



HAL
open science

Synthèse d'analogues de l'épicocconone par réaction d'oxydation désaromatisante : relation structure fluorescences et application en protéomique

Agathe Boulangé

► To cite this version:

Agathe Boulangé. Synthèse d'analogues de l'épicocconone par réaction d'oxydation désaromatisante : relation structure fluorescences et application en protéomique. Chimie organique. INSA de Rouen, 2012. Français. NNT : 2012ISAM0002 . tel-00735882

HAL Id: tel-00735882

<https://theses.hal.science/tel-00735882>

Submitted on 27 Sep 2012

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.

THESE

Présentée à l'

INSA DE ROUEN

Pour l'obtention du grade de

**DOCTEUR ES SCIENCES
SPECIALITE CHIMIE ORGANIQUE**

**SYNTHESE D'ANALOGUES DE L'EPICOCCONONE PAR
REACTION D'OXYDATION DESAROMATISANTE :
RELATION STRUCTURE-FLUORESCENCE ET
APPLICATION EN PROTEOMIQUE.**

Par

Agathe BOULANGÉ

Soutenue le 20 Janvier 2012

Devant le jury composé de :

Pr. Stéphane Quideau
Dr. Jean-Claude Florent
Dr. Laurent Micouin
Dr. Xavier Franck
Dr. Stéphane Leleu

IUF – Bordeaux
CNRS - Institut Curie
CNRS – Paris Descartes
CNRS - Rouen
Université de Rouen

Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Directeur de thèse
Co-encadrant

Je remercie vivement le Pr. Stéphane Quideau (Professeur à l'IUF de Bordeaux), le Dr. Jean-Claude Florent (Directeur de recherche à l'Institut Curie), et Dr. Laurent Micouin (Directeur de recherche à Paris Descartes) pour l'honneur qu'ils me font en acceptant de juger ce travail.

A ma famille,

« Ce n'est pas assez d'avoir l'esprit bon, mais le principal est de l'appliquer bien »

René Descartes (1596-1650)

SOMMAIRE

INTRODUCTION	16
1. BIBLIOGRAPHIE : OXYDATION DESAROMATISANTE DE PHENOLS	21
1. 1. Réactivité des phénols	21
1. 2. Présentation de la chimie de l'iode hypervalent	23
1. 2. 1. Composés hypervalents : généralités	24
1. 2. 1. 1. Notion d'hypervalence	24
1. 2. 1. 2. Nomenclature	24
1. 2. 1. 3. Liaison à trois centres et quatre électrons (3c-4e)	25
1. 3. Utilisation d'oxydant à l'iode (III) hypervalent	26
1. 3. 1. Structure et réactivité organo- λ^3 -iodanes	26
1. 3. 1. 1. Structure	26
1. 3. 1. 2. Réactivité	26
1. 3. 1. 3. Classification des organo- λ^3 -iodanes	27
1. 3. 2. Oxydation de phénol	28
1. 3. 2. 1. Aspect mécanistique : formation de cyclohexa-2,4 et 2,5-diènones	28
1. 3. 2. 2. Oxydation désaromatisante par transfert intramoléculaire du nucléophile	31
1. 3. 2. 3. Oxydation désaromatisante par transfert intermoléculaire du nucléophile	40
1. 4. Utilisation d'oxydant à l'iode (V) hypervalent	43
1. 4. 1. Structure et réactivité organo- λ^5 -iodanes	43
1. 4. 1. 1. Structure	43
1. 4. 1. 2. Réactivité	43
1. 4. 1. 3. Classification des organo- λ^5 -iodanes	44
1. 4. 2. Oxydation de phénol	44
1. 4. 2. 1. Aspect mécanistique	44
1. 4. 2. 2. Exemple d'utilisation de l'Iode (V)	46
1. 5. Autres types d'oxydation	48
1. 5. 1. Oxydation par voie électrochimique	48
1. 5. 2. Oxydation par voie chimique	49
1. 5. 2. 1. Oxydation désaromatisante de phénols par <i>O</i> -alkylation	49
1. 5. 2. 2. Oxydation désaromatisante de phénols par <i>C</i> -alkylation	54
1. 5. 2. 3. Oxydation désaromatisante de phénols suivie d'une cycloaddition de Diels-Alder	57
2. OXYDATION DESAROMATISANTE APPLIQUEE A LA SYNTHESE	
D'ANALOGUES DE L'EPICOCCONONE	63
2. 1. Synthèse d'azaphilones par oxydation désaromatisante de phénols	64
2. 1. 1. Méthode au $Pb(OAc)_4$: Synthèses de Whaley, Suzuki et de Yao	64
2. 1. 2. Méthode à l'oxygène singulet : Synthèses de Porco et de Yao	65
2. 1. 3. Méthode à l'IBX : Synthèses de Porco et de Pettus	66

2. 2. Application à la synthèse d'analogues de l'épicoconone.....	67
2. 2. 1. Travaux antérieurs	67
2. 3. Synthèse de l'α-hydroxydicétone	68
2. 3. 1. Obtention du lactol	68
2. 3. 1. 1. Synthèse de l'amide 12	68
2. 3. 1. 2. Alkylation du cycle aromatique de l'amide 12	69
2. 3. 1. 3. Synthèse des lactones 17.....	69
2. 3. 1. 4. Déprotection des éthers méthyliques en milieu acide	70
2. 3. 1. 5. Protection des phénols 23	71
2. 3. 1. 6. Réduction des lactones 25.....	72
2. 3. 2. Réaction d'oxydation désaromatisante : synthèse de l' α -hydroxydicétone	73
2. 3. 2. 1. Travaux antérieurs	73
2. 4. Etude de la réaction d'oxydation désaromatisante	74
2. 4. 1. Evolution de la diastéréosélectivité	74
2. 4. 1. 1. Variation de la quantité de TFA.....	74
2. 4. 1. 2. Changement de groupements protecteurs sur la position sud	76
2. 4. 1. 3. Oxydation sur l'espèce diphenolique	80
2. 4. 1. 4. Ajout d'additifs au milieu réactionnel.....	81
2. 4. 2. Explication de la diastéréosélectivité.....	83
2. 4. 2. 1. Mécanisme de la diastéréosélectivité.....	84
2. 4. 2. 2. Diastéréosélectivité dans le cas de l'ester de TFA 22a	86
2. 5. Synthèse d'analogue : détermination de la diastéréosélectivité	87
3. SYNTHÈSE D'ANALOGUES DE L'EPICOCONONE.....	91
3. 1. Travaux antérieurs	91
3. 1. 1. Formation du cycle acylfuranone <i>via</i> l'utilisation de dioxinones	91
3. 1. 1. 1. Formation et réactivité des acylcétènes.....	92
3. 1. 1. 2. Rappels bibliographiques sur la synthèse de dioxinones	93
3. 1. 2. Synthèse d'analogues en version mono-méthyle	94
3. 2. Choix des modifications structurales pour la synthèse d'analogues de l'épicoconone ...	95
3. 3. Synthèse d'analogues de 1^{ère} génération.....	98
3. 3. 1. Synthèse de l'alcool de base non-méthylé et diméthylé	98
3. 3. 2. Formation du cycle acylfuranone	99
3. 3. 2. 2. Synthèse des dioxinones	99
3. 3. 2. 3. Essais de cyclisation en acylfuranone	100
3. 3. 3. Accès aux analogues de l'épicoconone de première génération	105
3. 4. Synthèse d'analogues de 2^{ème} génération.....	106
3. 4. 1. Synthèse des dioxinones acylées	107
3. 4. 1. 1. Acylation de la méthyl-dioxinone	107
3. 4. 1. 2. Protection des dioxinones acylées.....	108

3. 4. 2. Accès aux analogues de deuxième génération.....	109
3. 4. 3. Optimisation de la synthèse d'analogues de deuxième génération en version diméthylée.....	111
3. 4. 3. 1. A partir des dioxinones protégées sous formes d'éther d'énols silylés 111.....	112
3. 4. 3. 2. Changement du degré d'oxydation de la dioxinone.....	116
3. 5. Synthèse d'analogues de 3^{ème} génération.....	120
3. 5. 1. Synthèse des diphénoles précurseurs à la réaction d'oxydation désaromatisante.....	121
3. 5. 1. 1. Synthèse de l'aldéhyde 140.....	121
3. 5. 1. 2. Accès aux oléfines par réaction de Wittig.....	122
3. 5. 1. 3. Synthèse de l'acide précurseur à la réaction de Friedel et Craft intramoléculaire.....	124
3. 5. 1. 4. Réaction de Friedel et Craft intramoléculaire.....	125
3. 5. 1. 5. Déprotection des groupements méthoxy.....	125
3. 5. 2. Synthèse de l' α -hydroxydicétone <i>via</i> une réaction d'oxydation désaromatisante.....	126
3. 5. 2. 1. Synthèse de l'acétal méthylique.....	126
3. 5. 2. 2. Réaction d'oxydation désaromatisante à partir de la fonction cétone non protégée.....	129
3. 5. 3. Synthèse d'analogue de troisième génération.....	134
3. 5. 4. Protection de la fonction énol.....	135
3. 6. Bilans sur la synthèse d'analogues de l'épicocconone.....	137
4. EVALUATION DES PROPRIETES SPECTRALES DES ANALOGUES ET	
DETECTION DE PROTEINES SUR GELS D'ELECTROPHORESE.....	141
4. 1. La détection de protéines sur gels d'électrophorèse.....	141
4. 1. 1. Gels d'électrophorèse.....	141
4. 1. 1. 1. Gels en conditions natives (non-dénaturantes / 1 dimension).....	142
4. 1. 1. 2. Gels en conditions dénaturantes (1 dimension).....	144
4. 1. 1. 3. Gels d'électrophorèse bidimensionnelle.....	145
4. 1. 2. Marqueurs pour la détection de protéines sur gels d'électrophorèse par détection de fluorescence.....	146
4. 1. 2. 1. Fluorescence.....	146
4. 1. 2. 2. Un marqueur covalent de type dihydropyranique : Lavapurple.....	149
4. 2. Evaluations des propriétés spectrales en solution.....	153
4. 2. 1. Mesures de fluorescence dans l'acétonitrile.....	153
4. 2. 1. 1. Analogues de première génération.....	153
4. 2. 1. 2. Analogues de deuxième génération.....	157
4. 2. 2. Mesures de fluorescence dans l'eau.....	163
4. 2. 2. 1. Analogues de première génération.....	163
4. 2. 2. 2. Analogues de deuxième génération.....	167
4. 2. 2. 3. Mesures de rendements quantiques.....	172
4. 2. 3. Mécanismes de fluorescence.....	173
4. 3. Détection de protéines sur gels d'électrophorèse.....	177
4. 3. 1. Gels d'électrophorèse en une dimension.....	177
4. 3. 1. 1. Analogues de première et deuxième génération.....	177

4. 3. 1. 2. Evaluation des limites de détection.....	182
4. 3. 1. 3. Evaluation du photoblanchiment de l'énamine.....	183
4. 3. 2. Gels d'électrophorèse en deux dimensions.....	184
5. CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES.....	188
5. 1. Conclusion générale	188
5. 2. Perspectives.....	192
5. 2. 1. Synthèse totale de l'épicoconone.....	192
5. 2. 2. Fonctionnalisation d'un analogue de l'épicoconone.....	Erreur ! Signet non défini.
6. PARTIE EXPERIMENTALE	194
6. 1. Généralités	194
6. 2. Abréviations des données spectroscopiques.....	194
6. 3. Appareillage.....	195
6. 4. Mode opératoires et données spectroscopiques	196
6. 5. Mode opératoire pour la détermination des propriétés physicochimiques des analogues en solution	290
6. 5. 1. Appareillage	290
6. 5. 2. Solution mère.....	290
6. 5. 3. Absorbance et fluorescence dans l'acétonitrile.....	290
6. 5. 3. 1. Sans butylamine	290
6. 5. 3. 2. Avec butylamine	291
6. 5. 4. Absorbance et fluorescence en milieu aqueux.....	292
6. 5. 4. 1. Préparation des solutions tampons	292
6. 5. 4. 2. Sans BSA	292
6. 5. 4. 3. Avec BSA	293
6. 6. Mode opératoire pour l'évaluation des analogues sur gel d'électrophorèse SDS-PAGE	293
6. 6. 1. Gel d'électrophorèse SDS-PAGE en une dimension.....	293
6. 6. 2. Gel d'électrophorèse SDS-PAGE en deux dimensions	295
7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	296
8. ANNEXES	302

Abréviations

2DE	: Gel d'électrophorèse bidimensionnel
Ac	: Acétyl
ADN	: Acide DésoxyriboNucléique
APTS	: Acide Para-Toluène Sulfonique
ARN	: Acide RiboNcluéique
Bn	: Benzyl.
BSA	: Bovin Serum Albumin
BTI	: BisTrifluoroacetoxyIodobenzene
Bu	: Butyl.
Cbz	: CarboBenZyloxy
CCM	: Chromatographie sur Couche Mince.
CSA	: CamphorSulfonic Acid.
DBU	: 1,8-DiazaBicyclo[5.4.0]Undec-7-ene
DDQ	: 2,3-Dichloro-5,6-Dicyano-1,4-benzoQuinone
DEAD	: DiEthyl AzoDicarboxylate
DIB	: DiacetoxyIodoBenzene
DIBAL-H	: DiIsoButylAluminium - Hydride.
DIEA	: DiIsopropylEthylAmine.
DMAP	: DiMethylAminoPyridine.
DME	: 1,2-DiMethoxyEthane
DMF	: DiMéthylFormamide.
DMP	: Dess-Martin Periodinane
DMSO	: DiMethylSulfOxide.
éq.	: Equivalent
ESIPT	: Transfert interne de proton à l'état excité (<i>Excited State Internal Proton Transfert</i>).
Et	: Ethyl
HFIP	: HexaFluoroIsoPropanol
HPLC	: Chromatographie liquide haute performance (<i>High Performance Liquid Chromatography</i>)
HTIB	HydroxyTosyloxyIodoBenzene
IBX	: IodoxyBenzoic Acid
IBA	: IodosoBenzoic Acid

ICT	: Transfert de charge intramoléculaire (<i>Internal Charge Transfert</i>).
IEF	: IsoElectroFocalisation
I _F	: Intensité de fluorescence.
<i>i</i> -Pr	: <i>iso</i> -Propyl.
KHMDS	: Potassium HexaMethylDiSilazide (KN(SiMe ₃) ₂)
LDA	: Lithium DiisopropylAmine.
MALDI-TOF	: Source d'ionisation laser assistée par une matrice couplée à un analyseur de temps de vol. (<i>Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation</i> et <i>Time-Of-Flight Mass Spectrometry</i>).
MALDI-MS-MS	: Source d'ionisation laser assistée par une matrice couplée à un ou plusieurs spectromètre de masse (<i>Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation</i> et <i>Mass Spectrometry</i>).
<i>m</i> -CPBA	: <i>meta</i> -ChloroPerBenzoic Acid.
Me	: Methyl.
Mes	: Mesityl (2,4,6-trimethylphenyl)
mg	: Milligramme.
MOM	: MethOxyMethyl
Ms	: MethaneSulfonyl (Mesyl)
Nu	: Nucléophile.
PIDA	: PhenylIodaneDiAcetate.
PIFA	: PhenylIodanetriFluoroAcetate
Piv	: Pivaloyl
Ph	: Phenyl
pHi	: pH isoelectrique
PMB	: <i>Para</i> -MethoxyBenzyl
PPA	: PolyPhosphoric Acid
Rdt	: Rendement
RMN	: Résonance Magnétique Nucléaire
SDS	: Sodium Dodecyl Sulfate
SDS-PAGE	: Sodium Dodecyl Sulfate – Polyacrylamide Gel Electrophoresis.
SET	: Single Electron Transfert
<i>s</i> -IBX	: <i>stabilized</i> -IodoxyBenzoic Acid
S _x	: Singulet au niveau énergétique x
t.a.	: Température Ambiante.
TBAF	: <i>Tetra</i> -ButylAmmonium Fluoride.

TBS	: <i>Tert</i> -ButyldimethylSilyl.
<i>t</i> -Bu	: <i>tert</i> -Butyl.
Tf	: Triflate.
TFA	: TrifluoroAcetic Acid.
TFE	: TriFluoroEthanol
THF	: TetraHydroFuran
TMEDA	: N,N,N',N'-TetraMethylEthyleneDiAmine.
TMS	: TriMethylSilyl.
Ts	: Tosyl.
T _x	: Triplet au niveau énergétique x
UV	: Ultra-Violet

INTRODUCTION

Les efforts d'automatisation et de miniaturisation des réactions associées aux acides nucléiques ont permis l'essor de la génomique qui a conduit au décodage du génome humain. Or à chaque gène correspond plusieurs protéines, l'étape suivante consiste donc à associer sa fonction à chaque protéine. La protéomique, qui consiste à déterminer la fonction des protéines, devient l'étape majeure dans la compréhension des phénomènes biologiques.

Pour ce faire, de nouveaux outils sont nécessaires afin de mieux comprendre le rôle de chaque protéine impliquée dans les processus pathologiques ainsi que celle associée aux traitements. La protéomique doit ainsi permettre d'identifier facilement à la fois les cibles et les médicaments potentiels. Une expérience classique consiste à comparer les profils protéiques de référence (dans des conditions normales ou pathologiques), aux profils obtenus après exposition avec la molécule candidate médicament.

L'étude des profils protéiques est généralement réalisée en deux temps *via* des gels d'électrophorèses bidimensionnels (2-DE) permettant d'abord de séparer les différentes protéines présentes dans un milieu suivant leurs propriétés physico-chimiques, puis de les identifier (par spectrométrie de masse, MALDI-Tof ou MALDI-MS-MS par exemple). Une des étapes limitantes de ce processus est de disposer d'un outil efficace permettant de quantifier précisément, puis de repérer sur le gel l'ensemble des protéines sécrétées, quelles que soient leurs quantités. Pour cela, il faut disposer de biomarqueurs de protéines efficaces et non spécifiques. Ces biomarqueurs peuvent être des marqueurs fluorescents s'ils peuvent se lier (de façon covalente ou non) aux dites protéines et révéler leur présence par le biais d'une simple excitation lumineuse.

Enfin, il est important de savoir que les fluorophores utilisés couramment dans de nombreuses analyses biochimiques sont vendus à des prix rarement atteints pour des molécules chimiques de routine.

L'émergence de ces nouvelles technologies pousse donc à développer de nouveaux marqueurs plus efficaces, ceci étant viable tant du point de vue économique que du point de vue fondamental. C'est d'ailleurs le cas d'une nouvelle molécule récemment découverte possédant des propriétés de fluorescence très intéressantes : l'épicocconone.

Généralités sur l'épicocconone

L'épicocconone¹ (**Figure 1**), découverte par le groupe du Pr. Karuso en 2003, est un composé pro-fluorescent isolé d'un champignon *Epicoccum nigrum*.

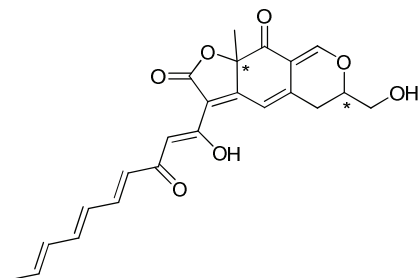


Figure 1 : structure de l'épicocconone

Ce produit naturel est non fluorescent. Cependant, il a la capacité de se lier aux amines primaires des protéines en formant une énamine stabilisée par une liaison hydrogène intramoléculaire² (**Schéma 1**). L'énamine ainsi formée fluoresce dans le proche infrarouge (610 nm) quand il est soumis à un rayonnement UV (395 ou 520 nm).

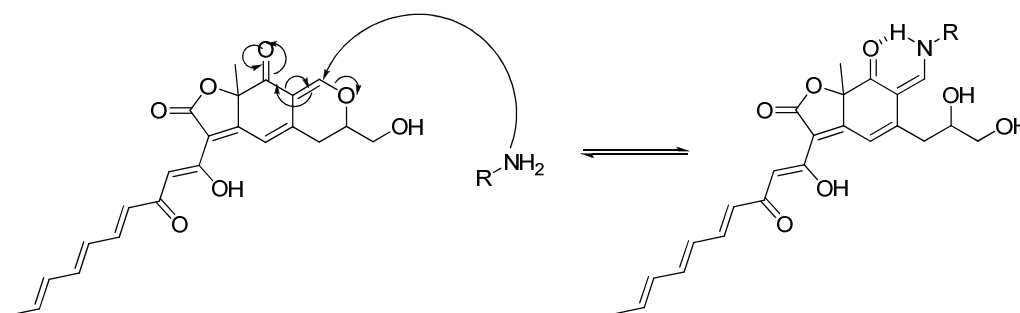


Schéma 1 : mécanisme de fixation de l'épicocconone aux protéines

Ce pro-fluorophore est donc d'une grande réactivité aux fonctions amines. L'intérêt de cette molécule est qu'elle possède un déplacement de Stokes très important ($\Delta\lambda$ de l'ordre de 100 nm). Ainsi, il n'y a aucun problème de recouvrement des longueurs d'onde augmentant sa sensibilité. Ceci en fait un excellent marqueur de protéine. Cependant, l'épicocconone souffre d'un problème de photoblanchiment avec un temps de demi-vie de 11 minutes, lié à une instabilité aux rayonnements UV de l'énamine.

Le but de notre étude sera donc de mettre au point la synthèse d'analogues de l'épicocconone. Ceci permettra d'identifier des relations structures-fluorescence qui conduiront d'une part, à

(1) Bell, P. J. ; Karuso, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, (31), 9304-9305.

(2) Coghlan, D.R.; Mackintosh, J.A.; Karuso, P. *Org. Lett* **2005**, 7, 2401-2404

obtenir une gamme de fluorophores de structures analogues mais de longueurs d'ondes d'excitation et d'émission différentes, et d'autre part à améliorer sa photostabilité.

L'épicoconone fait partie de la famille des azaphilones. Les azaphilones sont ainsi nommées de part leur affinité pour les composés aminés. La particularité structurale de ces composés est la présence d'un cycle pyranique en leur sein qui leur confère la capacité de se lier à des amines et à conduire à des γ pyridones³, de façon irréversible.

La synthèse des azaphilones, en série pyranique ou dihydropyranique, est basée sur le même synthon clé (*Figure 2*).

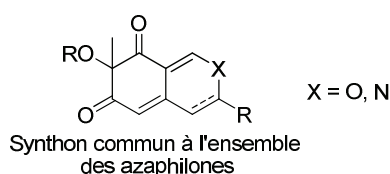


Figure 2 : synthon commun à l'ensemble des azaphilones

Ce synthon commun pourrait être obtenu par réaction d'oxydation désaromatisante de phénol. Les différentes stratégies d'oxydation désaromatisante de phénol seront reportées ci-après afin de comprendre et d'envisager la voie synthétique la plus convergente et efficace possible.

Cette réaction d'oxydation désaromatisante sera utilisée pour la synthèse d'analogues de l'épicoconone. Un chapitre sera consacré à l'étude de cette réaction d'oxydation désaromatisante.

Une fois ce synthon clé obtenu, la synthèse d'analogues sera engagée avec l'introduction d'un cycle acylfuranonique. Dans ce troisième chapitre, nous étudierons les différentes modifications structurales apportées par rapport au produit naturel en vue d'améliorer les propriétés physico-chimiques et d'établir une relation structure/fluorescence.

Enfin, nous terminerons ce manuscrit par l'évaluation des propriétés spectrales de nos différents analogues obtenus ainsi que leur application en détection des protéines sur gels d'électrophorèse. Afin de mieux comprendre les méthodes électrophorétiques, nous commencerons par un rappel des techniques utilisées pour la détection des protéines sur gels d'électrophorèse, ainsi que pour la révélation des protéines par mesures de fluorescence.

(3) Juzlová, P.; Martíňková, L.; Kroen, V. *J. Ind. Microbiology* **1996**, *16*, 163

Chapitre 1 : Bibliographie

Oxydation désaromatisante de phénols

1. BIBLIOGRAPHIE : OXYDATION DESAROMATISANTE DE PHENOLS

Les phénols sont couramment utilisés comme substrat de désaromatisation dans la synthèse de produits naturels complexes. Les dérivés de catéchol, résorcinol et hydroquinone conduisent à des cyclohexadiénones après désaromatisation. Ces intermédiaires réagissent spontanément ou par activation chimique pour générer des polycycles.

Depuis ces dernières années, de nombreuses revues font références à la réaction d'oxydation désaromatisante de phénols.^{4,5,6,7,8,9} Dans ce chapitre bibliographique, nous présenterons brièvement la réactivité des phénols afin de mieux comprendre les mécanismes de la réaction d'oxydation désaromatisante. Nous nous intéresserons ensuite plus particulièrement aux réactifs à base d'iode hypervalent permettant de réaliser une telle transformation.

1. 1. Réactivité des phénols

Les phénols peuvent être considérés comme des tautomères d'énols stables qui, dans des conditions inertes, prédominent par environ 6-10 kcal/mol sur leurs homologues cyclohexa-2,4 et -2,5-diénone en raison de l'aromaticité de leur cycle phényle (*Schéma 2*).¹⁰

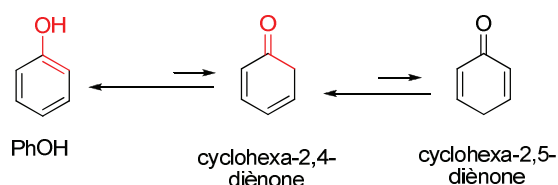


Schéma 2 : formes tautomères du phénol

Il existe trois propriétés des phénols pouvant être exploitées pour réaliser une oxydation désaromatisante : le caractère radicalaire, électrophile ou nucléophile (*Schéma 3*).^{5,7}

-
- (4) Porco, J.A.; Roche, S.P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4068-4094
(5) Pouységu, L.; Deffieux, D.; Quideau, S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2235-2261
(6) Magdziak, D.; Meek, S. J.; Pettus, T. R. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1383-1429
(7) Quideau, S.; Pouységu, L.; Deffieux, D. *Synlett* **2008**, 467-495
(8) Quideau, S.; Pouységu, L.; Deffieux, D. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 113-148
(9) Rodriguez, S.; Wipf, P. *Synthesis* **2004**, 2767-2783
(10) (a) Shiner, C. S.; Vorndam, P. E.; Kass, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5699-5701
(b) Santoro, D.; Louw, R. *J. Chem. Soc., Perkin trans. 2* **2001**, 645-649

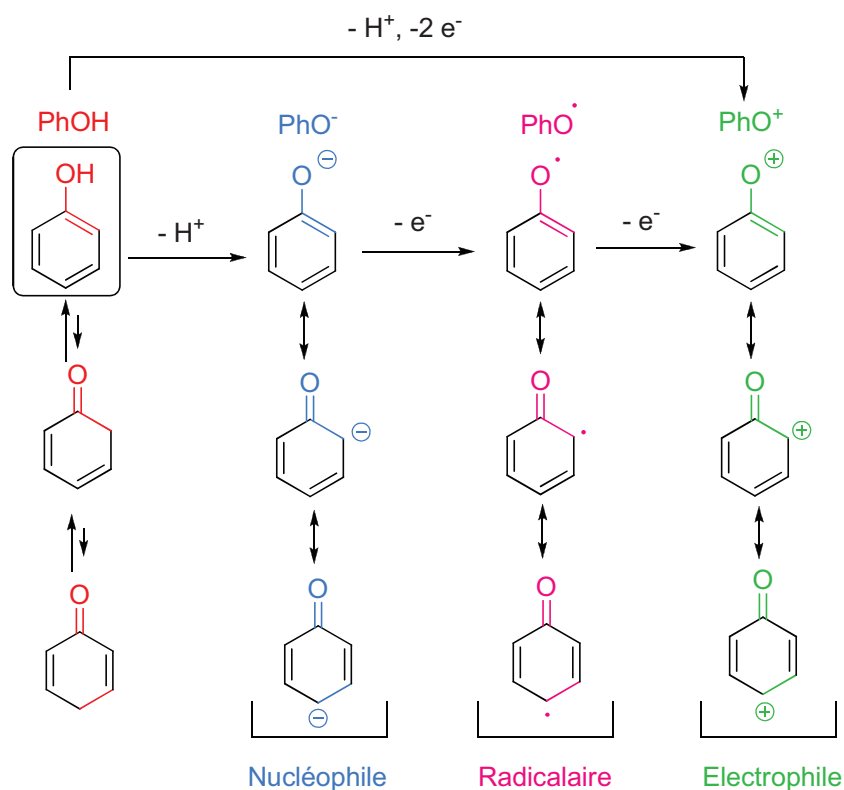


Schéma 3 : caractère radicalaire, électrophile et nucléophile du phénol

Sous l'action de certains oxydants, minéraux ou organiques, il est possible de former un radical phénoxy. Dans ce cas, une oxydation à un électron et l'élimination d'un hydrogène permet de générer, par délocalisation des électrons, un radical localisé soit sur l'oxygène soit sur l'un des carbones en position *ortho* ou *para*.¹¹ Ce radical, localisé sur un des carbones peut-être piégé pour conduire aux cyclohexadiénones désirées. Cependant, cette propriété du groupement hydroxyle est peu utilisée pour la réaction d'oxydation désaromatisante de phénol et les mécanismes mis en jeu ne sont pas clairement définis dans la bibliographie.

En ce qui concerne le caractère nucléophile du phénol, l'acidité du proton phénolique (pKa ≈ 8-11) permet de générer un phénolate dans des conditions basiques douces. Les formes mésomères du phénolate peuvent donc être utilisées pour diriger sélectivement les réactions soit sur l'oxygène soit sur un des carbones en *ortho* ou *para* de la fonction hydroxyle, avec un choix approprié des conditions de réaction (la nature du contre-cation, du solvant et de l'électrophile).⁵ Cependant ce processus de substitution nucléophile souffre généralement d'un manque de régiosélectivité.

(11) (a) Mulder, P.; Korth, H.-G.; Pratt, D. A.; Dilabio, G. A.; Valgimigli, L.; Pedulli, G. F.; Ingold, K. U. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 2647-2655.
 (b) Blanksby, S. J.; Elison, G. B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 255-263

Enfin, il existe une autre voie pour oxyder les phénols par transfert d'électrons : en effet, il est possible de convertir un phénol en un intermédiaire phénoxonium stable.⁸ Dans ce cas, une charge positive issue de l'élimination d'un hydrogène et de deux électrons permet de localiser une charge positive soit sur l'oxygène soit sur un des carbones en ortho ou para de la fonction hydroxyle. Cet intermédiaire phénoxonium peut ensuite être piégé par un nucléophile et conduire aux cyclohexadiénones désirées. Le principe est donc d'inverser la réactivité des phénols, en passant d'une espèce nucléophile à une espèce électrophile.⁵

Lors de la réaction de désaromatisation de phénol, l'un des carbones passe d'une hybridation de type sp^2 à sp^3 , éventuellement chiral. Ainsi, la transformation de cyclohexadiénone de façon énantio ou diastéréosélective laisse l'opportunité à cette étape d'oxydation désaromatisante d'être utilisée en version asymétrique.⁵

La voie la plus utilisée pour réaliser une réaction d'oxydation désaromatisante de phénol est le passage par un intermédiaire phénoxonium ou équivalent. L'utilisation d'oxydants à base de métaux (par exemple, le thallium (III), le plomb (IV) ou le bismuth (V))^{8,12} et l'oxydation anodique^{7,13} permettent de générer cet intermédiaire phénoxonium. Une autre méthode qui connaît un essor depuis ces dernières années est l'utilisation de réactifs à base d'iode hypervalent.

Dans la suite de ce manuscrit nous nous intéresserons plus particulièrement à la chimie des dérivés de l'iode hypervalent et nous présenterons à la fin de ce chapitre d'autres méthodes, moins courantes, permettant de réaliser des réactions d'oxydations désaromatisante de phénols.

1. 2. Présentation de la chimie de l'iode hypervalent

De nombreuses méthodes d'oxydation existent telles que la réaction de Swern, l'utilisation de dérivés de chrome et surtout l'utilisation d'oxydants à base de métaux lourds (Hg(II), Tl(II) ou Pb(IV)). Cependant ces composés sont très toxiques pour la santé et l'environnement. C'est pourquoi, depuis les années 1990, la chimie des composés à base d'iode hypervalent s'est fortement développée.¹⁴ En effet, ces composés possèdent des propriétés chimiques et des réactivités similaires aux composés à base de métaux lourds, sans présenter de problèmes de toxicité et de respect de l'environnement et s'utilisent dans des conditions douces.¹² De

(12) Stang, P. J.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1123-1178

(13) Dolson, M. G.; Swenton, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2361-2371

(14) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299-5358

plus, ces composés sont très sélectifs et tolèrent de nombreux groupements fonctionnels. Enfin, la plupart des réactifs à base d'iode hypervalent sont commerciaux ou facilement synthétisables. De nombreuses revues sur l'utilisation de ces composés ont récemment été publiées.^{5,7,9,12,14,15,16,17}

1. 2. 1. Composés hypervalents : généralités

1. 2. 1. 1. Notion d'hypervalence

La notion d'hypervalence a été introduite en 1969 par le Pr. Musher.^{18,19} Ce concept concerne les molécules formées par les éléments des groupes V à VIII pour lesquelles l'atome porte formellement plus de huit électrons dans sa couche de valence.²⁰

1. 2. 1. 2. Nomenclature

Afin de classer les composés hypervalents, en 1980, Martin et Arduengo²¹ ont proposé une nomenclature de type **N-X-L**, reconnue par l'IUPAC où : **N** est le nombre d'électrons de valence associés à l'atome central **X**, **X** est le symbole chimique de l'atome central et **L** est le nombre de ligands liés à l'atome central **X**.

Selon cette désignation, les réactifs à base d'iode hypervalent peuvent être classés selon quatre types de structure (**Figure 3**).¹²

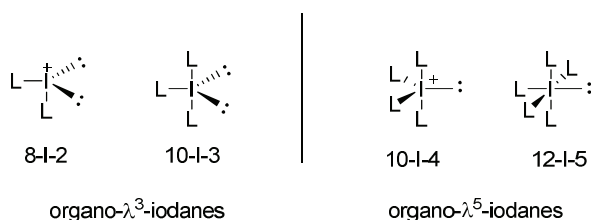


Figure 3 : types structurales des composés iodés hypervalents

Les premières espèces, 8-I-2 et 10-I-3 sont appelées iodanes et sont des dérivés de l'iode trivalent. Les deux autres espèces, 10-I-4 et 12-I-5 sont appelées periodanes et sont dérivés de l'iode pentavalent. Selon les règles de l'IUPAC, les composés à base d'iode trivalent sont

(15) Duschek, A.; Kirsch, S. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2-31

(16) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523-

(17) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3656-3665

(18) Musher, J.I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 54-68

(19) Jensen, William B. *J. Chem. Educ.* **2006**, *83*, 1751

(20) *Hypervalent Iodine Chemistry Modern Developments in Organic Synthesis (Topics in Current Chemistry)*; Wirth, T., Ed.; Springer: Berlin, Heidelberg, **2003**; Vol. 224

(21) Perkins, C. W.; Martin, J. C.; Arduengo, A. J.; Lau, W.; Alegria, A.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7753-7759

appelés organo- λ^3 -iodanes, et les composés à base d'iode pentavalent sont appelés organo- λ^5 -iodanes.^{14,20}

1. 2. 1. 3. Liaison à trois centres et quatre électrons (3c-4e)

Afin de décrire les liaisons des molécules hypervalentes, le concept de la liaison à trois centres et quatre électrons (3c-4e) a été proposé en 1951 par le Pr. Pimentel²² suite aux travaux développés par le Pr Rundle.²³

Nous nous proposons d'illustrer ce concept en utilisant ici la molécule PhICl_2 comme exemple. Les deux ligands en positions apicales sont reliés à l'iode selon une liaison linéaire à trois centres et quatre électrons. Cette liaison fait intervenir deux électrons de l'orbital 5p doublement occupée de l'iode et un électron de chaque ligand. Cette liaison est plus faible et plus longue qu'une liaison covalente classique. Le groupement aryle, se trouvant en position équatoriale, est lié à l'iode selon une liaison covalente classique à deux électrons (**Figure 4**).^{20,24}

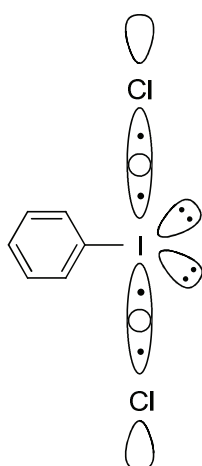


Figure 4 : représentation de la liaison 3c-4e, exemple du PhICl_2

Comme nous l'avons vu précédemment les réactifs à base d'iode hypervalent sont classés selon leur degré d'oxydation. Les deux principales familles sont les organo- λ^3 -iodanes et les organo- λ^5 -iodanes. Comme leur réactivité et leur mécanisme mis en jeu lors de la réaction d'oxydation désaromatisante de phénol sont différents, nous avons choisis de consacrer un paragraphe sur l'iode (III) et un autre paragraphe sur l'iode (V).

(22) Pimentel, G. C. *J. Chem. Phys.* **1951**, *19*, 446-448

(23) Rundle, R. E. *J. Chem. Phys.* **1949**, *17*, 671-675

(24) *Hypervalent Iodine in Organic Synthesis*; Vargolis, A. **1997**, 1-7

1. 3. Utilisation d'oxydant à l'iode (III) hypervalent

1. 3. 1. Structure et réactivité organo- λ^3 -iodanes

1. 3. 1. 1. Structure

La structure des organo- λ^3 -iodanes peut être expliquée par le modèle de liaison hypervalente (liaison 3c-4e), ainsi que par les nombreuses analyses aux rayons X. Dans le cas des dérivés de type 10-I-3, le groupement aryle est relié à l'iode par une liaison covalente et se trouve en position équatoriale. Les deux doublets d'électrons libres sont également en position équatoriale et se trouvent donc dans le même plan que le groupement aryle. Les deux ligands les plus électroattracteurs se placent en position apicale pour former la liaison 3c-4e. Cette liaison étant perpendiculaire au plan formé par le groupement aryle et les électrons libres, la structure qui en résulte est en forme de T (*Figure 5*).^{12,14,16,20}

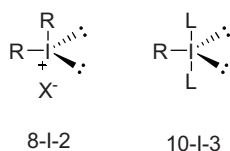


Figure 5 : Structures bipyramidale trigonale des dérivés de type 8-I-2 et 10-I-3

Les dérivés de type 8-I-2, qui regroupent les sels d'iodonium, sont considérés comme des espèces ioniques avec une géométrie pseudo-tétraédrique (*Figure 5*). De ce fait, la structure est similaire aux composés de type 10-I-3.¹²

1. 3. 1. 2. Réactivité

Pour les dérivés de type 10-I-3, une charge positive partielle est portée par l'atome d'iode alors que les charges négatives partielles se trouvent sur les ligands L. C'est pourquoi les ligands les plus électroattracteurs se placent en position apicale pour stabiliser cette liaison polarisée.¹² Cette polarisation de la liaison hypervalente (3c-4e) rend l'atome d'iode très électrophile et permet d'envisager un échange de ligand par l'attaque d'un nucléophile.^{20,24,25} Cette réactivité particulière sera développée plus en détail dans la suite de ce manuscrit (*vide infra 1. 3. 2. 1. Aspect mécanistique : formation de cyclohexa-2,4 et 2,5-diènones*).

(25) (a) Okuyama, T.; Takino, T.; Sueda, T.; Ochiai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3360–3367
(b) Kida, M.; Sueda, T.; Goto, S.; Okuyama, T.; Ochiai, M. *Chem. Commun.* **1996**, 1933–1934
(c) Stang, P. J.; Hanack, M.; Subramanian, L. R. *Synthesis* **1982**, 85–126

1. 3. 1. 3. Classification des organo- λ^3 -iodanes

D'après la classification de Martin et Arduengo,²¹ les organo- λ^3 -iodanes peuvent être regroupés en trois grandes familles en fonctions de la nature des ligands. Ces familles ont une formule générale de type R_nIL_m où R est un ligand carboné en nombre n et L est un ligand hétéroatomique en nombre m (*Tableau 1*).²⁰

Les composés de type RIL_2 sont les plus courants et permettent de réaliser des oxydations d'un grand nombre de groupements fonctionnels. La présence de deux groupements hétéroatomiques est essentielle pour les réactions d'oxydation car l'un des ligands sert lors de l'étape d'échange de ligand et l'autre est utilisé lors de l'étape d'élimination réductrice.²⁰

C'est pourquoi, les composés de type R_2IL , ne possédant qu'un ligand hétéroatomique, ne sont pas de bons oxydants. Ils sont plus généralement utilisés pour le transfert d'un ligand carboné sur des nucléophiles.²⁰

Enfin, les composés de types R_3I , possédant trois substituants carbonés, sont peu utilisés à cause de leur faible stabilité. A notre connaissance, un seul composé a pu être isolé, le dicyanoiodobenzène.

Classes	Noms	Type N-X-L	Formule
Dérivés du type RIL_2	Iodosylarènes		
	Iodosylbenzène (IOB)	10-I-2	PhIO
	Iodoaryl halides		
	(dichloroiodo)benzène	10-I-3	PhICl ₂
	(difluoroiodo)aryle	10-I-3	ArIF ₂
	(dibromoiodo)aryle	10-I-3	ArIBr ₂
	[Bis(acyloxy)iodo]aryle		
	(diacétoxyiodo)benzène (DIB, BAIB ou PIDA)	10-I-3	PhI(OAc) ₂
	[bis(trifluoacétoxy)iodo]benzène (BTI ou PIFA)	10-I-3	PhI(OCOCF ₃) ₂
[hydroxy(organosulfonyloxy)iodo]aryle			
[hydroxy(tosyloxy)iodo]benzène (HTIB)	10-I-3	PhI(OH)Ts	
Dérivés du type R_2IL	Tetrafluoroborate(diphényl)- λ^3 -iodane	10-I-3	Ph ₂ IBF ₄
	Chloro(diphényl)- λ^3 -iodane	10-I-3	Ph ₂ ICl
	Sels de iodonium		
	Sels de diaryliodonium	8-I-2	Ar ₂ I ⁺ X ⁻
Sels de vinylphényl-iodonium	8-I-2	PhI ⁺ CH=CHRX ⁻	
Dérivés du type R_3I	(dicyanoiodo)benzène	10-I-3	PhI(CN) ₂

Tableau 1 : Classification des organo- λ^3 -iodanes les plus courants

1. 3. 2. Oxydation de phénol

Nous présenterons dans cette partie l'utilisation de réactifs à base d'iode (III) de type RIL_2 pour réaliser une réaction d'oxydation désaromatisante de phénols. Nous expliquerons de façon générale les mécanismes mis en jeu, puis nous verrons quelques applications en synthèse organique.

1. 3. 2. 1. Aspect mécanistique : formation de cyclohexa-2,4 et 2,5-diènones

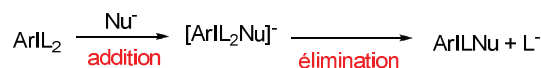
Les réactifs à base d'iode hypervalent de type RIL_2 sont particulièrement bien adaptés pour induire une inversion de réactivité des phénols.^{5,14,26,27,28,29} Le diacétyiodobenzène (DIB) et le [bis(trifluoroacétoxy)iodo]benzène (BTI) sont les deux réactifs de type RIL_2 les plus utilisés pour réaliser une oxydation désaromatisante de phénol.⁵

Comme indiqué précédemment, la réactivité des aryl- λ^3 -iodanes se décompose en deux étapes clés, d'abord un échange de ligand, sans changement du degré d'oxydation de l'iode, puis une élimination réductrice, avec réduction de l'organo- λ^3 -iodanes en iodo benzène.^{5,30}

a) Echange de ligand

Lors de cette étape d'échange de ligand, l'iode (III) agit en premier comme un centre électrophile, où l'un des ligands carboxylate est substitué par le phénol. Ce mécanisme d'échange de ligands n'est pas encore bien connu. Deux mécanismes sont généralement proposés, l'un associatif et l'autre dissociatif.³¹ Cependant, plusieurs preuves expérimentales appuient le mécanisme associatif.²⁰

- Mécanisme associatif :



Une séquence d'addition-élimination est réalisée dans le cas du mécanisme associatif. Le nucléophile attaque l'iode positivement chargé et conduit à la formation d'un intermédiaire *trans* tétracoordiné [12-I-4]. Celui-ci s'isomérise pour donner un composé *cis* et permettre

(26) Quideau, S. *In Modern Arene Chemistry*; Astruc, D., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2002**; 539-573

(27) Quideau, S.; Pouységu, L. *Org. Prep. Proced. Int.* **1999**, *31*, 61-680

(28) Moriarty, R. M.; Prakash, O. *Org. React.* **2001**, *57*, 327-415

(29) Varvoglis, A. *In Hypervalent Iodine in Organic Synthesis (Best Synthetic Methods)*; Katritzky, A. R., Meth-Cohn, O., Rees, C. W., Eds.; Academic: San Diego, London, **1997**

(30) Quideau, S.; Pouységu, L.; Ozanne, A.; Gagnepain, J. *Molecules* **2005**, *10*, 201

(31) Moriarty, R. M.; Prakash, O. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 244-250

l'élimination d'un ligand hétéroatomique L. Un nouvel aryl- λ^3 -iodanes ArI(Nu)L est ainsi obtenu (*Schéma 4*).²⁰

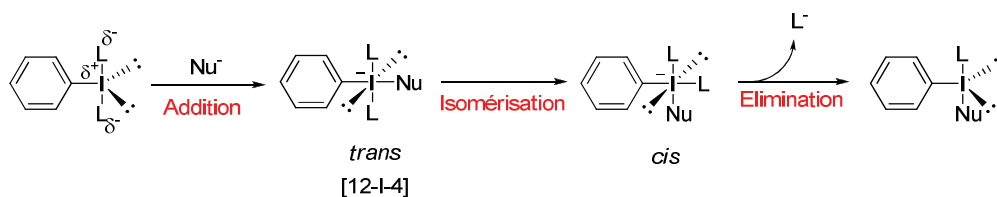
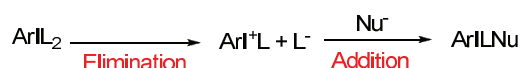


Schéma 4 : mécanisme associatif lors de l'échange de ligand

- Mécanisme dissociatif :



Dans le cas du mécanisme dissociatif, un des ligands hétéroatomiques L est éliminé pour former l'ion iodonium intermédiaire. Celui-ci est généré en solution et est probablement coordonné à une molécule de solvant. Une attaque du nucléophile sur l'iode positivement chargé permet de former l'aryle- λ^3 -iodanes ArI(Nu)L. Il n'existe pas de preuves expérimentales appuyant le mécanisme dissociatif, ceci est probablement lié au fait que l'ion iodonium [8-I-2] intermédiaire (ArI^+L) est une espèce de haute énergie difficilement observable (*Schéma 5*).

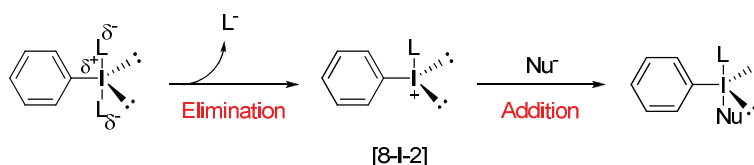


Schéma 5 : mécanisme dissociatif lors de l'échange de ligand

b) Élimination réductrice

Une fois l'échange de ligand réalisé, la deuxième étape est l'élimination réductrice de l'iode (III) en iode monovalent (PhI).⁵ Ce procédé est énergétiquement favorable et ne nécessite pas l'utilisation d'un autre réactif.²⁰

Dans le cas de la réaction d'oxydation désaromatisante de phénol, trois mécanismes sont envisageables pour l'élimination réductrice et l'attaque du nucléophile (*Schéma 6*).⁵

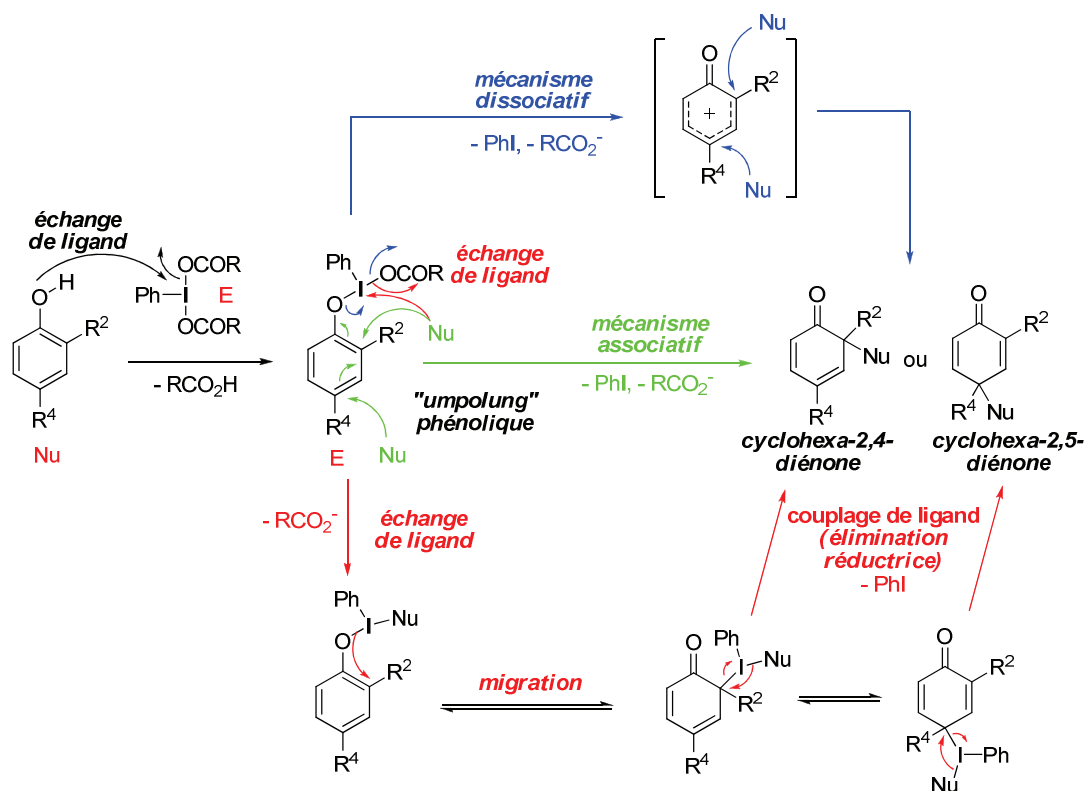


Schéma 6 : mécanismes d'oxydation de phénol

1) Mécanisme dissociatif (voie bleue):

Dans le cas du mécanisme dissociatif, le caractère nucléofuge du groupement phényl- λ^3 -iodanyle permet d'éliminer le second ligand carboxylate et l'iodure de benzène pour conduire à un intermédiaire phénoxonium.³² L'intermédiaire cationique peut être stabilisé par l'utilisation de solvant polaire coordinant, tel que des alcools ou leurs versions fluorées (par exemple le 2,2,2-trifluoroéthanol). Cet intermédiaire peut, dans un second temps, subir l'attaque d'un nucléophile oxygéné, azoté ou carboné et conduire aux cyclohexa-2,4 et 2,5-diénones.

2) Mécanisme associatif (voie verte):

Dans ce cas, le départ du groupement phényl- λ^3 -iodanyle et l'addition du nucléophile en position para ou ortho se font de façon concertée. Par contre, il n'y a pas de passage par un intermédiaire de type phénoxonium.^{25,33}

- (32) (a) Pelter, A.; Ward, R. S. *Tetrahedron* **2001**, 57, 273–282
 (b) Kürti, L.; Herczegh, P.; Visy, J.; Simonyi, M.; Antus, S.; Pelter, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 379–380
 (c) Bérard, D.; Racicot, L.; Sabot, C.; Canesi, S. *Synlett* **2008**, 1076–1080
- (33) Quideau, S.; Looney, M. A.; Pouysegu, L. *Org Lett* **1999**, 1, 1651

3) Mécanisme avec échange de ligand (voie rouge) :

L'intermédiaire phényl- λ^3 -iodanyle peut subir un second échange de ligand avec le nucléophile. Après migration de l'iode, une élimination réductrice du iodobenzène avec formation concomitante d'une liaison entre la cyclohexadiénone et le nucléophile³⁴ permet d'obtenir les produits désirés.

Quel que soit le mécanisme envisagé, l'utilisation de réactifs à base d'iode (III) hypervalent pour la réaction d'oxydation désaromatisante de phénol conduit à la formation de cyclohexa-2,4 et 2,5-diènones. Cependant, ces mécanismes ne permettent pas d'expliquer la régiosélectivité de l'attaque du nucléophile sur les positions ortho ou para. L'introduction du nucléophile peut cependant être orientée car l'attaque de celui-ci, que nous présenterons séparément, peut se faire de façon intramoléculaire ou intermoléculaire.^{14,16}

1. 3. 2. 2. Oxydation désaromatisante par transfert intramoléculaire du nucléophile

L'introduction du nucléophile par transfert intramoléculaire est une méthode très développée pour la synthèse de cycles spiraniques, ainsi que pour la synthèse de composés potentiellement actifs (comme par exemple, le biscarvacrol, la puupehenone...). Dans ce paragraphe, nous avons fait le choix de présenter les transferts intramoléculaires regroupés en trois grandes familles : par formation de liaisons carbone-oxygène, carbone-carbone et carbone-azote.

a) Formation de liaison carbone-oxygène

Ainsi, le groupe du Pr. Wipf réalise une réaction d'oxydation *para*-désaromatisante du dérivé **1** à l'aide du diacétoxyiodobenzène (DIB) pour former la spirolactone **2** lors de l'approche de la synthèse totale de l'Aranorosin (*Schéma 7*).³⁵ Dans ce cas, le nucléophile est un acide carboxylique qui s'additionne en position *para* du phénol, avec rendement moyen de 35-40%.

(34) Pouységu, L.; Chassaing, S.; Dejugnac, D.; Lamidey, A.-M.; Miqueu, K.; Sotiropoulos, J.-M.; Quideau, S. *Angew Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3552–3555

(35) Wipf, P.; Kim, Y.; Fritch, P. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7195

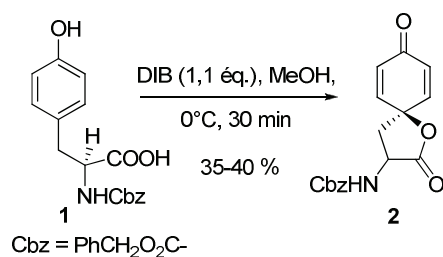


Schéma 7 : Formation de spirocyclohexa-2,5-diènone, approche à la synthèse de l'Aranorosin

Le groupe du Pr. Kita a reporté une version catalytique de la formation de spirolactone en utilisant le [bis(trifluoroacétoxy)iodo]arène (**Schéma 8**).^{36,36} Celui-ci est régénéré *in situ* à partir de l'iodoarène par utilisation de l'acide *m*-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA). L'oxydation du phénol **3** avec du *m*-CPBA en présence d'une quantité catalytique de *p*-[bis(trifluoroacétoxy)iodo]toluène et de TFA conduit à la spirolactone **4** avec un bon rendement.

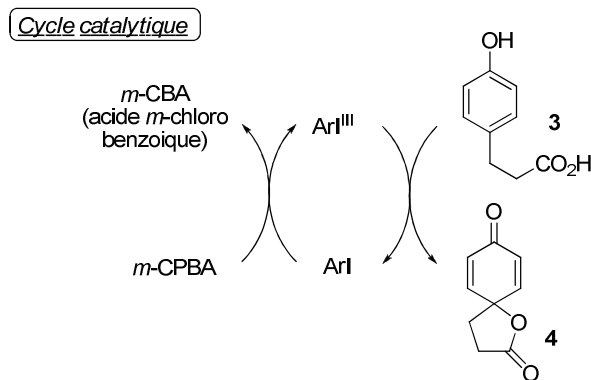
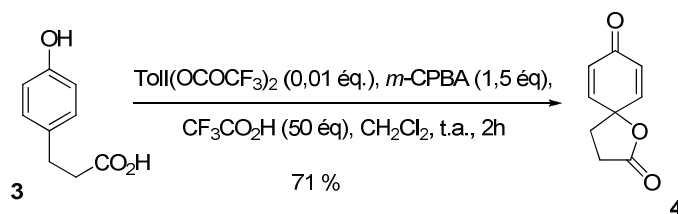


Schéma 8 : Formation de spirocyclohexadiènone en version catalytique

Le même groupe a reportée une version énantiosélective en utilisant un oxydant chiral d'iode (III) hypervalent. De plus, la version catalytique (15% mol) de cette réaction a pu être réalisée avec un équivalent de *m*-CPBA (co-oxydant) et a conduit à des excès énantiomériques de l'ordre de 65 % (**Schéma 9**).³⁷

(36) Dohi, T.; Maruyama, A.; Yoshimura, M.; Morimoto, K.; Tohma, H.; Kita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6193

(37) T. Dohi, A. Maruyama, N. Takenaga, K. Senami, Y. Minamitsuji, H. Fujioka, S. B. Caemmerer, Y. Kita, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *120*, 3847.

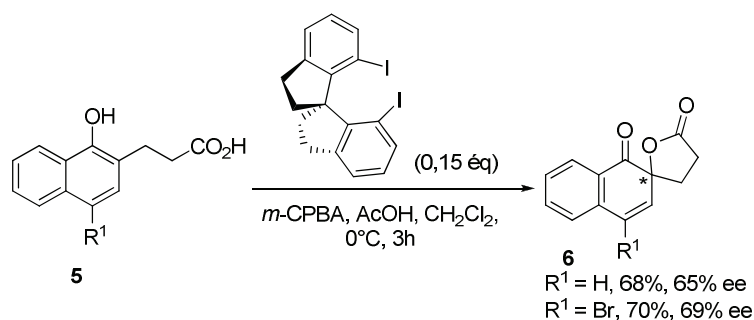


Schéma 9 : Oxydation par les dérivés spirobiindoliques de périodanes (III).

Plus récemment, le groupe du Pr. Ishihara a reporté une cyclisation analogue catalysée par un dérivé de iodosylarène III **7** (**Schéma 10**).³⁸ Cet oxydant permet la formation de spiro lactone avec de très bons rendements et excès énantiomériques. Cependant cette méthode est limitée au dérivé 1-naphtol.

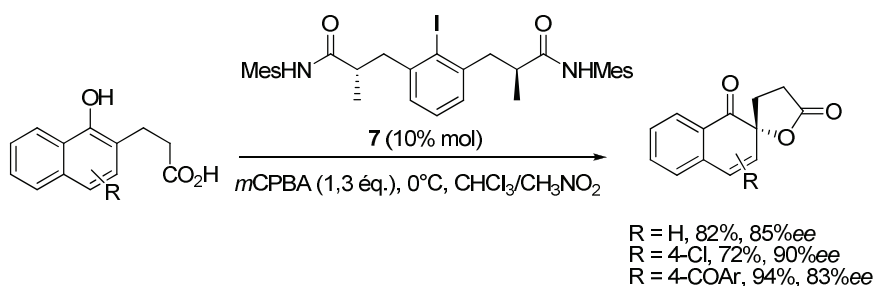


Schéma 10 : Oxydation par un dérivé de iodosylarène III en version catalytique

Dans le même esprit, la cyclisation d'amides **8** et d'oximes **10** peut être réalisée par utilisation du bis(trifluoroacetoxy)iodobenzène (BTI) dans un solvant non-nucléophile pour conduire aux spiroclohexadiénones respectives **9** et **11** avec de bon rendement (**Schéma 11**).^{39,40,41}

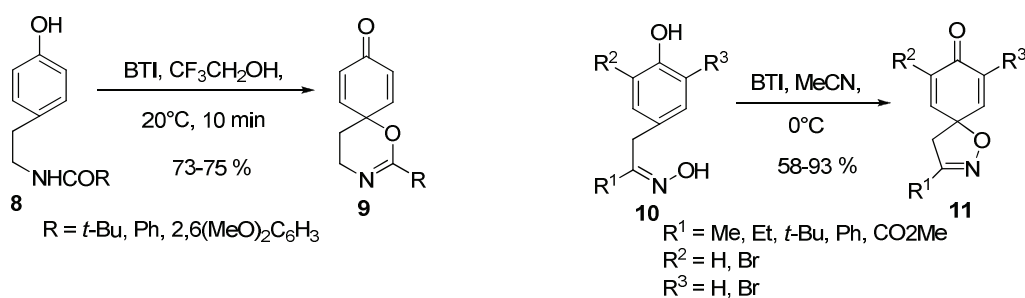


Schéma 11 : Formation de spirocyclohexa-2,5-diénones à partir d'amides et d'oximes

(38) Uyanik, M.; Yasui, T.; Ishihara, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2175-2177

(39) Kita, Y.; Tohma, H.; Kikuchi, K.; Inagaki, M.; Yakura, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 435

(40) Kaçan, M.; Koyuncu, D.; McKillop, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1771

(41) Murakata, M.; Yamada, K.; Hoshino, O. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 443

Synthèse du (+)-biscarvacrol³⁴

Le groupe du Pr. Quideau a développé une méthode d'oxydation efficace incluant une *ortho*-désaromatisation d'un catéchol **12**. Cette méthode lui permet d'obtenir des *ortho*-benzoquinones masquées *pro-S* en utilisant l'iodobenzène diacétate. Cette méthodologie a été appliquée à la synthèse totale asymétrique du (+)-biscarvacrol **17** (*Schéma 12*).

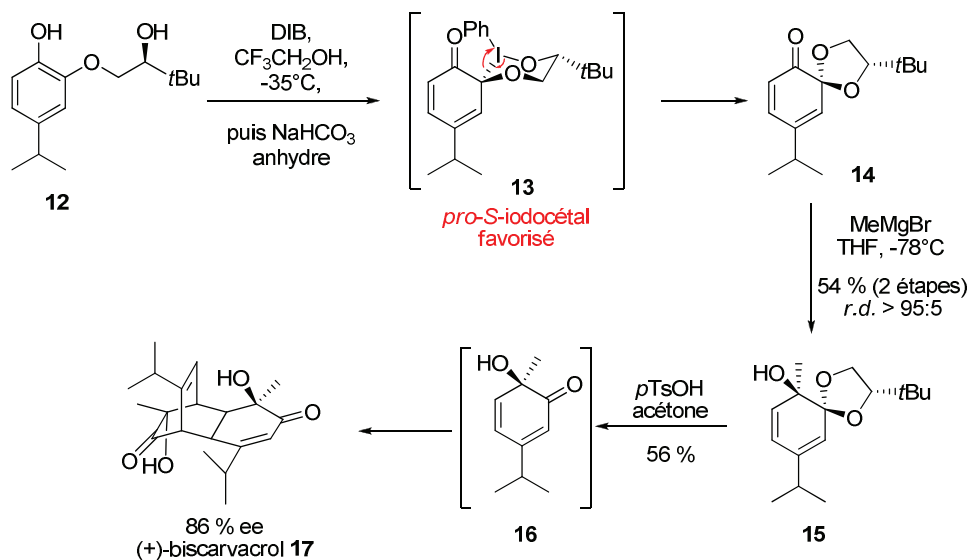


Schéma 12 : Synthèse du (+)-biscarvacrol du Pr. Quideau

Dans cette synthèse, l'utilisation du DIB permet, après échange de ligand, de former un intermédiaire spiranique **13**. Une conformation de type *pseudo*-chaise de cet intermédiaire **13** permet d'expliquer la stéréochimie obtenue.³⁴ L'addition d'un Grignard sur la cétone **14** permet d'obtenir l'alcool **15** avec une excellente diastéréosélectivité (*r.d.* > 95 : 5). Le cétal cyclique **15** est déprotégé en conditions acides pour former l'*ortho*-quinol intermédiaire **16** qui dimérise spontanément pour former le (+)-biscarvacrol avec un excès énantiomérique de 86 %.

Synthèse de la (+)-puupehenone⁴²

Lors de la synthèse de la (+)-puupehenone **25**, le groupe du Pr. Quideau a étudié la régiosélectivité de la réaction d'oxydation désaromatisante d'un catéchol non symétrique **20** (*Schéma 13*).

(42) Quideau, S.; Lebon, M.; Lamidey, A.-M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3975-3978

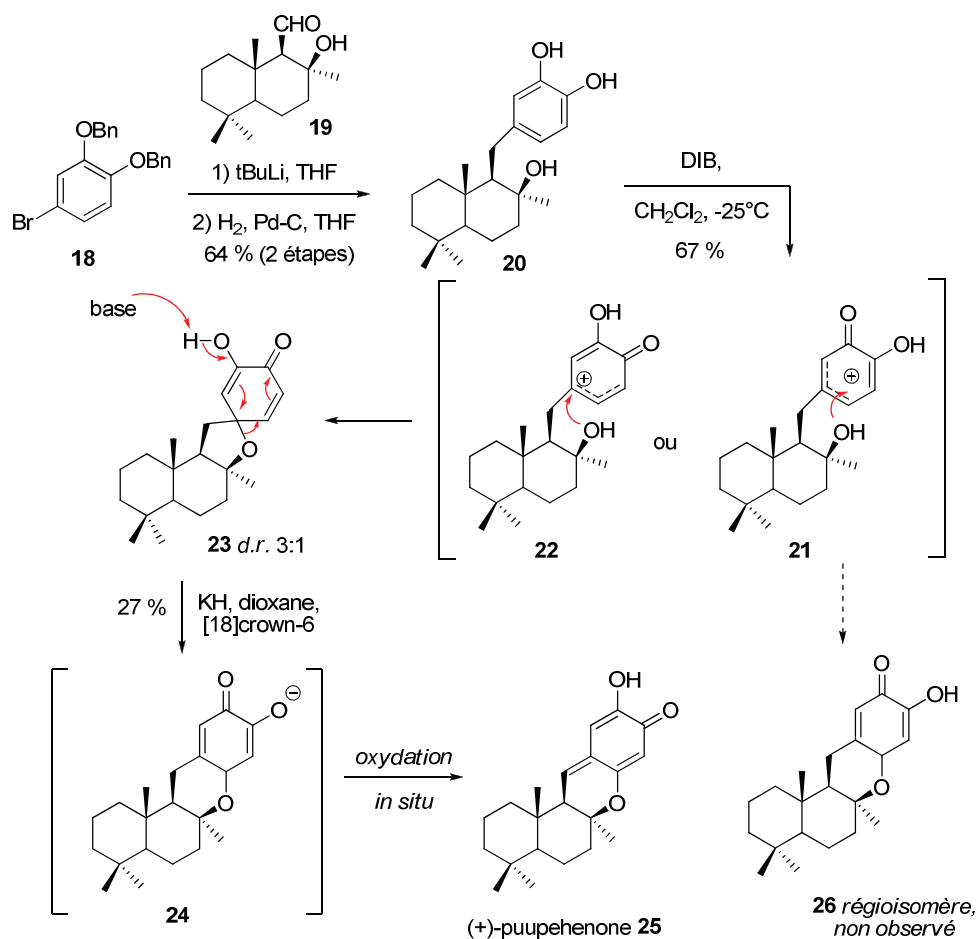


Schéma 13 : synthèse de la Puupehenone de Quideau

L'activation du catéchol **20** avec le DIB ne conduit pas au composé tétracyclique désiré **26** mais au spirocycle **23** avec un rapport diastéréomérique de 3:1. Les auteurs proposent un intermédiaire **22** où le carbocation le plus stabilisé permet de former exclusivement une spiroannulation 5-*exo*-trigonale. Un réarrangement en condition basique permet d'obtenir l'hétérocycle intermédiaire **24** qui est spontanément oxydé pour conduire au produit désiré **25**.

Synthèse du (+)-rishirilide B

Le groupe du Pr. Pettus a développé une méthode d'oxydation désaromatisante diastérosélective, en position *para* de résorcinols, appliquée à la synthèse du (+)-rishirilide B **32** (Schéma 14).⁴³

(43) Mejorado, L. H.; Pettus, T. R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15625-15631

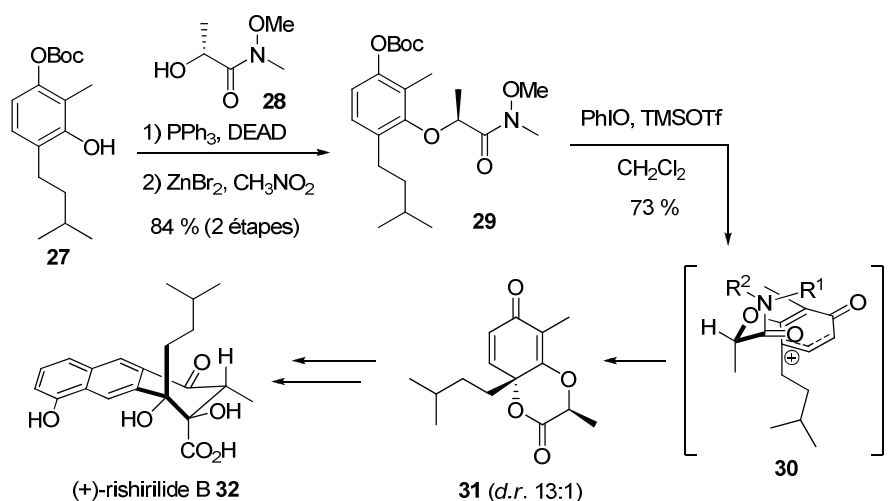


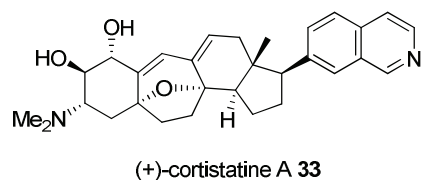
Schéma 14 : Synthèse du (+)-rishirilide B du Pr. Pettus

Le réSORCINOL **27** est couplé à un dérivé de lactate **28** via une réaction de Mitsunobu. La désaromatisation oxydante diastéréosélective est réalisée à l'aide du $\text{PhI}[\text{OTMS}]\text{OTf}$ généré *in situ*.⁴⁴ Un état de transition pseudo-chaire **30** avec transfert de chiralité conduit à la 1,4-dioxan-2-one **31** avec une bonne diastéréosélectivité. Après plusieurs transformations le composé final **32** est obtenu en 15 étapes et un rendement global de 12,5 %.

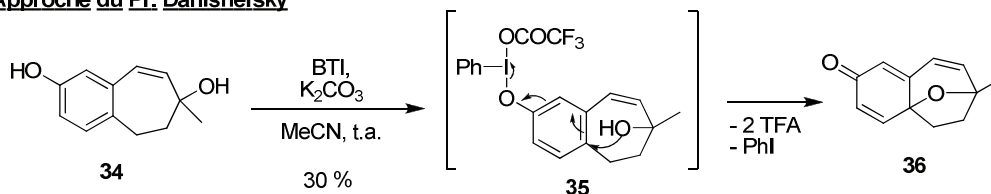
Approche à la synthèse de la Cortistatine A des Pr. Danishefsky et Sorensen

Une réaction d'oxydation désaromatisante par oxacyclisation a récemment été proposée par le groupe du Pr. Danishefsky⁴⁵ pour synthétiser un oxabicyclo[3.2.1]octène **36**. Ce système est présent dans la molécule de la (+)-cortistatine A **33**. Le groupe du Pr. Sorensen⁴⁶ a également réalisée une approche dans la synthèse de ce composé par une réaction cascade incluant une désaromatisation oxydante intramoléculaire suivie d'un cycloaddition [3+2] conduisant à l'intermédiaire **40** (Schéma 15).

- (44) (a) Van DeWater, R. W.; Hoarau, C.; Pettus, T. R. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5109–5113
 (b) Mejorado, L. H.; Hoarau, C.; Pettus, T. R. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1535–1538
 (c) Hoarau, C.; Pettus, T. R. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2843–2846
 (d) Wenderski, T. A.; Huang, S.; Pettus, T. R. R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4104–4109
 (45) (a) Dai, M.; Danishefsky, S. J. *Heterocycles* **2009**, *77*, 157–161
 (b) Dai, M.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6610–6612
 (46) Frie, J. L.; Jeffrey, C. S.; Sorensen, E. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5394–5397



Approche du Pr. Danishefsky



Approche du Pr. Sorensen

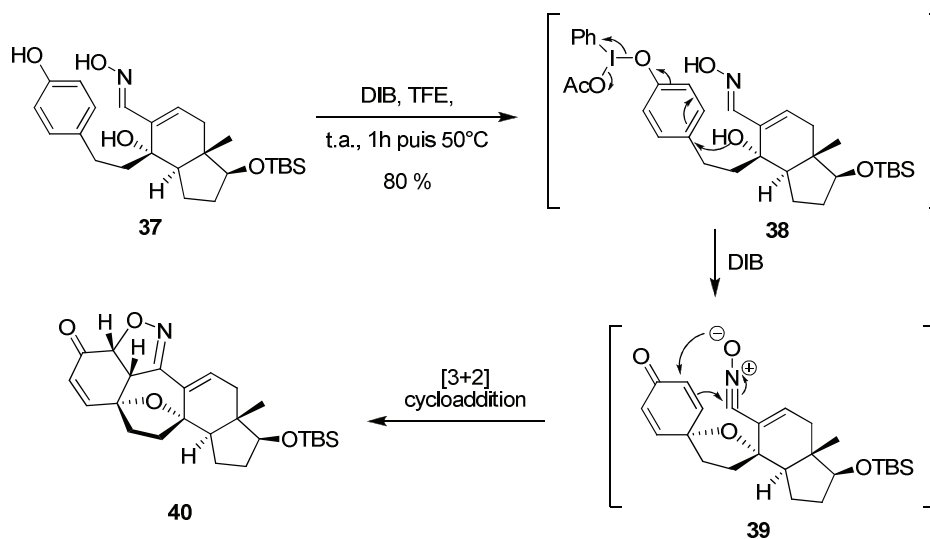


Schéma 15 : Approches à la synthèse de la (+)-cortistatine A

b) Formation de liaison carbone-carbone

Le groupe du Pr. Kita a appliqué l'oxydation désaromatisante par transfert intramoléculaire de nucléophile carboné pour construire des cycles spiraniques, squelettes de nombreux produits naturels. Ainsi la spirodiénone **42**, intermédiaire dans la synthèse d'un alcaloïde : la (+)-maritidine, est obtenue par oxydation du phénol **41** avec le BTI (*Schéma 16*).⁴⁷

(47) Kita, Y.; Takada, T.; Gyoden, M.; Tohma, H.; Zenk, M. H.; Eichhorn, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5857

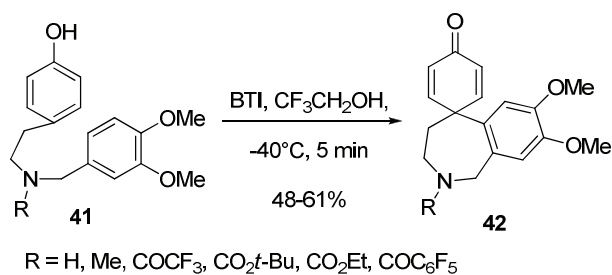


Schéma 16 : synthèse de spirodiènone, intermédiaire pour la synthèse du (+)-maritidine

Une oxydation similaire a été réalisée sur le dérivé **43**. Dans ce cas, l'oxydation a lieu en position ortho du groupement hydroxyle (*Schéma 17*).⁴⁸

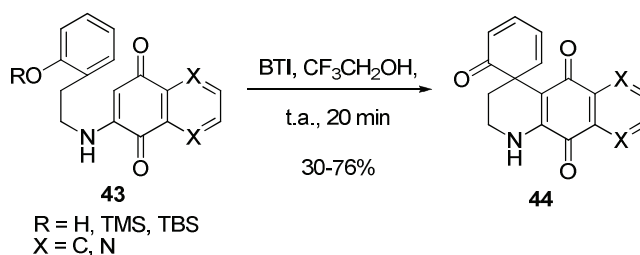


Schéma 17 : synthèse de spirodiènone en position ortho

Le groupe du Pr. Vargolis a réalisée une oxydation analogue d'un dérivé énamine phénolique **45** pour accéder à la spirocyclohexadiènone **46** (*Schéma 18*).⁴⁹

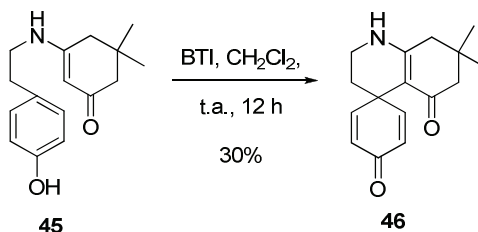


Schéma 18 : synthèse de spirocyclohexadiènone à partir d'un dérivé énamine

Une réaction d'oxydation désaromatisante de la dibenzylbutyrolactone **47** en présence de BTI a été décrite par Pelter et Ward en 1996. Le produit de cyclisation obtenu **48** est également une spirodiènone (*Schéma 19*).⁵⁰

(48) Kita, Y.; Takada, T.; Ibaraki, M.; Gyoten, M.; Mihara, S.; Fujita, S.; Tohma, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 223

(49) Asmanidou, A.; Papoutsis, I.; Spyroudis, S.; Vargolis, A. *Molecules* **2000**, *5*, 874

(50) Ward, R. S.; Pelter, A.; Abd-El-Ghani, A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1303

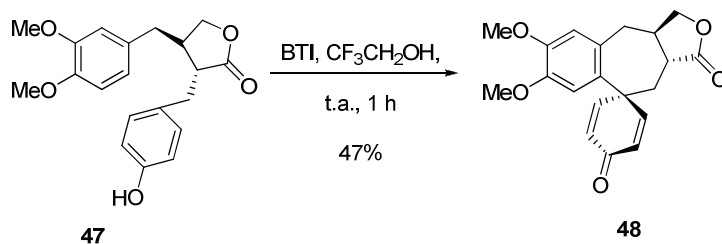


Schéma 19 : Synthèse de spirocyclohexadiènone à partir d'une dibenzylbutyrolactone

De même, l'oxydation de l'énamide **49** conduit au spiroénamide **50**, intermédiaire clé dans la synthèse totale de l'annosqualine⁵¹ (*Schéma 20*). De façon surprenante, l'utilisation de deux équivalents de butyllithium est nécessaire, pour obtenir un rendement de 78% pour cette réaction.

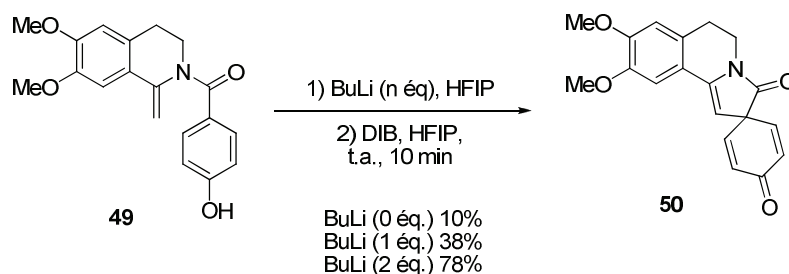


Schéma 20 : Formation de spirocyclohexa-2,5-diènone à partir d'énamide

c) Formation de liaison carbone-azote

La formation de liaison carbone-azote est peu utilisée lors de l'oxydation désaromatisante de phénol. Cependant, de façon similaire, l'oxydation désaromatisante d'oxazolines de type **51** permet d'obtenir des spiro lactames **52** en présence de DIB (*Schéma 21*).^{52,53}

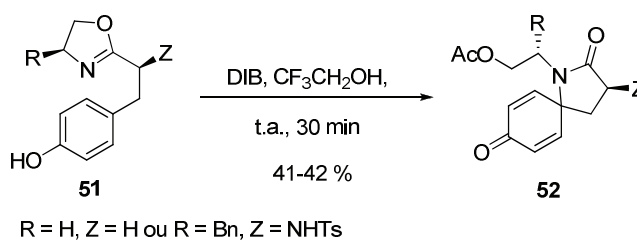


Schéma 21 : Formation de spirocyclohexa-2,5-diènone à partir d'oxazolines

(51) Shigehisa, H.; Takayama, J.; Honda, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7301

(52) Ciufolini, M. A.; Braun, N. A.; Canesi, S.; Ousmer, M.; Chang, J.; Chai, D. *Synthesis*, **2007**, 3759

(53) Braun, N. A.; Ousmer, M.; Bray, J. D.; Bouchu, D.; Peters, K.; Peters, E.-M.; Ciufolini, M. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4397

1. 3. 2. 3. Oxydation désaromatisante par transfert intermoléculaire

du nucléophile

L'introduction d'un nucléophile par transfert intermoléculaire est une méthode plus rare. En effet, les intermédiaires formés sont généralement peu stables et ont tendance à dimériser.^{54,55} Comme précédemment, nous présenterons les réactions d'oxydation désaromatisante par transfert intermoléculaire du nucléophile selon deux familles, par formation de liaisons carbone-oxygène et carbone-carbone. A notre connaissance, aucun exemple de formation de liaison carbone-azote n'est reporté dans la bibliographie.

a) Formation de liaison carbone-oxygène

Le DIB et le BTI sont particulièrement bien adaptés pour oxyder les phénols *para*-substitués **53** en présence d'un nucléophile approprié pour former des cyclohexadiénones disubstituées en position *para* **54** (*Schéma 22*). Différents nucléophiles, tels que l'eau, des alcools ou des acides carboxyliques peuvent être utilisés.¹²

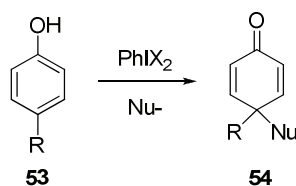


Schéma 22 : formation de cyclohexadiénones disubstituées en position para

Le groupe du Pr. McKillop a réalisé des oxydations sur des phénols différemment substitués **55** avec le BTI dans l'acétonitrile aqueux. Les *para*-quinones **56** qui en résultent ont été obtenues avec des rendements moyens à bons en fonction des substituants (*Schéma 23*).⁵⁶

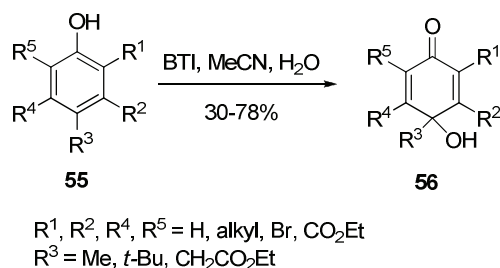


Schéma 23 : formation de para-quinones à partir de phénols substitués en présence de BTI

-
- (54) Gagnepain, J.; Mereau, R.; Dejugnac, D.; Leger, J.-M.; Castet, F.; Deffieux, D.; Pouysegu, L.; Quideau, S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6493.
(55) Lebrasseur, N.; Gagnepain, J.; Ozanne-Beaudenon, A.; Leger, J.-M.; Quideau, S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6280.
(56) McKillop, A.; McLaren, L.; Taylor, R. J. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2047

Une oxydation similaire de para-alcoxyphénols **57** peut être réalisée avec le DIB en présence d'alcool pour former des para-quinones monocétaliques **58** (*Schéma 24*).⁵⁷

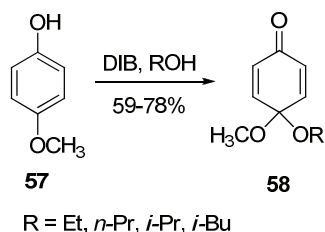


Schéma 24 : formation de para-quinones monocétaliques en présence de DIB

La version asymétrique de la réaction d'oxydation désaromatisante intermoléculaire a connu récemment un fort essor par le développement de nouveaux dérivés de périodanes chiraux. De nombreuses structures ont ainsi été décrites utilisant aussi bien des périodanes de degré d'oxydation (III) que (V).⁵⁸ Les structures dérivées de BINOL **60** ont montré les meilleures activités avec des excès énantiomériques atteignant 50% (*Schéma 25*). Cependant, il est important de souligner que les périodanes chiraux ne sont pas préalablement préparés mais formés *in-situ*. Il n'est donc pas possible de vérifier si ces dérivés d'iode sont au degré d'oxydation (III) ou (V). De plus, cette formation peut conduire à des baisses d'énantiosélectivité par oxydation directe du cycle aromatique par le *m*-CPBA.

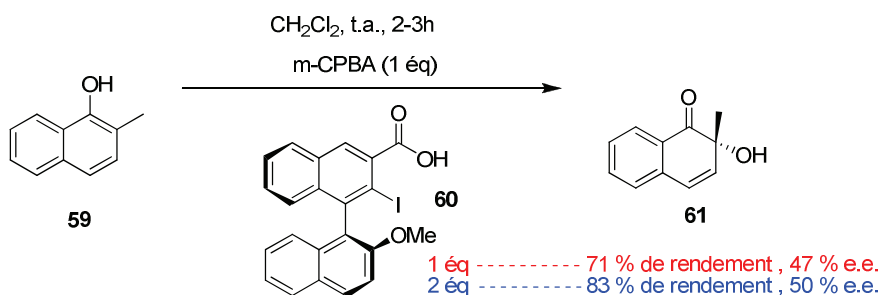


Schéma 25 : Oxydation par des périodanes dérivés de binols chiraux formés in-situ.

b) Formation de liaison carbone-carbone

Le groupe du Pr. Quideau a développé un protocole permettant de réaliser une oxydation désaromatisante régiosélective de 2-alcoxyarenols **62** en présence d'un nucléophile externe

(57) (a) Pelter, A.; Elgendy, S. M. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1891
 (b) Fleck, A. E.; Hobart, J. A.; Morrow, G. W. *Synth. Commun.* **1992**, 22, 179
 (c) Mitchell, A. S.; Russell, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 545

(58) Quideau, S.; Lyvinec, G.; Marguerit, M.; Bathany, K.; Ozanne-Beaudenon, A.; Buffeteau, T.; Cavagnat, D.; Chénéde, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 4605.

carboné **63** (*Schéma 26*).^{33,59} Ce procédé permet d'obtenir des composés naphtoylcyclohexa-2,4-diène fonctionnalisés **64**, intermédiaire dans la synthèse d'aquayamycine.⁶⁰

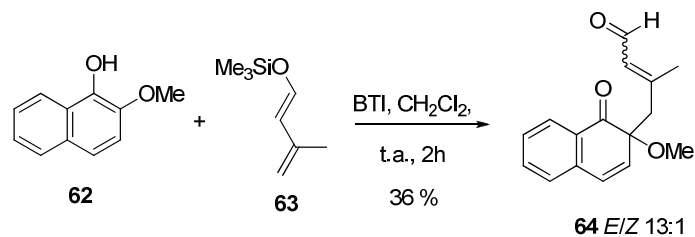


Schéma 26 : oxydation désaromatisante régiosélective de 2-alkoxyarenol par addition d'un nucléophile externe carboné

Parallèlement, une désaromatisation régiosélective de phénols et naphthols en utilisant des sels de diaryliodonium a été reportée par ce même groupe.^{30,61} Par exemple, le traitement du naphthol **65**, substitué en *ortho* par un groupement électro-donneur, avec le chlorure de diphenyliodonium conduit à une *ortho*-phénylation **66** (*Schéma 27*).



Schéma 27 : désaromatisation oxydante de naphthol par le sel de diphenyliodonium

(59) Quideau, S.; Pouysegou, L.; Oxoby, M.; Looney, M. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 319

(60) Lebrasseur, N.; Fan, G.-J.; Oxoby, M.; Looney, M. A.; Quideau, S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1551-1562

(61) Ozanne-Beaudenon, A.; Quideau, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7065

1. 4. Utilisation d'oxydant à l'iode (V) hypervalent

1. 4. 1. Structure et réactivité organo- λ^5 -iodanes

1. 4. 1. 1. Structure

La structure des organo- λ^5 -iodanes peut également être décrite d'après le modèle de la liaison hypervalente, confirmé par des analyses de diffraction des rayons X.⁶² La liaison covalente entre l'iode et le ligand aryle se trouve en position apicale ainsi que le doublet d'électrons libres. Les trois ou quatre ligands hétéroatomiques se placent en position équatoriale et forment les deux liaisons hypervalentes 3c-4e orthogonales. La structure qui en résulte est de type bipyramidal à base carrée.^{12,14,20} Dans le cas des organo- λ^5 -iodanes cycliques, l'atome d'iode se trouve dans un cycle à cinq chaînons, ce qui augmente leur stabilité (*Figure 6*).

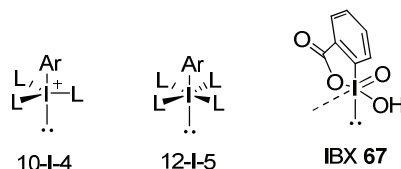


Figure 6 : structure des organo- λ^5 -iodanes cycliques et non-cycliques

1. 4. 1. 2. Réactivité

Par rapport aux organo- λ^3 -iodanes, la chimie des organo- λ^5 -iodanes est moins développée.¹² Seuls les composés cycliques permettent de réaliser une réaction oxydation désaromatisante de phénol. Les deux composés cycliques les plus utilisés sont l'acide *o*-iodoxybenzoïque **67** (IBX)¹⁵ et le réactif de Dess-Martin **69** (DMP). Ces derniers permettent de réaliser des oxydations dans des conditions douces et sont très sélectifs. En effet, l'utilisation de ces composés permet d'introduire le nucléophile sélectivement en position ortho de la fonction hydroxyle.^{5,7,63} Cependant, le DMP est très sensible à l'humidité et l'IBX est potentiellement explosif et est peu soluble dans les solvants organiques.^{14,62} Une alternative à ces problèmes a été développée par le groupe du Pr. Quideau,^{7,54,55,64,65,66} par la stabilisation de l'IBX dans un mélange d'acide isophtalique (29%) et d'acide benzoïque (22 %), Ce mélange est appelé « Stabilized IBX » **68** (noté S-IBX) et ne présente plus de risque explosif (*Schéma 28*).

(62) Zhdankin, V. V. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1185-1197 et références citées

(63) Magdziak, D.; Rodriguez, A. A.; Van De Water, R. W.; Pettus, T. R. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 285.

(64) Gagnepain, J.; Castet, F.; Quideau, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1533

(65) Gagnepain, J.; Castet, F.; Quideau, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 628.

(66) Quideau, S.; Pouysegu, L.; Deffieux, D.; Ozanne, A.; Gagnepain, J.; Fabre, I.; Oxoby, M. *Arkivoc* **2003**, *6*, 106.

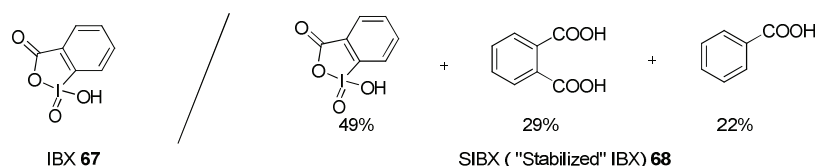


Schéma 28 : Composition du S-IBX.

1. 4. 1. 3. Classification des organo- λ^5 -iodanes

Les organo- λ^5 -iodanes peuvent également être classés en trois familles sur la base du nombre de leurs ligands carbonés. Seules deux familles sont connues, avec un ou deux ligands carbonés. La première représente les composés iodyl (RIO_2) et les dérivés (RIL_4 ou RIL_2O) et la seconde représente les sels de iodyl ($\text{R}_2\text{IO}^+\text{X}^-$), (*Tableau 2*).^{12,20}

	Type N-X-L	Formule
Organo-iodyls		
Iodylbenzène	12-I-3	PhIO_2
Réactif de Dess-martin (DMP)	12-I-5	
Acide <i>o</i> -iodoxybenzoïque (IBX)	10-I-4	
Sels de iodyl		$\text{R}_2\text{IO}^+\text{X}^-$

Tableau 2 : organo- λ^5 -iodanes les plus courants

1. 4. 2. Oxydation de phénol

1. 4. 2. 1. Aspect mécanistique

Les groupes du Pr. Nicolaou⁶⁷ et du Pr. Pettus⁶⁸ ont été les premiers à noter que l'IBX **67** permettait d'introduire un oxygène, sélectivement en position *ortho* de la fonction hydroxyle, lors de la réaction d'oxydation désaromatisante de phénol.⁶⁹

- (67) (a) Nicolaou, K.C.; Baran, P.S.; Zhong, Y.L.; Sugita, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2212-2220
 (b) Nicolaou, K.C.; Sugita, K.; Baran, P.S.; Zhong, Y.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2221-2232
 (c) Nicolaou, K.C.; Baran, P.S.; Zhong, Y.L.; Barluenga, S.; Hunt, K.W.; Kranich, R.; Vega, J.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2233-2244
 (d) Nicolaou, K.C.; Montagnon, T.; Baran, P.S.; Zhong, Y.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245-2258
 (68) Magdziak, D.; Rodriguez, A. A.; Van De Water, R. W.; Pettus, T. R. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 285-288
 (69) Ozanne, A.; Pouységu, L.; Depernet, D.; François, B.; Quideau, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2903-2906

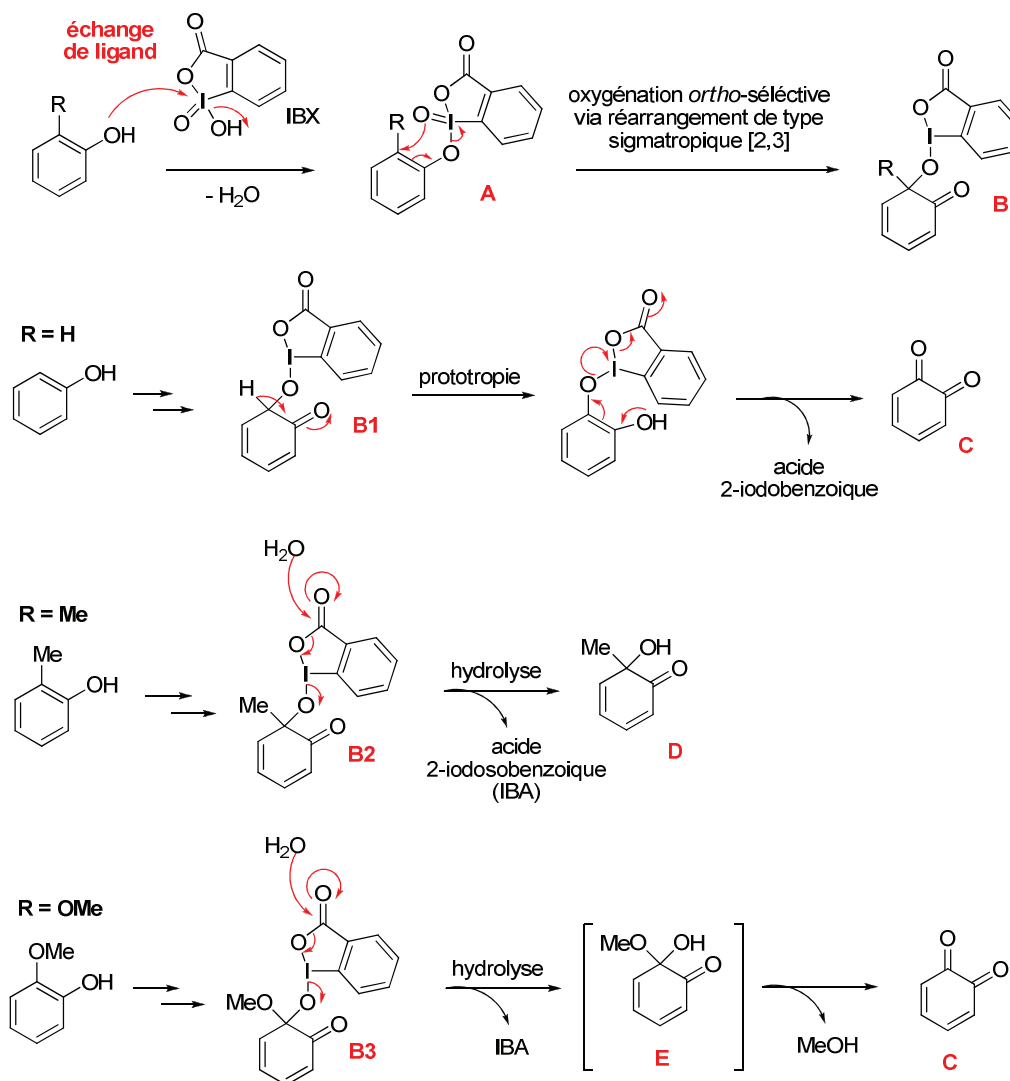


Schéma 29 : mécanisme possible de la réaction d'oxydation désaromatisante de phénol par l'IBX

En effet, le phénol réagit avec l'IBX par échange de ligand avec élimination d'eau pour former l'intermédiaire **A** phényloxy- λ^5 -iodane (**Schéma 29**). Cette espèce **A** subit un réarrangement de type sigmatropique [2,3] pour former régiosélectivement une liaison carbone-oxygène en *ortho* de la fonction hydroxyle. Lors de ce réarrangement l'iode (V) **A** subit une réduction à 2 électrons pour former l'espèce λ^3 -iodane **B** plus stable.^{5,7}

Ensuite, l'espèce **B** évolue de façon différente en fonction du groupement en position *ortho* de la fonction hydroxyle :

1) Pas de substituant en position *ortho*, R = H :

Dans ce cas, l'espèce **B1** se réaromatise par prototropie avant de subir une élimination réductive du groupement λ^3 -iodane. L'*ortho*-quinone **C** est ainsi obtenue en libérant l'acide 2-iodobenzoïque.

2) Substitution par un groupement alkyle (*e.g.*, R = Me) :

Dans le cas où la position *ortho* est substituée par un groupement alkyle, l'intermédiaire **B2** s'hydrolyse pour former l'*ortho*-quinol **D** et l'acide iodobenzoïque (IBA).

3) Substitution par un groupement alkoxy (*e.g.*, R = OMe) :

Si le groupement substitué en *ortho* est un groupement méthoxy, il y a formation d'un hémicétal intermédiaire **E** qui conduit, après hydrolyse, à l'*ortho*-quinone **C** après élimination du méthanol.

Notion d'« Hypervalent twist »

Les études théoriques ont montré que la formation du produit d'oxydation final ne pouvait provenir directement de l'intermédiaire **A**, obtenu après l'échange de ligand. Les calculs révèlent que cet intermédiaire **A** conduit à un second intermédiaire **A1** après réorganisation des ligands oxo et alkoxy. Cette réorganisation est appelée « *hypervalent twist* » (**Schéma 30**).¹⁵

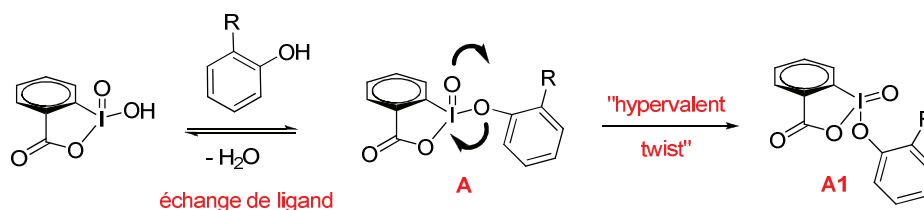


Schéma 30 : mécanisme de l'« hypervalent twist »

Bien que ce phénomène d'« *hypervalent twist* » semble présent et fortement probable d'après les calculs théoriques, aucun résultats expérimentaux ne prouvent qu'il ait lieu lors de l'oxydation désaromatisante de phénol.

1. 4. 2. 2. Exemple d'utilisation de l'Iode (V)

L'IBX (et son analogue le S-IBX) est le composé essentiellement utilisé pour réaliser l'oxydation désaromatisante de phénol.⁷ Ce composé permet d'introduire uniquement un nucléophile oxygéné par transfert intermoléculaire en position *ortho* du groupement hydroxyle (**Schéma 31**).

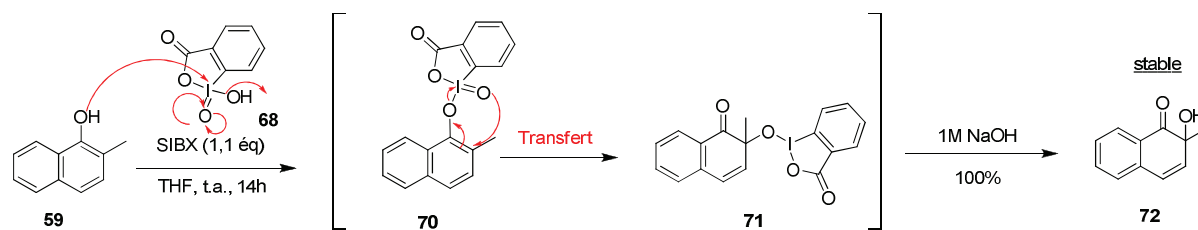


Schéma 31 : Oxydation désaromatisante en position ortho du naphтол à l'aide du S-IBX

Utilisant la stratégie d'oxydation désaromatisante à l'aide du S-IBX **68**, le groupe du Pr. Quideau a reporté la première synthèse totale d'un *o*-quinol naturel non dimérisé **75**, la (+)-wasabidiène B1 (**Schéma 32**).⁷⁰

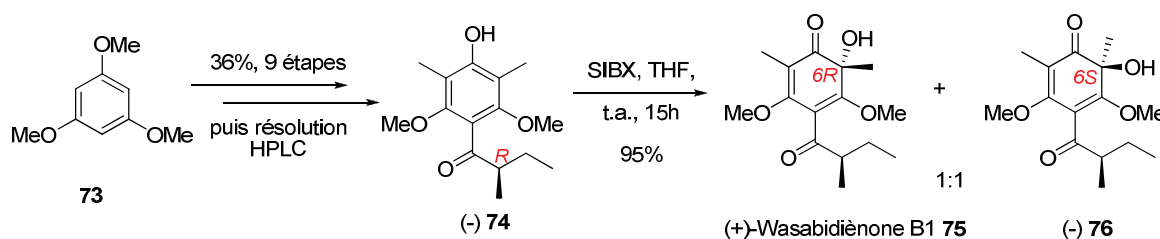


Schéma 32 : Synthèse d'une ortho-quinol naturelle par le SIBX

Le 1,3,5-triméthoxybenzène **73** conduit au composé 2,6-diméthylphénol substitué **74** en 9 étapes avec un rendement de 26 %. Une résolution HPLC permet d'obtenir le phénol **74** désiré de configuration *R*. La désaromatisation oxydante du phénol **74** est réalisée avec du SIBX et conduit à un mélange 1:1 de l'*ortho*-quinol désiré **75** et de son épimère en position 6 **76** avec un rendement de 95 %. Une séparation des diastéréoisomères par HPLC chirale permet d'isoler la (+)-wasabidiène B1 **75**.

Plus récemment, le groupe du Pr. Birman a réalisé une désaromatisation oxydante asymétrique de phénol en utilisant un composé d'iode (V) chiral.⁷¹ L'utilisation d'une 2-(*o*-iodoxyphényl)-oxazoline chirale **78** permet d'oxyder le 2,6-diméthylphénol **77** en *ortho*-quinol, de façon énantiosélective, qui dimérise selon une réaction de Diels-Alder. Le produit désiré **79** est obtenu avec un rendement de 65 % et un excès énantiomérique de 63 % (**Schéma 33**).

(70) Pouységu, L.; Marguerit, M.; Gagnepain, J.; Lyvinec, G.; Eatherton, A. J.; Quideau, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5211-5214

(71) Boppiseti, J. K.; Birman, V. B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1221-1223

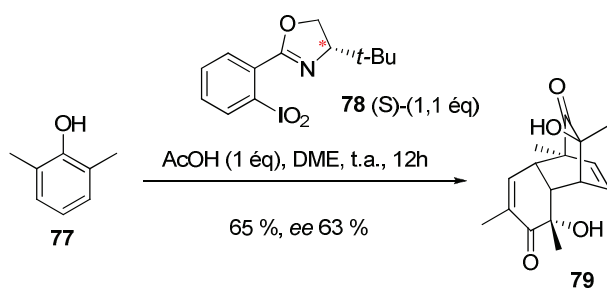


Schéma 33 : Oxydation asymétrique d'o-alkylphénol avec une 2-(o-iodoxyphényl)-oxazoline chirale

1. 5. Autres types d'oxydation

Bien que la chimie de l'iode hypervalent soit très riche, d'autres méthodes existent pour réaliser une réaction d'oxydation désaromatisante de phénol.^{9,72} Ces méthodes sont de moins en moins utilisées depuis l'émergence des réactifs à base d'iode hypervalent. Cependant elles restent très intéressantes et nous avons choisi de présenter, dans ce paragraphe, les principales méthodes de réaction d'oxydation désaromatisante de phénol rencontrées dans la bibliographie.

