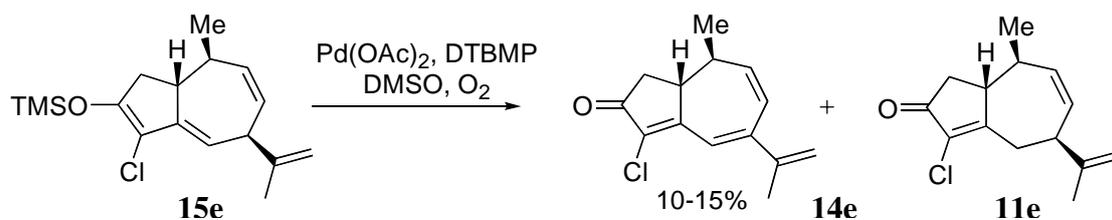


Schéma I-54 : oxydation de Saegusa

Finalement, une séquence en deux étapes a eu raison de cette transformation grâce à un piégeage au chlorure de phénylsélénium³⁷ de l'éther d'énol silylé (intermédiaire), suivi d'une syn-élimination par traitement à l'eau oxygénée (Schéma I-55). Les rendements obtenus sont très satisfaisants, faisant ainsi de cette transformation une étape primordiale dans notre stratégie de synthèse des azulènes trisubstitués (Tableau 4).

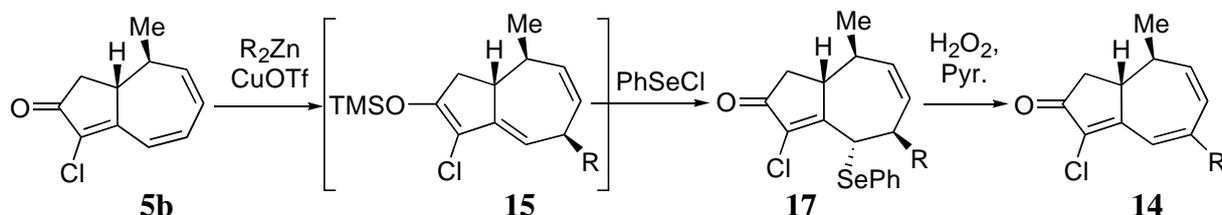


Schéma I-55 : réaction avec le chlorure de phénylsélénium

<i>R</i>	<i>Rdt. (depuis 5b)</i>	<i>Triénones</i>
Et	71%	14b
<i>i</i> Pr	62%	14c
CO ₂ Me-CH-CH ₃	46%	14d
<i>isopropényle</i>	63%	14e

Tableau 4 : rendements de restauration du système triénique

Bien que cette oxydation nécessite finalement deux étapes, seule cette régénération de la triénone nous permet d'utiliser ensuite la chimie déjà optimisée pour les azulènes disubstitués. En effet, l'enjeu était important, une seule stratégie pour la synthèse de tous les azulènes.

II.B.2.d. Applications.

A partir des triénones substitués sur le carbone 7, il est à présent possible d'appliquer la même séquence réactionnelle que lors de la synthèse des azulènes disubstitués. Ainsi, après

³⁷ Reich, H. J.; Renga, J. M.; Reich, I. L. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2133, Reich, H. J.; Renga, J. M.; Reich, I. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5434, Liotta, D.; Saindane, M.; Barnum, C.; Zima, G. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4881.

une réduction dans les conditions de Luche, on réalise l'élimination par le sel de Burgess suivie de l'aromatisation par le *p*-chloranil (Schéma I-56, Tableau 5).

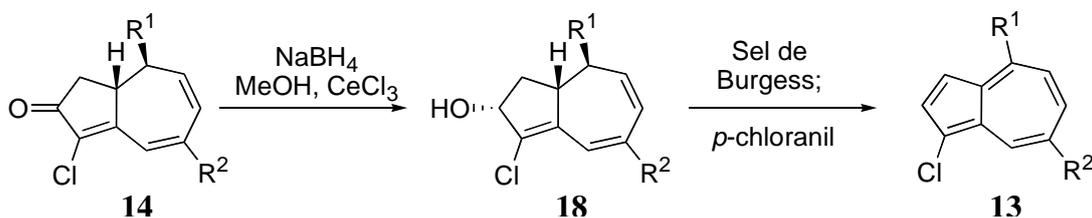
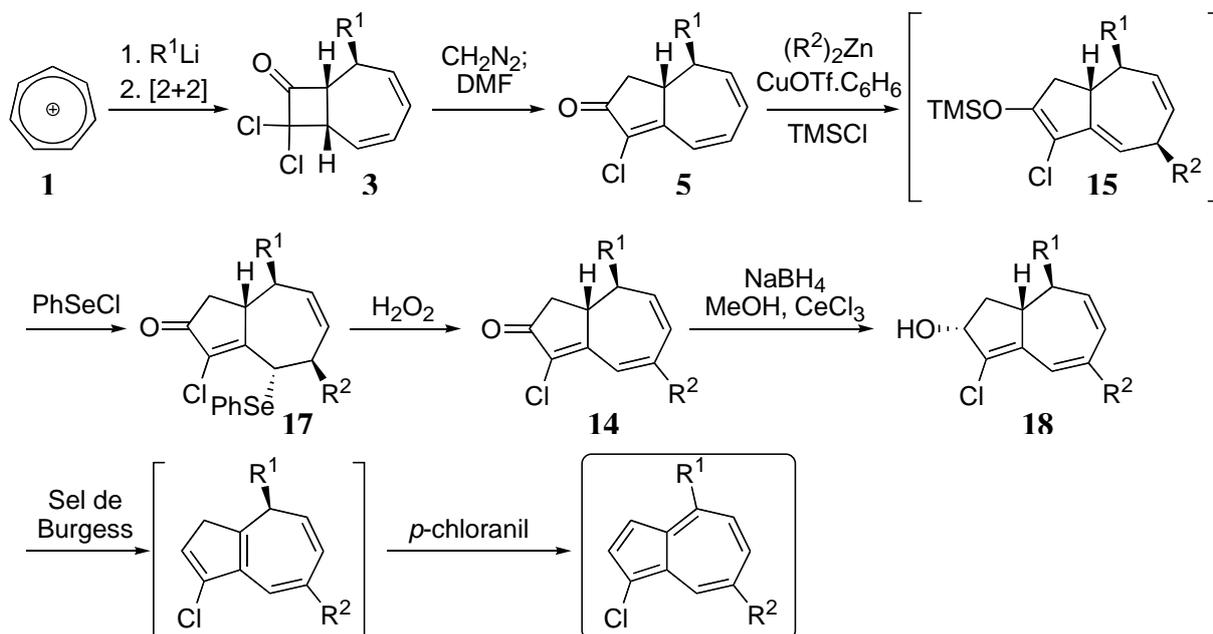


Schéma I-56 : synthèse d'azulènes chlorés

R^1	R^2	Rdt (%) <i>réduct. de Luche</i>	Rdt (%) <i>éliminat.- aromatisat.</i>	Azulènes chlorés
Me	Et	97	59	13b
Me	<i>i</i> Pr	97	58	13c
Me	CH(CH ₃)CO ₂ Me	92	55	13d

Tableau 5 : rendements d'obtention des azulènes chlorés

Le Schéma I-57 récapitulatif, nous montre bien la flexibilité de notre stratégie pour l'introduction de substituants sur le carbone 7 et 10.



$R^1 = R^2 = H$	20% (5 étapes)	9a
$R^1 = Me, R^2 = H$	19% (6 étapes)	9b
$R^1 = Ph, R^2 = H$	8% (6 étapes)	9c
$R^1 = Me, R^2 = Et$	15% (8 étapes)	13b
$R^1 = Me, R^2 = iPr$	13% (8 étapes)	13c
$R^1 = Me, R^2 = CH(CH_3)CO_2Me$	8.5% (8 étapes)	13d

Schéma I-57 : synthèse des azulènes chlorés depuis l'ion tropylium (1)

II.B.3. Azulènes naturels.

Pour aboutir aux azulènes naturels, il est nécessaire d'introduire un groupement alkyle et plus particulièrement un méthyle sur le carbone C1, ou bien tout simplement un hydrogène. Par conséquent, une dernière étape "d'échange" du chlore est nécessaire (*Figure I-6*).

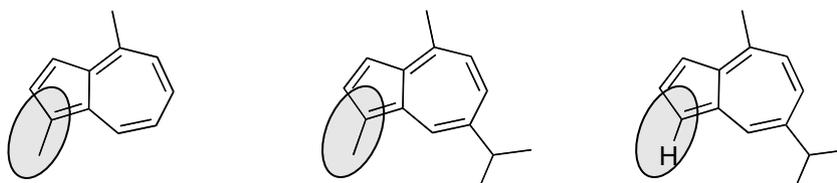


Figure I-6 : exemples d'azulènes naturels

II.B.3.a. Réactions d'échange : Cl→Me.

◆ Méthode par échange Chlore-Lithium.

Dans un premier temps, nous nous sommes tournés vers une méthode indirecte récemment optimisée au laboratoire³⁸ sur les α -chloroénones par l'utilisation de lithium 1-(diméthylamino)naphthalénide (LDMAN) (*Schéma I-58*).

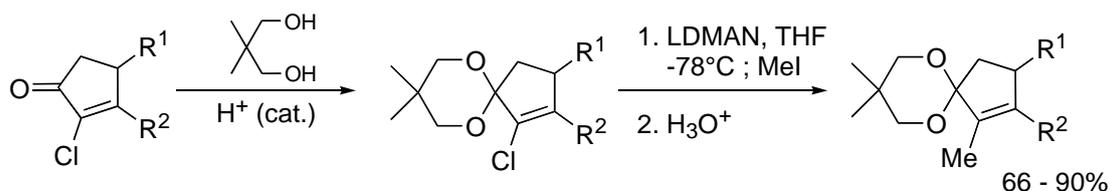


Schéma I-58 : échange chlore-lithium

Mais, le traitement de l'azulène chloré par une solution de LDMAN, puis par un large excès de iodométhane ne conduit qu'à des réactions de dégradation (*Schéma I-59*). Un autre agent de métallation, le lithium 4,4'-di-*tert*-butylbiphénylde, a ensuite été testé pour finalement aboutir au même résultat.

³⁸ Giannini, A.; Coquerel, Y.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6749.

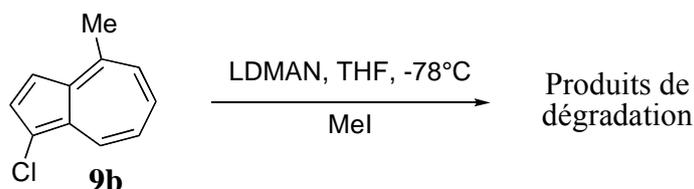


Schéma I-59 : échange sur l'azulène chloré

◆ Conditions de Stille.

Rapidement, nous nous sommes intéressés aux travaux récents de Fu et coll.³⁹ portant sur le couplage de Stille⁴⁰ appliqué à des composés aromatiques chlorés qui sont connus pour être très peu réactifs vis à vis des réactions de couplage au palladium. En effet, jusqu'à ces travaux, les publications traitant des couplages catalysés par le palladium ne mentionnaient que des dérivés bromés, iodés et triflés. Malheureusement, les conditions décrites pour de tels composés sont généralement inefficaces sur les produits chlorés. La faible réactivité des dérivés chlorés est généralement attribuée à la stabilité de la liaison C-Cl (énergie de dissociation pour Ph-X : Cl :96 kcal.mol⁻¹, Br :81 kcal.mol⁻¹, I :65 kcal.mol⁻¹), qui défavorise donc l'étape d'addition oxydante du Pd(0). Les travaux de Fu révèlent que l'utilisation d'un palladium encombré par des ligands électroriches, comme par exemple P(*t*Bu)₃, s'avère très efficace pour les réactions de couplages de Stille sur les aromatiques chlorés. Mais, cette technique nécessite l'utilisation d'un ligand très sensible à l'air et, de surcroît, pyrophorique, d'où des conditions de manipulations délicates. Bien que P(*t*Bu)₃ soit à présent disponible commercialement sous la forme de [(*t*Bu)₃PH]BF₄⁴¹ stable à l'air, il est également possible d'utiliser un mélange commercial de Pd₂(dba)₃ et de Pd(P(*t*Bu))₃ pour des rendements équivalents. Des études de Fu et de Nolan⁴² montrent que la présence d'une source de fluorure dans le milieu réactionnel permet l'activation de l'organoétain lors de l'étape de transmétallation.

En effet, si on utilise un mélange commercial de Pd₂(dba)₃ et de Pd(P(*t*Bu))₃ en présence de fluorure de césium qui sert à activer le stannane puis à le polymériser une fois qu'il a réagit, on peut réaliser notre couplage. Ces conditions appliquées à notre 1-chloro-4-méthylazulène conduit, avec un rendement d'environ 65%, à un mélange de diméthylazulène

³⁹ Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2411, Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4176, Littke, A. F.; Schwarz, L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6343.

⁴⁰ Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 25, 508.

⁴¹ Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4295.

⁴² Grasa, G. A.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2001**, 3, 119.

(**8**) et de méthylazulène (**10**). Le composé issu de l'hydrogénolyse représente environ 5% du mélange, mais il est malheureusement difficile de le séparer de l'azulène naturel (*Schéma I-60*).

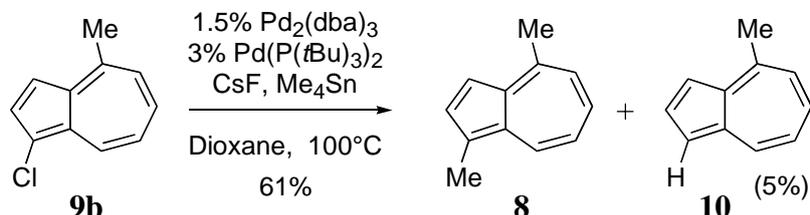


Schéma I-60 : couplage dans les conditions de Stille

Malgré de nombreux essais qui consistaient à faire varier la température, les proportions de palladium et le solvant (bien entendu séché et déoxygené), aucune amélioration n'a pu être observée.

Devant l'impossibilité de supprimer la présence de l'azulène issu de l'hydrogénolyse, nous nous sommes alors orientés vers les travaux très récents de Verkade⁴³ qui préconise l'utilisation de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ en présence d'un proazaphosphatane du type $\text{P}(i\text{-BuNCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$ (*Figure I-7*).

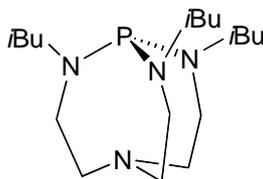


Figure I-7 : proazaphosphatane

Mais ces conditions appliquées à notre substrat, à 120 °C, ne conduisent qu'à des produits de dégradation avec une trace d'azulène hydrogénéolysé. En diminuant la température de réaction à 100 °C, nous n'arrivons seulement qu'à obtenir un mélange inexploitable de produit de départ, azulène méthylé et azulène hydrogénéolysé **10** (*Schéma I-61*).

⁴³ Su, W.; Urgaonkar, S.; Verkade, J. G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1421.

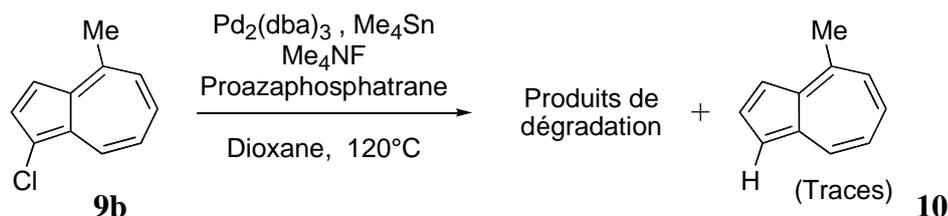


Schéma I-61 : couplage de Stille à l'aide du proazaphosphatrane

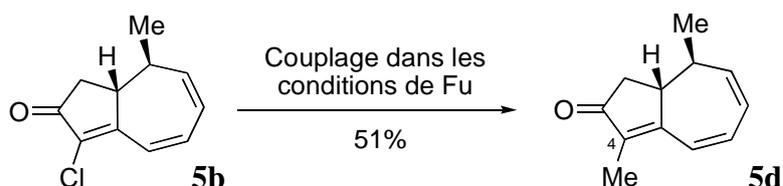
Une publication récente de Baldwin⁴⁴ mentionne que l'utilisation simultanée d'un sel de cuivre(I) et d'un ion fluorure améliorerait les réactions de couplages de Stille. En effet, le cuivre effectue une première transmétallation avec le stannane pour former un organocuprate intermédiaire plus réactif qui prend ensuite part au cycle catalytique. Les conditions optimales décrites pour le couplage sur des aromatiques halogénés prévoyaient l'utilisation de PdCl₂, PtBu₃, CuI, CsF dans le DMF à 45 °C. Mais pour les dérivés chlorés, malgré une température de réaction augmentée à 100 °C, les rendements restent moyens. En nous inspirant de ces travaux, nous avons donc rajouté du CuI, mais sur notre 1-chloro-4-méthylazulène, on n'observe pratiquement pas d'amélioration même en utilisant le catalyseur de Fu, avec toujours quelques traces d'azulène hydrogéné (Tableau 6).

Catalyseurs	Additifs	Réactif	Solv./Temp.(°C)	Rapport (%)		
				H	Cl	Me
Pd(P(<i>t</i> Bu) ₃) ₃ ; Pd(PPh ₃) ₄	CsF	Me ₄ Sn	Dioxane/100	18	49	33
Pd(P(<i>t</i> Bu) ₃) ₃ ; Pd ₂ (dba) ₃	CsF ; CuI	Me ₄ Sn	Dioxane/100	12	75	13
Pd(P(<i>t</i> Bu) ₃) ₃ ; Pd ₂ (dba) ₃	CsF ; CuI	Me ₄ Sn	DMF/100	1	96	3
Pd ₂ (dba) ₃	Proazaphosphatrane, Me ₄ NF	Me ₄ Sn	Dioxane/120°C	82	dégradation	18

Tableau 6 : présence de l'azulène hydrogéné

Par conséquent, nous n'avons pas pu optimiser ces conditions de couplage de Stille où la présence de l'azulène résultant d'une hydrogénéolyse reste inexpliquée. En effet, l'utilisation des conditions de Fu sur l' α -chlorotriénone conduit avec un rendement de 51% à l' α -méthyltriénone **5d** sans aucune trace de produit hydrogéné en position C4 (Schéma I-62).

⁴⁴ Mee, S. P. H.; Lee, V.; Baldwin, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1132.

Schéma I-62 : couplage de Stille sur l' α -chlorotriénone

◆ Conditions de Suzuki.

Ce couplage est une réaction très utilisée pour la formation de liaison carbone-carbone dans le cas de composés iodés ou bromés mais, jusqu'à récemment, peu efficace sur des dérivés aromatiques chlorés. Un des premiers avantages par rapport au couplage de Stille est la non-toxicité des réactifs (en comparaison aux stannanes), sans oublier évidemment la facilité de mise en œuvre par l'utilisation de palladium(II) stable. Heureusement, des travaux récents mentionnent une importante amélioration dans le couplage des aromatiques chlorés, par cette méthode de Suzuki⁴⁵, grâce à l'utilisation d'un nouveau ligand. En effet, les couplages décrits dans la publication sont effectués aussi bien sur des chlorobenzènes électrodéficients, électroriches ou électroneutres, avec un même ligand, le 2-dicyclohexylphosphino-2'-6'-diméthoxybiphényle⁴⁶ (dpdb, *Figure I-8*) qui permet d'augmenter la réactivité et la stabilité des intermédiaires formés.

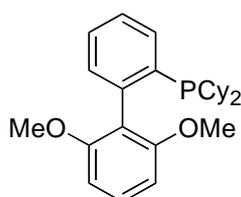


Figure I-8 : 2-dicyclohexylphosphino-2'-6'-diméthoxybiphényle (dpdb)

Le chloroazulène mis alors en présence de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, de dpdb et d'acide méthylboronique, conduit de façon quasi-quantitative à la formation d'un unique produit, le diméthylazulène. Ainsi, par cette dernière étape, les azulènes naturels méthylés sur le carbone C1 deviennent directement accessibles avec de très bons rendements (*Schéma I-63, Tableau 7*).

⁴⁵ Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Reviews* **1995**, 95, 2457.

⁴⁶ Walker, S. D.; Barder, T. E.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1871.

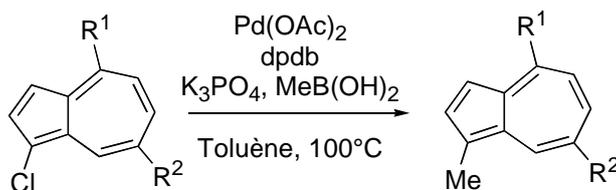


Schéma I-63 : couplage de type Suzuki

Azulènes chlorés	R ¹	R ²	Rendement (%)	Azulènes méthylés
9b	Me	H	98	8
13b	Me	Et	89	19b
13c	Me	<i>i</i> Pr	94	19c
13d	Me	CO ₂ Me-CH-CH ₃	99	19d

Tableau 7 : rendements du couplage des azulènes chlorés

Dans le but de généraliser notre approche des azulènes, nous avons également réalisé ce couplage à l'aide de l'acide phénylboronique, avec un excellent rendement (Schéma I-64). Ainsi, notre stratégie peut aisément s'étendre à la synthèse des azulènes polysubstitués non naturels.

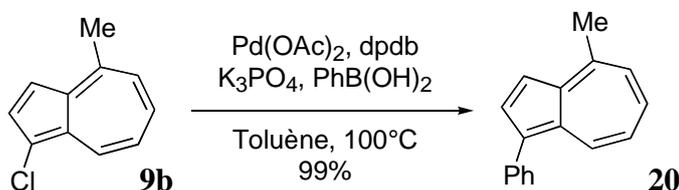


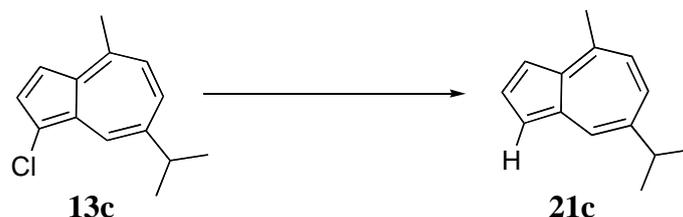
Schéma I-64 : couplage à l'aide de l'acide phénylboronique

II.B.3.b. Couplage sur des chloroazulènes : Cl→H.

Après le succès de cette étape de couplage pour introduire un groupement méthyle, nous nous sommes intéressés aux azulènes naturels qui possèdent un hydrogène sur le carbone C1. A priori, cette transformation Cl→H ne devait pas poser de réels problèmes puisque nous avons déjà isolé de tels composés hydrogénolysés plus d'une fois en tant que produits secondaires. Par conséquent, nous avons réalisé des tests avec du Pd/C 5%, 10% et même 30% en jouant sur la température, la durée de réaction et le solvant. Effectivement, le chloroazulène, traité avec du Pd/C 10% et de la triéthylamine dans le méthanol⁴⁷, conduit

⁴⁷ Sajiki, H.; Kume, A.; Hattori, K.; Hirota, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7247.

avec 50% de rendement, au 4-hydrogéoazulène correspondant, alors que l'utilisation du Pd/C 30% entraîne une hydrogénation totale du substrat (Schéma I-65).



Catalyseur	Additif	Solvant	Température	Rendement
Pd/C 5%	NEt ₃	MeOH	20°C	Pas de réaction
Pd/C 10%	NEt ₃	MeOH	20°C	30% (+ dégradation)
Pd/C 10%	NEt₃	MeOH	30°C	50% (+ dégradation)
Pd/C 30%	NEt ₃	MeOH	30°C	Hydrogénation totale

Schéma I-65 : hydrogénolyse de l'azulène chloré 13c

Après ces premiers résultats encourageants mais toujours insatisfaisants, nous nous sommes tournés vers une méthode de couplage au palladium utilisant comme donneur d'hydrure le polyméthylhydrosiloxane⁴⁸ (PMHS⁴⁹). Ainsi, le 1-chloro-4-méthylazulène, mis dans ces conditions opératoires, conduit au composé hydrogénéolé correspondant, avec un rendement de 96% (Schéma I-66). Cependant, lorsque ces mêmes conditions sont utilisées sur des azulènes différemment substitués, les rendements chutent entre 50 et 60% de façon inexplicable (Tableau 8).

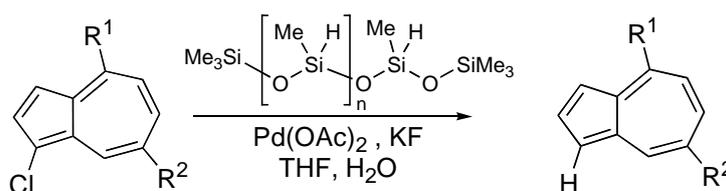


Schéma I-66 : utilisation du PMHS

Azulènes chlorés	R ¹	R ²	Rendement (%)	1-hydroazulènes
9b	Me	H	96	10
13c	Me	iPr	55	21c
9a	H	H	54	21a

Tableau 8 : rendements d'obtention des 1-hydroazulènes

⁴⁸ Rahaim, J. R. J.; Maleczka, R. B. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8823.

⁴⁹ Lawrence, N. J.; Drew, M. D.; Buschell, S. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 3381.

Encore une fois, il a été nécessaire de tester de nouvelles conditions. De nombreuses méthodes décrivaient la réduction d'aromatiques chlorés à l'aide de nickel. Nous avons donc testé dans un premier temps l'efficacité du cluster Ni-Al⁵⁰ en présence de NaH. Mais malheureusement, nous ne sommes jamais parvenus à réaliser les conditions décrites dans la publication compte tenu des petites quantités d'azulènes dont nous disposions pour réaliser ces tests (sur 10 mmol dans la publication). Par conséquent, nous nous sommes ensuite intéressés à une réduction avec du NiCl₂/LiAlH₄⁵¹ mais sans succès, et enfin à une déchloration utilisant un réactif de Grignard en présence de (C₃H₅)TiCl₂⁵². Finalement, toutes ces nouvelles tentatives se sont avérées inutiles conduisant soit à de la dégradation, soit à de l'hydrogénation totale.

Toutefois, comme la métallation avec le palladium paraissait se faire correctement (couplage de Suzuki), nous avons envisagé d'adapter cette méthodologie en ajoutant une source d'hydrure. En effet, nous avons décidé d'utiliser les conditions classiques de Suzuki employant le dpdb, mais d'introduire le PMHS à la place de l'acide boronique. Après quelques essais de mise au point, la déchloration de nos azulènes a pu être réalisée avec d'excellents rendements (*Schéma I-67, Tableau 9*).

Normalement, lors de l'utilisation d'un vinylsilane dans des réactions de couplages (réactions de Hiyama⁵³), une source de fluorure est nécessaire. Le fluorure favorise en effet la transmétallation entre le silane et l'organopalladien. Mais dans notre cas, l'utilisation de TBAF ou de CsF ne s'est pas avérée indispensable.

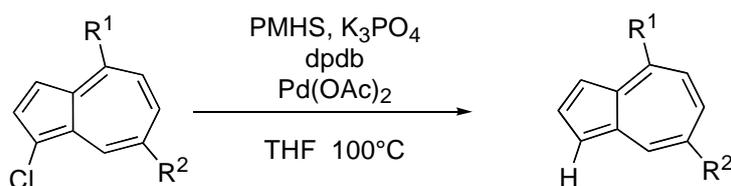


Schéma I-67 : couplage à l'aide de palladium (II) et de PMHS

⁵⁰ Massicot, F.; Schneider, R.; Fort, Y.; Illy-Cherrey, S.; Tillement, O. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4765, Desmarests, C.; Kuhl, S.; Schneider, R.; Fort, Y. *Organometallics* **2002**, *21*, 1554.

⁵¹ Ashby, E. C.; Lin, J. J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1263.

⁵² Hara, R.; Sato, K.; Sun, W.-H.; Takahashi, T. *Chem. Comm.* **1999**, 845.

⁵³ Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 970, Hatanaka, Y.; Ebina, Y.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7075.

<i>Azulènes chlorés</i>	R^1	R^2	<i>Rend. (%)</i>	<i>1-hydroazulènes</i>
9a	H	H	95 (recyclé)	21a
9b	Me	H	91 (recyclé)	10
13c	Me	<i>i</i> Pr	96	21c

Tableau 9 : rendements d'obtention des 1-hydroazulènes naturels

Par conséquent, notre méthodologie de couplage est à présent applicable, de manière efficace, à la synthèse des azulènes non-, mono- et disubstitués, naturels ou non-naturels.

II.B.4. Applications synthétiques.

Une fois la méthodologie mise au point, nous avons réalisé la synthèse de nombreux azulènes naturels pour démontrer la flexibilité de notre approche tant au niveau de la substitution du cycle à sept carbones qu'au niveau de la dernière étape correspondant au couplage de Suzuki. Nous avons ainsi pu synthétiser les azulènes naturels suivants⁵⁴ (Figure I-9).

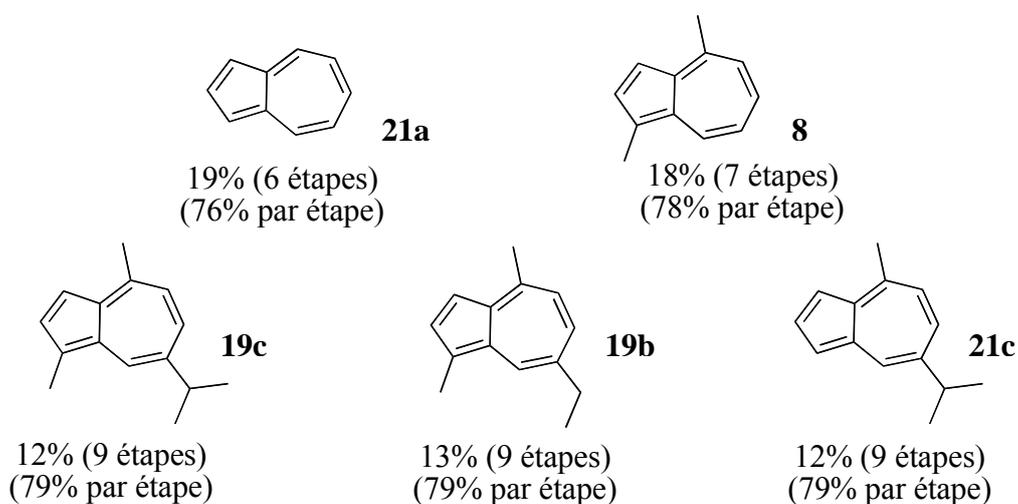


Figure I-9 : azulènes naturels synthétisés

Après addition du cétène-acétal, on obtient avec un bon rendement l'acide chamazulène carboxylique (**19e**). Cependant, l'isolation de cet acide est assez délicate. En effet, par traitement aqueux acide, le composé subit, comme lors de la voie biosynthétique, une décarboxylation conduisant au chamazulène (**19b**). C'est l'acide oxalique qui permet une

⁵⁴ Carret, S.; Blanc, A.; Coquerel, Y.; Berthod, M.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5130.

isolation dans des conditions douces n'entraînant pas de décarboxylation spontanée (Schéma I-68).

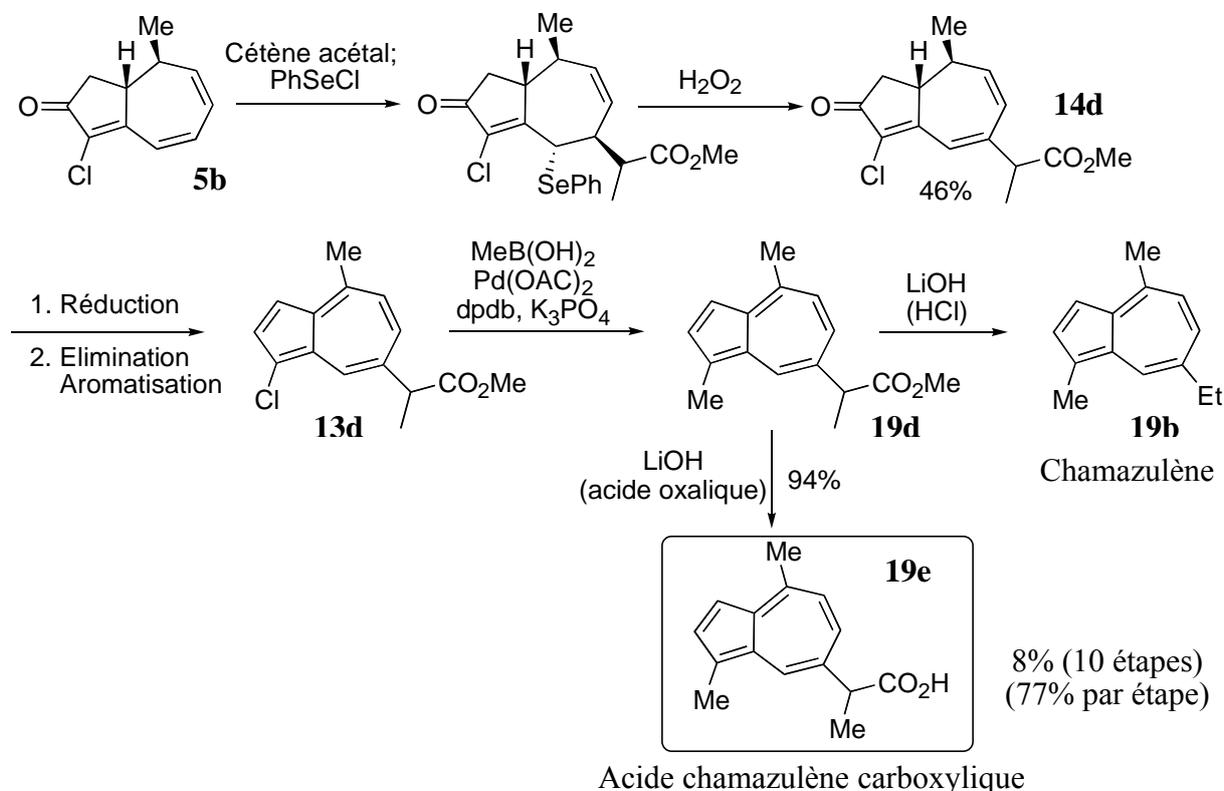


Schéma I-68 : synthèse de l'acide chamazulène carboxylique

Comme nous allons le voir dans la partie I.C, cette méthodologie peut également être élargie à la synthèse des azulènes polysubstitués non seulement en position 1, 4 et 7 mais également 2 et 3.

II.C. Synthèse des azulènes polysubstitués (positions 2 et 3).

II.C.1. Substitution en position 2.

L'introduction d'un substituant en position 2 n'a pas posé de problème puisqu'il suffisait de remplacer l'addition d'hydrure connue, dans le cas de la réduction de Luche, par l'addition d'un organolithien ou d'un organomagnésien. C'est ce dernier réactif que nous

avons utilisé pour réaliser l'addition 1-2 d'un groupement méthyle sur l'énone. L'alcool peut ensuite subir une déshydratation grâce au sel de Burgess, suivie d'une aromatisation par le *p*-chloranil. Des azulènes substitués en position 2 peuvent ainsi être facilement obtenus sans modification de la méthodologie, avec par exemple, la synthèse du 2,4-méthyl-7-isopropylazulène (**24**) (azulène naturel en 9 étapes à partir du cation tropylium) (*Schéma I-69*).

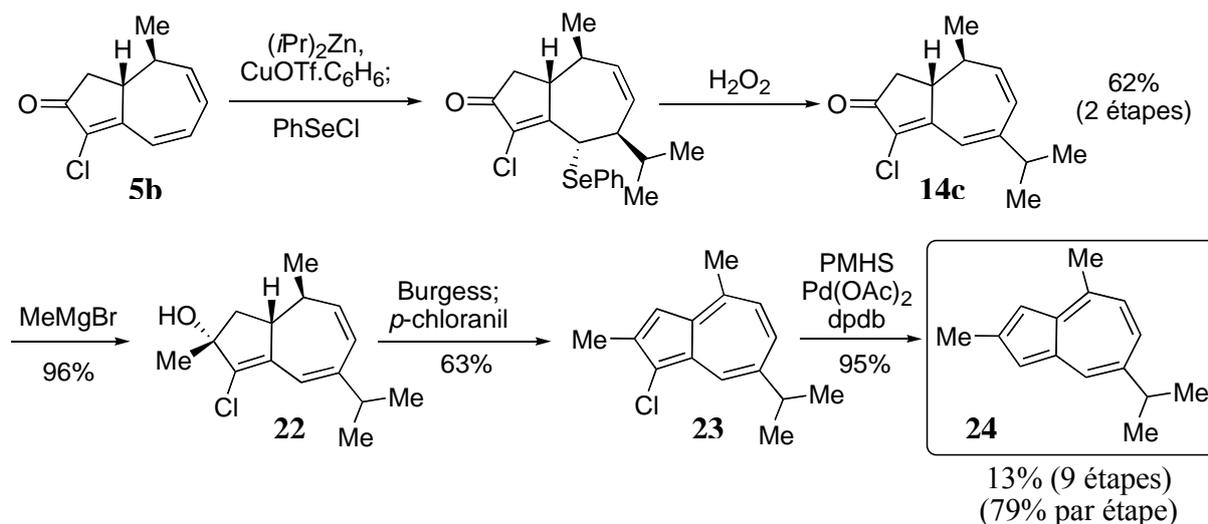


Schéma I-69 : synthèse du 2,4-méthyl-7-isopropylazulène

II.C.2. Substitution en position 3.

Les azulènes substitués en position 3 sont également accessibles par notre stratégie. Dans un premier temps, bien entendu, nous pensons tirer profit de la régiosélectivité de la substitution électrophile⁵⁵ sur les azulènes (orientée en C3) pour introduire de nouveaux groupements. En effet, les trialkyloxoniums tétrafluoroborates⁵⁶ permettent de réaliser ce type de réaction avec d'excellents rendements (*Schéma I-70*).

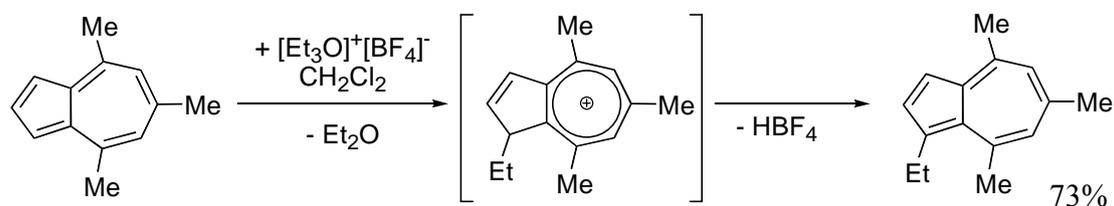
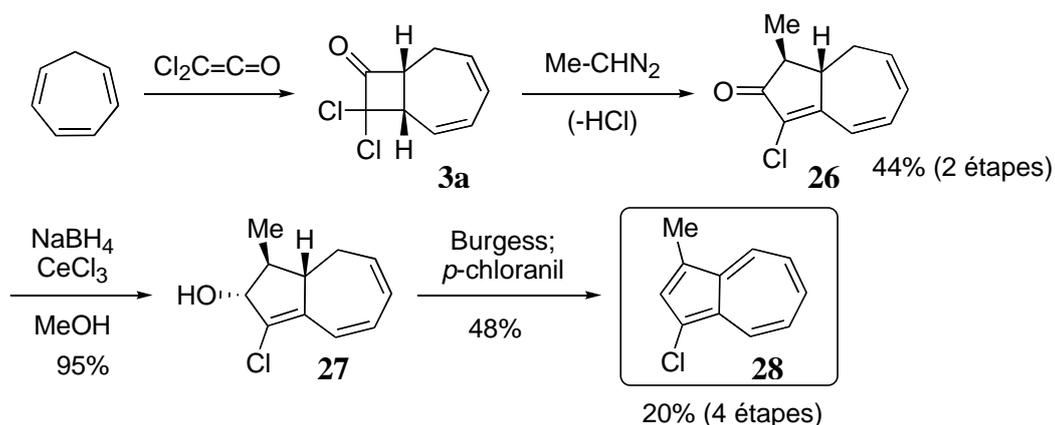


Schéma I-70 : régiosélectivité de la substitution électrophile des azulènes

⁵⁵ Zeller, K.-P. in *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*; Kropf, H., Ed.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, Germany, **1985**; Vol. V/2c, p. 127.

⁵⁶ Hafner, K.; Stephan, A.; Bernhard, C. *Liebigs Ann. Chem.* **1961**, 650, 42.

Mais pourquoi rajouter une étape alors que l'utilisation d'un diazoalcane⁵⁷ permet un résultat identique (dans le cas d'un groupement alkyle). L'utilisation du diazoéthane (**25**)^{57b}, lors de l'expansion de cycle, conduit directement à la triénone correspondante avec un rendement identique à celui du diazométhane, grâce à une étape d'élimination spontanée. Ainsi, l'introduction d'un méthyle en C3 par cette méthode permet d'accéder en seulement quatre étapes à un azulène disubstitué, le 1-chloro-3-méthylazulène (**28**), à partir du cycloheptatriène avec un rendement global de 20% (Schéma I-71).



Nous venons de montrer que la cycloaddition du dichlorocétène sur les dérivés du cycloheptatriène permet la synthèse de nombreux azulènes naturels ou non-naturels polysubstitués de façon totalement régiosélective, avec une très grande flexibilité. Cette stratégie permet d'introduire facilement des substituants en positions 1, 2, 3, 4 et 7, ouvrant la voie à une large famille d'azulènes (Figure I-10).

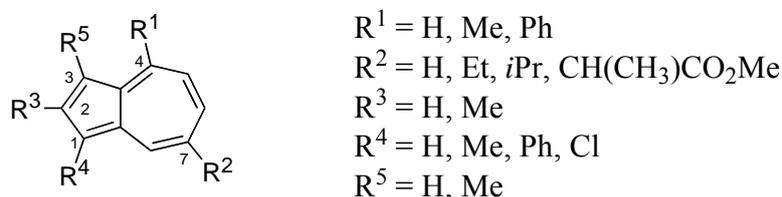


Figure I-10 : azulènes polysubstitués

⁵⁷ (a) Arndt, F. *Org. Syn. Coll.* **1943**, Vol. 2, 461. (b) Marshall, J. A.; Partridge, J. J. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 4090.

Pour démontrer une nouvelle fois la grande flexibilité de notre approche, nous avons également réalisé la synthèse (non-optimisée) d'un azaazulène.

II.D. Les azaazulènes.

