HAL
open science

Nouvelle approche vers la synthèse de la thapsigargine (guaianolides) par réaction de métathèse ényne cyclisante

Morgan Jouanneau

To cite this version:

Morgan Jouanneau. Nouvelle approche vers la synthèse de la thapsigargine (guaianolides) par réaction de métathèse ényne cyclisante. Autre. Université Paris Sud - Paris XI, 2013. Français. NNT : 2013PA112326 . tel-00932129

HAL Id: tel-00932129

https://theses.hal.science/tel-00932129v1

Submitted on 16 Jan 2014

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 DE DOCTORAT

Présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN SCIENCES de l'UNIVERSITE PARIS-SUD

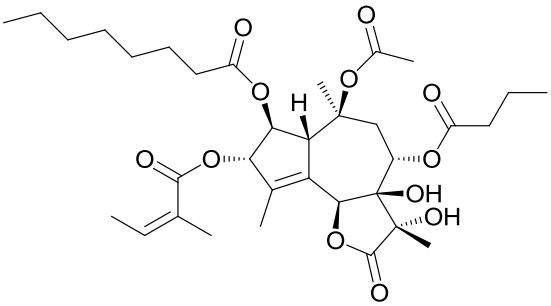
Spécialité : Chimie Organique

par

Morgan Jouanneau

Préparée dans l'école doctorale de Chimie Paris Sud

Nouvelle approche vers la synthèse de la thapsigargine (guaianolides) par réaction de métathèse ényne cyclisante



Thapsigargine

Soutenue le 10 Décembre 2013 devant le jury composé de

Rapporteurs

Nicolas BLANCHARD	Directeur de Recherche CNRS (Université de Mulhouse)
Bastien NAY	Chargé de Recherche CNRS (MNHN, Paris)

Examinateurs

Jieping ZHU	Professeur (Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne)
Erwan POUPON	Professeur (Université Paris-Sud, Châtenay-Malabry)
Cyrille KOUKLOVSKY	Professeur (Université Paris-Sud, Orsay)

Directeur de Thèse

Jean-Pierre FEREZOU	Directeur de Recherche CNRS (Université Paris-Sud, Orsay)

« Success consists of going from failure to failure without loss of enthusiasm. »

Winston Churchill

Remerciements

Je souhaite tout d'abord remercier les Docteurs Nicolas Blanchard et Bastien Nay, pour m'avoir fait l'honneur d'être rapporteurs de ce travail. Ma gratitude s'adresse également aux Professeurs Jieping Zhu, Erwan Poupon et Cyrille Kouklovsky pour leur participation au jury de cette thèse.

Je remercie le professeur Cyrille Kouklovsky également en sa qualité de directeur du Laboratoire de Chimie des Procédés et Substances Naturelles pour m'avoir accueilli au sein de son service et pour son soutien.

Ce travail n'aurait pu être le même sans le Docteur Jean Pierre Férézou, mon directeur de thèse, qui m'a guidé tout au long de ces trois années. Je le remercie pour sa disponibilité, son écoute, sa pédagogie mais aussi sa connaissance et sa rigueur scientifique.

Je souhaite remercier vivement le Professeur Janick Ardisson qui, de part son partenariat, a permis le financement de cette thèse. Un grand merci pour m'avoir fait part de votre expérience, vos connaissances et pour votre gentillesse. J'exprime également mes remerciements aux membres de l'équipe Synthèse et Méthode, Dr. Emmanuel Roulland, Dr. Marie Isabelle Lanou, Dr. Geoffroy Sorin, Pr. Brigitte Deguin ainsi qu'Aurélien Tap pour les différents échanges scientifiques et humains qui ont découlés des réunions.

Ce travail est également le résultat d'étroites collaborations. Je tiens à exprimer ma reconnaissance envers le Docteur Joëlle Prunet pour son expertise dans le domaine de la métathèse et son aide dans l'avancée de ce projet. Je tiens également à remercier le Professeur Steven P. Nolan pour m'avoir fourni le catalyseur à l'or et les Docteurs Marc Mauduit et Frédéric Caijo pour m'avoir procuré divers catalyseurs de métathèse. Ces produits ayant contribué à l'avancement de mes travaux. J'ai aussi eu le plaisir d'échanger avec le Professeur Marko A. Ciufolini dont l'expérience et les conseils m'ont été précieux pour l'élaboration d'une voie et je tiens à l'en remercier.

Je remercie chaleureusement tous les membres du laboratoire LCPSN, permanents, post-doctorants, doctorants ainsi que mes deux stagiaires, Alexandre et Muriel. Merci à Dr. Guillaume Vincent, Dr. Valérie Alezra, Didier et Dr. Annie Pouilhes pour leurs bonnes humeurs. Enfin merci à tous les doctorants et post-doctorants avec qui j'ai travaillé dans le laboratoire pendant ces trois ans : Alice (la pro de la vaisselle !), Nicolo, Pierre, Thoa, Baby, Sophie, Rodolphe (hey copain !!!!), Andrii (Яскравий України !!!), Natacha et Terry.
Bienvenu aux nouveaux arrivants : Dr. Nicolas Rabasso, Dr. Antoine Fadel, Pauline, Anaïs, Reddy et Stéphanie sans oublier ceux qui ont déménagé : Dr. Riccardo Piccardi, Freddy et Rémy, Dr. Isabelle Billault et Pr. Scherrmann Marie-Christine.

Résumé

La thapsigargine, lactone sesquiterpénique de type guaïanolide d'origine naturelle, est un puissant inhibiteur des enzymes ubiquitaires SERCAs (Sarco-Endoplasmic Reticulum Ca^{2+}-ATPases) et est actuellement en phase clinique pour le traitement du cancer de la prostate non-hormono dépendant. Au cours de cette thèse, nous avons développé une nouvelle approche pour la synthèse de cette molécule, suffisamment flexible pour permettre de préparer des analogues ayant un bon degré de diversité structurale. Cette voie met en jeu une métathèse cyclisante d'ényne pour former le squelette bicyclique [5-7] de cette molécule.

La préparation du précurseur de métathèse a nécessité le développement de deux voies différentes. La première utilise le ditertbutylacétylène dicarboxylate comme matière de départ et met en jeu un procédé original Michael-Wittig en un pot. Malgré une étude approfondie de cette étape ayant permis d'optimiser les conditions opérationnelles avec un rendement de 65%, cette voie s'est finalement avérée non applicable pour la synthèse envisagée. Ceci est dû à un manque de chimiosélectivité au niveau d'une étape décisive. Une deuxième voie a donc été développée. Elle utilise la 2-méthylcyclopentane-1,3-dione comme produit de départ et offre le précurseur de métathèse en série racémique en 10 étapes et un rendement de 8%. Les quatre centres stéréogènes C1, C3, C10 et C6 sont mis en place grâce à des réactions diastéréosélectives (d.r ≥ 80%). La dernière étape de cette voie est une réaction d'alkynylation d'un aldéhyde conjugué avec piégeage *in-situ* de l'alcool secondaire obtenu. La configuration relative du centre C-6 de ce précurseur de métathèse s'est avérée par la suite épimère de celui de la thapsigargine (nOe mesurés après RCEYM).

Des essais de métathèse cyclisante ont ensuite été réalisés, sur l'ényne obtenue, dans différentes conditions incluant l'utilisation de catalyseurs originaux fournis par le Dr. Marc Mauduit (Université de Rennes). Ces réactions se sont montrées concluantes, fournissant le squelette bicyclique [5,7] de la thapsigargine avec de bons rendements (de 61 à 89%).

A la suite de cette étape, un ensemble de réactions a été réalisé afin de mettre en place les groupements fonctionnels nécessaires à la transformation de la plateforme bicyclique obtenue en thapsigargine. De nombreuses difficultés ont été rencontrées : les tentatives d'épimérisation du centre C-6, d'époxydation de l'adduit de cyclisation ou encore de formation de γ-lactone se sont révélées infructueuses ou ont conduit à des résultats inattendus. L'idée d'exploiter la présence du centre stéréogène C-6 de configuration non naturelle pour installer le centre C-8 crucial pour l'activité biologique de la thapsigargine a été également testée. Ceci a été réalisé *via* un réarrangement sigmatropique [1,3] de type suprafacial catalysé à l'or (catalyseur de Nolan). De manière inattendue, le produit de réarrangement est obtenu avec inversion faciale, indiquant le passage probable par un cation allylique.

Ainsi, au cours de ce travail, deux composés bicycliques [5,7] oxygénés en C8, précurseurs raisonnables de la thapsigargine et analogues, ont été synthétisés par deux voies qui diffèrent au niveau du réarrangement final des produits de cyclisation hydroxylés en C6 obtenus après métathèse cyclisante. A partir de la 2-méthylcyclopentan-1,3-dione commerciale l'un est obtenu en 13 étapes avec 3% de rendement et l'autre en 12 étapes avec 5% de rendement. L'ensemble des essais de réactions effectuées sur les adduits de métathèse permet de mieux cerner leur réactivité.

Mots clés : thapsigargine, lactones sesquiterpéniques, guaïanolides, SERCAs, cancer, prostate, réaction de métathèse ényne cyclisante (RCEYM), réarrangement allylique, catalyse à l'or, synthèse multi-étapes, cyclopenténones, diastéréosélectivité.

Abstract

Thapsigargin, a guaianolide sesquiterpene lactone of natural origin is a potent inhibitor of ubiquitous SERCA enzymes (Sarco-Endoplasmic Reticulum $Ca2^{+}$-ATPase) and is currently in clinical trial phase 1 for the treatment of non-hormono dependent prostate cancer. In this work a new approach for the synthesis of thapsigargin has been developed, flexible enough to allow the elaboration of analogues with a high degree of structural diversity. The strategy developed involves an enyne metathesis cyclization reaction (RCEYM) to form the bicyclic [5,7] scaffold of these molecules.

For the synthesis of the required precursor of RCEYM, two successive routes have been explored. The first one uses *tert*-butylacetylene dicarboxylate as starting material and involves a one-pot Michael-intramolecular Wittig reaction. Conditions have been found to allow an efficient synthesis of trisubstituted cyclopentenones. Unfortunately this route has proved difficult to use for the programmed synthesis because of the lack of chemoselectivity at a decisive strategic level. A second approach was developed starting from commercial 2-methyl-cyclopentane-1,3-dione, providing the required racemic precursor of the metathesis reaction in 10 steps and 8% yield. The four C1, C3, C6 and C10 stereogenic centers are set up through diastereoselective reactions (dr ≥ 80%). The final step of the synthesis of this precursor involves an alkynylation reaction of an aldehyde combined with *in-situ* trapping of the secondary alcohol obtained. The relative configuration of center C6 was shown to be the inverse of that of thapsigargin.

Metathesis cyclization assays were then carried out on this intermediate enyne under different conditions, including the use of original catalysts provided by Dr. Marc Mauduit (University of Rennes). These reactions provided the expected [5,7] bicyclic core of thapsigargin with good yields (61 to 89%).

In the third part of the thesis, a set of reactions have been attempted to put in place the necessary functional groups for the achievement of the synthesis of thapsigargin. Many difficulties were encountered: attempted epimerization of the C6 center, epoxidation of the RCEYM cyclization adduct or attempts to form a γ-lactone either were unsuccessful or led to unexpected results. The idea of using the presence of the stereogenic center of unnatural configuration at C6 to install the hydroxyl group at C8, crucial for the biological activity of thapsigargin, via a gold-catalyzed (Nolan catalyst) suprafacial sigmatropic [1,3] rearrangement was experimented. Unexpectedly, the rearranged acetate adduct was obtained with facial inversion, indicating a probable allyl cation intermediate.

Thus, in this work, two [5,7] bicyclic oxygenated compounds at C8 have been synthesized from commercial 2-methylcyclopentane-1,3-dione through two pathways that differ in the conditions leading to the final rearrangement of the cyclic C6-hydroxylated RCEYM adducts. One of them is obtained in 13 steps with 3% yield and the second in 12 steps with 5% yield. Both compounds appear to be suitable intermediates for the syntesis of thapsigargin and its analogues. All tests performed on the adducts, obtained after RCEYM, helps us to identify their reactivity.

Keywords: thapsigargin, sesquiterpene lactones, guaianolides, SERCAs, cancer, prostate, ring closure enyne metathesis (RCEYM), sigmatropic shift, gold catalysis, multi-step synthesis, cyclopentenone, diastereoselectivity.

Sommaire

I. INTRODUCTION 1

I.1. DES TERPENES A LA THAPSIGARGINE 1
I.2. THAPSIGARGINE 2
I.2.1. Famille des thapsigargines 2
I.2.2. Extraction et purification de la thapsigargine 3
I.2.3. Biosynthèse des guaianolides 6
I.2.3.1. Biosynthèse du précurseur farnésyl pyrophosphate 5 (FPP) 6
I.2.3.2. Biosynthèse des guaianolides 6-12 7
I.3. ACTIVITES BIOLOGIQUES DE LA THAPSIGARGINE 8
I.3.1. Les pompes à calcium du réticulum Sarco-Endoplasmique (SERCAs) 8
I.3.2. Mode d'action de la thapsigargine 10
I.3.3. Visées thérapeutiques : De la thapsigargine aux prodrogues 13
I.3.3.1. Cancer de la prostate et prodrogues de thapsigargine 13
I.3.3.2. Malaria 16
I.4. SYNTHESE TOTALE ET APPROCHES DE LA THAPSIGARGINE 17
I.4.1. Synthèse totale de la thapsigargine par S. Ley et coll. 17
I.4.2. Synthèses partielles et méthodologie 19
I.4.2.1. Approche de Massanet et coll. 19
I.4.2.2. Approche de Kaliappan et Nandurdikar 20
I.4.2.3. Approche de Deprés et coll. 20
I.5. PRESENTATION DU TRAVAIL 21
I.5.1. Objectifs du projet ANR « Thaser » 21
I.5.2. Objectifs du travail de thèse 23

II. ELABORATION DE LA METHYLCETONE DE DEPART DE TYPE 63 25

II.1. VOIE MICHAEL-WITTIG 25
II.1.1. Travaux de Yavari et coll. 25
II.1.2. Etude de la réaction Michael-Wittig sur le di-tert-butyl acétylènedicarboxylate 26
II.1.3. Fonctionnalisation de la cyclopenténone 69 pour obtenir la méthylcétone en C10 29
II.1.3.1. Réduction diastéréosélective de la cétone en C3 et réactions chimiosélectives de l'ester *tert*-butylique en C10 29
II.1.3.2. Oxydation de Tsuji-Wacker 31
II.1.3.2.1. Théorie 31
II.1.3.2.2. Application de l'oxydation de Tsuji-Wacker au vinylcyclopenténol 89 32
II.1.3.3. Synthèse de la méthylcétone 94 *via* l'amide de Weinreb 93 33
II.1.3.3.1. L'amide de Weinreb 33
II.1.3.3.1.1. Principe 33
II.1.3.3.1.2. Chimiosélectivité entre amides et esters 33
II.1.3.3.1.3. Synthèse de l'amide de Weinreb 93 35
II.1.3.3.1.4. Méthylation de l'amide de Weinreb 93 35
II.1.3.3.1.5. Oléfination de Tebbe et Pétasis 36
II.1.3.3.1.6. Réduction de l'amide de Weinreb 93 38
II.1.4. Bilan de la première voie 40
II.2. LA VOIE CYCLOPENTANEDIONE 41
II.2.1. Travaux de Ciufolini 42
II.2.2. Déprotonation de la cétone en α versus γ 42
II.2.3. Réaction de Nagata 43
II.2.4. Synthèse de la méthylcétone 124 43

II.3. OBTENTION DE L'ALCOOL CHIRAL 122 VIA LA REDUCTION ASYMETRIQUE DE LA CETONE 121 45
II.3.1. Essais de dédoublement 46
II.3.2. Réduction asymétrique avec de l'acide tartrique comme copule chirale 46
II.3.3. Réaction de Corey-Bakshi-Shibata (aussi appelée Corey-Itsuno) 47
II.3.3.1. Principe 47
II.3.3.2. Exemples de réduction asymétrique au (S)-Me-CBS 134 de la littérature 48
II.3.3.3. Application de la réduction au Me-CBS à la cyclopenténone 121 49
II.3.3.4. Conclusion de la réduction asymétrique 50
II.4. CONCLUSION 51

III. SYNTHESE RACEMIQUE DES PRECURSEURS DE METATHESE A PARTIR DES METHYLCETONES SYNTHETISEES 25

III.1. REACTION D'ALLYLATION DIASTEREOSELECTIVE EN C-10 53
III.1.1. Allylation de Luche 53
III.1.2. Allylation dirigée par α, β chélation 54
III.1.3. Allylation de Hosomi-Sakurai 55
III.1.4. Applications des différentes méthodes d'allylation aux cétones synthétisées 94 et 124 57
III.1.4.1. Allylation de la méthylcétone 94 issue de la première voie 57
III.1.4.2. Allylation de la méthylcétone 124 58
III.2. PROPYNYLATION EN C-6 60
III.2.1. Stabilité des alcools propargyliques 60
III.2.2. Essais de propynylation de l'aldéhyde 178 issu de la voie « Michael-Wittig » 61
III.2.3. Propynylation de l'aldéhyde 181 issu de la voie 2 63
III.2.3.1. Essais de propynylation directe sur le nitrile en C6 63
III.2.3.2. Obtention de précurseur de RCEYM via la propynylation de l'aldéhyde 181 en C6 64
III.2.3.3. Tentative d'obtention de la configuration « naturelle » en C-6 via la cétone propargylique 187 65
III.2.3.4. Tentative d'obtention de précurseur fonctionnalisé en C8 66
III.3. CONCLUSION 67

IV. ETUDE DE LA METATHESE CYCLISANTE ENYNE 52

IV.1. DE LA METATHESE D'OLEFINE A LA METATHESE ENYNE. 68
IV.1.1. Principe de la métathèse 68
IV.1.2. Historique rapide 68
IV.1.3. Mécanisme de la réaction de métathèse 71
IV.2. METATHESE CYCLISANTE ENE-YNE (RCEYM) 73
IV.2.1. Présentation 73
IV.2.2. Etude mécanistique de la métathèse cyclisante ényne (RCEYM) 74
IV.2.2.1. Mécanisme « ène puis yne » *vs* « yne puis ène » 75
IV.2.2.2. Influence de l'éthylène 78
IV.2.2.3. Sélectivité entre les produits Endo et Exo 80
IV.2.3. RCEYM appliquée à la synthèse totale 82
IV.3. APPLICATION DE LA RCM ENYNE AUX PRECURSEURS DE THAPSIGARGINE SYNTHETISES 85
IV.4. CONCLUSIONS 90

V. FONCTIONNALISATION DES ADDUITS BICYCLIQUES 253 ET 254 68

V.1. EPOXYDATION DES CARBONES C7-C8 A PARTIR DU DERIVE 253 92
V.2. ESSAIS DE DEPROTECTION SELECTIVE EN POSITION C6 93
V.2.1. Quelques exemples de déprotection sélective dans la littérature 93
V.2.2. Essais de déprotection sélective en C6 du substrat 253 95
V.2.2.1. Traitement acide fort : Obtention de la cétone 274 en C3 95
V.2.2.2. Traitement du dérivé 253 avec différentes sources de fluorure 96

V.3. DETERMINATION DE LA CONFIGURATION RELATIVE DU CENTRE C6 98
V.4. ESSAIS D'INVERSION DE LA CONFIGURATION EN C6 98
V.4.1. Oxydation suivie d'une réduction 98
V.4.2. Réaction de Mitsunobu 99
V.4.2.1. Bibliographie 99
V.4.2.2. Illustration de la réaction de Mitsunobu en synthèse 102
V.4.2.3. Application de la réaction de Mitsunobu au diol 279 103
V.4.3. Réarrangement des esters allyliques 104
V.4.3.1. Réaction de Tsuji-Trost 105
V.4.3.1.1. Bibliographie 105
V.4.3.1.2. Application de la réaction de Tsuji-Trost à nos substrats allyliques 107
V.4.3.2. Catalyse à l'or 111
V.4.3.2.1. Bibliographie 111
V.4.3.2.2. Application du réarrangement allylique catalysé à l'or aux synthons de la thapsigargine 254, 255 et 259 112
V.4.3.3. Réarrangement réalisé par la silice 114
V.4.3.3.1. Bibliographie 114
V.4.3.3.2. Application au composé bicyclique 254 115

VI. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES 92

PARTIE EXPERIMENTALE 123

Abréviations

acac	acétoxyacétone
°C	degrès celsius
APTS	acide para-toluènesulfonique
Aq.	aqueux
ATP	adénosine triphosphate
calcd	calculé
CSA	acide camphosulfonique
CTP	cytosine triphosphate
DAIB	Diacétoxyiodobenzene
dba	dibenzylidène acétone
DCC	N,N-dicyclohexylcarbodiimide
DCE	1,2-dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
DEAD	azodicarboxylate de diéthyle
DIAD	azodicarboxylate ditertbutyle
DIBAL	hydrure de diisobutylaluminium
DIPEA	diisopropyléthylamine
DMAP	diméthyaminopyridine
DMDO	diméthyldioxirane
DMF	diméthylformamide
DMP	Dess-Martin périodinane
DMSO	diméthylsulfoxyde
EDTA	acide éthylène diamine tétraacétique
ee	excès énantiomérique
Equiv.	équivalent
EtOAc	acétate d'éthyle
h	heure
Hept	heptane
HPLC	chromatographie à phase liquide à haute performance
Hz	hertz
IBX	acide iodoxybenzoïque
Im	imidazole
IR	infrarouge
L	litre
LDA	diisopropylamidure de lithium
LiHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
M	mole par litre
m-CPBA	acide méta-chloroperbenzoïque
Me	méthyl
MeOH	méthanol
Min	minute
MS	tamis moléculaire
MW	micro-ondes
NOE	effet nucléaire Overhauser

Ph	phényl
PMB	*para*-méthoxybenzyle
PMP	*para*-méthoxyphényle
ppm	partie par million
PPTS	para-toluènesulfonate de pyridinium
Pyr	pyridine
r.d	rapport diastéréomérique
RCEYM	réaction de métathèse cyclisante d'ényne
RCM	réaction de métathèse cyclisante
rdt	rendement
Rf	rapport frontal
RMN	résonance magnétique nucléaire
SAR	relation structure activité
SEMCl	chlorure de 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyle
SERCA	réticulum sarco/endoplasmique Ca^{2+}
TA	température ambiante
TBDPS	*tert*-butyldiphénylsilyle
TBSCl	chlorure de *tert*butyldiméthylsilyle
TESCl	chlorure de triéthylsilyle
Tg	thapsigargine
THF	tétrahydrofurane
TiPS	triisopropylsilyle
TMS	triméthylsilyle
TROC	2,2,2-trichloroéthyl carbonate
UV	ultraviolet

Chapitre I : Introduction

I. Introduction

I.1. Des terpènes à la thapsigargine

Les terpènes sont une classe d'hydrocarbures issus du monde végétal qui se subdivise en différents grands sous-groupes qui se différencient par leur nombre d'unités d'isoprène (5 carbones) de leur squelette carboné.

Parmi ces derniers, nous trouvons les lactones sesquiterpéniques qui possèdent un squelette polycyclique à 15 carbones formé de 3 unités isoprène, l'un de ces cycles étant une γ-lactone (Figure 1). Il existe plusieurs familles au sein des lactones sesquiterpéniques telles que les guaianolides ou les germacranolides. Ces deux familles possèdent chacune deux régioisomères 6-12 et 8-12 selon la localisation de la lactone.

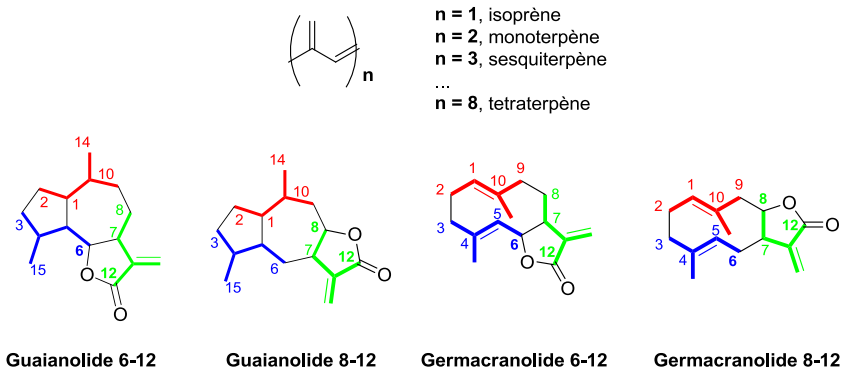


Figure 1 : Structure de quelques lactones sesquiterpéniques

De nombreuses molécules appartenant aux lactones sesquiterpéniques possèdent des activités biologiques importantes, en particulier anticancéreuses.[1] Les trois plus connues sont la thapsigargine **1**, l'artémisinine **2** et le parthénolide **3** (Figure 2).[2, 3]

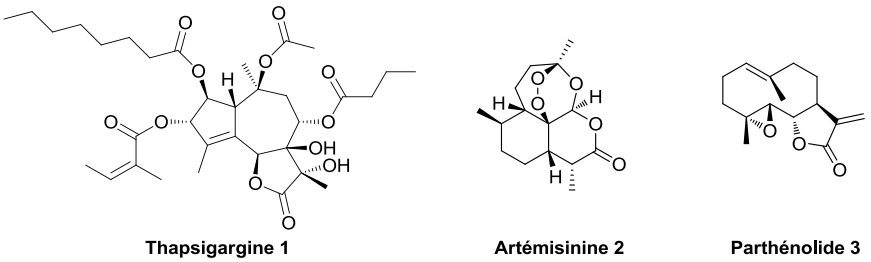


Figure 2 : Structures de 3 lactones sesquiterpéniques à potentialité anticancéreuse : thapsigargine **1**, artémisinine **2** et parthénolide **3**

La thapsigargine **1** est un composé actif contre le cancer de la prostate (cf. partie 1-3.3.1), l'artémisinine **2** est utilisée comme traitement standard contre le *Plasmodium falciparum malariae* et est actuellement en phase clinique 1 contre le lupus, le cancer du sein et celui du colon. [4] Quant au

---

[1] Ghantous A., Gali-Muhtasib H., Vuorela H., Saliba N. A., Darwiche, N. *Drug Discovery Today*, **2010**, *15*, 668

[2] Zhang S., Won Y-K., Ong C-N., Shen H-M. *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents*, **2005**, *5*, 239

[3] Gurig-Fakim A. *Mol. Aspects Med*. **2006**, *27*, 1

[4] Jiang J-B., Li G-K., Guo X-B., Kong X. C., Arnold K. *Lancet*, **1982**, 285 ; Miller L. H. *Science*, **1992**, *257*, 36 ; Ridley R. G., *Nature*, **2002**, *415*, 686; La Pensée L., Sabbani S., Sharma R., Bhamra I., Shore E., Chadwick A. E., Berry N.

parthénolide **3**, il était utilisé contre la fièvre et la leucémie mais, en raison de sa très faible solubilité en milieu aqueux, son utilisation thérapeutique est limitée. C'est pourquoi l'équipe du Pr. Crooks a mis au point un analogue aminé de ce produit naturel afin d'augmenter sa polarité et ainsi sa biodisponibilité.[5] Cet analogue est le diméthylaminoparthenolide **4** (DMAPT) provenant de l'addition de Michael d'une amine secondaire sur la lactone α,β-conjuguée, suivie d'une cristallisation à l'aide de l'acide fumarique (Schéma 1). Le DMAPT présente une activité antileucémique analogue à celle du parthénolide, 1,7 et 1,4 µM respectivement.

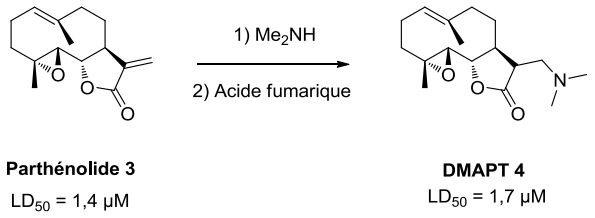


Schéma 1 : Formation de l'analogue DMAPT **4** à partir du parthénolide **3**

I.2.Thapsigargine

I.2.1. Famille des thapsigargines

La thapsigargine fait donc partie de la famille des guaïanolides 6-12 possédant un squelette tricyclique [5,7,5] dont une γ-lactone. Elle possède huit centres stéréogènes, quatre chaînons esters différents, deux groupements hydroxyles libres et trois carbones quaternaires (Figure 3). Sa configuration absolue fut établie en 1985 par Christensen et Norup.[6]

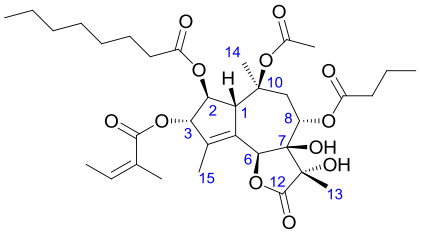


Figure 3 : Structure de la thapsigargine

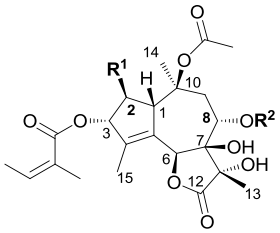
Plusieurs dérivés naturels ont été découverts provenant de la même source végétale que la thapsigargine à tel point que le mot thapsigargine désigne maintenant une famille entière de substances. Dans cette famille, il existe à ce jour 17 molécules qui diffèrent de part les substituants en position C2 et C8 (Tableau 1).[7]

G., Firman J., Araujo N. C., Cabral L., Cristiano M. L. S., Bateman C., Janneh O., Gavrila A., Wu Y. H., Hussain A., Ward S. A., Stocks P. A., Cosstick R., O'Neill P. M. *Chem. Med. Chem*. **2013**, *8*, 709

[5] Neelakantan S., Nasim S., Guzman M. L., Jordan C. T., Crooks, P. A., *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2009**, *19*, 4346

[6] Christensen S. B., Norup E. *Tetrahedron Lett*. **1985**, *26*, 107

[7] Andrews S. P., Ball M., Wierschem F., Cleator E., Olivier S., Högenauer K., Simic O., Antonello A., Hünger U., Smith M. D., Ley S. V. *Chem. Eur. J*. **2007**, *13*, 5688



Entrée	Nom	R^1	R^2
1	thapsigargine	O-Oct	But
2	trilobolide	H	(*S*)-2-MeBut
3	nortrilobolide	H	But
4	thapsivillosine F	H	Sen
5	thapsivillosine C	O-Oct	2-MeBut
6	thapsigargicine	O-Hex	But
7	thapsitranstagine	O-*i*Val	2-MeBut
8	thapsivillosine A	O-Ang	Sen
9	thapsivillosine B	O-Ang	2-MeBut
10	thapsivillosine D	O-6-MeOct	Sen
11	thapsivillosine E	O-6-MeOct	2-MeBut
12	thapsivillosine G	O-6-MeHep	2-MeBut
13	thapsivillosine H	O-Ang ou -Sen	Ang ou Sen
14	thapsivillosine I	O-Ang	But
15	thapsivillosine J	O-*i*Val	But
16	thapsivillosine L	O-But	But
17	thapsivillosine K	O-Sen	2-MeBut

Tableau 1 : Les 17 thapsigargines connues. Abréviations: But = butanoyl, Sen = sénécioyl, Ang = angéloyl, Hex = hexanoyl, Hep = heptanoyl, Oct = octanoyl, iVal = isovaleroyl

I.2.2. Extraction et purification de la thapsigargine

La Thapsigargine est extraite d'un apiacée « *Thapsia garganica* » (Figure 4) et a été isolée en 1978 par l'équipe de Christensen.[8] *Thapsia garganica* se trouve autour du bassin méditerranéen comme par exemple, en Sardaigne, en Algérie et au Maroc. Son utilisation thérapeutique remonte au temps d'Hippocrate : en 400 avant JC, elle était utilisée contre le rhumatisme ou certains maux pulmonaires.[9]

Figure 4: *Thapsia garganica*

[8] Christensen S. B., Rasmussen U., Sandberg F. *Acta. Pharm. Suec.* **1978**, *15*, 133
[9] Rasmussen U., Christophersen C., Christensen S. B. *Tetrahedron Lett*. **1980**, 21, 3829

La thapsigargine se situe principalement dans les racines de la plante avec une concentration maximum autour de 1%. Bien que celle-ci soit le composant majoritaire, son extraction et sa purification sont difficiles car ce sesquiterpène se trouve dans un mélange complexe de produits naturels possédant sensiblement la même polarité.[10,11] Plusieurs purifications sur colonnes chromatographiques en phases normale et inverse sont nécessaires, avec une consommation importante de solvant.

Prenant compte de cette problématique le groupe du Pr. Deguin[12] a développé, dans le cadre du présent projet ANR, une méthode d'extraction et de purification plus rapide. Pour cela, elle utilise un extracteur automatique sous pression « speed extractor E-914, Büchi» (Figure 5) qui offre l'avantage d'une automatisation totale de l'extraction ainsi qu'une meilleure sécurité pour l'opérateur vis-à-vis des effets nocifs potentiels des substances extraites.

Figure 5 : Appareil d'extraction de produit naturel: Speed Extractor E-914

L'extraction de la thapsigargine de manière « classique» se fait à partir des racines sèches ou humides en utilisant l'acétone comme solvant d'extraction pendant plusieurs heures (Procédure **A**, Schéma 2). L'extrait brut est obtenu après filtration. Cette opération est répétée trois fois. Cette procédure classique est longue, de 12 à 24 h, et nécessite beaucoup de solvant, 12 L pour 800 g de racines.

L'extraction au « Speed Extractor », procédure **B**, commence par un broyage des racines, congelées à l'azote liquide, avec du sable dans des cellules d'extraction. Ensuite, deux cycles d'extraction à haute pression (100 bars) se succèdent pour donner en 40 minutes un extrait brut avec un rendement moyen d'extraction similaire au précédent, 2,83% *vs* 2,87%. Ces cellules ont un volume de 120 mL et sont au nombre de 4 par appareil. Par conséquent, le volume d'acétone utilisé n'est que de 480 mL pour la même quantité de racines utilisées, contre 12 L pour la procédure classique.

---

[10] Appendino G., Prosperini S., Valdivia C., Ballero M., Colombano G., Billington R. A., Genazzani A. A., Sterner O. *J. Nat. Prod*. **2005**, *68*, 1213 ; Pagani A., Pollastro F., Spera S., Ballero M., Sterner O., Appendino G. *Nat. Prod. Commun*. **2007***, 2*, 637

[11] Liu H., Jensen K. G., Tran L. M., Chen M., Zhai L., Olsen C. E., Sohoel H., Denmeade S. R., Isaacs J. T., Christensen S. B. *Phytochemistry,* **2006**, 67, 2651

[12] Ollivier A., Grougnet R., Cachet X., Meriane D., Ardisson J., Boutefnouchet S., Deguin B. *J. Chromatogr. B*, **2013**, *926*, 16

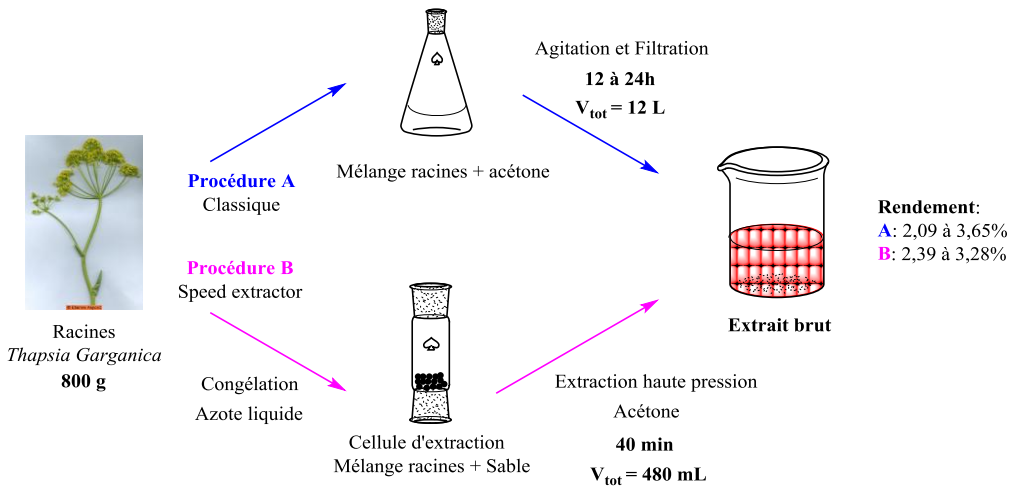


Schéma 2 : Comparaison des extractions classique (procédure A) et au « Speed Extractor » (procédure B)

Pour la purification de la thapsigargine à partir de l'extrait brut, l'équipe du Pr. Deguin a opté pour la CPC « centrifugal partition chromatography » qui est une technique chromatographique, basée sur le coefficient de partage d'un composé dans un système biphasique, qui n'utilise aucune phase stationnaire solide comme la silice. Cette prouesse est due à la force centrifuge utilisée et donc à la différence de densité des deux phases. Le mélange biphasique circule, via une pompe, dans une succession de cellules et les constituants vont se séparer selon leur solubilité (Kd) dans les 2 phases (Figure 6).

Prenons l'exemple de 3 composés A, B et C dans un système biphasique eau/butanol. Les coefficients de partage Kd sont de 1, <1 et >1 respectivement. Rappelons que ce coefficient est le rapport des concentrations d'un composé entre deux phases non miscibles. Dans notre cas, le Kd sera le rapport de la concentration d'un composé situé dans la phase la plus lourde, autrement dit la phase aqueuse jouant le rôle de la phase stationnaire, par rapport à celle légère, organique, jouant le rôle de la phase mobile. Plus ce coefficient sera élevé plus le composé sera « retenu » – donc ici C – par la phase stationnaire, c'est-à-dire l'eau. Inversement plus Kd sera proche de 0 plus le produit sera élué rapidement (Figure 6).

Cette technique de purification en flux continu offre l'avantage de ne pas utiliser de phase stationnaire solide comme la silice ou l'alumine. De plus, la séparation est plus efficace sur des mélanges difficilement purifiables. Enfin la consommation de solvant est fortement réduite.

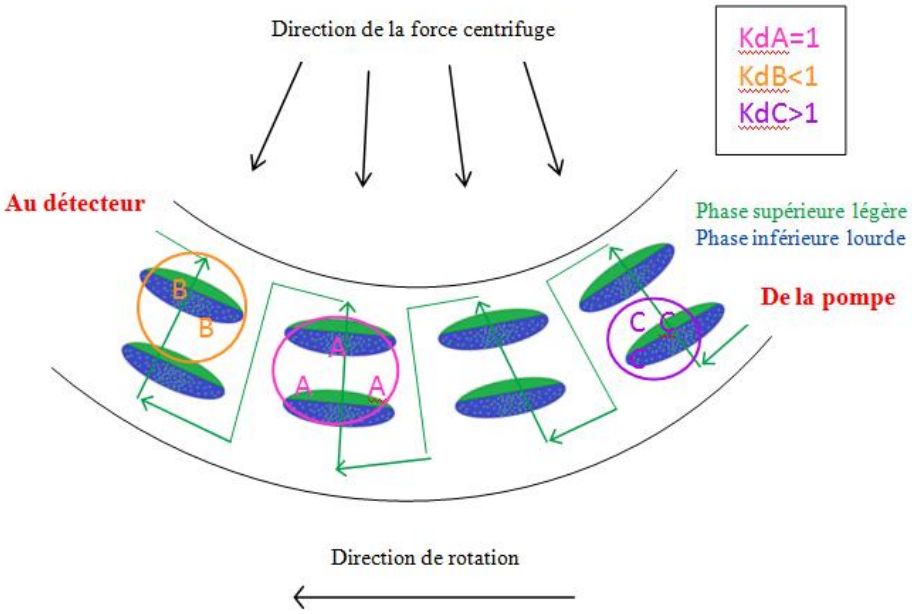


Figure 6 : Explication de la « Centrifugal Partition Chromatography » (CPC). Source : armen-instrument.com

I.2.3. Biosynthèse des guaianolides

La biosynthèse de la thapsigargine n'est pas totalement élucidée pour l'instant. Cependant celle des guaianolides a fait l'objet de nombreux travaux notamment ceux des équipes de Fischer [13] et de De Kraker.[14,15] Le début de cette biosynthèse est identique à celle des terpènes avec comme précurseur le farnésyl pyrophosphate **5** (FPP).

I.2.3.1. Biosynthèse du précurseur farnésyl pyrophosphate 5 (FPP)

Le farnésyl pyrophosphate **5** (FPP) est synthétisé par homologation de type SN1 à partir des deux précurseurs qui sont à l'origine de tous les terpènes, l'isopentényl pyrophosphate **7** (IPP) et le γ,γ-diméthylallyl pyrophosphate **6** (DMAPP) (Schéma 3).

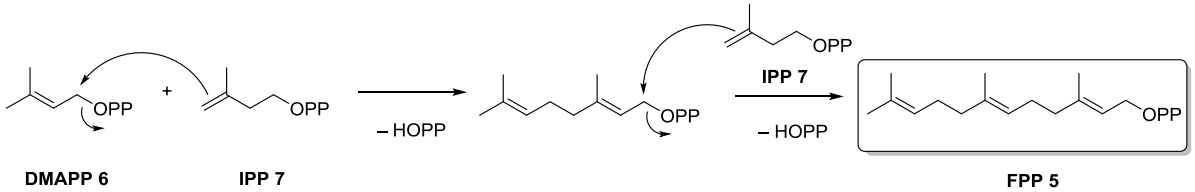


Schéma 3 : Biosynthèse du farnésyl pyrophosphate **5** à partir d'IPP **7** et de DMAPP **6**.
Abréviation : P = pyrophosphate

Ces deux derniers précurseurs sont synthétisés selon deux voies possibles. La première, présente chez tous les eucaryotes et bactéries, est appelée voie mévalonate. Elle débute par l'assemblage de 3

[13] Song Q., Gomez-Barrios M. L., Hopper E. L., Hjortso M. A., Fischer N.H. *Phytochemistry,* **1995**, *40*, 1659

[14] De Kraker J-W., Franssen M. C. R., Joerink M., De Groot A., Bouwmeester H. J. *Plant Physiol*. **2002**, *129*, 257 ; Bouwmeester H. J., Kodde J., Verstappen F. W. A., Altug I. G., De Kraker J-W., Wallaart T. E. *Plant Physiol*. **2002**, *129*, 134 ; De Kraker J-W., Franssen M. C. R., De Groot A., König W. A., Bouwmeester H. J. *Plant Physiol*. **1998**, *117*, 1381

[15] Drew D. P., Krichau N., Reichwald K., Simonsen H.T. *Phytochem. Rev*. **2009**, *8*, 581

unités d'acide acétique activé **8** (acétyl-CoA) *via* une condensation de Claisen suivie d'une aldolisation pour former le dérivé β-hydroxy-β-methylglutaryl-CoA **9** (HMG-CoA) (Schéma 4).[16,17] La réduction de ce composé avec le NADPH donne l'acide mévalonique **10**, d'où le nom de cette voie. Enfin après activation, décarboxylation et déshydratation cet acide donne l'IPP **7** qui peut s'isomériser en DMAPP **6**.

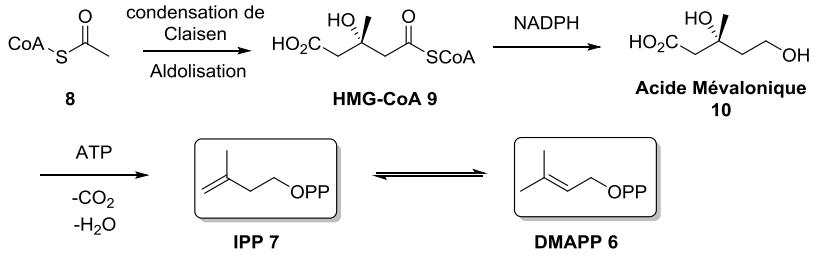


Schéma 4 : Biosynthèse de l'IPP **7** et DMAPP **6** : voie mévalonate

La deuxième voie est appelée voie méthylérythritol phosphate (MEP) ou voie non-mévalonate et est présente particulièrement chez les plantes.[18] Elle débute avec l'acide pyruvique **11** qui subit une décarboxylation à l'aide de la thiamine diphosphate (TPP), suivie d'une addition du glycéraldéhyde-3-phosphate **12** pour former l'intermédiaire **13** (Schéma 5). Un réarrangement de type pinacolique, suivi d'une réduction, forme le MEP **14** qui subit une double activation du CTP et d'ATP. Ce dérivé activé subit une cyclisation pour donner le composé cyclique **15**. Ce dernier, après élimination intramoléculaire suivie d'une tautomérisation, fournit la cétone **16** correspondante. Enfin, après une succession d'activations et de déshydratations enzymatiques, l'IPP **7** et DMAPP **6** sont formés.

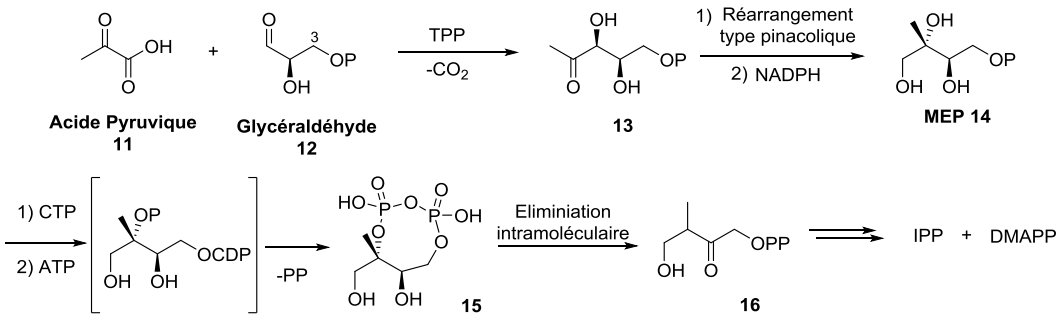


Schéma 5 : Biosynthèse d'IPP **7** et DMAPP **6** par la voie méthylérythritol phosphate (MEP)

I.2.3.2. Biosynthèse des guaianolides 6-12

La biosynthèse des guaianolides commence par une cyclisation du FPP **5** pour fournir le (+)-germacrène A **17** qui, après plusieurs réactions d'oxydation, donne l'acide carboxylique correspondant **18** (Schéma 6). Une hydroxylation en position allylique stéréosélective installe l'alcool en position C6 qui subit une lactonisation pour donner le (+)-costunolide **20**. Une époxydation

[16] Beytia E. D., Porter J.W. *Annu. Rev. Biochem*. **1976**, *45*, 113

[17] Horbach S. Sahm H., Welle R. *FEMS Microbiol. Lett*. **1993**, *111*, 135

[18] Rohmer M., Seeman M., Horbach S., Bringer-Meyer S., Sahm H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2564 ; Flesch G., Rohmer M. *Eur. J. Biochem*. **1988**, *175*, 405

stéréosélective de la double liaison C4-C5 fournit le parthénolide **3**. Enfin une cyclisation suivie d'une déshydratation donne le squelette tricyclique [5,7,5] des guaianolides.

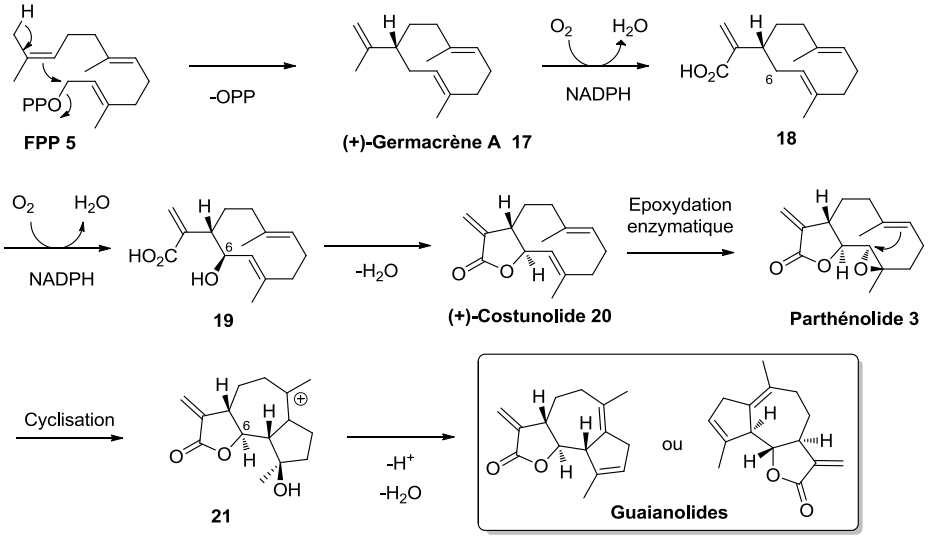


Schéma 6 : Biosynthèse du parthénolide **3** et du squelette des guaianolides à partir du FPP : P = pyrophosphate

La jonction de cycle de la lactone du guaianolide est *trans*, cette configuration provenant de l'oxydation du dérivé **18** en **19**. Pour obtenir la jonction *cis* présente sur la thapsigargine, il faudrait inverser la stéréochimie de la réaction d'oxydation de **18** en **19**.

I.3. Activités biologiques de la thapsigargine

I.3.1. Les pompes à calcium du réticulum Sarco-Endoplasmique (SERCAs)

Les SERCAs sont des enzymes appartenant à la famille des ATPases de type P qui se caractérisent notamment par la consommation de l'adénosine triphosphate (ATP) pour fonctionner. Ces enzymes sont ubiquitaires chez les êtres vivants et sont facilement isolables, ce qui en fait des cibles biologiques privilégiées. Elles sont divisées en 3 sous-groupes, SERCA 1, 2 et 3.[19] SERCA1a et 1b sont exprimées dans les cellules musculaires à contraction rapide. SERCA 2a est exprimée dans le muscle cardiaque et SERCA2b dans les muscles lisses et dans les cellules non musculaires. Enfin la SERCA3 est exprimée dans les tissus non musculaires, comme par exemple les cellules endothéliales, épithéliales ou les lymphocytes.

Nous allons nous intéresser à la classe d'enzymes inhibée par la thapsigargine, c'est-à-dire la classe des SERCAs1a. Ces dernières se situent dans la membrane du réticulum endoplasmique lisse, organite cellulaire proche du noyau et impliqué dans la transformation des protéines (Figure 7).

[19] Liu L. H., Paul R. J., Sutliff R. L., Miller M. L., Lorenz J. N., Pun R. Y. K., Duffy J. J., Doetschman T., Kimura Y., MacLennan D. H., Hoying J. B., Shull G. E. *J. Biol. Chem*. **1997**, *272*, 30538

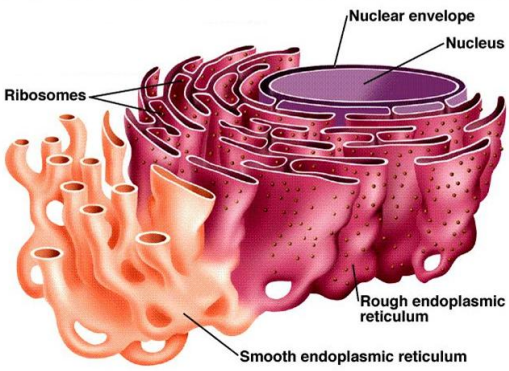


Figure 7 : Localisation du réticulum endoplasmique
(http://dict.space.4goo.net/dict?q=reticulum)

Les SERCAs ont pour rôle de transporter les ions calcium du cytoplasme au lumen, c'est-à-dire à l'intérieur du réticulum, ce qui régule la concentration de ces ions dans la cellule. L'ion calcium est un messager secondaire jouant un rôle très important dans de nombreux procédés biologiques comme par exemple lors de la contraction musculaire volontaire (muscle strié) ou non (le cœur). Une concentration intramoléculaire haute en calcium induit la contraction alors qu'une faible concentration relâche le muscle.
L'enzyme, dans son état initial E1, fixe d'abord le calcium à partir du milieu intracellulaire puis, après hydrolyse de l'ATP, passe à l'état E2 avant de libérer le calcium dans le réticulum (Figure 8).

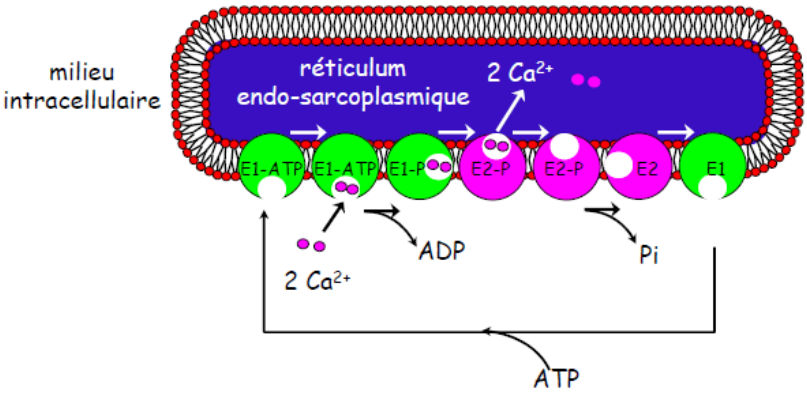


Figure 8 : Processus simplifié du transport des ions Ca^{2+} par les SERCAs dans la cellule

L'étude structurale et le fonctionnement des SERCAs ont fait l'objet de nombreux travaux. [20,21,22] La structure cristallographique de la SERCA1a liée à deux ions calcium a été obtenue par Toyoshima et coll. en 2000. [23] Cette enzyme SERCA est constituée de trois domaines, les domaines cytoplasmique, transmembranaire et luminal (Figure 9, structure **E1Ca^{2+}**). Le domaine cytoplasmique est séparé en

[20] Moller J. V., Juul B., le Maire M. *Biochim. Biophys. Acta*. **1996**, *1286*, 1
[21] MacLennan D. H. Rice W. J., Green N. M. *J. Biol. Chem*. **1997**, *272*, 28815
[22] De Meis L., Vienna A. L. *Annu. Rev. Biochem*. **1979**, *48*, 275
[23] Toyoshima C, Nakasako M., Nomura H., Ogawa H. *Nature*, **2000**, *405*, 647.

trois sous-domaines, le **N** (nucléotide), **P** (phosphorylation) et **A** (ancrage). Le domaine transmembranaire est constitué de 10 hélices. Enfin le domaine luminal est constitué d'une boucle.
La comparaison des deux états conformationnels E1 et E2 adoptés par l'enzyme au cours de ce processus a été rendue possible après la détermination de la structure cristalline de la SERCA1a en l'absence d'ion calcium par Toyoshima et Nomura en 2002 (Figure 9, structure **E2TG**).[24]
Dans la première conformation E1 (**E1Ca^{2+}**), l'enzyme est dirigée vers le cytosol et a une grande affinité pour le calcium. A l'inverse dans la conformation, E2 (**E2TG**), l'enzyme est dirigée vers le lumen et a une très faible affinité pour le calcium.[25]

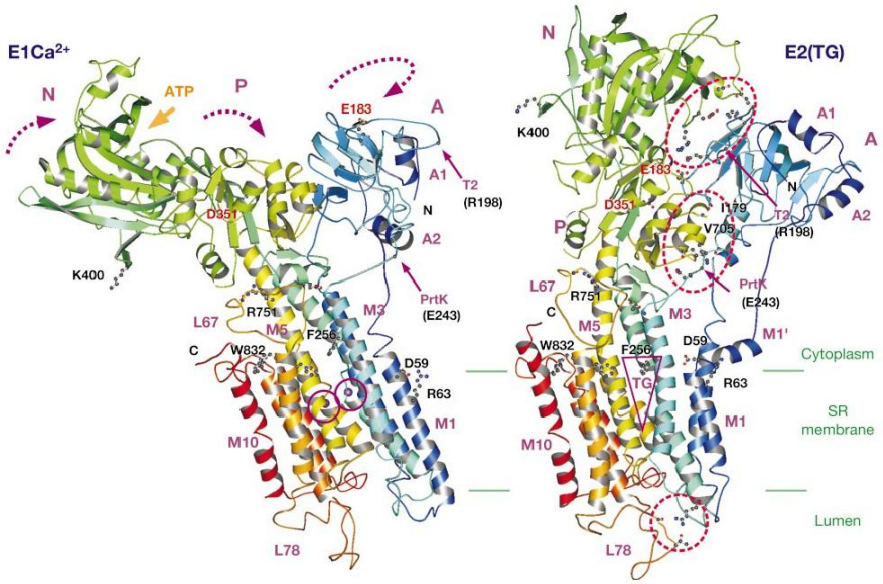


Figure 9 : Structure cristallographique des deux conformations E1Ca2+ et E1(TG) des SERCAs, complexées et non complexées avec le calcium

Le changement de conformation nécessite de l'énergie, apportée par l'hydrolyse de l'adénosine triphosphate (ATP), on parle donc d'un processus actif. A son état initial E1, dirigée vers le cytoplasme, le calcium se fixe dans son site actif situé dans la région transmembranaire. Pour arriver jusque-là, selon Toyoshima et Nomura, le calcium interagit avec l'acide glutamique N°309 du domaine cytoplasmique A. Cette interaction induirait un léger changement conformationnel de ces domaines pour amener l'ion à son site actif. Au même moment la phosphorylation se produit et induit le changement conformationnel de l'enzyme et tout le domaine cytoplasmique se plie au-dessus de celui transmembranaire pour devenir imperméable au calcium, jouant ainsi le rôle d'un clapet. Les ions calciums traversent le domaine transmembranaire contre un gradient de potentiel pour finir dans le réticulum sarco-endoplasmique.