1. 5. 1. Oxydation par voie électrochimique

L'oxydation désaromatisante de phénol peut être réalisée par voie électrochimique. Cette méthode est peu utilisée car un équipement spécifique est nécessaire. Cependant l'oxydation anodique est une alternative intéressante puisqu'elle est très sélective.^{7,9}

L'oxydation anodique est réalisée en l'absence de base. Un potentiel E1, supérieur au potentiel E2, est appliqué au phénol **A** afin de réaliser un transfert d'électron pour former le radical cation intermédiaire **B**. Celui-ci est ensuite déprotoné pour conduire au radical neutre **C**. Ce radical est facilement oxydé pour former l'intermédiaire phénoxonium **D**. Cette espèce cationique est ensuite piégée par un nucléophile de façon irréversible et régiosélective pour former une quinone monocétalique **E** (Schéma 34).⁷

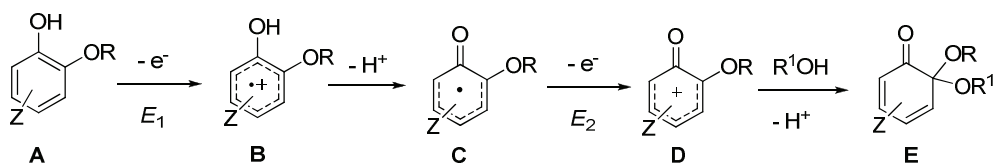


Schéma 34 : Mécanisme d'oxydation anodique de phénol

(72) comprehensive organic chemistry, n°7, p345

Le groupe du Pr. Quideau a utilisée cette méthodologie pour former des ortho-quinones monocétaliques **81**.⁷ L'oxydation anodique est réalisée en présence de perchlorate de lithium (LiClO₄), servant d'électrolyte support, et dans le méthanol, servant à la fois de solvant et de nucléophile. Selon le substituant présent sur le cycle aromatique et sa position par rapport au groupement hydroxyle, soit l'ortho-quinone monocétalique **81** soit le dimère **82** est isolé (*Schéma 35*).

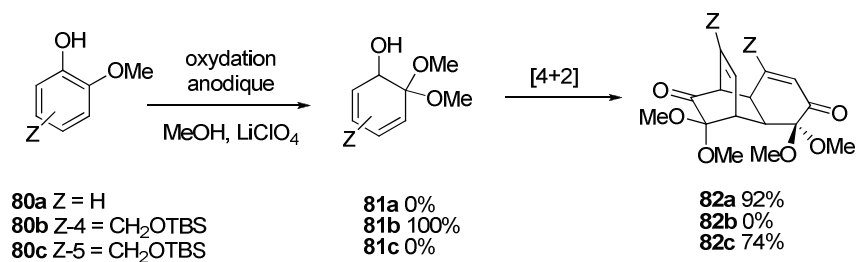


Schéma 35 : formation d'ortho-quinones monocétaliques par oxydation anodique

1. 5. 2. Oxydation par voie chimique

1. 5. 2. 1. Oxydation désaromatisante de phénols par *O*-alkylation

a) Méthode à l'oxygène singulet

Utilisation d'oxone

Carreño et Urbano ont développé une méthode efficace pour réaliser une réaction d'oxydation désaromatisante chimiosélective de phénols en utilisant l'oxone comme équivalent d'oxygène singulet.⁷³ Cette méthode leur permet d'oxyder sélectivement le phénol **83** en présence d'alcool primaire, comme le montre l'exemple de la synthèse de la (±)-cleroindicine D **87** (*Schéma 36*).⁷⁴

(73) Carreno, M. C.; Gonzalez-Lopez, M.; Urbano, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 237-2741

(74) Barradas, S.; Carreno, M. C.; Gonzales-Lopez, M.; Latorre, A.; Urbano, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5019-5022

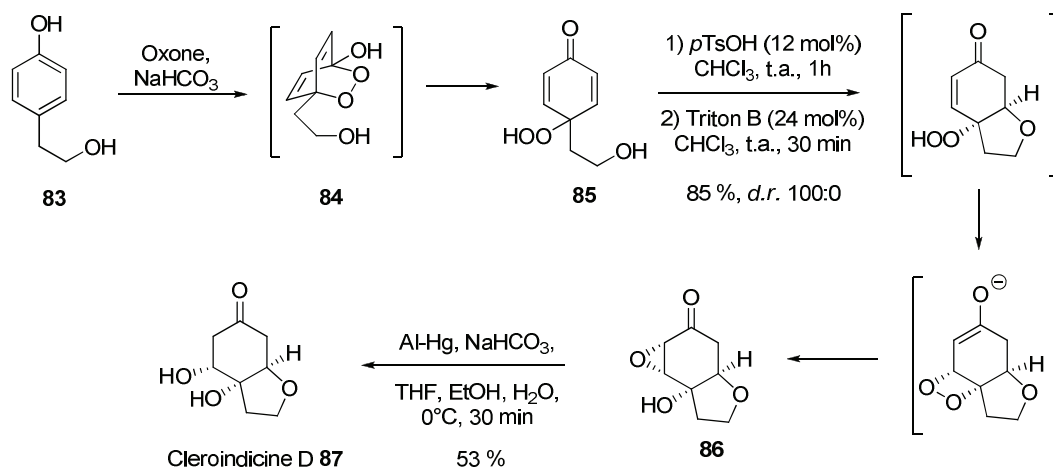


Schéma 36 : Synthèse totale de la clerioindicine via une désaromatisation oxydante à l'oxone

La désaromatisation du *para*-(2-hydroxyéthyl)phénol **83** avec l'oxone conduit à un endoperoxide cyclique **84** qui permet d'obtenir le *para*-peroxyquinol **85** après ouverture du cycle. Dans cette séquence, la désaromatisation oxydante est suivie par un traitement acide puis basique permettant de créer le bicyclic **86** avec quatre centres stéréogènes contigus de façon diastéréosélective.

Utilisation de complexe de cuivre/spartéine en version énantiométrique

Le Pr. Porco décrit la synthèse de la (-)-mitorubine (famille des azaphilones) en utilisant une réaction d'oxydation désaromatisante énantiométrique d'un dérivé du résorcinols **88**.^{75,76} A partir du complexe $[\{(-)\text{-spartéine}\}_2\text{Cu}_2\text{O}_2]$, l'énol intermédiaire **89** est obtenu régiosélectivement avec un excellent excès énantiométrique (*Schéma 37*).

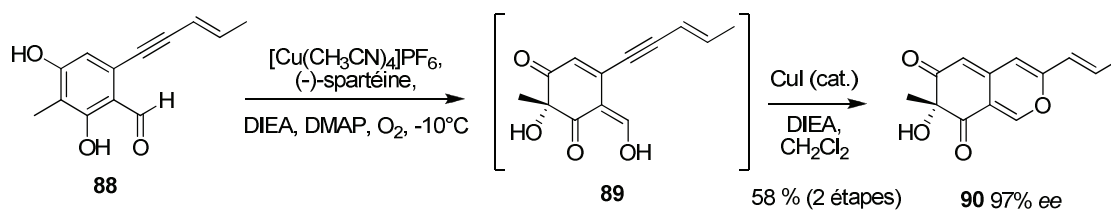


Schéma 37 : Synthèse totale de la (-)-mitorubine via une désaromatisation ortho-oxydante énantiométrique

(75) Zhu, J.; Grigoriadis, N. P.; Lee, J. P.; Porco, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9342-9343

(76) Zhu, J.; Porco, J. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5169-5171

b) Oxydation au plomb tétracétate

Dans les années 1950, le Pr. Wessely⁷⁷ a proposé un mécanisme pour réaliser une oxydation de phénols alkylés en position ortho. Ce mécanisme a été réétudié par les groupes de Pinhey⁷⁸ and Thomas.⁷⁹ Les deux groupes concordent sur un transfert d'oxygène intramoléculaire à partir d'un complexe intermédiaire $\text{ArOPb}(\text{OAc})_3$ **91**. En 1980, Le groupe du Pr. Bath⁸⁰ a reporté que l'oxydation de l'*o*-méthylnaphtol **59** par $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ conduisait au produit désiré **92** avec un rendement de 67 % (**Schéma 38**).

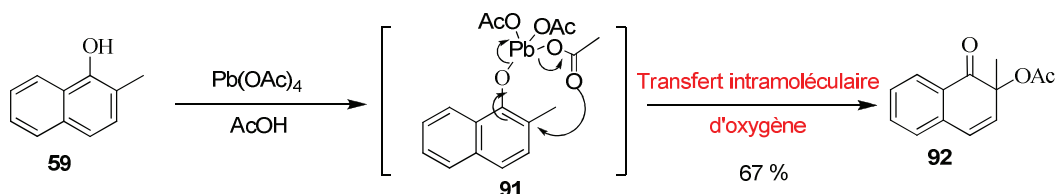


Schéma 38 : désaromatisation du naphthol par $\text{Pb}(\text{OAc})_4$

Cette étude a notamment démontré que l'utilisation de naphthol dans le cadre d'étude méthodologique d'oxydation désaromatisante était plus simple car entraînait moins de réactions secondaires.

c) Oxydation par l'anhydride phénylséleninique

L'anhydride phénylséleninique a été utilisé par le groupe du Pr. Barton⁸¹ pour réaliser une oxydation désaromatisante. Comme pour le $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, le complexe formé entre l'anhydride phénylséleninique et le naphthol libère un atome d'oxygène de façon intramoléculaire. Le groupe du Pr. Lynn⁸² et plus récemment le groupe du Pr. Myers⁸³ ont réalisé une oxydation désaromatisante d'un dérivé naphthol **93** avec l'anhydride phénylséleninique pour la synthèse du lacinilène (**Schéma 39**).

-
- (77) (a) Wessely, F.; Sinwel, S.; *Monatsh. Chem.* **1950**, *81*, 1055.
(b) Wessely, F.; Holzer, L.; Vilcsek, H. *Monatsh. Chem.* **1952**, *83*, 1253.
(c) Wessely, F.; Holzer, L.; Langer, F.; Schinezel, E.; Vilcsek, H. *Monatsh. Chem.* **1955**, *86*, 831.
(d) Wessely, F.; Zbiral, E. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1957**, *605*, 98.
(e) Wessely, F.; Leitich, J. *Monatsh. Chem.* **1961**, *92*, 1004.
- (78) Greenland, H.; Pinhey, J. T.; Sternhell, S. *Aust. J. Chem.* **1986**, *39*, 2067.
- (79) Lethbridge, A.; Norman, R. O.; Thomas, C. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 2464.
- (80) Perumal, P. Th.; Bhatt, M. V. *Synthesis* **1980**, *11*, 943.
- (81) Barton, D. H. R.; Brewster, A. G.; Ley, S. V.; Read, C. M.; Rosenfeld, M. N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 567.
- (82) Jeffs, P. W.; Lynn, D. G. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1617.
- (83) Gant, T. G.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3707.

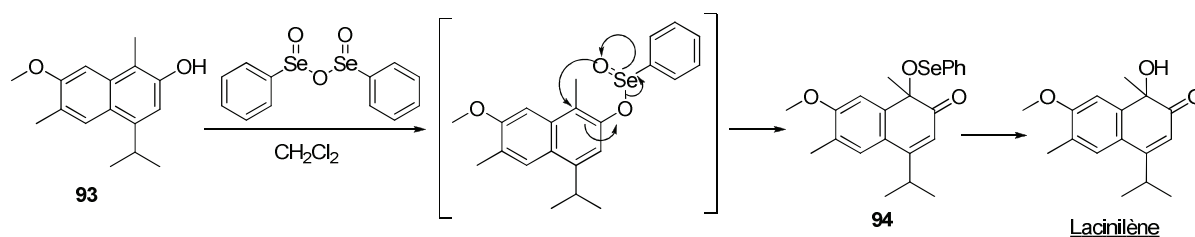


Schéma 39 : désaromatisation par l'anhydride sélénique

d) Oxydation par des peracides

L'utilisation de peracides⁸⁴ pour réaliser une oxydation désaromatisante d'*ortho*-alkylphénols a été décrite pour la première fois en 1963. L'acide trifluoroperacétique est formé *in situ* à l'aide d'acide trifluoroacétique et d'eau oxygénée. Celui-ci a permis d'obtenir le dimère **95** provenant de la réaction de cycloaddition du dérivé désaromatisé du 2,6-diméthylphénol **77** sur lui-même (*Schéma 40*). A noter que la vitesse d'addition de l'oxydant influe sur le résultat obtenu. En effet, l'addition lente du TFA et de l'eau oxygénée conduit majoritairement au dimère **95**. Alors que l'addition rapide du TFA et de l'eau oxygénée permet de former la *para*-quinone **96** majoritairement. Cependant, l'obtention du dimère **95** permet de prouver la présence d'un intermédiaire *ortho*-oxydé.

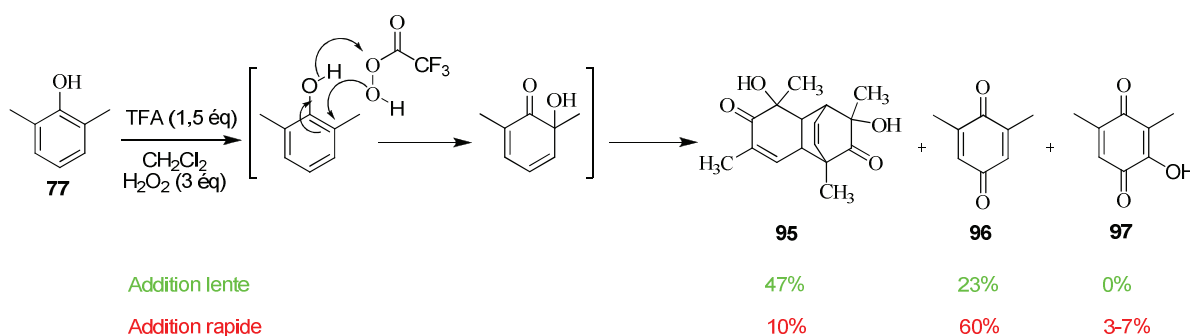


Schéma 40 : Oxydation du 2,6-diméthylphénol par le TFAA

D'une manière générale, les *ortho*-quinols ou leurs équivalents hydroperoxydiques sont générés à partir d'*ortho*-alkylphénols par traitement basique en présence d'hydroperoxydes ou de K₂O.^{85,86} Parmi ces exemples, l'hydroperoxyde de *t*-butyle est l'oxydant ayant eu le plus de succès en combinaison avec un métal de transition. Par exemple, le groupe du Pr. Krohn a reporté l'utilisation de sels de zirconium, titane, ou de molybdène pour catalyser l'oxydation désaromatisante de naphthols.⁸⁷ Toutefois, bien que remarquable, cette réaction n'a été

(84) McClure, J. D. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 69.

(85) (a) Matsuo, M.; Matsumoto, S.; Iitaka, Y. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3514.

(b) Matsumoto, S.; Matsuo, M.; Iitaka, Y. *J. Chem. Res.* **1987**, 58

(86) Matsumoto, S.; Matsuo, M. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1435.

(87) Krohn, K.; Brueggmann, K.; Doering, D.; Jones, P. G. *Chem. Ber.* **1992**, 125, 2439.

appliquée qu'aux dérivés naphtyliques, dont les *ortho*-quinols correspondants ne dimérisent pas ou peu (**Schéma 41**).

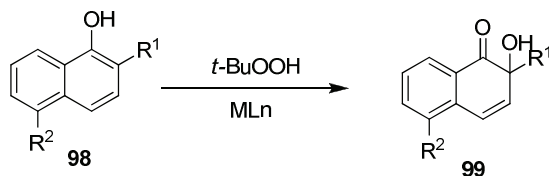


Schéma 41 : Désaromatisation d'*ortho*-alkylnaphtol par le *t*-BuOOH en présence de métaux de transition

e) Oxydation par fluorure d'acide perchlorique

En 1961, le groupe du Pr. Kende a utilisé un nouvel oxydant : le fluorure de perchlore (FCIO₃) conduisant, avec des rendements faibles, aux dimères fluorés et oxygénés correspondants.⁸⁸ Ainsi, encore une fois, le passage par l'intermédiaire désaromatisé a été démontré mais celui-ci s'est révélé instable.

Il est intéressant de remarquer que dans un solvant polaire l'oxydation conduit au produit de désaromatisation **100** *via* un transfert de l'oxygène nucléophile tandis que dans un solvant apolaire, c'est l'ion fluorure qui est responsable de la désaromatisation pour conduire à *ortho*-fluoroquinone **101** (**Schéma 42**). Les rendements obtenus restent toutefois faibles.

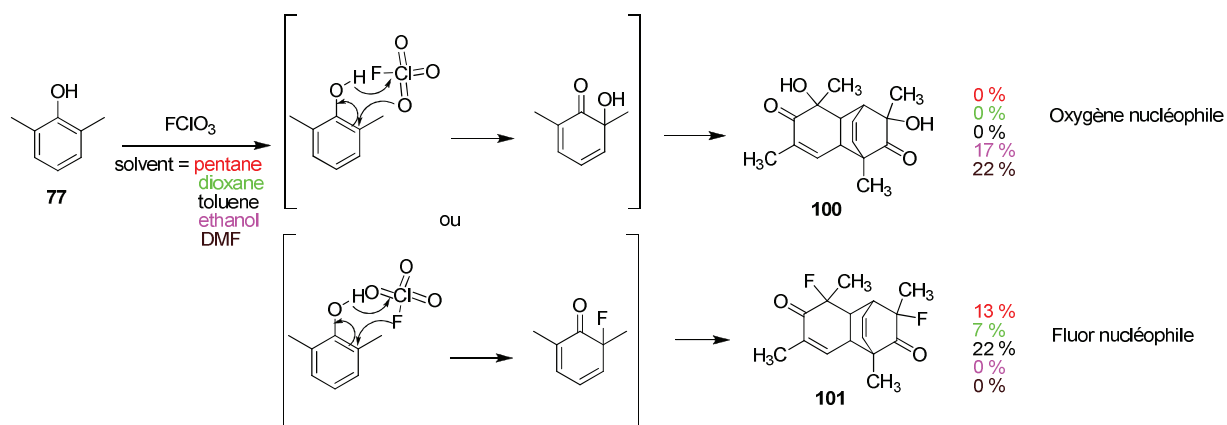


Schéma 42 : Oxydation du cycle aromatique par FCIO₃

f) Oxydation par le sel de Frémy

Le sel de Frémy est l'oxydant de choix pour réaliser une oxydation désaromatisante de phénol en *para*-quinone. Le Sel de Frémy est un radical stable qui permet l'incorporation d'un oxygène en position *para* *via* un mécanisme radicalaire (**Schéma 43**).^{72,89}

(88) Kende, A. S.; MacGregor, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83,4197.

(89) Kozikowski, A. P.; Sugiyama, K.; Springer, J. P. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2426

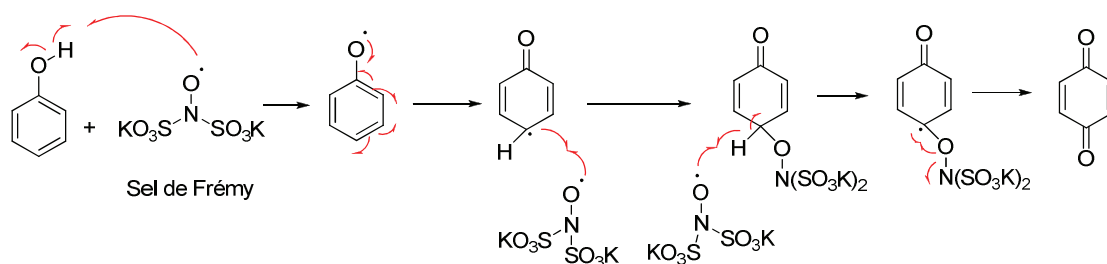


Schéma 43 : mécanisme d'oxydation des sels de Frémy

1. 5. 2. 2. Oxydation désaromatisante de phénols par C-alkylation.

La majorité des réactions d'oxydation désaromatisante permette l'introduction d'hétéroatomes nucléophiles. Cependant, la formation de liaison carbone-carbone lors de la désaromatisation oxydante, bien que moins développée, a également un intérêt dans la synthèse de produits naturels complexes.

a) Désaromatisation alkylante à partir d'un phénolate généré *in-situ*

Danishefsky a publié en 2008 la synthèse de la cortistatine A utilisant une réaction cascade incluant une électrocyclisation suivie d'une réaction de désaromatisation alkylante en position *para* de phénol (**Schéma 44**).⁴⁵

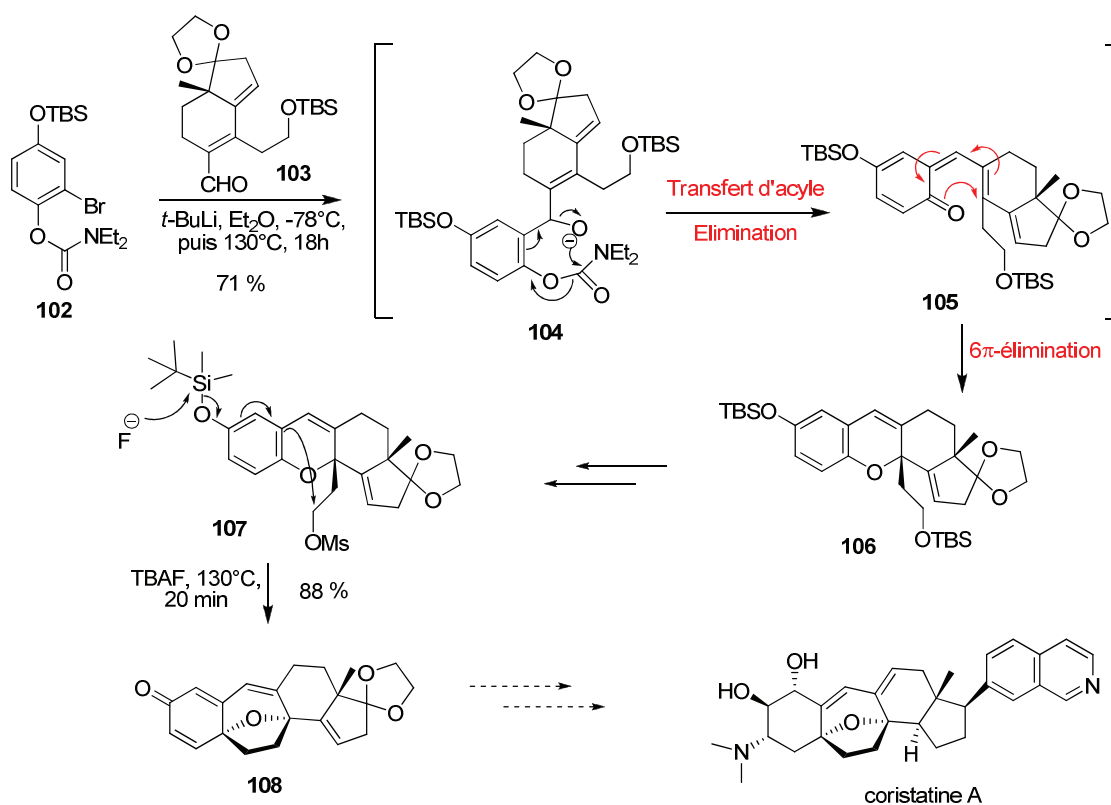


Schéma 44 : Approche à la synthèse de la cortistatine A par une réaction de désaromatisation alkylante en position *para* de phénol

L'addition de l'aryllithium dérivé du bromure d'aryle **102** sur l'aldéhyde **103** initie un système de réaction en cascade incluant un transfert de groupement acyle, une élimination et une 6π -électrocyclisation pour conduire au dihydropyrane **106**. Après des étapes de déprotections et protections, la réaction d'oxydation désaromatisante est réalisée à partir du phénol silylé **107**. En présence d'une source de fluorure, le phénolate est généré *in-situ* puis permet l'alkylation en position para. La spirocyclisation régiosélective, ainsi que la formation de l'éther cyclique, permet ainsi de former le squelette de la cortistatine **108**.

Cette même stratégie de synthèse a été utilisée par le groupe de Njardarson en 2009 lors de son approche dans la synthèse de la (\pm)-platensimycin.⁹⁰

b) *Via* MEM cascade

La stratégie de synthèse du groupe du Pr. Porco pour la synthèse de la (\pm)-clusianone est basée sur une réaction cascade de trois étapes comprenant une addition de Michael intermoléculaire, une Elimination puis une seconde addition de Michael intramoléculaire (MEM).⁹¹ En ce qui concerne l'étape de désaromatisation, le traitement du composé **109** avec le KHMDS suivi de l'addition d'un dérivé d'acroléine **111** permet de réaliser une cascade MEM diastéréosélective pour conduire au produit désiré **115** après formation de l'éther d'énol méthylé (*Schéma 45*). Cette cascade MEM peut-être décomposé en trois étapes :

1) Addition de Michael intermoléculaire du dérivé phénolate du phloroglucinol **110** sur un aldéhyde α,β -insaturé **111**.

2) Elimination de l'acétate tertiaire pour conduire à un nouvel aldéhyde α,β -insaturé **113**.

3) Seconde addition de Michael intramoléculaire suivie d'une annulation permet d'obtenir le squelette principal **115** avec formation de deux centres quaternaires contigus.

(90) McGrath, N. A.; Bartlett, E. S.; Sittihan, S.; Njardarson, J. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8543-8546

(91) (a) Qi, J.; Porco, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12682-12683

(b) Zhang, Q.; Mitasev, B.; Qi, J.; Porco, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14212-14215

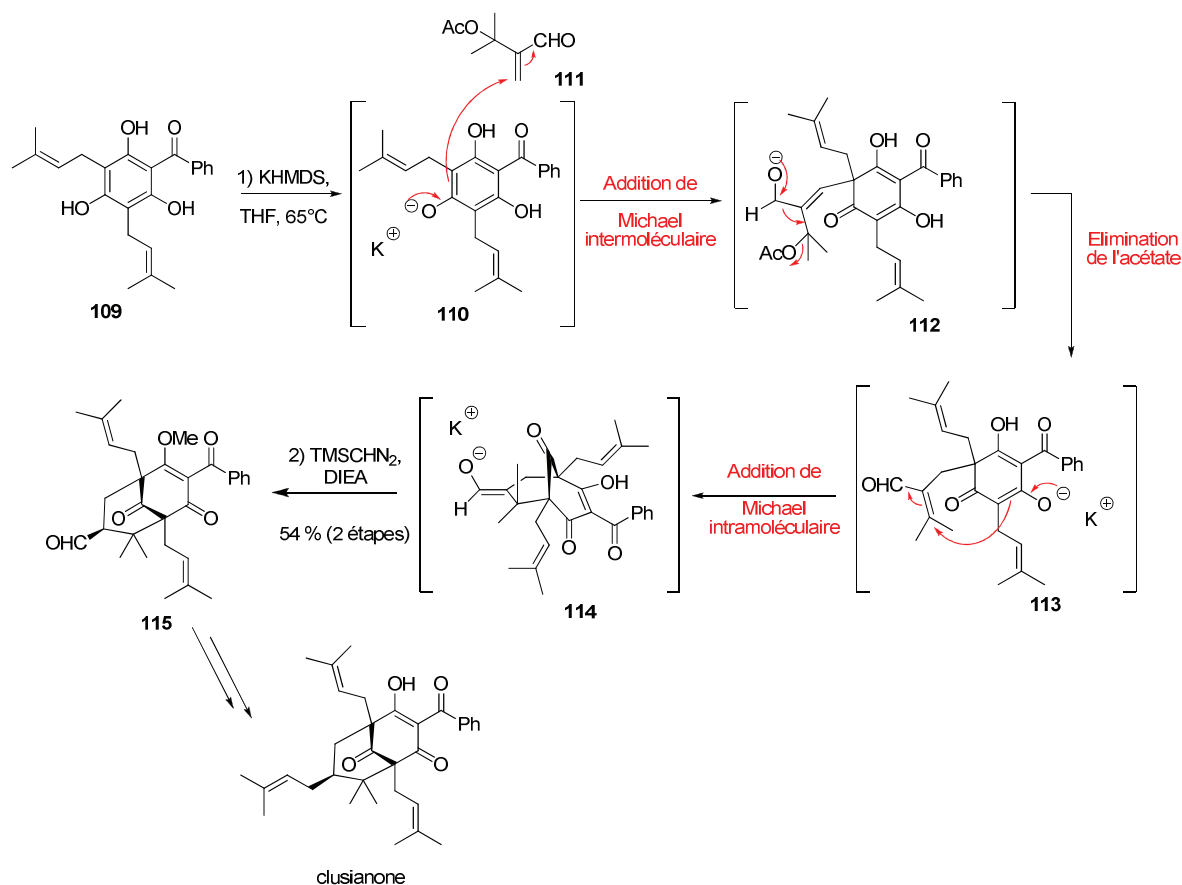


Schéma 45 : Synthèse totale de la (±)-clusianone via une séquence MEM

c) Via une réaction de C-allylation

Une autre stratégie pour la réaction de désaromatisation alkylante avec formation de liaison carbone-carbone est une réaction de C-allylation en présence de palladium.⁹² En 2006, le Pr. Danishefsky a publié la synthèse du triterpène (±)-garsubelline A en utilisant cette méthodologie.⁹³ Le squelette bicyclo[3.3.1]nonane est présent dans de nombreux produits naturels. L'étape clé pour accéder à la structure de la (±)-garsubelline A est la réaction de désaromatisation en position *para* du dérivé du phloroglucinol **116** via formation d'un complexe π -allyle. La diènone **117** ainsi obtenue, est traitée en milieu acide pour former le diol **118** qui subit une addition de Michael pour conduire aux deux adduits **119** et **120**. L'adduit **120** subit une β -élimination pour former la dicétone **121**. Enfin, une réaction de métathèse croisée suivi d'une réaction de carbocyclisation permet de former le squelette bicyclo[3.3.1]nonane **122**, synthon clé de la synthèse de la (±)-garsubelline A (**Schéma 46**).

(92) Satoh, T; Ikeda, M.; Miura, M.; Nomura, M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4877-4879

(93) Siegel, D. R.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1048-1049

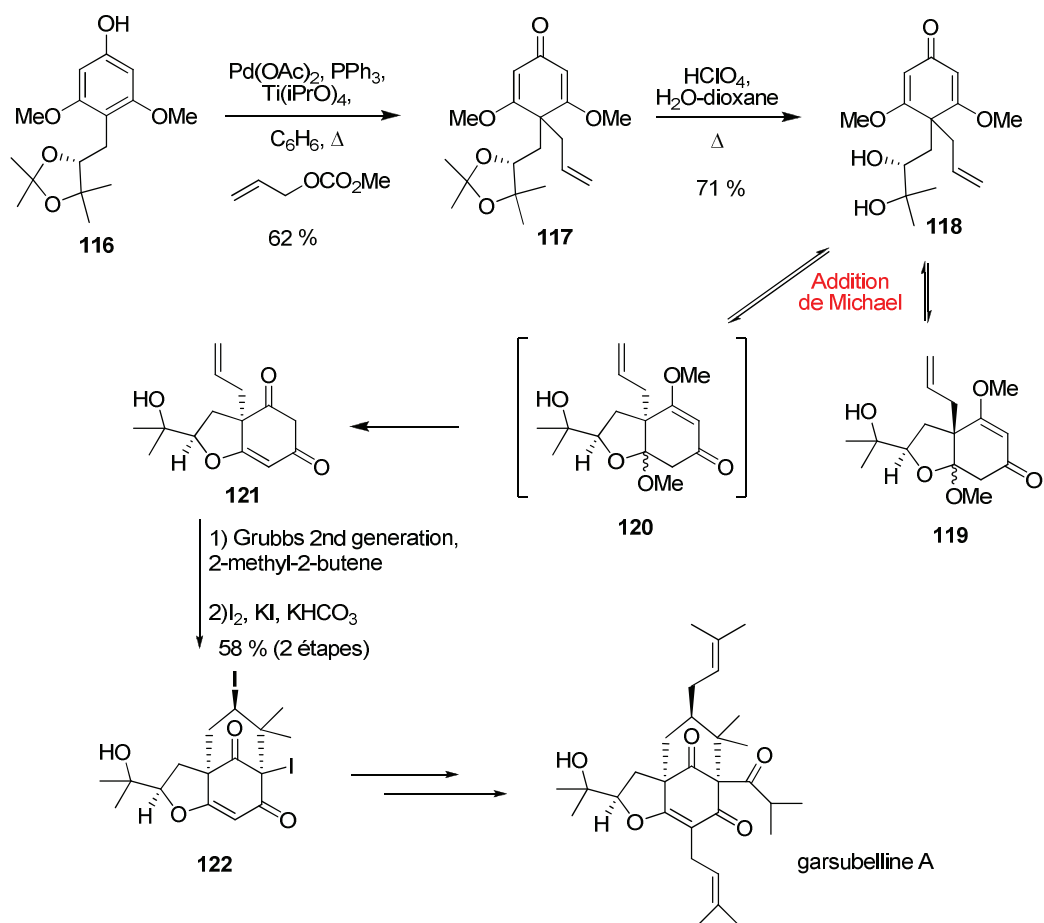


Schéma 46 : Approche de la synthèse totale de la (\pm)-garsubelline A par réaction de désaromatisation alkylante en position *para*

1. 5. 2. 3. Oxydation désaromatisante de phénols suivie d'une cycloaddition de Diels-Alder

Comme indiqué précédemment, les cyclohexa-2,4-diénone ont tendance à dimériser selon une réaction de Diels-Alder. Cependant, les diénone formées peuvent réagir avec un autre diéophile présent sur la molécule ou ajouté dans le milieu. De nombreux groupes de chercheurs ont exploités cette propriété pour la synthèse de produits naturels.

a) En version intramoléculaire

Lors de son approche dans la synthèse du Maoecrystal V, le Pr. Baran a réalisé une réaction d'oxydation désaromatisante en position *ortho* du phénol suivie d'une réaction de Diels-Alder intramoléculaire pour former le corps du produit naturel (Schéma 47).⁹⁴

(94) Krawczuk, P. J.; Schöne, N.; Baran, P. S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4774-4776

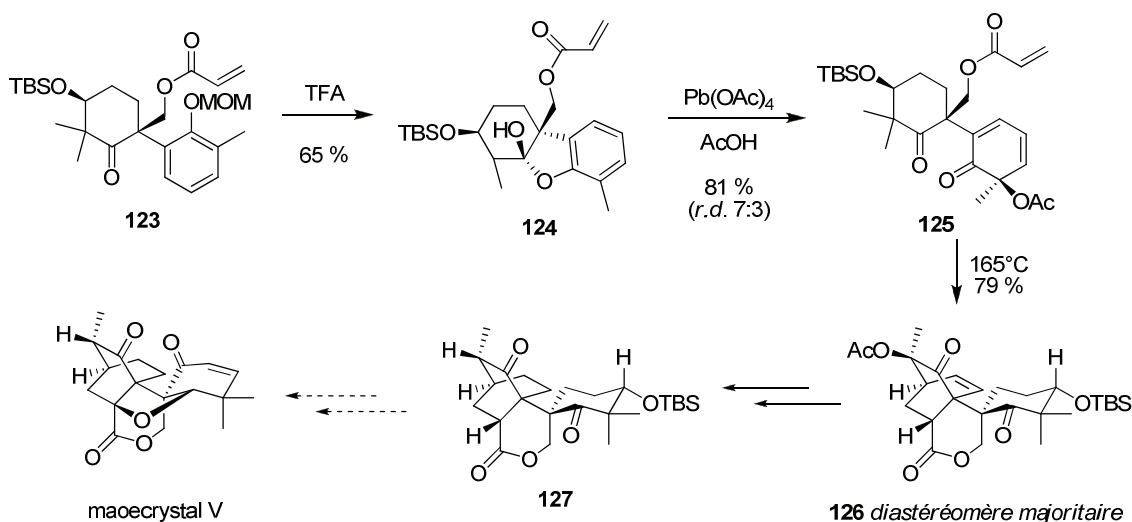


Schéma 47 : approche dans la synthèse du Maoecrystal V

Le traitement de l'aryle céton **123** avec du TFA permet de déprotéger l'éther méthoxyméthyle puis de cycliser pour conduire à l'hémicétal cyclique **124**. La réaction de désaromatisation *ortho*-oxydante a été réalisée avec du tétracétate de plomb, et permet d'obtenir le dérivé *ortho*-quinol désaromatisé **125** avec une diastéréosélectivité modeste (*r.d.* 7:3). La cycloaddition de Diels-Alder a ensuite été réalisée à haute température pour conduire aux deux cycloadduits *endo* **126**. Après hydrogénation, réduction de l' α -acétoxycéton et reprotonation diastéréosélective (*r.d.* 17:3), le composé tricyclique **127**, précurseur du Maoecrystal V, est obtenu.

b) En version intermoléculaire

Le Pr. Porco a montré récemment, l'utilité de dérivé *ortho*-quinol dans la synthèse énantiosélective de la (+)-chamaecypanone C.⁹⁵ Dans cette étude, l'*ortho*-quinol chiral est obtenu par une réaction d'oxydation désaromatisation en position *ortho* énantiosélective à partir du phénolate de lithium et d'un complexe de cuivre chiral (**Schéma 48**).

(95) Dong, S.; Hamel, E.; Bai, R.; Covell, D. G.; Beutler, J. A.; Porco, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1494-1497

Chapitre 2 :

Oxydation désaromatisante appliquée à la synthèse d'analogues de l'épicocconone

2. OXYDATION DES AROMATISANTE APPLIQUEE A LA SYNTHÈSE D'ANALOGUES DE L'EPICOCCONONE

Monascurobicine⁹⁶, rubropunctamicine⁹⁷, (+)-sclerotiorine⁹⁸, (-)-mitorubine⁹⁹ et daldinines¹⁰⁰ (mélange de quatre esters possédant une longue chaîne plus ou moins insaturée) sont des métabolites produits par respectivement les champignons *Monascus purpureus* Wentii, *Monascus rubropunctatus* Sato, *Penicillium sclerotiorum* van Beyma, *Penicillium rubrum* and *Daldinia concentrica* (**Figure 7**). Ces composés font partie de la famille des azaphilones. Les azaphilones sont ainsi nommées de part leur affinité pour les composés aminés. La particularité structurale de ces composés est la présence d'un cycle pyranique en leur sein qui leur confère la capacité de se lier à des amines et à conduire à des γ pyridones,³ de façon irréversible. La biosynthèse des azaphilones pyraniques¹⁰¹, leurs synthèses, leurs toxicités^{102,103,104,105} ainsi que leur activités biologiques^{106,107,108,109,110} ont intensément été étudiés pendant les 50 dernières années. Il est intéressant de remarquer que le synthon **2** en série pyranique ou dihydropyranique représente une brique moléculaire pour la construction de l'ensemble de ces structures.

-
- (96) Kumasaki, S.; Nakanishi, K.; Nishikawa, E.; Ohashi, M. *Tetrahedron* **1962**, *18*, 1171
(97) Haws, E. J.; Holker, J. S. E.; Kelly, A.; Powell, A. D. G.; Robertson, A. *J. Chem. Soc.* **1959**, 3598.
(98) (a) Eade, R. A.; Page, H.; Robertson, A.; Turner, K.; Whalley, W. B. *J. Chem. Soc.* **1957**, 4913.
(b) Whalley, W. B.; Ferguson, G.; Marsh W. C.; Restivo, R. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **1976** 1366.
(99) Büchi, G.; White, J. D.; Wogan, G. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3484
(100) Hashimoto, T.; Tahara, S.; Takaoka, S.; Tori, M.; Asakawa, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 2397
(101) Kurono, K.; Nakanishi, K.; Shindo, K.; Tada, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1963**, *11*, 359
(102) Vleggaar, R.; Steyn, P. S.; Nagel, W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **1974**, 45.
(103) Hetherington, A. C.; Raistrick, H. *Phil. Trans. Roy. Soc. (London), Ser. B*, **1931**, 220, 269.
(104) Pollock, A. V. *Nature (London)*, **1947**, *160*, 331.
(105) Oku, H.; Nakanishi, T. *Phytopathology* **1963**, *53*, 1321.
(106) Nukina, M.; Marumo, S. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2603.
(107) Haraguchi, H.; Taniguchi, M.; Motoba, K.; Shibata, K. O. S.; Hashimoto K. *Agric. Biol. Chem.* **1990**, *54*, 2167.
(108) Takahashi, M.; Koyama, K.; Natori, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 625.
(109) Matsuzaki, M.; Tahara, H.; Inokoshi, J.; Tanaka, H. *J. Antibiotics* **1998**, *51*, 1004
(110) Da-Jun Yang, D.; Tomoda, H.; Tabata, N.; Masuma, R.; Omura, S. *J. Antibiotics* **1996**, *49*, 223.

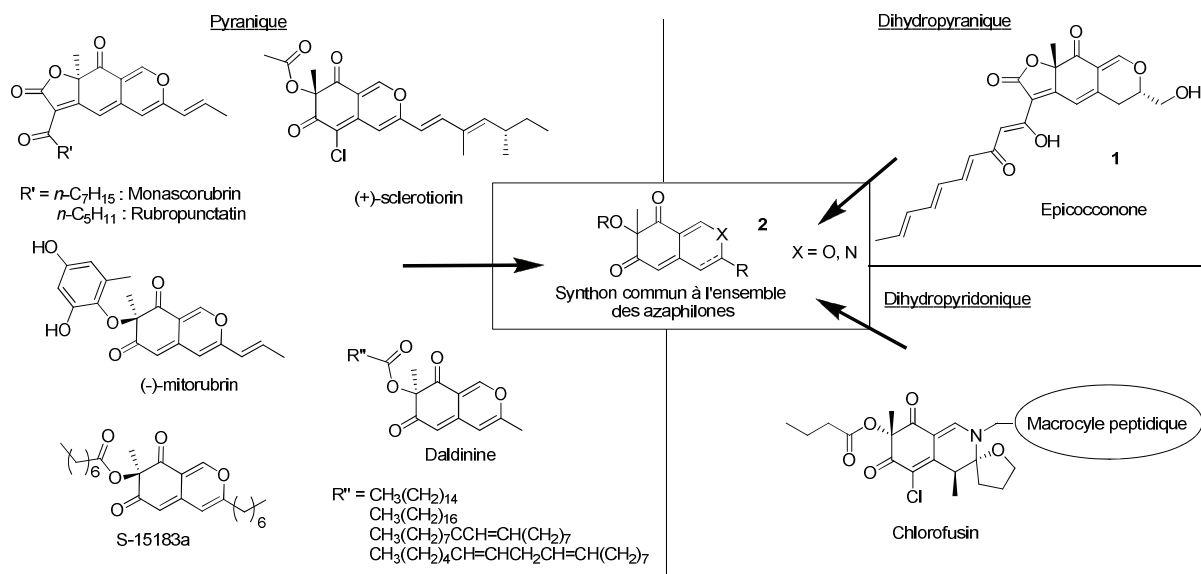


Figure 7 : exemples d'azaphilones – synthon commun à l'ensemble des structures

L'épicocconone **1** faisant partie de la famille des azaphilones (**Figure 7**), il convient d'étudier les précédents bibliographiques reportant les synthèses de tels composés afin de proposer la voie synthétique la plus efficace et convergente possible.

2. 1. Synthèse d'azaphilones par oxydation désaromatisante de phénols

La stratégie d'oxydation désaromatisante de phénol a été utilisée pour la synthèse d'azaphilones, molécules proches de l'épicocconone. Trois méthodes différentes d'oxydation désaromatisation ont été reportées dans la bibliographie, par utilisation du tétracétate de plomb, de l'oxygène singulet ou de l'IBX. Dans ces synthèses, l'oxydation du cycle aromatique constitue l'étape déterminante. Cependant, l'intermédiaire réactionnel de type oxonium appauvrit le cycle aromatique, rendant moins favorable la réaction d'oxydation désaromatisante.

2. 1. 1. Méthode au $\text{Pb}(\text{OAc})_4$: Synthèses de Whaley, Suzuki et de Yao

La méthode la plus utilisée pour la réaction d'oxydation désaromatisante fait intervenir le tétracétate de plomb comme oxydant de l'intermédiaire réactionnel **4**. Après formation de l'ion pyrilium comme intermédiaire réactionnel, et après échange de ligand entre un des

phénols et un des acétates porté par le plomb, il se produit un transfert d'acétate sur le cycle aromatique (*Schéma 49*).

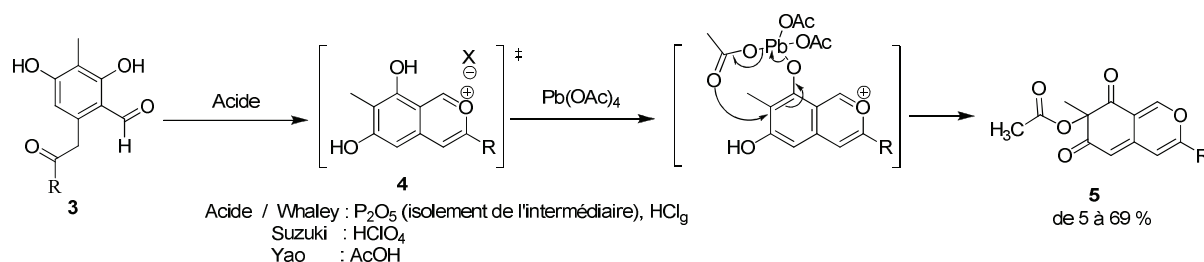


Schéma 49 : mécanisme de désaromatisation oxydante par $Pb(OAc)_4$

Bien qu'efficace et décrite de façon extensive dans la bibliographie,^{111,112,113,114} cette méthode conduit à des rendements assez faibles en fonction du groupement R présent sur le précurseur céto-aldéhyde 3 et de l'acide utilisé. De plus, la toxicité de l'oxydant utilisé constitue un frein à une synthèse sur grosse échelle.

2. 1. 2. Méthode à l'oxygène singulet : Synthèses de Porco et de Yao.

Cette méthode d'oxydation a été introduite par Porco^{75,76} en 2005 et a été reprise en 2007 par le groupe du Pr. Yao. Ces méthodes reprennent une approche plus biomimétique d'oxydation de phénols et ne font pas intervenir d'intermédiaire de type pyrilium. L'utilisation d'oxygène singulet en présence de cuivre est rendu possible par sa complexation avec des ligands appropriés et a pu, par un screening de ces ligands, être rendu énantiosélective. L'alcool 8 issu de la réaction d'oxydation désaromatisante est alors obtenu avec un excès énantiomérique de 95 à 97% par l'utilisation de (-)-spartéine (*Schéma 50*).

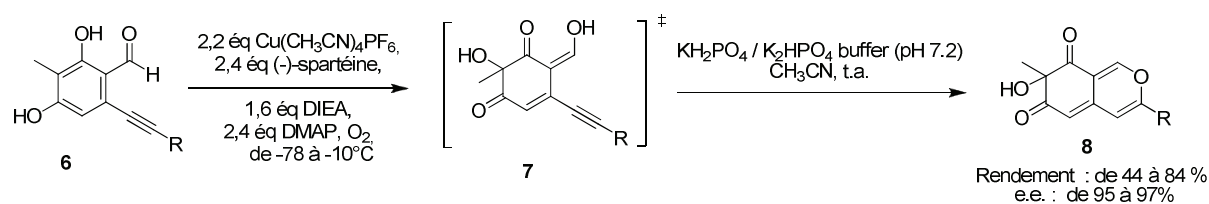


Schéma 50 : désaromatisation oxydante de Porco à l'oxygène singulet

- (111) (a) Chong, R.; King, R. R.; Whalley, W. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 1512
 (b) Birchall, G.; Galbraith, M.; Gray, R. W.; King, R. R.; Whalley, W. B. *J. Chem. Soc., (C)* **1971**, 3559
- (112) Suzuki, T.; Okada, C.; Arai, K.; Awall, A.; Shimizu, T.; Tanemura, K.; Horaguchi, T. *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *38*, 1409–1418
- (113) Wei, W.-G.; Yao, Z.-J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4585–4590
- (114) (a) Wei, W.-G.; Qian, W.-J.; Zhang, Y.-X.; Yao, Z.-J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4171–4174.
 (b) Wei, W.-G.; Zhang, Y.-X.; Yao, Z.-J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11882–11886.

Cette méthode est très intéressante car c'est la seule permettant d'obtenir une excellente énantiosélectivité lors de l'oxydation. De plus, les rendements obtenus restent concurrentiels en comparaison de ceux obtenus par utilisation d'oxydant portant un oxygène nucléophile (si un soin particulier est apporté au niveau du contrôle de la pression en oxygène).

2. 1. 3. Méthode à l'IBX : Synthèses de Porco et de Pettus

Deux exemples ont été reportés dans la bibliographie^{115, 116} pour l'oxydation d'un intermédiaire oxonium en présence d'IBX. Après échange de ligand entre l'IBX et le phénol, un transfert d'oxygène a lieu en α de la position activée. Encore une fois, la présence de l'ion pyrilium appauvrit le cycle aromatique et rend cette réaction moins favorable (*Schéma 51*).

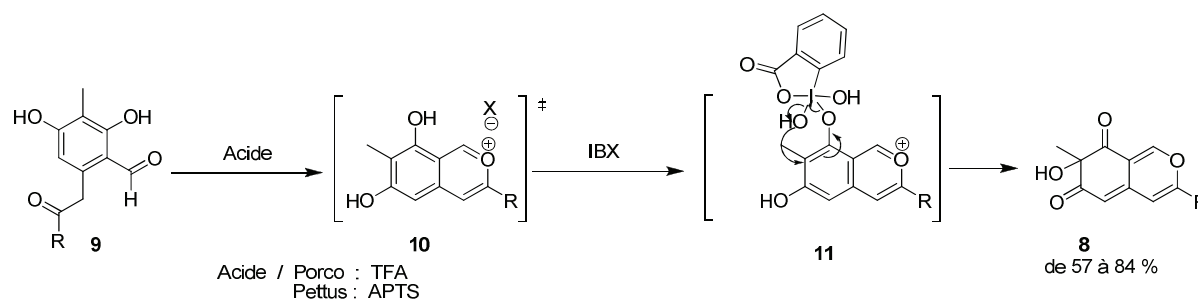


Schéma 51 : mécanisme de désaromatisation oxydante par l'IBX

L'alcool tertiaire désiré **8** est obtenu avec des rendements très satisfaisants atteignant 84%. Cette méthode étant très simple à mettre en œuvre, l'IBX semble être l'oxydant de choix pour réaliser un screening rapide des conditions d'obtention d'alcool désaromatisé.

(115) Zhu, J.; Germain, A. R.; Porco, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1239-1243.

(116) Marsini, M. A.; Gowin, K. M.; Pettus, T. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3481-3483

2. 2. Application à la synthèse d'analogues de l'épicoconone

2. 2. 1. Travaux antérieurs

Des travaux précédents réalisés au laboratoire sur la synthèse d'analogues de l'épicoconone **16** ont permis de mettre au point une voie de synthèse rapide et efficace en utilisant la stratégie d'oxydation désaromatisante de phénols en présence d'IBX. Cette synthèse met en jeu trois réactions clés, une réaction d'orthoméallation, une réaction d'oxydation désaromatisante et la formation d'un cycle acylfuranonique (*Schéma 52*).

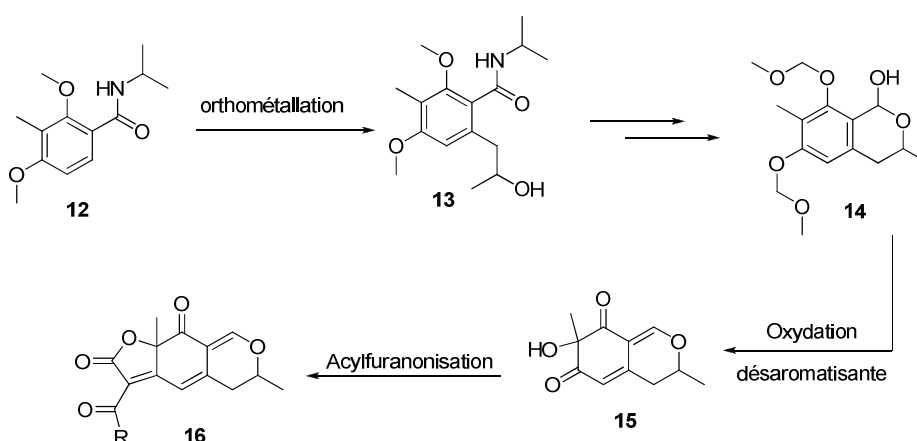
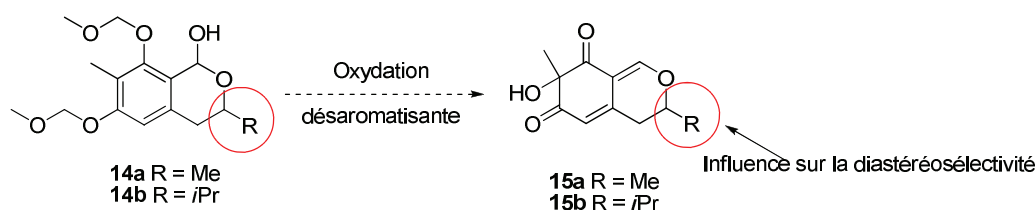


Schéma 52 : voie de synthèse d'analogues de l'épicoconone mise au point au laboratoire

Il est apparu que la réaction d'oxydation désaromatisante conduisait à la formation de diastéréoisomères. Le groupement méthyle au pied de l'oxygène dihydroxyranique semblant être à l'origine de cette diastéréosélectivité, une étude plus complète a donc été envisagée pour mieux comprendre cette diastéréosélectivité et proposer un mécanisme réactionnel. Cette étude a été réalisée sur les lactols **14a** et **14b** possédant soit un groupement méthyle soit un groupement isopropyle (*Schéma 53*). Nous étudierons l'influence de ce groupement R, ainsi que l'influence des réactifs utilisés sur la diastéréosélectivité de la réaction.



*Schéma 53 : lactols **14a** et **14b** possédant soit un méthyle soit un isopropyle au pied de l'oxygène dihydroxyranique*

En reprenant la voie de synthèse mis au point dans notre laboratoire (*Schéma 54*), ces lactols ont pu être obtenus rapidement.

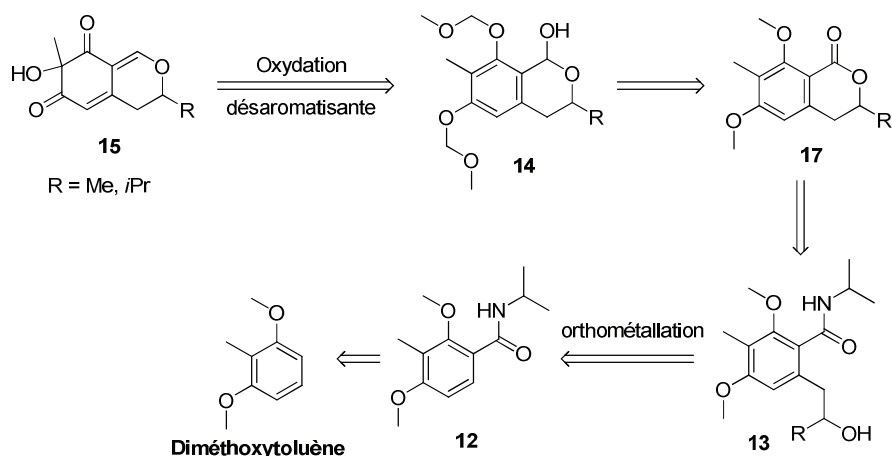


Schéma 54 : Rétrosynthèse envisagée à partir du diméthoxytoluène

L' α -hydroxydicétone **15** sera préparée à partir du lactol **14** par déprotection des groupements MOM suivi d'une réaction d'oxydation désaromatisante. Le lactol **14** pourra être synthétisé en quatre étapes à partir de l'amidoalcool **13** *via* une réaction de cyclisation en lactone **17**. L'amidoalcool secondaire **13** issu de l'amide **12** sera obtenu par une réaction d'orthoméallation suivi d'un piégeage par un époxyde. Enfin, l'amide **12** sera synthétisé à partir du 2,6-diméthoxytoluène *via* une réaction de Friedel et Crafts.

2. 3. Synthèse de l' α -hydroxydicétone

2. 3. 1. Obtention du lactol

2. 3. 1. 1. Synthèse de l'amide **12**

L'amide secondaire **12** s'obtient par une réaction d'amidation à partir du diméthoxytoluène et de l'isocyanate d'isopropyle en présence de chlorure d'aluminium dans le dichlorométhane (*Schéma 55*). Il est à noter que seul cet acide de Lewis permet l'activation de l'isocyanate. En effet, les autres acides de Lewis testés précédemment (thèse de P. Peixoto) pour cette réaction (TiCl_4 , SnCl_4 , $\text{BF}_3/\text{Et}_2\text{O}$) n'ont pas conduit au produit désiré. Finalement, l'amide **12** est obtenu avec un rendement de 95 % après purification.

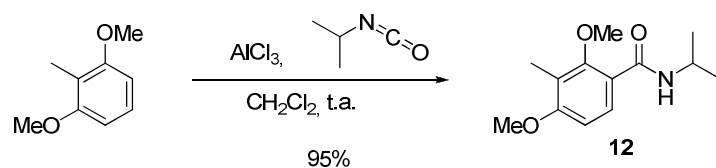


Schéma 55 : Acylation du diméthoxytoluène

2. 3. 1. 2. Alkylation du cycle aromatique de l'amide 12

L'alkylation d'un cycle aromatique par un époxyde *via* une réaction de métallation orthodirigée par un amide secondaire est une réaction ayant déjà été réalisée par le groupe du Pr. Lepoittevin¹¹⁷ en 1994 et du Pr. Nicolaou¹¹⁸ en 2001. En présence de TMEDA et avec un contrôle rigoureux de la température, ces groupes obtiennent le produit désiré avec un rendement de 70%. Cette voie de synthèse apporte une souplesse dans le choix du groupement R *via* l'utilisation de différents époxydes **18** (*Schéma 56*).

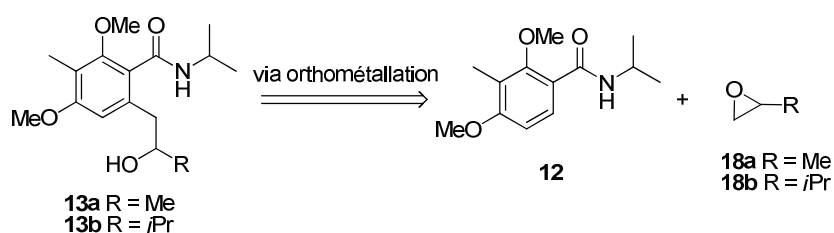


Schéma 56 : voie de synthèse envisagée des amidoalcools 13a et 13b

L'alkylation se fait en deux étapes. La première correspond à la métallation en position *ortho* de la fonction amide en présence de deux équivalents de *tert*-butyllithium et de TMEDA. Une coloration rouge brique caractéristique du di-anion **19** est alors observée (*Schéma 57*). L'organolithien **19** ainsi obtenu est piégé par un époxyde. Les amidoalcools **13a** et **13b** ont pu être isolés respectivement à 52 % et 82 % selon l'époxyde utilisé.

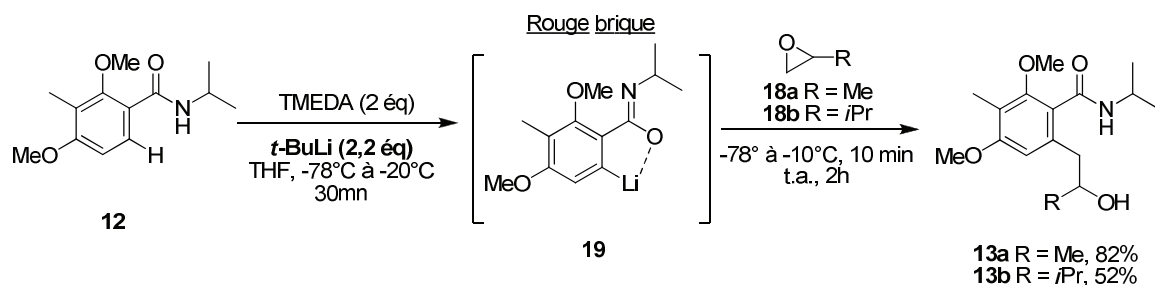


Schéma 57 : alkylation du cycle aromatique par une réaction de métallation orthodirigée

2. 3. 1. 3. Synthèse des lactones 17

La synthèse des lactones **17a** et **17b** a été réalisée à partir des amidoalcools **13a** et **13b** en présence d'acide camphorsulfonique au reflux du toluène. Les lactones **17a** et **17b** ont été obtenues respectivement avec un rendement de 96 % et 80 % après purification (*Schéma 58*).

(117) Choukchou-Braham, N.; Asakawa, Y.; Lepoittevin, J. P.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3949-3952.

(118) Nicolaou, K. C.; Gray, D.; Tae, J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 3675-3678.

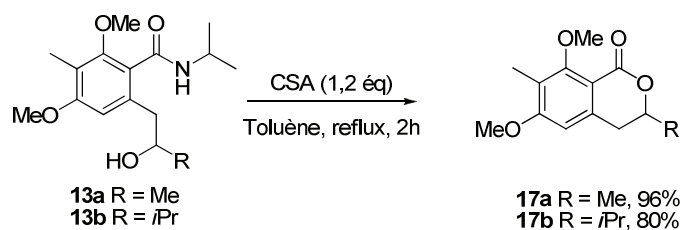


Schéma 58 : Lactonisation en milieu acide des amidoalcools 13a et 13b.

Une quantité catalytique d'acide ne permet pas d'avoir une conversion totale. Ainsi, 1,2 équivalent de CSA correspond à la quantité optimale pour cette réaction de lactonisation.

2. 3. 1. 4. Déprotection des éthers méthyliques en milieu acide

Les travaux précédents réalisés au laboratoire ont montré qu'il était nécessaire de déprotéger les groupements méthoxy à ce stade de la synthèse et de reprotéger les fonctions alcool ainsi obtenues sous forme d'éthers méthoxyméthyliques.

Le mécanisme de déprotection des éthers méthyliques suppose la présence d'un acide de Lewis complexant les doublets libres de l'oxygène ainsi que la présence d'un contre-ion suffisamment nucléophile pour attaquer le groupement méthyle et libérer le phénol (*Schéma 59*). De plus, il est intéressant de noter que la présence d'un groupement attracteur en *ortho* du cycle aromatique permet généralement d'accélérer la réaction de déprotection.

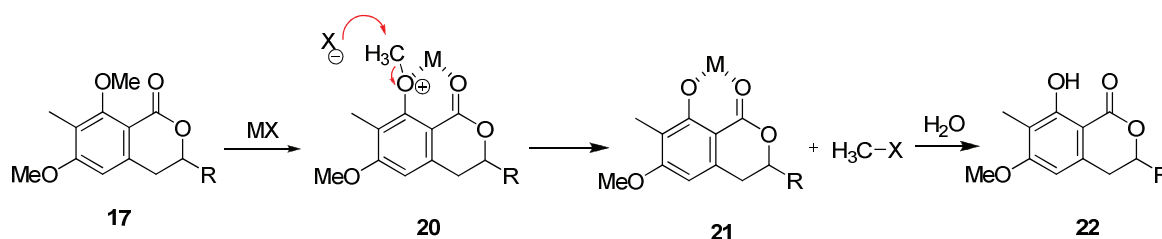


Schéma 59 : mécanisme de déprotection des éthers méthyliques aromatiques

Dans le cas de la lactone **17a**, les éthers méthyliques ont pu être déprotégés par l'utilisation de 10 équivalents d' AlCl_3 au reflux du dichlorométhane (*Schéma 60*). Le produit diphénolique **23a** est alors isolé avec un rendement quantitatif.

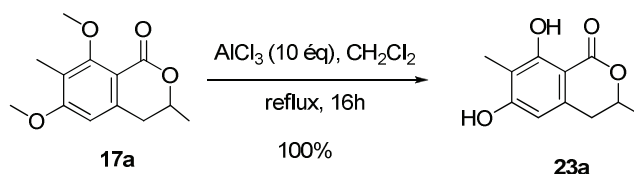


Schéma 60 : déprotection des éthers méthyliques de la lactone 17a avec AlCl_3

Par contre, dans le cas de la lactone **17b**, l'utilisation d' AlCl_3 a conduit à une dégradation du réactif. L'utilisation de BBr_3 à température ambiante a permis de déprotéger les groupements méthoxy (*Schéma 61*). Le produit désiré **23b** a pu être isolé avec un rendement de 85 %.

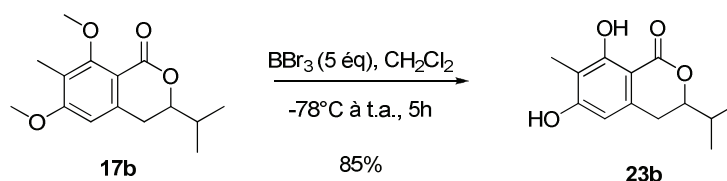


Schéma 61 : déprotection des éthers méthyliques de la lactone 17b avec BBr_3

2. 3. 1. 5. Protection des phénols 23

Pour des raisons de commodité, nous appellerons phénol « sud » le phénol situé en *para* de la fonction lactone (position 6) et phénol « nord » celui en *ortho* (position 8, *Figure 8*).

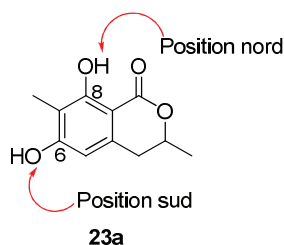


Figure 8 : Phénol sud et phénol nord

La nécessité de trouver un groupement protecteur stable en conditions réductrices (pour réduire la lactone en lactol) et labile en milieu acide (afin de réaliser la réaction d'oxydation désaromatisante), nous conduit à utiliser des groupements MOM en tant que nouveaux groupements protecteurs. Il est intéressant de noter qu'en réalisant la protection des phénols dans des conditions classiques d'alkylation (Et_3N , MOMCl), seul le produit de monoprotection **24a** sur la position « sud » de la lactone **23a** a été observé et ce malgré un chauffage du milieu réactionnel (*Schéma 62*). La présence d'une liaison hydrogène entre le phénol nord et la fonction carbonyle de la lactone permet d'expliquer cette difficulté de protéger ce phénol. Ainsi, une régiosélectivité totale d'un phénol vis-à-vis de l'autre a pu être mise en évidence.

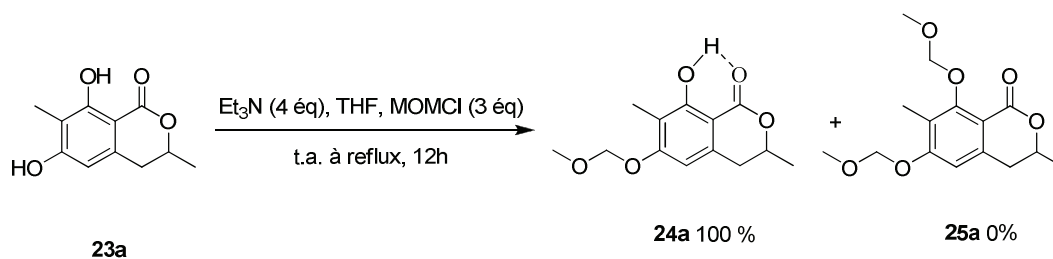


Schéma 62 : chimiosélectivité du phénol « sud » par l'utilisation de bases tertiaires

Cette régiosélectivité, qui permet ainsi d'entrevoir une différenciation possible des groupements protecteurs des phénols, sera exploitée dans des études postérieures (*vide infra* 2. 4. 1. 2. *Changement de groupements protecteurs*).

La double protection des groupements phénols a pu être réalisée par l'utilisation d'hydrure de sodium (**Schéma 63**). En effet, l'utilisation de NaH conduit à un phénolate de sodium permettant la réaction d'alkylation sur les phénols nord et sud. Les produits **25a** et **25b** désirés *di*-MOM sont alors isolés avec un rendement de 98% (R = Me) et 91 % (R = *i*Pr).

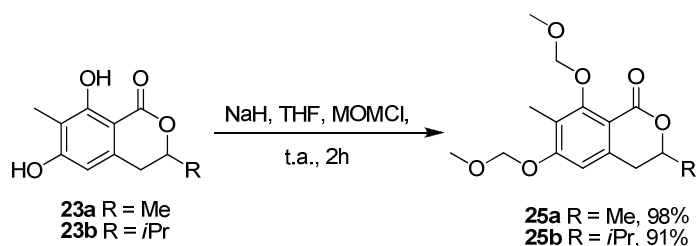


Schéma 63 : double protection des phénols 23a et 23b par l'utilisation de NaH

2. 3. 1. 6. Réduction des lactones 25

Dans le toluène, la réduction des lactones **25a** et **25b** par l'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL-H) à -78°C conduit aux lactols **14a** et **14b** avec des conversions totales (**Schéma 64**).

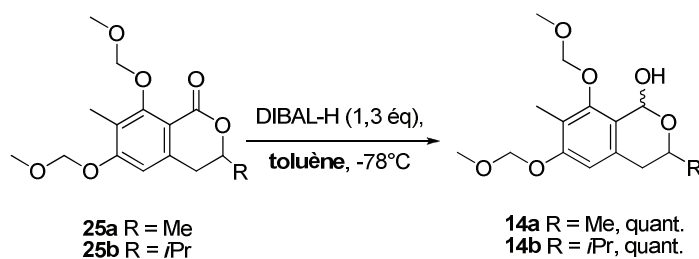


Schéma 64 : Réduction des lactones 25a et 25b par le DIBAL-H dans le toluène

A partir des intermédiaires synthétiques **14a** et **14b**, nous pouvons compléter l'étude de la réaction d'oxydation désaromatisante.

2. 3. 2. Réaction d'oxydation désaromatisante : synthèse de l' α -hydroxydicétone

2. 3. 2. 1. Travaux antérieurs

La réaction d'oxydation désaromatisante a été réalisée en présence de 7 équivalents de TFA et 2 équivalents d'IBX (*Schéma 65*). Le TFA a été sélectionné car il permet de générer l'ion oxonium à partir du lactol **14a** et de déprotéger les MOM. De plus, il a été reporté que le TFA accélère les oxydations à l'IBX.⁵⁵ Dans ces conditions, le produit désiré **15a** a été obtenu avec un rendement variant de 20% à 50%.

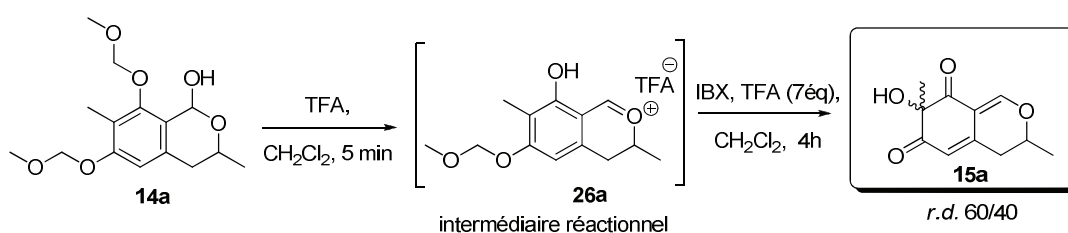


Schéma 65 : Obtention d'un mélange de diastéréoisomères lors de la réaction d'oxydation désaromatisante

Des études par expérience RMN du proton et du carbone, nous ont permis d'identifier l'intermédiaire réactionnel **26a**, comme étant un oxonium avec le groupement MOM nord déprotégé. L'alcool obtenu **15a** correspond donc au produit de déprotection séquentielle des MOM suivi d'une oxydation désaromatisante.

Malgré ces premiers résultats encourageants, une faible répétabilité de cette réaction a été observée. En ce sens, les conditions de traitement du milieu réactionnel semblent jouer un rôle très important dans le rendement obtenu. En effet, il a été observé une baisse conséquente du rendement lors du lavage au thiosulfate de sodium saturé lors des premiers essais. Un nouveau protocole a donc été mis en place :

- 1) Filtration des résidus d'IBX et lavages des insolubles par CH₂Cl₂
- 2) Evaporation à sec du filtrat
- 3) Préparation d'un dépôt silice puis purification

Finalement, malgré une conversion totale de la réaction estimée par une analyse RMN du proton du brut réactionnel, le rendement, bien que répétable dans ces conditions, ne dépasse pas 40%.

Enfin, un mélange de diastéréoisomères dans des proportions variables a été observé sur le spectre RMN du proton. A partir de ces premiers résultats, nous avons pu compléter l'étude de la réaction d'oxydation désaromatisante sur les lactols **14a** et **14b**.

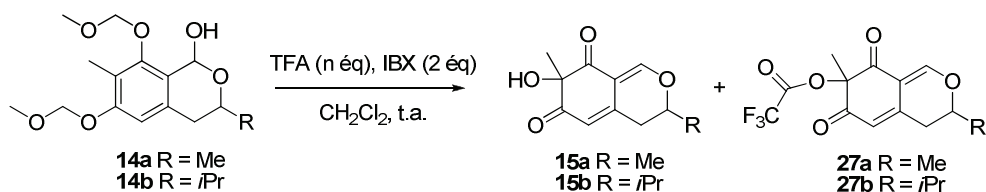
2. 4. Etude de la réaction d'oxydation désaromatisante

L'étude de la diastéréosélectivité de la réaction d'oxydation désaromatisante a été réalisée en modifiant les conditions opératoires afin de mieux comprendre l'origine de cette diastéréosélectivité et d'établir un mécanisme réactionnel.

2. 4. 1. Evolution de la diastéréosélectivité

2. 4. 1. 1. Variation de la quantité de TFA

La réaction d'oxydation désaromatisante a été réalisée en présence de TFA et d'IBX. Une étude de l'influence de la quantité de TFA a été réalisée sur les composés **14a** et **14b** (*Tableau 3*).



Entr\u00e9e	Lactol	TFA (\u00e9q)	Temps	Alcool 15		Ester de TFA 27	
				Rdt (%)	r.d.	Rdt (%)	r.d.
1	14a	20	5h	32	50/50	12	100/0
2	14a	7	5h	32	60/40	10	100/0
3	14a	2	20h	34	83/17	4	100/0
4	14b	20	5h	35	60/40	6	100/0
5	14b	7	5h	37	60/40	2	100/0
6	14b	2	20h	41	82/18	-	-

Tableau 3 : influence de la quantit\u00e9 de TFA sur la diast\u00e9os\u00e9lectivit\u00e9

D'une mani\u00e8re g\u00e9n\u00e9rale, quel que soit le lactol utilis\u00e9, la diminution du nombre d'\u00e9quivalent de TFA permet d'augmenter le rapport diast\u00e9oisom\u00e9rique. En effet, l'utilisation de 20 \u00e9quivalents de TFA a conduit \u00e0 une diast\u00e9os\u00e9lectivit\u00e9 nulle ou faible (*entr\u00e9es 1 et 4*). Mais, lorsque la r\u00e9action est r\u00e9alis\u00e9e en pr\u00e9sence de seulement 2 \u00e9quivalents de TFA, un rapport diast\u00e9oisom\u00e9rique allant jusqu'\u00e0 83/17 a pu \u00eatre observ\u00e9 (*entr\u00e9es 3 et 6*). Bien que le rendement soit l\u00e9g\u00e8rement sup\u00e9rieur, l'utilisation de 2 \u00e9quivalents de TFA augmente le temps de r\u00e9action (de 5h \u00e0 20h) et celle-ci est beaucoup moins propre.

L'encombrement stérique de l'isopropyle **14b** influe que très peu sur la diastéréosélectivité de la réaction d'oxydation désaromatisante. En effet, les résultats obtenus pour ce lactol **14b** (*entrées 5 et 6*) sont similaires à ceux obtenus pour le lactol **14a** (*entrées 2 et 3*), lors de l'utilisation de 7 ou 2 équivalents de TFA. Par contre, une faible différence est observée lors de l'utilisation de 20 équivalents de TFA (*entrées 1 et 4*).

Enfin, un sous-produit de la réaction a pu être isolé. Il s'agit de l'ester de TFA **27**. Sa quantité est dépendante du nombre d'équivalent de TFA utilisée. Cet ester est présent sous la forme d'un seul diastéréoisomère, quelque soit la quantité de TFA utilisée. Une analyse aux rayons X nous a permis d'identifier la configuration de cet ester de TFA **27a** (*Figure 9*). Cette structure nous indique que le méthyle au pied de l'oxygène dihydropyranique se trouve en *anti* par rapport à l'ester trifluoroacétique.

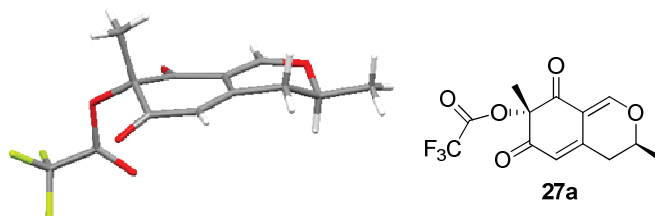


Figure 9 : structure par analyse aux rayons X de l'ester de TFA 27a

Afin de mieux comprendre le lien entre la quantité de TFA et la diastéréosélectivité observée, un suivi par RMN du proton a été réalisé sur le lactol **14a**. Ainsi, la vitesse de déprotection de l'éther méthoxyméthilyque sud, en fonction de la quantité de TFA, a pu être mise en évidence (*Figure 10*).

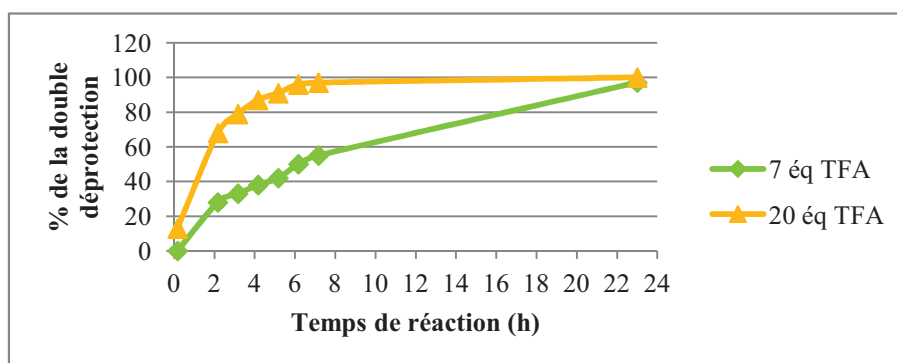
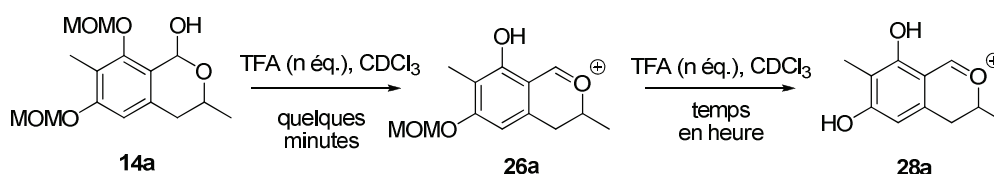


Figure 10 : vitesse de déprotection du MOM « sud » en fonction de la quantité de TFA sur le lactol 14a

Tout d'abord, comme nous l'avons vu précédemment, le MOM « nord » se déprotège très rapidement (quelques minutes). Nous avons donc suivi la déprotection du second MOM par RMN du proton. Comme attendu, l'augmentation de la quantité de TFA permet de déprotéger les MOM plus rapidement. Ainsi, après 5h de réaction, 90% du MOM « sud » est déprotégé lors de l'utilisation de 20 équivalents de TFA, alors que seulement 40% est déprotégé avec 7 équivalents de TFA.

A partir de ces premiers résultats, nous pouvons en conclure que la vitesse de déprotection des groupements MOM est dépendante de la quantité de TFA. Cette vitesse de déprotection semble être directement liée à la diastéréosélectivité de la réaction.

2. 4. 1. 2. Changement de groupements protecteurs sur la position

sud

Comme nous avons pu le constater précédemment, la vitesse de déprotection des groupements MOM semble jouer un rôle important sur la diastéréosélectivité de la réaction. De plus, le groupement MOM « nord » se déprotégeant immédiatement, la diastéréosélectivité serait liée à la vitesse de déprotection du groupement MOM en position « sud ».

Afin de vérifier cette hypothèse, un changement de groupement protecteur sur la partie sud de la molécule a été envisagé. Ceci est rendu possible par la régiosélectivité de protection des phénols nord et sud rencontrée précédemment en fonction de la base utilisée. Cette étude a été réalisée uniquement sur le lactol **14a** (Thèse de P. Peixoto).

Le groupement MOM sud a été remplacé soit par un groupement silylé soit par un groupement benzyle. (*Schéma 66*) Le groupement *t*-butyldiméthylsilyle, plus labile aux conditions acides que le MOM, devrait se déprotéger plus rapidement. Le groupement benzyle quant à lui, stable en condition acide, éviterait la formation trop rapide de l'espèce diphénolique.

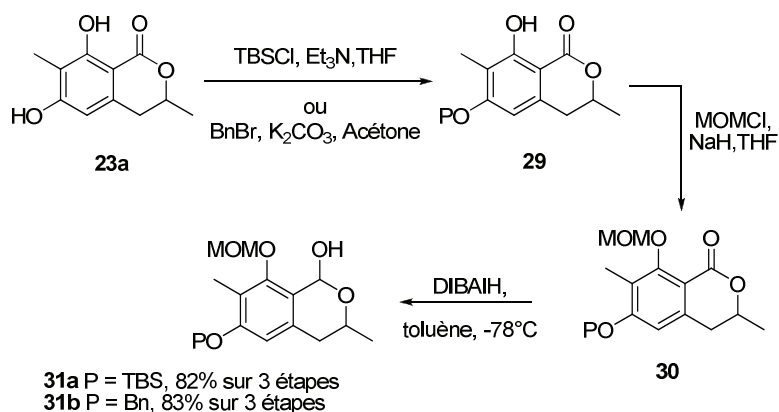
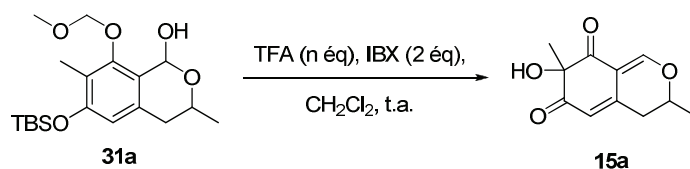


Schéma 66 : Synthèse des lactols 31a et 31b protégés par un éther silylé ou par un éther de benzyle en position sud

a) Groupement protecteur : éther silylé

Deux essais d'oxydation ont été réalisés sur le lactol protégé par un groupement TBS (**Tableau 4**).



Entrée	lactol	TFA (éq)	Alcool 15a	
			Rdt (%)	r.d.
1	31a	2	43	50/50
2	31a	7	47	50/50

Tableau 4 : influence de la protection du phénol sud par un éther silylé sur le lactol 31a

Dans le cas de l'utilisation d'un groupement silylé sur le phénol sud, aucune diastéréosélectivité n'est observée, quelle que soit la quantité de TFA utilisée.

Un suivi de déprotection par RMN du proton a été réalisé sur le lactol pour évaluer la vitesse de déprotection du groupement silylé en position sud (**Figure 12**).

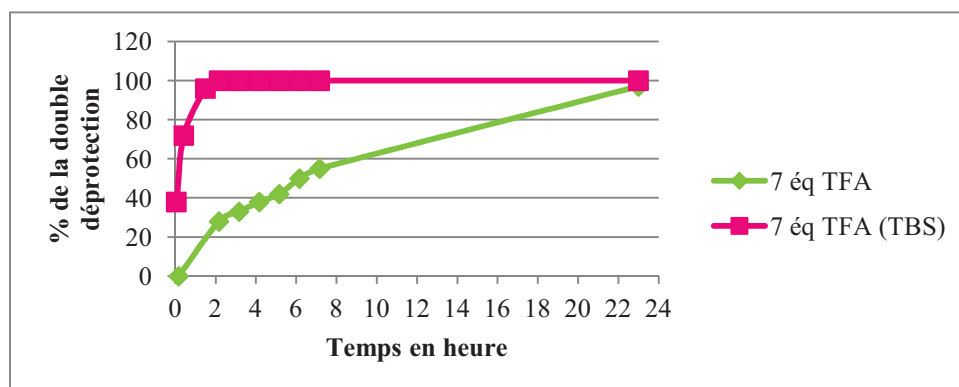
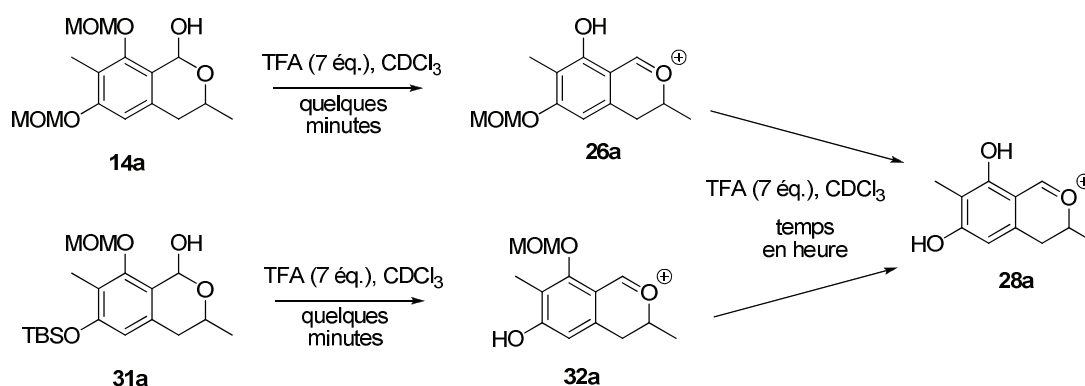


Figure 11 : vitesse de déprotection du phénol nord protégé par un TBS et du phénol sud protégé par un MOM

Ce suivi par RMN nous indique que le phénol « sud » protégé par un groupement TBS se déprotège immédiatement. Nous avons donc réalisé le suivi de déprotection du groupement MOM « nord ». En comparant les deux courbes, l'espèce diphenolique **28a** est présente beaucoup plus rapidement dans le milieu dans le cas du lactol **31a**. Comme la diastéréosélectivité obtenue est très faible dans ce cas, il semblerait que la perte de diastéréosélectivité provienne de l'espèce diphenolique **28a**.

b) Groupement protecteur : éther de benzyle

Un essai d'oxydation désaromatisante a été réalisé sur le lactol **31b**, protégé par un éther de benzyle, moins labile que le groupement MOM, avec 7 équivalents de TFA (*Schéma 67*).

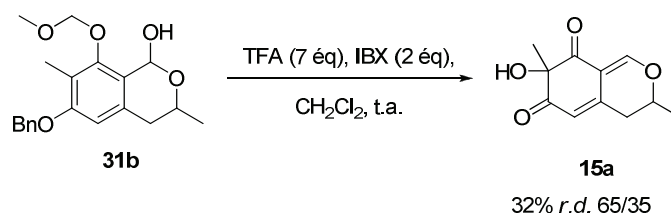


Schéma 67 : influence de la protection du phénol sud par un éther de benzyle sur le lactol **31b**

Malgré la protection du phénol sud par un groupement benzyle, la diastéréosélectivité de la réaction d'oxydation désaromatisante reste faible (65/35).

Un suivi de déprotection du groupement protecteur sud benzyle par suivi RMN du proton a également été réalisé (*Figure 12*).

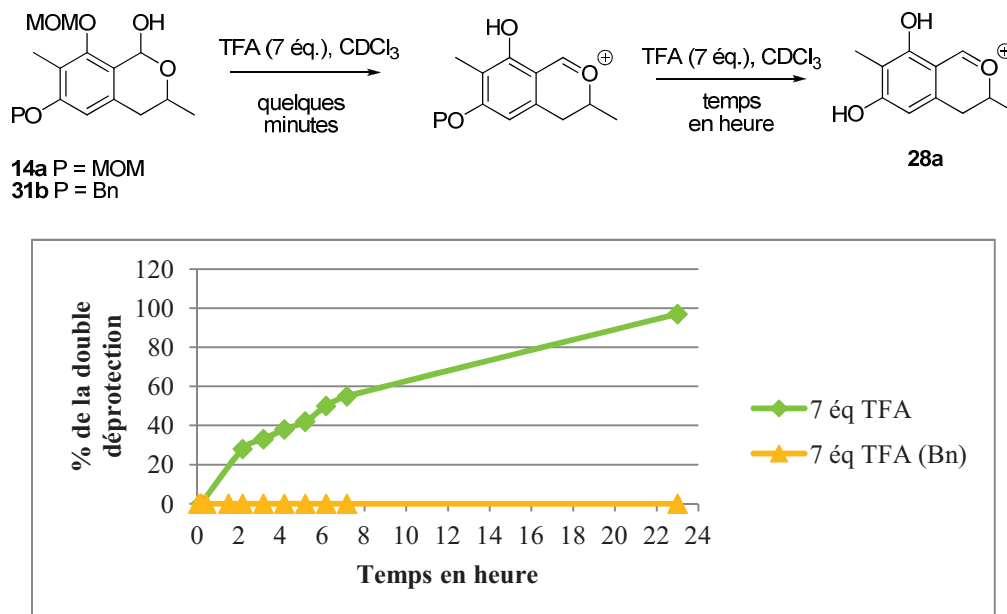


Figure 12 : vitesse de déprotection du phénol sud protégé par un Bn ou un MOM

Dans ce cas, le groupement benzyle ne se déprotège pas avec le TFA. Malgré sa stabilité, la réaction d'oxydation a conduit à un faible rapport diastéréoisomérique de 65/35.

c) Déprotection du groupement benzyle par l'IBX

Bien que le groupement benzyle soit stable en condition acide, celui-ci doit se déprotéger durant la réaction d'oxydation désaromatisante. D'après la bibliographie, la déprotection de phénols protégés sous forme d'éther benzylique peut être réalisée par des dérivés de l'iode hypervalent selon un mécanisme SET (*Single Electron Transfert*).⁵⁷

Il donc est probable qu'un mécanisme oxydatif comparable soit à l'origine de la déprotection du groupement benzyle en position sud et induise une chute de la diastéréosélectivité par la présence de l'espèce diphénolique **28a** dans le milieu réactionnel ainsi qu'une baisse de rendement due à la consommation de l'IBX (*Schéma 68*).

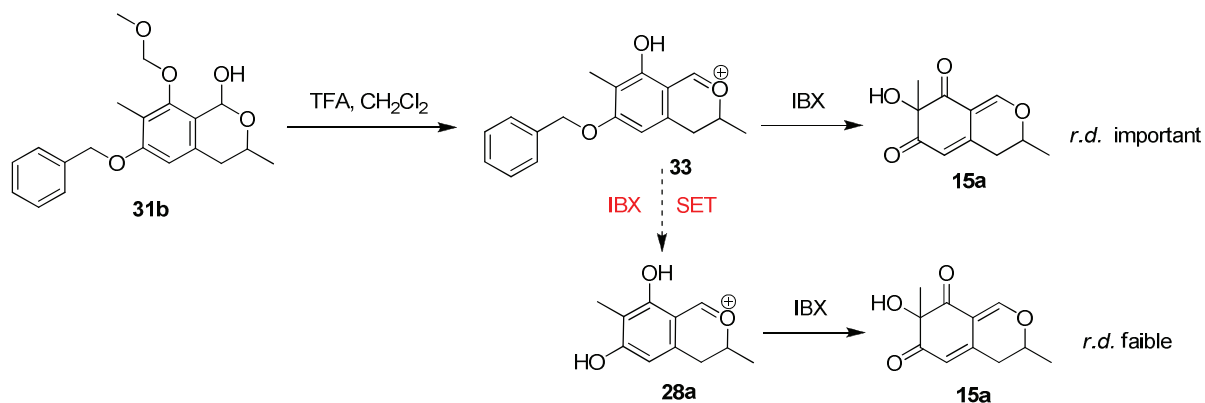
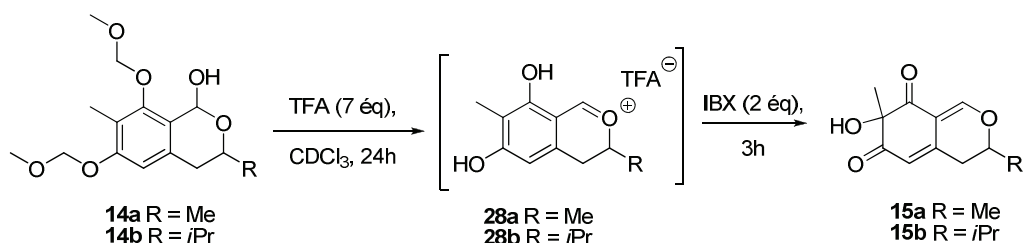


Schéma 68 : Probable explication de la chute de diastéréosélectivité malgré la haute stabilité de l'éther de benzyle en milieu acide

2. 4. 1. 3. Oxydation sur l'espèce diphenolique

Ces derniers résultats semblent nous indiquer que la perte de diastéréosélectivité proviendrait de l'espèce diphenolique **28a**. Afin de vérifier cette hypothèse, un essai d'oxydation sur le diphenol **28a** a été envisagé. Cependant, l'espèce diphenolique **28a** étant instable, il est nécessaire de la générer *in situ*. Les lactols **14a** et **14b** ont donc été mis en réaction avec 7 équivalents de TFA dans le chloroforme deutérié. La quantitativité de la réaction de déprotection a été estimée par une expérience RMN du proton. Après 24h de réaction, l'IBX (2 équivalents) a été ajouté (*Tableau 5*).



Entrée	Lactol	TFA (éq)	Alcool 15	
			Rdt (%)	r.d.
1	14a	7	30	50/50
2	14b	7	41	61/39

Tableau 5 : Oxydation sur l'espèce diphenolique 28 générée *in-situ*

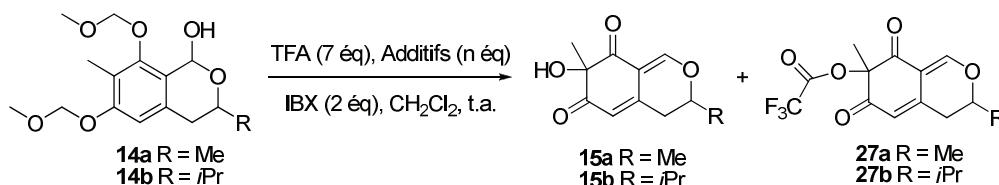
Dans le cas du lactol **14a**, l'ajout d'IBX sur l'espèce diphenolique **28a** conduit au produit désaromatisé **15a** sans excès diastéréoisomérique (*entrée 1*). Cependant dans le cas du lactol **14b**, le produit désaromatisé **15b** est obtenu avec un rapport diastéréoisomérique de 61:39 (*entrée 2*). Ce résultat, bien que modeste, nous indique que l'encombrement stérique de l'isopropyle induit une légère augmentation de la diastéréosélectivité. Ces résultats obtenus

sont similaires à ceux obtenus lors de l'utilisation de 20 équivalents de TFA qui permet de générer rapidement l'espèce diphenolique (*Tableau 3, entrées 1 et 4*).

Nous pouvons en conclure que la perte de diastéréosélectivité provient de l'espèce diphenolique **28**. Afin d'avoir une diastéréosélectivité élevée, il ne faut pas que les deux phénols soient déprotégés trop rapidement. L'utilisation de 7 équivalents de TFA semble donc être un bon compromis.

2. 4. 1. 4. Ajout d'additifs au milieu réactionnel

Finalement, l'ajout d'additifs a également été envisagé pour réaliser la réaction d'oxydation désaromatisante. Dans un premier temps, l'IBX n'étant pas soluble dans le dichlorométhane, un agent de transfert de phase peut être utilisé.¹¹⁵ Dans un second temps, nous avons voulu étudier l'influence de l'eau sur cette réaction d'oxydation. En effet, la préparation de l'IBX se faisant dans l'eau, il peut rester des traces d'eau dans le réactif. Ainsi, les problèmes de reproductibilité peuvent être liés à la quantité d'eau, plus ou moins présente, selon les lots d'IBX utilisés. De plus la combinaison de l'eau-TFA peut dépolymériser l'IBX et améliorer sa solubilité dans le solvant utilisé. Les essais ont été réalisés avec 7 équivalents de TFA afin de former rapidement l'ion oxonium sans que le groupement MOM sud ne soit déprotégé trop rapidement (*Tableau 6*).



Entr\u00e9e	lactol	Additif (\u00e9q)	Temps	Alcool 15		Ester de TFA 27	
				Rdt (%)	r.d.	Rdt (%)	r.d.
1	14a	TBAI (0.1 \u00e9q)	5h	22	62/38	10	100/0
2	14a	H ₂ O (2 \u00e9q)	5h	42	85/15	2	100/0
3	14a	H ₂ O (20 \u00e9q)	3h	48	90/10	-	-
4	14a	-	5h	32	60/40	10	100/0
5	14b	H ₂ O (20 \u00e9q)	3h	42	89/11	-	-
6	14b	-	5h	37	60/40	2	100/0

Tableau 6 : influence de l'ajout d'additifs sur la diast\u00e9ros\u00e9lectivit\u00e9

L'ajout d'une quantit\u00e9 catalytique de iodure de t\u00e9rabutylammonium n'a eu que peu d'effet sur la diast\u00e9ros\u00e9lectivit\u00e9 ainsi que sur la formation de l'ester de TFA except\u00e9 une chute de rendement \u00e0 22% (*entr\u00e9e 1*).

Devant ce premier échec, des essais ont donc été réalisés en ajoutant une quantité d'eau de 2 à 20 équivalents (*entrées 2, 3 et 5*). De façon surprenante, l'ajout d'eau a permis à la fois de diminuer la quantité d'ester de TFA **27** mais également d'augmenter le rendement de la réaction ainsi que le rapport diastéréoisomérique. De plus l'utilisation de 20 équivalents d'eau (*entrées 3 et 5*) permet de diminuer le temps de réaction (de 5h à 3h) et d'avoir un brut réactionnel beaucoup plus propre facilitant sa purification. Ainsi l'utilisation de 7 équivalents de TFA et de 20 équivalents d'eau (*entrées 3 et 5*) a permis d'obtenir le produit désiré **15** avec des rendements allant jusqu'à 48% et un rapport diastéréoisomérique de 90/10 en l'absence d'ester de TFA **27**.

Un suivi par RMN du proton a également été réalisé sur le lactol **14a** pour estimer l'influence de l'eau sur la vitesse déprotection des groupements MOM (*Figure 13*). Le suivi RMN du proton n'a pas pu être réalisé avec 20 équivalents d'eau. En effet, ces suivis sont réalisés directement dans un tube RMN. Ainsi, l'utilisation d'une quantité trop importante d'eau conduisait à un mélange biphasique ne permettant pas de réaliser un suivi par RMN du proton exploitable. De plus, les résultats obtenus, lors de la réaction d'oxydation désaromatisante, avec 2 équivalents sont très proches de ceux obtenus avec 20 équivalents d'eau.

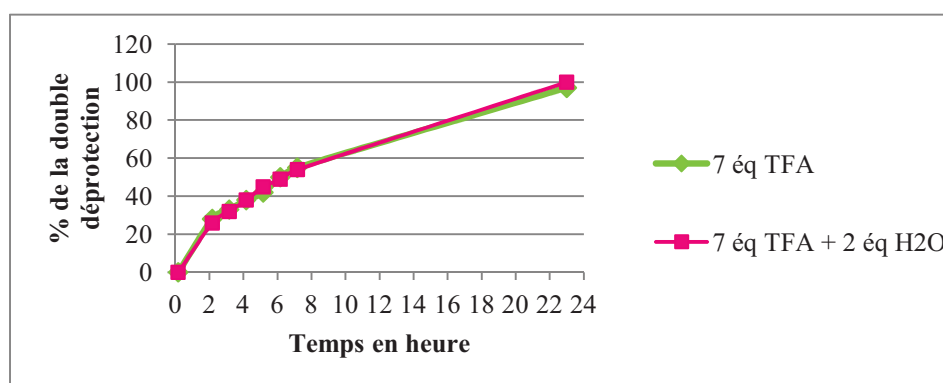
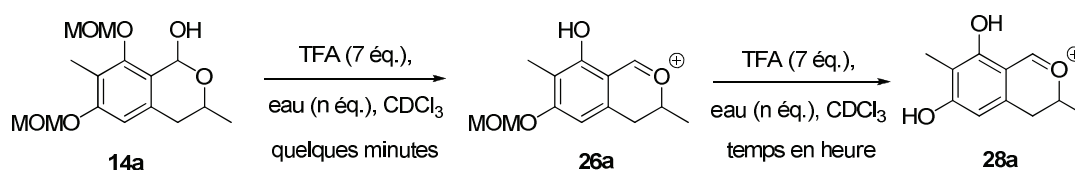


Figure 13 : vitesse de déprotection du MOM « sud » avec et sans eau sur le lactol 14a

Le suivi RMN nous indique que les deux courbes, réalisées avec et sans eau, se superposent. Donc, l'ajout d'eau ne modifie pas la vitesse de déprotection des groupements MOM. Ainsi l'eau influencerait uniquement sur la vitesse d'oxydation de l'IBX.

2. 4. 2. Explication de la diastéréosélectivité

Les études réalisées sur la réaction d'oxydation désaromatisante nous ont permis de mieux comprendre l'origine de la diastéréosélectivité de cette réaction.

Deux facteurs sont à prendre en compte :

- 1) La vitesse de déprotection des groupements protecteurs en position nord et sud
- 2) La vitesse d'oxydation

Afin d'envisager un mécanisme réactionnel expliquant la diastéréosélectivité un schéma récapitulatif de la réaction d'oxydation désaromatisante a été réalisé (*Schéma 69*).

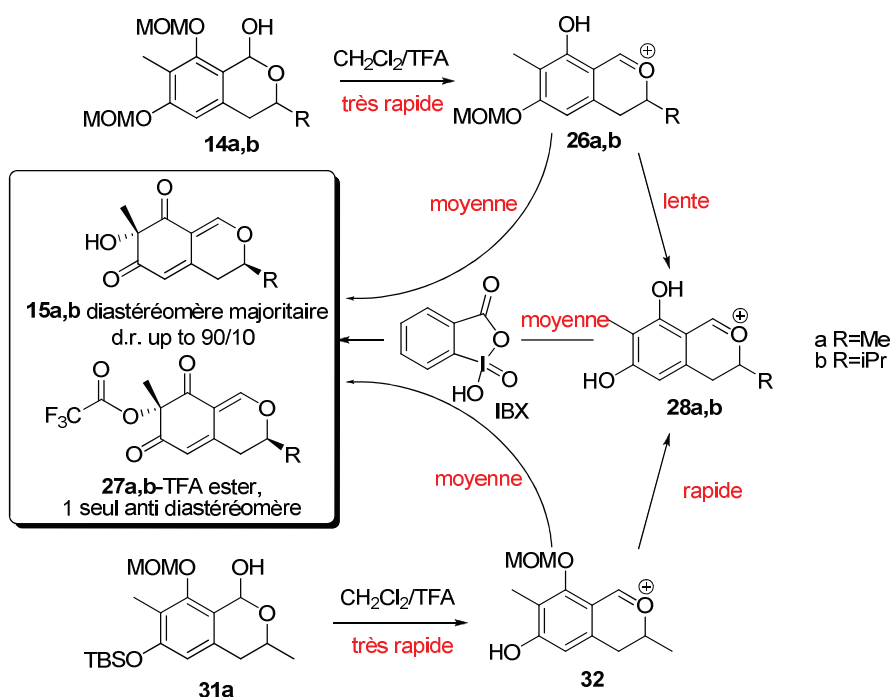


Schéma 69 : Schéma réactionnel récapitulatif de la réaction d'oxydation désaromatisante

Le traitement des lactols **14a,b** et **31a** avec le TFA permet de générer rapidement les ions oxoniums **26a,b** et **32** avec déprotection du groupement MOM nord ou du groupement TBS sud. L'intermédiaire **26a,b** évolue lentement vers l'espèce diphénolique **28a,b**, alors que l'intermédiaire **32** évolue plus rapidement vers la même espèce diphénolique **28a,b** comme montré précédemment. Dans le cas du monophénol **26a,b**, la vitesse de la seconde déprotection est dépendante de la concentration de TFA. Ainsi, plus la concentration en TFA augmente, plus la vitesse de déprotection augmente.

A partir de là, nous pouvons affirmer que l'oxydation du monophénol **26a,b** ou **32** est hautement diastéréosélective alors que l'oxydation du diphénol **28a,b** ne l'est pas.

Nous avons également montré que l'ajout d'eau accélère la vitesse de la réaction d'oxydation désaromatisante. Dans ce cas, la vitesse d'oxydation augmente mais sans affecter la vitesse de déprotection des groupements protecteurs. Ainsi, en présence d'eau, l'oxydation des intermédiaires **26a,b** et **32** a lieu très rapidement avant la seconde déprotection. Il en résulte une diastéréosélectivité plus élevée.

Pour conclure, la diastéréosélectivité globale observée dans la réaction de d'oxydation désaromatisante est une combinaison entre l'oxydation hautement diastéréosélective des monophénols **26a,b** et **32** et la faible ou non diastéréosélectivité de l'oxydation des diphenols **28a,b** (*Schéma 70*).