Même si les azaazulènes ne sont pas des produits naturels, l'intérêt qu'ils suscitent ne cesse de croître depuis plusieurs années⁵⁸. Par exemple, les 1-azaazulènes et 1-azaazulén-2-ones sont de plus en plus attrayants de part leurs propriétés biologiques⁵⁹. Il existe assez peu de synthèses de ces composés de couleur rouge-orange. Ils ont été obtenus pour la première fois par Nozoe⁶⁰ avec de faibles rendements, mais récemment, deux méthodologies ont été développées. La première consiste en une cycloaddition [8+2] entre une *N*-hydroxytroponimine et une énamine⁶¹. Cette méthodologie conduit aux azaazulènes avec d'excellents rendements, compris entre 50 et 100%, mais avec une difficulté pour introduire un substituant sur le cycle à sept carbones, d'où un manque certain de flexibilité (*Schéma I-72*).

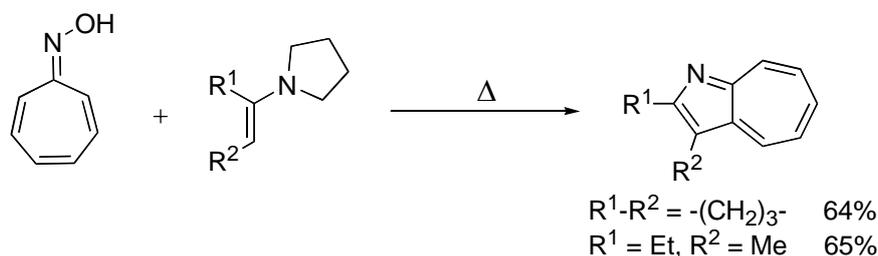


Schéma I-72 : cycloaddition [8+2] entre une hydroxytroponimine et une énamine

La deuxième stratégie, récemment publiée⁶², repose sur une synthèse des 1-azaazulènes à partir de la cycloheptatriénylméthyl cétone *O*-pentafluorobenzoyloxime, par une amination intramoléculaire de type Heck catalysée par le mélange Pd(dba)₂/(*t*-Bu)₃P (*Schéma I-73*).

⁵⁸ Pour une revue sur les azaazulènes : Nishiwaki, T.; Abe, N. *Heterocycles* **1981**, *15*, 547.

⁵⁹ Nishiwaki, T.; Fukui, T. *J. Chem. Res. (S)* **1986**, 288, Nagahara, M.; Ieda, C.; Mimura, M.; Uchida, K.; Sato, S.; Okumura, M. *Eur. Pat. Appl. EP 376233* **1990**, (*Chem. Abstr.*, **1991**, *114*, 23797b).

⁶⁰ Nozoe, T.; Seto, S.; Matsumoto, S.; Terasawa, T. *Chem. Ind. (London)* **1954**, 1356, Toda, T.; Seto, S.; Nozoe, T. *Bull. Soc. Chim. Japan* **1968**, *41*, 2102.

⁶¹ Takayasu, T.; Nitta, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 687.

⁶² Kitamura, M.; Chiba, S.; Saku, O.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **2002**, 606.

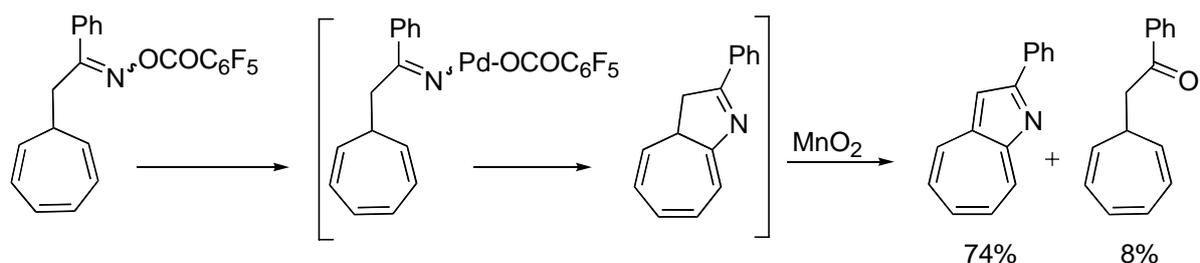


Schéma I-73 : une amination intramoléculaire de type Heck

Comme précédemment, aucun substituant n'a été introduit sur le cycloheptatriène de départ.

Dans notre cas, et toujours dans la même optique de flexibilité, nous avons envisagé la possibilité de synthétiser des azaazulènes par expansion de cycle de Beckmann sur l' α,α -dichlorocyclobutanone à l'aide du *o*-mésithylènesulfonylhydroxylamine (MSH). L'amide **29** obtenue avec un rendement de 70% est stable, mais peut subir une double élimination des chlores dans le DMF par chauffage à 60 °C. Toutefois, malgré le nombre important d'insaturations, le composé obtenu ne peut s'aromatiser en présence de triflate de méthyle (MeOTf) ou même de triméthylloxonium tétrafluoroborate ($\text{Me}_3\text{O}.\text{BF}_4$). Pourtant, en inversant les deux dernières étapes, nous sommes parvenus à obtenir l'azaazulène désiré grâce à une élimination et une oxydation spontanées dans le DMF avec un rendement de 34%. Le rendement de cette transformation était diminué par la formation d'un composé secondaire triénique **34** (Schéma I-74).

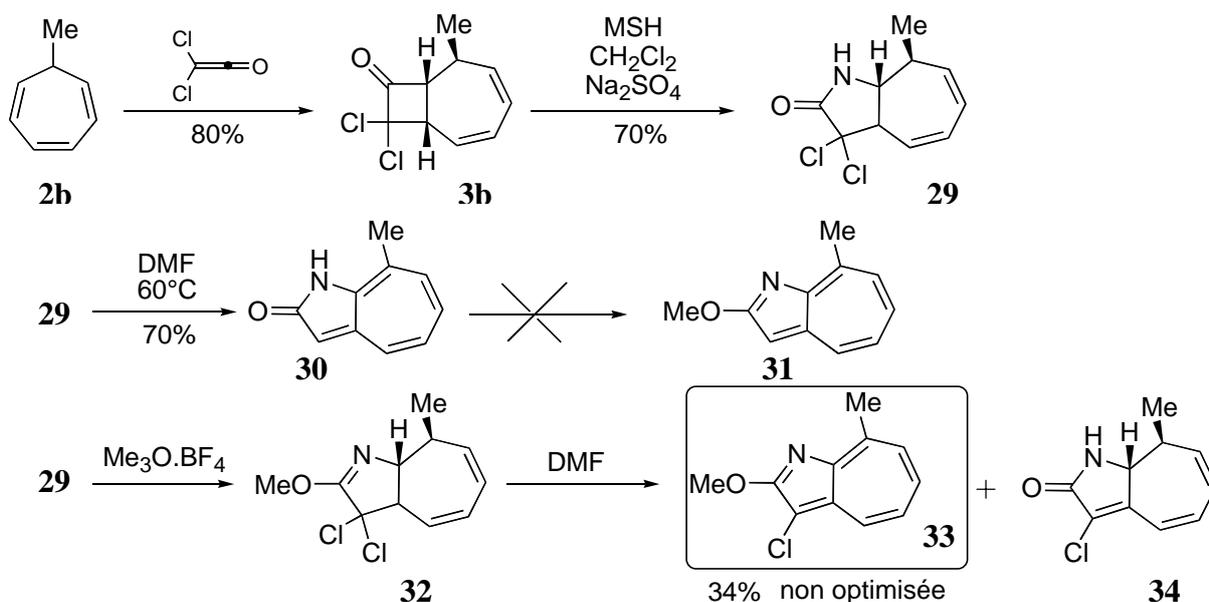


Schéma I-74 : synthèse d'azaazulènes

Plutôt que d'essayer de supprimer ce produit secondaire, nous avons tenté de le synthétiser puis de l'exploiter. Nous avons donc cherché à éliminer un seul chlore et ceci s'est avéré tout à fait possible par simple traitement de l'amide dichlorée **29** avec de la triéthylamine dans le THF à température ambiante. Ensuite, l'utilisation du réactif $\text{Me}_3\text{O}.\text{BF}_4$ conduit à un tétraène lequel s'aromatise en présence de *p*-chloranil. L'azaazulène **33** est ainsi obtenu en cinq étapes avec un rendement de 32% (84% recyclé à partir de l'amide dichlorée) (Schéma I-75).

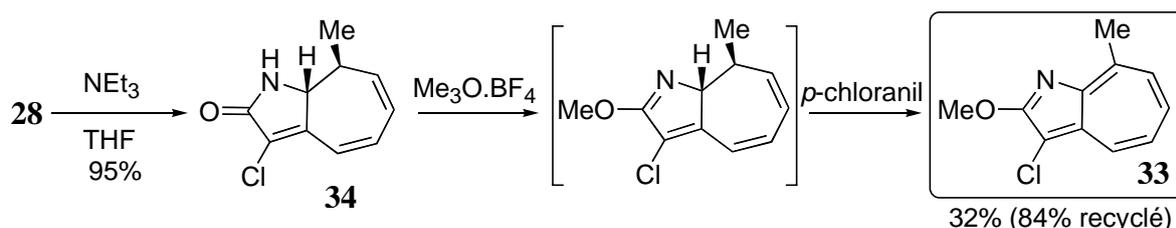


Schéma I-75 : synthèse d'azaazulènes

Une fois de plus, ce rendement moyen est dû à l'étape d'aromatization avec le *p*-chloranil. Peut-être que d'autres agents d'aromatization permettraient d'obtenir de meilleurs résultats, comme nous le verrons dans la dernière partie concernant l'aromatization directe.

Ainsi, à travers la synthèse (non-optimisée) de ce nouveau 1-chloro-3-azaazulène, nous avons montré une fois de plus la grande flexibilité de notre voie synthétique pour une variété étendue d'azulènes. De la même manière, nous pourrions obtenir différents azaazulènes substitués aussi bien sur le cycle à sept carbones que sur le cycle à cinq chaînons. En effet, le couplage de Suzuki permettrait d'introduire assez facilement un groupement alkyle en position 1 (Schéma I-76). Quant au groupement méthoxy en position 2, il peut présenter un intérêt aussi bien sur le plan biologique qu'au niveau des propriétés électroniques⁶³.

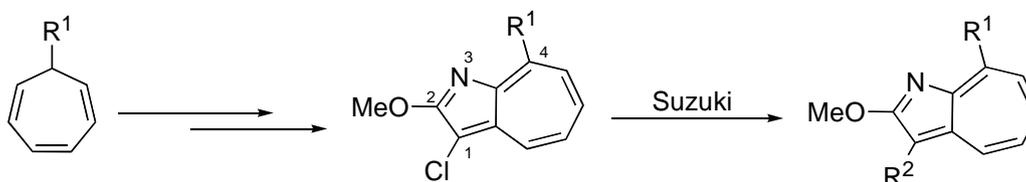


Schéma I-76 : couplage des azaazulènes

⁶³ Kurihara, T.; Kerim, A.; Ishikawa, S.; Nozoe, T.; Abe, N. *Bull. Soc. Chim. Japan* **1993**, 66, 1229.

II.E. Aromatisation directe.

Nos premiers travaux (déjà mentionnés partie II.A.3, p. 47) nous prouvent bien qu'il est possible d'aromatiser directement notre triénone en azulène^{1c}. Cependant, dans la littérature, plusieurs auteurs dont Scott⁶⁴, utilisaient le réactif de Eaton⁶⁵ pour réaliser leur aromatisation, sur des systèmes assez proches de notre triénone (*Schéma I-77*). En effet, l'azulène peut être directement obtenu par simple chauffage en présence de pentoxyde de phosphore dans l'acide méthanesulfonique. En revanche, des tests effectués sur d'autres systèmes, par exemple la cyclohexenone ou l' α -tétralone, n'ont pas permis une aromatisation.

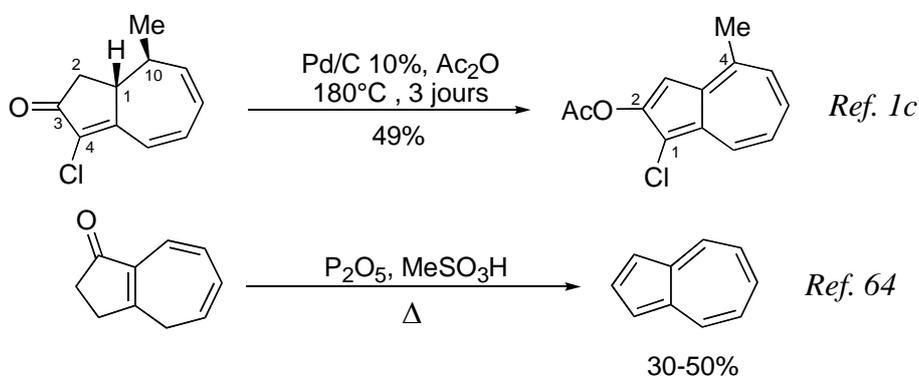


Schéma I-77 : aromatisation directe

Nous avons donc tenté d'appliquer les conditions de Eaton sur notre triénone **5b**. Effectivement, les premiers essais semblaient encourageants puisque nous obtenions directement une solution violette qui présentait malheureusement un mélange de plusieurs azulènes avec des produits de dégradation. Après quelques essais en changeant notamment la température et le solvant, nous avons conclu que ces conditions étaient beaucoup trop dures pour notre triénone puisque conduisant principalement à de la dégradation (*Schéma I-78*).

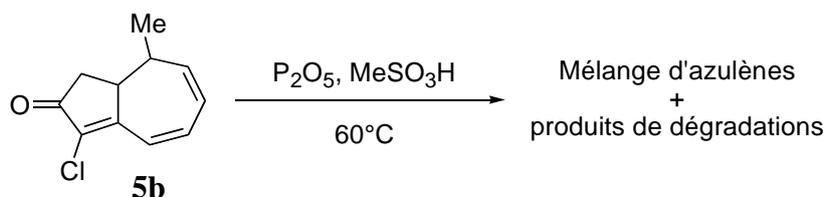


Schéma I-78 : conditions de Eaton

⁶⁴ Scott, L. T.; Minton, M. A.; Kirms, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6311-6314.

⁶⁵ P₂O₅+MeSO₃H : Eaton, P. E.; Carlson, G. R.; Lee, J. T. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4071, Schultz, A. G.; Yee, Y. K. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 561.

Mais comme Eaton utilise un mélange de P_2O_5 et d'acide méthanesulfonique, il se pouvait que ce soit l'anhydride méthanesulfonique formée qui soit active. Nous avons donc traité la triénone **5b** directement par cette anhydride, mais sans résultat, même en augmentant la température. L'anhydride méthanesulfonique s'avérait donc beaucoup moins réactive vis à vis de la triénone que le mélange de Eaton. Nous nous sommes alors tournés vers l'anhydride triflique qui est connue pour être beaucoup plus efficace. Et ce fut effectivement bien le cas avec notre triénone ! En effet, lorsque la triénone **5b** est mise en solution avec de l'anhydride trifluorométhanesulfonique non distillée à température ambiante, on obtient en quelques minutes un mélange d'azulènes. Ainsi, on peut observer un azulène chloré bleu **9b**, minoritaire, et un autre de couleur violet-rose à la fois triflé et chloré **35**, majoritaire (*Schéma I-79*).

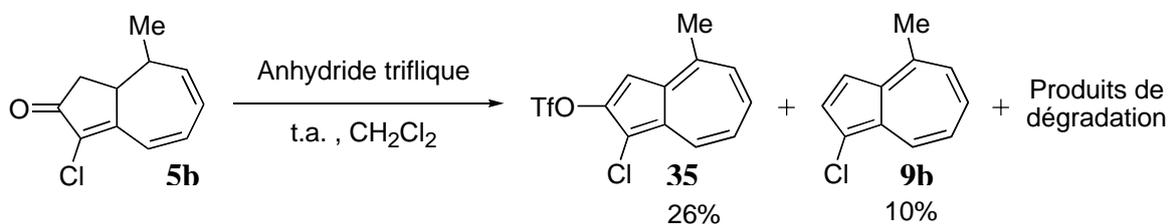


Schéma I-79 : utilisation de l'anhydride triflique

Dans un premier temps, nous étions bien entendu intéressés par l'azulène chloré **9b**, précurseur des azulènes naturels. Malheureusement, c'était le composé minoritaire. Alors pourquoi ne pas envisager de synthétiser l'azulène triflé-chloré, composé majoritaire, puis d'effectuer un double couplage pour accéder aux azulènes naturels. Il restait néanmoins un autre problème à résoudre : la réaction n'était jamais complète.

Rapidement, nous avons diminué la température de réaction et nous nous sommes aperçus, en suivant la réaction par CCM, que nous passions par un intermédiaire réactionnel évoluant progressivement vers un mélange des deux azulènes. Par chance, nous avons pu isoler cet intermédiaire et déterminer sa structure par les méthodes spectroscopiques classiques. Nous venions d'isolé le tétraène **36**, ce qui présentait beaucoup d'avantages pour contrôler l'étape suivante, à savoir l'aromatisation (*Schéma I-80*).

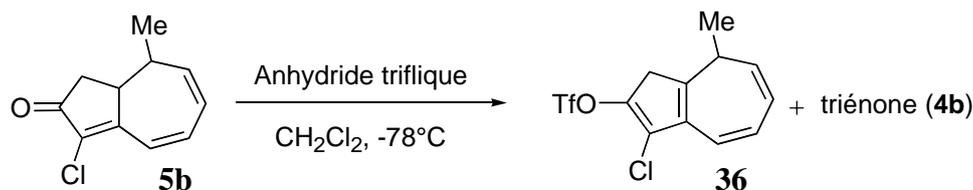


Schéma I-80 : intermédiaire triflé

Toujours dans la même publication de Scott, ce-dernier mentionne qu'un énol de type **37** a tendance à s'isomériser par transfert d'hydrogène, pour ensuite subir la perte de HX conduisant à l'azulène (Schéma I-81).

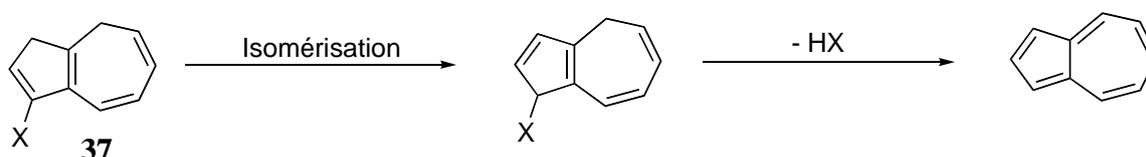


Schéma I-81 : isomérisation décrite par Scott

Compte tenu de ces informations, nous avons placé ce tétraène en présence de lutidine et, en effet, au bout d'une heure, nous avons obtenu une solution bleue constituée d'un seul azulène chloré. Une tentative de transformation "one pot" n'a pas permis d'obtenir directement l'azulène chloré mais nous a montré que la présence d'une base, lors de la formation de l'intermédiaire, permettait la transformation totale de la triénone **5b**. Plusieurs bases ont ainsi été testées comme la lutidine, la collidine, la "proton sponge" mais c'est la di-*tert*butylméthylpyridine (DTBMP) dans le toluène qui s'est avérée la plus efficace pour conduire au tétraène **36**. Après un rapide traitement aqueux, l'azulène chloré peut ainsi être directement obtenu soit par simple purification sur alumine basique, soit par traitement dans la lutidine, avec d'excellents rendements (Schéma I-82, Tableau 10).

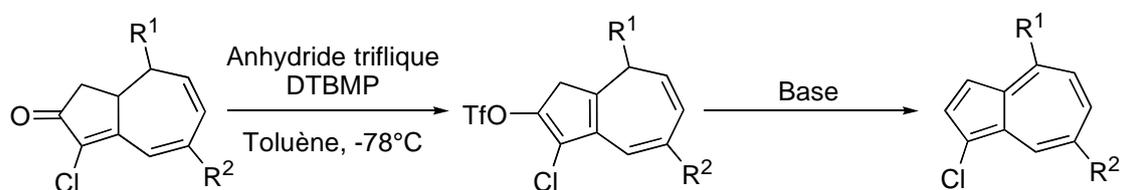


Schéma I-82 : synthèse d'azulènes chlorés par aromatisation directe

R^1	R^2	Rdt (depuis triénone) (%)	Azulènes chlorés
H	H	42	9a
Me	H	81	9b
Me	Et	67	13b
Me	<i>i</i> Pr	73	13c
Me	CH ₃ -CH-CO ₂ Me	85	13d

Tableau 10 : rendements d'aromatisation directe

Par cette stratégie, on évite ainsi la réduction dans les conditions de Luche, l'élimination grâce au sel de Burgess et enfin l'aromatisation par le *p*-chloranil. En effet, l'azulène chloré peut directement être obtenu quelle que soit la triénone chlorée di- ou tri-substituée, avec un meilleur rendement et de façon beaucoup plus directe qu'en suivant la voie "classique". Par cette nouvelle méthode de synthèse, les azulènes disubstitués deviennent accessibles en seulement cinq-six étapes à partir du cation tropylium et les azulènes trisubstitués en seulement sept-huit étapes (selon que l'on traite directement sur alumine, rendement légèrement plus faible, ou par la lutidine) (Schéma I-83).

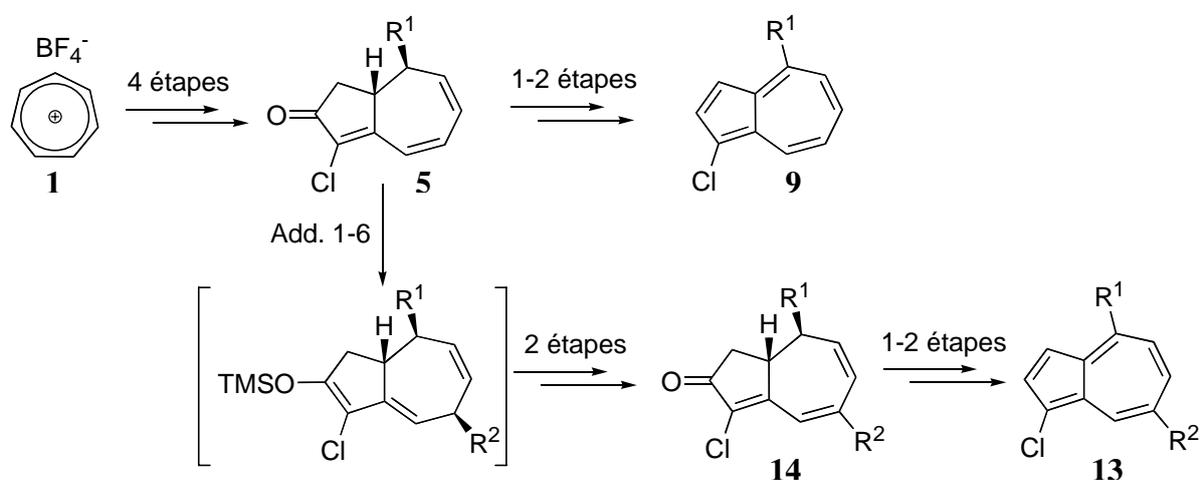


Schéma I-83 : synthèses d'azulènes polysubstitués par aromatisation directe

Après ces derniers succès, nous avons décidé de synthétiser uniquement l'azulène majoritaire triflé-chloré. A priori, cette réaction ne devait pas poser de problème puisque nous étions en présence d'un tétraène. Comme nous l'avons vu lors de la première synthèse des azulènes, les tétraènes issus de l'élimination par le sel de Burgess sont aromatisés assez facilement par le *p*-chloranil. Nous avons donc utilisé des conditions identiques. Malheureusement, l'aromatisation, très lente et surtout incomplète, entraîne progressivement

de la dégradation. Nous nous sommes alors orientés vers un autre agent d'aromatisation peut-être plus approprié à la synthèse des azulènes, le triphénylcarbénium tétrafluoroborate. En effet, cet accepteur d'hydrure va permettre la formation du cation tropylium dans le squelette bicyclo[5.3.0]décane, engendrant une demi-aromatisation. S'en suivra le départ d'un proton au niveau du cycle à cinq carbone, conduisant ainsi à l'aromatisation totale du système et donc à l'azulène (Figure I-11).



Figure I-11 : résonance des azulènes

Le traitement de l'intermédiaire **36** par le $\text{Ph}_3\text{C}\cdot\text{OBF}_4$ conduit à la formation d'un seul azulène, le 1-chloro-4-méthyl-2-trifluorométhanesulfonyloxyazulène **35**. Malheureusement, l'azulène triflé-chloré ainsi formé n'est pas séparable du triphénylméthane issu de la réaction. Nous nous sommes alors tournés vers un autre accepteur d'hydrure dont le produit de réaction serait facilement éliminable. C'est le cation tropylium qui nous est apparu comme le plus adéquat. En effet, le produit formé n'est autre que le cycloheptatriène facilement supprimable par simple évaporation. Ainsi, l'utilisation de l'ion tropylium nous a permis de synthétiser avec d'excellents rendements les azulènes triflés-chlorés correspondants (Schéma I-84, Tableau 11).

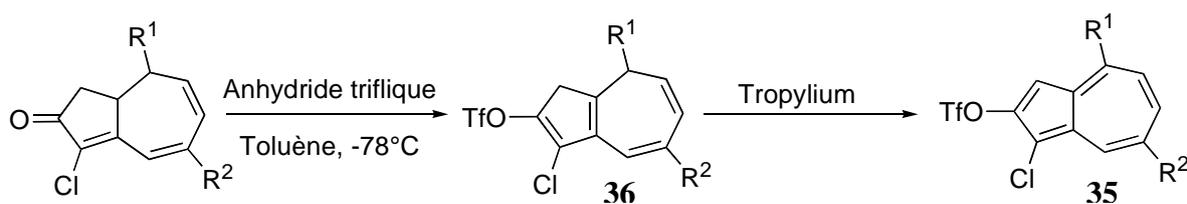


Schéma I-84 : synthèse d'azulènes triflés-chlorés

R^1	R^2	Rdt (depuis triénone) (%)	Azulènes triflés-chlorés
Me	H	69	35a
Me	<i>i</i> Pr	76	35c
Me	$\text{CH}_3\text{-CH-CO}_2\text{Me}$	75	35d

Tableau 11 : rendements d'aromatisation des azulènes triflés-chlorés

Bien sûr, nous pouvons envisager d'effectuer sur de tels azulènes des "couplages croisés" de façon sélective sur le chlore ou sur le triflate. Ces derniers résultats, intéressants, demandent à être davantage exploités. Ainsi, des tests d'aromatation directe ont également été engagés sur différentes molécules et notamment sur la carvone. Par l'action de l'anhydride triflique, il s'avèrerait possible d'aromatiser directement la carvone par participation et migration de la double liaison exocyclique.

Nous venons de montrer tout au long de ce chapitre que nous avons réussi à mettre au point une stratégie efficace et suffisamment flexible pour pouvoir couvrir la grande majorité des azulènes naturels. En effet, les positions 1, 4 et 7 des azulènes naturels peuvent être substituées avec une totale régiosélectivité. De plus, de nombreux autres azulènes naturels ou non-naturels peuvent être obtenus en introduisant des substituants sur les carbones C2 (*Figure I-12*) et C3 (*Schéma I-27*).

Nous avons également montré que notre approche synthétique permettait d'atteindre des azaazulènes, composés de couleur caractéristique orange (*Figure I-12*), avec un rendement moyen (synthèse non optimisée). Enfin, dans l'objectif de réduire le nombre d'étapes, nous avons mis au point une méthodologie d'aromatation directe de la triénone, permettant d'accéder à nos azulènes chlorés mais également à de nouveaux produits, les azulènes triflés et chlorés, avec d'excellents rendements en seulement 1-2 étapes. Cette nouvelle méthode d'aromatation reste encore en cours d'étude au laboratoire sur divers autres composés.

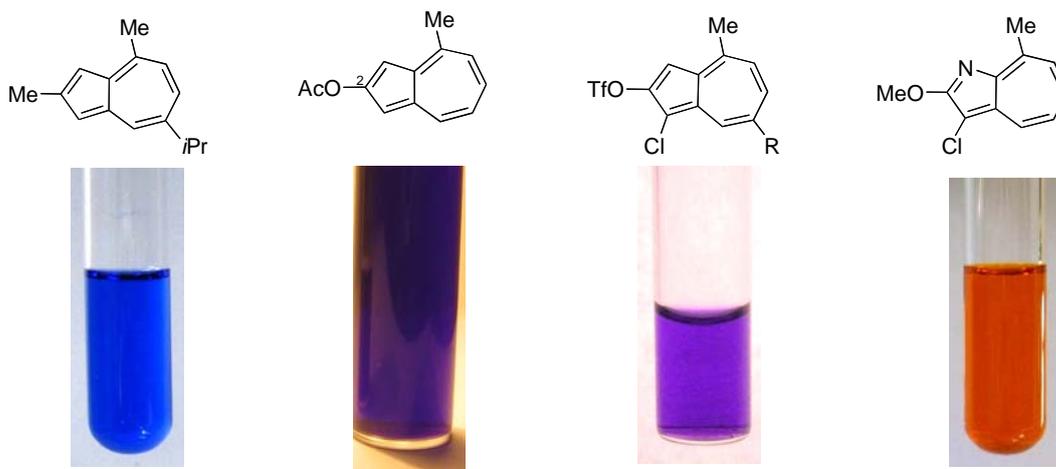


Figure I-12 : couleurs caractéristiques de différents azulènes

Bibliographie

- ¹ (a) Coquerel Yoann, *Nouvelle Approche Générale et Efficace de Produits Naturels Possédant le Squelette Bicyclo[5.3.0]décane : Applications Synthétiques*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, octobre 2001. (b) Giannini Audrey, *Synthèse Générale, Efficace et Stéréosélective de Guaianes et Guaianolides Naturels*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, avril 2005 (c) Coquerel, Y.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4453.
- ² Deprés, J.-P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2038.
- ³ Il faut rappeler que ce produit peut être obtenu facilement en grande quantité à partir du cycloheptatriène commercial dont le prix est comparable à celui d'un solvant.
- ⁴ Blanc Aurélien, DEA Grenoble, Université Joseph Fourier, 2000.
- ⁵ Cf. Introduction générale
- ⁶ Brocksom, T. J.; Coelho, F.; Deprés, J.-P.; Greene, A. E.; Lima, M. E. F. d.; Hamelin, O.; Hartmann, B.; Kanazawa, A. M.; Wang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 15313.
- ⁷ Murta, M. M.; Azevedo, M. B. M. d.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7537, Au-Yeung, B.-W.; Flemming, I. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1977**, 79.
- ⁸ Cf. Ref. 3 et 4 introduction générale
- ⁹ (a) Deprés Jean-Pierre, *Synthèse de Prostaglandines Modifiées dans le Cycle; Expansion de Cyclobutanones Substituées*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, novembre 1979. (b) Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4003.
- ¹⁰ Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, 8, 781.
- ¹¹ Burke, L. A. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3149, Wang, X.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1754, Valenti, E.; Pericàs, M. A.; Moyano, A. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3582.
- ¹² (a) Hassner, A.; Flechter, V.; Hamon, P. P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 264. (b) Hassner, A.; Cory, R. M.; Sartoris *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 7698. (c) Hassner, A.; Krepski, L. R. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1376.
- ¹³ Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2226, Luche, J. L.; Gemal, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5454.
- ¹⁴ Takase, K.; Asao, T.; Takagi, T.; Nozoe, T. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1968**, 368.
- ¹⁵ Conrow, K. *Org. Synth. Coll. Vol. V*, John Wiley, Ed.; New York, **1973**, 1138.
- ¹⁶ Yokoyama, R.; Ito, S.; Watanabe, M.; Harada, N.; Kabuto, C.; Morita, N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2257-2261.
- ¹⁷ Fieser, M.; Fieser, L. F. *Reagents for Organic Synthesis* **1974**, Vol. 4, 206, Martin, J. C.; Arhart, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4327.
- ¹⁸ Burgess, E. H.; Penton, H. R. J.; Taylor, E. A. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 26.
- ¹⁹ Dauben, W. G.; Lorber, M. E.; Vietmeyer, N. D.; Shapiro, R. H.; Duncan, J. H.; Tomer, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4762, Dauben, W. G.; Rivers, G. T.; Zimmerman, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 99, 3414.
- ²⁰ Braude, E. A.; Brook, A. G.; Linstead, R. P. *J. Chem. Soc.* **1954**, 3569, Braude, E. A.; Jackman, L. M.; Linstead, R. P.; Lowe, G. *J. Chem. Soc.* **1960**, 3123, Brown, W.; Turner, A. B. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1971**, 2566.
- ²¹ La régiosélectivité semble totale, mais il n'est pas exclu qu'il y ait formation d'une petite quantité de produit d'addition conjuguée 1,8, que nous n'avons pas identifié parmi les impuretés.
- ²² van der Steen, F. H.; Boersma, J.; Spek, A. L.; van Koten, G. *Organometallics* **1991**, 10, 2467.
- ²³ Kitamura, M.; Miki, T.; Nakano, K.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5141, Kitamura, M.; Miki, T.; Nakano, K.; Noyori, R. *Bull. Soc. Chim. Japan* **2000**, 73, 999, Nakano, K.; Bessho, Y.; Kitamura, M. *Chem. Lett.* **2003**, 32, 224.

- ²⁴ (a)Crimmins, M. T.; Nantermet, P. G.; Wesley Trotter, B.; Vallin, I. M.; Watson, P. S.; McKerlie, L. A.; Reinhold, T. L.; Wai-Hing Cheung, A.; Stetson, K. A.; Dedopoulou, D.; Gray, J. L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1038. (b)Degrado, S. J.; Mizutani, H.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 755, Hoveyda, A. H.; Hird, A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1276.
- ²⁵ Feringa, B. L.; Pineschi, M.; Arnold, L. A.; Imbos, R.; de Vries, A. H. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2620, Imbos, R.; Brillman, M. H. G.; Pineschi, M.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 623, Alexakis, A.; Benhaim, C.; Rosset, S.; Humam, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5262, Alexakis, A.; Trevitt, G. P.; Bernardinelli, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4358.
- ²⁶ Shintani, R.; Fu, G. C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3699.
- ²⁷ Grieco, P. A.; Nishizawa, M.; Marinovic, N.; Ehmann, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7102, Grieco, P. A.; Marinovic, N. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *29*, 2545.
- ²⁸ Préparation d'IBX : Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537, Frigerio, M.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019.
- ²⁹ Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245, Nicolaou, K. C.; Zhong, Y.-L.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7596.
- ³⁰ Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 993.
- ³¹ Nicolaou, K. C.; Gray, D. L. F.; Montagnon, T.; Harrison, S. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 996.
- ³² Ito, Y.; Hirao, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011.
- ³³ Ihara, M.; Suzuki, S.; Tanigushi, N.; Fukumoto, K. *Synlett* **1993**, 435.
- ³⁴ Larock, R. C.; Hightower, T. R.; Kraus, G. A.; Hahn, P.; Zheng, D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2423.
- ³⁵ Exemples d'utilisation : Stoltz, B. M.; Kano, T.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9044, Thompson, C. F.; Jamison, T. F.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9974.
- ³⁶ Fleming, I.; Paterson, I. *Synthesis* **1979**, 736.
- ³⁷ Reich, H. J.; Renga, J. M.; Reich, I. L. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2133, Reich, H. J.; Renga, J. M.; Reich, I. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5434, Liotta, D.; Saindane, M.; Barnum, C.; Zima, G. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4881.
- ³⁸ Giannini, A.; Coquerel, Y.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6749.
- ³⁹ Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2411, Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176, Littke, A. F.; Schwarz, L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6343.
- ⁴⁰ Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508.
- ⁴¹ Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4295.
- ⁴² Grasa, G. A.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 119.
- ⁴³ Su, W.; Urgaonkar, S.; Verkade, J. G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1421.
- ⁴⁴ Mee, S. P. H.; Lee, V.; Baldwin, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1132.
- ⁴⁵ Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Reviews* **1995**, *95*, 2457.
- ⁴⁶ Walker, S. D.; Barder, T. E.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871.
- ⁴⁷ Sajiki, H.; Kume, A.; Hattori, K.; Hirota, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7247.
- ⁴⁸ Rahaim, J. R. J.; Maleczka, R. B. *J. Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8823.
- ⁴⁹ Lawrence, N. J.; Drew, M. D.; Buschell, S. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 3381.
- ⁵⁰ Massicot, F.; Schneider, R.; Fort, Y.; Illy-Cherrey, S.; Tillement, O. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4765, Desmarests, C.; Kuhl, S.; Schneider, R.; Fort, Y. *Organometallics* **2002**, *21*, 1554.
- ⁵¹ Ashby, E. C.; Lin, J. J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1263.
- ⁵² Hara, R.; Sato, K.; Sun, W.-H.; Takahashi, T. *Chem. Comm.* **1999**, 845.
- ⁵³ Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 970, Hatanaka, Y.; Ebina, Y.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7075.

- ⁵⁴ Carret, S.; Blanc, A.; Coquerel, Y.; Berthod, M.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5130.
- ⁵⁵ Zeller, K.-P. in *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*; Kropf, H., Ed.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, Germany, **1985**; Vol. V/2c, p. 127.
- ⁵⁶ Hafner, K.; Stephan, A.; Bernhard, C. *Liebigs Ann. Chem.* **1961**, 650, 42.
- ⁵⁷ (a) Arndt, F. *Org. Syn. Coll.* **1943**, Vol. 2, 461. (b) Marshall, J. A.; Partridge, J. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 4090.
- ⁵⁸ Pour une revue sur les azaazulènes : Nishiwaki, T.; Abe, N. *Heterocycles* **1981**, *15*, 547.
- ⁵⁹ Nishiwaki, T.; Fukui, T. *J. Chem. Res. (S)* **1986**, 288, Nagahara, M.; Ieda, C.; Mimura, M.; Uchida, K.; Sato, S.; Okumura, M. *Eur. Pat. Appl. EP 376233* **1990**, (*Chem. Abstr.*, **1991**, *114*, 23797b).
- ⁶⁰ Nozoe, T.; Seto, S.; Matsumoto, S.; Terasawa, T. *Chem. Ind. (London)* **1954**, 1356, Toda, T.; Seto, S.; Nozoe, T. *Bull. Soc. Chim. Japan* **1968**, *41*, 2102.
- ⁶¹ Takayasu, T.; Nitta, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 687.
- ⁶² Kitamura, M.; Chiba, S.; Saku, O.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **2002**, 606.
- ⁶³ Kurihara, T.; Kerim, A.; Ishikawa, S.; Nozoe, T.; Abe, N. *Bull. Soc. Chim. Japan* **1993**, *66*, 1229.
- ⁶⁴ Scott, L. T.; Minton, M. A.; Kirms, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6311-6314.
- ⁶⁵ P₂O₅+MeSO₃H: Eaton, P. E.; Carlson, G. R.; Lee, J. T. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4071, Schultz, A. G.; Yee, Y. K. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 561.

Chapitre II

Synthèse de guaianolides

Chapitre II

Synthèse de guaianolides

I. Bibliographie

Les approches synthétiques générales du squelette bicyclo[5.3.0]décane ont déjà été répertoriées lors des deux thèses¹ réalisées sur ce sujet. Je me contenterai donc, lors de cette étude bibliographique sur les guaianolides, d'énumérer brièvement les cibles susceptibles d'être synthétisées par notre stratégie et en particulier la (±)-geigérine et la (±)-6-déoxygeigérine.

La synthèse totale de produits naturels non aromatiques possédant le squelette bicyclo[5.3.0]décane et de leurs dérivés nécessite la mise au point de méthodes efficaces et surtout diastéréosélectives. Il est indispensable de rappeler qu'une des principales difficultés réside dans le fait que les cycles cycloheptaniques sont conformationnellement plus complexes que les cycles cyclohexaniques, voire les cycles cyclopentaniques. Par conséquent, le contrôle des centres stéréogènes lors de la synthèse s'avère plus délicat. C'est une des raisons pour lesquelles ce sont les pseudoguaianolides qui ont été synthétisés les premiers et le plus fréquemment². En effet, la présence du groupe méthyle en jonction de cycle (5,10-diméthyl *cis*, *Figure II-1*) permet un bien meilleur contrôle de la stéréochimie sur les carbones voisins. Mais nous n'aborderons pas ces aspects ici et nous nous limiterons à la description de quelques tentatives de synthèse de la geigérine³ puis de quelques cibles potentielles. La 6-

¹ (a) Coquerel Yoann, *Nouvelle Approche Générale et Efficace de Produits Naturels Possédant le Squelette Bicyclo[5.3.0]décane : Applications Synthétiques*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, octobre 2001. (b) Giannini Audrey, *Synthèse Générale, Efficace et Stéréosélective de Guaianes et Guaianolides Naturels*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, avril 2005

² Heathcock, C. H. *The Total Synthesis of Natural Products* **1973**, ApSimon, J.; Ed. Wiley-Interscience : New-York; Vol 2, Roberts, J. S. *Nat. Prod. Rep.* **1985**, 2, 97, Carroll, G. H.; Allan, A. K.; Schwaebe, M. K.; Little, R. D. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2531.

³ (a) Barton, D. H. R.; Pinhey, J. T.; Wells, R. J. *J. Chem. Soc.* **1964**, 2518. (b) Jacobi, P. A.; Touchette, K. M.; Selnick, H. G. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6305.

deoxygeigérine, cible plus accessible et déjà synthétisée au laboratoire, sera également abordée.

La numérotation officielle des guaïanes (guaianolides) et pseudoguaïanes (pseudoguaianolides) correspond à la même que celle utilisée pour la triénone déjà décrite dans le premier chapitre (*Figure II-1*).

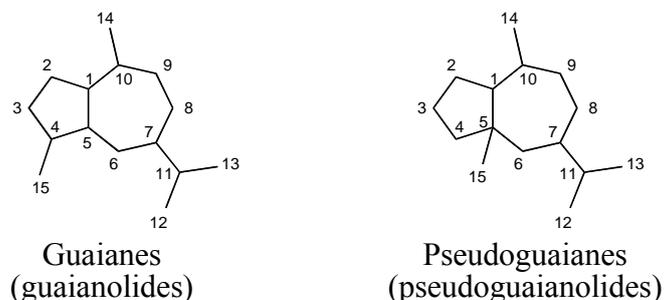


Figure II-1: squelette des guaïanes et pseudoguaïanes

Bien que des sesquiterpènes lactones de ce type ont déjà été isolés en grand nombre et souvent étudiés pour leurs propriétés biologiques très diverses, de nouveaux composés sont isolés chaque mois. On trouve dans la littérature un certain nombre de synthèses (hémisynthèses ou synthèses totales) de guaianolides, mais elles comportent souvent beaucoup d'étapes et ne sont pas toujours très stéréosélectives, comme par exemple l'approche générale des guaianolides 6-12 et 8-12 récemment décrite par Kuroda et coll.⁴ (*Schéma II-1*).