I.3.2. Mode d'action de la thapsigargine

La thapsigargine est un inhibiteur irréversible non compétitif des enzymes SERCA1 à des concentrations subnanomolaires (K_D = 0,4 nM).[26] Ce composé est devenu un outil puissant pour étudier les mécanismes d'action et les voies de signalisation du calcium dans la cellule.[27]

---

[24] Toyoshima C., Nomura H. *Nature,* **2002**, *418*, 605
[25] Sagara Y., Wade J. B., Inesi G. *J. Biol. Chem*. **1992**, *267*, 1286
[26] Lytton J., Westlin M., Hanley M. R. *J. Biol. Chem*. **1991**, *266*, 17067

Le site de fixation de la thapsigargine dans la SERCA1 se situe dans le domaine transmembranaire dans une cavité hydrophobe entre les hélices M3, M5 et M7 d'après les résultats de co-cristallisation de Toyoshima (Figure 10).[28]

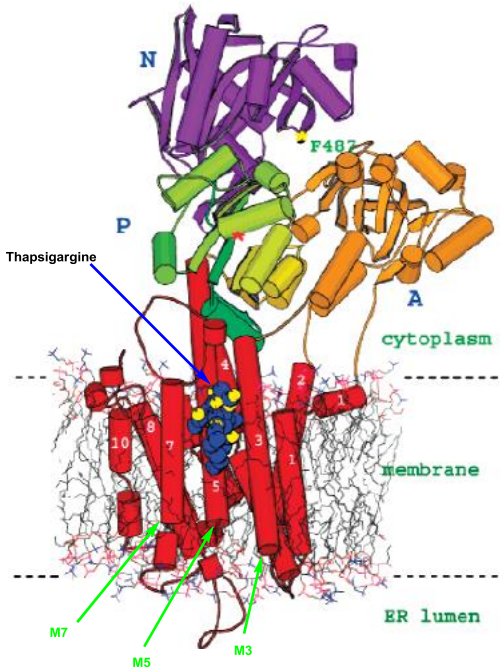


Figure 10 : Site de fixation la thapsigargine dans la SERCA1a

Ces travaux ont permis de mettre en évidence les interactions de la thapsigargine avec son site actif (Figure 11). La majorité de celles-ci sont hydrophobes entre les chaines des esters et les résidus lipophiles du site (Val773, Met838, Phe834…). Une liaison hydrogène faible est également visible entre le carbonyle de l'ester butanoïque en C8 et un NH d'isoleucine 829 (distance de 3,48 Å).

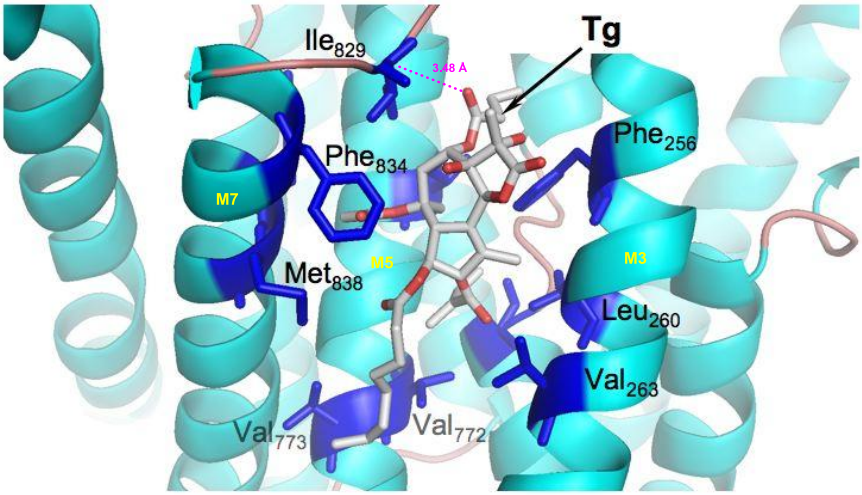


Figure 11 : Analyse cristallographique du site actif où la thapsigargine est complexée dans SERCA1a

Les groupes de Christensen et de Ley ont mené des travaux sur les relations structure-activité (SAR) de la thapsigargine en testant de nombreux analogues obtenus par synthèse.[29,30] Les résultats ont

[27] Treiman M., Caspersen C., Christensen S. B. *Trends Pharmacol. Sci*. **1998**, *19*, 131

[28] Singh P., Mhaka A. M., Christensen S. B., Gray J. J., Denmeade S. R., Isaacs J. *J. Med. Chem*. **2005**, *48*, 3005

permis de constater que les substituants portés par les centres C3, C10 et C8 sont cruciaux pour l'activité biologique (Figure 12). A l'inverse, quelques modifications en position C2 ou encore au niveau de l'insaturation C4-C5 ainsi qu'au niveau de la γ-lactone n'affectent pas l'activité.

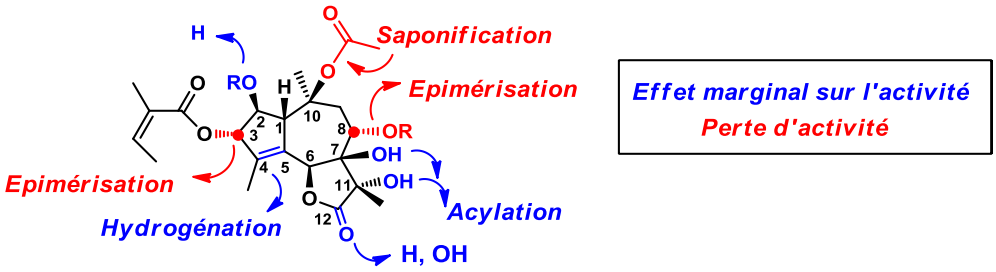


Figure 12 : Résultats des études SAR de la thapsigargine

A partir de ces différentes études sur les relations structure-activité des SERCA1, un analogue qui possède une activité inhibitrice 10 fois supérieure à celle de la thapsigargine a pu être synthétisé. Cet analogue **22** (Figure 13) est la version saturée en C4-C5 et désoxy en position C2 de la thapsigargine.

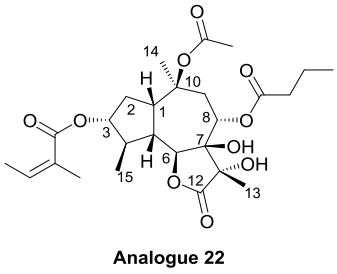


Figure 13 : Structure de l'analogue **22**, 10 fois plus actif que la thapsigargine

Dans la thapsigargine, il existe une interaction électrostatique répulsive entre la charge négative partielle de l'acétate en position C10 et le phényle, riche en électron, du résidu Phe-834. Les deux groupes se trouvent à une distance de 2,8 Å. Cette interaction est due à la présence de la double liaison C4-C5 et aux 3 dipôles antiparallèles des carbonyles en position C2, C3 et C10, obligeant l'acétate à adopter une orientation dans laquelle l'interaction répulsive défavorable a lieu (Figure 14). Dans le cas de l'analogue **22**, l'orientation du carbonyle de l'acétate favorise une interaction de type dipôle-dipôle induit avec le Phe-834. De plus, une liaison hydrogène apparait entre ce même groupement acétate et le résidu Arg-762 de l'enzyme, *via* une molécule d'eau intercalée.

[29] Christensen S. B., Andersen A., Kromann H., Treiman M., Tombal B., Denmeade S., Isaacs J. T. *Bioorg. Med. Chem*. **1997**, *7*, 1273

[30] Sohoel H., Liljefors T., Ley S. V., Olivier S. F., Antonello A., Smith M. D., Olsen C. E., Isaacs J. T., Christensen S. B. *J. Med. Chem*. **2005**, *48*, 7005 ; Andrews S. P., Tait M. M., Ball M., Ley S. V. *Org. Biomol. Chem*. **2007**, *5*, 1427

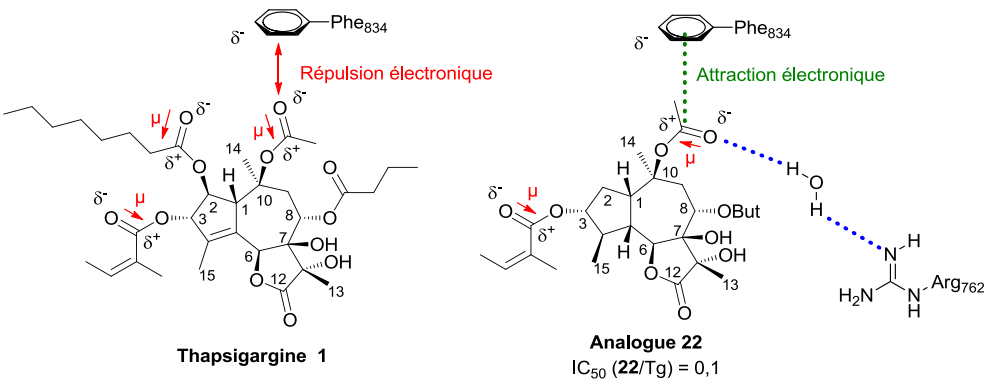


Figure 14 : Interactions répulsive et attractive de la thapsigargine et de l'analogue **22** avec Phe-834

Une première modification fut de remplacer l'acétate par un groupement éthoxy moins polaire en position C10, ce qui a conduit à un gain sensible d'activité. Après optimisation, il a été observé que l'analogue **22** était encore plus actif en raison de la nouvelle orientation du carbonyle de l'acétate favorisant l'interaction attractive de type dipôle-dipôle induit avec le Phe-834, ainsi que la formation de liaisons hydrogènes entre ce même acétate et le résidu Arg-762 *via* une molécule d'eau.

I.3.3. Visées thérapeutiques : De la thapsigargine aux prodrogues

La thapsigargine est très affine envers les SERCA1 et son inhibition est irréversible. Le blocage du fonctionnement des SERCAs entraine une élévation importante du calcium libre dans la cellule cancéreuse, induisant à terme l'apoptose cellulaire.[31] Cette propriété fait de la thapsigargine un bon candidat pour l'industrie pharmaceutique, à condition toutefois de pouvoir cibler spécifiquement l'action de cet inhibiteur vers les cellules cancéreuses.

I.3.3.1. Cancer de la prostate et prodrogues de thapsigargine

Première cause de mortalité masculine par cancer au Royaume-Uni et la seconde aux Etats-Unis en 2011, le cancer de la prostate se présente sous deux formes.[32,33]

La première est sous la dépendance d'hormones androgènes, en particulier la testostérone. Ces hormones stimulent et contrôlent le développement et le maintien des caractères masculins. Les cellules cancéreuses ayant besoin de cette hormone pour vivre et proliférer, l'administration de médicaments anti-androgènes est un traitement courant pour traiter ce type de cancer. Il a été cependant montré que, suite a cette suppression d'hormones, les cellules cancéreuses devenaient résistantes, ce qui peut conduire à une deuxième forme de cancer de la prostate, cette fois-ci indépendante des hormones. Autrement dit, ces cellules sont capables de maintenir une activité des récepteurs d'androgènes, ce qui empêche la programmation de l'apoptose des cellules cancéreuses.[34,35,36]

---

[31] Furuya Y., Lundmo P., Short A. D., Gill D. L., Isaacs J. T. *Cancer Res*. **1994**, *54*, 6167

[32] Siegel R., Ward E., Brawley O., Jemal A. *Cancer J. Clin*. **2011**, *61*, 212

[33] Baade P. D., Youlden D. R., Krnjacki J. *Mol. Nutr. Food Res*. **2009**, *53*, 171

[34] Crawford E. D. Eisenberg M. A., McLeod D. G., Spaulding J. T., Benson R., Dorr F. A., Blumenstein B; A., Davis M. A., Goodman P. J. *N. Engl. J. Med*. **1989**, *321*, 419

[35] Vander Griend D. J., Antony L., Dalrymple S. L., Xu L., Christensen S. B., Denmeade S. R., Isaacs J. T. *Mol. Cancer Ther*. **2009**, *8*, 1340

[36] Denmeade S. R. Lin X. S., Isaacs J. T. *Prostate*, **1996**, *28*, 251

La plupart des anticancéreux cible préférentiellement des cellules cancéreuses à prolifération rapide en bloquant le cycle cellulaire de la mitose. Par conséquent les cancers à prolifération lente, comme celui de la prostate, sont résistants aux anticancéreux classiques. Actuellement, aucun traitement n'est efficace pour le traitement du cancer avancé de la prostate.[37] L'un des remèdes les plus prometteurs met en jeu la thapsigargine comme principe actif contre ces deux types de cancer. Cependant, il était impératif de contourner le manque de sélectivité de ces molécules afin de pouvoir cibler uniquement les cellules cancéreuses. Pour pallier ce problème, les équipes de Denmeade et Isaacs ont développé deux prodrogues **G-115** et **G-202** basées sur les études structure-activité de la thapsigargine (Figure 15).[38]

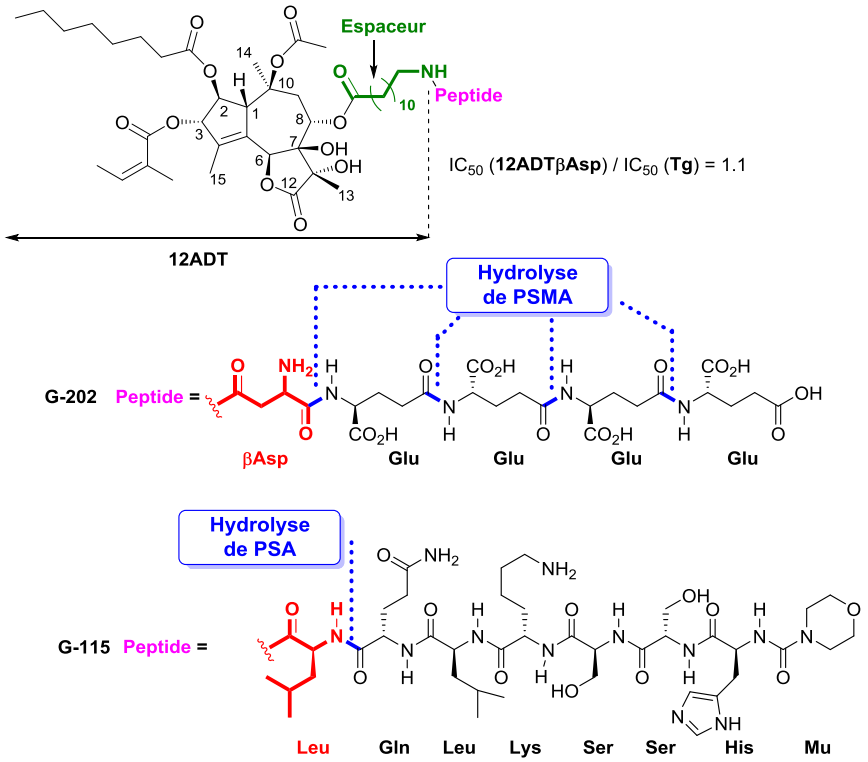


Figure 15 : Structure des prodrogues **G-202** et **G-115**[38]

Ces prodrogues ciblent deux carboxypeptidases, la « prostate specific membrane antigen » (PSMA) et la « prostate specific antigen » (PSA), deux protéases sur-sécrétées spécifiquement par les cellules cancéreuses de la prostate. [39,40] La PSMA est une glutamate carboxypeptidase de type II liée à la membrane de la prostate. Cette glycoprotéine transmembranaire de 100 KDa est rencontrée majoritairement à la surface des cellules cancéreuses de la prostate, ce qui en fait une excellente cible biologique. La PSA est quant à elle une carboxypeptidase de 33 KDa, de nature également

[37] Ghantous A., Gali-Muhtasib H., Vuorela H., Saliba N. A., Darwiche, N. *Drug Discovery Today*, **2010**, *15*, 668-676

[38] Denmeade S.R., Jacobsen C. M., Janssen S., Khan S. R., Garrett E. S. Lilja H., Christensen S. B., Isaacs J. T. *J. Natl. Cancer Inst*. **2003**, *95*, 990. Denmeade S. R., Mhaka A. M., Rosen D. M., Brennen W. N., Dalrymple S., Dach I., Olesen C., Gurel B., DeMarzo A. M., Wilding G., Carducci M. A., Dionne C. A., Moller J. V., Nissen P., Christensen S. B., Isaacs J. T. *Sci. Trans. Med*. **2012**, *4*, 1

[39] Silver D. A. Pellicer W. R. F., Heston W. D., Cordon-Cardo C., *Clin. Cancer Res*. **1997**, *3*, 81

[40] Minner S., Wittmer C., Graefen M., Salomon G., Steuber T., Haese A., Huland H., Bokemeyer C., Yekebas E., Dierlamm J., Balabanov S., Kilic E., Wilczak W., Simon R., Sauter G., Schlomm T. *Prostate*, **2011**, *71*, 281

glycoprotéique, sécrétée principalement dans le plasma séminal et retrouvée à de fortes concentrations dans le sang dans le cas du cancer.Les prodrogues **G-115** et **G-202** sont deux des molécules clées développées par GenSpera, une jeune entreprise pharmaceutique texane dont Denmeade, Isaacs et Christensen sont les directeurs scientifiques. **G-115** et **G-202** sont en phase clinique I pour le cancer de la prostate et en phase clinique II pour le carcinome hépatocellulaire respectivement (cancer du foie).[41] Il est à noter que très récemment (octobre 2013) la demande de brevet, intitulé «Prodrogues à activité antitumorale» déposée en 2009, a été accordée par le United States Patent and Trademark Office (USPTO). Ces prodrogues, stables dans la circulation sanguine, sont constituées d'un noyau thapsigargine dont l'ester butanoïque en C8 a été substitué par une chaine polypeptidique reliée au noyau central *via* une chaine ω-aminoester à 11 chainons. Après hydrolyse spécifique de la partie polypeptidique de la prodrogue par l'enzyme visée (PSA ou PSMA selon la structure de la chaine peptidique), il y a libération de la molécule active **12ADTβAsp** constituée de la thapsigargine proprement dite, liée en C8 à la chaine ω-aminoester sur laquelle reste greffé un résidu aspartique (Figure 16). Il est à noter que cette dernière molécule possède une activité anticancéreuse équivalente à la thapsigargine naturelle et qu'elle peut pénétrer dans la cellule cancéreuse grâce à une lipophilicité convenable. Cet analogue de thapsigargine, le **12ADTβAsp**, est apte à se lier à la SERCA de la cellule cancéreuse en la bloquant de manière irréversible (Figure 16). Suite à cette fixation du **12ADTβAsp** sur la SERCA, la concentration en calcium dans le cytoplasme augmente très vite et génère un stress oxydant c'est-à-dire la formation de radicaux actifs oxygénés ROS (reactive oxygen species). Ces derniers peuvent détruire la cellule en oxydant les protéines, les membranes et l'ADN. Ce stress oxydant déclenche les facteurs de l'apoptose et les cellules cancéreuses ciblées sont détruites.

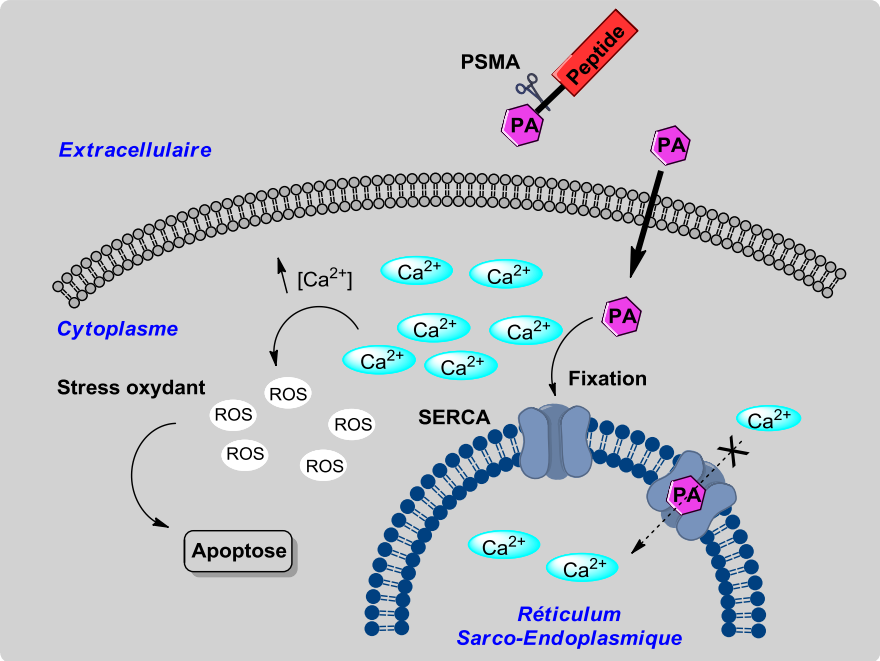


Figure 16 : Schéma simplifié du déclenchement de l'apoptose des cellules cancéreuses par la prodrogue **G-202**. Abréviations : **PA** = 12ADTβAsp, **ROS** = reactive oxygen species, **PSMA** = prostate-specific membrane antigen

[41] GenSpera website : http://www.genspera.com/publications/121108_G-202poster_EORTC_AACR_NCI_Nov_2012_FINAL.pdf (page consultée le 13/12/13)

D'autres prodrogues furent élaborées par d'autres groupes de recherche, avec des peptides spécifiques d'autres peptidases comme par exemple une autre enzyme spécifique du cancer de la prostate, la hK2,[42] mais aussi une enzyme présente dans les tissus conjonctifs de nombreux cancers, la FAP.[43] Nul doute que le champ d'application de cette stratégie peut s'étendre largement dans les années à venir.

Grâce à la stratégie utilisée pour vectoriser la thapsigargine au niveau des cellules cancéreuses de la prostate, de nouvelles cibles thérapeutiques vont probablement être visées moyennant le développement de prodrogues adaptées.[44]

I.3.3.2. Malaria

La malaria ou paludisme est une maladie infectieuse provenant d'un parasite, *Plasmodium falciparum*, transmis par les moustiques. Cette maladie tue environ un million de personnes par an dans le monde d'après l'organisation mondiale de santé WHO.[45]

Aucune vaccination n'existe aujourd'hui, toutefois des traitements existent. Le plus courant est d'utiliser un mélange de plusieurs antipaludiques nommé ACT (artemisinin based combination therapy). Le composant le plus puissant est l'artémisinine (évoqué dans la partie 1-1) qui est combiné à deux autres composés, la sulfadoxine **22** et le pyriméthamine **23** (Figure 17).

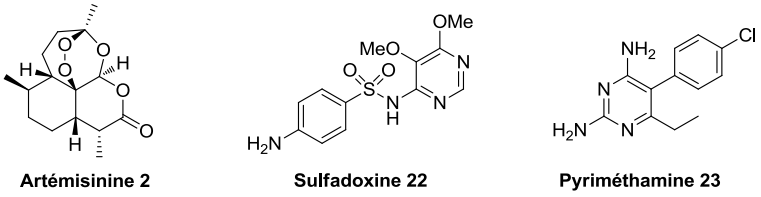


Figure 17: Constituants de la thérapie de combinaison à base d'artémisinine (ACT) contre la malaria

Cette thérapie est efficace mais il est nécessaire de trouver d'autres traitements et un vaccin car des études montrent l'apparition de résistance du parasite à l'artémisinine.[46]

Dans ce but, de récentes études ont montré que la thapsigargine pouvait se lier à la même cible biologique que l'artémisinine,[47] la PfATP6 qui appartient à la famille des SERCAs (figure 18).

---

[42] Janssen S., Jakobsen C. M., Rosen D. M., Ricklis R. M., Reineke U., Christensen S. B., Lilja H., Denmeade S. R. *Mol. Cancer Ther*. **2004**, *3*, 1439

[43] Aggarwal S., Brennen W. N., Kole T. P., Schneider E., Topaloglu O., Yates M., Cotter R. J., Denmeade S. B. Biochemistry, **2008**, 47, 1076; Brennen W. N., Rosen D. M., Wang H., Isaacs J. T., Denmeade S. R. *J. Natl Cancer Inst*. **2012**, *104*, 1320

[44] Christensen S. B., Skytte D. M., Denmeade S. R., Dionne C., Moller J. V., Nissen P., Isaacs J. T. *Anticancer Agents Med. Chem*. **2009**, *9*, 276

[45] WHO, *Wolrd Malaria Report* **2011** : http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2011

[46] Turschner S., Efferth T. *Mini Review in Medicinal Chemistry*, **2009**, *9*, 206

[47] Eckstein-Ludwig U., Webb R. J., Van Goethem I. D. A., East J. M., Lee A. G., Kimura M., O'Neill P. M., Bray P. G., Ward S. A., Krishna S. *Nature*, **2003**, *424*, 957

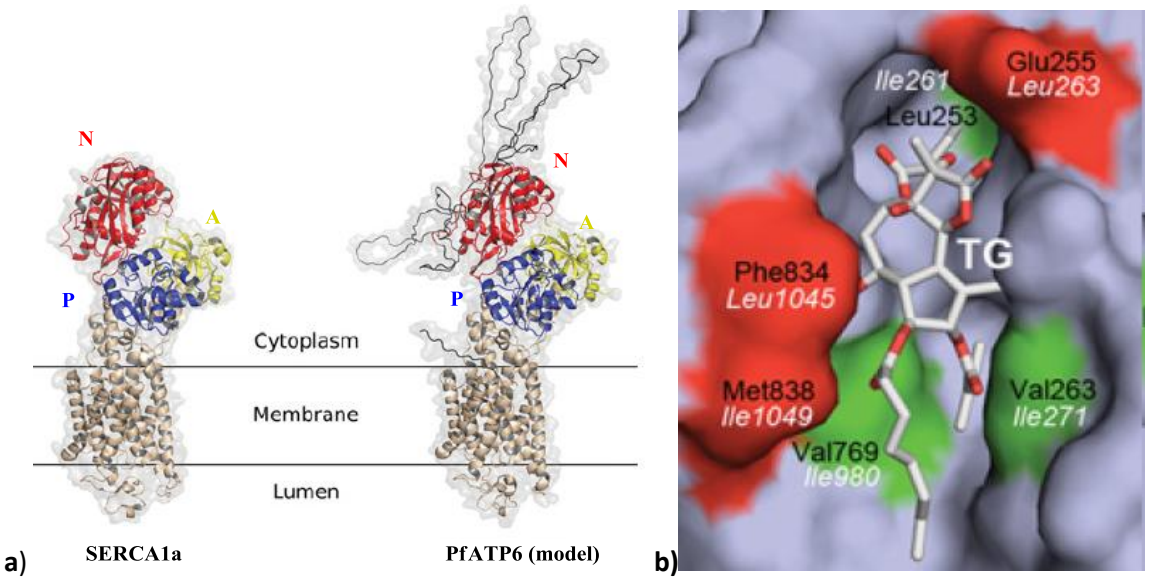


Figure 18 : (**a**) Comparaison structurale entre la SERCA1a et la PfATP6 et(b) entre les sites actifs de la Tg. Abréviations : (a) A = domaine ancrage, P = domaine de phosphorylation, N = domaine nucléotidique, (b) Résidus en noir : résidus dans le site actif de la SERCA1a, Résidus en blanc : résidus dans la PfATP6

En 2011, l'équipe de Le Maire au CEA[48] a isolé et caractérisé une forme stable de cette enzyme. Les auteurs ont montré que cette dernière possédait 39% de similarité structurale avec la SERCA1a. Elle possède tous les motifs importants à la fonction des SERCAs tels que le site à haute affinité du calcium ainsi que les domaines cytoplasmiques N, P et A (Figure 18a). En outre ils ont été capables d'identifier le site actif de la Tg dans la PfATP6, site possédant la même lipophilie que celui de la SERCA1a (Figure 18b).

Ces auteurs ont testé l'activité inhibitrice de la thapsigargine sur la PfATP6 mais elle est inférieure à celle sur la SERCA1a. Par ailleurs leur étude montre que l'artémisinine n'inhibe pas PfATP6 ce qui met en doute le rôle de cette enzyme comme cible biologique de l'artémisinine dans le parasite *plasmodium falciparum*. D'autres études restent à effectuer pour essayer de trouver des analogues pouvant viser spécifiquement la PfATP6.

I.4. Synthèse totale et approches de la thapsigargine

L'intérêt croissant des biologistes et des pharmacologues a amené les chimistes à développer des voies de synthèse de la thapsigargine et d'analogues à activité potentielle optimisée. A ce jour, une seule synthèse totale de la thapsigargine a été décrite, celle du groupe de S. Ley en 2007.

I.4.1. Synthèse totale de la thapsigargine par S. Ley et coll.[49]

La synthèse a été effectuée en partant de la (S)-carvone **24** en 42 étapes avec un rendement global de 0,61%.

---

[48] Arnou B., Montigny C., Morth J ; P., Nissen P., Jaxel C., Moller J. V., Le Maire M. *Biochem. Soc. Trans*. **2011**, *39*, 823

[49] Andrews S. P., Ball M., Wierschem F., Cleator E., Olivier S., Högenauer K., Simic O., Antonello A., Hünger U., Smith M. D., Ley S. V. *Chem. Eur. J*. **2007**, *13*, 5688. Ball M., Andrews S. P., Wierschem F., Cleator E., Smith M. D., Ley S. V. *Org. Lett*. **2007**, *9*, 663

Cette synthèse commence par une époxydation régio et stéréosélective de la (S)-(+)-carvone suivie de l'ouverture régiosélective de l'époxyde. Après protection de l'hydroxyle secondaire, la chlorohydrine **25** est soumise au réarrangement de Favorskii pour donner le cyclopentane trifonctionnalisé **26** de manière régiosélective (Schéma 7).

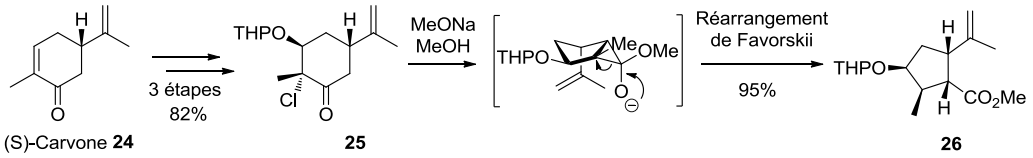


Schéma 7 : Réarrangement de Favorskii de la chlorohydrine **25** préparée à partir de la (S)-carvone **24**

Ensuite le centre en C-10 est installé avec une allylation diastéréosélective en présence de Ti(O*i*Pr)$_4$ de la cétone **27** obtenue par oxydation de **26**. Le diastéréoisomère **28** est obtenu avec un rapport de 11/1 correspondant à une attaque de type « Felkin-Anh » (Schéma 8). Le cycle à sept chainons a été construit par métathèse cyclisante à partir de l'éther d'énol **29** pour fournir le composé **30** avec un rendement de 88%. Le centre en C8 est installé grâce à une dihydroxylation énantiosélective donnant un seul isomère (d.r > 19:1). La γ-lactone **31** en C8-C12 est obtenue après une réaction de Wittig suivi d'une réaction de lactonisation. La γ-lactone **33** régioisomère en C6-C12 est obtenue en passant par le tétraol **32** et en utilisant une méthode de lactonisation douce. La réduction diastéréosélective de la cétone **34** en C3 a été l'une des étapes les plus délicates. En effet dans les conditions classiques ($NaBH_4$, Luche…), seul le mauvais épimère est obtenu. L'utilisation du groupement protecteur SEM en position C2 a permis de guider l'approche de l'hydrure par la face supérieure, fournissant **35** avec 80% de rendement et un bon rapport diastéréomérique de 88/12. $ZnBH_4$ a été utilisé comme réducteur et un traitement peu commun a dû être développé, TBAF suivi d'une solution aqueuse d'EDTA afin que le produit ne se dégrade pas. Enfin, les dernières étapes de déprotection et de fonctionnalisation sélective ont permis d'accéder à la thapsigargine **1** ainsi qu'à d'autres molécules appartenant à la famille des thapsigargines. Les dérivés non oxygénés en C2 tels que le trilobolide, le nortrilobolide et la thapsivillosine F (cf. Tableau 1) avaient par ailleurs été synthétisés quelques années plus tôt par S. Ley et coll. selon la même stratégie.[50]

[50] Olivier S. F., Högenauer K., Simic O., Antonello A., Smith M. D., Ley S. V. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2003**, *42*, 5996 ; Ley S. V., Antonello A., Balskus E. P., Booth D. T., Christensen S. B., Cleator E., Gold H., Högenauer K., Hünger U., Myers R. M., Olivier S. F., Simic O., Smith M. D., Sohoel H., Woolford A. J. A. *Proc. Natl. Acad. Sci*. **2004**, *101*, 12073

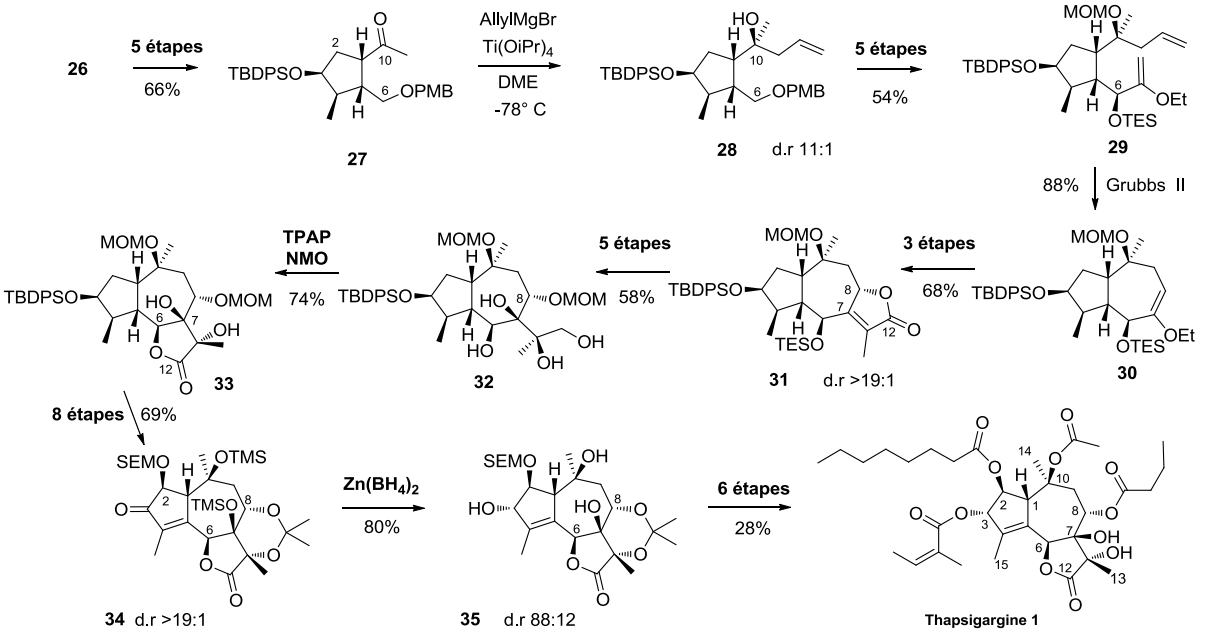


Schéma 8 : Synthèse totale de la thapsigargine **1** par S. Ley et coll.

Cette stratégie a permis de synthétiser non seulement plusieurs molécules de la famille des thapsigargines mais aussi plusieurs analogues pour effectuer des études SAR notamment en collaboration avec les groupes de Christensen au Danemark et Isaacs aux Etats-Unis (cf. I.3.2).

D'autres groupes de recherche se sont intéressés au défi synthétique que représente la thapsigargine et ont décrit des approches originales pour élaborer le squelette de cette molécule.

I.4.2. Synthèses partielles et méthodologie

I.4.2.1. Approche de Massanet et coll.

Cette approche, publiée en 2006,[51] est basée sur le réarrangement photochimique de Barton pour obtenir le bicyle [5,7] de la thapsigargine (Schéma 9).

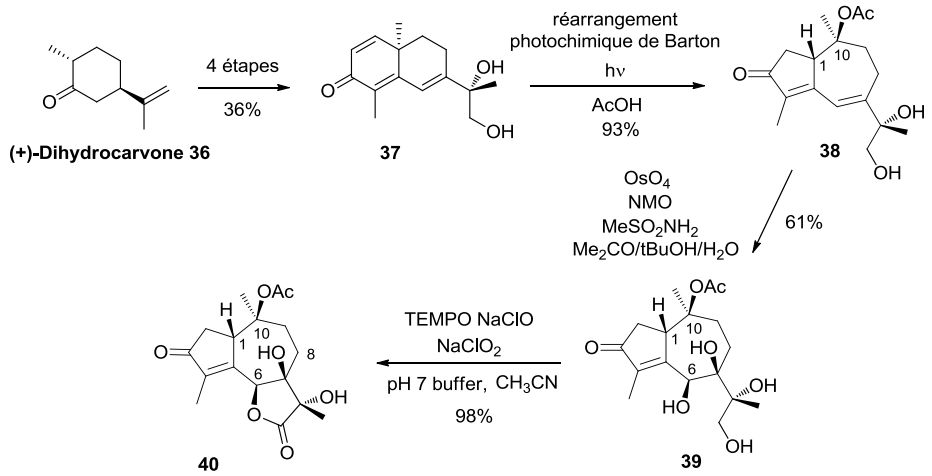


Schéma 9 : Approche de Massanet pour la synthèse de la thapsigagine

[51] Manzano F. L., Guerra F. M., Moreno-Dorado F. J., Jorge Z. D., Massanet G. M. *Org. Lett*. **2006**, *8*, 2879

La synthèse de l'analogue simplifié **40** commence par une annélation de Robinson de la (+)-dihydrocarvone **36** pour donner **37**. Le réarrangement de Barton est ensuite réalisé pour donner le guaiane **38**, puis une réaction de dihydroxylation de ce dernier suivie d'une lactonisation dans des conditions oxydantes fournies la lactone tricyclique **40**. Ainsi le guaianolide **40** a été synthétisé en 7 étapes avec un rendement global de 20% à partir de la dihydrocarvone avec 5 centres stéréogènes contrôlés, ce qui rend cette approche rapide et efficace. Cependant l'absence de groupe hydroxyle en position C8, groupement important pour l'activité biologique de cette famille de molécule, demeure un problème pour viabiliser cette approche.

I.4.2.2. Approche de Kaliappan et Nandurdikar

Cette approche a été publiée en 2005 [52] et est basée sur une métathèse cyclisante éne-yne domino pour générer le bicycle [5,7] du gaianolide (Schéma 10). Cette synthèse est réalisée à partir du composé **41**, préparé à partir d'un furanose, donnant le précurseur de métathèse **42** en 10 étapes. Une réaction de RCM-domino catalysée avec le catalyseur Grubbs II donne le produit **43** avec un rendement de 89%. A notre connaissance, aucune suite n'a été décrite pour ce travail jusqu'à maintenant.

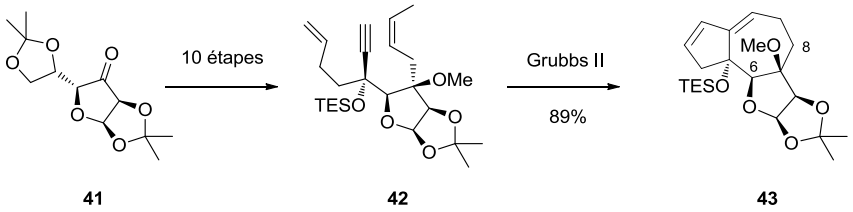


Schéma 10 : Approche de Kaliappan et Nandurdikar pour la synthèse d'un tricycle modèle de la thapsigargine

I.4.2.3. Approche de Deprés et coll.

Cette approche a fait l'objet d'une thèse soutenue à Grenoble en 2012[53] et a conduit à un analogue désoxy-10 de la thapsigargine. La stratégie mise en œuvre est basée sur une cycloaddition [2+2] ainsi qu'une expansion de cycle à l'aide du diazométhane pour former le bicycle [5,7] (Schéma 11).

La synthèse commence par méthylation du cation tropylium **44**, commercial ou synthétisé par oxydation du cycloheptatriène correspondant, suivie d'une cycloaddition [2+2] pour donner la dichlorodiènone **46**. Cette dernière est soumise à une réaction d'expansion de cycle pour former la chlorodiènone **47**. Le groupement isopropènyle est ajouté par addition Michael 1-6 sur cette cétone en utilisant l'isopropényldiéthylaluminium pour aboutir au dérivé **48**. Enfin, deux réactions de dihydroxylation des doubles liaisons C6-C7, puis C11-C12, ainsi qu'une iodo-estérification en C8-C9 ont permis d'obtenir le tétraol **49** hautement fonctionnalisé.

---

[52] Kaliappan K. P., Nandurdikar R. S. *Org. Biomol. Chem*. **2005**, *3*, 3613

[53] Macé F. *Approche efficace des thapsigargines (guaianolides) et synthèse d'azulènes rouges via un intermédiaire commun de type bicyclo[5.3.0]décane*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, Décembre 2012.

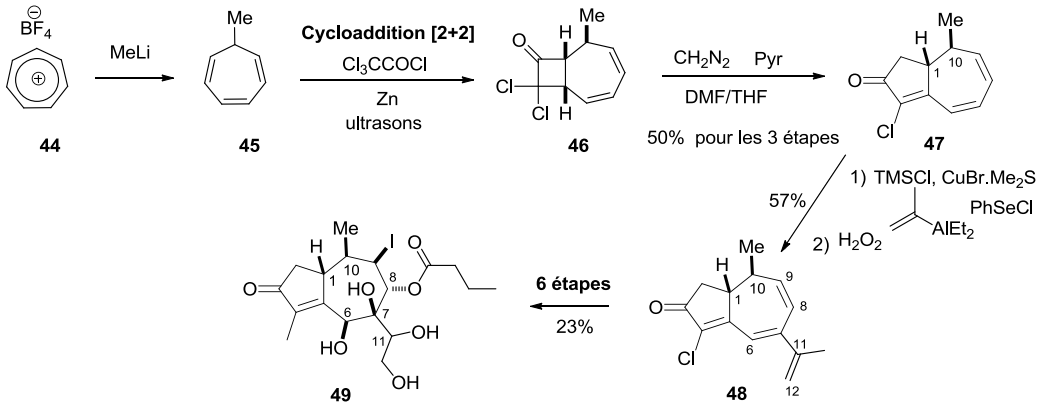


Schéma 11 : Approche du groupe de Deprés de la synthèse de la thapsigargine

Cette stratégie a permis de préparer la tétrahydroxycétone **49** en 11 étapes avec un rendement global de 7%. La configuration du carbone C11 n'est pas élucidée dans le cadre de la thèse de F. Macé. Dans le passé, cette stratégie a permis au groupe de Grenoble de mener à bien la synthèse d'autres guaianolides tels que l'achalensolide **50**,[54] la géigérine **51**[55] et aussi des azulènes comme le guaiazulène **52** ou encore l'acide chamazulène carboxylique **53** (Schéma 12).[56]

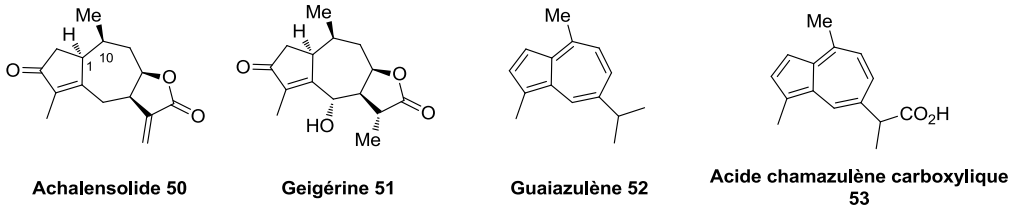


Schéma 12 : Quelques produits naturels synthétisés par le groupe de Deprés avec la stratégie tropylium/cycloaddition [2+2]

I.5. Présentation du travail

I.5.1. Objectifs du projet ANR « Thaser »

Cette thèse s'inscrit dans un projet ANR regroupant 4 groupes de recherche partenaires :

- Deux groupes de synthèse, celui du Dr. Jean-Pierre Férézou à l'ICMMO et celui du Pr. Janick Ardisson à Paris-Descartes (coordinatrice de l'ANR). Ces deux groupes développent des approches différentes mais complémentaires pour former le cœur bicyclique [5,7] de la thapsigargine.
- Une équipe, dirigée par le Pr. Brigitte Deguin, a pour but de réaliser l'hémisynthèse d'analogues à partir de thapsigargine naturelle.
- Le Dr. Picard, au Laboratoire de Cristallographie et RMN Biologiques à Paris-Descartes, est chargé de tester les analogues de thapsigargine obtenus sur les SERCAs et de réaliser l'analyse cristallographique des complexes formés avec les composés les plus actifs.

De plus, plusieurs collaborateurs extérieurs sont impliqués dans ce projet : le Prof. Joëlle Prunet à Glasgow qui apporte son expertise dans le domaine des réactions de métathèse cyclisante, le

[54] Banchelin T., Carret S., Giannini A., Deprés J-P. *Eur. J. Org. Chem*. **2009**, *22*, 3678
[55] Carret S., Deprés J-P. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2007**, *46*, 6870
[56] Carret S., Blanc A., Coquerel Y., Berthod M., Greene A. E., Deprés J-P. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2005**, *44*, 5130

Laboratoire Pierre Fabre qui testera certains analogues pour leurs propriétés anti-prolifératives sur un panel de lignées cellulaires de cancer de la prostate et le Pr. François Noël au « Laboratório de Farmacologia Bioquímica e Molecular" à l'Université Fédérale de Rio de Janeiro, qui testera les molécules synthétisées sur les SERCAs de parasites responsables de maladies tropicales, tels que *Schistosoma mansoni*, agent responsable de la bilharziose (ou schistosomiase).

Du point de vue de la synthèse de la thapsigargine, deux stratégies ont été abordées en parallèle. Le groupe du Pr. Janick Ardisson a retenu une approche « Pauson-Khand » pour former le bicycle [5,7] dans les étapes finales de synthèse (Schéma 13, Voie Pauson-Khand), alors que l'approche abordée par le Dr. J. P. Férézou implique une métathèse ényne cyclisante comme étape clé pour mettre en place le cycloheptène à partir d'un cyclopentène précurseur fonctionnalisé (Schéma 13, Voie RCM ényne).

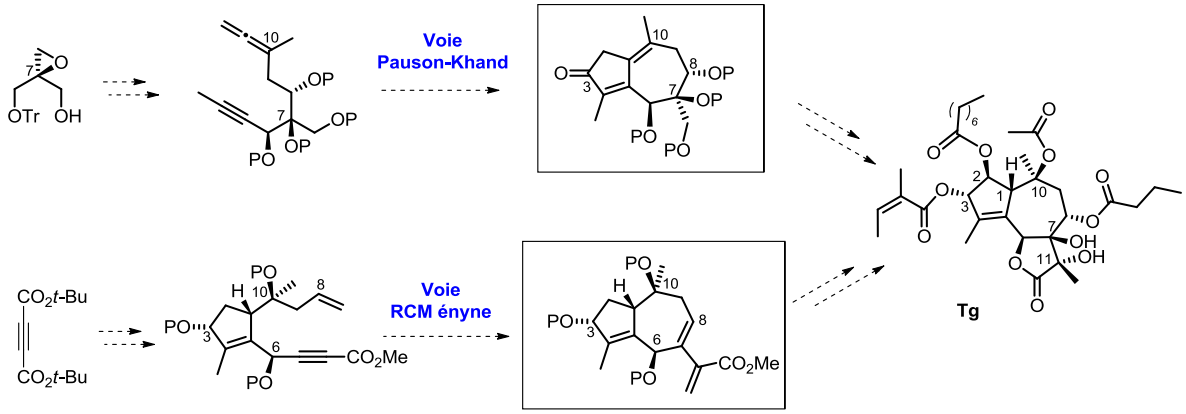


Schéma 13 : Deux approches pour la synthèse de la thapsigargine du projet ANR « Thaser »

La voie explorée par le groupe du Pr. Ardisson repose sur une réaction de Pauson-Khand allénique pour former le bicycle [5,7] de la thapsigargine. Alors que le présent projet était déjà en route, une approche identique, pour synthétiser le système cyclique [5,7,5] de guaianolides, a été publiée en 2011 par le groupe de Brummond.[57] Dans le cadre de l'ANR, les travaux concernant la synthèse asymétrique d'un modèle élaboré de thapsigargine utilisant l'approche « Pauson-Khand » ont fait l'objet d'une publication et sont résumés sur le Schéma 14.[58]

[57] Grillet F, Huang C., Brummond K. M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6304

[58] Tap A., Jouanneau M., Galvani G., Sorin G., Lannou M-I., Férézou J-P., Ardisson J. *Org. Biomol. Chem*. **2012**, *10*, 8140

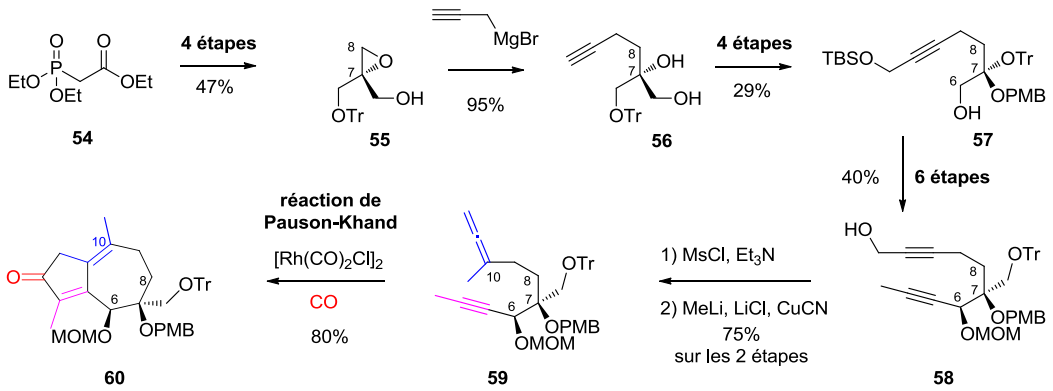


Schéma 14 : Approche de la synthèse de la thapsigargine par le groupe de J. Ardisson

Cette synthèse débute avec le phosphonate **54** qui, après 4 étapes, donne l'époxyde asymétrique **55**. Ce dernier subit une réaction de propargylation pour former le diol **56**. Après une homologation de l'alcyne suivie d'un jeu de protection des hydroxyles puis déprotection sélective, l'alcool propargylique **58** est obtenu. L'allène **59** est ensuite préparé à partir de cet alcool en 2 étapes : activation sous forme de mésylate suivie d'une réaction de méthylation SN2'. Enfin la réaction de Pauson-Khand est réalisée en présence d'un catalyseur au rhodium pour fournir l'intermédiaire bicyclique [5,7] **60** avec un rendement de 80%. Cet intermédiaire est ainsi synthétisé en 18 étapes avec un rendement global de 3%. Ces résultats valident la stratégie choisie et des travaux sont actuellement menés pour l'appliquer à des précurseurs possédant l'ensemble des groupements fonctionnels de la thapsigargine.

I.5.2. Objectifs du travail de thèse

Dans ce mémoire seront présentés les résultats concernant ma contribution à la synthèse de la thapsigargine selon l'approche menée par le Dr. Jean-Pierre Férézou, impliquant une métathèse cyclisante de type ényne (RCEYM) comme étape clé.

L'objectif de l'étude était de développer une voie efficace permettant non seulement de synthétiser la thapsigargine elle-même, mais également d'accéder à un ensemble de molécules analogues susceptibles d'être testées. Le noyau cyclopentène a été choisi comme un invariant moléculaire qui pourra être équipé à façon de deux « bras », l'un oléfinique, l'autre alcynique, susceptibles de représenter des substrats convenables pour la réaction de métathèse ényne cyclisante. Par la suite, des modifications structurales nécessaires pourraient être apportées au niveau de ces deux bras en fonction de la synthèse d'analogues à squelette modifié, possédant par exemple des systèmes bicycliques [5,8].

L'objectif de la première partie du travail est d'abord de valider cette approche et donc d'accéder en peu d'étapes à un intermédiaire pivot convenablement fonctionnalisé de type **65** (Schéma 15). Cet intermédiaire peut être également considéré comme une plateforme bicyclique [5,7] à partir de laquelle pourra être programmée la synthèse d'un ensemble d'analogues différemment substitués.

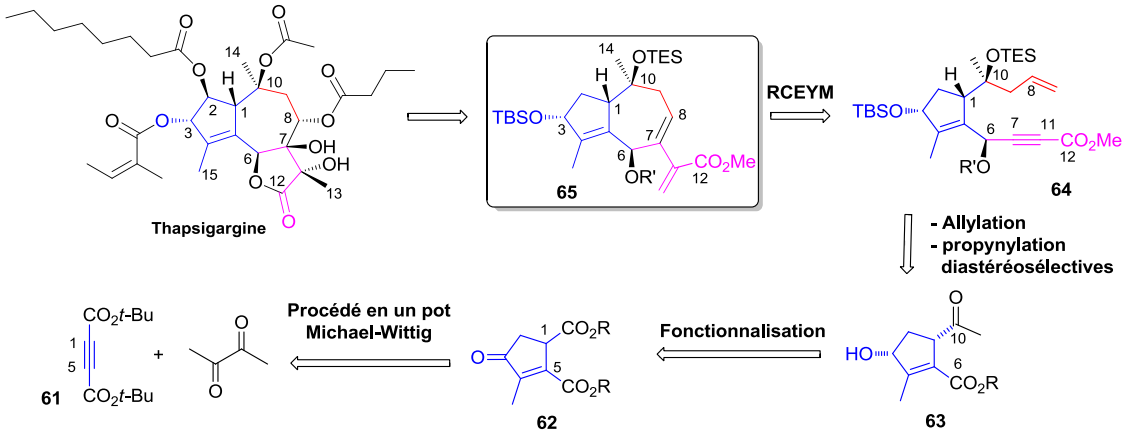


Schéma 15 : Rétrosynthèse envisagée pour la thapsigargine

Pour ce faire, il est indispensable d'obtenir un intermédiaire tri-fonctionnalisé de type **63** pour lequel nous avons envisagé une stratégie basée sur une réaction en un pot décrit par Yavari et coll. impliquant une double réaction de Michael suivie d'une réaction de Wittig intramoléculaire qui fournira une cyclopenténone de type **62** en partant de l'acétylène dicarboxylate **61** et de la butanedione.[59]

Les deux chapitres qui suivront concerneront les travaux effectués pour synthétiser le précurseur de métathèse **64** : une première partie utilisant la réaction en un pot ci-dessus, une seconde en partant de 2-méthylcyclopentane-1,3-dione.

Dans le 4ème chapitre de ce mémoire nous présenterons les résultats concernant la réaction de métathèse ényne cylisante proprement dite (RCEYM).

Enfin, dans le dernier chapitre seront abordés les différents essais effectués pour essayer de transformer les synthons bicycliques obtenus en intermédiaires convenablement fonctionnalisés en vue de la synthèse de thapsigargine et analogues.

L'ensemble de ces travaux a été développé en série racémique. Nous avions programmé de mettre en place les différents centres stéréogènes par des réactions diastéréosélectives. A la fin du chapitre 2, une étude dédiée à la préparation de synthons cyclopenténiques énantiopurs sera présentée.

[59] Yavari I., Amiri R., Haghdadi M. *J. Chem. Res.* **2004**, 766

Chapitre II : Elaboration de la méthylcétone de départ de type 63

II. Elaboration de la méthylcétone de départ de type 63

II.1. Voie Michael-Wittig

II.1.1. Travaux de Yavari et coll.

En 2004, l'équipe de Yavari a publié une réaction en un pot, catalysée par la triphénylphosphine, pour la synthèse de γ-lactones **68** par condensation des méthyl et éthyl acétylènedicarboxylates **66** avec la butanedione **67** (Schéma 16).[59]

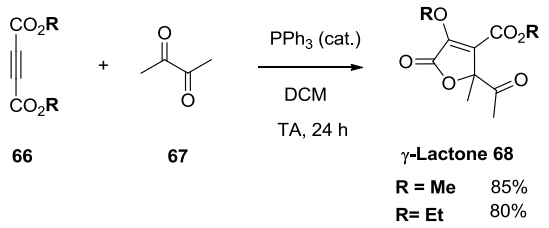


Schéma 16 : Synthèse de γ-lactones par Yavari et coll.[59]

Dans cette étude, les auteurs ont remarqué qu'ils obtenaient un autre produit lorsque les esters étaient *tert*-butyliques. En effet, le produit obtenu était la cyclopenténone **69** et, dans ce cas, la triphénylphosphine n'est plus catalytique mais stœchiométrique (Schéma 17).