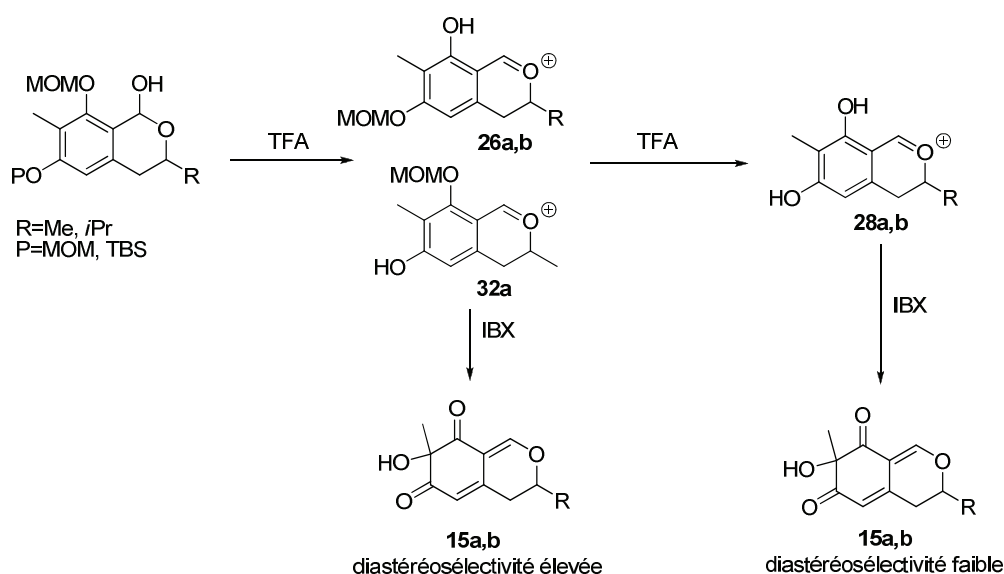


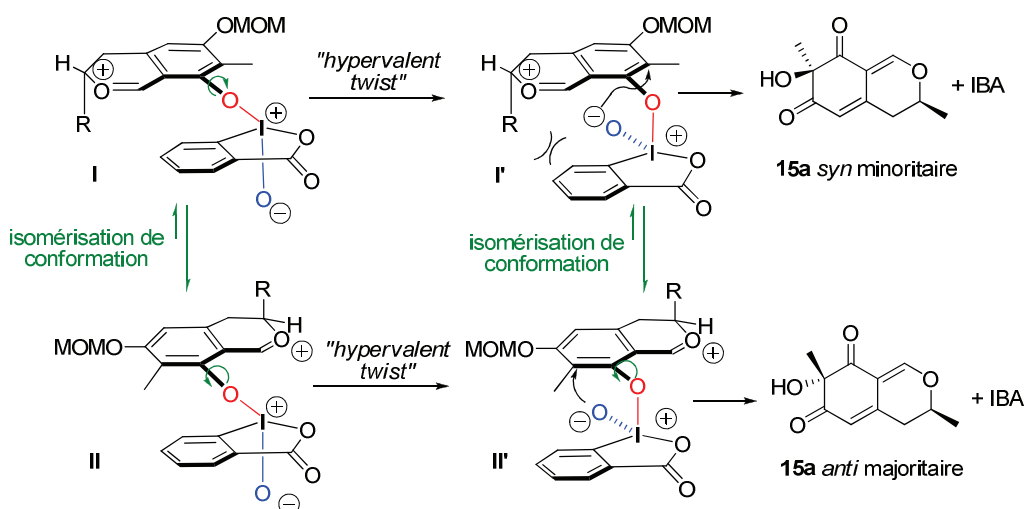
Schéma 70 : schéma récapitulatif de la diastéréosélectivité obtenue lors de la réaction d'oxydation désaromatisante

2. 4. 2. 1. Mécanisme de la diastéréosélectivité

A ce stade de l'étude, nous ne connaissons pas la configuration relative des diastéréoisomères obtenue pour la réaction d'oxydation désaromatisante. Par contre, après fonctionnalisation de l'alcool (*vide infra* 2. 5. *Synthèse d'analogue : détermination de la diastéréosélectivité*), nous avons pu identifier le diastéréoisomère majoritaire comme étant le composé *anti*.

L'oxydation diastéréosélective a lieu lorsque l'IBX est coordonné au phénol nord ou sud lorsque l'autre position est toujours protégée (*Schéma 71*).

Coordination sur le phénol nord



Coordination sur le phénol sud

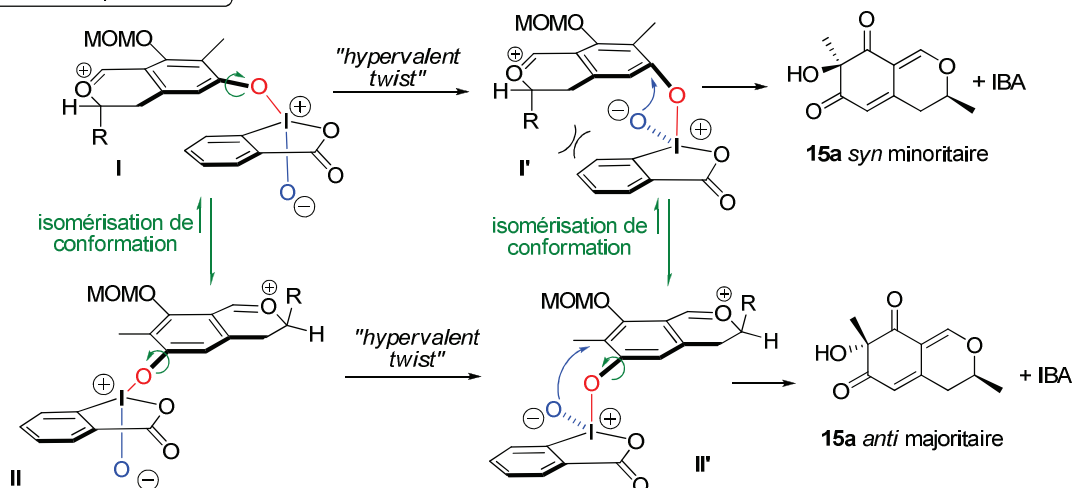


Schéma 71 : Mécanisme proposé pour expliquer la diastéréosélectivité

Le mécanisme proposé pour expliquer la diastéréosélectivité relative obtenue est le même que l'IBX soit coordonné en position sud ou nord. Ainsi, l'échange de ligand entre l'IBX et le monophénol **26a** conduit au conformère **I** qui évolue *via* un « hypervalent twist »^{58,119} au conformère **I'** dans lequel le groupement aryle de l'IBX est sur la même face que le groupement R de l'ion oxonium.

Par contre, le conformère **I** peut conduire au conformère **II** par rotation de la liaison O-aryle. Ce conformère évolue également *via* un « twist hypervalent » vers un nouveau conformère **II'** stériquement plus favorable dans lequel le groupement aryle de l'IBX est sur la face opposée

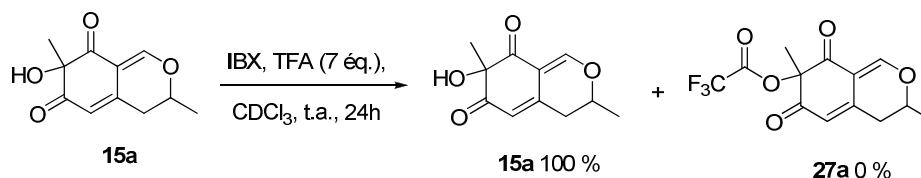
(119) (a) Su, J. Y.; Goddard, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14146-14147
 (b) Uyanik, M.; Akakura, M.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 251-262

du groupement R. Ce conformère conduit préférentiellement au produit d'oxydation *anti* et permet d'expliquer la diastéréosélectivité observée.

A noter qu'une isomérisie de conformation peut également avoir lieu entre les conformères **I'** et **II'**.

2. 4. 2. 2. Diastéréosélectivité dans le cas de l'ester de TFA **22a**

Le sous-produit de la réaction d'oxydation désaromatisante est l'ester de TFA. Celui-ci est présent sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Afin de vérifier que la formation de l'ester de TFA **27a** ne provient pas de l'estérification de l'alcool obtenu **15a**, l'alcool a été mis en réaction avec l'IBX et le TFA (conditions identiques à celles de la réaction d'oxydation, *Schéma 72*). Le composé **15a** est récupéré inchangé. L'ester **27a** ne provient donc pas d'une estérification *in-situ* à partir de **15a**.



*Schéma 72 : essai d'estérification de l' α -hydroxydicétone **15a** avec le TFA*

Celui-ci semble donc se former dans le milieu durant la réaction d'oxydation désaromatisante, probablement par transfert de TFA *via* un dérivé IBX-TFA **34** (*Schéma 73*)

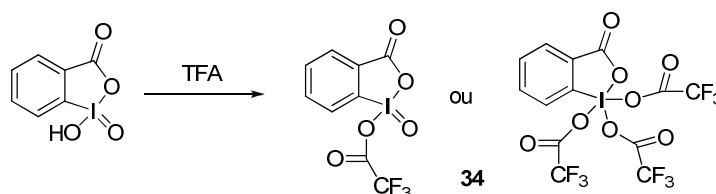


Schéma 73 : formation probable d'un dérivé d'IBX avec le TFA

Ainsi les conformères **I**, **I'**, **II** et **II'** correspondant au dérivé IBX-TFA **34** serait plus sensible à l'encombrement stérique et conduirait uniquement au composé *anti* (*Schéma 74*).

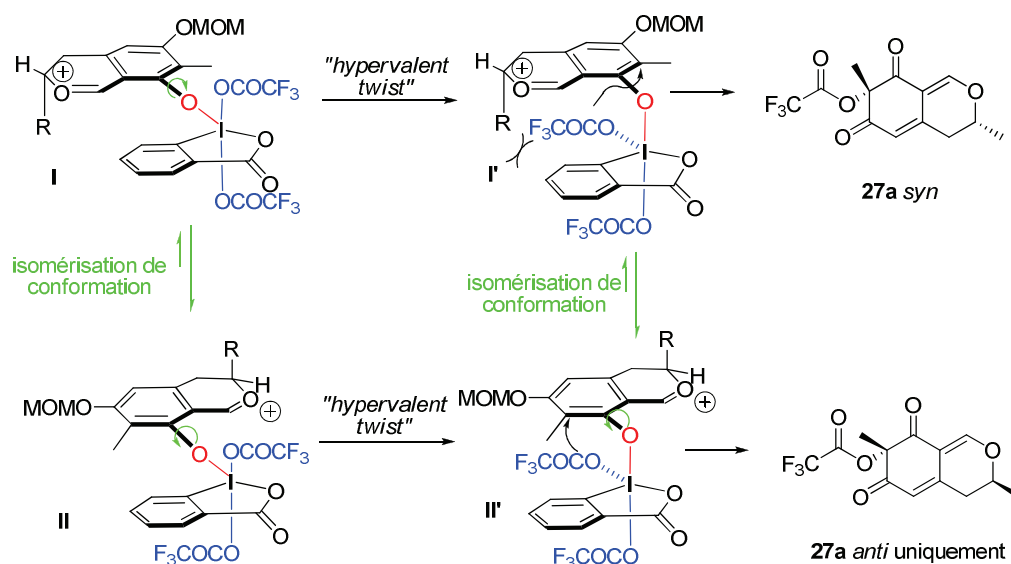


Schéma 74 : mécanisme proposé pour expliquer la diastéréosélectivité de l'ester de TFA 27a

2. 5. Synthèse d'analogue : détermination de la diastéréosélectivité

La détermination de la diastéréosélectivité a été effectuée dans le cadre de la thèse de P. Peixoto.

De nombreux essais de séparation des deux diastéréoisomères ont été réalisés en vue de leur identification, cependant, aucun n'a abouti même par chromatographie liquide haute performance (HPLC) semi préparative.

La diastéréosélectivité de la réaction a été déterminée lors de la synthèse d'un analogue de l'épicoconone par formation d'un acylfuranone à partir du mélange de diastéréoisomère de l' α -hydroxydicétone **15a** (Schéma 75). L'analogue de l'épicoconone **35** a été obtenu à 86 %, sous forme de deux diastéréoisomères.

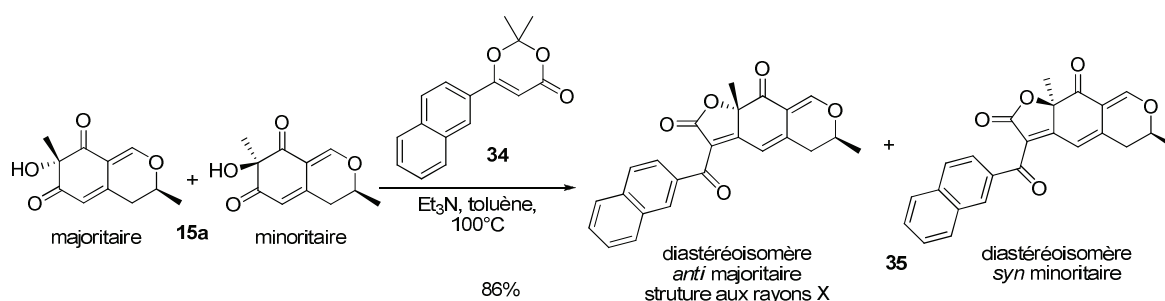


Schéma 75 : formation d'un analogue pour identifier la configuration du diastéréoisomère majoritaire

La séparation du diastéréoisomère majoritaire a pu être effectuée. Celui-ci a pu ensuite être cristallisé dans un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (1:10) sous flux d'azote (évaporation sur 4 jours). Il faut souligner l'importance de la cristallisation sous flux lent d'azote pour éviter toute possible ouverture du cycle dihydropyranique par l'humidité ambiante. Les monocristaux récupérés ont finalement conduit à une structure aux rayons X confirmant la présence du composé d'oxydation en *anti vis-à-vis* du méthyle dihydropyranique lors de la réaction d'oxydation désaromatisante (**Figure 14**).

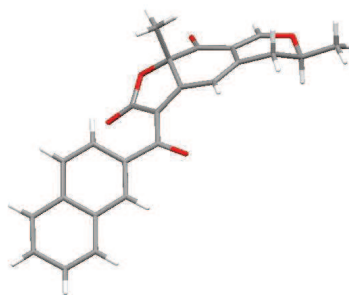


Figure 14 : RX du diastéréoisomère majoritaire 35

Cette observation vient donc apporter un argument de poids à l'hypothèse mécanistique formulée précédemment. Cette étude de la réaction d'oxydation désaromatisante nous a permis de mieux comprendre les mécanismes mis en jeu et l'origine de la diastéréosélectivité observée.

Cette réaction d'oxydation désaromatisante, nous a permis d'obtenir le synthon clé pour la synthèse d'analogues de l'épicoconone. Nous nous sommes alors intéressés au développement de l'introduction de l'acylfuranone.

Chapitre 3 :
Synthèses d'analogues de l'épicocconone

3. SYNTHÈSE D'ANALOGUES DE L'ÉPICOCCONONE

La dernière étape envisagée pour accéder aux analogues de l'épicoconone correspond à la formation d'un cycle acylfuranone à partir de l'alcool quaternaire obtenu précédemment. Des analogues de l'épicoconone ont déjà été synthétisés au laboratoire (Thèse de P. Peixoto). Nous présenterons brièvement ces travaux réalisés sur lesquels nous nous sommes basés pour la synthèse de nouveaux analogues de l'épicoconone.

3. 1. Travaux antérieurs

Les analogues de l'épicoconone **16** synthétisés dans notre équipe ont été obtenus à partir de l' α -hydroxydicétone **15a** possédant un groupement méthyle au pied de l'oxygène dihydropyranique (que nous appellerons la version mono-méthyle). Cette première génération d'analogues **16** possède un seul groupement carbonyle sur la chaîne latérale de la molécule. Le cycle acylfuranonique a été obtenu par réaction de l' α -hydroxydicétone **15a** sur un acylcétène provenant de la fragmentation thermique d'une dioxinone **39** (*Schéma 76*).

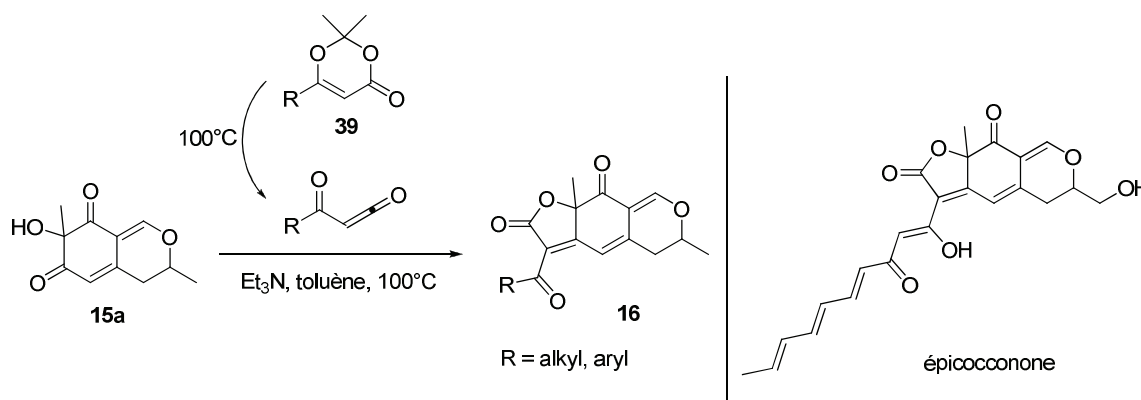


Schéma 76 : analogues de première génération en version mono-méthyle précédemment synthétisés

3. 1. 1. Formation du cycle acylfuranone via l'utilisation de dioxinones

La méthodologie utilisée pour former des acylfuranones **44** à partir d' α -hydroxycétone fait intervenir une étape d'addition sur l'acylcétène **40** suivie d'une étape de cyclisation.¹²⁰ Les acylcétènes étant très réactifs, l'addition d'un nucléophile **41**, même encombré, est favorisée. L'énolate **42** ainsi formé peut s'additionner sur la fonction cétone en position α via une réaction de cyclisation de type Knöevenagel (*Schéma 77*).

(120) Reber, K. P.; Tilley, S. D.; Sorensen, E. J. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3022-3034

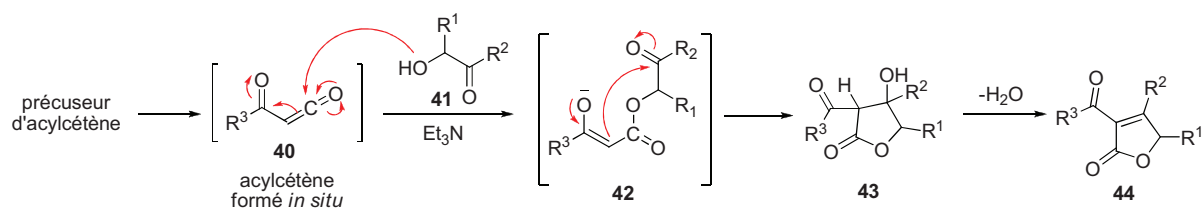


Schéma 77 : Possible formation d'acylfuranone par utilisation d'acylcétène

Après une étude de la réaction, les meilleurs rendements ont été obtenus en présence de triéthylamine et de tamis moléculaire. Ainsi, l'accès rapide et efficace à de nombreuses dioxinones reste un enjeu important pour l'étude de la relation structure-fluorescence des analogues de l'épicoconone.

3. 1. 1. Formation et réactivité des acylcétènes

Les acylcétènes ont la réputation d'être instables, seuls les acylcétènes encombrés ou stabilisés peuvent être isolés,¹²⁰ c'est pourquoi ils sont générés *in situ* et piégés directement par un nucléophile. De nombreuses méthodes existent pour générer les acylcétènes à partir : de dioxinone **39** *via* thermolyse ou photolyse, de β -cétoester **47**, de diazodicétones **49** (par réarrangement de Wolff), d'acide de Meldrum **45** ou de dihydrofuranedione **46** (**Schéma 78**).¹²⁰

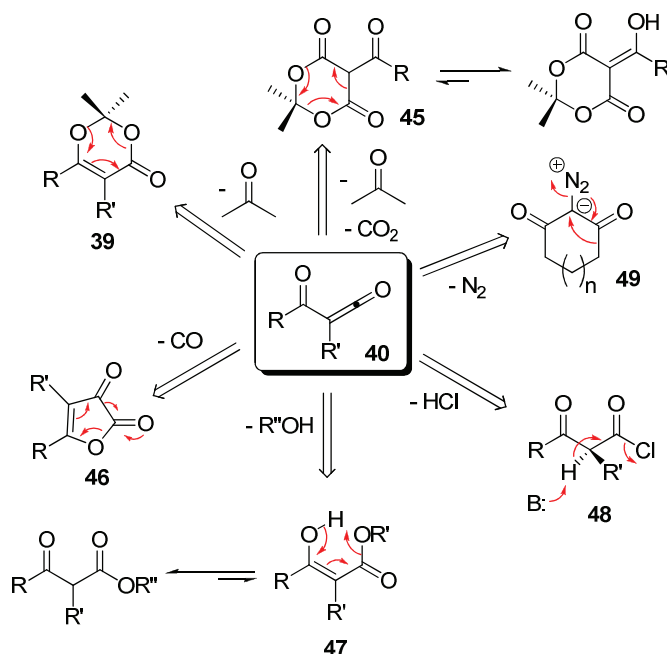


Schéma 78 : formation des acylcétènes

Bien que très approprié, l'utilisation de tels synthons en synthèse organique présente certaines limitations. En effet, la formation des acylcétènes (dans le cas des dioxinones, des acides de

Meldrum ou dans le cas des acétoacétates) est réversible et suppose donc qu'ils soient piégés par un nucléophile plus réactif que le produit éliminé. Dans le cas de précurseurs de type diazo, leur explosivité limite leur emploi.

Enfin, les acétoacétates sont de bons précurseurs d'acylcétènes mais leur décomposition entraîne la libération d'un alcool qui peut gêner pour le piégeage de l'acylcétène par un autre alcool plus encombré (synthèse d'analogues de l'épicocconone). L'absence d'alcools résiduels dans le milieu après formation de l'acylcétène rend les dioxinones bien plus intéressantes que les acétoacétates. Nous avons donc choisi d'utiliser les dioxinones pour la synthèse de nos analogues de l'épicocconone.

D'autre part, la possibilité de fonctionnaliser facilement les dioxinones représente un avantage indispensable dans la synthèse d'analogues de l'épicocconone. Il convient donc à ce stade d'analyser les méthodes de synthèse des dioxinones les plus courantes référencées dans la bibliographie.

3. 1. 1. 2. Rappels bibliographiques sur la synthèse de dioxinones

Entre 1983 et 1990, le groupe du Pr. Sato a décrit deux voies d'accès à ce type de composés. La première s'articule autour de la réactivité de β -cétoacide¹²¹ ou encore de β -cétoester *t*-butylique¹²² en condition acide. La seconde fait intervenir un acide de Meldrum à chaud.¹²³

a) Utilisation de β -cétoacide ou de β -cétoester

Cette méthode consiste à mettre un β -cétoacide, ou son analogue ester *t*-butylique **50** (déprotégé *in situ*), en présence d'une cétone et d'un acide (**Schéma 79**). L'accès aisé à ce type de précurseur peut ainsi permettre l'obtention d'une grande variété de dioxinones **39**.

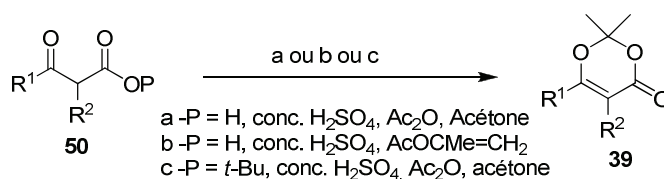


Schéma 79 : Synthèse de dioxinones à partir de β -cétoacide ou de β -cétoester *t*-butylique

Une faible sensibilité au groupement R¹ et R² est observée confirmant la généralisation de la méthode pour des substrats stables en milieu acide.

(121) Sato, M.; Ogasawara, K.; OI, K.; Kato, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 1896.

(122) Heneger, K., E.; Winkler, J., D. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1051.

(123) Sato, M.; Sekigushi, K.; Osagawara, H.; Kaneko, C. *Synthesis* **1985**, 224.

b) Utilisation de dérivés d'acide de Meldrum

Cette deuxième approche permet d'envisager la synthèse de composés précurseurs portant des substituants instables en condition acides. Elle reste toutefois limitée car il est nécessaire de chauffer dans le toluène en présence d'une cétone pour observer la formation de la dioxinone désirée. La synthèse de dioxinones **39** différemment fonctionnalisées est réalisée en deux étapes : acylation d'un acide de Meldrum **51** et ouverture en acylcétène puis piégeage par l'acétone (*Schéma 80*).

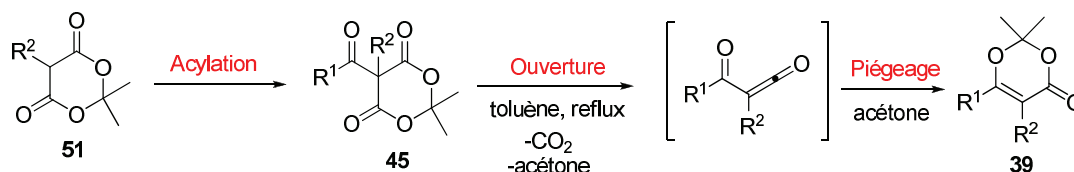


Schéma 80 : Synthèse de dioxinones fonctionnalisées à partir d'acides de Meldrum

3. 1. 2. Synthèse d'analogues en version mono-méthyle

Après optimisation des conditions opératoires de la formation du cycle acylfuranone, les premiers analogues de l'épicoconone ont pu être synthétisés. La formation du cycle acylfuranone a été réalisée par addition de l' α -hydroxydicétone **15a** (mélange de diastéréoisomères) sur la dioxinone **39a** dans le toluène, en présence de deux équivalents de triéthylamine et de tamis moléculaire (Thèse de P. Peixoto, *Schéma 81*).

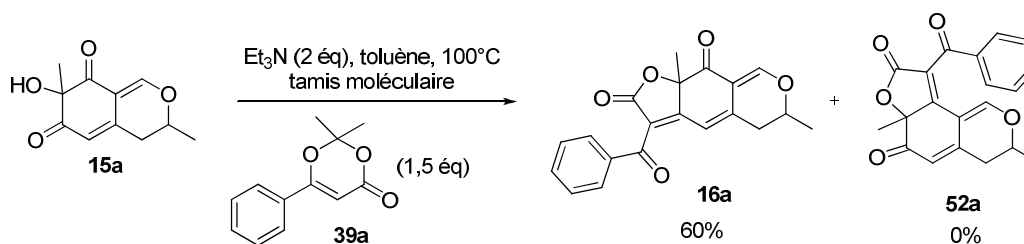


Schéma 81 : synthèse d'analogue phénylique en position sud

L'alcool de départ **15a** possède deux fonctions cétones en position α de la fonction alcool, et pourrait donc former deux régioisomères furanoniques. Cependant, dans ces conditions opératoires, le second régioisomère **52a** n'a pas été observé et le produit désiré **16a** a été obtenu avec un rendement de 60%. Onze analogues de première génération en version mono-méthyle ont pu être obtenus avec des rendements allant de 15 à 90%.

3. 2. Choix des modifications structurales pour la synthèse d'analogues de l'épicocconone

Dans le cadre de ce projet, une étude de la relation structure-fluorescence est envisagée. Ainsi, en se basant sur les travaux antérieurs décrits précédemment, nous envisageons d'étendre cette méthodologie de synthèse pour l'obtention de nouveaux analogues de l'épicocconone. Un choix judicieux des positions à étudier nous a paru primordial à ce stade de notre étude.

La molécule naturelle se fixe à une amine primaire et conduit à la formation d'une énamine fluorescente (*Schéma 82*).

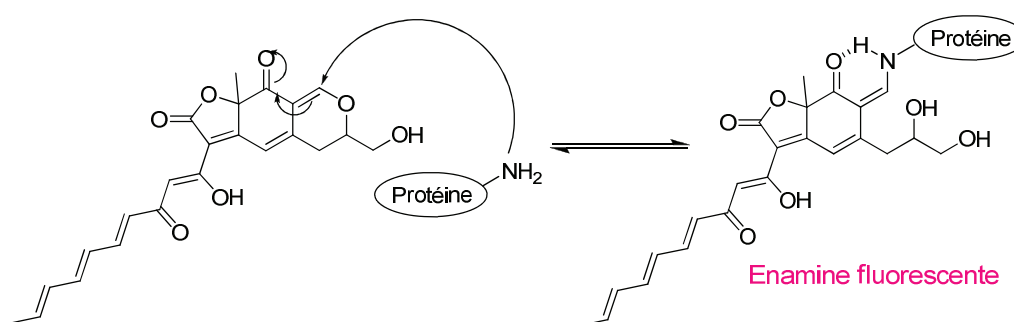


Schéma 82 : formation d'une énamine fluorescente par fixation de l'épicocconone aux protéines

La fluorescence peut être plus ou moins altérée selon :

- 1) la configuration de la double liaison de la fonction énamine,
- 2) la libre rotation de la liaison carbone-carbone de la forme tautomère de l'énamine,
- 3) la réversibilité de l'addition de l'amine (recyclisation).

Dans les deux premiers cas, une désexcitation non radiative pourrait entraîner une diminution de la fluorescence. Et dans le troisième cas, le retour à la molécule de départ fluorescente pourrait interférer dans les mesures.

Nous avons donc choisi d'apporter trois modifications structurales par rapport à l'épicocconone qui sont représentées dans le schéma général suivant (*Schéma 83*).

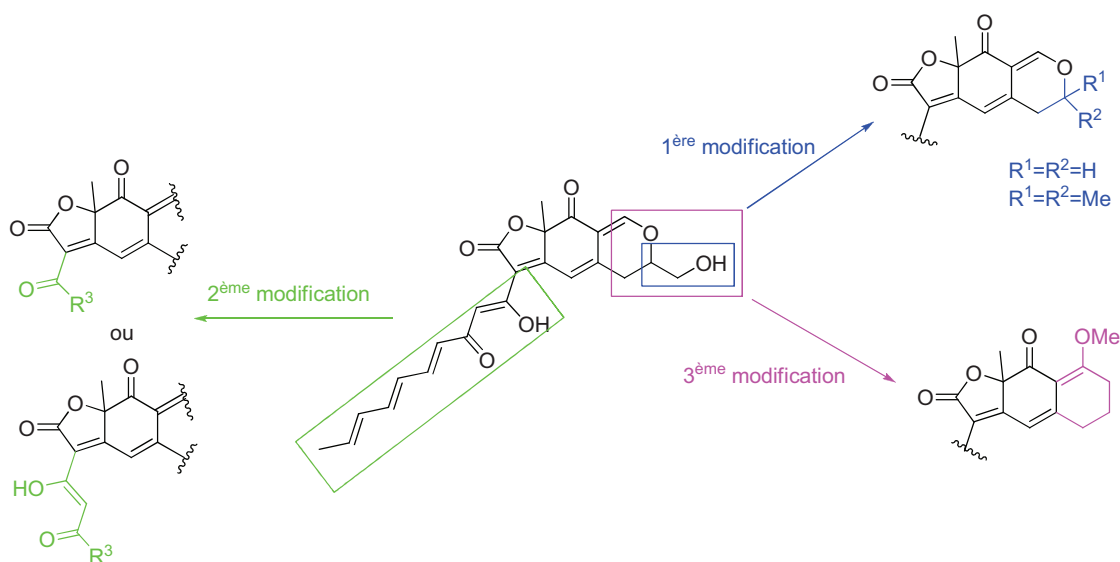


Schéma 83 : modifications structurales possibles

1^{ère} modification

Tout d'abord, afin de diminuer la libre rotation de la forme imine et diminuer la recyclisation possible, nous avons plus ou moins encombré la fonction alcool (groupements R^1 et R^2 , **Schéma 84**).

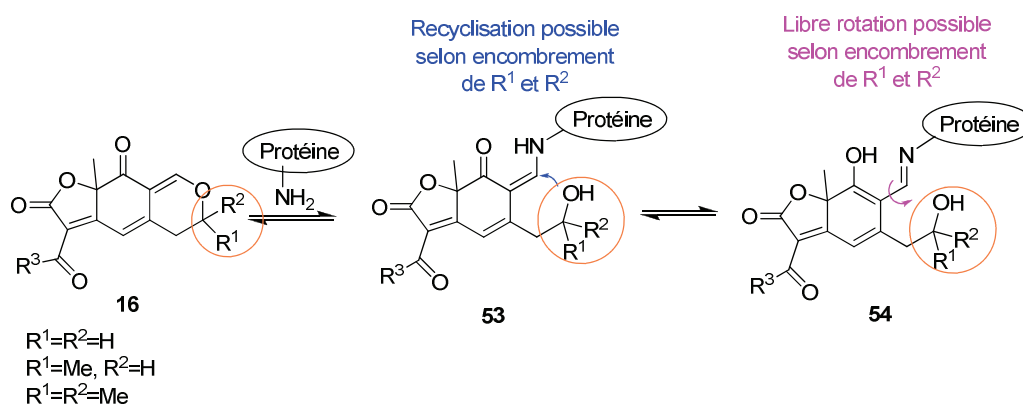


Schéma 84 : mécanisme de liaison aux protéines de nos différents analogues

En comparant les différents analogues obtenus en version non-méthylée ($R^1 = R^2 = H$), mono-méthylée ($R^1 = Me, R^2 = H$) et diméthylée ($R^1 = R^2 = Me$), nous pourrions évaluer la stabilité des composés natifs et des énamines formées après addition des protéines.

2^{ème} modification

La seconde modification structurale possible concerne la partie sud de la molécule. Le produit naturel possède un groupement β -cétoénol ainsi qu'une chaîne polyinsaturée. Dans un premier temps, nous avons choisi de synthétiser des analogues de première génération **16**

possédant une seule cétone sur la partie sud puis des analogues de deuxième génération **55** possédant un groupement β -cétoénol (*Schéma 85*). Nous pourrions ainsi étudier l'influence de ce groupement β -cétoénol sur la fluorescence et la détection de protéines. De plus, pour des raisons de facilité d'accès, la chaîne polyinsaturée présente sur l'épicoconone sera remplacée par différents groupements aryles et alkyles. Nous pourrions donc également évaluer l'importance de cette chaîne polyinsaturée.

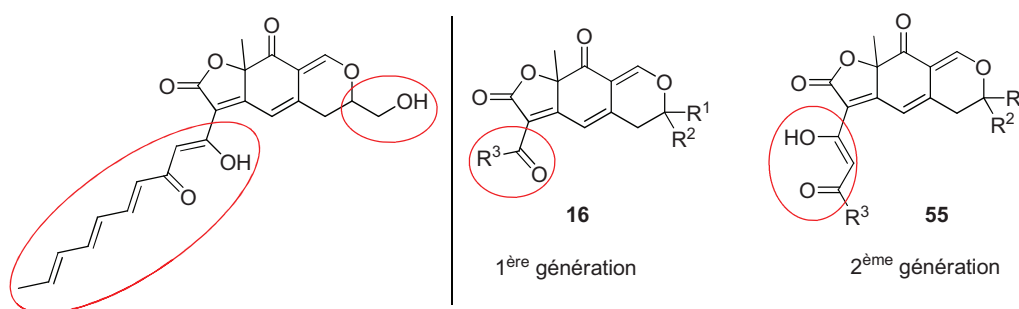


Schéma 85 : différence structurale entre les analogues de première et de deuxième génération

3^{ème} modification

Pour terminer, le cycle dihydropyranique a été remplacé par un cyclohexène. Le modèle **56** envisagé est représenté dans le *Schéma 86*. Ce type d'analogue ne permet pas l'ouverture de cycle lors de la fixation aux amines. Il n'y aura donc plus de libre rotation de l'énamine **57**. Enfin, la présence d'un éther d'énol méthylique permettra l'addition d'une amine primaire de façon covalente avec libération de méthanol (*Schéma 86*).¹²⁴

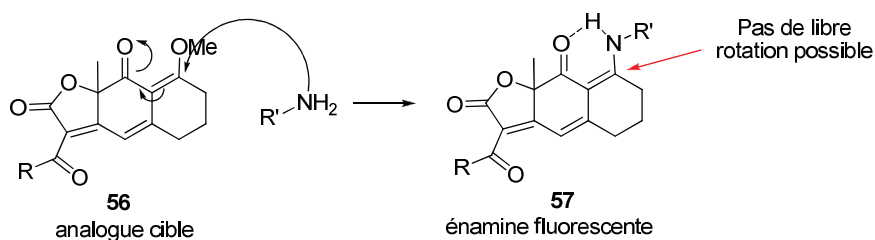


Schéma 86 : mécanisme de liaison aux protéines des analogues de 3^{ème} génération

La synthèse de ces différents analogues a alors été engagée. Avec les modifications structurales apportées, nous espérons améliorer les propriétés spectrales et la photostabilité des adduits énaminiques par rapport au produit naturel.

(124) Kuo, P-Y.; Yang, D-Y. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6455-6458

3. 3. Synthèse d'analogues de 1^{ère} génération

Ces analogues de première génération **16**, que ce soit en version non-méthylée, mono-méthylée ou diméthylée, nous permettront d'étudier l'influence du groupement β -cétoénol sur la fluorescence. De plus, la grande disponibilité d'acides précurseurs aux dioxinones pourrait représenter un réel avantage dans le cadre de l'étude de la relation structure-fluorescence en remplaçant la chaîne polyinsaturée de l'épicocconone par un cycle aromatique ou par une chaîne aliphatique. Dans cette partie, nous présenterons uniquement la synthèse d'analogues de l'épicocconone en version non-méthylée et diméthylée, la synthèse d'analogues en version mono-méthylée ayant été réalisée dans le cadre de la thèse de P. Peixoto.

3. 3. 1. Synthèse de l'alcool de base non-méthylé et diméthylé

De façon similaire au schéma réactionnel pour la synthèse de l'alcool **15a** (série mono-méthylée, *Schéma 54, page 68*), les alcools **15c** et **15d** non-méthylés et diméthylés ont été obtenus en modifiant uniquement la structure de l'époxyde **18**. Les alcools **15c** et **15d** ont pu être isolés avec des rendements respectifs de 44% et 15% en 7 étapes (*Schéma 87*).

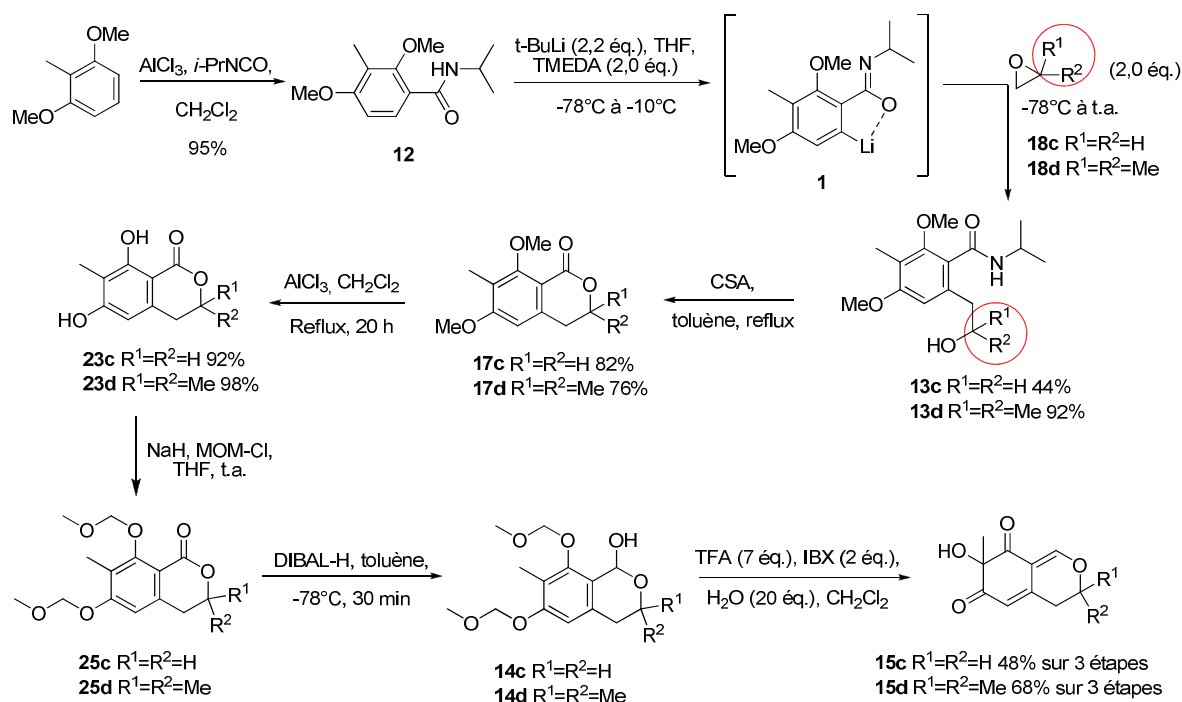


Schéma 87 : Synthèse en 7 étapes des alcools non-méthylé 15c et diméthylé 15d

L'époxyde **18c** (oxyde d'éthylène) utilisé lors de la réaction d'orthoméallation en série non-méthylée est sous forme gazeuse à température ambiante, ce qui peut expliquer le rendement moyen de 44% obtenu.

Avec les conditions optimisées pour la réaction d'oxydation désaromatisante, c'est-à-dire, 7 équivalents de TFA, 2 équivalents d'IBX et 20 équivalents d'eau, nous avons obtenu l'alcool **15d** avec un rendement de 68 %. L'alcool **15c**, quant à lui, a été obtenu avec un rendement de 48%, la réaction d'oxydation désaromatisante ayant été réalisée, dans ce cas, sans eau (synthèse effectuée avant l'optimisation).

Ces deux composés seront utilisés comme précurseur pour la synthèse des analogues de première et de deuxième génération.

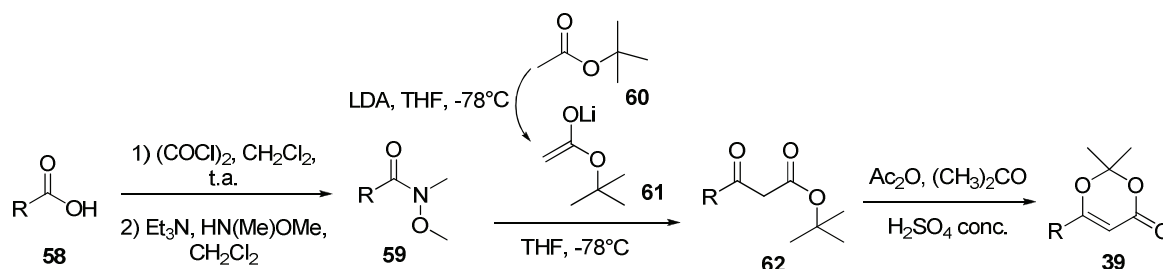
3. 3. 2. Formation du cycle acylfuranone

Comme indiqué précédemment, la formation du cycle acylfuranone est réalisée à partir de dioxinones. Nous présenterons tout d'abord la synthèse de ces dioxinones ainsi que la synthèse de quelques acylfuranones à partir de différents substrats. Puis nous étendrons cette méthodologie à la synthèse d'analogues de l'épicocconone.

3. 3. 2. 2. Synthèse des dioxinones

Les dioxinones **39** ont pu être préparées à partir de β -cétoester *t*-butylique **62** selon les conditions décrites par le Pr. Sato.^{121,123} Une synthèse efficace et générale pour accéder aux β -cétoesters *t*-butyliques **62** a, tout d'abord, été mise au point au laboratoire (Thèse de P. Peixoto).

La première étape est la formation d'un amide de Weinreb **59** à partir des chlorures d'acides **58** correspondants. Ensuite, l'addition de l'énolate de l'acétate de *t*-butyle **61** sur ces amides de Weinreb a permis d'obtenir les acétoacétates **62** précurseurs des dioxinones **39**. La formation des dioxinones a été réalisée en présence d'acétone en milieu acide (*Tableau 7*).



-R	amide de Weinreb	β -cétoester	dioxinones
-phényl	98% 59a	99% 62a	73% 39a
2-furyl	94% 59b	94% 62b	64% 39b
-C ₇ H ₁₅	86% 59c	91% 62c	71% 39c
2-naphtyl	99% 59d	94% 62d	78% 39d
- <i>p</i> -méthoxyphényl	95% 59e	98% 62e	57% 39e

Tableau 7 : tableau récapitulatif des rendements des dioxinones 39

Cinq dioxinones, portant différentes fonctions (alkyle ou aryle), ont pu être synthétisées selon cette méthode avec des rendements globaux allant de 53 à 73%. L'ensemble de ces composés ont pu être purifiés sur gel de silice et sont stables à température ambiante.

3. 3. 2. 3. Essais de cyclisation en acylfuranone

Afin de tester la réactivité de ces dioxinones et de compléter l'étude de la synthèse d'acylfuranones développée au laboratoire, des essais de cyclisation avec différents céto-alcool ont alors été engagés. Les études préalables réalisées au laboratoire (à partir d'une dioxinone commerciale **64** et d'un céto-alcool stable **63**) sur l'influence de la nature et de la quantité de base nécessaire, de la quantité de dioxinone, de la concentration du milieu réactionnel, de la nature du solvant et de la température, ont permis d'obtenir les meilleurs résultats avec 1,5 équivalents de dioxinone, 0,5 équivalent de triéthylamine, dans le toluène à 100°C, en présence de tamis moléculaire (*Schéma 88*).

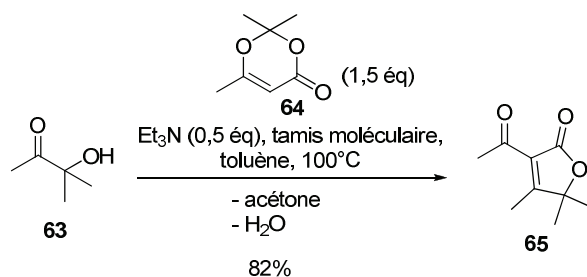


Schéma 88 : conditions optimisées pour la synthèse d'acylfuranone sur une molécule modèle

Différentes α -hydroxycétone et dioxinones ont été préparées afin d'étendre cette réaction à différents substrats. La synthèse de certaines α -hydroxycétone a été réalisée.

Synthèse des α -hydroxycétones

La plupart des α -hydroxycétones que nous avons utilisées pour l'étude méthodologique sont commerciales. Cependant les α -hydroxycétones portant un groupement aromatique ont dû être synthétisées. Deux méthodes sont décrites dans la bibliographie pour accéder à ces composés.

La première méthode consiste en la formation d'un éther d'énol silylé **67** à partir d'un dérivé d'acétophénone **66**. Cet énon silylé **67** est ensuite oxydé pour former l'époxyde intermédiaire **68** qui est ensuite ouvert en milieu acide (*Schéma 89*).¹²⁵

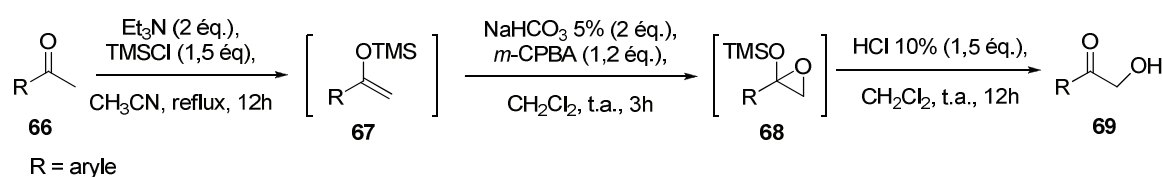


Schéma 89 : Synthèse des α -hydroxycétones par oxydation d'un éther d'énol silylé

La seconde méthode consiste en l'hydroxylation d'une α -bromocétone commerciale **70** en présence de formiate de sodium dans l'éthanol à chaud.¹²⁶ Nous avons choisi d'utiliser cette seconde méthode qui permet d'accéder plus rapidement aux α -hydroxycétones désirées **69**. Deux composés ont ainsi été obtenus avec des rendements moyens à très bons (*Schéma 90*).

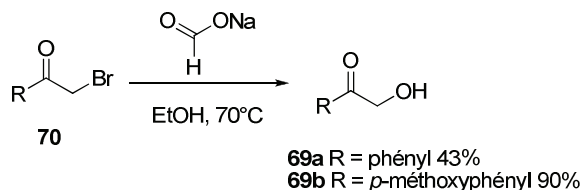


Schéma 90 : Synthèse des α -hydroxycétones 69a et 69b à partir d'un dérivé bromé

Synthèse des acylfuranones

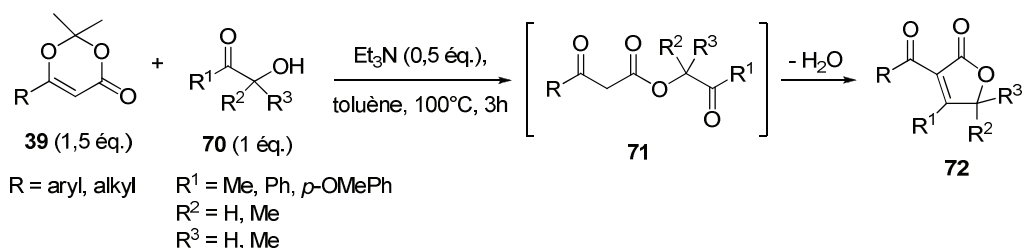
La synthèse des acylfuranones a été réalisée avec différentes dioxinones **39** et α -hydroxycétone **70** en présence d'une quantité catalytique de triéthylamine dans le toluène à 100°C (*Tableau 8*).

(125) Chavan, S. P.; Pathak, A. B.; Pandey, A.; Kalkote, U. R. *Synthetic Communications* **2007**, *37*, 4253-4263.

(126) (a) Ma, C.; Kwok, W. M.; Chan, W. S.; Kan, J. T. W.; Toy, P. H.; Phillips, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2558-2570.

(b) Paliwal, S. *et al*, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 1065-1069.

(c) Miyazaki, Y. *et al*, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 1773-1778.



Dioxinones R					
-m\u00e9thyl	88%* 73	24% 76	82% 65	27% 82	15% 86
-ph\u00e9nyl	49% 74	26% 77	90%* 78	53% 83	50% 87
2-furyl	-	-	65% 79	39% 84	43% 88
-C ₇ H ₁₅	-	-	57% 80	29% 85	25% 89
-p-m\u00e9thoxyph\u00e9nyl	61% 75	-	71% 81	-	61%* (24%) 90

Tableau 8 : Tableau r\u00e9capitulatif des rendements d'acylfuranones (* r\u00e9alis\u00e9 en pr\u00e9sence de tamis mol\u00e9culaire activ\u00e9 au four \u00e0 400\u00b0C)

Un grand nombre d'acylfuranones diff\u00e9remment fonctionnalis\u00e9es a pu \u00eatre obtenu. Les rendements isol\u00e9s en acylfuranones sont assez variables. Certains compos\u00e9s ont \u00e9t\u00e9 pr\u00e9par\u00e9s en pr\u00e9sence de tamis mol\u00e9culaire activ\u00e9, et, dans ce cas, les rendements sont nettement sup\u00e9rieurs. Par exemple, dans le cas du compos\u00e9 **90**, un rendement de 24% a \u00e9t\u00e9 obtenu avec du tamis mol\u00e9culaire non activ\u00e9 (\u00e9tuve \u00e0 100\u00b0C), alors que l'utilisation de tamis mol\u00e9culaire activ\u00e9 (four \u00e0 400\u00b0C) a permis d'isoler le produit avec un rendement de 61%. L'utilisation de dess\u00e9chant est donc important pour \u00e9liminer l'eau lib\u00e9r\u00e9e pendant la r\u00e9action. Les compos\u00e9s manquants et ceux ayant \u00e9t\u00e9 obtenus avec de faible rendement seront re-synth\u00e9tis\u00e9s prochainement en pr\u00e9sence de tamis mol\u00e9culaire activ\u00e9. D'apr\u00e8s ces premiers r\u00e9sultats, il semblerait que l'encombrement de l' α -hydroxyc\u00e9tone n'influe pas sur le rendement de formation de l'acylfuranone. Cependant nous pourrions mieux \u00e9valuer l'influence de cet encombrement que lorsque l'ensemble des r\u00e9actions auront \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9es dans des conditions identiques.

a) Application pour la synth\u00e8se d'acide t\u00e9tronique

Cette m\u00e9thodologie peut \u00eatre utilis\u00e9e pour la synth\u00e8se d'acide t\u00e9tronique **93**. En effet, en utilisant, un α -hydroxyester **91** au lieu d'une α -hydroxyc\u00e9tone, nous pouvons obtenir des acides t\u00e9triques **93**.

Un essai a \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9 en utilisant les m\u00eames conditions que pr\u00e9c\u00e9demment. Cependant, dans ce cas, seul le β -c\u00e9toester interm\u00e9diaire **92** a \u00e9t\u00e9 isol\u00e9 avec un rendement de 90% (*Sch\u00e9ma 91*).

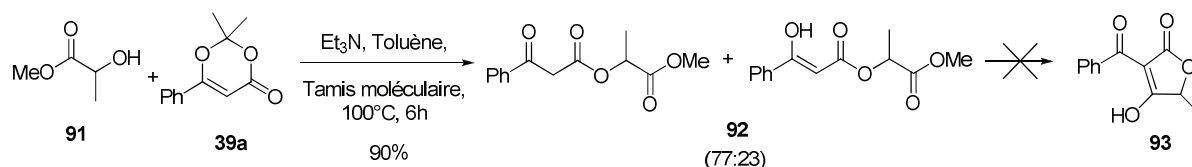


Schéma 91 : essai de formation d'un acide tétronique en une étape

A noter que le composé **92** isolé est présent sous la forme d'un mélange céto-énolique de proportion 77/23.

b) Application à la synthèse de précurseurs de Cadiolide

La méthodologie de synthèse d'acylfuranone a pu également être étendue à la synthèse des Cadiolides. Ces produits naturels, isolés en 1998, par le groupe du Pr. Ireland,¹²⁷ possèdent une structure de type acylfuranone (**Figure 15**).

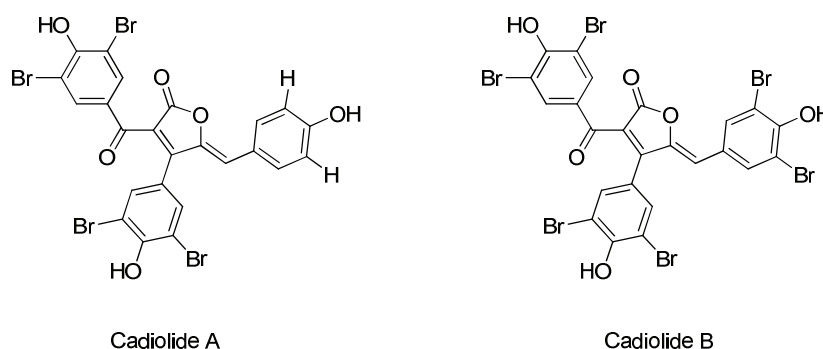


Figure 15 : Structure du Cadiolide A et du Cadiolide B

Ces molécules ont été synthétisées pour la première fois par le groupe du Pr. Pouliot en 2005.¹²⁸ La synthèse du Cadiolide B a été réalisée en 7 étapes avec un rendement global de 36%. Cette synthèse s'articule autour d'une fonctionnalisation d'un noyau dihydrofuranonique. Bien que menant au Cadiolide B avec un rendement satisfaisant, cette synthèse est critiquable au niveau du coût du produit de départ.

(127) Smith, C. J.; Hettich, R. L.; Jompa, J.; Tahir, A.; Buchanan, M. V.; Ireland, C. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4147-4150.
 (128) Boukouvalas, J.; Pouliot, M. *Synlett* **2005** 2, 343-345.

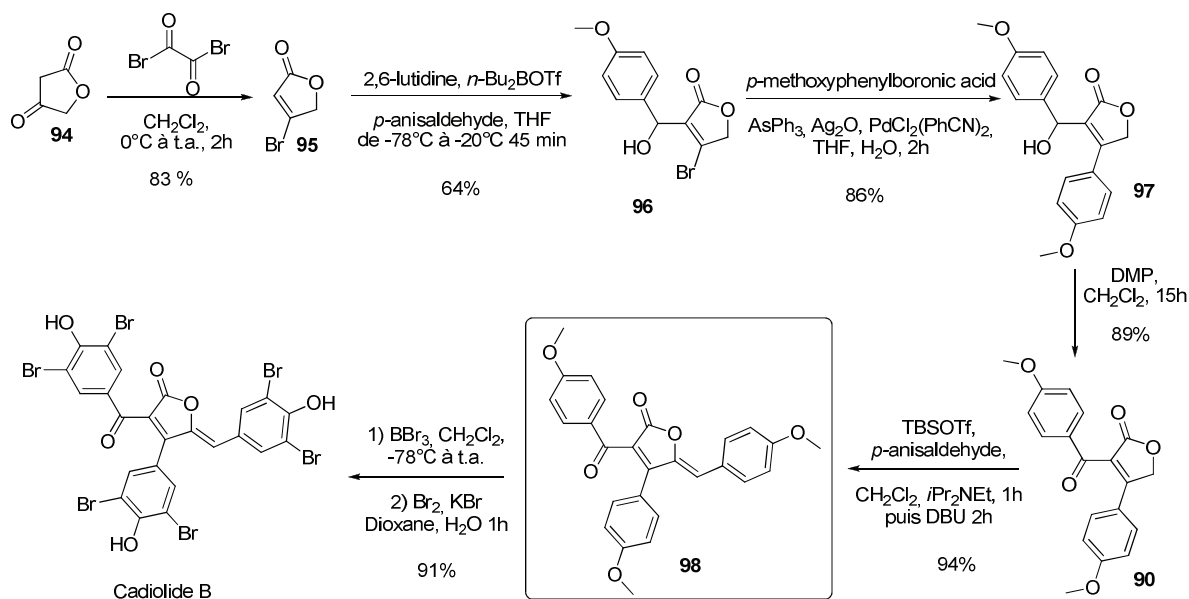


Schéma 92 : synthèse totale du Cadiolide B

Un des synthon clé de cette synthèse est l'acylfuranone **98**. En utilisant la méthodologie d'accès aux cycles acylfuranoniques développée précédemment, et en présence d'aldéhyde, nous pouvons envisager la synthèse multicomposant de cette acylfuranone **98**.

La synthèse de cette acylfuranone a été réalisée en une étape par réaction de l' α -hydroxycétone **69b**, de la dioxinone **39e** et de l'aldéhyde **99** en présence de deux équivalents de triéthylamine et de tamis moléculaire au reflux du toluène. Dans ces conditions, nous avons pu obtenir le produit désiré **98** avec un rendement de 24% (Schéma 93). L'utilisation de seulement 0,5 équivalent de base conduit à l'intermédiaire **90**, c'est pourquoi, nous avons utilisé deux équivalents de base dans ce cas.

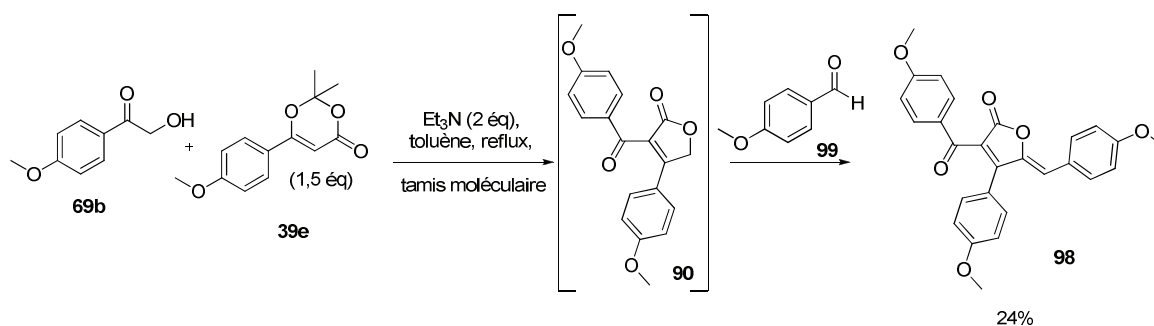


Schéma 93 : synthèse du squelette du Cadiolide B en une étape

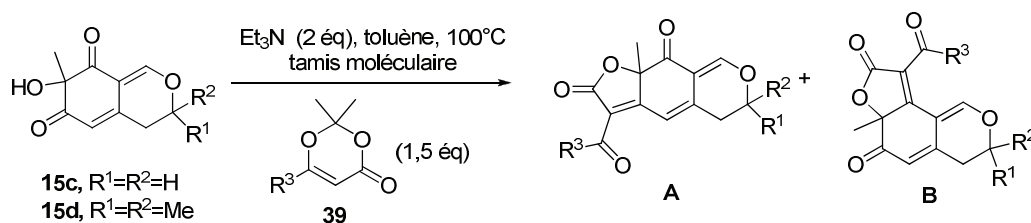
Cependant, un facteur déterminant est à prendre en compte, l'utilisation de tamis moléculaire activé. Le problème d'activation du tamis moléculaire n'a été identifié qu'à *posteriori* de cette synthèse. Le rendement de formation d'acylfuranone, sans piégeage par un aldéhyde, est de

21% dans le cas de l'utilisation de tamis moléculaire non activé. Ce qui pourrait expliquer le faible rendement obtenu.

Malgré ce faible rendement, nous avons pu mettre en évidence la première synthèse multicomposant d'acylfuranone fonctionnalisée précurseur de Cadiolide.

3.3.3. Accès aux analogues de l'épicoconone de première génération

A partir des alcools **15c** et **15d**, les analogues de l'épicoconone de première génération ont alors été synthétisés par l'introduction du cycle furanonique en une étape en utilisant les dioxinones **39** préparées précédemment (*Tableau 9*).



Entrée	$\text{R}^1 = \text{R}^2$	$-\text{R}^3$	Rendement A	Rendement B
1	-H	-2-naphtyl	0%	0%
2	-Me	-phényl	60% 100	0%
3	-Me	- <i>p</i> -méthoxyphényl	86% 101	0%
4	-Me	-2-naphtyl	64% 102	0%
5	-Me	- C_7H_{15}	20% 103	30% 104

Tableau 9 : Synthèse des analogues de première génération

Dans le cas de l'alcool **12c**, en version non-méthylée, l'analogue désiré n'a pas été obtenu (*entrée 1*). L'alcool de départ ne s'est pas additionné sur l'acylcétène et s'est dégradé. Cet alcool non méthylé semble donc être beaucoup moins stable. Seul le produit **105** issu de la réaction de décarboxylation de l'acylcétène a été isolé. En effet, l'acylcétène, n'ayant pas réagi avec l'alcool, est piégé par des traces d'eau présentes dans le milieu puis subi une décarboxylation à chaud (*Schéma 94*).

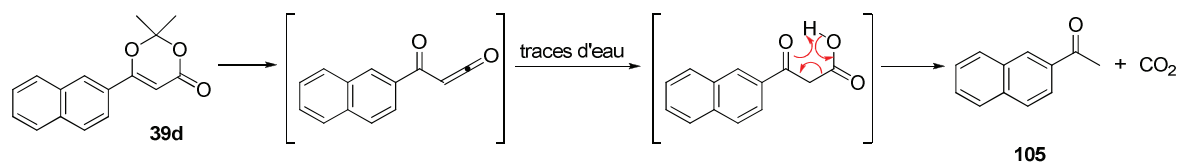


Schéma 94 : décarboxylation de l'acylcétène provenant de la dioxinone

Dans le cas de l'alcool **15d**, en version diméthylée, la réaction de cyclisation a permis d'obtenir les analogues avec des rendements modestes à bons avec une complète

régiosélectivité sur la cétone sud. A noter que des résultats similaires avaient été obtenus en version mono-méthylée. C'est uniquement dans le cas de l'introduction d'une chaîne aliphatique que 30% du mauvais régioisomère de cyclisation est observé, contre 20% du régioisomère désiré (*Entrée 5*). Aucune certitude concernant les raisons de cette inversion de régiosélectivité n'est acquise pour le moment mais nous pouvons penser que l'obtention du second régioisomère est due à l'encombrement stérique de la chaîne alkyle.

3. 4. Synthèse d'analogues de 2^{ème} génération

Afin de se rapprocher au plus près de la structure du produit naturel, une seconde génération d'analogues a été réalisée, avec, cette fois-ci un motif β -cétoénoil sur la partie sud de la molécule (*Schéma 95*). Avec cette nouvelle série d'analogues nous pourrions étudier l'influence de ce β -cétoénoil sur la fluorescence et sur la détection de protéines et ainsi établir une relation structure/fluorescence de cette partie de la molécule.

L'introduction d'un motif β -cétoénoil sur la position sud des analogues de deuxième génération **55** suppose la présence d'une fonction cétone supplémentaire sur le squelette de la dioxinone **106** (*Schéma 95*).

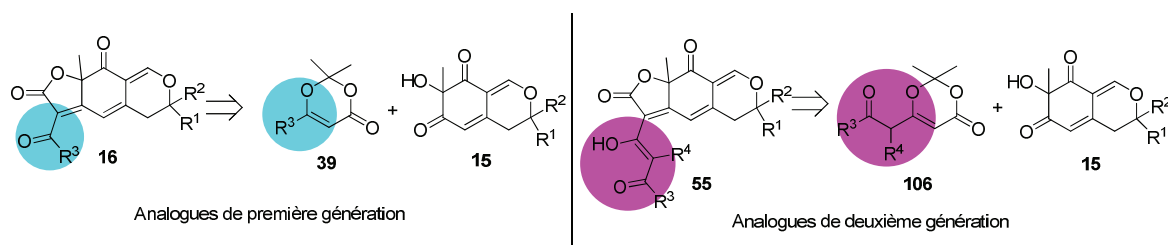


Schéma 95 : Comparaison structurale des analogues de première et deuxième génération

L'introduction d'un groupement R^4 sur la partie sud de la molécule a également été envisagée afin de stabiliser le β -cétoénoil en évitant une libre rotation trop importante, connue pour être source de désexcitation non-radiative de l'état excité. Les dioxinones **106** pourront être obtenues par une réaction d'acylation de la méthyldioxinone **64** suivie d'une réaction d'alkylation (*Schéma 96*).

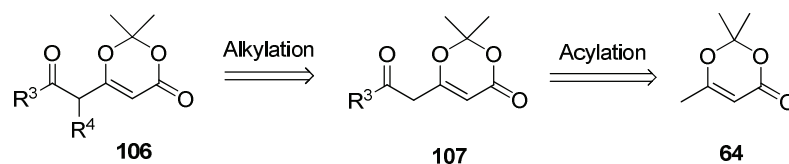


Schéma 96 : schéma rétrosynthétique pour accéder aux dioxinones acylées 106

3. 4. 1. Synthèse des dioxinones acylées

3. 4. 1. 1. Acylation de la méthyldioxinone

La réaction d'acylation de la méthyldioxinone **64** (commerciale) a été réalisée par l'addition de l'énolate de lithium correspondant **109** sur un chlorure d'acide **108** à -78°C .^{129,130} Cependant l'utilisation de tels composés suppose une limitation de rendement, seul 50% de composé devrait être obtenu dans le meilleur des cas par l'utilisation d'un équivalent d'énolate. En effet, les méthyldioxinones acylées **107** présentent deux protons acides qui peuvent eux-mêmes être déprotonés par l'énolate de lithium **109**. Finalement, malgré l'utilisation de deux équivalents d'énolate, seulement 47% de produit désiré **107a** est isolé (*Schéma 97*).

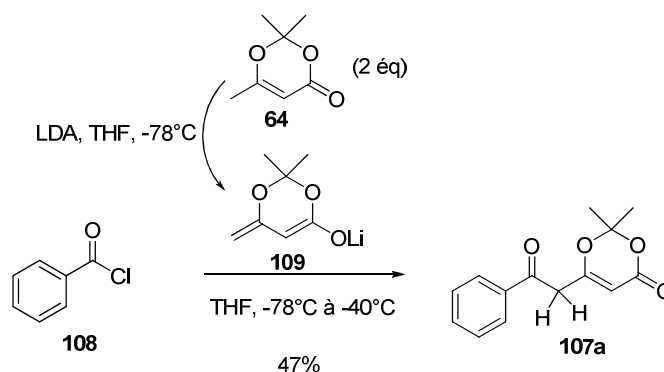


Schéma 97 : Acylation des dioxinones par utilisation de chlorure d'acide

L'introduction d'un groupement méthyle en α de la fonction cétone permettrait de stabiliser les analogues de deuxième génération. La *C*-alkylation a été réalisée en milieu basique par addition de l'énolate de la dioxinone **107a** sur de l'iodure de méthyle. Le composé alkylé **106a** a été quantitativement obtenu sans trace de *O*-alkylation (*Schéma 98*).

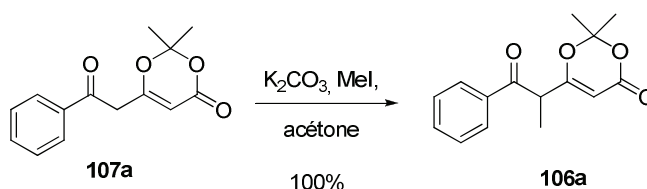


Schéma 98 : Synthèse de la dioxinone méthylée 106a

(129) Patel, B. H.; Heath, S. F. A.; Mason, A. M.; Barrett, A. G. M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2258-2261
(130) Katritzky, A. R.; Wang, Z.; Wang, M.; Hall, C. D.; Suzuki, K. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4854-4856

3. 4. 1. 2. Protection des dioxinones acylées

Lors des précédents essais (thèse de P. Peixoto), la mise en réaction des dioxinones acylées **107a** avec l' α -hydroxydicétone **15a** n'a pas permis d'obtenir les produits désirés. Une décarboxylation de la dioxinone a été observée ne permettant pas l'obtention des analogues (*Schéma 99*).

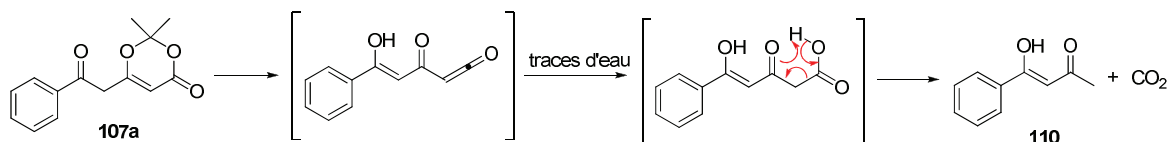


Schéma 99 : décarboxylation de l'acylcétène provenant de la dioxinone

A ce stade de la synthèse, une protection de la fonction cétone sous forme d'éther d'énol silylé a donc été décidée. L'utilisation de chlorure de *t*-butyldiméthylsilyle n'ayant pas conduit à l'éther d'énol désiré, cette protection a pu être réalisée en présence d'un excès de diisopropyléthylamine et par ajout de triflate de *t*-butyldiméthylsilyle dans le dichlorométhane avec un rendement de 82% (Thèse de P. Peixoto, *Schéma 100*). Cependant, la faible stabilité de ce dernier a rendu difficile sa conservation (déprotection totale à température ambiante au bout de 4 heures). Les dioxinones silylées **111** ont donc été mises en réaction rapidement après formation et filtration rapide sur gel de silice.

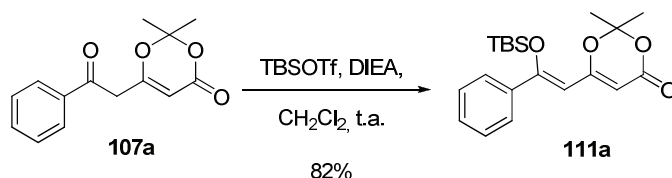
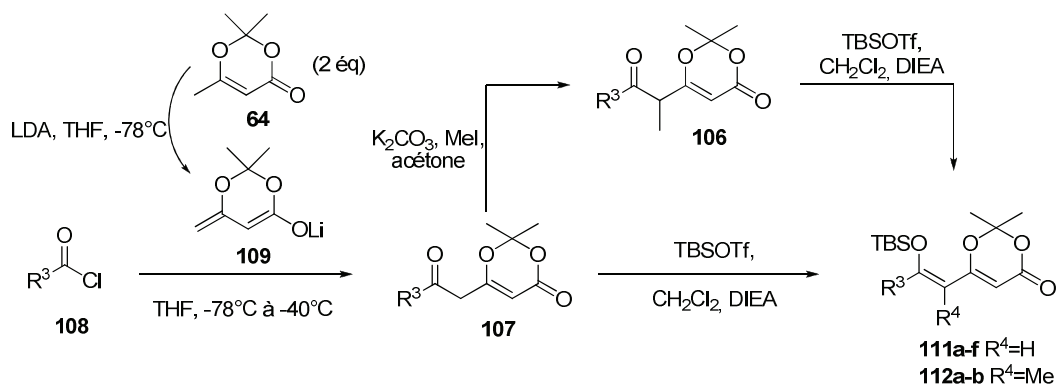


Schéma 100 : Protection de la fonction cétone présente sur la dioxinone sous forme d'éther d'énol silylé

Selon ce procédé, huit dioxinones ont été synthétisées (dont deux possédant un méthyle en α de la fonction cétone masquée, *Tableau 10*).



Entrée	$-\text{R}^3$	$-\text{R}^4$	Rdt dioxinone	Rdt dioxinone silylée
1	-phényl	-H	47% 107a	82% 111a
2	-phényl	-Me	47% 106a	62% 112a
3	- <i>p</i> -méthoxyphényl	-H	41% 107b	82% 111b
4	- <i>p</i> -méthoxyphényl	-Me	41% 106b	62% 112b
5	- <i>p</i> -cyanophényl	-H	44% 107c	88% 111c
6	-naphtyl	-H	43% 107d	98% 111d
7	-6-chloropyridyl	-H	62% 107e	62% 111e
8	-4-(prop-2-ynyloxy)phényl	-H	50% 107f	90% 111f

Tableau 10 : rendements des dioxinones protégées et non-protégées

A partir de ces dioxinones, la synthèse d'analogues de deuxième génération de l'épicoconone présentant le motif β -cétoénol sur la position sud a ainsi pu être réalisée.

3. 4. 2. Accès aux analogues de deuxième génération

Un essai de cyclisation sur l' α -hydroxydicétone **15d** a alors pu être mis en œuvre dans les conditions réactionnelles classiques en présence de tamis moléculaire (Thèse de P. Peixoto, *Schéma 101*).

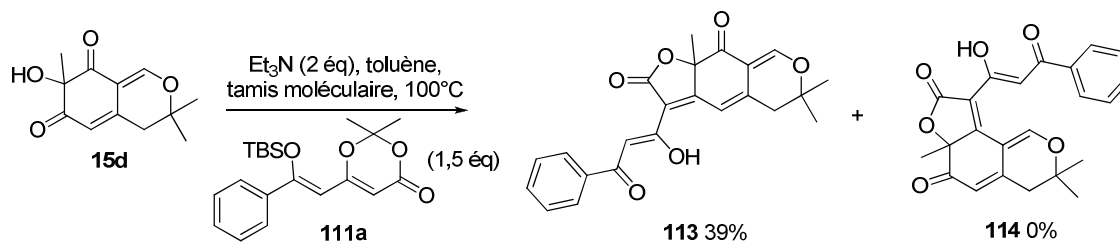


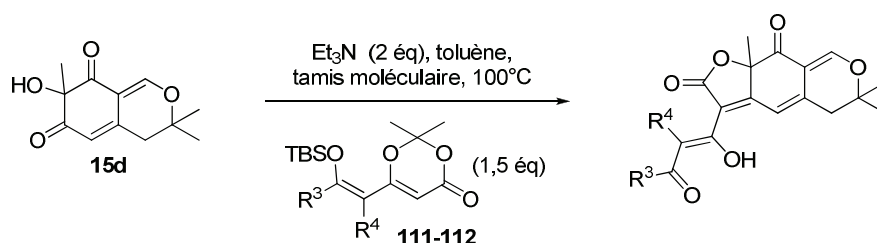
Schéma 101 : l'utilisation d'une dioxinone protégée permet de former l'analogue de deuxième génération

Contrairement aux essais déjà réalisés avec la dioxinone non protégée, l'utilisation de la dioxinone protégée **111a** sous forme d'éther d'énol silylé a permis l'obtention de l'analogue désiré **113** avec un rendement de 39%.

Malgré ce résultat encourageant, le rendement en composé désiré reste faible et l'analogue souffre d'une désilylation dans les conditions opératoires car seul le produit déprotégé est isolé. Une déprotection partielle des dioxinones à chaud pourrait donc expliquer ces faibles rendements.

A noter qu'aucune trace du régioisomère **114** n'est détectée. Une régiosélectivité totale sur la cétone « sud » est donc également observée en série dicétonique.

De la même façon, l'addition des différentes dioxinones **111** et **112** à une solution de l' α -hydroxydicétone **15d** chauffée à 100°C dans le toluène en présence de deux équivalents de triéthylamine et de tamis moléculaire a permis d'obtenir une série d'analogues de deuxième génération (*Tableau 11*).



Entrée	R ³	R ⁴	Rendements
1	-phényl	-H	39% 113
2	-phényl	-Me	29% 115
3	- <i>p</i> -méthoxyphényl	-H	15% 116
4	- <i>p</i> -méthoxyphényl	-Me	25% 117
5	- <i>p</i> -cyanophényl	-H	3%* 118
6	-naphtyl	-H	26% 119
7	-6-chloropyridyl	-H	15% 120
8	-4-(prop-2-ynyloxy)phényl	-H	14% 121

Tableau 11 : rendements des analogues de deuxième génération (90% du produit de départ isolé)*

Une conversion totale de l' α -hydroxydicétone **15d** est observée, d'après une analyse RMN du proton du brut réactionnel. Cependant, les analogues ont été obtenus avec un faible rendement après purification sur gel de silice.

Enfin, dans le cas de l'analogue **118** possédant un groupement *p*-cyanophényle, le rendement isolé est de 3% (*entrée 5*). Il semblerait que, dans le cas d'un groupement attracteur sur la dioxinone, l' α -hydroxydicétone **15d** ne s'additionne pas sur l'acylcétène puisque 90% de celle-ci a été isolée après purification.

Concernant les analogues **115** et **117**, substitués par un groupement méthyle entre les fonctions carbonyles (R⁴ = Me, *entrées 2 et 4*), une différence majeure a été observée par une expérience RMN du proton. En effet, nous observons un proton à 5,47 ppm sous forme de

quadruplet correspondant au proton en position α des deux fonctions cétones. Cette observation nous indique que la molécule n'adopte pas une forme cétoénolique mais dicétonique (*Figure 16*).

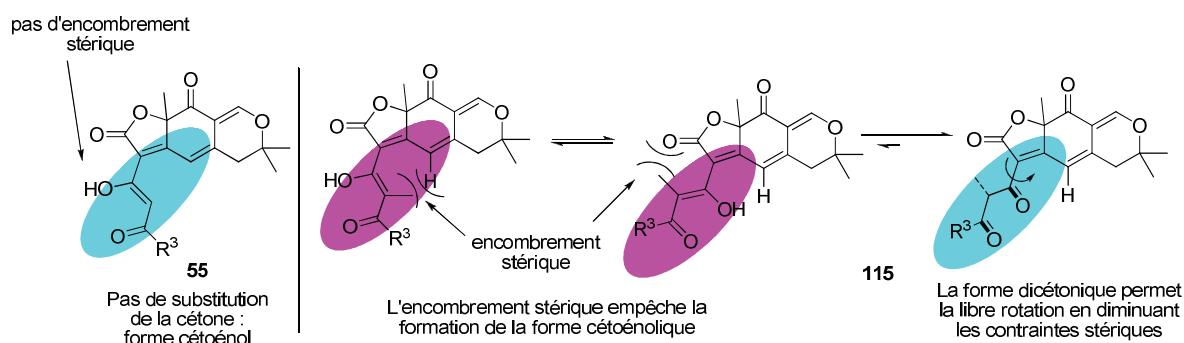


Figure 16 : différence structurale induite par la présence d'un méthyle entre les deux cétones

La présence d'un méthyle au centre de la fonction 1,3-dicarbonyle semble induire une contrainte stérique plus importante. Dans ce cas, la chaîne latérale possédant la fonction 1,3-dicarbonyle ne serait plus dans le même plan que le tricyclic. Ceci empêcherait la formation de la forme cétoénolique puisqu'il n'y aurait plus de conjugaison possible. Alors que, dans le cas du composé **55**, la chaîne latérale possédant une fonction β -cétoénol serait dans le même plan favorisant une conjugaison entre la fonction β -cétoénol et les doubles liaisons présentes sur le tricyclic.

Pour résumer, huit analogues de l'épicoconone de deuxième génération ont pu être obtenus par cette méthode. Les faibles rendements obtenus pour la formation d'acylfuranones semblent plutôt provenir de l'instabilité des éthers d'énol silylés présents sur la dioxinone. Des essais d'optimisation ont été réalisés pour améliorer le rendement de cette dernière étape

3. 4. 3. Optimisation de la synthèse d'analogues de deuxième génération en version diméthylée

Afin d'optimiser le rendement de la réaction de formation d'acylfuranones pour la synthèse des analogues de deuxième génération, deux stratégies ont été envisagées. Tout d'abord, seules les conditions opératoires ont été modifiées en utilisant les dioxinones protégées sous formes d'éther d'énols silylés **111** pour accéder aux analogues en une étape. Dans un second temps, nous avons modifié le degré d'oxydation des dioxinones de départ. Dans ce dernier cas, les acylfuranones seront obtenues en une étape mais des modifications supplémentaires seront nécessaires pour accéder aux analogues désirés.

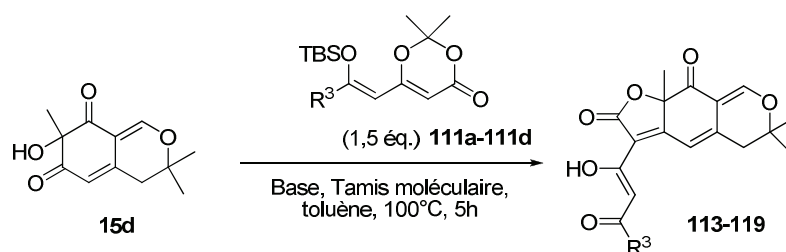
3. 4. 3. 1. A partir des dioxinones protégées sous formes d'éther

d'énols silylés 111

Afin de garder la même voie de synthèse et d'accéder aux analogues de deuxième génération en une étape, nous avons, dans un premier temps, modifié les conditions opératoires telles que la base, la température de réaction, le groupement protecteur et le type de dioxinone.

a) Changement de base

Tout d'abord, un changement de base a été envisagé. Les essais ont été réalisés en utilisant soit la diisopropyléthylamine soit la DMAP en quantité catalytique en combinaison avec la triéthylamine (*Tableau 12*).



Entrée	R ³	Base	Rdts
1	Phényl 111a	DIEA (2 éq.)	23% 113
2	Naphtyl 111d	DIEA (2 éq.)	26% 119
3	Phényl 111a	Et ₃ N (2 éq.), DMAP (20% mol)	16% 113
4	Phényl 111a	Et ₃ N (2 éq.)	39% 113

Tableau 12 : formation d'acylfuranones en présence de différentes bases

Dans le premier cas, le changement de base ne permet pas d'augmenter le rendement du produit final. Les rendements isolés, que ce soit pour l'analogue phényle ou naphtyle, restent de l'ordre de 25% (*entrées 1 et 2*).

Dans le cas de l'utilisation d'une quantité catalytique de DMAP, bien que le brut réactionnel soit plus propre sur le spectre RMN du proton, le rendement isolé est plus faible (*entrée 3*).

Les meilleurs rendements sont obtenus en utilisant deux équivalents de triéthylamine.

b) Changement de température de réaction

Dans la bibliographie, il est reporté que la température d'ouverture des dioxinones est couramment de 100°C.¹³¹ Cependant pour essayer d'accélérer la vitesse d'ouverture des dioxinones, nous avons envisagé d'augmenter la température de réaction à 140°C en utilisant le xylène comme solvant. Dans ces conditions, bien que la vitesse de réaction soit augmentée,

(131) Navarro, I.; Pöverlein, C.; Schlingmann, G.; Barrett, A. G. M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8139-8142

puisque nous observons une conversion totale après 30 min, le rendement isolé est de 23% (*Schéma 102*).

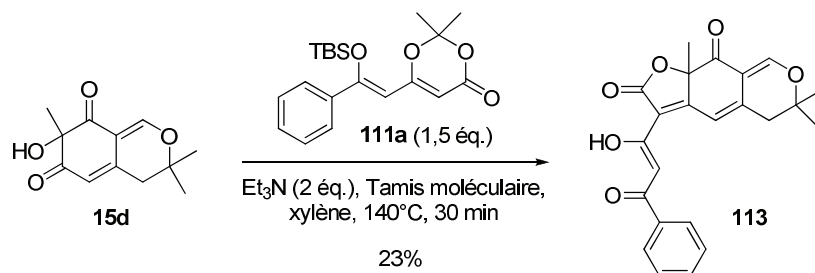


Schéma 102 : formation d'acylfuranone dans le xylène à 140°C

c) Changement de groupement protecteur

Dans les essais précédents, nous avons observé que la protection de la dioxinone sous forme d'un éther d'énol silylé conduisait à une désilylation durant la réaction de cyclisation. L'utilisation d'un groupement protecteur plus stable dans les conditions de réaction a donc été envisagée. Des essais précédents au laboratoire avaient été réalisés en utilisant une dioxinone protégée sous forme d'éther d'énol méthylique. Mais son utilisation a conduit à une dégradation du milieu réactionnel. Un autre groupement protecteur tel que le pivaloyle a été envisagé. La protection de la dioxinone **107a** sous forme d'éther d'énol de pivaloyle **122** a été réalisée en présence d'hydrure de sodium et de chlorure de pivaloyle. Le produit désiré **122** a été isolé avec un rendement de 67% (*Schéma 103*).

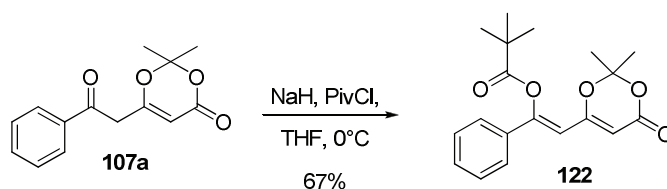


Schéma 103 : protection de la dioxinone sous forme d'éther d'énol de pivaloyle

Cette nouvelle dioxinone **122** a été mis en réaction avec l' α -hydroxydicétone **15d** en présence de deux équivalents de triéthylamine et de tamis moléculaire dans le toluène (*Schéma 104*). Dans ces conditions, aucune trace du produit de cyclisation désiré n'a été observée. Seul le produit **123** issu d'un réarrangement de la dioxinone, avec un déplacement du groupement pivaloyle, a été isolé.¹³⁰ A noter que 25% de l' α -hydroxydicétone de départ a pu être récupérée.

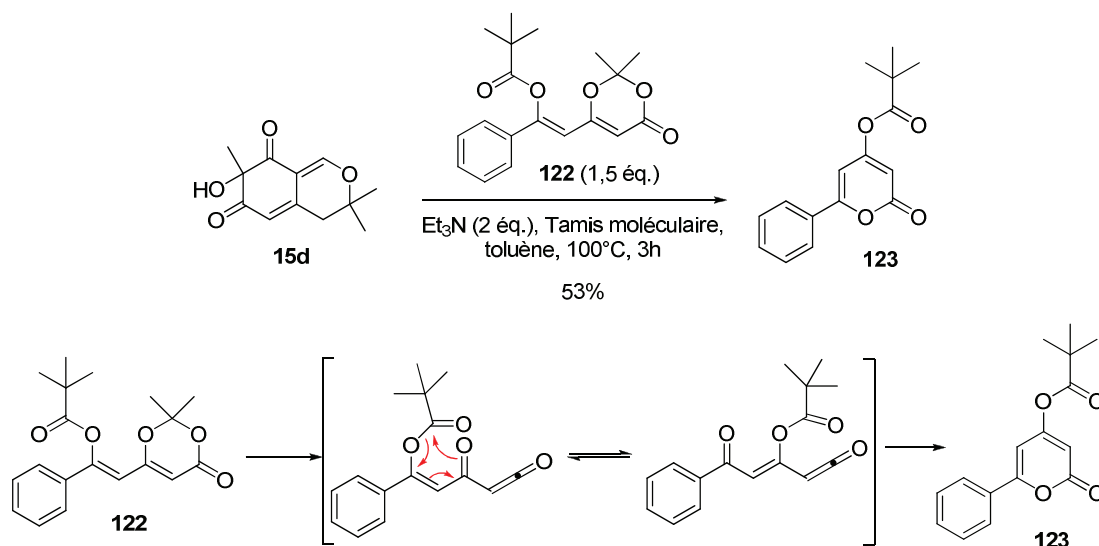


Schéma 104 : réarrangement de la dioxinone protégée sous forme d'éther d'énol de pivaloyle

D'après ces derniers résultats, il semblerait que la déprotection de l'acylcétène en cours de réaction soit importante. En effet, l'utilisation d'un groupement protecteur trop stable dans nos conditions de réaction conduit soit à une dégradation (cas de l'éther d'énol méthylique) soit à un réarrangement de la dioxinone (cas de l'éther d'énol de pivaloyle).

d) Substitution de la dioxinone

Le groupe du Pr. Barrett a montré que la substitution de la dioxinone en position 2 permettait de diminuer la température de fragmentation de la dioxinone.¹³¹ Ainsi, la substitution par un groupement aromatique et/ou encombré augmenterait la vitesse d'ouverture de la dioxinone qui serait plus facilement piégée par un nucléophile. Parmi les différents substituants possibles, et pour des raisons de facilité d'accès, nous avons opté pour la substitution en position 2 par un groupement phényle. Cette nouvelle dioxinone a été synthétisée selon les conditions mises au point lors de la synthèse des dioxinones de première génération, en remplaçant l'acétone par l'acétophénone. La dioxinone **124** a été isolée avec un rendement de 49% (*Schéma 105*).

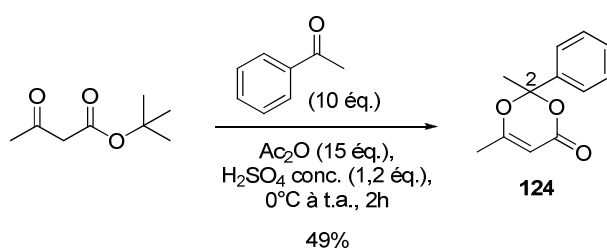


Schéma 105 : synthèse de la dioxinone 124 portant un groupement phényle en position 2

La réaction d'acylation de cette dioxinone a ensuite été réalisée selon les conditions développées précédemment en additionnant l'énolate de lithium de la dioxinone **124** sur le chlorure d'acide. Cette dioxinone acylée **125** a ensuite été quantitativement protégée sous forme d'éther d'énol silylé et a été isolée avec un rendement global de 52% (*Schéma 106*).

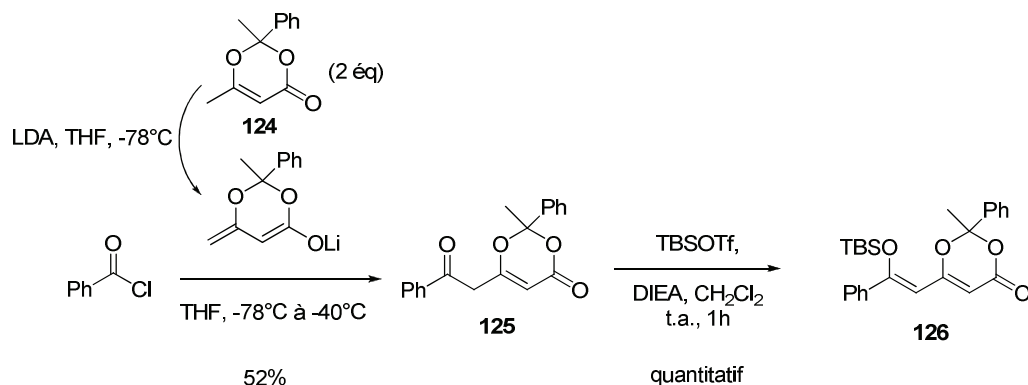


Schéma 106 : Acylation et protection de la dioxinone 124

Cette nouvelle dioxinone **126** a été mise en réaction avec l' α -hydroxydicétone **15d**, en présence de deux équivalents de triéthylamine et de tamis moléculaire. Dans ces conditions, nous avons observé le produit de cyclisation désiré **113** ainsi que l'intermédiaire **127** non cyclisé (*Schéma 107*). Nous avons observé également un déplacement du groupement silylé comme pour le groupement pivaloyle. Les deux produits sont obtenus dans une proportion de 50:50 avec un rendement global de 30% mais ne sont pas séparables.

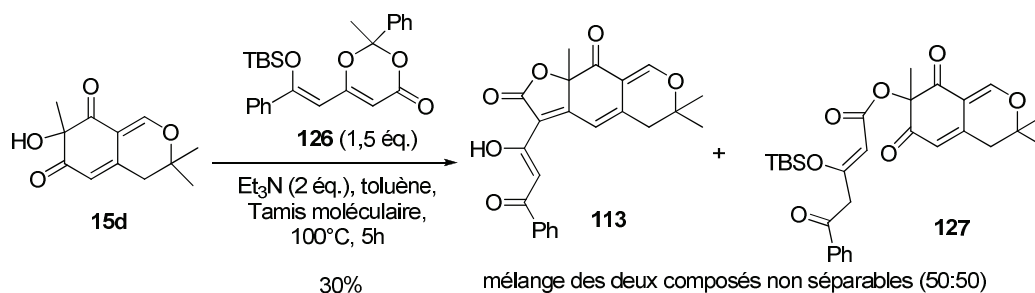


Schéma 107 : formation d'acylfuranone à partir d'une dioxinone substituée par un groupement phényle

Afin de convertir l'intermédiaire non cyclisé **127** en analogue de l'épicocconone **113**, il est possible de chauffer plus longtemps le milieu réactionnel. Cependant, le chauffage prolongé en milieu basique conduit à des produits de dégradation. A ce stade de l'étude nous n'avons pas d'explication sur l'obtention de l'intermédiaire non cyclisé **127**.

3. 4. 3. 2. Changement du degré d'oxydation de la dioxinone

Ces derniers essais d'optimisation n'ayant pas permis d'augmenter le rendement de formation en acylfuranone, une autre voie de synthèse a été envisagée. La présence de l'éther d'énol semblant être à l'origine de l'instabilité des dioxinones, celui-ci a été remplacé par une fonction alcool. Après cyclisation entre la dioxinone **129** portant la fonction alcool et l' α -hydroxydicétone **128**, une étape supplémentaire d'oxydation de cette fonction alcool sera nécessaire (*Schéma 108*), pour améliorer le rendement global de la formation d'acylfuranone.

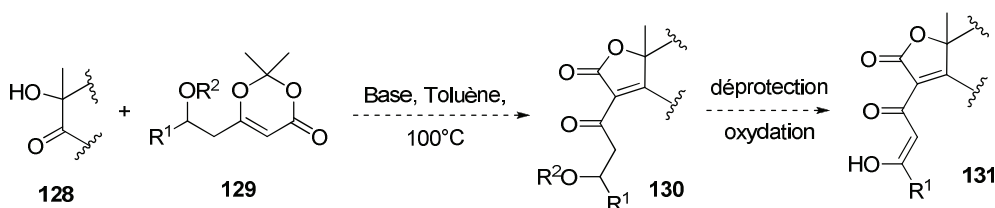
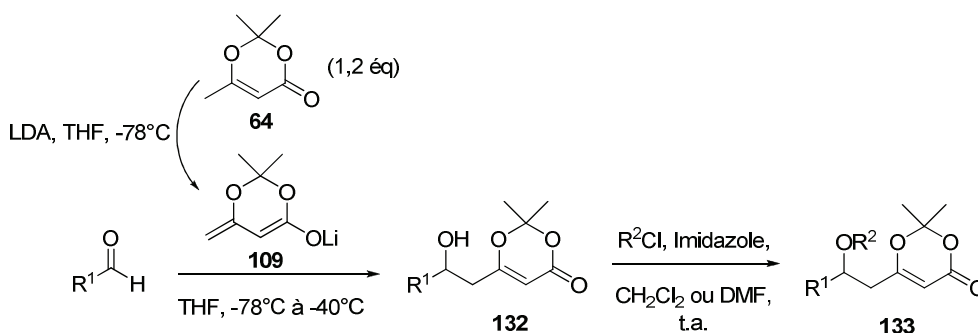


Schéma 108 : nouvelle voie de synthèse d'acylfuranone

Le risque avec cette approche est de β -éliminer l'alcool. Afin d'économiser de l' α -hydroxydicétone **15d** et de mettre au point les conditions opératoires pour éviter la β -élimination, cette étude a d'abord été mise au point sur une structure modèle.

a) Synthèse des dioxinones portant une fonction alcool

Les dioxinones **133** ont été synthétisées dans les mêmes conditions que précédemment. L'énolate de lithium de la méthyldioxinone **109** a été additionné sur un aldéhyde pour former le produit d'aldolisation correspondant **132**.¹³⁰ Ensuite l'alcool secondaire a été protégé par différents groupements silylés (*Tableau 13*).



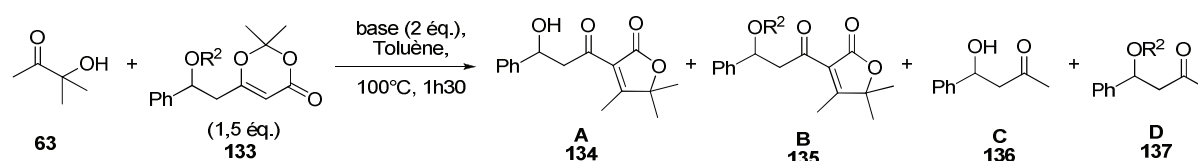
Entrée	R ¹	R ²	Dioxinones	Dioxinones silylées
1	-phényl	-TMS	98% 132a	77% 133a
2	-phényl	-TBS	98% 132a	94% 133c
3	- <i>p</i> -méthoxyphényl	-TMS	86% 132b	83% 133b

Tableau 13 : Tableau récapitulatif de formation des dioxinones

La réaction d'aldolisation de la méthyldioxinone **64** sur un aldéhyde permet de former des dioxinones **132** avec d'excellents rendements. Enfin, deux groupements protecteurs silylés, de stabilité différente, ont été utilisés pour protéger l'alcool secondaire.

b) Etude sur un modèle

Une fois les différentes dioxinones obtenues, l'étude méthodologique de la réaction de formation du cycle acylfuranonique a été réalisée avec différentes bases en utilisant l' α -hydroxycétone **63** comme modèle (*Tableau 14*).



Entrée	R ²	Base	Additif	A	B	A+B	C	D
1	-TMS	Et ₃ N	-	22%	36%	58%	23%	-
2	-TMS	Et ₃ N	DMAP (10%)	5%	51%	56%	6%	-
3	-TMS	DIEA	-	20%	56%	76%	9%	24%
4	-TMS	DIEA	Tamis activé	13%	78%	91%	-	14%
5	-TBS	Et ₃ N	-	-	59%	59%	-	32%
6	-TBS	Et ₃ N	DMAP (10%)	-	42%	42%	-	35%
7	-TBS	DIEA	-	-	49%	49%	-	44%

Tableau 14 : tableau récapitulatif de formation d'acylfuranones sur un modèle

L'utilisation de ces dioxinones permet la formation d'acylfuranones **A** (non-silylées) et **B** (silylées) avec des rendements combinés de 42% à 91%. Deux sous-produits **C** et **D** issus de la décarboxylation de l'acylcétène intermédiaire ont été isolés. Ceux-ci correspondent à la dioxinone ajoutée en excès. Dans le cas de l'utilisation de dioxinones protégées par un groupement triméthylsilyle (*entrées 1 à 4*), les composés obtenus sont partiellement déprotégés (**A** et **B**). Il n'y a pas de désilylation lors de l'utilisation de dioxinones protégées par un groupement *t*-butyldiméthylsilyle (**B** uniquement, *entrées 5 à 7*). Les rendements obtenus sont légèrement supérieurs en utilisant la diisopropyléthylamine comme base (*entrées 1 et 3*). Par contre, l'ajout d'une quantité catalytique de DMAP ne permet pas d'augmenter les rendements en acylfuranones (*entrées 2 et 6*). Enfin, l'ajout de tamis moléculaire permet d'augmenter significativement le rendement ainsi que la proportion de produit silylé (*entrée 4*). Ainsi, les meilleures conditions pour la formation d'acylfuranone semblent être avec le TMS en tant que groupement protecteur, en présence de diisopropyléthylamine et de tamis moléculaire.

Les acylfuranones **B** n'ayant pas été désilylés *in-situ*, la déprotection de l'alcool secondaire a été réalisée, de façon quantitative, en présence d'acide chlorhydrique à température ambiante pendant cinq jours sans β -élimination (**Schéma 109**).

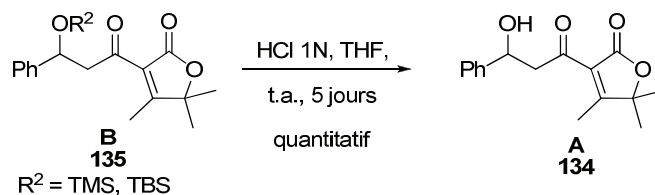
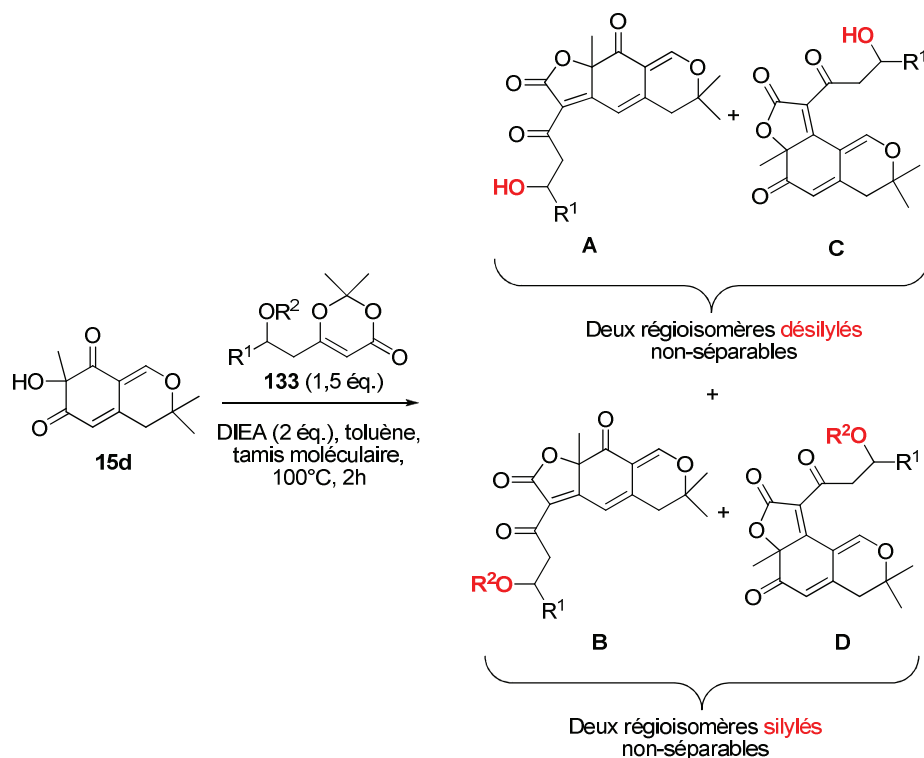


Schéma 109 : déprotection de l'alcool secondaire par l'acide chlorhydrique

c) Application pour l'accès aux analogues de 2^{ème} génération

Cette voie de synthèse a été appliquée à la synthèse d'analogues de deuxième génération. Ainsi, l' α -hydroxydicétone **15d** a été mis en réaction avec les dioxinones **133** en présence de diisopropyléthylamine et de tamis moléculaire dans le toluène (**Tableau 15**).



Entrée	R ¹	R ²	A/C	B/D
1	- <i>p</i> -méthoxyphényl	-TMS	40% (35/65)	-
2	-phényl	-TBS	-	62% (52/48)

Tableau 15 : rendement de formation d'acylfuranone

Par comparaison à la première synthèse d'analogues de deuxième génération possédant le motif β -cétoénol sur la partie sud de la molécule, le rendement de formation de l'acylfuranone est nettement supérieur dans ces conditions. L'utilisation du groupement triméthylsilyle

permet la formation des deux régioisomères déprotégés **A** et **C** avec un rendement global de 40% (*entrée 1*). L'utilisation du groupement *t*-butyldiméthylsilyle conduit à la formation des deux régioisomères protégés **B** et **D** avec un rendement global de 62% (*entrée 3*). Par analogie à l'analogue de première génération en série aliphatique, la formation du second régioisomère pourrait provenir de l'encombrement stérique. Malheureusement, les deux régioisomères obtenus, soit désilylés (**A** et **C**) soit silylés (**B** et **D**) ne sont pas séparables à ce stade de la synthèse.

Déprotection de l'alcool secondaire

Dans le cas de l'utilisation du groupement protecteur *t*-butyldiméthylsilyle, une déprotection de l'alcool secondaire par l'acide chlorhydrique a été nécessaire. Cette déprotection a été réalisée, de façon quantitative, sur le mélange de régioisomères **B** et **D** (*Schéma 110*).