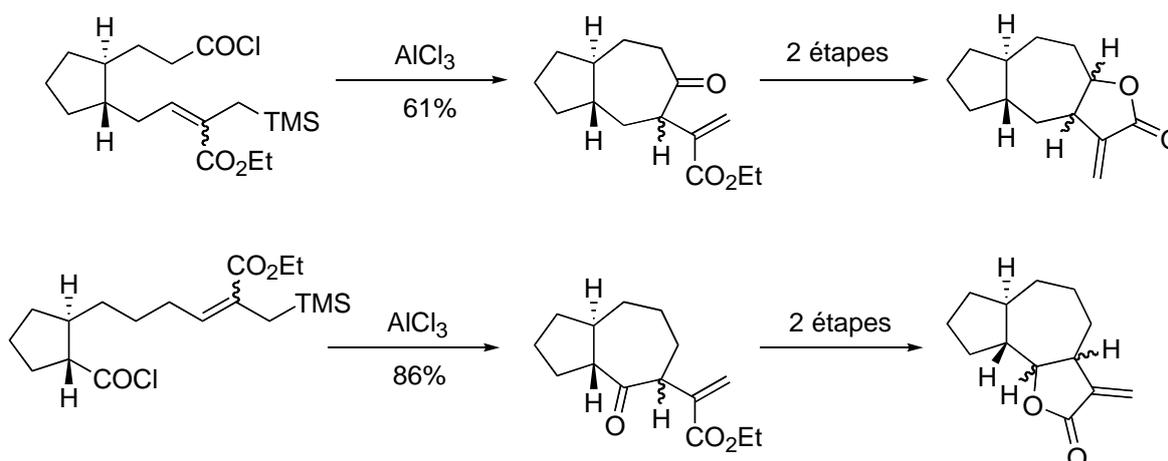


Schéma II-1: approche générale des guaianolides 6-12 et 8-12

⁴ Kuroda, C.; Kobayashi, K.; Koito, A.; Anzai, S. *Bull. Soc. Chim. Japan* **2001**, 74, 1947, Kuroda, C.; Inoue, S.; Takemura, R.; Satoh, J. Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 521.

Il paraît donc important de mettre au point des stratégies de synthèse suffisamment flexibles et efficaces (peu d'étapes, chimio-, régio- et stéréosélectivité en limitant toute protection de fonctions).

I.A. Synthèse de la geigérine.

Le sesquiterpène lactone, geigérine, fut isolé pour la première fois par Rimington et Roets⁵ à partir de la *Geigeria aspera* Harv., variété d'Afrique du sud qui provoque de nombreux troubles chez les ovins⁶. La structure de ce composé n'a pu être établie qu'en 1958 grâce à une série de dégradations effectuées par Barton et Levisalles⁷, puis confirmée par l'analyse de diffraction des rayons X du dérivé 1-bromo de l'acétylgeigérine⁸ (Figure II-2).

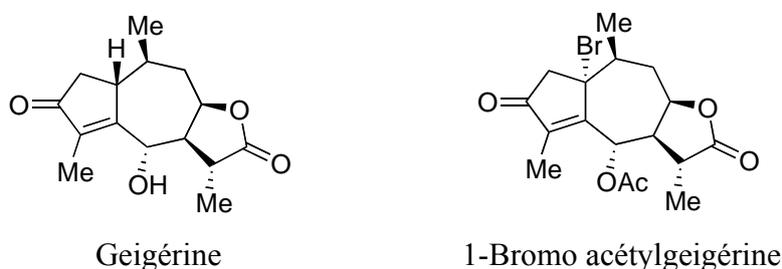


Figure II-2 : geigérine et 1-bromo acétylgeigérine

La plus ancienne mais également la plus employée des méthodologies utilisées pour la synthèse des guaianolides est celle impliquant un réarrangement du squelette bicyclo[4.4.0]décane en bicyclo[5.3.0]décane. L' α -santonine ainsi que ses dérivés (comme l'artémisine) se sont souvent avérés d'excellents substrats de départ pour la synthèse de guaianolides naturels. Ces eudesmanolides (STL) naturels, très abondants dans la nature et relativement peu coûteux, possèdent déjà quinze carbones ainsi que la fonction γ -lactone. Une étude structurale précise des produits de cette transformation photochimique fut menée par Barton et coll.⁹ (Schéma II-2). Ces-derniers proposeront d'ailleurs en 1964, la première approche appliquée à la synthèse des guaianolides naturels, lors d'une étude synthétique sur la (-)-geigérine. Ces travaux ont abouti principalement à la synthèse de la (-)-6-désoxygeigérine (9 étapes, 3.4 % rendement global) et à celle de la geigérine, mais avec de très faibles

⁵ Rimington, C.; Roets, G. C. S. *Onderstepoort J. Vet. Sci.* **1936**, 7, 485.

⁶ Rimington, C.; Roets, G. C. S.; Steyn, D. G. *Onderstepoort J. Vet. Sci.* **1936**, 7, 507.

⁷ Barton, D. H. R.; Levisalles, J. E. D. *J. Chem. Soc.* **1958**, 4518. Pour les études préliminaires voir aussi : Perold, G. W. *J. Chem. Soc.* **1957**, 47.

⁸ Hamilton, J. A.; McPhail, A. T.; Sim, G. A. *Proc. Chem. Soc.* **1960**, 278.

⁹ Barton, D. H. R.; De Mayo, P.; Shafiq, M. *J. Chem. Soc.* **1957**, 929.

rendements (0.1-0.6% pour l'étape finale). Cette approche reste néanmoins la seule synthèse de ce composé^{3a}. Le faible rendement de la dernière étape d'oxydation est dû à la formation d'un produit majoritaire, la 2-acétoxy-6-déoxygeigérine.

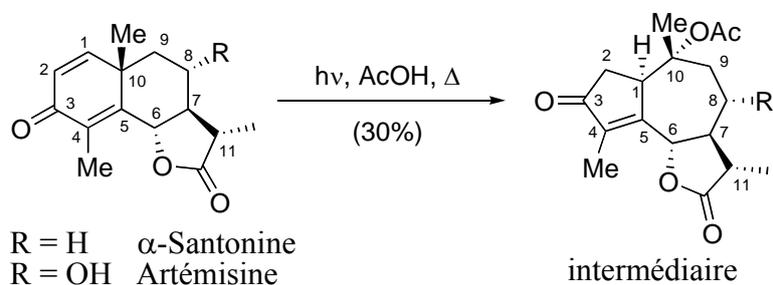


Schéma II-2: réarrangement photochimique

La transformation du guaianolide intermédiaire en (-)-6-déoxygeigérine se fait en cinq étapes parmi lesquelles une lactonisation épimérisante (α -H1 \rightarrow β -H1) puis une épimérisation du carbone 11 en milieu basique. Comme nous l'avons déjà évoquée, l'étape clé de cette synthèse est la construction de l'intermédiaire par réarrangement photochimique (*Schéma II-2*) de l'acétate de la 8-épiartémisine, obtenue à partir de l'artémisine. Ainsi, la (-)-déoxygeigérine a pu être synthétisée, pour la première fois, avec un rendement global de 3.4% pour 9 étapes. Sa structure a pu être vérifiée par réduction au zinc dans l'acide acétique de l'alcool secondaire de la geigérine naturelle.

Enfin, c'est grâce à une oxydation par le tétraacétate de plomb ($\text{Pb}(\text{OAc})_4$) de la (-)-6-déoxygeigérine, qu'à pu être obtenu un mélange de deux régioisomères, le dérivé 2-acétoxy avec un rendement de 72% et l'acétate de geigérine (0.1-0.6%), conduisant après hydrolyse à la (-)-geigérine (*Schéma II-3*).

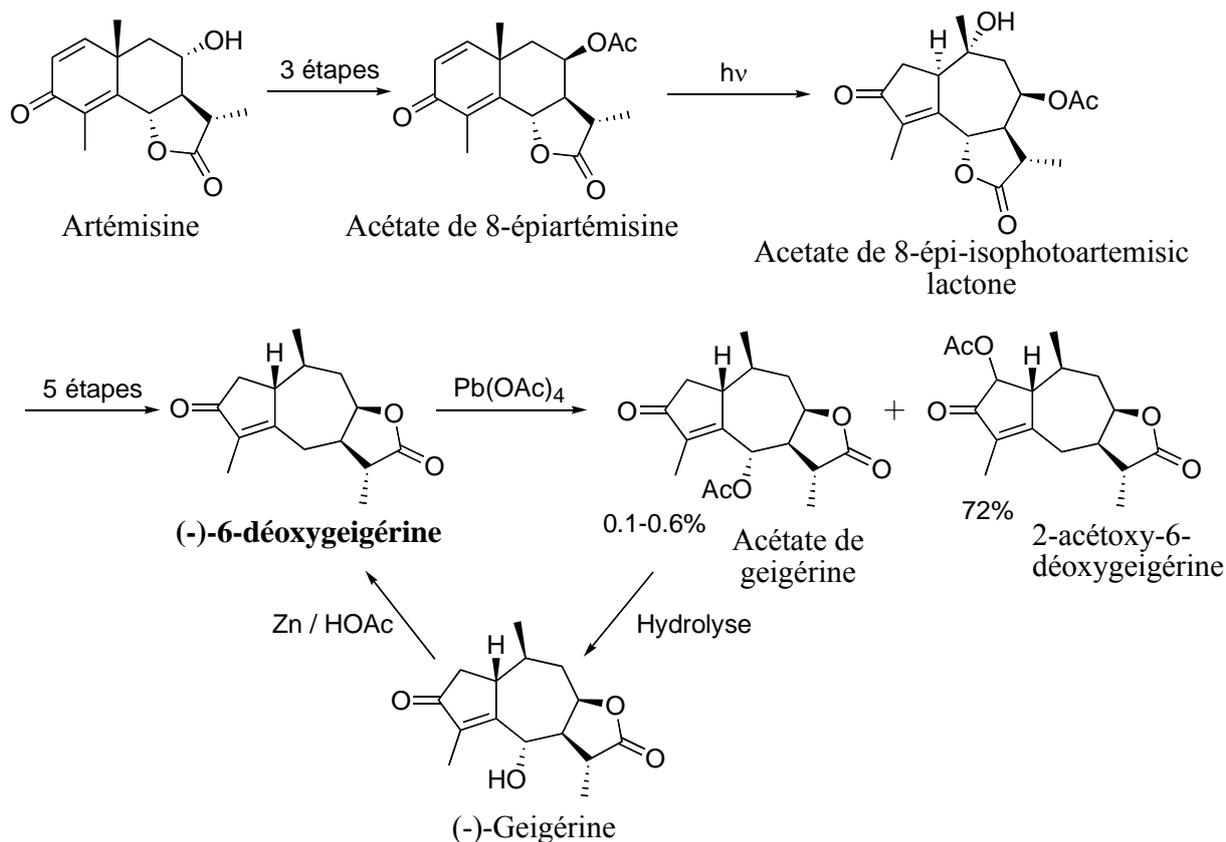


Schéma II-3 : synthèse par Barton de la (-)-6-déoxygeigérine

I.B. Nouvelle approche de la geigérine (racémique).

En 1992, une nouvelle approche de la (\pm)-geigérine fut proposée par Jacobi et coll.^{3b} à partir d'un cycle à cinq chaînons, mais cette fois sous forme racémique.

La stratégie de synthèse repose sur une réaction de (Diels-Alder)-(retro-Diels-Alder) comme étape clé, déjà utilisée maintes fois lors de la préparation de nombreux furanosesquiterpènes¹⁰. En effet, la thermolyse d'un acétylène-oxazole à 134 °C permet l'obtention d'un éthoxyfurane avec un rendement de 94%. Cet intermédiaire chauffé en milieu acide subit un réarrangement puis une ouverture pour conduire à une α -méthyl- γ -lactone, après réduction à l'aide de $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$, avec un rendement de 70% (Schéma II-4).

¹⁰ Jacobi, P. A.; Frechette, R.; Arrick, B.; Walker, D.; Craig, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5585.

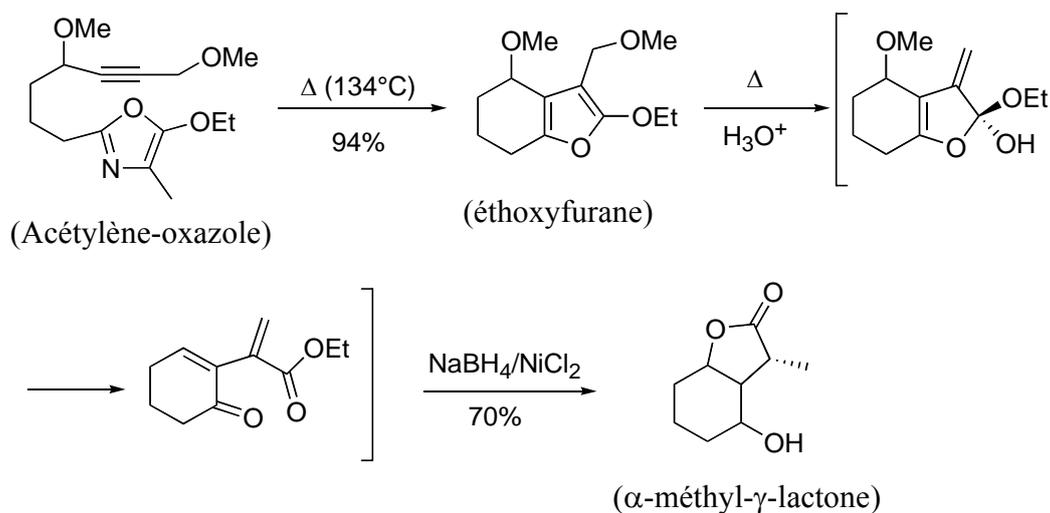


Schéma II-4 : méthodologie développée par Jacobi et coll.

La même séquence réactionnelle a été envisagée pour la synthèse de la (\pm)-geigérine à partir d'une cyclopentanone fonctionnalisée (*Schéma II-5*).

La deuxième étape clé de cette synthèse réside dans un réarrangement oxy-Cope de l'acétylène-oxazole provenant d'une cyclopentanone via un aldéhyde (la transformation de la cyclopentanone en carboxyaldéhyde se faisant en 8 étapes). La chimiosélectivité dans cette transformation clé repose sur la gêne stérique occasionnée, représentée sur le Schéma II-5, permettant un réarrangement oxy-Cope qui implique exclusivement la double liaison.

Après optimisation de ces deux étapes cruciales, il s'est avéré que l'intermédiaire furano-sesquiterpénique n'a pas conduit à l'obtention de la geigérine. Même si d'autres voies d'accès ont été envisagées, aucune synthèse de la (\pm)-geigérine n'a encore jamais été publiée.

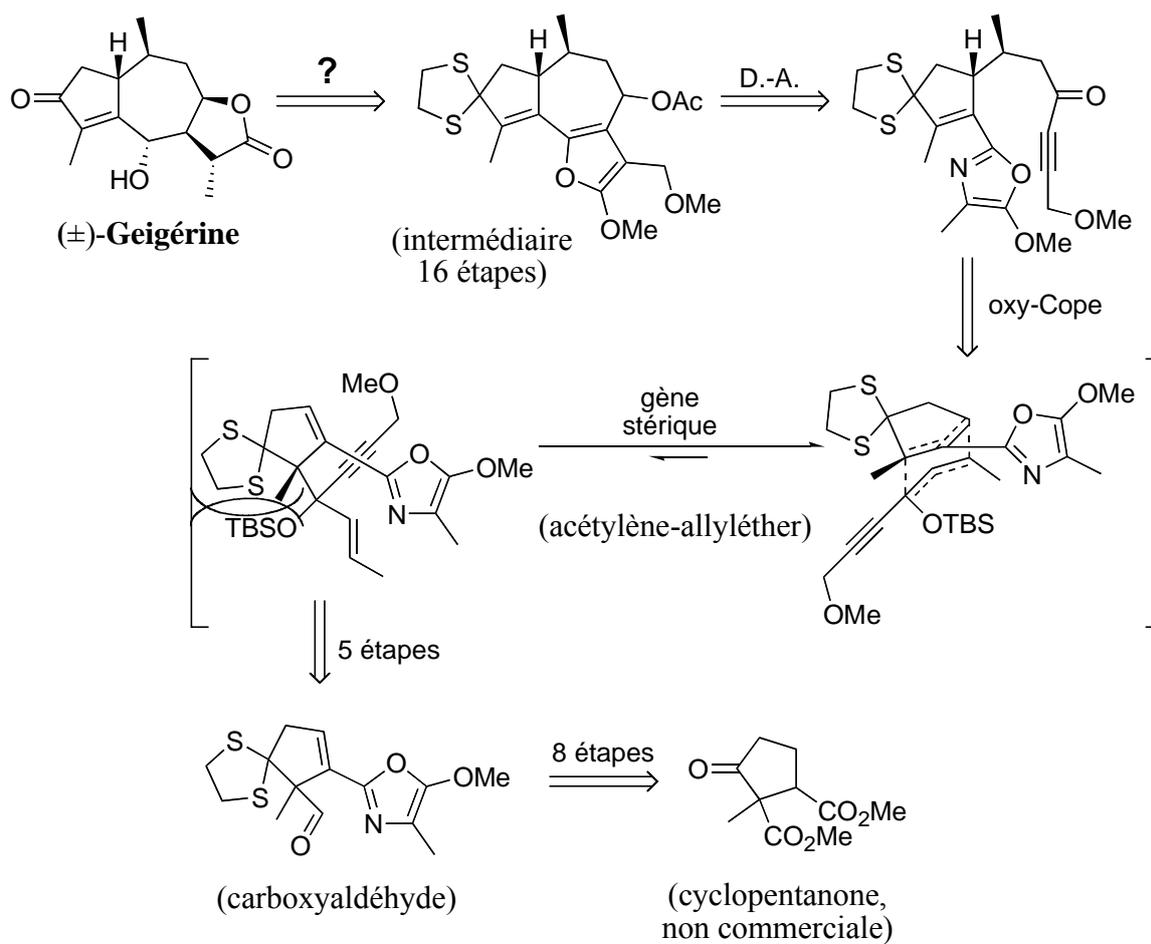


Schéma II-5 : approche de la (±)-geigérine

Même si cette approche peut paraître originale et esthétique, la construction du squelette bicyclo[5.3.0]décane nécessite un grand nombre d'étapes (l'intermédiaire est obtenu en 16 étapes, avec un rendement de 0.8%) à partir de la cyclopentanone qui n'est pas commerciale. De plus, étant donné que cette méthodologie n'a finalement pas permis la synthèse de la (±)-geigérine, cette voie ne semble en aucun cas applicable et généralisable à la synthèse de différents guaianolides.

Examinons à présent la synthèse de la (+)-cladantholide, une cible potentielle pour la stratégie que nous avons développée.

I.C. Synthèse de la (+)-cladantholide¹¹

Lee et coll.¹² ont récemment décrit la synthèse d'un guaianolide naturel, la (+)-cladantholide, en 16 étapes à partir de la (-)-carvone avec un rendement global d'environ 5% (Schéma II-6).

La stratégie de synthèse repose essentiellement sur un réarrangement de Favorskii qui permet de transformer la (-)-carvone en cyclopentane-ester en quatre étapes. L'intermédiaire bromo-éther obtenu en trois étapes supplémentaires conduit au squelette bicyclo[5.3.0]décane par une double cyclisation radicalaire avec l'hydruure de tributylétain. Mais il faudra encore huit étapes pour aboutir à la cible : la (+)-cladantholide (Schéma II-6). Dans le même article, les auteurs rapportent également la synthèse de la (-)-estafiatine (isolée en 1963¹³) par une stratégie identique (Schéma II-6).

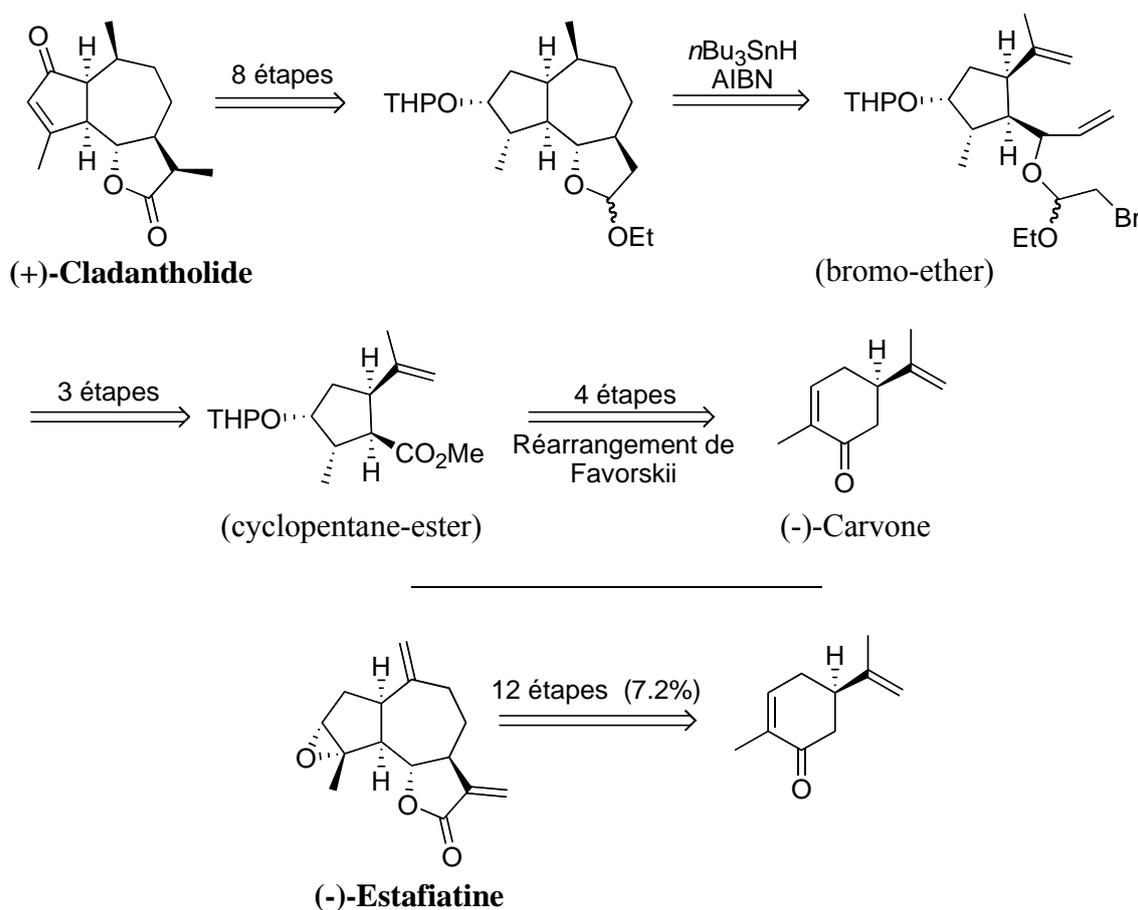


Schéma II-6 : synthèse de la (+)-Cladantholide et de la (-)-Estafiatine

¹¹ Daniewski, W. M.; Danikiewicz, W.; Gumulka, M.; Pankowska, E.; Krajewski, J.; Grabarczyk, H.; Wichlacz, M. *Phytochemistry* **1993**, *34*, 1639.

¹² Lee, E.; Lim, J. W.; Yoon, C. H.; Sung, Y.; Kim, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8391.

¹³ Sanchez-Viesca, F.; Romo, J. *Tetrahedron* **1963**, *19*, 1285.

Cette synthèse nous montre que l'accès aux guaianolides 6-12 non racémiques reste possible. Cette approche du squelette bicyclo[5.3.0]décane par formation sur cycle à sept chaînons a néanmoins été de nombreuses fois utilisée pour accéder à des guaïanes¹⁴ guaianolides¹⁵ ou a encore pu servir d'approche aux guaianolides 8-12¹⁶.

I.D. Retour aux guaianolides 8-12 : la (±)-6-déoxygeigérine.

Récemment au laboratoire, la synthèse totale de la (±)-6-deoxygeigérine à partir du méthylcycloheptatriène a pu être réalisée avec succès¹⁷. L'intermédiaire clé, une α -chlorotriénone, est synthétisée via une cycloaddition [2+2] chimio-, régio- et stéréosélective du dichlorocétène sur le méthylcycloheptatriène, suivie d'une expansion de cycle régiosélective au diazométhane et d'une élimination spontanée d'HCl dans le DMF (*Schéma II-7*). A partir de l' α -chlorotriénone, 8 étapes ont été nécessaires pour obtenir la (±)-déoxygeigérine (12 étapes à partir de l'ion tropylium¹⁸ avec un rendement global de 5%)

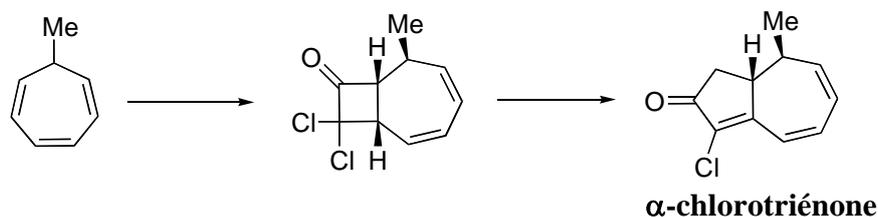


Schéma II-7 : synthèse de l'intermédiaire clé

Après une addition conjuguée du bromure d'isopropényle magnésium, l'énone résultante est protégée pour effectuer un échange chlore-lithium suivi d'un piégeage à l'aide du iodométhane¹⁹. Après oxydation de la double liaison terminale en acide, en trois étapes, et sous forme d'un mélange d'épimères (1:1) en C11, la lactone 8-12 est obtenue par simple iodolactonisation stéréosélective. La déshalogénéation radicalaire conduit quantitativement au

¹⁴ Lange, G. L.; Gottardo, C.; Merica, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6738.

¹⁵ Monde, K.; Takasugi, M.; Katsui, N.; Masamune, T. *Chem. Lett.* **1990**, 1283. Pour la synthèse formelle de la (±)-compressanolide : Lange, G. L.; Merica, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 3639.

¹⁶ Kuroda, C.; Inoue, S.; Takemura, R.; Satoh, J. Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 521, Kubler, W.; Petrov, O.; Winterfeldt, E. *Tetrahedron* **1988**, 4371.

¹⁷ Coquerel, Y.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4453.

¹⁸ Rappelons que le cation tropylium est commercial mais également facilement synthétisable à partir du cycloheptatriène, composé peu cher issu du craquage du pétrole, avec un rendement de 83%.

¹⁹ Giannini, A.; Coquerel, Y.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6749.

guaianolide naturel et à son épimère (sous forme racémique) pouvant être facilement épimérisé en produit naturel par simple traitement basique. La transformation de l'isopropényl-acétal en mélange de (\pm)-6-déoxygeigérine avec son épimère est réalisée en cinq étapes avec un rendement global de 55% (Schéma II-8).

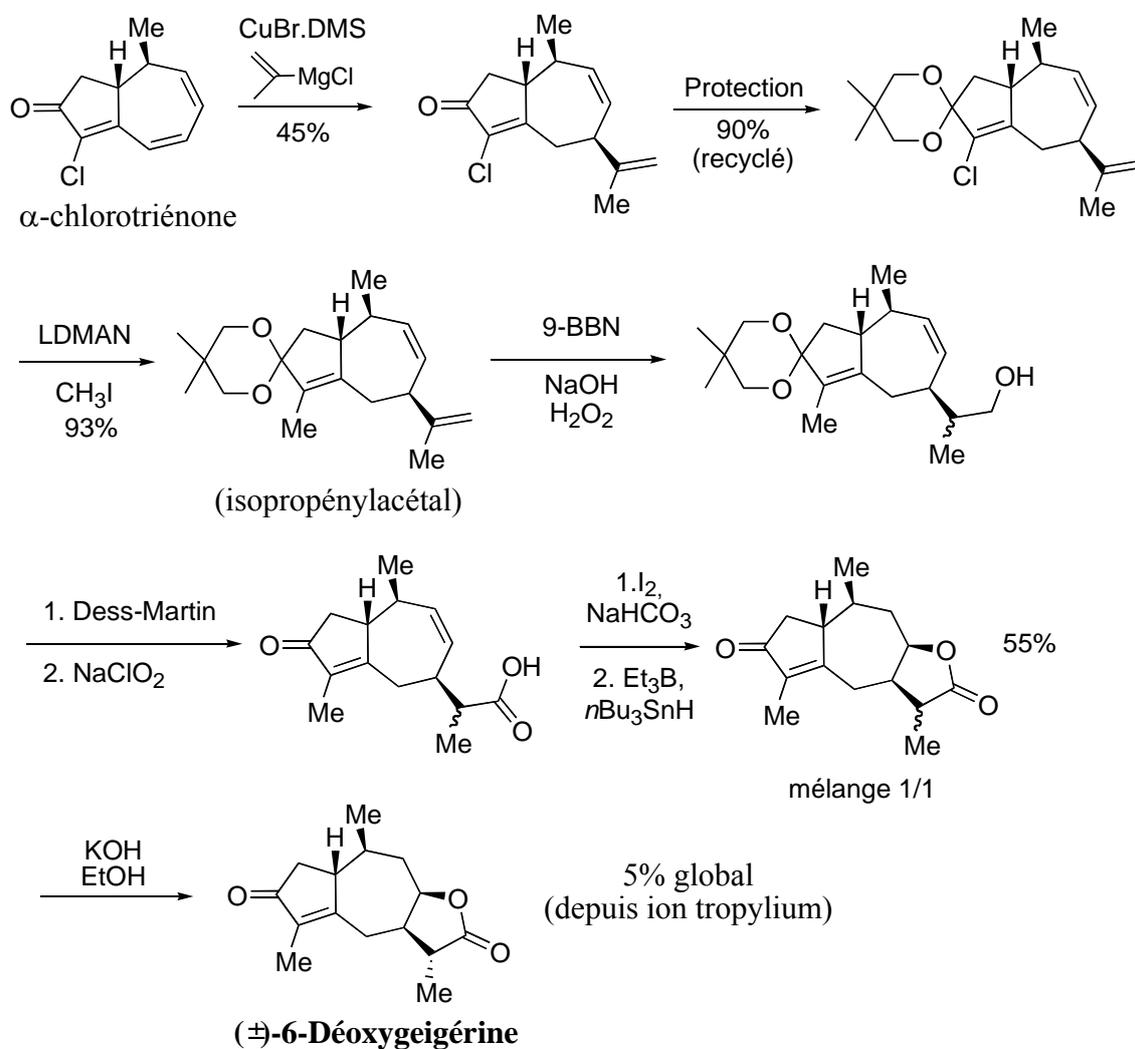


Schéma II-8 : synthèse de la (\pm)-6-déoxygeigérine par Y. Coquerel et coll.

Il est important de mentionner que de nombreux composés possèdent des structures proches de celle de la geigérine comme par exemple la néohélénaline, obtenue en 1960 lors de

l'extraction de l'hélénaline d'un extrait de *B. angustifolia*²⁰ sur alumine basique, ou encore la Mikanokryptine extraite de la *Mikania micrantha*²¹ (Figure II-3).

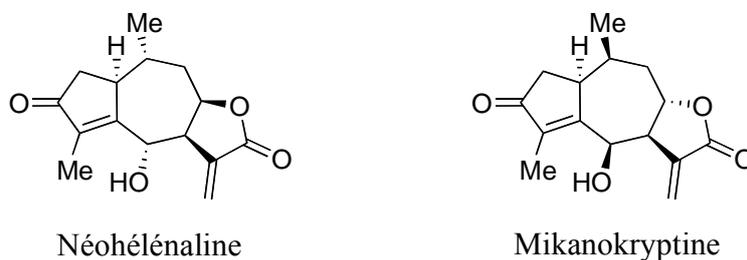


Figure II-3 : composés de structure proche de la geigérine

Compte tenu de la multitude de produits naturels existants, il paraît indispensable de mettre au point une méthodologie suffisamment flexible qui permettrait l'accès à de nombreux guaianolides 6-12 mais également aux composés 8-12. Comme nous l'avons vu, l'accès aux guaianolides 8-12 était devenu possible de manière assez efficace à partir du même intermédiaire (l' α -chlorotriénone). Nous avons néanmoins pensé qu'il serait possible d'optimiser fortement cette synthèse par l'utilisation entre autres d'un cétène-acétal, et de l'élargir à la (\pm)-geigérine.

²⁰ Herz, W.; Jayaraman, P.; Watanabe, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2276.

²¹ Herz, W.; Srinivasan, A.; Kalyanaraman, P. S. *Phytochemistry* **1975**, *14*, 233.

Bibliographie

- ¹ (a) Coquerel Yoann, *Nouvelle Approche Générale et Efficace de Produits Naturels Possédant le Squelette Bicyclo[5.3.0]décane : Applications Synthétiques*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, octobre 2001. (b) Giannini Audrey, *Synthèse Générale, Efficace et Stéréosélective de Guaianes et Guaianolides Naturels*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, avril 2005
- ² Heathcock, C. H. *The Total Synthesis of Natural Products* **1973**, ApSimon, J.; Ed. Wiley-Interscience : New-York; Vol 2, Roberts, J. S. *Nat. Prod. Rep.* **1985**, 2, 97, Carroll, G. H.; Allan, A. K.; Schwaebe, M. K.; Little, R. D. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2531.
- ³ (a) Barton, D. H. R.; Pinhey, J. T.; Wells, R. J. *J. Chem. Soc.* **1964**, 2518. (b) Jacobi, P. A.; Touchette, K. M.; Selnick, H. G. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6305.
- ⁴ Kuroda, C.; Kobayashi, K.; Koito, A.; Anzai, S. *Bull. Soc. Chim. Japan* **2001**, 74, 1947, Kuroda, C.; Inoue, S.; Takemura, R.; Satoh, J. Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 521.
- ⁵ Rimington, C.; Roets, G. C. S. *Onderstepoort J. Vet. Sci.* **1936**, 7, 485.
- ⁶ Rimington, C.; Roets, G. C. S.; Steyn, D. G. *Onderstepoort J. Vet. Sci.* **1936**, 7, 507.
- ⁷ Barton, D. H. R.; Levisalles, J. E. D. *J. Chem. Soc.* **1958**, 4518. Pour les études préliminaires voir aussi : Perold, G. W. *J. Chem. Soc.* **1957**, 47.
- ⁸ Hamilton, J. A.; McPhail, A. T.; Sim, G. A. *Proc. Chem. Soc.* **1960**, 278.
- ⁹ Barton, D. H. R.; De Mayo, P.; Shafiq, M. *J. Chem. Soc.* **1957**, 929.
- ¹⁰ Jacobi, P. A.; Frechette, R.; Arrick, B.; Walker, D.; Craig, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5585.
- ¹¹ Daniewski, W. M.; Danikiewicz, W.; Gumulka, M.; Pankowska, E.; Krajewski, J.; Grabarczyk, H.; Wichlacz, M. *Phytochemistry* **1993**, 34, 1639.
- ¹² Lee, E.; Lim, J. W.; Yoon, C. H.; Sung, Y.; Kim, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8391.
- ¹³ Sanchez-Viesca, F.; Romo, J. *Tetrahedron* **1963**, 19, 1285.
- ¹⁴ Lange, G. L.; Gottardo, C.; Merica, A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6738.
- ¹⁵ Monde, K.; Takasugi, M.; Katsui, N.; Masamune, T. *Chem. Lett.* **1990**, 1283. Pour la synthèse formelle de la (±)-compressanolide : Lange, G. L.; Merica, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 3639.
- ¹⁶ Kuroda, C.; Inoue, S.; Takemura, R.; Satoh, J. Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 521, Kubler, W.; Petrov, O.; Winterfeldt, E. *Tetrahedron* **1988**, 4371.
- ¹⁷ Coquerel, Y.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4453.
- ¹⁸ Rappelons que le cation tropylium est commercial mais également facilement synthétisable à partir du cycloheptatriène, composé peu cher issu du craquage du pétrole, avec un rendement de 83%.
- ¹⁹ Giannini, A.; Coquerel, Y.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6749.
- ²⁰ Herz, W.; Jayaraman, P.; Watanabe, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 2276.
- ²¹ Herz, W.; Srinivasan, A.; Kalyanaraman, P. S. *Phytochemistry* **1975**, 14, 233.

II. Résultats et discussion

La stratégie de cycloaddition [2+2] du dichlorocétène sur le méthylcycloheptatriène a déjà fait l'objet, comme nous l'avons vu, d'une approche des guaianolides 8-12. En effet, après une addition conjuguée 1-6 stéréosélective du groupement isopropényle sur notre intermédiaire clé, l' α -chlorotriénone, plusieurs transformations ont pu être effectuées pour aboutir finalement à la synthèse de la (\pm)-6-déoxygeigérine en 12 étapes à partir du cation tropylium (5% de rendement global)¹ (Schéma II-9).

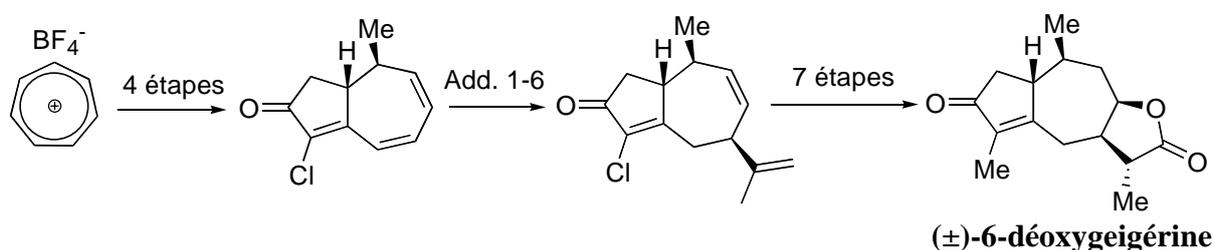


Schéma II-9 : synthèse de la (\pm)-6-déoxygeigérine par Y. Coquerel

Il nous paraissait malgré tout possible, dans un premier temps, d'optimiser cette voie de synthèse par l'introduction directe d'une fonction ester sur le carbone 7, grâce à l'addition conjuguée d'un cétène-acétal, mais également par l'utilisation des conditions de Suzuki pour remplacer le chlore par un groupement méthyle. Ces deux améliorations devaient en effet nous permettre de réduire de trois étapes la synthèse de la (\pm)-6-déoxygeigérine (Schéma II-10).

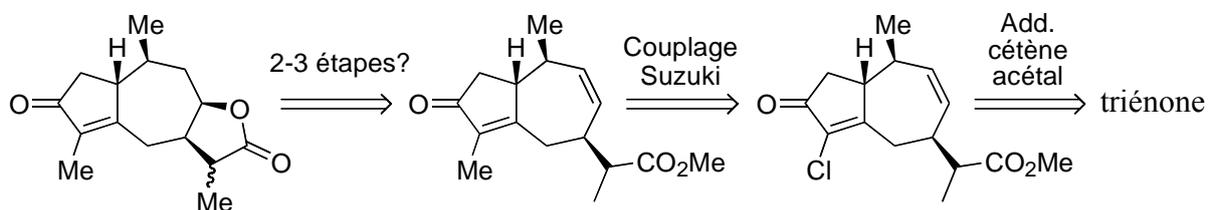


Schéma II-10 : nouvelle approche de la (\pm)-6-déoxygeigérine

Dans un second temps, nous avons envisagé d'exploiter une fois de plus l'intermédiaire silylé issu de l'addition conjuguée du cétène-acétal sur notre triénone. En effet, dans le cadre

¹ Coquerel, Y.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4453.

de la synthèse des azulènes, nous avons réussi à piéger cet éther d'énol silylé par le chlorure de phénylsélénium qui, après oxydation éliminatrice, nous a permis de régénérer un système triénique. Nous envisageons à présent de piéger ce même intermédiaire non plus par un dérivé sélénié, mais par un réactif d'oxydation. En effet, une telle réaction nous permettrait d'accéder très efficacement au squelette des guaianolides 6-12, d'une manière générale, mais également à la première synthèse de la (±)-geigérine. Cette nouvelle approche des guaianolides 6-12 serait d'autant plus attractive dans la mesure où le groupement phénylsélénium possède la bonne stéréochimie α , lors de l'utilisation du chlorure de phénylsélénium comme réactif. Selon ce premier résultat, on peut tout à fait espérer que le groupement hydroxyle résultant de l'oxydation de l'éther d'énol silylé, possède cette même stéréochimie relative α . Ainsi, des guaianolides tels que la geigérine (ou des composés de structure proche²) mais également la cladantholide³ deviendraient des cibles potentielles de cette nouvelle stratégie (Schéma II-11).

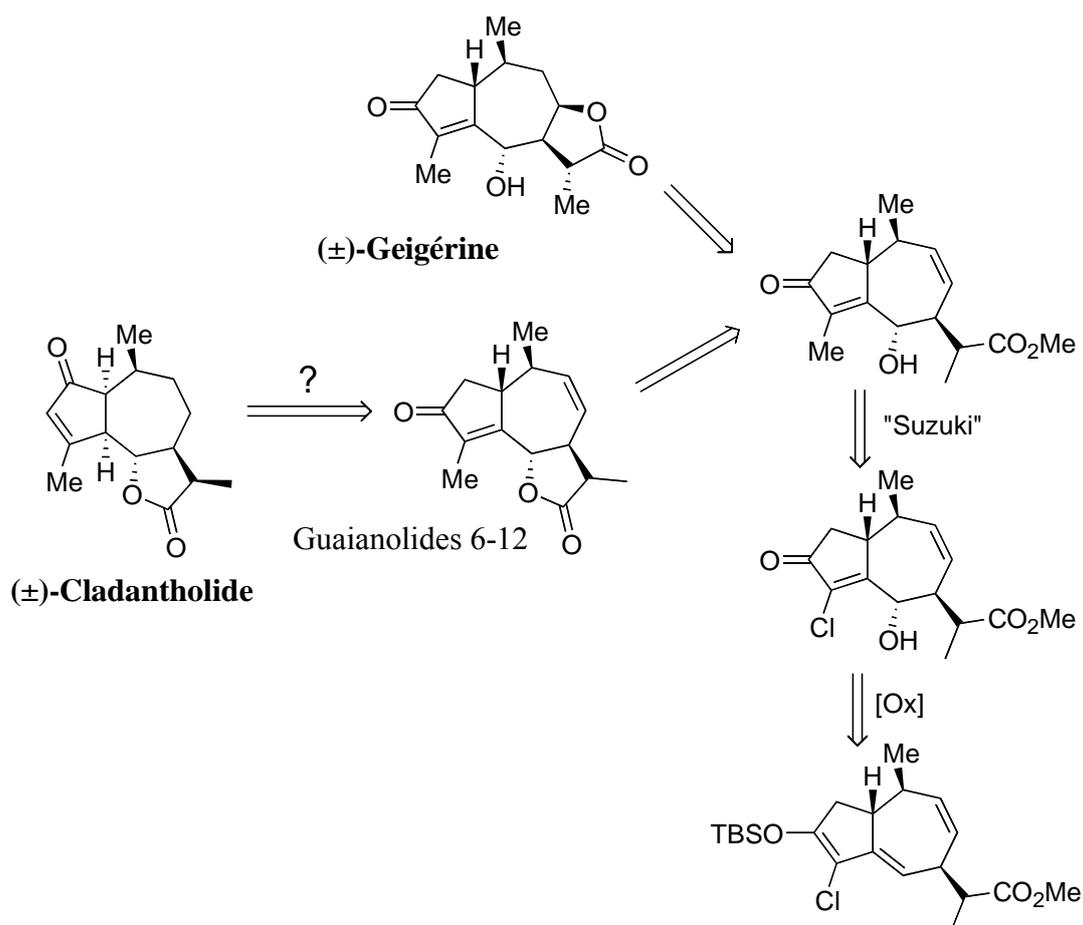


Schéma II-11 : rétrosynthèse de la (±)-geigérine et des guaianolides 6-12

² Herz, W.; Jayaraman, P.; Watanabe, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 2276.