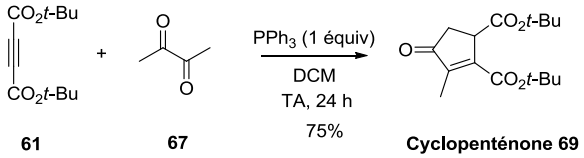


Schéma 17 : Synthèse de la cyclopenténone **69** par Yavari et coll.[59]

Pour expliquer cette différence Yavari et son équipe ont proposé un mécanisme pour chaque produit obtenu. Le mécanisme commence alors par une addition de Michael de la triphénylphosphine sur l'acétylène dicarboxylate **66** pour générer le zwitterion **70**. Celui-ci s'additionne sur la butanedione formant l'alcoolate **71** qui lactonise dans le cas d'esters peu encombrants tels que méthylique ou éthylique (**Voie A**, Schéma 18). Finalement l'attaque de l'alcoolate libéré lors de la lactonisation permet de libérer la triphénylphosphine pour fournir la lactone finale **68**. Au contraire, si les esters sont encombrants, tels que les esters *tert*-butyliques, la **voie B** prédomine. Le zwitterion **70** déprotonne la butanedione dont l'énolate s'additionne en Michael sur le dérivé phosphonium pour former l'ylure **72**. Le procédé se termine par une réaction de Wittig intramoléculaire pour donner la cyclopenténone **69** avec un rendement de 75% (**Voie B**, Schéma 18). Cette réaction nous semblait être un bon point de départ pour notre synthèse, ce qui nous donnait accès au noyau cyclopenténique de la thapsigargine.

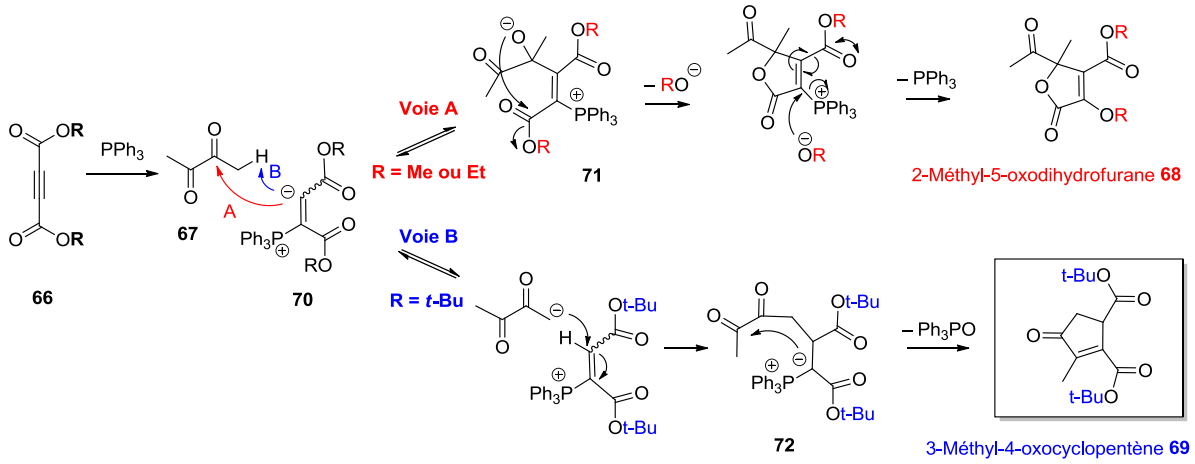
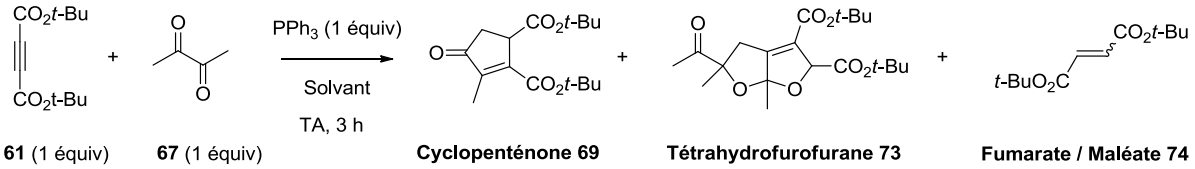


Schéma 18 : Effet de la nature des esters sur le mécanisme de la réaction entre les acétylènedicarboxylates et la butanedione

II.1.2. Etude de la réaction Michael-Wittig sur le di-*tert*-butyl acétylènedicarboxylate

Nous avons d'abord essayé de reproduire le procédé en un pot - double réaction de Michael suivie d'une réaction de Wittig - entre le di-*tert*-butyl acétylènedicarboxylate **61** et la butanedione **67** en présence d'une quantité stœchiométrique de triphénylphosphine. Nous n'avons pas réussi dans un premier temps à dépasser un rendement de 8% dans les conditions de la littérature (Tableau 2, entrée 1). Nous avons dû optimiser les conditions dont les résultats obtenus sont résumés sur le Tableau 2.



Entrée	Solvant	Concentration (mM)	Rapport[a] 69 / 73 (2dias) / 74	Rendement en 69[b]
1[c]	DCM	0.2	23 : 64 : 13	8%
2	DCM	0.04	36 : 56 : 8	28%
3	DCM[d]	0.04	34 : 44 : 22	16%
4	DCM[e]	0.04	29 : 65 : 05	24%

[a] rapports évalués sur le produit brut en RMN ^{1}H, [b] rendement isolé, [c] condition de la Réf. 59 (Yavari et coll.)
[d] ajout en 1 h de la butanedione, [e] ajout lent d'une solution de **61** et PPh_3

Tableau 2 : Premiers essais du procédé Michael-Wittig en un pot

Les premiers essais ont permis de mettre en évidence les différents paramètres jouant un rôle important sur le rendement en cyclopenténone **69**. La dilution améliore le rendement (entrée 2) alors que l'ajout lent de butanedione ou l'ordre d'addition des réactifs n'ont presque aucun effet sur le rendement (entrée 3 et 4 respectivement).

Un autre composé a également été obtenu, le tétrahydrofurofurane **73**, avec un rendement de 42% après cristallisation. L'analyse cristallographique aux rayons X de cet adduit a permis de l'identifier (Figure 19). Ce composé bicyclique est issu de la condensation de deux unités de butanedione avec une molécule de l'acétylène dicarboxylate **61**. Les données RMN obtenues à partir des fractions

purifiées montrent la présence d'un autre diastéréoisomère (non décrit) minoritaire, qui n'a, à ce jour, pu être identifié.

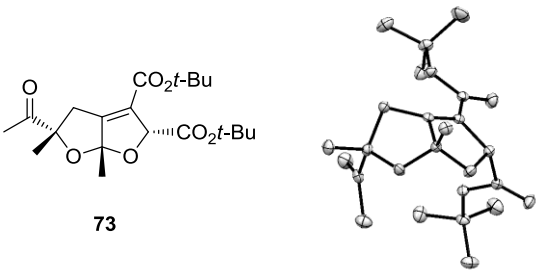


Figure 19 : Analyse cristallographique du tétrahydrofurofurane **73** (hydrogènes omis pour plus de clarté)

Des produits de réduction du précurseur acétylénique **61**, un mélange de fumarate/maléate **74**, ont également été obtenus à l'issue de ces réactions.

A partir de ces résultats, il est possible de compléter le mécanisme proposé initialement par Yavari et coll. afin de prendre en compte l'ensemble des produits formés à l'issue de cette réaction en un pot, le tétrahydrofurofurane **73** ainsi que les produits de réduction **74**. (Schéma 19).

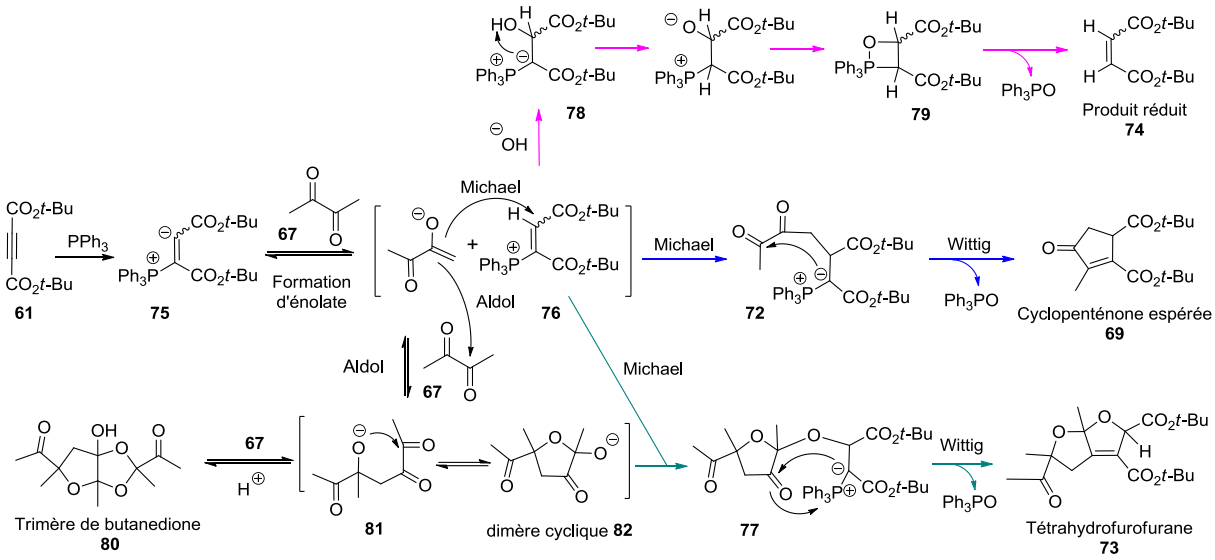
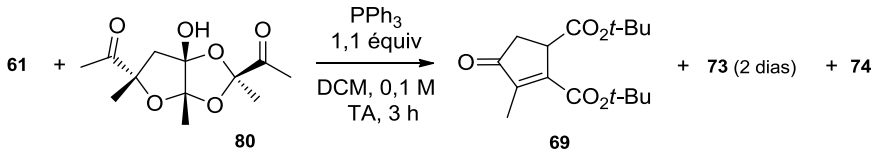


Schéma 19 : Mécanisme proposé pour la formation de la cyclopenténone **69**, du tétrahydrofurofurane **73** et des produits réduits **74**

La formation du tétrahydrofurofurane **73** serait basée sur la dimérisation de la butanedione où le phosphonium **76** subit l'addition de Michael du dimère cyclique de la butanedione **82** pour donner **77**. Enfin, après une réaction de Wittig intramoléculaire, le composé **73** est obtenu. Les produits réduits **74** sont obtenus lorsque l'intermédiaire **76** subit l'addition de Michael d'ions hydroxyles suivie de la libération d'oxyde de triphénylphosphine *via* l'oxaphosphétane **79**. La butanedione **67**

après un certain temps se polymérise en trimère **80**.[60] Ce dernier peut être synthétisé.[61] Dans notre cas il a été isolé par filtration à partir d'un lot ancien de butanedione qui avait été utilisé à l'origine pour reproduire les résultats de Yavari. Nous avons repris des essais avec ce trimère, soit avec une stoechiométrie 1:1 en butanedione par rapport à **61** (0,33 équiv. de trimère), soit en excès (1 équiv., ce qui correspond à 3 équivalents de butanedione). L'utilisation de ce trimère n'améliore pas les résultats précédents, même si l'excès d'équivalents butanedione améliore dans ce cas sensiblement le rendement en dérivé cyclopenténique **69** (Tableau 3).

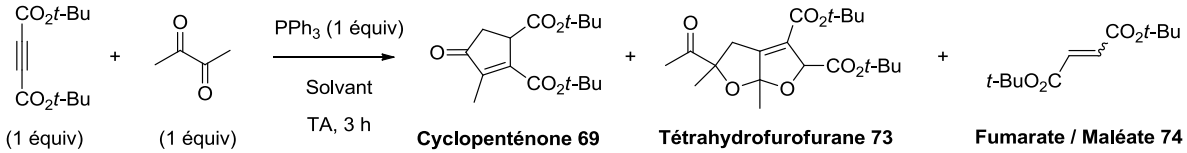


Entrée	80 (équiv.)	Rapport[a] 69 / 73 / 74	Rendement[b] en 69
1	0,33[c]	6 : 69 : 25	9%
2	1[d]	32 : 62 : 06	20%

[a] rapports évalués sur le produit brut en RMN ^{1}H, [b] rdt. isolé, [c] correspond à un équiv de **67**, [d] correspond à trois équivalents de **67**

Tableau 3 : Réaction Michael-Wittig avec le trimère **80** comme source du butanedione.

Il est possible que la présence de protons acides, présents dans le trimère, facilite la réaction. Cependant, lorsque la réaction est effectuée en présence d'un solvant protique, MeOH, EtOH ou *t*BuOH, le rendement en **69** chute pour ne former que du produit réduit **74** (Tableau 4).



Entrée	Solvant	Concentration (mM)	Rapport[a] 69 / 73(2dias) / 74	Rendement[b] en 69
1	DCM/*t*BuOH[c]	0,1	36 : 50 : 14	33%
2	DCM/H_2O (1:1)	0,04	17 : <1 : 83	9%
3	EtOH 96%	0,04	9 : <1 : 91	4%
4	MeOH	0,04	5 : <1 : 95	2%

[a] rapports évalués sur le produit brut en RMN ^{1}H, [b] rendement isolé, [c] 0,05 équivalent

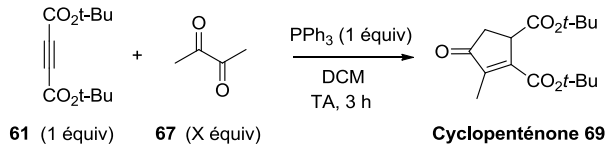
Tableau 4 : Utilisation de solvants protiques pour la réaction Michael-Wittig.

Après de nombreux essais, nous avons constaté que la quantité de butanedione **67** était le paramètre décisif pour le succès de cette réaction (Tableau 5). En effet, lorsque celle-ci est en excès, le rendement augmente jusqu'à un maximum 65% en présence de 20 équivalents de butanedione (entrée 3)

---

[60] Cresswell R. M., Smith W. R. D., Wood H. C. S. *J. Chem. Soc.* **1961**, 4882. b) La configuration du trimère **80** a été définitivement établie par analyse cristallographique en 1985: Poje M., Perina I., VicKović I., Bruvo M. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 1985.

[61] Yankeelov Jr. A. J., Mitchell C. D. Crawford T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1664



Entrée	Equivalents en Butanedione	Rendement (GC)[a]
1	1[b]	8%
2	10	40%
3	20	65%
4	50	50%
5	**67**/DCM, 1:1	47%

[a] utilisant le diéthylphtalate comme étalon externe, [b] correspond aux conditions de Yavari et coll.[59]

Tableau 5 : Influence de la quantité de butanedione **67** sur la réaction Michael-Wittig

Ces dernières conditions ont été utilisées à grande échelle, permettant de préparer la cyclopenténone **69** à grande échelle (20 g) avec un rendement de 65%. L'excès de butanedione est aisément éliminé sous vide à la fin de la réaction, ce qui pourrait permettre également de la recycler. Le produit désiré est ensuite purifié par une chromatographie sur colonne préparative.

II.1.3. Fonctionnalisation de la cyclopenténone 69 pour obtenir la méthylcétone en C10

La prochaine étape consiste à mettre en place de manière régio et diastéréosélective un groupe méthylcétone en C10 (Schéma 20).

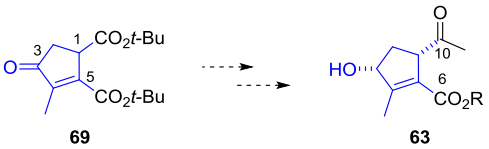


Schéma 20 : Fonctionnalisation de **69** pour obtenir une méthylcétone en C10

Pour cela, une étape de réduction du carbonyle en C3 de **69** devra précéder une réaction chimioséléctive au niveau de la fonction ester non conjuguée.

II.1.3.1. Réduction diastéréosélective de la cétone en C3 et réactions chimiosélectives de l'ester *tert*-butylique en C10

La réduction diastéréosélective de la cyclopenténone **69** en alcool allylique secondaire **81a** est obtenue à -50 °C en présence de $NaBH_4$ dans le méthanol, avec un rendement de 82% et un rapport de 9/1 en faveur de l'isomère *cis*-**81a** (Schéma 21).

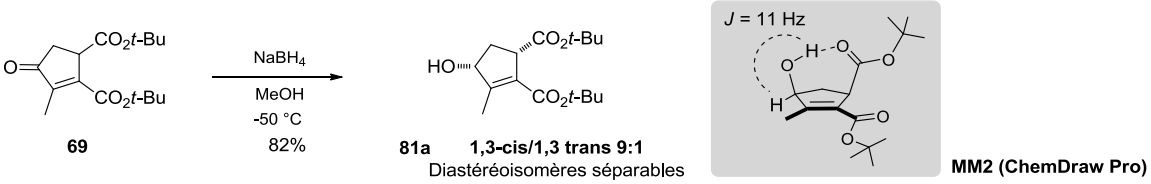


Schéma 21 : Réduction diastéréosélective de la cyclopenténone **69**

Sur le spectre de RMN ^{1}H de l'alcool **81a**, apparait un doublet avec une constante de couplage de 11 Hz correspondant à l'hydroxyle secondaire, ce qui indique l'existence d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre celui-ci et la fonction ester située en position C1. Nous avons émis l'hypothèse que cette liaison devait induire une activation de ce carbonyle et donc augmenter sa réactivité.

Nous avons alors tenté une transformation directe de l'ester non conjugué en méthylcétone correspondante par addition directe de nucléophiles. Malheureusement, ces transformations directes se sont avérées impossibles, que ce soit avec ou sans protection de l'hydroxyle secondaire (Schéma 22).

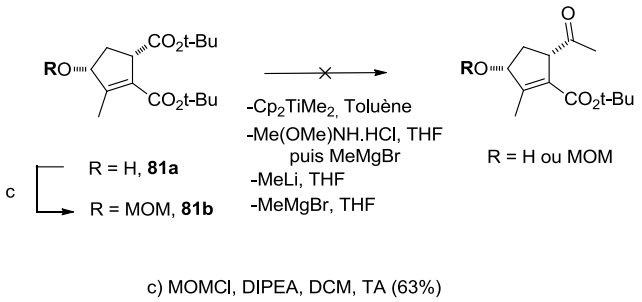


Schéma 22 : Tentative de transformation de l'alcool **81** avec ou sans protection en méthylcétone

Un essai de réduction de l'ester en aldéhyde avec du DIBAL-H a été réalisé (Schéma 23). La réduction attendue a été observée. Il est raisonnable d'anticiper que, dans ce cas, une activation par l'alcoolate d'aluminium formé initialement a permis d'activer le carbonyle **81a'** (Schéma 23).

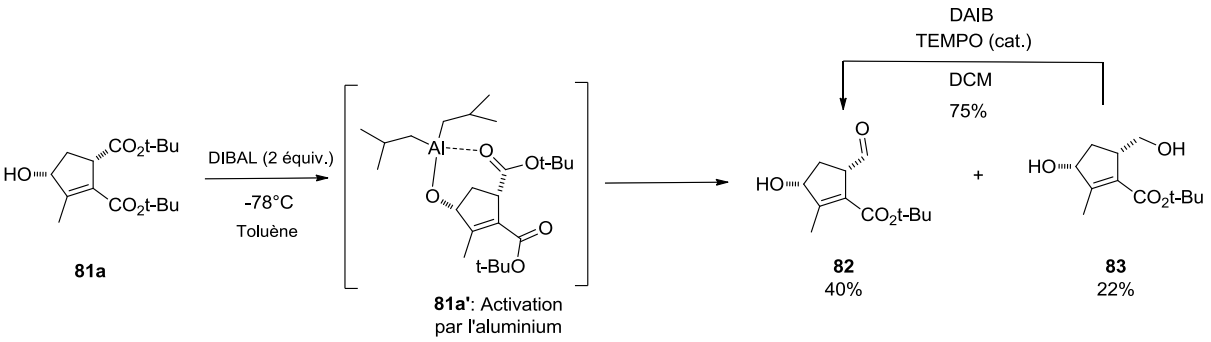


Schéma 23 : Réduction chimiosélective du diester *tert*-butylique **81a** avec le DIBAL

La réaction de réduction donne un mélange de l'aldéhyde **82** souhaité du diol **83** venant de la sur-réduction et du produit de départ **81a**. Seul le diol **83** est facilement séparé du reste du mélange par chromatographie sur colonne. Ce dernier peut facilement être oxydé pour donner l'aldéhyde **82** en présence de TEMPO/DAIB avec un rendement de 75%.

Pour résoudre les problèmes de conversion et de purification, la réduction a aussi été effectuée en utilisant $LiBH_4$ comme réducteur. La chimiosélectivité était excellente mais le rendement est resté faible malgré une conversion totale (CCM), probablement à cause d'un problème de récupération du diol réduit **83** (Schéma 24).

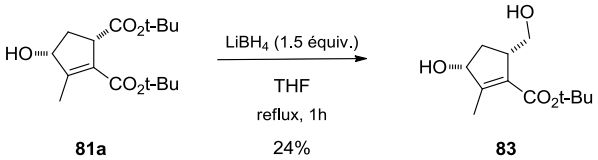


Schéma 24 : Réduction chimiosélective de l'alcool **81a** avec $LiBH_4$

Cette perte de produit est probablement due à la formation de sels de bore, solubles dans l'eau, chélatés par notre substrat. Divers traitements ont été testés (HCl dans le méthanol, H_2O_2) mais aucun n'a permis d'augmenter le rendement.

II.1.3.2. Oxydation de Tsuji-Wacker

Une autre approche a été utilisée pour obtenir la méthylcétone désirée. Nous avons fait appel à l'oxydation de Tsuji-Wacker qui permet de transformer directement un méthylène en méthylcétone.[62]

II.1.3.2.1. Théorie

Cette oxydation permet de transformer une double liaison en méthylcétone. La régiosélectivité du palladium est soumise aux règles de Markovnikov, offrant donc majoritairement la cétone correspondante.[63,64] Le mécanisme commence par la formation du complexe tétragonal du palladium (II) **84** suivi de la coordination de ce complexe sur la double liaison **85** (Schéma 25) pour former **86**. L'attaque nucléophile de l'eau a lieu suivant les règles de Markovnikov suivie d'une β-élimination pour fournir l'énol coordiné **87**. L'insertion 1-2 du palladium sur ce dernier a lieu et après une seconde β-élimination suivie d'une élimination réductrice du palladium, la méthylcétone **88** est générée ainsi que du palladium (0). Enfin ce dernier est oxydé en palladium (II) à l'aide du cuivre (II) mis dans la solution.

Des contrôles de sélectivités ont été rapportés dans la littérature pour augmenter la régiosélectivité anti-Markovnikov, donnant donc l'aldéhyde, du palladium[65] soit en utilisant un groupement participant,[66] soit avec un catalyseur modifié,[67] soit en ajoutant un additif.[68]

---

[62] Tsuji J. « *Palladium Reagents and Catalysts*", First Edition, **2004**, Wiley, 29

[63] Kürti L, Czako B, *Strategic Applications of Named reactions in organic synthesis*, Elsevier, **2005**, p 474

[64] Siegbahn E. M. *Structural Chemistry*, **1995**, *6*, 271

[65] Muzart J. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7505

[66] Weiner B., Baeza A., Jerphagnon T., Feringa B. L. *J. Am. Chem. Soc*. **2009**, *131*, 9473

[67] Michel B. W., McCombs J. R., Winkler A., Sigman M. S. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2010**, *49*, 7312; Teo P., Wickens Z. K., Dong G., Grubbs R. H. *Org. Lett*. **2012**, *14*, 3237

[68] Wickens Z. K., Morandi B., Grubbs R. H., *Angew. Chem. Int. Ed*. **2013,** *52*, 11257

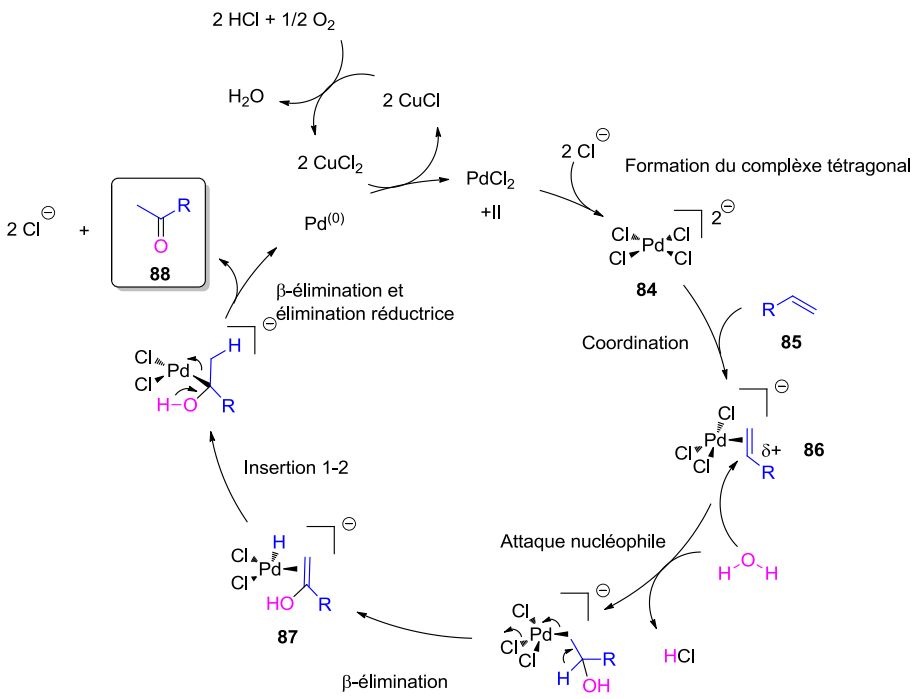


Schéma 25 : Mécanisme simplifié de l'oxydation de Wacker (les échanges de ligands ont été omis pour plus de clarté)

II.1.3.2.2. Application de l'oxydation de Tsuji-Wacker au vinylcyclopenténol 89

Il fallait d'abord préparer le substrat oléfinique de la réaction de Tsuji-Wacker. Pour ce faire, l'hydroxyaldéhyde **82** est directement soumis une oléfination de Wittig en présence du bromure de méthylphosphonium pour donner l'oléfine **89** dont le rendement est de 27% (Schéma 26).

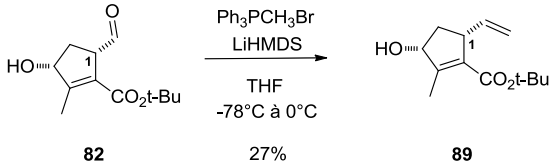


Schéma 26 : Réaction de Wittig sur l'aldéhyde **82**

L'oxydation de Tsuji-Wacker a été effectuée avec un rendement de 70% pour fournir la méthylcétone **90** (Schéma 27). Aucune trace de l'aldéhyde en C14 n'a été détectée.

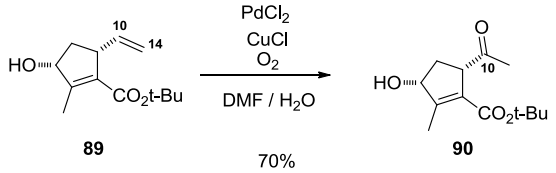


Schéma 27 : Oxydation de Tsuji-Wacker de l'oléfine **89** donnant la méthylcétone **90**

Bien que la séquence pour obtenir la méthylcétone **90** soit courte, le rendement général, 4% sur 5 étapes, est à ce stade trop faible pour une synthèse totale. Nous avons tenté d'optimiser celui-ci en effectuant d'autres transformations au niveau du diester *tert*-butylique **81a**.

II.1.3.3. Synthèse de la méthylcétone 94 *via* l'amide de Weinreb 93

Il nous est apparu que le passage par un amide de Weinreb devrait représenter une alternative réaliste pour obtenir la méthylcétone en position C10 désirée. Pour ce faire, il nous a fallu auparavant changer les esters *tert*-butyliques trop peu réactifs pour des esters méthyliques.

II.1.3.3.1. L'amide de Weinreb

II.1.3.3.1.1. Principe

En 1981 Weinreb et Nahm ont découvert que l'addition d'un excès de réactif de Grignard à la *N*-méthoxy-*N*-méthylamide, appelée par la suite amide de Weinreb, donnait une cétone après traitement en milieu acide.[69] Cet amide évite une suraddition d'un nucléophile, y compris un hydrure, grâce à un chélate stable vers 0°C (Schéma 28). Depuis sa découverte, l'amide de Weinreb est devenu un outil essentiel en synthèse organique.[70]

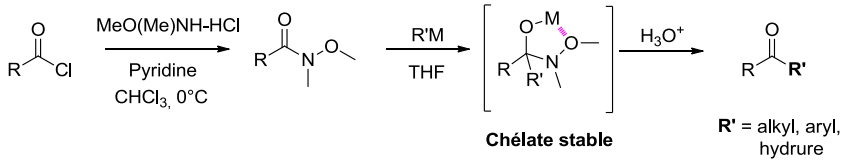


Schéma 28 : Principe de l'amide de Weinreb[69]

La synthèse de l'amide de Weinreb se fait à partir d'un chlorure d'acide, d'un acide carboxylique ou d'un ester.[69]

Le nucléophile peut être un réactif de Grignard, un organolithien ou un hydrure comme nous venons de l'évoquer. En 2005, le groupe de Murphy a décrit la préparation d'une méthylcétone à partir d'un amide Weinreb *via* une réaction de Wittig suivie de l'hydrolyse (Schéma 29).[71]

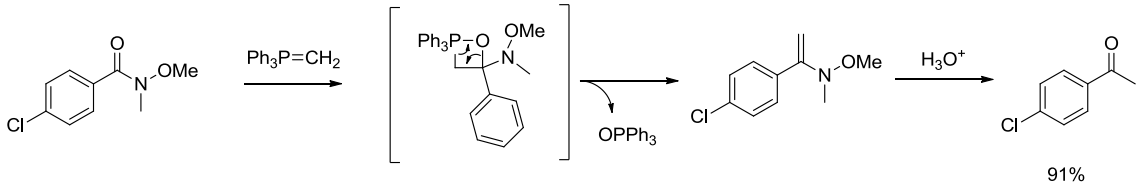


Schéma 29 : Réaction de Wittig appliquée à l'amide de Weinreb selon Murphy et coll.[71]

II.1.3.3.1.2. Chimiosélectivité entre amides et esters

La chimiosélectivité en chimie de synthèse est un problème récurrent. Dans cette partie nous allons évoquer quelques exemples de chimiosélectivité entre un amide, dont celui de Weinreb, et un ester.

---

[69] Nahm S., Weinreb S. M. *Tetrahedron Lett*. **1981**, *22*, 3815-3818

[70] Pour des revues, voir : Sibi M. P. *Org. Prep. Proced. Int*. **1993**, 25, 15-40; Mentzel M., Hoffmann H. M. R. *J. Prakt. Chem*. **1997**, *339*, 517; Singh J., Satyamurthi N., Aidhen I. S. *J. Prakt. Chem*. **2000**, *342*, 340; Khlestkin V. K., Mazhukin D. G. *Curr. Org. Chem*. **2003**, *7*, 967; Balasubramaniam S., Aidhen I. S. *Synthesis*, **2008**, *23*, 3707

[71] Murphy J. A., Commeureuc A. G. J., Snaddon T. N., McGuire T. M., Khan T. A., Hisler K., Dewis M. L., Carling R. *Org. Lett*. **2005**, *7*, 1427 ; Hisler K., Tripoli R., Murphy J. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6293

Dans la synthèse de l'époxysorbicillinol, le groupe de Wood a réussi a être sélectif entre un ester β-(triméthylsilyl)éthyl et l'amide de Weinreb avec un rendement de 41% (Schéma 30).[72]

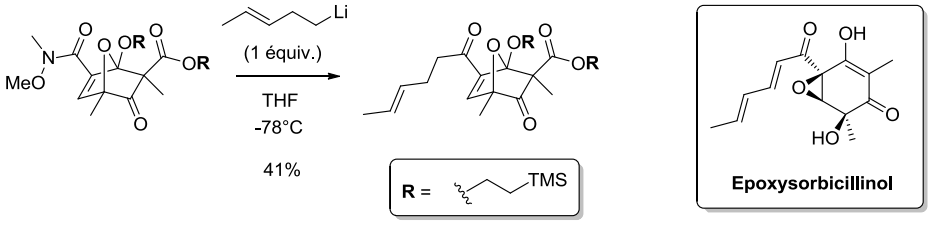


Schéma 30 : Chimiosélectivité entre amide de Weinreb et ester (triméthyl)éthyl de Wood et coll.[72]

En 2010, Konopelski et coll., dans une situation analogue à la nôtre, ont utilisé du chlorure de lithium comme additif pour obtenir de la sélectivité entre un ester méthylique et une fonction amide de Weinreb (Schéma 31).[73] Cependant la conversion est très faible.

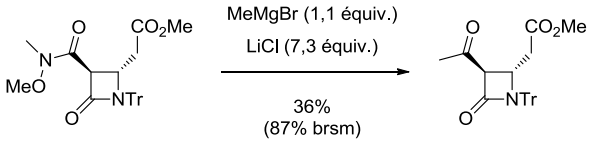


Schéma 31 : Chimiosélectivité entre amide de Weinreb et ester méthylique (Konopelski et coll.) Abréviation : brsm = based on recovered starting material

Très récemment, l'équipe de Charette a développé une nouvelle méthodologie pour obtenir une totale chimiosélectivité entre plusieurs groupes fonctionnels y compris amide et ester (Schéma 32).[74]

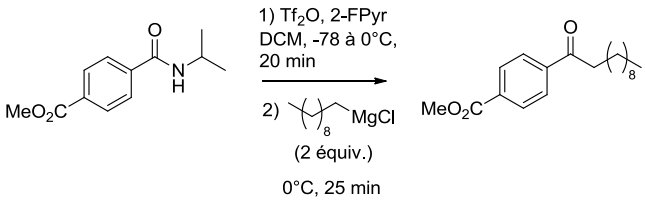


Schéma 32 : Méthodologie de Charette et coll.[74] sur l'attaque chimiosélectivité entre ester et amide

Cette sélectivité est expliquée par la formation initiale de l'ion imminium **91** qui subit l'attaque du nucléophile pour donner la cétone désirée après traitement acide (Schéma 33).

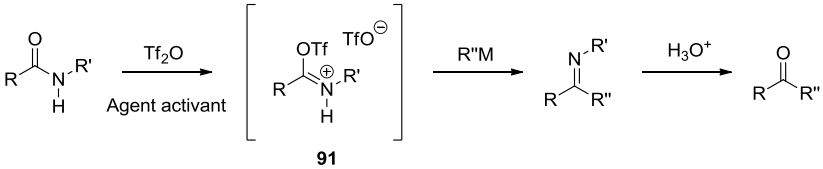


Schéma 33 : Mécanisme de la méthodologie chimiosélective développée par Charette et coll.[74]

Il est important de noter que l'amide doit être secondaire, sinon l'imine ne peut pas se former. Cela signifie que l'amide de Weinreb ne peut pas être utilisé dans cette méthodologie. Nous verrons plus loin un essai effectué sur un synthon possédant une fonction amide secondaire en C10.

---

[72] Wood J. L., Thompson B. D., Yusuff N., Pflum D. A., Matthäus M. S. P. *J. Am. Chem. Soc*. **2001**, *123*, 2097

[73] Mimieux Vaske Y. S., Mahoney M. E., Konopelski J. P., Rogow D. L., McDonald W. J. *J. Am. Chem. Soc*. **2010**, *132*, 11379

[74] Bechara W. S., Pelletier G., Charette A. B. *Nature Chemistry*, **2012**, *4*, 228-234

II.1.3.3.1.3. Synthèse de l'amide de Weinreb 93

La formation de l'amide de Weinreb n'ayant pas fonctionné à partir de l'ester *tert*-butylique **81a**, ce dernier a été transestérifié en ester méthylique **92** en 2 étapes, par traitement avec l'acide trifluoroacétique suivi de $TMSCHN_2$. Ensuite l'amide de Weinreb **93** a été synthétisé avec une totale chimiosélectivité et un rendment de 90% (Schéma 34).

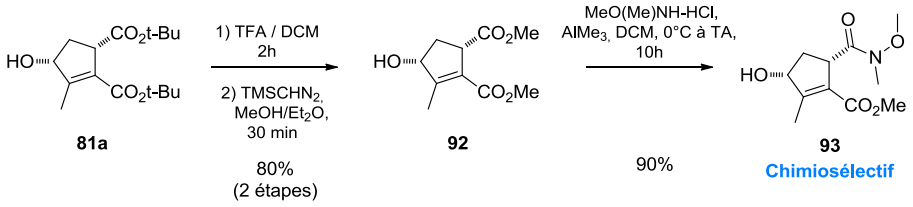


Schéma 34 : Synthèse chimiosélective de l'amide de Weinreb **93**

Le résultat est remarquable. Ici encore, une participation de l'hydroxyle en C3 pour activer l'ester peut être impliquée dans cette réaction. Nous avons essayé de vérifier l'importance de cet hydroxyle en tentant de préparer l'amide de Weinreb en C10 après avoir protégé l'hydroxyle secondaire par un groupe TBS : dans les mêmes conditions que ci-dessus, en présence de 2 équivalents de réactif, seul le produit de départ est récupéré.

II.1.3.3.1.4. Méthylation de l'amide de Weinreb 93

Après les précédentes études, nous nous sommes attendus à quelques difficultés concernant la chimiosélectivité. Cette crainte fut avérée lors des premiers essais car des mélanges de plusieurs composés ont été obtenus. En effet les nucléophiles utilisés tels que MeMgBr, MeZnCl, MeLi attaquent aussi bien l'amide de Weinreb que l'ester pour donner, en dehors de la méthylcétone attendue **94**, des produits de surréaction **95** et **96** (Schéma 35). Des essais de méthylation ont également été effectués après avoir protégé l'hydroxyle secondaire par un groupe TBS : en présence de 2 équivalents de MeMgBr, aucune réaction ne se déroule, avec 5 équivalents, à nouveau, de multiples produits sont obtenus.

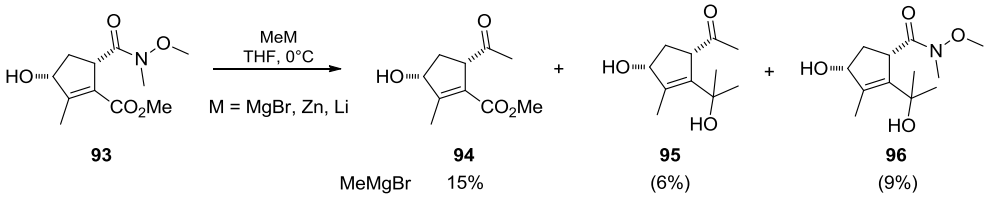


Schéma 35 : Etude de la méthylation de l'amide de Weinreb **93**

Différentes activations de l'amide par des métaux ($AlMe_3$, $TiCl_4$, Zn) ont été testées mais aucune amélioration n'a été notée.
Les conditions de Konopelski, MeMgBr en présence de LiCl, ont été testées mais aucun changement n'a été constaté.

En appliquant les conditions de Murphy sur l'amide de Weinreb **93**, nous n'avons récupéré que le produit de départ. (Schéma 36).

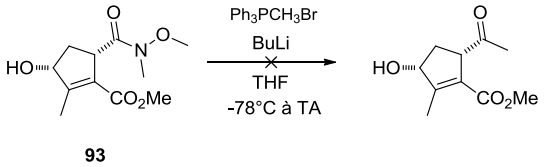


Schéma 36 : Réaction de Wittig sur l'amide de Weinreb **93**

Enfin, nous avons testé la méthodologie développée par Charette. Pour ce faire, l'amide secondaire en C10 **97** a été synthétisé de la même manière que l'amide de Weinreb avec un rendement de 74%. Ici encore, la chimiosélectivité est totale, montrant ainsi que différents nucléophiles peuvent être additionnés sur la fonction ester méthylique en C10 de manière sélective (Schéma 37). L'hydroxyle secondaire en C3 a été ensuite protégé sous forme d'éther TBS pour donner le composé **98**.

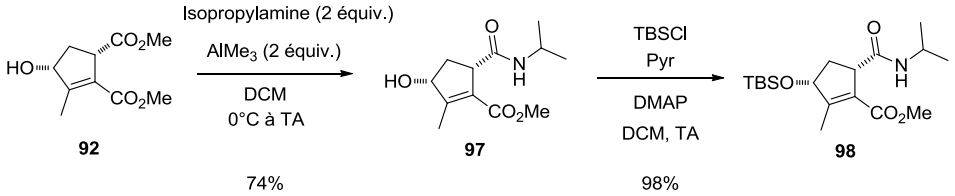


Schéma 37 : Synthèse de l'amide secondaire **98** dont l'alcool en C3 est protégé par un TBS

L'amide **98** a ensuite été soumis aux conditions de Charette. Lors des premiers essais avec 2 équivalents de MeMgBr, nous n'avons obtenu que du produit de départ (Schéma 38). En augmentant la quantité de ce nucléophile jusqu'à 5 équivalents, nous avons obtenu un mélange brut de produit dont l'examen du spectre de ^{1}H RMN révélait la disparition du signal de l'ester méthylique, indiquant ainsi que le organomagnésien a réagi sur l'ester.

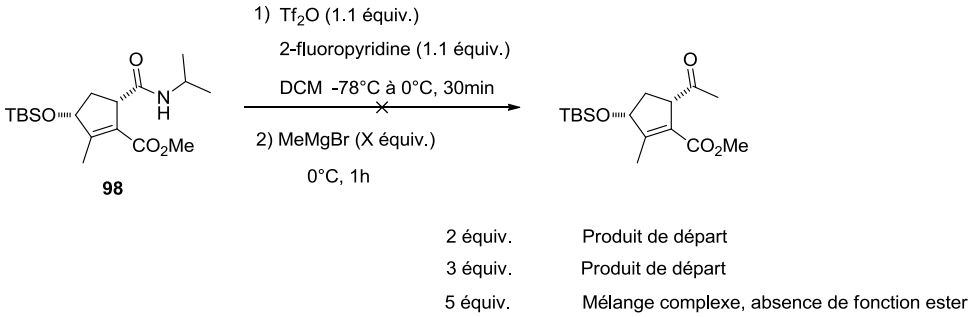


Schéma 38 : Tentative de méthylation de l'amide **98** dans les conditions de Charette

Nous avons ensuite augmenté le temps d'activation de l'amide, de 30 minutes à 2 heures mais sans changement.
Le fait que Charette, dans son étude, n'utilise jamais le MeMgBr comme nucléophile n'est peut être pas anodin. Face à ces résultats nous n'avons pas continué cette investigation.

II.1.3.3.1.5. Oléfination de Tebbe et Pétasis

Une autre possibilité pour préparer le dérivé oléfinique à partir de l'amide de Weinreb **93** serait d'utiliser une oléfination de Tebbe ou de Petasis.

a) Principe

Le réactif de Tebbe, découvert en 1978 par F. N. Tebbe,[75] est un carbénoïde métallique qui est préparé à partir du triméthylaluminium et du dichlorure de titanocène. Ce réactif est ensuite traité avec une base de Lewis telle que la pyridine pour former l'espèce active, le carbène de Schrock (Schéma 39).

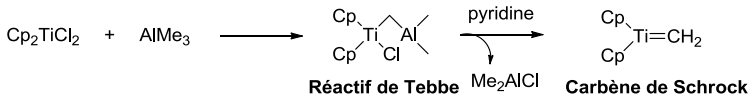


Schéma 39 : Formation et activation du réactif de Tebbe

Une variante a été découverte par Pétasis et Bzowej en 1990.[76] Contrairement au réactif de Tebbe, le réactif de Pétasis, bis(cyclopentadienyl)dimethyltitanium, ne contient qu'un seul métal et est commercial. Il est activé par la chaleur où il subit une β-élimination pour fournir le même carbène (Schéma 40).

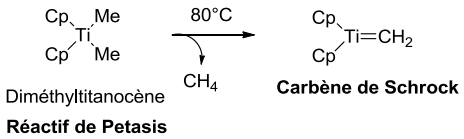


Schéma 40 : Activation du réactif de Pétasis

Ces réactifs réagissent sur une grande variété de composés carbonylés tels que les aldéhydes[77], les cétones, les esters[78] et les amides.[79] Ainsi, Herdeis et Heller ont appliqué cette réaction avec succès à la méthylénation du δ-lactame suivant (Schéma 41).[79a]

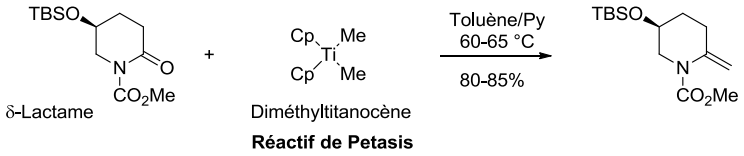


Schéma 41 : Méthylénation d'un δ-lactame (Herdeis et Heller)[79a]

Le mécanisme de cette réaction commence par l'addition du carbène de Schrock sur le dérivé carbonylé *via* une cyclisation de type [2+2] suivie d'une rétrocyclisation [2+2] libérant l'oxyde de titane et le produit méthylé (Schéma 42).[80]

---

[75] Tebbe F. N., Parshall G. W., Reddy G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611

[76] Petasis N. A. Bzowej E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392

[77] Yuan J., Lindner K., Frauenrath H. *J. Org. Chem*. **2006**, *71*, 5457

[78] Taber D. F., Kong S., Malcolm S. C., *J. Org. Chem*. **1998**, *63*, 7953; Chambers D. J., Evans G. R., Fairbanks A. J. *Tetrahedron Asymmetry*, **2005**, *16*, 45

[79] a) Herdeis C., Heller E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2085 ; b) Martinez I., Howell A. R. *Tetrahedron Lett*. **2000**, *41*, 5607

Pour des revues voir: Hartley R. C., McKiernan G. J. *J*. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. **2002**, 2763 ; Beckhaus R., Santamaria C. *J. Organomet. Chem*. **2001**, 617

[80] Meurer E. C., Santos L. S ., Pilli R. A., Eberlin M. N. *Org. Lett*. **2003**, *5*, 1391

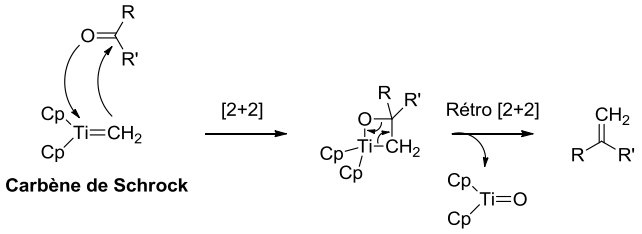


Schéma 42 : Mécanisme des oléfinations de Tebbe et Pétasis

Notons qu'il existe par ailleurs d'autres études décrites pour former le carbène, augmenter la stabilité du réactif, appliquer ces réactions à des cétones encombrées et également effectuer des alkylations autres que la méthylénation.[81]

b) Application des oléfinations de Tebbe et Pétasis à l'amide de Weinreb 93

Nous avons soumis cet amide aux réactifs de Tebbe et de Pétasis. Cependant seul le produit de départ a été récupéré (Schéma 43).

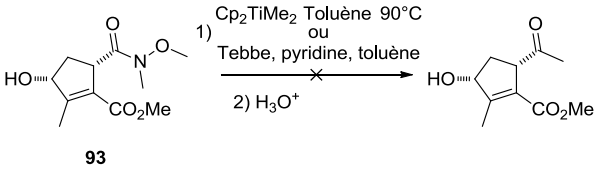


Schéma 43 : Soumission de l'amide de Weinreb **93** aux réactifs de Tebbe et de Pétasis

Face à ces résultats insatisfaisants de méthylation directe, nous nous sommes intéressés à la réduction sélective soit de l'amide de Weinreb pour appliquer ensuite la réaction de Wacker, déjà mis au point (Cf. Partie II.1.3.2.2), soit la réduction sélective de l'ester méthylique conjugué pour effectuer la réaction de méthylation sur l'amide.

II.1.3.3.1.6. Réduction de l'amide de Weinreb 93

a) Réactif de Schwartz, le bis(3-cyclopentadiényl)- chlorohydrurozirconium 99.

Ce réactif **99** a été rapporté pour la première fois en 1970 par Wailes et Weigold et est un complexe à 16 électrons avec le zirconium à l'état d'oxydation de +4 ce qui en fait un très bon π-acide de Lewis.[82] Ce n'est que quelques années plus tard que Schwartz et Hart vont l'utiliser pour effectuer des hydrozirconations de double et triple liaisons stéréo et régiosélectives (Schéma 44).[83]

---

[81] a) Yan T. H., Chien C-T., Tsai C-C., Lin K-W., Wu Y-H. *Org. Lett*. **2004**, *6*, 4965; b) Takai K., Kataoka Y., Miyai J., Okazoe T., Oshima K., Utimoto K. *Org. Synth*. *Coll*. **1998**, *9*, 404

[82] Wailes P. C., Weigold H. *J. Organomet. Chem*. **1970**, *24*, 405

[83] Hart D. W., Schwartz J. *J. Am. Chem. Soc*. **1974**, *96*, 8115; Schwartz J., Labinger J. A. *Angew. Chem. Int. Ed*. **1976**, *15*, 333

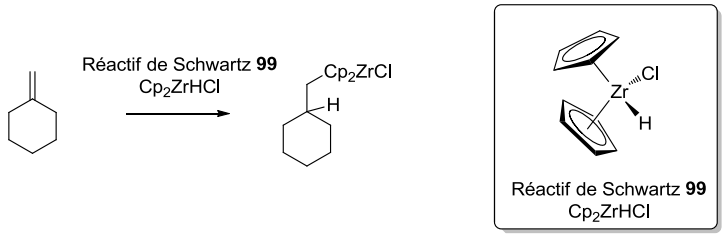


Schéma 44 : Réactif de Schwartz **99** et première hydrozirconation régiosélective

Ce réactif fut plus tard utilisé pour réduire sélectivement des amides en présence d'autres fonctions. En 2000, l'équipe de Georg a publié des réductions d'amides tertiaires en aldéhyde en présence d'esters.[84a] Par exemple, les auteurs ont réussi à réduire chimiosélectivement l'amide de Weinreb **100** en présence d'un groupement acétate avec le réactif de Schwartz pour fournir l'aldéhyde **101** avec 89% de rendement (Schéma 45).[84b]

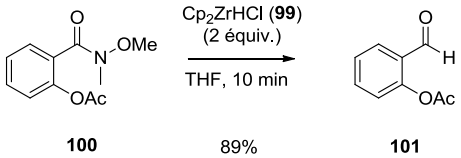


Schéma 45 : Réduction chimiosélective d'un amide de weinreb **100** avec le réactif de Schwartz **99**

Cependant, dans d'autres cas, le réactif de Schwartz peut réduire avec une chimiosélectivité inverse c'est-à-dire l'ester en présence d'un amide. En 2009, l'équipe de Ley a publié la réduction chimiosélective d'un ester méthylique en présence d'un amide tertiaire. Ainsi, l'amidoester **102**, traité par le réactif de Schwartz, a fourni l'alcool primaire **103** avec 77% de rendement (Schéma 46).[85]

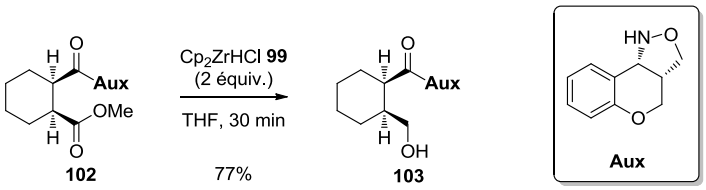


Schéma 46 : Réduction chimiosélective d'un ester méthylique en présence d'un amide tertiaire avec le réactif de Schwartz

b) Application du réactif de Schwartz à la réduction de l'amide de Weinreb 93

Afin de résoudre le problème de chimiosélectivité, nous avons essayé de réduire, de manière chimiosélective, l'amide de Weinreb. Pour ce faire, plusieurs réducteurs classiques tels que le $LiBH_4$, DIBAL-H et le L-sélectride ont d'abord été testés. Dans tous les cas, nous avons obtenu un mélange complexe dans lequel les deux signaux caractéristiques des aldéhydes en C10 et C6 ont été détectés en ^{1}H RMN (Schéma 47).

[84] a) White J. M. Tunoori A. R. Georg G. I. *J. Am. Chem. Soc*. **2000**, *122*, 11995; b) Spletstoser J. T., White J. M., Tunoori A. R., Georg G. I. *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, *129*, 3408

[85] Evans A. C., Longbottom D. A., Matsuoka M., Davies J. E., Turner R., Franckevicius V., Ley S. V. *Org. Biomol. Chem*. **2009**, *7*, 747

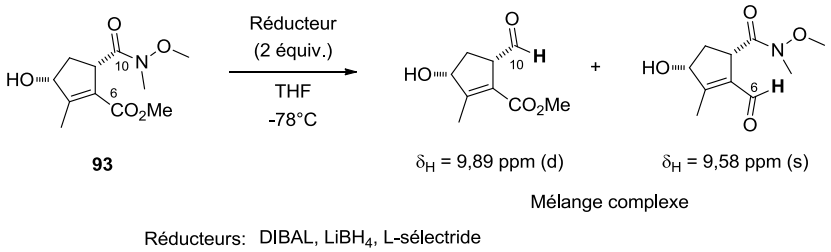


Schéma 47 : Essais de réduction de l'amide de Weinreb **93** avec les réducteurs usuels

Devant ce manque de chimiosélectivité, nous avons soumis l'amide de Weinreb **93** au réactif de Schwartz. Ce dernier réduit sélectivement cet amide en aldéhyde **104** avec un rendement de 39% (Schéma 48). En protégeant l'alcool secondaire en position 3 avec un groupement TBS, la réduction donne l'aldéhyde avec un rendement similaire de 43%.

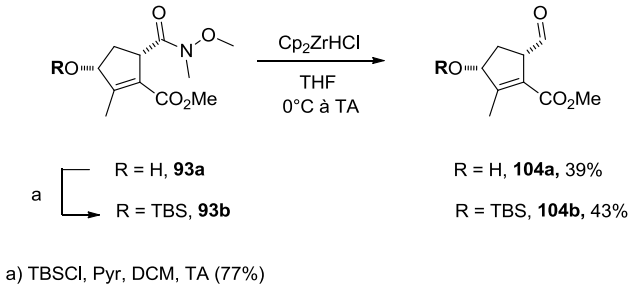


Schéma 48 : Réduction sélective de l'amide de Weinreb **93** en aldéhyde **104**

Dans des conditions analogues à celles utilisées auparavant avec l'ester *tert*-butylique (cf. II.1.3.2.2), nous avons soumis les aldéhydes **104a** et **104b** à l'oléfination de Wittig (Schéma 49). Lorsque l'hydroxyle OH-3 était libre, nous avons obtenu le diène **105a** avec un rendement de 40%, alors que, lorsque celui-ci est protégé sous forme d'éther TBS, nous avons constaté une épimérisation partielle du centre C1. Dans ce cas, le diène **105b** est obtenu avec un rapport 1,3-*cis*/1,3-*trans* de 1,4 : 1. L'oléfine **105a** a été ensuite oxydée *via* l'oxydation de Wacker pour fournir la méthylcétone **94** avec un rendement de 70% (Schéma 49).

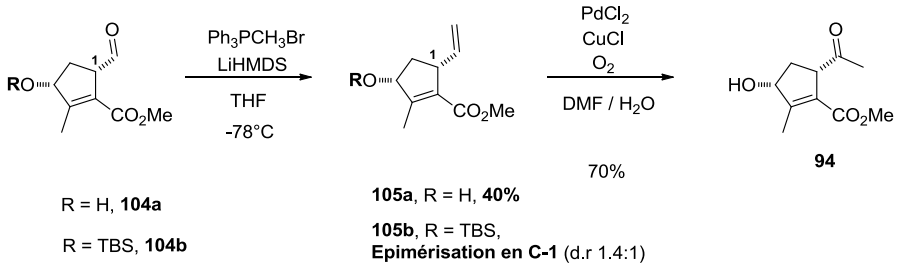


Schéma 49 : Formation de la méthylcétone **94** à partir de l'aldéhyde **104a** *via* l'oxydation de Wacker

II.1.4. Bilan de la première voie

Ainsi plusieurs transformations et plusieurs stratégies (Weinreb, Wacker et Schwartz-Wacker) ont été développées pour obtenir les méthylcétones désirées **94** et **90** avec le moins d'étapes possible (Schéma 50).