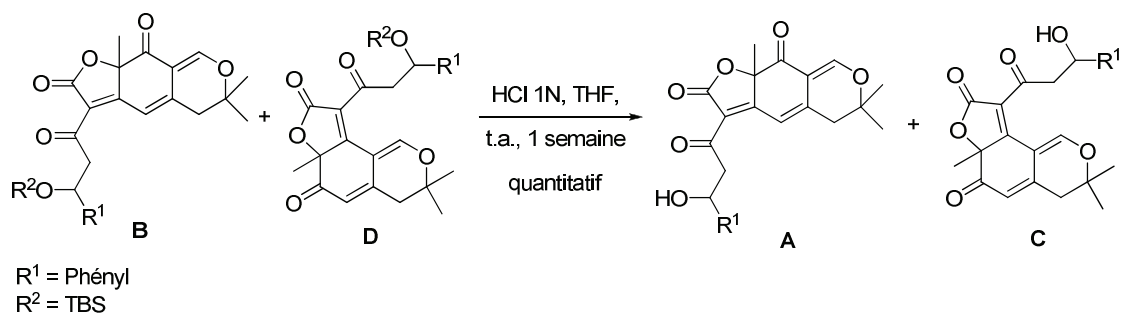


Schéma 110 : Déprotection de l'alcool en présence d'HCl sur le mélange de régioisomères B et D

Oxydation de l'alcool secondaire

Afin d'obtenir les composés finaux, une réaction d'oxydation de l'alcool secondaire est réalisée. Celle-ci a pu être effectuée en utilisant le réactif de Dess-Martin dans le dichlorométhane sur le mélange de régioisomères **A** et **C** (*Schéma 111*).

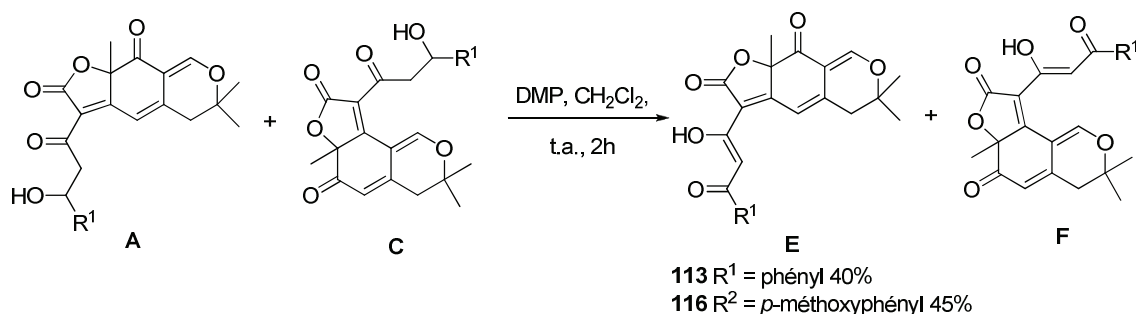
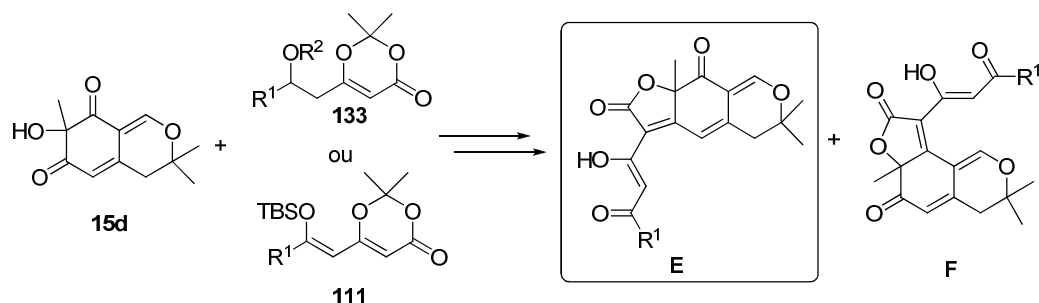


Schéma 111 : oxydation du β-cétoalcool en β-cétoénol sur le mélange de régioisomère A et C

Bien que la conversion soit totale, d'après le suivi CCM, les rendements isolés en analogues **E** ne sont que de 40% et 45%. Cependant, les deux régioisomères **E** et **F** ont pu être séparés.

Bilan récapitulatif

Les rendements globaux de formation d'acylfuranones à partir des dioxinones **133** et **111** sont regroupés dans **Tableau 16**.



Entrée	R ¹	R ²	E	F
1	- <i>p</i> -méthoxyphényl	TMS	7% 116	12% 114b
2	-phényl	TBS	13% 113	12% 114a
3	- <i>p</i> -méthoxyphényl	-	15% 116	0%
4	-phényl	-	39% 113	0%

Tableau 16 : tableau récapitulatif des rendements globaux en analogues

Pour résumer, bien que le rendement de cyclisation soit supérieur en utilisant les dioxinones **133** portant une fonction alcool, l'obtention des deux régioisomères **E** et **F** ainsi que l'ajout de deux étapes supplémentaires, permet d'obtenir les composés désirés **E** avec des rendements globaux très faibles de 7% et 13% (*entrées 1 et 2*).

Les rendements obtenus en utilisant les dioxinones protégées sous forme d'éther d'énol silylé restent supérieurs et évitent la formation du second régioisomère (*entrées 3 et 4*).

L'optimisation de l'introduction de l'acylfuranone n'a, pour l'instant, pas été plus développée. Bien que les rendements soient faibles, nous avons pu obtenir suffisamment de quantité de matière pour évaluer les propriétés de fluorescence ainsi que la détection des protéines sur gels d'électrophorèse de nos analogues.

3. 5. Synthèse d'analogues de 3^{ème} génération

La nouvelle synthèse d'analogues correspond aux analogues de troisième génération **56** ne possédant pas d'oxygène dihydropyranique. Après fixation aux protéines de ces analogues et formation de l'énamine, il n'y aura plus d'ouverture de cycle possible. L'énamine formée étant bloquée, il n'y aura plus de libre rotation de cette énamine évitant ainsi une baisse de fluorescence par désexcitation non radiative. A noter que la présence d'un éther d'énol

méthylrique exocyclique sur ces analogues est nécessaire pour permettre l'addition des protéines avec élimination du méthanol.

Le schéma rétrosynthétique envisagé pour la synthèse de ces analogues est également basé sur les réactions clés de cyclisation furanonique et d'oxydation désaromatisante (*Schéma 112*).

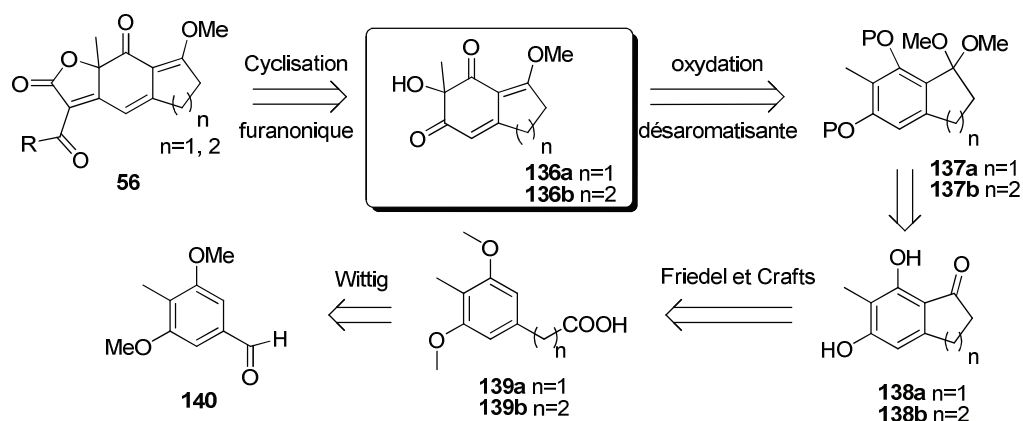


Schéma 112 : Voie rétrosynthétique envisagée

Selon ce schéma rétrosynthétique, cette série d'analogues de structure générale **56** pourra être obtenue, en cycle à 5 ou 6 chaînons, à partir des α -hydroxydicétones **136a** et **136b**. Ces dernières seront obtenues par une réaction d'oxydation désaromatisante des acétals **137a** et **137b**. Les cétones **138a** et **138b** seront formées par une cyclisation intramoléculaire de type Friedel-Crafts à partir des acides **139a** et **139b**. Une réaction de Wittig permettra d'obtenir ce précurseur avec une longueur de chaîne variée.

3. 5. 1. Synthèse des diphénols précurseurs à la réaction d'oxydation désaromatisante

Les diphénols **138a** et **138b** étant obtenus à partir d'une réaction de Wittig entre l'aldéhyde **140** et un sel de phosphonium, nous présenterons brièvement la synthèse de ces derniers ainsi que les essais réalisés pour la réaction de Wittig.

3. 5. 1. 1. Synthèse de l'aldéhyde 140

Nous accéderons à l'aldéhyde **140** de façon rapide et efficace à partir de l'acide commercial **141**. La fonction acide de ce dernier est donc, dans un premier temps, réduite en alcool avec du LAH¹³² pour ensuite être oxydée en aldéhyde par un oxydant doux tel que l'oxyde de

(132) Lesch, B.; Toräng, J.; Nieger, M.; Bräse, S. *Synthesis* **2005**, 1888-1900

manganèse. Ainsi, l'aldéhyde **140** est obtenu en deux étapes avec des rendements quantitatifs. (*Schéma 113*).

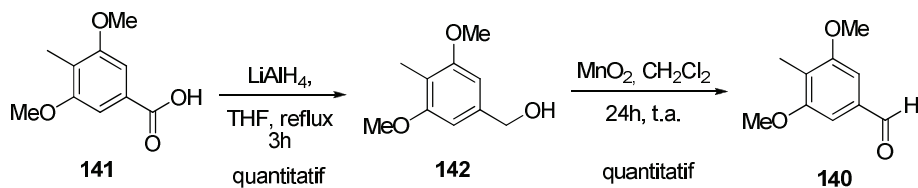


Schéma 113 : Synthèse de l'aldéhyde 140

3. 5. 1. 2. Accès aux oléfines par réaction de Wittig

a) Réaction de Wittig à partir d'un sel de phosphonium

Parallèlement, selon la méthode décrite dans la bibliographie,¹³³ le sel de phosphonium **144**, précurseur à la réaction de Wittig, est obtenu à partir de l'acide bromopropionique **143** en présence de triphénylphosphine au reflux du toluène, avec un rendement de 98% (*Schéma 114*).

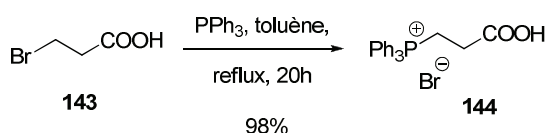


Schéma 114 : synthèse du sel de phosphonium 144

En se basant sur les modes opératoires décrits dans la bibliographie,^{134,135,136} l'ylure de phosphore est généré *in-situ*. Pour ce faire, trois équivalents de base sont ajoutés lentement à l'aide d'un pousse seringue à -20°C au milieu réactionnel contenant l'aldéhyde **140** et le sel de phosphonium **144**. Malgré une conversion totale, le produit **145** issu de la réaction de Wittig est obtenu à 32% (*Schéma 115*). En effet, l'oxyde de triphénylphosphine, sous produit de la réaction, est élué en même temps que l'acide **145**, deux purifications sont donc nécessaires afin d'obtenir le composé pur.

(133) Narayanan, K. S.; Berlin, K. D. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2240-2243

(134) Davies, H. M. L.; Yang, J.; Manning, J. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 665-673

(135) Beugelmans, R.; Chastanet, J.; Ginsburg, H.; Quintero-Cortes, L.; Roussi, G. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4933-4938

(136) Giles, R. G. F.; Rickards, R. W.; Senanayake, B. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 3949-3956

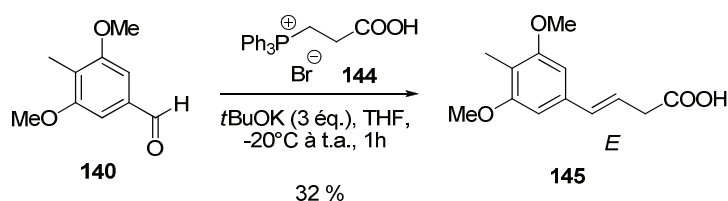


Schéma 115 : Réaction de Wittig avec un ylure de phosphore non stabilisé

Afin de contourner ce problème, des essais de solubilisation de l'acide **145** en phase aqueuse basique¹³⁶ ont été réalisés. Cependant une partie du composé n'est pas extraite en phase aqueuse. Après plusieurs lavages successifs en milieu basique, nous avons observé une dégradation de l'acide **145**.

Dans un second temps, nous avons envisagé de réaliser une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons. Dans ce cas, le sel de phosphonium **144** est remplacé par un diéthylphosphonate. Le sous produit de cette réaction étant soluble dans l'eau, il n'y aura plus les problèmes de purification rencontrés précédemment.

b) Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons

Tout d'abord, le diéthylphosphonate **146** a été synthétisé selon une méthode décrite dans la bibliographie (Schéma 116).¹³⁷

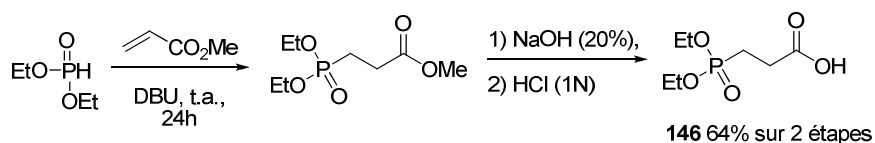


Schéma 116 : Synthèse du diéthylphosphonate 146

La réaction de Horner-Wadsworth-Emmons a été réalisée dans les mêmes conditions que précédemment, en présence de différentes bases dans le THF. Malheureusement, quelle que soit la base utilisée, l'alcène désiré n'a pas été obtenu. Seuls l'alcool **142** et l'acide **141** issus de la réaction de Cannizzaro ont été obtenus, dû à la présence d'eau dans le milieu réactionnel provenant du diéthylphosphonate (Schéma 117).

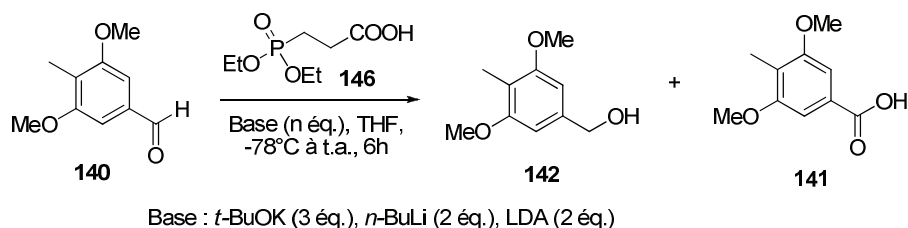


Schéma 117 : réaction de Cannizzaro en présence d'un phosphonate

(137) Fonvielle, M.; Mariano, S.; Therisod, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15 **2005**, 2906-2909

c) Réaction de Wittig et piégeage de l'intermédiaire

Aux vues de ces derniers résultats, nous avons décidé de réaliser la réaction de Wittig à partir du sel de phosphonium **144** puis de piéger l'intermédiaire **147** par du diméthylsulfate pour former l'ester méthylique correspondant **148b**.¹³⁴ Celui-ci, moins polaire, pourra être purifié sans que l'oxyde de triphénylphosphine ne soit co-élué.

L'aldéhyde **140** a donc été mis en réaction avec le sel de phosphonium **144** dans le THF, puis le *tert*-butanolate de potassium a été ajouté très lentement. Après la conversion complète de l'aldéhyde **140**, déterminé par un suivi CCM, le diméthylsulfate a été ajouté. L'ester méthylique **148b** a pu être isolé avec un rendement de 67% (*Schéma 118*). Ainsi, dans ces conditions, nous avons pu doubler le rendement de la réaction.

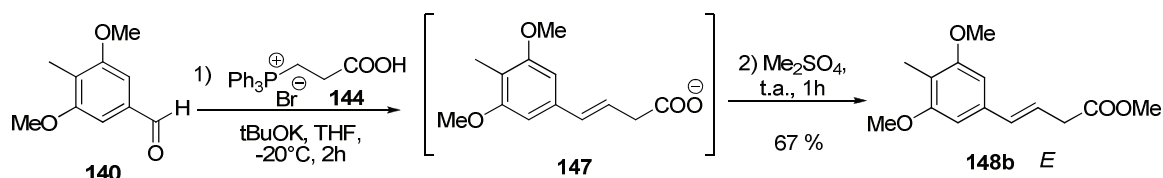


Schéma 118 : réaction de Wittig et piégeage du carboxylate par le diméthylsulfate

d) Formation de l'ester α,β -insaturé par réaction de Wittig

La réaction de Wittig a également été réalisée avec un ylure de phosphore **149** possédant une chaîne carbonée plus courte afin de former, par la suite, un cycle à cinq chaînons. L'aldéhyde **140** a été mis en réaction avec cet ylure de phosphore **149**, commercial, au reflux du dichlorométhane. L'alcène **148a** a ainsi été obtenu avec un rendement de 99% (*Schéma 119*).

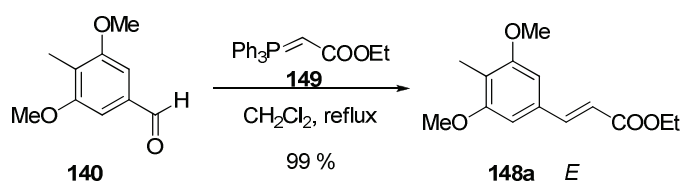


Schéma 119 : Réaction de Wittig entre l'aldéhyde 140 et l'ylure de phosphore 149

3. 5. 1. 3. Synthèse de l'acide précurseur à la réaction de Friedel et Craft intramoléculaire

Une fois les esters α,β -insaturés **148a** et **148b** obtenus, il est nécessaire de réduire la double liaison puis de saponifier la fonction ester pour obtenir les acides **139a** et **139b** précurseurs à la cyclisation. La double liaison des alcènes **148a** et **148b** a été réduite en présence

d'hydrogène et de palladium sur charbon.^{135,138} Les composés **150a** et **150b** ont été obtenus avec des rendements quantitatifs. Ensuite l'ester a été saponifié avec une solution de soude dans l'éthanol pour former les acides **139a** et **139b** correspondants avec des rendements quantitatifs (*Schéma 120*).

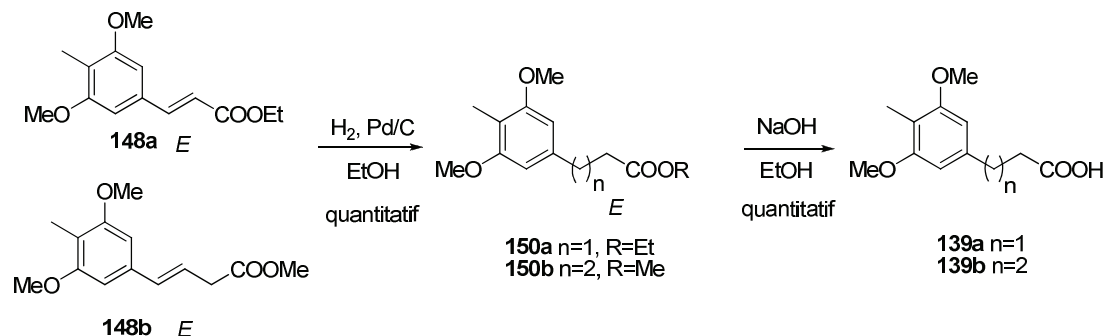


Schéma 120 : Synthèse des acides 139a et 139b

Les acides **139a** et **139b** ainsi obtenus pourront être engagés dans une réaction de Friedel et Craft intramolécule.

3. 5. 1. 4. Réaction de Friedel et Craft intramolécule

D'après la bibliographie, les réactions de Friedel et Craft intramolécule sur des acides similaires conduisent à de très bons rendements en présence d'acide polyphosphorique.^{135,138,139,140} Nous avons donc adapté ces conditions à nos substrats et les cétones cycliques **151a** et **151b** ont été obtenues avec des rendements respectifs de 99% et 79% (*Schéma 121*).

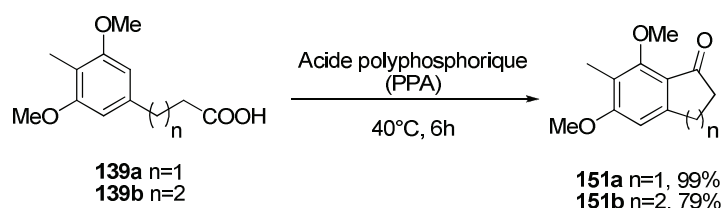


Schéma 121 : cyclisation intramolécule en présence de PPA

3. 5. 1. 5. Déprotection des groupements méthoxy

Afin d'obtenir les composés diphenoliques **138a** et **138b**, la déprotection des groupements méthoxy a d'abord été réalisée classiquement en présence d'AlCl₃, cependant des problèmes de solubilité durant l'hydrolyse n'ont pas permis d'isoler les diphenols **138a** et **138b**

(138) Kelly, T. R. *et al J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 376-386

(139) Hassner, A.; Amit, B.; Marks, V.; Gottlieb, H. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1256-1261

(140) Sharma, A. K.; Subramani, A. V.; Gorman, C. B. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 389-395

souhaités. Ainsi, la déprotection des groupements méthoxy a été réalisée en présence de thiophénol et de carbonate de potassium dans la *N*-méthylpyrrolidinone à 120°C.¹⁴¹ Les diphénols **138a** et **138b** ont été isolés avec des rendements respectifs de 99% et 81% (*Schéma 122*).

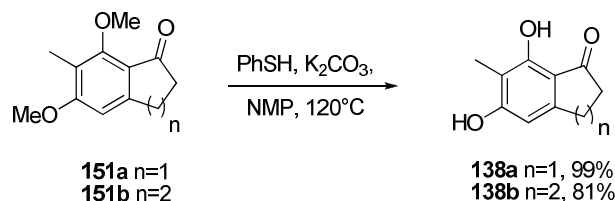


Schéma 122 : déprotection des groupements méthoxys en présence de thiophénol

3. 5. 2. Synthèse de l' α -hydroxydicétone via une réaction d'oxydation désaromatisante

3. 5. 2. 1. Synthèse de l'acétal méthylique

Comme indiqué précédemment, afin de réaliser l'addition des protéines sur nos analogues de troisième génération, la présence d'un éther d'énol méthylique est nécessaire. Afin d'obtenir cet éther d'énol méthylique après la réaction d'oxydation désaromatisante, il est nécessaire de protéger la fonction cétone sous forme d'acétal méthylique (*Schéma 123*).

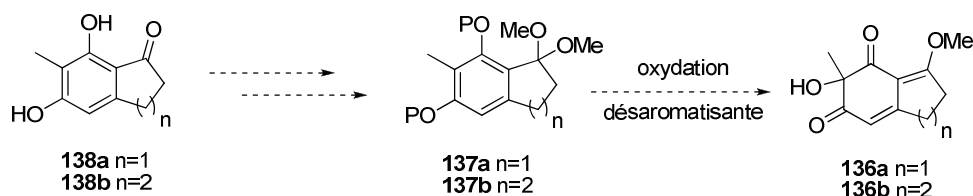


Schéma 123 : protection de la cétone sous forme d'acétal pour conduire à l' α -hydroxydicétone possédant un éther d'énol méthylique

a) Protection de la fonction cétone en milieu acide

Dans un premier temps, des essais de protection de la fonction cétone cyclique sous forme d'acétal méthylique ont été réalisés en milieu acide.

Le premier essai a été réalisé en protégeant les phénols par un groupement acétate. Cette protection a été effectuée en présence de chlorure d'acétyle et de triéthylamine dans le dichlorométhane. Le produit désiré **152** a été isolé avec un rendement de 98%. Ce dernier a été mis en réaction avec du triméthylorthoformiate en présence d'acide sulfurique. Cependant,

(141) Chakraborti, A. K.; Sharma, L.; Nayak, M. K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6406-6414

l'acétal méthylique **153** n'a pas été obtenu et nous avons observé une déprotection des groupements acétates (*Schéma 124*).

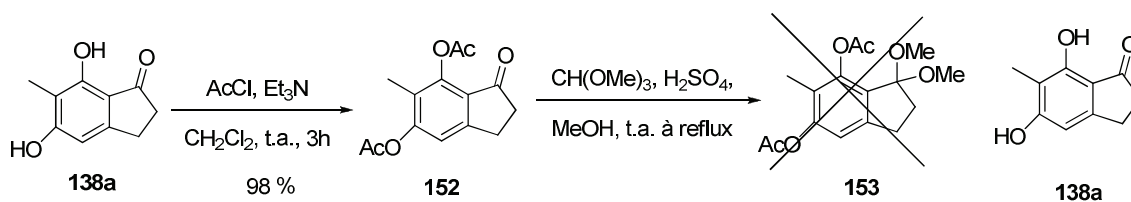


Schéma 124 : essai de protection de la fonction cétone avec les phénols protégés sous forme d'acétate

Suite à la sensibilité des groupements acétates aux conditions acides, nous avons envisagé de protéger les phénols par un groupement benzyle. Cette protection a pu être réalisée en présence de carbonate de potassium et de bromure de benzyle au reflux de l'acétone avec un rendement de 76%. La protection de la cétone **154** sous forme d'acétal méthylique a été réalisée comme précédemment avec soit de l'acide sulfurique soit de l'acide *para*-toluènesulfonique. Dans ces conditions opératoires, l'acétal **155** n'a pas été obtenu et seul le composé **154** est récupéré sans trace de déprotection des esters benzyliques (*Schéma 125*).

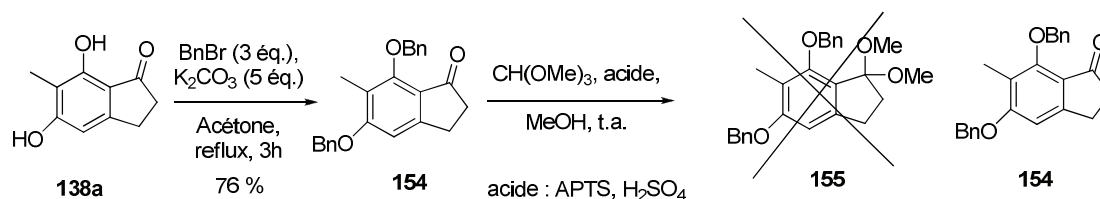


Schéma 125 : essai de protection de la cétone avec les phénols protégés sous forme d'éther de benzyle

Enfin, un essai de protection de la cétone sous forme d'acétal cyclique a été envisagé. Cette protection peut-être réalisée, dans des conditions douces en présence de fonctions phénols, à partir d'éthylène glycol, d'orthoformiate de triisopropyle et d'une quantité catalytique de triflate de cérium dans l'heptane (*Schéma 126*).¹⁴²

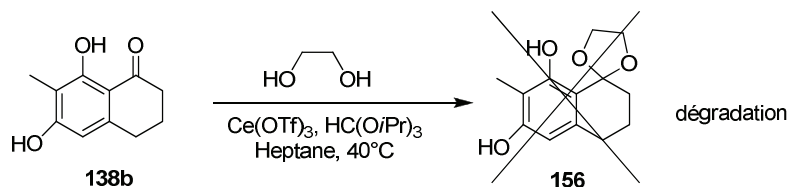


Schéma 126 : essai de protection de la fonction cétone sous forme d'acétal cyclique en présence de cérium triflate

Dans ces conditions opératoires, aucune trace du produit désiré **156** n'a été obtenu (*Schéma 126*). Seule la dégradation du milieu réactionnel a été observée. Les auteurs reportent que

(142) Ono, F.; Takenaka, H.; Fujikawa, T.; Mori, M.; Sato, T. *Synthesis* **2009**, 8, 1318-1322

l'utilisation de l'hexane comme solvant est primordial à la formation de l'acétal, cependant le problème de solubilité de notre composé de départ **138b** pourrait être à l'origine de la dégradation du milieu réactionnel observée.

b) Protection de la cétone en milieu basique

Devant cette difficulté de formation de l'acétal en milieu acide, un essai en milieu basique avec du méthanolate de sodium dans le méthanol a été réalisé.¹⁴³

Pour ce faire, une protection du phénol en *ortho* de la fonction carbonyle sous forme d'acétate est nécessaire, ce dernier participant à la formation de l'acétal méthylique (*Schéma 128*). De plus, nous avons choisi de protéger le second phénol par un groupement stable dans ces conditions. Notre choix c'est donc porter sur le groupement benzyle, celui-ci pouvant être déprotégé *in-situ* par l'IBX lors de la réaction d'oxydation désaromatisante, comme vu précédemment (*Schéma 68, page 80*).

La protection du phénol sud par un groupement benzyle a été réalisée à partir du diphenol **138a** en présence d'un équivalent de bromure de benzyle et de carbonate de potassium à température ambiante dans l'acétone. Le produit désiré **157** a pu être obtenu avec un rendement quantitatif. Le second phénol a pu être protégé par un groupement acétate à l'aide de chlorure d'acétyle en présence de carbonate de potassium dans le DMF à 60°C avec un rendement de 88% (*Schéma 127*).

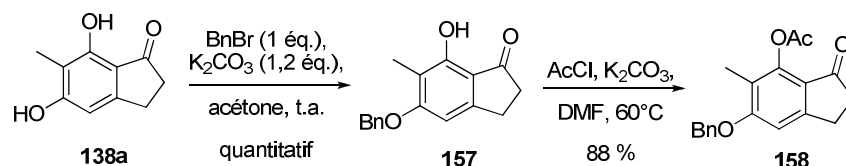


Schéma 127 : Protection des phénols par un groupement benzyle et acétate

Une fois les protections des fonctions phénols effectuées, la réaction d'acétalisation a pu être réalisée à partir du composé **158** en présence de méthanolate de sodium dans le méthanol à température ambiante (*Schéma 128*). Comme indiqué dans la publication,¹⁴³ l'acétal méthylique **159** est très sensible aux conditions acides, l'hydrolyse est réalisée avec une solution de KHSO₄ à 10%.

(143) Tsuchiya, T.; Ohmuro, S. *Tetrahedron Lett* **2002** 43, 611-615

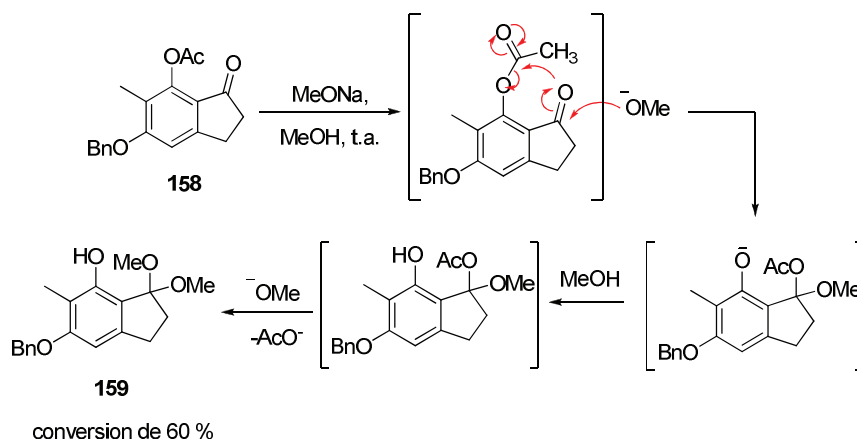


Schéma 128 : synthèse de l'acétal méthylique 159 en milieu basique

Dans ces conditions, un taux de conversion de 60 % a pu être observé par une expérience RMN du proton. Cependant, l'acétal **159** n'est pas stable et s'hydrolyse très rapidement. Un essai d'oxydation a été réalisé sur le composé brut **159** en présence d'IBX et de TFA, mais une dégradation du milieu réactionnel a été observée.

3. 5. 2. 2. Réaction d'oxydation désaromatisante à partir de la fonction cétone non protégée

Puisqu'aucune tentative de protection de la fonction cétone sous forme d'acétal méthylique n'a abouti, nous avons choisi de réaliser la réaction d'oxydation désaromatisante directement sur les diphénoles **138a** et **138b** en présence de la fonction cétone non-protégée (*Schéma 129*). Dans ce cas, la fonction cétone se retrouvera énolisée. Il sera probablement nécessaire de protéger cet énol avant d'introduire le cycle acylfuranone pour accéder aux analogues de troisième génération.

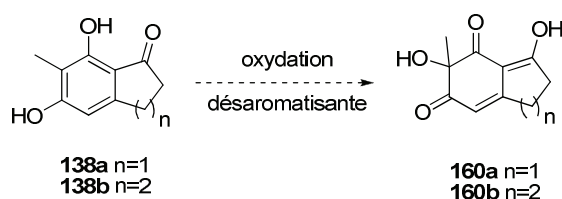


Schéma 129 : réaction d'oxydation désaromatisante en présence de la cétone non protégée

a) Oxydation dans le méthanol

Afin de piéger l'intermédiaire formé par le méthanol et s'affranchir des étapes de protection, un premier essai d'oxydation a été réalisé sur le diphénoles **138b**, en présence d'IBX et de TFA dans le méthanol. L'utilisation de méthanol permettra de former l'éther d'énol méthylique désiré **136b**.

Dans le cas du composé **138b**, la réaction d'oxydation désaromatisante n'a pas eu lieu. Néanmoins, la totalité du réactif a été récupéré (*Schéma 130*).

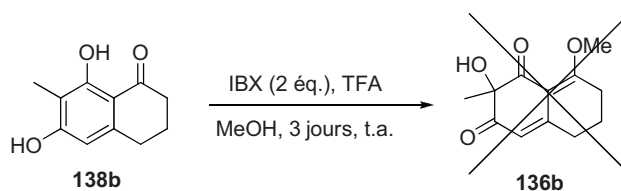


Schéma 130 : essai d'oxydation désaromatisante en présence d'IBX dans le méthanol sur le composé 138b

Un essai a également été réalisé sur le composé **138a**. Dans ce cas, le produit désiré **136a** n'a pas été observé mais un produit de suroxydation **161** a été isolé avec un rendement de 51% (*Schéma 131*), identifié comme cyclopentenone possédant deux carbones stéréogènes quaternaires avec deux fonctions alcools et deux fonctions esters.

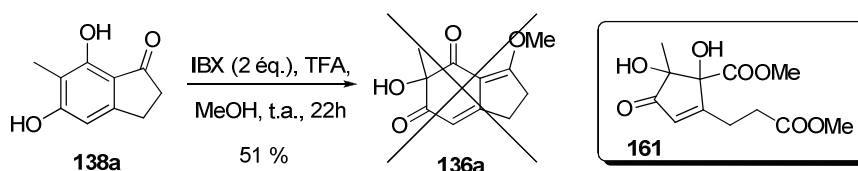


Schéma 131 : réaction d'oxydation désaromatisante en présence d'IBX dans le méthanol

Aucune certitude concernant le mécanisme de formation de cette cyclopentenone **161** n'est acquise, cependant nous proposons deux mécanismes décrits dans le *Schéma 132*. Tout d'abord, une première oxydation à l'IBX a lieu en *ortho* des fonctions phénols, conduisant au composé de désaromatisation **162**.

A partir de ce composé **162**, deux voies sont envisageables :

1) La cyclopentanone **162** subit une seconde oxydation selon une réaction de Baeyer-Villiger pour conduire à la lactone **163**. En présence de méthanol, cette lactone **163** est ouverte pour former l'ester méthylique **164**. La réaction de Baeyer-Villiger est peu probable dans nos conditions de réaction,¹⁴⁴ cependant la tension de cycle résultant de cette oxydation pourrait expliquer que nous observons ce réarrangement uniquement sur le cycle à cinq chaînons.

2) La forme tautomère de la cyclopentanone **162** subit une seconde oxydation à l'IBX en jonction de cycle. En présence de méthanol qui s'additionne sur la fonction cétone de la cyclopentanone, il y a ouverture du cycle à cinq chaînons pour conduire à l'ester méthylique

(144) Gu, Y.; Xue, K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 192-196

164. Cette seconde voie, plus probable, n'explique pas pourquoi nous n'observons pas le même réarrangement en cycle à six chaînons.

Enfin, une troisième oxydation a lieu sur l'intermédiaire **164** pour former l'intermédiaire tricétoniques **165**. L'addition de méthanol sur une des fonctions carbonyles en *ortho* de la fonction hydroxy permet l'ouverture de cycle selon une réaction de rétro-aldolisation. Le composé ouvert **167** subit ensuite une réaction d'aldolisation permettant de former le cycle à cinq chaînons **161**. Ce réarrangement inattendu est donc une suite probable de plusieurs réactions d'oxydations, de rétroaldolisation et d'aldolisation (*Schéma 132*).

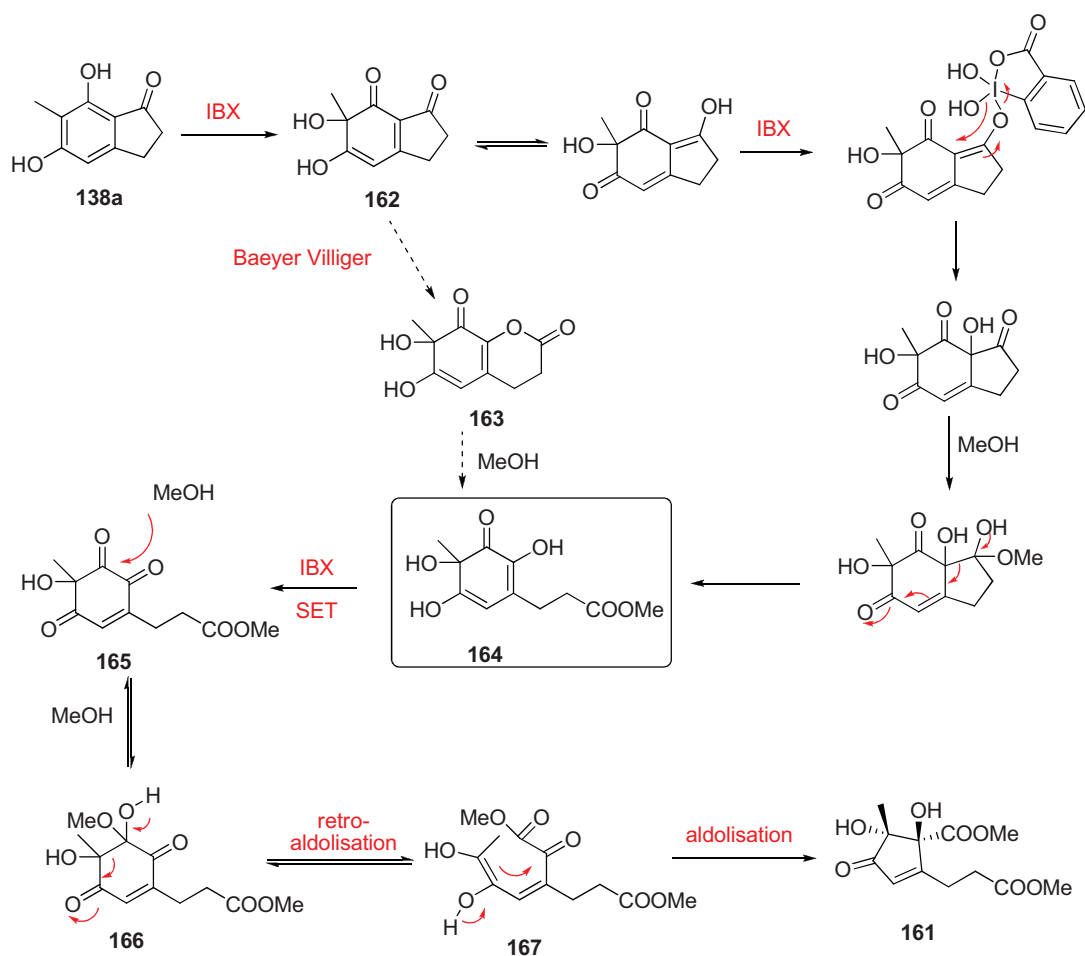


Schéma 132 : mécanisme supposé de la réaction d'oxydation à l'IBX dans le méthanol

La structure du composé a été confirmée par une analyse aux rayons X. Nous avons également constaté que les deux alcools sont en *anti* l'un par rapport à l'autre (*Figure 17*).

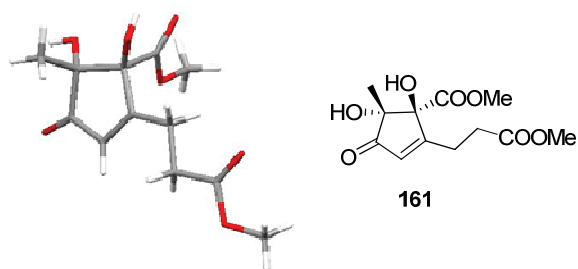


Figure 17 : structure par analyse aux rayons X du composé 161 issu de l'oxydation désaromatisante dans le méthanol

Des essais de généralisation de ce réarrangement ont été essayés sans succès. De plus, nous ignorons pourquoi nous n'observons pas le même résultat pour le composé à six chaînons. Une étude plus approfondie pourrait nous permettre de mieux comprendre cette réaction ainsi que les mécanismes mis en jeu.

Lors de la synthèse des Wasabidiénones B1 et B0 *via* une réaction d'oxydation désaromatisante au SIBX,⁷⁰ le groupe du Pr. Quideau avait mis en évidence une isomérisation par contraction de cycle (*Schéma 133*).

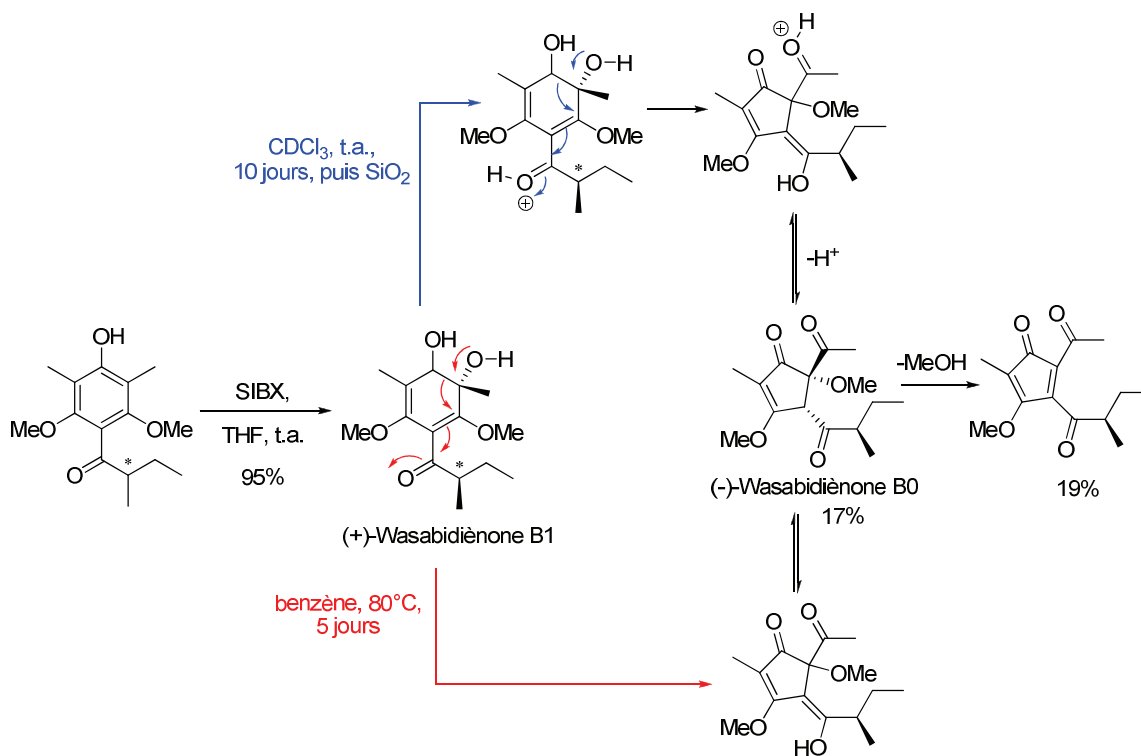


Schéma 133 : Synthèse de la Wasabidiénone BO par contraction de cycle.

Ce mécanisme n'est cependant pas directement applicable à la formation de la cyclopentenone 161 obtenue dans notre cas.

Un autre mécanisme peut-être envisagé, rencontré dans l'oxydation de Hooker.¹⁴⁵ Cette oxydation de quinones se fait en présence d'eau oxygénée et de carbonate de sodium suivi de l'ajout de sulfate de cuivre et de soude. Dans ces conditions, une oxydation de la double liaison a lieu sur la *para*-quinone **A** pour conduire au produit oxydé **B**. Ce dernier se réarrange selon une réaction de rétroaldolisation suivie d'une réaction d'aldolisation pour former la cyclopentanone **C**. Cette dernière se réarrange en présence de sulfate de cuivre pour former la *para*-quinone **D** (*Schéma 134*). Les auteurs ont pu isolés la cyclopentanone **C** avec un rendement de 76%.

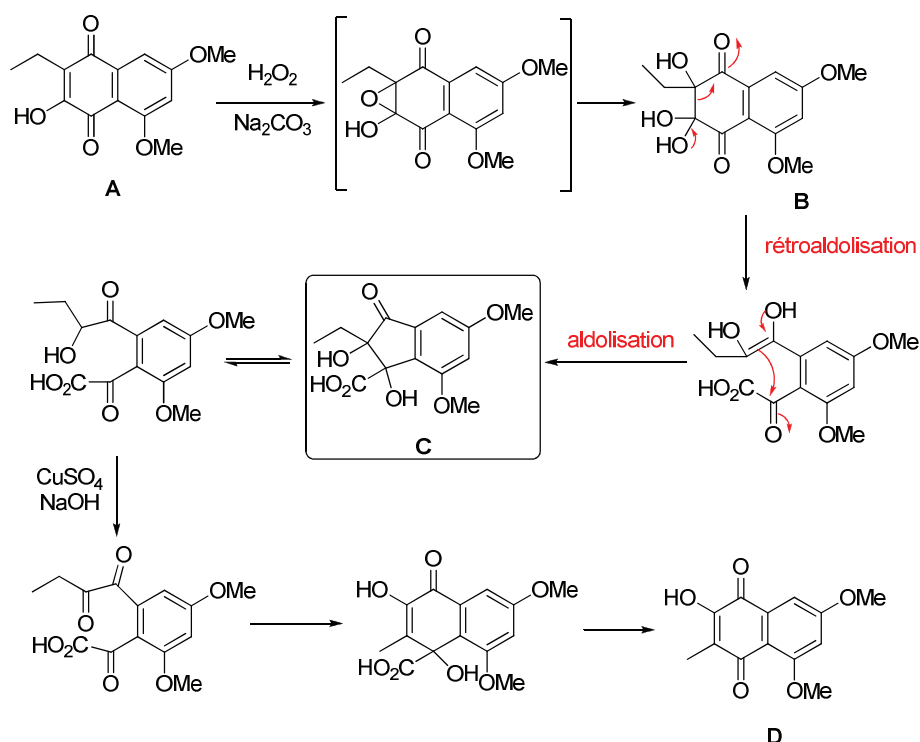


Schéma 134 : mécanisme de la réaction d'oxydation de Hooker

Bien que les conditions réactionnelles soient différentes de celles utilisées pour la réaction d'oxydation désaromatisante, ce mécanisme permet d'appuyer notre hypothèse pour la formation de la cyclopentenone **161**.

b) Oxydation dans le dichlorométhane

L'utilisation de méthanol comme solvant lors de la réaction d'oxydation désaromatisante ne permet pas de former le produit désiré. Un nouvel essai d'oxydation du composé **138b** a donc été réalisé dans le dichlorométhane, sans méthanol, en présence d'IBX et de TFA. Dans ces

(145) Lee, K.; Turnbull, P; Moore, H. W. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 461-464.

conditions, le produit désiré **160b** a pu être obtenu avec un rendement de 75%. La fonction cétone se retrouve énolisée comme attendu (*Schéma 135*).

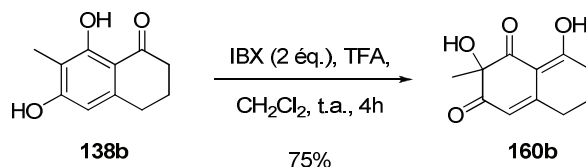


Schéma 135 : réaction d'oxydation désaromatisante en présence d'IBX dans le dichlorométhane

Malgré l'échec de fonctionnalisation de la fonction cétone avant la réaction d'oxydation désaromatisante, l'oxydation du diphenol **138b** a conduit à l' α -hydroxydicétone **160b**, possédant une fonction énol, avec un rendement de 75%. Cet intermédiaire clé permet l'accès aux analogues de troisième génération par la formation du cycle acylfuranone. Malheureusement, faute de temps, cette réaction d'oxydation désaromatisante n'a pas été réalisée sur le diphenol **138a**.

3. 5. 3. Synthèse d'analogue de troisième génération

La dernière étape de la synthèse pour accéder aux analogues de troisième génération est l'introduction de l'acylfuranone. Un premier essai a été réalisé avec l' α -hydroxydicétone **160b** obtenue précédemment, sans protéger la fonction énol, en présence de deux équivalents de triéthylamine et de 1,5 équivalents de dioxinone **39a** dans le toluène à 100°C (*Schéma 136*).

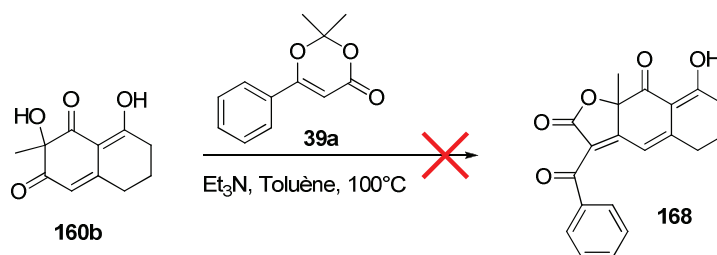


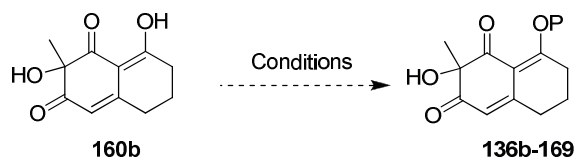
Schéma 136 : premier essai de synthèse d'un analogue de 3^{ème} génération

Dans ces conditions, aucune trace du produit désiré **168** n'a été observée et l' α -hydroxydicétone **160b** s'est dégradée.

D'après ces premiers essais, il semble donc indispensable de protéger la fonction énol avant de réaliser la synthèse d'un analogue.

3. 5. 4. Protection de la fonction énol

Afin de protéger la fonction énol sous forme d'éther d'énol méthylique ou sous forme d'acétate, différentes conditions opératoires ont été utilisées, que ce soit en conditions acides, basiques ou neutres (*Tableau 17*).



Entrée	Conditions	P	Résultats
1	Me ₂ SO ₄ , K ₂ CO ₃ , Acétone	Me 136b	Dégradation
2	CH ₂ N ₂ , Ether	Me 136b	Dégradation
3	HC(OMe) ₃ , CSA, MeOH	Me 136b	Dégradation
4	Yb(OTf) ₃ , MeOH	Me 136b	Réaromatisation
5	Ac ₂ O, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂	Ac 169	Réaromatisation

Tableau 17 : Différentes conditions opératoires testées pour protéger l'énol 160b

Dans le cas de l'utilisation de diméthylsulfate en présence de K₂CO₃, une dégradation du milieu réactionnel a été observée (*entrée 1*). Nous avons également observé une dégradation du milieu réactionnel dans le cas de l'utilisation de diazométhane¹⁴⁶ ou du triméthylorthoformiate (*entrées 2 et 3*). C'est seulement dans le cas de l'utilisation d'Ytterbium triflate¹⁴⁷ dans le méthanol (*entrée 4*) ou d'anhydride acétique, en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane (*entrée 5*), que le produit **170** correspondant à une réaromatisation de l' α -hydroxydicétone **160b** a été isolé (*Schéma 137*).

(146) Wang, J.; Pettus, T. R. R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5895-5899

(147) Curini, M.; Epifano, F.; Genovese, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4697-4700

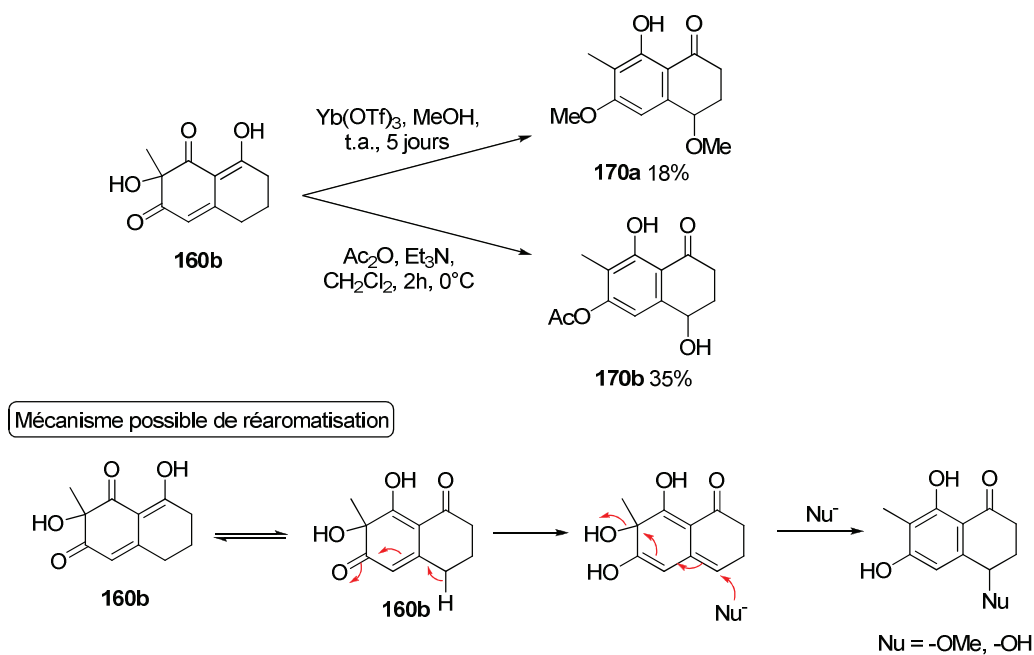


Schéma 137 : Produits de réaromatisation obtenus lors des essais de protection de la fonction énol

Ces premiers résultats nous indiquent que le produit **160b** issu de la réaction d'oxydation désaromatisante est très sensible et se réaromatise facilement. Il semble donc indispensable de protéger la cétone avant de réaliser la réaction d'oxydation désaromatisante.

Bien que nous n'ayons pas obtenu d'analogues de troisième génération, nous avons mis au point une synthèse efficace permettant d'obtenir l'intermédiaire clé en 8 étapes avec un rendement global de 32%. De plus synthèse peut-être réalisée en cycle à cinq ou six chaînons.

3. 6. Bilans sur la synthèse d'analogues de l'épicocconone

Nous avons mis au point une synthèse rapide et efficace (8 étapes) d'analogues de l'épicocconone en introduisant une grande diversité fonctionnelle sur la chaîne latérale de la furanone. Quatre analogues de première génération ont pu être obtenus avec des rendements globaux de 22% à 38%. Les analogues de deuxième génération ayant été obtenus avec de plus faibles rendements (rendements globaux de 1% à 17%), des optimisations seront nécessaires afin d'introduire le motif acylfuranone avec de meilleurs rendements.

Enfin, bien que la synthèse des analogues de troisième génération n'ait pas encore abouti, nous avons réussi à obtenir l'intermédiaire clé de la synthèse. De nombreux efforts seront nécessaires afin de finaliser cette synthèse.

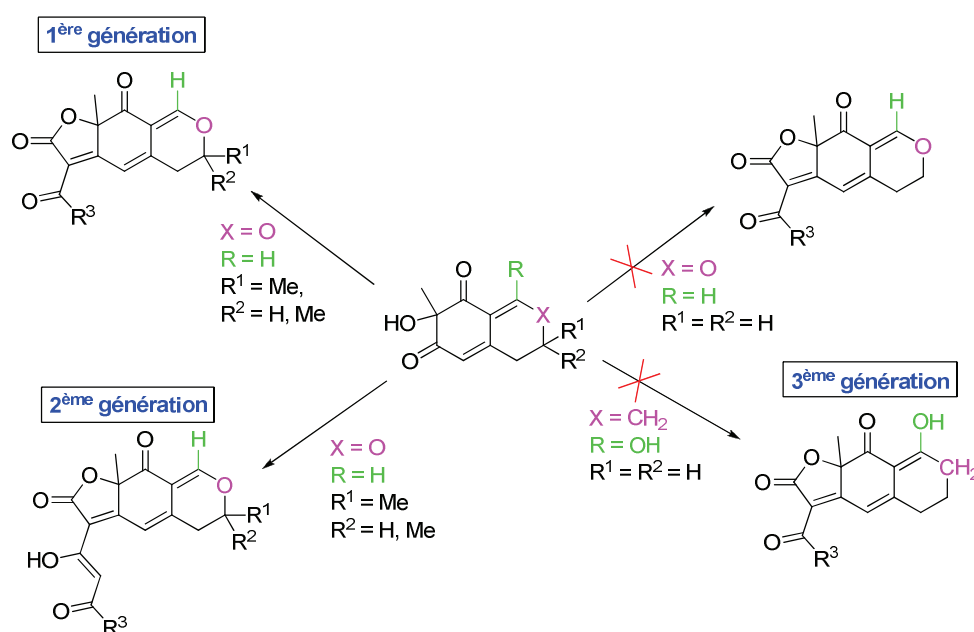


Schéma 138

Bien que le rendement obtenu pour certains analogues de deuxième génération soit faible, nous avons pu obtenir suffisamment de quantité de matière pour réaliser des mesures de fluorescence et évaluer la détection des protéines sur gels d'électrophorèse.

Chapitre 4 :

***Evaluation des propriétés spectrales des
analogues et détection des protéines sur gels
d'électrophorèses***

4. EVALUATION DES PROPRIETES SPECTRALES DES ANALOGUES ET DETECTION DE PROTEINES SUR GELS D'ELECTROPHORESE

Les différents fluorophores obtenus ont été évalués en détection de protéines sur gels d'électrophorèse par mesure de fluorescence. Afin de mieux comprendre les mesures effectuées, un rappel sur la séparation des protéines sur gels d'électrophorèse ainsi que sur la révélation par fluorescence a été réalisé.

4. 1. La détection de protéines sur gels d'électrophorèse

4. 1. 1. Gels d'électrophorèse

La technique de l'électrophorèse est fondée sur le déplacement d'ions (molécules ayant perdues leur neutralité électrique) sous l'effet d'un champ électrique. Du fait de leurs caractéristiques propres et en fonction des conditions de l'électrophorèse ces ions auront des vitesses de migration différentes, ils vont donc se séparer les uns des autres.

Ainsi, les molécules anioniques migrent vers l'anode et les molécules cationiques se déplacent vers la cathode. Dans le cas des acides nucléiques, les charges sont portées par les groupements phosphates du squelette. Enfin, sur les protéines, la situation est plus complexe car il existe différents types de groupements ionisables (les fonctions acides et amines).

Les principales applications électrophorétiques utilisent un support poreux stabilisant la phase liquide : on parle alors d'électrophorèse sur support ou d'électrophorèse de zones. Le support doit être homogène, poreux et inerte. Les différents types d'électrophorèses de zones sont souvent nommés en fonction du type de support :

- Électrophorèse sur papier ;
- Électrophorèse sur acétate de cellulose;
- Électrophorèse sur gel (amidon, agar, agarose, polyacrylamide...).

En biochimie, l'électrophorèse en gel est utilisée pour séparer les macromolécules biologiques en fonction de leur taille et de leur charge électrique. Le gel est alors constitué d'une matrice de polymère baignant dans un tampon conducteur. Deux polymères sont principalement utilisés : l'agarose et le polyacrylamide.

La concentration de polymère ainsi que son taux de réticulation pouvant varier par rapport à celle du tampon, plus le polymère sera concentré et réticulé, et plus la taille des pores du gel sera petite. Les propriétés du gel peuvent ainsi être adaptées à la taille des molécules à analyser.

- L'**agarose** est utilisé à des concentrations de 0,5% à 2% (poids/volume) et permet de séparer des molécules de très grande taille, principalement de l'ADN ou de l'ARN.

- Le **polyacrylamide** est utilisé à des concentrations de 4% à 20% (poids/volume) et permet de séparer des molécules plus petites : protéines, peptides et des fragments d'acides nucléiques. La réticulation (taux de ramification) lors de la polymérisation peut également être modulée pour modifier les paramètres de séparation.

Pour les deux types de polymères, le gel peut se faire en conditions natives ou en conditions dénaturantes. Dans le second cas, la séparation des protéines se fait par l'ajout d'un agent dénaturant (détergent) dans le tampon : le SDS (Sodium Dodecyl Sulfate). Le gel est alors appelé SDS-PAGE (pour SDS-PolyAcrylamide Gel Electrophoresis). C'est plutôt l'urée, un agent chaotropique, qui est utilisée lorsque la séparation de macromolécule tels que les acides nucléiques est envisagée.

4. 1. 1. 1. Gels en conditions natives (non-dénaturantes / 1 dimension).

Dans l'électrophorèse en conditions non dénaturantes, les molécules sont séparées dans la conformation la plus proche possible de leur état natif. Les étapes préalables permettant l'obtention de la solution contenant les molécules à séparer doivent donc éviter les conditions dénaturantes. Sauf cas particulier, il faut donc éviter les pH élevés ou au contraire très bas, des traitements à des températures élevées, les hautes forces ioniques (fortes concentrations en sel) et les agents chimiques dénaturants qui seront évoqués au paragraphe suivant.

Les résultats concernant la structure des molécules sont toujours délicats à interpréter car la séparation se fait en fonction de nombreux critères. Pour un support et un voltage donnés, la vitesse de migration dépendra de :

La charge native de la molécule.

Plus la charge est importante, plus la vitesse de migration sera importante. Cette charge native peut varier en fonction du pH, qui est le plus souvent fixé par l'expérimentateur au moyen de l'utilisation d'une solution tampon. Selon le signe de la charge native, les molécules pourront

migrer vers l'anode (molécules chargées négativement) ou vers la cathode (molécules chargées positivement). Pour les protéines, il convient donc de faire le dépôt à mi-chemin des deux électrodes, sauf à vouloir séparer une protéine dont on connaît la charge. Enfin, toutes les molécules non chargées ne seront pas séparées puisqu'elles ne migreront pas du tout. Cette question ne se pose pas pour les acides nucléiques (ADN et ARN) car les résidus phosphatés qu'ils contiennent leur donnent une charge toujours négative.

La masse moléculaire.

Plus la masse moléculaire est importante, plus la vitesse de migration de la molécule sera faible. Toutefois, le choix du support reste essentiel. En effet, un support mal choisi peut entraîner une absence de migration (molécule trop grosse pour le maillage du support) ou au contraire une mauvaise, voire pas de séparation (molécule trop petite pour le maillage du support).

La structure tridimensionnelle.

A masse moléculaire égale, une molécule pourra, selon sa forme, être plus ou moins ralentie dans sa progression par le support. Par exemple, une molécule de structure globulaire sera moins ralentie qu'une molécule de structure fibreuse.

De plus, cette technique présente certains avantages. Citons par exemple celui de permettre la séparation de molécules multimériques (résultant de l'association d'au moins deux polypeptides ou sous unités). En revanche, outre l'interprétation délicate, il est fréquent que les molécules présentes dans l'échantillon soumis à électrophorèse s'agrègent entre elles, formant de très gros ensembles impossibles à séparer.

Pour terminer, citons une variante de cette technique qui consiste à utiliser un gel dont le pH varie selon un gradient entre les deux électrodes. On utilise un gel de forte porosité (polyacrylamide ou agarose), pour que la taille n'influence pas la migration. Le gradient de pH est alors généré par des ampholytes, molécules amphotères de synthèse introduites dans le gel au moment de sa fabrication. De telles molécules, possédant des pHi dans une certaine gamme (gamme large, ex. 3-9, ou ± étroite, ex. 4-5 ou 5-6,5), migrent rapidement dans le gel jusqu'à atteindre une zone où leur charge devient nulle. Elles ont alors une distribution statistique telle qu'elles génèrent un gradient de pH sensiblement linéaire le long du gel. Il existe de telles molécules de petit poids moléculaire et solubles (ampholines) et il existe également des gels à base d'acrylamide modifiée contenant des groupements acides et basiques fixés (gels d'immobilines). Pour chaque macromolécule chargée, sa charge va varier

au fur et à mesure de son déplacement (le pH étant différent en chaque point du gel) jusqu'au moment où la molécule va atteindre son point isoélectrique. N'étant plus chargée, elle ne va plus se déplacer : on est à l'équilibre. Les différentes molécules sont donc séparées en fonction de leur point isoélectrique d'où le nom d'isoélectrofocalisation (IEF en anglais : *IsoElectric Focusing*).

4. 1. 1. 2. Gels en conditions dénaturantes (1 dimension).

Comme son nom l'indique, dans cette variante, les molécules sont soumises à un traitement dénaturant avant leur séparation électrophorétique, détruisant la structure tridimensionnelle native. Il existe différentes méthodes pour dénaturer les molécules. Les plus classiques sont les traitements thermiques, les hautes forces ioniques allant perturber les liaisons faibles qui participent au repliement des molécules (liaisons hydrogènes, liaisons électrostatiques), et bien sur, l'utilisation d'agents dénaturant comme l'urée ou le SDS.

Ce dernier est un détergent très utilisé pour l'électrophorèse de protéines car il possède des caractéristiques particulièrement intéressantes : non seulement, il dénature les protéines, mais il se fixe dessus avec une densité linéaire approximativement constante, c'est à dire que le nombre de molécules de SDS qui se fixe sur une protéine est approximativement proportionnel au nombre d'acides aminés qui la composent, donc à sa masse moléculaire. Or, le SDS est une molécule chargée négativement. En sa présence, toutes les protéines vont donc adopter la même forme (déroulée) avec une charge négative proportionnelle à la masse moléculaire. On estime ainsi qu'il se fixe en moyenne environ deux molécules de SDS par acide aminé. Sauf cas particulier, la charge native est faible donc négligeable par rapport aux charges portées par le SDS. Il en résulte qu'en présence de SDS la seule variable qui différencie les protéines est **la masse moléculaire**. La forme n'intervient plus (puisque les protéines sont dénaturées) et la charge native non plus (puisque les charges apportées par le SDS sont largement plus nombreuses).

La séparation se faisant donc uniquement en fonction de la masse moléculaire, par voie de conséquence, l'interprétation des résultats obtenus est généralement beaucoup plus simple que pour une électrophorèse en condition non-dénaturante. Un autre avantage est l'utilisation d'un détergent qui permet de solubiliser les protéines hydrophobes, et en particulier les protéines membranaires, qui ne peuvent être séparées par électrophorèse en conditions non dénaturantes. Comme le support le plus adapté pour séparer les protéines est le gel de polyacrylamide (compte tenu du fait qu'une protéine typique fait autour de 50 kDa) on parle

couramment de SDS-PAGE (PolyAcrylamide Gel Electrophoresis en milieu SDS). L'urée est généralement utilisée pour dénaturer l'ADN. Un autre agent chimique couramment utilisé est le β -mercaptoéthanol. C'est un agent réducteur qui a pour propriété de réduire les ponts disulfures des protéines, donc de détruire ces pontages covalents qui ne sont pas cassés par le SDS. Cela permet de séparer les différents polypeptides reliés par de tels ponts au sein d'une même protéine. La comparaison de SDS-PAGE avec et sans β -mercaptoéthanol d'un même échantillon est donc riche d'informations sur la structure quaternaire des protéines.

4. 1. 1. 3. Gels d'électrophorèse bidimensionnelle.

L'électrophorèse bidimensionnelle ne fait que reprendre les deux types d'électrophorèses présentées dans les deux paragraphes précédents, mais appliquées successivement sur le même gel selon deux orientations différentes (*Figure 18*).

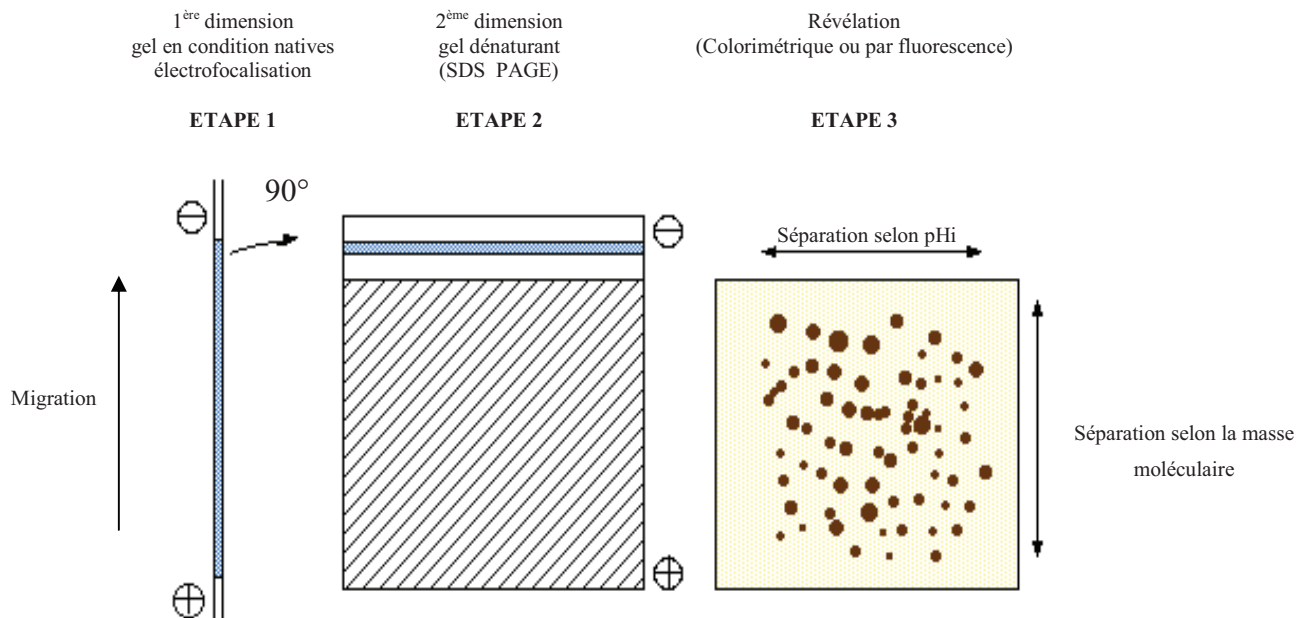


Figure 18 : représentation schématique du principe de gels d'électrophorèse bidimensionnelle

Tout d'abord, une isoélectrofocalisation est effectuée (1^{ère} migration – **ETAPE 1**). Cependant, dans un échantillon complexe comme un broyat total d'un tissu, le nombre de protéines (plusieurs milliers) est tel que de nombreuses molécules possèdent un point isoélectrique apparent identique, et ne sont donc pas séparées les unes des autres lors de cette première étape. Une seconde migration à 90° de la première est alors réalisée sur SDS-PAGE permettant la séparation des protéines en fonction de leur masse moléculaire, d'où le nom d'électrophorèse bidimensionnelle (2^{ème} migration – **ETAPE 2**). Ainsi, à l'issue de cette deuxième étape, des spots sur toute la surface du gel sont observés après révélation.

Plusieurs centaines de spots peuvent ainsi être individualisés sur des gels de grande taille. Leur révélation est alors effectuée par l'utilisation de différents marqueurs de protéines (**ETAPE 3**) et une caractérisation peut également être effectuée dans certains cas par couplage avec un spectromètre de masse.

Une des étapes limitantes de ce processus est de disposer d'un outil efficace permettant de quantifier précisément, puis de repérer sur le gel l'ensemble des protéines sécrétées, quelles que soient leurs quantités. Pour cela, il faut disposer de biomarqueurs de protéines efficaces et non spécifiques.

4. 1. 2. Marqueurs pour la détection de protéines sur gels d'électrophorèse par détection de fluorescence

La détection de protéines est nécessaire pour l'obtention de données qualitatives et quantitatives sur un protéome donné. En protéomique sur 2-DE, la détection est souvent liée à la fixation, c'est-à-dire, à la création d'une liaison réversible ou irréversible entre la protéine et un colorant organique ou inorganique. Ainsi différentes approches ont été développées et optimisées pour divers types de révélations de protéines,¹⁴⁸ la détection colorimétrique ou par émission de fluorescence des adduits marqueurs/protéines faisant intervenir des interactions de nature covalente ou non-covalente.

Les marquages de type covalents ont longtemps été considérés comme meilleurs du fait de leur plus grande sensibilité (pas de perte de signal lors des lavages effectués post-migration). Cependant, l'essor de la spectrométrie de masse permettant, en routine, de déterminer la nature des protéines séparées sur gel d'électrophorèse, est venu inverser la tendance. Enfin, les limitations des méthodes colorimétriques ont mené au développement de nombreux marquage par fluorescence ayant des sensibilités proches des marquages à l'argent et ayant une large gamme de linéarité (de l'ordre de 10^4).

4. 1. 2. 1. Fluorescence

Les biomarqueurs peuvent être des marqueurs fluorescents s'ils peuvent se lier (de façon covalente ou non) aux protéines et révéler leur présence par le biais d'une simple excitation lumineuse. En effet, la fluorescence résulte d'un processus triphasique qui s'opère sur des molécules qui sont appelées fluorophores ou marqueurs fluorescents. Le processus

(148) Miller, I.; Crawford, J.; Gianazza, E. *Proteomics* **2006**, *6*, 5385-5408.

responsable de la fluorescence est illustré par un diagramme d'états électroniques : le diagramme de Jablonski.

Dans un premier temps, l'absorption d'un photon d'énergie appropriée (domaine UV-visible) fait passer une molécule de fluorophore de l'état fondamental à un état électronique excité. Une telle transition correspond à la promotion d'un électron dans une orbitale inoccupée d'énergie supérieure. D'après l'approximation de *Born-Oppenheimer*, les mouvements des électrons sont beaucoup plus rapides que ceux des noyaux (c'est-à-dire les vibrations moléculaires). Le passage d'un électron dans une orbitale antiliante lors de l'excitation prend environ 10^{-15} s, ce qui est un temps très court par rapport au temps caractéristique des vibrations moléculaires (10^{-10} à 10^{-12} s).

Cette observation est à la base du principe *Franck-Condon* selon lequel une transition électronique se produit sans changement des positions des noyaux dans l'entité moléculaire et son environnement. L'état résultant est appelé état *Franck-Condon* (correspondant à un état singulet S_2 ou S_1^*), et la transition impliquée est dite verticale¹⁴⁹ (*Figure 19, Etape 1*).

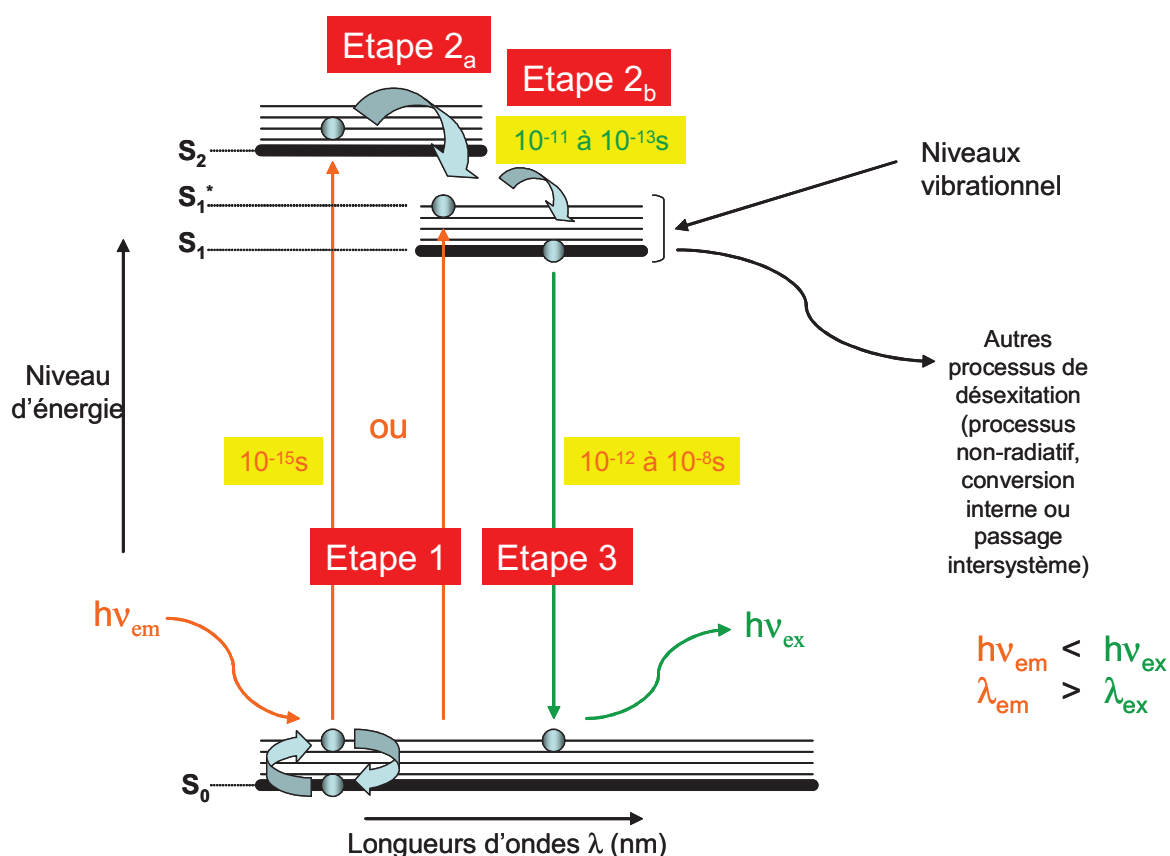


Figure 19 : Diagramme de Jablonski simplifié illustrant le processus de fluorescence (phase 1 : excitation à l'état S_2 ou S_1^* , phase 2 : passage à l'état excité S_1 , phase 3 : émission de fluorescence).

(149) Valeur, B. *Invitation à la fluorescence moléculaire* 2004, De Boeck., Bruxelles, 9-21.

Dans un deuxième temps, un processus de conversion interne, qui est une transition non radiative permet le passage entre deux états électroniques de S_2 à S_1^* (Dans le cas d'un état Franck-Condon d'énergie S_2 – **Etape 2_a**). En solution, ce processus est suivi d'une relaxation vibrationnelle vers le plus bas niveau vibrationnel (S_1^* vers S_1) de l'état électronique final (**Etape 2_b**). En effet, cette relaxation correspond à un transfert d'énergie entre la molécule excitée avec les molécules de solvants environnantes dans des temps de l'ordre de 10^{-12} s.

L'émission de photons accompagnant la relaxation de S_1 vers S_0 est appelée *fluorescence* (**Etape 3**). L'émission de fluorescence ne se produit généralement qu'à partir de l'état excité S_1 et la durée de vie d'un tel état électronique influe directement sur la fluorescence. En effet, ce processus radiatif de relaxation de l'état S_1 allant de 10^{-12} à 10^{-8} s peut entrer en compétition avec d'autres mécanisme de désexcitation si l'émission de photons est trop lente (désexcitation non-radiative, conversion interne ou encore passage intersystème). Enfin, le spectre de fluorescence est situé à des longueurs d'ondes plus grandes (ce qui correspond à des énergies plus basses) que le spectre d'absorption en raison de la perte d'énergie vibrationnelle à l'état excité. L'écart entre le maximum de la première bande d'absorption et le maximum de fluorescence est appelé déplacement de Stokes (ou Stokes' shift).

Une troisième voie possible de désexcitation à partir de S_1 est le passage intersystème, c'est-à-dire le passage à un état triplet T_1 (**Figure 20**)

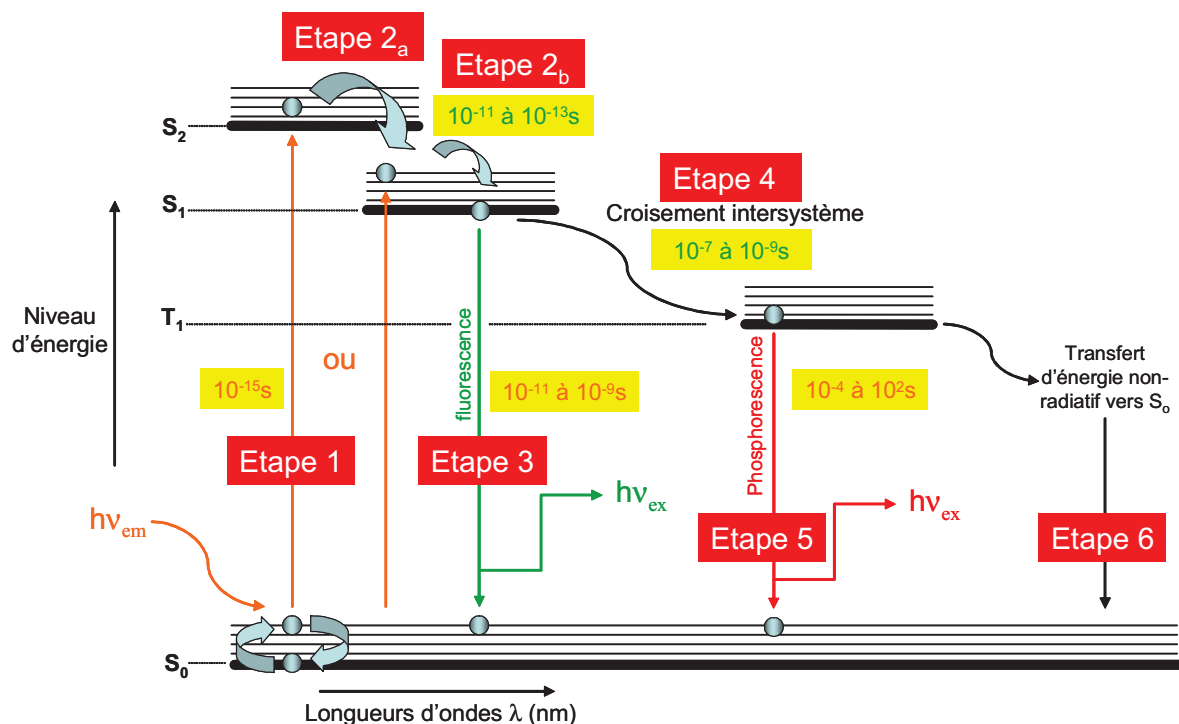


Figure 20 : Diagramme de Jablonski simplifié illustrant le processus de phosphorescence

Le passage intersystème (ou encore croisement intersystème) est une transition non-radiative entre deux niveaux vibrationnels de deux états électroniques de multiplicité différentes (Par exemple S_1 à T_1 - **Etape 4**).

Le passage intersystème est un processus s'opérant dans des temps de l'ordre de 10^{-7} à 10^{-9} s et peut ainsi entrer en compétition avec les autres voies de relaxation (fluorescence et conversion interne de S_1 à S_0).

En solution, la désexcitation non radiative de l'état T_1 vers un niveau S_0 l'emporte dans la majorité des cas sur la désexcitation radiative appelée *phosphorescence* (**Etape 5**). En effet, la désexcitation radiative de l'état excité triplet T_1 (de multiplicité différente) vers S_0 est théoriquement interdite (transition interdite) mais demeure possible grâce au couplage spin-orbite. De ce fait, la vitesse d'émission de phosphorescence est rendue de 100 à 1000 fois plus petite que pour la fluorescence (S_1 à S_0) permettant alors généralement un processus non-radiatif vers S_0 prédominant (**Etape 6**). Cependant, à froid et/ou dans un milieu rigide, les collisions sont inhibées et une émission de phosphorescence peut être observée (de plusieurs secondes à plusieurs minutes) si la durée de vie de l'état triplet est suffisamment longue (de 10^{-4} à 10^2 s).

Il existe un grand choix de fluorophores, chacun pouvant être caractérisé par ses spectres d'excitation et d'émission. Nous décrirons les propriétés de l'épicocconone, fluorophore isolé d'un champignon *Epicoccum nigrum*, permettant la détection de protéines sur gels d'électrophorèse par mesure de fluorescence.

4. 1. 2. 2. Un marqueur covalent de type dihydropyranique :

Lavapurple

Lavapurple est un marqueur pro-fluorescent basé sur l'épicocconone¹⁵⁰ **1** (**Figure 21**) qui est commercialisée sous le nom de Deep Purple total protein stain¹⁵¹ (GE Healthcare).

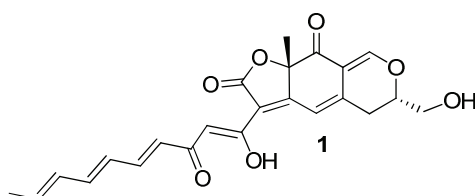


Figure 21 : Structure l'épicocconone

(150) Bell, P. J.; Karuso, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9304-9305.

(151) Mackintosh, J. A.; Choi, H.-Y.; Bae, S. H.; Veal, D. A.; Bell, P. J.; Ferrari, B. C.; Van Dyk, D. D.; Verrills, N. M.; Paik, Y. K.; Karuso P. *Proteomics* **2003**, *3*, 2273-2288.

Ce produit naturel de structure originale est non ou peu fluorescent. En revanche, en se liant de façon covalente à une amine (en particulier la fonction amine des unités lysine des protéines), il forme un complexe de transfert de charge interne¹⁵² (en anglais *ICT complex*) sur la molécule **171** qui possède un Stokes' shift très important (90 nm). En effet, il fluoresce dans le proche Infrarouge (610 nm) quand il est soumis à un rayonnement UV ou visible (395 ou 520 nm).

Le mécanisme de fixation de l'épicoconone aux protéines passe par la formation d'une énamine stabilisée **171** par liaison hydrogène intramoléculaire¹⁵³ évitant au maximum le relargage du fluorophore (*Schéma 139*). Une quantité de protéines de l'ordre du picogramme a finalement pu être détectée après optimisation rendant ce composé plus sensible que le SYPRO Ruby (sonde fluorescente, à base d'un complexe de ruthénium et phénantroline, de type non covalente, la plus utilisée).

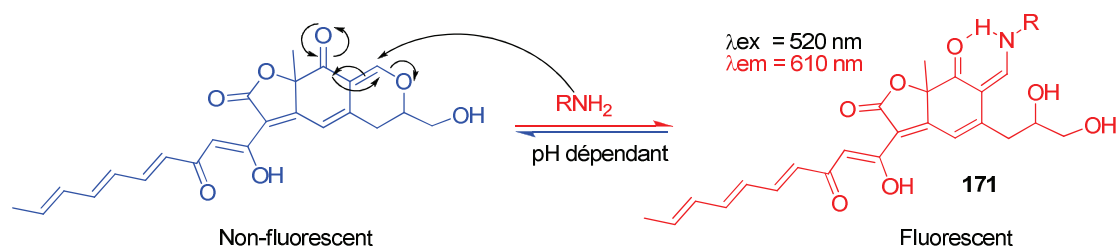


Schéma 139 : mécanisme de fixation aux protéines de l'épicoconone

De plus, le complexe formé s'associe également dans le gel aux micelles de SDS présentes autour de la protéine (*Figure 22*).

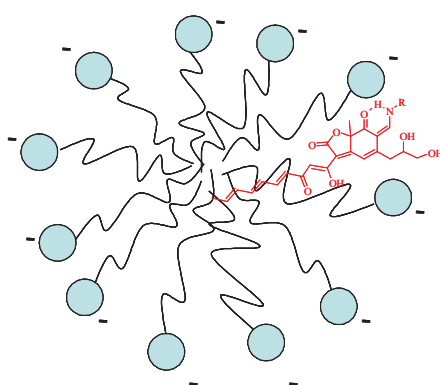


Figure 22 : formation de micelles en présence de SDS

- (152) Crawford, A. S.; Veal, D. A.; Scott, G. B. I.; Choi, H. Y.; Karuso, P. *J. Prot. Res.* **2008**, *7*, 361-366.
 (153) Coghlan, D. R.; Mackintosh, J. A.; Karuso, P. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 2401-2404.

Cette incursion micellaire augmente la fluorescence par un facteur 10 sur une gamme de linéarité rarement atteinte¹⁵⁴ ($>10^4$). Ceci est expliqué par l'augmentation du moment dipolaire de la molécule au sein de micelles. L'augmentation de la fluorescence en fonction du pH (forme énamine protonée à pH = 2,5) confirme l'importance du moment dipolaire dans l'émission de fluorescence de la molécule (*Schéma 140*).

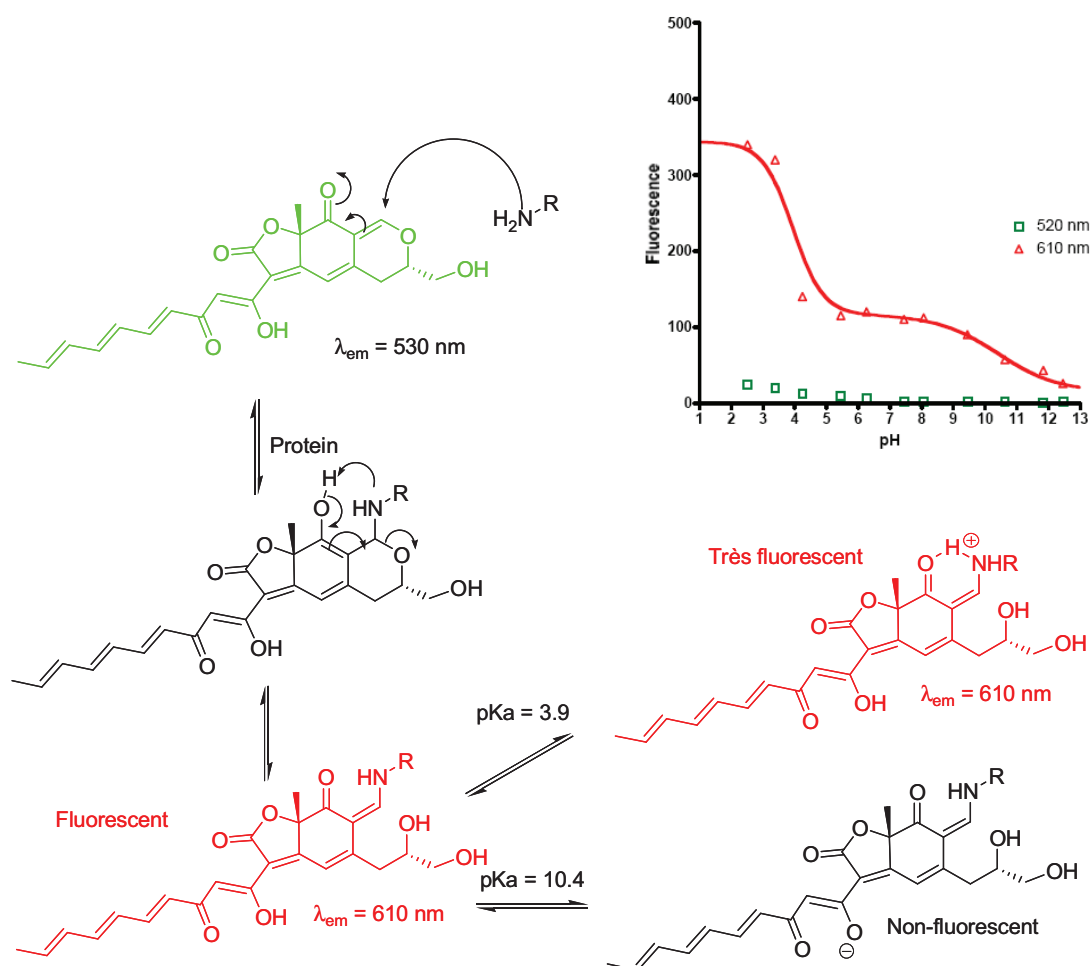


Schéma 140 : Augmentation de la fluorescence en fonction du pH

Malgré la bonne stabilité de l'énamine dans les conditions opératoires, une réversibilité est observée en fonction du pH (Stabilité maximale à pH 2.5 – *Figure 23*). Ceci peut être mis à profit pour libérer les protéines marquées permettant ainsi leurs analyses en spectrométrie de masse post-migratoire. Cette réversibilité est une première dans le cadre de marqueurs non-spécifiques covalents de protéines sur gel d'électrophorèse. Elle vient ainsi combler la principale lacune de tels marqueurs. La nature réversible de la liaison rend ainsi possible la libération de l'épicoconone dans les conditions de digestion tryptique précédant les analyses

(154) Svensson, E.; Hedberg, J. J.; Malmport, E.; Bjellqvist, B. *Anal. Biochem.* **2006**, 355, 304-306.

de masse. Ces coupures tryptiques permettent la dégradation de la protéine en petits peptides qui peuvent être référencés dans une base de données correspondant aux empreintes digitales massiques de la protéine à déterminer.

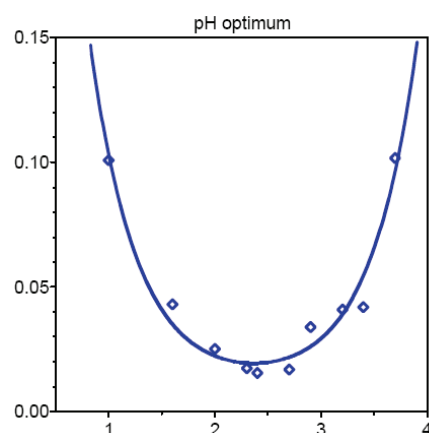


Figure 23 : réversibilité de l'addition de l'amine en fonction du pH

L'épicoconone a également la particularité d'être utilisable *in cellulo* du fait de sa non cytotoxicité¹⁵⁵ et de sa capacité à former un adduit très fluorescent en milieu hydrophobe. Le marquage des protéines membranaires du noyau a ainsi pu être réalisé après passage de la barrière cytoplasmique et élargit donc encore le panel d'utilisation de ce marqueur pro-fluorescent (membrane cytoplasmique également révélée).

Enfin, malgré de nombreux avantages, l'épicoconone comporte néanmoins une limitation : son temps de demi-vie sous irradiation en gel d'électrophorèse. En effet, le groupe du Pr. Lazarev¹⁵⁶ a montré une photostabilité (83 % de blanchiment après 19 minutes) inférieure au SPYRO Ruby (44% de blanchiment après 19 minutes) limitant le nombre possible d'accumulations.

Ayant obtenu un panel d'analogues de l'épicoconone diversement fonctionnalisés sur la chaîne latérale, nous avons pu évaluer leurs propriétés spectrales ainsi que leur capacité à marquer les protéines sur gels d'électrophorèse. Ceci permettra d'identifier la relation structure-fluorescence afin, d'une part, d'obtenir une gamme de fluorophores de structures analogues mais de longueurs d'ondes d'excitation et d'émission différentes, et d'autre part d'augmenter sa photostabilité.

(155) Choi, H. Y.; Veal, H. Y.; Karuso, P. *J. Fluorescence*, **2006**, *15*, 475-482.

(156) Smejkal, G. B.; Robinson, M. H.; Lazarev, A. *Electrophoresis* **2004**, *25*, 2511-2519.

4. 2. Evaluations des propriétés spectrales en solution

L'étude des propriétés de fluorescence en solution de nos analogues de première et deuxième génération a alors débuté au sein de notre laboratoire. Celles-ci seront tout d'abord estimées en utilisant la butylamine comme mime de protéines (*Schéma 141*).

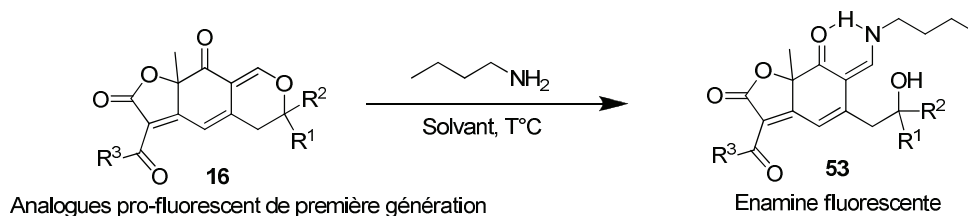


Schéma 141 : Test comparatif de fluorescence / utilisation de butylamine

Ces analogues de l'épicoconone se caractérisant par la formation d'une énamine fluorescente en présence de protéines, il convient d'étudier la fluorescence de ces composés à chaque maximum de longueurs d'ondes d'excitation. Les mesures de fluorescence de la molécule native ainsi que les mesures de fluorescence de l'adduit énaminique ont été réalisées.

Des études préliminaires ont montré que l'intensité de fluorescence variait en fonction du solvant utilisé. En effet, c'est dans les solvants très aprotiques qu'un signal significatif a été distingué (dans l'eau une extinction quasi-complète de la fluorescence est obtenue).

De ce fait, l'acétonitrile a été sélectionnée, dans un premier temps, afin d'obtenir une résolution optimale pour comparer rapidement les différents analogues synthétisés. Puis les mesures de fluorescence ont été réalisées en milieu aqueux en présence de SDS et d'une protéine (la BSA : « **B**ovine **S**erum **A**lbumin ») afin de se rapprocher le plus possible des conditions utilisées lors de la détection de protéines sur gels d'électrophorèse.

4. 2. 1. Mesures de fluorescence dans l'acétonitrile

4. 2. 1. 1. Analogues de première génération

Les analogues de première génération ont donc été placés en solution dans l'acétonitrile ($\approx 50 \mu\text{mol.L}^{-1}$) avec ou sans butylamine ($10 \text{ éq.} \approx 500 \mu\text{mol.L}^{-1}$). Seuls les spectres d'absorption de l'analogue **101** sont représentés (*Figure 24*) car l'ensemble des analogues présentent des courbes très similaires (maximum d'absorption et allure très proche).

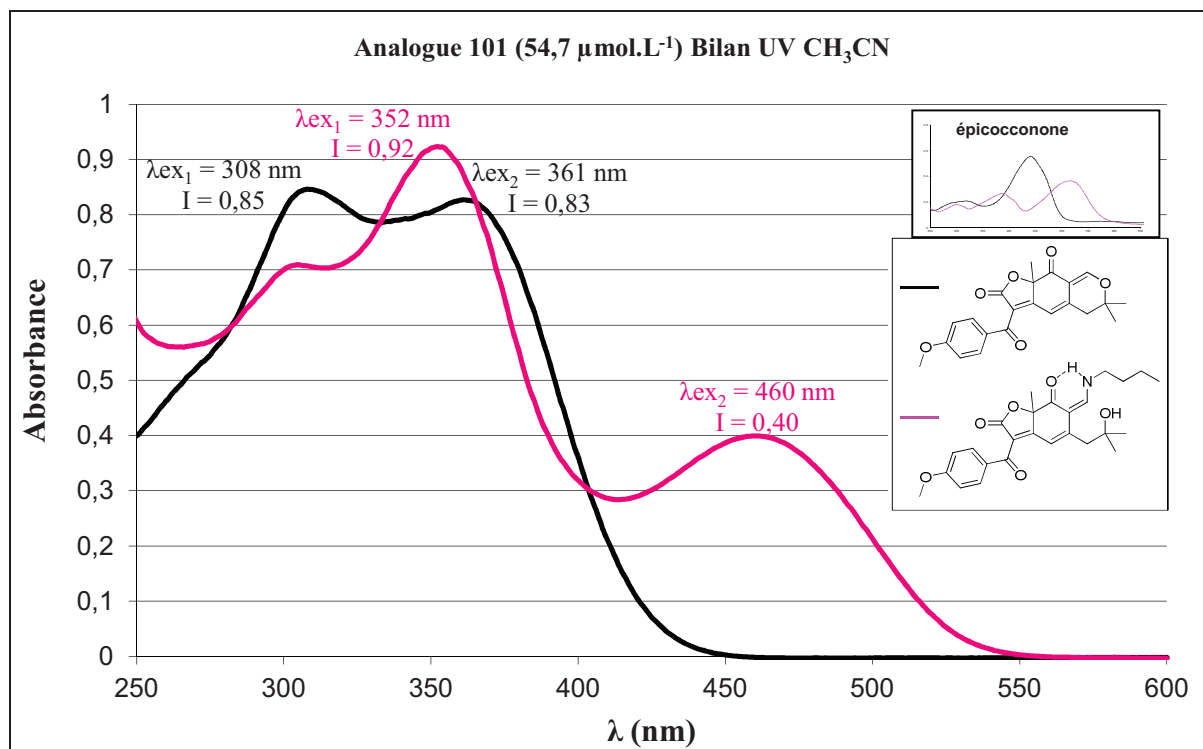


Figure 24 : Profil UV de l'analogue 101 avec et sans butylamine dans l'acétonitrile

Deux spectres d'absorbance sont obtenus pour l'analogue **101** en fonction de la présence (**Figure 24, courbe mauve**) ou de l'absence de butylamine (**Figure 24, courbe noire**). Ceux-ci correspondent respectivement aux spectres de l'énamine (formation quantitative et instantanée) ou de la molécule native. Un effet bathochrome est alors observé en présence de BuNH₂ et deux maxima sont observés pour chaque courbe :

Absorption sans butylamine (**molécule native**) : λ_{ex1} : 308 nm et λ_{ex2} : 361 nm.

Absorption avec butylamine (**énamine**) : λ_{ex1} : 352 nm et λ_{ex2} : 460 nm.

La fluorescence de la forme native et de la forme énaminique ont alors été évaluées pour chaque maximum d'excitation (**Figure 25**).

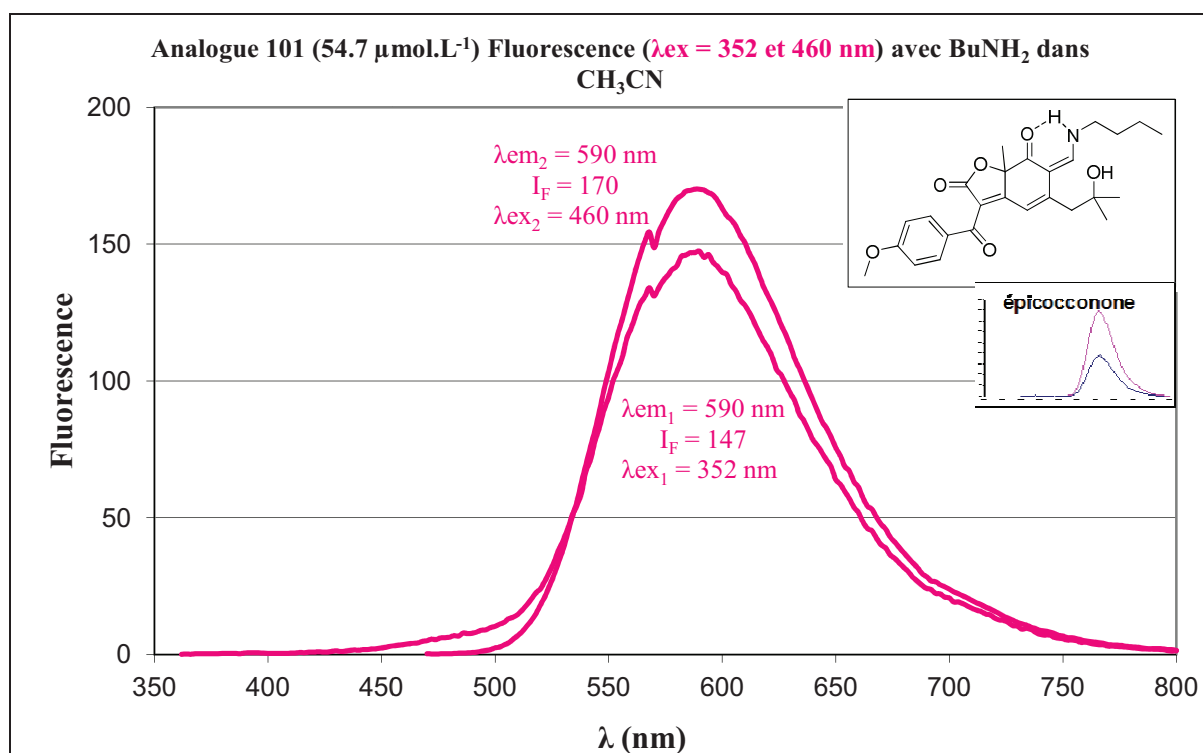
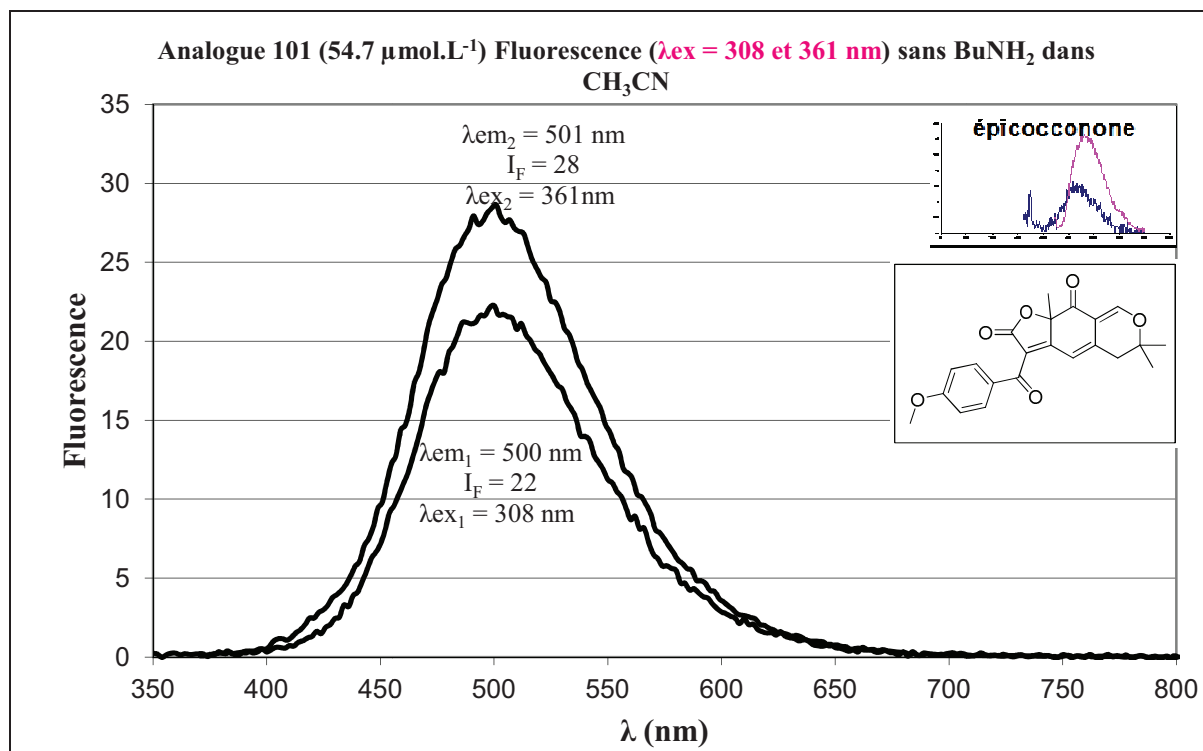


Figure 25 : Profil de fluorescence de l'analogue 101 avec ou sans butylamine dans l'acétonitrile à $54,7 \mu\text{mol.L}^{-1}$

Tout d'abord, une faible émission de fluorescence ($I_{\text{F}} = 22$ à 28 , **courbes noires**) de l'analogue **101** natif est observée avec une intensité maximale à 500 nm après excitation à 308 ou à 361 nm . A noter que pour l'ensemble des analogues, la fluorescence la plus forte découle toujours de la longueur d'onde d'excitation la plus importante.