³ Daniewski, W. M.; Danikiewicz, W.; Gumulka, M.; Pankowska, E.; Krajewski, J.; Grabarczyk, H.; Wichlacz, M. *Phytochemistry* **1993**, 34, 1639.

II.A. Synthèse de la (±)-6-déoxygeigérine.

L'addition d'un cétène-acétal sur l' α -chlorotriénone est une réaction à présent bien connue de notre groupe de recherche. En effet, la synthèse de l'acide péchuéloïque⁴ a récemment pu être réalisée en partie grâce à l'utilisation d'un sélénocétène-acétal permettant, par simple oxydation, la formation ultérieure de la double liaison exocyclique, mais également la synthèse de l'acide chamazulène carboxylique⁵ par addition du cétène-acétal méthylique **38**. Cette même réaction a été réutilisée pour permettre l'introduction de la fonction ester en C7, nécessaire à la formation de la lactone 8-12. L'addition de ce cétène-acétal méthylique **38**, sur l' α -chlorotriénone, se fait de façon totalement régiosélective avec une bonne diastéréosélectivité de 90% au niveau du carbone 7, pour conduire à **11d** (Schéma II-12).

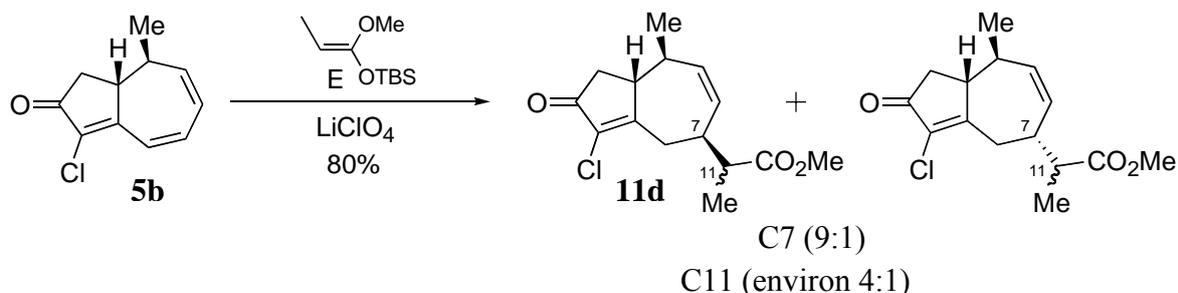


Schéma II-12 : addition conjuguée 1-6 d'un cétène-acétal

Un des aspects importants de cette addition réside dans le rapport diastéréomérique du carbone 11 (environ 4:1). En effet, l'addition du cétène-acétal méthylique sous la forme d'un seul isomère E, conduit malgré tout à un mélange⁶ proche de 4:1 d'isomères en C11. Nous n'avons pas encore étudié cette réaction en détail mais nous envisageons l'addition du cétène-acétal Z dans des conditions opératoires similaires. On peut toutefois se poser les questions suivantes : y-a-t-il une influence de la stéréochimie du cétène-acétal et de la nature de l'acide de Lewis utilisé? Le cétène-acétal s'isomérisé-t-il dans le milieu réactionnel?

L'étape qui suit l'addition conjuguée du cétène-acétal, pour la synthèse de la (±)-6-déoxygeigérine, est la formation de la lactone 8-12. Dans la mesure où les conditions

⁴ Giannini Audrey, *Synthèse Générale, Efficace et Stéréosélective de Guaianes et Guaianolides Naturels*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, avril 2005

⁵ Carret, S.; Blanc, A.; Coquerel, Y.; Berthod, M.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5130.

⁶ Ireland, R. E.; Wipf, P.; Armstrong, J. D. I. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 650. Voir aussi les références citées.

classiques de lactonisation consistent en une saponification de l'ester méthylique suivie d'une iodolactonisation en présence de diiode, nous avons évidemment pensé à réaliser ces deux étapes de façon "one pot". Mais même si le traitement de l'ester méthylique par la litine (LiOH) conduit bien au carboxylate correspondant, ce dernier, de façon un peu surprenante, n'aboutit pas à la formation de la lactone attendue après addition de diiode dans le mélange réactionnel. C'est pourquoi nous nous sommes tournés vers d'autres conditions plus neutres utilisant seulement du I₂⁷. En effet, l'utilisation du diiode, directement mis en présence de l'ester méthylique, conduit bien à la lactone 8-12 avec un rendement tout à fait correct de 60% (Schéma II-13).

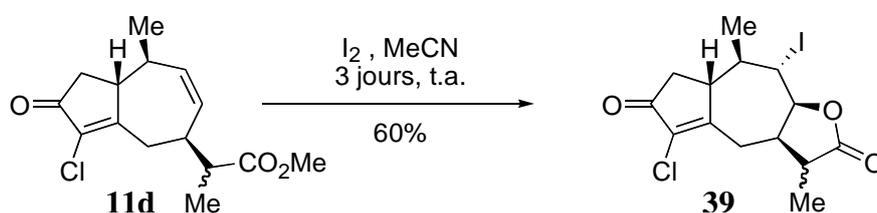
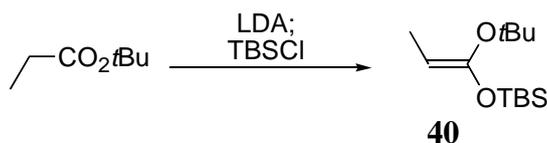


Schéma II-13 : iodolactonisation

Il semblait cependant que ces conditions de lactonisation se prêtaient mieux aux esters *tert*-butyliques. C'est donc dans le but d'améliorer sensiblement le rendement de cette étape que nous avons réalisé la synthèse du cétène-acétal *t*-butylique **40**⁸ qui semble également se présenter sous la forme d'un seul isomère E (Schéma II-14).

Schéma II-14 : synthèse du cétène-acétal *t*-butylique

Mais l'addition conjuguée de ce dernier n'a pu être réalisée, comme précédemment, par simple ajout d'une quantité catalytique de perchlorate de lithium (LiClO₄). En effet, la réaction s'est avérée extrêmement lente, d'où la nécessité d'utiliser un acide de Lewis plus puissant comme le tétrachlorure de titane (TiCl₄). Ainsi, le cétène acétal *t*-butylique a pu être

⁷ Uehara, H.; Oishi, T.; Inoue, M.; Shoji, M.; Nagumo, Y.; Kosaka, M.; Le Brazidec, J.-Y.; Hiram, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6493, Garratt, D. G.; Ryan, M. D.; Beaulieu, P. L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 839.

⁸ Pour une revue sur la fabrication de différents cétènes-acétals voir : Petragami, N.; Yonashiro, M. *Synthesis* **1982**, 521.

introduit avec un rendement de 74% et une totale diastéréosélectivité en C7. Dans ce dernier cas, les épimères en C11 sont obtenus avec un rapport proche de 5:1 (Schéma II-15).

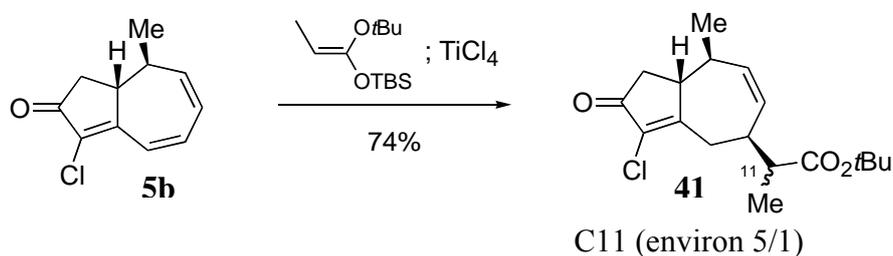


Schéma II-15 : addition conjuguée du cétène-acétal *t*-butylique

Avant d'effectuer la iodolactonisation, nous avons réalisé le couplage de Suzuki sur l'énone chlorée, en utilisant les conditions employées lors de la synthèse des azulènes. Mais la température réactionnelle a dû être diminuée à 60 °C afin d'éviter toute formation de dérivés hydrogénéolysés (Schéma II-16). En effet, bien que les premiers tests de couplage, réalisés sur la triénone α -chlorée à 100 °C, se soient avérés encourageants, les études menées lors de la synthèse de l'acide péchuéloïque nous avaient montré l'importance de la température quant à la formation de composés hydrogénéolysés. Ainsi, à 60 °C, la méthylénone **42** a pu être obtenue avec un rendement très satisfaisant de 70%.

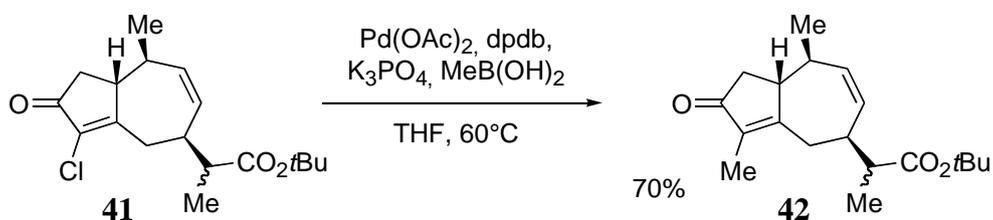


Schéma II-16 : couplage dans les conditions de Suzuki

Enfin, la synthèse de la (\pm)-déoxygeigérine a pu être achevée par une iodolactonisation à l'aide de I₂ (71%)⁹ suivie d'une réduction radicalaire¹⁰ (quasi-quantitative). Cette séquence réactionnelle devrait pouvoir être optimisée en traitant directement le dérivé iodé, sous forme brute, par l'hydruire de tri(*n*-butyl)étain. Après cette réduction, nous avons été agréablement surpris de constater que l'isomère majoritaire en C11, correspondait au produit naturel, avec un rapport α/β d'environ 5:1 (séparation des deux produits sur gel de silice). La structure du

⁹ Il est à noter que le dérivé iodé se dégrade lors de la purification sur silice.

¹⁰ Miura, K.; Ichinose, Y.; Nozaki, K.; Fugami, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Bull. Soc. Chim. Japan* **1989**, *62*, 143.

produit synthétique **45** a été confirmée par comparaison spectroscopique (RMN ^1H , ^{13}C , IR, MS) avec les données du produit naturel^{11,1}.

Ainsi, la (\pm)-6-déoxygeigérine est obtenue de façon hautement stéréosélective avec un rendement global de 28% en seulement 4 étapes depuis la triénone **5b** (10% depuis le cation tropylium pour 8 étapes) (*Schéma II-17*). De plus, l'isomère minoritaire en C11 peut facilement être épimérisé en produit naturel par traitement basique¹².

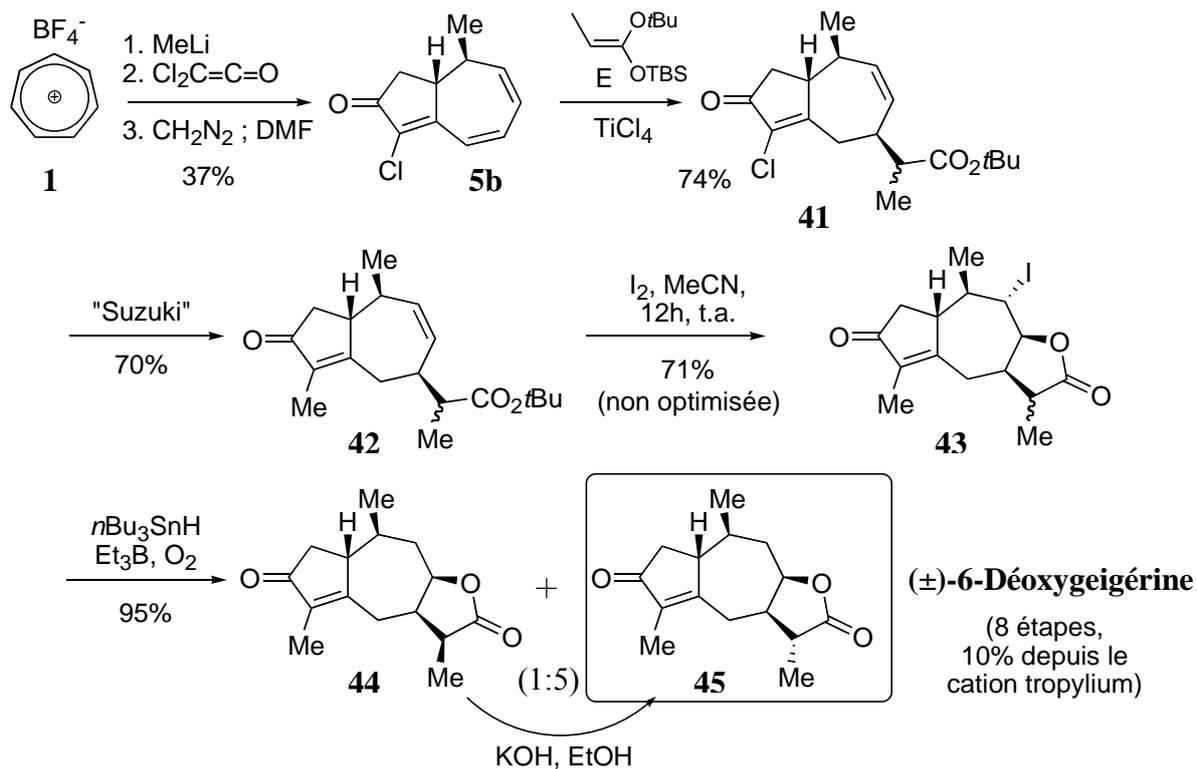


Schéma II-17 : synthèse stéréosélective de la (\pm)-6-déoxygeigérine

Bien sûr, nous avons fortement optimisé la synthèse de la (\pm)-6-déoxygeigérine, grâce à l'utilisation d'un céteène-acétal et au couplage de Suzuki réalisé sur l'énone chlorée. De plus, la diastéréosélectivité favorable en C11 (5:1) permet d'éviter une épimérisation. De ce fait, nous avons réduit de quatre étapes la synthèse précédente mais surtout, nous avons réalisé une synthèse courte de façon hautement stéréosélective.

Mais ceci n'était qu'un tremplin pour l'étude de la synthèse de la (\pm)-geigérine. En effet, après oxydation de notre éther d'énol silylé, nous nous retrouvons devant une approche synthétique similaire à celle développée pour la déoxygeigérine, c'est-à-dire un couplage de

¹¹ Zdero, C.; Bohlmann, F. *Phytochemistry* **1989**, 28, 3105.

¹² Barton, D. H. R.; Pinhey, J. T.; Wells, R. J. *J. Chem. Soc.* **1964**, 2518.

Suzuki et une iodolactonisation. Par conséquent, les études et tests déjà menés au cours de la synthèse de la (±)-6-déoxygeigérine, devaient nous permettre d'aborder plus sereinement la première synthèse de la (±)-geigérine.

II.B. Synthèse de la (±)-geigérine et approche des guaianolides 6-12.

Le point le plus important dans la stratégie que nous voulions développer, réside, certes dans le piégeage de l'intermédiaire silylé par un oxygène électrophile, mais surtout dans le fait de connaître sa stéréochimie relative. En effet, lors de la synthèse des azulènes trisubstitués, nous avons remarqué que l'on formait exclusivement un diastéréoisomère sélénié, lequel pouvait ensuite subir une syn-élimination oxydante pour permettre la synthèse de la triénone correspondante. Cette information semblait donc nous indiquer que la réaction avec le chlorure de phénylesélium se faisait en C6 sur la face α (Schéma II-18).

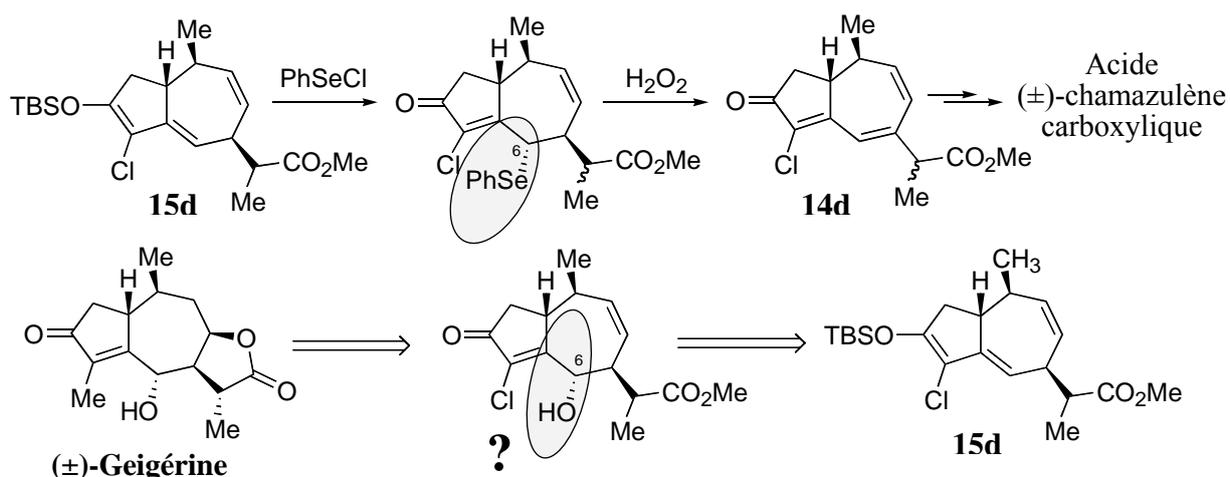


Schéma II-18 : oxydation de l'éther d'énol silylé

C'est donc en prenant en compte cette première observation que nous avons engagé, sur un modèle, l'étude de l'oxydation de l'éther d'énol silylé. La priorité était bien entendu de confirmer la stéréochimie de l'alcool formé. Ainsi, après addition conjuguée 1-6 du diéthylzinc sur la triénone, nous avons piégé l'énolate silylé, par l'oxaziridine de Davis¹³, après déblocage de l'intermédiaire par le fluorure de tétrabutylammonium (TBAF). Nous avons ainsi pu

¹³ Davis, F. A.; Sheppard, A. C. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 955, Davis, F. A.; Stringer, O. D. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1774. Fabrication de l'oxaziridine : Davis, F. A.; Chattopadhyay, S.; Towson, J. C.; Lal, S.; Reddy, T. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2087.

obtenir le composé attendu, difficilement purifiable à cause de la présence d'un produit secondaire, avec un rendement de 27% (deux étapes). Hélas, les spectres RMN ^1H n'ont pas permis une bonne étude par nOe. C'est finalement grâce à une acétylation de cet alcool, dans des conditions classiques, que nous avons pu lever le doute, par étude nOe (Figure II-4), quant à la stéréochimie de notre alcool en C6 (Schéma II-19).

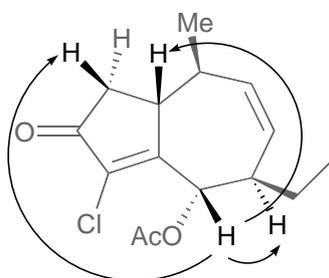
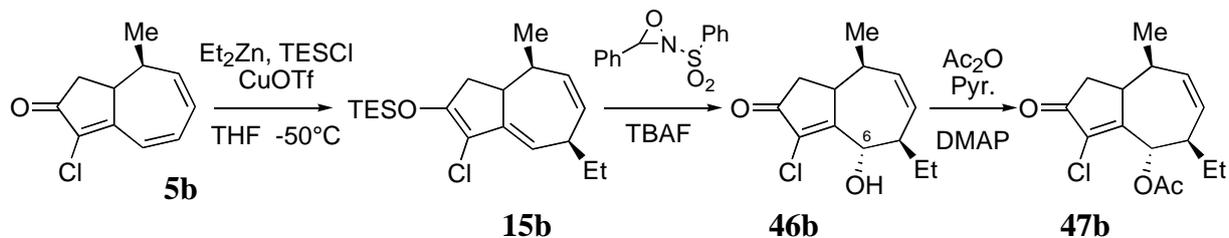


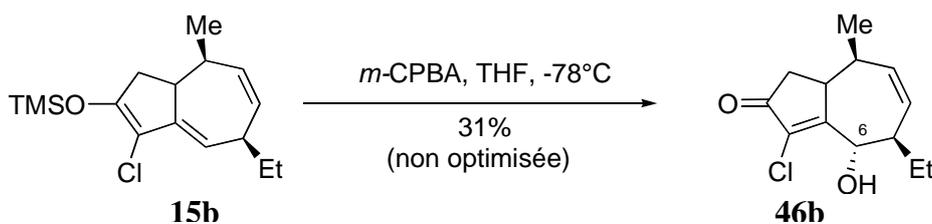
Figure II-4 : étude nOe du modèle

Ainsi, nous n'avons isolé qu'un seul isomère, celui possédant la bonne stéréochimie (α), pour accéder à la famille des guaianolides 6-12, mais également à notre cible, la géigérine. Nous avons ensuite testé de nombreux autres oxydants tels que le *m*-CPBA¹⁴, le diméthylidioxirane¹⁵ (DMDO), et le chlorure de chromyl¹⁶, de manière à améliorer sensiblement le rendement. Malheureusement, le chlorure de chromyl s'est avéré beaucoup trop réactif conduisant à de nombreux produits de dégradation. Quant au DMDO, il a permis l'obtention de l'alcool attendu mais avec de nombreux produits secondaires non identifiés (probablement dus à une époxydation sur le cycle à sept chaîons). Finalement, c'est le *m*-CPBA qui s'est avéré l'oxydant de choix en permettant d'isoler l'alcool souhaité **46b** avec un rendement de 31% (2 étapes), mais de manière difficilement reproductible (Schéma II-20).

¹⁴ Chai, Y.; Vivic, D. A.; McIntosh, M. C. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1039, Rubottom, G. M.; Juve, H. D. *J. J. Org. Chem.* **1983**, 48, 422, Funk, R. L.; Olmstead, T. A.; Parvez, M.; Stallman, J. B. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5873.

¹⁵ Williams, J. R.; Chai, D.; Bloxton, J. D.; Gong, H.; Solvibile, W. R. *Tetrahedron* **2003**, 59, 3183, Benbow, J. W.; Katoch, R.; Martinez, B. L.; Shetzline, S. B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4017, Paquette, L. A.; Sturino, C. F.; Wang, X.; Prodder, J. C.; Koh, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5620.

¹⁶ Lee, T. V.; Toczek, J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2917.

Schéma II-20 : oxydation par *m*-CPBA

Après ces premiers résultats encourageants, nous avons réalisé des tests similaires sur l'intermédiaire issu de l'addition 1-6 du cétène-acétal. Or, dans ce cas précis, c'est le DMDO qui s'est avéré le réactif de choix pour effectuer l'oxydation, sans que l'on puisse bien l'expliquer. De plus, ce réactif doit être fabriqué¹⁷ juste avant son utilisation pour éviter l'apparition de produits secondaires lors de la réaction d'oxydation (un DMDO conservé 12 h à -30°C donne des rendements d'oxydation beaucoup plus faibles). L'utilisation du DMDO, suivi d'un traitement aqueux acide, ou encore l'utilisation du *m*-CPBA conduit à la formation exclusive d'un composé dont la structure n'a pas été élucidée pour le moment mais qui serait très probablement issu de l'époxydation de la double liaison Δ^8 . Enfin, les oxydants tels que l'oxaziridine de Davis, le tétraoxyde d'osmium¹⁸, le méthyltrifluorométhyl-dioxyrane¹⁹ (TFDO) ou même le iodosobenzène²⁰ n'ont pas conduit à des résultats satisfaisants.

En réalité, nous avons consacré beaucoup de temps à la caractérisation des produits car de nombreux composés ont été obtenus avec ces différents oxydants, alors que nous ne possédions aucune référence concernant cet alcool allylique. La difficulté par rapport à notre modèle **46b** réside dans le fait que notre produit de départ se présente sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères en C11 qui, après oxydation, peuvent conduire à la formation de quatre produits. Enfin, une autre différence non négligeable est la présence de la fonction ester pouvant aboutir, après l'oxydation en C6, à une lactonisation, même par simple purification sur silice.

Finalement, comme dans le cas du modèle, c'est l'acétylation de nos différents produits de réaction qui nous a permis de conclure que l'action du DMDO, à -80°C dans l'acétone (5-10 min.), suivie d'un traitement aqueux neutre et rapide, constituaient les conditions les plus efficaces pour obtenir l'alcool avec un rendement tout à fait satisfaisant de 45-50% pour 2 étapes (Schéma II-21).

¹⁷ Adam, W.; Bialas, J.; Hadjiarapoglou, L. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2377.

¹⁸ Tsukano, C.; Sasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14294.

¹⁹ Troisi, L.; Cassidei, L.; Lopez, L.; Mello, R.; Curci, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 257, D'Accolti, L.; Fusco, C.; Rella, M. R.; Curci, R. *Synth. Comm.* **2003**, *33*, 3009.

²⁰ Moriarty, R. M.; Prakash, O.; Duncan, M. P.; Vaid, R. K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 150.

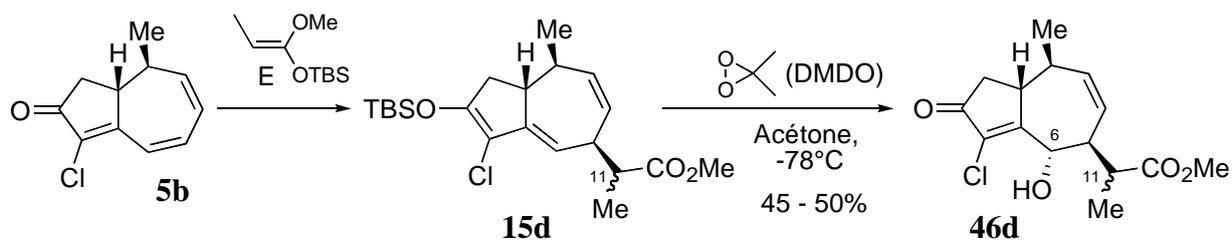
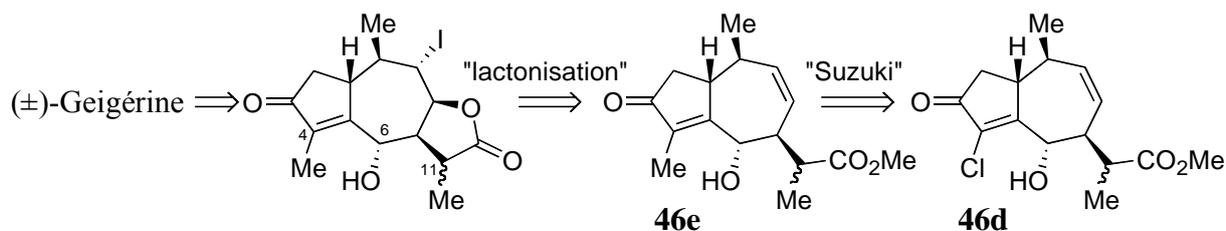


Schéma II-21 : oxydation de l'éther d'énol silylé par le DMDO

Cette étape fondamentale étant à présent résolue, il ne nous restait plus qu'à effectuer une chimie pratiquement identique à celle utilisée lors de la synthèse de la déoxygeigérine. En effet, notre groupement hydroxyle étant introduite sur le carbone 6, en position α , il suffisait de réaliser le couplage en C4 (échange Cl \rightarrow Me) dans les conditions de Suzuki pour obtenir l'intermédiaire **46e**. Ce dernier pouvait ensuite subir une iodolactonisation suivie d'une réduction radicalaire pour conduire à la (\pm)-geigérine (Schéma II-22).

Schéma II-22 : rétrosynthèse de la (\pm)-geigérine

Les premiers tests de couplages nous ont rapidement montré que la présence de l'alcool allylique engendrait quelques problèmes synthétiques. En effet, dans les conditions classiques de Suzuki, le couplage réalisé sur **46d** n'a conduit qu'à la formation de produits de dégradations (Schéma II-23). Nous avons alors décidé de protéger notre alcool sous forme d'acétate dans la mesure où l'acétate de geigérine est également un produit naturel qui fait bien entendu partie de nos objectifs. Malheureusement, l'acétate **47d** mis dans les mêmes conditions opératoires que précédemment n'a conduit qu'à la formation de la méthyltriénone **48**, sans aucune trace du composé attendu (Schéma II-23). Ce résultat reste néanmoins à confirmer car la réaction n'a été effectuée qu'une seule fois, même si les conditions basiques (K_3PO_4) de la réaction de Suzuki peuvent expliquer l'élimination de la fonction acétate allylique.

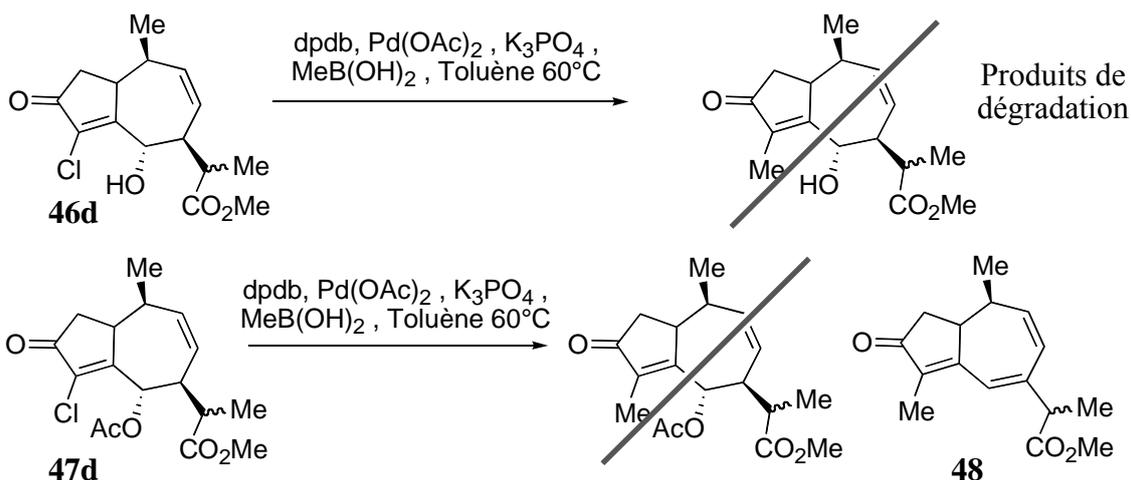


Schéma II-23 : tentatives de couplages de Suzuki

Devant ces différents échecs, nous avons décidé d'inverser les deux étapes et de réaliser d'abord la iodolactonisation en milieu neutre. En effet, les conditions utilisées lors de la synthèse de la déoxygeigérine sur la chloroénone **11d**, nous ont paru tout à fait applicables à notre substrat. Malheureusement, l'addition de diiode sur le composé **46d** n'a pas permis d'isoler le guaianolide 8-12, mais la lactone 6-12 **49**. Par conséquent, nous nous sommes une nouvelle fois tournés vers le dérivé acétylé, mais seules quelques traces du produit attendu ont pu être isolées, en présence de produits secondaires non identifiés (Schéma II-24).

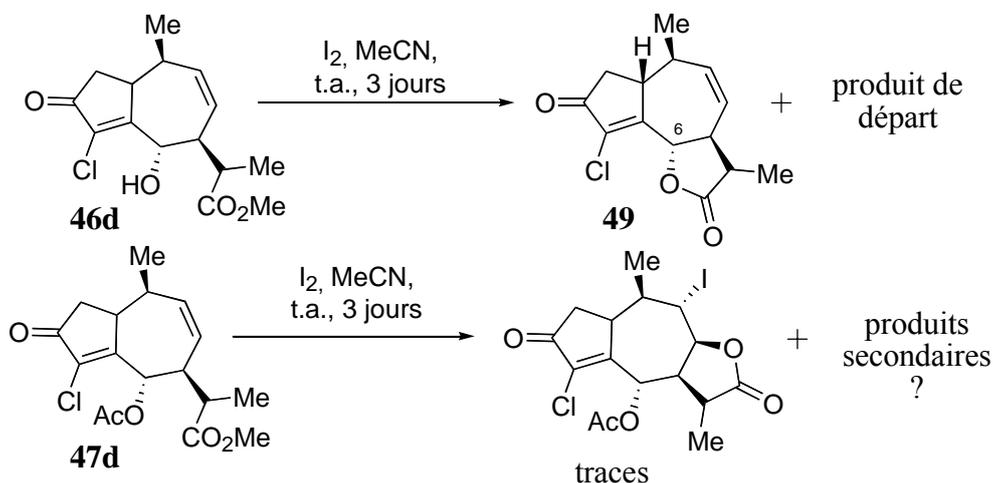


Schéma II-24 : tentatives de iodolactonisation

Devant l'impossibilité de réaliser le couplage ou la lactonisation 8-12 en présence de l'hydroxyle en position 6, nous avons entrepris de travailler directement sur l'intermédiaire silylé avant l'étape d'oxydation. Le but était de synthétiser la lactone 8-12 sans déprotéger l'éther d'énol, de manière à pouvoir, lors de l'étape suivante, réaliser l'oxydation grâce au

DMDO. Malgré de nombreuses tentatives, l'éther d'énol silylé ne s'est pas avéré suffisamment stable lors de la lactonisation directe (simple ajout de I_2) ou encore lors des tentatives de saponifications de l'ester méthylique dans des conditions relativement douces ($LiOH, H_2O$, THF), aboutissant exclusivement au produit déprotégé **11d** (Schéma II-25).

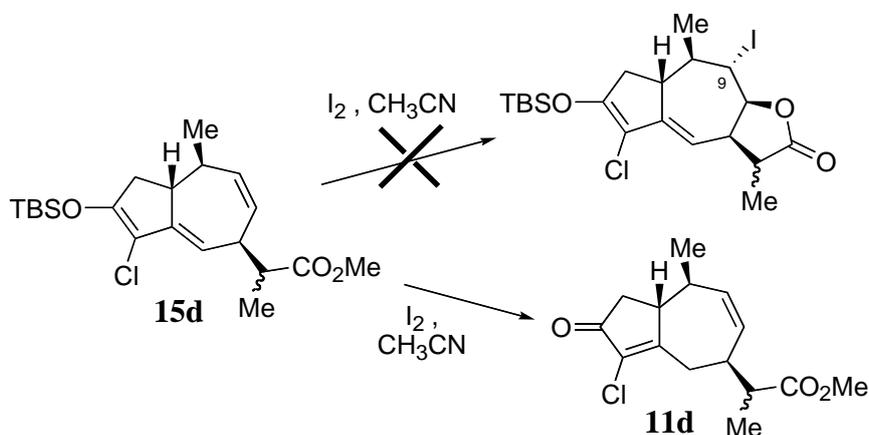


Schéma II-25 : iodolactonisation de l'intermédiaire réactionnel

Après tous ces échecs, nous nous trouvons donc devant une impasse.

Le passage par la lactone 6-12 pouvait constituer une ultime solution. Nous avons effectivement remarqué, lors de la purification sur gel de silice de l'alcool allylique **46d**, que le produit majoritairement récupéré était le guaianolide 6-12 **49**. Par conséquent, nous avons testé les conditions de couplage de Suzuki en espérant qu'une telle "protection" de l'alcool allylique pouvait défavoriser l'élimination. En effet, à notre grande surprise, le couplage a pu être réalisé sans que la lactone 6-12 ne soit affectée. Ainsi, après addition 1-6 du cétène-acétal, on additionne le DMDO et le mélange réactionnel subit immédiatement un traitement aqueux neutre. Ensuite, le produit brut mis en présence d'APTS, pendant une nuit, conduit à la formation de la lactone 6-12 **49** avec un rendement global de 49% pour 3 étapes. Ainsi, l'énone méthylée **50** a effectivement pu être obtenue avec un rendement satisfaisant de 58%, grâce au couplage de type Suzuki (Schéma II-26).

Bien entendu, nous pensons qu'il serait possible d'effectuer directement l'étape de lactonisation (6-12) lors du traitement aqueux. Ainsi, la protection de notre alcool allylique, de façon intramoléculaire, ne devrait pas engendrer d'étapes supplémentaires.

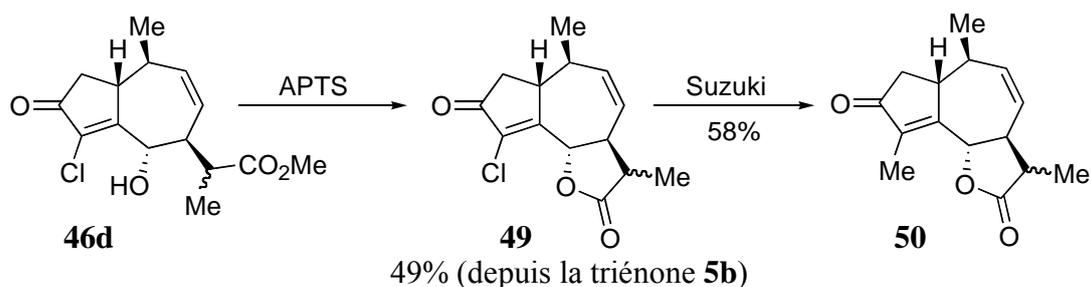


Schéma II-26 : couplage de Suzuki sur la lactone 6-12

La dernière difficulté à surmonter pour atteindre notre cible reposait alors sur une séquence d'ouverture de la lactone 6-12 suivie d'une fermeture en lactone 8-12 grâce à une iodolactonisation. Nous savions dès le départ que cette étape de "migration" se révélerait très délicate puisque, en milieu basique, l'atome d'iode pourrait subir un déplacement (I→OH). Ce sont les travaux de P. A. Grieco et coll.²¹ qui nous ont suggéré un protocole opératoire pouvant réaliser cette transformation "one pot". En effet, l'action de la soude effectue la saponification, puis l'ajout de dioxyde de carbone permet de tamponner le milieu. Enfin, l'addition de diiode conduit à la iodolactonisation, avec un excellent rendement (Schéma II-27).

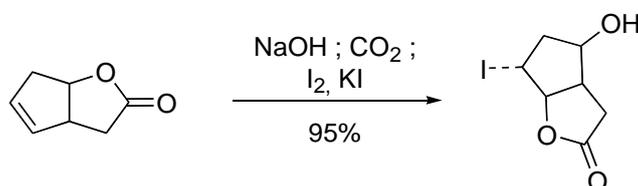


Schéma II-27 : saponification puis iodolactonisation "one pot"

Dans notre cas, nous avons préféré utiliser la litine (LiOH, H₂O, THF) pour éviter toute épimérisation éventuelle en jonction de cycle (C1), due à la présence de soude. C'est donc grâce à cette même séquence réactionnelle que nous avons pu isoler le guaianolide 8-12 **51**, mais hélas toujours accompagné du produit de départ. Ceci pouvait provenir de la présence d'acide lors de l'addition du diiode et du iodure de potassium ou bien d'une saponification incomplète. C'est pourquoi nous avons augmenté le temps réactionnel de saponification et également rajouté de l'hydrogencarbonate de sodium lors de l'addition du diiode. Finalement, nous avons pu favoriser exclusivement la formation de la lactone 8-12 **51**. Une dernière étape de réduction radicalaire de l'atome d'iode (53% pour 2 étapes) a permis

²¹ Grieco, P. A.; Marinovic, N.; Miyashita, M. *J. Org. Chem.* **1974**, *40*, 1670, Zellner, A.; Schlosser, M. *Synlett* **2001**, 1016.

d'achever la première synthèse de la (±)-geigérine et de son épimère, de façon hautement stéréosélective avec un mélange (séparable sur gel de silice) en C11 de 4:1, en faveur du produit naturel (Schéma II-28). Comme dans le cas de la synthèse de la déoxygeigérine, l'épimère en C11 **53** (Schéma II-23), minoritaire, devrait pouvoir être épimérisé en produit naturel par simple traitement basique. Mais la présence du groupement hydroxyle allylique en C6 pourrait également provoquer une élimination.

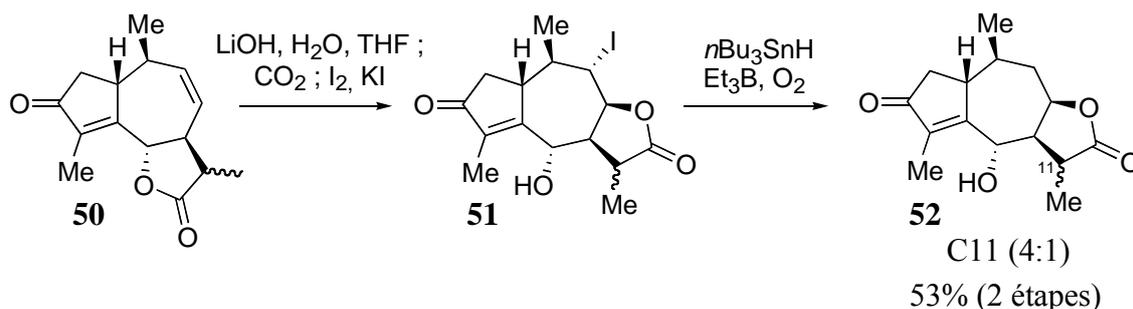


Schéma II-28 : synthèse de la (±)-geigérine

Le composé majoritaire en C11 a pu être isolé par purification sur gel de silice puis recristallisé dans un mélange acétate d'éthyle:éther de pétrole. L'étude de diffraction des rayons X des prismes obtenus, nous a confirmé que nous avons bien synthétisé la (±)-geigérine de façon hautement stéréosélective (Figure II-5).