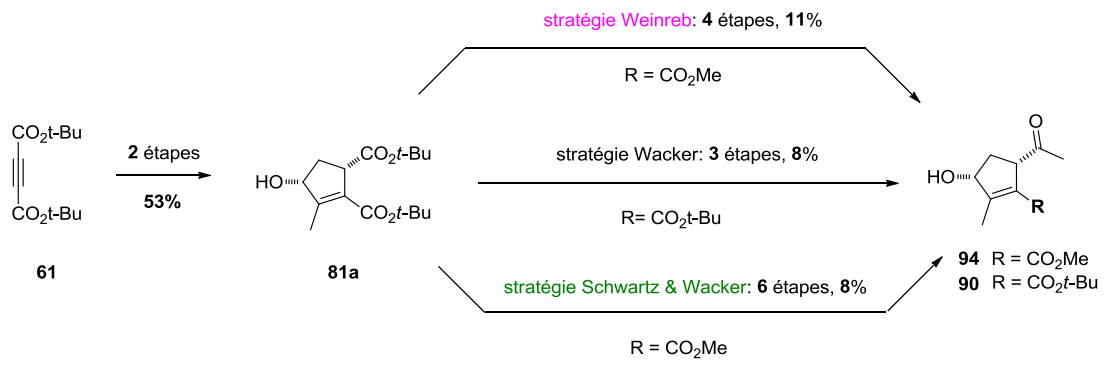


Schéma 50 : Récapitulatif des différentes transformations dans la voie Michael-Wittig

Cependant, aucune de ces 3 stratégies étudiées ne nous a donné un rendement satisfaisant pour poursuivre la synthèse totale de la thapsigargine. L'une des principales difficultés a concerné la mise en place du groupe méthylcétone de manière chimiosélective. Par conséquent, une autre voie a été développée à partir de la cyclopentanedione commerciale inspirée des travaux de l'équipe du Pr. Ciufolini.

II.2. La voie cyclopentanedione

Pour contourner les problèmes de chimiosélectivité rencontrés précédemment, il paraissait dès lors souhaitable de définir une voie de synthèse d'un cyclopentène précurseur trifonctionnalisé dans lequel, il y aurait, dès l'origine, une différenciation fonctionnelle orthogonale entre les substituants carbonés en position C1 et C5. Pour ce faire, la mise en place d'un groupement cyano à la place de la fonction ester en position C5, tout en maintenant une fonction ester en position C1, pourrait apporter la modularité nécessaire pour la suite de la synthèse. La rétrosynthèse modifiée adoptée est donc la suivante (Schéma 51).

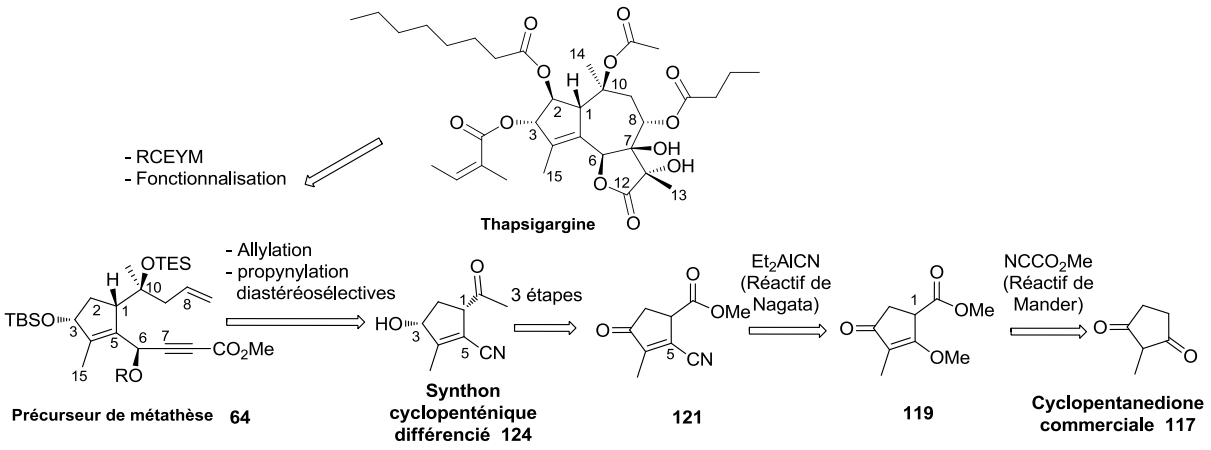


Schéma 51 : Rétrosynthèse modifiée à partir de la cyclopentanedione **117**

Pour préparer le synthon cyclopenténique **124** présentant les caractéristiques structurales désirées, nous avons choisi de partir de la 2-méthylcyclopentane-1,3-dione que nous avons soumise à une séquence de deux réactions analogues à celles utilisées en 2009 par Ciufolini et coll. lors de la synthèse de la sordarine.

II.2.1. Travaux de Ciufolini

Dans l'étude vers la synthèse de la sordarine **106**, l'équipe de Ciufolini a décrit une séquence réactionnelle à partir de la cyclopentanedione **107**.[86] Après la formation de l'éther d'énol **108**, la déprotonation en γ de la cétone **108** est effectuée avec LiHMDS comme base pour donner, après addition du cyanoformate de méthyle ou réactif de Mander, l'ester **109** avec 81% de rendement.[87] Trois étapes plus tard, l'éther d'énol **110** est traité par le cyanure de diéthylaluminium ou réactif de Nagata, pour donner le nitrile **111** avec 70% de rendement (Schéma 52).

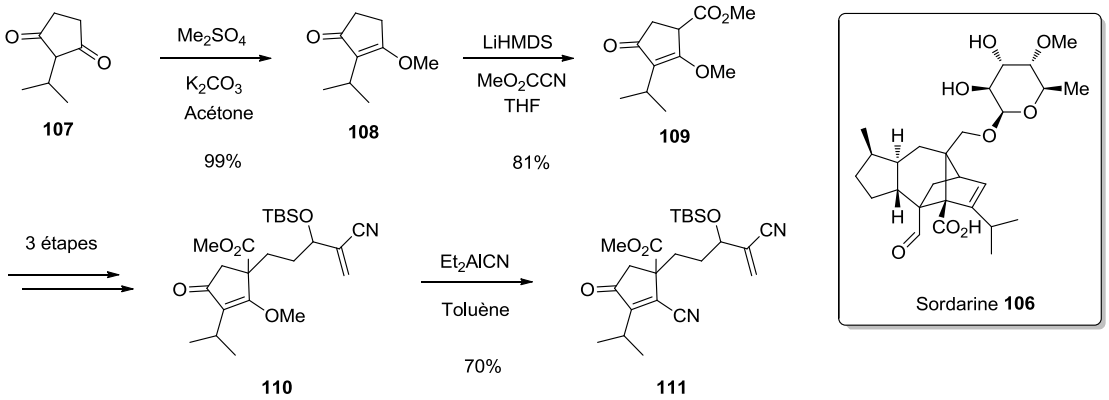


Schéma 52 : Travaux de Ciufolini et coll.[86]

II.2.2. Déprotonation de la cétone en α versus γ

Plusieurs groupes se sont intéressés à l'alkylation régiosélective de cétones cycliques en présence d'un éther d'énol.[88] En général, l'utilisation de LDA permet de générer l'énolate cinétique en α. Dans les années 80, le groupe de Koreeda a remarqué que l'utilisation de LiHMDS permettait de générer l'énolate en γ de manière régiosélective.[89] Ainsi, la cétone **112** est déprotonée en α avec du LDA et en γ avec LiHMDS (Schéma 53).

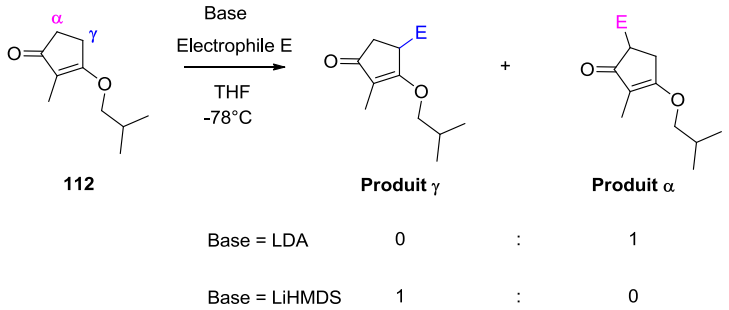


Schéma 53 : Déprotonation régiosélective d'une cétone cyclique avec LDA ou LiHMDS

[86] Schulé A., Liang H., Vors J-P., Ciufolini M. A. *J. Org. Chem*. **2009**, *74*, 1587

[87] Crabtree S. R., Mander L. N., Sethi P. S. *Org. Synth*. **1991**, *70*, 256.

[88] a) Quesada M. L., Schlessinger R. H., Parsons W. H. *J. Org. Chem*. **1978**, *43*, 3968; b) Stork G., Danheiser R. L. *J. Org. Chem*. **1973**, *38*, 1775;

[89] a) Koreeda M., Liang Y., Akagi H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1979**, 449; b) Koreeda M., Liang Y. *Tetrahedron Lett*. **1981**, *22*, 15.

Cette sélectivité est expliquée par la formation de l'énolate cinétique ou thermodynamique. Le LDA favoriserait la formation du premier, c'est-à-dire α, alors que le LiHMDS favoriserait le deuxième, γ. Lorsque ce dernier est formé, l'ion lithium est probablement stabilisé par coordination avec l'oxygène de l'éther d'énol voisin. La raison pour laquelle l'équilibration est possible avec le LiHMDS, mais pas avec le LDA, n'apparait pas clairement.

II.2.3. Réaction de Nagata

L'équipe de Nagata a étudié dans les années 70 l'hydrocyanation de cétone α,β-insaturées. Les auteurs ont mis au point un réactif à base d'aluminium permettant d'effectuer seulement de l'hydrocyanation 1-4 de ces cétones.[90] Ainsi, l'hydrocyanation de la cétone **113** avec le cyanure de diéthylaluminium, appelé réactif de Nagata, fournit exclusivement le produit 1-4 **114** (Schéma 54).

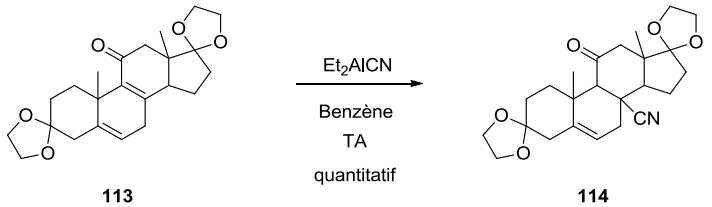


Schéma 54 : Hydrocyanation régiosélective avec le réactif de Nagata

Le mécanisme proposé par Nagata commence par l'activation de la cétone par une molécule de Et_2AlCN alors que le nitrile d'une seconde molécule de réactif attaque la cétone en 1-4 pour donner l'énolate aluminé **115**. Après hydrolyse, ce dernier donne la cétone désirée **116** (Schéma 55).

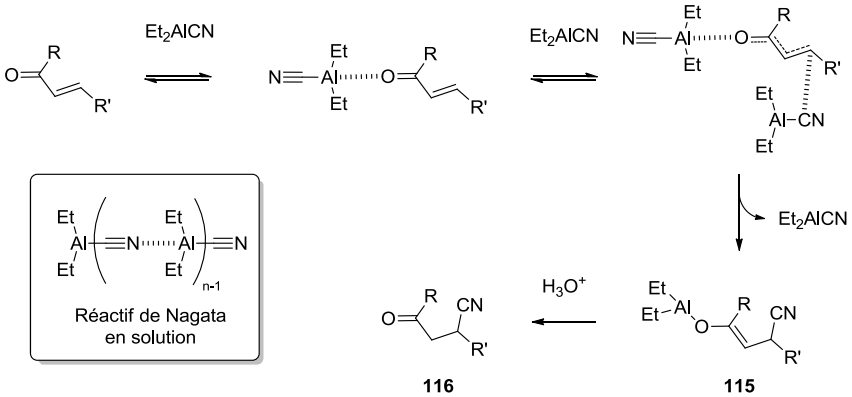


Schéma 55 : Mécanisme d'hydrocyanation proposé par Nagata et coll.[90]

Dans le cas de la réaction sur des éthers d'énols, il y a élimination d'une molécule de méthanolate à partir d'un intermédiaire analogue à **115** où R' = OMe.

II.2.4. Synthèse de la méthylcétone 124

Cette voie débute par la formation de l'éther d'énol méthylique **118** à partir de la cyclopentanedione **117** en utilisant le sulfate de méthyle et le carbonate de potassium avec un rendement quantitatif (Schéma 56).

[90] Nagata W., Yoshioka M., Hirai S. *J. Am. Chem. Soc*. **1972**, *94*, 4635; Nagata W., Yoshiota M., Murakami M. *J. Am. Chem. Soc*. **1972**, *94*, 4644

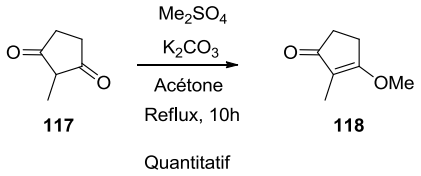
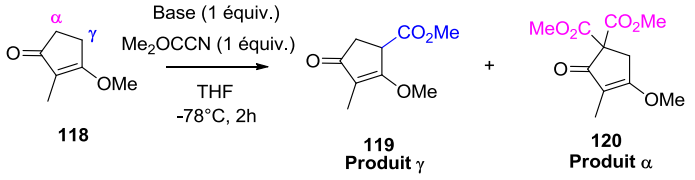


Schéma 56 : Formation de l'éther d'énol **118**

Le groupement ester est ensuite introduit après déprotonation en γ de la cétone, puis addition sur le réactif de Mander avec un rendement de 71%. En accord avec les résultats de Koreeda (Cf. Schéma 53), selon la base utilisée deux régioisomères sont obtenus : avec le LDA nous obtenons le régioisomère α **120** résultant de la déprotonation cinétique, alors qu'avec le LiHMDS nous obtenons le produit γ désiré **119** avec un rendement de 71% (Schéma 57).



Base = LDA	0	:	1 (28%)
Base = LiHMDS	1 (71%)	:	0

Schéma 57 : Influence de la base sur l'acylation régiosélective de la cétone **118**

Cependant en déprotonnant en α, la double addition est très rapide et seul le diester **120** est obtenu en mélange avec le produit de départ.

Dans la réaction suivante, le groupement nitrile est introduit grâce au réactif de Nagata dans le but de donner le dérivé cyano **121** avec 76% de rendement (Schéma 58).

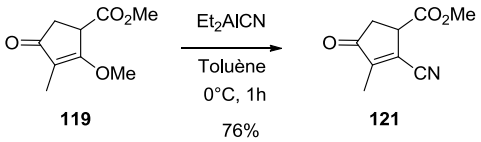


Schéma 58 : Cyanation de l'ether d'énol **119** avec le cyanure de diéthylaluminium

Après réduction de la cétone **121** par $NaBH_4$, l'alcool allylique cis-**122** est obtenu avec un rendement de 85% et un rapport diastéréoisomérique de 9 : 1. A partir de cet hydroxyester non protégé, l'amide de Weinreb **123** est préparé de façon totalement chimiosélective, de manière analogue à la voie Michael-Wittig précédente (cf. II.1.3.3). Finalement, l'addition du bromure de méthylmagnésium à cet amide fournit la méthylcétone **124** avec un rendement de 68%, bien meilleur que celui obtenu par la voie précédente et sans trace de produit de suraddition (Schéma 59).

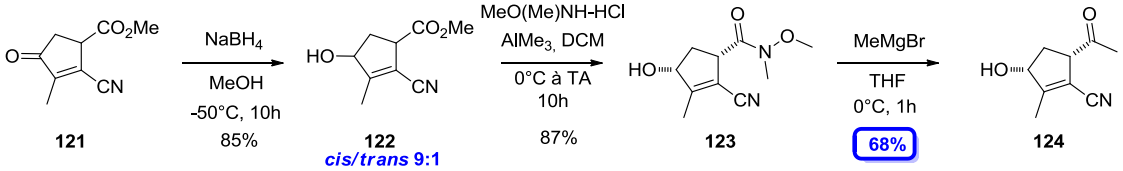


Schéma 59 : Formation de la méthylcétone **124** à partir de la cétone **121**

Des problèmes d'épimérisation ont été rencontrés lors de la purification de cette méthylcétone sur colonne. En effet en utilisant une silice non traitée, Merck Geduran Si60 [63-200 µm], nous avons récupéré un mélange des deux épimères difficilement séparables au niveau du centre C1 (Schéma 60). En utilisant une silice traitée commerciale à pH neutre, Chromagel Si60ACC [70-200] pH = 7, aucune épimérisation n'a été observée.

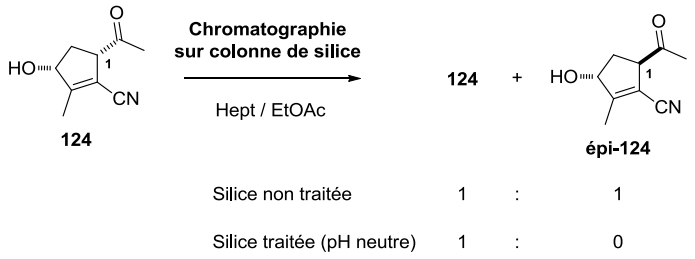


Schéma 60 : Epimérisation de la méthylcétone **124** sur silice usuelle

II.3. Obtention de l'alcool chiral 122 via la réduction asymétrique de la cétone 121

L'ensemble des travaux effectués au cours de cette étude l'ont été en série racémique. En parallèle, nous nous sommes préoccupés de l'accès à une version énantiomériquement pure des précurseurs cyclopenténiques, étape indispensable pour pouvoir synthétiser la thapsigargine ou des analogues susceptibles d'être testés sur les SERCAs.

La stratégie de synthèse choisie fait essentiellement appel à des réactions diastéréosélectives pour la mise en place des différents centres stéréogènes. Il faut donc introduire de manière précoce un ou plusieurs centres asymétriques de façon à obtenir le l'hydroxyester **122** de manière énantiopure. La méthode choisie doit être pratique et raisonnablement peu onéreuse pour permettre de préparer ce synthon à l'échelle de la dizaine de grammes. Une vue d'ensemble des possibilités envisageables est représentée ci-dessous (Schéma 61). Un des risques principaux est l'instabilité configurationnelle du centre C1, surtout au niveau du cétoester **121** ; en revanche, les travaux sur le racémique effectués précédemment nous ont montré qu'une fois le carbonyle en C3 réduit de manière diastéréosélective par $NaBH_4$ à -50°C, l'adduit *cis*-**122** obtenu est stable. Nous avons vu ci-dessus que la seule précaution se situe au niveau de l'épimérisation possible de la méthylcétone **124** pour laquelle une purification sur silice pH7 est nécessaire pour éviter une épimérisation du centre C1.

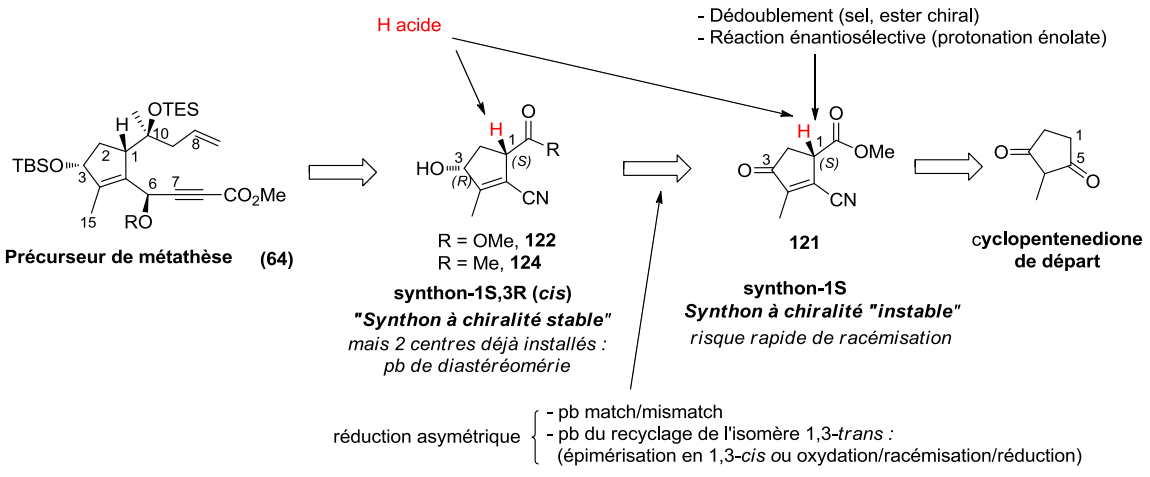


Schéma 61 : Possibilités d'accès à un synthon énantiopur de la thapsigargine

II.3.1. Essais de dédoublement

Plusieurs méthodes ont été testées et ont fait l'objet de travaux de stage.[91] Des tentatives de dédoublement d'esters en utilisant des copules chirales n'ont pas donné de résultats probants, les séparations chromatographiques et/ou cristallisations ayant conduit à des échecs. Ainsi, le dérivé du (–)-menthol **125**, l'ester **126** dérivé de l'acide *R*-acétylmandélique ou encore l'ester de Mosher **127**, dérivé de l'acide *R*-3,3,3-trifluoro-2-méthoxy-2-phénylpropanoïque, n'ont pas conduit à la séparation des diastéréoisomères obtenus (Figure 20).

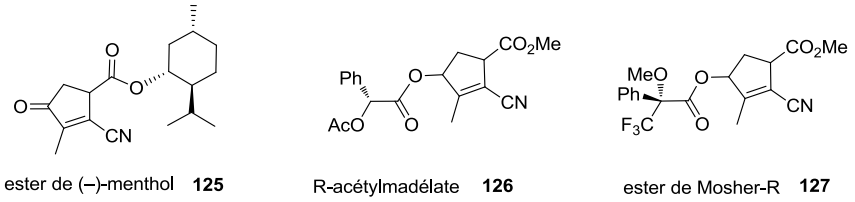


Figure 20 : Dérivés utilisés pour les essais de dédoublement

Devant les difficultés rencontrées nous avons choisi d'effectuer une réduction énantiosélective du carbonyle en C-3 en utilisant une méthode qui serait robuste en vue de la synthèse. Nous avons d'abord testé la réduction récemment décrite par $NaBH_4$ en présence d'acide tartrique.

II.3.2. Réduction asymétrique avec de l'acide tartrique comme copule chirale

Au cours de la synthèse de la pladiénolide B **128**, Ghosh et Anderson ont utilisé une réduction asymétrique élégante et peu onéreuse.[92] En effet, les auteurs ont réduit la cétone précurseur **129** avec du borohydrure de sodium en présence d'acide *L*-tartrique comme inducteur chiral et ont obtenu l'alcool **130** avec une énantiosélectivité de 84%. Avec l'autre énantiomère de l'acide tartrique, l'énantiosélectivité a été inversée, fournissant l'alcool **131** avec 88% d'excès énantiomérique (Schéma 62).

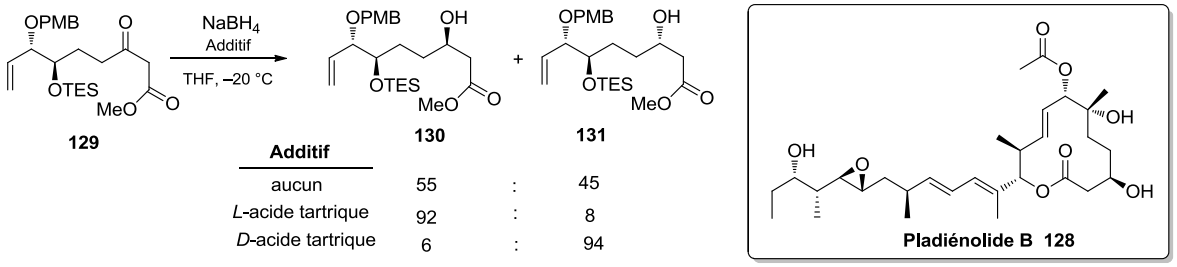


Schéma 62 : Réduction asymétrique avec $NaBH_4$/acide tartrique selon Ghosh et Anderson.

Cette méthode, dont le mécanisme n'est pas connu, est très efficace pour des α et β-cétoesters dont l'ester joue le rôle de site chélatant.[92b] En effet, Yatagai et Ohnuki ont observé une grande induction asymétrique avec des α et β-cétoesters et ont fait un test sur un γ-cétoester **132** pour lequel aucune induction n'a été constatée (Schéma 63).

---

[91] Coquelin M. Stage de Magistère, Université Paris-Sud, **2013** ; Audic A. Stage de Master 2, Université Paris-Sud, **2012**

[92] a) Ghosh A. K., Anderson D. D. *Org. Lett*. **2012**, *14*, 4730 ; b) Conditions décrites par : Yotagai M., Ohnuki T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 1826

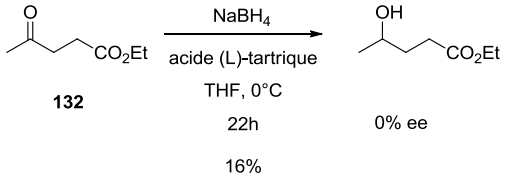


Schéma 63 : Effet chélatant inexistant dans un γ-cétoester lors de la réduction au $NaBH_4$/acide tartrique

Nous avons donc appliqué ces conditions à la cétone **121** en utilisant l'acide *D*-tartrique. La réduction a été très lente, une semaine de réaction pour obtenir une conversion totale, ce qui a favorisé la formation du produit *trans*-**122** (Schéma 64). De plus l'induction asymétrique a été faible dans les deux produits. En effet, pour le produit cis-**122**, l'excès énantiomérique n'est que de 22% et pour le produit trans-**122** l'excès est de 28%.[93]

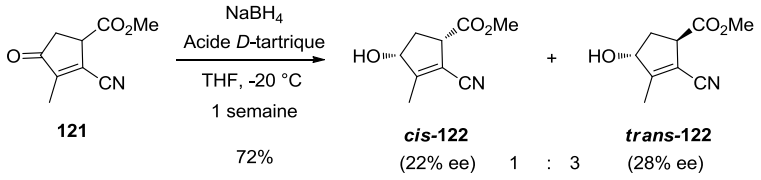


Schéma 64 : Test de réduction asymétrique de la cétone **121** avec $NaBH_4$/acide *D*-tartrique

Nous avons en parallèle étudié la réaction de réduction de Corey-Bakshi-Shibata.

II.3.3.Réaction de Corey-Bakshi-Shibata (aussi appelée Corey-Itsuno[94])

II.3.3.1. Principe

En 1987, Corey, Bakshi et Shibata ont décrit un catalyseur bore-oxazaborolidine **133** permettant d'effectuer des réductions asymétriques de cétones avec d'excellents excès énantiomériques (Schéma 65).[95]

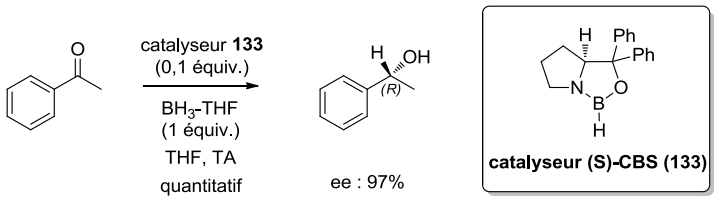


Schéma 65 : Première réduction asymétrique d'une cétone avec le catalyseur de Corey-Bakshi-Shibata **133**

L'hydrogène du bore dans le catalyseur a été ensuite remplacé par des groupements alkyles, tels qu'un méthyle donnant le (S)-Me-CBS **134**, pour augmenter la stéréosélectivité. Le mécanisme admis pour cette réaction commence par l'activation de ce catalyseur par du borane pour former le complexe **135** (Schéma 66). Ce dernier est chélaté par la cétone pour former l'intermédiaire à 6 centres **136**. L'hydrure du borane est ensuite transféré à la cétone de manière stéréosélective selon la différence de taille entre les groupements R_1 et R_2 de celle-ci. Enfin deux différentes voies sont envisagées pour terminer ce mécanisme. La première régénère directement le catalyseur après

[93] Excès énantiomériques calculés par HPLC chirale.

[94] Première utilisation de complexes alkoxy-amine/boranes pour les réductions : Hirao A., Itsuno S., Nakahama S., Yamazaki N. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 315

[95] Corey E. J., Bakshi R. K., Shibata S. *J. Am. Chem. Soc*. **1987**, *109*, 5551

décomplexation de l'alcoolate et du bore. La deuxième voie fait intervenir une autre molécule de borane pour régénérer le complexe actif **135**.

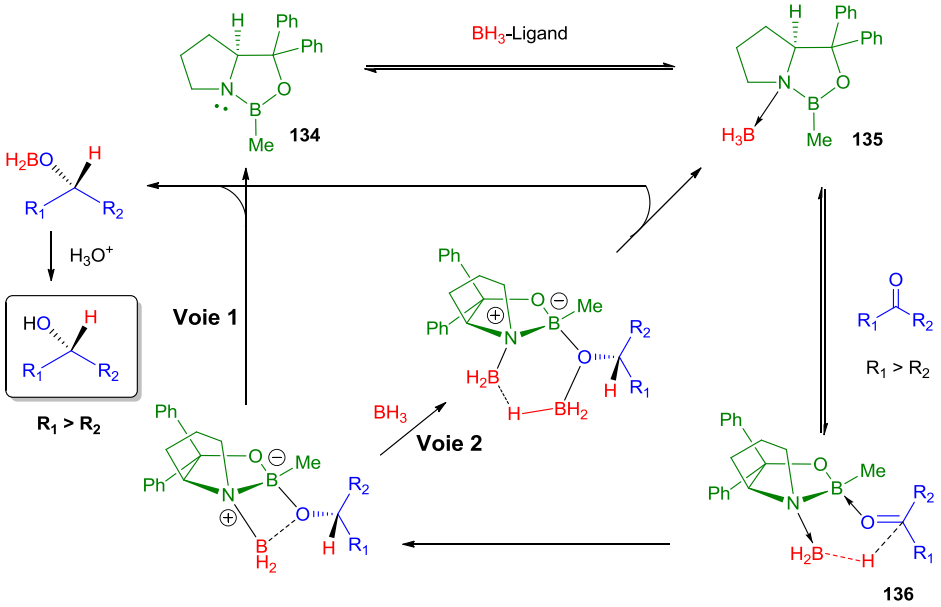


Schéma 66 : Mécanisme de la réduction énantiosélective d'une cétone avec le catalyseur (S)-Me-CBS **134**

Depuis sa mise au point, le catalyseur CBS est devenu un réactif de choix en synthèse organique. Nous allons présenter quelques exemples de réduction de cétones conjuguées proches de notre substrat.[96]

II.3.3.2. Exemples de réduction asymétrique au (S)-Me-CBS 134 de la littérature

Robertson et Coll. ont commencé leur synthèse du motif tricyclique **137** de la lituarine par une réduction asymétrique de la méthylcyclopenténone **138**.[97] En utilisant une quantité catalytique de Me-CBS **134** et BH_3-DMS comme réducteur, les auteurs ont obtenu un mélange l'alcool **139** désiré (82% ee) avec l'alcool **140** issu de la sur-réduction provenant de l'hydroboration de la double liaison. En utilisant le catécholborane comme réducteur, comme préconisé par Corey dans le cas d'énones,[98] l'excès énantiomérique obtenu fut de 92%, sans produit de sur-réduction (Schéma 67).

[96] Corey E. J., Helal C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1987 ; Revues : Cho B. T. *Tetrahedron,* **2006**, *62*, 7621 ; Burkhardt E. R., Matos K. *Chem. Rev.* **2006**, *106,* 2617

[97] Robertson J., Meo P., Dallimore J. W., P., Doyle B. M. Hoarau C. *Org. Lett*. **2004**, *6*, 3861

[98] Corey E. J., Bakshi R. K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 611 ; Corey E. J., Bakshi R. K., Shibata S., Chen C.-P., Singh V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109,* 7925

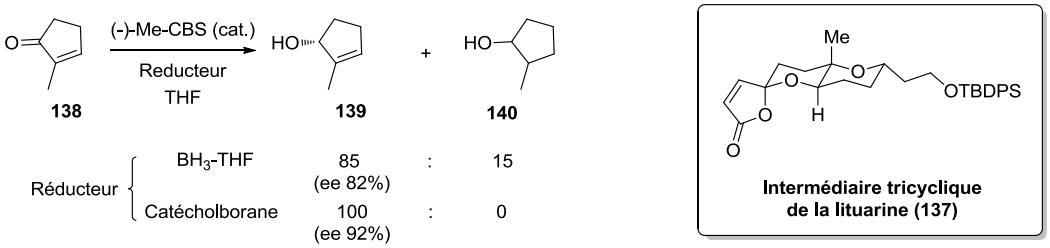


Schéma 67 : Réduction de la méthylcyclopenténone **138** avec le catalyseur Me-CBS selon Robertson et coll.

Les auteurs ont également remarqué qu'en utilisant une quantité stœchiométrique de catalyseur, les résultats étaient plus reproductibles (94% ee) qu'avec une quantité catalytique.

Kita *et al.* ont introduit de la chiralité en réduisant la cyclopenténone **142** avec le (S)-Me-CBS lors de la synthèse du (+)-sporochnol A **141**.[99] Cette réduction a donné l'alcool allylique **143** avec 92% de rendement et 94% ee (Schéma 68). La pré-formation du complexe BH_3/CBS avant l'addition de l'énone permet d'éviter des réactions parasites comme l'hydroboration directe de la double liaison par le borane.

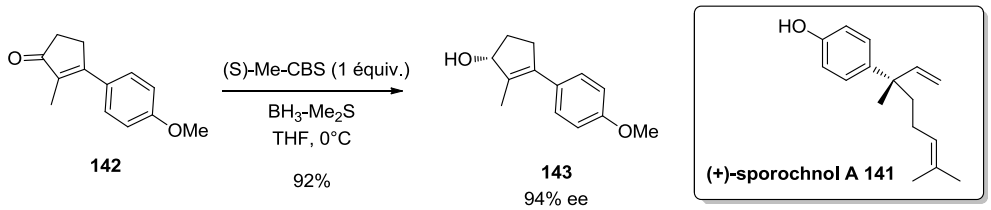


Schéma 68 : Réduction asymétrique de la cyclopenténone **142** lors de la synthèse du (+)-sporochnol A **141**

II.3.3.3. Application de la réduction au Me-CBS à la cyclopenténone 121

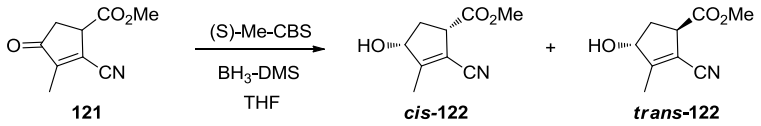
Nous avons soumis la cyclopenténone **121** aux conditions de la réduction au (S)-Me-CBS avec le borane-diméthylsulfure comme réducteur. Pour les premiers essais, nous avons utilisé une quantité stœchiométrique de (S)-Me-CBS. Par analogie avec les nombreux résultats publiés concernant la réduction de méthyl-2-cyclopenténones, la configuration (S) choisie pour l'oxazaborolidine devrait conduire au synthon de configuration voulue pour la thapsigargine.

Le premier essai, effectué à -78°C, n'a conduit à aucune énantiosélectivité et nous avons obtenu un mélange des deux alcools 1,3-*cis* et 1,3-*trans* dans un rapport de 77/23 respectivement (Entrée 1, Tableau 6). Ces deux alcools ne sont pas séparables mais une analyse par HPLC chirale a montré que les deux diastéréoisomères étaient racémiques. Nous avons ensuite augmenté la température et avons constaté que l'énantiosélectivité croissait jusqu'à un maximum de 96% ee à température ambiante (Entrée 2 et 3).[100] A cette température, le rapport des diastéréomères *cis*/*trans* est de 1.6/1 mais le rendement n'est que de 30% (Entrée 3). Lorsque ces conditions ont été appliquées, en présence d'une quantité catalytique du (S)-Me-CBS, nous avons obtenu une énantiosélectivité moins bonne de 40%, mais avec un rendement sensiblement meilleur de 50% (Entrée 4).

---

[99] Kita Y., Furukawa A., Futamura J., Ueda K., Sawama Y., Hamamoto H., Fujioka H. *J. Org. Chem*. **2001**, *66*, 8779

[100] Etude de la réaction CBS en fonction de la température : Stone, G. B. *Tetrahedron Asymmetry*, **1994**, *5*, 465

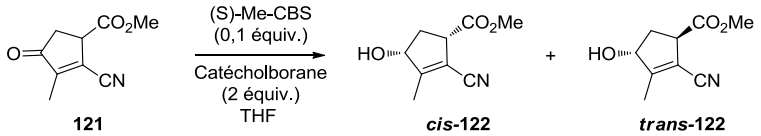


Entrée	(S)-Me-CBS (équiv.)	Température	Temps	Rendement [a]	*cis* / *trans* [b]	Ee de cis-122 [c]
1	1,1	-78 °C	2,5 h	50%	77/23	0%
2	1,1	0 °C	45 min	54%	68/32	25%
3	1,1	TA	1 h	30%	62/38	**96%**[d]
4	0,1.	TA	1 h	50%	50/50	40%

[a] rdt. isolé ; [b] rapport déterminé par H^1RMN du produit purifié ; [c] déterminé par HPLC chirale ; [d] 86% ee du *trans*-**122**

Tableau 6 : Etude de la réduction asymétrique de la cyclopenténone **121** avec le borane et (S)-Me-CBS

Des essais avec le catécholborane, réducteur plus doux permettant d'utiliser une quantité catalytique de Me-CBS, ont été effectués. A -78 °C, la réduction a donné les alcools **122** avec 20% ee, un rendement faible de 35% et un rapport *cis*/*trans* de 63/37 (Entrée 1, Tableau 7).



Entrée	Température	Temps	Rendement [a]	Cis / Trans [b]	Ee de Cis-122 [c]
1	-78°C	18h	35%	63/37	20%
2	-50°C	15h	36%	65/35	0%

[a] rdt. isolé ; [b] rapport déterminé par H^1RMN du produit purifié ; [c] déterminé par HPLC chirale

Tableau 7 : Réduction asymétrique de la cyclopenténone **121** avec le catécholborane et (S)-Me-CBS

En augmentant la température, aucune énantiosélectivité n'a été constatée dont le rendement et la diastéréosélectivité sont identiques à l'essai précédent (Entrée 2).

II.3.3.4.Conclusion de la réduction asymétrique

Cette série d'essais montre que le meilleur résultat (96% ee) est obtenu avec BH_3-DMS comme réducteur, à TA et avec une quantité stœchiométrique de (S)-Me-CBS. Nous n'avons pas établi avec certitude la configuration absolue des hydroxyesters obtenus. Les isomères *cis* et *trans* ne sont séparables qu'à un stade ultérieur de la synthèse, au niveau des amides de Weinreb **123**.

Si l'excès énantiomérique obtenu est excellent, les conditions de cette réduction restent à être optimiser pour améliorer les rendements. L'extraction est probablement un des points à améliorer car le suivi par CCM indique que la réaction est propre et la conversion du produit de départ totale. L'utilisation d'une quantité stœchiométrique d'oxazaborolidine reste un problème mineur car elle peut être récupérée par lavage acide et recyclée. Les conditions de recyclage de l'isomère *trans* restent par ailleurs à mettre au point.

II.4. Conclusion

Nous avons donc développé deux voies différentes pour synthétiser les hydroxyméthylcétones **94** ou **124**, précurseurs potentiels de la thapsigargine. La **voie 1** « Michael/Wittig » a été abandonnée car jugée non viable. La **voie 2** « cyclopentanedione » a été validée pour la synthèse de la thapsigargine, offrant la méthylcétone **124** en 6 étapes avec un rendement global de 27% (Schéma 69).

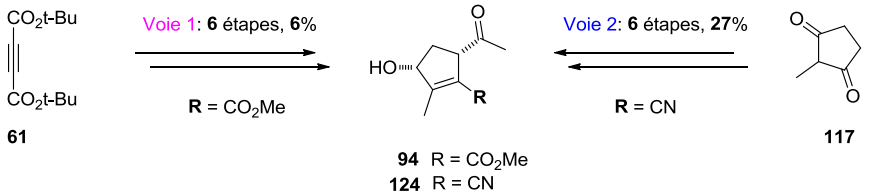


Schéma 69 : Comparaison entre la voie 1 (Michael-Wittig) et la voie 2 (cyclopentanedione)

Chapitre III : Synthèse racémique des précurseurs de métathèse à partir des méthylcétones synthétisées

III.Synthèse racémique des précurseurs de métathèse à partir des méthylcétones synthétisées

Rappelons qu'à partir des méthylcétones obtenues précédemment, il faut maintenant, pour parvenir au précurseur de métathèse **64**, mettre en place les deux chaines, l'une alcénique en position C1 et l'autre alcynique en position C5, avec les stéréochimies adéquates sur les centres C10 et C6 (Schéma 70).

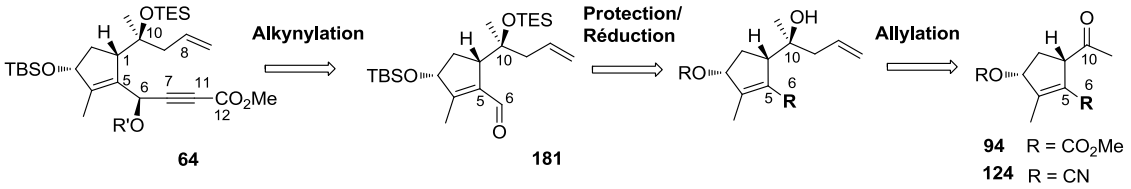


Schéma 70 : Stratégie de synthèse du précurseur **64** à partir des méthylcétones **94** et **124**

- En ce qui concerne la réaction d'allylation en C6, il est possible d'envisager, à partir des résultats obtenus jusqu'ici, un contrôle de la stéréochimie de la réaction à partir de l'OH en C3 avec, dans ce cas, une attaque de type Cram-chélate. L'examen de modèles moléculaires montre alors que l'attaque préférentielle se fera par la face *Si* la plus dégagée pour donner le centre C-10 de configuration S désirée (Schéma 71).

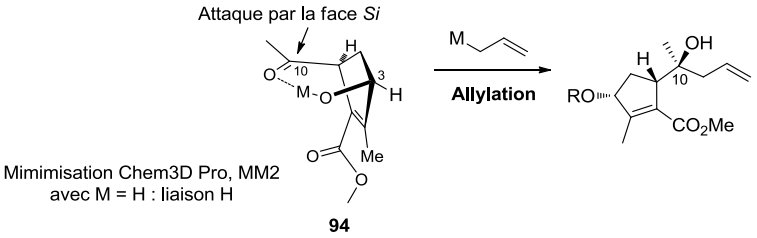


Schéma 71 : Prévision d'une allylation diastéréosélective de la méthylcétone en C10 **94** d'après un Cram-chélate

Dans le cas de l'allylation de **94** qui a été la première expérimentée au laboratoire (voie 1 ci-dessus), il fallait une réaction d'allylation qui puisse se faire dans des conditions suffisamment douces pour ne pas affecter la fonction ester méthylique présente sur la molécule.

- Pour la réaction d'alkynylation en position C6, la situation est plus complexe. Il est en effet logique d'anticiper que cette réaction va se faire selon une stéréochimie aboutissant à la mise en place du centre stéréogène en C6, épimère de celui rencontré dans la thapsigargine naturelle. Une étude conformationnelle rapide montre que cet aldéhyde, plus stable sous la forme s-*trans* devrait subir l'attaque d'un nucléophile par la face *Si* supérieure de la molécule, ce qui fournirait un centre C6 épimère du centre présent dans le produit naturel.

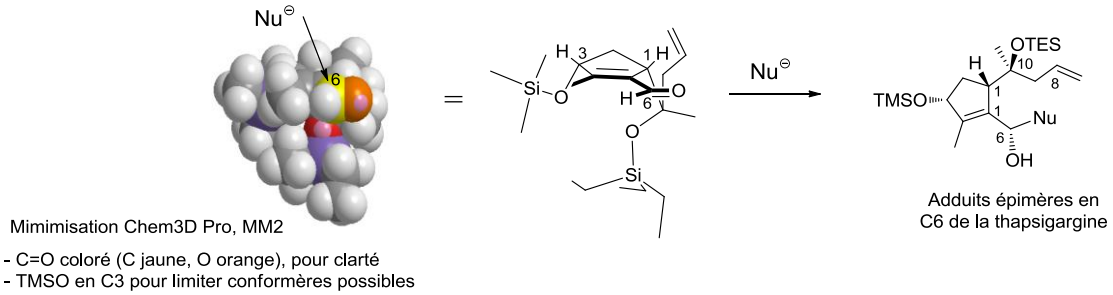


Schéma 72 : Prévision de l'alcynylation diastéréosélective en C6 donnant l'épimère

Cette situation, apparemment contrariante, peut néanmoins être redressée, globalement, de deux manières différentes : en essayant d'inverser la stéréochimie de ce centre au niveau du précurseur de métathèse, ou bien en essayant de tirer profit de celui-ci pour mettre en place, après la réaction de métathèse cyclisante, d'autres groupements fonctionnels importants comme l'hydroxyle en C8 par exemple. Nous présenterons par la suite nos résultats concernant ces approches multiples.

III.1. Réaction d'allylation diastéréosélective en C-10

L'allylation d'une cétone est une réaction fondamentale en chimie de synthèse et a fait l'objet de nombreux travaux.[101] L'allylation peut être asymétrique ou diastéréosélective. De nombreux protocoles permettent aujourd'hui des allylations douces et sélectives.

III.1.1. Allylation de Luche

En 1985, Pétrier et Luche ont publié une méthode d'allylation réalisée dans l'eau avec du zinc métallique et un dérivé halogéné allylique sous agitation classique ou sous ultrason.[102] En effet lorsque les auteurs ont soumis le benzaldéhyde **144** avec le bromure d'allyle et du zinc dans une solution de chlorure d'ammonium et de THF, ils ont obtenu l'alcool homoallylque **145** avec un excellent rendement de 95% (Schéma 73). Les auteurs ont testé différentes conditions telles que l'utilisation d'eau ou d'une solution de NaCl au lieu de NH_4Cl. Dans le premier cas le rendement n'est que de 23% et dans le deuxième aucune formation du produit **145** n'a été constatée.

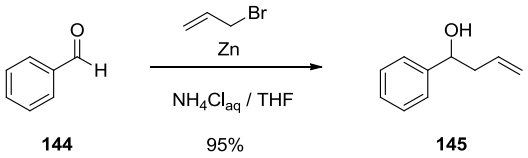


Schéma 73 : Allylation du benzaldéhyde dans les conditions développées par Pétrier et Luche

[101] Pour des revues sur l'allylation voir: a) Schinzer D. *Synthesis* **1988**, 263 ; b) (chiral allyl et allenylsilane) Masse C. E., Panek J. S. *Chem. Rev*. **1995**, *95*, 1293 ; c) (catalyse énantiosélective) Yus M., Gonzalez-Gomez J. C., Foubelo F. *Chem. Rev*. **2011**, *111*, 7774 ; d) (diastéréosélective) Yus M., Gonzalez-Gomez J. C., Foubelo F. *Chem. Rev*. **2013**, *113*, 5595

[102] Pétrier C., Luche J-L. *J. Org. Chem*. **1985**, *50*, 912

La particularité de cette réaction est l'utilisation de réactifs, en théorie, non compatibles tels que le dérivé zincique formé et l'eau. Le mécanisme de cette réaction n'est pas connu mais ne peut pas être identique à celui d'une addition d'un organométallique classique. Par la suite d'autres métaux ont été utilisés pour effectuer cette réaction en milieu aqueux.[103]

Ces conditions ont été utilisées dans des synthèses totales et généralement n'ont fourni aucune diastéréosélectivité.[104]

III.1.2. Allylation dirigée par α, β chélation

A la fin des années 50, Cram et Kopecky ont proposé un modèle pour expliquer le stéréocontrôle obtenu lors de l'addition d'un organométallique sur une cétone α hydroxylée.[105] Les auteurs ont supposé que ce contrôle ne fonctionnait qu'en milieu anhydre. Cependant Paquette et Mitzel ont démontré que le stéréocontrôle était préservé en milieu aqueux en utilisant de l'indium.[106] Les auteurs ont comparé l'allylation de l'aldéhyde **146** avec l'hydroxyle en α libre ou protégé (Schéma 74). Ils ont constaté que la présence de l'hydroxyle libre permettrait d'avoir le produit **147**-syn avec une bonne diastéréosélectivité (9,8 : 1). A l'inverse avec l'hydroxyle protégé, ils ont obtenu le produit **147**-anti avec un rapport de 4,2 : 1.

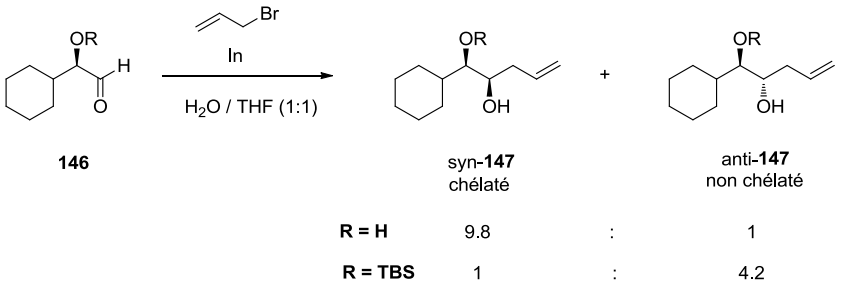


Schéma 74 : Allylation dirigée par α chélation en milieu aqueux développée par Paquette et Mitzel.[106]

Cette sélectivité est expliquée par un état de transition de type Cram-chélate dans le cas du produit *syn* (Schéma 75).

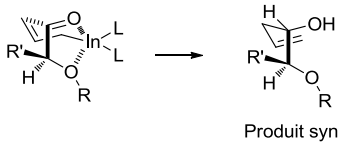


Schéma 75 : Modèle de Cram-chélate appliqué à l'α contrôle de l'allylation développée par Paquette et Mitzel[106]

De manière identique, les auteurs ont démontré que ce stéréocontrôle pouvait être réalisé en β du carbonyle. Le β-hydroxyaldéhyde **148**, protégé ou non, a été mis dans les mêmes conditions que

[103] Pour une revue, voir: Li C-J. *Chem. Rev*. **1993**, *93*, 2023
[104] Smith A. B. III, Ott G. R. *J. Am. Chem. Soc*. **1996**, *118*, 13095
[105] Cram D. J., Kopecky K. R. *J. Am. Chem. Soc*. **1959**, *81*, 2748
[106] a) Paquette L. A., Mitzel T. M. *Tetrahedron Lett*. **1995**, *36*, 6863. b) Paquette L. A., Mitzel T. M. *J. Am. Chem. Soc*. **1996**, *118*, 1931. c) Paquette L. A., Lobben P. C. *J. Org. Chem*. **1998**, *63*, 5604

précédemment. Cette fois ci, le stéréocontrôle fournit majoritairement le produit anti-**149** avec un rapport de 8,2 : 1 (Schéma 76).

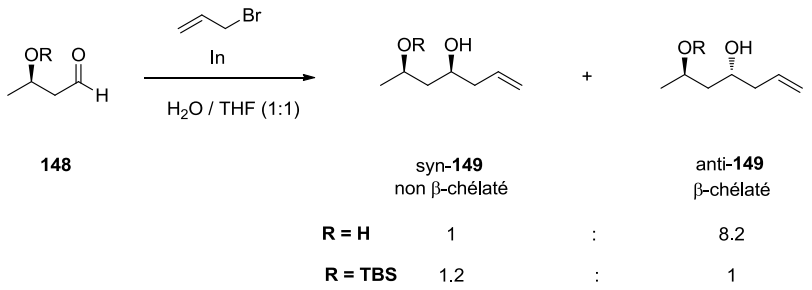


Schéma 76 : Allylation dirigée par β chélation en milieu aqueux développée par Paquette et Mitzel

Dans ce cas, le modèle Cram-chélate **150** fournit exclusivement le produit anti-**149** (Schéma 77).

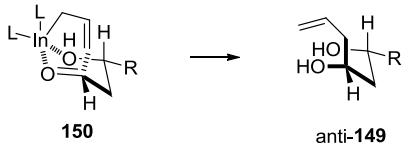


Schéma 77 : Modèle de Cram chélate appliqué au β contrôle de l'allylation développée par Paquette et Mitzel

Récemment, l'équipe de Myers a utilisé cette méthodologie pour la synthèse du méthyl trioxavarcinoside A **151**.[107] L'allylation de la méthylcétone **152** α et β dihydroxylée donne le triol **153**-syn avec une excellent diastéréosélectivité 15 : 1 (Schéma 75).

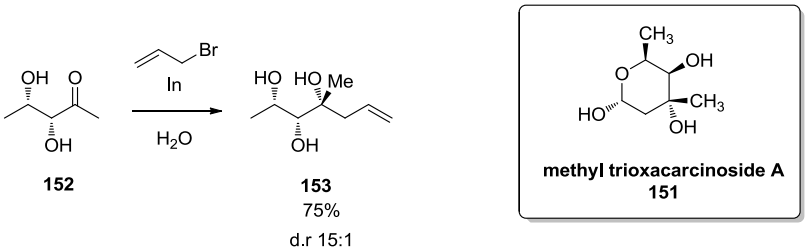


Schéma 78 : Application du stéréocontrôle α avec l'indium pour la synthèse de méthyl trioxavarcinoside A **151**

Cependant, à notre connaissance, aucun exemple n'évoque un éventuel stéréocontrôle par un hydroxyle en position γ.

III.1.3. Allylation de Hosomi-Sakurai

En 1976, Hosomi et Sakurai ont découvert que l'allylation de cétone ou d'aldéhyde était possible avec de l'allyltriméthylsilyle en présence de $TiCl_4$.[108] L'allylation de l'aldéhyde **154** dans ces conditions donne l'alcool homoallylique **155** avec 96% de rendement après 5 min de réaction (Schéma 79).

[107] Smaltz D. J., Svenda J., Myers A. G. *Org. Lett*. **2012**, *14*, 1812
[108] Hosomi A., Sakurai H. *Tetrahedron Lett*. **1976**, *17*, 1295

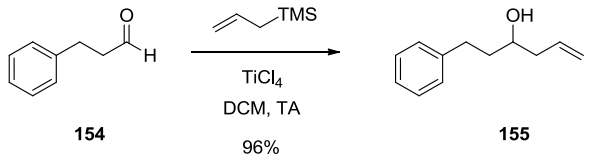


Schéma 79 : Allylation développée par Hosomi et Sakurai[108]

Le mécanisme commence par une activation du carbonyle par le chlorure de titane qui subit l'addition d'allyltriméthylsilane pour former le carbocation **156** stabilisé par le silicium en β. Ce dernier est attaqué par l'ion chlorure libéré précédemment pour générer, après hydrolyse, l'alcool homoallylique **157** (Schéma 80).

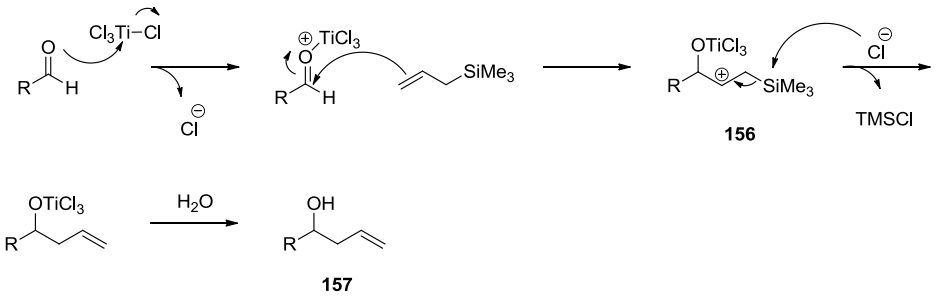


Schéma 80 : Mécanisme de l'allylation d'Hosomi et Sakurai[108]

Les auteurs ont constaté que ces conditions permettaient d'effectuer une addition 1,4 sur les cétones et aldéhydes α, β-conjugués.[109] En effet, avec la cyclohexanone **158**, ils obtiennent le produit **159** avec 82% de rendement (Schéma 81).

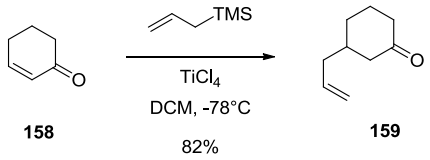


Schéma 81 : Allylation d'Hosomi et Sakurai en 1,4 sur une cétone conjuguée

Le mécanisme proposé, voisin du précédent, commence par une activation du carbonyle par le chlorure de titane pour former l'énolate de titane **160** qui subit l'addition de l'allylTMS pour former le carbocation β stabilisé par le silicium **161**. Ce dernier est attaqué par l'ion chlorure pour former, après hydrolyse, la cétone **162** (Schéma 82).