L'ajout de butylamine conduit à une augmentation du phénomène de fluorescence ($I_F = 147$ ou 170, **courbes mauves**) après excitation à 352 ou à 460 nm. Un effet bathochrome est alors observé avec une émission de fluorescence de l'énamine à 590 nm. Ceci représente donc un déplacement de Stokes de 238 et 130 nm respectivement. Une faible différence de fluorescence est d'ailleurs observée en fonction de la longueur d'onde sélectionnée.

Un point négatif est toutefois observé sur cet analogue : comme pour l'épicoconone, une bande d'émission très large d'environ 200 nm est obtenue. Elle découle du nombre d'état vibrationnel au niveau énergétique S_1 et est liée à la structure même du noyau fluorescent.

- RESUME :
- 1 - Le marquage par une amine a donc été validé en solution par la création quantitative d'une liaison covalente entre la butylamine (utilisation de butylamine comme mime de protéines) et l'analogue de première génération.
 - 2 - La molécule native est faiblement fluorescente alors que l'adduit énaminique est fluorescent (la fluorescence émise reste toutefois modeste).
 - 3 - Un effet bathochrome entre la forme énamine et la molécule native est observé aussi bien sur le spectre d'absorbance que sur le spectre de fluorescence (environ 100 nm).
 - 4 - Un Stokes' shift de 130 et 238 nm, supérieur celui de l'épicoconone (92 et 219 nm), est obtenu.

Comme évoqué précédemment, les composés de première génération ont des spectres d'absorption très proches. De plus, ils ont la particularité d'émettre dans les mêmes gammes de longueurs d'ondes et ont un profil de fluorescence (forme de la courbe) identique. Afin de comparer qualitativement et de façon rapide l'intensité de fluorescence en fonction des variations structurales réalisées sur ces analogues de première génération, une simple lecture de l'intensité de fluorescence dans l'acétonitrile est réalisée (à une concentration identique de $50 \mu\text{mol.L}^{-1}$). Ces résultats sont reportés dans le **Tableau 18** et comparés aux valeurs obtenues pour l'épicoconone.

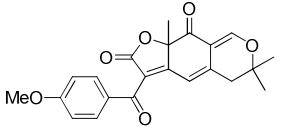
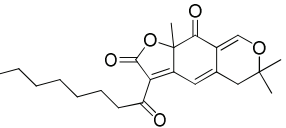
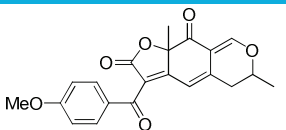
Entrée	Analogue	Molécule native			Enamine			
		λ_{UV} (nm)	λ_{flu0} (nm)	Intensité	λ_{UV} (nm)	λ_{flu0} (nm)	Δ Stocke	Intensité
1	 101	308/361	501	26	352/460	590	130	155
2	 103	370	508	24	350/477	583	106	31
3	 16	308/368	502	19	361/452	586	134	206
4	Epicocconone	316/439	561	161	388/515	607	92	3965

Tableau 18 : fluorescence des analogues de première génération seuls et en présence de butylamine à $50 \mu\text{mol.L}^{-1}$ dans l'acétonitrile

Les analogues de première génération, aussi bien en version mono-méthylée que diméthylée, n'ont pas conduit à une amélioration vraiment représentative de la fluorescence (aucun composé ne dépasse 200 unités de fluorescence). Les composés possédant un groupement donneur sur le cycle aromatique (*p*-methoxyphényl, *entrées 1 et 3*) possèdent un Stokes' shift plus important que l'épicocconone. En ce qui concerne l'analogue **103**, possédant une chaîne alkyle sur la partie sud (*entrée 2*), une seule bande d'absorption a été observée et l'intensité de fluorescence est plus faible que les autres analogues de première génération. La présence d'un groupement aromatique semble donc augmenter l'intensité de fluorescence.

4. 2. 1. 2. Analogues de deuxième génération

De façon similaire aux analogues de première génération, l'évaluation des propriétés spectrales des analogues de deuxième génération a été réalisée dans l'acétonitrile en présence de butylamine. Un premier essai a été effectué avec le composé cétoénolique **116** (*Figure 26*). Ainsi, cet analogue a été placé en solution dans l'acétonitrile ($24,2 \mu\text{mol.L}^{-1}$) avec ou sans butylamine ($10 \text{eq } 242 \mu\text{mol.L}^{-1}$).

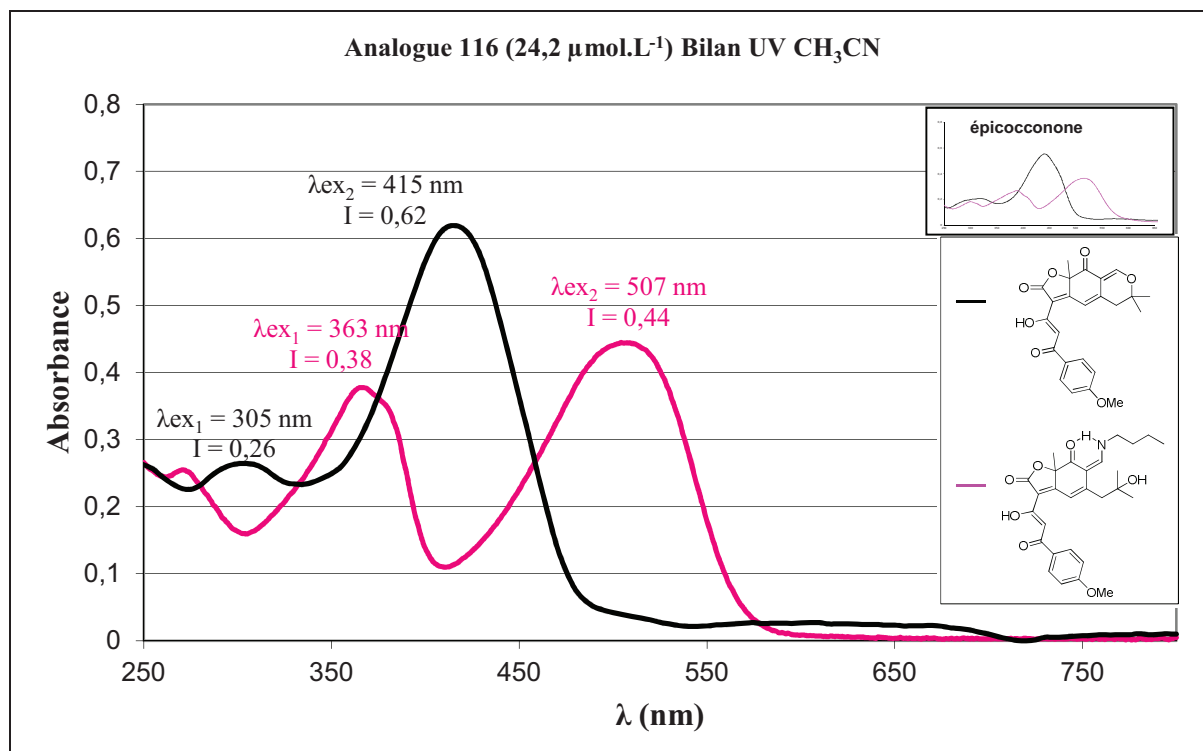


Figure 26 : Profil UV de l'analogue 116 avec et sans butylamine à 24 μmol.L⁻¹

Deux spectres d'absorbance sont obtenus pour l'analogue **116** en fonction de la présence (*Figure 26*, **courbe mauve**) ou de l'absence (*Figure 26*, **courbe noire**) de butylamine. Celles-ci correspondent respectivement aux spectres de l'énamine (formation quantitative) ou de la molécule native. Comme précédemment, les courbes obtenues pour l'analogue **116** sont représentatives des autres analogues adoptant une forme cétoénolique. Par contre, pour les analogues **115** et **117**, possédant un groupement méthyle en α des fonctions cétones, des profils d'absorbance et de fluorescence proche des analogues de première génération sont obtenus. Un effet bathochrome est également observé en présence de BuNH₂ et deux maximas sont obtenus pour chaque courbe :

Sans butylamine (**molécule native**) : λ_{ex1} : 305 nm et λ_{ex2} : 415 nm.

Avec butylamine (**énamine**) : λ_{ex1} : 363 nm et λ_{ex2} : 507 nm.

Un spectre d'absorption plus en accord avec celui de l'épicoconone est obtenu (voir l'allure sur *Figure 26*). En effet, dans le cas de composé cétoénolique, une bande majoritaire est observée à 415 nm pour la molécule native (439 nm pour l'épicoconone) tandis qu'en présence de BuNH₂, une bande d'absorption avec un maximum à 507 nm est obtenue (515 nm pour l'épicoconone). La fluorescence de la forme native et de la forme énaminique ont été alors évaluées pour chaque maximum d'excitation (*Figure 27*).

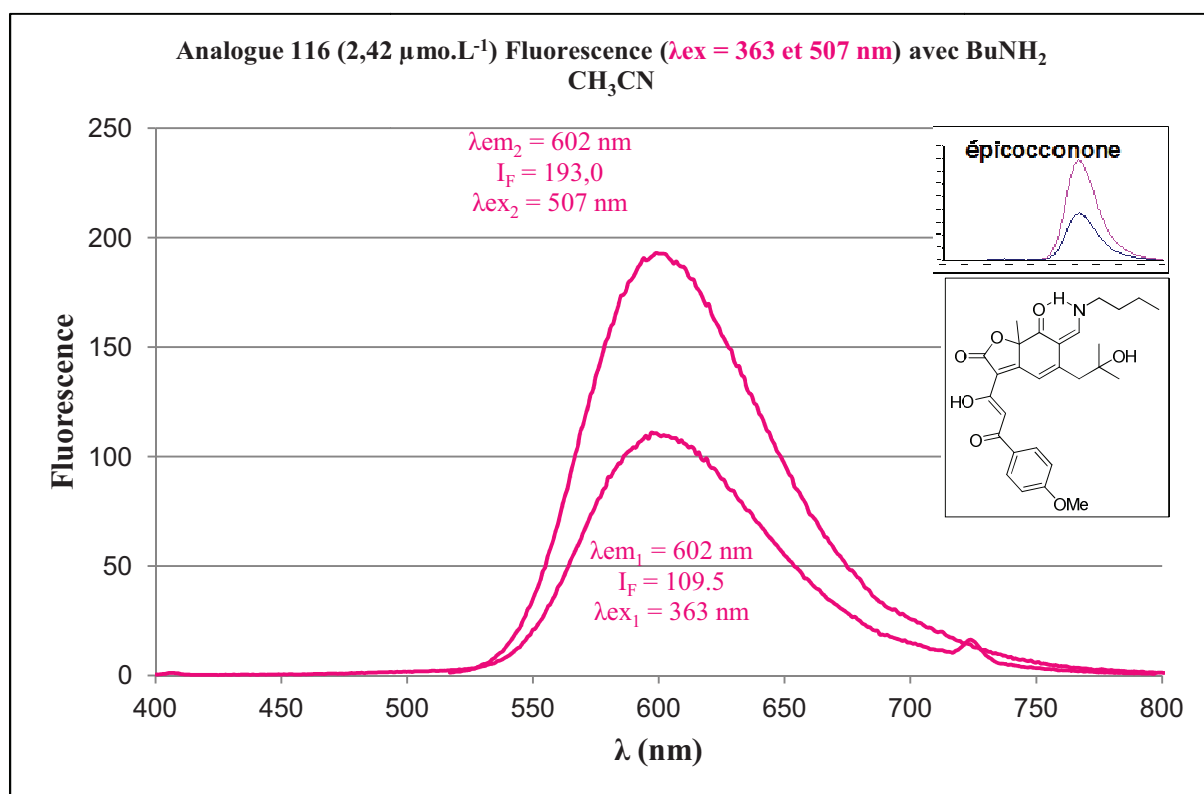
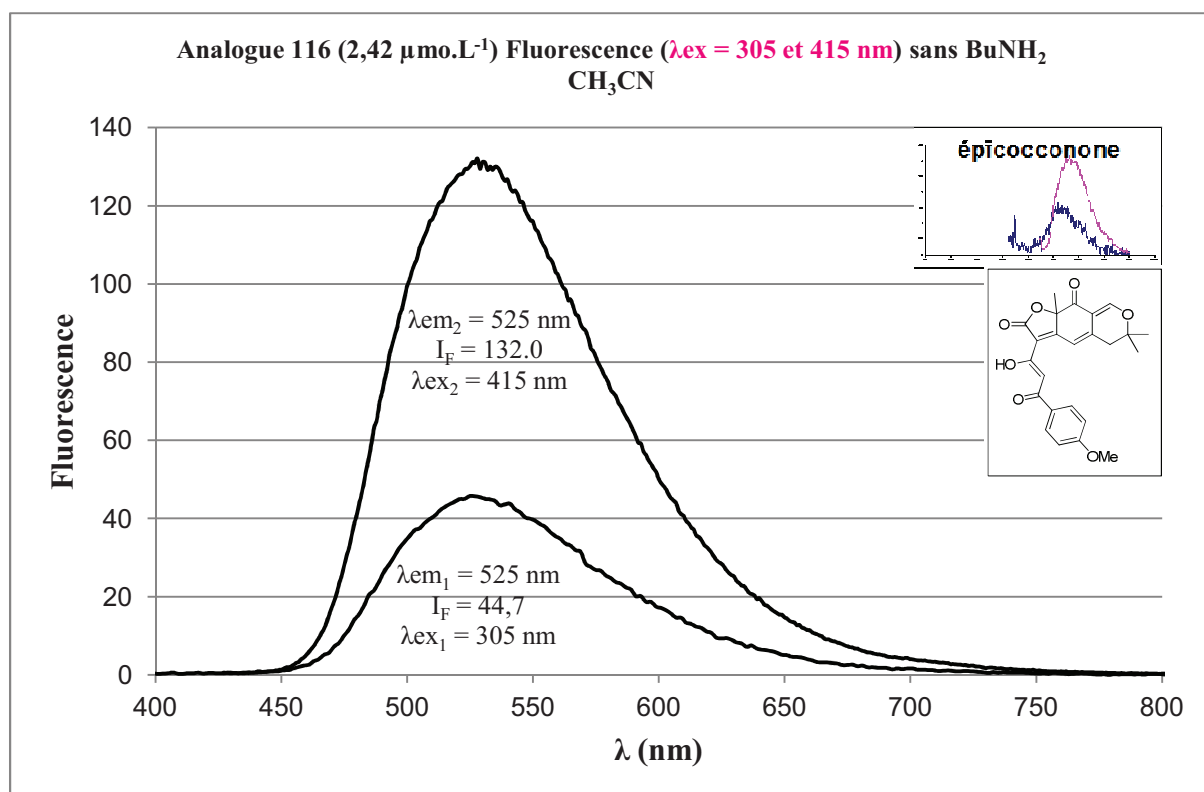


Figure 27 : Profil de fluorescence de l'analogue 116 avec ou sans butylamine dans l'acétonitrile à $2,42 \mu\text{mol.L}^{-1}$

A des concentrations similaires aux analogues de 1^{ère} génération, une saturation du signal est observée. Ainsi, les mesures pour ces analogues de deuxième génération ont été réalisées à

2,42 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ (solution diluée dix fois). Une forte émission de fluorescence ($I_F = 45$ à 132, **courbes noires**) de l'analogue **116** sans butylamine est alors observée contrairement aux analogues de première génération et à l'épicoconone. Ainsi, ces composés cétoénoliques de deuxième génération ne peuvent plus être considérés comme pro-fluorophores contrairement à l'épicoconone (fluorescence native : $I_F < 5$ à 1 $\mu\text{mol.L}^{-1}$).

L'ajout de butylamine permettant la formation de l'énamine conduit dans le cas des composés cétoénoliques à une augmentation du phénomène de fluorescence par rapport à la molécule native ($I_F = 109,5$ ou 193, **courbes mauves**) après excitation à 363 ou 507 nm. Un effet bathochrome est également observé avec une émission de fluorescence de l'énamine à 602 nm. Ceci représente donc un Stokes' shift de 239 et 95 nm. Une grande différence de fluorescence est cette fois-ci observée en fonction de la longueur d'onde sélectionnée.

- RESUME : 1 - La β -cétoénol joue un rôle très important dans la fluorescence de ce type de structure. Ces analogues de deuxième génération, aussi bien natif que sous forme énaminique étant fortement fluorescents, sont différents de la molécule naturelle qui est pro-fluorescente.
- 2 - Un effet bathochrome est observé aussi bien sur le spectre d'absorbance que sur le spectre de fluorescence après ajout d'amine.
- 3 - Un Stokes' shift de 95 et 239 nm, proche de celui de l'épicoconone, est obtenu.

Comme précédemment et afin de comparer qualitativement de façon très rapide l'intensité de fluorescence en fonction des variations structurales réalisées sur ces analogues de deuxième génération, une simple lecture de l'intensité de fluorescence dans l'acétonitrile est réalisée (à des concentrations identiques de 50 $\mu\text{mol.L}^{-1}$). Ces résultats sont reportés dans le **Tableau 19** et sont comparés aux valeurs obtenues pour l'épicoconone.

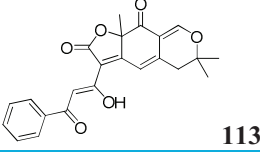
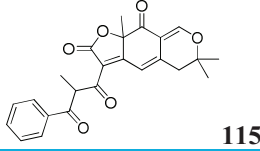
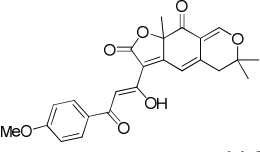
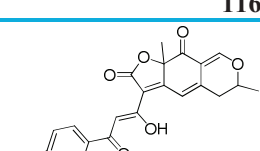
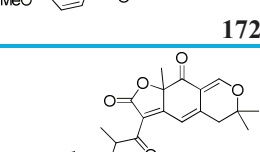
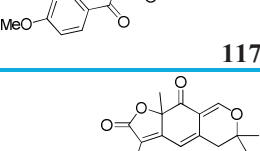
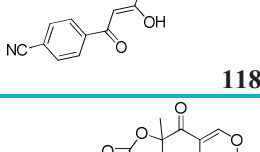
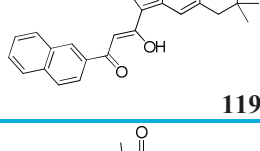
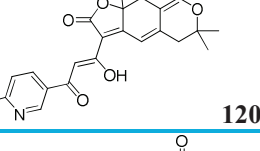
Entrée	Analogue	Molécule native			Enamine			
		λ_{UV} (nm)	λ_{fluo} (nm)	Intensité	λ_{UV} (nm)	λ_{fluo} (nm)	Δ Stocke	Intensité
1	 113	308/414	532	5868	365/510	603	93	3995
2	 115	322/384	506	2628	351/489	591	102	199
3	 116	305/415	525	2727	363/507	602	95	3988
4	 172	304/414	530	3091	366/497	596	99	3020
5	 117	274/384	506	2258	350/488	594	106	265
6	 118	428	536	254	362/530	613	83	186
7	 119	313/419	533	5723	364/520	609	89	4320
8	 120	324/414	535	4437	363/525	612	87	2769
9	 121	311/414	532	2641	365/509	602	93	2532
10	Epicocconone	316/439	561	161	388/515	607	92	3965

Tableau 19 : fluorescence des analogues de deuxième génération seuls et en présence de butylamine à 50 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ dans l'acétonitrile

La comparaison directe de la fluorescence de l'épicocconone (*entrée 10*) avec les analogues de deuxième génération montre l'influence du groupement aromatique sur la longueur d'onde d'émission et sur l'intensité de fluorescence.

En effet, la présence d'un groupement donneur sur le cycle aromatique (*entrées 3, 4 et 9*) a pour effet de diminuer la longueur d'émission par rapport à l'épicocconone. La valeur obtenue pour les analogues **116**, **172** et **121** est inférieure à 610 nm. Par contre, pour les analogues **118** et **120**, possédant un groupement attracteur sur le cycle aromatique, la longueur d'émission est supérieure à 610 nm (*entrées 6 et 8*).

En ce qui concerne l'intensité de fluorescence, la nature du cycle aromatique semble peu influencer la fluorescence (*entrées 1, 3, 4, 8 et 9*). Ce n'est que dans le cas de l'analogue **118**, possédant un groupement nitrile très attracteur sur le cycle aromatique, qu'une chute de fluorescence a été observée (*entrée 6*).

Enfin, dans le cas de l'analogue **119** (*entrée 7*), possédant un groupement naphthyle sur la chaîne latérale, une intensité de fluorescence supérieure à l'épicocconone ($I_F = 4320$ à $50 \mu\text{mol.L}^{-1}$) est observée.

C'est la substitution des analogues entre les deux fonctions cétones qui a plus influencé la fluorescence de l'énamine. En effet, les énamines provenant des composés **115** et **117** montrent des propriétés proches des analogues de première génération. Ceci est à rapprocher d'une forme dicétonique observée en RMN du ^1H dans le CDCl_3 des analogues **115** et **117** qui empêcherait la participation de la forme cétoénolique indispensable pour une importante fluorescence de ces composés.

Enfin, la comparaison entre les composés **116** et **172** (*entrées 3 et 4*) permet d'identifier l'influence de la présence d'un groupement méthyle supplémentaire au pied de l'oxygène dihydropyranique pour les analogues de seconde génération. La présence de ce deuxième méthyle sur les analogues de deuxième génération induit une augmentation de fluorescence de la forme énaminique (passage de 3020 à 3988 d'intensité maximale de fluorescence). Ceci n'ayant pas été observé pour les analogues de première génération, la présence de ce second groupement méthyle induirait donc une conformation plus bloquée de l'énamine provenant de l'analogue **116**. Ceci empêcherait en partie sa libre rotation source de désexcitation non-radiative et diminuerait aussi la recyclisation (*Schéma 142*).

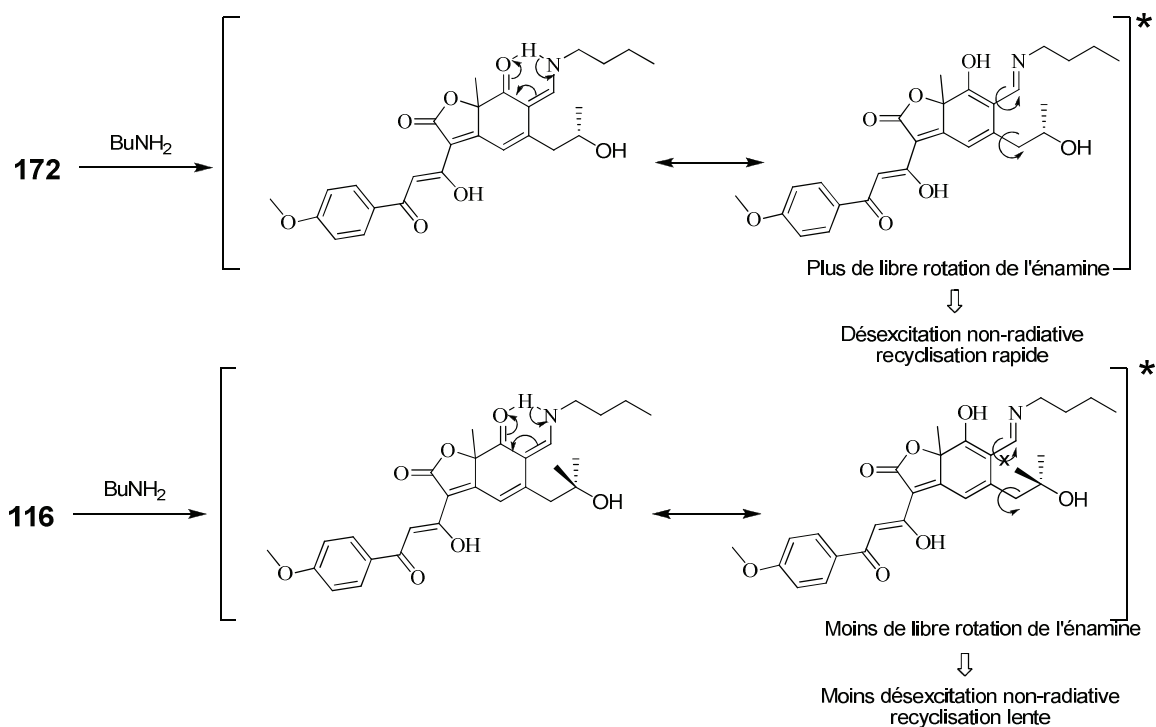


Schéma 142 : Désexcitation non-radiative par libre rotation sur l'énamine 262 (conformation moins bloquée).

4. 2. 2. Mesures de fluorescence dans l'eau

Comme l'a montré le Pr. Karuso pour l'épicoconone, la fluorescence de l'énamine formée ainsi que la réversibilité de la liaison dépend du pH. Des mesures en fonction du pH ont montrées une stabilité maximale ainsi qu'une fluorescence importante de l'énamine à pH = 2,5 (forme énamine protonée à pH = 2,5). De plus, l'utilisation de SDS permet, *via* la formation de micelles, d'augmenter la fluorescence. C'est pourquoi, l'évaluation des propriétés spectrales de nos analogues en milieu aqueux a été réalisée à pH = 2,5 en présence de SDS et de BSA. Afin de permettre l'addition de la protéine sur nos analogues, une solution tampon à pH = 10,5 contenant la BSA et du SDS est ajoutée à nos analogues. Puis cette solution est acidifiée à pH = 2,5.

4. 2. 2. 1. Analogues de première génération

Les analogues de première génération ont donc été placés dans une solution à pH = 2,5 (54 $\mu\text{mol.L}^{-1}$), en présence de SDS (0,1 %), avec ou sans BSA (100 $\mu\text{g.mL}^{-1}$). Seuls les spectres d'absorption de l'analogue **101** sont représentés (*Figure 28*) car l'ensemble des analogues présentent des courbes très similaires (maximum d'absorption et allure très proche).

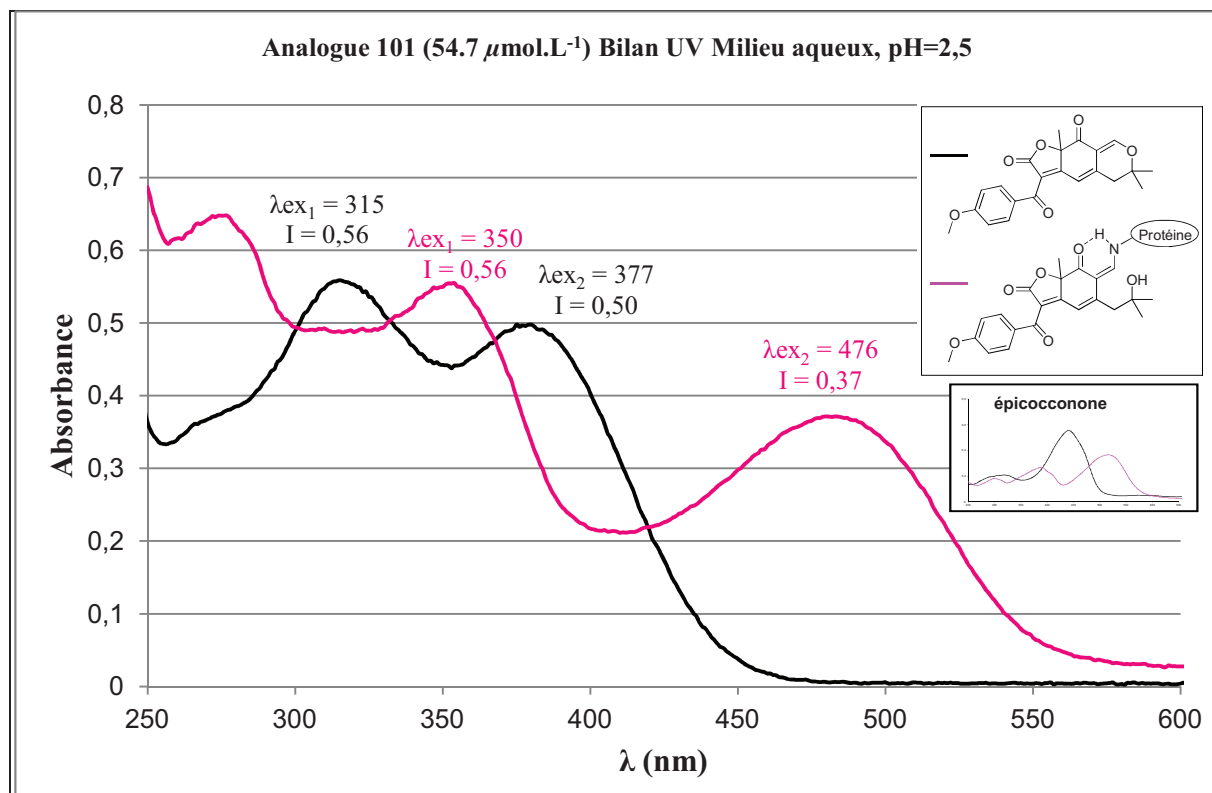


Figure 28 : Profil UV de l'analogue 101 avec et sans BSA en milieu aqueux, pH=2,5

Deux spectres d'absorbance sont obtenus pour l'analogue **101** en fonction de la présence (*Figure 28*, **courbe mauve**) ou de l'absence de protéines (*Figure 28*, **courbe noire**). Ceux-ci correspondent respectivement aux spectres de l'énamine (formation quantitative et instantanée) ou de la molécule native. Un effet bathochrome est également observé en présence de protéines et deux maximums sont observés pour chaque courbe :

Absorption sans BSA (**molécule native**) : λ_{ex1} : 315 nm et λ_{ex2} : 377 nm.

Absorption avec BSA (**énamine**) : λ_{ex1} : 350 nm et λ_{ex2} : 476 nm.

La fluorescence de la forme native et de la forme énaminique ont alors été évaluées pour chaque maximum d'excitation (*Figure 29*).

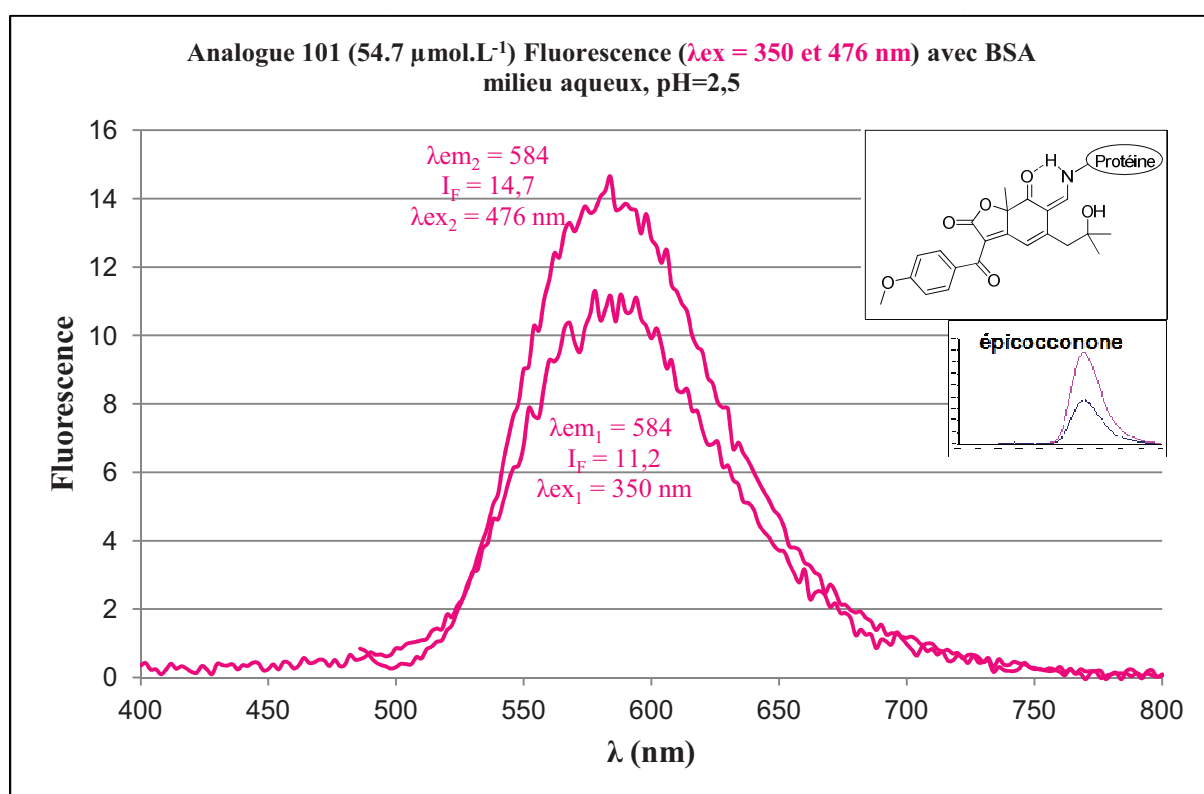
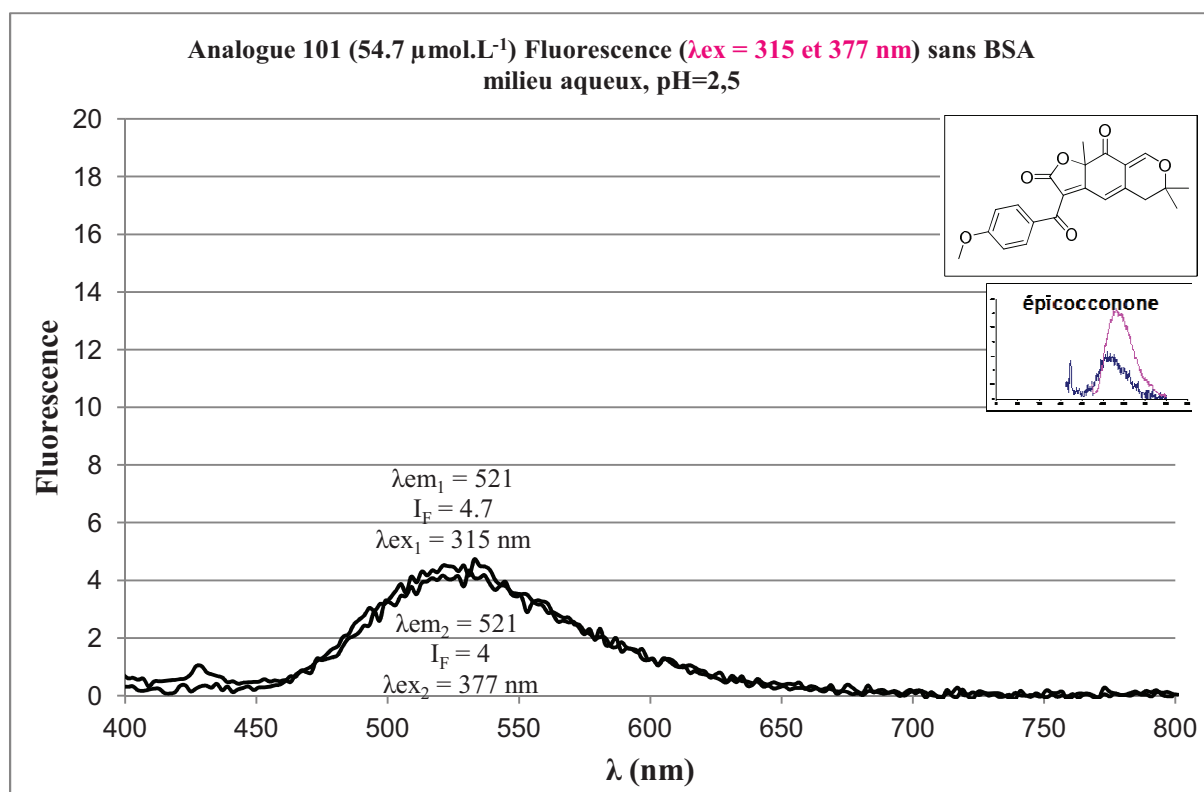


Figure 29 : Profil de fluorescence de l'analogue 101 avec ou sans BSA en milieu aqueux, pH=2,5

Tout d'abord, une faible émission de fluorescence ($I_{\text{F}} = 4$, **courbes noires**) de l'analogue **101** natif est observée avec une intensité maximale à 521 nm après excitation à 315 ou à 377 nm.

L'ajout de BSA conduit à une augmentation de la fluorescence ($I_F = 11$ ou 15 , **courbes mauves**) après excitation à 350 ou 476 nm. Cette fluorescence reste toutefois très faible comparée aux valeurs obtenues dans l'acétonitrile. Un effet bathochrome est aussi observé avec une émission de fluorescence de l'énamine à 584 nm. Ceci représente donc un Stokes' shift de 234 et 108 nm respectivement.

- RESUME :
- 1 - Le marquage par une protéine a donc été validé en solution aqueuse par la création quantitative d'une liaison covalente entre la BSA et l'analogue de première génération.
 - 2 - La molécule native est très peu fluorescente alors que l'adduit énaminique est plus fluorescent (la fluorescence émise reste toutefois faible).
 - 3 - Un effet bathochrome est observé aussi bien sur le spectre d'absorbance que sur le spectre de fluorescence (environ 60 nm).
 - 4 - Un Stokes' shift de 108 et 234 nm, supérieur celui de l'épicocconone (92 et 219 nm), est obtenu.

Comme évoqué précédemment, les composés de première génération ont des spectres d'absorption très proches. De plus, ils ont la particularité d'émettre dans les mêmes gammes de longueurs d'ondes et ont un profil de fluorescence (forme de la courbe) identique. Afin de comparer qualitativement et de façon rapide l'intensité de fluorescence en fonction des variations structurales réalisées sur ces analogues de première génération, une simple lecture de l'intensité de fluorescence en milieu aqueux est réalisée (à une concentration identique de $50 \mu\text{mol.L}^{-1}$). Ces résultats sont reportés dans le **Tableau 20** et comparés aux valeurs obtenues pour l'épicocconone.

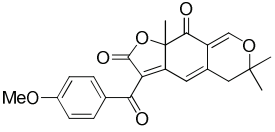
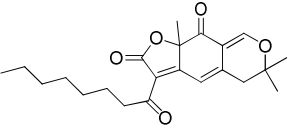
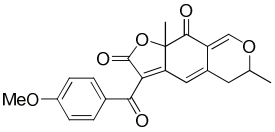
Entrée	Analogue	Molécule native			Enamine			
		λ_{UV} (nm)	λ_{fluo} (nm)	Intensité	λ_{UV} (nm)	λ_{fluo} (nm)	Δ Stocke	Intensité
1	 101	315/377	521	5	350/476	584	108	13
2	 103	299/380	512	2	356/476	578	102	10
3	 16	315/378	521	3	351/468	584	116	14
4	Epicocconone	446	537	100	396/511	604	93	1336

Tableau 20 : fluorescence des analogues de première génération seuls et en présence de BSA à $50 \mu\text{mol.L}^{-1}$ en milieux aqueux, $\text{pH} = 2,5$

Comme nous avons pu le voir précédemment, une extinction de fluorescence est observée en milieu aqueux. Bien que l'utilisation de SDS permette, *via* la formation de micelles, d'augmenter la fluorescence de nos analogues, les intensités de fluorescence obtenues, pour ces analogues de première génération, restent très faibles par rapport à l'épicocconone.

4. 2. 2. 2. Analogues de deuxième génération

De façon similaire aux analogues de première génération, l'évaluation des propriétés spectrales des analogues de deuxième génération a été réalisée dans une solution tampon à $\text{pH}=2,5$ en présence de BSA et SDS. Un premier essai a été effectué avec le composé cétoénolique **116** (*Figure 30*). Ainsi, cet analogue a été placé dans une solution tampon $\text{pH}=2,5$ ($24,2 \mu\text{mol.L}^{-1}$), en présence de SDS (0,1 %), avec ou sans BSA ($100 \mu\text{g.mL}^{-1}$).

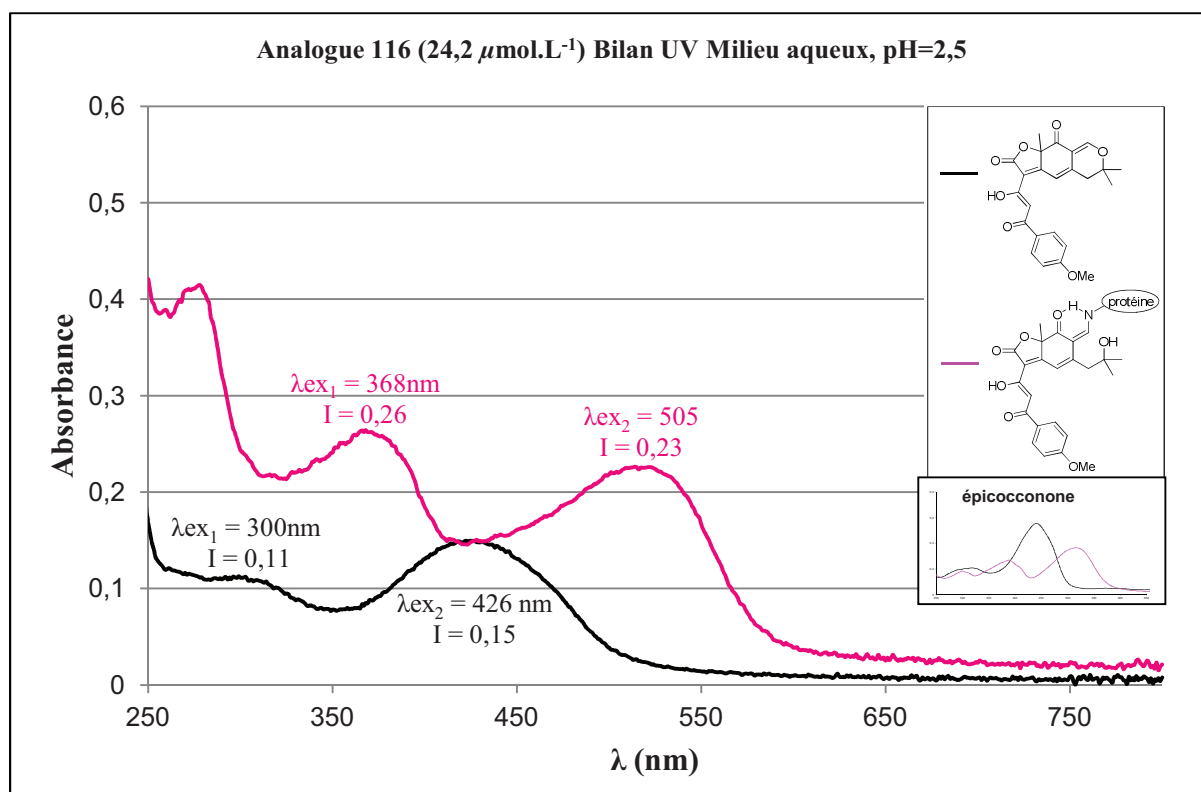


Figure 30 : Profil UV de l'analogue 116 avec et sans BSA en milieu aqueux, pH=2,5

Deux spectres d'absorbance sont obtenus pour l'analogue **116** en fonction de la présence (*Figure 30*, **courbe mauve**) ou de l'absence (*Figure 30*, **courbe noire**) de BSA. Celles-ci correspondent respectivement aux spectres de l'énamine (formation quantitative) ou de la molécule native. Comme précédemment, les courbes obtenues pour l'analogue **116** sont représentatives des autres analogues adoptant une forme cétoénolique. Un effet bathochrome est également observé en présence de BSA et deux maxima sont obtenus pour chaque courbe :

Sans BSA (**molécule native**) : λ_{ex_1} : 300 nm et λ_{ex_2} : 426 nm.

Avec BSA (**énamine**) : λ_{ex_1} : 368 nm et λ_{ex_2} : 505 nm.

Un spectre d'absorption plus en accord avec celui de l'épicocconone est obtenu (voir l'allure sur *Figure 30*). En effet, dans le cas de composé cétoénolique une bande majoritaire est observée à 426 nm pour la molécule native (446 nm pour l'épicocconone) tandis qu'en présence de BSA, une bande d'absorption avec un maximum à 505 nm est obtenue (511 nm pour l'épicocconone). La fluorescence de la forme native et de la forme énaminique ont été alors évaluées pour chaque maximum d'excitation (*Figure 31*).

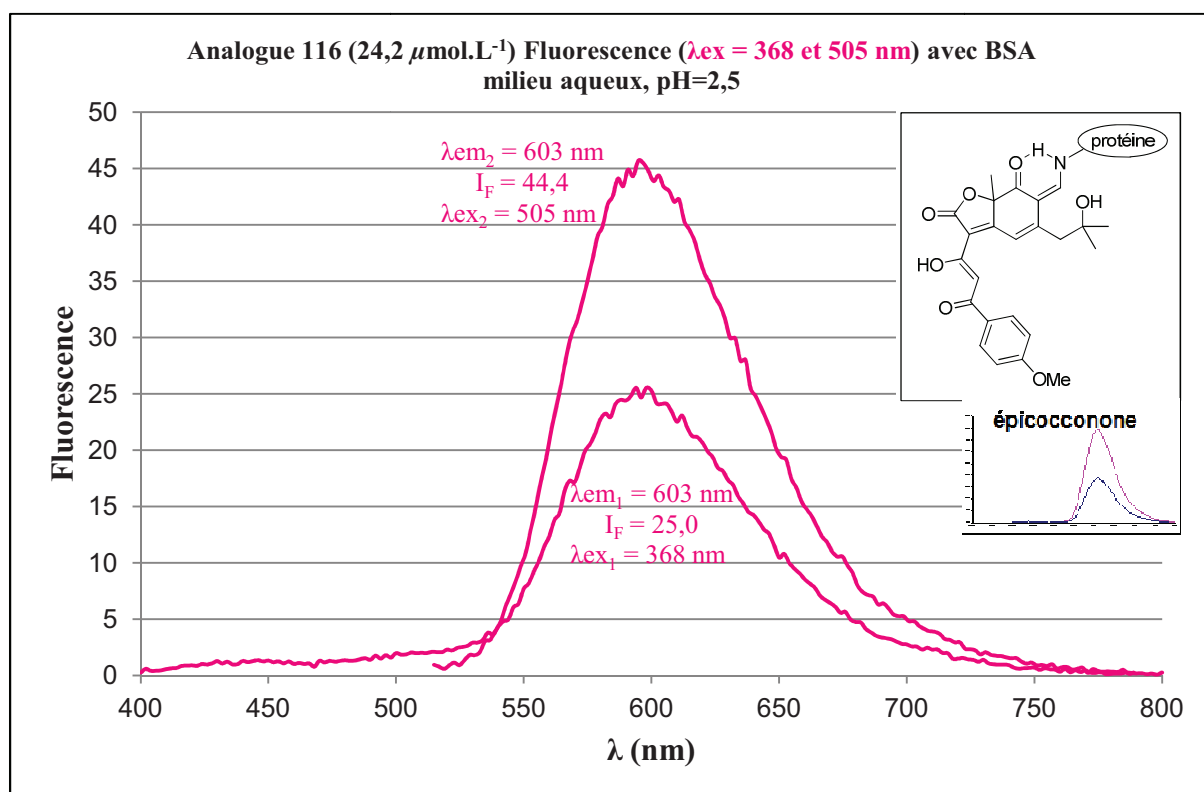
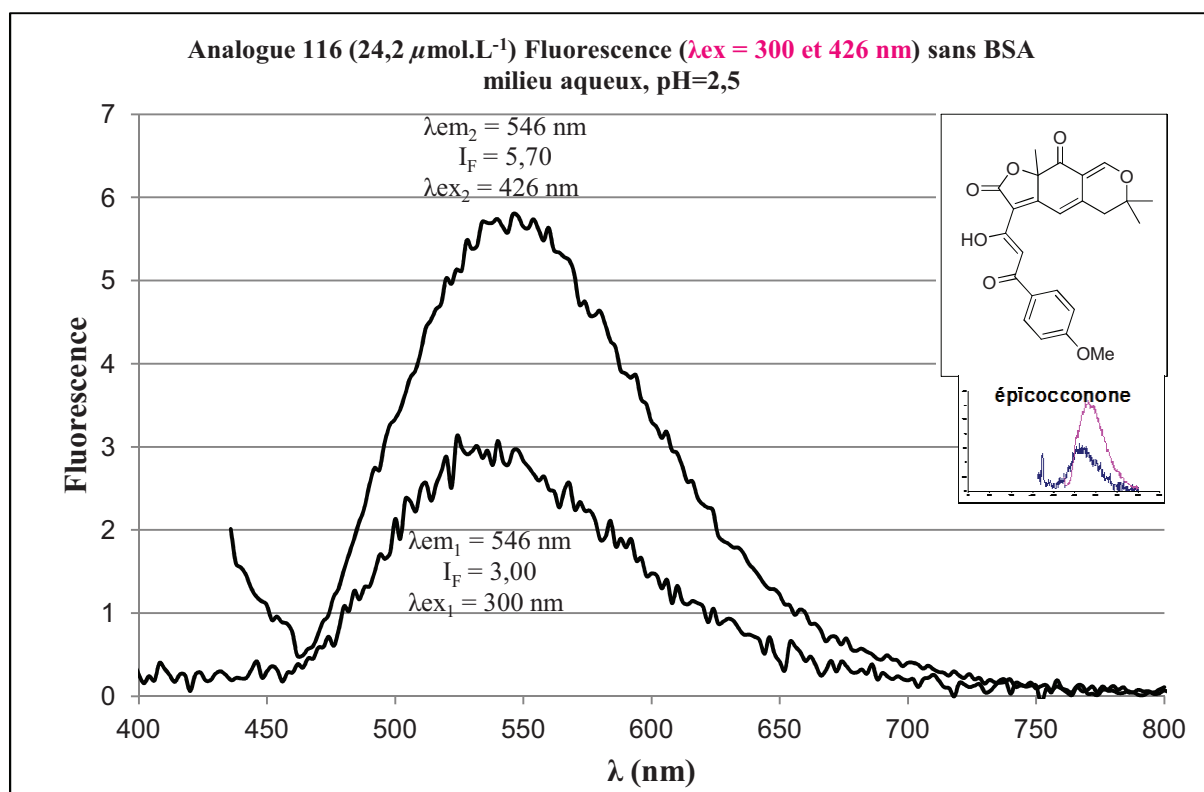


Figure 31 : Profil de fluorescence de l'analogue 116 avec ou sans BSA en milieu aqueux, pH=2,5

Contrairement aux résultats obtenus dans l'acétonitrile, aucune saturation du signal n'est observée aux concentrations similaires aux analogues de 1^{ère} génération. De plus, en milieu aqueux, la fluorescence de l'analogue sans BSA reste faible ($I_{\text{F}} = 3$ à $5,7$, courbes noires).

L'ajout de BSA permettant la formation de l'énamine conduit dans le cas des composés cétoénoliques à une augmentation de la fluorescence par rapport à la molécule native ($I_F = 25$ ou 45, **courbes mauves**) après excitation à 368 ou 505 nm. Un effet bathochrome est aussi observé avec une émission de fluorescence de l'énamine à 603 nm. Ceci représente donc un déplacement de Stokes de 235 et 98 nm.

Le marquage par une protéine a également été validé en solution aqueuse par la création quantitative d'une liaison covalente entre la BSA et l'analogue de deuxième génération **116**.

Comme précédemment et afin de comparer qualitativement de façon très rapide l'intensité de fluorescence en fonction des variations structurales réalisées sur ces analogues de deuxième génération, une simple lecture de l'intensité de fluorescence en milieu aqueux à pH = 2,5 est réalisée (à des concentrations identiques de $50 \mu\text{mol.L}^{-1}$). Ces résultats sont reportés dans le **Tableau 21** et sont comparés aux valeurs obtenues pour l'épicocconone.

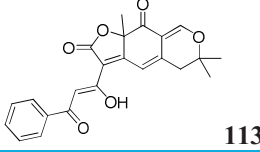
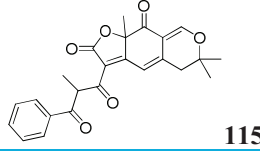
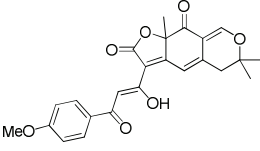
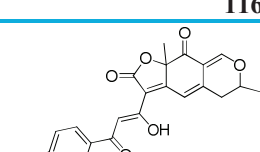
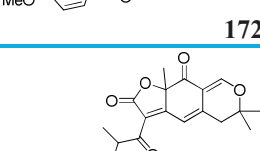
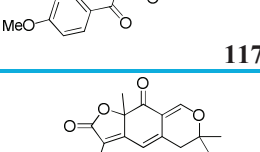
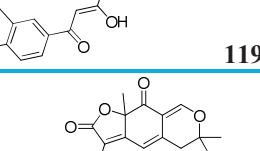
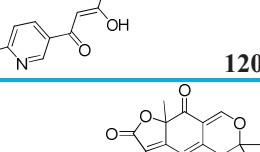
Entrée	Analogue	Molécule native			Enamine			
		λ_{UV} (nm)	λ_{fluo} (nm)	Intensité	λ_{UV} (nm)	λ_{fluo} (nm)	Δ Stocke	Intensité
1	 113	313/429	537	16	367/518	604	86	112
2	 115	322/395	529	65	348/487	581	94	7
3	 116	300/426	546	12	368/505	603	98	92
4	 172	303/430	544	10	370/498	596	98	105
5	 117	287/395	529	81	351/486	580	94	8
6	 119	310/426	566	105	370/522	606	84	1172
7	 120	324/431	548	6742	365/531	613	82	2066
8	 121	308/419	539	434	369/509	601	92	985
9	Epicoconone	446	537	100	396/511	604	93	1336

Tableau 21 : fluorescence des analogues de deuxième génération seuls et en présence de BSA à 50 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ en milieu aqueux, pH = 2,5

En comparant les intensités de fluorescence obtenues en milieu aqueux pour chaque analogue de deuxième génération, une grande différence est observée.

D'après ce tableau, les analogues **119**, **120** et **121** (*entrées 6, 7 et 8*) possèdent une intensité de fluorescence proche ou supérieure à l'épicoconone.

Bien que la forme énamine de l'analogue **120** (*entrée 7*) soit très fluorescente ($I_F = 2066$, à $50 \mu\text{mol.L}^{-1}$), la forme native étant trois fois plus fluorescente ($I_F = 6742$, à $50 \mu\text{mol.L}^{-1}$), un bruit de fond important empêcherait une détection correcte des protéines sur gels d'électrophorèse.

Comme observée dans l'acétonitrile, la forme énamine des analogues **115** et **117** (*entrées 2 et 5*), substitués par un méthyle entre les fonctions cétones, n'est pas fluorescente ($I_F = 8$, à $50 \mu\text{mol.L}^{-1}$).

Enfin, les analogues **113**, **116** et **172** (*entrées 1, 3 et 4*) possèdent une intensité de fluorescence très faible après fixation à la protéine par rapport à l'épicocconone. Pour l'instant, nous n'avons pas d'explication permettant d'expliquer cette importante différence d'intensité de fluorescence obtenue.

4. 2. 2. 3. Mesures de rendements quantiques

Les mesures de rendements quantiques ont ensuite été réalisées pour les analogues de première et deuxième génération et ont été comparées à l'épicocconone.

Les mesures des spectres d'absorbance ont été réalisées entre 250 et 800 nm à 25°C . Les analogues ont été mis en solution dans une solution tampon bicine (1mM, pH = 8,22), avec ou sans BSA (100 $\mu\text{g/mL}$). L'ajout d'une solution d'acide acétique à 10% permet d'obtenir une solution finale à 1% d'acide acétique dans l'eau (pH = 2,5).

Les spectres d'émission ont été mesurés après excitation à la longueur correspondante : 362 nm pour les analogues de première génération, 450 nm pour les analogues de deuxième génération et 488 nm pour les analogues de première et deuxième génération en présence de BSA.

Les rendements quantiques relatifs ont été mesurés à 25°C en utilisant la rhodamine 6G ($\Phi_F = 0,76$ dans l'eau) comme standard. L'équation suivante a été utilisée pour calculer le rendement quantique relatif :

$$\Phi_F(x) = (A_s/A_x)(F_x/F_s)(n_x/n_s)^2\Phi_F(s)$$

A correspond à l'intensité d'absorbance (dans la gamme 0,01-0,1 U.A.), F correspond à l'aire du pic d'émission, n correspond à l'indice de réfraction du solvant (à 25°C) utilisé pour les mesures et les indices s et x correspondent respectivement au standard et à l'échantillon.

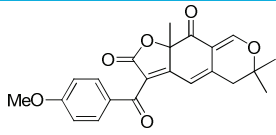
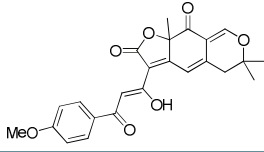
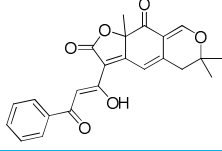
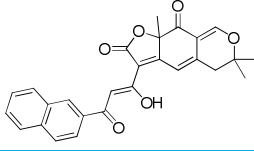
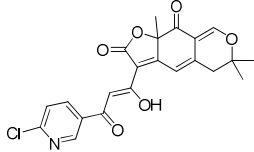
Entrée	Analogue	Rendements quantiques relatifs	
		Molécule native	Enamine
1	 101	0,4%	1,1%
2	 116	1,3%	8,8%
3	 113	7,5%	8,3%
4	 119	0,8%	10,8%
5	 120	12,4%	4,2%
6	Epicocconone	0,7%	8,3%

Tableau 22 : tableau récapitulatif des rendements quantiques dans l'eau

Ces mesures de rendements quantiques viennent confirmer les résultats de fluorescence en solution obtenus précédemment. Tout d'abord les analogues de première génération sont très peu fluorescent (*entrée 1*). Ensuite les rendements quantiques des analogues de deuxième génération sont du même ordre de grandeur que celui de l'épicocconone. Enfin, l'analogue **120** (*entrée 5*) est plus fluorescent nativement.

4. 2. 3. Mécanismes de fluorescence

Concernant le mécanisme de fluorescence de l'épicocconone décrit par le Pr. Karuso (transfert de charge intramoléculaire ou ICT), l'analogie structurale ainsi que les caractéristiques physicochimiques des analogues de deuxième génération (λ_{ex} , λ_{em} et intensité de fluorescence) mettent en évidence la participation importante de la fonction β -cétéonol dans le phénomène d'ICT.

Les analogues de première génération ne comportant pas ce motif β -cétéonol présentent des caractéristiques physicochimiques plus éloignées du produit naturel (λ_{ex} , λ_{em}) et une intensité de fluorescence beaucoup plus faible.

Le mécanisme de type ICT mettant en jeu un système push-pull entre un groupement donneur et un groupement accepteur, des équilibres cétone-énols et imine-énamines peuvent permettre de délocaliser les électrons entre les différentes formes de ces fonctions et créer ainsi les conditions de transfert de charge. Un mécanisme reprenant les informations tirées des relations structures-fluorescence (importance du cétoénol) peut donc être proposé mais les formes présentes peuvent varier d'un solvant à l'autre et en fonction du pH.

Ainsi, dans un solvant organique tel que l'acétonitrile où nous avons mesuré les intensités relatives de fluorescence (*Schéma 143*), nous pouvons envisager qu'un transfert de proton entre la fonction cétone et l'énamine se produise dans un premier temps, conduisant à un énol et une imine. Ce transfert de proton pourrait avoir lieu spontanément ou être réalisé suite à l'excitation. Dans ce dernier cas, il s'agirait d'un **Transfert de Proton Intramoléculaire à l'Etat Excité (ESIPT)**, mécanisme fréquemment rencontré en fluorescence. Suite à ce transfert, l'énol généré en position nord serait le groupe donneur et la fonction cétone en position sud serait le groupe accepteur, permettant le début du push-pull et conduisant à une nouvelle espèce présentant donc deux groupements donneurs en position sud (énols ou énolates) et deux groupements accepteurs en position nord (cétone et imine, voir iminium). A ce moment, le moment dipolaire de la molécule serait maximum et le transfert de charge résultant serait important, d'où une forte fluorescence.

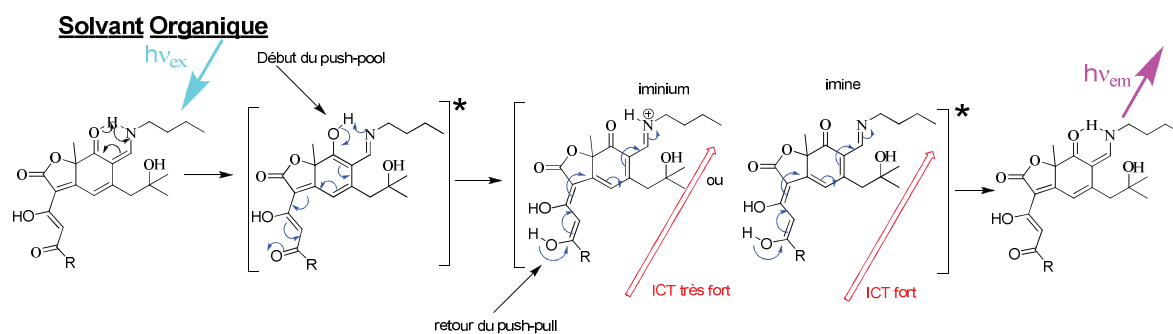


Schéma 143 : Push-pull constant entre les deux équilibres cétoénolique et cétoénaminique dans le CH_3CN

Dans l'eau neutre, il a été reporté par le Pr. Karuso que l'adduit énaminique de l'épicocconone n'émettait que faiblement. Cependant, une forte augmentation de la fluorescence est observée lorsque cet adduit est placé en pH acide (pH = 2,5). Les mêmes observations ont été faites dans le cas de nos analogues de deuxième génération.

Ainsi, à la lumière de ce premier mécanisme, une explication de ce phénomène pourrait être proposée (*Schéma 144*). En effet, les possibilités d'échange de proton avec le solvant en

milieu tamponné (neutre ou acide) permettent de mieux connaître la nature de l'espèce intermédiaire présentant le moment dipolaire le plus fort (responsable de l'ICT).

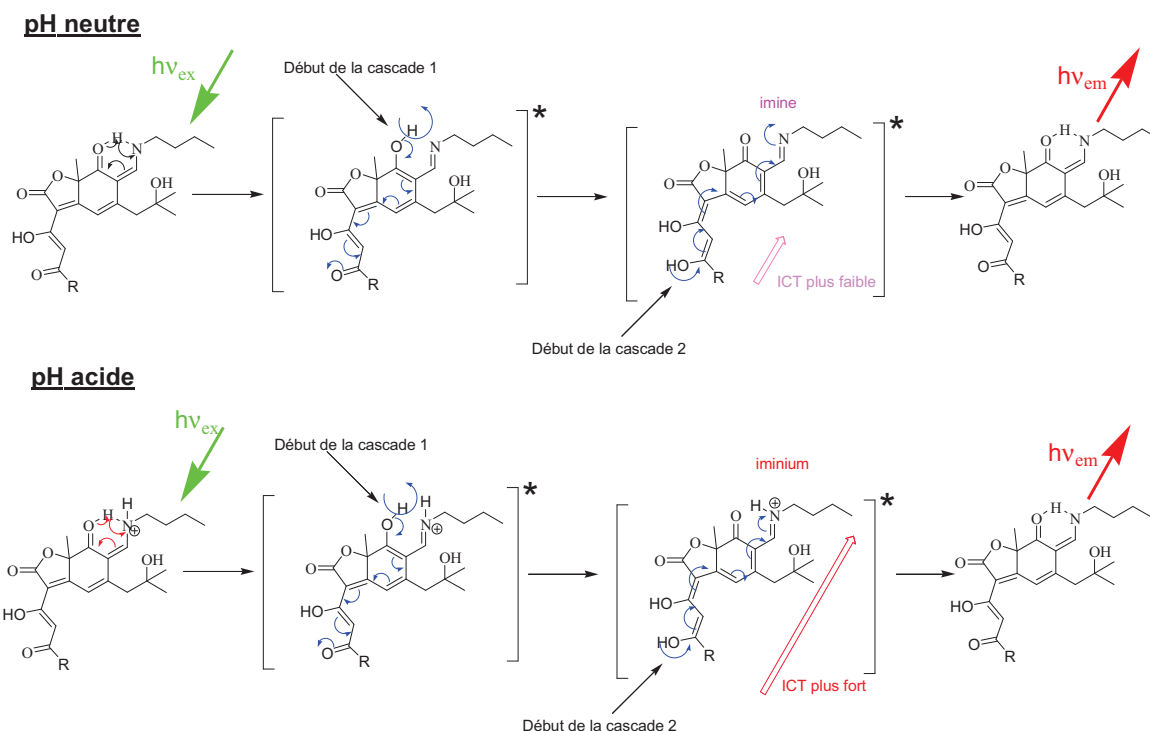


Schéma 144 : Push-pull constant entre les deux équilibres cétoénolique et cétoénaminique dans l'eau.

Ainsi, en milieu neutre, l'intermédiaire présentant le moment dipolaire le plus fort possède deux groupements accepteurs en position nord (cétone et imine) et deux groupements donneurs (deux énols) en position sud. A ce moment, le transfert de charge se produisant ne serait pas suffisant pour observer une bonne fluorescence dans l'eau (Le phénomène de fluorescence généré par un mécanisme de type ICT est connu pour être fortement atténué lorsque la polarité du solvant augmente).

Cependant, en milieu acide, l'imine en position nord est protonée et conduirait donc à une augmentation très importante du moment dipolaire de l'intermédiaire. Ceci se traduirait par une augmentation du transfert de charge entre les groupements donneurs en position sud (deux énols) et les groupements accepteurs en position nord (cétone et iminium). Ceci permettrait alors une émission de fluorescence plus importante dans l'eau.

Enfin, nous observons également une augmentation de la fluorescence après l'ajout d'un détergent tel que le SDS, comme reporté par le Pr. Karuso. Ceci va dans le même sens que notre proposition mécanistique car, en créant artificiellement un milieu apolaire par la formation micelle, le SDS contribue à augmenter le moment dipolaire et donc l'ICT.

En conclusion, un équilibre cétoénolique (sud) et un équilibre cétoénaminique seraient engagés dans un push-pull conduisant à l'apparition d'une espèce intermédiaire possédant un fort moment dipolaire. Ce fort moment dipolaire serait alors responsable de la meilleure fluorescence de ces composés de deuxième génération. De plus, le déclenchement de ce push pull par l'équilibre cétoénaminique pourrait être de type ESIPT si celui-ci intervient à l'état excité. Une collaboration avec le Pr. Datta (*Indian Institute of Technology* de Bombay) permettra, sous peu, d'avoir de plus amples informations sur ce mécanisme de fluorescence.

Les mesures de fluorescence réalisées, que se soit dans l'acétonitrile ou en milieu aqueux, ont montrées que la présence d'un groupement β -cétoénol sur la chaîne latérale était primordiale pour obtenir des intensités de fluorescence proche du produit naturel.

Après l'évaluation de leurs propriétés spectrales par mesures de fluorescence en solution, l'application de nos analogues pour la révélation de protéines sur gel d'électrophorèse de type SDS-PAGE a alors été réalisée.

4. 3. Détection de protéines sur gels d'électrophorèse

Afin d'évaluer nos analogues rapidement, une collaboration a été engagée avec l'équipe qui a isolé la molécule naturelle en 2003 et qui est à la base de la compagnie Fluorotechnics : le groupe du Pr. Karuso de l'Université de Macquarie (Australie).

La collaboration avec cette entité a finalement conduit à la réalisation des gels SDS PAGE en utilisant nos analogues de première et deuxième génération afin de les comparer à l'épicoconone.

4. 3. 1. Gels d'électrophorèse en une dimension

4. 3. 1. 1. Analogues de première et deuxième génération

a) Analogues de première génération

Les gels réalisés ont été révélés par 50 mL d'une solution basique (tampon borate pH = 10,2) d'analogue à $1 \mu\text{g.mL}^{-1}$. Ceux-ci ont été comparés à un gel témoin révélé par 50 mL d'une solution basique (tampon borate pH = 10,2) d'épicoconone à $0,89 \mu\text{g.mL}^{-1}$. Les protéines suivantes ont donc été insérées dans chaque puits du gel (1 μg par puits sauf pour l'entrée 1) :

Puits	Protéines ou mélange de protéines
1	GE Low molecular weight markers (125 ng)
2	Porcine IgG
3	Lysozyme
4	Transferrin
5	Ovalbumin
6	β -lactoglobulin
7	Carbonic anhydrase
8	Alkaline phosphatase
9	Soybean trypsin inhibitor
10	Creatinase
11	Bovine Plasma
12	RNase B

Tableau 23 : Protéines révélées sur les gels d'électrophorèse.

Tout d'abord, il faut souligner que les gels révélés par les analogues de première génération ont été irradié 488 nm tandis que pour l'épicoconone, l'excitation a été effectuée à 532 nm (longueur d'onde correspondant aux maximas d'excitation mesurés précédemment)

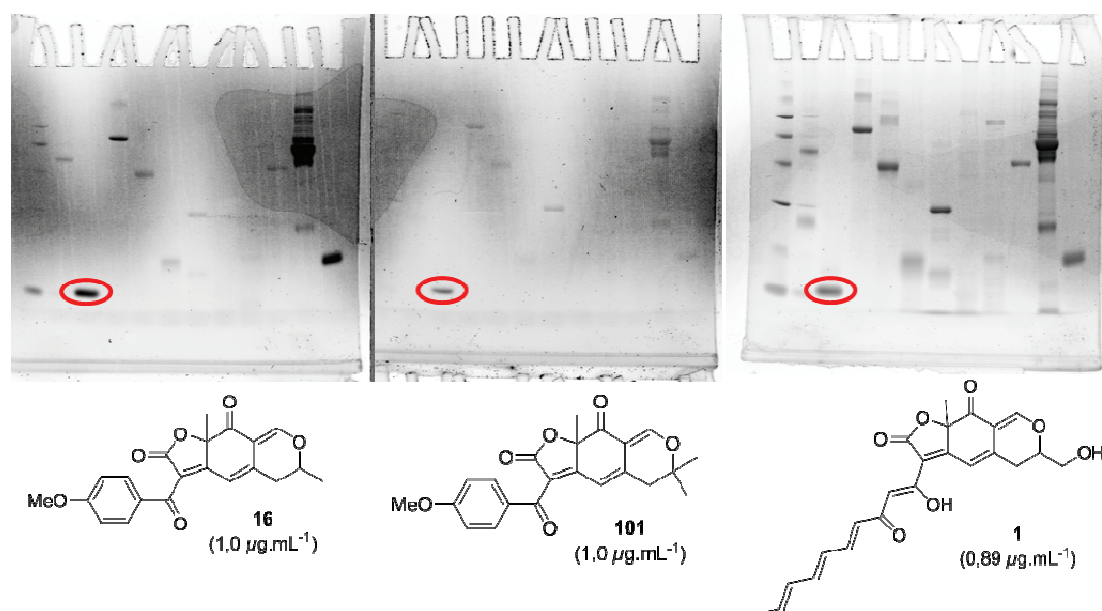


Figure 32 : Gel SDS-PAGE révélés par 1 µg.mL⁻¹ d'analogue de première génération

La comparaison des gels réalisés en utilisant les deux analogues *p*-méthoxyphényle **16** et **101**, en version mono-méthylée et diméthylée (**Figure 32**), de première génération ont montrés de grandes différences de marquage.

Trois informations importantes peuvent être déduites de ces gels :

- 1 - Les analogues de première génération pénètrent bien dans les gels et permettent une fixation correcte des protéines dans cette matrice.
- 2 - Bien qu'ayant des fluorescences comparables en solution, une différence entre les composés **16** et **101** est observée pour le marquage de certaines protéines sur gel d'électrophorèse. Ceci pourrait donc indiquer que l'attaque des protéines (fonctions amines encombrées) est ralentie sur les analogues diméthylés, bien que le temps de marquage soit d'une heure.
- 3 - Comme observé lors des tests de fluorescence, ces analogues sont beaucoup moins fluorescents que la molécule naturelle et conduisent à une moins bonne détection des protéines. Ainsi, de nombreux spots correspondant à d'autres protéines apparaissent lors de l'utilisation d'épicocconone.

Bien que moins fluorescent, une meilleure sensibilité est observée pour certaines protéines par marquage avec l'analogue **16** (**Puit 3** - lysozyme). Ceci laisse donc penser que soit l'analogue ne se fixe pas parfaitement à l'ensemble des protéines, soit la fluorescence émise est trop faible pour leurs détections. Afin de lever le doute sur la fixation non-spécifique de

l'ensemble des protéines par nos analogues de première génération, deux nouveaux gels (**Figure 33**) ont été réalisés en utilisant une concentration dix fois plus importante des analogues **16** et **101**.

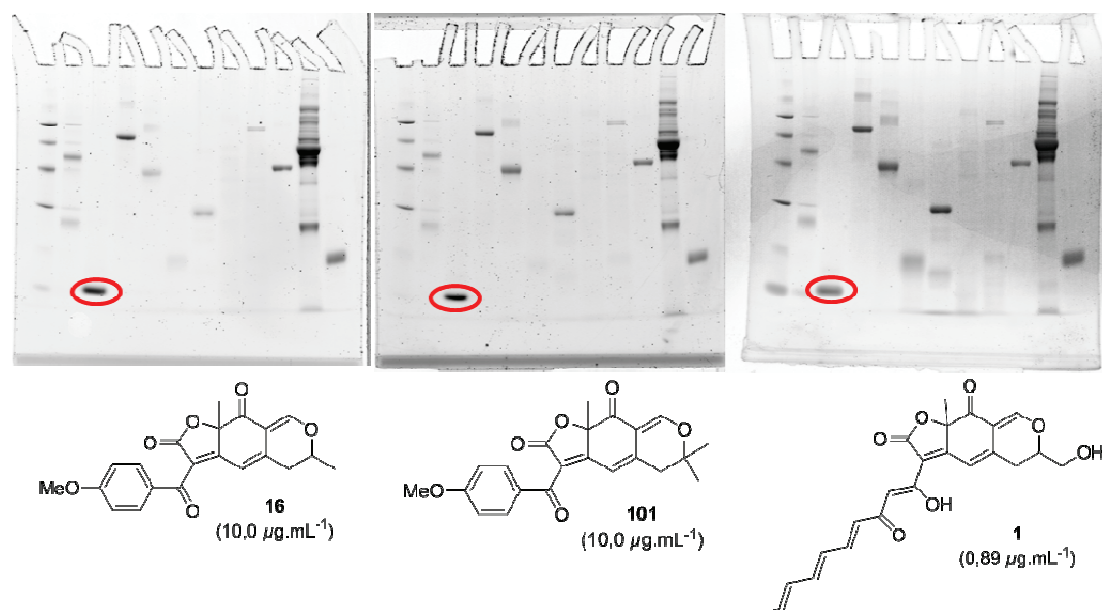


Figure 33 : Comparaison entre les gels révélés par les analogues **16** et **101** (10 fois plus concentré) et l'épicoconone.

Ces derniers gels révélés par les analogues **16** et **101** permettent de repérer de nouveaux spots. Ceci confirme donc que les analogues de première génération se lient de façon non-spécifique à l'ensemble des protéines. Cependant, à une concentration trop faible, certains spots ne sont pas révélés par l'émission de fluorescence trop faible des adduits énaminiques de première génération.

b) Analogues de deuxième génération

Comme pour les analogues de première génération, les analogues de deuxième génération ont été utilisés pour révéler les protéines sur gel d'électrophorèse. Ainsi, 50 mL d'une solution tampon borate (pH = 10,2) à $1 \mu\text{g.mL}^{-1}$ d'analogues de deuxième génération a permis de marquer les différents gels. Comme précédemment, un gel témoin révélé par une solution tampon borate (pH = 10,2) à $0,89 \mu\text{g.mL}^{-1}$ d'épicoconone est utilisé. Comme attendu suite aux évaluations de ces analogues de deuxième génération en solution, de bien meilleurs résultats sont obtenus lors de leurs utilisations comme marqueurs de protéines sur gels d'électrophorèse (**Figure 34**).

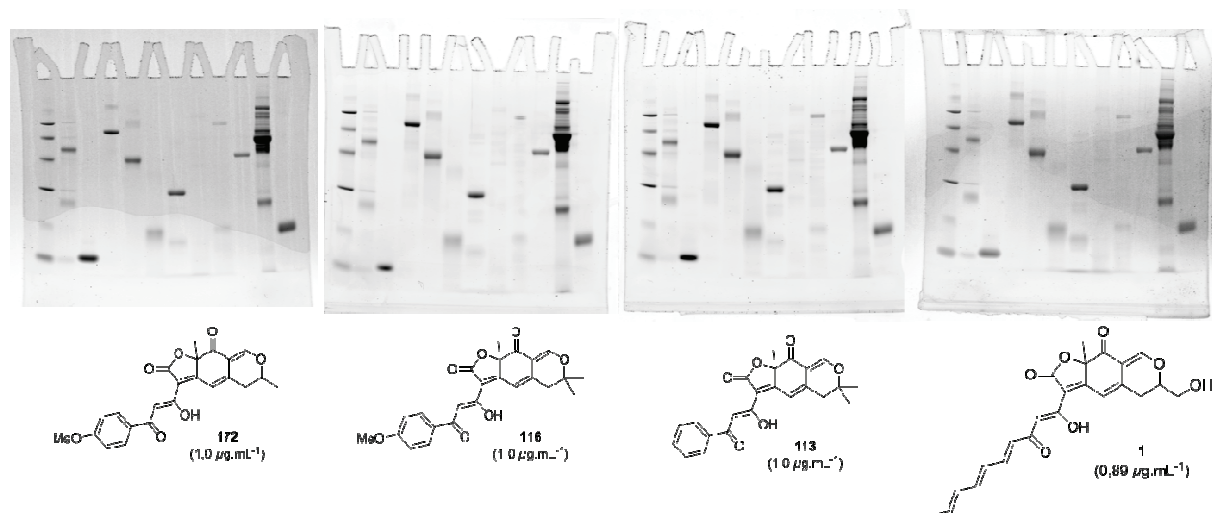


Figure 34 : Comparaison des gels révélés par des analogues de deuxième génération et l'épiconone (excitation à 532 nm).

En premier lieu, à concentration identique, beaucoup plus de protéines sont détectées en utilisant des analogues de 2^{ème} génération par rapport aux analogues de première génération. En effet, l'ensemble des protéines visibles sur le gel témoin sont observables avec nos trois analogues de deuxième génération. De plus, un bruit de fond amoindri est également observé pour les gels révélés par les analogues **113** et **116**.

En ce qui concerne l'analogue **117**, possédant un groupement méthyle entre les deux fonctions cétones, à concentration identique, une moins bonne détection des protéines a été obtenue (**Figure 35**).

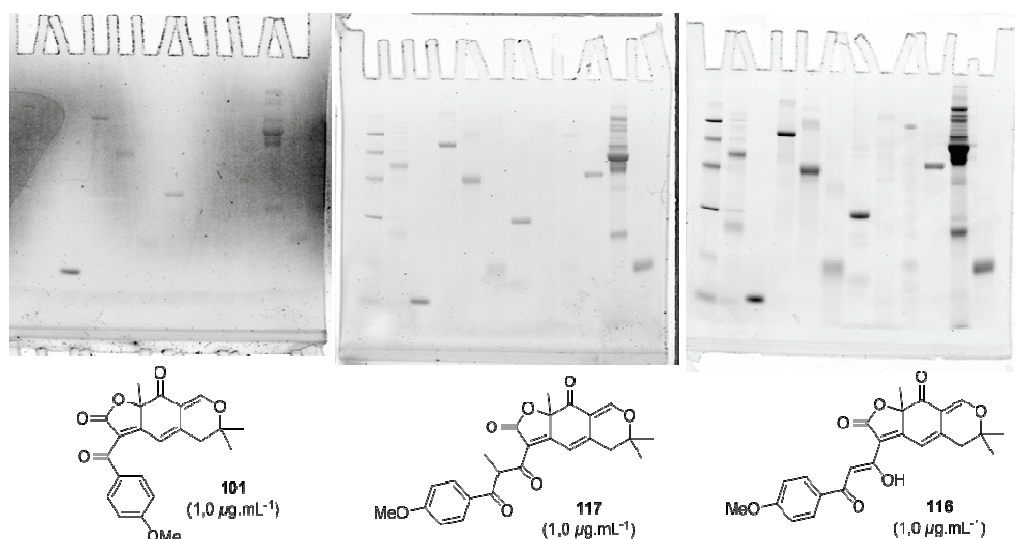


Figure 35 : Comparaison des gels des analogues **101**, **117** et **116**

Comme montré lors des mesures de fluorescence en solution, cet analogue possède des propriétés physicochimiques plus proches des analogues de première génération.

c) Rapport signal/bruit

Afin de comparer de façon quantitative les révélations en fonction du marqueur utilisé, l'analyse par retraitement informatique des intensités relatives de chaque spot a été réalisée par le Dr. Malcolm Ball (Université de Macquarie).

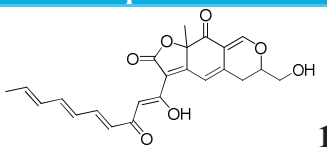
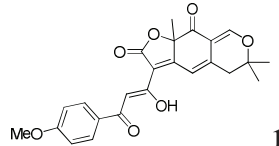
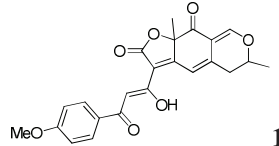
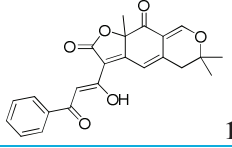
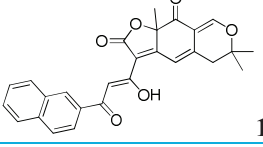
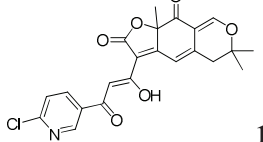
Marqueur utilisé	Signal/bruit
 1	3,4
 116	10,5
 172	4,9
 113	9,8
 119	9,2
 120	3,9

Tableau 24 : Tableau comparatif des valeurs de signal/bruit

L'évaluation du rapport signal/bruit des analogues **113**, **116** et **119** a montré un rapport trois fois supérieur à celui de l'épicoconone. Pour l'analogue **120**, une intensité de fluorescence trois fois supérieure de la forme native par rapport à l'énamine avait été obtenue, ce qui explique le rapport signal/bruit de 3,9 obtenu.

Enfin pour l'analogue **172**, version mono-méthylée, un rapport signal/bruit plus faible a été obtenu. Ce bruit de fond plus important pourrait être expliqué par une recyclisation plus importante du fluorophore lors des lavages du gel se succédant au marquage des protéines.

Ainsi, une molécule possédant uniquement un méthyle dihydropyranique pourrait être plus sensible à une recyclisation en milieu acide car moins encombrée. Ceci pourrait alors

conduire au relargage partiel et à la diffusion dans le gel des molécules natives fluorescentes générant un bruit de fond nuisible (*Schéma 145*).

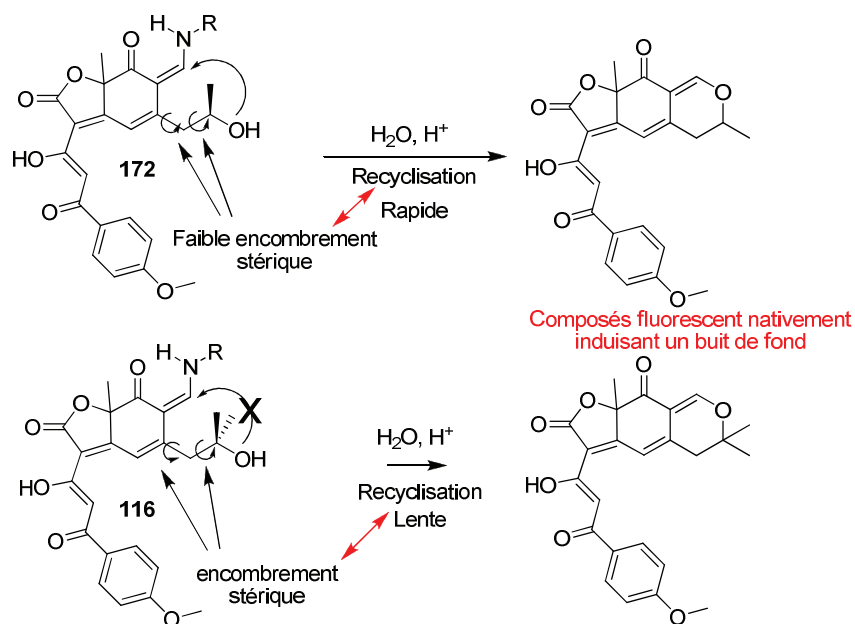


Schéma 145 : Marquage très rapide des protéines sur l'analogue 258 / relargage rapide de 258 par cyclisation rapide en milieu acide aqueux

- RESUME : 1 - Les analogues de première génération sont moins fluorescents et ne permettent pas, à concentration identique, une révélation des protéines aussi efficace que l'épicocconone.
- 2 - Comme attendu suite aux tests de fluorescence en milieu aqueux, la présence du β -cétoénol joue un rôle déterminant pour la révélation de protéines sur gels d'électrophorèses.
- 3 - Les analogues 113, 116 et 119 ont montrés un rapport signal/bruit trois fois supérieur à celui de l'épicocconone. La présence de deux méthyles dihydropyraniques semble donc diminuer la recyclisation relargant la molécule native fluorescente, source de bruit de fond.

Des tests de limites de détection et une étude de photostabilité ont ensuite été réalisés au sein de l'Université de Macquarie.

4. 3. 1. 2. Evaluation des limites de détection

Les mesures de limites de détection (gels à concentration décroissante en protéines) ont été réalisées avec quatre analogues de deuxième génération sur cinq protéines différentes. Les résultats obtenus ont été comparés à l'épicocconone (*Tableau 25*).

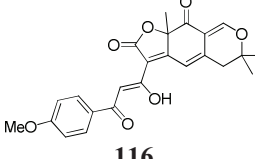
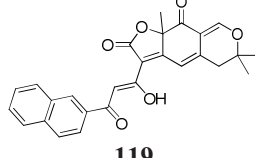
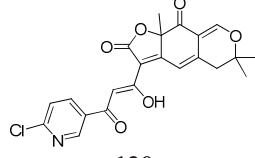
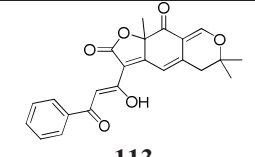
	Phosphorylase B	Albumin	Ovalbumin	Carbonic anhydrase	Soyabean trypsin inhibitor
Epicocconone	1838 pg	917 pg	1766 pg	877 pg	1338 pg
 116	2562 pg	1301 pg	668 pg	838 pg	1763 pg
 119	799 pg	560 pg	763 pg	593 pg	786 pg
 120	1534 pg	1005 pg	1210 pg	864 pg	401 pg
 113	1393 pg	1123 pg	866 pg	655 pg	893 pg

Tableau 25 : limites de détection pour cinq protéines révélées par quatre analogues de deuxième génération

Les mesures de limites de détection indiquent que l'ensemble des analogues possèdent des caractéristiques proches de l'épicocconone. Pour deux protéines, l'ovalbumin et l'anhydrase carbonique, des quantités plus faibles sont détectées par l'ensemble des analogues par rapport à l'épicocconone. Enfin, une exception est observée pour l'analogue naphthyle **119** : celui-ci permet de détecter des quantités deux fois plus faibles pour l'ensemble des protéines.

4. 3. 1. 3. Evaluation du photoblanchiment de l'énamine

Comme nous avons pu le voir précédemment, l'épicocconone souffre d'un problème de photoblanchiment, c'est-à-dire d'une diminution de l'intensité de fluorescence en fonction du temps lorsque le composé est soumis à un rayonnement UV.

Une évaluation du photoblanchiment a été réalisée pour cinq analogues de deuxième génération. Pour cela, les intensités du signal ont été mesurées, entre un temps $t=0$ et $t=20$ minutes, sous rayonnement UV et une réduction de l'intensité du signal, due au photoblanchiment, a été obtenue. Ces résultats ont pu être comparés à l'épicocconone (**Figure 36**).

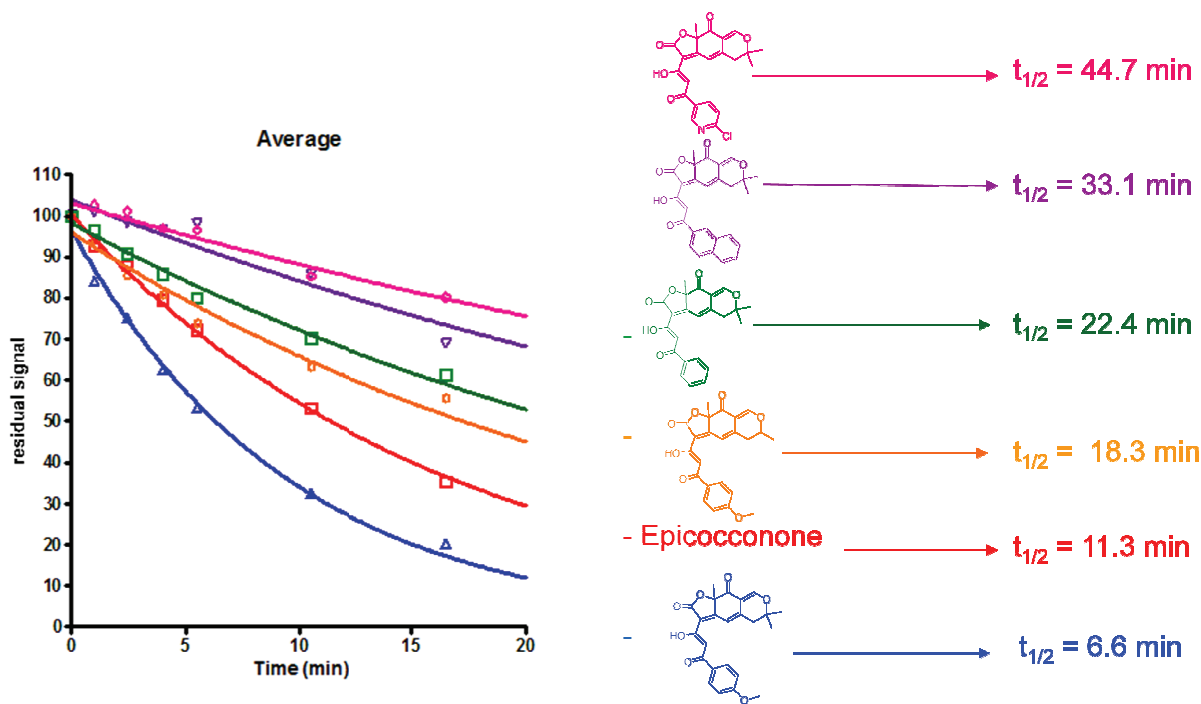


Figure 36 : Evaluation du photoblanchiment des analogues de seconde génération comparés à l'épicoconone

Les temps de demi-vie obtenus pour les analogues de deuxième génération sont supérieurs au temps de demi-vie de l'épicoconone ($t_{1/2} = 11$ min), sauf pour l'analogue **116** (courbe **bleue**), qui possède un temps de demi-vie de 6,6 min, pour lequel nous n'avons pas d'explication.

Les analogues diméthylés montrent également une meilleure photostabilité ($t_{1/2} > 22$ min) par rapport à l'analogue mono-méthylé.

Les analogues montrant une photostabilité plus faible sont les analogues possédant un groupement riche en électrons sur la chaîne latérale (courbe **orange** et courbe **bleue**). Ces analogues sont plus facilement oxydés par l'oxygène singulet et se dégradent plus vite.

4. 3. 2. Gels d'électrophorèse en deux dimensions

Les différents résultats obtenus nous montrent que l'analogue **119** de deuxième génération possédant le groupement naphthyle donne les meilleurs résultats (fluorescence en solution, rendement quantique, limite de détection, rapport signal/bruit et photoblanchiment). C'est pourquoi nous avons sélectionné ce composé pour réaliser un gel d'électrophorèse en deux dimensions. Quatre gels d'électrophorèse ont été réalisés sur un échantillon de protéomique d'*E. Coli*. Deux gels ont été révélés avec une solution d'analogue naphthyle **119** à 0,286

$\mu\text{g.mL}^{-1}$ (**Gel C**) et à $1,00 \mu\text{g.mL}^{-1}$ (**Gel D**) et deux gels ont été révélés avec une solution d'épicoconone à $0,571 \mu\text{g.mL}^{-1}$ (**Gel A**) et à $1,00 \mu\text{g.mL}^{-1}$ (**Gel B**).

Les gels **B** et **D** ont été révélés à concentrations identiques ($1,00 \mu\text{g.mL}^{-1}$), alors que les gels **A** et **C** ont été révélés aux concentrations optimales, permettant d'avoir un maximum de protéines détectées avec un minimum de bruit de fond et de recouvrement des spots. La concentration optimale de l'analogue naphthyle **119** est de $0,286 \mu\text{g.mL}^{-1}$, soit deux fois plus diluée que l'épicoconone ($0,571 \mu\text{g.mL}^{-1}$, **Figure 37**).

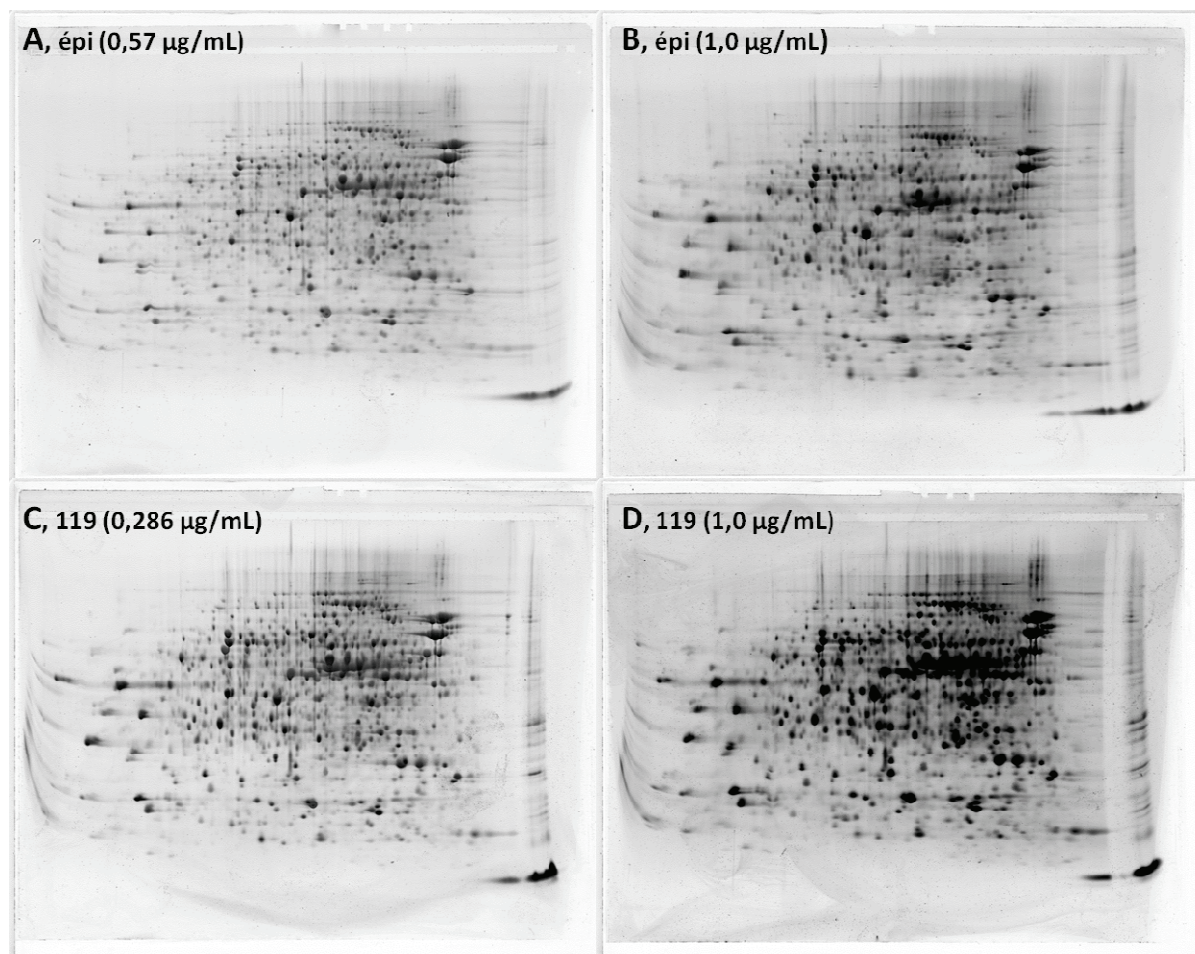
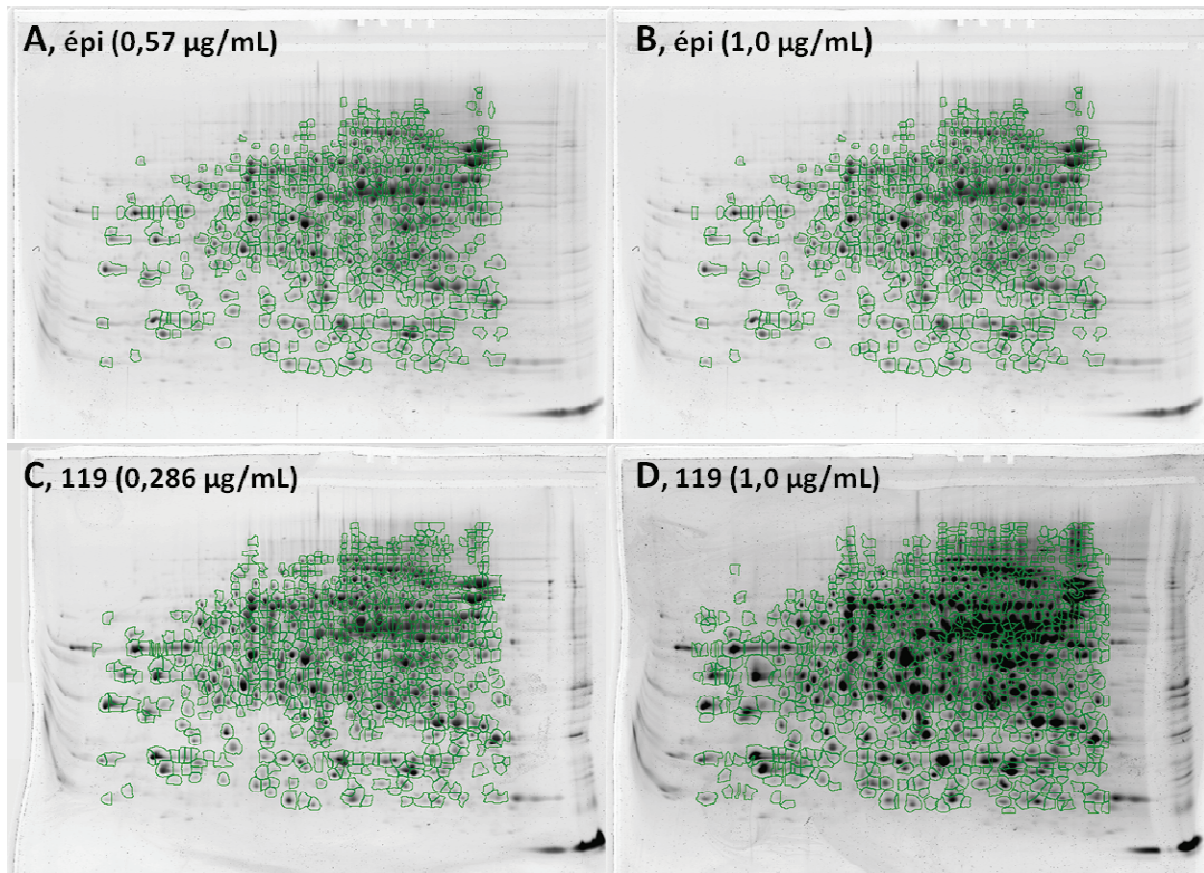


Figure 37 : Gels en 2D révélés par l'épicoconone et l'analogue naphthyle à deux concentrations différentes

Les gels en 2D obtenus pour l'épicoconone et l'analogue naphthyle **119**, à concentrations identiques (**Gels B et D**), nous montrent que l'analogue naphthyle permet une meilleure révélation des protéines. En effet, les spots sont beaucoup plus intenses pour le gel **D**.

En comparant les gels **A** et **C**, à concentrations optimales, les spots sont également plus intenses pour le gel **C** révélé par l'analogue naphthyle ($0,286 \mu\text{g.mL}^{-1}$), alors que la concentration de l'analogue **119** est deux fois plus faible que la concentration de l'épicoconone (**Gel A**, $0,57 \mu\text{g.mL}^{-1}$).

Afin de comparer de façon quantitative les révélations en fonction du marqueur utilisé, l'analyse par retraitement informatique des intensités relatives de chaque spot a été réalisée (Université de Macquarie).



L'analyse topographique indique que certaines protéines sont mieux révélées par l'analogue naphthyle **119**, notamment les protéines acides (partie gauche du gel). De plus, l'analyse plus détaillée du gel **B**, révélé par l'épicoconone à $1,00 \mu\text{g.mL}^{-1}$, indique un recouvrement de certains spots ne permettant pas d'identifier correctement les protéines. De façon surprenante, vue l'intensité des taches, aucun recouvrement de spots n'est observé sur le gel **D** révélé par l'analogue naphthyle à $1,00 \mu\text{g.mL}^{-1}$.

Une analyse plus détaillée du nombre de spots détectés a été réalisée. Ces résultats sont reportés dans le **Tableau 26**. Le nombre total de spots détectés pour chaque gel est reporté, ainsi que le nombre de spots comparables et non-comparables par rapport au gel de référence (gel **A**, épicoconone à concentration optimale).

	Gel A (épi 0,57 µg/mL)	Gel B (épi 1 µg/mL)	Gel C (analogue 119 0,286 µg/mL)	Gel D (analogue 119 1 µg/mL)
Nombre de spots total détectés	630	799	814	940
Nombre de pots non-comparables	-	142	133	229
Nombre de spots comparables	-	603	497	549
% de différence du nombre de spots par rapport à la référence	-	+21%	+23%	+33%

Tableau 26 : Tableau récapitulatif des spots détectés par l'épicocconone et l'analogue naphthyle à deux concentrations différentes.

Cette analyse détaillée du nombre de spots détectés indique que le gel C révélé par l'analogue naphthyle 119 à concentration optimale (0,286 µg.mL⁻¹) permet de détecter 23% de spots en plus par rapport au gel A de référence (gel révélé par l'épicocconone à 0,57 µg.mL⁻¹).

L'analogue naphthyle est donc plus sensible que le produit naturel car il permet une meilleure détection des protéines avec une concentration deux fois plus faible.

Pour résumer, l'analogue naphthyle 119 permet de révéler correctement les protéines sur gels d'électrophorèse en 2D. Ce dernier possède des caractéristiques similaires mais avec une meilleure détection des protéines acides par rapport à l'épicocconone et est beaucoup plus sensible.