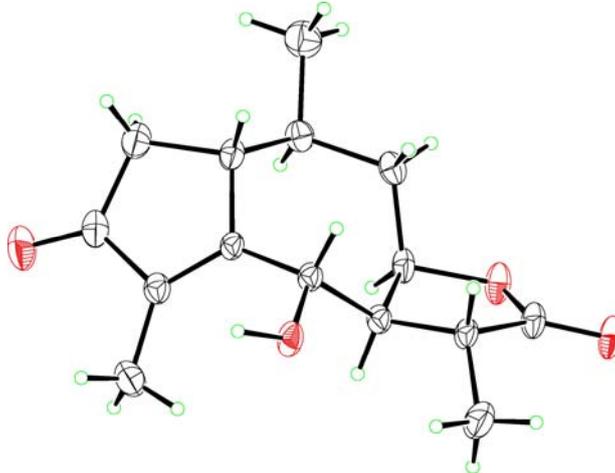
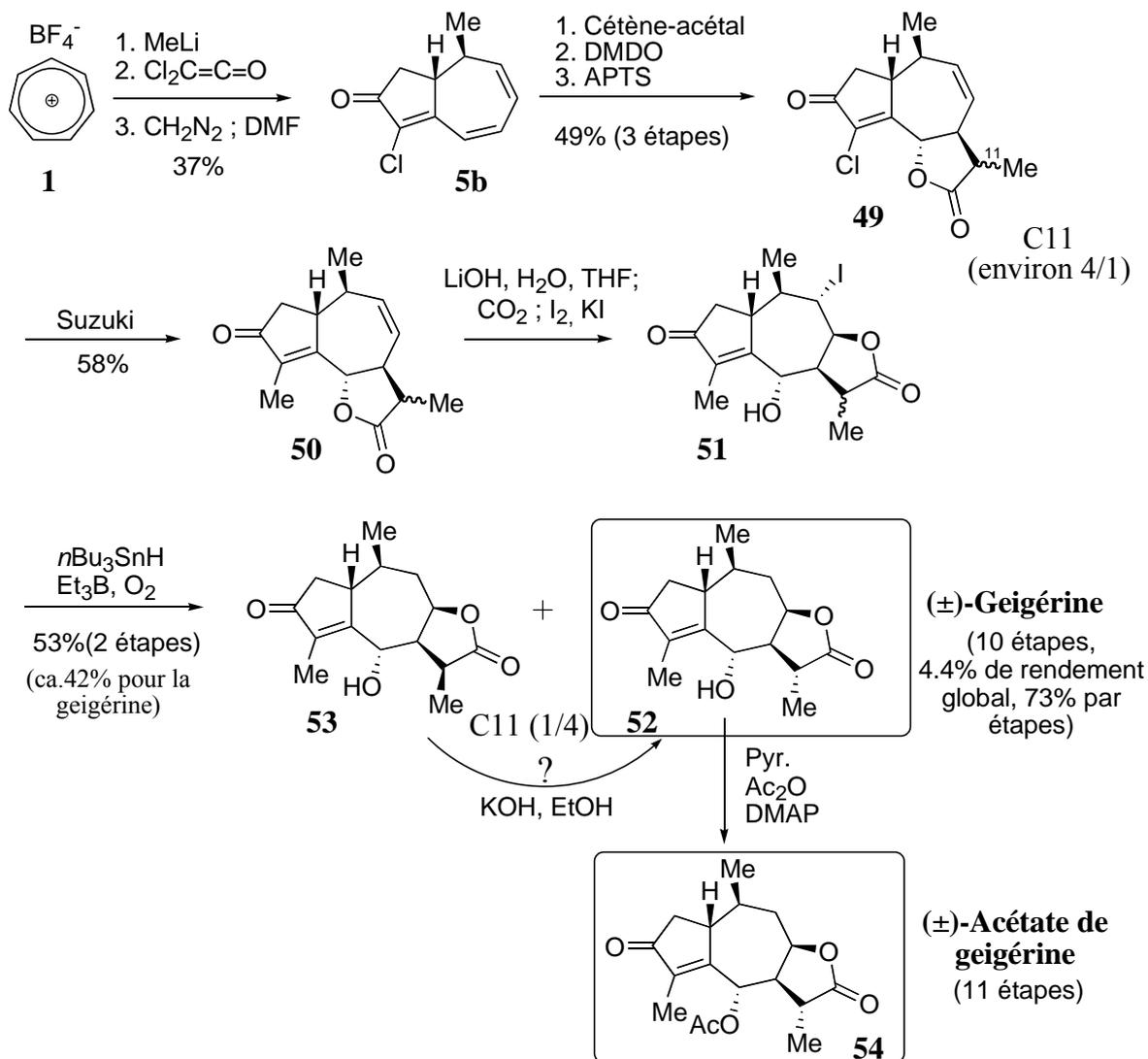


Figure II-5 ORTEP : Les ellipsoïdes de déplacements sont représentés à 25% de probabilité et les atomes d'hydrogènes comme des sphères de rayon arbitraire. Données cristallographiques : système cristallin monoclinique. Groupe d'espace $P2_1/n$. a (Å) = 18,927(5), b (Å) = 7,956(3), c (Å) = 20,555(3), β (°) = 113,79(2), V (Å³) = 2832(2). D (Mg.m⁻³) = 1,24. μ (mm⁻¹) = 7,30. Diffractomètre: CAD4-Enraf-Nonius. λ (Å) = 1,54178. T (K) = 293. Θ max (°) = 75. R = 5,82 %. R_w = 6,56 %. $G. O. F.$ = 2,00. Nombre de données

uniques : 5808. Nombre de données utilisées 2940. Nombre de paramètres 343. Nombre de données par paramètre: 8,6.

Ainsi, la (\pm)-geigérine **52** a pu être, à ce jour, synthétisée pour la première fois en 6 étapes, de façon entièrement stéréosélective, avec un rendement global de 15% depuis la triénone (4.4% depuis le cation tropylium, 10 étapes). Il s'agissait d'un pari difficile à relever dans la mesure où la tentative de synthèse de la (\pm)-geigérine par Jacobi (p.92) s'était soldée par un échec : l'intermédiaire isolé après 16 étapes n'a jamais conduit au produit naturel.

Il est important de souligner que certaines étapes de la synthèse n'ont toujours pas été optimisées et que nous pensons possible de réaliser la lactonisation 6-12 (protection intramoléculaire de l'alcool allylique) directement lors du traitement aqueux, sans ajouter d'étapes supplémentaires. Ceci permettrait la synthèse totale de la (\pm)-geigérine en seulement 9 étapes depuis l'ion tropylium (Schéma II-29). Enfin, une étape supplémentaire d'acétylation a permis d'obtenir l'acétate de geigérine²², produit également naturel.



²² Bohlmann, F.; Zdero, C.; Ahmed, M. *Phytochemistry* **1982**, *21*, 1679.

Schéma II-29 : synthèse de la (±)-geigérine et du (±)-acétate de geigérine

Cette stratégie ouvre la voie vers les guaianolides naturels 6-12 comme la cladantholide²³ ou des composés de structure proche de la geigérine (comme la mikanokryptine²⁴), mais également vers les pseudoguaianolides 6-12 (*Figure II-6*). En effet, après cette lactonisation 6-12, il ne reste plus qu'à réaliser une addition conjuguée 1-4 stéréosélective, en cours d'étude au laboratoire²⁵, pour accéder de manière générale aux pseudoguaianolides 6-12 naturels comme par exemple la damsine²⁶.

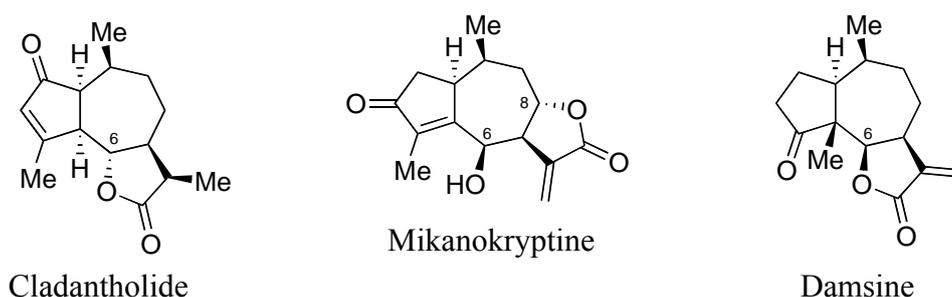


Figure II-6 : guaianolides et pseudoguaianolide oxygénés en position 6

Nous avons par conséquent réussi à mettre au point une méthodologie efficace et flexible permettant d'accéder facilement aussi bien aux guaianolides 8-12 qu'aux guaianolides 6-12, tout en apportant des solutions en vue de la synthèse future des pseudoguaianolides.

²³ Daniewski, W. M.; Danikiewicz, W.; Gumulka, M.; Pankowska, E.; Krajewski, J.; Grabarczyk, H.; Wichlacz, M. *Phytochemistry* **1993**, *34*, 1639.

²⁴ Herz, W.; Srinivasan, A.; Kalyanaraman, P. S. *Phytochemistry* **1975**, *14*, 233.

²⁵ Sainte Luce Bachelin Thomas, thèse en cours Grenoble.

²⁶ Kagan, H. B.; Miller, H. E.; Renold, W.; Lakshmikantham, M. V.; Tether, L. R.; Herz, W.; Mabry, T. J. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1629.

Bibliographie

- ¹ Coquerel, Y.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4453.
- ² Herz, W.; Jayaraman, P.; Watanabe, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2276.
- ³ Daniewski, W. M.; Danikiewicz, W.; Gumulka, M.; Pankowska, E.; Krajewski, J.; Grabarczyk, H.; Wichlacz, M. *Phytochemistry* **1993**, *34*, 1639.
- ⁴ Giannini Audrey, *Synthèse Générale, Efficace et Stéréosélective de Guaianes et Guaianolides Naturels*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, avril 2005
- ⁵ Carret, S.; Blanc, A.; Coquerel, Y.; Berthod, M.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5130.
- ⁶ Ireland, R. E.; Wipf, P.; Armstrong, J. D. I. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 650. Voir aussi les références citées.
- ⁷ Uehara, H.; Oishi, T.; Inoue, M.; Shoji, M.; Nagumo, Y.; Kosaka, M.; Le Brazidec, J.-Y.; Hiram, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6493, Garratt, D. G.; Ryan, M. D.; Beaulieu, P. L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 839.
- ⁸ Pour une revue sur la fabrication de différents cétènes-acétals voir : Petragami, N.; Yonashiro, M. *Synthesis* **1982**, 521.
- ⁹ Il est à noter que le dérivé iodé se dégrade lors de la purification sur silice.
- ¹⁰ Miura, K.; Ichinose, Y.; Nozaki, K.; Fugami, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Bull. Soc. Chim. Japan* **1989**, *62*, 143.
- ¹¹ Zdero, C.; Bohlmann, F. *Phytochemistry* **1989**, *28*, 3105.
- ¹² Barton, D. H. R.; Pinhey, J. T.; Wells, R. J. *J. Chem. Soc.* **1964**, 2518.
- ¹³ Davis, F. A.; Sheppard, A. C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 955, Davis, F. A.; Stringer, O. D. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1774. Fabrication de l'oxaziridine : Davis, F. A.; Chattopadhyay, S.; Towson, J. C.; Lal, S.; Reddy, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2087.
- ¹⁴ Chai, Y.; Vicic, D. A.; McIntosh, M. C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1039, Rubottom, G. M.; Juve, H. D. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 422, Funk, R. L.; Olmstead, T. A.; Parvez, M.; Stallman, J. B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5873.
- ¹⁵ Williams, J. R.; Chai, D.; Bloxton, J. D.; Gong, H.; Solvibile, W. R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3183, Benbow, J. W.; Katoch, R.; Martinez, B. L.; Shetzline, S. B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4017, Paquette, L. A.; Sturino, C. F.; Wang, X.; Prodger, J. C.; Koh, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5620.
- ¹⁶ Lee, T. V.; Toczek, J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2917.
- ¹⁷ Adam, W.; Bialas, J.; Hadjarapoglou, L. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2377.
- ¹⁸ Tsukano, C.; Sasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14294.
- ¹⁹ Troisi, L.; Cassidei, L.; Lopez, L.; Mello, R.; Curci, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 257, D'Accolti, L.; Fusco, C.; Rella, M. R.; Curci, R. *Synth. Comm.* **2003**, *33*, 3009.
- ²⁰ Moriarty, R. M.; Prakash, O.; Duncan, M. P.; Vaid, R. K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 150.
- ²¹ Grieco, P. A.; Marinovic, N.; Miyashita, M. *J. Org. Chem.* **1974**, *40*, 1670, Zellner, A.; Schlosser, M. *Synlett* **2001**, 1016.
- ²² Bohlmann, F.; Zdero, C.; Ahmed, M. *Phytochemistry* **1982**, *21*, 1679.
- ²³ Daniewski, W. M.; Danikiewicz, W.; Gumulka, M.; Pankowska, E.; Krajewski, J.; Grabarczyk, H.; Wichlacz, M. *Phytochemistry* **1993**, *34*, 1639.
- ²⁴ Herz, W.; Srinivasan, A.; Kalyanaraman, P. S. *Phytochemistry* **1975**, *14*, 233.
- ²⁵ Sainte Luce Banchelin Thomas, thèse en cours Grenoble.
- ²⁶ Kagan, H. B.; Miller, H. E.; Renold, W.; Lakshmikantham, M. V.; Tether, L. R.; Herz, W.; Mabry, T. J. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1629.

Chapitre III

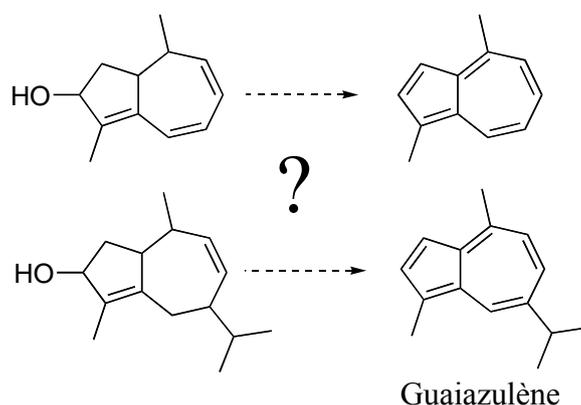
Conclusion et perspectives

Chapitre III

Conclusion et perspectives

I. Conclusion

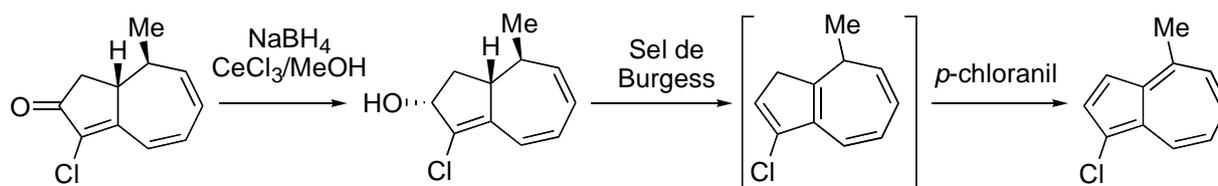
L'objectif principal de ce travail était la mise au point d'une stratégie efficace et suffisamment flexible pour atteindre la grande majorité des azulènes naturels. Bien entendu, les travaux précédemment menés au laboratoire¹ nous ont montré que cette perspective était loin d'être utopique même si de nombreux problèmes subsistaient encore. En effet, lors de la synthèse du diméthylazulène, les rendements d'élimination de l'alcool allylique puis d'aromatisation s'avéraient relativement faibles. Concernant la synthèse du guaiazulène, l'étape d'aromatisation, à partir d'un triène, s'avérait encore plus difficile.



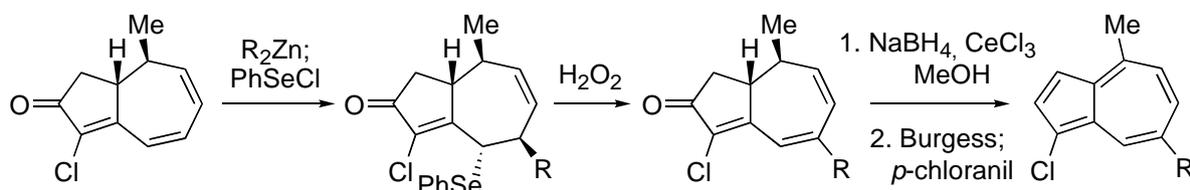
Mon premier objectif était donc d'optimiser la synthèse de ces deux azulènes en me concentrant particulièrement sur cette séquence d'élimination-aromatisation. Ceci a pu être réalisé par l'utilisation du sel de Burgess puis du *p*-chloranil pour atteindre ainsi le diméthylazulène avec de bons rendements. C'est alors que nous avons décidé d'utiliser l' α -chlorotriénone comme intermédiaire clé (obtenue avec un meilleur rendement que l' α -méthyltriénone^{1a}), augmentant ainsi la flexibilité de notre approche par une dernière étape de couplage (Cl \rightarrow Me) dans les conditions de Suzuki².

¹ (a) Coquerel Yoann, *Nouvelle Approche Générale et Efficace de Produits Naturels Possédant le Squelette Bicyclo[5.3.0]décane : Applications Synthétiques*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, octobre 2001. (b) Coquerel, Y.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4453.

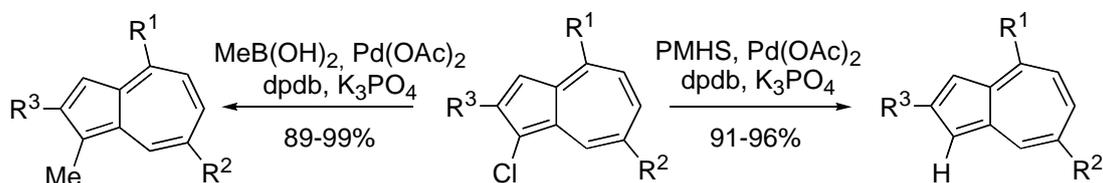
² Walker, D. S.; Barder, T. E.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1871.



Enfin, nous avons réussi à réaliser la synthèse des azulènes trisubstitués avec de bons rendements en améliorant, dans un premier temps, les rendements d'addition conjuguée grâce à l'utilisation d'organozinciques et de cétènes-acétals. Dans un second temps, l'aromatization difficile des triènes obtenus a été remplacée par une étape de phenylselenylation de l'éther d'énol silylé, issu de l'addition conjuguée. Après oxydation, on récupère ainsi une triénone substituée en C7 permettant ainsi une élimination et une aromatisation avec de bons rendements.

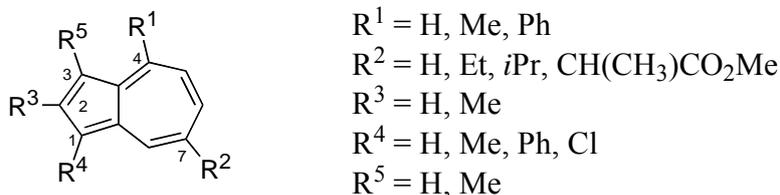


Pour obtenir les azulènes naturels, il restait à réaliser une dernière étape de couplage. Ce sont finalement les conditions de Suzuki utilisant le ligand dpdb qui se sont avérées les plus efficaces (>89%). Ainsi, de nombreux azulènes méthylés sur le carbone 1 ont pu être obtenus. Mais certains azulènes naturels possèdent un hydrogène sur ce même carbone. C'est pourquoi nous avons mis au point une réduction du chlore en présence de PMHS, et ceci avec de très bons rendements.

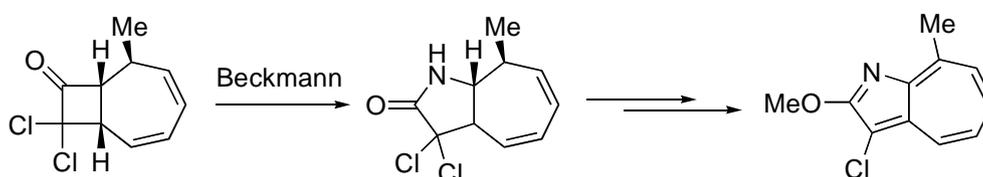


Nous avons donc réussi à mettre au point une stratégie d'approche efficace mais surtout générale des azulènes naturels et non naturels. Grâce à cette méthodologie, il nous est

possible de synthétiser des azulènes substitués sur les positions 1, 2, 3, 4 et 7 avec une totale régiosélectivité³.

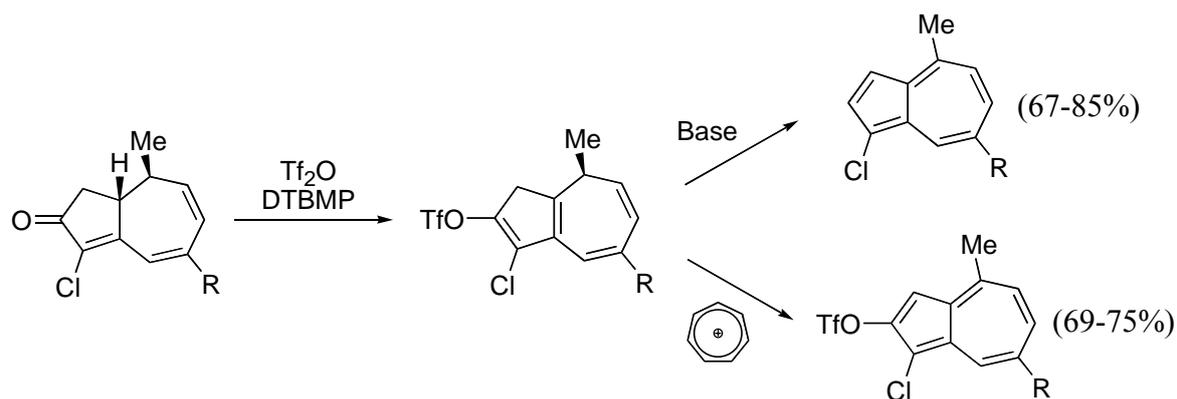


Nous avons ensuite montré que cette stratégie pouvait également être appliquée à la synthèse d'azaazulènes grâce à une expansion de cycle de type Beckmann sur la dichlorocyclobutanone. L'approche reste toutefois à optimiser.

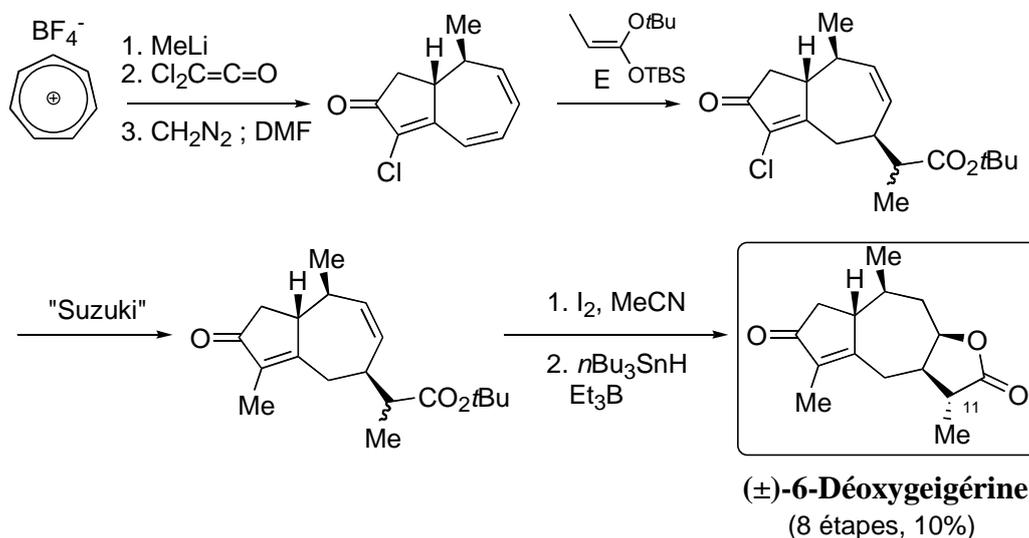


Après la mise au point de la synthèse des azulènes, nous nous sommes demandé s'il n'était pas possible de réduire le nombre d'étapes tout en conservant la flexibilité générale de la méthodologie. C'est grâce à l'utilisation de l'anhydride triflique et à l'isolation d'un intermédiaire tétraénique triflé et chloré que nous avons pu réduire de deux étapes la synthèse des azulènes naturels et non-naturels. Par l'action de l'anhydride triflique directement sur la triénone, nous obtenons en effet, après une simple purification sur alumine basique, l'azulène chloré correspondant, nous permettant ainsi une économie de deux étapes par rapport à l'approche précédente. De plus, nous sommes parvenus à davantage de flexibilité par une aromatisation, grâce au sel de tropylium, de l'intermédiaire tétraénique aboutissant aux azulènes triflés et chlorés correspondants, avec d'excellents rendements.

³ Carret, S.; Blanc, A.; Coquerel, Y.; Berthod, M.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5130.

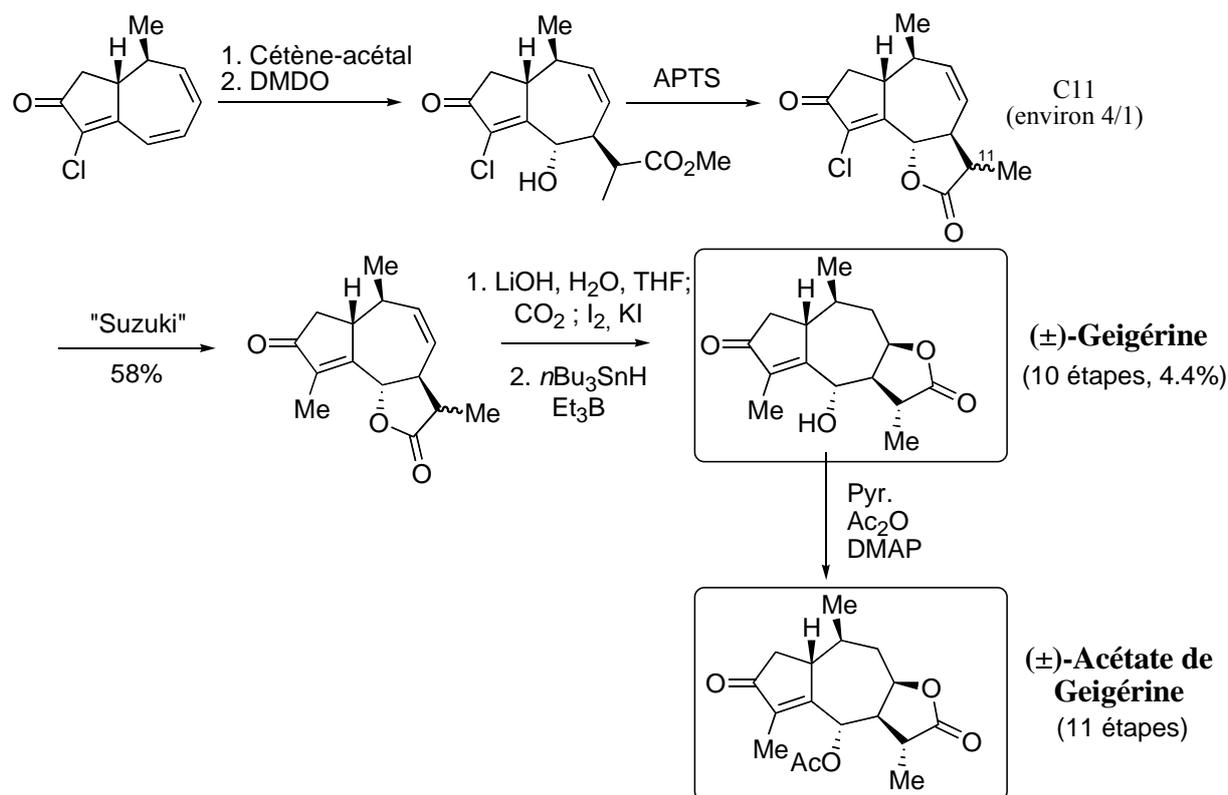


Dans le chapitre II, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à l'addition conjuguée d'un cétène-acétal et au couplage de Suzuki sur une énone chlorée pour optimiser la synthèse, déjà effectuée au laboratoire, de la (\pm)-6-déoxygeigérine. En effet, grâce à l'addition conjuguée régio- et stéréosélective d'un cétène-acétal *tert*-butylique, suivie d'un couplage de type Suzuki et d'une iodolactonisation en milieu neutre, nous sommes parvenus à synthétiser la (\pm)-6-déoxygeigérine de façon hautement stéréosélective en 8 étapes à partir du cation tropylium, pour un rendement global de 10%. Ainsi, nous avons non seulement réduit de quatre étapes la synthèse précédente mais, en plus, nous avons obtenu le produit naturel majoritairement (5:1) par rapport à son épimère en C11.



Ce travail ne constituait cependant que le préambule à l'approche de la (\pm)-geigérine. En effet, lors de la réaction de l'éther d'énol silylé avec le chlorure de phénylsélénium pour la synthèse des azulènes, nous avons immédiatement envisagé la possibilité d'une oxydation afin d'introduire le groupement hydroxyle sur le carbone 6. Après des premiers tests

encourageants d'oxydation sur un modèle, nous avons réussi à introduire le groupement hydroxyle en C6, avec une totale stéréosélectivité, grâce à l'utilisation du diméthylidioxirane (DMDO). Alors que nous pensions que l'étape délicate était à présent réussie, nous avons été confrontés au problème du couplage. En effet, sur l'hydroxyle issu de l'oxydation, comme sur l'acétate correspondant, le couplage dans les conditions de Suzuki n'a pu être réalisé. C'est en générant la lactone 6-12, par simple traitement acide, que le méthyle en C4 a pu être introduit. Par la suite, une ouverture en milieu basique de la lactone, suivie d'une iodolactonisation "one-pot" et d'une réduction radicalaire conduit majoritairement à la (\pm)-geigérine naturelle par rapport à son épimère en C11 (4/1). Ainsi, grâce à l'exploitation de notre intermédiaire silylé, nous avons pu réaliser la première synthèse totale, hautement stéréosélective et en seulement 10 étapes, de la (\pm)-geigérine (4.4% de rendement global depuis le cation tropylium). Bien entendu, nous espérons pouvoir réduire le nombre d'étapes en effectuant la lactonisation 6-12, soit directement lors de l'étape d'oxydation de l'éther d'énol silylé brut, soit lors du traitement aqueux de l'alcool.

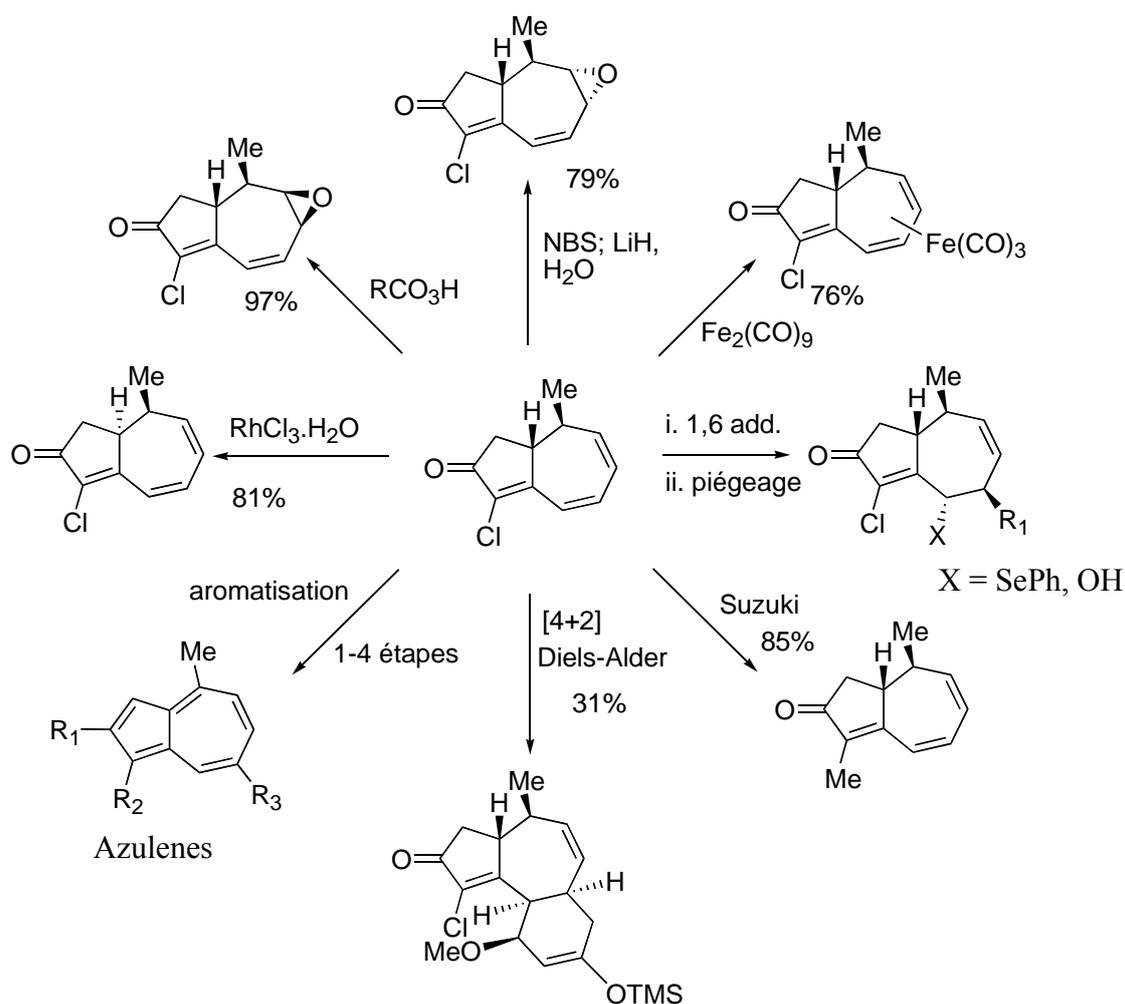


Mais l'introduction de la fonction hydroxyle en position 6 ne se résume pas seulement à la synthèse de la (\pm)-geigérine. En effet, cette transformation ouvre la voie à une multitudes

de produits naturels, que ce soient des guaianolides 6-12 ou encore des pseudoguaianolides 6-12, comme nous allons le détailler dans la partie perspectives.

II. Perspectives

Les nouvelles transformations effectuées sur l' α -chlorotriénone, lors de ce travail, peuvent donc être à présent ajoutées aux précédentes^{1b,4} comme cela est représenté sur le schéma suivant. Examinons à présent les perspectives envisagées sur notre intermédiaire clé.

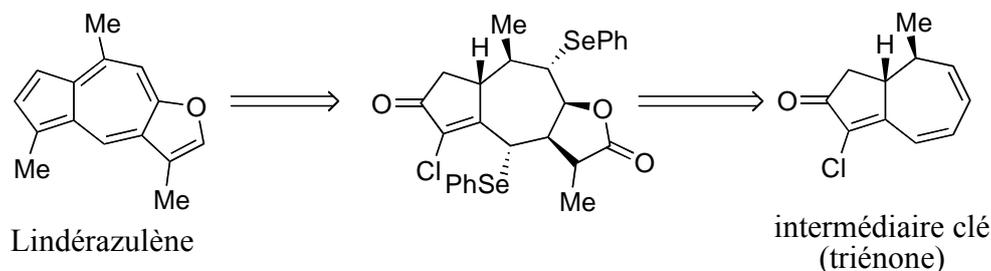


L'une des premières perspectives de ce travail concerne les azulènes. Dans un premier temps, nous envisageons de réaliser la synthèse d'un azulène naturel tricyclique, appartenant à la famille des linderazulènes⁵, dans le but d'exploiter au maximum l'addition conjuguée d'un

⁴ Giannini Audrey, *Synthèse Générale, Efficace et Stéréosélective de Guaianes et Guaianolides Naturels*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, avril 2005

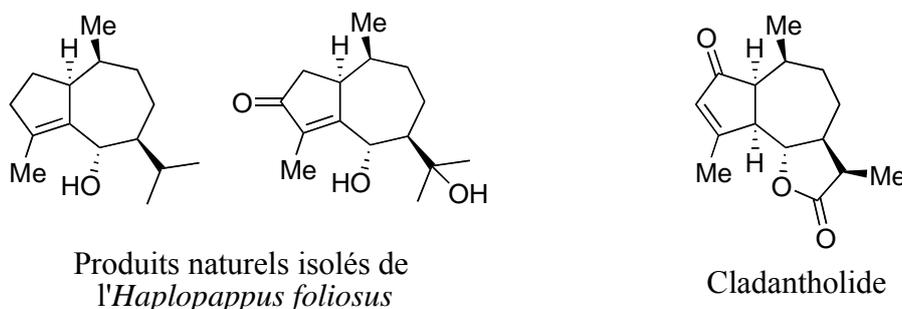
⁵ Reddy, N. S.; Reed, J. K.; Longley, R. E.; Wright, A. E. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 248.

cétène-acétal et la réaction avec le chlorure de phénylsélénium. Cette fois, il serait possible d'envisager une étape de sélénolactonisation pour former le cycle lactone. Ainsi, en utilisant une chimie proche de celle déjà développée lors de la synthèse des azulènes, on pourrait aboutir à ce type d'azulène tricyclique naturel. Cette synthèse permettrait ainsi d'élargir notre approche générale des azulènes naturels.



Dans le chapitre consacré aux azulènes, nous avons également montré qu'il était possible d'accéder directement, à partir de la triénone, aux azulènes chlorés ainsi qu'aux azulènes triflés-chlorés. Ces derniers restent encore inexploités jusqu'à présent, mais pourraient faire l'objet d'étude de couplages sélectifs entre le groupement triflate et le chlore. Parallèlement, les conditions d'aromatisation directe à l'aide de l'anhydride triflique, en présence ou non de di-*tert*-butylméthylpyridine, sont actuellement en cours de développement sur d'autres composés.

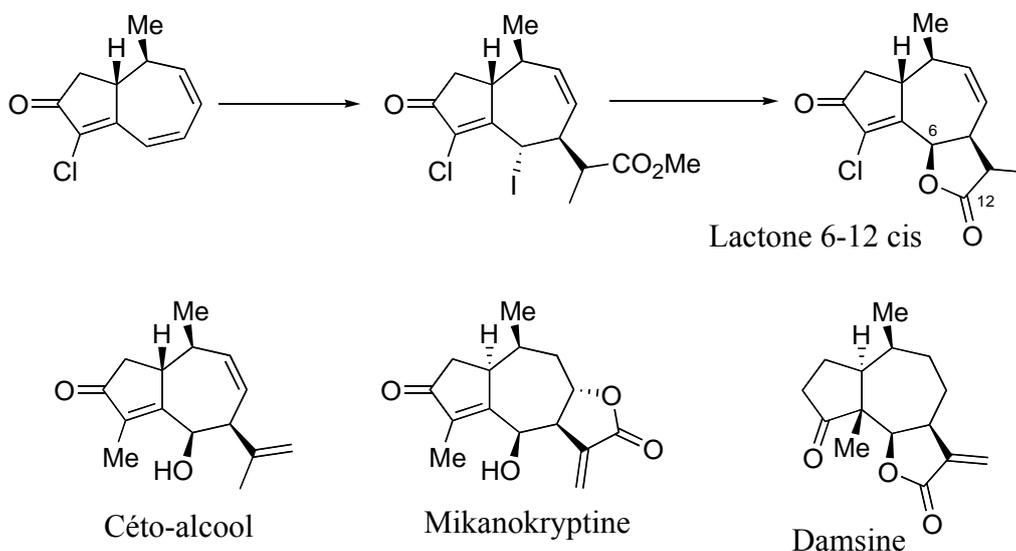
Comme nous l'avons suggéré dans la conclusion, l'utilisation d'un cétène-acétal suivie d'une étape d'oxydation permettant d'introduire un groupement hydroxyle sur le carbone 6, ouvre la voie à une multitude de composés naturels. Parmi ceux-ci, on peut distinguer de nombreux guaïanes comme par exemple les produits extraits de l'*Haplopappus foliosus*⁶, mais aussi des guaïanolides 6-12 comme la (\pm)-cladantholide⁷.



⁶ Labbé, C.; Faini, F.; Coll, J.; Carbonell, P. *Phytochemistry* **1998**, 49, 793.

⁷ Lee, E.; Lim, J. W.; Yoon, C. H.; Sung, Y.; Kim, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8391.

En outre, certains produits naturels possèdent le groupement hydroxyle en C6 avec la stéréochimie inverse (6-OH β). Dans ce cas précis, notre méthodologie actuelle ne permettrait pas de les atteindre. Il reste néanmoins envisageable d'effectuer un piégeage de l'éther d'énol silylé à l'aide de la *N*-iodosuccinimide de manière à introduire un atome d'iode en position α , puis d'effectuer une substitution nucléophile pour aboutir à la stéréochimie β de l'oxygène. Cette approche pourrait permettre l'accès à de nombreux guaïanes, par exemple le céto-alcool isolé de la *Jungia polita*^{8a} et de la *Pleocarpus revolutus*^{8b}, guaïanolides (la mikanokryptine⁹) et pseudoguaïanolides (comme la damsine¹⁰) dont la lactone 6-12 est cis.



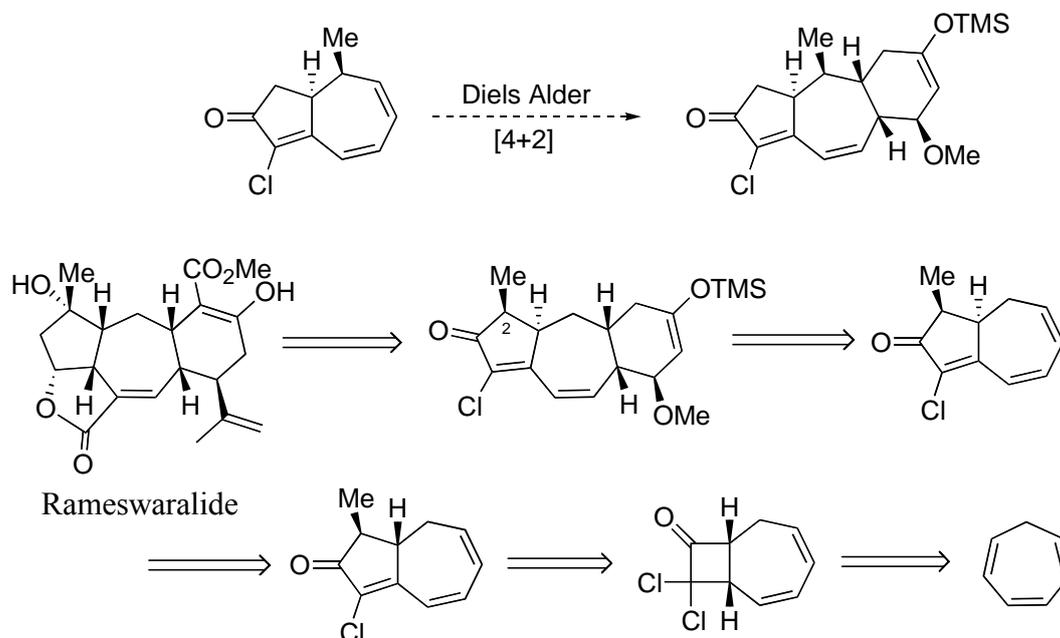
Comme nous avons pu le voir dans le chapitre sur les azulènes, il est possible d'épimériser la triénone en C1. Des travaux menés au laboratoire ont montré qu'une addition conjuguée sur cette dernière permettait à présent d'introduire un substituant sur le carbone 9. Dans le mesure où il est possible de réaliser des réactions de Diels-Alder sur l' α -chlorotriénone^{1a} au niveau de la liaison Δ^6 , nous pouvons espérer que des conditions opératoires identiques appliquées à l' α -chlorotriénone, épimérisée en C1, conduisent à une réaction de Diels-Alder au niveau de la liaison Δ^8 , générant ainsi assez rapidement un squelette tricyclique.

⁸ (a)Ybarra, M. I.; Catalàn, C. A. N.; Diaz, J. G.; Herz, W. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 3627. (b)Silva, M.; Wiessenfeld, A.; Sammes, P. G.; Tyler, T. W. *Phytochemistry* **1977**, *16*, 379.