[109] Hosomi A., Sakurai H. *J. Am. Chem. Soc*. **1977**, *99*, 1673

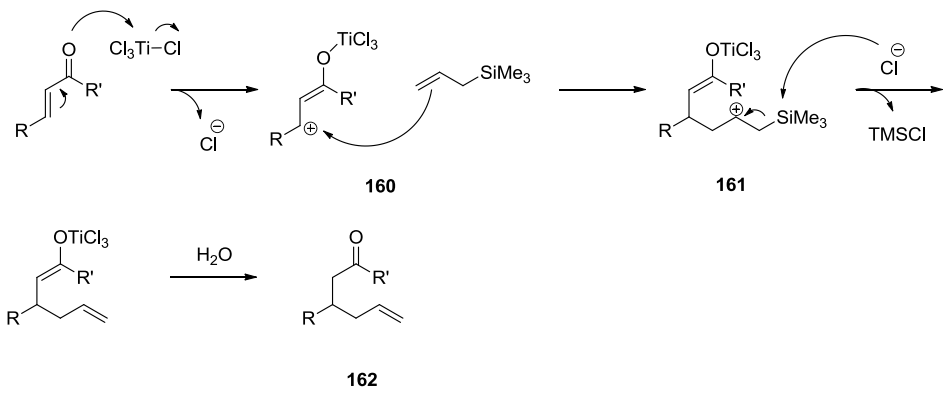


Schéma 82 : Mécanisme de l'allylation en 1,4 dans les conditions d'Hosomi et Sakurai

D'autres acides de Lewis peuvent être utilisés pour effectuer cette réaction.[110] Certains groupes ont utilisé cette allylation pour synthétiser des produits naturels. Par exemple, l'équipe de Martin, pour synthétiser la (-)-alstonérine **163**, a effectué l'allylation d'un iminium issu de l'aminoacétale **164** pour former le dérivé **165** en utilisant BF_3-Et_2O comme acide de Lewis (Schéma 83).[111]

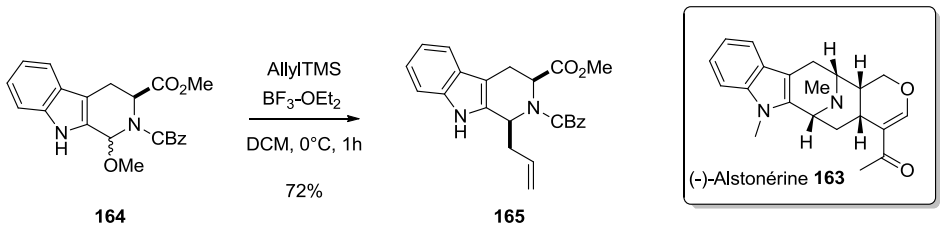


Schéma 83 : Application des conditions d'Hosomi et Sakurai pour la synthèse totale de la (-)-alstonérine **163**

III.1.4. Applications des différentes méthodes d'allylation aux cétones synthétisées 94 et 124

III.1.4.1. Allylation de la méthylcétone 94 issue de la première voie

Nous avons d'abord testé la réaction d'allylation sur la méthylcétone **94** issue de la stratégie Michael-Wittig. Lors des premiers essais, nous avons utilisé le bromure d'allylmagnésium et avons obtenu un mélange de produit. Nous avons donc utilisé le dérivé zincique pour diminuer sa réactivité. Dans ce cas, l'addition est totalement chimiosélective. Seul le bon diastéréoisomère **166** a été obtenu et sa stéréochimie relative a été confirmée par analyse cristallographique du *para*-nitrobenzoate correspondant **167** (Schéma 84).

[110] Revue: Hosomi A. *Acc. Chem. Res*. **1988**, *21*, 200

[111] Neipp C. E., Martin S. F. *J. Org. Chem*. **2003**, *68*, 8867. Martin S. F., Miller K. A. *Org. Lett*. **2007**, *9*, 1113

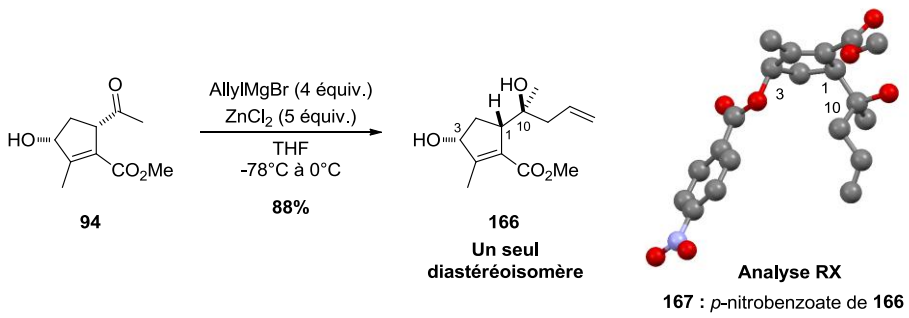


Schéma 84 : Allylation diastérésélective de la méthylcétone **94** et analyse cristallographique de l'alcool homoallylique **166**

III.1.4.2.Allylation de la méthylcétone 124

En appliquant ces conditions précédentes à la méthylcétone **124** issue de la deuxième stratégie, aucune diastéréosélectivité n'a été observée (Schéma 85). Les deux diastéréoisomères **169** et **170** ont été obtenus sous forme d'un mélange non séparable avec un rapport de 1 : 1,25 en faveur de celui non désiré **170**.

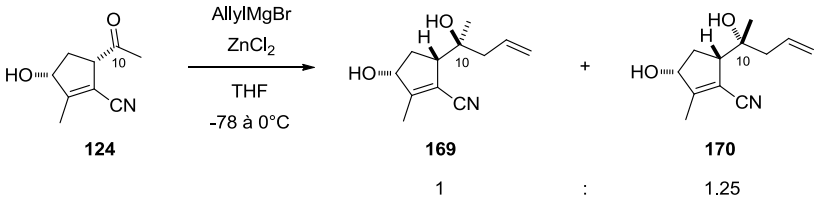


Schéma 85 : Allylation de la méthylcétone **124** dans les mêmes conditions développées pour la cétone **94**

Ce manque de sélectivité est dû à la présence du groupement nitrile. Deux hypothèses peuvent être envisagées. La première est qu'il existe une chélation du zinc entre le nitrile et la cétone. Cette chélation aurait pu exister dans le substrat possédant l'ester mais dont la force de chélation était moins forte. Par conséquent, l'utilisation de métaux plus oxophiles, tels que le cérium, devrait augmenter la diastéréosélectivité.

La deuxième hypothèse est d'ordre stérique. En effet, le groupement nitrile étant moins encombrant qu'un ester méthylique, la discrimination faciale serait moins importante.

Cette allylation a nécessité une phase d'optimisation en prenant en compte ces deux paramètres.

Les conditions de l'allylation développées par Pétrier et Luche ont été testées avec du zinc métallique offrant les deux isomères dans les mêmes proportions (Schéma 86).

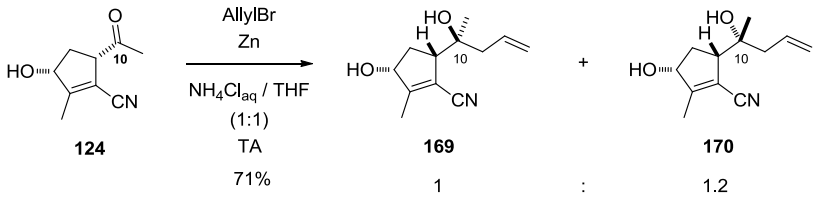


Schéma 86 : Allylation de la méthylcétone **124** avec les conditions de Pétrier et Luche

Nous avons ensuite soumis notre méthylcétone aux conditions développées par Paquette et Mitzel à base d'indium. Cependant, dans notre cas, le rapport est légèrement en faveur du produit non désiré (Schéma 87).

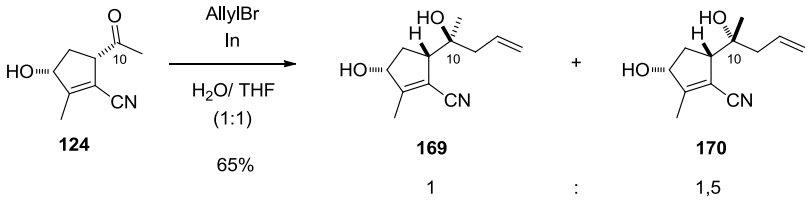


Schéma 87 : Allylation de la méthylcétone **124** dans les conditions de Paquette et Mitzel

Dans cette phase d'optimisation des métaux plus oxophiles ont été testés tels que le cérium. Dans notre cas, ce métal a augmenté la diastéréosélectivité jusqu'à 4/1 en faveur de l'alcool **169**. Cette sélectivité est indépendante de la température (Schéma 88).

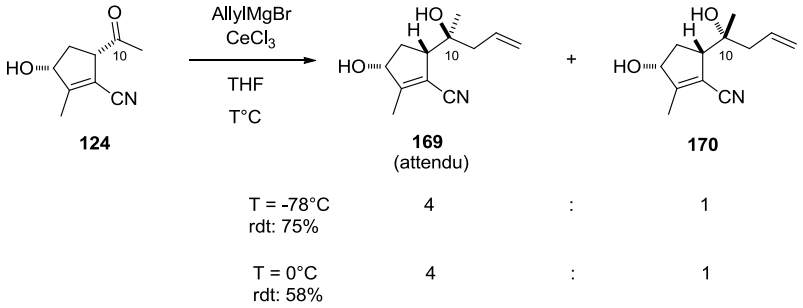
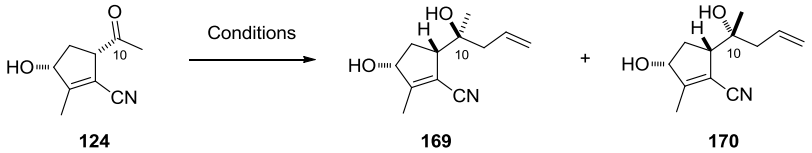


Schéma 88 : Allylation de la méthylcétone **124** avec du cérium

Ces résultats corroborent l'hypothèse selon laquelle une chélation existerait entre le nitrile et la cétone. Le cérium, plus oxophile que le zinc, favoriserait celle entre l'hydroxyle et la cétone.

Nous avons découvert que, dans les conditions initiales avec l'organozincique, la température jouait un rôle important pour la diastéréosélectivité. En effet plus la température est élevée meilleur est le rapport jusqu'à obtenir 4 : 1 en faveur du diastéréomère désiré **169** avec 88% de rendement (Entrée 3, Tableau 8).



Entrée	Température	Rapport 169 / 170[a]		Rendement
1	-78°C	25	75	75%
2	-78 à 0°C	45	55	79%
3	TA	**80**	**20**	**88%**

[a] Calculé d'après la RMN du produit purifié

Tableau 8 : Optimisation de l'allylation diastéréosélective de la méthylcétone **124**

Cette évolution de la diastéréosélectivité en fonction de la température est surprenante. Elle peut être expliquée par le fait que la chélation du zinc entre le nitrile et la cétone se fasse à basse température et qu'il faille apporter de l'énergie pour rompre cette chélation et ainsi favoriser celle entre la cétone et l'alcool.

Enfin nous avons testé les conditions d'Hosomi et Sakurai sur notre méthylcétone **124**. A -78°C, le rapport est identique à celui optimal (4/1), mais le rendement est moins bon, 52%. Lorsque la

température augmente le rendement est identique mais le rapport diminue, ce qui est contraire aux observations précédentes (Schéma 89).

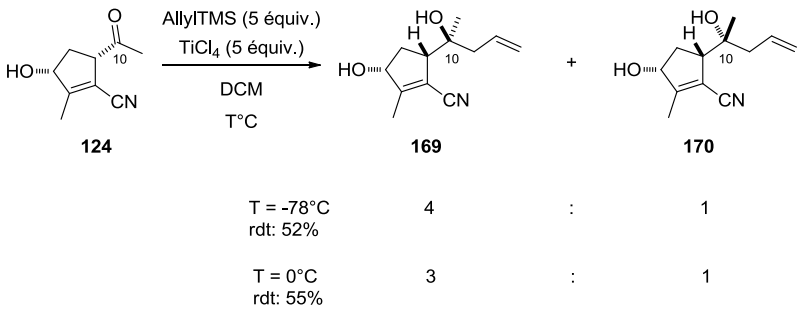


Schéma 89 : Allylation de la méthylcétone **124** dans les conditions d'Hosomi et Sakurai

Par conséquent, pour la suite de la synthèse, nous utiliserons les conditions mettant en jeu des excès de bromure de méthylmagnésium et de chlorure de zinc, à température ambiante. L'adduit **169** est toujours obtenu en mélange non séparé avec son isomère en C10, **170**, dans un rapport de 4 : 1. La suite des réactions sera poursuivie avec ce mélange, la séparation ayant lieu à un stade ultérieur de la synthèse.

Afin de confirmer la stéréochimie en C10 de l'alcool homoallylique obtenu **169**, nous avons synthétisé le diol **171** et comparé avec les données RMN de celui obtenu lors de la première voie dont la stéréochimie a été confirmée par diffraction de rayons X. Les deux produits obtenus sont identiques (Schéma 90).

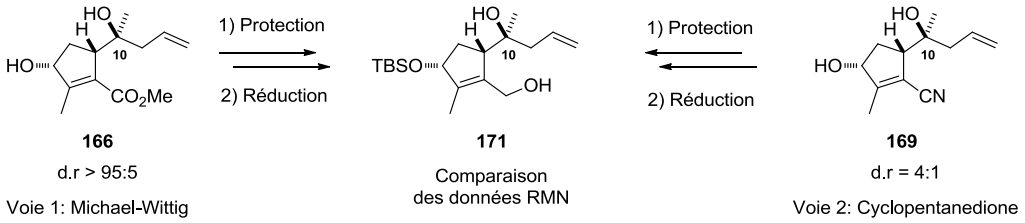


Schéma 90 : Comparaison des données RMN du diol **171** des 2 voies pour confirmer la stéréochimie en C10

III.2. Propynylation en C-6

III.2.1. Stabilité des alcools propargyliques

Les alcools propargyliques peuvent être stables ou non selon leur environnement. Nous allons vous présenter deux exemples de la littérature présentant les deux cas de figure.

Dans la synthèse du caribénol A **172** Yang et son équipe ont réalisé une propynylation de l'aldéhyde **173** avec du propiolate de méthyle et du *n*-butyl-lithium pour former l'alcool propargylique **174** avec 93% de rendement (Schéma 91).[112]

[112] Liu L-Z., Han J-C., Yue G-Z., Li C-C., Yang Z. *J. Am. Chem. Soc*. **2010**, *132*, 13608

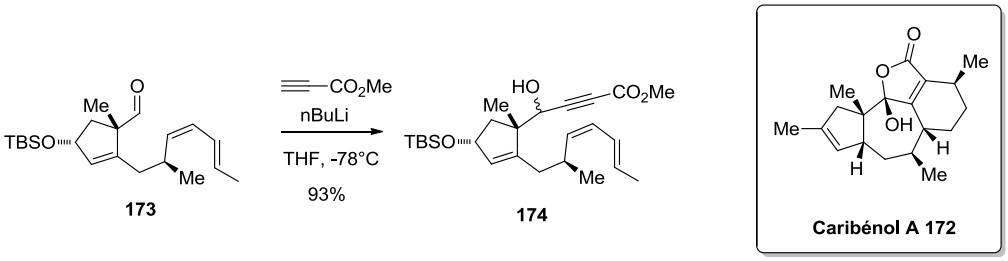


Schéma 91 : Propynylation avec propiolate de méthyle lors de la synthèse du caribénol A **172**

Dans la synthèse de l'acide pseudolarique B **175**, Trost et son équipe ont synthétisé un alcool propargylique tertiaire instable.[113] Pour résoudre ce problème les auteurs ont piégé ce dernier *in situ* avec du carbonyldiimidazole (CDI) pour obtenir le produit **176** avec 91% de rendement (Schéma 92).

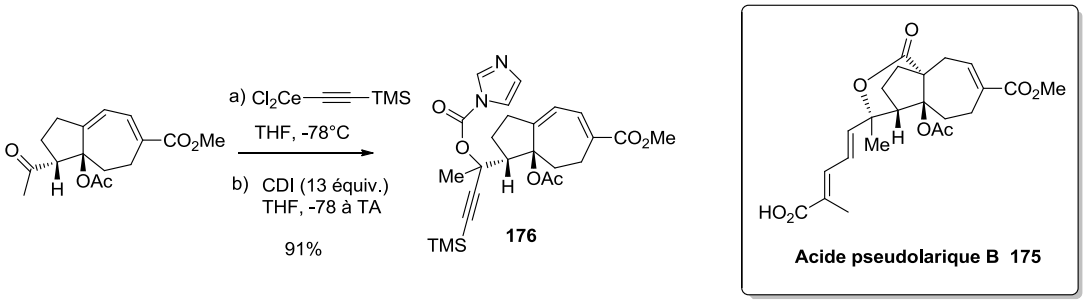


Schéma 92 : Piégeage d'un alcool propargylique *in situ* lors de la synthèse de l'acide pseudolarique B **175**

III.2.2. Essais de propynylation de l'aldéhyde 178 issu de la voie « Michael-Wittig »

Nous avons effectué des essais préliminaires pour obtenir le précurseur de métathèse à partir du diol **166** issu de la stratégie Michael-Wittig avec lequel nous avons qu'un seul diastéréoisomère en C10. Ce dernier a été protégé sélectivement au niveau de l'alcool secondaire en éther silylé **177**. Une réduction de l'ester méthylique par le DIBAL-H suivie d'une oxydation ont fourni l'aldéhyde **178** avec 60% de rendement en deux étapes (Schéma 93).

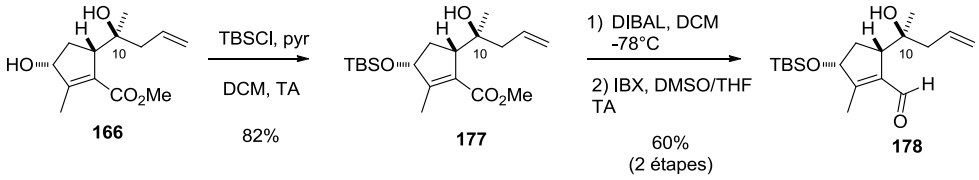


Schéma 93 : Synthèse de l'aldéhyde **178** à partir du diol **166**

Lorsque nous avons soumis l'aldéhyde **178** à la propynylation, le produit désiré n'a pas été obtenu. En effet nous avons obtenu un mélange complexe (Schéma 94).

[113] Trost B. M., Waser J., Meyer A. *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, *130*, 16424

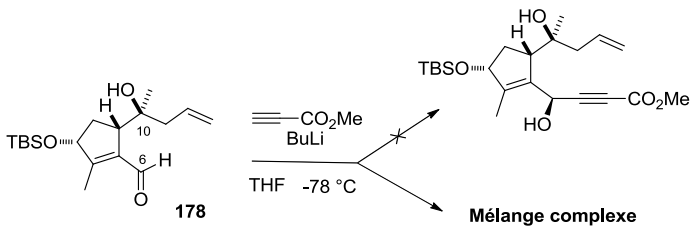


Schéma 94 : Tentative de propynylation sur l'aldéhyde **178**

Nous avons obtenu un mélange complexe dans lequel nous avons pu déterminer que le produit de départ avait été totalement consommé et que la fonction ester méthylique avait été introduite. Nous avons également noté la présence de protons oléfiniques en surnombre. Un des produits formé pourrait résulter de l'attaque nucléophile intramoléculaire de l'alcool tertiaire en C10 sur la triple liaison pour donner, par exemple, un adduit bicyclique semblable à celui-ci-dessous (Figure 21).

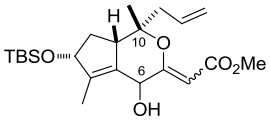


Figure 21: Un des adduits possibles présent dans le mélange lors de la propynylation de l'aldéhyde **178**

Nous n'avons malheureusement pas réussi à purifier ce produit et donc confirmer la présence de tels adduits. Cependant, pour éviter leur formation éventuelle, il suffirait de protéger l'hydroxyle tertiaire. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons décidé de réaliser cette protection avant la réaction de propynylation, sur l'hydroxyaldéhyde **178**. Cependant, lorsque nous avons soumis l'hydroxyaldéhyde **178** aux conditions de silylation en présence de TESCl, nous avons obtenu l'acétal protégé **179**. Il s'avère donc très probable que l'hydroxyle en C10, lors de la réaction de propynylation, soit également apte à fournir des adduits complexes (Schéma 95).

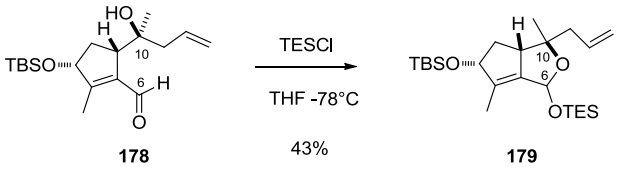


Schéma 95 : Protection de l'aldéhyde hydroxylé **178** avec TESCl

Il est donc primordial de protéger l'alcool tertiaire pour réaliser la réaction de propynylation. De plus, nous avons constaté que le dérivé **177** monoprotégé se déprotégeait avec le temps pour donner le diol de départ **166**. Ceci peut être expliqué par une activation intramoléculaire de l'éther *tert*-butyldiméthylsilylé en C3 par l'hydroxyle tertiaire en C10 *via* une liaison hydrogène (Schéma 96).

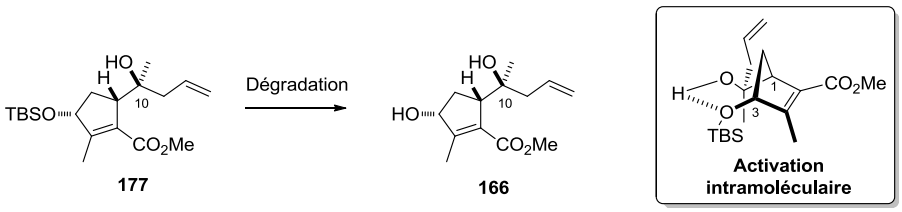


Schéma 96 : Dégradation du diol monoprotégé **177** en diol **166**

A ce niveau du projet, nous avions entre les mains le précurseur cyano **169** issu de la voie « cyclopentanedione » avec lequel nous avons décidé de poursuivre la synthèse.

III.2.3. Propynylation de l'aldéhyde 181 issu de la voie 2

III.2.3.1. Essais de propynylation directe sur le nitrile en C6

A partir du nitrile dihydroxylé **169**, nous avons mis au point une séquence de double protection en un pot. Tout d'abord, nous avons protégé sélectivement l'hydroxyle secondaire en éther *tert*-butyldiméthylsilylé, dans le DMF à 40°C. Lorsque la conversion est totale (contrôle CCM), en général après 5h, le TESCl est ajouté dans le milieu réactionnel et la réaction est chauffée à 80°C pendant une nuit. Le produit diprotégé **180** est obtenu avec 88% de rendement (Schéma 97).

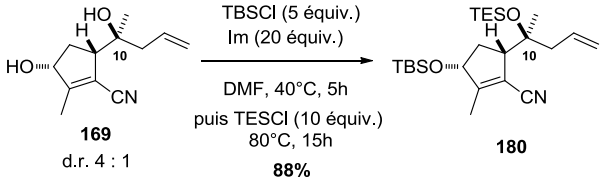


Schéma 97 : Double protection sélective du diol **169**

Ensuite, nous avons testé différentes conditions de propynylation directement sur le nitrile. En utilisant le propiolate de méthyle et LiHMDS, seul le produit de départ a été récupéré (Schéma 98).

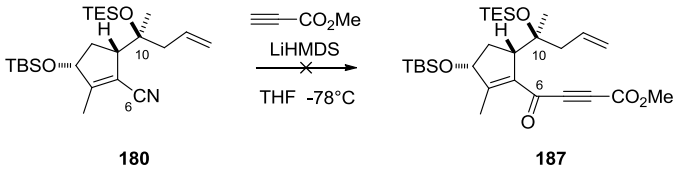


Schéma 98 : Essai de propynylation du nitrile **180** avec LiHMDS comme base

Face à ce manque de réactivité nous avons testé les conditions développées par l'équipe de Zhou pour additionner des alcynes sur des nitriles. Ils ont utilisé une quantité catalytique de base, avec comme contre-ion le lanthane, en présence de butylamine.[114] Cependant, dans notre cas, aucune réaction n'a eu lieue (Schéma 99). Même avec une quantité stœchiométrique de base et d'amine, aucun changement n'a été observé.

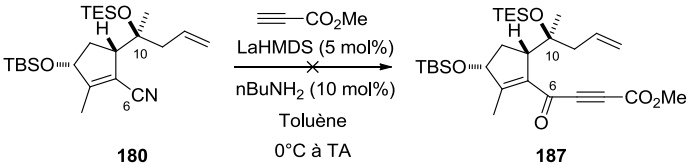


Schéma 99 : Tentative de propynylation du nitrile **180** avec LaHMDS comme base développé par Zhou et coll.[114]

Enfin nous avons testé un aluminate, à différentes températures et seul le produit de départ **180** a été récupéré (Schéma 100).

[114] Shen Q., Huang W., Wang J., Zhou X. *Organometallics*, **2008**, *27*, 301

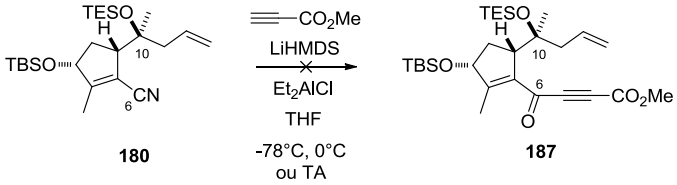


Schéma 100 : Tentative de propynylation sur le nitrile **180** *via* un aluminate

III.2.3.2. Obtention de précurseur de RCEYM via la propynylation de l'aldéhyde 181 en C6

Ce manque de réactivité nous a obligé à synthétiser les précurseurs de RCEYM en deux étapes en passant par l'aldéhyde. Le groupement nitrile a donc été réduit par le DIBAL-H en aldéhyde **181** avec un bon rendement (Schéma 101).

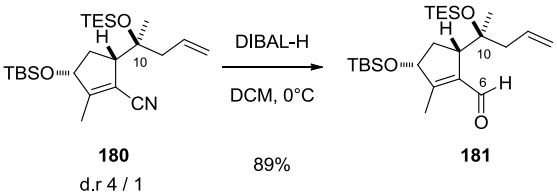


Schéma 101 : Réduction du groupement nitrile du diol protégé **180** avec du DIBAL

Le précurseur de métathèse **182** a été obtenu après propynylation de l'aldéhyde en utilisant LiHMDS comme base. Il est important de noter que le piégeage *in situ* de l'alcool propargylique secondaire ainsi formé est nécessaire en raison de l'instabilité de l'alcool obtenu après hydrolyse. En effet, lorsque le milieu réactionnel est hydrolysé, beaucoup d'aldéhyde est retrouvé, indiquant une probable rétrocondensation de l'alcool formé. Le piégeage in situ s'effectue par addition à -78°C d'un électrophile, ici le chlorure de triméthylsilyle (Schéma 102). L'ényne **182** est ainsi obtenue avec un rendement de 90%. Un seul diastéréoisomère est obtenu en C6 dont sa stéréochimie, inverse de celle présente dans la thapsigargine, sera élucidée à un stade ultérieur de la synthèse, à partir d'un adduit bicyclique de métathèse.

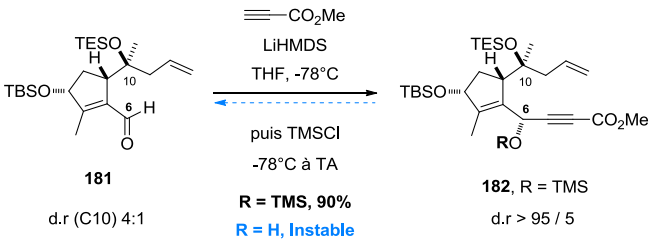


Schéma 102 : Synthèse du précurseur de métathèse **182** à partir de l'aldéhyde **181**

Plusieurs précurseurs ont été synthétisés selon un protocole identique au précédent, en modulant le groupement **R** en fonction du réactif utilisé pour le piégeage. D'autres alcynes que le propiolate de méthyle ont également été condensés sur l'aldéhyde **181** (Schéma 103).

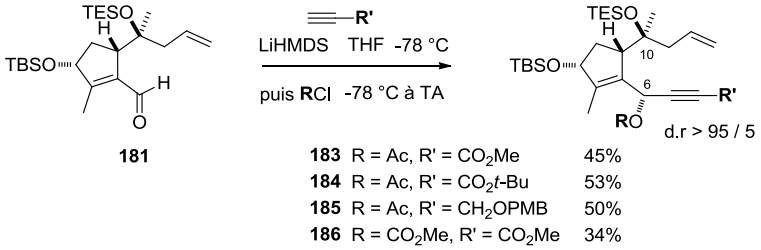


Schéma 103 : Synthèse d'autres précurseurs de métathèse **183**, **184**, **185** et **186**

III.2.3.3. Tentative d'obtention de la configuration « naturelle » en C-6 via la cétone propargylique 187

Même si la présence d'un centre inverse du produit naturel en C6 n'était pas rédhibitoire à ce niveau pour la suite de la synthèse, il semblait important de pouvoir préparer un précurseur de métathèse possédant la configuration relative « naturelle » de ce centre. Des essais ont été effectués afin d'obtenir l'épimère en C-6 de **182**. Une première approche serait d'oxyder en cétone l'alcool secondaire obtenu après la condensation du propiolate, puis de réduire le carbonyle obtenu, en espérant une stéréochimie inverse de celle obtenue précédemment. La cétone propargylique **187** est directement obtenue en traitant le triéther silylé **182** par l'IBX. Soumise à des conditions de réduction de Luche, cette cétone a fourni l'alcool propargylique **188** qui, après isolement et comparaison des données RMN, s'est avéré identique en tous points à l'adduit acétylé **183** obtenu plus haut par propynylation directe de l'aldéhyde **181** (Schéma 104).

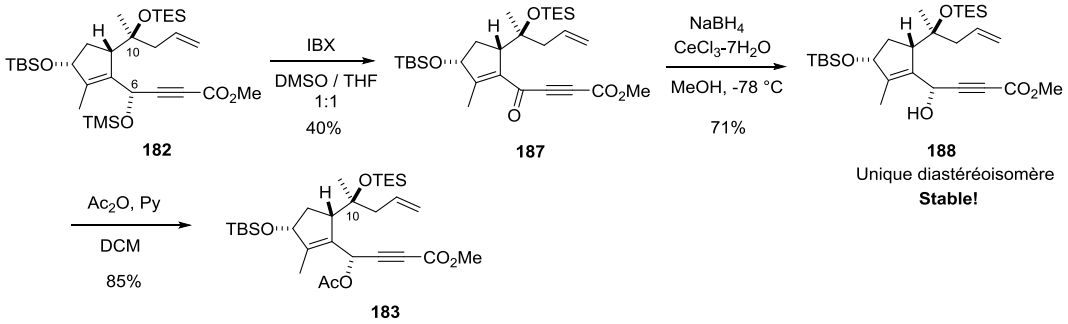


Schéma 104 : Tentative d'obtention de l'épimère naturel en C6 avant métathèse par oxydation et réduction

Deux résultats sont surprenants dans cette séquence de réaction :

- Le premier est que l'alcool propargylique **188** soit isolable alors qu'il est instable lorsqu'il est obtenu par hydrolyse directe du milieu réactionnel de la réaction de propynylation. La rétro-condensation est probablement causée, dans ce dernier cas, par le milieu réactionnel fortement basique stabilisant l'anion du propiolate.

- L'autre résultat surprenant est que la réduction de Luche redonne le même diastéréoisomère que précédemment, signifiant que l'aldéhyde en C6 et la cétone propargylique ne subissent probablement pas l'attaque du nucléophile sur la même face du carbonyle. Il est possible, comme représenté ci-dessous, que la contrainte allylique existant entre le Me-15 et la chaine propargylique défavorise la conformère s-*trans* **A** (la modélisation montre qu'il existe une torsion importante de 30°) (Figure 22). Dans ce cas, l'attaque de l'hydrure pourrait se faire sur le conformère s-*cis* **B**, entrainant la formation d'un centre stéréogène de même configuration que précédemment.

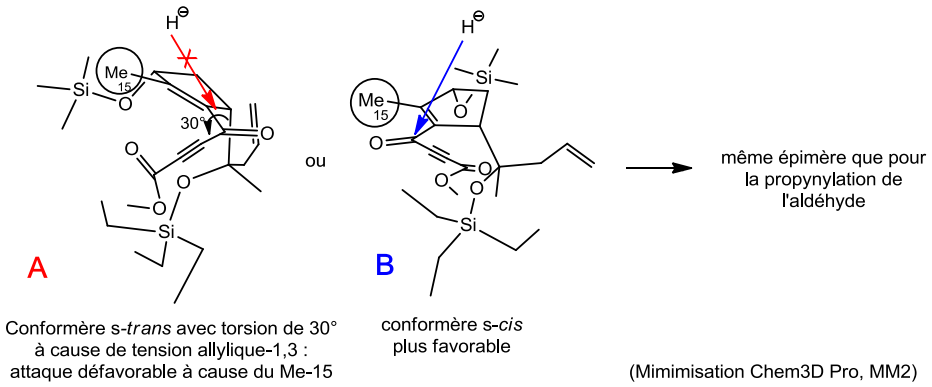


Figure 22 : Conformères **A** (s-*trans*) et **B** (s-*cis*) de la cétone propargylique **187** lors de la réduction de Luche

III.2.3.4. Tentative d'obtention de précurseur fonctionnalisé en C8

La mise en place directe de l'hydroxyle en position C8, nécessaire à l'activité de la thapsigargine, sous forme d'éther d'énol, au niveau du précurseur de métathèse pourrait représenter un avantage certain. Ceci permettrait de diminuer le nombre d'étapes d'aménagement fonctionnel après l'étape cruciale de RCEYM. Par ailleurs, peu d'exemples de métathèse ényne avec un éther d'énol ont été rapportés dans la littérature. A notre connaissance, ce type de métathèse a été seulement décrit en intermoléculaire.[115] L'application d'une telle stratégie, résumée sur le schéma rétrosynthétique ci-dessous serait donc une première intéressante (Schéma 105).

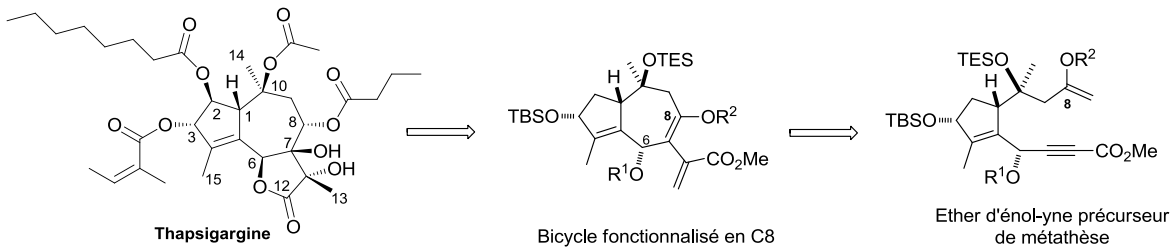


Schéma 105 : Stratégie de synthèse donnant un adduit fonctionnalisé en C8 via une RCEYM avec un éther d'énol

A la fin du présent travail de thèse, des essais ont été menés pour préparer un précurseur de métathèse équipé d'une fonction éther d'énol en position C8 (Schéma 106).

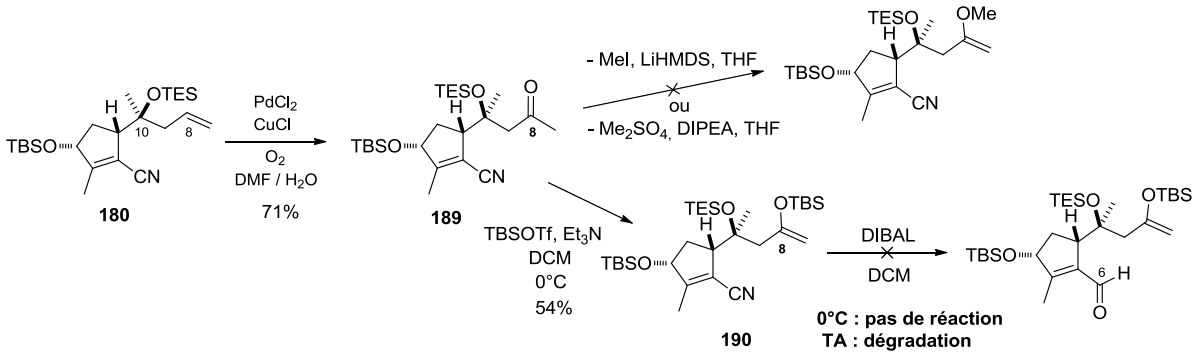


Schéma 106 : Etude de la formation d'éthers d'énol en C8

[115] Giessert A. J., Snyder L., Markham J., Diver S. T. *Org. Lett*. **2003**, *5*, 1793

La méthylcétone en C8 **189** est obtenue à partir du dérivé **180** grâce à une oxydation de Wacker avec un rendement de 71% (Schéma 106). Cependant, des difficultés ont été rencontrées pour synthétiser l'éther d'énol méthylique. Finalement, l'éther d'énol silylé **190** est obtenu avec 54% de rendement mais la réduction ultérieure du nitrile a été impossible avec le DIBAL. Dans les conditions usuelles à 0°C, le substrat ne réagit pas et à TA il se dégrade. La non réactivité à 0°C doit probablement être due à un encombrement trop important.

III.3. Conclusion

Plusieurs précurseurs ont été synthétisés à partir de la cyclopentanedione en 12 étapes maximum. Différentes modulations ont été réalisées au niveau de la protection OH-6 ainsi que des substituants de la triple liaison. Les quatre centres stéréogènes C1, C3, C10 et C6 sont mis en place grâce à des réactions diastéréosélectivites (d.r ≥ 80%) (Schéma 107). La configuration relative du centre C6 de ce précurseur de métathèse est épimère de celui de la thapsigargine (nOe mesurés après RCEYM).

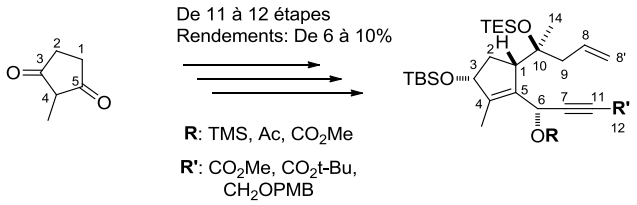


Schéma 107 : Récapitulatif des précurseurs de RCEYM synthétisés

Chapitre IV : Etude de la métathèse cyclisante ényne (RCEYM)

IV.Etude de la métathèse cyclisante ényne

IV.1. De la métathèse d'oléfine à la métathèse ényne.

IV.1.1. Principe de la métathèse

La métathèse d'oléfines (du grec metáthêsis μετάθησις = permutation) est une réaction d'échange de motifs vinyliques entre différents alcènes catalysée par des carbènes de métaux de transition (Schéma 108).

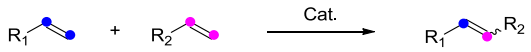


Schéma 108 : Principe de la métathèse d'oléfines

Il existe plusieurs types de métathèse selon les partenaires de réaction mis en jeu (Schéma 109). Lorsque les deux partenaires sont des oléfines, on parle de métathèse croisée (CM) en version intermoléculaire et métathèse cyclisante (RCM) en version intramoléculaire. Si les deux partenaires sont une oléfine et un alcyne, on parle de métathèse ényne qui peut être cyclisante (RCEYM) ou non (EYM). Enfin si la réaction a lieu entre deux alcynes, on parle de métathèse diyne, soit intermoléculaire (AM) ou intramoléculaire (RCAM).

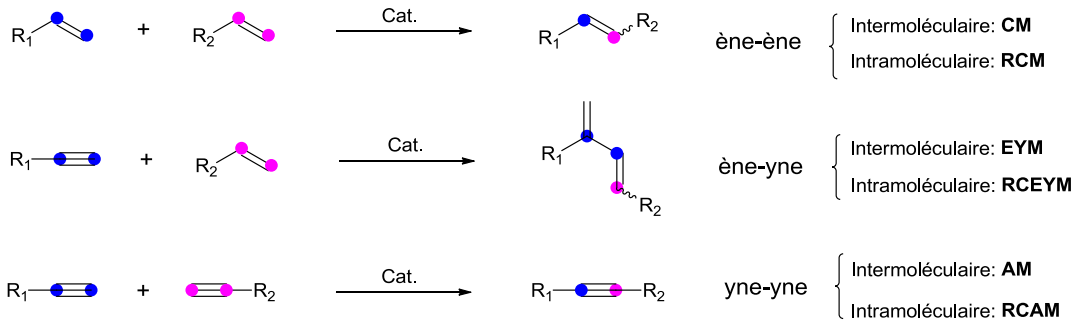


Schéma 109 : Différents types de métathèses

IV.1.2. Historique rapide

La réaction de métathèse a été utilisée dans les années 50 dans l'industrie pétrolière, mais ce n'est qu'au début des années 90 qu'elle est devenue un outil important pour le chimiste organicien, grâce principalement au développement de catalyseurs efficaces et pratiques.

Dès les années 50, les polyméristes effectuèrent des réactions de métathèse avec des catalyseurs au titane,[116] puis une dizaine d'années plus tard, au molybdène.[117] Plusieurs groupes de polyméristes, tels que celui de Natta,[118] ont ensuite développé des catalyseurs à base de métaux de transition couplés à un acide de Lewis (WCl_6/Bu_4Sn, MoO_3/SiO_2…).

[116] Anderson A. W. Merckling M. G. *Chem. Abstr*. **1955**, *50*, 3008; Anderson A. W., Merckling N. G. Brevet US N° 2721189, **1955**

[117] Banks R. L., Baile G. C. *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev*. **1964**, *3*, 170

[118] Natta G., Dall'asta G. Mazzanti G. *Angew. Chem. Int. Ed*. **1964**, *3*, 723

C'est en 1967 que le nom métathèse d'oléfines est proposé pour définir une nouvelle réaction permettant de modifier le squelette des oléfines.[119]

L'avènement de la métathèse comme un outil de routine en chimie organique a découlé de deux facteurs décisifs :

- le développement de pré-catalyseurs métal-carbène[120] stables et faciles à manipuler et présentant une tolérance fonctionnelle importante. Aujourd'hui, les catalyseurs au ruthénium sont de loin les plus populaires.
- Le deuxième facteur, comme une conséquence pratique de ces résultats, a été la disponibilité commerciale rapide de certains de ces catalyseurs dès le milieu des années 90 (Grubbs-I en 1996, puis Grubbs-II en 1999, Figure 23), rendant ainsi extrêmement aisée leur utilisation en laboratoire.

Historiquement, deux familles remarquables de complexes ont été conçues au début des années 90 : le premier catalyseur métal-carbène d'utilité pratique en synthèse a été celui au molybdène très actif **S1** développé par Schrock et collaborateurs en 1990 (Figure 23).[121]

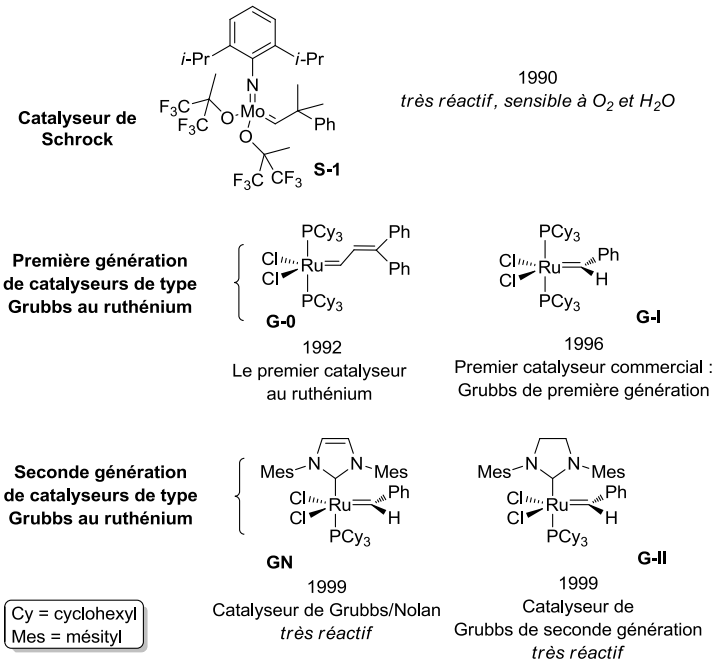


Figure 23 : Catalyseurs de métathèse les plus populaires

Peu de temps après, le complexe penta-coordonné à 16 électrons alkylidène-ruthénium stable de première génération **G-0** a été développé par Nguyen et Grubbs, montrant une réactivité plutôt faible (Figure 23).[122] Plus tard, le groupe de Grubbs a mis au point un procédé de préparation à grande échelle d'un nouveau complexe bis cyclohexyl ruthénium alkylidène en substituant l'unité

[119] Calderon N., Chen H. Y., Scott K. W. *Tetrahedron Lett*. **1967**, *34*, 3327

[120] Qui seront appelés « catalyseurs » dans ce qui suit par souci de simplicité.

[121] Schrock R. R., Murdzek J. S., Bazan G. C., Robbins J., DiMare M., O'Regan M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875; revue : Schrock R. R., Hoveyda A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592

[122] Nguyen S. T., Grubbs R. H., Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9858

Ru=CH-CH=CPh_2 de **G-0** par Ru=CH-Ph.[123] Ce deuxième carbène de première génération nommé **G-I** a été rapidement et universellement utilisé pour un grand nombre d'applications en synthèse. Toutefois, le manque de réactivité de **G-I** vis-à-vis des oléfines tri/tétrasubstituées a amené les groupes de Grubbs[124] et de Nolan[125] à développer presque simultanément une deuxième génération de catalyseurs portant des ligands carbéniques *N*-hétérocycliques (ligands NHC) présentant une activité catalytique remarquable ainsi qu'une stabilité améliorée. Parmi ces nouveaux catalyseurs, on retrouve les complexes de ruthénium possédant un carbène bis mésitylimidazol-2-ylidène. Par la suite, le catalyseur **G-II**, plus réactif, avec un ligand bis mésityl-4,5-dihydroimidazol-2-ylidène a connu un essor important auprès des chimistes de synthèse.[126] Aujourd'hui encore, ce catalyseur commercial de deuxième génération **G-II** reste un des catalyseurs les plus utilisés par les chimistes organiciens de synthèse.

A peu près en même temps que ces derniers, une nouvelle famille de catalyseurs a vu le jour où un des ligands du ruthénium se trouve chélaté au métal (en remplacement d'une phosphine) par une fonction oxygénée, ce qui confère une plus grande stabilité et également une facilité plus grande de recyclage : ce sont les catalyseurs de type Hoveyda–Grubbs (Figure 24). La première génération, **HG-I**, est apparue en 1999[127] avec un ligand phosphine alors que la seconde génération **HG-II** possédant des ligands de type NHC a été presque simultanément développée en 2000 par les groupes de Hoveyda [128] et de Blechert [129] (Figure 24).

Figure 24 : Catalyseurs de type Hoveyda-Grubbs

La deuxième génération de catalyseur **HG-II** est très facilement manipulable et est extrêmement stable. Ces propriétés ont permis de les utiliser dans différentes applications telles que la synthèse de produits naturels[130] ou la synthèse sur support solide.[131]

Depuis lors, les travaux se sont multipliés pour développer de nouveaux catalyseurs pouvant être appliqués en synthèse organique dans des conditions douces et présentant des critères de sélectivité compatibles avec des molécules polyfonctionnalisées.[132] Nous ne citerons que quelques exemples dont ceux du Dr. Marc Mauduit (Université de Rennes) dont nous avons pu bénéficier pour nos essais (Figure 25). Les catalyseurs de Grela **191** et Blechert **192** sont des modifications du catalyseur **HG-II** développés en modifiant les effets électroniques et stériques des substituants du styrène lié au catalyseur (Figure 25). Selon l'étude de Grela, l'introduction d'un groupement attracteur en *para* de

---

[123] Schwab P., France M. B., Zille J. W., Grubbs R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2039; Schwab, P., Grubbs, R. H., Ziller J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100

[124] Scholl M., Trnka T. M., Morgan J. P., Grubbs R. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247

[125] Huang J., Stevens E. D., Nolan S. P., Petersen J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674 ; Jafarpour L., Hillier A. C, Nolan S. P. *Organometallics,* **2002**, *21*, 442

[126] Sholl M., Ding S., Lee C. W., Grubbs R. H. *Org. Lett*. **1999**, *1*, 953

[127] Kingsbury J. S., Harrity J. P. A., Bonitatebus P. J., Hoveyda A. H. *J. Am. Chem. Soc*. **1999**, *121*, 791

[128] Garber S. B., Kingsbury J. S., Gray B. L., Hoveyda A. H. *J. Am. Chem. Soc*. **2000**, *122*, 8168

[129] Gessler S., Randl S., Blechert S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9973

[130] revues : Hoveyda A. H., Gillingham D. G., Van Veldhuizen J. J., Kataoka O., Garber S. B., Kingsbury J. S., Harrity J. P. A. *Org. Biomol. Chem*. **2004**, *2,* 23 ; Prunet J. *Eur. J. Org. Chem*. **2011**, 3634

[131] Ahmed M., Barret A. G. M., Braddock C. D., Cramp S. M., Procopiou P. A. *Tetrahedron Lett*. **1990**, *40*, 8657;

[132] Samojłowicz C., Bieniek M., Grela, K. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 3708

l'isopropoxy, ici un groupement nitro, diminuerait la densité électronique de l'oxygène et donc faciliterait sa décomplexation. L'espèce catalytique active serait donc plus facilement formée ce qui explique l'activité supérieure de son catalyseur par rapport à ceux de deuxième génération.[133] Blechert et coll. ont introduit un substituant en *ortho* de l'isopropoxy, ce qui aiderait aussi sa décomplexation et offrirait des résultats non observés avec les autres catalyseurs.[134]

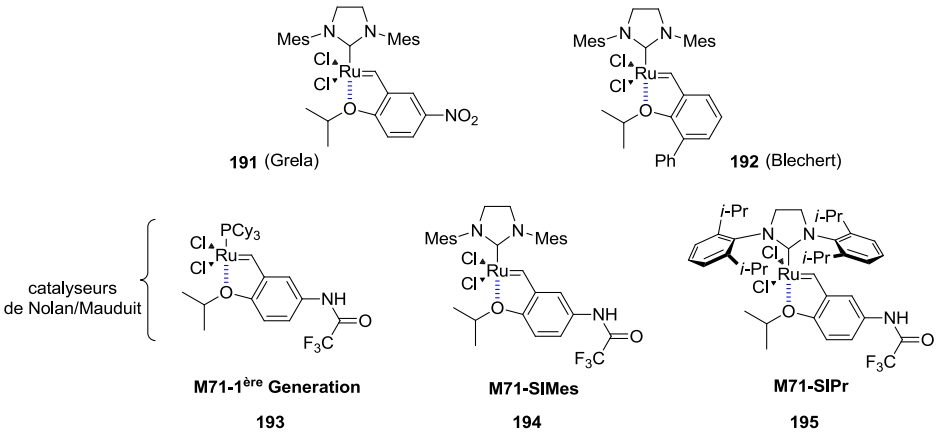


Figure 25 : Catalyseurs portant des styrènes « désactivés »

Plus récemment, Nolan et Mauduit ont développé une famille de catalyseurs **193-195** possédant des groupements électro-attracteurs trifluoroacetamido en *para* de l'isopropoxy, ce qui conduit à des composés plus stables, plus réactifs, recyclables et pouvant être utilisés à de très faibles charges catalytiques (<1mol%).[135]

IV.1.3. Mécanisme de la réaction de métathèse

En 1970, Y. Chauvin[136] propose le mécanisme de la métathèse. Celui-ci est résumé sur le Schéma 110. La formation d'un carbène métallique actif **196** est suivie par une cycloaddition [2+2] pour former le métallacycle à 4 chainons **197**. Ce métallacyclobutane se réarrange et libère de l'éthylène dans le cas d'une oléfine terminale, en produisant le complexe métalcarbène ω-oléfinique **198**. A son tour, ce dérivé subit une cycloaddition [2+2] intramoléculaire donnant le métallacyclobutane secondaire **199**. Enfin une rétrocyclisation [2+2] fournit le produit de métathèse **200**.

[133] Grela K., Harutyunyan S., Michrowska A. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2002**, *41*, 4038

[134] Wakamatsu H., Blechert S. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2002**, *41*, 2403

[135] Rix D., Caijo F., Laurent I., Boeda F., Clavier H., Nolan S. P., Mauduit M. *J. Org. Chem*. **2008**, *73*, 4225 ; Clavier H., Caijo F., Borré E., Rix D., Boeda F., Nolan S. P., Mauduit M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4254. Travaux ayant conduit à la création d'une start-up : http://www.omcat-system.com

[136] Hérisson J-L., Chauvin Y. *Die Makramol. Chem*. **1970**, *141*, 161

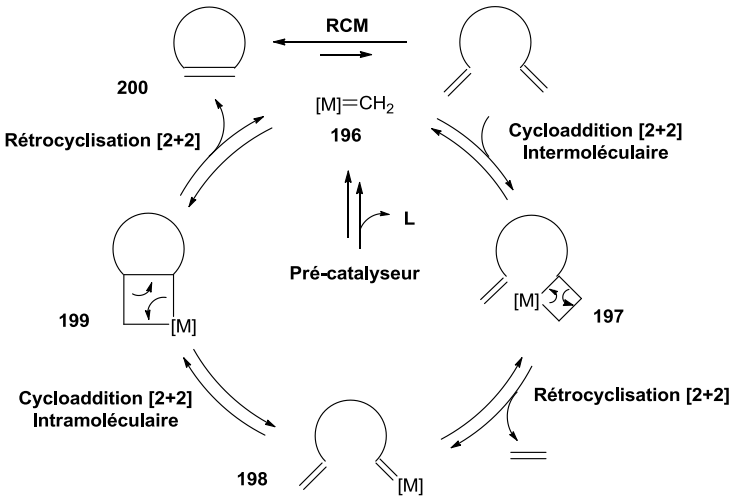


Schéma 110 : Mécanisme de la métathèse cyclisante (RCM)

Les travaux de Grubbs sur la cinétique des catalyseurs **G-I** et **G-II** ont permis de démontrer que l'étape cinétiquement déterminante était la dissociation d'un ligand L pour former l'espèce active.[137] Ils ont également mis en évidence que l'étape de coordination du métal à la double liaison était cruciale pour l'activité catalytique. En effet, ils ont calculé les constantes de vitesse des étapes du départ de ligand (K_1 et K_{-1}) et de coordination (K_2 et K_{-2}) (Schéma 111). D'après leurs résultats, K_2, constante de vitesse vers la formation de la coordination, est beaucoup plus grande que K_{-1}, constante de vitesse vers le retour du ligand, pour **G-II**. A l'inverse, pour **G-I**, K_2 est beaucoup plus faible que K_{-1}. Cette étude démontre pourquoi le catalyseur **G-II** est plus réactif que le **G-I**.

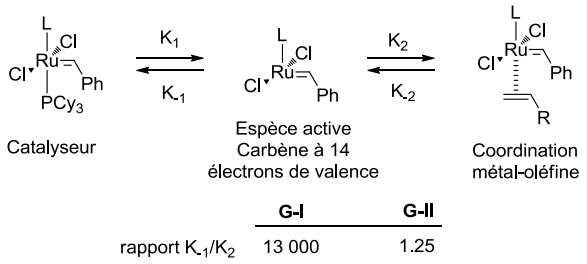


Schéma 111 : Etude cinétique de la perte de ligand et de l'étape de coordination métal-oléfine de **G-I** *vs* **G-II**

Quelques années plus tard, Straub a démontré qu'il existait quatre types de complexe oléfine-métal possibles (Figure 26). Lors de la coordination du métal sur la double liaison, un seul est actif et permet de former le métallacyclobutane.[138]

[137] Sanford M. S., Ulman M., Grubbs R. H. *J. Am. Chem. Soc*. **2001**, *123*, 749; Sanford M. S., Love J. A., Grubbs H. R. *J. Am. Chem. Soc*. **2001**, *123*, 6543

[138] Straub B. F. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2005**, *44*, 5974

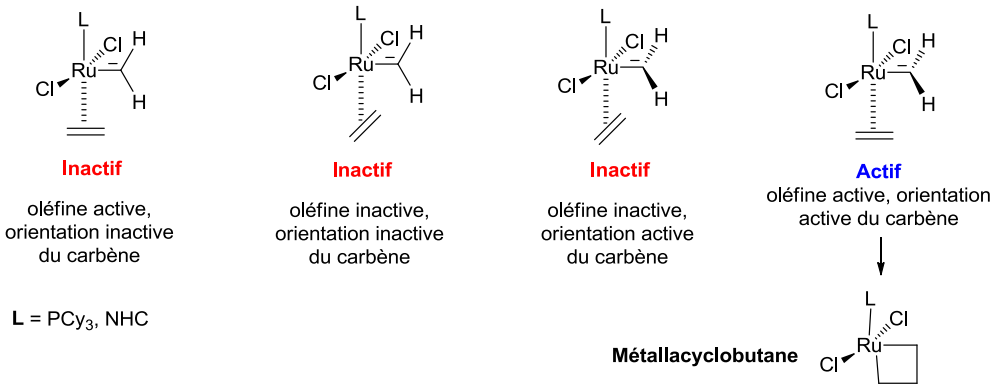


Figure 26 : Conformations possibles du complexe carbène-oléfine

De plus, il a montré que les ligands *N*-hétérocycliques (NHC) stabilisent la conformation active du complexe carbène-oléfine par des effets électroniques et stériques.