Une synthèse rapide et efficace d'analogues de l'épicocconone a donc été mise en place. Celle-ci a finalement permis d'obtenir un grand nombre d'analogues avec une grande diversité fonctionnelle sur la partie sud de la molécule. Cette grande diversité a conduit à une étude de la relation structure-fluorescence mettant en exergue l'importance du groupement β-cétoénol sur la chaîne latérale des analogues. Une méthode rapide d'estimation des propriétés physicochimiques a été mise en œuvre et une collaboration avec l'équipe ayant découvert le produit naturel a conduit à l'évaluation de nos analogues sur gels d'électrophorèse SDS-PAGE. Pour les analogues de deuxième génération en version diméthylé, un bruit de fond nettement amoindri est alors observé en comparaison d'un gel témoin utilisant le produit naturel. De plus pour l'analogue 119, possédant un groupement naphthyle sur la chaîne latérale, une baisse significative de la limite de détection, ainsi qu'un photoblanchiment amoindri est obtenu. Ce dernier a pu être testé pour révéler un échantillon d'*Escherichia Coli* sur un gel d'électrophorèse SDS-PAGE en 2D. Cet analogue a permis de révéler correctement les protéines avec une meilleure sensibilité que le produit naturel.

5. CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

5. 1. Conclusion générale

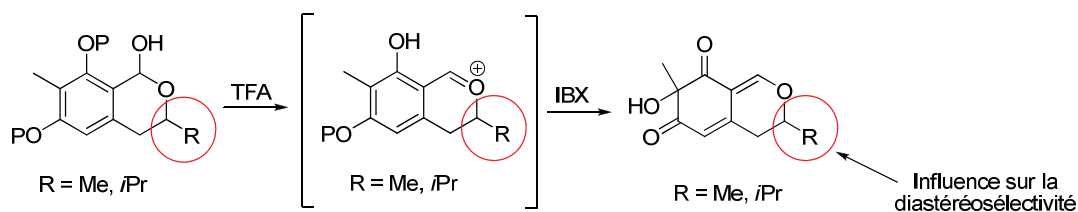
L'électrophorèse bidimensionnelle PAGE est un outil très utilisé pour la séparation de mélange complexes de protéines permettant d'avoir une bonne visibilité d'un protéome cible. Un des facteurs déterminant dans le procédé de visualisation est la qualité du marqueur utilisé pour révéler les protéines séparées. Un des marqueurs les plus prometteur reporté récemment dans la bibliographie par le Pr. Karuso (Macquarie University – Australie) est l'épicocconone. En effet, cette azaphilone dihydropyranique naturelle isolée d'*Epicoccum nigrum* est désormais disponible commercialement et vendue sous forme d'extrait du champignon naturel pour le marquage non-spécifique de protéines sur gel d'électrophorèse (vendue sous le nom de Deep Purple[®]). Ce produit naturel se distingue notamment par sa grande sensibilité (<1ng de protéines détectées) et également par sa gamme de linéarité de l'ordre de 10⁴. La réversibilité de la liaison covalente créée avec les protéines marquées permet également à l'utilisateur de ce pro-fluorophore unique de coupler à la technique d'électrophorèse, la spectrométrie de masse donnant accès à une détermination plus poussée de la protéine isolée.

Un autre facteur déterminant dans la bonne détection des ces gels est le niveau du bruit de fond généré par le marqueur utilisé. La synthèse d'analogues de l'épicocconone nous a permis de limiter le bruit de fond inhérent lors du marquage et également d'étudier les relations structures fluorescence afin d'optimiser toujours plus la révélation des protéines. Aux vues du fort intérêt porté à ce marqueur et de la nécessité d'outils de plus en plus efficace, la synthèse d'analogues de l'épicocconone a donc été poursuivie dans le cadre de ce travail doctoral.

L'effort synthétique entrepris a finalement permis l'obtention de nombreux analogues de l'épicocconone en 8 étapes, la voie synthétique s'articulant autour d'une étape clé qui est :

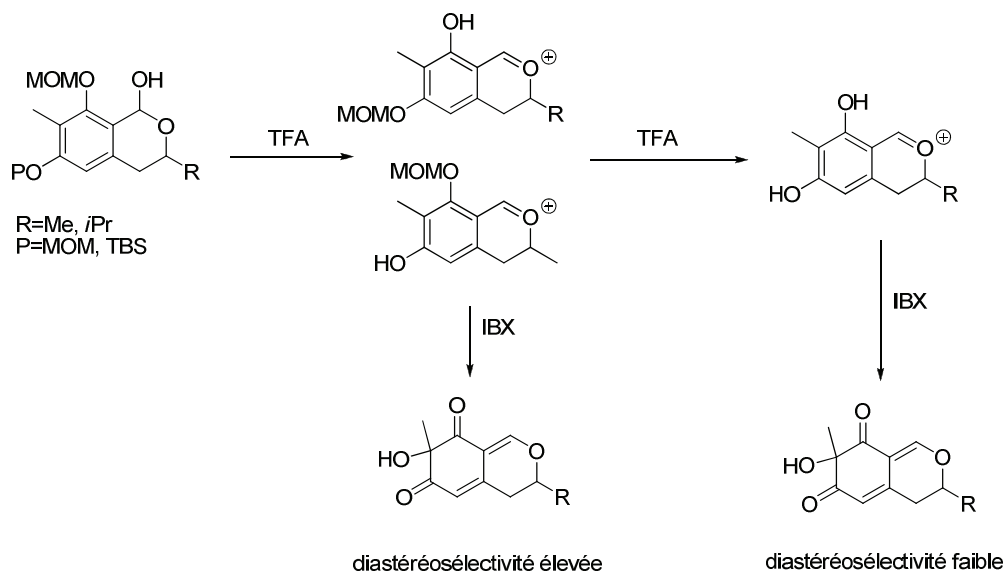
La réaction d'oxydation désaromatisante :

Cette réaction d'oxydation désaromatisante s'est avérée être diastéréosélective. L'influence des conditions opératoires ainsi que la nature du groupement R et des groupements protecteurs sur la diastéréosélectivité ont été étudiés.

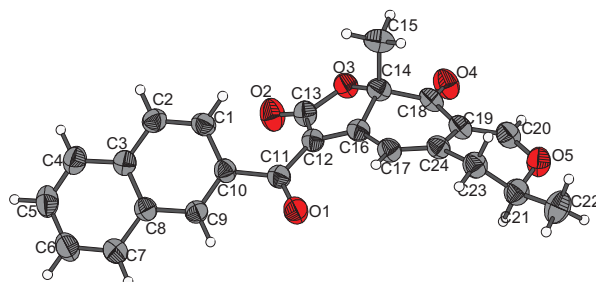


L'étude mécanistique par RMN de cette réaction a mis en évidence un intermédiaire phénoxonium, mono-déprotégé sur le phénol nord, pouvant être piégé diastéréosélectivement par un donneur d'oxygène nucléophile. L'étude par suivi RMN indique que la vitesse de déprotection des groupements protecteurs est dépendante de la quantité de TFA.

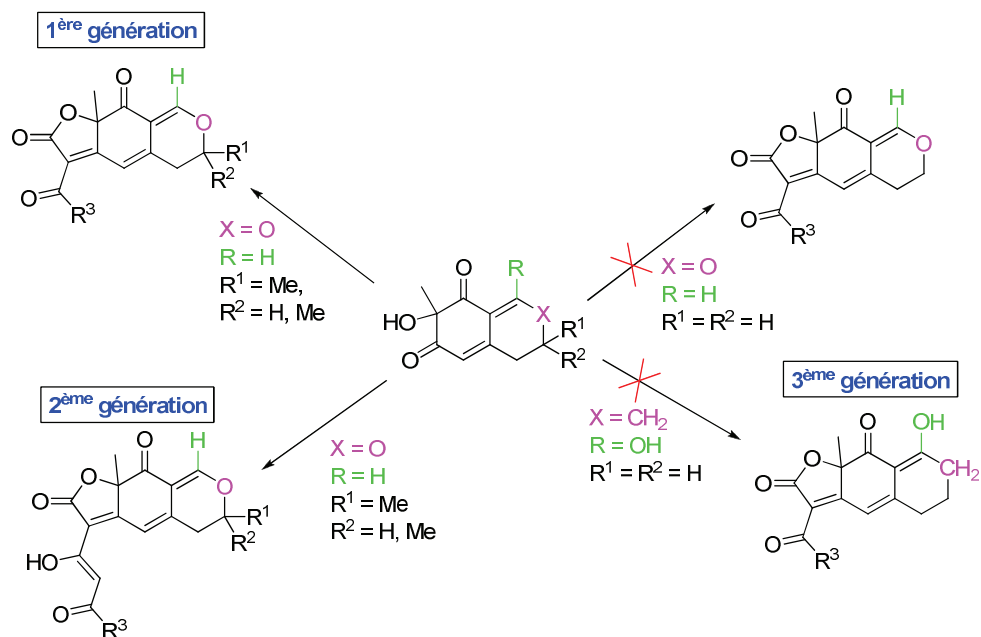
La diastéréosélectivité globale observée dans la réaction de d'oxydation désaromatisante est une combinaison entre l'oxydation hautement diastéréosélective des monophénols et la faible ou non diastéréosélectivité de l'oxydation des diphénoles.



L'analyse RX du diastéréoisomère majoritaire de l'analogue provenant de cette réaction a finalement clairement indiqué une oxydation *trans* vis-à-vis du méthyle dihydropyranique et de ce fait confirmer le mécanisme préalablement envisagé.



A partir de ce synthon clé, la synthèse d'analogues de l'épicoconone a alors été réalisée par formation d'une acylfuranone.



Deux types d'analogues de l'épicoconone ont été synthétisés, en version mono-méthylée et diméthylée : les analogues de première génération (une cétone sur la chaîne latérale de la molécule) et les analogues de deuxième génération (un β-cétoénol sur la chaîne latérale de la molécule).

La synthèse de deux autres séries d'analogues a également débuté : une version non-méthylée qui n'a pas abouti due à l'instabilité de l'α-hydroxydicétone et une troisième génération d'analogue dont le synthon clé a été obtenu avec de bons rendements mais qui nécessite un travail supplémentaire de protection de la fonction énol pour finaliser cette synthèse.

L'évaluation des propriétés spectrales et la détection des protéines sur gels d'électrophorèse des analogues ont permis d'émettre une relation structure/fluorescence. Trois paramètres ont pu être étudiés :

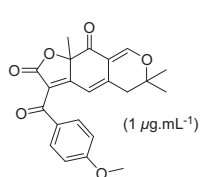
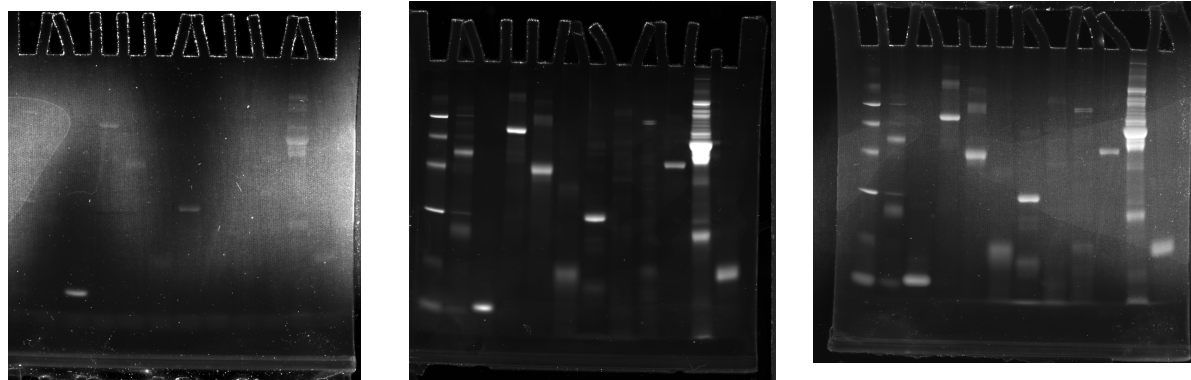
1) Analogues en version mono-méthylée et diméthylée

La présence de deux méthyles dihydropyraniques semble diminuer la recyclisation de l'énamine relargant la molécule native fluorescente, source de bruit de fond.

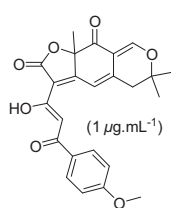
2) Influence du groupement β-cétoénol présent sur la chaîne latérale

Les analogues de première génération sont moins fluorescents et ne permettent pas, à concentration identique, une révélation des protéines aussi efficace que l'épicoconone. La

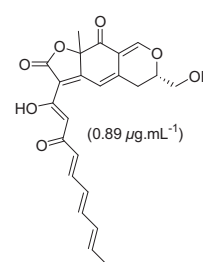
présence du groupement β -cétoénoil joue donc un rôle déterminant pour la révélation de protéines sur gels d'électrophorèses.



1^{ère} génération



2^{ème} génération



3) Influence du groupement aromatique sur la chaîne latérale

La nature du groupement aromatique sur la chaîne latérale modifie les propriétés de fluorescence :

- la présence d'un cycle aromatique explique la fluorescence de la molécule native
- un cycle aromatique riche en électron permet de diminuer la longueur d'onde d'émission ($\lambda_{em} < 610 \text{ nm}$) sans diminuer l'intensité de fluorescence. Cependant ces analogues sont plus sensibles à l'oxydation augmentant leur photoblanchiment.
- un cycle aromatique pauvre en électron augmente la longueur d'onde d'émission ($\lambda_{em} > 610 \text{ nm}$) mais conduit à une chute de l'intensité de fluorescence.

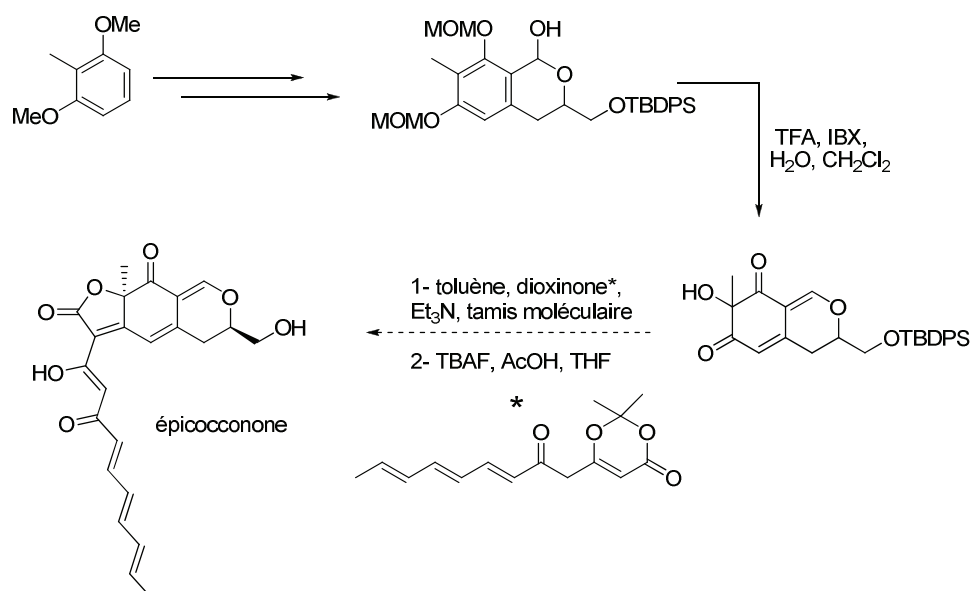
L'utilisation d'un groupement naphthyle sur la chaîne latérale a finalement permis d'obtenir un fluorophore possédant un rapport signal/bruit trois fois supérieur à celui de l'épicoconone, une meilleure limite de détection pour cinq protéines, et un photoblanchiment diminué avec un temps de demi-vie de 33 min.

Cet analogue a pu être testé pour révéler un échantillon d'*Escherichia Coli* sur un gel d'électrophorèse SDS-PAGE en 2D. Ce dernier possède des caractéristiques similaires à l'épicoconone mais avec une meilleure détection des protéines acides et est beaucoup plus sensible.

5. 2. Perspectives

5. 2. 1. Synthèse totale de l'épicoconone

La synthèse totale de l'épicoconone n'ayant jamais été reportée, une synthèse énantiosélective pourra être envisagée selon la voie synthétique déjà mis en place. Ce travail est réalisé dans le cadre de la thèse de M. Soulard.



La diastéréosélectivité obtenue lors de la réaction d'oxydation désaromatisante ne correspondant pas à la diastéréosélectivité du produit naturel, le développement d'une réaction d'oxydation désaromatisante diastéréosélective à partir d'oxydants chiraux à base d'iode hypervalent sera également envisagé.

6. PARTIE EXPERIMENTALE

6. 1. Généralités

Chaque description se décompose comme suit :

- le numéro, le nom, la structure, la formule, le poids moléculaire, le R_f , l'aspect, le point de fusion et le rendement.

- le mode opératoire,

- Les données spectroscopiques.

- les données annexes.

Tous les solvants et les bases aminées anhydres sont préalablement distillés, selon les méthodes appropriées :

- le THF, l'éther diéthylique et le toluène sont distillés sur sodium et benzophénone,

- le dichlorométhane et le chloroforme sont distillés sur P_2O_5 ,

- La TMEDA est distillée sur Na, la DIEA, la DIPA et la Et_3N sur CaH_2 .

L'évolution de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince (CCM) sur gel de silice Merck 60F, 0.2mm, avec une révélation par une solution éthanolique d'acide phosphomolybdique suivi d'un léger chauffage.

Les purifications sont effectuées sur colonne par chromatographie flash sur gel de silice. Le support utilisé est le gel de silice de marque SdS, granulométrie de (40 à 63 μm). La pression est appliquée par air comprimé.

6. 2. Abréviations des données spectroscopiques

1H RMN	:	Résonance magnétique nucléaire du proton 1
^{13}C RMN	:	Résonance magnétique nucléaire du carbone 13
<i>s</i>	:	signifie singulet
<i>t</i>	:	signifie triplet
<i>dd</i>	:	signifie doublet de doublet
<i>m</i>	:	signifie multiplet
<i>q</i>	:	signifie quadruplet

6. 3. Appareillage

RMN :

Le spectre de résonance magnétique nucléaire a été réalisé sur un spectromètre BRUCKER AM 300 (300MHz-¹H RMN et 75MHz-¹³C).

Le spectre est décrit des champs forts vers les champs faibles.

Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au chloroforme deutérié pris comme référence interne. Les constantes de couplage (*J*) sont indiquées en Hertz (Hz)

Infra rouge :

Les spectres d'absorption infra-rouge ont été réalisés sur spectrophotomètre PERKIN ELMER 100 FTIR avec ATR diamant. Les bandes d'absorption sont exprimées en cm⁻¹.

Points de fusion :

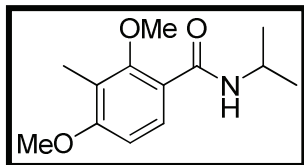
Les points de fusion sont déterminés au microscope à platine chauffante et ne sont pas corrigés.

Analyses élémentaires :

Les analyses élémentaires ont été effectuées sur CARLO-ERBA 1106.

6. 4. Mode opératoires et données spectroscopiques

12 : N-isopropyl-2,4-dimethoxy-3-methylbenzamide



$C_{13}H_{19}NO_3$

$M = 237.29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.25$ (Cyclohexane/EtOAc – 70/30)

White powder, $M_p = 45^\circ\text{C}$

Yield = 95%

In a round-bottomed (RB) flask flushed with Argon (Ar), 2.80 g (21 mmol, 1.05 eq) of Aluminium trichloride ($AlCl_3$) was slowly added to a 200 mL CH_2Cl_2 solution of 3.04 g (20 mmol, 1 eq) of dimethoxytoluene at RT. The mixture was stirred for 10 min. and 2.36 mL (25 mmol, 1.25 eq) of isopropylisocyanate was then introduced dropwise at RT. After 3h, the reaction was quenched at 0°C with a 1N solution of hydrochloric acid (HCl) and extracted twice with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were then washed with a 1N solution of hydrochloric acid (HCl) and then with a saturated solution of sodium hydrogenocarbonate ($NaHCO_{3sat}$). The organic layer was dried over magnesium sulfate ($MgSO_4$) and concentrated under vacuum. The crude product was chromatographed on silicagel with a (8:2) mixture of cyclohexane/ethyl acetate (Cy/EtOAc) to give 4.50 g (95%) of compound **12**.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 1.25 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H, 2 x CH_3), 2.15 (s, 3H, CH_3), 3.73 (s, 3H, CH_3), 3.86 (s, 3H, CH_3), 4.26-4.37 (m, 1H, CH), 6.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.68 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, N-H), 7.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH_{ar}).

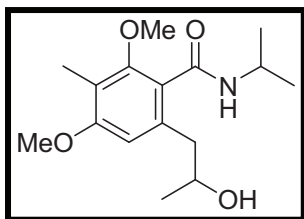
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 9.1, 23.2, 41.4, 56.0, 61.5, 106.7, 119.4, 119.8, 130.2, 157.5, 161.3, 164.8.

IR: 3285, 3075, 2969, 2840, 1636 cm^{-1}

MS (E. I.): $m/z = 238$ $[M + H]^+$.

Analysis calculated for $C_{13}H_{19}NO_3$: C, 65.80; H, 8.07; N, 5.90. **found:** C, 65.85; H, 8.04; N, 5.87.

13a : 6-(2-hydroxypropyl)-N-isopropyl-2,4-dimethoxy-3-methylbenzamide



$C_{16}H_{25}NO_4$

$M = 295.37 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.4$ (Cyclohexane/EtOAc – 50/50)

White powder, $M_p = 154^\circ\text{C}$.

Yield = 82%.

In a RB flask flushed with Argon, 6.1 mL (40 mmol, 2 eq) of TMEDA was added to a 200 mL THF solution of 4.74 g (20 mmol, 1 eq) of compound **12** at rt. 33.9 mL (44 mmol, 2.2 eq) of *t*-BuLi (1.3 M in hexane) was then introduced dropwise at -78°C . The mixture was then stirred at -15°C for 30 min and recooled to -78°C after the formation of the characteristic red orthometallated intermediate. 1.43 mL (20 mmol, 1 eq) of propylene oxide was then added dropwise at -78°C and the media was warmed to -10°C . The mixture was then allowed to warm slowly to 0°C over 1h30 and a second equivalent of propylene oxide was introduced. The mixture was then allowed to warm slowly to rt over 1h30. The reaction was then quenched with H_2O and extracted with EtOAc. The combined organic layers were then washed with $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ and then with $\text{NaHCO}_3_{\text{sat}}$. The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was chromatographed on silicagel with a (70/30) mixture of Cy/EtOAc to give 5.9 g (82%) of compound **13a**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.22-1.31 (m, 9H, 3 x CH_3), 2.10 (s, 3H, CH_3), 2.71 (dd, $J = 8.4, 13.5$ Hz, 1H, CH), 2.80 (dd, $J = 3.6, 13.6$ Hz, 1H, CH), 3.70 (s, 3H, CH_3), 3.83 (s, 3H, CH_3), 3.99 (brs, 1H, CH), 4.23-4.34 (m, 1H, CH), 4.98 (s, 1H, OH), 6.26 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, NH), 6.52 (s, 1H, CH_{ar}).

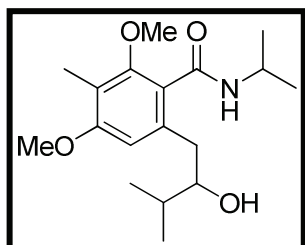
$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.9, 22.7, 23.0, 24.7, 42.2, 43.1, 55.9, 62.1, 69.0, 108.6, 118.3, 123.2, 138.2, 156.2, 159.5, 167.7.

IR: 3271, 2968, 1633, 1605, 1574, 1538, 1455, 1402, 1329, 1185, 1124 cm^{-1} .

MS (ESI, positive mode.): $m/z = 296$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Analysis calculated for $C_{16}H_{25}NO_4$: C, 65.06; H, 8.53; N, 4.74. **found:** C, 64.97; H, 8.99; N, 4.64.

13b : 6-(2-hydroxy-3-methylbutyl)-N-isopropyl-2,4-dimethoxy-3-methylbenzamide



$C_{18}H_{29}NO_4$

$M = 323.43 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.3$ (Cyclohexane/EtOAc– 70/30)

White powder, $M_p = 155^\circ\text{C}$

Yield = 52%.

Similar procedure than for the synthesis of amidoalcohol **13a** (starting from 2-isopropylloxirane) to give 5.00 g (52%) of compound **13b**.

$^1\text{H RMN}$ (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 0.98 (d, $J = 2.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.00 (d, $J = 2.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.22 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3), 1.28 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3), 1.71-1.82 (m, 1H, CH), 2.09 (s, 3H, CH_3), 2.65-2.78 (m, 2H, CH_2), 3.42-3.50 (m, 1H, CH), 3.68 (s, 3H, CH_3), 3.83 (s, 3H, CH_3), 4.20-4.94 (m, 1H, CH), 4.95 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, OH), 6.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, NH), 6.50 (s, 1H, CHar).

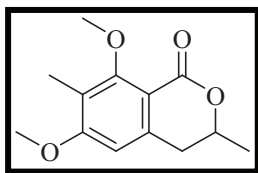
$^{13}\text{C RMN}$ (75MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 8.7, 18.0, 18.8, 22.5, 22.8, 34.9, 37.9, 42.0, 55.7, 61.9, 78.0, 108.0, 117.9, 123.0, 139.0, 155.9, 159.5, 167.5.

IR : 3340, 3236, 2968, 2875, 1611, 1534, 1462, 1121, 1013 cm^{-1} .

MS (ESI, positive mode.) : $m/z = 324$ $[M + H]^+$.

Analysis calculated for $C_{18}H_{29}NO_4$: C, 66.84 ; H, 9.04 ; N, 4.33. found : C, 66.43 ; H, 9.16 ; N, 4.36.

17a : 6,8-dimethoxy-3,7-dimethyl-3,4-dihydro-1H-isochromen-1-one



$C_{13}H_{16}O_4$

$M = 236.26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.8$ (Cyclohexane/EtOAc – 50/50)

White powder, $M_p = 128^\circ\text{C}$.

Yield = 96 %.

In a RB flask flushed with Argon, 6.32 g (26.6 mmol, 1.2 eq) of camphorsulfonic acid (CSA) was added to a 200 mL toluene solution of 6.57 g (22.2 mmol, 1 eq) of compound **13a** at rt. After heating for 2h under reflux, the reaction was quenched at rt with $\text{NaHCO}_{3\text{sat}}$ and extracted with EtOAc. The organic layer was then washed with $\text{NaHCO}_{3\text{sat}}$ and then with $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$. The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was finally precipitated in cyclohexane to give 5.04 g (96%) of compound **17a**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 1.47 (d, $J = 6$ Hz, 3H, CH_3), 2.13 (s, 3H, CH_3), 2.80 (dd, $J = 3.4, 15.8$ Hz, 1H, CH), 2.90 (dd, $J = 10.6, 16.2$ Hz, 1H, CH), 3.85 (s, 3H, CH_3), 3.87 (s, 3H, CH_3), 4.48-4.59 (m, 1H, CH), 6.44 (s, 1H, CH_{ar}).

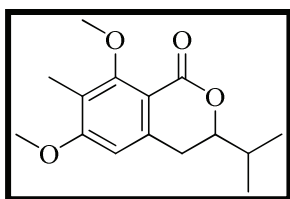
$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 8.6, 20.8, 36.3, 55.8, 61.6, 73.9, 104.6, 110.7, 120.3, 140.4, 161.4, 162.4, 162.8.

IR : 2972, 1714, 1600, 1456, 1248, 1222, 1007 cm^{-1} .

MS (ESI, positive mode) : $m/z = 237$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Analysis calculated for $C_{13}H_{16}O_4$: C, 66.09 ; H, 6.83. *found* : C, 66.12 ; H, 6.81.

17b : 3-isopropyl-6,8-dimethoxy-7-methylisochroman-1-one



$C_{15}H_{20}O_4$

$M = 264.32 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.5$ (Cyclohexane/EtOAc – 70/30)

White powder, $M_p = 112^\circ\text{C}$.

Yield = 80 %.

Similar procedure than for the synthesis of lactone **17a** (starting from the amidoalcohol **13b**) to give 3.18 g (80%) of compound **17b**.

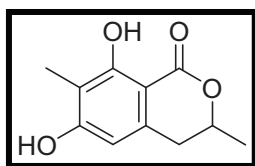
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.94-2.05 (m, 1H, CH), 2.12 (s, 3H, CH_3), 2.73-2.94 (m, 2H, CH_2), 3.84 (s, 3H, CH_3), 3.87 (s, 3H, CH_3), 4.06-4.13 (m, 1H, CH), 6.46 (s, 1H, CHar).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm : 8.6, 18.1, 18.3, 31.8, 32.0, 55.9, 61.7, 82.4, 104.7, 111.1, 120.3, 140.7, 161.4, 162.4, 163.1.

IR : 2962, 2926, 1706, 1592, 1462, 1244, 1114, 1026 cm^{-1} .

MS (ESI, positive mode) : $m/z = 265$ [M + H] $^+$.

23a : 6,8-dihydroxy-3,7-dimethyl-3,4-dihydro-1H-isochromen-1-one



$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$

$M = 208.21$ $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.4$ (Cyclohexane/EtOAc – 60/40)

White powder, $M_p = 191^\circ\text{C}$.

Yield = 99 %.

In a RB flask flushed with Argon, 17.33 g (130 mmol, 10 eq) of AlCl_3 was added at rt to a 200 mL CH_2Cl_2 solution of 3.02 g (13 mmol, 1 eq) of compound **17a**. The mixture was then heated to the reflux. After 16h, the reaction was quenched at rt with HCl 1N and extracted with 400 mL of EtOAc. The aqueous layer was then extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layer was then dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was finally precipitated in 5 mL of CH_2Cl_2 to give 2.70 g (99%) of compound **23a**.

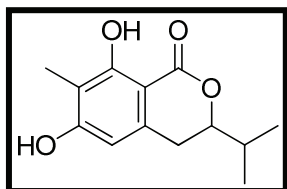
$^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.50 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3), 2.12 (s, 3H, CH_3), 2.82-2.85 (m, 2H, CH_2), 4.60-4.71 (m, 1H, CH), 5.43 (s, 1H, OH), 6.20 (s, 1H, CHar), 11.48 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ ppm : 7.7, 21.1, 34.9, 76.0, 101.8, 105.9, 110.9, 138.4, 160.3, 162.6, 170.6.

IR : 3166, 1614, 1506, 1436, 1378, 1312, 1263, 1114, 828, 795, 698, 590 cm^{-1} .

HRMS (ESI): calculated for $C_{11}H_{13}O_4$, 209.0814 **found** 209.0821.

23b : 6,8-dihydroxy-3-isopropyl-7-methylisochroman-1-one



$C_{13}H_{16}O_4$

$M = 236.26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.4$ (Cyclohexane/EtOAc – 70/30)

White powder, $M_p = 192^\circ\text{C}$.

Yield = 85 %.

In a RB flask flushed with Argon, 38.5 mL (38.5 mmol, 5 eq) of BBr_3 (1 M in CH_2Cl_2) was added at -78°C to a 80 mL CH_2Cl_2 solution of 2.04 g (7.7 mmol, 1 eq) of compound **17b**. The mixture was then heated to rt. After 5h, the reaction was quenched at -78°C with MeOH then at rt with H_2O and extracted with 100 mL of CH_2Cl_2 . The aqueous layer was then extracted twice with CH_2Cl_2 . The combined organic layer was then dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was chromatographed on silicagel with a (70/30) mixture of Cy/EtOAc to give 1.55 g (85%) of compound **23b**.

$^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.97-2.08 (m, 1H, CH), 2.12 (s, 3H, CH_3), 2.74 (dd, $J = 3.2, 16.2$ Hz, 1H, CH), 2.89 (dd, $J = 12.1, 16.2$ Hz, 1H, CH), 4.21-4.28 (m, 1H, CH), 5.63 (s, 1H, OH), 6.22 (s, 1H, CH_{ar}), 11.45 (s, 1H, OH).

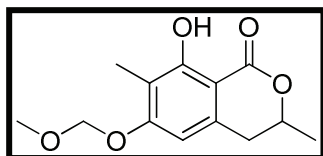
$^{13}\text{C RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ ppm : 7.6, 18.0, 18.1, 30.0, 32.1, 84.1, 101.8, 105.9, 109.7, 138.5, 160.2, 162.3, 170.7.

IR : 3176, 31.09, 2965, 16.45, 1435, 1373, 1311, 1254, 1110, 791, 698 cm^{-1} .

MS (ESI, negative mode) : $m/z = 235$ $[\text{M} - \text{H}]^-$.

Analysis calculated for $C_{13}H_{16}O_4$: C, 66.09 ; H, 6.83. **found** : C, 65.95 ; H, 6.82.

24a : 8-hydroxy-6-(methoxymethoxy)-3,7-dimethyl-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-one



$C_{13}H_{16}O_5$

$M = 252.26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.75$ (Cyclohexane/EtOAc – 50/50)

White powder, $M_p = 80^\circ\text{C}$.

Yield = 100 %.

In a RB flask flushed with Argon, 0.51 mL (5.2 mmol, 4 eq) of Et_3N and 1.90 mL (4 mmol, 3 eq) of methoxymethyl chloride (MOM-Cl, 2.1M in toluene) were added at RT to a 20 mL THF solution of 267 mg (1.3 mmol, 1 eq) of compound **23a**. After 2h, the reaction was quenched at RT with $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ and extracted with EtOAc. The aqueous layer was then extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layers were then dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was chromatographed on silicagel with a (75:25) mixture of Cy/EtOAc to give 326 mg (100%) of compound **24a**.

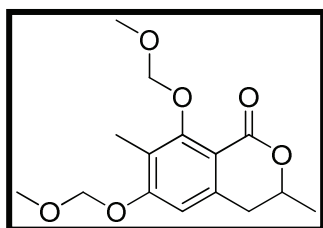
$^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.49 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3), 2.11 (s, 3H, CH_3), 2.81-2.87 (m, 2H, CH_2), 3.48 (s, 3H, CH_3), 4.62-4.69 (m, 1H, CH), 5.24 (s, 2H, CH_2), 6.45 (s, 1H, CH_{ar}), 11.35 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ ppm : 8.2, 21.1, 35.2, 56.6, 76.0, 94.3, 102.7, 104.1, 113.3, 138.2, 161.1, 161.8, 170.5.

IR : 2932, 1663, 1585, 1508, 1428, 137, 1318, 1287, 1258, 1156, 1123, 1058, 971, 931, 801 cm^{-1} .

Analysis calculated $C_{13}H_{16}O_5$: C, 61.90 ; H, 6.39. **found** : C, 61.71 ; H, 6.58.

25a : 6,8-bis(methoxymethoxy)-3,7-dimethyl-3,4-dihydro-1H-
isochromen-1-one



$C_{15}H_{20}O_6$

$M = 296.32 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.55$ (Cyclohexane/EtOAc – 50/50)

White powder, $M_p = 57^\circ\text{C}$.

Yield = 98 %.

In a RB flask flushed with Argon, 660 mg (65 mmol, 5 eq) of sodium hydride (NaH, 95%) and 18.1 mL (38.1 mmol, 3 eq) of MOM-Cl (2.1M in toluene) were added at rt to a 250 mL THF solution of 2.6 g (12.7 mmol, 1 eq) of compound **23a**. After 2h, the reaction was quenched at rt with $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ and extracted with EtOAc. The aqueous layer was then extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were then dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was chromatographed on silicagel with a (65/35) mixture of Cy/EtOAc to give 3.08 g (98%) of compound **25a**.

$^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.46 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H, CH_3), 2.20 (s, 3H, CH_3), 2.82-2.86 (m, 2H, CH_2), 3.48 (s, 3H, CH_3), 3.60 (s, 3H, CH_3), 4.50-4.57 (m, 1H, CH), 5.06 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, CH), 5.14 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, CH), 5.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH), 5.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH), 6.70 (s, 1H, CH_{ar}).

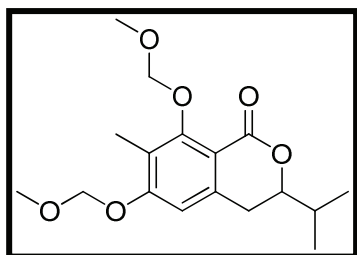
$^{13}\text{C RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ ppm : 9.8, 21.0, 36.5, 56.7, 57.9, 74.4, 94.4, 101.7, 108.1, 111.5, 121.6, 140.4, 159.6, 160.1, 163.5.

IR : 2975, 2932, 1715, 1600, 1248, 1160, 1130, 1058, 990, 928, 900 cm^{-1} .

MS (ESI, positive mode) : $m/z = 297$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ (50), 614 $[2\text{M} + \text{Na}]^+$ (100).

Analysis calculated for $C_{15}H_{20}O_6$: C, 60.80 ; H, 6.80. **found** : C, 60.79 ; H, 6.93.

25b : 3-isopropyl-6,8-bis(methoxymethoxy)-7-methylisochroman-1-one



$C_{17}H_{24}O_6$

$M = 324.37 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.5$ (Cyclohexane/EtOAc – 60/40)

White powder, $M_p = 69^\circ\text{C}$.

Yield = 91 %.

In a RB flask flushed with Argon, 1.23 g (30.8 mmol, 4 eq) of sodium hydride (NaH, 60%) and 18.3 mL (38.5 mmol, 5 eq) of MOM-Cl (2.1M in toluene) were added at rt to a 70 mL THF solution of 1.82 g (7.7 mmol, 1 eq) of compound **23b**. After 3h, the reaction was quenched with $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ and extracted with EtOAc. The aqueous layer was then extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were then dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was chromatographed on silicagel with a (80/20) mixture of Cy/EtOAc to give 2.27 g (91%) of compound **25b**.

$^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.01 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH_3), 1.03 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH_3), 1.90-1.99 (m, 1H, CH), 2.17 (s, 3H, CH_3), 2.71-2.89 (m, 2H, CH_2), 3.45 (s, 3H, CH_3), 3.56 (s, 3H, CH_3), 4.04-4.12 (m, 1H, CH), 5.03 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, CH), 5.12 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, CH), 5.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH), 5.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH), 6.69 (s, 1H, CH_{ar}).

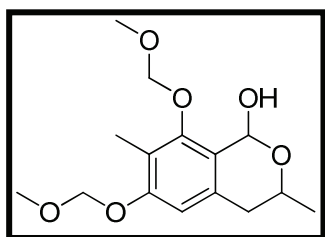
$^{13}\text{C RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ ppm : 9.5, 18.0, 18.1, 31.6, 31.9, 56.3, 57.6, 82.5, 94.1, 101.3, 107.9, 111.4, 121.1, 140.4, 159.2, 159.8, 163.4.

IR : 2965, 2908, 1708, 1599, 1466, 1249, 1151, 1110, 1053, 914, 734 cm^{-1} .

MS (ESI, positive mode) : $m/z = 325$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Analysis calculated for $C_{17}H_{24}O_6$: C, 62.95 ; H, 7.46. **found** : C, 62.91 ; H, 7.60.

14a : 6,8-bis(methoxymethoxy)-3,7-dimethyl-3,4-dihydro-1*H*-
isochromen-1-ol



$C_{15}H_{22}O_6$

$M = 298.32 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.8$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc} - 80/20$)

White powder, $M_p = 96^\circ\text{C}$.

Yield = 100 %.

In a RB flask flushed with Argon, 3.1 mL (2.6 mmol, 1.3 eq) DIBAL-H (0.87 M in toluene) was added at -78°C to a 20 mL toluene solution of 588 mg (2 mmol, 1 eq) of compound **25a**. After 30 min, the reaction was quenched at -78°C with H_2O and extracted with EtOAc. The organic layer was then washed with HCl 1N and then with a saturated solution of sodium chloride (NaCl_{sat}). The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. 2.88 g (100%) of compound **14a** was obtained and used without further purification.

$^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.35 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, CH_3), 2.14 (s, 3H, CH_3), 2.60-2.63 (m, 2H, CH_2), 3.47 (s, 3H, CH_3), 3.61 (s, 3H, CH_3), 3.63 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, OH), 4.40-4.47 (m, 1H, CH), 5.03 (s, 2H, CH_2), 5.18 (s, 2H, CH_2), 6.17 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, CH), 6.65 (s, 1H, CH_{ar}).

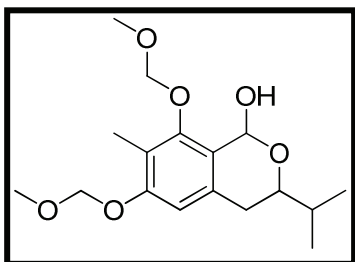
$^{13}\text{C RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ ppm : 10.2, 21.6, 35.8, 56.4, 57.8, 63.2, 89.3, 94.8, 100.2, 110.1, 118.8, 123.3, 133.5, 154.8, 156.4.

IR : 3324, 2933, 1714, 1593, 1446, 1393, 1320, 1207, 1158, 1120, 1053, 992 cm^{-1} .

MS (ESI, positive mode) : $m/z = 281$ [$\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}$] $^+$.

Analysis calculated for $C_{15}H_{22}O_6$: C, 60.39 ; H, 7.43. **found** : C, 60.31 ; H, 7.09.

14b : 3-isopropyl-6,8-bis(methoxymethoxy)-7-methylisochroman-1-
ol



$C_{17}H_{26}O_6$

$M = 326.38 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

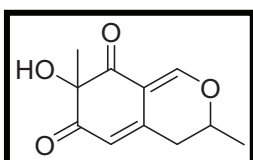
$R_f = 0.6$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc} - 80/20$)

Yellow oil.

Yield = 100 %.

In a RB flask flushed with Argon, 3.8 mL (4.58 mmol, 1.2 eq) DIBAL-H (1.2 M in toluene) was added at -78°C to a 40 mL toluene solution of 1.24 g (3.82 mmol, 1 eq) of compound **25b**. After 30 min, the reaction was quenched at -78°C with H_2O and extracted with EtOAc. The organic layer was then washed with HCl 0.5N and then with a saturated solution of sodium chloride (NaCl_{sat}). The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. 1.24 g (100%) of compound **14b** was obtained and used without further purification due to its instability.

15a : 7-hydroxy-3,7-dimethyl-3H-isochromene-6,8(4*H*,7*H*)-dione



$C_{11}H_{12}O_4$ **2 diastereomers 90/10**

$M = 208.21 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.2$ (Cyclohexane/EtOAc – 40/60)

Brown oil.

Yield = 48 %.

In a RB flask flushed with Argon, 0.35 mL (4.69 mmol, 7 eq) of trifluoroacetic acid (TFA), 0.24 mL (13.4 mmol, 20eq) of H_2O and 375 mg (1.34 mmol, 2 eq) of IBX were added at rt to a 5 mL CH_2Cl_2 solution of 0.20 g (0.67 mmol, 1 eq) of compound **14a**. After 3h at rt, the mixture was filtered to separate the IBX residue and the filtrate was evaporated. The crude material was chromatographed on silica gel using a gradient mixture of Cy/EtOAc (from 80/20 to 40/60) to give 67 mg (48%) of compound **15a** as a mixture of diastereomers.

$^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : 1,48 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.50 (s, 2.7H, CH_3), 1.55 (s, 0.3H, CH_3), 2,65-2.82 (m, 2H, CH_2), 3.69 (brs, 1H, OH), 4.37-4.45 (m, 1H, CH), 5.77 (s, 0.1H, CH), 5.80 (s, 0.9H, CH), 7.84 (s, 0.9H, CH), 7.88 (s, 0.1H, CH).

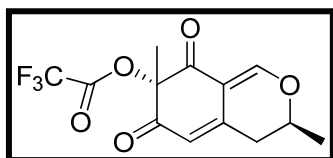
$^{13}\text{C RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ ppm : 20.1, 20.2, 28.9, 29.2, 35.0, 35.1, 75.4, 75.5, 83.2, 83.4, 110.9, 115.9, 116.4, 147.2, 147.6, 160.7, 195.2, 195.6, 197.5 198.0.

IR : 3446, 2981, 2359, 1704, 1659, 1615, 1567, 1455, 1275, 1240, 1101 cm^{-1} .

MS (ESI, positive mode.) : $m/z = 209$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (55), 226 [$\text{M} + \text{H}_2\text{O}$] $^+$ (100).

HRMS (ESI): calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_4$, 209.0814 found : 209.0809.

27a : (3RS,7RS)-3,7-dimethyl-6,8-dioxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-isochromen-7-yl 2,2,2-trifluoroacetate



$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_5$ **1 diastereomer**

$M = 304.22$ $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.8$ (Cyclohexane/EtOAc – 40/60)

Colourless cristal, X-ray structure (p 75)

Yield = 4%.

Isolated along with compound **15a**, 12 mg (4%) of TFA-ester **27a**.

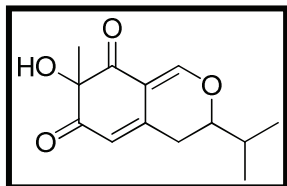
$^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : 1,51 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.66 (s, 3H, CH_3), 2.70 (dd, $J = 10.7, 16.7$ Hz, 1H, CH), 2.84 (dd, $J = 3.6, 17.0$ Hz, 1H, CH), 4.43-4.54 (m, 1H, CH), 5.82 (s, 1H, CH), 7.89 (s, 1H, CH).

$^{13}\text{C RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ ppm : 20.0, 23.0, 35.1, 75.6, 87.8, 110.4, 114.4 (q, $J = 284$ Hz), 116.5, 147.1, 156.1 (q, $J = 87$ Hz), 162.1, 189.5, 190.9.

$^{19}\text{F RMN}$ (282 MHz, CDCl_3) δ ppm : -74.6.

IR : 2934, 1780, 1661, 1615, 1558, 1378, 1223, 1151, 1100, 1074, 966, 832 cm^{-1} .

15b : 7-hydroxy-3-isopropyl-7-methyl-3H-isochromene-6,8(4H,7H)-dione



$C_{13}H_{16}O_4$ **2 diastereomers 89/11**

$M = 236.26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.2$ (Cyclohexane/EtOAc – 40/60)

Brown oil.

Yield = 42 %.

In a RB flask flushed with Argon, 0.26 mL (3.5 mmol, 7 eq) of trifluoroacetic acid (TFA), 0.18 mL (10 mmol, 20 eq) of H_2O and 0.28 g (1 mmol, 2 eq) of IBX were added at rt to a 5 mL CH_2Cl_2 solution of 163 mg (0.5 mmol, 1 eq) of compound **14b**. After 3h at rt, the mixture was filtered to separate the IBX residue and the filtrate was evaporated. The crude material was chromatographed on silica gel using a gradient mixture of Cy/EtOAc (from 80/20 to 40/60) to give 49 mg (42%) of compound **15b** as a mixture of diastereomers.

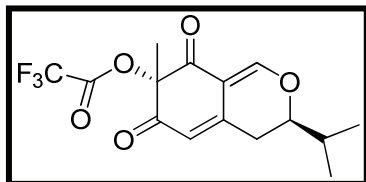
1H RMN (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1,20-1.06 (m, 6H, 2 x CH_3), 1.49 (s, 2.67H, CH_3), 1.55 (s, 0.33H, CH_3), 1.99-2.09 (m, 1H, CH), 2.65-2.80 (m, 2H, CH_2), 3.76 (brs, 1H, OH), 3.94-3.99 (m, 1H, CH), 5.77 (s, 0.11H, CH), 5.81 (s, 0.89H, CH), 7.88 (s, 0.89H, CH), 7.91 (s, 0.11H, CH).

^{13}C RMN (75MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 17.7, 17.8, 18.0, 28.7, 29.0, 30.4, 30.7, 31.5, 31.6, 83.1, 83.3, 83.5, 83.6, 110.8, 111.0, 115.7, 116.2, 147.8, 148.3, 161.0, 161.2, 195.1, 195.6, 197.4, 197.9.

IR : 3413, 2965, 17.02, 1651, 1610, 1563, 1229, 1100, 1048, 981 cm^{-1} .

HRMS (ESI): calculated for $C_{13}H_{17}O_4$, 237.1127 found : 237.1126.

27b : (3*RS*,7*RS*)-3-isopropyl-7-methyl-6,8-dioxo-4,6,7,8-tetrahydro-3*H*-isochromen-7-yl 2,2,2-trifluoroacetate



C₁₅H₁₅F₃O₅ **1 diastereomer**

M = 332.27 g.mol⁻¹

R_f = 0.8 (Cyclohexane/EtOAc – 40/60)

Colourless oil.

Yield = 2%.

Isolated along with compound **15b**, 3 mg (2%) of TFA-ester **27b**.

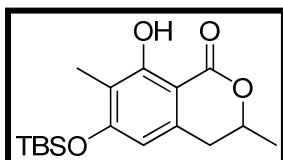
¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.06 (m, 6H, 2 x CH₃), 1.65 (s, 3H, CH₃), 2.00-2.10 (m, 1H, CH), 2.74-2.79 (m, 2H, CH₂), 4.03-4.11 (m, 1H, CH), 5.83 (s, 1H, CH), 7.94 (s, 1H, CH).

¹³C RMN (75MHz, CDCl₃) δ ppm : 17.7, 18.0, 23.0, 30.8, 31.6, 83.8, 87.7, 110.7, 114.3 (q, J = 284 Hz), 116.5, 147.8, 155.1 (q, J = 87 Hz), 162.5, 189.5, 190.9.

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ ppm : -74.6.

IR : 2970, 2918, 1785, 1666, 1615, 1563, 1223, 1151, 1110, 981, 878 cm⁻¹.

29a : 6- {[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy} -8-hydroxy-3,7-dimethyl-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-one



C₁₇H₂₆O₄Si

M = 322.47 g.mol⁻¹

R_f = 0.3 (Cyclohexane/EtOAc – 80/20)

White powder, Mp = 84°C.

Yield = 97 %.

In a RB flask flushed with Argon, 1.25 mL (7.2 mmol, 3 eq) of diisopropylethylamine and 0.39 g (2.6 mmol, 1.1 eq) of *t*-butyldimethylsilyl chloride were added at rt to a 35 mL THF solution of 0.50 g (2.4 mmol, 1 eq) of compound **23a**. After 2h, the reaction was quenched with NH₄Cl_{sat} and extracted with EtOAc. The aqueous layer was then extracted twice with

ethyl acetate. The combined organic layers were then dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was chromatographed on silicagel with a (8/2) mixture of Cy/EtOAc to give 0.75 g (97%) of compound **29a**.

¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.22 (s, 6H, 2 x CH₃), 0.98 (s, 9H, 3 x CH₃), 1.45 (d, J = 6.2 Hz, 3H, CH₃), 2.04 (s, 3H, CH₃), 2.75-2.87 (m, 2H, CH₂), 4.55-4.67 (m, 1H, CH), 6.13 (s, 1H, CH_{ar}), 11.35 (s, 1H, OH).

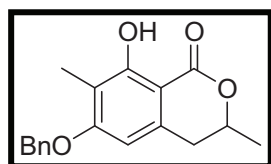
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm : -3.6, 8.8, 18.5, 20.9, 25.8, 34.8, 75.8, 102.0, 109.3, 115.2, 137.5, 160.4, 162.4, 170.4.

IR : 2957, 2931, 2897, 2860, 1667, 1625, 1580, 1511, 1424, 1365, 1317, 1285, 1263, 1170, 1127, 1048, 863, 844, 813.8, 803, 783 cm⁻¹.

MS (ESI, negative mode.) : m/z = 321 [M - H]⁻.

Analysis calculated for C₁₇H₂₆O₄Si : C, 63.32 ; H, 8.13. found : C, 63.28 ; H, 8.05.

29b : 6-(benzyloxy)-8-hydroxy-3,7-dimethyl-3,4-dihydro-1H-
isochromen-1-one



C₁₈H₁₈O₄

M = 298.33 g.mol⁻¹

R_f=0.8 (Cyclohexane/EtOAc– 60/40)

White powder, Mp = 133°C.

Yield = 99 %.

In a RB flask flushed with Argon, 1.66 g (12 mmol, 4 eq) of K₂CO₃ and 0.43 mL (3.5 mmol, 1.2 eq) of benzyl bromide (BnBr) were added at rt to a 30 mL acetone solution of 624 mg (3 mmol, 1 eq) of compound **23a**. After 1h10, the reaction was quenched at rt with NH₄Cl_{sat} and extracted with EtOAc. The aqueous layer was then extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layers were then dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. 890 mg (99 %) of compound **29b** was obtained without further purification.

¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H, CH₃), 2.15 (s, 3H, CH₃), 2.79-2.92 (m, 2H, CH₂), 4.55-4.72 (m, 1H, CH), 5.13 (s, 2H, CH₂), 6.30 (s, 1H, CH_{ar}), 7.31-7.49 (m, 5H, CH_{ar}), 11.34 (s, 1H, OH).

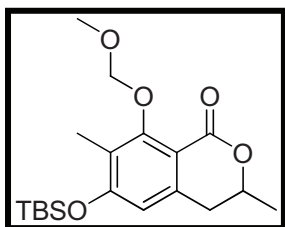
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm : 8.2, 21.0, 35.3, 70.4, 75.9, 102.2, 102.4, 112.7, 127.3, 128.4, 129.0, 136.7, 138.4, 161.6, 162.6, 170.5.

IR : 2930, 1660, 1626, 1583, 1512, 1428, 1367, 1320, 1289, 1262, 1172, 1128 cm^{-1} .

MS (ESI, negative mode) : $m/z = 297$ [M - H] $^-$.

Analysis calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$: C, 72.47 ; H, 6.08. found : C, 72.85 ; H, 6.26.

30a : 6- $\{[tert\text{-butyl}(\text{dimethyl})\text{silyl}]\text{oxy}\}$ -8-(methoxymethoxy)-3,7-dimethyl-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-one



$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Si}$

$M = 366.52 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.3$ (Cyclohexane/EtOAc – 80/20)

White powder, $M_p = 80^\circ\text{C}$.

Yield = 92 %.

In a RB flask flushed with Argon, 0.24 g (10 mmol, 4.3 eq) of NaH (95%) were added at rt to a 30 mL CH_2Cl_2 solution of 750 mg (2.3 mmol, 1 eq) of compound **29a**. 1.43 mL (3 mmol, 1.3 eq) of MOM-Cl (2.1M in toluene) was then added dropwise at rt. After 2h, the reaction was quenched with $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ and extracted with EtOAc. The aqueous layer was then extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layers were then dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was chromatographed on silicagel with a (8/2) mixture of Cy/EtOAc to give 776 mg (92%) of compound **30a**.

^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.25 (s, 6H, CH_3), 1.01 (s, 9H, 3 x CH_3), 1.46 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3), 2.18 (s, 3H, CH_3), 2.75 (dd, $J = 3.4, 15.8$ Hz, 1H, CH), 2.85 (dd, $J = 10.9, 16.2$ Hz, 1H, CH), 3.60 (s, 3H, CH_3), 4.51-4.58 (m, 1H, CH), 5.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH), 5.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH), 6.39 (s, 1H, CH_{ar}).

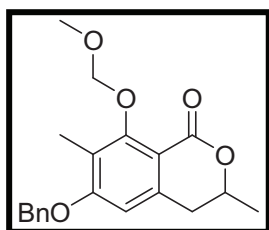
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm : -3.9, 10.4, 18.5, 20.8, 25.8, 36.2, 57.8, 74.2, 101.5, 110.9, 113.0, 123.6, 139.7, 159.3, 160.1, 163.5.

IR : 2932, 2859, 1721, 1598, 1473, 1427, 1326, 1249, 1163, 1122, 1055, 988, 931, 862, 783 cm^{-1} .

MS (ESI, positive mode) : 367 [M + H]⁺ (85), 750 [2M + H₂O]⁺ (100), 755 [2M + Na]⁺ (99).

Analysis calculated for C₁₉H₃₀O₅Si : C, 62.26 ; H, 8.25. **found :** C, 62.31 ; H, 8.24.

30b : 6-(benzyloxy)-8-(methoxymethoxy)-3,7-dimethyl-3,4-dihydro-1H-isochromen-1-one



C₂₀H₂₂O₅

M = 342.39 g.mol⁻¹

R_f = 0.65 (Cyclohexane/EtOAc – 60/40)

White powder, M_p = 124°C.

Yield = 91 %.

In a RB flask flushed with Argon, 454 mg (18 mmol, 6 eq) of NaH (95%) was added at rt to a 20 mL THF solution of 890 mg (3 mmol, 1 eq) of compound **29b**. 2.9 mL (6 mmol, 2 eq) of MOM-Cl was then added dropwise at rt. After 45 min, the reaction was quenched at rt with NH₄Cl_{sat} and extracted with EtOAc. The aqueous layer was then extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layers were then dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was chromatographed on silicagel with a (75:25) mixture of Cy/EtOAc to give 930 mg (91%) of compound **30b**.

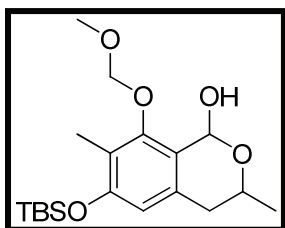
¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.46 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH₃), 2.25 (s, 3H, CH₃), 2.75-2.92 (m, 2H, CH₂), 3.60 (s, 3H, CH₃), 4.51-4.57 (m, 1H, CH), 5.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH), 5.12 (s, 2H, CH₂), 5.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH), 6.52 (s, 1H, CH_{ar}), 7.35-7.42 (m, 5H, 5 x CH_{ar}).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm : 9.8, 20.9, 36.5, 57.9, 70.5, 74.2, 101.5, 106.1, 110.7, 114.3, 121.1, 128.4, 129.1, 140.5, 159.3, 159.8, 161.6, 163.4.

MS (E. I.) : 343 [M + H]⁺ (60), 365 [M + Na]⁺ (40), 702 [2M + H₂O]⁺ (65), 707 [2M + Na]⁺ (100).

Analysis calculated for C₂₀H₂₂O₅ : C, 70.16 ; H, 6.48. **found :** C, 70.18 ; H, 6.50.

31a : 6-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-8-(methoxymethoxy)-3,7-dimethyl-3,4-dihydro-1H-isochromen-1-ol



$C_{19}H_{32}O_5Si$

$M = 368.54 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.6$ (EtOAc/CH₂Cl₂ – 20/80)

White powder, $M_p = 98^\circ\text{C}$.

Yield = 92 %.

In a RB flask flushed with Argon, 2.87 mL (2.9 mmol, 1.3 eq) of DIBAL-H (1M in toluene) was added at -78°C to a 20 mL toluene solution of 808 mg (2.2 mmol, 1 eq) of compound **30a**. After 30 min, the reaction was quenched at -78°C with H₂O and extracted with EtOAc. The organic layer was then washed with HCl 1N and then with brine. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. 742 mg (92%) of compound **31a** was obtained and used without further purification.

$^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.19 (s, 3H, CH₃), 0.20 (s, 3H, CH₃), 1.00 (s, 9H, 3 x CH₃), 1.34 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, CH₃), 2.09 (s, 3H, CH₃), 2.56-2.63 (m, 2H, CH₂), 3.60 (s, 3H, CH₃), 3.83 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, OH), 4.40-4.47 (m, 1H, CH), 5.02 (s, 2H, CH₂), 6.15 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, CH), 6.36 (s, 1H, CH_{ar}).

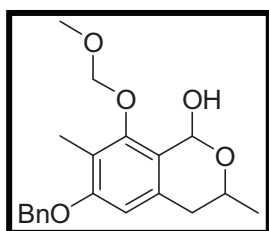
$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl₃) δ ppm : δ -4.1, -4.0, 10.7, 18.5, 21.5, 25.9, 35.5, 57.7, 63.0, 89.3, 100.0, 114.8, 120.5, 122.6, 132.9, 154.9, 155.0.

IR : 3401, 2957, 2931, 2360, 1610, 1580, 1473, 1389, 1326, 1257, 1159, 1120, 984, 843 cm⁻¹.

MS (ESI, positive mode) : $m/z = 351$ [M – H₂O + H]⁺.

HRMS (ESI): calculated for C₁₉H₃₁O₄Si [M–H₂O+H]⁺, 351.1992 found 351.2010

31b : 6-(benzyloxy)-8-(methoxymethoxy)-3,7-dimethyl-3,4-dihydro-1H-isochromen-1-ol



$C_{20}H_{24}O_5$

$M = 344.40 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.65$ (Cyclohexane/EtOAc– 60/40)

White powder

Yield = 92 %.

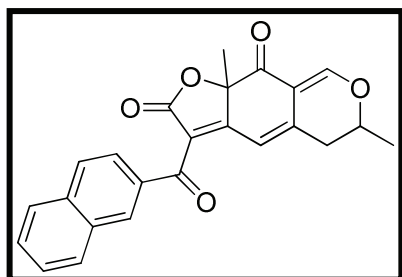
In a RB flask flushed with Argon, 3.25 mL (3.25 mmol, 1.3 eq) DIBAL-H (1M in toluene) was added at -78°C to a 40 mL toluene solution of 854 mg (2.5 mmol, 1 eq) of compound **30b**. After 1h, the reaction was quenched at -78°C with H_2O and extracted with EtOAc. The organic layer was then washed with HCl 1N and then with a saturated solution of sodium chloride (NaCl_{sat}). The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. 791 mg (92%) of compound **31b** was obtained without further purification.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 1.36 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH_3), 2.17 (s, 3H, CH_3), 2.61-2.63 (m, 2H, CH_2), 3.62 (s, 3H, CH_3), 3.65 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, CH), 4.39-4.47 (m, 1H, CH), 5.03-5.07 (m, 4H, 2 x CH_2), 6.18 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, CH), 6.48 (s, 1H), 7.32-7.42 (m, 5H, 5 x CH_{ar}).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 9.9, 21.3, 31.0, 35.5, 57.5, 62.8, 70.1, 89.0, 99.9, 107.6, 118.0, 122.2, 127.1, 127.9, 128.6, 133.0, 137.1, 154.5, 157.6.

IR : 3347, 2929, 1609, 1454, 1385, 1324, 1268, 1120, 1085, 1053, 994, 932 cm^{-1} .

35 : 3-(2-naphthoyl)-6,9a-dimethyl-5,6-dihydro-2H-furo[3,2-g]isochromene-2,9(9aH)-dione



$C_{24}H_{18}O_5$ **2 diastereomers 50/50**

$M = 386.4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.3$ (Cyclohexane/EtOAc– 75/25)

Yellow crystal, X-ray structure (p 88).

Yield = 86 %.

In a RB flask flushed with Argon, 0.064 mL (0.46 mmol, 2 eq) of Et_3N , 88 mg (0.35 mmol, 1.5 eq) dioxin-4-one **39d** and molecular sieves (200 mg per mmol) were added at rt to a 10 mL toluene solution containing 47 mg (0.23 mmol, 1 eq) of alcohol **15a**. The mixture was then heated at 100°C . After 3h, the reaction was quenched at rt with HCl 1N and extracted with EtOAc. The aqueous layer was then extracted twice with ethyl acetate and the combined organic layers were then dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude was then chromatographed on silica gel with (8/2) mixture of Cyclohexane/EtOAc to give 76 mg (86%) of compound **35**.

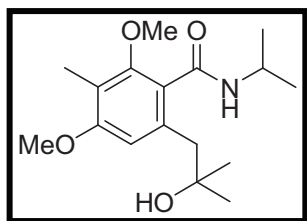
$^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.45 (d, $J = 6.2$ Hz, 1.5H, CH_3), 1.46 (d, $J = 6.2$ Hz, 1.5H, CH_3), 1.79 (s, 1.5H, CH_3), 1.85 (s, 1.5H, CH_3), 2.55 (dd, $J = 16.6, 10.7$ Hz, 0.5H, CH_2), 2.62-2.78 (m 1.5H, CH_2), 4.28-4.35 (m, 0.5H, CH), 4.38-4.45 (m, 0.5H, CH), 6.51 (s, 0.5H, CH), 6.53 (s, 0.5H, CH), 7.51-7.63 (m, 2H, CH_{ar}), 7.83-7.95 (m, 5H, 4 x CH_{ar} , CH), 7.84 (s, 1H, CH_{ar}).

$^{13}\text{C RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ ppm : 20.0, 20.1, 27.7, 28.1, 34.7, 35.4, 75.5 (2C), 87.1 (2C), 110.7, 111.0, 111.7, 111.8, 119.3, 120.2, 124.68, 124.72, 127.0 (2C), 127.9 (2C), 128.5 (2C), 129.0 (2C), 130.0 (2C), 132.3 (2C), 132.4 (2C), 133.85, 133.94, 136.1 (2C), 142.0, 142.3, 160.3 (2C), 168.3, 168.4, 169.7, 170.6, 188.86, 188.9, 189.6, 190.2.

MS (ESI, positive mode.) : $m/z = 387$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

HRMS (ESI): calculated for $C_{24}H_{19}O_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 387.1232 found : 387.1223.

13d : 6-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-N-isopropyl-2,4-dimethoxy-3-methylbenzamide



$C_{17}H_{27}NO_4$

$M = 309.40 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.3$ (Cyclohexane/EtOAc– 60/40)

White powder, $M_p = 153^\circ\text{C}$.

Yield = 92 %.

In a RB flask flushed with Argon, 15.0 mL (100 mmol, 2 eq) of TMEDA was added to a 200 mL THF solution of 11.85 g (50 mmol, 1 eq) of compound **12** at rt. 65 mL (110 mmol, 2.2 eq) of *t*-BuLi (1.7 M in hexane) was then introduced dropwise at -78°C . The mixture was then stirred at -15°C for 30 min. and recooled to -78°C after the formation of the characteristic red orthometallated intermediate. 9.9 mL (110 mmol, 2.2 eq) of epoxide **18d** was then added dropwise at -78°C and the media was warmed to -10°C . The mixture was then allowed to warm slowly to rt over 1h30. The reaction was then quenched with H_2O and extracted with EtOAc. The combined organic layers were then washed with $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ and then with $\text{NaHCO}_{3\text{sat}}$. The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was chromatographed on silicagel with a (70/30) mixture of Cy/EtOAc to give 14.3 g (92%) of compound **13d**.

$^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.25 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H, 2 x CH_3), 1.30 (s, 6H, 2 x CH_3), 2.10 (s, 3H, CH_3), 2.79 (s, 2H, CH_2), 3.70 (s, 3H, CH_3), 3.83 (s, 3H, CH_3), 4.24-4.31 (m, 1H, CH), 5.68 (s, 1H, OH), 6.26 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, NH), 6.48 (s, 1H, CH_{ar}).

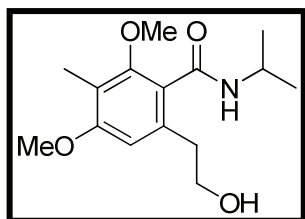
$^{13}\text{C RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ ppm : 8.7, 22.6, 30.4, 42.0, 46.7, 55.8, 62.0, 69.3, 110.0, 118.3, 123.1, 137.1, 156.2, 158.9, 167.8.

IR : 3212, 2971, 1619, 1579, 1463, 1402, 1188, 1122 cm^{-1} .

MS (ESI, positive mode.) : $m/z = 310$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Analysis calculated for $C_{17}H_{27}NO_4$: C, 65.99 ; H, 8.80 ; N, 4.53. found : C, 66.19 ; H, 8.78 ; N, 4.50.

13c : 6-(2-hydroxyethyl)-N-isopropyl-2,4-dimethoxy-3-methylbenzamide



$C_{15}H_{23}NO_4$

$M = 281.35 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.2$ (Cyclohexane/EtOAc – 20/80)

White powder

Yield = 44 %.

Similar procedure than for the synthesis of amidoalcohol **13d** (starting from oxirane) to give 3.73 g (44%) of compound **13c**.

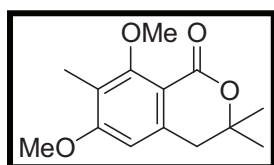
1H RMN (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.24 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H, 2 x CH_3), 2.07 (s, 3H, CH_3), 2.85 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H, CH_2), 3.67 (s, 3H, CH_3), 3.81 (s, 3H, CH_3), 3.83-3.87 (m, 2H, CH_2), 4.20-4.32 (m, 1H, CH), 5.81 (brs, 1H, OH), 6.32 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, NH), 6.52 (s, 1H, CH_{ar}).

^{13}C RMN (75MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 8.7, 22.6, 36.5, 42.0, 55.7, 61.8, 63.6, 107.8, 118.1, 123.1, 138.4, 155.8, 159.5, 167.4.

MS (ESI, positive mode.) : $m/z = 282$ $[M + H]^+$.

Analysis calculated for $C_{15}H_{23}NO_4$: C, 64.03 ; H, 8.24 ; N, 4.98. found : C, 64.04 ; H, 8.30 ; N, 4.84.

17d : 6,8-dimethoxy-3,3,7-trimethyl-3,4-dihydro-1H-isochromen-1-one



$C_{14}H_{18}O_4$

$M = 250.29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.5$ (Cyclohexane/EtOAc– 60/40)

White powder, $M_p = 138^\circ\text{C}$.

Yield = 76 %.

In a RB flask flushed with Argon, 5.86 g (24.7 mmol, 1.2 eq) of camphorsulfonic acid (CSA) was added to a 200 mL toluene solution of 6.36 g (20.5 mmol, 1 eq) of compound **13d** at rt. After heating for 2h under reflux, the reaction was quenched at rt with NaHCO_{3sat} and extracted with EtOAc. The organic layer was then washed with NaHCO_{3sat} and then with NH_{4Cl}_{sat}. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was finally precipitated in cyclohexane to give 3.91 g (76%) of lactone **17d**.

¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.34 (s, 6H, 2 x CH₃), 2.07 (s, 3H, CH₃), 2.86 (s, 2H, CH₂), 3.76 (s, 3H, CH₃), 3.82 (s, 3H, CH₃), 6.40 (s, 1H, CH_{ar}).

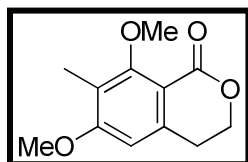
¹³C RMN (75MHz, CDCl₃) δ ppm : 8.5, 27.1, 40.6, 55.7, 61.4, 79.0, 105.3, 110.5, 120.1, 139.1, 161.1, 162.1, 162.4.

IR : 2977, 2936, 1710, 1598, 1458, 1300, 1231, 1156, 1127, 1104 cm⁻¹.

MS (ESI, positive mode): m/z = 251 [M + H]⁺.

Analysis calculated for C₁₄H₁₈O₄: C, 67.18 ; H, 7.25. found : C, 67.48 ; H, 7.54.

17c : 6,8-dimethoxy-7-methylisochroman-1-one



C₁₂H₁₄O₄

M = 222.24 g.mol⁻¹

R_f = 0.5 (Cyclohexane/EtOAc– 20/80)

White powder

Yield = 82 %.

Similar procedure than for the synthesis of lactone **17d** (starting from amidoalcohol **13c**) to give 1.81 g (82%) of compound **17c**.

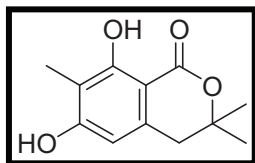
¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.11 (s, 3H, CH₃), 2.95 (t, J = 5.8 Hz, 2H, CH₂), 3.82 (s, 3H, CH₃), 3.86 (s, 3H, CH₃), 4.38 (t, J = 5.8 Hz, 2H, CH₂), 6.47 (s, 1H, CH_{ar}).

¹³C RMN (75MHz, CDCl₃) δ ppm : 8.6, 29.4, 55.9, 61.6, 66.4, 104.5, 111.1, 120.5, 140.8, 161.5, 162.3, 162.4.

MS (ESI, positive mode): m/z = 223 [M + H]⁺.

Analysis calculated for C₁₂H₁₄O₄: C, 64.85 ; H, 6.35. found : C, 64.66 ; H, 6.47.

23d : 6,8-dihydroxy-3,3,7-trimethyl-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-one



$C_{12}H_{14}O_4$

$M = 222.24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.4$ (Cyclohexane/EtOAc– 60/40)

White powder, $M_p = 204^\circ\text{C}$.

Yield = 98 %.

In a RB flask flushed with Argon, 30.88 g (220 mmol, 10 eq) of AlCl_3 was added at rt to a 200 mL CH_2Cl_2 solution of 5.50 g (22 mmol, 1 eq) of compound **17d**. The mixture was then heated to the reflux. After 20h, the reaction was quenched at rt with HCl 1N and extracted with 400 mL of EtOAc. The aqueous layer was then extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layer was then dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was finally precipitated in 5 mL of CH_2Cl_2 to give 4.80 g (98%) of compound **23d**.

$^1\text{H RMN}$ (300MHz, CD_3CN) δ ppm : 1.40 (s, 6H, 2 x CH_3), 2.01 (s, 3H, CH_3), 2.91 (s, 2H, CH_2), 6.26 (s, 1H, CH_{ar}), 7.76 (s, 1H, OH), 11.60 (s, 1H, OH).

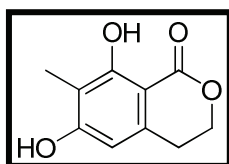
$^{13}\text{C RMN}$ (75MHz, CD_3CN) δ ppm : 8.4, 27.8, 39.8, 83.2, 101.9, 107.8, 110.9, 139.4, 163.0, 163.4, 171.3.

IR : 3356, 1622, 1436, 1361, 1104 cm^{-1} .

MS (ESI, negative mode): $m/z = 221$ [$\text{M} - \text{H}$] $^-$.

Analysis calculated for $C_{12}H_{14}O_4$: C, 64.85 ; H, 6.35. *found*: C, 64.80 ; H, 6.45.

23c : 6,8-dihydroxy-7-methylisochroman-1-one



$C_{10}H_{10}O_4$

$M = 194.18 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

White powder

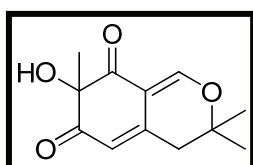
Yield = 98 %.

Similar procedure than for the synthesis of diphenol **23d** (starting from lactone **17c**) to give 1.44 g (98%) of compound **23c**.

$^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.12 (s, 3H, CH_3), 2.95 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H, CH_2), 4.51 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2), 6.22 (s, 1H, CH_{ar}), 11.44 (s, 1H, OH).

MS (ESI, negative mode): $m/z = 193$ [$\text{M} - \text{H}$] $^-$.

15d : 7-hydroxy-3,3,7-trimethyl-3H-isochromene-6,8(4H,7H)-dione



$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$

$M = 222.24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.2$ (Cyclohexane/EtOAc– 40/60)

Brown oil.

Yield = 68 % (3 steps).

In a RB flask flushed with Argon, 1.55 g (61.2 mmol, 4 eq) of sodium hydride (NaH, 95%) and 36 mL (76.5 mmol, 5 eq) of MOM-Cl (2.1M in toluene) were added at rt to a 250 mL THF solution of 3.4 g (15.3 mmol, 1 eq) of compound **23d**. After 2h, the reaction was quenched with $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ and extracted with EtOAc. The aqueous layer was then extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were then dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. 4.75 g (100%) of compound **25d** was obtained and used without further purification.

In a RB flask flushed with Argon, 16.6 mL (19.9 mmol, 1.3 eq) DIBAL-H (1.2 M in toluene) was added at -78°C to a 150 mL toluene solution of 4.75 g (15.3 mmol, 1 eq) of compound **25d**. After 20 min, the reaction was quenched at -78°C with H_2O and extracted with EtOAc. The organic layer was then washed with HCl 1N and then with a saturated solution of sodium chloride (NaCl_{sat}). The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. 4.78 g (100%) of compound **14d** was obtained and used without further purification.

In a RB flask flushed with Argon, 1.50 mL (7 mmol, 7 eq) of trifluoroacetic acid (TFA), 0.36 mL (20 mmol, 20 eq) of H_2O and 560 mg (2 mmol, 2 eq) of IBX were added at rt to a 10 mL CH_2Cl_2 solution of 312 mg (1 mmol, 1 eq) of compound **14d**. After 3h at rt, the media was filtered to separate the IBX residue and the filtrate was evaporated. The crude material was

chromatographed on silica gel using a gradient mixture of Cy/EtOAc (from 80/20 to 40/60) to give 152 mg (68%) of compound **15d**.

$^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (s, 6H, 2 x CH_3), 1.49 (s, 3H, CH_3), 2.66 (s, 2H, CH_2), 4.05 (brs, 1H, OH), 5.78 (s, 1H, CH), 7.75 (s, 1H, CH).

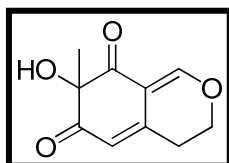
$^{13}\text{C RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ ppm : 25.9, 26.5, 28.9, 39.7, 81.1, 83.2, 109.6, 116.6, 147.0, 159.2, 195.2, 197.7.

IR : 3433, 2979, 2932, 1706, 1660, 1615, 1568, 1287, 1269, 1179, 1091 cm^{-1} .

MS (ESI, positive mode.) : $m/z = 223$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

HRMS (ESI): calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 223.0970 found 223.0968.

15c : 7-hydroxy-7-methyl-3H-isochromene-6,8(4H,7H)-dione



$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4$

$M = 194.18 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.2$ (Cyclohexane/EtOAc– 40/60)

Brown oil.

Yield = 48 % (3 steps).

Similar procedure than for the synthesis of alcohol **15d** (starting from diphenol **23c**) to give 667 mg (48%) of compound **15c**.

$^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.52 (s, 3H, CH_3), 2.82-2.85 (m, 2H, CH_2), 4.29-4.44 (m, 2H, CH_2), 5.78 (s, 1H, CH), 6.02 (brs, 1H, OH), 7.87 (s, 1H, CH).

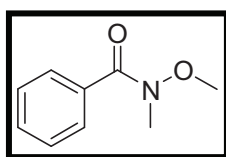
$^{13}\text{C RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ ppm : 27.7, 28.5, 67.3, 83.3, 110.8, 115.6, 147.2, 161.0, 195.6, 197.9.

MS (ESI, positive mode.) : $m/z = 195$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

GENERAL PROCEDURE A : Synthesis of Weinreb amides 59a-e

In a RB flask flushed with Argon, 1.25 eq of oxalyl chloride (COCl_2) and 0.004 eq of dimethylformamide (DMF) were added at RT to a CH_2Cl_2 solution (0.1 mol.L^{-1}) containing 1 eq of benzoic acid. After 1.5h, the media was evaporated under vacuum to remove the excess of oxalyl chloride. CH_2Cl_2 (0.1 mol.L^{-1}), 1.4 eq. of Weinreb amine and 3 eq of Et_3N were then successively added at RT. After 2 hours, the reaction was quenched at RT with NaHCO_3sat and extracted twice with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were then washed with $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ and NaCl_{sat} . The organic layer was then dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude was then chromatographed on silica gel using an appropriate gradient of a Cyclohexane/EtOAc mixture to give the desired Weinreb amide **59**.

59a : *N*-methoxy-*N*-methylbenzamide



$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$

$M = 165.19 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0.2$ (Cyclohexane/EtOAc– 80/20)

Yellow oil

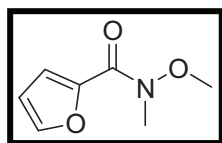
Yield = 98 %.

From benzoic acid, the reaction was performed as detailed in the general procedure **A** to give 2.93 g (98 %) of the amide **59a**.

$^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : 3.29 (s, 3H, CH_3), 3.48 (s, 3H, CH_3), 7.21-7.40 (m, 3H, CH_{ar}), 7.53-7.64 (m, 2H, CH_{ar}).

$^{13}\text{C RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ ppm : 33.8, 61.0, 128.05, 128.13, 130.6, 134.2, 169.9

59b : N-methoxy-N-methylfuran-2-carboxamide



C₇H₉NO₃

M = 155.15 g.mol⁻¹

R_f = 0.3 (Cyclohexane/EtOAc– 70/30)

Yellow oil

Yield = 94 %.

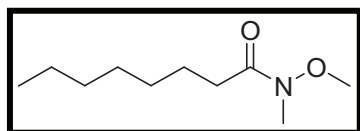
From furoic acid, the reaction was performed as detailed in the general procedure A to give 2.72 g (94 %) of the amide **59b**.

¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ ppm : 3.34 (s, 3H, CH₃), 3.76 (s, 3H, CH₃), 6.50 (dd, J = 1.7 Hz et J = 3.6 Hz, 2H, CH_{ar}), 7.02 (d, J = 3.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.47 (d, J = 1.7 Hz, 1H, CH_{ar}).

¹³C RMN (75MHz, CDCl₃) δ ppm : 33.1, 61.4, 111.7, 117.4, 145.3, 145.6, 159.1.

MS (ESI, positive mode.) : m/z = 156 [M + H]⁺.

59c : N-methoxy-N-methyloctanamide



C₁₀H₂₁NO₂

M = 187.28 g.mol⁻¹

R_f = 0.3 (Cyclohexane/EtOAc– 80/20)

Yellow oil

Yield = 86 %.

From capric acid, the reaction was performed as detailed in the general procedure A to give 3.23 g (86 %) of the amide **59c**.

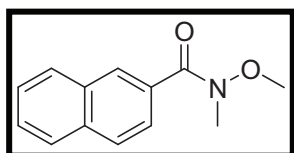
¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.85 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.29 (m, 8H, 4 x CH₂), 1.61 (m, 2H, CH₂), 2.38 (t, J = 7.7 Hz, 2H, CH₂), 3.16 (s, 3H, CH₃), 3.66 (s, 3H, CH₃).

¹³C RMN (75MHz, CDCl₃) δ ppm : 14.4, 22.9, 25.0, 29.4, 29.7, 32.0, 32.5, 33.0, 61.5, 175.1.

IR : 2929, 2856, 1670, 1466, 1414, 1388, 1177, 998 cm⁻¹.

MS (ESI, positive mode.) : m/z = 188 [M + H]⁺.

59d : N-methoxy-N-methyl-2-naphthamide



C₁₃H₁₃NO₂

M = 215.25 g.mol⁻¹

R_f = 0.4 (Cyclohexane/EtOAc– 70/30)

Yellow oil

Yield = 99%.

From 2-naphthoic acid, the reaction was performed as detailed in the general procedure A to give 4.26 g (99%) of the amide **59d**.

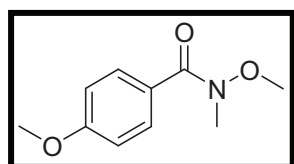
¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ ppm : 3.85 (s, 3H, CH₃), 3.52 (s, 3H, CH₃), 7.47-7.55 (m, 2H, 2 x CH_{ar}), 7.73-7.89 (s, 4H, 4 x CH_{ar}), 8.22 (s, 1H, CH_{ar}).

¹³C RMN (75MHz, CDCl₃) δ ppm : 34.0, 61.2, 125.1, 126.6, 127.5, 127.76, 127.82, 128.8, 128.9, 131.5, 132.6, 134.3, 170.0.

IR : 3057, 2969, 2934, 1643, 1477, 1415, 1378, 1185, 1126, 986, 866, 817, 757 cm⁻¹.

MS (ESI, positive mode.) : m/z = 216[M + H]⁺.

59e : N,4-dimethoxy-N-methylbenzamide



C₁₀H₁₃NO₃

M = 195.22 g.mol⁻¹

R_f = 0.5 (Cyclohexane/EtOAc– 60/40)

White solid, M_p = 70°C.

Yield = 95 %.

From *p*-methoxybenzoic acid, the reaction was performed as detailed in the general procedure A to give 3.71 g (95%) of the amide **59e**.

¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ ppm : 3.35 (s, 3H, CH₃), 3.56 (s, 3H, CH₃), 3.84 (s, 3H, CH₃), 6.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 7.71 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2 x CH_{ar}).

$^{13}\text{C RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ ppm : 34.2, 55.6, 61.2, 113.6, 126.3, 130.9, 161.8, 169.7.

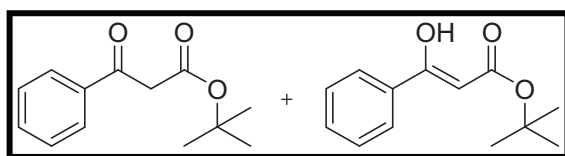
IR : 2935, 1637, 1608, 1512, 1459, 1421, 1375, 1305, 1254, 1173, 1029, 842 cm^{-1} .

MS (ESI, positive mode.) : $m/z = 196$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

GENERAL PROCEDURE B : Synthesis of *t*-butylesters 62a-e.

In a RB flask flushed with Argon 3.1 eq of *n*-butyllithium (*n*-BuLi, 1.2M in hexane) were added at -78°C to a THF solution (0.1 mol.L^{-1}) containing 3 eq of diisopropylamine (DIPA). After 30 min at 0°C , the media was recooled to -78°C and 3 eq of freshly distilled *t*-butylacetate were added. After 30 min at -78°C , 1 eq of Weinreb amide **59** was finally added at this temperature. After 1h, the reaction was quenched at RT with $\text{NaHCO}_{3\text{sat}}$ and extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were then washed with $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$. The organic layer was then dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude was then chromatographed on silica gel using an appropriate gradient of a Cyclohexane/EtOAc mixture to give the desired *t*-butylester **62**.

62a : *tert*-butyl 3-oxo-3-phenylpropanoate et (*Z*)-*tert*-butyl 3-hydroxy-3-phenylacrylate



$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$ keto and enol forms 78/22.

$M = 220.26 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0.6$ (Cyclohexane/EtOAc– 80/20)

Uncoloured oil

Yield = 99 %.

From the Weinreb amide **59a**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **B** to give 3.91 g (99%) of the *t*-butylester **62a**.

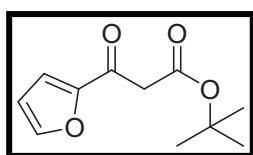
$^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.32 (s, 7H, CH_3), 1.42 (s, 2H, CH_3), 3.77 (s, 1.6H, CH_2), 5.48 (s, 0.2H, CH), 7.25-7.46 (m, 3H, CH_{ar}), 7.63 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 0.4 H, CH_{ar}), 7.81 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1.6 H, CH_{ar}), 12.67 (s, 0.2H, OH).

$^{13}\text{C RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ ppm : 27.7, 28.2, 47.2, 81.0, 81.7, 88.7, 125.8, 128.3, 128.4, 128.6, 130.9, 133.4, 133.6, 136.1, 166.6, 170.7, 173.0, 192.9.

IR : 3062, 2980, 2933, 1732, 1688, 1637, 1599, 1450, 1408, 1369, 1326, 1326, 1278, 1154, 690 cm^{-1} .

MS (ESI, positive mode.) : $m/z = 221$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

62b : *tert*-butyl 3-(furan-2-yl)-3-oxopropanoate



$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4$

$M = 210.23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.65$ (Cyclohexane/EtOAc– 70/30)

White powder. $M_p = 76^\circ\text{C}$.

Yield = 94 %.

From the Weinreb amide **59b**, the reaction was performed as detailed in the general procedure B to give 3.36 g (94%) of the *t*-butylester **62b**.

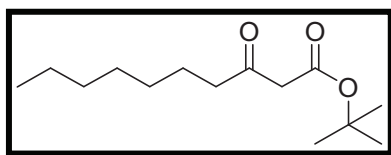
$^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.41 (s, 9H, CH_3), 3.73 (s, 2H, CH_2), 6.53 (dd, $J = 1.7 \text{ Hz}$ et $J = 3.6 \text{ Hz}$, 2H, CH_{ar}), 7.23 (d, $J = 3.6 \text{ Hz}$, 1H, CH_{ar}), 7.58 (d, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 1H, CH_{ar}).

$^{13}\text{C RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ ppm : 28.2, 47.2, 82.4, 112.9, 118.3, 147.1, 152.4, 166.5, 181.9.

IR : 1732, 1681, 1469, 1154, 762 cm^{-1} .

MS (ESI, positive mode.) : $m/z = 211$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

62c : tert-butyl 3-oxodecanoate



$C_{14}H_{26}O_3$

$M = 242.35 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.8$ (Cyclohexane/EtOAc– 75/25)

Uncoloured oil

Yield = 91 %.

From the Weinreb amide **59c**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **B** to give 3.75 g (91%) of the *t*-butylester **62c**.

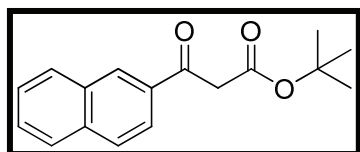
$^1\text{H RMN}$ (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 0.81 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H, CH_3), 1.21 (m, 8H, CH_2), 1.41 (m, 9H, CH_3), 1.52 (m, 2H, CH_2), 2.14 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 3.28 (s, 2H, CH_2).

$^{13}\text{C RMN}$ (75MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 14.3, 22.8, 23.7, 28.2, 29.2, 29.3, 31.9, 43.1, 50.9, 82.0, 166.7, 203.7.

IR : 2930, 2857, 1716, 1457, 1410, 1369, 1318, 1252, 1149 cm^{-1} .

MS (ESI, positive mode.) : $m/z = 243$ $[M + H]^+$.

62d : tert-butyl 3-(naphthalene-2-yl)-3-oxopropanoate



$C_{17}H_{18}O_4$

$M = 270.32 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.7$ (Cyclohexane/EtOAc– 80/20)

Yellow oil

Yield = 94 %.

From the Weinreb amide **59d**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **B** to give 5.06 g (94%) of the *t*-butylester **62d**.

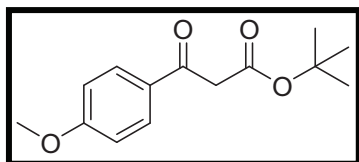
$^1\text{H RMN}$ (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.44 (s, 9H, 3 x CH_3), 4.03 (s, 2H, CH_2), 7.51-7.65 (m, 2H, CH_{ar}), 7.77-8.03 (m, 4H, CH_{ar}), 8.45 (s, 1H, CH_{ar}).

$^{13}\text{C RMN}$ (75MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 28.1, 47.7, 82.2, 124.0, 127.1, 128.0, 128.8, 128.9, 129.8, 130.6, 132.6, 133.7, 135.9, 167.0, 193.1.

IR : 2979, 2361, 1732, 1682, 1627, 1368, 1282, 1151, 822, 750 cm^{-1} .

MS (ESI, positive mode.) : $m/z = 271$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

62e : *tert*-butyl 3-(4-methoxyphenyl)-3-oxopropanoate



$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$

$M = 250.29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.8$ (Cyclohexane/EtOAc– 60/40)

Yellow oil

Yield = 98 %.

From the Weinreb amide **59e**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **B** to give 4.38 g (98%) of the *t*-butylester **62e**.

^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.39 (s, 9H, 3 x CH_3), 3.79 (s, 2H, CH_2), 3.80 (s, 3H, CH_3), 6.87 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 7.71 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar}).

^{13}C RMN (75MHz, CDCl_3) δ ppm : 27.9, 47.1, 55.5, 81.7, 113.8, 129.2, 130.8, 163.8, 167.0, 191.5.

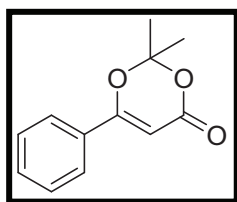
IR : 2978, 2935, 2841, 1732, 1678, 1602, 1512, 1326, 1260, 1171, 1028, 841 cm^{-1} .

MS (ESI, positive mode.) : $m/z = 251$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

GENERAL PROCEDURE C : Synthesis of dioxinones 39a-e.

In a RB flask flushed with Argon, 15 eq of acetic anhydride (Ac_2O) and 1 eq of sulfuric acid were added at 0°C to a 10 eq acetone solution containing 1 eq of *t*-butylester. The media was then allowed to warm slowly to rt over 10 min. After 45 min., the reaction was quenched at rt with an aqueous solution containing 30 eq of sodium carbonate (Na_2CO_3) and EtOAc were added. The biphasic media was then stirred for 40 min (hydrolysis of the remaining acetic anhydride) and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were then washed with $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$. The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude was finally chromatographed on silica gel using an appropriate gradient of a Cyclohexane/EtOAc mixture to give the desired dioxinone **39**.

39a : 2,2-dimethyl-6-phenyl-4H-1,3-dioxin-4-one



$C_{12}H_{12}O_3$

$M = 204.22 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0.4$ (Cyclohexane/EtOAc– 80/20)

White powder, $M_p = 66^\circ\text{C}$.

Yield = 73 %.

From the *t*-butylester **62a**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **C** to give 2.90 g (73%) of the dioxinone **39a**.

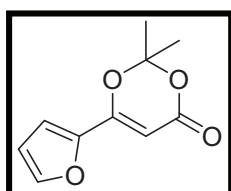
$^1\text{H RMN}$ (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.78 (s, 6H, 2 x CH_3), 5.87 (s, 1H, CH), 7.40-7.66 (m, 3H, CH_{ar}), 7.67 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH_{ar}).

$^{13}\text{C RMN}$ (75MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 25.2, 91.4, 106.8, 126.5, 129.0, 131.2, 132.3, 162.1, 165.2.

IR : 2998, 1727, 1450, 1389, 1363, 1279, 1225, 1204, 990, 770, 691 cm^{-1} .

$HRMS$ (ESI): calculated for $C_{12}H_{13}O_3 [M + H^+]$, 205.0865 found 205.0869.

39b : 6-(furan-2-yl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one



$C_{10}H_{10}O_4$

$M = 194.18 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0.4$ (Cyclohexane/EtOAc– 80/20)

Red oil

Yield = 64 %.

From the *t*-butylester **62b**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **C** to give 716 mg (64%) of the dioxinone **39b**.

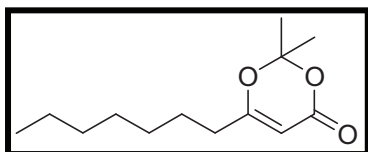
$^1\text{H RMN}$ (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.71 (s, 6H, CH_3), 5.74 (s, 1H, CH), 6.49 (dd, $J = 1.7, 3.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 6.86 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.53 (brs, 1H, CH_{ar}).

$^{13}\text{C RMN}$ (75MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 25.0, 89.6, 107.0, 112.5, 114.2, 146.2, 146.3, 156.4, 161.6.

IR : 3134, 3000, 2945, 1727, 1679, 1641, 1470, 1361, 1278, 1205, 1017 cm^{-1} .

MS (ESI, positive mode) : m/z = 195 [M + H]⁺.

39c : 6-heptyl-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one



C₁₃H₂₂O₃

M = 226.31 g.mol⁻¹

R_f = 0.55 (Cyclohexane/EtOAc– 80/20)

Yellow oil

Yield = 71 %.

From the *t*-butylester **62c**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **C** to give 989 mg (71%) of the dioxinone **39c**.

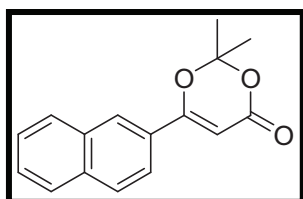
¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.82 (m, 3H, CH₃), 1.22 (m, 8H, 4 x CH₂), 1.47 (m, 2H, CH₂), 1.62 (s, 6H, 2 x CH₃), 2.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 5.16 (s, 1H, CH).

¹³C RMN (75MHz, CDCl₃) δ ppm : 14.1, 22.7, 25.1, 25.8, 28.98, 29.01, 31.7, 33.7, 93.2, 106.3, 161.5, 172.3.

IR : 2999, 2929, 2858, 1732, 1634, 1463, 1392, 1463, 1392, 1271, 1205, 1013, 901, 806 cm⁻¹.

MS (ESI, positive mode) : m/z = 227 [M + H]⁺.

39d : 2,2-dimethyl-6-(naphthalen-2-yl)-4H-1,3-dioxin-4-one



C₁₆H₁₄O₃

M = 254.28 g.mol⁻¹

R_f = 0.45 (Cyclohexane/EtOAc– 80/20)

Yellow powder, M_p = 129°C.

Yield = 78 %.

From the *t*-butylester **62d**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **C** to give 3.56 g (78%) of the dioxinone **39d**.

¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.85 (s, 6H, 2 x CH₃), 6.02 (s, 1H, CH), 7.51-7.60 (m, 2H, CH_{ar}), 7.65 (dd, *J* = 1.5, 8.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.84-7.92 (m, 3H, CH_{ar}), 8.21 (s, 1H, CH_{ar}).

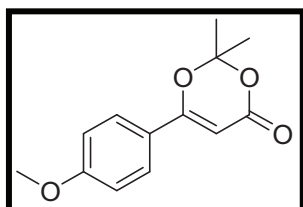
¹³C RMN (75MHz, CDCl₃) δ ppm : 25.3, 91.88, 106.9, 122.6, 127.4, 128.0, 128.38, 128.42, 128.9, 129.2, 132.9, 135.1, 162.2, 165.1.

IR : 1721, 1615, 1374, 1336, 1278, 1253, 1204, 1040, 956, 903, 809 cm⁻¹.

MS (ESI, positive mode) : *m/z* = 255 [M + H]⁺.

HRMS (ESI): calculated for C₁₆H₁₅O₃ [M + H]⁺, 255.1021 found 255.1014.

39e : 6-(4-methoxyphenyl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one



C₁₃H₁₄O₄

M = 234.25 g.mol⁻¹

R_f = 0.2 (Cyclohexane/EtOAc– 80/20)

Yellow powder, Mp = 68°C.

Yield = 57 %.

From the *t*-butylester **62e**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **C** to give 1.60 g (57%) of the dioxinone **39e**.

¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.77 (s, 6H, 2 x CH₃), 3.84 (s, 3H, CH₃), 5.77 (s, 1H, CH), 6.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, CH_{ar}), 7.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, CH_{ar}).

¹³C RMN (75MHz, CDCl₃) δ ppm : 25.2, 55.7, 89.5, 106.5, 114.4, 123.5, 128.4, 162.4, 163.0, 165.1.

IR : 2999, 2940, 2842, 1721, 1607, 1513, 1363, 1252, 1179, 1027, 804 cm⁻¹.

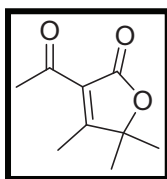
MS (ESI, positive mode) : *m/z* = 235 [M + H]⁺.

HRMS (ESI): calculated for C₁₃H₁₅O₄ [M + H]⁺, 235.0970 found 235.0976.

GENERAL PROCEDURE D : Synthesis of acylfuranones 73-90.

In a RB flask flushed with Argon, 0.5 eq of Et₃N, 1.5 eq of dioxinone **39** and 200 mg molecular sieves were added at RT to a 10 mL toluene solution containing 1 eq of α -hydroxyketone. The mixture was then heated to 100°C. After 3h, the reaction was quenched at RT with HCl 1N and extracted with EtOAc. The aqueous layer was then extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layers were then dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude was then chromatographed on silica gel using an appropriate gradient of a Cyclohexane/EtOAc mixture to give the desired acylfuranones.

65 : 3-acetyl-4,5,5-trimethylfuran-2(5H)-one



$$M = 168.19 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$R_f = 0.5 \text{ (Pentane/Et}_2\text{O} - 50/50)$$

White powder, Mp = 47°C.

Yield = 82 %.

From 3-hydroxy-3-methylbutan-2-one and the dioxinone **64**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **D** to give 276 mg (82%) of the acylfuranone **65**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.37 (s, 6H, 2 x CH₃), 2.23 (s, 3H, CH₃), 2.41 (s, 3H, CH₃).

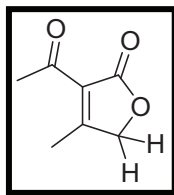
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm : 13.3, 24.4, 30.2, 85.7, 123.6, 169.4, 180.9, 195.4.

IR : 1760, 1691, 1288, 1030 cm⁻¹.

MS (ESI, negative mode.) : m/z = 167 [M - H]⁻.

Analysis calculated for C₉H₁₂O₃: C, 64.27 ; H, 7.19. found : C, 64.23 ; H, 7.21.

73 : 3-acetyl-4-methylfuran-2(5H)-one



$C_7H_8O_3$

$M = 140.14 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0.2$ (Cyclohexane/EtOAc– 70/30)

Yellow oil.

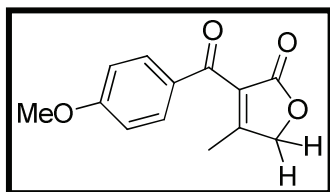
Yield = 88 %.

From hydroxyacetone and the dioxinone **64**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **D** to give 113 mg (88%) of the acylfuranone **73**.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 2.40 (s, 3H, CH_3), 2.52 (s, 3H, CH_3), 4.74 (s, 2H, CH_2).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 14.9, 30.3, 72.7, 125.3, 171.4, 174.6, 194.9.

75 : 3-(4-methoxybenzoyl)-4-methylfuran-2(5H)-one



$C_{13}H_{12}O_4$

$M = 232.23 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0.2$ (Cyclohexane/EtOAc– 60/40)

Colourless oil.

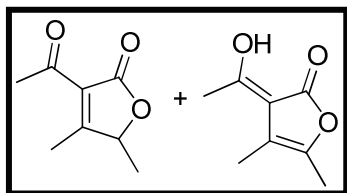
Yield = 61%.

From hydroxyacetone and the dioxinone **39e**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **D** to give 80 mg (61%) of the acylfuranone **75**.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 2.19 (s, 3H, CH_3), 3.88 (s, 3H, CH_3), 4.86 (s, 2H, CH_2), 6.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, CH_{ar}).

IR : 1746, 1602, 1575, 1259, 1181, 1015, 838, 788 cm^{-1} .

76 : 3-acetyl-4,5-dimethylfuran-2(5*H*)-one and (Z)-3-(1-hydroxyethylidene)-4,5-dimethylfuran-2(3*H*)-one



C₈H₁₀O₃ **keto and enol forms 25/75**

M = 154.16 g.mol⁻¹

R_f = 0.2 (Cyclohexane/EtOAc– 70/30)

Colourless oil.

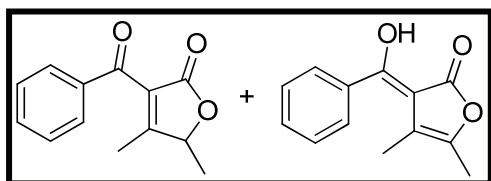
Yield = 24%.

From the 3-hydroxybutan-2-one and the dioxinone **64**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **D** to give 37 mg (24%) of the acylfuranone **76**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.49 (d, *J* = 7.0 Hz, 0.75H, CH₃), 1.69 (s, 2.25H, CH₃), 2.37 (s, 0.75H, CH₃), 2.38 (s, 2.25H, CH₃), 2.55 (s, 2.25H, CH₃), 2.56 (s, 0.75H, CH₃), 3.65 (brs, 0.75H, OH), 4.91 (q, *J* = 6.8, 14.0 Hz, 0.25H, CH).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm : 12.9, 14.3, 17.7, 23.3, 30.3, 30.5, 79.7, 105.0, 124.7, 125.0, 168.3, 170.6, 174.8, 178.3, 195.5, 195.6.

77 : 3-benzoyl-4,5-dimethylfuran-2(5*H*)-one and (Z)-3-(hydroxy(phenyl)methylene)-4,5-dimethylfuran-2(3*H*)-one



C₁₃H₁₂O₃ **keto and enol forms 75/25**

M = 216.23 g.mol⁻¹

R_f = 0.2 (Cyclohexane/EtOAc– 70/30)

Colourless oil.

Yield = 26%.

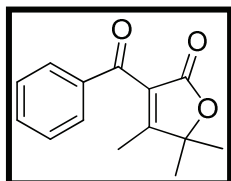
From the 3-hydroxybutan-2-one and the dioxinone **39a**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **D** to give 56 mg (26%) of the acylfuranone **77**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.56 (d, *J* = 7.0 Hz, 2.25H, CH₃), 1.75 (s, 0.75H, CH₃), 2.10 (s, 0.75H, CH₃), 2.14 (s, 2.25H, CH₃), 4.47 (brs, 0.25H, OH), 5.04 (q, *J* = 6.8, 13.6 Hz, 0.75H, CH), 7.44-7.50 (m, 2H, CH_{ar}), 7.58-7.63 (m, 1H, CH_{ar}), 7.82-7.86 (m, 2H, CH_{ar}).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 12.4, 13.5, 18.1, 23.6, 80.2, 105.9, 127.2, 127.5, 128.8, 128.9, 129.6, 129.7, 134.3, 134.5, 136.1, 136.2, 167.6, 169.2, 169.9, 172.9, 190.1.

IR : 3427, 3062, 1754, 1652, 1595, 1351, 1246, 1061, 901, 769, 693, 672 cm^{-1} .

78 : 3-benzoyl-4,5,5-trimethylfuran-2(5H)-one



$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$

$M = 230.26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.2$ (Cyclohexane/EtOAc– 70/30)

Colourless oil.

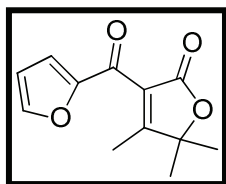
Yield = 90%.

From the 3-hydroxy-3-methylbutan-2-one and the dioxinone **39a**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **D** to give 207 mg (90%) of the acylfuranone **78**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 1.57 (s, 6H, 2 x CH_3), 2.11 (s, 3H, CH_3), 7.47 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2H, CH_{ar}), 7.60 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H, CH_{ar}), 7.84 (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2H, CH_{ar}).