⁹ Herz, W.; Srinivasan, A.; Kalyanaraman, P. S. *Phytochemistry* **1975**, *14*, 233.

¹⁰ Kagan, H. B.; Miller, H. E.; Renold, W.; Lakshmikantham, M. V.; Tether, L. R.; Herz, W.; Mabry, T. J. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1629.

Une étude de la triénone méthylée sur le carbone 2 devrait permettre de savoir sur quelle double liaison est introduit le cycle lors d'une cycloaddition [4+2], régio- et stéréosélective. En effet, le méthyle en C2 permettrait peut-être la conjugaison de la liaison Δ^8 et ainsi un accès rapide à des diterpènes naturels comme la rameswaralide¹¹.



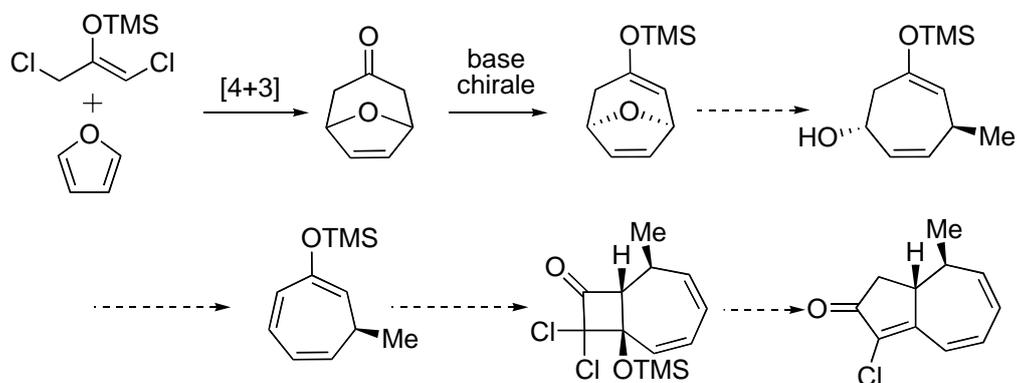
Pour clore cette partie perspective, abordons le problème récurrent de nos synthèses, à savoir l'énantiosélectivité. Des études ont été réalisées pour séparer les deux énantiomères de la triénone par HPLC chirale. Les résultats ont démontré qu'il était effectivement possible de séparer les deux composés sur une colonne analytique et semi-préparative (Chiralpax AS). Nous nous sommes ensuite tournés vers le TADDOL¹² lequel permet de séparer les deux énantiomères par recristallisation, mais l'étude demeure toujours en cours. Parallèlement, nous avons essayé d'élaborer une stratégie asymétrique qui nous permettrait de synthétiser notre α -chlorotriénone et ainsi d'utiliser la chimie déjà développée pour la synthèse de composés sous leur forme naturelle.

Pour cela, nous avons imaginé une cycloaddition sur un cycloheptatriène polysubstitué, dissymétrique et énantiomériquement enrichi. Un moyen de retrouver notre intermédiaire clé est d'utiliser un éther d'énol silylé qui permettrait d'orienter régiosélectivement la cycloaddition [2+2] du dichlorocétène.

¹¹ Ramesh, P.; Srinivasan, A.; Venkateswarlu, Y.; Reddy, M. V. R.; Faulkner, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8217.

¹² Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 92.

Le cycle à sept carbone serait alors créé par une réaction de cycloaddition [4+3] d'un cation allylique sur le furane, stratégie de nombreuses fois utilisés¹³ pour accéder à des composés énantiopurs. Puis, une déprotonation asymétrique nous permettra d'obtenir l'éther d'énol énantiomériquement enrichi.



Ce travail est actuellement en cours d'étude au laboratoire mais ne constitue en aucun cas la seule solution pour accéder à nos produits naturels de façon optiquement active, mais bien une première approche indispensable pour valoriser pleinement notre stratégie d'accès aux produits naturels possédant le squelette bicyclo[5.3.0]décane.

¹³ Lee, K.; Cha, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5590.

Bibliographie

- ¹ (a) Coquerel Yoann, *Nouvelle Approche Générale et Efficace de Produits Naturels Possédant le Squelette Bicyclo[5.3.0]décane : Applications Synthétiques*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, octobre 2001. (b) Coquerel, Y.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4453.
- ² Walker, D. S.; Barder, T. E.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871.
- ³ Giannini Audrey, *Synthèse Générale, Efficace et Stéréosélective de Guaianes et Guaianolides Naturels*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, avril 2005
- ⁴ Reddy, N. S.; Reed, J. K.; Longley, R. E.; Wright, A. E. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 248.
- ⁵ Labbé, C.; Faini, F.; Coll, J.; Carbonell, P. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 793.
- ⁶ Lee, E.; Lim, J. W.; Yoon, C. H.; Sung, Y.; Kim, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8391.
- ⁷ Sainte Luce Banchelin Thomas, thèse en cours Grenoble.
- ⁸ (a) Ybarra, M. I.; Catalàn, C. A. N.; Diaz, J. G.; Herz, W. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 3627. (b) Silva, M.; Wiessenfeld, A.; Sammes, P. G.; Tyler, T. W. *Phytochemistry* **1977**, *16*, 379.
- ⁹ Herz, W.; Srinivasan, A.; Kalyanaraman, P. S. *Phytochemistry* **1975**, *14*, 233.
- ¹⁰ Kagan, H. B.; Miller, H. E.; Renold, W.; Lakshmikantham, M. V.; Tether, L. R.; Herz, W.; Mabry, T. J. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1629.
- ¹¹ Ramesh, P.; Srinivasan, A.; Venkateswarlu, Y.; Reddy, M. V. R.; Faulkner, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8217.
- ¹² Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 92.
- ¹³ Lee, K.; Cha, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5590.

Chapitre IV

Partie expérimentale

Chapitre IV

Partie expérimentale

Procédure générale

D'une manière générale, les réactions ont été réalisées sous agitation magnétique en utilisant des solvants distillés, sous atmosphère d'argon et dans une verrerie préalablement séchée à la flamme.

Solvants et réactifs

L'éther, le toluène et le THF ont été distillés sur sodium/benzophénone puis directement utilisés à partir de l'appareil MBRAUN.

Le dichlorométhane, le HMPA, le DMPU et le DMF ont été distillés sur hydrure de calcium.

Le chlorure de trichloroacétyle a été distillé sur chlorure de calcium juste avant son utilisation.

POCl_3 a été distillé sur K_2CO_3 .

L'anhydride triflique a été distillée en présence de P_2O_5 .

La triéthylamine, la lutidine et la diisopropylamine ont été distillées sur hydrure de calcium et conservées sur KOH.

Les autres produits commerciaux ont été, en général, directement utilisés sans purification préalable.

Chromatographies

Les chromatographies analytiques sur couche mince ont été effectuées sur des plaques de silice sur feuille d'aluminium Merck (gel de silice Kieselgel 60F₂₅₄-0.20 mm). Les plaques sont révélées aux ultraviolets puis au moyen d'un révélateur coloré :

- solution à 10% d'acide phosphomolybdique dans l'éthanol
- solution de KMnO_4

Les chromatographies sur colonnes "flash" ont été réalisées sous pression d'air sur un gel de silice Merck Kieselgel Geduran SI60 (40-60). Les chromatographies sur colonne "classique" ont été réalisées sur un gel de silice Merck Kieselgel Geduran SI60 (70-230).

Points de fusion

Les points de fusion ont été déterminés en tube capillaire sur un appareil Büchi B-545.

Caractérisation des produits par spectroscopie

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés à température ambiante sur un Bruker AV 300 et sur un Varian Unity+ 500. Une solution de CDCl_3 , avec TMS comme référence, a été utilisée pour le ^1H comme pour le ^{13}C .

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un Nicolet 400.

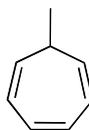
Les spectres de masse par ionisation chimique (DCI, mélange ammoniac et isobutane) et impact électronique (EI) ont été enregistrés sur un appareil Polaris Q Thermo Finnigan.

Les masses exactes ont été réalisées par le service central d'analyses du CNRS à Vernaison.

Les analyses élémentaires ont été réalisées par le service de micro-analyse du LEDSS ou par le service central d'analyses du CNRS à Vernaison.

Tropylium tetrafluoroborate (1)

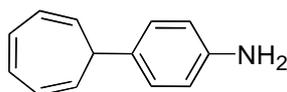
To a suspension of phosphorous pentachloride (200 g, 0.96 mol) in carbon tetrachloride (1.6 L) was added cycloheptatriène (48 mL, 0.46 mol) and the mixture was stirred for 4 h at room temperature. The flask was equipped with an efficient stirring system and an exit valve for the hydrogen chloride (which was bubbled into a 10% KOH solution). The precipitate was separated from the reaction mixture by filtration under argon and transferred rapidly into cold ethanol (800 mL), and then fluoroboric acid 48% (100 mL, 0.77 mol) was added. Filtration of the precipitate, which was washed with cold ethanol and ether, yielded after air-drying overnight at room temperature 68 g (83%) of the desired **1**, as a white solid.

7-Methyl-cyclohepta-1,3,5-triene (2b)

The procedure described for **2b** is representative.

To a suspension of tropylium tetrafluoroborate (12.45 g, 70.0 mmol) in 100 mL of anhydrous ether at 0 °C was added over 1 h a 1.6 M solution of MeLi in ether (48.1 mL, 77.0 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to 20 °C overnight and then poured into a mixture of ice/sat. NaH₂PO₄/ether:pentane (1:4). The aqueous layer was extracted twice with pentane, and the combined organic layers were successively washed with water and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and filtered. Concentration of the organic layer at 0 °C under 110 mmHg afforded the crude product, which after distillation (CaCl₂) under reduced pressure (Eb_{10-12 mmHg} = 50 °C) yielded 6.19 g (83%) of pure **2b** as a colorless liquid.

¹H NMR (200 MHz): δ 1.34 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.57-1.77 (m, 1 H), 5.11 (dd, *J* = 9.2, 5.5 Hz, 2 H), 6.04 – 6.23 (m, 2 H), 6.57 – 6.72 (m, 2 H)

7-[4-phenylamine]cyclohepta-1,3,5-triene (2c)

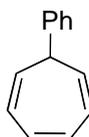
To a suspension of tropylium tetrafluoroborate (356 mg, 2.00 mmol) in anhydrous THF (2 mL) at room temperature was added aniline (0.35 mL, 3.2 mmol). The mixture was stirred at this temperature overnight. The solution was extracted twice with AcOEt:ether (1:1) and the combined organic layer was washed with water, and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under vacuum. Purification of the crude product on silica gel with 15% and 20% of AcOEt:pentane afforded 322 mg (88%) of **2c** as a colorless solid.

mp: 48-49 °C

¹H NMR (300 MHz): δ 2.60 (pseudo t, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 3.57 (br s, 2 H), 5.37 (dd, *J* = 9.0, 5.5 Hz, 2 H), 6.21 (pseudo d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 6.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 6.68 – 6.74 (m, 2 H), 7.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H)

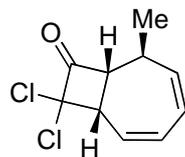
¹³C NMR (75.5 MHz): δ 44.6, 115.4, 124.2, 127.0, 128.4, 130.9, 134.0, 145.0

MS (DCI) m/z: 184 ([M+H]⁺, 100%)

7-Phenyl-cyclohepta-1,3,5-triene (2d)

Following the procedure described for **2b**, from tropylium tetrafluoroborate (7.12 g, 40 mmol) and phenyllithium (24.4 mL, 44 mmol, 1.8 M), 6.40 g (95%) of **2d** was obtained as a colorless liquid after purification on silica gel chromatography with ether/pentane (10/90).

¹H NMR (200 MHz): δ 2.73 (pseudo t, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 5.42 (pseudo dd, *J* = 9.6, 5.5 Hz, 2 H), 6.20 – 6.32 (m, 2 H), 6.67 – 6.80 (m, 2 H), 7.20 – 7.65 (m, 5 H)

Dichlorocyclobutanone 3**9,9-Dichloro-6-methyl-bicyclo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-one (3)**

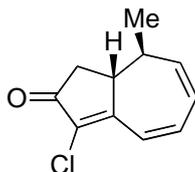
The procedure described for 3 is representative.

To a solution of **2b** (7.54 g, 71.0 mmol) in 200 mL of ether containing Zn-Cu couple (9.84 g, ca.145 mmol) was added dropwise over 1 h a solution of freshly distilled POCl₃ (7.25 mL, 77.8 mmol) and trichloroacetyl chloride (8.70 mL, 78 mmol) in 55 mL of ether. The mixture was stirred at room temperature for additional 13 h, filtered on celite to remove the excess couple, and partially concentrated (ca.150 mL) before 500 mL of hexane was added in order to precipitate the zinc chloride. The supernatant was decanted and washed successively with water, sat. NaHCO₃ (twice), water, and brine and then dried over anhydrous Na₂SO₄. Concentration under reduced pressure left 12.46 g of cyclobutanone **3** [containing less than 3% of its diastereomer [δ 1.10 (d, J = 5.8 Hz)] and 10% of the double addition product] as an oil. When the cycloaddition was performed with 3 equivalents of dichloroacetylene (3 eq. of POCl₃ and Cl₃CCOCl with 6 eq. of Zn-Cu), the diadduct and the monoadduct **3** were obtained in a 9:1 ratio.

Monoadduct: oil

IR (film): 1804 cm⁻¹

¹H NMR (200 MHz): δ 1.26 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 2.87 – 3.11 (m, 1 H), 3.62 – 3.83 (m, 2 H), 5.66 – 5.90 (m, 2 H), 5.95 – 6.10 (m, 1 H), 6.25 (br dd, J = 11.7, 2.4 Hz, 1 H)

4-chloro-10-méthyltrienone 5b**4-Chloro-10-methyl-1,10-dihydro-1H-azulen-3-one (5b)****3-Chloro-8-methyl-8,8a-dihydro-1H-azulen-2-one (5b)**

The procedure described for 5b is representative.

Following the procedure described for **3**, from methylcycloheptatriène **2b** (4.3 mL, 40 mmol), 7.3 g of **3** was obtained.

To the above mixture in ether (15 mL) was added a solution of diazomethane (160 mL, ca. 0.30 M) and then methanol (15 mL). The solution was stirred very slowly for 35 min and then concentrated under vacuum to remove solvents and the excess diazomethane (caution!) to give the α,α -dichlorocyclopentanone **4** (IR: 1767 cm^{-1}) as an unstable viscous brown oil, which was used immediately.

The crude α,α -dichlorocyclopentanone was dissolved in 130 mL of DMF and stirred at room temperature for 24 h, whereupon water was added and the aqueous layer was extracted three times with ether:pentane (1:1). The combined organic layers were washed four times with water, then with sat. NaH_2PO_4 , and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo. Purification of the resulting crude product on a silica gel column with 12% ethyl acetate in pentane afforded 3.44 g (44% from **2b**) of **5b** as a light yellow solid.

Rf (20% AcOEt/Pentane): 0.38

Rf (60% Ether/Pentane): 0.46

mp: 102 °C

IR (film): 1709 cm^{-1}

^1H NMR (200 MHz): δ 1.26 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.24 (pseudo dd, A part of ABX, $J_{AB} = 19.8$, $J_{AX} = 5.8$ Hz, 1 H), 2.33 – 2.46 (m, 1 H), 2.74 – 2.85 (m, B and X part of ABX, 2 H), 5.96 (dd, $J = 11.6, 2.8$ Hz, 1 H), 6.06 (ddd, $J = 11.6, 7.0, 2.8$ Hz, 1 H), 6.40 (dd, $J = 11.6, 7.0$ Hz, 1 H), 6.80 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H)

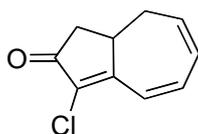
^{13}C NMR (50 MHz): δ 20.6, 36.7, 39.9, 43.1, 124.0, 125.3, 130.3, 135.1, 144.0, 163.9, 198.1

MS (DCI) m/z : 195 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%)

Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{OCl}$: C, 67.87; H, 5.70. Found: C, 67.88; H, 5.56.

4-Chloro-1,10-dihydro-1H-azulen-3-one (**5a**)

3-Chloro-8,8a-dihydro-1H-azulen-2-one (**5a**)



Following the procedure described for **3** and then **5b**, from cycloheptatriène (4.2 mL, 40 mmol), 3.3 g (45%) of **5a** was obtained as a light yellow solid after purification on silica

gel chromatography with AcOEt/pentane (15%).

Rf (60% Ether/Pentane): 0.44

mp: 83°C

IR (film): 1700 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz): δ 2.14 (dd, A part of ABX, $J_{AB} = 18.3$, $J_{AX} = 3.4$ Hz, 1 H), 2.25 – 2.45 (m, 1 H), 2.64 (ddd, $J = 16.8$, 8.3, 2.4 Hz, 1 H), 2.92 (dd, B part of ABX, $J_{AB} = 18.3$, $J_{BX} = 6.8$ Hz, 1 H), 2.95 – 3.13 (m, X part of ABX, 1 H), 6.03 – 6.18 (m, 1 H), 6.19 – 6.33 (m, 1 H), 6.42 (dd, $J = 11.7$, 6.8 Hz, 1 H), 6.61 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H)

¹³C NMR (75.5 MHz): δ 33.5, 37.1, 40.9, 123.6, 127.0, 129.4, 135.8, 136.8, 165.0, 199.1

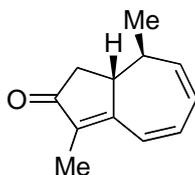
MS (DCI) m/z : 181 ([M+H]⁺, 100%)

Anal. Calcd for C₁₁H₉OCl: C, 66.49; H, 5.02. Found: C, 66.48; H, 5.15.

4,10-dimethyltrienone 5c

4,10-Dimethyl-1,10-dihydro-1H-azulen-3-one (5c)

3,8-Dimethyl-8,8a-dihydro-1H-azulen-2-one (5c)



To 7.05 g of crude dichlorocyclobutanone **3** in ether (13 mL) was added a solution of diazomethane (153 mL, ca. 0.30 M) and then methanol (13 mL). The solution was stirred very slowly for 35 min and then concentrated under vacuum to remove solvents and the excess diazomethane (caution!) to give the α,α -dichlorocyclopentanone **4** (IR: 1767 cm⁻¹) as an unstable viscous brown oil, which was used immediately.

The crude α,α -dichlorocyclopentanone was dissolved in THF (65 mL), and added rapidly to a freshly prepared solution of Me₂CuLi [from CuI (12.32 g, 64.7 mmol) and a 1.4 M solution of MeLi in ether (92 mL, 129 mmol) at -15 °C] at -50 °C. The solution was stirred for 2 h at -40 °C, and then 20 mL of HMPA, followed by 20 mL of MeI, was added and the solution was allowed to warm to room temperature overnight. To the solution was then added sat. NH₄Cl (90 mL) and 22% NH₄Cl (10 mL) and stirring was continued until all solids dissolved. The blue aqueous solution was extracted twice with pentane : ether (2 : 3) and the combined organics layers were successively washed with 2% Na₂S₂O₃, sat. NaH₂PO₄,

1 N HCl, water, and brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. Evaporation of solvents under reduced pressure left the crude product, which was chromatographed (flash silica gel, pentane-ethyl acetate, 10%) to yield 1.62 g (23% from **2b**) of **5c**, as a light yellow solid.

Rf (20% AcOEt/Pentane): 0.38

mp: 47-48 °C

IR (film): 1688 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz): δ 1.24 (d, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.82 (pseudo s, 3 H), 2.13 (dd, *J* = 19.9, 6.2 Hz, 1 H), 2.25 – 2.40 (X part of ABX, m, 1 H), 2.62 – 2.74 (m, 2 H), 5.89 (A part of ABX, *J*_{AX} = 3.0 Hz, *J*_{AB} = 11.5 Hz, 1 H), 6.01 (B part of ABX, *J*_{BX} = 2.6 Hz, *J*_{BA} = 11.5 Hz, 1 H), 6.24 (dd, *J* = 11.6, 7.1, 1 H), 6.69 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H)

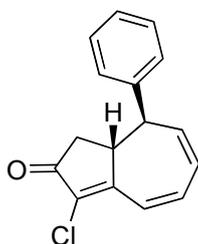
¹³C NMR (75.5 MHz): δ 8.2, 21.3, 37.2, 41.2, 44.1, 125.2, 125.6, 132.2, 136.8, 143.3, 165.1, 206.9

MS (DCI) *m/z*: 175 ([M+H]⁺, 100%)

4-methyl-10-phenyl trienone **5c**

4-Chloro-10-phenyl-1,10-dihydro-1*H*-azulen-3-one (**5d**)

3-Chloro-8-phenyl-8,8a-dihydro-1*H*-azulen-2-one (**5d**)



Following the procedure described for **3** and then **5b**, from 7-phenylcyclohepta-1,3,5-triene (**2d**) (6.73 g, 40.0 mmol), 2.16 g (21%) of **5d** was obtained as a light yellow oil after purification on silica gel chromatography with AcOEt/pentane (12%).

Rf (20% AcOEt/Pentane): 0.49

IR (film): 1708, 1571, 1554 cm⁻¹

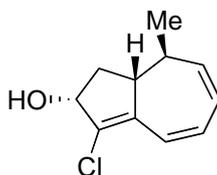
¹H NMR (300 MHz): δ 1.95 (dd, *J* = 18.7, 3.8 Hz, 1 H), 2.31 (dd, *J* = 18.7, 6.2 Hz, 1 H), 3.33 (ddd, *J* = 11.5, 6.2, 3.8 Hz, 1 H), 3.51 (m, 1 H), 6.13 (ddd, *J* = 11.6, 6.7, 2.0 Hz, 1 H), 6.18 – 6.25 (m, 1H), 6.47 (dd, *J* = 11.7, 7.0 Hz, 1 H), 6.91 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H), 7.14 – 7.20 (m, 2 H), 7.26 – 7.40 (m, 3 H)

^{13}C NMR (75.5 MHz): δ 40.5, 43.2, 49.7, 124.4, 125.7, 127.4, 128.1, 129.3, 130.8, 135.1, 142.9, 143.5, 163.6, 198.2

MS (DCI) m/z : 257 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%)

4-Chloro-10-methyl-1,2,3,10-tetrahydro-azulen-3-ol (6b)

3-Chloro-8-methyl-1,2,8,8a-tetrahydro-azulen-2-ol (6b)



The procedure described for **6b** is representative.

To a stirred solution of trienone **5b** (200 mg, 1.03 mmol) in 2.8 mL of MeOH/CeCl₃ (1.13 mmol, 0.4 M) at 0 °C was added NaBH₄ (43 mg, 1.13 mmol). The mixture was stirred for 1 h at this temperature before sat. NaH₂PO₄ was added. The aqueous layer was extracted twice with AcOEt:pentane (1:1) and the combined organic layers were washed with water and brine, and dried over anhydrous Na₂SO₄. The crude reaction product was purified by dry silica gel column chromatography with ether:pentane (40:60) to afford 198 mg (98%) of alcohols **6b** as a white solid.

Rf (60% Ether/Pentane): 0.47

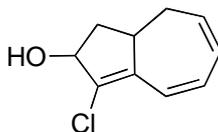
mp: 67-68 °C

IR (film): 3360, 3016, 1700 cm⁻¹

^1H NMR (300 MHz): δ 1.17 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.38-1.48 (m, 1 H), 2.16-2.24 (m, 2 H), 2.33 (pseudo q, $J \cong 7.3$ Hz, 1 H), 2.68-2.77 (m, 1 H), 4.57 (pseudo t, $J \cong 7.2$ Hz, 1 H), 5.66 (dd, $J = 11.4, 3.3$ Hz, 1 H), 5.85-5.94 (m, 1 H), 6.01 (dd, $J = 11.5, 6.9$ Hz, 1 H), 6.51 ppm (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H)

^{13}C NMR (75.5 MHz): δ 19.2, 38.9, 40.3, 46.6, 74.6, 123.7, 125.3, 127.7, 133.6, 139.6, 141.5

MS (DCI) m/z : 179 ($[\text{M}+\text{H}^+-18]$, 100%)

4-Chloro-1,2,3,10-tetrahydro-azulen-3-ol (6a)**3-Chloro-1,2,8,8a-tetrahydro-azulen-2-ol (6a)**

Following the procedure described for **6b**, from triénone **5a** (361 mg, 2.0 mmol), 351 mg (96%) of alcohol **6a** was obtained as a white solid after purification by silica gel chromatography with ether/pentane (40/60).

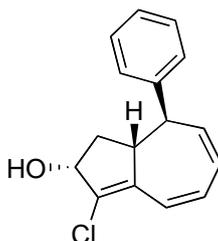
Rf (60% Ether/Pentane): 0.52

mp: 91 °C

IR (film): 3400 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz): δ 1.38 (m, 1 H), 2.12 (pseudo dd, $J = 15.3, 11.5$ Hz, 1 H), 2.46 – 2.60 (m, 2 H), 2.75 – 2.85 (m, 1 H), 4.62 (pseudo t, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 5.92 – 6.08 (m, 3 H), 6.48 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H)

^{13}C NMR (75.5 MHz): δ 35.9, 40.6, 40.8, 75.3, 123.1, 126.9, 128.3, 132.4, 133.8, 140.5

4-Chloro-10-phenyl-1,2,3,10-tetrahydro-azulen-3-ol (6c)**3-Chloro-8-phenyl-1,2,8,8a-tetrahydro-azulen-2-ol (6c)**

Following the procedure described for **6b**, from triénone **5d** (76 mg, 0.30 mmol), 70 mg (93%) of alcohol **6c** was obtained as a white solid after purification by silica gel chromatography with ether/pentane (40/60).

Rf (20% AcOEt/Pentane): 0.48

mp: 93-94 °C

IR (film): 3368, 3024, 1456, 1329, 1130, 887, 759 cm^{-1}

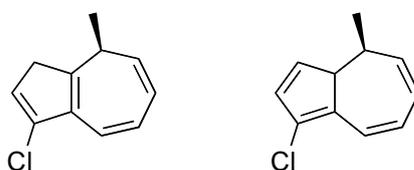
¹H NMR (300 MHz): δ 1.16 – 1.25 (m, 1 H), 2.05 – 2.16 (m, 2 H), 2.81 (pseudo q, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 2.25 (pseudo d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 4.47 (br t, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 5.90 – 6.05 (m, 2 H), 6.11 (dd, $J = 11.5, 6.2$ Hz, 1 H), 6.61 (d, $J = 11.5$, 1 H), 7.14 – 7.20 (m, 2 H), 7.26 – 7.40 (m, 3 H)

¹³C NMR (75.5 MHz): δ 40.6, 46.7, 51.8, 74.5, 123.8, 125.6, 126.8, 127.6, 128.3, 128.8, 134.3, 139.4, 140.2, 143.9

MS (DCI) m/z : 241 ([M-Me], 100%), 257 ([M+H]⁺, 10%)

4-Chloro-10-methyl-2,10-dihydro-azulene (7b)

3-Chloro-8-methyl-1,8-dihydro-azulene (7b)

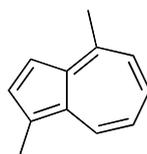


The procedure described for **7b** is representative.

To a stirred solution of alcohol **6b** (300 mg, 1.53 mmol) in 10 mL of dry THF at 0 °C was added a solution of the Burgess salt (525 mg, 2.14 mmol, 97%) in 8 mL of dry THF. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred at this temperature for 3 h. The crude product was filtered through celite with ether:pentane (10:90) and the filtrate was washed with NaHCO₃, water, and brine, and dried over anhydrous Na₂SO₄. The crude tetraene **7b** (235 mg) was used for the next step without further purification.

R_f (20% AcOEt/Pentane): 0.69

1,4-Dimethyl-azulene (8)



Stille coupling :

To a mixture of 4.6 mg (5%) of Pd(P(*t*Bu)₃)₂, 4.1 mg (2.5%) of Pd₂(dba)₃, and 59 mg (0.37 mmol) of CsF in 0.2 mL of degassed anhydrous dioxane, in a sealed tube, was added a degassed solution of 30 mg (0.17 mmol) of chloroazulene **9b** and 0.05 mL (0.34 mmol) of

Me₄Sn in 0.3 mL of anhydrous dioxane. The reaction mixture was stirred at 100 °C for 24 h and then diluted with pentane and filtered over celite. The filtrate was washed with water and brine, and dried over anhydrous Na₂SO₄. Purification by dry silica gel column chromatography with pentane afford 17 mg (64%) of natural azulene **8** (and 5-7%(by nmr) of the corresponding hydrogenated azulene **10**).

Suzuki-Miyaura coupling :

The procedure described for **8** is representative.

A mixture of 16 mg (0.26 mmol) of methylboronic acid, 108 mg (0.51 mmol) of K₃PO₄, 0.38 mg (1%) of Pd(OAc)₂, 1.4 mg (2%) of dpdb and 30 mg (0.17 mmol) of azulene **9b** were dissolved, in a sealed tube, in 0.3 mL of anhydrous THF. The reaction mixture was degassed by the freeze-pump-thaw method (3 cycles) and stirred at 100 °C for 24h, and then diluted with pentane and filtered over celite. The organic layer was washed with water, brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. Purification by dry silica gel column chromatography with pentane afford 26 mg (98%) of natural azulene **8**.

Rf (20% AcOEt/Pentane): 0.63

IR (film): 3097, 3063, 3022, 2957, 2920, 2858, 1589, 1557, 1513, 1455, 1422, 1382, 1362, 1025, 775, 743 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz): δ 2.67 (s, 3 H), 2.87 (s, 3 H), 7.04 (dd, *J* = 10.0, 9.6 Hz, 1 H), 7.09 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 7.35 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 7.47 (dd, *J* = 10.0, 9.6 Hz, 1 H), 7.66 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 8.25 ppm (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H)

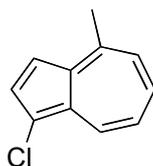
¹³C NMR (75.5 MHz): δ 12.9, 24.3, 114.0, 120.1, 125.5, 126.3, 133.6, 136.1, 136.1, 136.5, 137.6, 145.9

MS (DCI) *m/z*: 157 ([M+H]⁺, 100%)

Anal. Calcd for C₁₂H₁₂: C, 92.26; H, 7.75. Found: C, 92.62; H, 7.66.

HRMS *m/z* calcd for (C₁₂H₁₂+H)⁺: 157.1017. Found: 157.1014.

1-Chloro-4-methyl-azulene (9b)



The procedure described for **9b** is representative.

A solution of 235 mg (ca. 1.31 mmol) of crude tetraene **7b** in 8 mL of dry toluene was added to a stirred mixture of *p*-chloranil (485 mg, 1.97 mmol) in 12 mL of dry toluene at -78 °C. The stirred solution was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The crude reaction product was filtered through celite and the filtrate was washed with water (thrice) and brine, and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Purification by dry silica gel column chromatography with pentane afford 177 mg (65% from alcohol **6b**) of chloroazulene **9b** as a blue solid.

The procedure described for **9b** is representative for direct aromatization.

To a stirred solution of triflate **36** (ca. 1.03 mmol) was added 0.225 mL (2.06 mmol) of lutidine in 20 mL dichloromethane at 0 °C. The resulting solution was stirred at this temperature overnight. The reaction mixture was diluted with pentane, which was washed with NaH_2PO_4 , water, and brine, and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Purification by dry silica gel column chromatography with pentane give 146 mg (81%) of chloroazulene **9b**.

Rf (20% AcOEt/Pentane): 0.61

mp: 36 °C

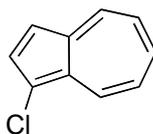
IR (film): 3085, 3021, 2957, 2923, 2853, 1591, 1560, 1487, 1419, 1389, 1358, 906, 772, 743 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz): δ 2.86 (s, 3 H), 7.13 (d, $J = 10.3$ Hz, 1 H), 7.14 (pseudo t (dd), $J = 9.5$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J = 4.2$ Hz, 1 H), 7.53 (pseudo t (dd), $J = 10.3$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 4.2$, 1 H), 8.40 ppm (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H)

^{13}C NMR (75.5 MHz): δ 24.1, 113.4, 117.1, 122.0, 127.2, 133.3, 133.5, 134.8, 136.7, 137.8, 148.0

Anal. calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}$: C, 74.79; H, 5.14; Cl, 20.07. Found: C, 74.84; H, 5.18; Cl, 19.98.

HRMS m/z calcd for $[\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}+\text{H}]^+$: 177.0471. Found: 177.0484.

1-Chloro-azulene (9a)

Following the procedure described for **7b** and then **9b**, from alcohol **6a** (67 mg, 0.37 mmol), 28 mg (47%) of chloroazulene **9a** was obtained as a blue oil after purification by silica gel chromatography with pentane.

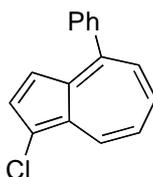
Following the procedure by direct aromatization described for **9b**, from trienone **5a** (320 mg, 1.77 mmol), 119 mg (42%) of chloroazulene **9a** was obtained as a blue oil after purification by silica gel chromatography with pentane.

Rf (20% AcOEt/Pentane): 0.60

IR (film): 1577, 1483, 1453, 1392, 1299, 1280, 927, 867, 764, 731 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz): δ 7.15 (pseudo t (dd), $J = 9.8$ Hz, 1 H), 7.20 (pseudo t (dd), $J = 9.8$ Hz, 1 H), 7.29 (d, $J = 4.2$ Hz, 1 H), 7.62 (pseudo t (dd), $J = 9.8$ Hz, 1 H), 7.75 (d, $J = 4.2$ Hz, 1 H), 8.24 (d, $J = 9.8$ Hz, 1 H), 8.38 (d, $J = 9.8$ Hz, 1 H)

^{13}C NMR (75.5 MHz): δ 115.9, 116.6, 123.0, 123.5, 133.5, 134.6, 135.1, 137.7, 138.9, 139.4

1-Chloro-4-phenyl-azulene (9c)

Following the procedure described for **7b** and then **9b**, from alcohol **6c** (48 mg, 0.19 mmol), 23 mg (51%) of chloroazulene **9c** was obtained as a blue oil after purification by silica gel chromatography with pentane.

Rf (20% AcOEt/Pentane): 0.64

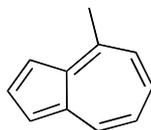
IR (film): 3054, 3024, 1590, 1551, 1484, 1421, 1389, 1354, 1002, 931, 900, 747, 700 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz): δ 7.01 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 7.16 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H), 7.19 (pseudo t, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 7.45 – 7.55 (m, 5 H), 7.62 (pseudo t, $J = 10.5$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 8.47 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H)

^{13}C NMR (75.5 MHz): δ 116.5, 117.7, 122.0, 126.9, 128.4, 129.3, 134.3, 134.4, 135.1, 136.7, 137.9, 142.9, 151.5

MS (DCI) m/z : 239 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%)

4-Methyl-azulene (10)



Following the procedure described for **21c**, from chloroazulene **9b** (21 mg, 0.12 mmol), 9 mg (53%, 91% brsm) of azulene **10** was obtained as a blue oil after purification by silica gel chromatography with pentane, and 8 mg of starting azulene.

Rf (20% AcOEt/Pentane): 0.67

IR (film): 3077, 3027, 2978, 2924, 1589, 1561, 1485, 1431, 1357, 1260, 1218, 1010, 966, 761 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz): δ 2.92 (s, 3 H), 7.12 (pseudo t (dd), $J = 10.2, 9.5$ Hz, 1 H), 7.17 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 7.40 (dd, $J = 3.8, 1.5$ Hz, 1 H), 7.42 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.52 (pseudo t (dd), $J = 10.4$ Hz, 1 H), 7.83 (t, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 8.34 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H)

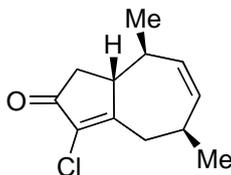
^{13}C NMR (75.5 MHz): δ 24.6, 115.9, 118.9, 121.9, 126.5, 135.4, 136.4, 137.0, 137.8, 140.3, 146.9

MS (DCI) m/z : 143 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%)

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}$: 142.0782. Found: 142.0788.

4-Chloro-7,10-dimethyl-1,6,7,10-tetrahydro-1H-azulen-3-one (11a)

3-Chloro-5,8-dimethyl-4,5,8,8a-tetrahydro-1H-azulen-2-one (11a)



To a suspension of $\text{CuOTf}\cdot\text{C}_6\text{H}_6$ (15 mg, 5%) and chlorotrienone **5b** (100 mg, 0.51 mmol) in 8 mL of anhydrous THF was added at 0 °C a 2.0 M solution of dimethylzinc in THF (0.52 mL, 1.03 mmol). After five minutes, was added HMPA (0.1 mL, 0.514 mmol) and then

TMSCl (0.13 mL, 1.03 mmol). The reaction mixture was stirred at this temperature overnight. The dark-violet mixture was quenched with 10% HCl, and the aqueous layer was extracted with a mixture of pentane:AcOEt (10:3). The organic layer was then washed with sat. NH₄Cl, water, and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under vacuum. Purification of the crude product by dry silica gel chromatography with 7% AcOEt:pentane yielded 99 mg (91%) of enone **11a** as a colorless oil.

Rf (20% AcOEt/Pentane): 0.47

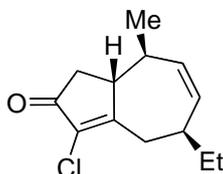
IR (film): 2963, 2927, 2873, 1716, 1603, 1201, 973, 730 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz): δ 1.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 2.04 – 2.26 (m, 2 H), 2.27 (dd, A part of ABX, $J_{AB} = 18.7$, $J_{AX} = 2.6$ Hz, 1 H), 2.34 – 2.47 (m, 1 H), 2.51 – 2.60 (m, X part of ABX, 1 H), 2.65 (dd, B part of ABX, $J_{AB} = 18.6$, $J_{BX} = 6.2$ Hz, 1 H), 3.02 (dd, $J = 13.8$, 2.0 Hz, 1 H), 5.48 (ddd, $J = 11.3$, 4.1, 2.3 Hz, 1 H), 5.68 (ddd, $J = 11.3$, 5.4, 2.6 Hz, 1 H)

¹³C NMR (75.5 MHz): δ 21.3, 22.6, 30.8, 37.0, 39.3, 46.1, 131.4, 136.2, 138.7, 174.9, 199.4

4-Chloro-7-ethyl-10-methyl-1,6,7,10-tetrahydro-1H-azulen-3-one (**11b**)

3-Chloro-5-ethyl-8-methyl-4,5,8,8a-tetrahydro-1H-azulen-2-one (**11b**)



To a suspension of CuOTf•C₆H₆ (70 mg, 5%) and chlorotrienone **5b** (500 mg, 2.57 mmol) in 40 mL of anhydrous THF was added at –50 °C a 1.0 M solution of diethylzinc in THF (5.2 mL, 3.14 mmol). After five minutes, were added HMPA (0.5 mL, 2.57 mmol) and then TMSCl (0.65 mL, 3.14 mmol). The reaction mixture was stirred at this temperature overnight. The dark-violet mixture was quenched with 10% HCl, and the aqueous layer was extracted with a mixture of pentane:AcOEt (10:3). The organic layer was then washed with sat. NH₄Cl, water, and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under vacuum. Purification of the crude product by dry silica gel chromatography with 8% AcOEt:pentane yielded 567 mg (98%) of enone **11b** as a colorless oil.

Rf (20% AcOEt/Pentane): 0.48

IR (film): 3013, 2961, 2926, 2875, 1715, 1604 1462, 1201, 970, 729 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz): δ 0.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.45 – 1.69 (m, 2 H), 2.02 – 2.27 (m, 3 H), 2.28 (dd, A part of ABX, $J_{AB} = 18.2$, $J_{AX} = 2.0$ Hz, 1 H), 2.48 – 2.60 (m, X part of ABX, 1 H), 2.65 (dd, B part of ABX, $J_{AB} = 18.2$, $J_{BX} = 6.4$ Hz, 1 H), 3.06 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 5.52 (ddd, $J = 11.3$, 4.1, 2.0 Hz, 1 H), 5.74 (ddd, $J = 11.3$, 4.9, 2.3 Hz, 1 H)

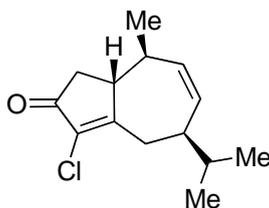
^{13}C NMR (75.5 MHz): δ 11.7, 21.3, 29.3, 35.8, 36.8, 37.6, 39.2, 46.2, 131.3, 136.5, 137.5, 175.3, 199.6

MS (DCI) m/z : 242 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 100%)

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClO}$: C, 69.48; H, 7.62. Found: C, 69.16; H, 7.55.

4-Chloro-7-isopropyl-10-methyl-1,6,7,10-tetrahydro-1H-azulen-3-one (11c)

3-Chloro-5-isopropyl-8-methyl-4,5,8,8a-tetrahydro-1H-azulen-2-one (11c)



To a suspension of $\text{CuOTf}\cdot\text{C}_6\text{H}_6$ (15 mg, 5%) and chlorotrienone **5b** (100 mg, 0.51 mmol) in 8 mL of anhydrous THF was added at -90 °C a 1.0 M solution of diisopropylzinc in THF (1.0 mL, 1.03 mmol). After five minutes, were added HMPA (0.1 mL, 0.51 mmol) and then TMSCl (0.13 mL, 1.03 mmol) [R_f intermediate (20% AcOEt/Pentane): 0.75]. The reaction mixture was stirred at this temperature (-90 °C) overnight. The dark-violet mixture was quenched with 10% HCl and the aqueous layer was extracted with a mixture of pentane:AcOEt (10:3). The organic layer was then washed with sat. NH_4Cl , water, and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated under vacuum. Purification of the crude product by dry silica gel column chromatography with 7% AcOEt:pentane yielded 87 mg (71%) of enone **11c** as a colorless oil.