La synthèse de la thapsigargine que nous envisageons s'appuie sur une métathèse particulière, la métathèse cyclisante ényne.

IV.2. Métathèse cyclisante Ene-Yne (RCEYM)

IV.2.1. Présentation

La réaction de métathèse intramoléculaire entre un alcène et un alcyne permet d'obtenir respectivement des composés diéniques (Cf. Schéma 109).[139]
Les premiers exemples de métathèse ényne cyclisante ont été décrits par Katz et Sivavec en 1985. Le vinylphénanthrène **202** a été obtenu avec un rendement de 26% à partir de l'ényne **201** catalysée par un carbène à base de tungstène (Schéma 112).[140]

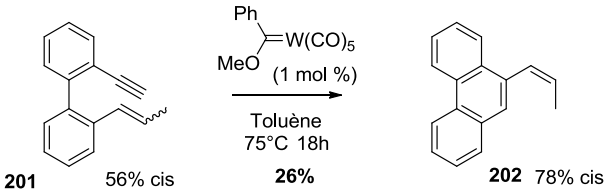


Schéma 112 : Première métathèse cyclisante ényne (RCEYM)

Plus tard, le groupe de Hoye a effectué des métathèses ényne avec des carbènes de Fischer à base de chrome **203**. Les auteurs ont constaté que la réaction de métathèse était très sensible à la substitution du produit de départ. En effet, l'ényne **204** donne le diène **205** avec 30% de rendement, mais lorsqu'une oléfine simple est utilisée (R = H) un produit contenant un cyclopropane **206** est majoritairement obtenu, issu de l'élimination réductrice du chrome (Schéma 113).[141]

---

[139] Revues : Diver S. T., Giessert A. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317 ; Pouslen C. S., Madsen R. *Synthesis*, **2003**, 1; pour la synthèse d'hétérocycles : Villar H., Frings M., Bolm C. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 55
[140] Katz T. J., Sivavec T. M. L. *J. Am. Chem. Soc*. **1985**, *107*, 737
[141] Korkowski P. F., Hoye T. R., Rydberg D. B. *J. Am. Chem. Soc*. **1988**, *110*, 2676

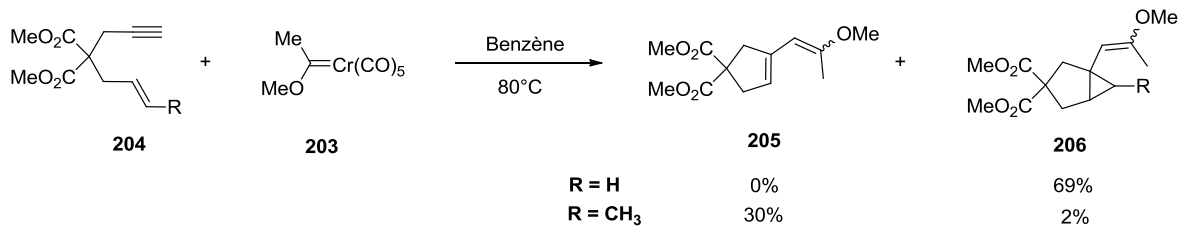


Schéma 113 : Réaction de métathèse cyclisante ényne catalysée par le carbène **203** à base de chrome

Cette méthode s'est avérée être beaucoup plus efficace pour la synthèse de composés cyclopropanés comme **206** que pour obtenir le diène **205**.

C'est à partir de l'avènement des carbènes au ruthénium que la métathèse ényne a connu un intérêt pratique en synthèse. Le premier groupe à les avoir utilisés pour cette réaction est celui de Mori en 1994.[142] Ces auteurs ont préparé des hétérocycles de 5 à 7 chaînons avec de bons rendements en utilisant le catalyseur **G-0** (Schéma 114).

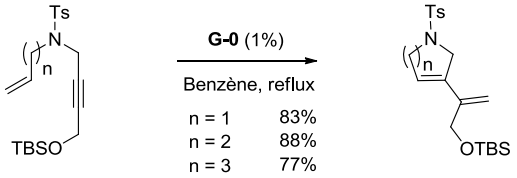


Schéma 114 : Première métathèse ényne catalysée par le catalyseur **G-0**

Les cascades énynes impliquent des réactions sur des substrats comportant une combinaison de plusieurs doubles et triples liaisons. Ce type de cascade, initié par le groupe de Grubbs en 1996, a été appliqué à plusieurs synthèses, comme celle de squelettes stéroïdiques par le même groupe.[143] L'ényne **207**, dans des conditions de métathèse catalysée par le catalyseur **G-I**, donne en 4h à température ambiante le tétracycle **208** avec 70% de rendement (Schéma 115).

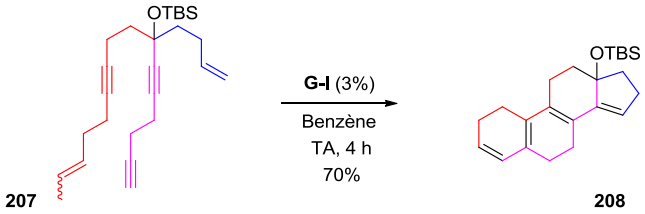


Schéma 115 : Métathèse ényne en cascade donnant le squelette stéroïdique **208**

IV.2.2. Etude mécanistique de la métathèse cyclisante ényne (RCEYM)

Contrairement au mécanisme de la métathèse des oléfines, celui de la métathèse des énynes n'est pas totalement élucidé et continue de faire l'objet de nombreux travaux.

Initialement, le carbène peut attaquer deux sites différents de l'ényne **209**, l'alcène, **voie A** « ène puis yne », ou l'alcyne, **voie B** « yne puis ène » (Schéma 116). Chaque voie **A** ou **B**, peut-être divisée

[142] Kinoshita A., Mori M. *Synlett*, **1994**, 1020
[143] Zuercher W. J., Scholl M., Grubbs R. H. *J. Org. Chem*. **1998**, *63*, 4291

en deux sous-voies **1** ou **2** selon la régiosélectivité de la cycloaddition du ruthénium sur la triple liaison. Ainsi, deux produits peuvent être obtenus, le produit endo **210** ou le produit exo **211**.

La définition du mode exo ou endo est basée sur la position de la liaison C≡C sur laquelle se fixe le métal. Le produit endo, issu des sous-voies **A2** et **B2**, présentera un méthylène exo et un chaînon de plus dans le cycle que le produit exo obtenu par les sous-voies **A1** et **B1**.

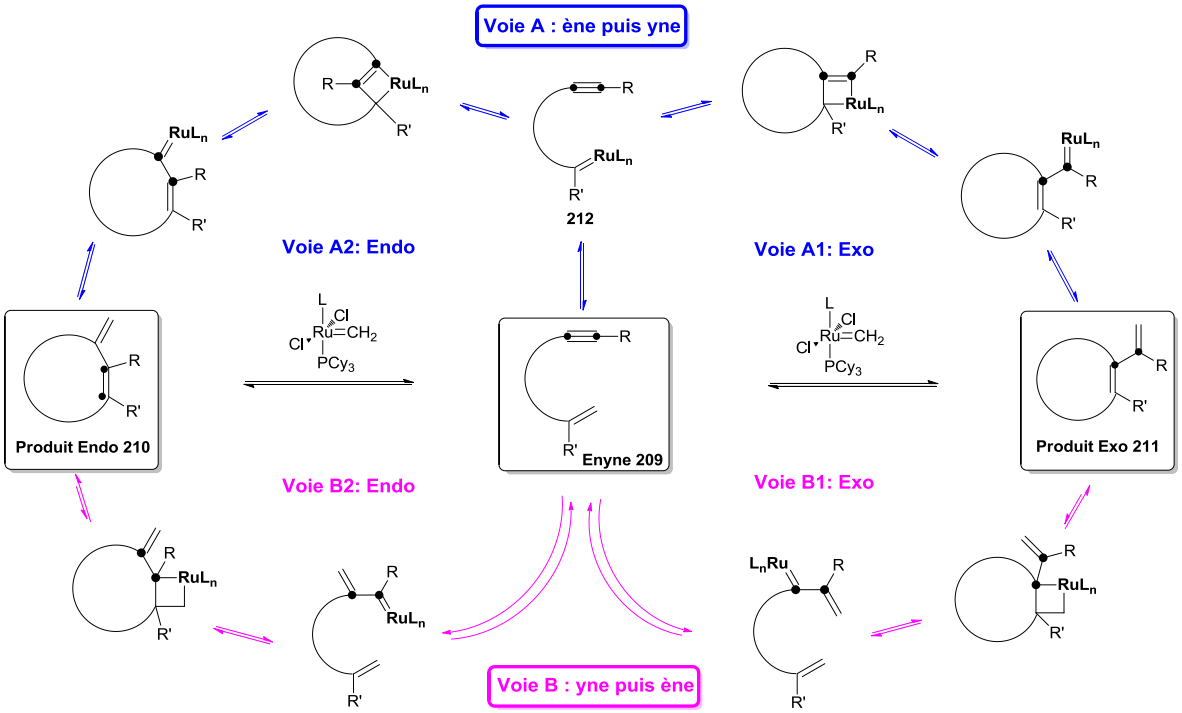


Schéma 116 : Mécanisme de la métathèse cyclisante ényne (RCEYM)

Il est important de noter que la sous-voie **A2**, produisant le produit endo à partir de l'alcène, demande une grande flexibilité au niveau du carbène intermédiaire **212**. Selon les substrats, cette flexibilité n'est pas possible et cette sous-voie ne peut donc pas prendre place.

Dans la suite de l'exposé, nous évoquerons les travaux mécanistiques effectués par plusieurs groupes afin de mieux comprendre les facteurs gouvernant cette réaction.

IV.2.2.1. Mécanisme « ène puis yne » *vs* « yne puis ène »

Historiquement, il avait été admis que le mécanisme « yne puis ène » était favorisé : lors de l'étude effectuée sur la diényne **213** en 1994, Mori et coll. ont constaté majoritairement la formation du produit **214** issu de la métathèse ényne et très peu du produit **215** issu de la RCM d'oléfines (Schéma 117). Les auteurs ont déduit que le catalyseur attaquait l'alcyne en premier.[144]

[144] Kinoshita A., Mori M. *Synlett*, **1994**, 1020 ; Kinoshita A., Sakakibara N., Mori M. *J. Am. Chem. Soc*. **1997**, *119*, 12388

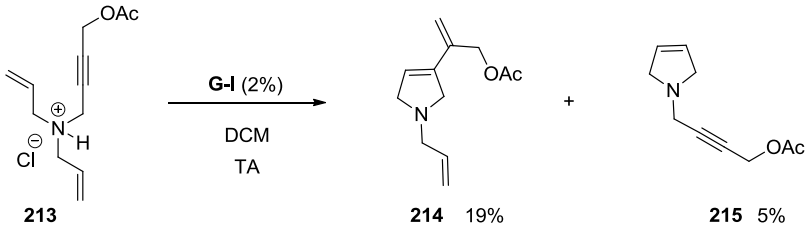


Schéma 117 : RCEYM d'une diényne favorisant le mécanisme « yne puis ène »

D'autres groupes de recherche ont rapporté des résultats tendant à prouver que le carbène attaquerait l'alcène en premier. Dans son étude pionnière sur la métathèse ényne en cascade,[145] le groupe de Grubbs a obtenu deux produits **216** [6,6] et **217** [5,7] à partir de la diényne **218**. Seul le bicycle [6,6] est obtenu lorsque la double liaison du précurseur **218** est éthylée (Schéma 118). Les auteurs ont émis l'hypothèse que si l'alcyne subissait l'attaque en premier, le substrat **218** où R = Et aurait dû donner un mélange des deux produits comme avec le substrat où R = H. Or ils n'ont obtenu qu'un seul produit, le bicycle [6,6] **216**. Les auteurs en ont déduit que le catalyseur devait attaquer en premier l'alcène.

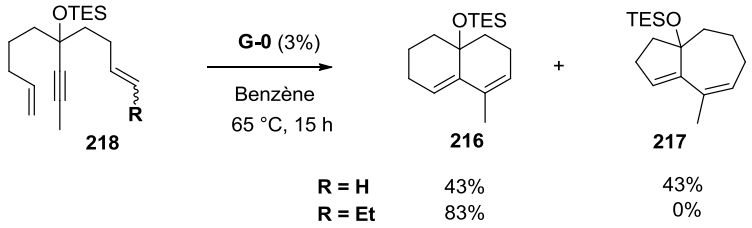


Schéma 118 : Influence de la substitution d'un alcène lors d'une métathèse ényne en cascade

Pour leur part, Hoye et coll. ont suivi le cours d'une réaction RCEYM en RMN ^{1}H en partant du propiolate d'allyle **219** (Schéma 119).[146]

[145] Kim S-H., Zuercher W. J., Bowden N. B., Grubbs R. H. *J. Org. Chem*. **1996**, *61*, 1073

[146] Hoye T. R., Donaldson S. M., Vos T. J. *Org. Lett*. **1999**, *1*, 277

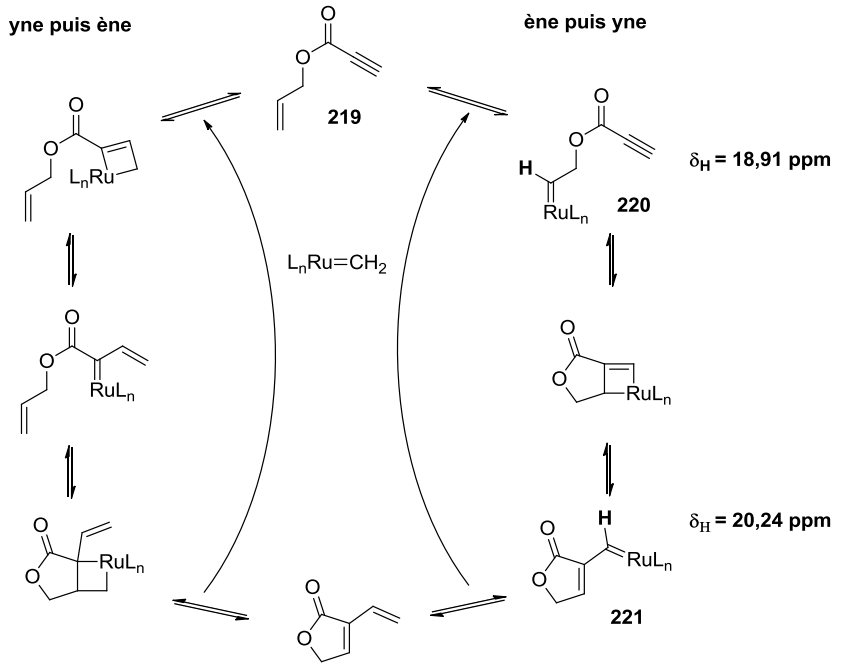


Schéma 119 : Suivi d'une RCM ényne par RMN

Pendant la réaction, deux nouveaux signaux sont apparus en RMN, un triplet à 18,91 ppm avec une constante de couplage de 4 Hz et un singulet à 20,24 ppm. Les auteurs les ont attribués aux intermédiaires carbéniques **220** et **221** respectivement, ce qui corroborerait le mécanisme « ène puis yne ». Cependant, les intermédiaires du mécanisme « yne puis ène » ne possédant pas de protons carbéniques, une contribution de cette dernière voie n'a pas pu être totalement exclue.

Deux ans plus tard, le groupe de Kozmin a étudié en RMN ^{1}H la réaction de RCEYM de l'éther d'ènynol **222** pour former les énones de type **223**.[147] Ils ont aussi confirmé un mécanisme « ène puis yne ». Les auteurs ont mis séparément en réaction l'éther d'ynol **224** et l'oléfine **225** en présence de quantités stœchiométriques de Grubbs II (Schéma 120). Dans le premier cas rien ne se passe, mais dans le second ils observent l'apparition d'un signal à 18,35 ppm correspondant au proton carbénique **226**. Ce résultat indique que le catalyseur initie probablement la réaction au niveau de la double liaison de **222**.

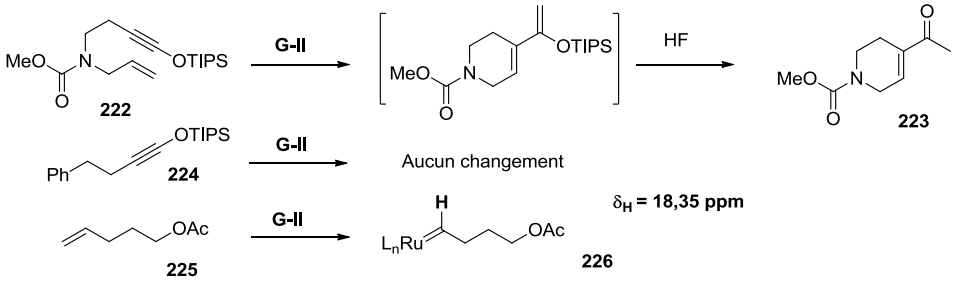


Schéma 120 : Etude de la RCEYM sur l'éther d'énynol **222**

[147] Schramm M. P., Reddy S., Kozmin S. A. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2001**, *40*, 4274

En 2005, Lippstreu et Staub ont effectué des calculs DFT de la RCEYM de l'hept-1-èn-6-yne **228** en présence du carbène **227**.[148] Les auteurs ont comparé l'enthalpie libre des produits de départ et des états de transition issus de la complexation du catalyseur sur l'alcène ou l'alcyne de l'ényne **228** (Schéma 121).

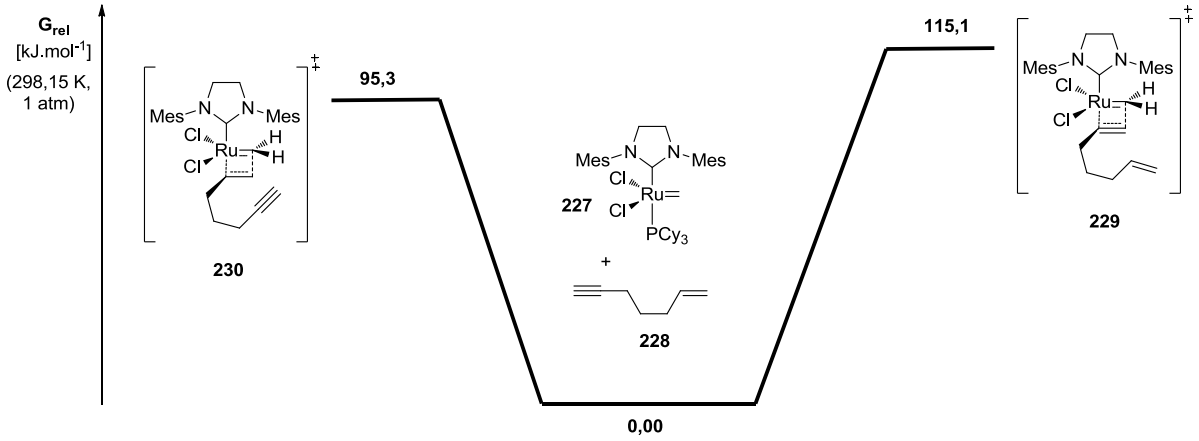


Schéma 121 : Calculs DFT des produits de départ et complexes correspondants lors d'une RCEYM modèle

Le complexe **229**, issu de la coordination de la triple liaison, possède une enthalpie relative plus grande (115,1 kJ.mol^{-1}) que celle du complexe **230** issu de la coordination de la double liaison (95,3 kJ.mol^{-1}), ce qui tend à monter que l'attaque du carbène sur la double liaison serait privilégiée. Cependant, cette étude est faite sur un substrat simple, elle ne tient donc pas compte des effets stériques ni électroniques que pourraient induire des substituants de l'ényne dans des cas plus complexes.

IV.2.2.2. Influence de l'éthylène

Lors de leurs travaux sur la RCEYM, Mori et coll. ont constaté que les alcynes terminaux conduisaient à un faible rendement de cyclisation, contrairement à leurs homologues méthylés (Schéma 122).[149]

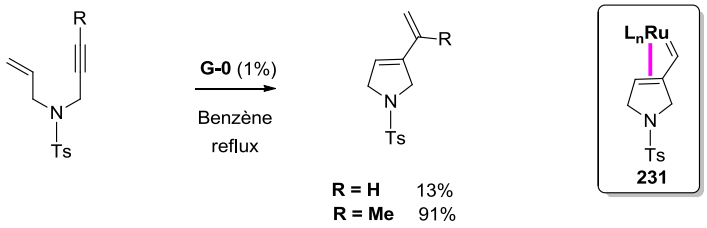


Schéma 122 : Influence de la substitution de l'alcyne lors de la RCEYM et complexation du carbène vinylique par la double liaison endocyclique

Face à ce faible taux de conversion, les auteurs ont suggéré que le catalyseur intermédiaire devait rester complexé à la double liaison endocyclique formant ainsi le complexe stable **231** n'évoluant plus lors de la réaction de métathèse.

Lorsque de l'éthylène gazeux, dans une RCEYM impliquant des alcynes terminaux, a été ajouté les rendements sont devenus excellents (Schéma 123).

[148] Lippstreu J. J., Straub B. F. *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 7444

[149] Mori M., Sakakibara N., Kinoshita A. *J. Org. Chem*. **1998**, *63*, 6082, et références citées.

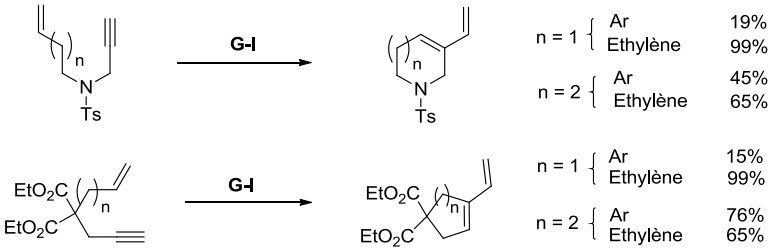


Schéma 123 : Influence de l'éthylène sur les rendements de la RCEYM

Ces auteurs expliquent cette augmentation de rendement par la régénération du carbène actif **232** par décomplexation du carbène vinylique intermédiaire **233** par métathèse croisée avec l'éthylène (Schéma 124).

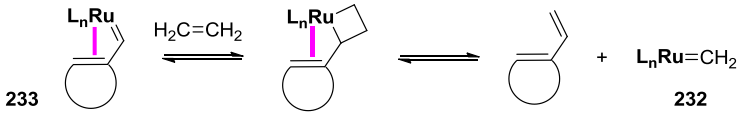


Schéma 124 : Décomplexation du carbène vinylique au ruthénium par l'éthylène

Cette hypothèse a été confirmée par la suite par le groupe de Grubbs avec l'obtention de la structure cristallographique du carbène coordiné **234** inactif en métathèse (Schéma 125).[150] Les auteurs ont montré que l'éthylène permettait de régénérer l'espèce catalytique active.

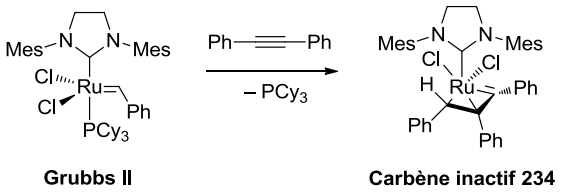


Schéma 125 : Obtention d'un carbène inactif après complexation de Grubbs II sur un alcyne

Pour comprendre comment intervient l'éthylène dans le mécanisme de la RCEYM, Lloyd-Jones et coll., en 2005, ont réalisé des réactions de RCEYM en présence d'éthylène marqué au ^{13}C.[151] Ces auteurs ont ainsi confirmé l'hypothèse précédente de Mori concernant la décomplexation, un des carbones marqués de l'éthylène ayant été transféré au produit final (Schéma 126). Ces auteurs ont de plus montré que l'éthylène n'était pas un initiateur dans la réaction. En alternant régulièrement l'atmosphère entre l'azote et l'éthylène, ils ont constaté que, sous atmosphère d'éthylène, la réaction s'accélérait alors qu'elle ralentissait sous atmosphère d'azote.

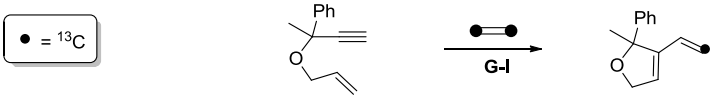


Schéma 126 : RCEYM réalisée en présence d'éthylène marqué au carbone 13

D'un point de vue mécanistique, cette étude tend à privilégier le type « ène puis yne » sous atmosphère d'éthylène mais n'exclut pas la coexistence des deux voies lorsque la réaction est effectuée sous une atmosphère différente.

---

[150] Trnka T. M., Day M. W., Grubbs R. H. *Organometallics*, **2001**, *20*, 3845

[151] Lloyd-Jones G. C., Margue R. G., De Vries J. G. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2005**, *117*, 7442

L'ensemble de ces études montre la complexité de cette réaction. A ce jour, le débat sur les mécanismes « ène puis yne » et « yne puis ène » est toujours ouvert. Néanmoins, l'éthylène s'est avéré être un partenaire précieux pour cette réaction et peut dans certains cas, nous le verrons dans la prochaine partie, orienter la sélectivité de la réaction.

IV.2.2.3. Sélectivité entre les produits Endo et Exo

La sélectivité dépend de plusieurs paramètres tels que la nature des substituants de l'alcène et ceux de l'alcyne de l'ényne, le type de métal du catalyseur et aussi de l'utilisation de l'éthylène. Hoveyda et Schrock ont décrit la synthèse de catalyseurs à base de molybdène (dont **Mo 235**)[152] et de tungstène[153] permettant d'obtenir le produit endo majoritairement alors que les catalyseurs à base de ruthénium ne fournissaient que le produit exo (Schéma 127).

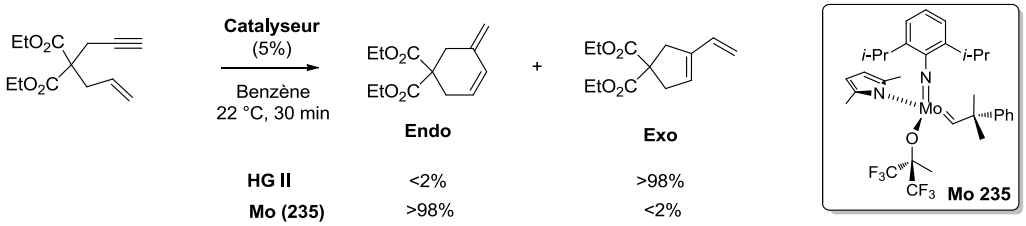


Schéma 127 : Catalyseur à base de molybdène **Mo 235** permettant d'obtenir une sélectivité endo

Selon ces auteurs, l'état d'oxydation élevé du molybdène favoriserait l'attaque sur la triple liaison, privilégiant le mécanisme « yne puis ène » pour donner le produit endo. Cette réactivité permettrait d'atteindre plus facilement la barrière d'énergie pour former le métallacyclobutène qu'avec les catalyseurs au ruthénium. Enfin, l'attaque régiosélective du carbène au molybdène sur la triple liaison serait guidée par son encombrement, favorisant le β-métallacyclobutène **236** où le molybdène est lié au carbone terminal de l'alcyne (Schéma 128).

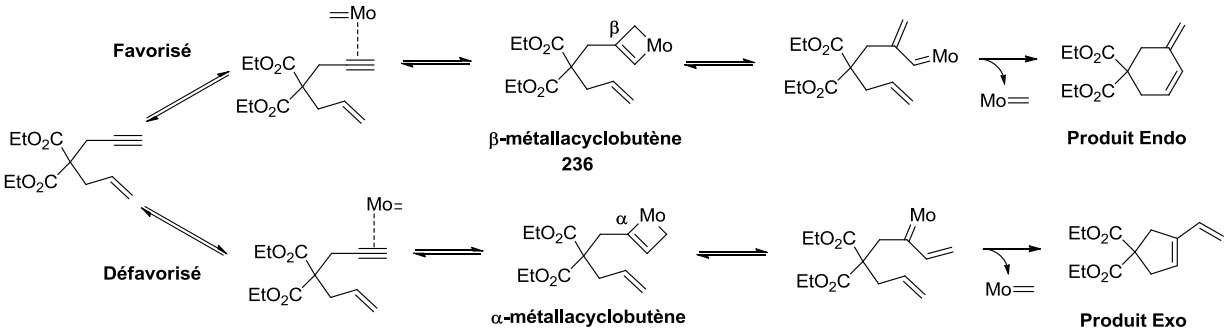


Schéma 128 : Attaque régiosélective du carbène à base de molybdène **Mo 235** sur la triple liaison selon un mécanisme « yne puis ène »

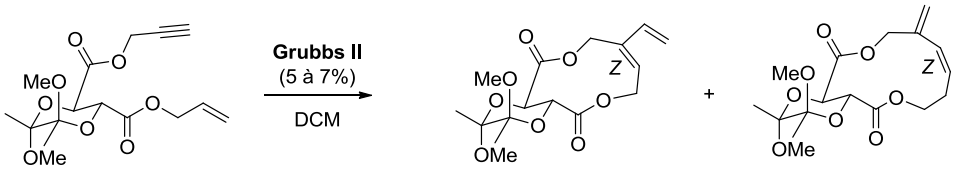
Hansen et Lee ont montré, dans leurs synthèses de macrocycles, que la taille des cycles et l'utilisation d'éthylène influaient sur la sélectivité.[154] Ils ont démontré que les produits exo étaient obtenus

[152] Singh R. Schrock R. R., Müller P., Hoveyda A. H. *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, *129*, 12654 ; Lee Y-J., Schrock R. R., Hoveyda A. H. *J. Am. Chem. Soc*. **2009**, *131*, 10652

[153] Zhao Y., Hoveyda A. H., Schrock R. R. *Org. Lett*. **2011**, *13*, 784

[154] Hansen E. C., Lee D. *J. Am. Chem. Soc*. **2004**, *126*, 15074

majoritairement pour des cycles de 5 à 11 chaînons et que, au-delà de 11 chaînons, les cycles formés résultaient d'une réaction endo. Ils ont également étudié l'influence de l'éthylène sur la formation de ces macrocycles et ont découvert que l'éthylène permettait de permuter les sélectivités endo/exo ainsi que *Z*/*E* des diènes conjugués obtenus. La réaction de RCEYM de l'ényne **237**, sans éthylène, ne conduit qu'au produit exo avec 52% de rendement alors que lorsque la même réaction effectuée en présence de ce gaz, le produit endo est obtenu exclusivement (Schéma 129).



	Produit exo	Produit endo
Sans éthylène, reflux	52%	0%
Avec éthylène, TA puis reflux	0%	51%

Schéma 129 : Influence de l'éthylène sur la sélectivité endo/exo lors de la RCEYM de macrocycle

Hansen et Lee expliquent cette sélectivité par une succession de réactions de métathèse en présence d'éthylène, ce dernier réalisant une métathèse croisée avec l'alcyne pour fournir le triène **238**. Ensuite, cet intermédiaire cyclise pour donner le produit endo (Schéma 130).

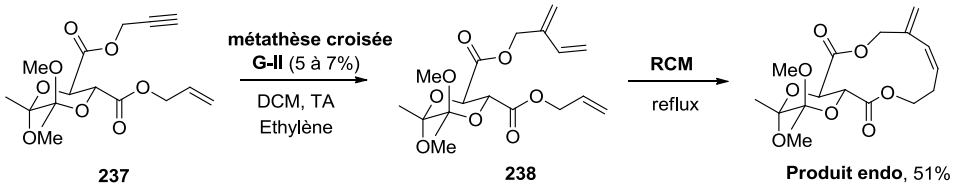


Schéma 130 : Succession de métathèses conduisant au produit endo en présence d'éthylène

Très récemment, Sohn et coll. ont publié une étude sur la corrélation entre la sélectivité endo/exo obtenue, le catalyseur utilisé, en particulier le rôle des ligands, et les substitutions des alcènes et des alcynes.[155] Cette étude a permis de classer les substituants en fonction de leur réactivité vis-à-vis des catalyseurs Grubbs I et II, et ainsi faciliter la prévision de la sélectivité endo/exo désirée (Schéma 131).

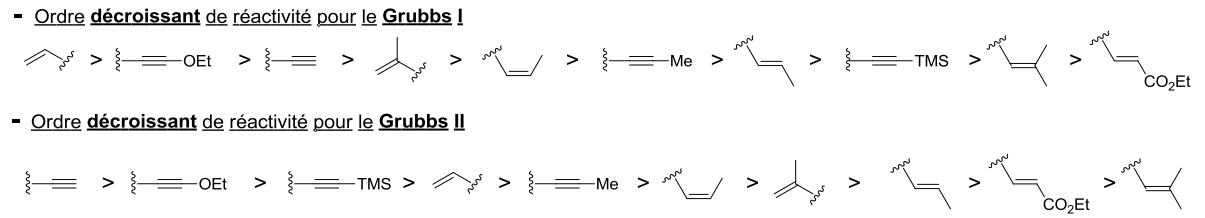


Schéma 131 : Classement des réactivités des substituants de l'ényne pour les catalyseurs Grubbs I et II

Prenons un exemple, une ényne avec un alcyne terminal et un alcène qui peut être soit terminal soit disubstitué en présence de catalyseur Grubbs I (Schéma 132). Selon le classement ci-dessus, le catalyseur attaquera préférentiellement l'alcène terminal où R = H fournissant ainsi uniquement du

[155] Lee O. S., Kim K. H., Kim, J., Kwon, K., Ok T., Ihee H., Lee H. Y., Sohn J.-H. *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 8242

produit exo. Par contre, avec le méthyle sur l'oléfine, la triple liaison devrait subir l'attaque du carbène en premier par rapport à l'alcène disubstitué, fournissant alors majoritairement le produit endo. Les deux expériences conduites par les auteurs ont conduit à la sélectivité attendue (Schéma 132).

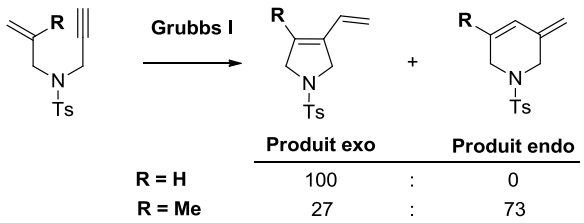


Schéma 132 : Sélectivité endo/exo obtenue selon le classement de Sohn et coll.

En complément de ces études expérimentales, le groupe de Solans-Montfort a étudié l'influence des substituants de l'ényne lors d'une RCEYM par calculs DFT dans le cas de catalyseurs au ruthénium.[156] En accord avec les résultats ci-dessus, la substitution de l'ène par un groupement méthyle défavorise largement la voie « ène puis yne ». La voie « yne puis ène » prend alors le dessus pour fournir des mélanges de produits exo/endo en particulier pour les alcynes disubstitués où les charges sont également réparties sur les deux centres de la triple liaison.

Les différences d'énergie entre ces voies restent faibles et des facteurs substrat-dépendants tels que l'encombrement dû en particulier aux substitutions ou les tensions liées à la taille du cycle formé peuvent facilement l'emporter. Il apparait clairement qu'en changeant le motif des substitutions, il est donc possible d'inverser la préférence au niveau des voies suivies par les réactions RCEYM.

IV.2.3. RCEYM appliquée à la synthèse totale

Dans cette partie, nous évoquerons seulement quelques applications de RCEYM permettant d'obtenir des cycles similaires à celui de la thapsigargine. En 2010, une revue de Mori témoigne des nombreux résultats acquis.[157]

Le groupe de Granja a utilisé une RCEYM en cascade pour former un squelette prototype du taxol.[158] Cette réaction s'est avérée très sensible à la stéréochimie relative des centres stéréogènes. En effet, la réaction avec le diastéréoisomère **240** où les H1 et H3 ne sont pas sur la même face de la molécule s'arrête à la première étape de la cascade pour donner le bicycle [8,6] **241** alors qu'avec l'épimère **épi-240** où ces centres sont sur la même face de la molécule, la réaction en cascade a lieu et fournit le squelette tricyclique **242** souhaité (Schéma 133).

[156] Nuñez-Zarur F., Solans-Monfort X., Rodriguez-Santiago L., Sodupe M. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 206 ; Nuñez-Zarur F., Solans-Monfort X., Rodriguez-Santiago L., Pleixats R., Sodupe M. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 7506
[157] Mori M. *Materials* **2010**, *3*, 2087
[158] Granja J. R., Castedo L., Aldegunde M. J. *Org. Lett*. **2008**, *10*, 3789

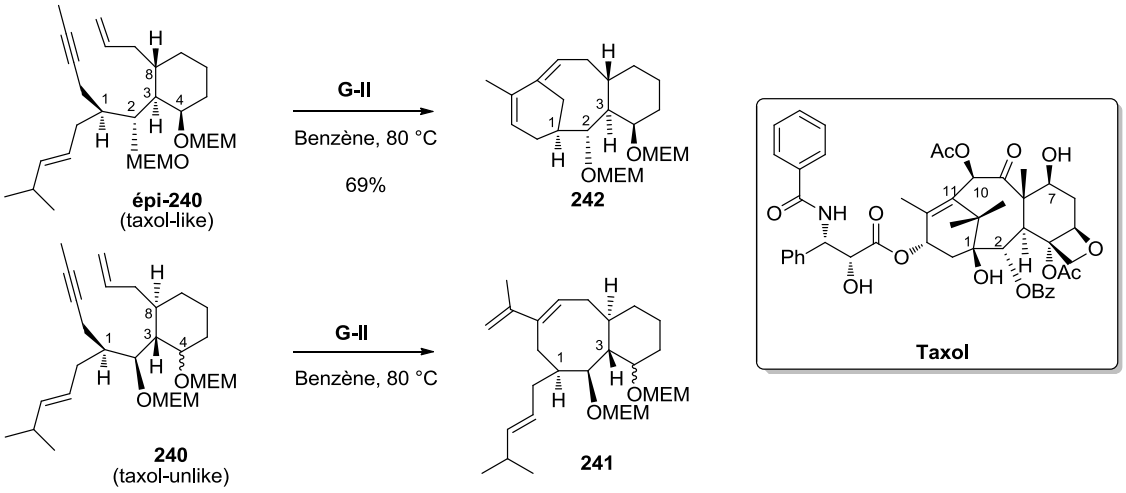


Schéma 133 : Application de la RCEYM pour la synthèse du squelette du taxol

En 2011, le groupe d'Aoyagi a construit le bicycle [5,7] de l'hédéracine A grâce à une RCEYM où l'ényne **243** possède une triple liaison appauvrie en électron.[159] L'adduit désiré **244**, de type exo, est obtenu avec un rendement de 92% (Schéma 134).

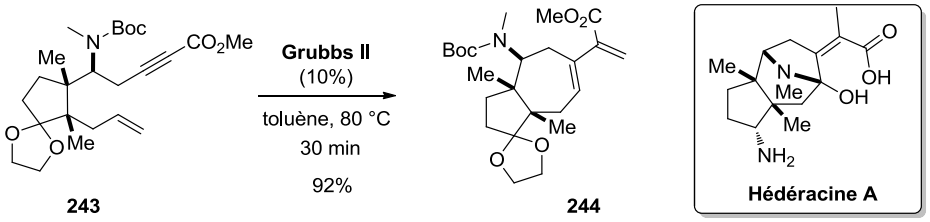


Schéma 134 : Construction du bicycle [5,7] de l'hédéracine A *via* une RCEYM

En 2009, Lee et coll. ont utilisé une RCEYM en cascade très ambitieuse pour synthétiser des époxyquinoïdes.[160] L'objectif était, au cours de la synthèse totale de la (–)-harveynone **245**, de construire le cycle à six chainons à partir du motif ènediyne **246**. Pour la synthèse du composé **247**, ils ont envisagé une RCEYM de l'ènediyne **246** suivie d'un réarrangement métallotropique [1,3], une réaction fréquemment rencontrée pour ce type de sous-structure (Schéma 135).[161]

[159] Yamashita M., Yamashita T., Aoyagi S. *Org. Lett*. **2011**, *13*, 2204

[160] Li J. L., Park S., Miller R. L., Lee D. *Org. Lett*. **2009**, *11*, 571

[161] McCullough L. G., Listemann M. L., Schrock R. R., Churchill M. R., Ziller J. W. *J. Am. Chem. Soc*. **1983**, *105*, 6729 ; Padwa A., Austin D. J., Gareau Y., Kassir J. M., Xu S. L. *J. Am. Chem. Soc*. **1993**, *115*, 2637

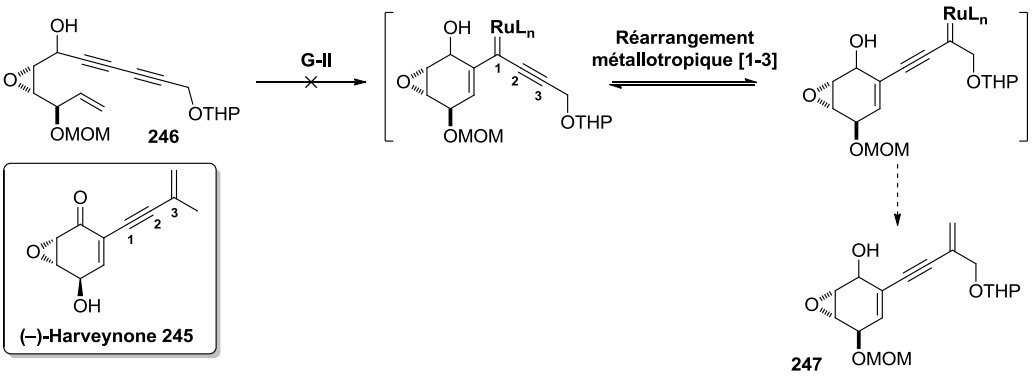


Schéma 135 : Tentative de RCEYM suivi d'un réarrangement [1-3] métallotropique pour la syntèse de (-)-Harveynone **245**

Cependant, le substrat **246** n'a pas réagi dans les conditions de métathèse testées. Les auteurs ont émis l'hypothèse que l'absence de réactivité de **246** était due à l'encombrement de la double liaison. Ils ont alors opté pour une métathèse relais, concept développé par Hoye.[162] La nouvelle stratégie a consisté à fixer un motif éther allylique en bout de la double liaison. Ainsi, ce motif effectuera une RCM d'oléfine au départ pour générer le carbène voulu au niveau de la double liaison tout en éliminant une molécule de dihydrofurane (Schéma 136). Les auteurs ont soumis le substrat **248** ainsi fonctionnalisé à la cascade envisagée et ont obtenu le produit désiré **249** avec un rendement de 62% en utilisant le même catalyseur que précédemment.

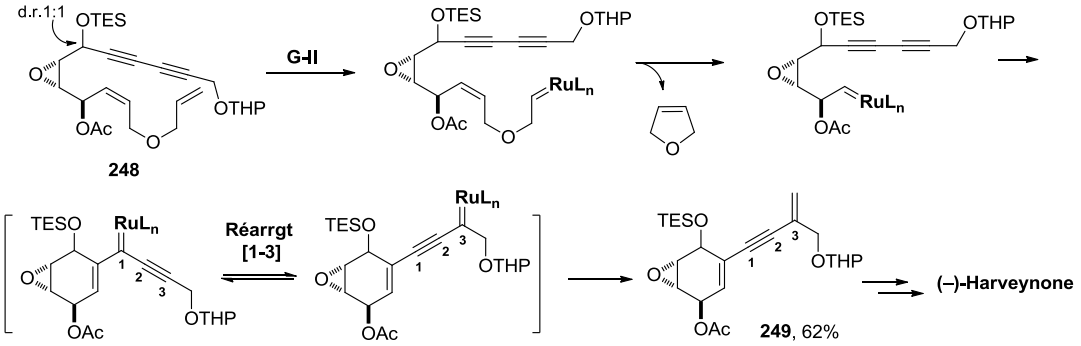


Schéma 136 : Synthèse totale de (-)-Harveynone à l'aide d'une cascade RCM Relais–RCEYM–réarrangement [1-3]-métallotropique

Un des exemples de RCEYM le plus proche de notre projet de la thapsigargine est celui mis en œuvre par Kinoshita et Mori lors de la synthèse totale du (–)-stémoamide **250**, où l'ényne **251** a fourni le bicycle **252** à température ambiante en présence de Grubbs I (Schéma 137).[163]

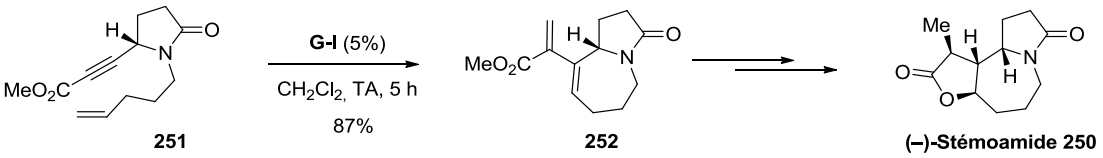


Schéma 137 : Application de la métathèse ényne à la synthèse du (-)-stémoamide **250**

[162] Hoye T. R., Jeffrey C. S., Tennakoon M. A., Wang J., Zhao H. *J. Am. Chem. Soc*. **2004**, *126*, 10210
[163] Kinoshita A., Mori M. *J. Org. Chem*. **1996**, *61*, 8356

Malgré l'appauvrissement électronique de la triple liaison de l'ényne de départ **251**, la cyclisation s'est effectuée avec un très bon rendement de 87%.

IV.3. Application de la RCM ényne aux précurseurs de thapsigargine synthétisés

L'ensemble des précurseurs synthétisés au chapitre précédent a été soumis à la réaction de métathèse. Un screening de température, de solvant et surtout de catalyseur a été effectué.

Tout d'abord à température ambiante ainsi qu'à 40°C, dans le dichlorométhane, aucune conversion du précurseur **182** n'a été observée en présence de **G-I** (Schéma 138).

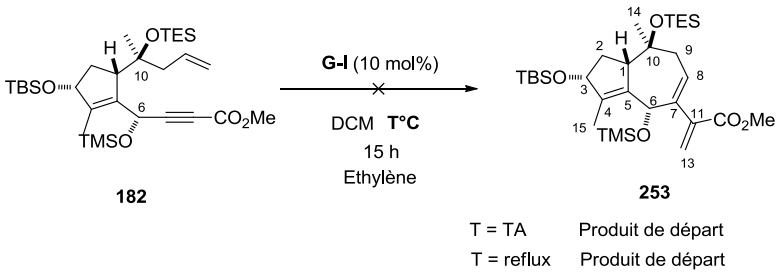
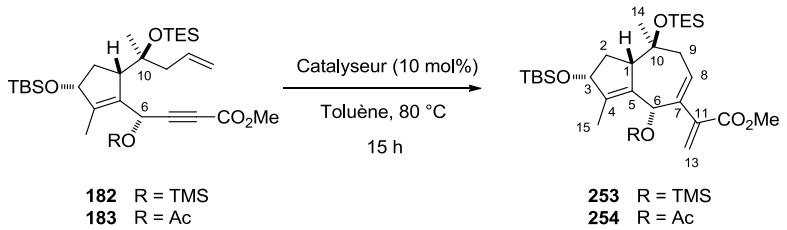


Schéma 138 : Tentative de RCEYM du précurseur **182** en présence de **G-I** à TA ou 40°C

Nous avons alors utilisé le toluène à 80°C. L'utilisation de 10 mol% de catalyseur Grubbs I a conduit à une conversion faible ; pour une conversion totale il a fallu utiliser 30 à 40 mol% de ce catalyseur (Entrée 1, Tableau 9). Nous avons ensuite utilisé du catalyseur Grubbs II et avons également étudié l'influence de l'éthylène (Entrée 2 et 3).



Entrée	Catalyseur	Ethylène	Conversion (%)	Rendement
1	Grubbs I	Avec	30	-
2	Grubbs II	Sans	30	-
3	Grubbs II	Avec	100	**253** : 85% **254** : 89%

Tableau 9 : Etude de la RCEYM sur les énynes **182** et **183**

Le catalyseur de Grubbs II offre la meilleure conversion et les meilleurs rendements (Entrée 3). La présence d'éthylène s'est avérée décisive dans cette réaction. Sans éthylène la conversion reste très partielle, ce qui est en accord avec ce qui est observé dans la littérature dans des cas similaires.

Pour les besoins de réactions ultérieures, le précurseur **184** possédant un ester *tert*-butylique en C12 a été également soumis aux conditions de RCEYM en présence de Grubbs II et a donné le composé bicyclique **255** avec 70% de rendement (Schéma 139).

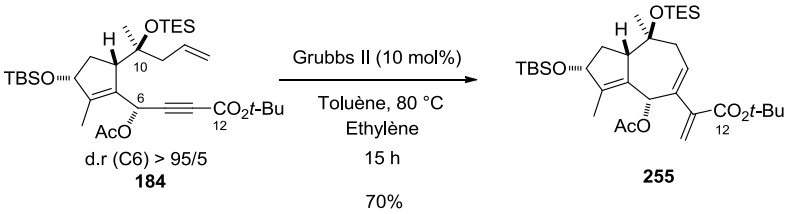


Schéma 139 : RCEYM du précurseur possédant l'ester *tert*-butylique **184** en présence de catalyseur Grubbs II

De manière inattendue, l'utilisation du catalyseur Hoveyda-Grubbs II en présence du précurseur acétylé **183** donne, outre le produit [5,7], un isomère bicyclique [5,8] avec un rendement de 29% (Schéma 140). Ce nouveau composé n'est pas formé lorsque l'ényne **182**, où l'hydroxyle en C6 est protégé par un groupe triméthylsilylé, est soumis aux mêmes conditions de métathèse ; dans ce cas, seul l'isomère [5,7] est obtenu. A partir des données RMN, nous avons déduit que le nouveau produit formé était l'isomère bicyclique [5,8] **256** qui correspondrait à un adduit endo de métathèse. Malheureusement, ce dernier est particulièrement instable et son obtention s'est avérée peu reproductible, probablement à cause de problèmes de dégradation lors de la purification. La possibilité de synthétiser un tel homologue bicyclique semble intéressante et pourrait, moyennant optimisation de son obtention, offrir un accès à des analogues [5,8] non naturels de la thapsigargine.

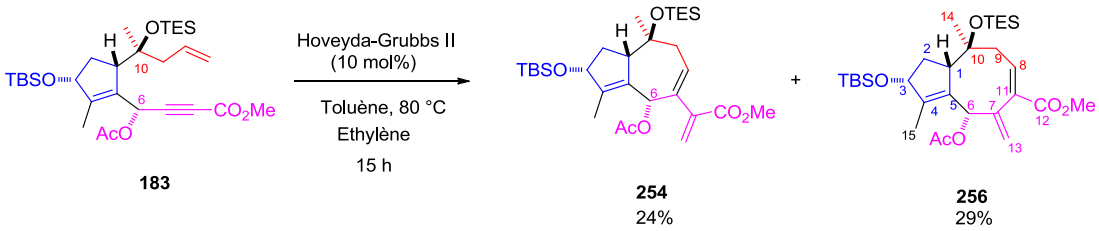


Schéma 140 : RCEYM du précurseur acétylé **183** avec le catalyseur Hoveyda-Grubbs II

Concernant le mécanisme de la réaction de métathèse conduisant à l'adduit bicyclique [5,7], la différence de la nature électronique et stérique entre la triple liaison et la double liaison est en accord avec un mécanisme de type « ène puis yne » (Schéma 141). Il y aurait donc d'abord formation du dérivé ruthénium-carbène **257**. Deux voies sont ensuite possibles selon la régiosélectivité de l'attaque du ruthénium sur la triple liaison. La voie exo où le ruthénium est lié au C-α donne le produit exo *via* le conformère $\mathbf{258}_{\mathbf{exo}}$. A l'inverse, si le ruthénium se lie au centre C-β *via* le conformère $\mathbf{258}_{\mathbf{endo}}$, le produit endo est obtenu. De toute évidence les tensions nécessaires pour la mise en place de cette dernière conformation défavorisent, comme observé, la formation du bicycle [5,8].

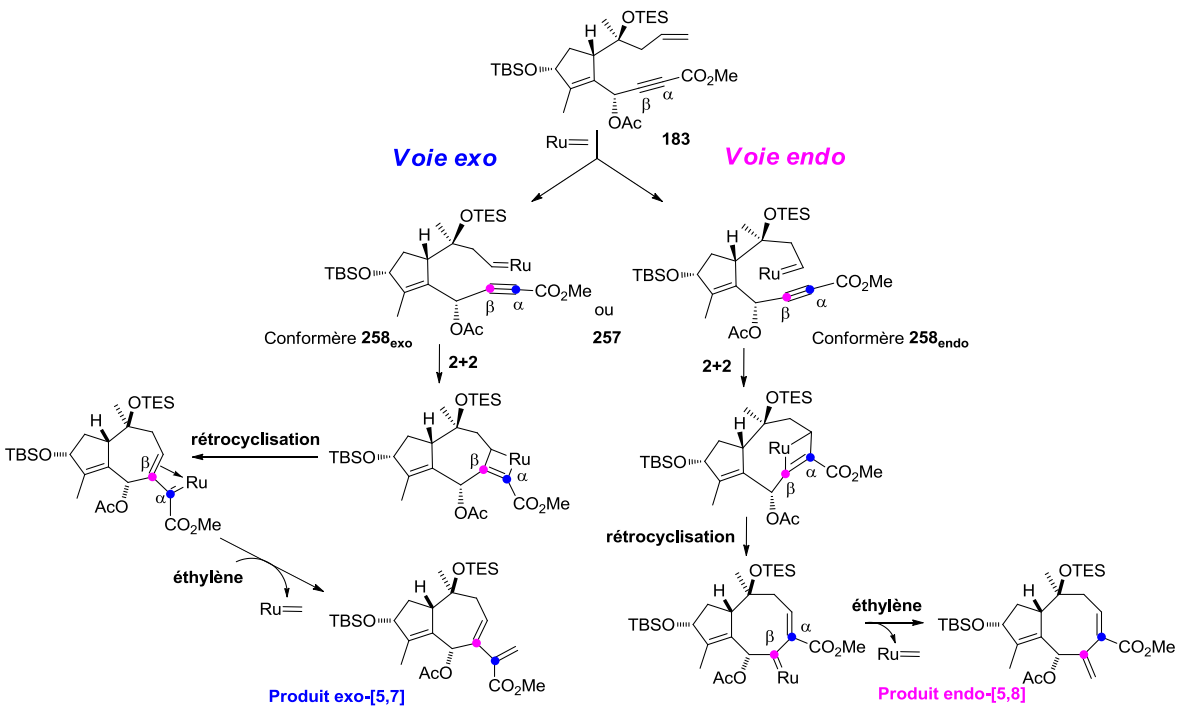


Schéma 141 : Mécanisme « ène puis yne » de la RCEYM du précurseur acétylé **183** pour la formation des produits exo-[5,7] et endo-[5,8]

Il est néanmoins possible, dans le cas de la formation du composé [5,8], qu'un mécanisme « yne puis ène » puisse entrer en compétition avec celui « ène puis yne » conduisant au bicycle [5,7]. Un tel mécanisme impliquerait dans ce cas une complexation initiale du ruthénium sur le C-α de l'alcyne (Schéma 142). Il n'est pas vraiment possible, à ce niveau, de trancher entre ces deux possibilités pour la formation du bicycle [5,8]. Nous pouvons seulement argumenter que, en fonction des résultats précédents de Hansen et Lee présentés plus haut, dans le cas de RCEYM de type « ène puis yne », la formation de produits endo ne prendrait place que pour des cycles à 11 chainons et plus. Remarquons toutefois que ces auteurs ont étudié des réactions en présence de Grubbs II.