IR : 1742, 1655, 1345, 1289, 925, 894, 767, 693, 670 cm^{-1} .

79 : 3-(furan-2-carbonyl)-4,5,5-trimethylfuran-2(5H)-one



$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4$

$M = 220.22 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.2$ (Cyclohexane/EtOAc– 70/30)

Colourless oil.

Yield = 65%.

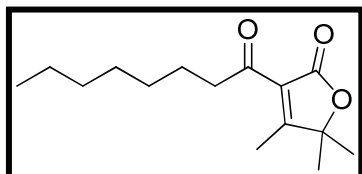
From the 3-hydroxy-3-methylbutan-2-one and the dioxinone **39b**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **D** to give 143 mg (65%) of the acylfuranone **79**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 1.55 (s, 6H, 2 x CH_3), 2.19 (s, 3H, CH_3), 6.59 (brs, 1H, CH_{ar}), 7.36 (d, $J = 3.6 \text{ Hz}$, 1H, CH_{ar}), 7.68 (brs, 1H, CH_{ar}).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 12.6, 24.6, 86.5, 112.8, 121.6, 125.4, 148.0, 151.9, 168.4, 176.3, 177.4.

IR : 3133, 2986, 1728, 1639, 1464, 1395, 1338, 1273, 1079, 1028, 944, 772 cm^{-1} .

80 : 4,5,5-trimethyl-3-octanoylfuran-2(5H)-one



$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3$

$M = 252.35 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.2$ (Cyclohexane/EtOAc– 70/30)

Colourless oil.

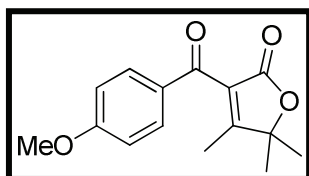
Yield = 57%.

From the 3-hydroxy-3-methylbutan-2-one and the dioxinone **39c**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **D** to give 144 mg (57%) of the acylfuranone **80**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 0.77-0.81 (m, 3H, CH_3), 1.19-1.23 (m, 8H, 4 x CH_2), 1.41 (s, 6H, 2 x CH_3), 1.48-1.55 (m, 2H, CH_2), 2.25 (s, 3H, CH_3), 2.87 (t, $J = 16.4 \text{ Hz}$, 2H, CH_2).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 13.2, 14.2, 22.7, 23.4, 24.4, 29.1, 29.2, 31.8, 42.3, 85.7, 123.8, 169.3, 180.4, 198.2.

81 : 3-(4-methoxybenzoyl)-4,5,5-trimethylfuran-2(5H)-one



$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4$

$M = 260.29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.2$ (Cyclohexane/EtOAc– 70/30)

Colourless oil.

Yield = 71%.

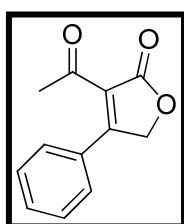
From the 3-hydroxy-3-methylbutan-2-one and the dioxinone **39e**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **D** to give 185 mg (71%) of the acylfuranone **81**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 1.56 (s, 6H, 2 x CH_3), 2.08 (s, 3H, CH_3), 3.86 (s, 3H, CH_3), 6.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, CH_{ar}).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 12.5, 24.8, 55.7, 86.5, 114.0, 126.6, 129.4, 132.1, 164.5, 169.0, 174.8, 188.5.

IR : 1746, 1597, 1569, 1253, 1176, 1071, 1021, 921, 905 cm^{-1} .

82 : 3-acetyl-4-phenylfuran-2(5H)-one



$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_3$

$M = 202.21 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.2$ (Cyclohexane/EtOAc– 70/30)

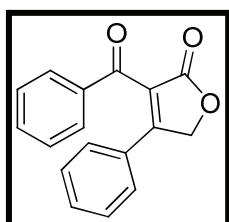
Colourless oil.

Yield = 27%.

From the α -hydroxyketone **69a** and the dioxinone **64**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **D** to give 55 mg (27%) of the acylfuranone **82**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 2.58 (s, 3H, CH_3), 5.16 (s, 2H, CH_2), 7.47-7.55 (m, 5H, CH_{ar}).

83 : 3-benzoyl-4-phenylfuran-2(5H)-one



$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_3$

$M = 264.28 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.2$ (Cyclohexane/EtOAc– 70/30)

Colourless oil.

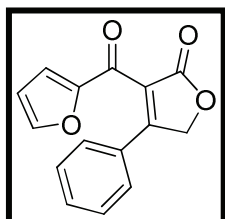
Yield = 53%.

From the α -hydroxyketone **69a** and the dioxinone **39a**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **D** to give 140 mg (53%) of the acylfuranone **83**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 5.35 (s, 2H, CH_2), 7.32-7.44 (m, 7H, CH_{ar}), 7.57-7.62 (m, 1H, CH_{ar}), 7.91-7.94 (m, 2H, CH_{ar}).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 70.7, 125.8, 127.9, 129.0, 129.1, 129.4, 129.7, 132.2, 134.7, 135.5, 161.2, 170.8, 191.5.

84 : 3-(furan-2-carbonyl)-4-phenylfuran-2(5H)-one



$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_4$

$M = 254.24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.2$ (Cyclohexane/EtOAc– 70/30)

Colourless oil.

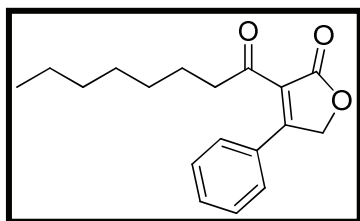
Yield = 39%.

From the α -hydroxyketone **69a** and the dioxinone **39b**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **D** to give 99 mg (39%) of the acylfuranone **84**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 5.31 (s, 2H, CH_2), 6.54-6.56 (m, 1H, CH_{ar}), 7.40-7.48 (m, 6H, CH_{ar}), 7.61 (s, 1H, CH_{ar}).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 70.8, 113.1, 121.5, 124.9, 127.9, 129.2, 129.4, 132.3, 148.4, 151.9, 162.6, 170.6, 177.7.

85 : 3-octanoyl-4-phenylfuran-2(5H)-one



$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3$

$M = 286.37 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.2$ (Cyclohexane/EtOAc– 70/30)

Colourless oil.

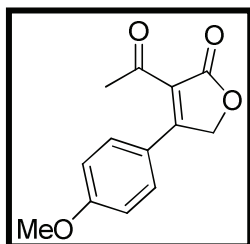
Yield = 29%.

From the α -hydroxyketone **69a** and the dioxinone **39c**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **D** to give 83 mg (29%) of the acylfuranone **85**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 0.84-0.88 (m, 3H, CH_3), 1.24-1.27 (m, 8H, 4 x CH_2), 1.58-1.67 (m, 2H, CH_2), 2.88 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 5.16 (s, 2H, CH_2), 7.44-7.54 (m, 5H, CH_{ar}).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm : 14.1, 22.6, 23.3, 29.0, 29.1, 31.7, 43.0, 70.8, 126.3, 128.0, 129.2, 129.4, 132.1, 164.0, 171.1, 199.6.

86 : 3-acetyl-4-(4-methoxyphenyl)furan-2(5H)-one



$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_4$

$M = 232.23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.2$ (Cyclohexane/EtOAc– 70/30)

Colourless oil.

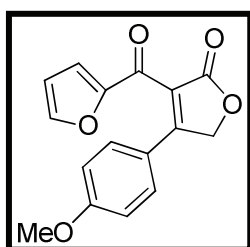
Yield = 15%.

From the α -hydroxyketone **69b** and the dioxinone **64**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **D** to give 35 mg (15%) of the acylfuranone **86**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.59 (s, 3H, CH_3), 3.87 (s, 3H, CH_3), 5.16 (s, 2H, CH_2), 6.95 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.62 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, CH_{ar}).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm : 30.9, 55.7, 70.6, 114.6, 121.8, 123.6, 130.6, 163.1, 164.5, 171.7, 196.8.

88 : 3-(furan-2-carbonyl)-4-(4-methoxyphenyl)furan-2(5H)-one



$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_5$

$M = 284.26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.2$ (Cyclohexane/EtOAc– 70/30)

Colourless oil.

Yield = 43%.

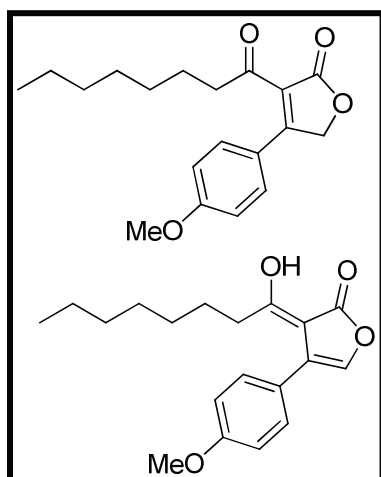
From the α -hydroxyketone **69b** and the dioxinone **39b**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **D** to give 122 mg (43%) of the acylfuranone **88**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm : 3.83 (s, 3H, CH_3), 5.28 (s, 2H, CH_2), 6.54-6.56 (m, 1H, CH_{ar}), 6.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.24-7.26 (m, 2H, CH_{ar}), 7.43 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.62 (s, 1H, CH_{ar}).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 55.5, 70.6, 113.0, 114.7, 121.4, 121.6, 122.0, 129.9, 148.4, 151.9, 162.1, 162.7, 171.0, 178.2.

IR : 1747, 1647, 1604, 1516, 1461, 1261, 1184, 1061, 1023 cm^{-1} .

89 : 4-(4-methoxyphenyl)-3-octanoylfuran-2(5H)-one and (Z)-3-(1-hydroxyoctylidene)-4-(4-methoxyphenyl)furan-2(3H)-one



$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_4$ **Diketonic and ketoenolic forms 60/40**

$M = 316.39 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.2$ (Cyclohexane/EtOAc– 70/30)

Colourless oil.

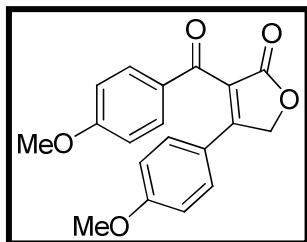
Yield = 25%.

From the α -hydroxyketone **69b** and the dioxinone **39c**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **D** to give 79 mg (25%) of the acylfuranone **89**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 0.84-0.88 (m, 3H, CH_3), 1.25-1.28 (m, 8H, CH_2), 1.62-1.67 (m, 2H, CH_2), 2.64 (t, $J = 7.4$ Hz, 0.8H, CH_2), 2.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 1.2H, CH_2), 3.62 (s, 0.4H, OH), 3.87 (s, 1.8H, CH_3), 3.88 (s, 1.2H, CH_3), 5.15 (s, 1.2H, CH_2), 5.36 (s, 0.4H, CH), 6.93-6.97 (m, 2H, CH_{ar}), 7.56 (d, $J = 9.0$ Hz, 1.2H CH_{ar}), 7.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 0.8H, CH_{ar}).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 14.2, 22.7, 23.6, 29.0, 29.1, 29.2, 31.7, 43.1, 49.0, 55.6, 55.7, 66.5, 70.6, 114.2, 114.6, 121.9, 123.9, 127.0, 130.2, 130.3, 162.9, 163.4, 164.2, 166.9, 171.6, 190.1, 200.2, 202.9.

90 : 3-(4-methoxybenzoyl)-4-(4-methoxyphenyl)furan-2(5H)-one



C₁₉H₁₆O₅

M = 324.33 g.mol⁻¹

R_f = 0.2 (Cyclohexane/EtOAc– 70/30)

Colourless oil.

Yield = 61%.

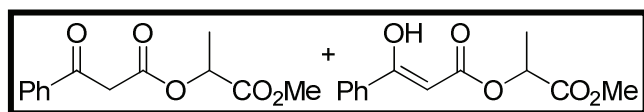
From the α -hydroxyketone **69b** and the dioxinone **39e**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **D** to give 198 mg (61%) of the acylfuranone **90**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm : 3.80 (s, 3H, CH₃), 3.86 (s, 3H, CH₃), 5.30 (s, 2H, CH₂), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H, CH_{ar}), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 2H, CH_{ar}), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 2H, CH_{ar}), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H, CH_{ar}).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm : 55.5, 55.6, 70.5, 114.3, 114.8, 121.5, 123.3, 128.8, 129.8, 132.2, 160.0, 162.5, 164.8, 171.5, 190.4.

IR : 1735, 1597, 1508, 1248, 1159, 1021, 833 cm⁻¹.

92 : 1-methoxy-1-oxopropan-2-yl-3-oxo-3-phenylpropanoate and (Z)-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl-3-hydroxy-3-phenylacrylate



C₁₃H₁₄O₅ keto and enol forms 77/23

M = 250.25 g.mol⁻¹

R_f = 0.5 Cy/EtOAc– 70/30)

Yellow oil.

Yield = 90%.

From methyl 2-hydroxypropanoate and the dioxinone **39a**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **D** to give 225 mg (90%) of the compound **92**.

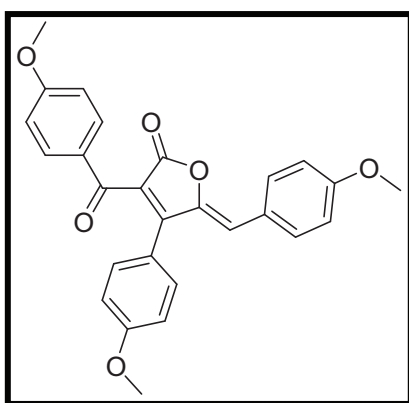
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 2.31H, CH₃), 1.56 (d, J = 7.1 Hz, 0.69H, CH₃), 3.72 (s, 2.31H, CH₃), 3.79 (s, 0.69H, CH₃), 5.16-5.27 (m, 1H, CH), 5.78 (s, 0.23H, CH), 7.42-7.52 (m, 2H, CH_{ar}), 7.58-7.80 (m, 1H, CH_{ar}), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 0.46H, CH_{ar}), 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1.54H, CH_{ar}), 12.25 (s, 0.23H, OH).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm : 17.0, 17.2, 45.7, 52.5, 52.6, 68.6, 69.5, 86.8, 126.3, 128.7, 128.9, 131.7, 133.2, 134.0, 135.9, 167.0, 170.9, 171.5, 172.3, 172.6, 192.1.

IR : 1741, 1691, 1453, 1259, 1209, 1187, 1137, 1093, 1049, 755, 689 cm^{-1} .

MS (ESI, positive mode) : $m/z = 251$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

98 : (5Z)-3-(4-methoxybenzoyl)-5-(4-methoxybenzylidene)-4-(4-methoxyphenyl)furan-2(5H)-one



$\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{O}_6$

$M = 442.46 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.6$ (Cyclohexane/EtOAc– 60/40)

Red oil.

Yield = 24 %.

In a RB flask flushed with Argon, 0.28 mL (2 mmol, 2 eq) of Et_3N , 351 mg (1.5 mmol, 1.5 eq) of dioxinone **39e**, and 200 mg of molecular sieves were added at RT to a 10 mL toluene solution containing 166 mg (1 mmol, 1 eq) of α -hydroxyketone **69b**. 0.11 mL (1 mmol, 1 eq) of *p*-methoxybenzaldehyde was added and the mixture was then heated at reflux. After 3h, the reaction was quenched at RT with HCl 1N and extracted with EtOAc. The aqueous layer was then extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layers were then dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude was then chromatographed on silica gel using a (80:20) mixture of Cy/EtOAc to give 106 mg (24 %) of compound **98**.

^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ ppm : 3.80 (s, 3H, CH_3), 3.82 (s, 3H, CH_3), 3.85 (s, 3H, CH_3), 6.23 (s, 1H, CH), 6.84 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, CH_{ar}), 6.90 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, CH_{ar}), 6.93 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.36 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.80 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, CH_{ar}).

^{13}C RMN (75MHz, CDCl_3) δ ppm : 55.8, 55.8, 55.9, 114.2, 114.7, 114.9, 117.4, 121.8, 123.1, 126.1, 129.6, 131.2, 132.5, 133.4, 146.1, 157.4, 161.4, 161.7, 164.6, 167.2, 188.7.

IR : 2934, 2840, 1755, 1655, 1639, 1600, 1511, 1460, 1425, 1377, 1305, 1259, 1175, 1028, 973, 919, 838, 732 cm⁻¹.

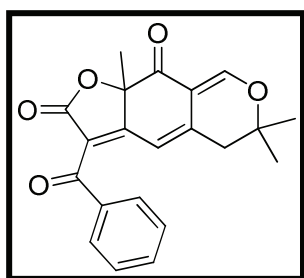
MS (ESI, positive mode) : $m/z = 443 [M + H]^+$.

GENERAL PROCEDURE E : Synthesis of epicocconone's analogs (first and second generation).

In a RB flask flushed with Argon, 2 eq of Et₃N, 1.5 eq of dioxinone and molecular sieves (200 mg per mmol) were added at RT to a toluene solution containing 1 eq of alcohol **15c** or alcohol **15d**. The mixture was then heated at 100°C. After 3h, the reaction was quenched at RT with HCl 1N and extracted with EtOAc. The aqueous layer was then extracted twice with ethyl acetate and the combined organic layers were then dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude was then chromatographed on silica gel using an appropriate of a Cyclohexane/EtOAc mixture. The combined pure fractions were then evaporated and the residue was precipitated using a 1:10 mixture of Et₂O/pentane (first Et₂O and then pentane) to give the desired analogs of epicocconone (first and second generation).

The analogs have shown an incompatibility with either elemental analysis technique or fusion point determination due to their tendency to be hydrolysed by the humidity as soon as they are heated.

100 : 3-benzoyl-6,6,9a-trimethyl-5,6-dihydro-2H-furo[3,2-g]isochromene-2,9(9aH)-dione



C₂₁H₁₈O₅

M = 350.36 g.mol⁻¹

R_f = 0.7 (Cyclohexane/EtOAc– 40/60)

Yellow powder

Yield = 60 %.

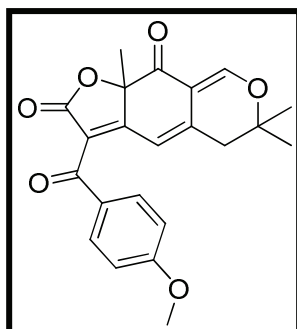
From the alcohol **15d** and the dioxinone **39a**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **E** to give 56 mg (60%) of the analogue **100**.

$^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.38 (s, 3H, CH_3), 1.44 (s, 3H, CH_3), 1.78 (s, 3H, CH_3), 2.62 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, CH_2), 2.71 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, CH_2), 6.53 (s, 1H, CH), 7.46 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.59 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.77 (s, 1H, CH), 7.84 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_{ar}).

$^{13}\text{C RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ ppm : 26.3, 26.4, 28.0, 39.9, 81.3, 87.0, 110.6, 111.5, 119.4, 128.5, 129.8, 134.0, 136.6, 142.0, 159.1, 168.3, 170.4, 189.1, 189.7.

MS (ESI, positive mode) : $m/z = 351$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

101 : 3-(4-methoxybenzoyl)-6,6,9a-trimethyl-5,6-dihydro-2H-furo[3,2-g]isochromene-2,9(9aH)-dione



$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_6$

$M = 380.39$ $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.5$ (Cyclohexane/EtOAc– 50/50)

Yellow powder.

Yield = 86 %.

From the alcohol **15d** and the dioxinone **39e**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **E** to give 161 mg (86%) of the analogue **101**.

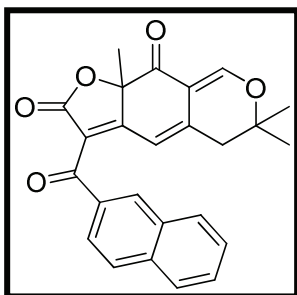
$^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (s, 3H, CH_3), 1.42 (s, 3H, CH_3), 1.76 (s, 3H, CH_3), 2.60 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, CH_2), 2.69 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, CH_2), 3.86 (s, 3H, CH_3), 6.47 (s, 1H, CH), 6.91 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 7.74 (s, 1H, CH), 7.82 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar}).

$^{13}\text{C RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ ppm : 26.2, 26.4, 27.9, 39.8, 55.7, 81.2, 87.0, 110.6, 111.4, 113.8, 119.9, 129.4, 132.3, 141.4, 158.8, 164.4, 168.5, 169.3, 187.2, 189.8.

MS (IC) : 381 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

HRMS (ESI): calculated for C₂₂H₂₁O₆ [M + H⁺], 381.1338 found 381.1343.

102 : 3-(2-naphthoyl)-6,6,9a-trimethyl-5,6-dihydro-2H-furo[3,2-g]isochromene-2,9(9aH)-dione



C₂₅H₂₀O₅

M = 400.42 g.mol⁻¹

R_f = 0.7 (Cyclohexane/EtOAc– 40/60)

Yellow powder.

Yield = 64 %.

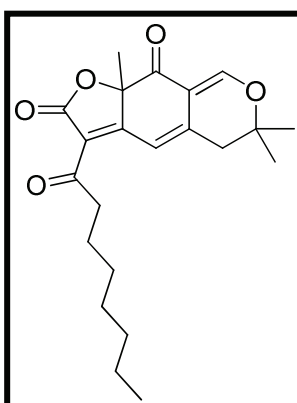
From the alcohol **15d** and the dioxinone **39d**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **E** to give 69 mg (64%) of the analogue **102**.

¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.34 (s, 3H, CH₃), 1.40 (s, 3H, CH₃), 1.80 (s, 3H, CH₃), 2.62 (q, J = 16.6 Hz, 2H, CH₂), 6.50 (s, 1H, CH), 7.49-7.59 (m, 2H, CH_{ar}), 7.61 (s, 1H, CH), 7.76-7.93 (m, 4H, CH_{ar}), 8.33 (s, 1H, CH_{ar}).

¹³C RMN (75MHz, CDCl₃) δ ppm : 26.3, 26.4, 28.0, 39.9, 81.3, 87.0, 110.6, 111.5, 119.4, 123.6, 126.9, 127.8, 128.5, 128.6, 129.4, 129.8, 132.8, 134.0, 136.6, 142.0, 159.1, 168.3, 170.4, 189.1, 189.8.

MS (ESI, positive mode) : 401 [M + H]⁺.

103 : 6,6,9a-trimethyl-3-octanoyl-5,6-dihydro-2H-furo[3,2-g]isochromene-2,9(9aH)-dione



C₂₂H₂₈O₅

M = 372.45 g.mol⁻¹

R_f = 0.7 (Cyclohexane/EtOAc– 40/60)

Yellow powder.

Yield = 20 %.

From the alcohol **15d** and the dioxinone **39c**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **E** to give 22 mg (20%) of the analogue **103**.

$^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.87 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3), 1.25-1.31 (m, 8H, 4 x CH_2), 1.38 (s, 3H, CH_3), 1.45 (s, 3H, CH_3), 1.57-1.63 (m, 2H, CH_2), 1.69 (s, 3H, CH_3), 2.67 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, CH_2), 2.75 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, CH_2), 2.92 (ddd, $J = 17.7, 14.7, 7.2$ Hz, 1H, CH_2), 3.00 (ddd, $J = 17.5, 14.7, 7.3$ Hz, 1H, CH_2), 7.05 (s, 1H, CH), 7.75 (s, 1H, CH).

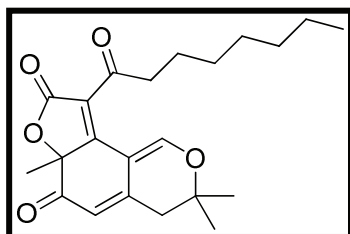
$^{13}\text{C RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ ppm : 14.3, 22.8, 23.6, 26.3, 26.4, 28.1, 29.3, 29.8, 31.8, 40.0, 42.1, 81.4, 86.4, 110.7, 112.9, 117.4, 143.4, 159.2, 169.0, 171.4, 189.8, 197.4.

IR : 2927, 2856, 1756, 2593, 1556, 1266, 1178, 1090, 1017 cm^{-1} .

MS (ESI, positive mode) : 373 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

HRMS (ESI): calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}^+]$, 373.2015 found 373.2018.

104 : 3,3,6a-trimethyl-9-octanoyl-3H-furo[2,3-*h*]isochromene-6,8(4H,6aH)-dione



$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_5$

$M = 372.45 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.6$ (Cyclohexane/EtOAc– 40/60)

Yellow powder.

Yield = 30 %.

Isolated along with compound **103** to give 34 mg (30%) of the compound **104**.

$^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.84 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.23-1.26 (m, 8H, 4 x CH_2), 1.40 (s, 3H, CH_3), 1.47 (s, 3H, CH_3), 1.53-1.60 (m, 2H, CH_2), 1.66 (s, 3H, CH_3), 2.64 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, CH_2), 2.75 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, CH_2), 2.84 (ddd, $J = 17.9, 8.5, 6.0$ Hz, 1H, CH_2), 3.09 (ddd, $J = 17.9, 8.7, 6.4$ Hz, 1H, CH_2), 5.58 (s, 1H, CH), 8.72 (s, 1H, CH).

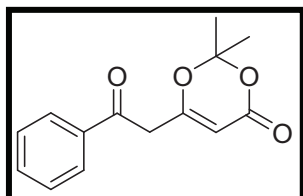
$^{13}\text{C RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ ppm : 14.2, 22.7, 23.7, 25.2, 27.1, 27.2, 29.1, 29.2, 31.8, 40.1, 42.1, 79.5, 87.3, 105.2, 116.4, 119.7, 147.6, 160.0, 167.8, 168.9, 192.4, 197.4.

IR : 29.31, 2857, 1760, 1694, 1606, 1557, 1456, 1375, 1302, 1253, 1175, 1100, 1026 cm^{-1} .

MS (ESI, positive mode) : 373 [M + H]⁺.

HRMS (ESI): calculated for C₂₂H₂₉O₅ [M + H]⁺, 373.2015 found 373.2012.

107a : 2,2-dimethyl-6-(2-oxo-2-phenylethyl)-4H-1,3-dioxin-4-one



C₁₄H₁₄O₄

M = 246.26 g.mol⁻¹

R_f = 0.6 (Cyclohexane/EtOAc– 60/40)

White powder, M_p = 114°C.

Yield = 47 %.

In a RB flask flushed with Argon, 16.2 mL (40.4 mmol, 2.0 eq) of *n*-BuLi (1.2M in hexane) were added at -78°C to a 200 mL THF solution containing 5.60 mL (40.0 mmol, 2 eq) of DIPA. After 30 min at 0°C, the media was recooled to -78°C and 5.3 mL (40.0 mmol, 2 eq) of dioxinone **64** were added. After 30 min at -78°C, 2.30 mL (20.0 mmol, 1 eq) of benzoyl chloride were finally added at this temperature. After 2h at -40°C, the reaction was quenched at 0°C with HCl 1N and extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were then dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The desired product was finally precipitated using a 1:10 mixture of Et₂O/pentane (first Et₂O and then pentane) to give 2.28 g (47%) of compound **107a**.

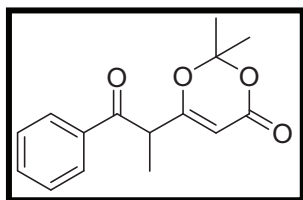
¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.70 (s, 6H, CH₃), 3.90 (s, 2H, CH₂), 5.42 (s, 1H, CH), 7.50 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH_{ar}), 7.63 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH).

¹³C RMN (300MHz, CDCl₃) δ ppm : 25.2, 43.6, 70.8, 97.2, 107.6, 128.6, 128.2, 134.3, 136.1, 165.5, 193.4.

IR : 3098, 2999, 2962, 2930, 1716, 1687, 1644, 1392, 1377, 1222, 1019, 822.

MS (ESI, positive mode) : *m/z* = 247 [M + H]⁺.

106a : 2,2-dimethyl-6-(1-methyl-2-oxo-2-phenylethyl)-4-1,3-dioxin-4H-one



$C_{15}H_{16}O_4$

$M = 260.29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.7$ (Cyclohexane/EtOAc– 60/40)

Colourless oil.

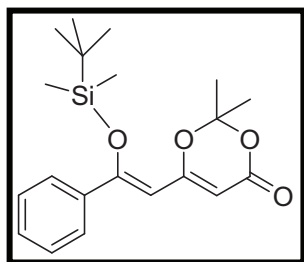
Yield = 100 %.

In a RB flask flushed with Argon, 2.49 g (18 mmol, 5 eq) of K_2CO_3 and was added at RT to a 20 mL acetone solution of 884 mg (3.6 mmol, 1 eq) of compound **107a**. 0.45 mL (7.2 mmol, 2 eq) of MeI was then added dropwise at RT. After 2h at reflux, the reaction was quenched at RT with H_2O and extracted with EtOAc. The organic layer was then washed with NH_4Cl_{sat} , dried over $MgSO_4$, and concentrated under vacuum. 967 mg (100%) of compound **106a** was then obtained and used without further purification.

1H RMN (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.44 (d, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 1.51 (s, 3H, CH_3), 1.58 (s, 3H, CH_3), 4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, CH), 5.39 (s, 1H, CH), 7.46 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 7.58 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, CH), 7.91 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_{ar}).

^{13}C RMN (75MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 15.6, 24.6, 25.3, 45.9, 95.1, 107.2, 128.8, 129.1, 134.1, 135.9, 161.2, 170.2, 196.6.

111a : 6-(((Z)-2-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-phenylvinyl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one



$C_{20}H_{28}O_4Si$

$M = 360.52 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.8$ (Cyclohexane/EtOAc– 70/30)

Yellow oil.

Yield = 82 %.

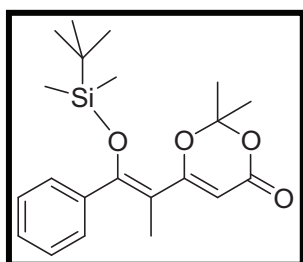
In a RB flask flushed with Argon, 2.0 mL (25 mmol, 3 eq) of diisopropylethylamine (DIEA) and 1.3 mL (1.5 mmol, 1.5 eq) of *t*-butyldimethylsilyl triflate (TBSOTf) were added at RT to

a 30 mL CH₂Cl₂ solution of 930 mg (3.8 mmol, 1 eq) of compound **107a**. After 2h, the reaction was quenched at RT with NaHCO_{3sat} and extracted with of EtOAc. The aqueous layer was then extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with NH₄Cl_{sat} and then dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product (100% conversion) was quickly chromatographed on silicagel with a (9:1) mixture of Cy/EtOAc to give 1.120 g (82%) of coumpund **111a** (**Unstability on silica gel**).

¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ ppm : -0.06 (s, 6H, CH₃), 0.97 (s, 9H, CH₃), 1.69 (s, 6H, CH₃), 5.41 (s, 1H, CH), 5.85 (s, 1H, CH), 7.30-7.36 (m, 3H, CH_{ar}), 7.44-7.47 (m, 2H, CH_{ar}).

¹³C RMN (300MHz, CDCl₃) δ ppm : -3.5, 18.4, 25.1, 25.9, 93.7, 103.5, 105.6, 126.8, 128.4, 129.9, 138.5, 161.8, 162.4, 163.6.

112a : 6-((Z)-2-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-1-methyl-2-phenylvinyl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one



C₂₁H₃₀O₄Si

M = 374.55 g.mol⁻¹

R_f = 0.9 (Cyclohexane/EtOAc– 60/40)

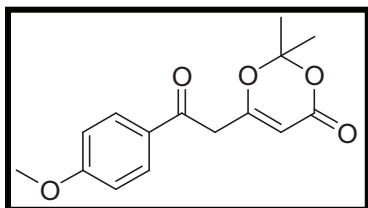
Yellow oil

Yield = 62 %.

Similar procedure than for the synthesis of silylated dioxinone **11a** (starting from the dioxinone **106a**) to give 700 mg (62%) of the silylated dioxinone **112a** (**Unstability on silicagel**).

¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.0 (s, 6H, 2 x CH₃), 1.12 (s, 9H, 3 x CH₃), 1.51 (s, 6H, 2 x CH₃), 2.15 (s, 3H, CH₃), 5.30 (s, 1H, CH), 7.40-7.53 (m, 5H, 5 x CH_{ar}).

107b : 6-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one



$C_{15}H_{16}O_5$

$M = 276.28 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0.5$ (Cyclohexane/EtOAc– 60/40)

Yellow powder, $M_p = 82^\circ\text{C}$.

Yield = 41 %.

Similar procedure than for the synthesis of dioxinone **107a** (starting from the *p*-methoxybenzoyl chloride) to give 1.24 g (41%) of compound **107b**.

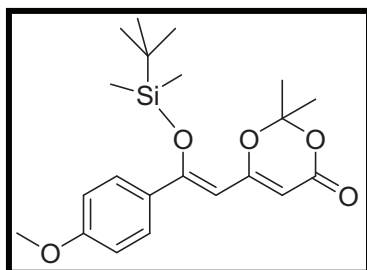
$^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.69 (s, 6H, 2 x CH_3), 3.84 (s, 2H, CH_2), 3.87 (s, 3H, CH_3), 5.39 (s, 1H, CH), 6.94 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.90 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, CH_{ar}).

$^{13}\text{C RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : 25.3, 43.4, 55.9, 97.1, 107.5, 114.4, 129.2, 131.0, 161.1, 164.5, 165.9, 191.8.

IR : 3000, 2842, 1728, 1682, 1639, 1601, 1575, 1376, 1273, 1173, 1018, 838 cm^{-1} .

MS (ESI, positive mode) : $m/z = 277$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (10), 360 [$\text{M} + 2\text{Na} + 2\text{H}_2\text{O} + 2\text{H}$] $^+$ (100).

111b : 6-[(Z)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-(4-methoxyphenyl)vinyl]-2,2-dimethyl -4H-1,3-dioxin-4-one



$C_{21}H_{30}O_5\text{Si}$

$M = 390.55 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0.5$ (Cyclohexane/EtOAc– 80/20)

Yellow oil

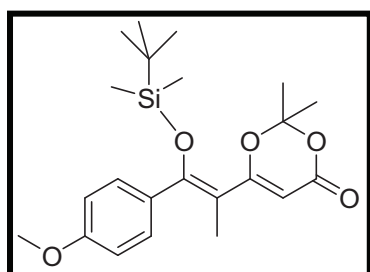
Yield = 82 %.

Similar procedure than for the synthesis of silylated dioxinone **111a** (starting from the dioxinone **107b**) to give 463 mg (82%) of the silylated dioxinone **111b** (Unstability on silicagel).

$^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : -0.04 (s, 6H, CH_3), 0.99 (s, 9H, CH_3), 1.7 (s, 6H, CH_3), 3.82 (s, 3H, CH_3), 5.38 (s, 1H, CH), 5.83 (s, 1H, CH), 6.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_{ar}).

$^{13}\text{C RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : -3.7, 18.2, 24.9, 25.7, 55.2, 93.0, 102.0, 105.3, 113.5, 128.1, 130.6, 160.8, 161.5, 162.4, 163.7.

112b : 6-[(Z)-2-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylvinyl]-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one



$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Si}$

$M = 404.57 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.7$ (Cyclohexane/EtOAc– 80/20)

Yellow oil

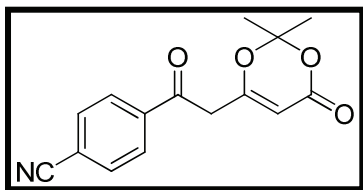
Yield = 98 %.

Similar procedure than for the synthesis of silylated dioxinone **111a** (starting from the dioxinone **106b**) to give 235 mg (98 %) of compound **112b**. (Purified on a short pad of silicagel using a (9:1) mixture of Cy/EtOAc as eluant.)

$^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : -0.22 (s, 6H, CH_3), 0.89 (s, 9H, CH_3), 1.35 (s, 6H, CH_3), 1.88 (s, 3H, CH_3), 3.77 (s, 3H, CH_3), 5.00 (s, 1H, CH), 6.79 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_{ar}).

$^{13}\text{C RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : -3.9, 13.7, 18.3, 24.6, 25.7, 55.3, 93.2, 105.3, 110.0, 113.2, 130.3, 130.9, 157.1, 160.0, 162.4, 168.4.

107c : 4-(2-(2,2-dimethyl-4-oxo-4H-1,3-dioxin-6-yl)acetyl)benzonitrile



$C_{15}H_{13}NO_4$

$M = 271.27 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0.4$ (Cyclohexane/EtOAc– 60/40)

Red powder, $M_p = 77^\circ\text{C}$

Yield = 44 %.

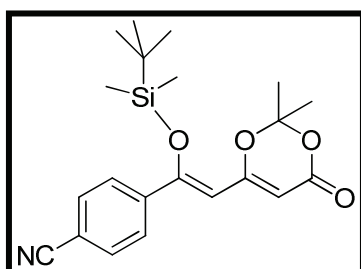
Similar procedure than for the synthesis of dioxinone **107a** (starting from the *p*-cyanobenzoyl chloride) to give 1.30 g (44%) of compound **107c**.

$^1\text{H RMN}$ (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.71 (s, 6H, CH_3), 3.91 (s, 2H, CH_2), 5.43 (s, 1H, CH), 7.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, CH_{ar}), 8.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, CH_{ar}).

$^{13}\text{C RMN}$ (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 25.1, 43.5, 97.5, 107.6, 117.7, 127.5, 128.8, 132.5, 132.9, 138.7, 160.6, 193.4.

IR : 2234, 1724, 1691, 1636, 1375, 1270, 1204, 1015, 838 cm^{-1} .

111c : (Z)-4-(1-(tert-butyl(dimethyl)silyloxy)-2-(2,2-dimethyl-4-oxo-4H-1,3-dioxin-6-yl)vinyl)benzonitrile



$C_{21}H_{27}NO_4Si$

$M = 385.53 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0.6$ (Cyclohexane/EtOAc– 80/20)

red oil

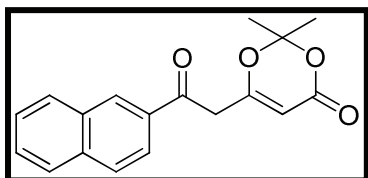
Yield = 100 %.

Similar procedure than for the synthesis of silylated dioxinone **111a** (starting from the dioxinone **107c**) to give 1.38 g (100 %) of compound **111c** (Purified on a short pad of silicagel using a (9:1) mixture of Cy/EtOAc as eluant.)

$^1\text{H RMN}$ (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm : -0.03 (s, 6H, 2 x CH_3), 1.00 (s, 9H, 3 x CH_3), 1.72 (s, 6H, 2 x CH_3), 5.52 (s, 1H, CH), 5.87 (s, 1H, CH), 7.00 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.68

(d, $J = 8.5$ Hz, 2H, CH_{ar}).

107d : 2,2-dimethyl-6-(2-(naphthalene-2-yl)-2-oxoethyl)-4H-1,3-dioxin-4-one



C₁₈H₁₆O₄

M = 296.32 g.mol⁻¹

R_f = 0.5 (Cyclohexane/EtOAc – 60/40)

Yellow powder

Yield = 43%.

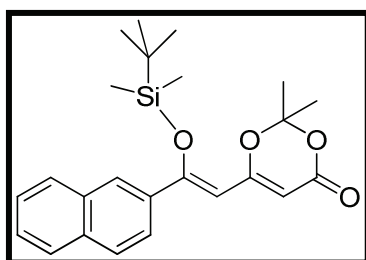
Similar procedure than for the synthesis of dioxinone **107a** (starting from the naphthoyl chloride) to give 2.57 g (43%) of compound **107d**.

¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.72 (s, 6H, 2 x CH₃), 4.04 (s, 2H, CH₂), 5.48 (s, 1H, CH), 7.57-7.68 (m, 2H, CH_{ar}), 7.89-8.01 (m, 4H, CH_{ar}), 8.45 (s, 1H, CH_{ar}).

¹³C RMN (300MHz, CDCl₃) δ ppm : 25.1, 43.5, 96.2, 107.5, 123.7, 127.3, 128.0, 129.0, 129.2, 129.8, 130.6, 132.5, 133.3, 136.0, 161.0, 165.4, 193.1.

MS (ESI, negative mode) : $m/z = 295$ [M - H]⁻.

111d : (Z)-6-(2-(tert-butyl(dimethyl)silyloxy)-2-(naphthalene-2-yl)vinyl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one



C₂₄H₃₀O₄Si

M = 410.58 g.mol⁻¹

R_f = 0.7 (Cyclohexane/EtOAc – 70/30)

Yellow oil

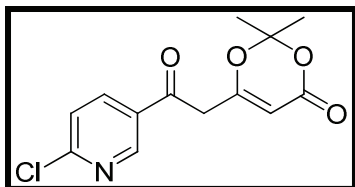
Yield = 98%.

Similar procedure than for the synthesis of silylated dioxinone **111a** (starting from the dioxinone **107d**) to give 2.02 g (98%) of compound **111d**. (Purified on a short pad of silicagel using a (9:1) mixture of Cy/EtOAc as eluant.)

$^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : -0.02 (s, 6H, 2 x CH_3), 1.03 (s, 9H, 3 x CH_3), 1.74 (s, 6H, 2 x CH_3), 5.60 (s, 1H, CH), 5.92 (s, 1H, CH), 7.52-7.60 (m, 3H, CH_{ar}), 7.82-7.87 (m, 3H, CH_{ar}), 7.99 (s, 1H, CH_{ar}).

$^{13}\text{C RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : -3.5, 18.5, 25.1, 25.9, 93.9, 103.9, 105.6, 124.0, 126.5, 126.8, 127.2, 127.8, 128.2, 128.5, 132.7, 133.8, 135.6, 161.5, 162.4, 163.5.

107e : 6-(2-(6-chloropyridin-3-yl)-2-oxoethyl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one



$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClNO}_4$

$M = 281.69 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.4$ (Cyclohexane/EtOAc– 60/40)

Yellow oil

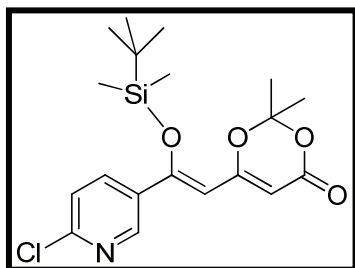
Yield = 62%.

Similar procedure than for the synthesis of dioxinone **107a** (starting from the 6-chloropyridin-3-oyl chloride) to give 1.05 g (62%) of compound **107e**.

$^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.72 (s, 6H, 2 x CH_3), 3.89 (s, 2H, CH_2), 5.44 (s, 1H, CH), 7.50 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.19 (dd, $J = 2.4, 8.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.93 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, CH_{ar}).

MS (ESI, negative mode) : $m/z = 280$ $[\text{M} - \text{H}]^-$.

111e : (Z)-6-[2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-(6-chloropyridin-3-yl)vinyl]-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one



$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ClNO}_4\text{Si}$

$M = 395.95 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.4$ (Cyclohexane/EtOAc– 80/20)

Yellow oil

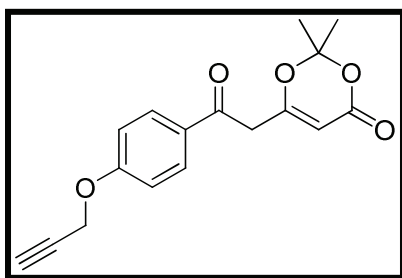
Yield = 62%.

Similar procedure than for the synthesis of silylated dioxinone **111a** (starting from the dioxinone **107e**) to give 617 mg (62%) of compound **111e**. (Purified on a short pad of silicagel using a (9:1) mixture of Cy/EtOAc as eluant.)

$^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : -0.07 (s, 6H, 2 x CH_3), 0.93 (s, 9H, 3 x CH_3), 1.65 (s, 6H, 2 x CH_3), 5.43 (s, 1H, CH), 5.78 (s, 1H, CH), 7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.46 (s, 1H, CH_{ar}).

$^{13}\text{C RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : -3.5, 18.3, 25.0, 25.7, 94.9, 105.2, 105.9, 124.0, 133.1, 136.6, 147.6, 152.4, 156.6, 161.8, 162.5.

107f : 2,2-dimethyl-6-(2-oxo-2-(4-(prop-2-ynoxy)phenyl)ethyl)-4H-1,3-dioxin-4-one



$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_5$

$M = 300.31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.4$ (Cyclohexane/EtOAc– 60/40)

Yellow oil

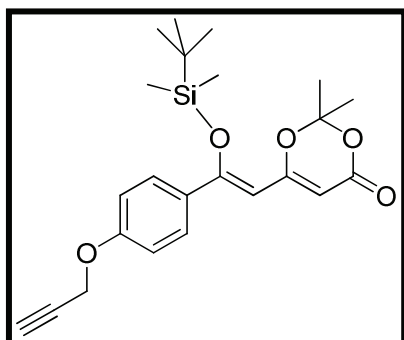
Yield = 50%.

Similar procedure than for the synthesis of dioxinone **107a** (starting from the 4-(prop-2-ynoxy)benzoyl chloride) to give 2.40 g (50%) of compound **107f**.

$^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.70 (s, 6H, 2 x CH_3), 2.57 (s, 1H, CH), 3.85 (s, 2H, CH_2), 4.78 (s, 2H, CH_2), 5.41 (s, 1H, CH), 7.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, CH_{ar}).

MS (ESI, positive mode) : $m/z = 301$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

111f: (Z)-6-(2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-(4-(prop-2-ynoxy)phenyl)vinyl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one



$C_{23}H_{30}O_5Si$

$M = 414.57 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0.6$ (Cyclohexane/EtOAc– 80/20)

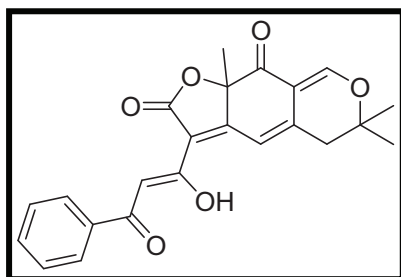
Yellow oil

Yield = 90%.

Similar procedure than for the synthesis of silylated dioxinone **111a** (starting from the dioxinone **107f**) to give 2.98 g (90%) of compound **111f** (**Purified on a short pad of silicagel using a (9:1) mixture of Cy/EtOAc as eluant.**)

1H RMN (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm : -0.03 (s, 3H, CH_3), 0.01 (s, 3H, CH_3), 0.86 (s, 9H, 3 x CH_3), 1.71 (s 6H, 2 x CH_3), 2.55 (s, 1H, CH), 4.73 (s, 2H, CH_2), 5.39 (s, 1H, CH), 5.84 (s, 1H, CH), 6.95 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.44 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, CH_{ar}).

113: 3-[(1Z)-1-hydroxy-3-oxo-3-phenylprop-1-en-1-yl]-6,6,9a-trimethyl-5,6-dihydro-2H-furo[3,2-g]isochromene-2,9(9aH)-dione



$C_{23}H_{20}O_6$

$M = 392.40 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0.6$ (Cyclohexane/EtOAc– 50/50)

Yellow powder.

Yield = 39 %.

From the alcohol **15d** and the silylated dioxinone **111a**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **E** to give 62 mg (39%) of analogue **113**.

1H RMN (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.40 (s, 3H, CH_3), 1.46 (s, 3H, CH_3), 1.73 (s, 3H, CH_3), 2.71 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, CH), 2.78 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, CH), 7.11 (s, 1H, CH), 7.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.50 (s, 1H, CH), 7.55 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.76 (s, 1H, CH), 8.00

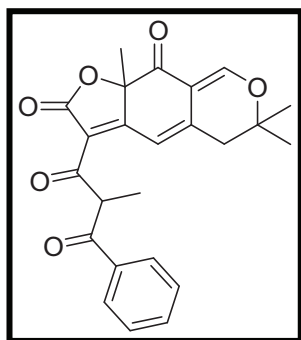
(d, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH_{ar}).

¹³C RMN (75MHz, CDCl₃) δ ppm : 26.2, 26.5, 28.0, 40.1, 81.4, 86.5, 97.3, 110.7, 113.5, 114.6, 127.9, 128.8, 133.2, 135.2, 141.4, 159.0, 168.1, 168.3, 174.4, 189.8, 190.5.

MS (ESI, positive mode) : 393 [M + H]⁺, 494 [M + Et₃N + H]⁺, 495 [M + Et₃N + 2H]⁺.

HRMS (ESI): calculated for C₂₃H₂₁O₆ [M + H⁺], 393.1338 found 393.1327.

115 : 6,6,9a-trimethyl-3-(2-methyl-3-oxo-3-phenylpropanoyl)-5,6-dihydro-2H-furo[3,2-g]isochromene-2,9(9aH)-dione



C₂₄H₂₂O₆

M = 406.43 g.mol⁻¹

R_f = 0.5 (Cyclohexane/EtOAc– 60/40)

Yellow powder.

Yield = 29 %.

From the alcohol **15d** and the dioxinone **112a**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **E** to give 45 mg (29%) of the analogue **115**.

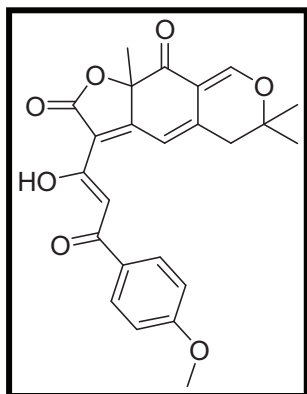
¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.40-1.45 (m, 9H, CH₃), 1.69 (d, $J = 3.21$ Hz, 3H, CH₃), 2.72 (s, 2H, CH₂), 5.45-5.61 (m, 1H, CH), 7.09 (s, 1H, CH), 7.45-7.57 (m, 3H, CH_{ar}), 7.76 (s, 1H, CH_{ar}), 7.95-800 (m, 2H, CH_{ar}).

¹³C RMN (75MHz, CDCl₃) δ ppm : 13.3, 26.3, 26.5, 28.4, 40.0, 52.6, 52.7, 81.6, 86.8, 110.6, 112.8, 115.6, 128.9, 133.4, 135.8, 144.6, 159.8, 169.2, 173.1, 189.7, 193.6, 198.7.

MS (ESI, positive mode) : 424 [M + H₂O]⁺, 508 [M + Et₃N + H]⁺, 509 [M + Et₃N + 2H]⁺.

HRMS (ESI): calculated for C₂₄H₂₃O₆ [M + H⁺], 407.1495 found 407.1514.

116 : 3-[(1Z)-1-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl]-6,6,9a-trimethyl-5,6-dihydro-2H-furo[3,2-g]isochromene-2,9(9aH)-dione



$C_{24}H_{22}O_7$

$M = 422.43 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0.6$ (Cyclohexane/EtOAc– 50/50)

Yellow powder.

Yield = 15 %.

From the alcohol **15d** and the dioxinone **111b**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **E** to give 32 mg (15%) of the analogue **116**.

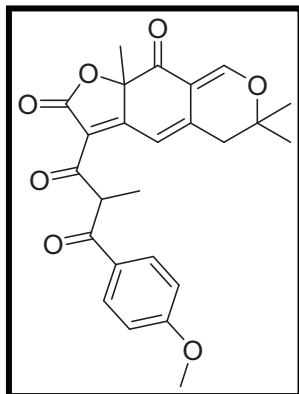
$^1\text{H RMN}$ (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.39 (s, 3H, CH_3), 1.42 (s, 3H, CH_3), 1.72 (s, 3H, CH_3), 2.73 (d, $J = 6,78$ Hz, 2H, CH_2), 3.88 (s, 3H, CH_3), 6.94 (d, $J = 9,03$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.10 (s, 1H, CH), 7.45 (s, 1H, CH), 7.75 (s, 1H, CH), 7.99 (d, $J = 8,85$ Hz, 2H, CH_{ar}).

$^{13}\text{C RMN}$ (75MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 26.2, 26.6, 28.0, 40.1, 55.7, 81.3, 86.5, 96.9, 110.7, 113.6, 114.1, 114.7, 128.6, 130.2, 140.9, 158.8, 163.9, 167.3, 168.5, 172.6, 189.9, 190.4.

MS (ESI, positive mode) : 423 $[M + H]^+$, 524 $[M + Et_3N + H]^+$.

$HRMS$ (ESI): calculated for $C_{24}H_{23}O_7$ $[M + H]^+$, 423.1444 found 423.1440.

117 : 3-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-3-oxopropanoyl]-6,6,9a-trimethyl-5,6-dihydro-2H-furo[3,2-g]isochromene-2,9(9aH)-dione



$C_{25}H_{24}O_7$

$M = 436.45 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0.3$ (Cyclohexane/EtOAc– 60/40)

Yellow powder.

Yield = 25 %.

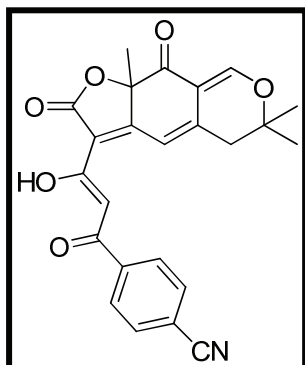
From the alcohol **15d** and the dioxinone **112b**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **E** to give 41 mg (25%) of the analogue **117**.

1H RMN (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.40 (m, 9H, 3 x CH_3), 1.69 (s, 3H, CH_3), 2.70 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.86 (s, 3H, CH_3), 5.47 (q, $J = 7.0$ et 13.7 Hz, 1H, CH), 6.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.09 (s, 1H, CH), 7.76 (s, 1H, CH), 7.93 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, CH_{ar}).

^{13}C RMN (75MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 13.5, 26.3, 26.6, 28.4, 40.0, 52.3, 55.6, 81.6, 86.6, 110.8, 112.8, 114.1, 115.9, 128.7, 131.2, 144.4, 159.7, 163.8, 169.1, 172.9, 189.5, 193.7, 197.1.

MS (ESI, positive mode) : 454 $[M + H_2O]^+$, 538 $[M + Et_3N + H]^+$, 539 $[M + Et_3N + H]^+$.

118 : (Z)-4-(3-hydroxy-3-(6,6,9a-trimethyl-2,9-dioxo-5,6,9,9a-tetrahydro-2H-furo[3,2-g]isochromen-3-yl)acryloyl)benzotrile



$C_{24}H_{19}NO_6$

$M = 417.41 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0.5$ (Cyclohexane/EtOAc– 70/30)

Yellow powder.

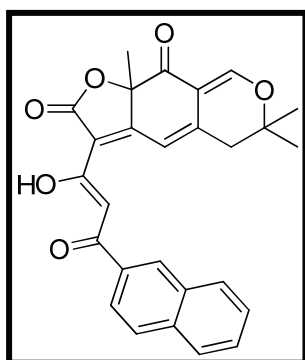
Yield = 3%.

From the alcohol **15d** and the dioxinone **111c**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **E** to give 5 mg (3%) of the analogue **118**.

1H RMN (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.41 (s, 3H, CH_3), 1.47 (s, 3H, CH_3), 1.74 (s, 3H, CH_3), 2.76 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H, CH_2), 7.11 (s, 1H, CH), 7.50 (s, 1H, CH), 7.75-7.79 (m, 3H, CH + CH_{ar}), 8.08 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, CH_{ar}).

MS (ESI, positive mode) : 418 [M + H] $^+$.

119 : (Z)-3-(1-hydroxy-3-(naphthalen-2-yl)-3-oxoprop-1-enyl)-6,6,9a-trimethyl-5,6-dihydro-2H-furo[3,2-g]isochromene-2,9(9aH)-dione



$C_{27}H_{22}O_6$

$M = 442.46 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0.5$ (Cyclohexane/EtOAc– 60/40)

Yellow powder.

Yield = 26%.

From the alcohol **15d** and the dioxinone **111d**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **E** to give 32 mg (26%) of the analogue **119**.

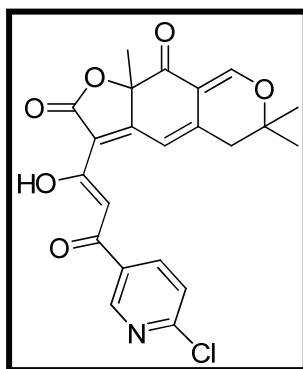
$^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.41 (s, 3H, CH_3), 1.48 (s, 3H, CH_3), 1.75 (s, 3H, CH_3), 2.73 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, CH_2), 2.80 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, CH_2), 7.14 (s, 1H, CH), 7.54-7.62 (m, 2H, CH_{ar}), 7.66, (s, 1H, CH), 7.78 (s, 1H, CH), 7.87-7.93 (m, 2H, CH_{ar}), 7.99-8.07 (m, 2H, CH_{ar}), 8.56 (s, 1H, CH_{ar}).

$^{13}\text{C RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ ppm : 26.3, 26.5, 28.1, 40.1, 81.4, 86.6, 97.5, 110.7, 113.5, 114.7, 123.6, 126.9, 127.9, 128.6, 128.7, 129.4, 129.8, 132.8, 133.1, 135.7, 141.4, 159.0, 168.1, 168.5, 174.4, 189.9, 190.3.

MS (ESI, positive mode) : 443 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

HRMS (ESI): calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 443.1495 found 443.1500.

120 : (Z)-3-(3-(6-chloropyridin-3-yl)-1-hydroxy-3-oxoprop-1-enyl)-6,6,9a-trimethyl-5,6-dihydro-2H-furo[3,2-g]isochromene-2,9(9aH)-dione



$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClNO}_6$

$M = 427.83 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.5$ (Cyclohexane/EtOAc– 60/40)

Yellow powder.

Yield = 15%.

From the alcohol **15d** and the dioxinone **111e**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **E** to give 23 mg (15%) of the analogue **120**.

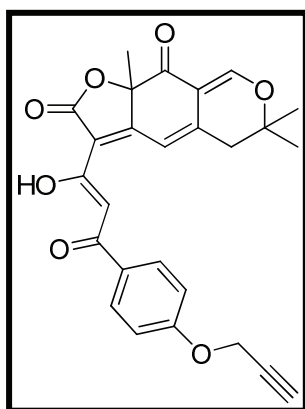
$^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : 1,41 (s, 3H, CH_3), 1,47 (s, 3H, CH_3), 1,73 (s, 3H, CH_3), 2,76 (m, 2H, CH_2), 7,08 (s, 1H, CH), 7,44 (m, 2H, CH_{ar}), 7,78 (s, 1H, CH), 8.19 (dd, $J = 2.2, 8.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.97 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, CH_{ar}).

$^{13}\text{C RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ ppm : 26.3, 26.5, 28.2, 40.1, 81.5, 86.7, 97.2, 110.6, 113.2, 113.9, 124.5, 130.3, 137.6, 142.5, 149.5, 155.5, 159.5, 168.2, 169.3, 175.7, 186.8,

189.6.

HRMS (ESI): calculated for C₂₂H₁₇ClNO₆[M - H], 426.0744 found 426.0754.

121 : (Z)-3-(1-hydroxy-3-oxo-3-(4-(prop-2-ynyloxy)phenyl)prop-1-enyl)-6,6,9a-trimethyl-5,6-dihydro-2H-furo[3,2-g]isochromene-2,9(9aH)-dione



C₂₆H₂₂O₇

M = 446.45 g.mol⁻¹

R_f = 0.4 (Cyclohexane/EtOAc – 70/30)

Yellow powder.

Yield = 14%.

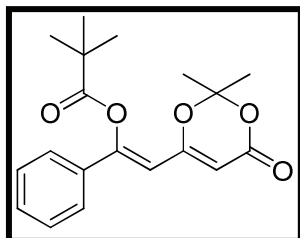
From the alcohol **15d** and the dioxinone **111f**, the reaction was performed as detailed in the general procedure E to give 22 mg (14%) of the analogue **121**.

¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.40 (s, 3H, CH₃), 1.46 (s, 3H, CH₃), 1.73 (s, 3H, CH₃), 2.56 (s, 1H, CH), 2.71-2.77 (m, 2H, CH₂), 4.77 (s, 2H, CH₂), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H, CH_{ar}), 7.10 (s, 1H, CH), 7.45 (s, 1H, CH), 7.76 (s, 1H, CH), 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H, CH_{ar}).

¹³C RMN (75MHz, CDCl₃) δ ppm : 26.3, 26.6, 28.0, 40.1, 56.0, 76.4, 81.3, 86.5, 96.9, 110.7, 113.6, 114.7, 115.0, 130.1, 132.4, 141.0, 158.9, 161.6, 167.3, 168.5, 172.9, 189.9, 190.2.

MS (ESI, positive mode) : 447 [M + H]⁺.

122 : (Z)-2-(2,2-dimethyl-4-oxo-4H-1,3-dioxin-6-yl)-1-phenylvinyl pivalate



$C_{19}H_{22}O_5$

$M = 330.37 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.8$ (Cyclohexane/EtOAc – 70/30)

Colourless oil.

Yield = 67 %

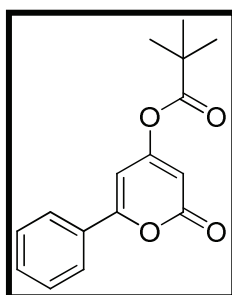
In a RB flask flushed with Argon, 0.15 mL (1.2 mmol, 1.2 eq) of pivaloyl chloride and 38 mg (1.5 mmol, 1.5 eq) of NaH were added to a 10 mL THF solution containing 246 mg (1 mmol, 1eq) of dioxinone **107a** at 0°C. After 2h at 0°C, the reaction was quenched with HCl 1N and extracted with EtOAc. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum. The crude product was chromatographed on silicagel with a (90:10) mixture of Cy/EtOAc to give 222 mg (67%) of compound **122**.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.24 (s, 9H, 3 x CH_3), 1.65 (s, 6H, 2 x CH_3), 6.30 (s, 1H, CH), 6.94 (s, 1H, CH), 7.34-7.43 (m, 3H, CH_{ar}), 7.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 24.2, 26.6, 39.1, 86.4, 99.7, 105.8, 127.5, 128.3, 131.8, 139.9, 156.8, 160.8, 174.5, 189.8.

MS (ESI, positive mode) : $m/z = 331$ $[M + H]^+$.

123 : 2-oxo-6-phenyl-2H-pyran-4-yl pivalate



$C_{16}H_{16}O_4$

$M = 272.30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.7$ (Cyclohexane/EtOAc– 70/30)

Red powder, $M_p = 94^\circ\text{C}$

Yield = 53%.

From the alcohol **15d** and the dioxinone **122**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **E** to give 94 mg (53%) of compound **123**.

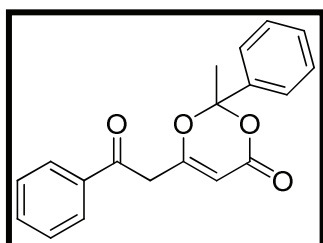
$^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.35 (s, 9H, 3 x CH_3), 6.13 (s, 1H, CH), 6.55 (s, 1H, CH), 7.45-7.47 (m, 3H, CH_{ar}), 7.80-7.84 (m, 2H, CH_{ar}).

$^{13}\text{C RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ ppm : 27.0, 39.7, 99.0, 125.9, 129.1, 130.9, 131.5, 161.3, 163.2, 163.9, 178.9, 179.0.

IR : 2970, 1768, 1719, 1630, 1558, 1392, 1154, 1082, 1026, 827, 766, 689 cm^{-1} .

MS (ESI, positive mode) : $m/z = 273$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

125 : 2-methyl-6-(2-oxo-2-phenylethyl)-2-phenyl-4H-1,3-dioxin-4-one



$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_4$

$M = 308.33 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.5$ (Cyclohexane/EtOAc– 70/30)

Yellow oil.

Yield = 52%.

In a RB flask flushed with Argon, 5.72 mL (7.27 mmol, 2.0 eq) of *n*-BuLi (1.27M in hexane) were added at -78°C to a 40 mL THF solution containing 1.0 mL (7.2 mmol, 2 eq) of DIPA. After 30 min at 0°C , the media was recooled to -78°C and 1.47 g (7.2 mmol, 2 eq) of dioxinone **124** were added. After 30 min at -78°C , 0.42 mL (3.6 mmol, 1 eq) of benzoyl chloride were finally added at this temperature. After 2h at -40°C , the reaction was quenched at 0°C with HCl 1N and extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were then dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was chromatographed on silicagel with a (90:10) mixture of Cy/EtOAc to give 570 mg (52%) of compound **125**.

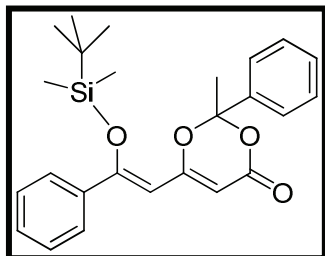
$^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.83 (s, 3H CH_3), 3.82 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H, CH_2), 3.88 (d, $J = 16.0 \text{ Hz}$, 1H, CH_2), 5.31 (s, 1H, CH), 7.22-7.28 (m, 3H, CH_{ar}), 7.32-7.44 (m, 4H, CH_{ar}), 7.52-7.56 (m, 1H, CH_{ar}). 7.92 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H, CH_{ar}).

$^{13}\text{C RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : 29.0, 43.6, 98.7, 107.2, 125.1, 128.5 (2C), 128.9, 129.2, 134.1, 135.8, 139.7, 160.8, 165.4, 192.5.

IR : 1597, 1536, 1414, 1253, 761, 694 cm^{-1} .

MS (ESI, positive mode) : $m/z = 309$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

126 : (Z)-6-(2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-phenylvinyl)-2-methyl-2-phenyl-4H-1,3-dioxin-4-one



$C_{25}H_{30}O_4Si$

$M = 422.59 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0.8$ (Cyclohexane/EtOAc– 80/20)

Yellow oil

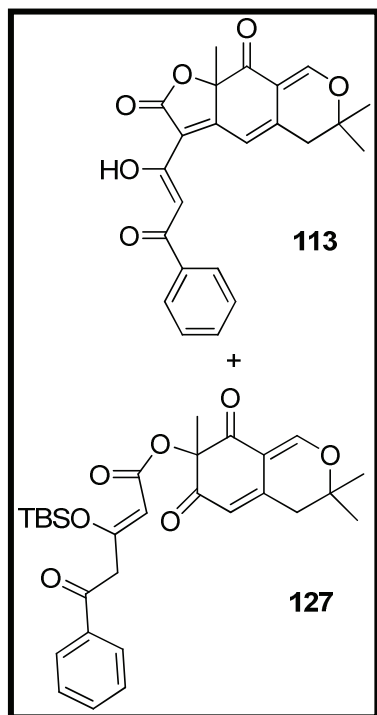
Yield = 100%.

Similar procedure than for the synthesis of silylated dioxinone **111a** (starting from the dioxinone **125**) to give 676 mg (100%) of compound **126**. (Purified on a short pad of silicagel using a (9:1) mixture of Cy/EtOAc as eluant.)

1H RMN (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm : -0.16 (s, 3H, CH_3), -0.05 (s, 3H, CH_3), 0.94 (s, 9H, 3 x CH_3), 1.91 (s, 3H, CH_3), 5.57 (s, 1H, CH), 5.82 (s, 1H, CH), 7.31-7.39 (m, 6H, CH_{ar}), 7.49-7.52 (m, 4H, CH_{ar}).

^{13}C RMN (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm : -3.8, -3.6, 18.3, 25.8, 96.4, 103.4, 105.9, 125.2, 126.8, 128.4, 128.5, 128.7, 130.0, 138.4, 140.7, 162.1, 162.5, 164.0.

113 and 127 : 3-[(1Z)-1-hydroxy-3-oxo-3-phenylprop-1-en-1-yl]-6,6,9a-trimethyl-5,6-dihydro-2H-furo[3,2-g]isochromene-2,9(9aH)-dione and (Z)-3,3,7-trimethyl-6,8-dioxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-isochromen-7-yl 3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-oxo-5-phenylpent-3-enoate



113 C₂₃H₂₀O₆
M = 392.40 g.mol⁻¹

127 C₂₉H₃₆O₇Si
M = 524.68 g.mol⁻¹

50/50 mixture

R_f = 0.5 (Cyclohexane/EtOAc– 60/40)

Yellow powder.

Yield = 30%.

From the alcohol **15d** and the dioxinone **126**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **E** to give 32 mg (30%) of compounds **113** and **127**.

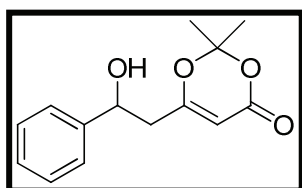
¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.12 (s, 1.5H, CH₃), 0.13 (s, 1.5H, CH₃), 0.78 (s, 4.5H, 3 x CH₃), 1.38 (s, 1.5H, CH₃), 1.40 (s, 1.5H, CH₃), 1.43 (s, 1.5H, CH₃), 1.45 (s, 1.5H, CH₃), 1.53 (s, 1.5H, CH₃), 1.72 (s, 1.5H, CH₃), 2.62-2.80 (m, 2H, 2 x CH₂), 4.38 (q, J = 15.6 Hz, 1H, CH₂), 5.40 (s, 0.5H, CH), 5.82 (s, 0.5H, CH), 7.10 (s, 0.5H, CH), 7.40-7.55 (m, 4H, CH + 3 x CH_{ar}), 7.75 (s, 0.5H, CH), 7.75 (s, 0.5H, CH), 7.80-7.98 (m, 2H, CH_{ar}).

¹³C RMN (75MHz, CDCl₃) δ ppm : -4.8, 18.0, 22.5, 25.3, 25.7, 26.2, 26.5, 26.8, 27.0, 28.0, 39.8, 40.0, 45.1, 81.0, 81.4, 83.8, 86.5, 97.2, 98.7, 109.8, 110.6, 113.4, 114.5, 117.6, 127.8, 128.5, 128.6, 128.8, 133.2, 135.8, 136.4, 141.4, 146.1, 159.0, 159.9, 166.5, 168.1, 168.3, 168.7, 174.4, 189.8, 190.4, 192.5, 194.5.

GENERAL PROCEDURE F : Synthesis of dioxinones 132a-b

In a RB flask flushed with Argon, 1.2 eq of *n*-BuLi (1.3M in hexane) were added at -78°C to a THF solution (0.1 mol.L⁻¹) containing 1.2 eq of DIPA. After 30 min at 0°C, the solution was recooled to -78°C and 1.2 eq of dioxinone **64** were added. After 30 min at -78°C, 1 eq of aldehyde was finally added at this temperature. After 2h at -40°C, the reaction was quenched at 0°C with HCl 1N and extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were then dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was chromatographed on silicagel using an appropriate gradient of Cy/EtOAc mixture to give the desired dioxinone **132**.

132a : 6-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one



C₁₄H₁₆O₄

M = 248.27 g.mol⁻¹

R_f = 0.3 (Cyclohexane/EtOAc– 60/40)

Yellow powder, Mp = 75°C

Yield = 98 %.

From the benzaldehyde, the reaction was performed as detailed in the general procedure **F** to give 9.11 g (98%) of the dioxinone **132a**.

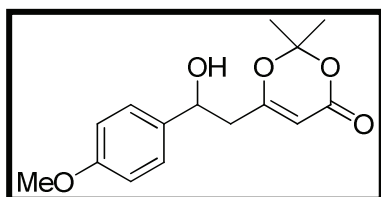
¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.62 (s, 6H, 2 x CH₃), 2.52-2.69 (m, 2H, CH₂), 2.92 (brs, 1H, OH), 4.91-4.96 (m, 1H, CH), 5.25 (s, 1H, CH), 7.28-7.34 (m, 5H, CH_{ar}).

¹³C RMN (75MHz, CDCl₃) δ ppm : 24.6, 25.4, 43.2, 71.0, 95.2, 106.8, 125.8, 128.2, 128.7, 142.9, 161.5, 168.7.

IR : 3424, 1691, 1641, 1375, 1281, 1204, 1015, 805, 750, 700 cm⁻¹.

MS (ESI, positive mode) : 249 [M + H]⁺.

132b : 6-(2-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)ethyl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one



$C_{15}H_{18}O_5$

$M = 278.30 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0.2$ (Cyclohexane/EtOAc– 60/40)

Yellow oil

Yield = 86 %.

From the *p*-methoxybenzaldehyde, the reaction was performed as detailed in the general procedure **F** to give 7.16 g (86%) of the dioxinone **132b**.

1H RMN (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.63 (s, 6H, 2 x CH_3), 2.11 (brs, 1H, OH), 2.51-2.70 (m, 2H, CH_2), 3.78 (s, 3H, CH_3), 4.87-4.92 (m, 1H, CH), 5.28 (s, 1H, CH), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.29 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, CH_{ar}).

^{13}C RMN (75MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 24.7, 25.4, 43.2, 55.4, 70.7, 95.2, 106.7, 114.0, 127.0, 135.0, 159.5, 161.4, 168.7.

IR : 3430, 2942, 1713, 1636, 1608, 1514, 1375, 1248, 1204, 1170, 1015, 833, 799, 727 cm^{-1} .

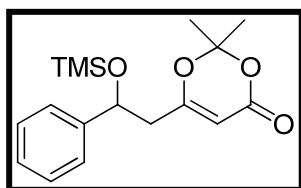
MS (ESI, positive mode) : 279 $[M + H]^+$.

GENERAL PROCEDURE G : Synthesis of silylated dioxinones

133a-c

In a RB flask flushed with Argon, 1.5 eq of imidazole and 1.5 eq of silyle chloride derivated were added at 0°C to a DMF solution (0.1 mol.L⁻¹) containing 1 of dioxinone **132**. After 2h at 0°C, the reaction was quenched with water and extracted twice with CH_2Cl_2 . The organic layer was then washed three times with brine. The combined organic layers were then dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum. The crude product was chromatographed on silicagel using an appropriate gradient of Cy/EtOAc mixture to give the desired silylated dioxinone **133**.

133a : 2,2-dimethyl-6-(2-phenyl-2-(trimethylsilyloxy)ethyl)-4H-1,3-dioxin-4-one



$C_{17}H_{24}O_4Si$

$M = 320.46 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.8$ (Cyclohexane/EtOAc– 70/30)

Yellow oil.

Yield = 77 %.

From the dioxinone **132a** and TMSCl, the reaction was performed as detailed in the general procedure **G** to give 1.23 g (77%) of the silylated dioxinone **133a**.

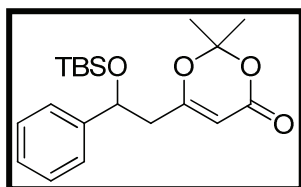
1H RMN (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 0.00 (s, 9H, 3 x CH_3), 1.64 (s, 3H, CH_3), 1.67 (s, 3H, CH_3), 2.50 (dd, $J = 4.5, 14.1$ Hz, 1H, CH_2), 2.63 (dd, $J = 8.5, 14.1$ Hz, 1H, CH_2), 4.92 (dd, $J = 4.5, 8.5$ Hz, 1H, CH), 5.24 (s, 1H, CH), 7.29-7.33 (m, 5H, CH_{ar}).

^{13}C RMN (75MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.0, 24.6, 25.3, 43.2, 70.9, 95.2, 106.7, 125.7, 128.1, 128.6, 143.0, 161.5, 168.8.

IR : 2920, 1724, 1630, 1381, 1253, 1015, 844, 799, 700 cm^{-1} .

MS (ESI, positive mode) : 321 $[M + H]^+$.

133c : 6-(2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-phenylethyl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one



$C_{20}H_{30}O_4Si$

$M = 362.54 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.7$ (Cyclohexane/EtOAc– 70/30)

Yellow oil

Yield = 94 %.

From the dioxinone **133a** and TBSCl, the reaction was performed as detailed in the general procedure **G** to give 3.40 g (94%) of the silylated dioxinone **133c**.

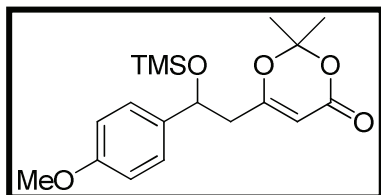
$^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : -0.25 (s, 3H, CH_3), -0.04 (s, 3H, CH_3), 0.81 (s, 9H, 3 x CH_3), 1.57 (s, 3H, CH_3), 1.61 (s, 3H, CH_3), 2.41-2.61 (m, 2H, CH_2), 4.87-4.91 (m, 1H, CH), 5.24 (s, 1H, CH), 7.20-7.27 (m, 5H, CH_{ar}).

$^{13}\text{C RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ ppm : -5.1, -4.6, 18.1, 24.5, 25.8, 45.5, 72.0, 95.5, 106.5, 125.8, 127.8, 128.4, 143.6, 161.2, 168.5.

IR : 2926, 2859, 1730, 1636, 1386, 1253, 1198, 1071, 1015, 833, 777, 700 cm^{-1} .

MS (ESI, positive mode) : 363 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

133b : 6-(2-(4-methoxyphenyl)-2-(trimethylsilyloxy)ethyl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one



$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Si}$

$M = 350.48 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0.6$ (Cyclohexane/EtOAc– 60/40)

Yellow oil.

Yield = 83 %.

From the dioxinone **132b** and TMSCl , the reaction was performed as detailed in the general procedure **G** to give 3.07 g (83%) of the silylated dioxinone **133b**.

$^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm : -0.02 (s, 9H, 3 x CH_3), 1.64 (s, 3H, CH_3), 1.67 (s, 3H, CH_3), 2.47 (dd, $J = 4.5, 14.1$ Hz, 1H, CH_2), 2.62 (dd, $J = 8.5, 14.1$ Hz, 1H, CH_2), 3.80 (s, 3H, CH_3), 4.87 (dd, $J = 4.5, 8.5$ Hz, 1H, CH), 5.23 (s, 1H, CH), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, CH_{ar}).

$^{13}\text{C RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.2, 25.0, 25.4, 45.1, 55.3, 71.6, 95.3, 106.5, 113.8, 114.1, 127.2, 135.5, 161.4, 168.8.

IR : 1730, 1636, 1514, 1375, 1242, 1010, 833, 733 cm^{-1} .

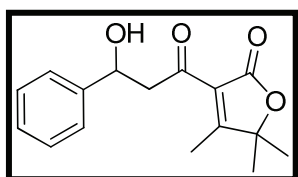
MS (ESI, positive mode) : 351 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

GENERAL PROCEDURE H : Synthesis of acylfuranones 134-

135.

In a RB flask flushed with Argon, 0.5 eq of DIEA and 1.5 eq of dioxinone **133** were added at RT to a 10 mL toluene solution containing 1 eq of α -hydroxyketone. The mixture was then heated to 100°C. After 3h, the reaction was quenched at RT with HCl 1N and extracted with EtOAc. The aqueous layer was then extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layers were then dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude was then chromatographed on silica gel using an appropriate gradient of a Cyclohexane/EtOAc mixture to give the desired acylfuranones.

134 : 3-(3-hydroxy-3-phenylpropanoyl)-4,5,5-trimethylfuran-2(5H)-one



C₁₆H₁₈O₄

M = 274.31 g.mol⁻¹

R_f = 0.2 (Cyclohexane/EtOAc– 70/30)

Yellow powder, M_p = 90°C

Yield = 20 %.

From the 3-hydroxy-3-methylbutan-2-one and the dioxinone **133a**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **H** to give 41 mg (20%) of the acylfuranone **134**.

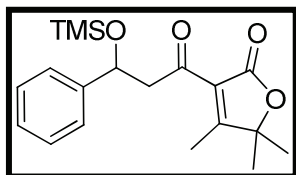
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.48 (s, 6H, 2 x CH₃), 2.36 (s, 3H, CH₃), 3.20 (d, J = 4.0 Hz, 1H, OH), 3.41 (d, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂), 5.21-5.26 (m, 1H, CH), 7.25-7.42 (m, 5H, CH_{ar}).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm : 13.6, 24.4, 24.5, 50.7, 70.3, 86.1, 123.5, 125.9, 127.8, 128.6, 142.9, 169.4, 182.1, 197.5.

IR : 3441, 1724, 1696, 1630, 1370, 1287, 1198, 1065, 1015, 921, 744, 700 cm⁻¹.

MS (ESI, negative mode) : 273 [M - H]⁻.

135a : 4,5,5-trimethyl-3-(3-phenyl-3-(trimethylsilyloxy)propanoyl)furan-2(5H)-one



$C_{19}H_{26}O_4Si$

$M = 346.49 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.6$ (Cyclohexane/EtOAc– 70/30)

Yellow powder, $M_p = 93^\circ\text{C}$

Yield = 78 %.

From the 3-hydroxy-3-methylbutan-2-one and the dioxinone **133a**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **H** (with 4Å molecular sieves) to give 187 mg (78%) of the acylfuranone **135a**.

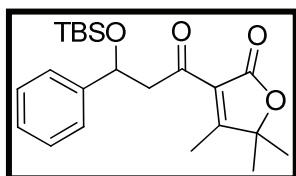
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 0.00 (s, 9H, 3 x CH_3), 1.46 (s, 3H, CH_3), 1.48 (s, 3H, CH_3), 2.30 (s, 3H, CH_3), 3.26-3.45 (m, 2H, CH_2), 5.24-5.28 (m, 1H, CH), 7.21-7.39 (m, 5H, CH_{ar}).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 0.1, 13.3, 24.4, 52.8, 71.2, 85.7, 124.1, 126.0, 127.4, 128.3, 144.2, 169.2, 180.6, 195.7.

IR : 2915, 1724, 1696, 1624, 1370, 1281, 1065, 1021, 921, 750, 694, 622 cm^{-1} .

MS (ESI, negative mode) : 345 $[M - H]^-$.

135b : 3-(3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-phenylpropanoyl)-4,5,5-trimethylfuran-2(5H)-one



$C_{22}H_{32}O_4Si$

$M = 388.57 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.7$ (Cyclohexane/EtOAc– 70/30)

Yellow oil.

Yield = 49 %.

From the 3-hydroxy-3-methylbutan-2-one and the dioxinone **133c**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **H** to give 189 mg (49%) of the acylfuranone **135b**.

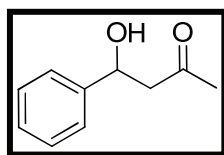
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : -0.17 (s, 3H, CH_3), 0.00 (s, 3H, CH_3), 0.84 (s, 9H, 3 x CH_3), 1.47 (s, 3H, CH_3), 1.50 (s, 3H, CH_3), 2.34 (s, 3H, CH_3), 3.26 (dd, $J = 4.3, 15.1$ Hz, 1H, CH_2), 3.47 (dd, $J = 8.9, 15.1$ Hz, 1H, CH_2), 5.27 (dd, $J = 4.3, 8.9$ Hz, 1H, CH), 7.23-7.43 (m, 5H, CH_{ar}).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : -5.1, -4.6, 13.4, 18.1, 24.4, 25.8, 52.9, 71.7, 85.6, 123.8, 126.1, 127.4, 128.3, 144.4, 169.3, 181.1, 195.8.

IR : 1757, 1685, 1287, 1248, 1065, 1026, 833, 772, 700 cm^{-1} .

MS (ESI, positive mode) : 389 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 406 $[\text{M} + \text{H}_2\text{O}]^+$.

136 : 4-hydroxy-4-phenylbutan-2-one



$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$

$M = 164.20 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.5$ (Cyclohexane/EtOAc– 70/30)

Yellow oil.

Yield = 9 %.

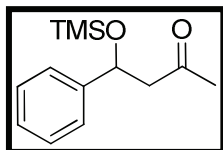
Isolated along with the compound **134** to give 17 mg (9%) of the compound **136**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 2.20 (s, 3H, CH_3), 2.78-2.94 (m, 2H, CH_2), 3.27 (brs, 1H, OH), 5.14-5.18 (m, 1H, CH), 7.28-7.36 (m, 5H, CH_{ar}).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 30.9, 52.1, 70.0, 125.8, 127.8, 128.7, 142.9, 209.2.

IR : 3413, 1702, 1359, 1159, 1060, 750, 700 cm^{-1} .

137a : 4-phenyl-4-(trimethylsilyloxy)butan-2-one



$C_{13}H_{20}O_2Si$

$M = 236.38 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.9$ (Cyclohexane/EtOAc– 70/30)

Yellow oil.

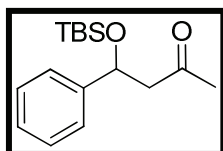
Yield = 24 %.

Isolated along with the compound **135a** to give 64 mg (24%) of the compound **137a**.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 0.00 (s, 9H, 3 x CH_3), 2.14 (s, 3H, CH_3), 2.55 (dd, $J = 3.8, 15.1$ Hz, 1H, CH_2), 2.93 (dd, $J = 9.0, 15.1$ Hz, 1H, CH_2), 5.15 (dd, $J = 3.8, 9.0$ Hz, 1H, CH), 7.21-7.33 (m, 5H, CH_{ar}).

IR : 1708, 1359, 1248, 1060, 833, 750, 700 cm^{-1} .

137b : 4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-phenylbutan-2-one



$C_{16}H_{26}O_2Si$

$M = 278.46 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.8$ (Cyclohexane/EtOAc– 70/30)

Yellow oil.

Yield = 44 %.

Isolated along with the compound **135b** to give 185 mg (44%) of the compound **137b**.

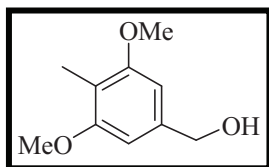
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : -0.20 (s, 3H, CH_3), 0.00 (s, 3H, CH_3), 0.83 (s, 9H, 3 x CH_3), 2.12 (s, 3H, CH_3), 2.51 (dd, $J = 4.0, 14.9$ Hz, 1H, CH_2), 2.92 (dd, $J = 8.9, 14.9$ Hz, 1H, CH_2), 5.14 (dd, $J = 4.0, 8.9$ Hz, 1H, CH), 7.18-7.34 (m, 5H, CH_{ar}).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : -5.2, -4.7, 18.1, 25.8, 31.9, 54.4, 72.0, 125.8, 127.4, 128.3, 144.5, 207.3.

IR : 2959, 1719, 1359, 1253, 1087, 833, 777, 700 cm^{-1} .

MS (ESI, positive mode) : 279 $[M + H]^+$.

142 : (3,5-dimethoxy-4-methylphenyl)methanol



$C_{10}H_{14}O_3$

$M = 182.22 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.6$ (Cyclohexane/EtOAc – 70/30)

White powder, $M_p = 70^\circ\text{C}$

Yield = 99 %

2.93 g (75 mmol, 1.5 eq) of LiAlH_4 was suspended in THF (50 mL) in a two-neck-round-bottom flask under argon. To this suspension was added 10.11 g (50 mmol, 1 eq) of 3,5-dimethoxy-4-methylbenzoic acid in THF (100 mL) from a dropping funnel. During this addition, the mixture boiled slightly. After all the acid has been added, the mixture was refluxed for 3h. The solution was cooled with an ice bath and the excess of LiAlH_4 was destroyed by careful successive dropwise addition of H_2O (3 mL), 3 mL of 15% NaOH solution and 9 mL of H_2O . The resulting suspension was filtered and the filtrate was concentrate to afford the product as a white solid (9.00 g, 99%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 2.10 (s, 3H, CH_3), 3.47 (brs, 1H, OH), 3.78 (s, 6H, 2 x CH_3), 4.56 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H, CH_2), 6.50 (s, 2H, 2 x CH_{ar}).

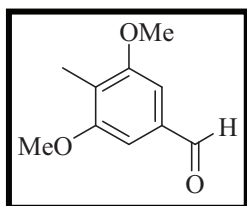
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 8.0, 55.5, 65.2, 102.0, 113.2, 139.5, 158.2.

IR : 3291, 2926, 1591, 1458, 1414, 1237, 1137, 1026, 960, 810 cm^{-1} .

MS (ESI, positive mode) : $m/z = 183$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Analysis calculated for $C_{10}H_{14}O_3$: C, 65.91 ; H, 7.74. *found* : C, 66.16 ; H, 7.68.

140 : 3,5-dimethoxy-4-methylbenzaldehyde



$C_{10}H_{12}O_3$

$M = 180.20 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.2$ (Cyclohexane/EtOAc – 70/30)

White powder, $M_p = 97^\circ\text{C}$

Yield = 90 %

In a RB flask flushed with Argon, 45.0 g (290 mmol, 6.0 eq) of MnO₂ was added to a 150 mL CH₂Cl₂ solution of 8.82 g (48.4 mmol, 1 eq) of compound **142** at RT. After 24h at RT, the resulting suspension was filtered. Solids were washed with CH₂Cl₂ and filtrate was concentrated under vacuum to afford the product as a white solid (7.89 g, 90%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.15 (s, 3H, CH₃), 3.89 (s, 6H, 2 x CH₃), 7.05 (s, 2H, 2 x CH_{ar}), 9.90 (s, 1H, C(O)H).

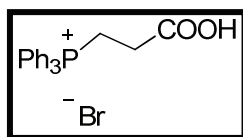
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm : 9.1, 56.0, 104.7, 122.8, 135.1, 158.8, 192.1.

IR : 1680, 1586, 1458, 1392, 1303, 1242, 1137, 833, 716 cm⁻¹.

MS (E. I.) : m/z = 181 [M + H]⁺.

Analysis calculated for C₁₀H₁₂O₃ : C, 66.65 ; H, 6.71. found : C, 66.80 ; H, 6.59.

144 : 2-carboxyethyltriphenylphosphonium bromide



C₂₁H₂₀BrO₂P

M = 415.26 g.mol⁻¹

White powder

Yield = 98 %

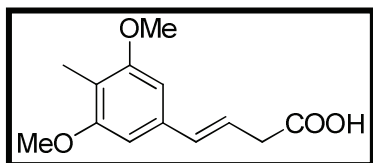
In a RB flask flushed with Argon, 10.49 g (40 mmol, 1.0 eq) of PPh₃ was added to a 150 mL toluene solution of 7.34 g (48 mmol, 1.2 eq) of β-bromopropionic acid at RT. The mixture was boiled under argon for a period of 20h. The mixture turned cloudy in 20 min, and, in the course of 20h, oil had separated. As the mixture cooled, the oil solidified. After evaporation of toluene, the solid was dissolved in 100 mL of CH₂Cl₂. The solution was filtered, and filtrate was concentrated under vacuum to give 16.3 g (98%) of compound **144**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.94-3.03 (m, 2H, CH₂), 3.68-3.77 (m, 2H, CH₂), 7.65-7.78 (m, 15H, 15 x CH_{ar}), 8.39 (brs, 1H, COOH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm : 18.6, 19.3, 118.0, 130.7, 133.6, 135.5, 171.3.

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ ppm : 24.7.

145 : (E)-4-(3,5-dimethoxy-4-methylphenyl)but-3-enoic acid



$C_{13}H_{16}O_4$

$M = 236.26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.1$ (Cyclohexane/EtOAc – 70/30)

Colourless oil.

Yield = 32 %

In a RB flask flushed with Argon, a solution of 5.1 g of potassium *tert*-butoxide (45.5 mmol, 3.5 eq) in THF (50 mL) was added at 0°C *via* syringe into a mixture of 2.34 g of aldehyde **140** (13 mmol, 1 eq) and 7.06 g of phosphonium salt **144** (17 mmol, 1.3 eq) in THF (50 mL) over 45 min. The reaction mixture was stirred for further 30 min at 0°C and then 2h at RT. The reaction was quenched with HCl 1N and extracted with EtOAc. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum. The crude product was chromatographed on silica gel using a gradient (from 100:0 to 95:5) mixture of $CH_2Cl_2/MeOH$ to give 993 mg (32%) of compound **145**.

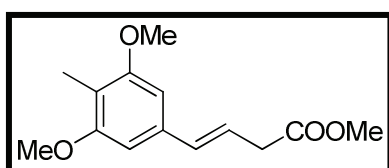
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 2.10 (s, 3H, CH_3), 3.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_2), 3.82 (s, 6H, 2 x CH_3), 6.20-6.30 (m, 1H, CH), 6.43-6.49 (m, 1H, CH), 6.56 (s, 2H, CH_{ar}), 11.31 (brs, 1H, COOH).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 8.3, 38.1, 55.7, 101.8, 114.4, 120.0, 134.5, 135.1, 158.4, 178.4.

MS (ESI, negative mode) : $m/z = 235$ [M - H] $^-$.

Analysis calculated for $C_{13}H_{16}O_4$: C, 66.09 ; H, 6.83. found : C, 66.24; H, 6.62.

148b : (E)-methyl-4-(3,5-dimethoxy-4-methylphenyl)but-3-enoate



$C_{14}H_{18}O_4$

$M = 250.29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.5$ (Cyclohexane/EtOAc – 80/20)

Yellow oil

Yield = 66%

In a RB flask flushed with Argon, a solution of 6.94 g of potassium *tert*-butoxide (60 mmol, 3 eq) in THF (60 mL) was added at 0°C *via* syringe into a mixture of 3.60 g of aldehyde **140** (20 mmol, 1 eq) and 12.46 g of phosphonium salt **144** (30 mmol, 1.5 eq) in THF (60 mL) over 60 min. The reaction mixture was stirred for further 30 min at 0°C and then 2h at RT. 3.83 mL of dimethylsulfate (40 mmol, 2 eq) was then added at RT and the mixture stirred for a further 1h under argon. The reaction was quenched with HCl 1N and extracted with EtOAc. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was chromatographed on silicagel with a (9:1) mixture of cyclohexane/ethyl acetate (Cy/EtOAc) to give 3.30 g (66%) of compound **148b**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_{ppm} : 2.31 (s, 3H, CH₃), 3.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 3.94 (s, 3H, CH₃), 4.05 (s, 6H, 2 x CH₃), 6.44-6.70 (m, 2H, CH₂), 6.78 (s, 2H, CH_{ar}).

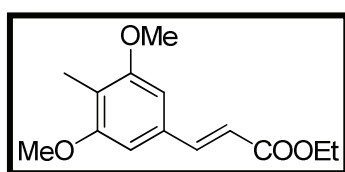
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_{ppm} : 8.2, 38.1, 51.9, 55.6, 101.7, 114.2, 120.8, 133.9, 135.2, 158.3, 172.1.

IR : 2948, 1735, 1580, 1453, 1414, 1314, 1237, 1137, 965 cm⁻¹.

MS (ESI, positive mode) : *m/z* = 251 [M + H]⁺.

Analysis calculated for C₁₄H₁₈O₄ : C, 67.18 ; H, 7.25. *found* : C, 67.60; H, 7.32.

148a : (*E*)-ethyl-3-(3,5-dimethoxy-4-methylphenyl)acrylate



C₁₄H₁₈O₄

M = 250.29 g.mol⁻¹

*R*_f = 0.4 (Cyclohexane/EtOAc – 80/20)

White powder, *M*_p = 93°C

Yield = 99%

In a RB flask flushed with Argon, 3.60 g of aldehyde **140** (20 mmol, 1 eq) was added to a 50 mL THF solution of 10.45 g (30 mmol, 1.5 eq) of ylide **149** at RT. The reaction mixture was stirred for further 24h at 60°C. The reaction mixture was concentrated under vacuum. The crude product was chromatographed on silicagel with a (9:1) mixture of cyclohexane/ethyl acetate (Cy/EtOAc) to give 4.96 g (99%) of compound **148a**.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 1.34 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 2.10 (s, 3H, CH_3), 3.84 (s, 6H, 2 x CH_3), 4.26 (q, $J = 7.2$, 14.3 Hz, 2H, CH_2), 6.40 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, CH), 6.69 (s, 2H, CH_{ar}), 7.64 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, CH).

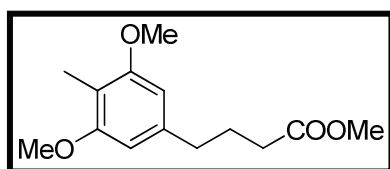
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 8.6, 14.5, 55.8, 60.6, 103.4, 117.4, 117.7, 132.8, 145.3, 158.6, 167.2.

IR : 1691, 1580, 1414, 1287, 1248, 1137, 982, 816 cm^{-1} .

MS (ESI, positive mode) : $m/z = 251$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Analysis calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$: C, 67.18 ; H, 7.25. *found* : C, 67.61 ; H, 7.14.

150b : methyl 4-(3,5-dimethoxy-4-methylphenyl)butanoate



$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$

$M = 252.31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Colourless oil.

Yield = 100%

In a RB flask flushed with Argon, 363 mg of 10% palladium on carbon was added to a 150 mL EtOH solution of 3.63 g (14.5 mmol, 1 eq) of compound **148b** at RT. Hydrogen gas was bubbled through the suspension while maintaining vigorous stirring for 30 min. The suspension was then stirred under a positive pressure (balloon) of hydrogen gas for 48h. The palladium on carbon was removed by filtration through a plug of Celite. The filtrate was concentrated under vacuum to give 3.66 g (100%) of compound **150b**.

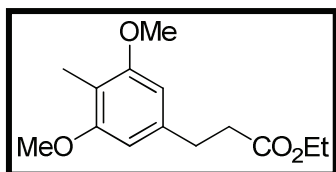
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 1.97 (m, 2H, CH_2), 2.11 (s, 3H, CH_3), 2.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 2.62 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 3.67 (s, 3H, CH_3), 3.81 (s, 6H, 2 x CH_3), 6.39 (s, 2H, CH_{ar}).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 7.7, 26.4, 33.0, 35.4, 51.1, 55.2, 103.5, 11.5, 139.7, 158.0, 173.6.

MS (ESI, positive mode) : $m/z = 253$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Analysis calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$: C, 66.65 ; H, 7.99. *found* : C, 66.42 ; H, 7.59.

150a : ethyl 3-(3,5-dimethoxy-4-methylphenyl)propanoate



$C_{14}H_{20}O_4$

$M = 252.31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Colourless oil.

Yield = 100%

Similar procedure than for the synthesis of compound **150b** (starting from the compound **148a**) to give 4.41 g (100%) of compound **150a**.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 2.05 (s, 3H, CH_3), 2.63 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 2.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 3.80 (s, 6H, 2 x CH_3), 4.14 (q, $J = 7.2$, 14.3 Hz, 2H, CH_2), 6.39 (s, 2H, CH_{ar}).

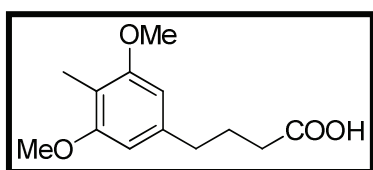
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 8.1, 14.4, 31.7, 36.4, 55.8, 60.6, 103.8, 112.4, 139.2, 158.4, 173.2.

IR : 2937, 1730, 1586, 1453, 1420, 1237, 1132, 1038, 827 cm^{-1} .

MS (ESI, positive mode) : $m/z = 253$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Analysis calculated for $C_{14}H_{20}O_4$: C, 66.65 ; H, 7.99. found : C, 67.19 ; H, 7.91.

139b : 4-(3,5-dimethoxy-4-methylphenyl)butanoic acid



$C_{13}H_{18}O_4$

$M = 238.28 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

White powder, $\text{Mp} = 68^\circ\text{C}$

Yield = 100 %

In a RB flask, 100 mL of a solution of sodium hydroxide ($4 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$) was added to a 200 mL EtOH solution of 3.10 g (12.3 mmol, 1 eq) of compound **150b** at RT. After 3h, 100 mL of Et₂O was added and layers were separated. The aqueous layer was acidified with HCl 1N and extracted with Et₂O. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. 2.93 g (100%) of compound **139b** was obtained and used without further purification.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 1.88-1.92 (m, 2H, CH_2), 2.06 (s, 3H, CH_3), 2.27-2.34 (m, 2H, CH_2), 2.54-2.59 (m, 2H, CH_2), 3.77 (s, 6H, 2 x CH_3), 6.33 (s, 2H, CH_{ar}), 9.18 (brs, 1H, COOH).

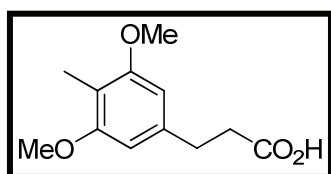
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 8.0, 26.7, 29.8, 35.7, 55.7, 103.8, 112.0, 139.9, 158.3, 171.4.

IR : 2942, 1708, 1586, 1458, 1414, 1132, 805 cm^{-1} .

MS (ESI, negative mode) : $m/z = 237$ [$\text{M} - \text{H}$] $^-$.

Analysis calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4$: C, 65.53 ; H, 7.61. found : C, 65.14 ; H, 7.52.

139a : 3-(3,5-dimethoxy-4-methylphenyl)propanoic acid



$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$

$M = 224.25 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

White powder, $\text{Mp} = 100^\circ\text{C}$

Yield = 100 %

Similar procedure than for the synthesis of compound **139b** (starting from the compound **150a**) to give 3.57 g (100%) of compound **139a**.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 2.06 (s, 3H, CH_3), 2.68 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 2.93 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 3.81 (s, 6H, 2 x CH_3), 6.40 (s, 2H, CH_{ar}), 8.58 (brs, 1H, COOH).

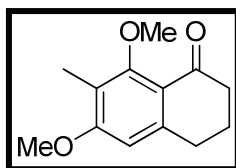
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 8.1, 31.3, 36.0, 55.8, 103.8, 112.6, 138.7, 158.4, 177.8.

IR : 2915, 1691, 1591, 1414, 1242, 1132, 960, 822 cm^{-1} .

MS (ESI, negative mode) : $m/z = 223$ [$\text{M} - \text{H}$] $^-$.

Analysis calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$: C, 64.27; H, 7.19. found : C, 64.81 ; H, 7.32.

151b : 6,8-dimethoxy-7-methyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one



$C_{13}H_{16}O_3$

$M = 220.26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.3$ (Cyclohexane/EtOAc – 80/20)

White powder

Yield = 79 %

In a RB flask flushed with Argon, 90 g (6g per mmol) of polyphosphoric acid was added to a 20 mL $CHCl_3$ solution of 3.05 g (12.8 mmol, 1 eq) of acid **139b** at RT. The reaction mixture was stirred for further 3h at 60°C. The obtained mass was treated with ice water and extracted with EtOAc. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum. The crude product was chromatographed on silicagel with a (8/2) mixture of Cy/EtOAc to give 2.23 g (79%) of compound **151b**.

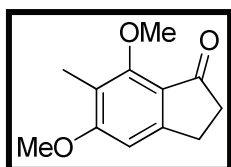
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 2.00-2.04 (m, 2H, CH_2), 2.08 (s, 3H, CH_3), 2.56 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, CH_2), 2.88 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2), 3.74 (s, 3H, CH_3), 3.84 (s, 3H, CH_3), 6.45 (s, 1H, CH_{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 8.3, 23.1, 31.3, 40.8, 55.7, 61.0, 105.7, 119.4, 119.7, 145.8, 160.2, 162.0, 196.2.

MS (ESI, positive mode) : $m/z = 221$ $[M + H]^+$.

Analysis calculated for $C_{13}H_{16}O_3$: C, 70.89 ; H, 7.32. found : C, 70.81 ; H, 7.28.

151a : 5,7-dimethoxy-6-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-one



$C_{12}H_{14}O_3$

$M = 206.24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.4$ (Cyclohexane/EtOAc – 60/40)

White powder, $M_p = 114^\circ C$

Yield = 99 %

Similar procedure than for the synthesis of compound **151b** (starting from the compound **139a**) to give 2.94 g (100%) of compound **151a**.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 2.10 (s, 3H, CH_3), 2.62-2.66 (m, 2H, CH_2), 3.02-3.05 (m, 2H, CH_2), 3.89 (s, 3H, CH_3), 3.91 (s, 3H, CH_3), 6.64 (s, 1H, CH_{ar}).

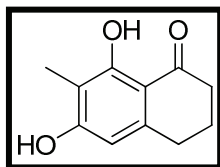
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 8.4, 26.0, 37.1, 56.1, 61.7, 103.0, 119.0, 122.6, 157.0, 157.1, 164.7, 203.1.

IR : 2926, 1685, 1591, 1458, 1309, 1253, 1231, 1132, 1093, 871 cm^{-1} .

MS (ESI, positive mode) : $m/z = 207$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Analysis calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$: C, 69.88 ; H, 6.84. found : C, 69.80 ; H, 6.59.

138b : 6,8-dihydroxy-7-methyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one



$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$

$M = 192.21 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.3$ (Cyclohexane/EtOAc – 80/20)

White powder, degradation 200°C

Yield = 81 %

In a RB flask flushed with Argon, 39 mg (0.28 mmol, 0.05 eq) of potassium carbonate and 1.80 mL (17.0 mmol, 3 eq) of thiophenol were added to 10 mL NMP solution of 1.25 g (5.68 mmol, 1 eq) of compound **151b**. The reaction mixture was heated under reflux for 4h. The cooled reaction mixture was made alkaline with 5% aqueous NaOH and extracted with Et_2O to separate any neutral component. The aqueous part was acidified in the cold (ice bath) with HCl 1N and extracted with Et_2O . The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was chromatographed on silicagel with a (8/2) mixture of Cy/EtOAc to give 888 mg (81%) of compound **138b**.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3CN) δ_{ppm} : 1.89-1.98 (m, 2H, CH_2), 1.94 (s, 3H, CH_3), 2.52-2.56 (m, 2H, CH_2), 2.74-2.78 (m, 2H, CH_2), 6.21 (s, 1H, CH_{ar}), 7.62 (brs, 1H, OH), 13.15 (s, 1H, OH).

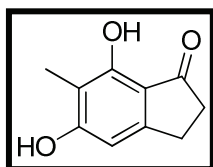
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CD_3CN) δ_{ppm} : 7.4, 23.7, 30.2, 39.0, 107.1, 121.4, 121.7, 146.0, 162.4, 164.1, 204.6.