R_f (20% AcOEt/Pentane): 0.49

IR (film): 2960, 2930, 2874, 1721, 1608, 1464, 970 cm^{-1}

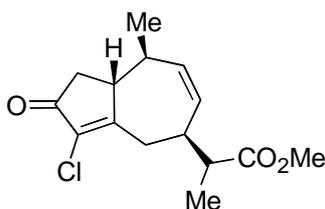
^1H NMR (300 MHz): δ 0.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.73 – 1.83 (m, 1 H), 2.02 – 2.09 (m, 2 H), 2.16 – 2.24 (m, 1 H), 2.27 (dd, A part of ABX, $J_{AB} = 18.4$, $J_{AX} = 2.0$ Hz, 1 H), 2.46 – 2.59 (m, X part of ABX, 1 H), 2.65 (dd, B part of

ABX, $J_{AB} = 18.4$, $J_{BX} = 6.4$ Hz, 1 H), 3.06 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H), 5.54 (ddd, $J = 11.3$, 4.1, 1.8 Hz, 1 H), 5.85 (ddd, $J = 11.3$, 4.6, 2.3 Hz, 1 H)

^{13}C NMR (75.5 MHz): δ 19.1, 19.8, 21.4, 32.5, 33.4, 37.0, 39.3, 42.1, 46.3, 131.2, 135.7, 136.4, 175.8, 199.4

3-(4-Chloro-10-methyl-3-oxo-1,2,3,6,7,10-hexahydro-azulen-7-yl)-propionic acid methyl ester (11d)

2-(3-Chloro-8-methyl-2-oxo-1,2,4,5,8,8a-hexahydro-azulen-5-yl)-propionic acid methyl ester (11d)



To a stirred solution of chlorotrienone **5b** (133 mg, 0.68 mmol) and LiClO_4 (7 mg, 5%) in anhydrous dichloromethane (6 mL) was added ketene acetal **38** (414 mg, 2.05 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at this temperature for 4 h. Then, the reaction was hydrolysed with 10% HCl and the aqueous layer was extracted with AcOEt/pentane (3/10). The combined organic layers were washed with water, and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. Purification of the crude product by silica gel with a mixture of 8% AcOEt/pentane afforded 153 mg (79%) of **11d** as a white solid.

Rf (20% AcOEt/Pentane): 0.37

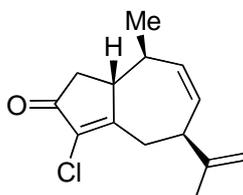
mp: 77-78 °C

IR (film) : 1720, 1610, 1199 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz): δ (selected resonances) 1.18 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, minor isomer), 1.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, major isomer)

^{13}C NMR (75.5 MHz): δ (major isomer) 14.1, 21.3, 33.2, 36.9, 38.7, 39.2, 43.8, 46.0, 52.0, 131.7, 134.2, 137.3, 174.3, 175.4, 199.3; (minor isomer) 14.3, 21.2, 34.2, 36.6, 38.7, 39.1, 44.3, 45.9, 52.1, 131.8, 133.7, 137.5, 173.9, 175.5, 199.2

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Cl}^+$: 283.1101. Found: 283.1097.

4-Chloro-7-isopropenyl-10-methyl-1,6,7,10-tetrahydro-1H-azulen-3-one (11e)**3-Chloro-5-isopropenyl-8-methyl-4,5,8,8a-tetrahydro-1H-azulen-2-one (11e)**

To a suspension of CuBr•DMS (79 mg, 0.38 mmol) in 17 mL of anhydrous THF at –80°C was added a 0.5 M solution of *iso*-propenylmagnesium bromide in THF (15.0 mL, 7.50 mmol). To the resulting orange solution was added dropwise over 20 min, at the same temperature, a solution of **5b** (688 mg, 3.53 mmol) and TMSCl (0.92 mL, 7.25 mmol) in 8 mL of THF. The mixture was stirred for an additional 10 min and then hydrolyzed with 10% HCl. The aqueous layer was extracted three times with a mixture of ether-pentane (3:2) and the combined organic layers were washed with 10% HCl, sat. NH₄Cl, water, and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under vacuum to afford the crude product. Purification of this material by silica gel chromatography with 8% AcOEt:pentane afforded 50 mg (6%) of alcohol and 395 mg (45%) of enone **11e** as a light yellow solid.

Rf (20% AcOEt/Pentane): 0.51

mp: 73°C

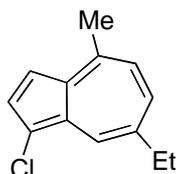
IR (film): 1716, 1608 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz): δ 1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.80 (pseudo s, 3 H), 2.16 – 2.40 (m, 2 H), 2.56 – 2.84 (m, 3 H), 2.90 – 3.06 (m, 1 H), 3.06 (pseudo dd, *J* = 14.5, 1.8 Hz, 1 H), 4.85 (pseudo s, 2 H), 5.57 (ddd, *J* = 11.7, 3.4, 1.7 Hz, 1 H), 5.82 (ddd, *J* = 11.3, 5.5, 2.4 Hz, 1 H)

¹³C NMR (75.5 MHz): δ 20.9, 21.3, 34.5, 37.2, 39.4, 43.0, 45.7, 111.5, 131.2, 134.0, 136.6, 147.0, 174.8, 199.2

MS (DCI) *m/z*: 254 ([M+NH₄]⁺, 100%)

Anal. Calcd for C₁₄H₁₇OCl: C, 71.03; H, 7.24. Found: C, 70.81; H, 7.09.

1-Chloro-7-ethyl-4-methyl-azulene (13b)

Following the procedure described for **7b** and then **9b**, from alcohol **18b** (93 mg, 0.41 mmol), 50 mg (59%) of chloroazulene **13b** was obtained as a blue oil after purification by silica gel chromatography with pentane.

Following the procedure by direct aromatization described for **9b**, from trienone **14b** (90 mg, 0.40 mmol), 56 mg (67%) of chloroazulene **13b** was obtained as a blue oil after purification by silica gel chromatography with pentane.

Rf (20% AcOEt/Pentane): 0.69

IR (film): 2960, 2927, 2867, 1562, 1556, 1486, 1450, 1377, 1359, 767 cm^{-1}

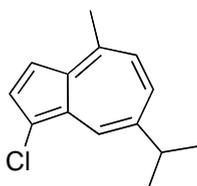
^1H NMR (300 MHz): δ 1.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H), 2.82 (s, 3 H), 2.86 (q, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 7.08 (d, $J = 10.7$ Hz, 1 H), 7.21 (d, $J = 4.2$ Hz, 1 H), 7.47 (dd, $J = 10.7, 1.8$, 1 H), 7.65 (d, $J = 4.2$ Hz, 1 H), 8.33 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H)

^{13}C NMR (75.5 MHz): δ 17.3, 23.9, 33.7, 112.1, 115.8, 126.7, 133.0, 133.4, 135.4, 136.5, 137.8, 138.4, 146.2

MS (DCI) m/z : 205 ($[\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{Cl} + \text{H}]^+$, 100%)

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{Cl}$: C, 76.28; H, 6.40; Cl, 17.32. Found: C, 76.19; H, 6.48; Cl, 17.33.

HRMS m/z calcd for $(\text{M} + \text{H}^+)$: 205.0784. Found: 205.0780.

1-Chloro-7-isopropyl-4-methyl-azulene (13c)

Following the procedure described for **7b** and then **9b**, from alcohol **18c** (40 mg, 0.17 mmol), 21 mg (58%) of chloroazulene **13c** was obtained as a blue oil after purification by silica gel chromatography with pentane.

Following the procedure by direct aromatization described for **9b**, from trienone **14c** (150 mg, 0.63 mmol), 100 mg (73%) of chloroazulene **13c** was obtained as a blue oil after purification by silica gel chromatography with pentane.

Rf (20% AcOEt/Pentane): 0.69

IR (film): 2953, 2923, 2866, 1561, 1526, 1487, 1461, 1417, 1387, 1360, 1013, 897, 768, 705 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz): δ 1.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 6 H), 2.83 (s, 3 H), 3.12 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 7.12 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H), 7.22 (d, $J = 4.2$ Hz, 1 H), 7.51 (dd, $J = 10.8, 2.0$ Hz, 1 H), 7.65 (d, $J = 4.2$ Hz, 1 H), 8.38 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H)

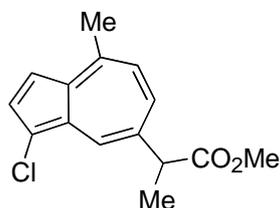
^{13}C NMR (75.5 MHz): δ 23.8, 24.8, 38.3, 112.1, 116.0, 126.8, 133.0, 133.3, 134.1, 136.4, 136.9, 142.1, 146.2

Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{Cl}$: C, 76.88; H, 6.91; Cl, 16.21. Found: C, 77.03; H, 7.15; Cl, 15.82.

HRMS m/z calcd for $(\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{Cl})$: 218.0857. Found: 218.0862.

2-(1-Chloro-4-methyl-azulen-7-yl)-propionic acid methyl ester (**13d**)

2-(3-Chloro-8-methyl-azulen-5-yl)-propionic acid methyl ester (**13d**)



Following the procedure described for **7b** and then **9b**, from alcohol **18d** (102 mg, 0.36 mmol), 52 mg (55%) of chloroazulene **13d** was obtained as a blue solid after purification by silica gel chromatography with ether/pentane (20/80).

Following the procedure by direct aromatization described for **9b**, from trienone **14d** (140 mg, 0.50 mmol), 112 mg (85%) of chloroazulene **13d** was obtained as a blue solid after purification by silica gel chromatography with pentane.

Rf (20% AcOEt/Pentane): 0.55

mp: 47-48 $^{\circ}\text{C}$

IR (film): 2974, 2951, 2925, 2852, 1736, 1558, 1451, 1428, 1201, 1168 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz): δ 1.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 3.89 (q, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 10.9$ Hz, 1 H), 7.27 (d, $J = 4.3$ Hz, 1 H), 7.54 (dd, $J = 10.9, 2.0$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)

^{13}C NMR (75.5 MHz): δ 14.3, 19.5, 23.9, 48.9, 113.3, 126.8, 132.5, 133.7, 133.8, 134.9, 136.5, 137.3, 147.3, 175.0

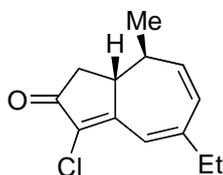
MS (EI) m/z : 248 ($[\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClO}_2 - 15]$, 100%)

Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClO}_2$: C, 68.57; H, 5.75. Found: C, 68.12; H, 5.86.

HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClO}_2$: 263.0839. Found: 263.0831.

4-Chloro-7-ethyl-10-methyl-1,10-dihydro-1H-azulen-3-one (14b)

3-Chloro-5-ethyl-8-methyl-8,8a-dihydro-1H-azulen-2-one (14b)



The procedure described for **14b** is representative.

To a stirred solution of 274 mg (0,72 mmol) of enone **17b** in 14 mL of dichloromethane at 0 °C was added 0.11 mL (1.44 mmol) of pyridine and then 1.10 mL (4.33 mmol, 17%) of H_2O_2 . The reaction mixture was stirred at this temperature for 1 h before being quenched with 10% HCl. The organic layer was washed with water, and brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Purification by dry silica gel chromatography with AcOEt:pentane (10%) afford 128 mg (80%) of trienone **14b**.

Triénone **14b** can also be prepared without purification of the intermediate seleno-compound. The crude intermediate **17b** was dissolved in dichloromethane at 0 °C and then treated with pyridine and H_2O_2 . The above procedure was then followed. From trienone **5b** (200 mg, 1.02 mmol), purification of the crude product gave 162 mg (71% from trienone) of trienone **14b** as a yellow solid.

R_f (20% AcOEt/Pentane): 0.42

mp: 83-84 °C

IR (film): 1709 cm^{-1}

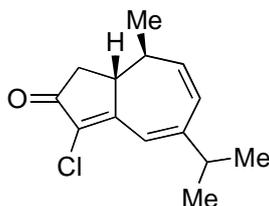
^1H NMR (300 MHz): δ 1.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.17 – 2.26 (m, 1 H), 2.28 – 2.39 (m, 3 H), 2.70 – 2.81 (m, 2 H), 5.95 (br s, AB, 2 H), 6.71 (s, 1 H)

^{13}C NMR (75.5 MHz): δ 13.8, 20.6, 34.2, 36.5, 39.9, 43.5, 120.6, 128.7, 143.4, 151.8, 164.5, 198.3

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClO}$: C, 70.11; H, 5.70. Found: C, 69.85; H, 6.85.

4-Chloro-7-isopropyl-10-methyl-1,10-dihydro-1H-azulen-3-one (14c)

3-Chloro-5-isopropyl-8-methyl-8,8a-dihydro-1H-azulen-2-one (14c)



Following the procedure described for **14b**, from α -chlorotrienone **5b** (450 mg, 2.31 mmol), 336 mg (62%) of trienone **14c** was obtained as a light yellow solid after purification by silica gel chromatography with AcOEt/pentane (10%).

Rf (60% Ether/Pentane): 0.46

Rf (20% AcOEt/Pentane): 0.44

mp: 73-74 °C

IR (film): 2961, 1709, 1636, 1577, 1546 cm^{-1}

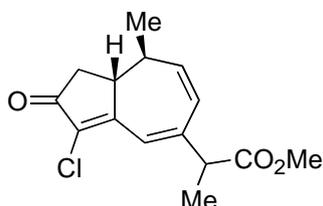
^1H NMR (300 MHz): δ 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.15 – 2.27 (m, 1 H), 2.28 – 2.42 (m, 1 H), 2.57 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 2.68 – 2.82 (m, 2 H), 5.98 (br s, AB, 2 H), 6.72 (s, 1 H)

^{13}C NMR (75.5 MHz): δ 20.5, 21.9, 22.1, 36.4, 38.6, 39.9, 43.6, 119.3, 127.2, 128.9, 143.6, 155.8, 164.7, 198.2

MS (DCI) m/z : 237 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%)

2-(4-Chloro-10-methyl-3-oxo-1,2,3,10-tetrahydro-azulen-7-yl)-propionic acid methyl ester (14d)

2-(3-Chloro-8-methyl-2-oxo-1,2,8,8a-tetrahydro-azulen-5-yl)-propionic acid methyl ester (14d)



Following the procedure described for **14b**, from α -chlorotrienone **5b** (500 mg, 2.57 mmol), 328 mg (46%) of trienone **14d** was obtained as a light yellow solid, and 54 mg of a second product, after purification by silica gel chromatography with AcOEt/pentane (15%).

Rf (20% AcOEt/Pentane): 0.31

mp: 96-97 °C

IR (film): 2980, 1738, 1713 cm^{-1}

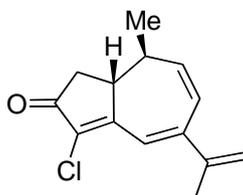
^1H NMR (300 MHz): δ 1.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.38 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H)(dia, 1.43, d), 2.10 – 2.30 (m, 1 H), 2.30 – 2.45 (m, 1 H), 2.74 – 2.83 (m, 2 H), 3.42 (q, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 5.99 (br s, 2 H)(dia, 1.71, s), 6.80 (s, 1 H)

^{13}C NMR (75.5 MHz): δ 16.9, 20.5, 36.4, 39.9, 43.3, 49.6, 52.4, 122.7, 126.2, 130.5, 144.4, 146.9, 163.5, 173.7, 198.1

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClO}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 281.0944. Found: 281.0937.

4-Chloro-7-isopropenyl-10-methyl-1,10-dihydro-1H-azulen-3-one (14e)

3-Chloro-5-isopropenyl-8-methyl-8,8a-dihydro-1H-azulen-2-one (14e)



Rf (20% AcOEt/Pentane):

mp: 92-93 °C

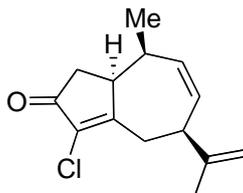
IR (film): 2960, 2924, 2850, 1709, 1567, 1456, 1329, 1261, 977 cm^{-1}

¹H NMR (300 MHz): δ (selected resonances) 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 2.07 (br s, 3 H), 5.24 (s, 1 H), 5.37 (s, 1 H), 5.99 (ddd, $J = 11.8, 3.6, 0.5$ Hz, 1 H), 6.29 (ddd, $J = 11.8, 2.6, 1.3$ Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H)

MS (DCI) m/z : 235 ($[M+H]^+$, 100%)

4-Chloro-7-isopropenyl-10-methyl-1,6,7,10-tetrahydro-1H-azulen-3-one (15)

3-Chloro-5-isopropenyl-8-methyl-4,5,8,8a-tetrahydro-1H-azulen-2-one (15)



To a stirred solution of enone **11e** (30 mg, 0.13 mmol) in ethanol (2 mL, 95%), in a sealed tube, at room temperature was added rhodium(III) chloride (2.6 mg, 0.01 mmol). The mixture was heated at 100 °C for 6 h. The cooled solution was then extracted with ether:pentane (3:1) and the organic layer was washed with water, and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under vacuum. Purification by dry silica gel with 7% AcOEt/pentane afforded 12 mg (40%, 80% brsm) of the diastereomere **15** and 12 mg of starting materials **11e**.

R_f (20% AcOEt/Pentane): 0.48

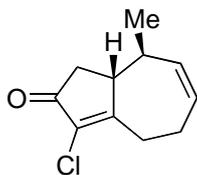
IR (film): 1720, 1614 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz): δ 0.84 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.79 (s, 3 H), 2.20 (d, $J = 18.2$ Hz, 1 H), 2.59 (m, 1 H), 2.65 – 2.70 (m, 2 H), 2.99 (d, $J = 18.4$ Hz, 1 H), 3.31 (d, $J = 12.3$ Hz, 1 H), 3.61 (m, 1H), 4.83 (pseudo d (ss), AB, 2 H), 5.54 (d, $J = 12.8$ Hz, 1 H), 5.70 (ddd, $J = 11.8, 6.1, 2.8, 1$ H)

MS (DCI) m/z : 254 ($[M+NH_4]^+$, 100%)

4-Chloro-10-methyl-1,6,7,10-tetrahydro-1H-azulen-3-one (16)

3-Chloro-8-methyl-4,5,8,8a-tetrahydro-1H-azulen-2-one (16)



To a stirred solution of trienone **5b** (141 mg, 0.72 mmol) in a mixture of anhydrous

THF/DMPU (13 mL, 10/1) at $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added a solution of K-Selectride[®] (1 mL, 1.0 mmol, 1.0 M in THF). The mixture was slowly warmed to $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ and stirred at this temperature until starting material disappeared (TLC analysis), whereupon it was diluted with ether (10 mL) and hydrolysed with water. At room temperature was added NaOH (120 mg) and a 35% solution of H_2O_2 (0.25 mL), and the solution was stirred for an additional hour. The aqueous layer was extracted with ether/pentane (3/2) and the combined organic layers were washed with water (twice), and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. Purification of crude product by dry silica gel with AcOEt/pentane (10%) afforded 95 mg (67%) of enone **16** as a white solid and 8 mg (6%) of alcohol **6b**.

Rf (20% AcOEt/Pentane): 0.43

mp: 83-84 $^{\circ}\text{C}$

IR (film): 1712, 1611 cm^{-1}

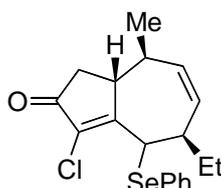
^1H NMR (300 MHz): δ 1.16 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 2.09 – 2.29 (m, 2 H), 2.38 – 2.53 (m, 1 H), 2.63 (ddd, $J = 17.6, 8.1, 2.6$ Hz, 1 H), 2.49 (ABX, $\delta_{\text{A}} = 2.69, \delta_{\text{B}} = 2.27$ ppm, $J_{\text{AB}} = 18.7$ Hz, $J_{\text{AX}} = 6.3$ Hz, $J_{\text{BX}} = 2.0$ Hz, 2 H), 2.84 – 3.07 (m, 2 H), 5.43 – 5.54 (m, 1 H), 5.87 (dddd, $J = 11.4, 7.6, 5.5, 2.4$ Hz, 1 H)

^{13}C NMR (75.5 MHz): δ 21.6, 23.5, 30.7, 39.2, 39.9, 45.5, 129.4, 130.9, 136.7, 176.3, 199.3

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{OCl}^+$: 197.0733. Found: 197.0743.

4-Chloro-7-ethyl-10-methyl-6-phenylselanyl-1,6,7,10-tetrahydro-1H-azulen-3-one (17b)

3-Chloro-5-ethyl-8-methyl-4-phenylselanyl-4,5,8,8a-tetrahydro-1H-azulen-2-one (17b)



The procedure described for **17b** is representative.

To a stirred mixture of 500 mg (2.57 mmol) of trienone **5b** and 70 mg (5%) of $\text{CuOTf}\cdot\text{C}_6\text{H}_6$ in 40 mL of anhydrous THF at $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added dropwise 5.2 mL of Et_2Zn (5.14 mmol, 1 M), 0.5 mL (2.57 mmol) of HMPA and then 0.65 mL (5.14 mmol) of TMSCl . The reaction mixture was stirred at this temperature for 3h [Rf intermediate (20% AcOEt/Pentane): 0.76]. Then at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a solution of 2 g (10.3 mmol) of PhSeCl was added and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature before being quenched

with sat. NH_4Cl . The aqueous layer was extracted twice with pentane/AcOEt/Ether (10/3/3) and the organic layer was washed with water, and brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Purification by dry silica gel chromatography with AcOEt:pentane (7%) afforded 530 mg (56%) of enone **17b**.

Rf (20% AcOEt/Pentane): 0.52

IR (film): 3063, 3015, 2961, 1716, 1593, 1460 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz): δ 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.15 (d, $J = 6.8$, 3 H), 1.30 – 1.45 (m, 1 H), 1.50 – 1.65 (m, 1 H), 2.31 (dd, $J = 17.8$, 4.0 Hz, 1H), 2.71 (dd, $J = 17.8$, 5.5 Hz, 1 H), 2.79 – 2.89 (m, 1 H), 2.94 (br s, 2 H), 4.69 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 5.56 (d, $J = 12.0$, 1 H), 5.61 – 5.66 (m, 1 H), 7.20 – 7.37 (m, 4 H), 7.61 – 7.66 (m, 2 H)

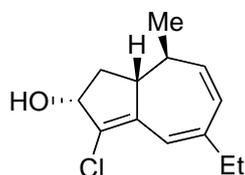
^{13}C NMR (75.5 MHz): δ 12.5, 21.5, 29.8, 37.4, 40.8, 45.8, 47.1, 47.8, 129.1, 129.3, 130.3, 135.7, 136.8, 137.0, 172.0, 198.6

MS (DCI) m/z : 381 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 50%), 242 (100%)

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClOSe}$: C, 60.09; H, 5.57. Found: C, 60.34; H, 5.77.

4-Chloro-7-ethyl-10-methyl-1,2,3,10-tetrahydro-azulen-3-ol (**18b**)

3-Chloro-5-ethyl-8-methyl-1,2,8,8a-tetrahydro-azulen-2-ol (**18b**)



Following the procedure described for **6b**, from triénone **14b** (100 mg, 0.51 mmol), 97 mg (97%) of alcohol **18b** was obtained as a white solid after purification by silica gel chromatography with ether/pentane (40/60).

Rf (20% AcOEt/Pentane): 0.38

mp: 70-71 $^{\circ}\text{C}$

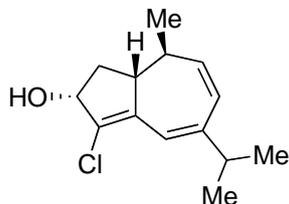
IR (film): 3340 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz): δ 1.09 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.15 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.34 – 1.44 (m, 1 H), 2.12 – 2.31 (m, 5 H), 2.65 – 2.74 (m, 1 H), 4.56 (br t, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 5.64 (dd, $J = 11.6$, 3.3 Hz, 1 H), 5.81 (br d, $J = 11.6$, 1 H), 6.37 (s, 1 H)

^{13}C NMR (75.5 MHz): δ 14.1, 19.1, 33.4, 38.5, 40.1, 46.7, 74.7, 119.6, 128.4, 131.3, 139.4, 140.8, 142.3

4-Chloro-7-isopropyl-10-methyl-1,2,3,10-tetrahydro-azulen-3-ol (18c)

3-Chloro-5-isopropyl-8-methyl-1,2,8,8a-tetrahydro-azulen-2-ol (18c)



Following the procedure described for **6b**, from triénone **14c** (42 mg, 0.18 mmol), 41 mg (97%) of alcohol **18c** was obtained as a white solid after purification by silica gel chromatography with ether/pentane (40/60).

Rf (60% Ether/Pentane): 0.46

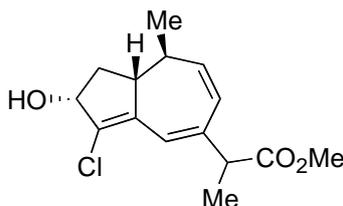
IR (film): 3323, 2959, 2926, 2867 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz): δ 1.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.15 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.37 – 1.44 (m, 1 H), 2.05 – 2.20 (m, 2 H), 2.24 – 2.36 (m, 1 H), 2.38 – 2.50 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 2.64 – 2.75 (m, 1 H), 4.55 (br t, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 5.67 (dd, $J = 11.7, 3.3$ Hz, 1 H), 5.85 (br d, $J = 11.7$ Hz, 1 H), 6.39 (s, 1 H)

^{13}C NMR (75.5 MHz): δ 19.1, 22.1, 22.4, 37.7, 38.4, 40.2, 46.8, 74.7, 118.2, 126.8, 131.6, 139.5, 141.0, 146.3

2-(4-Chloro-3-hydroxy-10-methyl-1,2,3,10-tetrahydro-azulen-7-yl)-propionic acid methyl ester (18d)

2-(3-Chloro-2-hydroxy-8-methyl-1,2,8,8a-tetrahydro-azulen-5-yl)-propionic acid methyl ester (18d)



Following the procedure described for **6b**, from triénone **14d** (100 mg, 0.36 mmol), 92 mg (92%) of alcohol **18d** was obtained as a white solid after purification by silica gel

chromatography with ether/pentane (1/1).

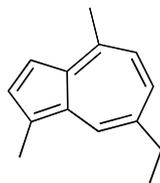
Rf (20% AcOEt/Pentane): 0.30

IR (film): 3446, 1734, 1717 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz): δ 1.15 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.31 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H)(dia, d, 1.37), 2.10 – 2.25 (m, 2 H), 2.25 – 2.40 (m, 1 H), 2.66 – 2.75 (m, 1 H), 3.29 (q, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 3.69 (s, 1 H)(dia, 3.68, s), 4.56 (br t, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 5.64 – 5.73 (m, 1 H), 5.81 – 5.90 (m, 1 H), 6.48 (s, 1 H)(dia, 6.49, s)

^{13}C NMR (75.5 MHz): δ 17.0, 19.0, 38.4, 40.2, 46.5, 48.9, 53.2, 74.6, 122.1, 125.7, 133.8, 138.4, 138.8, 141.9, 174.6

7-Ethyl-1,4-dimethyl-azulene (19b)



Following the procedure described for **8**, from chloroazulene **13b** (48 mg, 0.23 mmol), 38 mg (89%) of azulene **19b** was obtained as a blue oil after purification by silica gel with pentane.

Rf (20% AcOEt/Pentane): 0.71

IR (film): 3098, 3063, 2960, 2926, 2866, 1555, 1561, 1526, 1452, 1422, 1364, 772 cm^{-1}

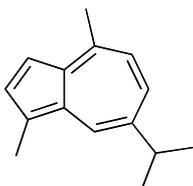
^1H NMR (300 MHz): δ 1.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 2.82 (s, 3 H), 2.83 (q, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 6.98 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H), 7.21 (br s, 1 H), 7.38 (dd, $J = 10.5, 1.9$ Hz, 1 H), 7.61 (br s, 1 H), 8.15 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H)

^{13}C NMR (75.5 MHz): δ 13.0, 17.5, 24.2, 34.0, 112.9, 125.1, 125.2, 134.8, 135.9, 136.3, 136.4, 136.5, 137.5, 144.4

MS (DCI) m/z : 185 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%)

Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}$: C, 91.25; H, 8.75. Found: C, 91.44; H, 8.86.

HRMS m/z calcd for $(\text{C}_{14}\text{H}_{16}+\text{H})^+$: 185.1330. Found: 185.1334.

7-Isopropyl-1,4-dimethyl-azulene (19c)

Following the procedure described for **8**, from chloroazulene **13c** (59 mg, 0.27 mmol), 50 mg (94%) of azulene **19c** was obtained as a blue solid after purification by silica gel chromatography with pentane.

Rf (20% AcOEt/Pentane): 0.71

mp: 31-32 °C

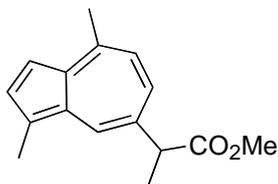
IR (film): 3095, 3064, 2958, 2924, 2854, 1554, 1527, 1462, 1420, 1387, 1367, 772 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz): δ 1.36 (d, $J = 6.9$ Hz, 6 H), 2.66 (s, 3 H), 2.83 (s, 3 H), 3.08 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 7.01 (d, $J = 10.7$ Hz, 1 H), 7.22 (d, $J = 3.7$ Hz, 1 H), 7.42 (dd, $J = 10.7, 1.8$ Hz, 1 H), 7.62 (d, $J = 3.7$ Hz, 1 H), 8.19 ppm (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H)

¹³C NMR (75.5 MHz): δ 13.0, 24.2, 24.9, 38.4, 112.9, 125.2, 125.3, 133.5, 135.0, 136.2, 136.4, 137.4, 140.0, 144.4

MS (DCI) m/z : 199 ([M+H]⁺, 100%)

HRMS m/z calcd for (C₁₅H₁₈⁺H)⁺: 199.1487. Found: 199.1482.

2-(1,4-Dimethyl-azulen-7-yl)-propionic acid methyl ester (19d)**2-(3,8-Dimethyl-azulen-5-yl)-propionic acid methyl ester (19d)**

Following the procedure described for **8**, from chloroazulene **13d** (36 mg, 0.14 mmol), 33 mg (99%) of azulene **19d** was obtained as a blue oil after purification by silica gel with pentane.

Rf (20% AcOEt/Pentane): 0.59

IR (film): 2975, 2949, 1735, 1560, 1433, 1200, 1168 cm^{-1}

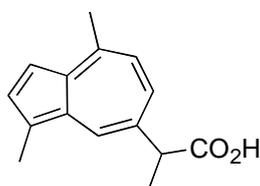
^1H NMR (300 MHz): δ 1.60 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 2.83 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 3.85 (q, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.00 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H), 7.28 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.43 (dd, $J = 10.8$, 1.8 Hz, 1 H), 7.64 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 8.21 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H)

^{13}C NMR (75.5 MHz): δ 13.0, 19.6, 24.2, 49.1, 52.2, 114.1, 125.2, 126.9, 131.8, 133.9, 135.7, 135.9, 136.8, 137.5, 145.4, 175.4

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_2$: C, 79.31; H, 7.49; O, 13.20. Found: C, 79.48; H, 7.65; O, 12.87.

2-(1,4-Dimethyl-azulen-7-yl)-propionic acid (19e)

2-(3,8-Dimethyl-azulen-5-yl)-propionic acid (19e)



To a stirred solution of azulène **19d** (16 mg, 0.07 mmol) in THF (1 mL) at 0 °C was added LiOH.H₂O (2 eq, ca. 3 mg) and just enough water to effect dissolution. The solution was stirred at room temperature for 5 h, whereupon water was added. The blue aqueous layer was washed with ether and, after addition of pentane, was acidified with oxalic acid. The blue organic layer was then washed with water, and brine, and dried over anhydrous Na₂SO₄. After concentration under vacuum 14.2 mg (94%) of chamazulène carboxylic acid **19e** was obtained as a blue solid. When the blue aqueous layer was acidified with HCl 10%, decarboxylation occurred and chamazulène **19b** was obtained.

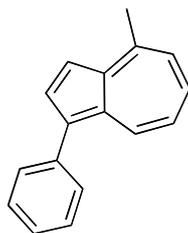
mp: 86-87 °C

IR (film): 3585, 3103, 3065, 2961, 2923, 2853, 1704, 1556, 1454, 1261, 1023, 774 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz): δ 1.61 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 2.83 (s, 3 H), 3.88 (q, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.00 (d, $J = 10.7$ Hz, 1 H), 7.28 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.44 (dd, $J = 10.7$, 1.9 Hz, 1 H), 7.64 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 8.22 ppm (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H)

^{13}C NMR (75.5 MHz): δ 13.0, 19.2, 24.2, 48.8, 114.3, 125.1, 127.1, 130.9, 133.9, 135.7, 135.8, 136.9, 137.6, 145.6

MS (DCI) m/z : 229 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 30%), 185 (chamazulène + H, 100%)

4-Methyl-1-phenyl-azulene (20)

Following the procedure described for **8**, from chloroazulene **9b** (37 mg, 0.21 mmol) and phenylboronic acid, 45 mg (99%) of azulene **20** was obtained as a blue oil after purification by silica gel chromatography with pentane.

IR (film): 3054, 3026, 1598, 1556, 1486, 1414, 1369, 761 cm^{-1}

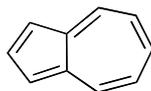
^1H NMR (300 MHz): δ 2.94 (s, 3H), 7.09 (pseudo t (dd), $J = 9.6$ Hz, 1 H), 7.15 (d, $J = 10.1$ Hz, 1 H), 7.34 (tt, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 1 H), 7.45 – 7.51 (m, 3 H), 7.52 (pseudo t (dd), $J = 10.1$ Hz, 1 H), 7.57 – 7.61 (m, 2 H), 7.93 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 8.53 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H)

^{13}C NMR (75.5 MHz): δ 24.8, 115.1, 122.4, 126.4, 126.7, 128.7, 130.1, 132.1, 135.6, 136.0, 137.2, 137.9, 138.9, 147.4

MS (DCI) m/z : 219 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%)

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}$: C, 93.54; H, 6.46. Found: C, 93.33; H, 6.47.

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}$: 218.1095. Found: 218.1101.

Azulene (21a)

Following the procedure described for **21c**, from chloroazulene **9a** (26 mg, 0.16 mmol), 16 mg (78%, 95% brsm) of azulene **21a** was obtained as a blue solid after purification by silica gel chromatography with pentane, and 4.5 mg of starting azulene

Rf (20% AcOEt/Pentane): 0.63

mp: 97-98 $^{\circ}\text{C}$

IR (film) : 2956, 2921, 2863, 1557, 1526, 1461, 1426, 1206, 813, 786 cm^{-1}

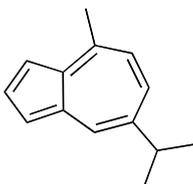
^1H NMR (300 MHz): δ 7.17 (pseudo t, $J = 9.7$ Hz, 2 H), 7.41 (d, $J = 3.8$ Hz, 2 H), 7.60 (pseudo t, $J = 9.7$ Hz, 1 H), 7.92 (pseudo t, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 8.36 (d, $J = 9.7$ Hz, 2 H)

MS (DCI) m/z : 129 ($[M+H]^+$, 100%)

Anal. Calcd for $C_{10}H_8$: C, 93.71; H, 6.30. Found: C, 93.61; H, 6.37.

HRMS m/z calcd for $(C_{10}H_8+H)^+$: 129.0704. Found: 129.0703.

7-Isopropyl-4-methyl-azulene (**21c**)



The procedure described for **21c** is representative.

A mixture of 15 μ L (0.25 mmol) of PMHS, 53 mg (0.25 mmol) of K_3PO_4 , 1.4 mg (5%) of $Pd(OAc)_2$, 5 mg (10%) of dpdb, and 27 mg (0.12 mmol) of azulene **13c** were dissolved in a sealed tube, in 0.9 mL of anhydrous THF. The reaction mixture was degassed and then stirred at 100 °C for 24 h and then diluted with pentane/ether (8/2) and filtered over celite. The organic layer was washed with water, and brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Purification by dry silica gel column chromatography with pentane afford 22 mg (96%) of natural azulene **21c**.

Rf (20% AcOEt/Pentane): 0.72

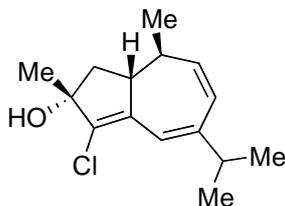
IR (film): 3093, 3064, 2958, 2924, 1556, 1529, 1461, 1422, 1389, 1362, 749 cm^{-1}

1H NMR (300 MHz): δ 1.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H), 2.88 (s, 3 H), 3.07 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 10.6$ Hz, 1 H), 7.29 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.46 (dd, $J = 10.6, 2.0$ Hz, 1 H), 7.80 (pseudo t (dd), $J = 3.8$ Hz, 1 H), 8.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H)

^{13}C NMR (75.5 MHz): δ 24.3, 24.7, 38.2, 114.7, 118.0, 126.0, 135.3, 135.4, 136.6, 137.4, 140.2, 141.8, 145.2

MS (DCI) m/z : 185 ($[M+H]^+$, 100%)

HRMS m/z calcd for $C_{14}H_{16}$: 184.1259. Found: 184.1252.

4-Chloro-7-isopropyl-3,10-dimethyl-1,2,3,10-tetrahydro-azulen-3-ol (22)**3-Chloro-5-isopropyl-2,8-dimethyl-1,2,8,8a-tetrahydro-azulen-2-ol (22)**

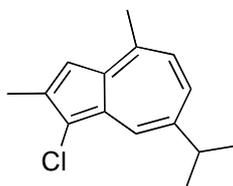
To a stirred solution of trienone **14c** (44 mg, 0.19 mmol) in anhydrous diethyl ether (2.5 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added methyl magnesiumbromide (0.4 mL, 0.6 mmol, 1.4 M). The reaction mixture was warmed to $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ and then diluted with water. The aqueous layer was extracted twice with AcOEt:pentane (1:1) and the combined organic layers were washed with water and brine, and dried over anhydrous Na_2SO_4 . The crude reaction product was purified by dry silica gel column chromatography with ether:pentane (40:60) to afford 45 mg (96%) of alcohols **22** as a white solid.

Rf (20% AcOEt/Pentane): 0.37

IR (film): 3362, 2960, 2927, 2866 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz): δ 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.13 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.66 (pseudo dd, $J = 11.2, 8.7$ Hz, 1 H), 2.08 – 2.25 (m, 1 H), 2.26 – 2.50 (m, 3 H), 5.66 (dd, $J = 11.7, 3.3$ Hz, 1 H), 5.84 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H), 6.35 (s, 1 H)

^{13}C NMR (75.5 MHz): δ 19.0, 22.1, 22.3, 24.6, 37.7, 38.1, 46.8, 47.2, 79.0, 118.4, 126.8, 134.9, 137.5, 140.8, 146.1

1-Chloro-7-isopropyl-2,4-dimethyl-azulene (23)

Following the procedure described for **7b** and then **9b**, from alcohol **22** (37 mg, 0.15 mmol), 21 mg (63%) of chloroazulene **23** was obtained as a blue solid after purification by silica gel chromatography with pentane.

Rf (20% AcOEt/Pentane): 0.70

mp: 46-47 °C

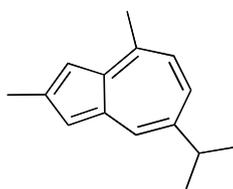
IR (film): 2950, 2923, 2866, 1563, 1531, 1501, 1463, 1431, 1383, 1045, 1026, 810, 775, 709 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz): δ 1.36 (d, $J = 6.9$ Hz, 6 H), 2.59 (s, 3 H), 2.79 (s, 3 H), 3.10 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 7.09 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.42 (dd, $J = 10.8, 1.8$ Hz, 1 H), 8.26 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H)

^{13}C NMR (75.5 MHz): δ 14.8, 23.7, 24.8, 38.4, 112.9, 115.6, 126.9, 132.2, 133.5, 135.0, 135.8, 142.3, 143.6, 144.0

MS (DCI) m/z : 233 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%)

7-Isopropyl-2,4-dimethyl-azulene (24)



Following the procedure described for **21c**, from chloroazulene **23** (35 mg, 0.15 mmol), 17 mg (58%, 95% brsm) of azulene **24** was obtained as a blue oil after purification by silica gel chromatography with pentane, and 14 mg of starting azulene.

R_f (20% AcOEt/Pentane): 0.73

IR (film): 3074, 2958, 2866, 1558, 1534, 1458, 1444, 1369, 788 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz): δ 1.33 (d, $J = 6.9$ Hz, 6 H), 2.64 (s, 3 H), 2.81 (s, 3 H), 3.05 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 7.07 (m, 3 H), 7.35 (dd, $J = 10.8, 1.7$ Hz, 1 H), 8.13 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H)

^{13}C NMR (75.5 MHz): δ 16.8, 24.2, 24.7, 38.2, 115.6, 117.9, 126.2, 133.6, 134.2, 137.9, 140.8, 142.0, 142.5, 148.5

MS (DCI) m/z : 199 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%)

Diazoethane (25)

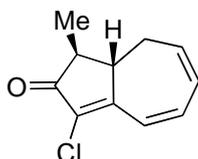
Me-CHN₂

Diazoethane was prepared by a modification of the Arndt and Werner preparation. To a stirred mixture of sodium hydroxide (50%, 10 mL) and diethyl ether (50 mL) at -10 °C was added portionwise *N*-ethyl-*N*-nitrosourea over 1.5 h. Then, the reaction was stirred for an

additional 30 min. The layers were separated and the aqueous layer was stirred with ether (10 mL) for 20 min. The organic layers were combined and dried over KOH (2.5 g). The orange solution of diazoethane in ether was ca. 0.6 M.

4-Chloro-2-methyl-1,10-dihydro-1H-azulen-3-one (26)

3-Chloro-1-methyl-8,8a-dihydro-1H-azulen-2-one (26)



Following the procedure described for **5b**, from cycloheptatriene (4.15 g, 45 mmol) and diazoethane (ca. 0.6 M), 3.86 g (44%) of **26** was obtained as a colorless liquid after purification on silica gel chromatography with AcOEt/pentane (12%).

Rf (20% AcOEt/Pentane): 0.45

mp: 36-37 °C

IR (film): 1707 cm^{-1}

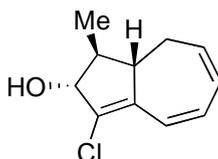
^1H NMR (300 MHz): δ 1.29 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.09 (dq, $J = 7.2, 3.9$ Hz, 1 H), 2.20 – 2.34 (m, 1 H), 2.44 – 2.52 (m, 1 H), 2.69 (ddd, $J = 16.2, 8.5, 2.6$ Hz, 1 H), 6.12 (ddd, $J = 11.4, 7.2, 2.6$ Hz, 1 H), 6.31 (ddd, $J = 11.4, 8.5, 3.5$ Hz, 1 H), 6.42 (dd, $J = 11.7, 7.3$ Hz, 1 H), 6.82 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H)

^{13}C NMR (75.5 MHz): δ 13.5, 32.5, 45.8, 47.2, 123.5, 127.2, 128.9, 135.5, 136.8, 162.9, 200.9

MS (DCI) m/z : 195 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%)

4-Chloro-2-methyl-1,2,3,10-tetrahydro-azulen-3-ol (27)

3-Chloro-1-methyl-1,2,8,8a-tetrahydro-azulen-2-ol (27)



Following the procedure described for **6b**, from triénone **26** (60 mg, 0.31 mmol), 59 mg (98%) of alcohol **27** was obtained as a white solid after purification by silica gel chromatography with ether/pentane (1/1).