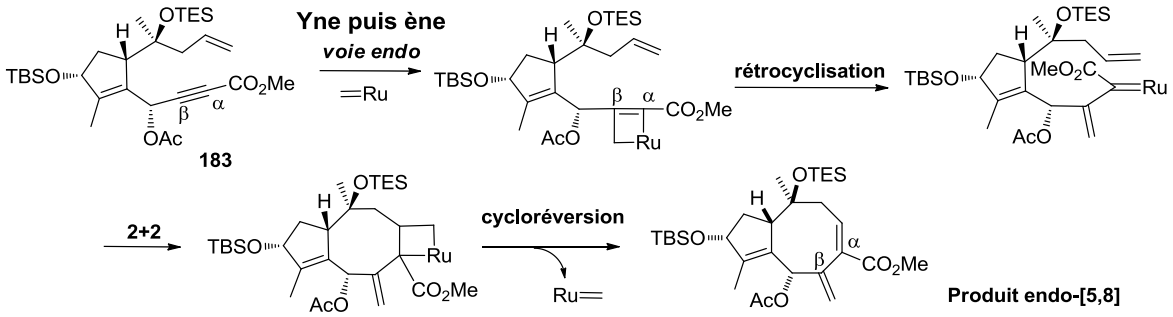


Schéma 142 : Mécanisme « yne puis ène » alternatif pour la formation du bicycle endo-[5,8]

Pour étudier les différents paramètres influant sur le mécanisme, nous avons modifié la nature électronique de la triple liaison en soumettant le précurseur hydroxyméthylé protégé par un PMB au niveau du carbone C12 **185** à la réaction de métathèse. Avec les catalyseurs Grubbs II ou Hoveyda-Grubbs II, seul le produit exo-[5,7] **259** a été obtenu avec un rendement de 70 et 60%, respectivement (Schéma 143).

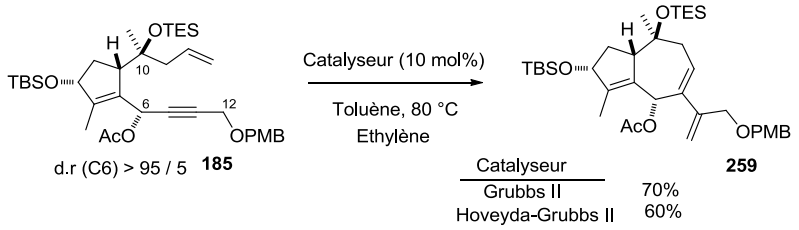


Schéma 143 : RCEYM du précurseur avec l'ényne riche en électron **185** en présence de Grubbs II et Hoveyda-Grubbs II

Dans le cas de ce précurseur, avec le catalyseur de Hoveyda-Grubbs II, il n'a pas été observé de formation d'adduit [5,8].

Le fait que seul le précurseur acétylé **183** donne le mélange de produit [5,7] et [5,8] semble indiquer qu'en diminuant l'effet stérique sur le carbone C6 et/ou en favorisant la chélation du métal sur le carbone-β de la triple liaison, la voie endo pourrait être favorisée. Nous avons voulu augmenter l'effet chélatant au niveau du carbone C6, ce qui pourrait favoriser la complexation du carbène ruthénium sur le C-β et donc favoriser la formation du produit endo. Ainsi, le carbonate **186** a été soumis au catalyseur Grubbs II dans les conditions standards, puis sous micro-ondes. Les conditions standards ont fourni exclusivement le produit exo-[5,7] **260** avec 61% de rendement (Schéma 144). Sous micro-ondes, un composé nouveau s'est formé. Après isolement, sa structure **261** a été déduite des données de RMN.

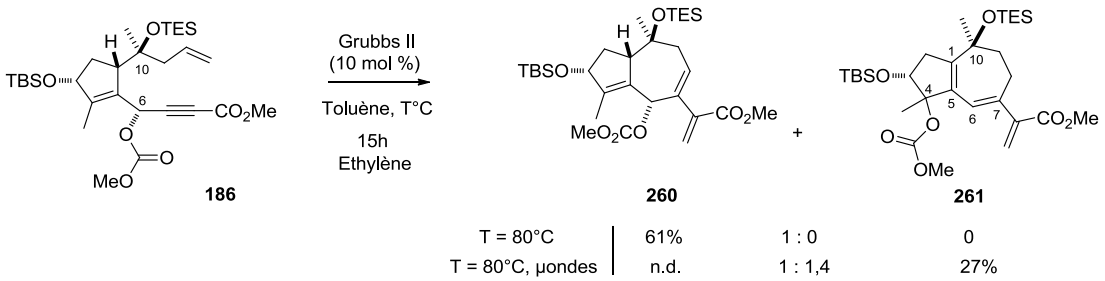


Schéma 144 : RCEYM du précurseur carbonate **186** avec le catalyseur Grubbs II, sous chauffage standard et sous micro-ondes

Ce composé **261** pourrait être issu du réarrangement allylique de l'adduit bicyclique **260**, initialement formé après la réaction RCEYM, sur le carbone C4 (Schéma 145). Ce réarrangement sigmatropique pourrait être thermique ou encore issu d'un carbocation formé dans les conditions sévères de la réaction (Schéma 145). L'examen du modèle du cation allylique **262**, qui pourrait se former intermédiairement, montre clairement la position favorable de l'hydrogène en C1 pour être transféré.

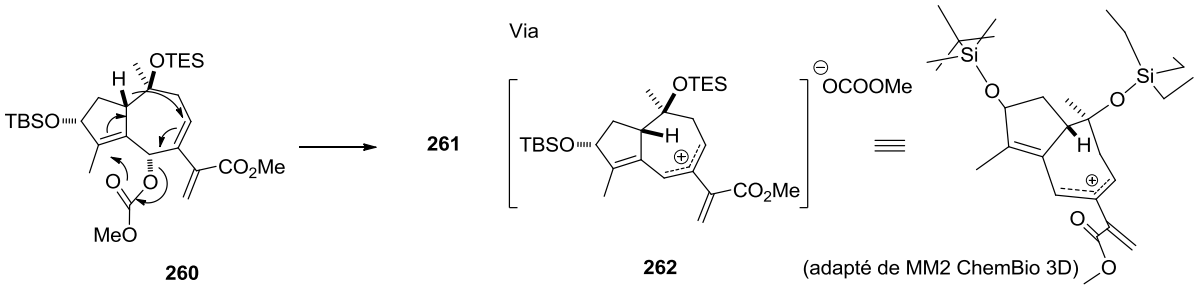


Schéma 145 : Voie(s) possible de formation du produit réarrangé **261**

Nous avons également testé trois catalyseurs différents (M71-1ere génération **193**, M71-SIMes **194** et M71-SIPr **195**) fournis par le Dr. Marc Mauduit (Université de Rennes) (Figure 27).

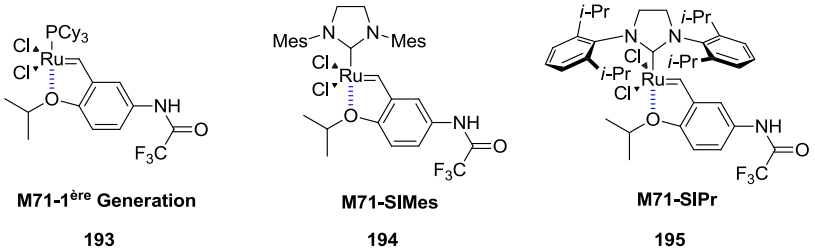
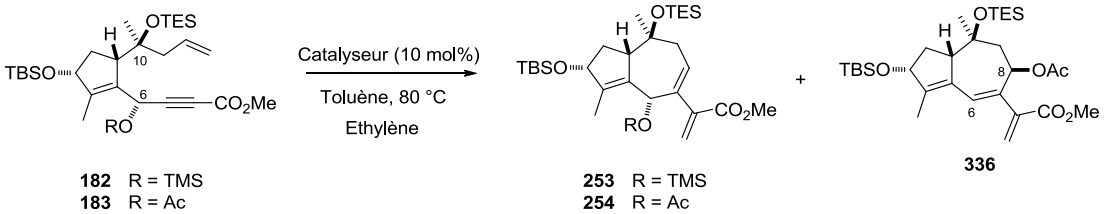


Figure 27 : Catalyseurs M71-1ère Génération **193**, M71-SIMes **194** et M71-SIPr **195** du Dr. Mauduit

Ces catalyseurs ont donné une conversion similaire à celle du Grubbs II dans les mêmes conditions (Tableau 10).



182 R = TMS
183 R = Ac

253 R = TMS
254 R = Ac

Entrée	Catalyseur	R	Conversion (^{1}H NMR)	Rendement [a]
1	M71-1ère Génération	TMS	95%	52%
2		Ac	50%	9%*
3	M71-SIMes	TMS	80%	35%
4		Ac	90%	80%
5	M71-SIPr	TMS	85%	40%
6		Ac	100%	35%

[a] Rendement isolé, * Obtention du produit **336** avec 28% de rendement

Tableau 10 : Screening des catalyseurs du Pr. Mauduit pour la RCEYM de **182** et **183**

Les rendements obtenus sont plus faibles qu'avec le catalyseur Grubbs II, en particulier à cause de la présence de plusieurs sous-produits non identifiés. Le meilleur résultat a été obtenu avec le M71-SIMes avec le substrat acétylé **183** où le produit de métathèse **254** est obtenu avec 80% de rendement (Entrée 4). De manière intéressante, l'utilisation du catalyseur M71-1ère génération **193** avec ce même substrat a fourni également, avec un faible rendement, le produit de réarrangement allylique **336** que nous obtiendrons plus loin par catalyse à l'or à partir du produit de métathèse **254**

(Cf. chapitre V) (Entrée 2, Tableau 10). Cette formation peut être expliquée par la grande réactivité du catalyseur permettant de réaliser ce réarrangement mais son mécanisme reste à être élucider.

Un essai de métathèse a également été réalisé avec l'alcool propargylique libre **188**, obtenu dans les conditions de réduction de Luche. Rappelons que cet alcool est relativement instable et difficile à isoler dans les conditions de la réaction de propynylation (Cf. Partie III.2.3). En présence de catalyseur de Grubbs II, le bicycle **263** a été obtenu avec 68% de rendement (Schéma 146).

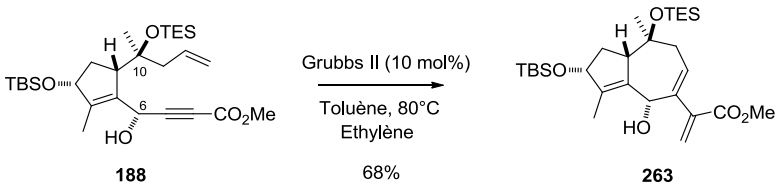


Schéma 146 : RCM ényne de l'alcool propargylique **188** en présence de catalyseur Grubbs II

La cyclisation de la cétone propargylique **187**, obtenue après oxydation de l'alcool secondaire précédent, a également été testée. Dans les conditions habituelles, le produit de départ ne réagit pas et, lorsque l'on force les conditions en utilisant les micro-ondes, seule une dégradation du substrat est observée (Schéma 147).

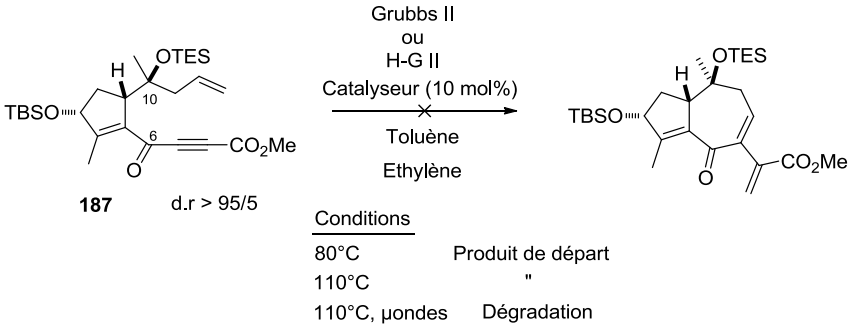


Schéma 147 : Tentative de RCEYM de la cétone propargylique **187**

Ce manque de réactivité est probablement dû à la très grande pauvreté en électron de la triple liaison et du manque de flexibilité du carbone sp^2 en C6. Il serait intéressant d'essayer les catalyseurs du Dr. Mauduit sur ce précurseur. Cependant faute de temps, nous n'avons pas pu réaliser ces essais.

IV.4. Conclusions

A l'issue de l'ensemble de ces essais, il nous est clairement apparu que la réaction RCEYM représentait une stratégie efficace pour construire le corps bicyclique [5,7] des thapsigargines et probablement, de manière plus étendue, des guaianolides.

L'obtention du produit endo bicyclique [5,8] est intéressante dans la perspective de l'élaboration d'analogues de la thapsigargine. Pour optimiser la formation de cet adduit, il faudrait mieux analyser les facteurs déterminants pour sa formation. Il est par ailleurs possible d'anticiper que les modulations au niveau de la double et de la triple liaison de l'ényne, ainsi que l'utilisation d'un catalyseur au molybdène favorisant l'attaque préalable de la triple liaison par le catalyseur,

pourraient être une solution efficace, comme démontré récemment par Sohn et coll.,[164] et Hoveyda et Schrock,[165] dans leurs études modèles respectives (Cf. Partie IV.2.2.3).

[164] Lee O. S., Kim K. H., Kim, J., Kwon, K., Ok T., Ihee H., Lee H. Y., Sohn J.-H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8242
[165] Zhao Y., Hoveyda A. H., Schrock R. R. *Org. Lett*. **2011**, *13*, 784

Chapitre V :

Fonctionnalisation des adduits bicycliques 253 et 254

V.Fonctionnalisation des adduits bicycliques 253 et 254

V.1. Epoxydation des carbones C7-C8 à partir du dérivé 253

Le bicycle **253** obtenu, la stratégie consiste maintenant à fonctionnaliser les doubles liaisons C7-C8 et C11-C13 afin d'obtenir un diol **265** (Schéma 148). Tout d'abord, nous voulons faire l'époxyde C7-C8 **264**, puis utiliser l'ouverture régiosélective de cet époxyde dans des conditions douces développées par Sharpless et Caron.[166]

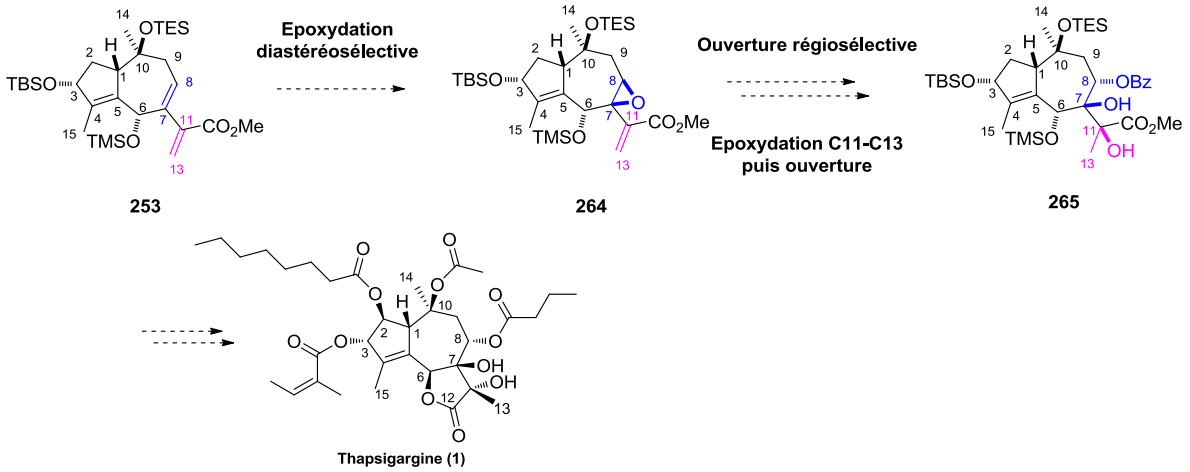
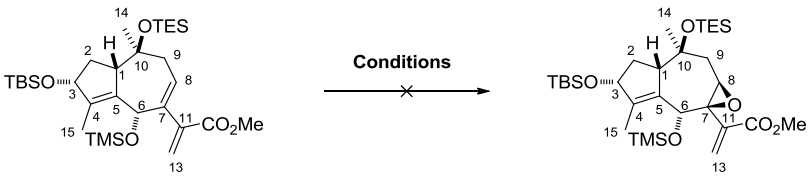


Schéma 148 : Stratégie de synthèse post-RCEYM

Nous avons supposé que la double liaison C7-C8 était la plus disponible des deux liaisons riches en électron que possède l'intermédiaire **253**. De plus, nous avons voulu bénéficier de l'encombrement de l'éther silylé en C6 pour induire de la diastéréosélectivité. Nous avons testé différentes conditions d'époxydation sur le bicycle **253**. Dans un premier temps, l'acide *m*-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA) est utilisé comme oxydant mais nous avons constaté soit de la dégradation soit qu'aucune réaction n'avait lieu (Entrée 1 et 2, Tableau 11).



Entrée	Oxydant	Solvant	Résultat
1	*m*-CPBA (1 équiv.)	DCM	Produit de départ
2	*m*-CPBA (2 équiv.)	DCM	Dégradation
3	*m*-CPBA (2 équiv.), $NaHCO_3$	DCM	Dégradation
4	DMDO	acétone	Mélange complexe
5	$NaHCO_3$, Oxone, Acétone	EtOAc / H_2O	Produit de départ

[166] Caron M., Sharpless K. B. *J. Org. Chem*. **1985**, *50*, 1557

Tableau 11 : Essais d'époxydation de la double liaison C7-C8 du bicycle **253**

Nous avons supposé que l'acidité du milieu dégradait le produit de départ ou l'époxyde formé. C'est pourquoi, nous avons ajouté du bicarbonate de sodium ($NaHCO_3$) pour neutraliser l'acidité (Entrée 3, Tableau 11) mais aucune amélioration n'a été notée. Nous avons également testé un oxydant plus doux, le diméthyldioxirane (DMDO).[167] Avec ce dernier, tout le produit de départ est consommé et nous avons obtenu un mélange complexe sur lequel nous avons effectué une expérience RMN DEPT (Entrée 4, Tableau 11). Un des signaux caractéristiques du composé bicyclique **253** est celui du CH_2-13 ayant un déplacement chimique de 124,9 ppm. Or, dans le mélange réactionnel brut, aucun signal correspondant au CH_2-13 n'a été observé. Il est donc probable que l'époxydation n'ait pas été régiosélective comme espérée. Cet oxydant a été également préparé *in situ* en utilisant un système biphasique.[168] Dans ces conditions nous avons récupéré le produit de départ inchangé (Entrée 5).

Pour obtenir une réaction régiosélective, une autre possibilité serait d'avoir l'alcool en position 6 libre afin de guider l'époxydation sur la double liaison C7-C8, plus disponible que celle C4-C5, avec par exemple du $VO(acac)_2$. C'est pourquoi nous avons étudié les déprotections sélectives de cet éther silylé.

V.2. Essais de déprotection sélective en position C6

V.2.1. Quelques exemples de déprotection sélective dans la littérature

Le réactif couramment utilisé pour déprotéger les éthers silylés est le fluorure de tetrabutylammonium (TBAF). Il existe de nombreux exemples dans la littérature de méthodes de déprotection sélectrive.

Dans la synthèse de la (+)-dactylolide **266**, Keck et coll. ont, par exemple, utilisé un mélange de TBAF et d'acide acétique pour déprotéger sélectivement l'alcool primaire **267** protégé par un tertbutyldiphénylsilyle (TBDPS) (Schéma 149).[169] Après 15h à température ambiante, ils ont obtenu l'alcool libre **268** avec 89% de rendement.

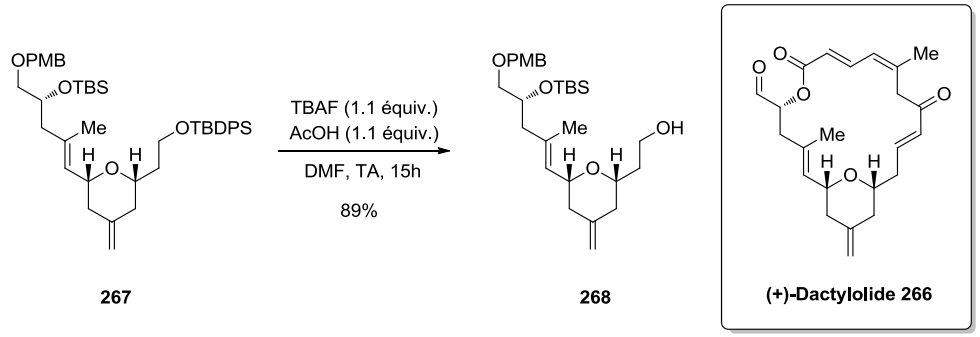


Schéma 149 : Déprotection sélective d'un alcool primaire avec TBAF/AcOH (Keck et coll.)[169]

[167] Murray R. W., Singh M. *Org. Synth*. **1998**, *9*, 288

[168] Hashimoto N., Kanda A. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 405

[169] Higashibayashu S., Shinko K., Ishizu T., Hashimoto K., Shirahama H., Nakata M. *Synlett*, **2000**, 1306; Sanchez C. C., Keck G. E. *Org. Lett*. **2005**, 7, 3053

D'autres sources de fluorure peuvent être utilisées. Par exemple Smith et son groupe, dans le cas de la synthèse de la Spongistatine 2 **269**,[170] ont déprotégé sélectivement les hydroxyles secondaires triméthylsilylés de **270**, ainsi qu'un ester portant un groupe triisopropylsilyle (TiPS), en utilisant 200 équivalents de KF dans un mélange de MeOH/THF 4:1. Ces conditions ont permis d'obtenir le produit **271** avec un rendement quantitatif (Schéma 150).

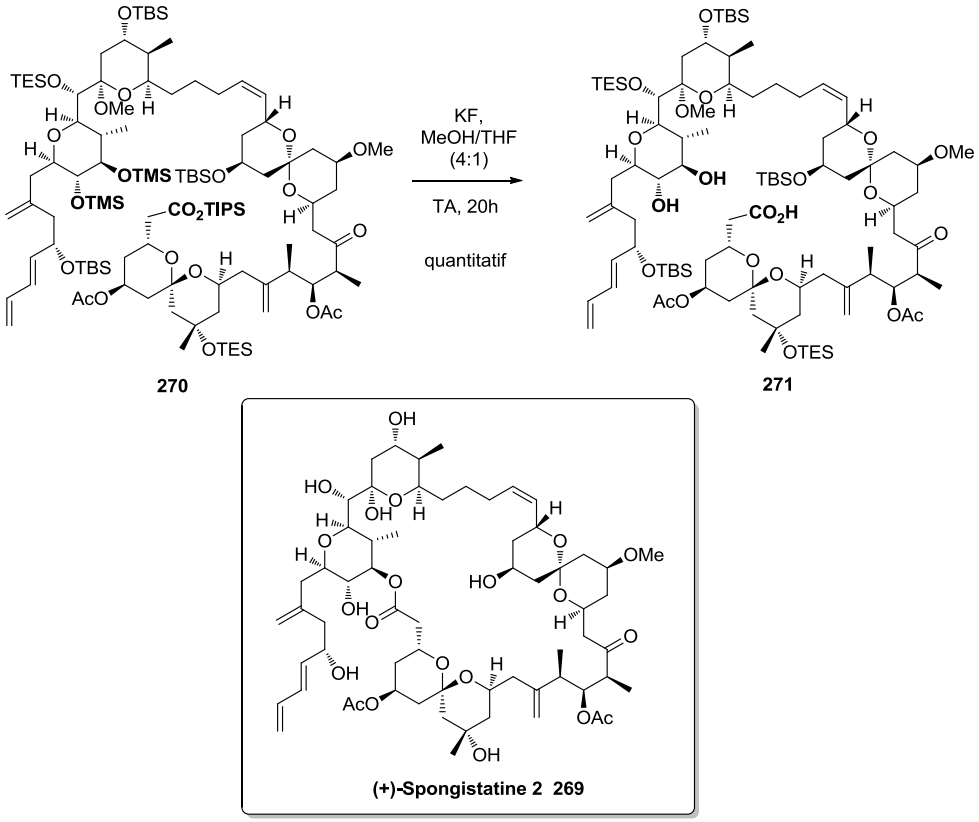


Schéma 150 : Déprotection sélective d'éther triméthylsilylé avec KF (Smith et coll.)[170]

Des conditions acides peuvent aussi être utilisées. Dans la synthèse de l'Amphidinolide B_1 **272**, Carter et son groupe ont mis au point des conditions pour déprotéger sélectivement un alcool primaire protégé par un triméthylsilyle parmi d'autres alcools secondaires protégés par un groupement triéthylsilyle.[171] Ils ont utilisé un mélange d'acide acétique, THF, eau (8:8:1) à -10°C et ont obtenu l'alcool primaire libre **273** avec 80% de rendement (Schéma 151).

[170] Smith III A. B., Lin Q., Doughty V. A., Zhang L., McBriar M. D., Kerns J. K., Brook C. S., Murase N., Nakayama K. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2001**, *40*, 196 ; Smith III A. B., Sfouggatakis C., Risatti C. A., Sperry J. B., Zhu W., Doughty V. A., Tomioka T., Gotchev D. B., Bennett C; S., Sakamoto S., Atasoylu O., Shirakami S., Bauer D., Takeuchi M., Koyanagi J., Sakamoto Y. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 6489

[171] Lu L., Zhang W., Carter R. G. *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, *130*, 7253

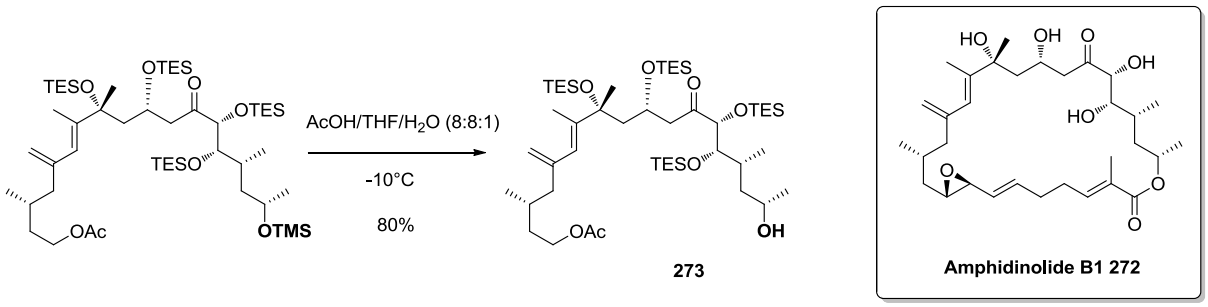


Schéma 151 : Déprotection sélective d'éther triméthylsilylé avec AcOH (Carter et coll.)[171]

V.2.2. Essais de déprotection sélective en C6 du substrat 253

Dans un premier temps, nous avons soumis le composé **253** à deux conditions de déprotection classiques, en utilisant soit le fluorure de tetrabutylammonium, soit un acide fort, l'acide *para*-toluène sulfonique. Il s'agissait surtout de cerner la réactivité de ce substrat original de type guaiane dans des conditions relativement agressives, et ainsi d'anticiper les conditions ultérieures auquelles il pourra être soumis.

Dans les conditions utilisant le TBAF, le produit de départ s'est dégradé, alors qu'en présence d'acide fort un nouveau produit a été obtenu.

V.2.2.1. Traitement acide fort : Obtention de la cétone 274 en C3

En présence d'acide *para*-toluène sulfonique, en dehors d'une dégradaton importante de **253**, un adduit possédant un carbonyle conjugué a été isolé avec 19% de rendement. Les spectres de RMN montraient également la disparition du signal correspondant au proton en C3. La structure de ce produit **274** a été établie avec les différentes analyses, et est semblable à un intermédiaire obtenu par Massanet[51] (Schéma 152). Nous verrons plus loin que cet adduit **274** sera également obtenu dans des conditions différentes (cf partie V.4.3.2.2).

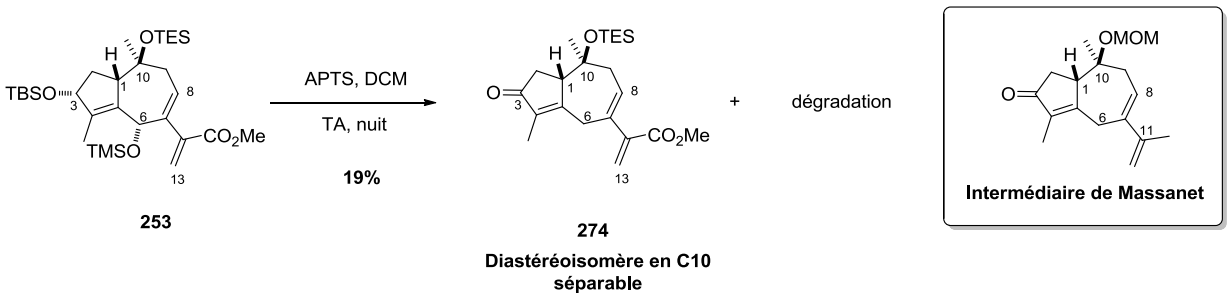


Schéma 152 : Formation de la cétone **274** à partir du bicycle **253** en présence d'APTS

Le mécanisme de cette réaction pourrait impliquer la formation initiale d'un cation allylique tel que **276** après le départ acido-catalysé de l'OH en C6 de **275**, provenant lui-même de l'hydrolyse de l'éther triméthylsilylé. La déprotonation ultérieure du H-3 peut aboutir à la formation du diénol éther silylé intermédiaire **277** dont l'hydrolyse fournit ensuite l'énone **274** (Schéma 153).

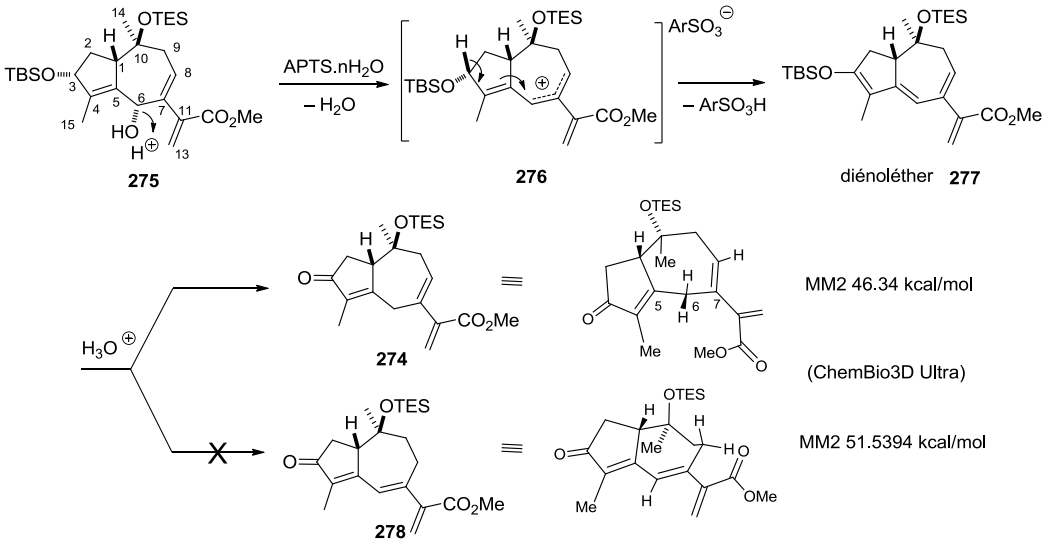


Schéma 153 : Mécanisme possible de la deshydratation de **253** en milieu acide

La déshydratation de diols 1,2 en milieu acide pour donner une cétone est une réaction bien connue.[172] Il s'agit ici de son équivalent vinylogue dont plusieurs exemples ont déjà été décrits dans les années 40.[173] Un point à éclaircir serait de savoir pourquoi la triénone **278** totalement conjuguée n'est pas obtenue en fin de processus. L'examen de modèles moléculaires (ChemBio3D, MM2) montre que l'énergie relative du produit conjugué **278** est nettement plus élevée que celle du produit isolé **274**. La présence de deux liaisons sigma en α de la cyclopenténone **274** entraine probablement une diminution des contraintes stériques au niveau du cycloheptadiene.

V.2.2.2.Traitement du dérivé 253 avec différentes sources de fluorure

Nous avons vu plus haut qu'en présence de TBAF, le produit **253** se dégrade (Schéma 154).

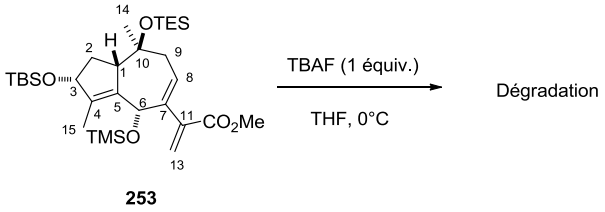


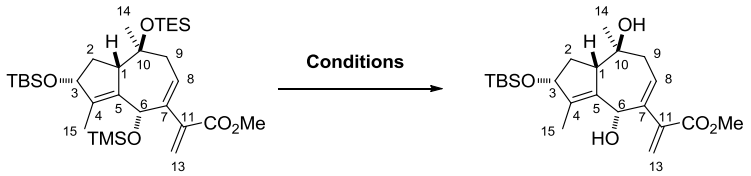
Schéma 154 : Tentative de déprotection d'éther triméthylsilylé **253** en C6 avec TBAF

Des conditions plus douces ont ensuite été testées pour effectuer la déprotection sélective de la molécule. En relation avec les conditions mis au point par Keck et coll. nous avons ajouté de l'acide acétique au TBAF. Dans notre cas, avec un équivalent de TBAF et d'acide acétique, le diol **279** a été obtenu avec une faible conversion (Entrée 1, Tableau 12). Nous avons donc augmenté la quantité de réactifs et le diol **279** a été obtenu avec 40% de rendement et une conversion totale (Entrée 2,

[172] Pour une revue sur la déshydratation de 1,2 et 1,3-diols voir : Bartók M., Molnár A., in Patai S. The Chemistry of Functional Groups, Supplement E, Part 2, Wiley, NY, 1980, p. 721.

[173] Lozac'h, N. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1949**, 286 (et références citées). Brevet pour une application dans le domaine des stéroïdes / Ciba Patent US 2, **1938**, 229, 813.

Tableau 12). Une légère augmentation du rendement, 55%, a été constatée lorsque du TBAF hydraté a été utilisé (Entrée 3, Tableau 12). Dans ces conditions, nous n'avons pas observé la formation de produit mono-déprotégé en position C6.



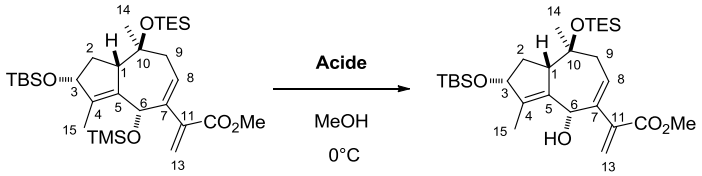
253 (2 épimères en C10, rapport 4:1) — **279** Epimère unique après purification

Entrée	Source de F^-	Solvant	T°C	Additif	Résultat (rdt)
1	TBAF (1,1 équiv.)	THF	0°C	AcOH (1,1 équiv.)	**279** + produit de départ
2[169]	TBAF (2,1 équiv.)	THF	0°C	AcOH (2,1 équiv.)	**279** (40%)
3	TBAF-$3H_2O$ (2,1 équiv.)	THF	0°C	AcOH (2,1 équiv.)	**279** (55%)
4[170]	KF (200 équiv.)	MeOH / THF	TA	-	Produit de départ
5	KF (200 équiv.)	MeOH / THF	reflux	-	Produit de départ

Tableau 12 : Double déprotection des éthers silylés TMS et TES avec différentes sources de fluorure

Les conditions utilisant KF, développées par Smith, n'ont donné que du produit de départ après deux jours de réaction (Entrées 4 et 5, Tableau 12).

En relation avec les conditions acides douces de Carter (cf partie V.2.1), les acides citrique, acétique et le *p*-toluénesulfonate de pyridinium (PPTS) ont été testés en quantité stœchiométrique. Malheureusement, dans ces conditions les acides induisent la dégradation du produit (Entrées 1, 2 et 3, Tableau 13).



253 — **280**

Entrée	Acide (équiv.)	Résultat
1	Acide citrique (1)	Dégradation
2	AcOH (1)	Dégradation
3	PPTS (1)	Dégradation
4	PPTS (0.03)	**280** mais non reproductible

Tableau 13 : Essais de déprotection sélective de l'éther triméthylsilylé en 6 avec des acides doux

Seul le PPTS a fourni le produit mono-déprotégé **280** souhaité, mais avec des rendements faibles et non reproductibles (Entrée 4, Tableau 13). En effet, dans ces conditions nous avons souvent obtenu un mélange de l'alcool **280** et du diol **279**. Nous avons comparé les spectres RMN de **280** avec le composé **263**, issu de la réaction RCEYM sur le précurseur possédant l'OH-6 libre (Cf. partie IV.3). Ces composés **263** et **280** sont identiques, ce qui corrobore également le résultat de la stéréochimie OH-6 de la réduction de Luche effectuée sur la cétone propargylique, précurseur de métathèse.

En résumé, seul le diol **279** a pu être obtenu avec un rendement de l'ordre de 55% (Tableau 12). Ces conditions se sont révélées reproductibles et ont été utilisées pour la suite de ce travail. L'obtention de ce diol possède également l'avantage de permettre de séparer, à ce niveau, les deux diastéréoisomères obtenus au niveau du C10 lors de la réaction d'allylation effectuée pour la synthèse du précurseur de métathèse.

V.3. Détermination de la configuration relative du centre C6

C'est également au niveau de ce diol **279** que nous avons confirmé la configuration relative du centre C6 par une expérience RMN NOESY. Nous avons observé plusieurs corrélations dont une entre les protons H6 et H1 indiquant que ces protons sont proches et donc sur la même face de la molécule. Nous avons donc bien obtenu un centre C6 inverse de celui présent sur la thapsigargine (Figure 28).

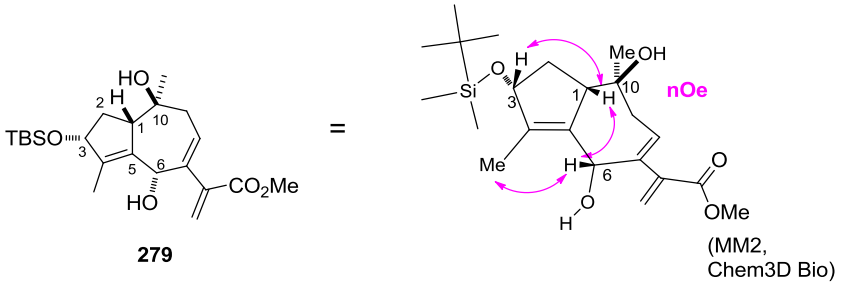


Figure 28 : Résultat des expériences nOe en RMN ^{1}H du diol **279**

Des essais de cristallisation se sont révélés infructueux avec le dérivé *para*-nitrobenzoate **281** préparé à partir de ce diol (Schéma 155).

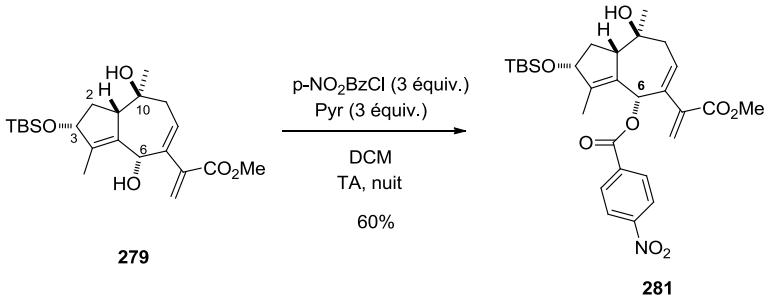


Schéma 155 : Préparation du dérivé *p*-nitrobenzoate **281**

V.4. Essais d'inversion de la configuration en C6

Pour inverser la configuration en C6, nous avons décidé de réaliser, soit une oxydation suivie d'une réduction, soit une réaction de Mitsunobu.

V.4.1. Oxydation suivie d'une réduction

Le diol **279** a été oxydé en cétone conjuguée **282** avec le périodinane de Dess-Martin (DMP), avec 62% de rendement (Schéma 156).

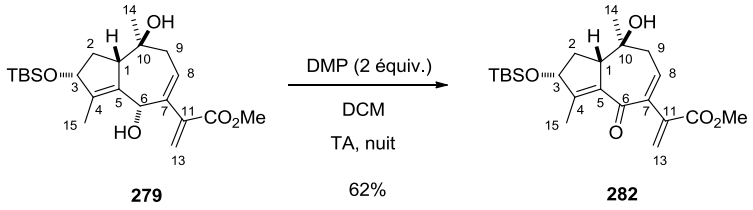
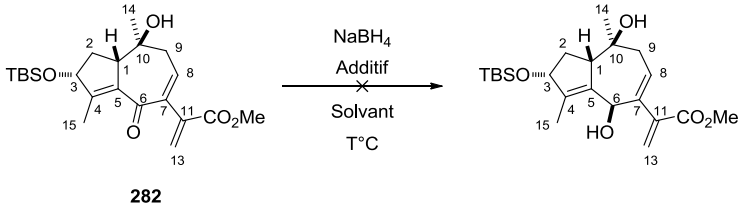


Schéma 156 : Oxydation du diol **279** en cétone conjuguée **282** avec le DMP

Divers essais de réduction ont été réalisés (Tableau 14). Malheureusement, les différentes conditions de températures et de quantités testées avec $NaBH_4$ ne nous ont pas permis d'obtenir le produit désiré (Entrée 1, 2 et 3, Tableau 14).



Entrée	Additif	$NaBH_4$ (équiv.)	Solvant	T°C	Résultat
1	-	2	MeOH	0°C et TA	Produit de départ
2	-	3	MeOH	50°C	Produit de départ
3	-	5	THF	reflux	Dégradation
4	$CeCl_3$-$7H_2O$	10	MeOH	0°C	Mélange complexe

Tableau 14 : Tentative de réduction de la cétone **282**

Nous avons également soumis cette cétone aux conditions de réduction de Luche en présence de cérium.[174] La conversion a été totale et un mélange complexe de produit a alors été obtenu à partir duquel aucun produit attendu n'a pu être détecté par RMN (Entrée 4, Tableau 14).

Face à ces résultats nous nous sommes orientés vers la réaction de Mitsunobu.

V.4.2. Réaction de Mitsunobu

V.4.2.1. Bibliographie

Mitsunobu et Yamada ont décrit en 1967 une réaction d'estérification en utilisant de la triphénylphosphine et du diéthylazodicarboxylate (DEAD).[175] Cette réaction, appelée la réaction de Mitsunobu, est aujourd'hui très utilisée en synthèse organique.[176] Elle permet de générer un ester en inversant la configuration de l'alcool. Le mécanisme commence par une addition de Michael de la triphénylphosphine sur le diéthylazodicarboxylate (DEAD) ou le diisopropylazodicarboxylate (DIAD) pour donner la bétaïne **283**, aussi appelée intermédiaire de Morrison-Brunn-Huisgen (Schéma

[174] Luche J. L. *J. Am. Chem. Soc*. **1978**, *100*, 2226

[175] Mitsunobu O., Yamada M. *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **1967**, *40*, 2380

[176] Pour des revues, voir : Mitsunobu O. *Synthesis*, **1981**, 1 ; Hughes D. L. *Org. React*. **1992**, *42*, 335; Swamy K. C. K., Kumar N. N. B., Balaraman E., Kumar K. V. P. P. *Chem. Rev*. **2009**, *109*, 2551

157).[177] La déprotonation de l'acide carboxylique fournit le sel **284**. Ce sel peut être attaqué soit par l'alcool (**voie A**) soit par le carboxylate (**voie B**). La **voie A** forme l'alcool activé **285** qui subit l'addition de type SN2 du carboxylate pour donner l'ester **286** avec inversion de configuration. A l'inverse la **voie B** forme l'ester activé **287** qui subit l'addition de l'alcool pour former l'ester **288** avec rétention de configuration (Schéma 157).

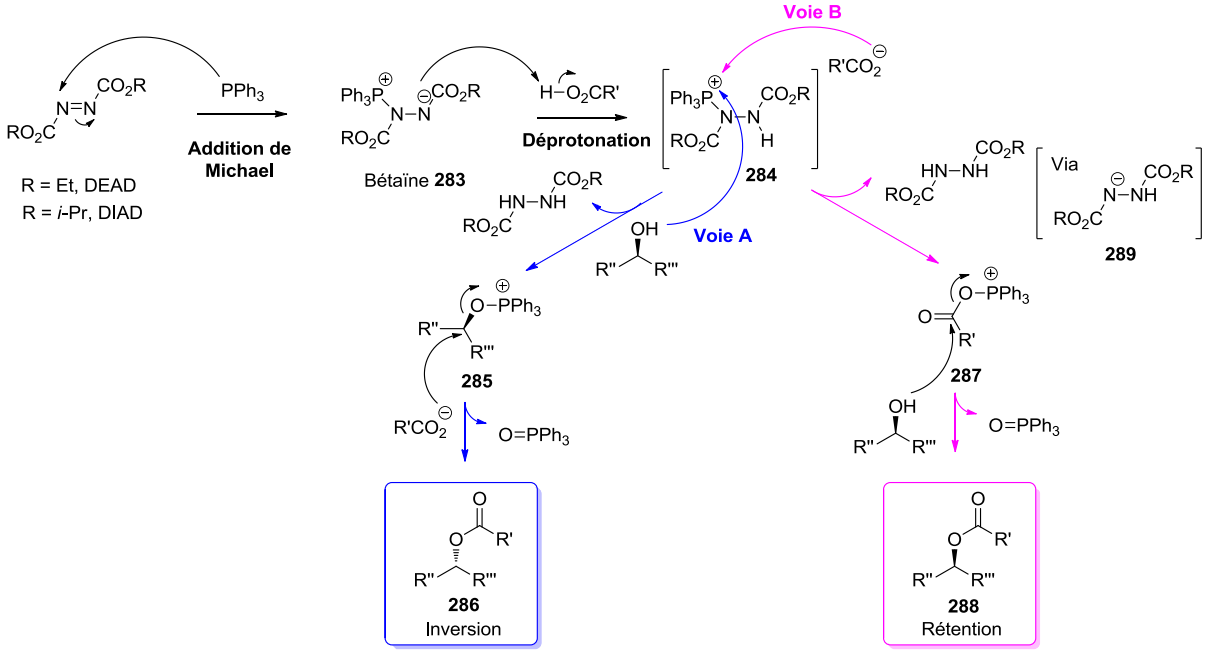


Schéma 157 : Mécanisme de la réaction de Mitsunobu

Cette réaction présente plusieurs problèmes connus :

- La formation de sous produits. Outre le produit de rétention de configuration, un autre sous-produit connu provient de l'addition de l'anion aminé **289**, avant protonation de l'amine issue du sel **284**, sur l'alcool ou ester activé **285** ou **287**.

- Une restriction au niveau du pKa du nucléophile, limitation qui s'avère très importante. En effet, le pKa du nucléophile utilisé ne doit pas être supérieur à 13 sinon la réaction ne fonctionne pas. Par conséquent, tous les nucléophiles ne peuvent pas être utilisés, les plus fréquents sont les acides carboxyliques, phénols et des amines protégées par un groupement électroattracteur.[178]

- Elle exige l'utilisation du DEAD, composé toxique avec un potentiel d'explosivité dont la purification est souvent difficile.

[177] Etudes mécanistiques voir: a) Hughes D. L., Reamer R. A., Bergan J. J., Grabowski E. J. J. *J. Am. Chem. Soc*. **1988**, *110*, 6487 ; b) Hughes D. L., Reamer R. A. *J. Org. Chem*. **1996**, *61*, 2967 ; c) Swamy K. C. K., Kumar K. P., Kumar N. N. B. *J. Org. Chem*. **2006**, *71*, 1002 ; d) calculs théoriques : Schenk S., Weston J., Anders E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12566

[178] Wada M. Mitsunobu O. *Tetrahedron Lett*. **1972**, *13*, 1279

L'amélioration des conditions de cette réaction a fait l'objet de plusieurs travaux. Le groupe de Tsunoda a particulièrement œuvré à diminuer la quantité de DEAD utilisée,[179] voire à l'éliminer du milieu réactionnel. Ils ont ainsi mis au point des ylures de phosphore comme réactifs pour la réaction de Mitsunobu.[180] Ces auteurs ont découvert que le cyanométhylène tributylphosphorane (CMBP, **290**) et le cyanométhylène triméthylphosphorane (CMMP, **291**) permettaient de réaliser cette réaction avec de meilleurs rendements et d'utiliser une palette de nucléophile bien plus variée.
Ainsi, la réaction de Mitsunobu peut être effectuée sans DEAD ou analogues, avec la sulfone **292** dont le pKa est de 23,4 comme nucléophile pour donner le dérivé **293** avec 90% de rendement (Schéma 158).

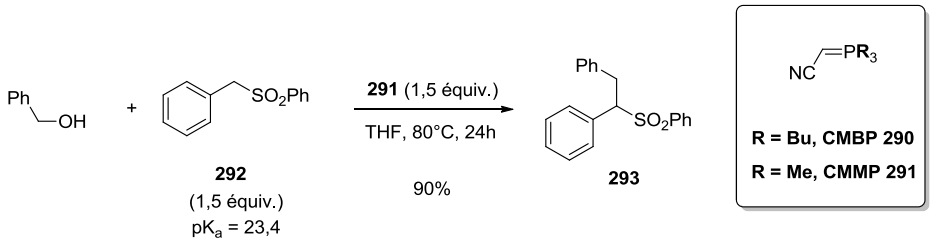


Schéma 158 : Utilisation d'un ylure de phosphore comme réactif pour effectuer la réaction de Mitsunobu d'une sulfone comme nucléophile (Tsunoda et coll.)[180]

L'utilisation des ylures implique un mécanisme différent de celui de la réaction de Mitsunobu classique. L'ylure de départ déprotonne l'alcool pour donner un alcoolate qui réagit sur le phosphonium libérant ainsi un carbanion qui arrache un proton au nucléophile pour libérer l'acétonitrile. L'anion du nucléophile va ensuite attaquer l'alcool activé **294** pour générer le produit **295** (Schéma 159).

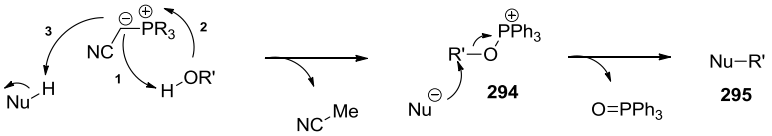


Schéma 159 : Mécanisme de la réaction de Mitsunobu avec les ylures de phosphore comme réactif

Les sous-produits de cette réaction sont l'oxyde de triphénylphosphine et l'acétonitrile, ce qui rend la purification des produits de la réaction sensiblement plus aisée. Les ylures de phosphore sont cependant très sensibles à l'air et à l'humidité et ont donc besoin d'être manipulés et stockés dans des conditions anhydres, sous atmosphère inerte.

Très récemment, deux équipes ont développé des méthodes, permettant d'effectuer la réaction de Mitsunobu, avec des quantités catalytiques de DEAD. L'idée voisine de ces deux groupes est de réoxyder le DEAD ou analogues *in situ*.

La première, développée par But et Toy, utilise le diacétoxyiodobenzène (DAIB) pour oxyder *in situ* le DEAD.[181] La deuxième, développée par Taniguchi et coll., utilise le système Fer/O_2 pour réoxyder

[179] Tsunoda T., Yamamiya Y., Itô S. *Tetrahedron Lett*. **1993**, *34*, 1639
[180] a) Tsunoda T., Ozaki F., Itô S. *Tetrahedron Lett*. **1994**, *35*, 5081 ; b) Tsunoda T., Nagino C., Oguri M., Itô S. *Tetrahedron Lett*. **1996**, *37*, 2459 ; c) Sakamoto I., Kaku H., Tsunoda T. *Chem. Pharm. Bull*. **2003**, *51*, 474
[181] But T. Y. S., Toy P. H. *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 9636

l'analogue du DEAD **296**.[182] Ainsi la réaction de Mitsunobu de l'alcool **297**, réalisée avec une charge catalytique de fer et de l'analogue du DEAD **296**, donne l'ester **298** avec 91% de rendement et une totale inversion de configuration (Schéma 160).

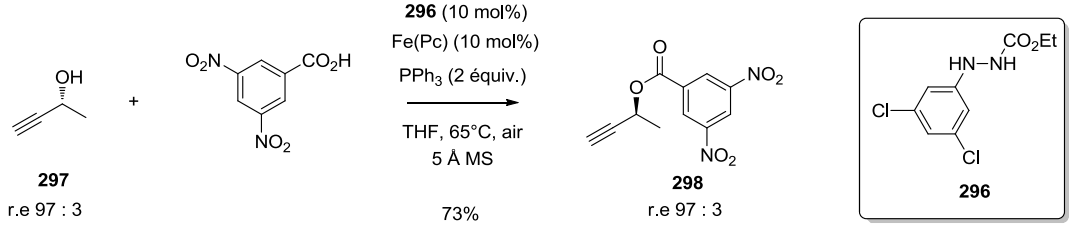


Schéma 160 : Conditions catalytiques de la réaction de Mitsunobu avec le système Fer/O_2 comme oxydant

V.4.2.2. Illustration de la réaction de Mitsunobu en synthèse

La réaction de Mitsunobu a été très utilisée en synthèse de produits naturels en raison de sa mise en place rapide et simple. De plus, elle permet soit une bonne inversion soit une bonne rétention de configuration. Cependant cette sélectivité est très dépendante du substrat.

Les travaux de De Brabander illustrent la dépendance du mécanisme à la géométrie du substrat. En effet, dans la synthèse de la (-)-péloruside **299** la réaction de Mitsunobu est utilisée pour fermer le macrocyle.[183] Les auteurs ont soumis l'alcool allylique en C15 dans les conditions de cette réaction et ont remarqué que les deux diastéréoisomères de cet alcool **300** et **301** amenaient au même macrocyle **302** avec 47% de rendement (Schéma 161).

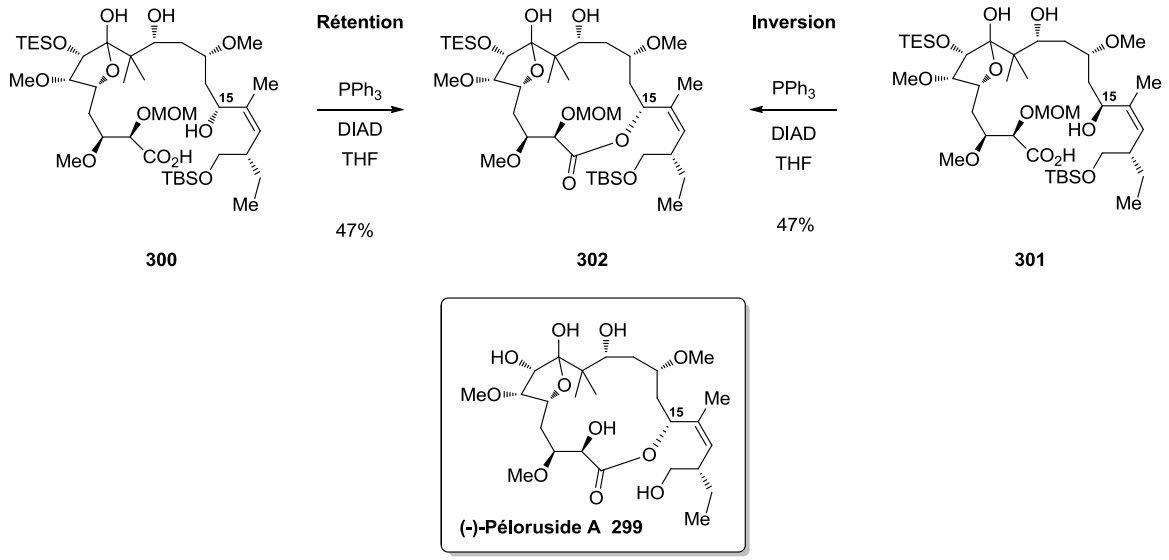


Schéma 161 : Macrocylisation par réaction de Mitsunobu appliquée à la synthèse de la (-)-péloruside A **299**

Les auteurs expliquent ces résultats identiques par la présence de contraintes conformationnelles qui empêcheraient la formation du macrocyle épimère du produit naturel. La formation du macrocycle

[182] Hirose D., Taniguchi T., Ishibashi H. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2013**, *52*, 4613
[183] Liao X., Wu Y., De Brabander J. K. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2003**, *42*, 1648

naturel **302** à partir du dérivé **300** est facilitée par ces contraintes. Par conséquent, la cyclisation du diastéréoisomère **300** est réalisée *via* l'activation de l'acide carboxylique, autrement dit rétention de configuration. Celle du produit **301** est réalisée *via* l'activation de l'alcool avec inversion de configuration.