IR : 3142, 2937, 1636, 1586, 1458, 1359, 1287, 1187, 1132, 1109, 827, 783 cm^{-1} .

MS (ESI, negative mode) : $m/z = 191$ [M - H]⁻.

Analysis calculated for C₁₁H₁₂O₃: C, 68.74; H, 6.29. found: C, 68.52; H, 5.93.

138a : 5,7-dihydroxy-6-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-one



C₁₀H₁₀O₃

M = 178.18 g.mol⁻¹

R_f = 0.3 (Cyclohexane/EtOAc – 60/40)

White powder

Yield = 99 %

Similar procedure than for the synthesis of compound **138b** (starting from the compound **151a**) to give 286 mg (99%) of compound **138a**.

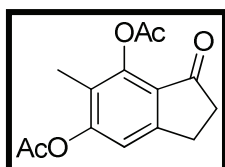
¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ_{ppm} : 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.72-2.75 (m, 2H, CH₂), 3.09-3.13 (m, 2H, CH₂), 6.59 (s, 1H, CH_{ar}), 7.90 (brs, 1H, OH), 9.52 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN) δ_{ppm} : 7.4, 26.6, 36.8, 104.4, 121.0, 124.6, 159.1, 159.4, 166.3, 204.5.

MS (ESI, negative mode) : $m/z = 177$ [M - H]⁻.

Analysis calculated for C₁₀H₁₀O₃: C, 67.41; H, 5.66. found: C, 67.65; H, 5.79.

152 : 5-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indene-4,6-diyl diacetate



C₁₄H₁₄O₅

M = 262.26 g.mol⁻¹

R_f = 0.4 (Cyclohexane/EtOAc – 60/40)

Colourless oil.

Yield = 98 %

In a RB flask flushed with Argon, 0.11 mL (1.5 mmol, 3 eq) of acetyl chloride and 0.21 mL (1.5 mmol, 3 eq) of Et₃N were added to a 5 mL CH₂Cl₂ solution containing 89 mg (0.5 mmol, 1 eq) of diphenol **138a** at RT. After 3h at RT, the reaction was quenched with NaHCO_{3sat} and

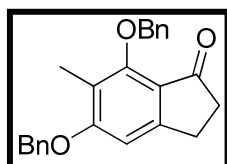
extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were then washed with $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$. The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. 128 mg (98%) of compound **152** was obtained and used without further purification

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 2.00 (s, 3H, CH_3), 2.32 (s, 3H, CH_3), 2.37 (s, 3H, CH_3), 2.59-2.63 (m, 2H, CH_2), 3.02-3.05 (m, 2H, CH_2), 7.03 (s, 1H, CH_{ar}).

MS (ESI, positive mode) : $m/z = 263$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Analysis calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_5$: C, 64.12; H, 5.38. *found*: C, 63.98; H, 5.27.

154 : 5,7-bis(benzyloxy)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-one



$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_3$

$M = 358.43 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.3$ (Cyclohexane/EtOAc – 80/20)

Colourless oil.

Yield = 76 %

In a RB flask flushed with Argon, 0.32 mL (2.66 mmol, 3 eq) of benzyl bromide and 621 mg (4.45 mmol, 5 eq) of K_2CO_3 were added to a 10 mL acetone solution containing 158 mg (0.89 mmol, 1 eq) of diphenol **138a** at RT. After heating for 3h under reflux, the reaction was quenched at rt with $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ and extracted with EtOAc. The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was chromatographed on silicagel with a (8/2) mixture of Cy/EtOAc to give 243 mg (76%) of compound **154**.

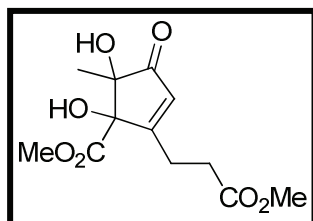
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 2.13 (s, 3H, CH_3), 2.66-2.70 (m, 2H, CH_2), 3.03-3.07 (m, 2H, CH_2), 5.14 (s, 4H, 2 x CH_2), 6.73 (s, 1H, CH_{ar}), 7.33-7.46 (m, 8H, CH_{ar}), 7.55-7.59 (m, 2H, CH_{ar}).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 9.0, 26.0, 37.1, 70.3, 76.2, 104.3, 119.6, 122.8, 127.1, 128.1, 128.2, 128.4, 128.7, 128.8, 136.4, 137.6, 155.8, 157.0, 163.6, 203.1.

MS (ESI, positive mode) : $m/z = 359$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Analysis calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_3$: C, 80.42; H, 6.19. *found*: C, 80.55; H, 6.08.

161 : methyl-1,5-dihydroxy-2-(3-methoxy-3-oxopropyl)-5-methyl-4-oxocyclopent-2-enecarboxylate



$C_{12}H_{16}O_7$

$M = 272.25 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0.4$ (Cyclohexane/EtOAc – 40/60)

Colourless cristal, $M_p = 103^\circ\text{C}$

Yield = 51 %

In a RB flask flushed with Argon, 0.53 mL (7 mmol, 7 eq.) of TFA and 560 mg (2 mmol, 2eq.) of IBX were added to a 10 mL MeOH solution containing 178 mg (1 mmol, 1 eq.) of diphenol **138a** at RT. After 22 hours, the reaction was quenched at room temperature with NaHCO_3 sat and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with saturated NaHCO_3 solution. The organic layer was then dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude was then chromatographed on silica gel using a gradient (from 8:2 to 6:4) mixture of Cy/EtOAc to give 138 mg (51 %) of the cyclopentenone **161**.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 1.30 (s, 3H, CH_3), 2.51-2.81 (m, 4H, 2 x CH_2), 3.22 (brs, 1H, OH), 3.66 (s, 3H, CH_3), 3.73 (s, 3H, CH_3), 4.24 (brs, 1H, OH), 6.18 (s, 1H, CH).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 22.8, 24.0, 31.0, 52.1, 54.0, 84.1, 86.3, 129.1, 172.1, 172.4, 172.5, 205.1.

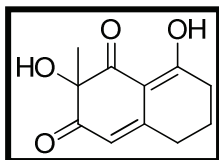
IR : 3452, 2958, 1725, 1712, 1440, 1256, 1169, 1127 cm^{-1} .

MS (E. I.) : $m/z = 273$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Analysis calculated for $C_{12}H_{16}O_7$: C, 52.94; H, 5.92. *found*: C, 52.99; H, 5.96.

HRMS (IC) : *calculated for $C_{12}H_{17}O_7$* $[\text{M} + \text{H}]^+$, 273.0974 *found* 273.0974.

160b : 2,8-dihydroxy-2-methyl-6,7-dihydronaphthalene-1,3(2H,5H)-dione



$C_{11}H_{12}O_4$

$M = 208.21 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0.3$ (Cy/EtOAc – 40/60 with 1% TFA)

Colourless oil.

Yield = 75%

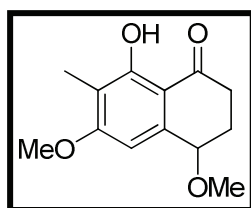
In a RB flask flushed with Argon, 0.15 mL (1.96 mmol, 7 eq) of trifluoroacetic acid (TFA), and 154 mg (0.55 mmol, 2 eq) of IBX were added at rt to a 5 mL CH_2Cl_2 solution of 53 mg (0.28 mmol, 1 eq) of compound **138b**. After 4h at rt, the media was filtered to separate the IBX residue and the filtrate was evaporated. The crude material was chromatographed on silica gel using a mixture of Cy/EtOAc (40/60) with 1% of TFA to give 43 mg (75%) of compound **160b**.

1H RMN (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.55 (s, 3H, CH_3), 1.89-1.95 (m, 2H, CH_2), 2.52-2.70 (m, 4H, 2 x CH_2), 5.75 (s, 1H, CH).

^{13}C RMN (75MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 20.0, 30.0, 30.4, 30.9, 81.0, 105.7, 113.5, 156.0, 186.1, 198.4, 201.9.

MS (ESI, negative mode.) : $m/z = 207$ $[M - H]^-$.

170a : 8-hydroxy-4,6-dimethoxy-7-methyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one



$C_{13}H_{16}O_4$

$M = 236.26 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0.6$ (Cyclohexane/EtOAc – 50/50)

Colourless oil

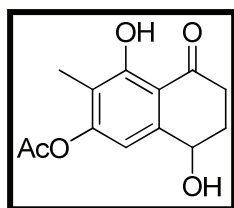
Yield = 18%

In a RB flask flushed with Argon, 1.3 mg (0.002 mmol, 0.01 eq.) of Yb(OTf)₃ was added to a 0.5 mL MeOH solution containing 25 mg (0.12 mmol, 1 eq.) of compound **160b** at RT. After 5 days at RT, the reaction was quenched with HCl 1N and extracted with EtOAc. The organic layer was then dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude was then chromatographed on silica gel using a (80/20) mixture of Cy/EtOAc to give 5 mg (18 %) of compound **170a**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_{ppm} : 2.05 (s, 3H, CH₃), 2.19-2.29 (m, 2H, CH₂), 2.50-2.60 (m, 1H, CH₂), 2.89-2.98 (m, 1H, CH₂), 3.45 (s, 3H, CH₃), 3.92 (s, 3H, CH₃), 4.33-4.36 (m, 1H, CH), 6.52 (s, 1H, CH_{ar}), 12.86 (brs, 1H, OH).

MS (ESI, negative mode.) : m/z = 235 [M - H]⁻.

170b : 4,6-dihydroxy-3-methyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl acetate



C₁₃H₁₄O₅

M = 250.25 g.mol⁻¹

R_f = 0.5 (Cyclohexane/EtOAc – 40/60)

Colourless oil

Yield = 35 %

In a RB flask flushed with Argon, 23 μL (0.24 mmol, 1 eq.) of Ac₂O and 33 μL (0.24 mmol, 1 eq.) of Et₃N were added to a 5 mL CH₂Cl₂ solution containing 50 mg (0.24 mmol, 1 eq.) of compound **160b** at 0°C. After 2h at 0°C, the reaction was quenched with HCl 1N and extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was then dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude was then chromatographed on silica gel using a (60/40) mixture of Cy/EtOAc to give 21 mg (35 %) of compound **170b**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_{ppm} : 2.04 (s, 3H, CH₃), 2.06-2.16 (m, 1H, CH₂), 2.24-2.31 (m, 1H, CH₂), 2.33 (s, 3H, CH₃), 2.50 (brs, 1H, OH), 2.55-2.66 (m, 1H, CH₂), 2.88-2.98 (m, 1H, CH₂), 4.79-4.83 (m, 1H, CH), 6.71 (s, 1H, CH_{ar}), 12.92 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_{ppm} : 8.6, 21.0, 31.3, 34.9, 67.6, 111.4, 112.9, 119.1, 144.4, 155.1, 162.9, 168.9, 203.7.

MS (ESI, negative mode.) : $m/z = 249$ [M - H]⁻ (50), 207 [M - H - Ac]⁻ (100).

Analysis calculated for C₁₃H₁₄O₅: C, 62.39; H, 5.64. found: C, 62.24; H, 5.82.

6. 5. Mode opératoire pour la détermination des propriétés physicochimiques des analogues en solution

6. 5. 1. Appareillage

Acétonitrile	: VWR qualité HPLC
DMSO	: Sigma, qualité Bio Ultra, for molecular biology
Micropipette	: 5 μ L, 10 μ L, 200 μ L, 1000 μ L,
Eppendorf :	: Safe lock tube PCR
Cuve UV	: Varian – Quartz 10 mm d'épaisseur
Cuve Fluorescence	: Hellma – Quartz 10 mm d'épaisseur
Vortex	: Bender & Hobein – Genie 2
Centrifugeuse	: Baky Bug
Spectrophotomètre d'absorbance	: Varian – Cary 50 scan
Spectrophotomètre de fluorescence	: Varian – Cary Eclipse
Bain thermostaté	: Varian – Cary single cell peltier accesory

6. 5. 2. Solution mère

Environ exactement 1 à 2 mg de composé sont pesés dans un eppendorf de 1,5 mL. Les solutions mères sont alors préparées par addition de 1 mL exactement de DMSO et les eppendorf sont alors conservés à l'abri de la lumière et à -20°C.

6. 5. 3. Absorbance et fluorescence dans l'acétonitrile

6. 5. 3. 1. Sans butylamine

Absorbance

30 μ L de solution mère sont ajoutés dans un eppendorf de 1,5 mL et sont dilués à 1 mL d'acétonitrile. Après agitation par vortex et centrifugation, la solution limpide est transférée dans une cuvette UV et complétée par 2 mL d'acétonitrile. L'analyse est alors effectuée après étalonnage du spectrophotomètre par une solution d'acétonitrile.

Fluorescence

Deux protocoles ont été mis en place pour les tests de fluorescence :

- Pour les composés dicétoniques : 125 μL de la solution précédente (absorbance) sont dilués à 1250 μL par ajout de 1125 μL d'acétonitrile dans une cuvette de fluorescence. L'analyse est alors effectuée sur le spectrophotomètre de fluorescence par excitation aux longueurs d'onde respectives maximales d'absorption.
- Pour les composés non-dicétoniques : 1250 μL de la solution précédente (absorbance) sont placés dans une cuvette de fluorescence. L'analyse est alors effectuée sur le spectrophotomètre de fluorescence par excitation aux longueurs d'onde respectives maximales d'absorption.

6. 5. 3. 2. Avec butylamine

Absorbance

30 μL de solution mère sont placés dans un eppendorf de 1,5 mL. A température ambiante, 10 μL d'une solution de butylamine à 0,15 M est ajouté et le milieu est agité par vortex puis centrifugé. Après dilution à 1 mL par ajout de 960 μL d'acétonitrile, la solution limpide est transférée dans une cuvette UV puis complétée par 2 mL d'acétonitrile. L'analyse est alors effectuée après étalonnage du spectrophotomètre par une solution d'acétonitrile.

Fluorescence

Deux protocoles ont été mis en place pour les tests de fluorescence :

- Pour les composés dicétoniques : 125 μL de la solution précédente (solution d'absorbance) sont dilués à 1,25 mL par ajout de 1125 μL d'acétonitrile dans une cuvette de fluorescence. L'analyse est alors effectuée sur le spectrophotomètre de fluorescence par excitation aux longueurs d'onde respectives maximales d'absorption.
- Pour les composés non-dicétoniques : 1250 μL de la solution précédente (absorbance) sont placés dans une cuvette de fluorescence. L'analyse est alors effectuée sur le spectrophotomètre de fluorescence par excitation aux longueurs d'onde maximales respectives d'absorption.

6. 5. 4. Absorbance et fluorescence en milieu aqueux

6. 5. 4. 1. Préparation des solutions tampons

Une solution tampon universel est préparée comme suit :

Pour 1 litre de solution tampon :
- 21,01 g d'acide citrique
- 13,61 g de phosphate de potassium
- 19,07 g de tétraborate de sodium
- 12,11 g de Tris (trishydroxyméthylaminométhane)
- 7,46 g de chlorure de potassium

Solution tampon à pH = 2,5 avec ajout de 0,1% de SDS

100 mL de la solution tampon universel est prélevée. Le pH est ensuite ajusté à 2,5 par ajout d'une solution d'HCl 2N. A cette solution 0,1 % massique de SDS est ajoutée.

Solution tampon à pH = 10,5 contenant la BSA (10 mg/mL)

10 mL de la solution tampon universel est prélevée. Le pH est ensuite ajusté à 10,5 par ajout d'une solution de NaOH à 20%. A cette solution, environ 100 mg de BSA sont ajoutés pour avoir une concentration finale de 10 mg/mL.

6. 5. 4. 2. Sans BSA

Absorbance

30 µL de solution mère sont ajoutés dans un eppendorf de 1,5 mL et sont dilués à 1 mL de solution tampon pH = 2,5. Après agitation par vortex et centrifugation, la solution limpide est transférée dans une cuvette UV et complétée par 2 mL de solution tampon pH = 2,5. L'analyse est alors effectuée après étalonnage du spectrophotomètre par la solution tampon pH = 2,5.

Fluorescence

1250 µL de la solution précédente (absorbance) sont placés dans une cuvette de fluorescence. L'analyse est alors effectuée sur le spectrophotomètre de fluorescence par excitation aux longueurs d'onde maximales respectives d'absorption.

6. 5. 4. 3. Avec BSA

Absorbance

30 μL de solution mère sont placés dans un eppendorf de 1,5 mL. A température ambiante, 10 μL de la solution tampon pH = 10,5 contenant la BSA est ajouté et le milieu est agité par vortex puis centrifugé. Après dilution à 1 mL par ajout de 960 μL de solution tampon pH = 2,5, la solution limpide est transférée dans une cuvette UV puis complétée par 2 mL de solution tampon pH = 2,5. L'analyse est alors effectuée après étalonnage du spectrophotomètre par la solution tampon pH = 2,5.

Fluorescence

1250 μL de la solution précédente (absorbance) sont placés dans une cuvette de fluorescence. L'analyse est alors effectuée sur le spectrophotomètre de fluorescence par excitation aux longueurs d'onde maximales respectives d'absorption.

6. 6. Mode opératoire pour l'évaluation des analogues sur gel d'électrophorèse SDS-PAGE

6. 6. 1. Gel d'électrophorèse SDS-PAGE en une dimension

1. Dry stocks (epicoconone's solutions) were dissolved to a concentration of 10 mg.mL^{-1} in DMSO.
2. Those stocks were further diluted to 0.89 mg.mL^{-1} .
3. The solutions were then stored at -80°C in 100 μL aliquots.
4. Proteins samples prepared (200 $\mu\text{g/mL}$ in LDS buffer) were heated to 70°C for 10 minutes and then centrifugated at 14000 x g for 5 minutes before being loaded on gels to a concentration of 125 ng/band and treated as for step 5.
5. An aliquots of GE low molecular weight standards prepared for Lavapurple QC testing was diluted into 1 x LDS buffer

6. 12% Bis-Tris, 1 mm thick 12 well mini-gels (Invitrogen) were loaded with standards (5 μL) and protein solutions (2 μL) as follows:

Well:	Sample:
1	Standards
2	Porcine IgG
3	Lysozyme
4	Transferrin
5	Ovalbumin
6	β -lactoglobulin
7	Carbonic anhydrase
8	Alkaline phosphatase
9	Soybean trypsin inhibitor
10	Creatinase
11	Bovine plasma
12	RNase B

7. The gels were run at 150-200V for 60 minutes (buffer front just on edge of gel).

8. The gels were fixed in 15% EtOH, 1% citric acid (100 mL) for 1 hr.

9. One gel for epicocconone was stained as follows

- Stained in 100 mM sodium borate pH 10.9 (50 mL) containing \acute{e} picoconone (50 μL at 0.89 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$) for 1h.
- De-stained in 15% EtOH (100 mL) for 30 minutes
- Acidified in 15% EtOH, 1% citric acid (100 mL) for 30 minutes.

10. Gels for the analogues was stained as follows:

- Stained in 100 mM sodium borate buffer pH 10.9 (50 mL) containing the analogs (50 μL of a 1 mg/mL solution) for 1 hr.
- De-stained in 15% EtOH (100 mL) for 30 minutes
- Acidified in 15% EtOH, 1% citric acid (100 mL) for 30 minutes.

11. The gels were imaged using a Typhoon 9400 (488 nm laser, 540 PMT, 560LP or 580BP30 filters, 100 μm resolution, and normal sensitivity).

6. 6. 2. Gel d'électrophorèse SDS-PAGE en deux dimensions

1. Four 24 cm pI 3-10 Imobiline dry strips (GE Healthcare, 17-1234-01) rehydrated into IEF buffer (40 mM Tris-HCl, 2M thiourea, 5M urea, 2% CHAPS, 2% sulfobetaine 3-10, 0.002% bromophenol blue; 180 μ L per IPG strip) containing whole cell lysate from *E. coli* (100 μ g per IPG strip) for 6 h by laying the strips gel down in a rehydration tray.
2. The strips were then focused for 48,000 Vh using an IPGphor 3 power pack (GE-Healthcare, 11-0033-64) before being stored at -80°C .
3. The strips were equilibrated using equilibration buffer (GelCompany 1019-20; 2×10 mL) for 2×15 min; the first equilibration also contained 1% (w/v) DTT while the second contained 5% (w/v) iodoacetamide.
4. Separation in the second dimension was performed using a flatbed Tower electrophoresis unit (Serva HPE-TS1.01) using the standard manufacturer's protocol. 2DGel flatbed 12.5% acrylamide gels ($250 \times 200 \times 0.65$ mm) from GelCompany (1019-02) were used following the standard protocol.
5. Briefly, focused IPG strips were removed from the IAA solution, placed gel side down onto the stacking gel portion of the 2D gels.
6. Proteins were transferred to the 2D gel (100 V/28 mA/30 min., 200 V/52 mA/30 min., 300 V/80 mA/ 10 min.) and then the IPG strip removed. The 2D gel was run at 15°C (1500 V/160 mA) for 3.5 hours.
7. The gels were then removed and fixed in 15% ethanol (v/v), 1% citric acid (500 mL) on a rocker for 90 min
8. The gels were stained in 100 mM sodium borate buffer (350 mL; pH 10.9) with either Deep Purple Total Protein Stain (GE Healthcare, RPN6306; Gel A 1.00 mL; Gel B 1.75 mL) or analogue **119** (Gel C 350 μ L; Gel D 100 μ L of a 1 mg/mL solution in DMSO).
9. After 1 h staining the gels were destained in 15% ethanol (500 mL) for 45 minutes and transferred to fixative (500 mL; 15% ethanol (v/v), 1% citric acid (w/v)) for 45 minutes.
10. All gels were imaged using a Typhoon Trio (GE, 63-0055-87) using the 532 nm Nd-YAG laser, 540 PMT, 610BP30 filter, 100 μ m resolution and normal sensitivity.

7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Bell, P. J. ; Karuso, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, (31), 9304-9305.
- (2) Coghlan, D.R.; Mackintosh, J.A.; Karuso, P. *Org. Lett* **2005**, *7*, 2401-2404
- (3) Juzlová, P.; Martínková, L.; Kroen, V. *J. Ind. Microbiology* **1996**, *16*, 163
- (4) Porco, J.A.; Roche, S.P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4068-4094
- (5) Pouységu, L.; Deffieux, D.; Quideau, S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2235-2261
- (6) Magdziak, D.; Meek, S. J.; Pettus, T. R. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1383-1429
- (7) Quideau, S.; Pouységu, L.; Deffieux, D. *Synlett* **2008**, 467-495
- (8) Quideau, S.; Pouységu, L.; Deffieux, D. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 113-148
- (9) Rodriguez, S.; Wipf, P. *Synthesis* **2004**, 2767-2783
- (10) (a) Shiner, C. S.; Vorndam, P. E.; Kass, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5699-5701
(b) Santoro, D.; Louw, R. *J. Chem. Soc., Perkin trans. 2* **2001**, 645-649
- (11) (a) Mulder, P.; Korth, H.-G.; Pratt, D. A.; Dilabio, G. A.; Valgimigli, L.; Pedulli, G. F.; Ingold, K. U. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 2647-2655.
(b) Blanksby, S. J.; Elison, G. B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 255-263
- (12) Stang, P. J.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1123-1178
- (13) Dolson, M. G.; Swenton, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2361-2371
- (14) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299-5358
- (15) Duschek, A.; Kirsch, S. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2-31
- (16) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523-
- (17) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3656-3665
- (18) Musher, J.I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 54-68
- (19) Jensen, William B. *J. Chem. Educ.* **2006**, *83*, 1751
- (20) *Hypervalent Iodine Chemistry Modern Developments in Organic Synthesis(Topics in Current Chemistry)*; Wirth, T., Ed.; Springer: Berlin, Heidelberg, **2003**; Vol. 224
- (21) Perkins, C. W.; Martin, J. C.; Arduengo, A. J.; Lau, W.; Alegria, A.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7753-7759
- (22) Pimentel, G. C. *J. Chem. Phys.* **1951**, *19*, 446-448
- (23) Rundle, R. E. *J. Chem. Phys* **1949**, *17*, 671-675
- (24) *Hypervalent Iodine in Organic Synthesis*; Vargolis, A. **1997**, 1-7
- (25) (a) Okuyama, T.; Takino, T.; Sueda, T.; Ochiai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3360-3367
(b) Kida, M.; Sueda, T.; Goto, S.; Okuyama, T.; Ochiai, M. *Chem. Commun.* **1996**, 1933-1934
(c) Stang, P. J.; Hanack, M.; Subramanian, L. R. *Synthesis* **1982**, 85-126
- (26) Quideau, S. *In Modern Arene Chemistry*; Astruc, D., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2002**; 539-573
- (27) Quideau, S.; Pouységu, L. *Org. Prep. Proced. Int.* **1999**, *31*, 61-680
- (28) Moriarty, R. M.; Prakash, O. *Org. React.* **2001**, *57*, 327-415
- (29) Varvoglis, A. *In Hypervalent Iodine in Organic Synthesis (Best Synthetic Methods)*; Katritsky, A. R., Meth-Cohn, O., Rees, C. W., Eds.; Academic: San Diego, London, **1997**
- (30) Quideau, S.; Pouységu, L.; Ozanne, A.; Gagnepain, J. *Molecules* **2005**, *10*, 201

- (31) Moriarty, R. M.; Prakash, O. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 244-250
- (32) (a) Pelter, A.; Ward, R. S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 273-282
 (b) Kürti, L.; Herczegh, P.; Visy, J.; Simonyi, M.; Antus, S.; Pelter, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 379-380
 (c) Bérard, D.; Racicot, L.; Sabot, C.; Canesi, S. *Synlett* **2008**, 1076-1080
- (33) Quideau, S.; Looney, M. A.; Pouysegu, L. *Org Lett* **1999**, *1*, 1651
- (34) Pouységu, L.; Chassaing, S.; Dejugnac, D.; Lamidey, A.-M.; Miqueu, K.; Sotiropoulos, J.-M.; Quideau, S. *Angew Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3552-3555
- (35) Wipf, P.; Kim, Y.; Fritch, P. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7195
- (36) Dohi, T.; Maruyama, A.; Yoshimura, M.; Morimoto, K.; Tohma, H.; Kita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6193
- (37) T. Dohi, A. Maruyama, N. Takenaga, K. Senami, Y. Minamitsuji, H. Fujioka, S. B. Caemmerer, Y. Kita, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *120*, 3847.
- (38) Uyanik, M.; Yasui, T.; Ishihara, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2175-2177
- (39) Kita, Y.; Tohma, H.; Kikuchi, K.; Inagaki, M.; Yakura, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 435
- (40) Kaçan, M.; Koyuncu, D.; McKillop, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1771
- (41) Murakata, M.; Yamada, K.; Hoshino, O. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 443
- (42) Quideau, S.; Lebon, M.; Lamidey, A.-M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3975-3978
- (43) Mejorado, L. H.; Pettus, T. R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15625-15631
- (44) (a) Van DeWater, R. W.; Hoarau, C.; Pettus, T. R. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5109-5113
 (b) Mejorado, L. H.; Hoarau, C.; Pettus, T. R. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1535-1538
 (c) Hoarau, C.; Pettus, T. R. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2843-2846
 (d) Wenderski, T. A.; Huang, S.; Pettus, T. R. R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4104-4109
- (45) (a) Dai, M.; Danishefsky, S. J. *Heterocycles* **2009**, *77*, 157-161
 (b) Dai, M.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6610-6612
- (46) Frie, J. L.; Jeffrey, C. S.; Sorensen, E. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5394-5397
- (47) Kita, Y.; Takada, T.; Gyoden, M.; Tohma, H.; Zenk, M. H.; Eichhorn, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5857
- (48) Kita, Y.; Takada, T.; Ibaraki, M.; Gyoten, M.; Mihara, S.; Fujita, S.; Tohma, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 223
- (49) Asmanidou, A.; Papoutsis, I.; Spyroudis, S.; Vargolis, A. *Molecules* **2000**, *5*, 874
- (50) Ward, R. S.; Pelter, A.; Abd-El-Ghani, A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1303
- (51) Shigehisa, H.; Takayama, J.; Honda, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7301
- (52) Ciufolini, M. A.; Braun, N. A.; Canesi, S.; Ousmer, M.; Chang, J.; Chai, D. *Synthesis*, **2007**, 3759
- (53) Braun, N. A.; Ousmer, M.; Bray, J. D.; Bouchu, D.; Peters, K.; Peters, E.-M.; Ciufolini, M. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4397
- (54) Gagnepain, J.; Mereau, R.; Dejugnac, D.; Leger, J.-M.; Castet, F.; Deffieux, D.; Pouysegu, L.; Quideau, S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6493.
- (55) Lebrasseur, N.; Gagnepain, J.; Ozanne-Beaudenon, A.; Leger, J.-M.; Quideau, S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6280.
- (56) McKillop, A.; McLaren, L.; Taylor, R. J. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2047

- (57) (a) Pelter, A.; Elgendy, S. M. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1891
 (b) Fleck, A. E.; Hobart, J. A.; Morrow, G. W. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 179
 (c) Mitchell, A. S.; Russell, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 545
- (58) Quideau, S.; Lyvinec, G.; Marguerit, M.; Bathany, K.; Ozanne-Beaudenon, A.; Buffeteau, T.; Cavagnat, D.; Chénéde, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 4605.
- (59) Quideau, S.; Pouysegu, L.; Oxoby, M.; Looney, M. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 319
- (60) Lebrasseur, N.; Fan, G.-J.; Oxoby, M.; Looney, M. A.; Quideau, S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1551-1562
- (61) Ozanne-Beaudenon, A.; Quideau, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7065
- (62) Zhdankin, V. V. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1185-1197
- (63) Magdziak, D.; Rodriguez, A. A.; Van De Water, R. W.; Pettus, T. R. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 285.
- (64) Gagnepain, J.; Castet, F.; Quideau, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1533
- (65) Gagnepain, J.; Castet, F.; Quideau, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 628.
- (66) Quideau, S.; Pouysegu, L.; Deffieux, D.; Ozanne, A.; Gagnepain, J.; Fabre, I.; Oxoby, M. *Arkivoc* **2003**, *6*, 106.
- (67) (a) Nicolaou, K.C.; Baran, P.S.; Zhong, Y.L.; Sugita, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2212-2220
 (b) Nicolaou, K.C.; Sugita, K.; Baran, P.S.; Zhong, Y.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2221-2232
 (c) Nicolaou, K.C.; Baran, P.S.; Zhong, Y.L.; Barluenga, S.; Hunt, K.W.; Kranich, R.; Vega, J.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2233-2244
 (d) Nicolaou, K.C.; Montagnon, T.; Baran, P.S.; Zhong, Y.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245-2258
- (68) Magdziak, D.; Rodriguez, A. A.; Van De Water, R. W.; Pettus, T. R. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 285-288
- (69) Ozanne, A.; Pouységu, L.; Depernet, D.; François, B.; Quideau, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2903-2906
- (70) Pouységu, L.; Marguerit, M.; Gagnepain, J.; Lyvinec, G.; Eatherton, A. J.; Quideau, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5211-5214
- (71) Boppiseti, J. K.; Birman, V. B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1221-1223
- (72) comprehensive organic chemistry, n°7, p345
- (73) Carreno, M. C.; Gonzalez-Lopez, M.; Urbano, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 237-2741
- (74) Barradas, S.; Carreno, M. C.; Gonzales-Lopez, M.; Latorre, A.; Urbano, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5019-5022
- (75) Zhu, J.; Grigoriadis, N. P.; Lee, J. P.; Porco, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9342-9343
- (76) Zhu, J.; Porco, J. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5169-5171
- (77) (a) Wessely, F.; Sinwel, S.; *Monatsh. Chem.* **1950**, *81*, 1055.
 (b) Wessely, F.; Holzer, L.; Vilcsek, H. *Monatsh. Chem.* **1952**, *83*, 1253.
 (c) Wessely, F.; Holzer, L.; Langer, F.; Schinezel, E.; Vilcsek, H. *Monatsh. Chem.* **1955**, *86*, 831.
 (d) Wessely, F.; Zbiral, E. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1957**, *605*, 98.
 (e) Wessely, F.; Leitich, J. *Monatsh. Chem.* **1961**, *92*, 1004.
- (78) Greenland, H.; Pinhey, J. T.; Sternhell, S. *Aust. J. Chem.* **1986**, *39*, 2067.
- (79) Lethbridge, A.; Norman, R. O.; Thomas, C. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 2464.
- (80) Perumal, P. Th.; Bhatt, M. V. *Synthesis* **1980**, *11*, 943.
- (81) Barton, D. H. R.; Brewster, A. G.; Ley, S. V.; Read, C. M.; Rosenfeld, M. N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 567.

- (82) Jeffs, P. W.; Lynn, D. G. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1617.
- (83) Gant, T. G.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3707.
- (84) McClure, J. D. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 69.
- (85) (a) Matsuo, M.; Matsumoto, S.; Iitaka, Y. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3514.
(b) Matsumoto, S.; Matsuo, M.; Iitaka, Y. *J. Chem. Res.* **1987**, 58
- (86) Matsumoto, S.; Matsuo, M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1435.
- (87) Krohn, K.; Brueggmann, K.; Doering, D.; Jones, P. G. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 2439.
- (88) Kende, A. S.; MacGregor, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4197.
- (89) Kozikowski, A. P.; Sugiyama, K.; Springer, J. P. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2426
- (90) McGrath, N. A.; Bartlett, E. S.; Sittihan, S.; Njardarson, J. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8543-8546
- (91) (a) Qi, J.; Porco, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12682-12683
(b) Zhang, Q.; Mitasev, B.; Qi, J.; Porco, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14212-14215
- (92) Satoh, T.; Ikeda, M.; Miura, M.; Nomura, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4877-4879
- (93) Siegel, D. R.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1048-1049
- (94) Krawczuk, P. J.; Schöne, N.; Baran, P. S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4774-4776
- (95) Dong, S.; Hamel, E.; Bai, R.; Covell, D. G.; Beutler, J. A.; Porco, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1494-1497
- (96) Kumasaki, S.; Nakanishi, K.; Nishikawa, E.; Ohashi, M. *Tetrahedron* **1962**, *18*, 1171
- (97) Haws, E. J.; Holker, J. S. E.; Kelly, A.; Powell, A. D. G.; Robertson, A. *J. Chem. Soc.* **1959**, 3598.
- (98) (a) Eade, R. A.; Page, H.; Robertson, A.; Turner, K.; Whalley, W. B. *J. Chem. Soc.* **1957**, 4913.
(b) Whalley, W. B.; Ferguson, G.; Marsh, W. C.; Restivo, R. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1976** 1366.
- (99) Büchi, G.; White, J. D.; Wogan, G. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3484
- (100) Hashimoto, T.; Tahara, S.; Takaoka, S.; Tori, M.; Asakawa, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 2397
- (101) Kurono, K.; Nakanishi, K.; Shindo, K.; Tada, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1963**, *11*, 359
- (102) Vleggaar, R.; Steyn, P. S.; Nagel, W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1974**, 45.
- (103) Hetherington, A. C.; Raistrick, H. *Phil. Trans. Roy. Soc. (London), Ser. B*, **1931**, 220, 269.
- (104) Pollock, A. V. *Nature (London)*, **1947**, *160*, 331.
- (105) Oku, H.; Nakanishi, T. *Phytopathology* **1963**, *53*, 1321.
- (106) Nukina, M.; Marumo, S. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2603.
- (107) Haraguchi, H.; Taniguchi, M.; Motoba, K.; Shibata, K. O. S.; Hashimoto, K. *Agric. Biol. Chem.* **1990**, *54*, 2167.
- (108) Takahashi, M.; Koyama, K.; Natori, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 625.
- (109) Matsuzaki, M.; Tahara, H.; Inokoshi, J.; Tanaka, H. *J. Antibiotics* **1998**, *51*, 1004
- (110) Da-Jun Yang, D.; Tomoda, H.; Tabata, N.; Masuma, R.; Omura, S. *J. Antibiotics* **1996**, *49*, 223.
- (111) (a) Chong, R.; King, R. R.; Whalley, W. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 1512
(b) Birchall, G.; Galbraith, M.; Gray, R. W.; King, R. R.; Whalley, W. B. *J. Chem. Soc., (C)* **1971**, 3559
- (112) Suzuki, T.; Okada, C.; Arai, K.; Awall, A.; Shimizu, T.; Tanemura, K.; Horaguchi, T. *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *38*, 1409-1418

- (113) Wei, W.-G.; Yao, Z.-J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4585-4590
- (114) (a) Wei, W.-G.; Qian, W.-J.; Zhang, Y.-X.; Yao, Z.-J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4171-4174.
(b) Wei, W.-G.; Zhang, Y.-X.; Yao, Z.-J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11882-11886.
- (115) Zhu, J.; Germain, A. R.; Porco, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1239-1243.
- (116) Marsini, M. A.; Gowin, K. M.; Pettus, T. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3481-3483
- (117) Choukchou-Braham, N.; Asakawa, Y.; Lepoittevin, J. P.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3949-3952.
- (118) Nicolaou, K. C.; Gray, D.; Tae, J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 3675-3678.
- (119) (a) Su, J. Y.; Goddard, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14146-14147
(b) Uyanik, M.; Akakura, M.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 251-262
- (120) Reber, K. P.; Tilley, S. D.; Sorensen, E. J. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3022-3034
- (121) Sato, M.; Ogasawara, K.; OI, K.; Kato, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 1896.
- (122) Heneger, K., E.; Winkler, J., D. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1051.
- (123) Sato, M.; Sekigushi, K.; Osagawara, H.; Kaneko, C. *Synthesis* **1985**, 224.
- (124) Kuo, P.-Y.; Yang, D.-Y. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6455-6458
- (125) Chavan, S. P.; Pathak, A. B.; Pandey, A.; Kalkote, U. R. *Synthetic Communications* **2007**, *37*, 4253-4263.
- (126) (a) Ma, C.; Kwok, W. M.; Chan, W. S.; Kan, J. T. W.; Toy, P. H.; Phillips, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2558-2570.
(b) Paliwal, S. *et al, Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 1065-1069.
(c) Miyazaki, Y. *et al, Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 1773-1778.
- (127) Smith, C. J.; Hettich, R. L.; Jompa, J.; Tahir, A.; Buchanan, M. V.; Ireland, C. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4147-4150.
- (128) Boukouvalas, J.; Pouliot, M. *Synlett* **2005** *2*, 343-345.
- (129) Patel, B. H.; Heath, S. F. A.; Mason, A. M.; Barrett, A. G. M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2258-2261
- (130) Katritzky, A. R.; Wang, Z.; Wang, M.; Hall, C. D.; Suzuki, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4854-4856
- (131) Navarro, I.; Pöverlein, C.; Schlingmann, G.; Barrett, A. G. M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8139-8142
- (132) Lesch, B.; Toräng, J.; Nieger, M.; Bräse, S. *Synthesis* **2005**, 1888-1900
- (133) Narayanan, K. S.; Berlin, K. D. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2240-2243
- (134) Davies, H. M. L.; Yang, J.; Manning, J. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 665-673
- (135) Beugelmans, R.; Chastanet, J.; Ginsburg, H.; Quintero-Cortes, L.; Roussi, G. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4933-4938
- (136) Giles, R. G. F.; Rickards, R. W.; Senanayake, B. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 3949-3956
- (137) Fonvielle, M.; Mariano, S.; Therisod, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2906-2909
- (138) Kelly, T. R. *et al J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 376-386
- (139) Hassner, A.; Amit, B.; Marks, V.; Gottlieb, H. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1256-1261
- (140) Sharma, A. K.; Subramani, A. V.; Gorman, C. B. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 389-395
- (141) Chakraborti, A. K.; Sharma, L.; Nayak, M. K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6406-6414
- (142) Ono, F.; Takenaka, H.; Fujikawa, T.; Mori, M.; Sato, T. *Synthesis* **2009**, *8*, 1318-1322
- (143) Tsuchiya, T.; Ohmuro, S. *Tetrahedron Lett* **2002** *43*, 611-615
- (144) Gu, Y.; Xue, K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 192-196

- (145) Lee, K.; Turnbull, P.; Moore, H. W. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 461-464.
- (146) Wang, J.; Pettus, T. R. R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5895-5899
- (147) Curini, M.; Epifano, F.; Genovese, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4697-4700
- (148) Miller, I.; Crawford, J.; Gianazza, E. *Proteomics* **2006**, *6*, 5385-5408.
- (149) Valeur, B. *Invitation à la fluorescence moléculaire* **2004**, De Boeck., Bruxelles, 9-21.
- (150) Bell, P. J.; Karuso, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9304-9305.
- (151) Mackintosh, J. A.; Choi, H.-Y.; Bae, S. H.; Veal, D. A.; Bell, P. J.; Ferrari, B. C.; Van Dyk, D. D.; Verrills, N. M.; Paik, Y. K.; Karuso P. *Proteomics* **2003**, *3*, 2273-2288.
- (152) Crawford, A. S.; Veal, D. A.; Scott, G. B. I.; Choi, H. Y.; Karuso, P. *J. Prot. Res.* **2008**, *7*, 361-366.
- (153) Coghlan, D. R.; Mackintosh, J. A.; Karuso, P. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 2401-2404.
- (154) Svensson, E.; Hedberg, J. J.; Malmport, E.; Bjellqvist, B. *Anal. Biochem.* **2006**, *355*, 304-306.
- (155) Choi, H. Y.; Veal, H. Y.; Karuso, P. *J. Fluorescence*, **2006**, *15*, 475-482.
- (156) Smejkal, G. B.; Robinson, M. H.; Lazarev, A. *Electrophoresis* **2004**, *25*, 2511-2519.

8. ANNEXES

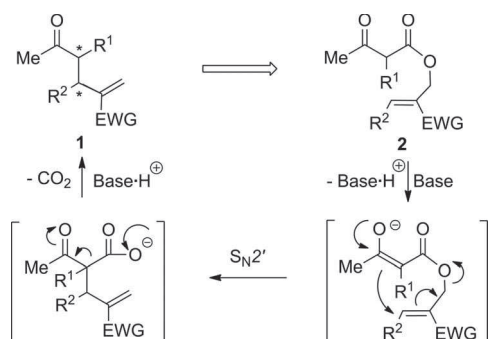
Metal-Free S_N2' Decarboxylative Rearrangement of β -Keto EstersVincent Bizet,^[a] Valérie Lefebvre,^[a] Jérôme Baudoux,^{*[a]} Marie-Claire Lasne,^[a] Agathe Boulangé,^[b] Stéphane Leleu,^{*[b]} Xavier Franck,^[b] and Jacques Rouden^{*[a]}**Keywords:** Nucleophilic substitution / Reaction mechanisms / Organocatalysis / Rearrangement/ Decarboxylation

Treatment of 2-methoxycarbonyl- (or 3-cyano-)allyl acetoacetates with a tertiary amine or triphenylphosphane afforded α -methylene γ -substituted δ -keto esters (or nitrile) in satisfactory yields. Various bases and nucleophiles were

tested to elucidate the mechanism. The results of the study strongly suggest an intermolecular pathway involving a S_N2' -decarboxylation- S_N2' cascade.

Introduction

One of the major challenges in organic chemistry is the synthesis of highly functionalized molecules in a minimum of steps with efficient control of the stereochemistry. As a part of our research on organocatalytic approaches to C–C or C–H bond formation,^[1] we envisaged a metal-free synthesis of δ -keto esters **1** from easily available allylic esters **2** (Scheme 1).

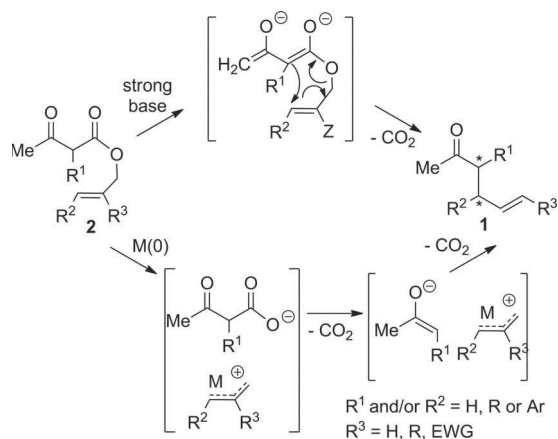


Scheme 1. Working hypothesis: base-catalyzed rearrangement of substituted allyl acetoacetates.

We anticipated that, in the presence of a base, an electron-withdrawing group (EWG = CO_2R , CN) on the double bond of **2** would facilitate the C–C bond formation

through an intramolecular S_N2' reaction of the β -keto ester enolate with displacement of the acetoacetate group and further decarboxylation of the latter. It is worth noting that intramolecular Michael additions of C-nucleophiles under organocatalytic conditions^[4–7] have been relatively unexplored. “Intramolecular conjugated displacements” have been successfully applied to the synthesis of carbocycles^[8] or nitrogen heterocycles.^[9] In these reactions, a carbanion or an amine generated in situ reacted with an acrylate with substitution of an acetate (or a carbonate) group in the allylic position.^[10] S_N2' reactions are also common reactions for intermolecular functional modifications of Morita–Baylis–Hillman adducts.^[10,11]

From a slightly different point of view, the transformation we envisaged could be related to a base-induced Carroll reaction, which is a variant of the Claisen rearrangement (Scheme 2).^[12] Although described a long time ago, applications of the Carroll reaction in organic synthesis have received little attention, probably because of the harsh thermal conditions required (typically higher than 180 °C)



Scheme 2. Carroll rearrangement catalyzed by a strong base or a transition metal.

[a] Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thioorganique, CNRS-ENSICAEN, Université de Caen, Institut Normand de Chimie Moléculaire, Médicinale et Macromoléculaire (INC3M), CNRS 6 Boulevard du Maréchal Juin, 14050 Caen, France
Fax: +33-2-31452877

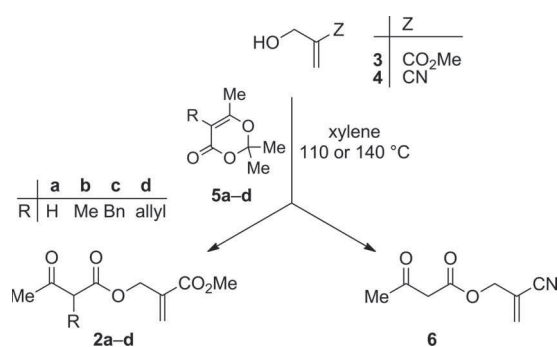
E-mail: jerome.baudoux@ensicaen.fr
jacques.rouden@ensicaen.fr

[b] UMR-CNRS6014 & FR3038 COBRA, Université de Rouen, INSA de Rouen, Institut Normand de Chimie Moléculaire, Médicinale et Macromoléculaire (INC3M), 1 rue Tesnière, 76130 Mont Saint Aignan, France
E-mail: stephane.leleu@univ-rouen.fr

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.200900xxx>.

and because of its sensitivity to the structures of the substrates. Several methods have been designed to circumvent these limitations. The reaction can be accelerated by the use of strong bases^[13] or a Lewis acid.^[14] However, these methods suffer from the need for two equivalents of base and requires an additional step to carry out the decarboxylation. Recently, decarboxylations of allyl β-keto carboxylates catalyzed by transition metals (Ru,^[15] Pd^[16]) in the presence of chiral ligands have been successfully developed. Adsorption of β-keto esters on neutral alumina has also been used for the Carroll rearrangement of a precursor of zincophorin.^[17] Under organocatalytic conditions, the treatment of an allylic alcohol with diketene in the presence of collidine^[18] or 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP)^[19] afforded good yields of the rearranged product.

When the R² group of compound **2** (Scheme 2) was an electron-withdrawing group, Craig et al.^[20] and You et al.^[6] recently observed, under basic conditions, the formation of γ-lactone derivatives. A Michael addition of the keto enolate to the double bond could account for these observations. These results prompted us to describe our first results with model substrates **2** (R = H, Me, allyl, benzyl) and **6** (Scheme 3) and to demonstrate that their reaction in the presence of a nucleophile catalyst involves an S_N2'-decarboxylation–S_N2' sequence of the allyl acetoacetate rather than a base-catalyzed rearrangement.



Scheme 3. Synthesis of allyl acetoacetates **2a–d** and **6**.

Results and Discussion

Allyl acetoacetates **2** were prepared by reaction of the Baylis–Hillman adduct **3**^[21] with 2,2,6-trimethyl-4H-1,4-dioxin-4-one **5**^[22] (Scheme 3). Nitrile **6** was obtained in a similar way from nitrile **4**^[23] and dioxinone **5a**. Allyl ester **2a** could also be prepared in quantitative yield from alcohol **3** and diketene (1 equiv.) in the presence of DMAP (2 mol-%) in dichloromethane at room temperature for 24 h.

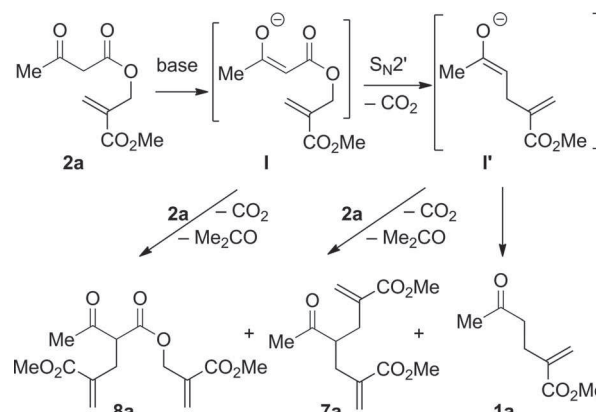
Initial attempts to study the formation of compounds **1** from allyl esters **2** were performed with **2a** and sodium hydride (1 equiv.) in tetrahydrofuran (THF) at 20 °C for 17 h. The expected product **1a**, together with diester **7a** and triester **8a**, were formed in 54, 14, and 29% molar ratio, respectively (Table 1, entry 1). The presence of products **7a**

and **8a** could be explained by an intermolecular decarboxylation–S_N2' sequence involving two molecules of **2a** (Scheme 4).

Table 1. Tandem alkylation–decarboxylation of ester **2a**.

Entry	Base ^[a]	Conditions	T [°C]	Conv. [%]	Ratio [%] ^[b]		
					1a	7a	8a
1	NaH	THF	r.t.	100	54	14	29
2	Cs ₂ CO ₃ , PTC ^[c]	CD ₂ Cl ₂ /H ₂ O (1:0.1)	r.t.	37	13	0	23
3	Et ₃ N ^[d]	CH ₂ Cl ₂	r.t.	100	60–66	40–34	0
4	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂ (0.05 or 0.2 M)	r.t.	100	67	33	0
5	Et ₃ N	MeCN	r.t.	100	67	33	0
6	Et ₃ N	toluene	r.t.	47	23	9	15
7	Et ₃ N	THF	r.t.	86	52	21	13
8	Et ₃ N	MeOH	r.t.	80	52	9	19
9	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	0	53	20	22	11
10	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	40	100	76	24	0
11	Et ₃ N	THF	65	100	77	23	0
12	Et ₃ N	MeOH	65	100	88	12	0

[a] Reagents and conditions: **2a** (0.1 M), base (20 mol-%), r.t., 17 h. [b] Determined from the ¹H NMR spectra of the crude product using 1,4-bis(trichloromethyl)benzene as an internal standard. All the products were isolated and characterized. [c] Phase-transfer conditions with NEt₃BnBr. [d] Reactions performed with Et₃N loadings of 25, 50, 100, or 150 mol-% gave similar results.



Scheme 4. Plausible reaction pathways for the transformation of **2a** under basic conditions.

To optimize the formation of **1a** we studied the reaction parameters in more detail. Phase-transfer catalysis in the presence of cesium carbonate and triethylbenzyl ammonium bromide led to a slow reaction in a mixture of CDCl₃/H₂O (Table 1, entry 2); under these conditions, triester **8a** was the major product formed, even after a prolonged reaction time. In this context, homogeneous organocatalysis could be a valuable method to synthesize **1a** from **2a**. The application of organic bases were therefore tried. Triethylamine was chosen to avoid possible side reactions with the Michael acceptor.^[24] Catalytic, stoichiometric, or an excess amount of Et₃N in dichloromethane at room temperature for 17 h (Table 1, entry 3) afforded the expected compound **1a** and the diester **7a** with total conversion of the starting material. Regardless of the amount of amine used, the ratio

1a/7a was in the same range (Table 1, entry 3). Poor conversion (47%) and the formation of a mixture of triester **8a** (9%), diester **7a** (7%), and target compound **1a** (16%) was observed with a lower amount of Et₃N (5 mol-%, data not shown). Dilution had no effect on the ratio of **1a/7a**, as shown in Table 1, entry 4.

Different solvents were screened at room temperature. Acetonitrile (Table 1, entry 5) was as effective as dichloromethane. In toluene (Table 1, entry 6) and in THF (entry 7) the reaction was incomplete. A mixture of products was also formed when the reaction was performed in methanol (entry 8), although protic solvents were usually efficient in Michael addition of β -keto esters enolates.^[25]

The influence of temperature was then studied. In dichloromethane at 0 °C (Table 1, entry 9), only half of the starting material reacted, and a mixture of **1a**, **7a**, and **8a** was formed. At 40 °C (Table 1, entry 10), **1a** and **7a** were formed as the sole reaction products with a slightly improved ratio of **1a/7a** (76:24). A similar result was observed in THF at 65 °C (Table 1, entry 11). In methanol at 65 °C (Table 1, entry 12) the ratio **1a/7a** was slightly improved, but other unidentified side products were also formed.

A deeper analysis of the formation of compounds **1a**, **7a**, and **8a** was undertaken by considering the ability of non-nucleophilic bases to catalyze the reaction and by monitoring the reaction by ¹H NMR and IR spectroscopy. In the presence of non-nucleophilic bases (Hünig's base, tri-*tert*-butylpyridine, proton sponge, and, to a less extent, tetramethylpiperidine, Table 2, entries 1–4), the conversion was poor and the triester **8a** was the main product formed.

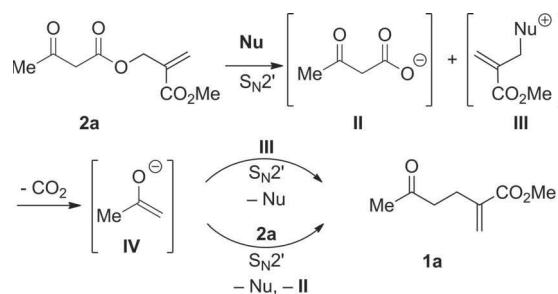
Table 2. Reaction of **2a** in the presence of amines or triphenylphosphane.

Entry ^[a]	Catalyst	Time	Conv. [%]	Ratio [%] ^[b]		
				1a	7a	8a
1	DIPEA	13 d	35	9	0	26
2	(<i>t</i> Bu) ₃ Py ^[c]	13 d	0			
3	PS ^[d]	17 h	15	5	0	10
4	TMP ^[e]	13 d	94	36	45	13
5	DABCO	17 h	100	59	41	0
6	DBU	17 h	100	67	33	0
7	DMAP	17 h	100	69	31	0
8	Ph ₃ P	5 h	91	63	9	19
9	Ph ₃ P	46 h	95	67	12	16

[a] Reagents and conditions: catalyst (20 mol-%), solvent (CH₂Cl₂ or CD₂Cl₂), r.t. [b] Determined by ¹H NMR spectroscopic analysis of the crude product using 1,4-bis(trichloromethyl)benzene as an internal standard. [c] 2,4,6-*tert*-Butylpyridine. [d] Proton sponge or 1,8-diaminonaphthalene. [e] Tetramethylpiperidine.

In the presence of a nucleophilic catalyst (amines such as 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO), or DMAP, Table 2, entries 5–7, or triphenylphosphane, Table 2, entries 8 and 9), the results were similar to those obtained with Et₃N. The higher nucleophilicity towards C-sp² centers of DBU,^[26] Et₃N,^[27] and DABCO^[28] compared to that of Ph₃P^[26] could account for the total conversion of the starting material observed with the amines. These results suggest that the transformation of **2a** into **1a** was not exclusively base-catalyzed but could also

be mediated by a nucleophile. Thus, we can assume that an initial S_N2' reaction of the nucleophile^[29] leads to the formation of cation **III** and acetoacetate anion **II** (Scheme 5). Rapid decarboxylation of this latter intermediate to acetone enolate **IV** and recombination of **IV** with **III** (through a second S_N2' reaction), would give **1a**. Such an S_N2'–decarboxylation–S_N2' sequence has been suggested when *N*-*p*-tolylsulfonfyl-substituted carbamates were treated with DABCO to afford *N*-allyl allylamines.^[30]



Scheme 5. Plausible reaction pathways for the transformation of **2a** under nucleophilic conditions.

Moreover, under the standard conditions, ¹H NMR spectroscopic monitoring of **2a** in the presence of Et₃N (Figure 1) showed that triester **8a** (which could not be isolated in pure form) was rapidly formed in the reaction mixture. As the reaction proceeded, the amount of **8a** decreased as a function of time, whereas those of compounds **1a** and **7a** increased by means of an S_N2' reaction (Scheme 4).

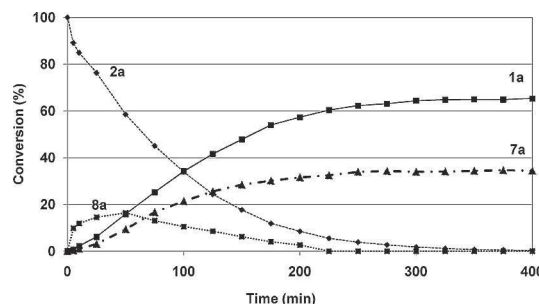
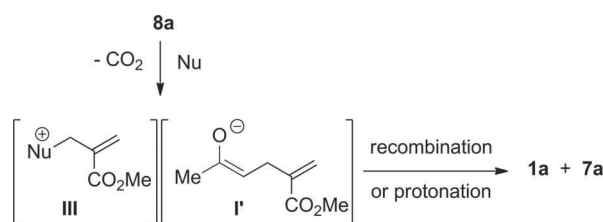


Figure 1. ¹H NMR spectroscopic monitoring the reaction of **2a** in the presence of Et₃N (20 mol-%) in CD₂Cl₂ (at room temperature).

Under nucleophilic conditions, we suggest an S_N2' decarboxylation cascade reaction takes place, leading to the formation of **1a** and **7a** via the intermediates **III** and **I'** (Scheme 6).



Scheme 6. Conversion of **8a** into **1a** and **7a** catalyzed by a nucleophile.

To clarify the overall mechanism, the reaction of **2a** in the presence of a base (inorganic then organic) were monitored by in situ infrared spectroscopy. Spectra were recorded with a ReactIR™ 4000 instrument fitted with an immersible DiComp ATR probe.

The in situ IR monitoring of **2a** in the presence of NaH (1 equiv.) showed a band at 1591 cm⁻¹. This absorption is characteristic of the C=C band of an enolate,^[31] and suggested that rapid conversion of **2a** into enolate **I** takes place (Figure 2). When the reaction was monitored for longer periods of time, this absorption band slowly disappeared (see the Supporting Information, Figure SII).

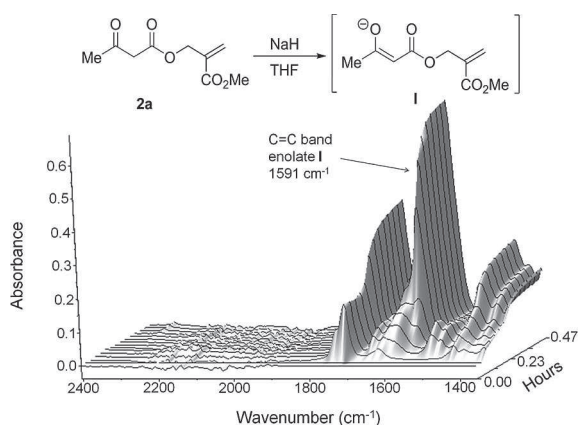


Figure 2. In situ IR monitoring of **2a** in the presence of NaH.

The reaction of **2a** in the presence of DABCO (1 equiv.) was monitored similarly. As soon as 25% of DABCO was added, an absorption band characteristic of carbon dioxide appeared at 2340 cm⁻¹ (Figure 3). This band disappeared with time (CO₂ desorption, see the Supporting Information, Figure SI2). At the same time, a C=C absorption band clearly appeared at 1632 cm⁻¹. This band was attributed with confidence to the acetone enolate **IV** (see the Supporting Information, Figure SI3).

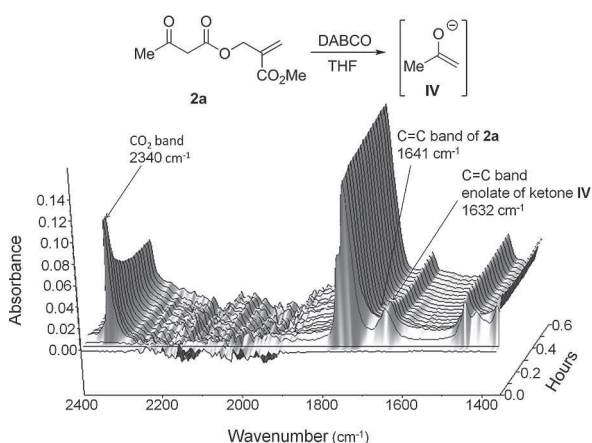


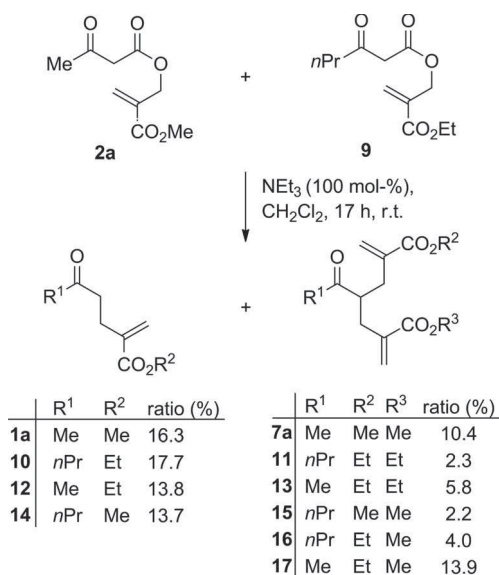
Figure 3. In situ IR monitoring of **2a** in the presence of DABCO.

These in situ IR monitoring experiments revealed that different initial pathways were followed, depending on whether a base or a nucleophile was used as catalyst. With one equivalent of base (NaH) the substrate was rapidly con-

verted into its enolate **I**, whereas with a nucleophile (DABCO), spontaneous appearance of carbon dioxide and acetone enolate **IV** confirmed the nucleophilic sequence. Whereas the nucleophilic mechanism seems to operate immediately, even under catalytic conditions, the stoichiometric base-induced reaction takes place with a delayed time. Therefore, we can speculate that most of the products made in this reaction arose from an initial S_N2'-decarboxylation reaction sequence, leading to the formation of acetone enolate **IV**, which is capable of producing **1a** (Scheme 5) or undergoing the transformations observed under basic conditions (Scheme 4) through deprotonation of **2a**.

Finally, the reaction of methyl ketone methyl ester **2a** and propyl ketone ethyl ester **9** was investigated. Keto ester **9** was first synthesized by using the method previously described for keto ester **2a** (see the Supporting Information). Upon treatment with triethylamine (1 equiv.) for 17 h at room temperature, **9** afforded compounds **10** and **11** (77:23 molar ratio determined by ¹H NMR spectroscopic analysis).

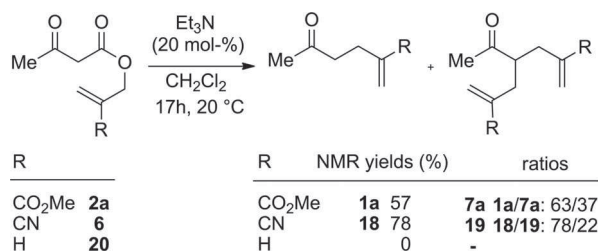
A mixture of **2a** and **9** was then stirred at room temperature for 17 h in the presence of triethylamine (1 equiv.). Analysis of the reaction mixture by GC/MS showed that a cross-reaction had taken place with the formation of the four keto esters **1a**, **10**, **12**, and **14** in similar amounts (Scheme 7), together with the keto diesters **7a**, **11**, **13**, and **15–17**. These results strongly support the postulated intermolecular S_N2' reaction of allyl keto esters **2** and **9** in the presence of a nucleophile.



Scheme 7. Reaction of **2a** and **9** in the presence of Et₃N.

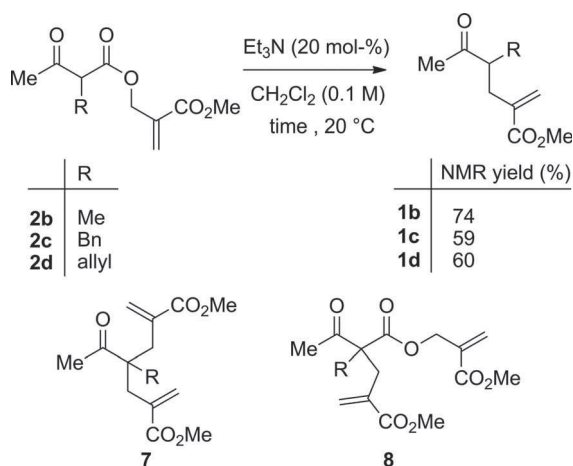
The reactivity of esters bearing a methoxycarbonyl (**2a**), a nitrile (**6**), or a hydrogen (**20**) on the allylic double bond were then compared (Scheme 8).

As expected, no reaction occurred with substrate **20**, bearing a monosubstituted allylic double bond, whereas nitrile **6** afforded the keto nitrile **18** in 78% yield, which was higher than that obtained with ester analogue **2a**.



Scheme 8. Influence of the substituent on the double bond on the Et₃N-catalyzed reaction of allyl acetoacetates.

Moving to the α -methyl acetoacetate **2b** (Scheme 9), the reaction with 20 mol-% Et₃N in dichloromethane at room temperature was tested. The reaction was stopped after 17 h for comparison with the previous experiments. ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture showed that 22% of the starting material was recovered and that the desired product **1b** was formed in 74% NMR yield, with no diester **7** being observed. However, the reaction product was contaminated by triester **8** (molar ratio **1b/8** of 96:4). At -20 °C (4 d), or at 40 °C (14 h), the amount of **8** formed was higher (ratio **1b/8**, 75:15 and 87:10, respectively, with complete conversion). Benzyl and allyl acetoacetates **2c** and **2d** were less reactive and required longer reaction times (7 and 5 d, respectively)^[32] to afford the expected product **1c** or **1d** in 59 and 60% NMR yields, or 38 and 60% isolated yields. We were pleased to observe that the desired products were formed without any diester **7** or triester **8** being observed (Scheme 9). The absence of these side compounds is probably due to the presence of a substituent on the enolate, which prevents further addition that would lead to the formation of a quaternary carbon atom.



Scheme 9. Et₃N-catalyzed reaction of substituted allyl acetoacetates **2b-d**.

Conclusions

We have shown that acetoacetate allyl esters bearing an electron-withdrawing group on the double bond of the allylic moiety were easily transformed under tertiary amine

(or phosphane) catalysis into α -methylene δ -keto esters or nitrile through a tandem S_N2'-decarboxylation-S_N2' sequence. By ¹H NMR and in situ IR analysis of the reactions carried out in the presence of various bases or nucleophiles, it was demonstrated that the use of a non-nucleophilic base led to low conversion of **1a**. With a nucleophilic base, the transformation of **2a** into **1a** was followed simultaneously by a base-catalyzed and a nucleophile-catalyzed pathway. A cross-experiment demonstrated that an intermolecular mechanism was operating. Therefore, we can conclude that the reaction only required a good nucleophile to proceed to completion. Although it has not been possible to avoid the formation of diester **7a** with the unsubstituted allyl acetoacetate **2a**, α -substituted β -keto esters afforded products **1b-d**, bearing a newly formed stereocenter, nearly exclusively and in good yields. This study, which unveiled the mechanism and determined the main parameters involved in the reaction, will enable the scope of the transformation to be broadened while preventing the formation of side products. These developments should also allow the stereochemical outcome of the reaction to be controlled. These aspects are under study in our laboratory.

Experimental Section

Typical Procedure for the Synthesis of Allyl Acetoacetates: To a stirred solution of dioxinone **5** (66.8 mmol, 1.02 equiv.) in xylene (31 mL) was added the allylic alcohol (65.5 mmol, 1 equiv.). The mixture was heated at 110 or 140 °C for 10 or 50–80 min, depending on the dioxinone used. After cooling, the mixture was concentrated under vacuum and xylene was removed by distillation (kugelrohr, 60 °C). The residue was purified by flash chromatography on silica gel.

Typical Procedure for the Decarboxylative Rearrangement: To a stirred solution of allyl ester (0.5 mmol, 1 equiv.) in the appropriate solvent (5 mL), was added the catalyst (0.1 mmol, 0.2 equiv.). The mixture was stirred at the given temperature for 17 h, then the solvent was evaporated. The residue was diluted in dichloromethane (5 mL) and saturated NH₄Cl (5 mL) was added. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 × 5 mL) and the combined organic layers were dried with MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure.

Supporting Information (see footnote on the first page of this article): Experimental procedures and characterization of the products.

Acknowledgments

We gratefully acknowledge the Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, Agence Nationale de la Recherche (ANR), "Mesorcat" (Programme Chimie Pour le Développement Durable CP2D), Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Région Basse-Normandie, and the European Union (FEDER funding) for financial support.

[1] a) M. Amere, M.-C. Lasne, J. Rouden, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2621–2624; b) M. Pouliquen, J. Blanchet, M.-C. Lasne, J. Rouden, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1029–1032; c) J. Baudoux, P. Lefebvre, R. Legay, M.-C. Lasne, J. Rouden, *Green Chem.* **2010**, *12*, 252–259.

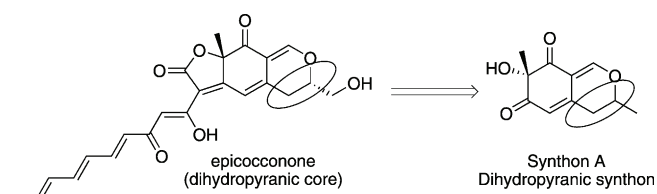
- [2] R. M. Magid, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1901–1930.
- [3] L. A. Paquette, C. J. M. Stirling, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7383–7423.
- [4] a) W. Ten Hoeve, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1508–1514; b) B. M. Trost, C. D. Shuey, F. DiNinno Jr., S. S. McElvain, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1284–1285; c) Y. Hirai, T. Terada, T. Yamazaki, T. Momose, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1992**, 509–516; d) M. T. Hechavarría Fonseca, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3958–3960; e) J. W. Yang, M. T. Hechavarría Fonseca, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15036–15037; f) Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Tamura, H. Yamaguchi, R. Masui, M. Shoji, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16028–16029; g) Y. Hayashi, M. Toyoshima, H. Gotoh, H. Ishikawa, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 45–48.
- [5] For a review on organocatalytic enantioselective Michael reactions, see: J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, *Synthesis* **2007**, 2065–2092.
- [6] H. He, L.-X. Dai, S.-L. You, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3207–3210.
- [7] E. M. Philipps, M. Wadamoto, A. Chan, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3107–3110.
- [8] a) B. Prabhudas, D. L. J. Clive, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9295–9297; b) M. A. Lovchik, A. Goeke, G. Fráter, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2427–2433.
- [9] a) D. L. J. Clive, M. Yu, Z. Li, *Chem. Commun.* **2005**, 906–908; b) D. L. J. Clive, Z. Li, M. Yu, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5608–5617; c) D. Basavaiah, R. M. Reddy, N. Kumaragurubaran, D. S. Sharada, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *58*, 3693–3697.
- [10] M. Baidya, G. Y. Remennikov, P. Mayer, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1365–1371 and references cited therein.
- [11] S.-J. Zhang, H.-L. Cui, K. Jiang, R. Li, Z.-Y. Ding, Y.-C. Chen, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5804–5809.
- [12] a) M. F. Carroll, *J. Chem. Soc.* **1940**, 704–706; b) M. F. Carroll, *J. Chem. Soc.* **1940**, 1266–1268; c) M. F. Carroll, *J. Chem. Soc.* **1941**, 507–511; d) W. Kimel, A. C. Cope, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 1992–1298; e) F. E. Ziegler, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1423–1452; f) M. A. Hatcher, G. H. Posner, in: *The Carroll Rearrangement in Claisen Rearrangement* (Eds: M. Hiersemann, U. Nubbemeyer) Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2007**, pp 397–430, and references cited therein.
- [13] For aluminum alkoxides, see: a) R. C. Cookson, D. J. Parsons, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 990–990; b) W. Kimel, N. W. Sax, S. Kaiser, G. G. Eichmann, G. O. Chase, A. Ofner, *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 153–157. Sodium acetate: c) F. Camps, R. Canela, J. Coll, A. Messegue, A. Poca, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *34*, 2179–2182. Sodium hydride: d) M. Tanabe, K. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 862–863; e) M. A. Hatcher, G. H. Posner, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5009–5012; f) C. Fehr, J. Galindo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 569–573. Lithium diisopropylamine: g) S. R. Wilson, F. M. Price, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 722–725; h) B. B. Snider, R. B. Beal, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4508–4515; i) J. C. Gilbert, T. A. Kelly, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 7587–7600; j) A. M. Echavarren, J. de Mendoza, P. Prados, A. Zapata, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6421–6424; k) N. Ouyard, J. Rodriguez, M. Santelli, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1149–1150; l) M. E. Jung, B. A. Duclos, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 107–109. LiTMP: m) D. Enders, M. Knopp, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5805–5818.
- [14] P. Herold, R. Duthaler, G. Rihs, C. Angst, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1178–1185.
- [15] a) E. C. Burger, J. A. Tunge, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2603–2605; b) C. Constant, S. Tortoioli, J. Müller, J. Lacour, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2082–2085; c) C. Constant, S. Tortoioli, J. Müller, D. Linder, F. Buron, J. Lacour, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8979–8982; d) D. Linder, F. Buron, S. Constant, J. Lacour, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5778–5785.
- [16] a) J. Tsuji, T. Yamada, I. Minami, M. Yuhara, M. Nisar, I. Shimizu, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2998–2999; b) T. Tsuda, Y. Chujo, S.-I. Nishi, K. Tawara, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6384–6385; c) E. C. Burger, J. A. Tunge, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4113–4115; d) R. Kuwano, N. Ishida, M. Murakami, *Chem. Commun.* **2005**, 3951–3952; e) K. V. Petrova, J. T. Mohr, B. M. Stoltz, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 293–295; f) J. T. Mohr, D. C. Behenna, A. M. Harned, B. M. Stoltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6924–6927; g) B. M. Trost, R. N. Bream, J. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3109–3112; h) J. A. Tunge, E. C. Burger, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1715–1726; i) B. Yan, C. D. Spilling, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5385–5396; j) J. D. Weaver, A. Recio III, A. J. Grenning, J. A. Tunge, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1846–1913.
- [17] a) M. Defosseux, N. Blanchard, C. Meyer, J. Cossy, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4037–4040; b) M. Defosseux, N. Blanchard, C. Meyer, J. Cossy, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4626–4647.
- [18] T. A. Narwid, K. E. Cooney, M. R. Uskoković, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 771–781.
- [19] K. L. Sorgi, L. Scott, C. A. Maryanoff, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3597–3600.
- [20] D. Craig, M. I. Lansdell, S. Lewis, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7861–7864.
- [21] H. M. R. Hoffman, J. Rabe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 795–796.
- [22] R. J. Clemens, J. A. Hyatt, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2431–2435.
- [23] R. Csuk, U. Höring, M. Schaade, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9756–9776.
- [24] Attempts to use pyrrolidine to catalyze the reaction yielded methyl 2-(pyrrolidin-1-yl-methyl)acrylate from an S_N2' substitution of the acetoacetate group. For S_N2' reaction of Baylis–Hillman products with amines, see: S.-Q. Ge, Y.-Y. Hua, M. Xia, *Ultrason. Sonochem.* **2009**, *16*, 743–746, and references cited therein.
- [25] K. Ko, K. Nakano, S. Watanabe, Y. Ichikawa, H. Kotsuki, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4025–4029.
- [26] M. Baidya, H. Mayr, *Chem. Commun.* **2008**, 1792–1794.
- [27] H. Mayr, M. Patz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 938–957.
- [28] M. Baidya, S. Kobayashi, F. Brotzel, U. Schmidhammer, E. Riedle, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6176–6179.
- [29] See, for example: C.-W. Cho, J.-R. Kong, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1337–1339.
- [30] M. Ciclosi, C. Fava, R. Galeazzi, M. Orena, J. Sepulveda-Arques, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2199–2202.
- [31] A. J. McNeil, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5655–5661.
- [32] For a recent report on organocatalyzed Michael addition of β-keto esters to acrylates, see: S. Tarí, R. Chinchilla, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2651–2654.

Received: January 27, 2011
Published Online: June 1, 2011

Diastereoselective IBX Oxidative Dearomatization of Phenols by Remote Induction: Towards the Epicocconone Core Framework**

Agathe Boulangé, Philippe A. Peixoto, and Xavier Franck*[a]

Pyranic azaphilones are cytotoxic natural products that have been extensively studied recently.^[1] However, no synthesis of dihydro-product, such as epicocconone,^[2] has been reported so far. In this line, a convergent synthesis of epicocconone from synthon A was engaged (Scheme 1). During these studies, we came across a highly diastereoselective IBX-mediated double deprotection–dehydration–oxidative dearomative one-pot process.



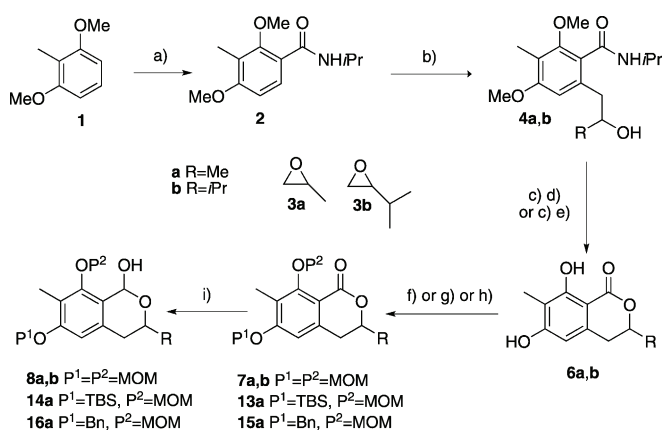
Scheme 1. Retrosynthetic pathways: dihydropyranic azaphilones.

Organohypervalent iodine reagents have attracted growing interest for decades as versatile and environmentally benign oxidants. Among them, IBX (2-iodoxybenzoic acid, λ^5 -iodane) is used in numerous classical oxidation reactions, but a particular case is the oxidative dearomatization, which almost only hypervalent iodine reagents can perform (less used reagents are: $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, $\text{Ph}_2\text{Se}_2\text{O}_3$, NaIO_4 and Cu^1/O_2). Although the mechanism of oxidative dearomatization is still unclear and depends on the oxidant, hypervalent iodine reagents are nowadays commonly used.^[1,2]

λ^3 -iodane-mediated diastereoselective oxidative dearomatizations of phenols have been reported in the case in which the nucleophile is present on a substituent of the aromatic ring and intramolecularly attacks at either the *ortho*- or *para* positions of the phenol.^[3c] Quideau reported the S-IBX (λ^5 -iodane)-mediated oxidative dearomatization of a *para*-substituted phenol with a stereogenic center on the α -position of the substituent, but the dearomatization was not diaste-

reoselective.^[5] We wish now to report on the first diastereoselective IBX-mediated oxidative *ortho*-dearomatization of phenols with a remote stereogenic center, in which the nucleophile is not part of the starting phenol.

The synthesis of protected phenols **8** (Scheme 2) began with 1,3-dimethoxytoluene **1**, which reacts with *i*PrNCO in the presence of AlCl_3 to give the amide **2** required for or-



Scheme 2. Synthesis of lactols **8**, **14**, and **16**. Reaction conditions: a) *i*PrNCO, AlCl_3 , 95%; b) *t*BuLi/TMEDA then **3a** or **3b** (**4a**, 82%; **4b**, 52%); c) CSA/toluene reflux; d) AlCl_3 (**6a**, 95%, 2 steps); e) BBr_3 (**6b**, 68%, 2 steps); f) NaH/MOMCl (2 equiv), (**7a**, 98; **7b**, 91%); g) TBSCl/ Et_3N then NaH/MOMCl (**13a**, 89%); h) BnBr/ K_2CO_3 then NaH/MOMCl (**15a**, 83%); i) DIBAL-H, toluene, -78°C .

thometallation and the subsequent trapping of the organometallic species with either epoxide **3a** or **3b**. The resulting alcohols (**4a** and **4b**) were subjected to lactonisation by simply heating to reflux in toluene in the presence of camphorsulfonic acid (CSA, 1.1 equiv), leading to **5a** and **5b**. Diphenol **6a** was obtained quantitatively after treatment with AlCl_3 and heating to reflux in dichloromethane, however, **6b** required BBr_3 to be prepared cleanly. Compounds **6a** and **6b** were subsequently re-protected as MOM ethers **7** by treatment with methyl chloromethyl ether (MOMCl) and NaH. Lactones **7** were then cleanly reduced to lactols **8** by diisobutylaluminum hydride (DIBAL-H) in toluene. Lactol **14a** and **16a** were also prepared with different protecting groups from **6a**, by using TBS ($\text{Et}_3\text{N}/\text{TBSCl}$) or Bn ($\text{BnBr}/\text{K}_2\text{CO}_3$) regioselective monoprotections at position 6, then MOM protection (NaH/MOMCl) of the phenol at position

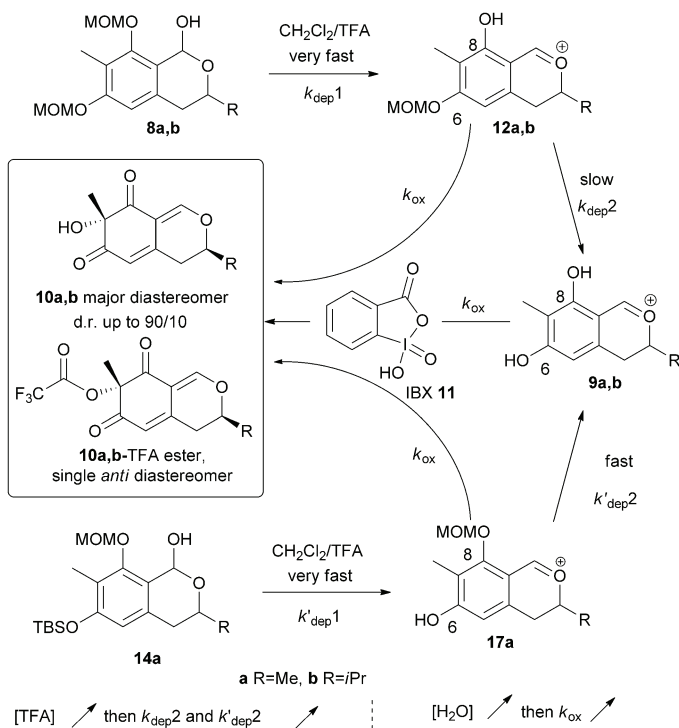
[a] A. Boulangé, Dr. P. A. Peixoto, Dr. X. Franck
Université de Rouen, INSA de Rouen
CNRS UMR 6014, C.O.B.R.A.–I.R.C.O.F.
1 Rue Tesnière; 76131 Mont-Saint-Aignan cedex (France)
Fax: (+33) 235522959
E-mail: xavier.franck@insa-rouen.fr

[**] IBX = 2-iodoxybenzoic acid.

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201101681>.

8, followed by a DIBAL reduction. Lactols **8**, **14**, and **16** were obtained as single diastereomers.

Oxidative dearomatization on **8a** and **8b** was then performed with IBX **11** in the presence of different amounts of trifluoroacetic acid (TFA, Scheme 3 and Table 1). TFA was



Scheme 3. Diastereoselective oxidative dearomatization.

selected because it rapidly generates oxonium ions from lactols and should deprotect MOM ethers. Furthermore, it has been reported that TFA accelerates IBX oxidations.^[6] The oxidation of hemiketal **8a** afforded alcohol **10a** in 32% yield with no diastereoselectivity when 20 equiv of TFA was

Table 1. Diastereoselective oxidative dearomatization.^[a]

Entry	Phenol	TFA [equiv]	Additive	[equiv]	10	Yield [%]	d.r. 10 ^[b]	Yield [%] TFA ester	d.r. TFA ester ^[b]
1	8a	20	–	–	10a	32	50/50	12	100/0
2	8a	7	–	–	10a	32	60/40	10	100/0
3 ^[c]	8a	7	–	–	10a	30	50/50	–	–
4	8a	7	TBAI	0.1	10a	22	62/38	10	100/0
5	8a	7	H ₂ O	2	10a	42	85/15	2	100/0
6	8a	7	H ₂ O	20	10a	48	90/10	–	–
7	8a	2	–	–	10a	34	83/17	4	100/0
8	14a	2	–	–	10a	43	50/50	–	–
9	14a	7	H ₂ O	20	10a	47	60/40	–	–
10	16a	7	–	–	10a	32	65/35	–	–
11	8b	20	–	–	10b	35	60/40	6	100/0
12	8b	7	–	–	10b	37	60/40	2	100/0
13 ^[c]	8b	7	–	–	10b	41	61/39	–	–
14	8b	7	H ₂ O	20	10b	42	89/11	–	–
15	8b	2	–	–	10b	41	82/18	–	–

[a] Typical procedure: **8a** was dissolved in CH₂Cl₂ before adding TFA, additive (when noted) and IBX (2 equiv). The solution was stirred until complete conversion. [b] Measured by ¹H NMR spectroscopy. [c] **8a** (entry 3) or **8b** (entry 13) in CH₂Cl₂ + 7 equiv of TFA, stirred overnight before adding IBX.

used (IBX was added at the same time, Table 1, entry 1). Surprisingly, **10a**-TFA ester was isolated with 12% yield as a single *anti* diastereomer (Figure 1).^[7a] Lowering the

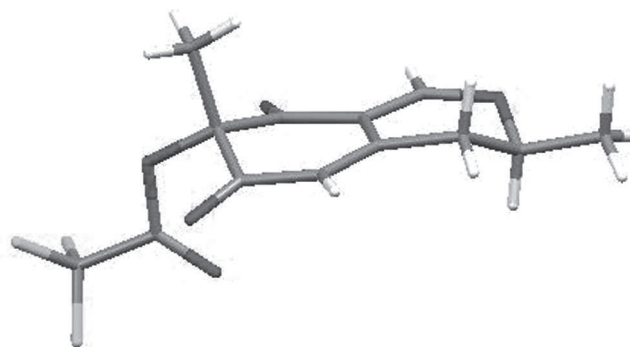


Figure 1. X-ray of **10a**-TFA ester.

amount of TFA to 7 equiv resulted in a moderate diastereoselective formation of **10a** (60/40) along with 10% of **10a**-TFA ester, as a single diastereomer (Table 1, entry 2). Adding a catalytic amount of tetrabutylammonium iodide (TBAI)^[8] resulted in a lower yield, without affecting the diastereoselectivity significantly (Table 1, entry 4). However, adding water (2 or 20 equiv) resulted in an increase of both yield and diastereoselectivity (up to 90/10), compared with the same anhydrous conditions (also lowers the amount of TFA ester, compare Table 1, entries 2, 5, and 6). Furthermore, adding 20 equiv of water also afforded a cleaner and faster reaction. If only 2 equiv of TFA are added, without water, the diastereoselectivity is maintained but the yield is less than with water (Table 1, entry 7).^[9]

The influence of the protecting group at position 6 was then studied. Dearomatization of **14a**, bearing an acid-labile TBS group at position 6, yielded **10a** with either no or low diastereoselectivity in either anhydrous or aqueous conditions, respectively (Table 1, entries 8 and 9). Treatment of **16a**, bearing a benzyl protecting group, with TFA and IBX, resulted also in low diastereoselective oxidative dearomatization (Table 1, entry 10).

In the case of the oxidation of hemiketal **8b** bearing the isopropyl side chain (Table 1, entries 11–15), **10b** was obtained in a similar diastereomeric ratio (d.r.) than with **8a** (up to 89/11). Only when the reaction was performed with 20 equiv of TFA, a moderate increase to 60:40 d.r. was observed (compared with 50/50 with **8a**; compare Table 1, en-

tries 8 and 9). Treatment of **16a**, bearing a benzyl protecting group, with TFA and IBX, resulted also in low diastereoselective oxidative dearomatization (Table 1, entry 10). In the case of the oxidation of hemiketal **8b** bearing the isopropyl side chain (Table 1, entries 11–15), **10b** was obtained in a similar diastereomeric ratio (d.r.) than with **8a** (up to 89/11). Only when the reaction was performed with 20 equiv of TFA, a moderate increase to 60:40 d.r. was observed (compared with 50/50 with **8a**; compare Table 1, en-

tries 1 and 11); **10b**-TFA ester was also isolated as a single diastereomer.

The oxidative dearomatization of in situ generated **9a** or **9b** was performed after TFA treatment of **8a** or **8b** and overnight stirring (for complete deprotection of both MOM groups), before addition of IBX. In these cases, **10a** was obtained with no diastereoselectivity (Table 1, entry 3) whereas **10b** was obtained with a moderate 61/39 d.r. (Table 1, entry 13). These two results show the lack of or low diastereoselectivity of the oxidation of free diphenols **9a** or **9b**; they also show that *i*Pr substitution induces a better, although to a moderate extent, diastereoselectivity. These results are also consistent with the d.r. observed in the presence of 20 equiv of TFA (Table 1, entries 1 and 11), in which free diphenols are formed very quickly (vide infra, Figure 2).

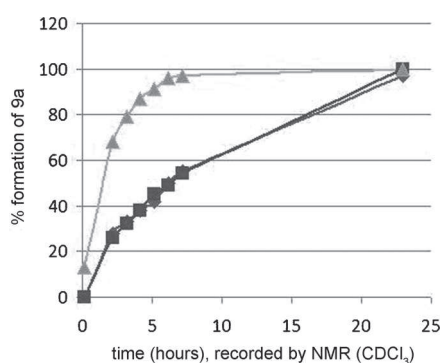


Figure 2. Kinetics of formation of **9a** from **8a** in various conditions. \blacklozenge = TFA (7 equiv); \blacksquare = TFA (7 equiv) + H₂O (2 equiv); \blacktriangle = TFA (20 equiv).

Importantly, the formation of TFA esters do not arise from esterification of the corresponding alcohols in the reaction medium but certainly during dearomatization by TFA transfer from TFA-IBX esters.^[10] Moderate yields may be explained by the high sensitivity of **10** on silica and aqueous conditions, due to Michael addition of water on the enone moiety. The use of SIBX instead of IBX did not allow us to increase the yield.^[11]

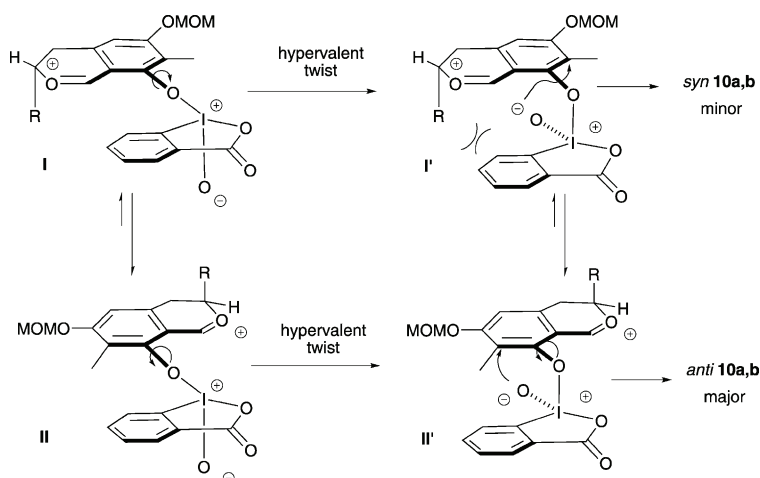
The sequential, but different, deprotection of protecting groups on lactols **8a** and **14a** has been observed (Scheme 3). Treatment of either **8a** or **14a** with TFA very quickly (minutes) yielded the oxonium ion **12a** (MOM cleavage at position 8), or **17a** (TBS cleavage at position 6), respectively. Then, **12a** slowly evolved to diphenol **9a** ($k_{\text{dep}2}$), whereas **17a** more rapidly evolved to diphenol **9a** ($k'_{\text{dep}2}$). The kinetics of these second deprotections ($k_{\text{dep}2}$ and $k'_{\text{dep}2}$) were shown to be [TFA] dependent be-

cause the greater the number of equivalents of TFA, the faster the deprotection occurs (Figure 2). These kinetics are correlated with the observed diastereoselectivity of **10a** (Table 1, compare entries 1, 2, and 7) and we propose that the oxidative dearomatization of either monophenol **12a** or **17a** is diastereoselective, whereas the oxidation of **9a** is not. Furthermore, we have shown that adding water dramatically accelerated the reaction. In this case, the kinetics of oxidation (k_{ox}) increase but do not affect the kinetics of deprotection significantly ($k_{\text{dep}2}$ and $k'_{\text{dep}2}$). Therefore, in the presence of water, the oxidation of **12a** and **17a** takes place before the second deprotection and results in high diastereoselectivity. The water-TFA combination presumably depolymerizes IBX and allows for a more favorable liquid-liquid interaction instead of a solid-liquid interaction, with IBX being poorly soluble in dichloromethane. In the case of **14a**, the observed diastereoselectivity was lower than with **8a** (Table 1, compare entries 6 and 9). This is due to the faster deprotection of **17a**, compared with **12a** ($k'_{\text{dep}2} > k_{\text{dep}2}$), which increases the amount of **9a**, for which the oxidation is not diastereoselective.

In the case of **16a**, NMR studies in the presence of TFA only showed that the benzyl protecting group tolerated acidic conditions (since only the MOM at position 8 was cleaved). Accordingly, a high diastereoselectivity was expected but, to our surprise, low diastereoselectivity was observed. This can be explained by the IBX-mediated deprotection and oxidation of the benzyl group,^[12] generating diphenol **9a**, in which oxidative dearomatization is not diastereoselective.

To summarize, the obtained diastereoselectivity of **10** is a combination of the highly diastereoselective oxidation of **12a**, **12b**, or **17a**, counterbalanced by the non- or low-diastereoselective oxidation of **9a** or **9b**.

We can then postulate that diastereoselective oxidation takes place when IBX coordinates to the phenol in position 8 or 6 (the other phenol still being protected) and delivers oxygen on one side preferentially, *anti* to the methyl of the dihydropyran ring (Scheme 4). Indeed, ligand exchange be-

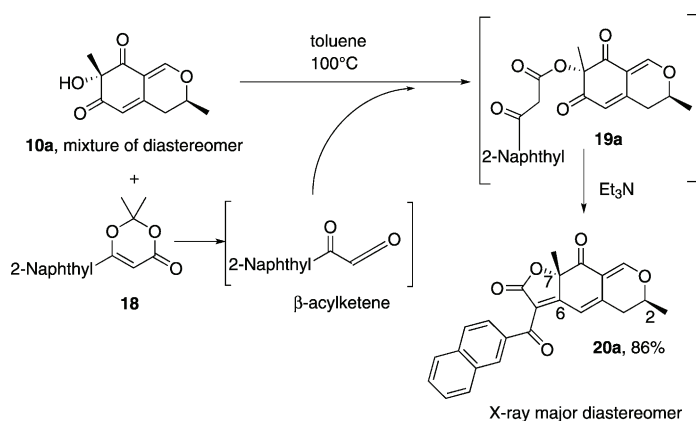


Scheme 4. Proposed mechanism for diastereoselectivity.

tween IBX and monophenol **12** leads to conformer **I**, which can evolve through a hypervalent twist^[4f,13] to **I'** in which the aryl moiety of IBX is on the same face as the methyl of the oxonium ion. On the other hand, **I** can also rotate around the aryl–O bond to give rise to conformer **II**, which can evolve through a sterically more favorable hypervalent twist to **II'** in which the aryl moiety of IBX is opposite to the anomeric methyl. This leads preferentially to anti-oxidation and explains the observed diastereoselectivity. In the case of **10-TFA** ester, we propose that in situ formation of the TFA ester of IBX is responsible for the oxidation and that the corresponding *O*-TFA-substituted conformers **I**, **I'**, **II** and **II'** are more sensitive to steric hindrance, giving rise to complete *anti* diastereoselectivity

The next challenge towards the epicocconone core was bypassed using dioxin-4-ones for the one-pot access to acylfuranone derivatives.

Lactol **8a**, as a mixture of diastereomers, was then heated with dioxin-4-one **18** (in the presence of Et₃N), leading to acylfuranone **20a**, after conversion to β-keto-ester **19a** and completely regioselective cyclization with 6-carbonyl in 86% yield (Scheme 5). Diastereomers of acylfuranone **20a**



Scheme 5. Derivatization of **10a** and introduction of the furanone ring.

could be separated and the major diastereomer was crystallized,^[7b] allowing us to evidence the *anti* relationship between 6-O and 2-Me, thus validating the *anti* oxidative dearomatization (Figure 3).

To conclude, we report the first IBX-mediated diastereoselective oxidative dearomatization with remote induction (over 5 bonds) and show the dramatic effect of water on this reaction. We also shed light on the mechanism of the IBX oxidative dearomatization, by validating the hypervalent twist with an internal delivery of the oxygen atom. Although remote stereocontrol has been known for decades, induction based on hypervalent twisting is a new concept that could be applied for diastereoselective oxidations. Theoretical studies on the origin of the diastereoselectivity are in progress. Dearomatized alcohols were then regioselectively transformed into acylfuranones leading to the core structure of epicocconone in a one pot sequence. Application of

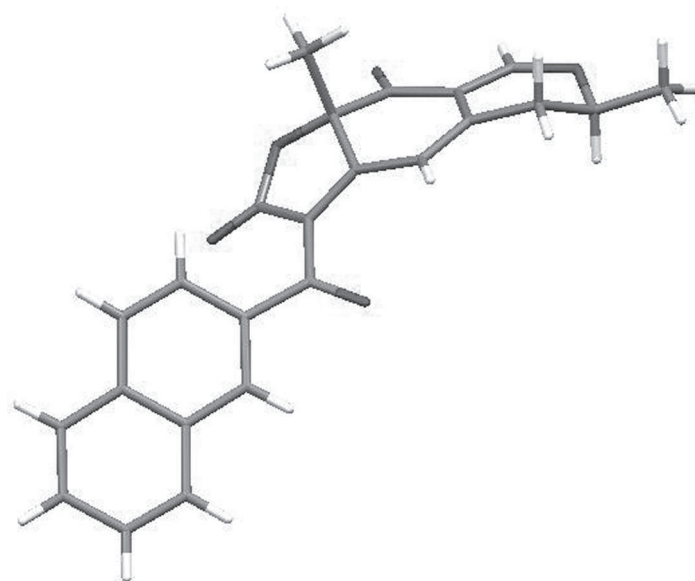


Figure 3. X-ray of major diastereomer **20a**.

this methodology to the yet never synthesized natural product and analogues is under investigation and results will be reported in due course.

Acknowledgements

We gratefully acknowledge the Région Haute Normandie for financial support to A.B. and P.A.P. We also thank Dr. Morgane Sanselme for X-ray analysis. We gratefully acknowledge Prof. Stéphane Quideau (University of Bordeaux, France) for fruitful discussions.

Keywords: diastereoselectivity • iodine • lactones • natural products • oxidative dearomatization

- [1] For recent references, see a) N. Osmanova, W. Schultze, N. Ayoub, *Phytochem. Rev.* **2010**, *9*, 315–342; b) R. C. Clark, S. Y. Lee, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12355–12369; c) W.-J. Qian, W.-G. Wei, Y.-X. Zhang, Z.-J. Yao, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6400–6401; d) J. Zhu, J. A. Porco, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5169–5171; e) M. A. Marsini, K. M. Gowin, T. R. R. Pettus, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3481–3483.
- [2] P. J. Bell, P. Karuso, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9304–9305.
- [3] a) J. P. Brand, D. Fernández González, S. Nicolai, J. Waser, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 102–115; b) A. Duschek, S. F. Kirsch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1524–1552; c) L. Pouységu, D. Deffieux, S. Quideau, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2235–2261; d) V. Satam, A. Harad, R. Rajule, H. Pati, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7659–7706; e) M. Uyanik, K. Ishihara, *Chem. Commun.* **2009**, 2086–2099; f) V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299–5358.
- [4] For chiral IBX derivatives, see: a) M. Fujita, Y. Yoshida, K. Miyata, A. Wakisaka, T. Sugimura, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7222–7225; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7068–7071; b) S. Altermann, S. Schäfer, T. Wirth, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5902–5907; c) M. Uyanik, T. Yasui, K. Ishihara, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5841–5851; d) M. Uyanik, T. Yasui, K. Ishihara, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2221–2223; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2175–2177; e) J. K. Boppisetti, V. D. Birman, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1221–1223; f) S. Quideau, G. Ly-

- vinec, M. Marguerit, K. Bathany, A. Ozanne-Baudenon, T. Buffeteau, D. Cavagnat, A. Chénéché, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4675–4679; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4605–4609; g) T. Dohi, A. Maruyama, N. Takenaga, K. Senami, Y. Minamitsuji, H. Fujioka, S. B. Caemmerer, Y. Kita, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3847–3850; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3787–3790; h) U. Ladziata, J. Carlson, V. V. Zhdankin, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6301–6304; i) V. V. Zhdankin, J. T. Smart, P. Zhao, P. Kiprof, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5299–5302.
- [5] a) L. Pouységu, M. Marguerit, J. Gagnepain, G. Lyvinec, A. J. Eatherton, S. Quideau, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5211–5214; b) J. Gagnepain, F. Castet, S. Quideau, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 638; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 628.
- [6] N. Lebrasseur, J. Gagnepain, A. Ozanne-Beaudenon, J.-M. Léger, S. Quideau, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6280–6283.
- [7] Cambridge crystallographic data base access for **10a**-TFA ester; a) CCDC-818701; b) major diastereomer of **18a**: CCDC-765697. This data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.
- [8] J. Zhu, A. R. Germain, J. A. Porco, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1259–1263; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1239–1243.
- [9] Water has been used as solvent (or co-solvent) with a sometimes beneficial effect for diverse IBX oxidations. To the best of our knowledge, this beneficial effect has never been reported for oxidative dearomatization a) J. S. Yadav, B. V. Subba Reddy, A. P. Singh, A. K. Basak, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5880–5882; b) A. Komreddy, M. S. Bowsher, M. R. Gunna, K. Botha, T. K. Vinod, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4378–4382; c) K. C. Nicolaou, C. J. N. Mathison, T. Montagnon, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4211–4216; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4077–4082; d) K. Surendra, N. S. Krishnaveni, M. A. Reddy, Y. V. D. Nageswar, K. Rama Rao, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9119–9121; e) N. Srilakshmi Krishnaveni, K. Surendra, Y. V. D. Nageswar, K. Rama Rao, *Synthesis* **2003**, 2295–2297; for effect of water on Dess–Martin oxidation see f) S. D. Meyer, S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549–7552.
- [10] Compound **10a** stirred with TFA and IBX did not afford **10a**-TFA ester.
- [11] A. Ozanne, L. Pouysegue, D. Depernet, B. François, S. Quideau, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2903–2906.
- [12] Nicolaou reported that IBX can oxidize benzylic positions by SET. K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245–2258.
- [13] a) J. Y. Su, W. A. Goddard, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14146–14147; b) M. Uyanik, M. Akakura, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 251–262.

Received: June 1, 2011
Published online: August 2, 2011

- Résumé -

L'épicoconone est un produit naturel tricyclique de la famille des azaphilones isolé en 2003 d'un champignon *Epicoccum nigrum*. Ce composé se lie de façon covalente aux amines, conduisant à la formation d'une énamine fluorescente. Cette réaction, réversible en fonction du pH, fait de ce composé un excellent marqueur de protéines pour la détection sur gels d'électrophorèse compatible avec une analyse par spectrométrie de masse. La synthèse d'analogues de l'épicoconone a été engagée au sein de notre laboratoire, en basant sur une étape clé d'oxydation désaromatisante. Une étude approfondie de cette réaction a permis de mettre en évidence une haute diastéréosélectivité en fonction des conditions opératoires. Après introduction d'un cycle acylfuranonique diversement fonctionnalisé, une série d'analogues de l'épicoconone a été obtenue permettant d'établir la relation structure-fluorescence et évaluer l'utilisation de ces biomarqueurs en protéomique.

- Abstract -

Epicocconone is a tricyclic natural product of azaphilone family, isolated from the fungus *Epicoccum nigrum*. This compound covalently binds to primary amines, leading to a protein linked conjugate which is strongly fluorescent. This reaction, reversible according to the pH, makes of this compound an excellent proteins dye compatible with an analysis by mass spectrometry. Synthesis of epicocconone's analogues has been undertaken in our laboratory. This synthesis is based on a key oxidative dearomatization. A study of this reaction allowed us to shed light on a high diastereoselectivity according to reaction conditions. After introduction of functionalized acylfuranone ring, a library of epicocconone's analogues was obtained allowing us to establish the structure-fluorescence relationship and to estimate the use of these biomarkers in proteomics.