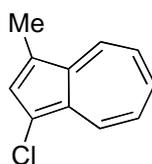
Rf (60% Ether/Pentane): 0.42

mp: 69-70 °C

¹H NMR (300 MHz): δ 1.28 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H)(dia, 1.16, d, $J = 7$ Hz), 1.54 (br s, 1 H), 1.67 (pseudo q, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 1.98 – 2.13 (m, 3 H), 2.50 – 2.59 (m, 1 H), 4.18 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H)(dia, 4.52, d, $J = 6.3$ Hz), 5.95 – 6.08 (m, 3 H), 6.48 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H)

¹³C NMR (75.5 MHz): δ 16.1, 34.2, 48.4, 50.1, 81.9, 123.1, 127.1, 128.1, 131.7, 133.6, 139.7

1-Chloro-3-methyl-azulene (28)



Following the procedure described for **7b** and then **9b**, from alcohol **27** (53 mg, 0.27 mmol), 24 mg (48%) of chloroazulene **28** was obtained as a blue oil after purification by silica gel chromatography with pentane.

Rf (20% AcOEt/Pentane): 0.66

IR (film): 3029, 2920, 2854, 1576, 1507, 1456, 1388, 1343, 1296, 731 cm^{-1}

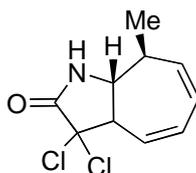
¹H NMR (300 MHz): δ 2.62 (s, 3H), 7.03 (pseudo t (dd), $J = 9.7$ Hz, 1 H), 7.04 (pseudo t (dd), $J = 9.7$ Hz, 1 H), 7.52 (pseudo t (dd), $J = 9.7$ Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 8.13 (d, $J = 9.7$ Hz, 1 H), 8.23 (d, $J = 9.7$ Hz, 1 H)

¹³C NMR (75.5 MHz): δ 12.6, 121.9, 122.0, 124.3, 133.3, 134.1, 134.4, 135.7, 136.2, 138.8

MS (DCI) m/z : 177 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%)

4,4-Dichloro-10-methyl-1,4,5,10-tetrahydro-1H-cyclohepta[b]pyrrol-3-one (29)

3,3-Dichloro-8-methyl-3,3a,8,8a-tetrahydro-1H-cyclohepta[b]pyrrol-2-one (29)



To a stirred solution of cycloadduct **3** (100 mg, 0.46 mmol) in dichloromethane (2 mL) at 0 °C was added MSH (119 mg, 0.59 mmol) and anhydrous Na₂SO₄. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 1 h, after which time additional MSH (119 mg) and anhydrous Na₂SO₄ were added and the reaction was stirred for another 1 h. These additions were repeated until the reaction was finished (IR: disappearance of 1803 cm⁻¹, appearance at 1729 cm⁻¹). The mixture was then filtered over celite with dichloromethane, the filtrate was concentrated under vacuum, and the residue was passed slowly over basic alumina with methanol. Purification of the crude product by silica gel chromatography with 30% AcOEt:pentane afforded 75 mg (70%) of **29** as a light yellow solid.

Rf (20% AcOEt/pentane): 0.24

Rf (60% AcOEt/pentane): 0.48

mp: 152 °C

IR (film): br 3100-3400, 1729, 1456, 1373, 1192, 1179 cm⁻¹

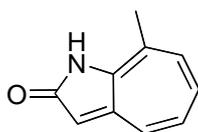
¹H NMR (300 MHz): δ 1.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 2.85 – 3.00 (m, 1 H), 3.59 – 3.68 (m, 1 H), 3.75 – 3.81 (m, 1 H), 5.60 (dd, *J* = 11.0, 4.4 Hz, 1 H), 5.91 – 5.99 (m, 1 H), 6.03 (dd, *J* = 11.8, 2.8 Hz, 1 H), 6.15 (ddd, *J* = 11.8, 5.6, 2.6 Hz, 1 H), 6.52 (br s, 1 H)

¹³C NMR (75.5 MHz): δ 17.7, 34.6, 55.8, 62.9, 125.3, 127.2, 128.1, 136.4 (incomplete)

MS (DCI) *m/z*: 249 ([M+NH₄]⁺, 100%)

10-Methyl-1*H*-cyclohepta[*b*]pyrrol-3-one (**30**)

8-Methyl-1*H*-cyclohepta[*b*]pyrrol-2-one (**30**)



Dichlorolactam **29** (162 mg, 0.69 mmol) was dissolved in DMF (5 mL). The stirred solution was warmed to 60 °C overnight. The reaction mixture was extracted three times with AcOEt:ether (8:2), and the organic layer was washed with water, and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under vacuum. The crude product was purified by dry silica gel chromatography to afford 71 mg (64%) of **30** as a yellow solid.

Rf (80% AcOEt/pentane): 0.35

mp: 233-234 °C

IR (film): 2923, 2853, 1693, 1462, 1377 cm^{-1}

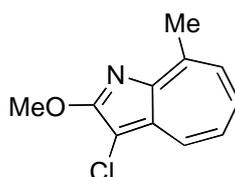
^1H NMR (300 MHz): δ 2.65 (s, 3 H), 6.09 (s, 1 H), 6.86 (pseudo t (dd), $J = 9.3$ Hz, 1 H), 6.97 – 7.07 (m, 2 H), 7.53 (d, $J = 10.9$ Hz, 1 H), 11.20 (br s, 1H)

^{13}C NMR (75.5 MHz): δ 21.8, 104.1, 124.9, 128.6, 129.9, 130.9, 136.5, 142.1, 146.6, 171.4

MS (DCI) : m/z 160 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%)

4-Chloro-3-methoxy-10-methyl-cyclohepta[b]pyrrole (33)

3-Chloro-2-methoxy-8-methyl-cyclohepta[b]pyrrole (33)



First procedure.

To a stirred solution of dichlorolactam **29** (90 mg, 0.39 mmol) in anhydrous dichloromethane (6 mL) at room temperature was added trimethyloxonium tetrafluoroborate (171 mg, 1.17 mmol) and diisopropylamine (0.11 mL, 0.78 mmol). The solution was stirred at this temperature overnight. The reaction mixture was diluted with pentane:AcOEt (10:3) and the resulting organic layer was washed with water, and brine, and dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated under vacuum. The crude product was then diluted with DMF (10 mL) at room temperature and stirred overnight. The product was extracted with pentane:AcOEt (1:1) and the orange organic layer was washed with 10% HCl, water, and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated under vacuum. Purification on silica gel gave a variable mixture of **29**, **33**, and **34**.

Second procedure.

To a stirred solution of **29** (42 mg, 0.22 mmol) in anhydrous dichloromethane (3 mL) at room temperature was added diisopropylamine (0.06 mL, 0.43 mmol) and trimethyloxonium tetrafluoroborate (96 mg, 0.65 mmol). The solution was stirred at this temperature overnight. The reaction was hydrolyzed with water and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated under vacuum. The crude product was treated directly with *p*-chloranil (158 mg, 0.65 mmol) in dichloromethane (3 mL) at room temperature and then stirred overnight. The reaction mixture was filtrated over celite with AcOEt:pentane

(1:1), and the filtrate was washed with water, and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under vacuum. Purification on silica gel chromatography with 20 and 30% AcOEt:pentane afforded 15 mg (34%, 84% brsm) of azaazulène **33** as an orange solid and 22 mg of starting materials **29**.

Rf (20% AcOEt/pentane): 0.56

IR (film): br 2900, 1510, 1463, 1455, 1377 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz): δ 2.99 (s, 3 H), 4.32 (s, 3 H), 7.34 – 7.57 (m, 3 H), 8.08 (dd, *J* = 9.5, 1.8 Hz, 1 H)

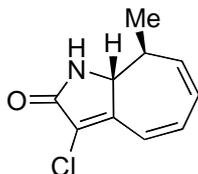
¹³C NMR (75.5 MHz): δ 22.0, 56.7, 127.9, 129.1, 132.7, 133.6, 140.4, 142.5, 149.8, 167.9

MS (EI) *m/z*: 192 ([M-15]⁺, 100%), 207 (M⁺, 75%)

HRMS *m/z* calcd for C₁₁H₁₀ClNO: 208.0529. Found: 208.0530.

4-Chloro-10-methyl-1,10-dihydro-1*H*-cyclohepta[*b*]pyrrol-3-one (**34**)

3-Chloro-8-methyl-8,8a-dihydro-1*H*-cyclohepta[*b*]pyrrol-2-one (**34**)



To a stirred solution of dichlorolactame **29** (30 mg, 0.13 mmol) in dichloromethane (2 mL) at 0 °C was added triethylamine (0.02 mL, 0.14 mmol). The reaction was warmed to room temperature and stirred at this temperature overnight. After hydrolysis of the reaction mixture with KH₂PO₄, the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were then washed with water, and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under vacuum. The crude product was purified on dry silica gel chromatography with 30% AcOEt:pentane to afford 24 mg (95%) of **34** (trace of **30** by TLC).

Rf (20% AcOEt/pentane): 0.2

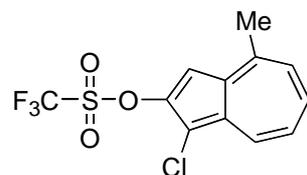
Rf (60% AcOEt/pentane): 0.35

IR (film): 1712 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz): δ 1.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 2.60 – 2.74 (m, 1 H), 4.18 (dd, *J* = 12.3, 1.4 Hz, 1 H), 5.71 (dd, *J* = 11.8, 3.1 Hz, 1 H), 5.97 (ddd, *J* = 11.8, 7.2, 2.8 Hz, 1 H), 6.14 (dd, *J* = 11.5, 7.2 Hz, 1 H), 6.54 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H), 6.69 (br s, 1 H)

^{13}C NMR (75.5 MHz): δ 20.1, 35.8, 60.4, 121.0, 123.8, 126.3, 131.0, 138.1, 150.0, 168.1

Trifluoro-methanesulfonic acid 1-chloro-4-methyl-azulen-2-yl ester (35a)



The procedure described for **35a** is representative.

To a stirred solution of triflate intermediate **36** (synthesized from 20 mg, 0.10 mmol, of trienone) was added 54 mg (0.30 mmol) of tropylium tetrafluoroborate salt in 2 mL of acetonitrile at room temperature. The resulting solution was stirred at this temperature overnight. The reaction mixture was diluted with pentane:ether (1:1), washed with water and brine, and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Purification by dry silica gel column chromatography with pentane gave 23 mg (69%) of chloroazulene **35a** as a violet oil.

Rf (20% AcOEt/pentane): 0.67

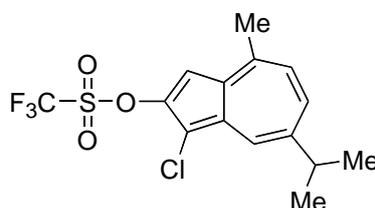
IR (film): 1564, 1464, 1429, 1244, 1215, 1139, 1026, 894, 824, 752 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz): δ 2.89 (s, 3 H), 7.23 (s, 3 H), 7.31 (pseudo t, $J = 9.9$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 7.67 (pseudo t, $J = 9.9$ Hz, 1 H), 8.47 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H)

^{13}C NMR (75.5 MHz): δ 24.5, 103.3, 124.3, 129.5, 133.8, 136.3, 138.8, 150.4

MS (DCI) m/z : 325 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 20%), 142 ($[\text{M}-\text{Cl}-\text{OTf}]$, 100%)

Trifluoro-methanesulfonic acid 1-chloro-7-isopropyl-4-methyl-azulen-2-yl ester (35c)



Following the procedure described for **35a**, from trienone **14c** (35 mg, 0.15 mmol), 41 mg (76%) of azulene **35c** was obtained as a violet oil after purification by silica gel chromatography with pentane.

Rf (20% AcOEt/pentane): 0.52

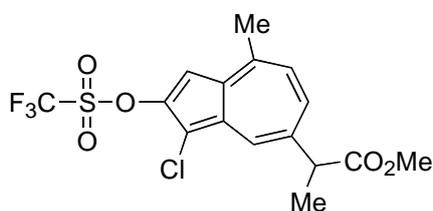
IR (film): 2964, 2936, 2872, 1559, 1429, 1245, 1212, 1140, 1022, 843 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz): δ 1.39 (d, $J = 6.9$ Hz, 6 H), 2.86 (s, 3 H), 3.16 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.30 (d, $J = 10.9$ Hz, 1 H), 7.63 (dd, $J = 10.9, 2.0$ Hz, 1 H), 8.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H)

^{13}C NMR (75.5 MHz): δ 24.2, 24.7, 38.4, 101.9, 104.8, 116.9, 121.1, 129.1, 131.4, 133.6, 135.4, 138.0, 144.9, 147.9, 148.6

MS (DCI) m/z : 367 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%)

2-(3-Chloro-8-methyl-2-trifluoromethanesulfonyloxy-azulen-5-yl)-propionic acid methyl ester (35d)



Following the procedure described for **35a**, from trienone **14d** (34 mg, 0.12 mmol), 37 mg (75%) of azulene **35d** was obtained as a violet oil after purification by silica gel chromatography with pentane.

R_f (20% AcOEt/pentane): 0.62

IR (film): 2957, 1734, 1429, 1285, 1244, 1232, 1139, 711 cm^{-1}

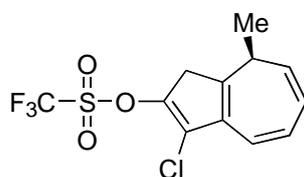
^1H NMR (300 MHz): δ 1.64 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 2.87 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 3.93 (q, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.30 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H), 7.67 (dd, $J = 11.0, 2.0$ Hz, 1 H), 8.45 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H)

^{13}C NMR (75.5 MHz): δ 19.4, 24.4, 48.9, 52.5, 103.0, 106.3, 116.8, 121.1, 129.0, 131.0, 133.7, 136.3, 136.4, 138.4, 148.2, 149.7, 174.6

MS (DCI) m/z : 411 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%)

Trifluoro-methanesulfonic acid 4-chloro-10-methyl-2,10-dihydro-azulen-3-yl ester (36)

Trifluoro-methanesulfonic acid 3-chloro-8-methyl-1,8-dihydro-azulen-2-yl ester (36)



To a stirred solution of 200 mg (1.03 mmol) of the trienone **5d** and 424 mg (2.06 mmol) of di-*tert*-butylmethylpyridine in 15 mL of anhydrous toluene at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added dropwise 0.52 mL (3.09 mmol) of triflic anhydride. The resulting solution was allowed to warm to $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ over 2 h and was then filtrated over celite with pentane:ether:AcOEt (10:3:2) to recover the DTBMP. The organic layer was washed with NaHCO_3 , water, and brine, and dried over anhydrous Na_2SO_4 . The crude triflate **36** was used in the next step without further purification.

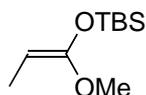
Rf (20% AcOEt/Pentane): 0.69

^1H NMR (300 MHz): δ 1.27 (d, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 2.53 – 2.65 (m, 2 H), 3.40 (AB, $\delta_{\text{A}} = 3.38$, $\delta_{\text{B}} = 3.43$ ppm, $J_{\text{AB}} = 24$ Hz, 2 H), 5.22 (dd, $J = 9.9, 5.8$ Hz, 1 H), 6.10 (dd, $J = 9.9, 5.8$ Hz, 1 H), 6.65 (dd, $J = 11.1, 5.9$ Hz, 1 H), 6.76 (d, $J = 11.1$ Hz, 1 H)

^{13}C NMR (75.5 MHz): δ 16.1, 33.4, 38.3, 123.4, 125.5, 128.2, 131.6 (not quaternary carbons)

MS (DCI) m/z : 327 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%)

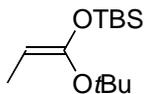
***tert*-Butyl-(1-methoxy-propenyloxy)-dimethyl-silane (**38**)**



The procedure described for **38** is representative.

To a stirred solution of LDA (27.5 mmol) in anhydrous THF (50 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added dropwise methyl propionate (2.4 mL, 25 mmol) and the resulting solution was stirred at this temperature for 40 min. HMPA (6 mL) and TBSCl (4.27 g, 27.5 mmol) in THF (10 mL) were then added and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. The mixture was diluted with NaHCO_3 and the aqueous layer was extracted with ether/pentane (10/90). The organic layer then was washed with water and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated under vacuum to afford 3.9 g of ketene acetal **38** as a light brown oil.

^1H NMR (300 MHz): δ 0.18 (s, 6 H), 0.95 (s, 9 H), 1.49 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 3.55 (s, 3 H), 3.66 (q, $J = 6.7$ Hz, 1 H)

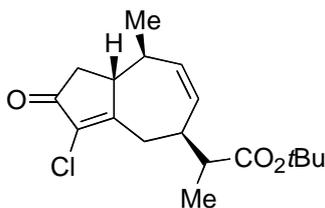
(1-*tert*-Butoxy-propenyloxy)-*tert*-butyl-dimethyl-silane (40)

Following the procedure described for **38**, from *tert*-butyl propionate (3.0 mL, 0.20 mmol), 4.0 g of ketene acetal **40** was obtained as a light brown oil.

¹H NMR (300 MHz): δ 0.16 (s, 6 H), 0.93 (s, 9 H), 1.33 (s, 9 H), 1.49 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 3.94 (q, $J = 6.7$ Hz, 1 H)

2-(4-Chloro-10-methyl-3-oxo-1,2,3,6,7,10-hexahydro-azulen-7-yl)-propionic acid *tert*-butyl ester (41)

2-(3-Chloro-8-methyl-2-oxo-1,2,4,5,8,8a-hexahydro-azulen-5-yl)-propionic acid *tert*-butyl ester (41)



To a stirred solution of chlorotrienone **5b** (60 mg, 0.31 mmol) in anhydrous dichloromethane (1.5 mL) at -78 °C was added ketene acetal **40** (228 mg, 0.93 mmol) and TiCl_4 (0.36 mL, 0.37 mmol, 1.0 M in CH_2Cl_2). The reaction was stirred at this temperature overnight. After hydrolysis of the reaction mixture with water, the aqueous layer was extracted with AcOEt/pentane (2/10). The combined organic layers were washed with water, and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. Purification of the crude product by dry silica gel with 5% of AcOEt/pentane afforded 52 mg (74%) of **41**.

R_f (20% AcOEt/Pentane): 0.69

IR (film): 2977, 2932, 2878, 1722, 1609, 1153 cm^{-1}

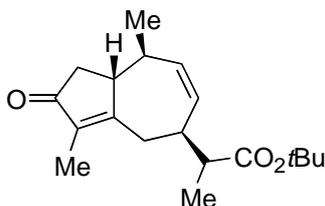
¹H NMR (300 MHz): δ 1.18 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.18 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.47 (br s, 9 H), 2.11 – 2.30 (m, 2 H), 2.28 (dd, A part of ABX, $J_{AB} = 18.4$, $J_{AX} = 2.1$ Hz, 1 H), 2.47 – 2.60 (m, X part of ABX, 2 H), 2.66 (dd, B part of ABX, $J_{AB} = 18.4$, $J_{BX} = 6.4$ Hz, 1 H), 2.74 – 2.86 (m, 1 H), 3.01 – 3.15 (m, 1 H), 5.52 – 5.61 (m, 1 H), 5.80 – 5.89 (m, 1 H)

¹³C NMR (75.5 MHz): δ (major isomer) 14.2, 21.3, 28.3, 33.2, 36.9, 38.9, 39.3, 44.8, 46.2, 81.0, 131.7, 134.6, 137.2, 174.4, 199.3; (minor isomer) 14.6, 21.2, 28.2, 34.2, 36.7, 38.6, 39.2, 45.3, 46.0, 80.9, 131.5, 134.1, 136.9, 174.2, 199.2

MS (DCI) *m/z*: 342 ($[M+NH_4]^+$, 100%)

2-(4,10-Dimethyl-3-oxo-1,2,3,6,7,10-hexahydro-azulen-7-yl)-propionic acid *tert*-butyl ester (42)

2-(3,8-Dimethyl-2-oxo-1,2,4,5,8,8a-hexahydro-azulen-5-yl)-propionic acid *tert*-butyl ester (42)



Following the procedure described for **8**, from chloro enone **41** (29 mg, 0.09 mmol), 19 mg (70%) of methyl enone **42** was obtained after purification by silica gel chromatography with AcOEt/pentane (10%).

R_f (20% AcOEt/Pentane): 0.51

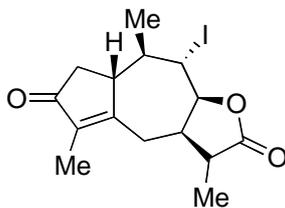
IR (film): 2976, 2930, 2876, 1725, 1701, 1636, 1457, 1367, 1153 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz): δ 1.16 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.18 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.46 (br s, 9 H), 1.70 (br s, 3 H), 2.01 – 2.19 (m, 1 H), 2.15 (dd, A part of ABX, $J_{AB} = 18.0$ Hz, $J_{AX} = 1.8$ Hz, 1 H), 2.39 – 3.04 (m, 5 H), 5.51 – 5.59 (m, 1 H), 5.73 – 5.84 (m, 1 H)

¹³C NMR (75.5 MHz): δ (selected resonances) 8.0, 13.9, 22.0, 37.4, 40.6, 47.0, 80.7, 134.5, 137.5, 174.7, 208.2

MS (DCI) *m/z*: 305 ($[M+H]^+$, 100%)

9-Iodo-3,5,8-trimethyl-3a,7,7a,8,9,9a-hexahydro-3H,4H-azuleno[6,5-b]furan-2,6-dione (43)



To a stirred solution of enone **42** (17mg, 0.06 mmol) in acetonitrile (0.7 mL) at room temperature was added iodine (43 mg, 0.17 mmol). The reaction was stirred at this temperature overnight and sat. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ was then added. After decoloration of the reaction mixture, the aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with water, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, water, and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. Purification by dry silica gel chromatography with 35% AcOEt/pentane afforded 15 mg (71%) of **43** as a mixture of diastereomers (5:1).

(Caution, degradation occurred during purification ; the crude product **43** can be reduced directly.)

R_f (60% AcOEt/Pentane): 0.27

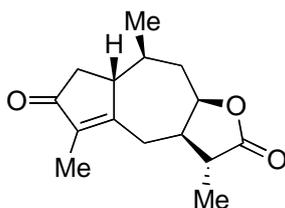
IR (film): 2975, 2927, 1771, 1689, 1641, 1485, 1384, 1352, 1201 cm^{-1}

¹H NMR (300 MHz): δ 1.36 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.51 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 1.73 (d, $J = 1.5$ Hz, 3 H), 2.14 (dd, A part of ABX, $J_{AB} = 18.4$ Hz, $J_{AX} = 2.3$ Hz, 1 H), 2.22 – 2.44 (m, 2 H), 2.46 – 2.63 (m, 2 H), 2.71 (dd, B part of ABX, $J_{AB} = 18.4$ Hz, $J_{BX} = 6.4$ Hz, 1 H), 2.93 (dd, $J = 12.3, 3.3$ Hz, 1 H), 4.51 (pseudo t, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 4.63 (dd, $J = 10.2, 6.7$ Hz, 1 H)

¹³C NMR (75.5 MHz): δ 8.1, 14.8, 29.6, 30.6, 39.2, 42.7, 43.7, 43.8, 44.4, 48.9, 84.1, 138.2, 168.3, 176.4, 206.6

(±)-6-Deoxygeigerine (45)

3,5,8-Trimethyl-3a,7,7a,8,9,9a-hexahydro-3H,4H-azuleno[6,5-b]furan-2,6-dione (45)



To a stirred solution of lactone **43** (12 mg, 0.03 mmol) in a mixture of toluene/THF

(0.7 mL, 85/15) was added tri(*n*-butyl)tin hydride (13 μ L, 0.048 mmol) and a solution of triethylborane (4 μ L, 10%, 1.0 M). An 80:20 mixture of N₂ and O₂ (passed through a column of KOH) was bubbled through the solution at 0 °C for 5 min, after which the reaction mixture was stirred at this temperature for 2 h, and then sat. aqueous KF and solid KF were added. The aqueous layer was extracted with AcOEt, which was washed with water, and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by dry silica gel chromatography with 40% AcOEt/pentane to afford 6 mg (75%) of the product **45** as a white solid and 1 mg (ca 15%) of its C-11 epimer.

Rf (60% AcOEt/Pentane): 0.29

mp: 120-121 °C

IR (film): 1771, 1698, 1649 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz): δ 1.15 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 1.32 – 1.24 (m, 1 H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.73 (d, J = 1.5 Hz, 3 H), 2.00 – 1.88 (m, 2 H), 2.24 (pseudo t, J = 11.7 Hz, 1 H), 2.33 (pseudo t, J = 8.3 Hz, 1 H), 2.47 – 2.36 (m, 2 H), 2.36 (ABX, δ_A =2.63, δ_B =2.08, J_{AB} = 18.5 Hz, J_{AX} = 6.2 Hz, J_{BX} = 1.5 Hz, 2 H), 3.05 (dd, J = 13.0, 5.3 Hz, 1 H), 4.43 (ddd, J = 11.1, 8.0, 3.4 Hz, 1 H)

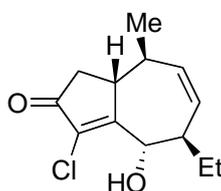
¹³C NMR (75.5 MHz): δ 7.9, 14.4, 22.9, 31.3, 37.1, 39.7, 40.9, 42.1, 43.0, 50.4, 80.8, 137.7, 170.1, 178.0, 207.9

MS (DCI) m/z : 266 ([M+NH₄]⁺, 100%), 249 ([M+H]⁺, 23%)

HRMS m/z calcd for C₁₅H₂₁O₃⁺: 249.1491. Found: 249.1485.

4-Chloro-7-ethyl-6-hydroxy-10-methyl-1,6,7,10-tetrahydro-1H-azulen-3-one (**46b**)

3-Chloro-5-ethyl-4-hydroxy-8-methyl-4,5,8,8a-tetrahydro-1H-azulen-2-one (**46b**)



To a suspension of CuOTf•C₆H₆ (8 mg, 5%) and chlorotrienone **5b** (60 mg, 0.31 mmol) in 4 mL of anhydrous THF was added at –50 °C a 1.0 M solution of diethylzinc in THF (0.6 mL, 0.62 mmol). After five minutes, HMPA (0.06 mL, 0.308 mmol) and then TESCOl (0.1 mL, 0.62 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at this temperature overnight. The dark-violet mixture was quenched with NaHCO₃, and the aqueous layer was

extracted with a mixture of pentane:ether (10:3). The organic layer was then washed with water, and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated under vacuum. The crude product was then diluted with anhydrous THF (3 mL) and stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Then, was added a solution of Davis' oxaziridine (125 mg, 0.42 mmol) in THF (1 mL) and TBAF (0.3 mL, 1.0 M in THF). The reaction was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 10 min. After hydrolysis of the reaction mixture with water, the aqueous layer was extracted with AcOEt/pentane (1/1), which was washed with water, and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated under vacuum. Purification of the crude product by dry silica gel chromatography with 15% and 20% of AcOEt/pentane afforded 20 mg (27%) of alcohol **46b**.

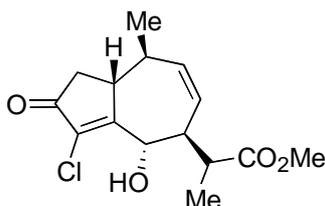
Rf (20% AcOEt/Pentane): 0.12

IR (film): 2962, 2929, 2876, 1721, 1609, 1460, 976 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz): δ 1.02 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H), 1.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.40 – 1.56 (m, 2 H), 2.30 (dd, A part of ABX, $J_{AB} = 18.2$ Hz, $J_{AX} = 3.3$ Hz, 1 H), 2.40 – 2.51 (m, 1 H), 2.62 – 2.71 (m, 1 H), 2.73 (dd, B part of ABX, $J_{AB} = 18.4$ Hz, $J_{BX} = 6.2$ Hz, 1 H), 2.94 – 3.03 (m, X part of ABX, 1 H), 4.88 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 5.61 (br s, 2 H)

2-(4-Chloro-6-hydroxy-10-methyl-3-oxo-1,2,3,6,7,10-hexahydro-azulen-7-yl)-propionic acid methyl ester (46d)

2-(3-Chloro-4-hydroxy-8-methyl-2-oxo-1,2,4,5,8,8a-hexahydro-azulen-5-yl)-propionic acid methyl ester (46d)



To a stirred solution of chlorotrienone **5b** (200 mg, 1.03 mmol) and LiClO_4 (10 mg, 5%) in anhydrous dichloromethane (15 mL) was added ketene acetal (420 μL , 2.06 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred overnight. After hydrolysis with NaHCO_3 , the aqueous layer was extracted with pentane/ether (10/3) and the combined organic layers were washed with water, and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was then dissolved in acetone (15 mL). The reaction was stirred at $-90\text{ }^\circ\text{C}$ and then was added freshly prepared DMDO (15.8 mL, 1.55 mmol, ca. 0.1 M in acetone). After 5 min, the reaction mixture was hydrolyzed with water and

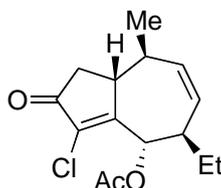
the aqueous layer was rapidly extracted with AcOEt/pentane (2/1). The organic layer was washed with water, and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The alcohol **46d** was then used directly in the next step.

Rf (40% AcOEt/Pentane): 0.2

¹H NMR (300 MHz): δ 1.17 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 2.33 (dd, A part of ABX, *J*_{AB} = 18.4 Hz, *J*_{AX} = 2.8 Hz, 1 H), 2.57 – 2.66 (m, 1 H), 2.74 (dd, B part of ABX, *J*_{AB} = 18.4 Hz, *J*_{BX} = 6.4 Hz, 1 H), 2.80 – 2.92 (m, 2 H), 2.96 – 3.06 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 4.73 (pseudo t, 0.2 H, minor isomer), 4.80 (pseudo t, 0.8 H, major isomer), 5.51 – 5.85 (m, 2 H)

Acetic acid 4-chloro-7-ethyl-10-methyl-3-oxo-1,2,3,6,7,10-hexahydro-azulen-6-yl ester (47b)

Acetic acid 3-chloro-5-ethyl-8-methyl-2-oxo-1,2,4,5,8,8a-hexahydro-azulen-4-yl ester (47b)

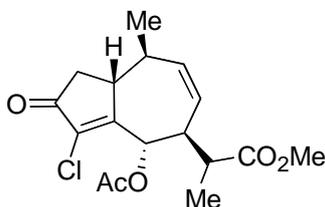


Following the procedure described for **47d**, from alcohol **46b** (20 mg, 0.08 mmol), 22 mg (94%) of acetate **47b** was obtained as a clear oil after purification by silica gel chromatography with AcOEt/pentane (12%-15%).

Rf (20% AcOEt/Pentane): 0.35

¹H NMR (300 MHz): δ 1.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H), 1.17 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.41 – 1.65 (m, 2 H), 2.10 (s, 3 H), 2.32 (dd, A part of ABX, *J*_{AB} = 18.4 Hz, *J*_{AX} = 2.8 Hz, 1 H), 2.30 – 2.37 (m, 1 H), 2.60 – 2.69 (m, 1 H), 2.74 (dd, B part of ABX, *J*_{AB} = 18.4 Hz, *J*_{BX} = 6.4 Hz, 1 H), 2.91 – 2.99 (m, X part of ABX, 1 H), 5.54 (br s, 2 H), 5.73 (d, *J* = 6.7 Hz, 1 H)

¹³C NMR (75.5 MHz): δ 11.5, 20.9, 21.9, 26.0, 38.0, 40.4, 42.6, 46.7, 72.1, 129.3, 133.7, 136.1, 168.8, 169.9, 199.4

2-(6-Acetoxy-4-chloro-10-methyl-3-oxo-1,2,3,6,7,10-hexahydro-azulen-7-yl)-propionic acid methyl ester (47d)**2-(4-Acetoxy-3-chloro-8-methyl-2-oxo-1,2,4,5,8,8a-hexahydro-azulen-5-yl)-propionic acid methyl ester (47d)**

To a stirred solution of alcohol **46d** (20 mg, 0.07 mmol) in anhydrous THF (1.5 mL) at room temperature was added pyridine (27 μ L, 0.33 mmol), acetic anhydride (13 μ L, 0.13 mmol), and DMAP. The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 h. After hydrolysis of the reaction mixture with 10% HCl, the aqueous layer was extracted with AcOEt/pentane (1/1), which was washed with water, and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. Purification of the crude product by dry silica gel chromatography with 15% and 18% AcOEt/pentane afforded 22 mg (96%) of the acetate **47d**.

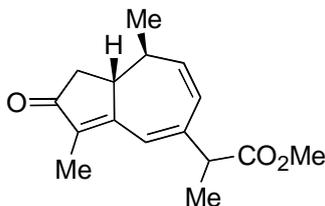
R_f (40% AcOEt/Pentane): 0.46

IR (film): 2977, 1745, 1732, 1617, 1460, 1435, 1371, 1228 cm^{-1}

¹H NMR (300 MHz): δ 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H, minor isomer), 1.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H, major isomer), 1.21 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H, minor isomer), 1.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H, major isomer), 2.09 (s, 3 H major isomer), 2.10 (s, 3 H, minor isomer), 2.30 – 2.38 (m, 1 H), 2.69 – 2.74 (m, 1 H), 2.74 – 2.80 (m, 1 H), 2.82 – 2.91 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H, major isomer), 3.72 (s, 3 H, minor isomer), 5.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, major isomer), 5.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, minor isomer), 5.48 – 5.69 (m, 2 H)

¹³C NMR (75.5 MHz): δ (selected resonances) 13.6, 20.6, 22.0, 38.5, 38.6, 40.2, 41.1, 46.3, 51.9, 71.6, 127.9, 137.7, 169.6, 175.1, 199.3

MS (DCI) m/z : 358 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 100%), 281 ($[\text{M}-\text{OAc}]$, 40%)

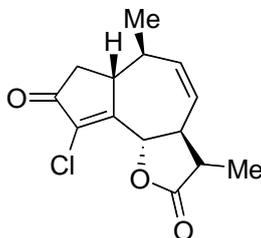
2-(4,10-Dimethyl-3-oxo-1,2,3,10-tetrahydro-azulen-7-yl)-propionic acid methyl ester (48)**2-(3,8-Dimethyl-2-oxo-1,2,8,8a-tetrahydro-azulen-5-yl)-propionic acid methyl ester (48)**

Rf (40% AcOEt/Pentane): 0.39

¹H NMR (300 MHz): δ 1.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.37 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H, major isomer), 1.42 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H, minor isomer), 1.83 (d, $J = 1.8$ Hz, 3 H), 2.06 – 2.18 (m, 1 H), 2.23 – 2.38 (m, 1 H), 2.61 – 2.73 (m, 2 H), 3.31 – 3.41 (m, 1 H), 3.70 (s, 3 H, minor isomer), 3.72 (s, 3 H, major isomer), 5.93 (br s, 2 H), 6.64 (s, 3 H)

¹³C NMR (75.5 MHz): δ 8.4, 15.4, 21.2, 36.9, 41.1, 44.2, 49.5, 52.3, 124.0, 125.9, 136.9, 143.7, 164.7, 174.1, 206.8

MS (DCI) m/z : 261 ($[M+H]^+$, 100%)

9-Chloro-3,6-dimethyl-3a,6a,7,9b-tetrahydro-3H,6H-azuleno[4,5-b]furan-2,8-dione (49)

To a stirred solution at room temperature of crude alcohol **46d** (from 1.03 mmol of trienone) in THF (8 mL) was added a catalytic amount of APTS. The solution was stirred at this temperature overnight. The reaction mixture was hydrolyzed with NaHCO_3 , and the aqueous layer was extracted with AcOEt/pentane (2/1), which was washed with water, and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. Purification of the crude product by silica gel chromatography with 30% and 40% of AcOEt/ pentane afforded 135 mg (49% from trienone **5b**) of lactone **49** as a white solid.

Rf (20% AcOEt/Pentane): 0.22

mp: 151-152 °C

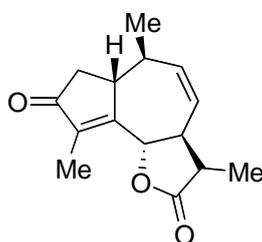
IR (film): 2977, 2935, 2879, 1783, 1723, 1621, 1179, 1145 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz): δ 1.25 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H, minor isomer), 1.26 (d, $J = 6.9$ Hz, minor isomer), 1.36 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, minor isomer), 1.37 (d, $J = 7.5$ Hz, 3 H, major isomer), 2.15 – 2.29 (m, 1 H), 2.33 – 2.43 (m, 1 H), 2.55 – 2.98 (m, 3.5 H), 3.24 – 3.35 (m, 0.5 H), 4.64 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H, minor isomer), 4.75 (d, $J = 10.7$ Hz, 1 H, major isomer), 5.74 – 5.94 (m, 2 H)

^{13}C NMR (75.5 MHz): δ (selected resonances) 21.7, 37.8, 38.6, 40.8, 44.8, 48.0, 125.5, 165.5, 198.7

MS (DCI) m/z : 284 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 100%)

3,6,9-Trimethyl-3a,6a,7,9b-tetrahydro-3H,6H-azuleno[4,5-b]furan-2,8-dione (50)



A tube was charged with lactone **49** (97 mg, 0.36 mmol), K_3PO_4 (154 mg, 0.73 mmol), methylboronic acid (44 mg, 0.73 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (41 mg, 0.18 mmol) and dpdb (30 mg, 0.07 mmol) in THF (3 mL) and water (0.06 μL). The mixture was degassed by the freeze-pump-thaw method (3 cycles) and the tube was sealed. The reaction mixture was then stirred at 60 °C for 20 h, whereupon it was diluted with AcOEt, and filtered through celite. After evaporation of the solvents under reduced pressure, the crude product was purified by silica gel chromatography with AcOEt/pentane (30%) to give 50 mg (56%) of **50** as a white solid.

R_f (20% AcOEt/Pentane): 0.27

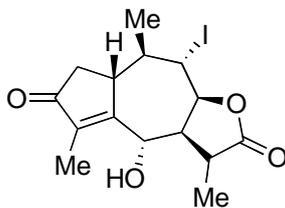
R_f (80% AcOEt/Pentane): 0.50

IR (film): 2929, 1783, 1701, 1651, 1634 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz): δ 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.34 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, minor isomer), 1.36 (d, $J = 7.6$ Hz, 3 H, major isomer), 1.96 (s, 3 H), 2.09 – 2.22 (m, 1 H), 2.20 – 2.30 (m, A part of ABX, 1 H), 2.46 – 2.95 (m, B and X of ABX, 3.5 H), 3.18 – 3.28 (m, 0.5 H), 4.63 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H, minor isomer), 4.75 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H, major isomer), 5.72 – 5.90 (m, 2 H)

^{13}C NMR (75.5 MHz): δ (selected resonances) 22.1, 37.7, 45.2, 81.7, 136.4, 141.1, 166.4, 178.5, 207.1

4-Hydroxy-9-iodo-3,5,8-trimethyl-3a,7,7a,8,9,9a-hexahydro-3H,4H-azuleno[6,5-b]furan-2,6-dione (51)



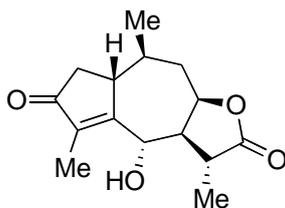
To a stirred solution of lactone **50** (40 mg, 0.16 mmol) in THF (2 mL) at room temperature was added LiOH.H₂O (34 mg, 0.81 mmol) and just enough water to effect dissolution. The solution was stirred at this temperature for 24 h, and then cooled to 0 °C and carbon dioxide was bubbled through for ca. 15 min. A mixture of iodine (205 mg, 0.81 mmol) and KI (270 mg, 1.3 mmol) in acetonitrile (5 mL) and aqueous NaHCO₃ (ca. 0.1 mL) was then added to the reaction mixture. The solution was allowed to warm to room temperature and stirred for 2 days. After addition of sat. Na₂S₂O₃ and decoloration of the solution, the aqueous layer was extracted twice with AcOEt and the combined organic layers were washed with water, and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude product **51** was directly used in the next step, the reduction, because of its instability toward purification.

R_f (80% AcOEt/Pentane): 0.30

¹H NMR (300 MHz): δ (selected resonances of the crude product) 1.47 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.51 (d, *J* = 6.2 Hz, 3 H), 1.96 (br s, 3 H), 2.17 (d, *J* = 18.4 Hz, 1 H), 4.34 – 4.36 (m, 2 H), 4.55 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H, major isomer), 4.65 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H, minor isomer)

(±)-Geigerine (52)

4-Hydroxy-3,5,8-trimethyl-3a,7,7a,8,9,9a-hexahydro-3H,4H-azuleno[6,5-b]furan-2,6-dione (52)



Following the procedure described for **50** and then **45**, from lactone **50** (40 mg, 0.16 mmol), 18 mg (42%, two steps) of (±)-geigerin **52** and 5 mg (11%) of 11-epigeigerin were

obtained as white solids after purification by silica gel chromatography with AcOEt/pentane (50%-60%).

Rf (80% AcOEt/Pentane): 0.28

mp: 167 °C

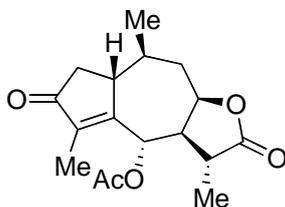
IR (film): 3444, 2932, 1770, 1699, 1644 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz): δ 1.12 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H), 1.48 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 1.75 – 1.92 (m, 2 H), 1.95 (br s, 3 H), 2.03 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H), 2.12 (d, $J = 18.9$ Hz, 1 H), 2.38 (pseudo t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 2.57 – 2.70 (m, 3 H), 4.36 – 4.45 (m, 1 H), 4.62 (dd, $J = 9.5, 3.3$ Hz, 1 H)

^{13}C NMR (75.5 MHz): δ 9.2, 16.6, 17.7, 22.7, 38.1, 40.2, 40.7, 42.1, 48.5, 49.4, 75.4, 78.7, 138.4, 171.6, 178.5, 208.3

MS (DCI) m/z : 282 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 100%)

Acetic acid 3,5,8-trimethyl-2,6-dioxo-2,3,3a,4,6,7,7a,8,9,9a-decahydro-azuleno[6,5-b]furan-4-yl ester (54)



Rf (80% AcOEt/Pentane): 0.48

IR (film): 1774, 1745, 1704, 1654, 1234 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz): δ 1.14 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H), 1.40 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.82 (br s, 3 H), 1.85 – 1.94 (m, 2 H), 2.10 (br d, $J = 18.4$ Hz, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 2.51 – 2.63 (m, 2 H), 2.67 (dd, $J = 18.4, 6.4$ Hz, 1 H), 2.79 (pseudo q, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 4.38 – 4.48 (m, 1 H), 5.42 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H)

^{13}C NMR (75.5 MHz): δ 9.04, 16.2, 20.5, 22.7, 38.0, 39.7, 41.0, 42.3, 47.0, 48.3, 76.3, 78.5, 137.7, 167.9, 169.9, 184.5

Annexes