V.4.2.3. Application de la réaction de Mitsunobu au diol 279

Lorsque nous avons soumis le diol **279** aux conditions de Mitsunobu nous avons obtenu le produit **304** issu de la substitution de type SN2'. Le produit attendu **303** issu de la SN2 n'a pas été détecté (Schéma 162).

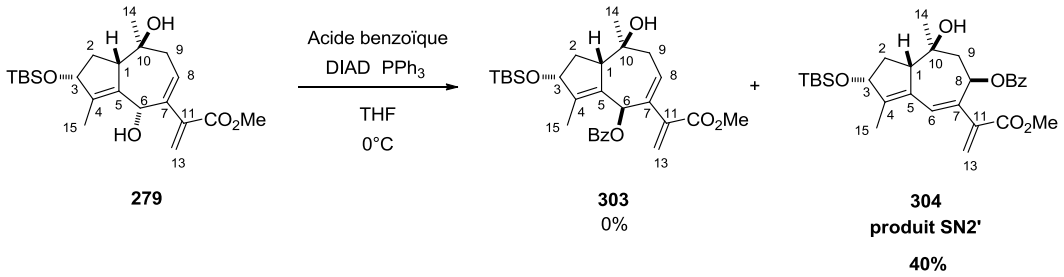


Schéma 162 : Réaction de Mitsunobu du diol **279**

Un produit nouveau a été isolé avec un rendement de 40%, l'examen des spectres de RMN (HSQC, HMBC et NOESY) nous a permis de déterminer sa structure ainsi que la configuration relative du centre C8. Une corrélation existe entre le proton H8 et le méthyle en position 14, indiquant que le centre en C8 n'a pas la configuration rencontrée dans la thapsigargine (Figure 29).

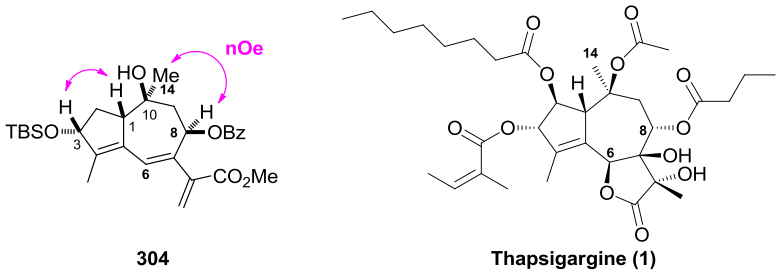


Figure 29 : Expérience nOe sur le benzoate **304**

Dans les conditions de Mitsunobu, ce type de réarrangement sur des alcools allyliques avait déjà été décrit dans la littérature. Souvent, un mélange de produits issus de la SN2 ou de la SN2' est obtenu. Ainsi, Koreeda et Visger, en 1992, ont démontré que l'alcool **305** donnait, dans les conditions de la réaction de Mitsunobu, un mélange du produit **306** issu d'une SN2 classique et de **307** issu d'une SN2' (Schéma 163).[184]

[184] Koreeda M., Visger D. C. *Tetrahedron Lett*. **1992**, *33*, 6603

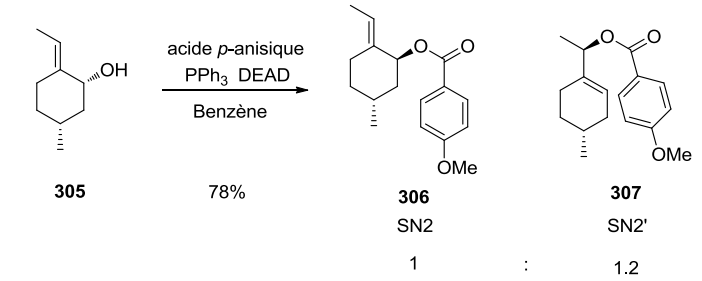


Schéma 163 : Obtention de produits issus des SN2 et SN2' avec des alcools allyliques dans les conditions de Mitsunobu (Koreeda et Visger)[184]

Le groupe de Falck, au cours de la synthèse de la trioxiline B3, a également observé une SN2' avec un alcool allylique.[185] Dans les conditions de Mitsunobu, l'alcool **308** a donné le produit **309** sous forme d'un mélange de diastéréoisomère en C8 (Schéma 164).

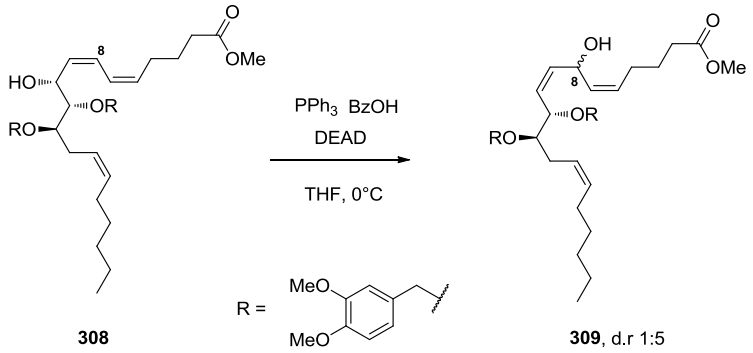


Schéma 164 : Obtention de produits issus des SN2 et SN2' avec des alcools allyliques dans les conditions de Mitsunobu (Falck et coll.)[185]

A ce niveau il nous est apparu intéressant de tester d'autres conditions connues pour réaliser un tel réarrangement [1,3], mais avec rétention de configuration.

V.4.3. Réarrangement des esters allyliques

Nous avons voulu explorer la possibilité de réaliser un réarrangement [1,3] sigmatropique suprafacial, c'est-à-dire avec rétention de configuration. Ce réarrangement permettrait de mettre en place le centre stéréogène C8 de la thapsigargine avec la configuration requise à partir de l'OH-6 obtenu après métathèse (Schéma 165).

Schéma 165 : Réarrangement [1,3] sigmatropique suprafacial envisagé

[185] Lumin S., Yadagiri P., Falck J. R. *Tetrahedron Lett*. **1988**, *29*, 4237

Pour ce faire, nous avons fait appel à des réactions catalysées avec plusieurs métaux, le palladium, l'iridium et l'or. Dans le cas du palladium, nous avons également testé la réaction de Tsuji-Trost qui offrirait l'avantage de contrôler la stéréochimie obtenu en C8 en jouant sur la nature du nucléophile oxygéné exogène utilisé.

V.4.3.1. Réaction de Tsuji-Trost

V.4.3.1.1. Bibliographie

Dans les années 1965, Tsuji et coll. ont rapporté la première substitution pallado-catalysée d'un composé allylique.[186] Quelques années plus tard, Trost et coll. ont amélioré ce procédé en le rendant catalytique et asymétrique.[187] Cette réaction est communément appelée la réaction de Tsuji-Trost. C'est une réaction organopalladée faisant intervenir un dérivé allylique avec un groupement partant tel qu'un acétate ou carbonate, un nucléophile et une source de palladium.

Le mécanisme bien connu commence par une coordination du palladium (0) sur la double liaison suivie d'une insertion oxydante pour former le complexe π-allylpalladium **310**. Cette insertion est plus ou moins aisée selon la nature du groupement partant. Dans l'ordre de réactivité, le groupement halogène réagira plus facilement que le carbonate qui lui-même réagira plus rapidement que l'acétate. Ce complexe π-allylpalladium subit l'attaque du nucléophile et forme le produit désiré **311** avec génération du catalyseur (Schéma 166).[188]

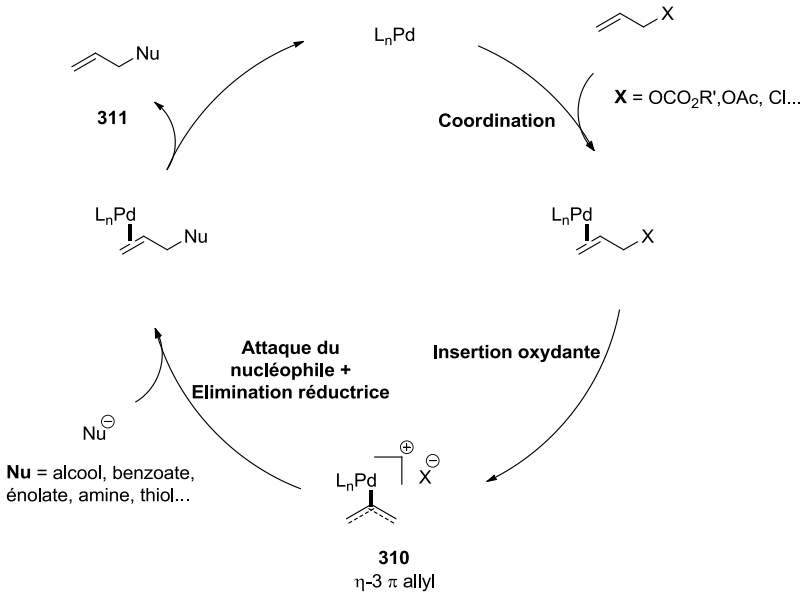


Schéma 166 : Mécanisme simplifié de la réaction de Tsuji-Trost

Deux aspects sont essentiels dans cette réaction, la régiosélectivité et la stéréosélectivité de l'attaque du nucléophile.
La régiosélectivité dépend de l'encombrement du substrat. Le nucléophile privilégiera donc l'attaque sur le carbone le moins substitué.

---

[186] Tsuji J., Takashashi H., Morikawa M. *Tetrahedron Lett*. **1965**, *49*, 4387

[187] a) Trost B. M., Fullerton T. J. *J. Am. Chem. Soc*. **1973**, *5*, 292; b) Trost B. M., Strege P. E. *J. Am. Chem. Soc*. **1977**, *99*, 1649

[188] Kürti L., Czako B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, **2005**, p. 458, Elsevier

La stéréosélectivité est directement liée à la nature du nucléophile et répond à la théorie Hard and Soft Acids and Bases (HSAB) développée par Pearson.[189] Fiaud et Legros ont mis au point une classification des nucléophiles selon leur pKa.[190] Les nucléophiles dits mous (pKa < 25) vont induire une inversion de configuration alors que ceux dits durs (pKa > 25) induisent une rétention de configuration. Prenons l'exemple de l'ester **312** avec un groupement R_1 plus encombrant que R_2. L'insertion du palladium a lieu en anti du groupement acétate pour former le complexe **313**. Si le nucléophile utilisé est mou, ce dernier s'additionnera sur le carbone le moins encombré, ici proche de R_2, en anti par rapport au palladium pour former le produit **314** avec une rétention de configuration après une élimination réductrice. A l'inverse, si le nucléophile est dur, il se liera d'abord sur le palladium puis une élimination réductrice donnera le produit **315** avec inversion de configuration (Schéma 167).

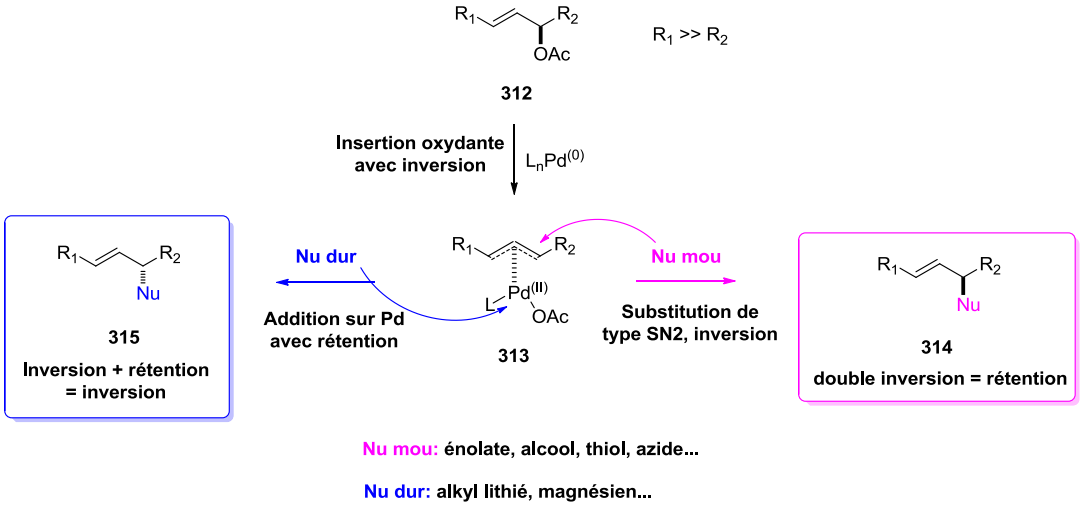


Schéma 167 : Mécanisme de la réaction de Tsuji-Trost avec des nucléophiles mous et durs

La réaction de Tsuji-Trost est très utilisée en synthèse. Par exemple, dans la synthèse totale de la callipeltoside A **316**, Trost et coll. ont utilisé cette réaction pour installer le centre C13.[191] Le carbonate allylique **317**, en présence de $Pd_2(dba)_3$ et du ligand chiral **318**, réagit avec le *p*-méthoxyphénol pour donner l'alcool protégé **319** avec 79% de rendement et un excellent rapport diastéréomérique de 20 : 1 (Schéma 168).

[189] Pearson R. G. *J. Am. Chem. Soc*. **1963**, *85*, 3533

[190] Fiaud J-C., Legros J-Y. *J. Org. Chem*. **1987**, *52*, 1907

[191] Trost B. M., Gunzner J. L., Dirat O., Rhee Y. H. *J. Am. Chem. Soc*. **2002**, *124*, 10396

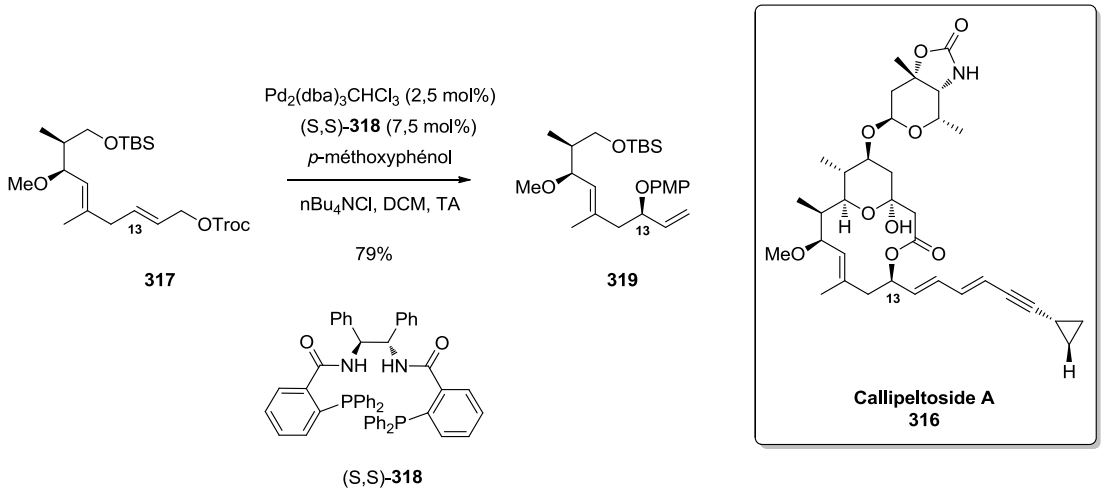


Schéma 168 : Application de la réaction de Tsuji-Trost dans la synthèse totale de la callipeltoside A **316**

Chan et coll. ont utilisé un alcool benzylique comme nucléophile oxygéné.[192] L'acétate **321** en présence de catalyseur au palladium et du ligand **320**, dans le toluène à température ambiante, a donné le dérivé benzylique **322** avec 93% de rendement et 90% ee (Schéma 169).

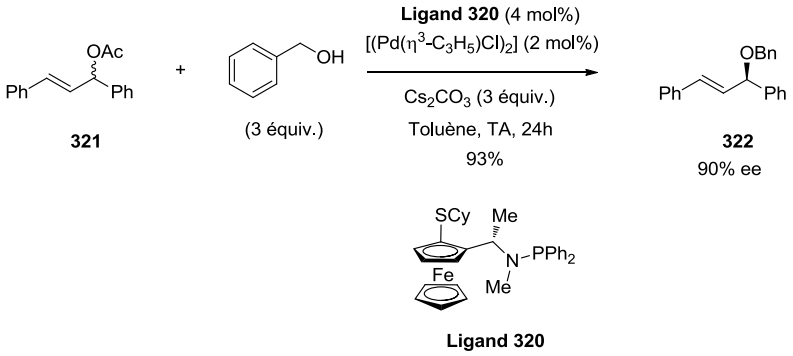


Schéma 169 : Utilisation d'alcool benzylique comme nucléophile dans la réaction de Tsuji-Trost

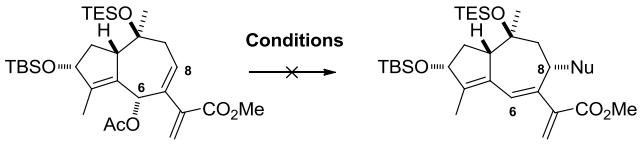
V.4.3.1.2. Application de la réaction de Tsuji-Trost à nos substrats allyliques

A partir des exemples d'éthérification allylique de la littérature précédemment évoqués, nous avons opté pour des nucléophiles de type carboxylate tels que l'acide benzoïque (BzOH), de type alcool benzylique avec l'alcool *p*-méthoxybenzylique (PMBOH) et de type phénolique avec le *para*-méthoxyphénol ou méquinol (PMPOH). Ces deux derniers nucléophiles offrent l'avantage de pouvoir être ensuite déprotégés sélectivement avec du nitrate de cérium et d'ammonium (CAN).[191, 193]
Deux essais ont été réalisés sur l'ester allylique **254** avec le tris(dibenzylidèneacétone) dipalladium ($Pd_2(dba)_3$) comme catalyseur (Entrée 1 à 3, Tableau 15). En présence d'alcool *p*-méthoxybenzylique (PMBOH) comme nucléophile, le produit de départ reste inchangé (Entrée 1 et 2). En revanche, lors

[192] Lam F. L., Au-Yeung T. T-L., Kwong F. Y., Zhou Z., Wong K. Y., Chan A. S. C. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2008**, *120*, 1300

[193] Fukuyama T., Laud A.A., Hotchkiss L. M. *Tetrahedron Lett*. **1985**, *26*, 6291; Petitou M., Duchaussoy P., Choay J. *Tetrahedron Lett*. **1988**, *29*, 1389

de l'essai avec l'acide benzoïque, le produit de départ s'est dégradé (Entrée 3). L'acidité de ce nucléophile est probablement responsable de la dégradation observée.



254

Entrée	Catalyseur (20 mol%)	Additif (60 mol%)	Nu	Base	T°C	Solvant	Résultat
1	$Pd_2(dba)_3$	PPh_3	PMBOH	Pyridine	TA	Toluène	Produit de départ
2	$Pd_2(dba)_3$	PPh_3	PMBOH	Pyridine	80°C	Toluène	Produit de départ
3	$Pd_2(dba)_3$	PPh_3	BzOH	K_2CO_3	80°C	Toluène	Dégradation
4	$Pd(PPh_3)_4$	-	BzOH	K_2CO_3	80°C	Toluène	Dégradation
5	$Pd(PPh_3)_4$	-	PMPOH	K_2CO_3	reflux	THF	Mélange complexe

Tableau 15 : Essais de différentes conditions de Tsuji-Trost sur le substrat **254**

A partir de ce troisième essai, nous avons changé de catalyseur. Le palladium tetrakistriphénylphosphine ($Pd(PPh_3)_4$) a été choisi : il induit également la dégradation du produit (Entrée 4, Tableau 15). En changeant le nucléophile pour le *para*-méthoxyphénol (PMPOH), un mélange complexe est obtenu dans lequel les signaux de RMN ^{1}H correspondants aux H6 et H8 s'étaient déplacés (Entrée 5).

Nous avons ensuite testé ces dernières conditions, $Pd(PPh_3)_4$ et *p*-méthoxyphénol, sur les autres substrats bicycliques issus de la réaction de métathèse.

Dans ces conditions, le substrat **255** avec l'ester *tert*-butylique en C12 s'est dégradé alors que **259** possédant un alcool protégé dans cette position n'a pas réagi (Schéma 170).

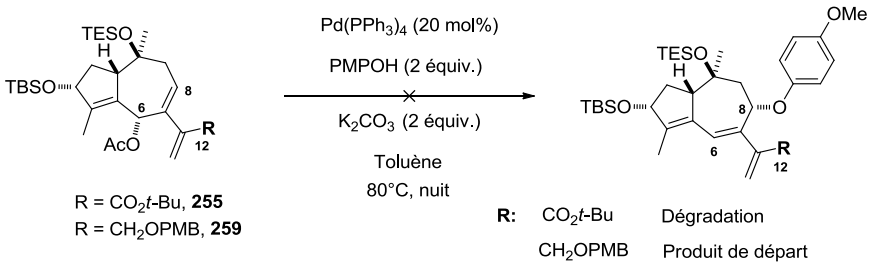


Schéma 170 : Application des conditions de Tsuji-Trost à l'ester *tert*-butylique **255** et l'alcool protégé **259**

Ces mêmes substrats ont été soumis à un catalyseur à base d'iridium, le dichlorure bis(1,5-cyclooctadiène)diiridium ($[Ir(COD)Cl]_2$, **323**, connu pour catalyser la réaction de Tsuji-Trost en permettant d'obtenir une régiosélectivité différente selon la nature du ligand. [194]
Dans ces conditions, le substrat **255** possédant une fonction ester *tert*-butylique en C12 s'est dégradé alors que celui avec l'alcool protégé en C12 **259** n'a pas réagi (Schéma 171).

[194] Takeuchi R., Kashio M. *J. Am. Chem. Soc*. **1998**, *120*, 8647

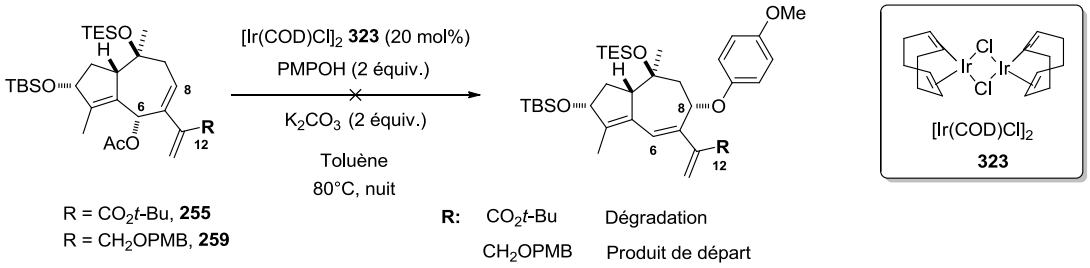


Schéma 171 : Application des conditions à base d'iridium à l'ester *tert*-butylique **255** et l'alcool protégé **259**

La non-réactivité du substrat **259**, possédant l'alcool protégé en C12, suggère que le changement électronique de la double liaison C11-C13 aurait un effet néfaste sur sa réactivité. La dégradation systématique du substrat **255**, possédant l'ester *tert*-butylique en C12, suggère que ces conditions ne sont pas assez douces pour un substrat fragile tel que celui-ci.

Pour augmenter la réactivité spécifique du substrat allylique, nous avons synthétisé le carbonate allylique **260**, connu pour être plus réactif que les acétates correspondants. Malheureusement, ce carbonate **260** est très instable. En présence de $Pd(PPh_3)_4$ et de PMPOH, même à température ambiante ou à 0°C, seulement une dégradation du produit de départ a été observée (Schéma 172).

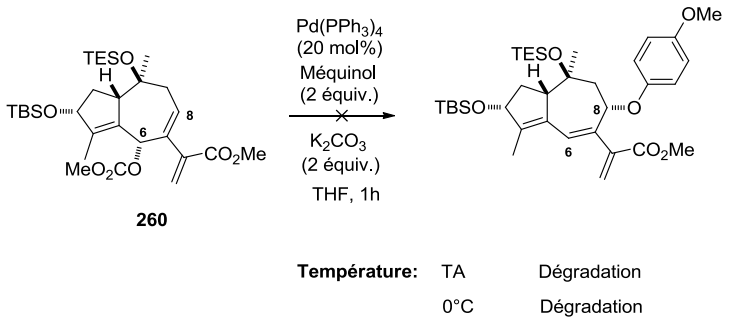


Schéma 172 : Application des conditions de Tsuji-Trost au carbonate allylique **260**

Outre ces essais avec des nucléophiles exogènes, un essai de réarrangement [1,3] de l'acétate allylique **254** a été effectué en présence de $Pd(PPh_3)_4$, soit seul ou en présence de triphénylphosphine comme additif. Que ce soit à température ambiante ou au reflux du THF, le produit de départ est resté inchangé (Schéma 173).

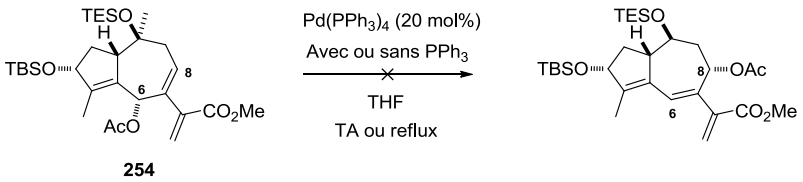


Schéma 173 : Essais d'isomérisation de l'acétate allylique **254** en présence de catalyseur à base de palladium (0)

Ce type de réarrangement catalysé au palladium est connu. En 1984, Oehlschlager et coll. ont décrit la transposition des esters allyliques en présence de palladium (II).[195] Ainsi, le béta-pinène **324** se

[195] Oehlschlager A. A., Mishra P., Dhami S. *Can. J. Chem*. **1984**, *62*, 791

réarrange pour donner l'acétate **325** en présence du dichlorure bis(acétonitrile) palladium avec 70% de rendement et un rapport diastéréomérique de 7:3 (Schéma 174).

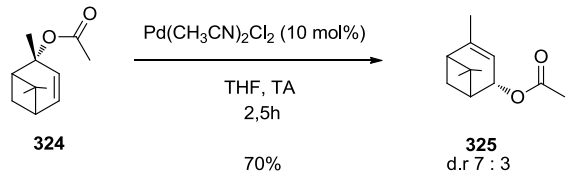


Schéma 174 : Réarrangement d'ester allylique catalysé au palladium (II) (Oehlschlager et coll.)[195]

Malheureusement, faute de temps, nous n'avons pas pu tester ces conditions sur nos substrats.

Malgré nos efforts, ces essais n'ont pas conduit aux produits attendus. L'absence de réactivité nous suggère que la géométrie convexe de notre molécule serait non propice pour la formation du complexe π-allyle ou pour l'attaque du nucléophile mou.

Ces deux hypothèses sont corroborées par l'étude de Fiaud et Legros dans laquelle ils avaient mis au point deux types de substrats. Le premier est l'acétate **326** où, selon la nature du nucléophile utilisé, l'attaque par inversion était impossible.[189] En effet, après insertion du palladium sur l'acétate **326**, le complexe **327** ne pouvait réagir qu'avec un nucléophile dur à cause de l'encombrement induit par la géométrie convexe du substrat (Schéma 175).

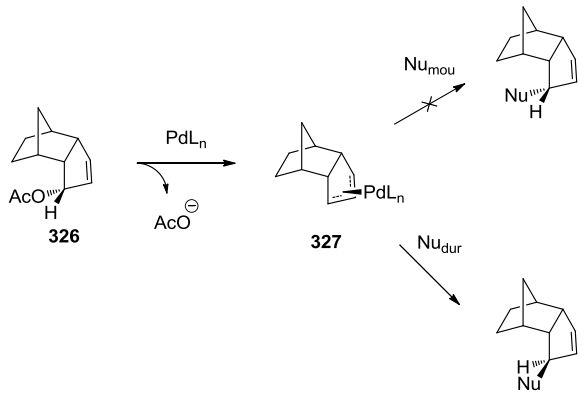


Schéma 175 : Attaque du nucléophile mou impossible due à l'encombrement du substrat (Fiaud et Legros)[190]

Le deuxième type de substrat étudié par ces auteurs est l'épimère **épi-326** pour lequel l'insertion du palladium est impossible pour la même raison d'encombrement (Schéma 176).

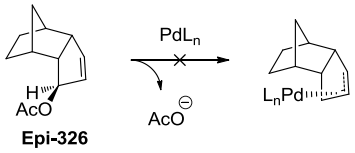


Schéma 176 : Insertion du palladium impossible en raison de l'encombrement du substrat (Fiaud et Legros)[190]

Devant ces difficultés, nous avons étudié une autre possibilité de réarrangement faisant appel à un mécanisme différent des précédents qui passe par des intermédiaires cationiques η3-allyliques ; nous avons choisi la catalyse à l'or.

V.4.3.2. Catalyse à l'or

V.4.3.2.1. Bibliographie

Suite au développement du réarrangement de carbamate allylique d'Overman[196] le réarrangement d'esters propargyliques[197] et allyliques catalysés avec des métaux, tels que l'or, ont suscité un grand intérêt. Le groupe de Nolan a développé des catalyseurs à base d'or permettant d'effectuer des réarrangements d'esters allyliques.[198] Ainsi l'ester **328**, soumis à un système catalytique or/argent, se réarrange pour donner le produit **329** avec 99% de rendement. Les auteurs ont remarqué que plus le ligand utilisé était encombré meilleur était le rendement. C'est pourquoi, ils ont utilisé l'IPr comme ligand de l'or (Schéma 177).

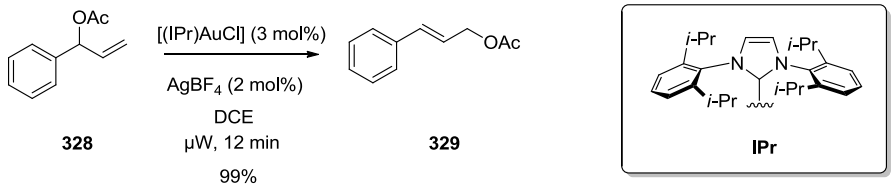


Schéma 177 : Réarrangement d'ester allylique catalysé au système Au/Ag (Nolan et coll.)[198]

Le mécanisme n'est, à ce jour, pas totalement connu. Toutefois, deux hypothèses sont avancées. La première impliquerait un mécanisme concerté alors que la deuxième ferait intervenir un cation allylique.

L'hypothèse impliquant un mécanisme concerté est proposée en 2009 par Nolan sur la base de calculs DFT.[199] La réaction commencerait par une π-activation de la double liaison par l'or cationique, lui-même obtenu après activation à l'argent. Cette π-activation entrainerait une cyclisation pour former l'intermédiaire cationique cyclique **330**. Ce dernier s'ouvrirait ensuite pour donner le produit de transposition **331** (Schéma 178).

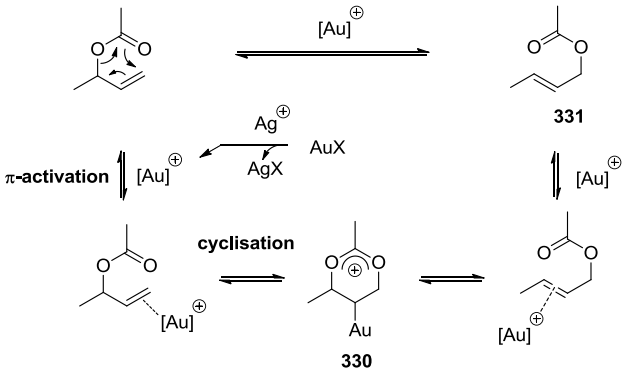


Schéma 178 : Mécanisme du réarrangement d'acétate allylique proposé par Nolan et coll.[198]

---

[196] Overman L. E. *Angew. Chem. Int. Ed*. **1984**, *23*, 579

[197] Pour des revues, voir: Marion N., Nolan S. P. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2007**, *46*, 2750 ; b) Marco-Contelles J., Soriano E. *Chem. Eur. J*. **2007**, *13*, 1350

[198] a) Marion N., Gealageas R., Nolan S. P. *Org. Lett*. **2007**, *9*, 2653 ; b) Gomez-Suarez A., Oonishi Y., Meiries S., Nolan S. P. *Organometallics*, **2013**, *32*, 1106

[199] Gourlaouen C., Marion N., Nolan S. P., Maseras F. *Org. Lett*. **2009**, *11*, 81

Echavarren et coll. ont étudié, en 2008, la cyclisation de l'ester allylique **333** qui en présence du catalyseur à l'or **332**, a donné le bicycle **334** avec 99% de rendement.[200] Ils ont comparé plusieurs métaux tels que le rhodium ou le palladium mais seul l'or a permis d'obtenir le produit **334**. Les auteurs ont obtenu le même produit de cyclisation avec un excellent rendement en partant soit du diastéréoisomère 1,4-*cis* **333** ou du 1,4-*trans* **épi-333** (Schéma 179). Ces résultats suggèrent la formation d'un cation allylique où le catalyseur à l'or joue le rôle d'acide de Lewis faible.

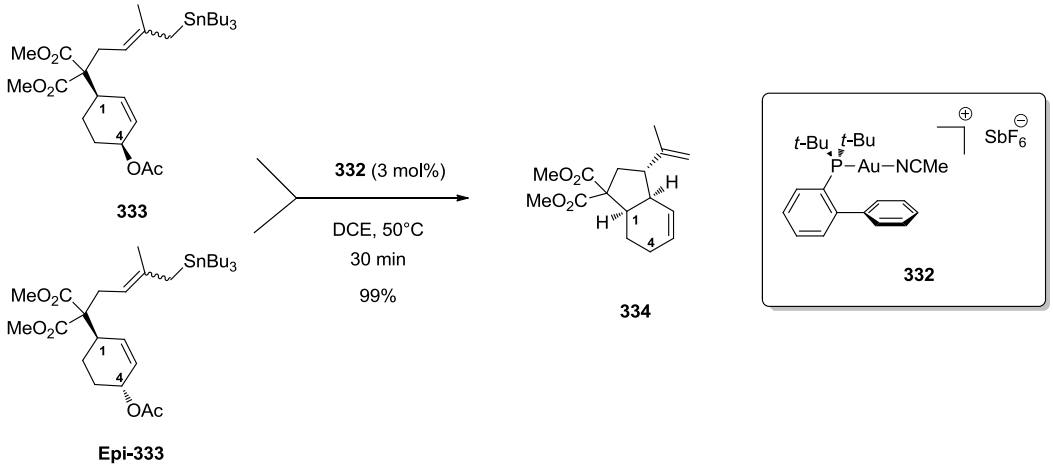


Schéma 179 : Cyclisation entre un ester et un stannane allylique catalysé avec de l'or (I) (Echavarren et coll.)[200]

V.4.3.2.2. Application du réarrangement allylique catalysé à l'or aux synthons de la thapsigargine 254, 255 et 259

Nous avons pu bénéficier d'un échantillon du catalyseur à l'or **335** développé par Nolan et son groupe. Nous avons soumis l'ester allylique **254** aux conditions décrites pour le réarrangement en utilisant HBF_4-Et_2O pour former l'or cationique. Au bout de 30 min, le produit de départ est consommé et un nouveau produit **336** est obtenu sous forme d'un seul diastéréoisomère en C8 avec un rendement de 65% (Schéma 180). L'examen des spectres RMN montre que le réarrangement a bien eu lieu. La configuration du centre C8 a été établie en RMN ^{1}H par mesure de nOe. Le produit obtenu présente une configuration inversée par rapport au produit de départ, le groupement acétoxy en position C8 se trouve sur la face supérieure de la molécule en accord avec un réarrangement allylique de type antarafacial. Ce résultat n'était pas celui que nous attendions.

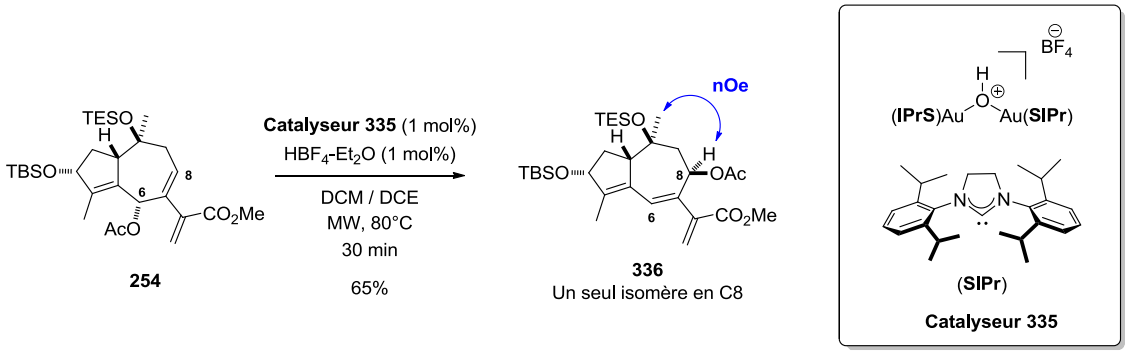


Schéma 180 : Réarrangement de l'ester allylique **254** de type antarafacial avec le catalyseur à l'or **335** de Nolan

[200] Porcel S., Lopez-Carrillo V., Garcia-Yebra C., Echavarren A. M. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2008**, *47*, 1883

En accord avec les résultats d'Echavarren, nous pouvons avancer que le mécanisme passe par un cation allylique.[174] L'obtention d'un seul diastéréoisomère en C8 pourrait s'expliquer de deux manières. La première est que le produit formé correspond au produit thermodynamique, ce qui est difficile à prouver, d'autant plus qu'à température ambiante la réaction n'a pas lieu. La deuxième manière serait due à une assistance de l'ester méthylique. Cette hypothèse est d'autant plus vraisemblable que, dans notre cas, le cation **337** pourrait être stabilisé via l'oxonium cyclique **338** (Schéma 181). Dans ce cas, seule la face supérieure serait disponible à l'attaque de type SN2 de l'acétate qui formerait le produit **336** avec une totale diastéréosélectivité.

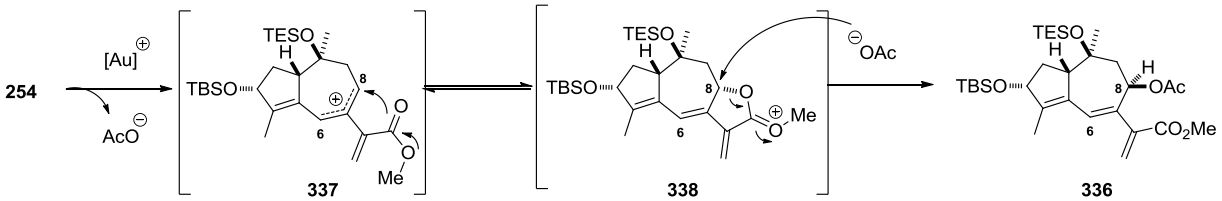


Schéma 181 : Deuxième hypothèse du réarrangement à l'or: assistance de l'ester méthylique en position C12

Pour valider cette seconde hypothèse, nous avons, dans un premier temps, remplacé l'ester méthylique en C12 par un alcool protégé par un PMB. Cette modification entraine un changement de la nature électronique de la double liaison C11-C13. Soumis aux conditions précédentes, le dérivé **259** fournit un mélange complexe de produits dans lequel nous n'avons pas pu identifier le proton H8 caractéristique du produit de réarrangement (Schéma 182).

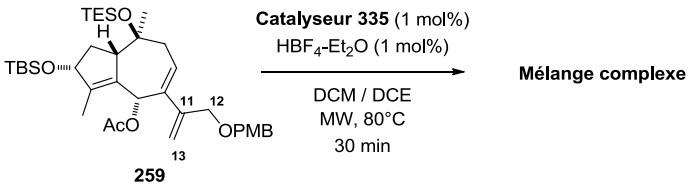


Schéma 182 : Réarrangement à l'or de l'ester allylique **259** possédant un groupement OPMB en C12

Dans un deuxième temps, nous avons remplacé l'ester méthylique en C12 par un ester *tert*-butylique de façon à essayer de bloquer l'oxonium **339** et former directement, après départ d'isobutène, la lactone 8-12 avec la configuration désirée **340** (Schéma 183).

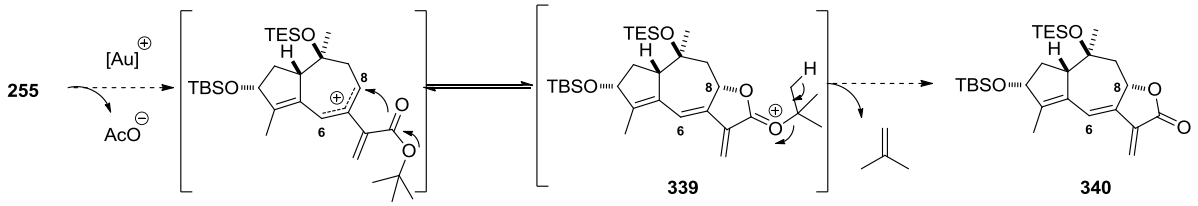


Schéma 183 : Stratégie envisagée pour la formation de la lactone 8-12 à partir de l'ester allylique **255**

Malheureusement, la présence de l'ester *tert*-butylique n'a pas apporté de changement : nous avons obtenu le produit **341** avec la configuration en C8 inversée par rapport à C6 comme dans le cas de l'ester méthylique, et ceci dans différents solvants (DCM, DCE, benzène et nitrométhane) (Schéma 184).

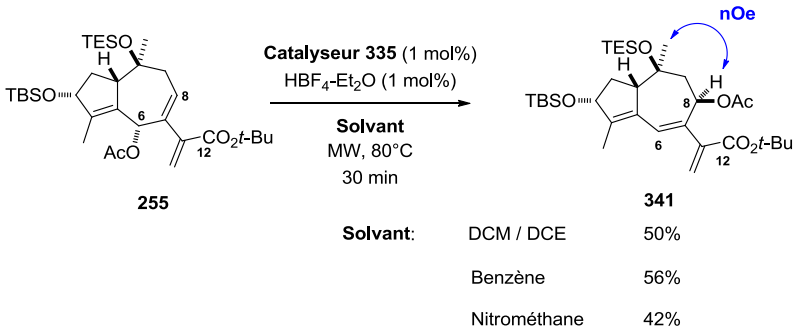


Schéma 184 : Réarrangement de l'acétate allylique **255** possédant une fonction ester *tert*-butylique en C12

Au cours de ces études, nous avons constaté que lorsque le HBF_4-Et_2O était présent en faible excès par rapport au catalyseur **335**, nous avions isolé la cétone **274** avec 35% de rendement (Schéma 185). Cet adduit avait déjà été obtenu auparavant lors des déprotections des éthers silylés en présence d'APTS. En traitant **254** avec une quantité catalytique de HBF_4-Et_2O, l'ester **254** s'est dégradé. Sans autre optimisation, le meilleur résultat a été obtenu avec un léger excès de HBF_4-Et_2O par rapport au catalyseur **335**.

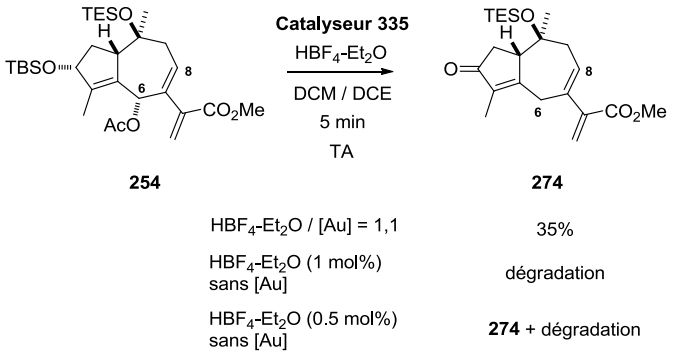


Schéma 185 : Formation de la cétone **274** à partir de l'ester allylique **254** avec HBF_4-Et_2O

Dans l'état actuel de cette étude, sans autre optimisation, les meilleures conditions pour obtenir le produit de réarrangement **336** avec 65% de rendement, sans produit secondaire **274** exigent une quantité équimolaire de HBF_4-Et_2O par rapport au catalyseur à l'or **335**.

V.4.3.3. Réarrangement réalisé par la silice

V.4.3.3.1. Bibliographie

En 2010 Cossy et coll. ont effectué le réarrangement de l'ester allylique **342** en présence de silice.[201] L'acétate **343** a été obtenu avec 82% de rendement (Schéma 186). Dans ce cas, le mécanisme fait intervenir un cation allylique ce qui explique la perte de chiralité observée.

[201] Serra-Muns A., Guérinot A., Reymond S., Cossy J. *Chem. Commun*. **2010**, *46*, 4178

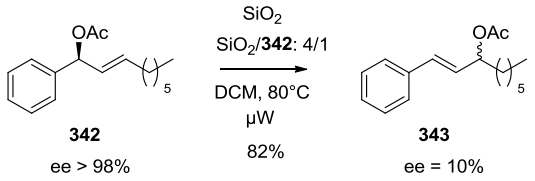


Schéma 186 : Réarrangement d'ester allylique avec de la silice selon Cossy et coll.[201]

V.4.3.3.2. Application au composé bicyclique 254

Ces conditions nous permettraient de vérifier l'hypothèse selon laquelle le produit obtenu **336** serait issu d'un cation allylique et par la même occasion de savoir si il pourrait correspondre au produit thermodynamique. Lorsque nous avons soumis l'ester **254** aux conditions ci-dessus, une dégradation totale du substrat a été observée (Schéma 187). A température ambiante, nous avons récupéré le produit de départ.

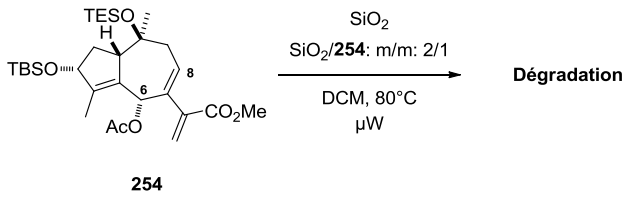


Schéma 187 : Essai de réarrangement de l'ester allylique **254** en présence de silice

Nous ne pouvons donc pas confirmer que le réarrangement antarafacial observé, passe par un carbocation. Toutefois l'acétate en C8 obtenu **336** pourrait présenter l'avantage d'une fonctionnalisation des centres C7-C8 plus aisée et donc être un intermédiaire intéressant pour la poursuite de notre synthèse.

Conclusions et Perspectives

VI.Conclusions et Perspectives

Conclusions

L'objectif de ce travail était de mettre au point une stratégie d'accès nouvelle et efficace pour la synthèse de la thapsigargine et analogues. Cette stratégie met en jeu une métathèse ényne cyclisante (RCEYM) pour former le bicycle [5,7] de ce guaianolide inhibiteur puissant des SERCAs, actuellement en phase I clinique contre le cancer de la prostate. La première voie envisagée pour la synthèse du précurseur de métathèse **64** utilisait le di*tert*-butylacétylènedicarboxylate **61** comme matière de départ et permettait d'obtenir la cyclopenténone **62** en une étape d'après un procédé en un pot, publié par Yavari et coll., comprenant une réaction de Michael suivie d'une réaction de Wittig (Schéma 188).

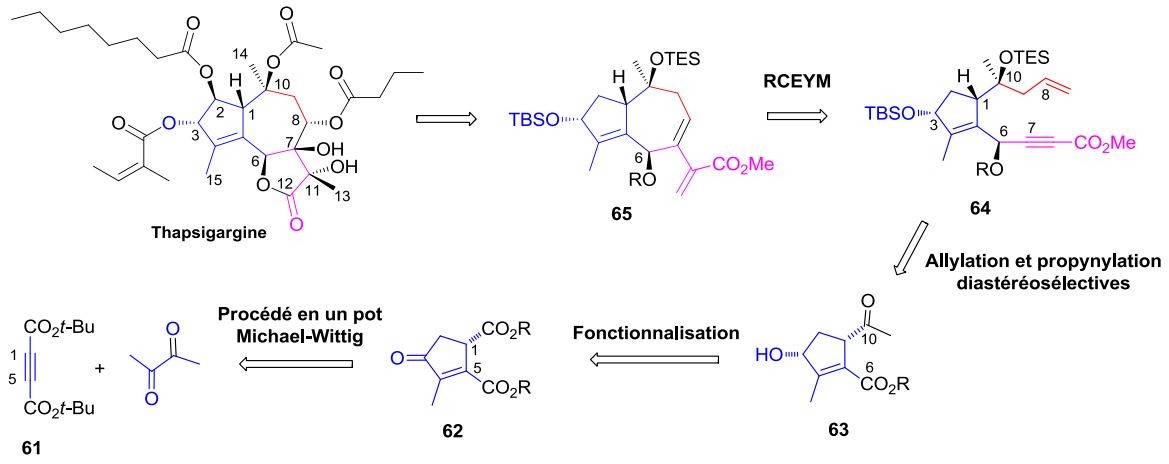


Schéma 188 : Première rétrosynthèse envisagée de la thapsigargine

Cette voie a dû être abandonnée à cause d'un manque de chimiosélectivité au niveau de la fonctionnalisation sélective d'une fonction amide de Weinreb en présence d'un ester pour obtenir la méthylcétone **63**. Plusieurs tentatives ont été effectuées pour résoudre ce problème de sélectivité mais aucune ne s'est avérée efficace (Schéma 189).

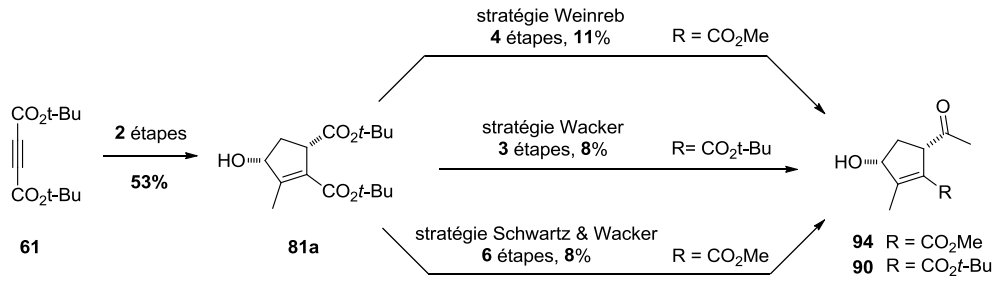


Schéma 189 : Résumé des différentes transformations testées sur l'alcool **81a** pour obtenir les méthylcétones **90** et **94**

La deuxième voie développée pour parvenir au précurseur de métathèse est, pour ses premières étapes, inspirée des travaux de Ciufolini lors de la synthèse de sordarine et utilise la 2-

méthylcyclopentane-1,3-dione commerciale comme matière de départ. Cette voie a permis d'obtenir l'hydroxyméthylcétone **124** en six étapes avec 27% de rendement (Schéma 190).

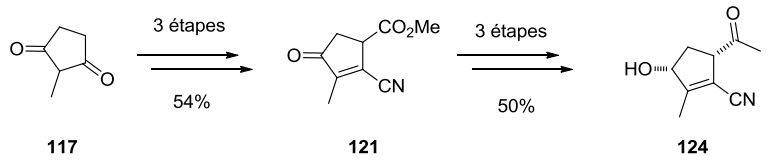


Schéma 190 : Synthèse de l'hydroxyméthylcétone **124** à partir de la 2-méthylcyclopentane-1,3-dione **117**

Afin d'obtenir les synthons asymétriques, des essais de réduction au (S)-Me-CBS ont été effectués et ont donné l'alcool **122** avec un excès énantiomérique de 96% mais avec un rendement faible qui reste à être optimisé (Schéma 191).

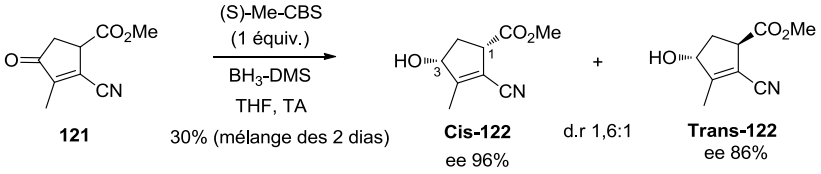


Schéma 191 : Réduction asymétrique de la cétone **121** avec (S)-Me-CBS

La voie « méthylcyclopentanedione » a permis d'accéder aux précurseurs de métathèse **182** et **183**, en version racémique, avec une diastéréosélectivité de 4/1 et supérieure à 95/5 au niveau des centres C10 et C6 respectivement (Schéma 192). Le centre en C6 possède une configuration inverse de celle rencontrée dans la thapsigargine.

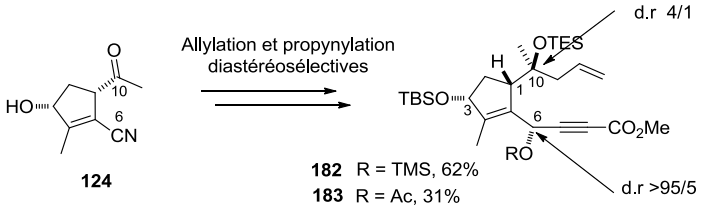


Schéma 192 : Synthèse des précurseurs de métathèse à partir de la méthylcétone **124**

La réaction RCEYM des précurseurs en présence de catalyseur Grubbs II et d'éthylène a fourni les adduits bicycliques [5,7] désirés **253** et **254** avec de très bons rendements (Schéma 193).

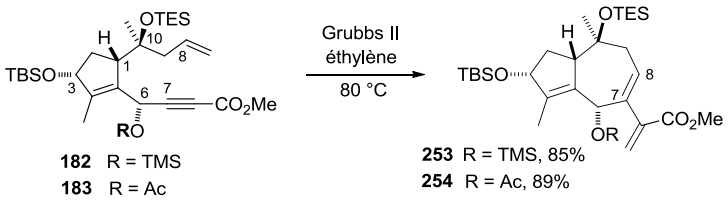


Schéma 193 : RCEYM des précurseurs **182** et **183** avec du catalyseur Grubbs II

En utilisant le catalyseur d'Hoveyda-Grubbs II, le précurseur acétylé **183** a donné, en plus du produit [5,7] habituel, l'isomère bicyclique [5,8] **256** avec 29% de rendement (Schéma 194).

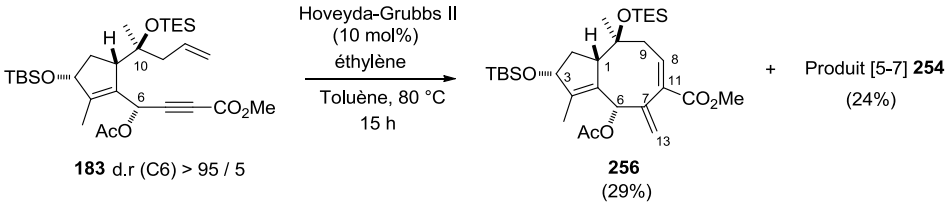


Schéma 194 : Obtention de l'isomère [5,8] **256** après RCEYM en présence de catalyseur Hoveyda-Grubbs II

A partir des bicycles **253** et **254**, possédant le centre C6 épimère de celui de la thapsigargine, deux stratégies ont été entreprises :

- La première impliquait des tentatives d'épimérisation du centre C6 effectuées, soit par oxydation/réduction de la cétone en C6, soit en utilisant la réaction de Mitsunobu. Dans le premier cas, si la cétone a bien été isolée après oxydation, seuls des mélanges complexes ont été obtenus lors des essais de réduction. Dans les conditions de réaction de Mitsunobu, le benzoate **304** au niveau du carbone C8 a été obtenu, avec la configuration inversée de celle de la thapsigargine (Schéma 195).

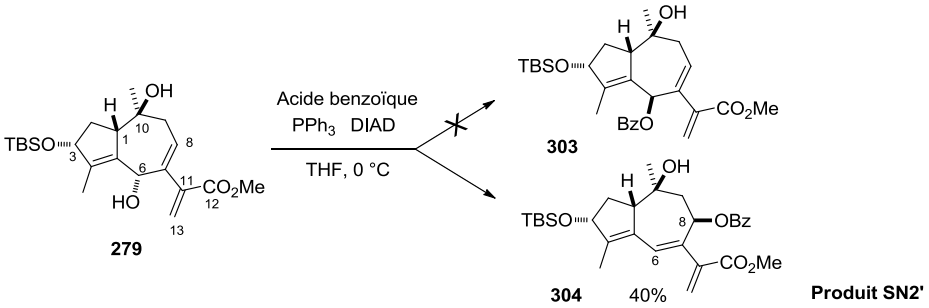


Schéma 195 : Obtention du benzoate en C8 **304** dans les conditions de réaction de Mitsunobu

- La deuxième stratégie impliquait un essai de réarrangement sigmatropique [1,3] de type suprafacial, catalysé à l'or, des acétates **254** et **255** pour mettre en place le centre stéréogène en C8 crucial pour l'activité biologique des analogues synthétisés. De manière imprévue, le réarrangement s'est déroulé avec une stéréochimie antarafacial pour donner les composés **336** et **341** avec la configuration en C8 inverse du produit naturel (Schéma 196). La cétone **274** a été obtenue lorsqu'un léger excès de HBF_4-OEt_2 par rapport au catalyseur est utilisé.

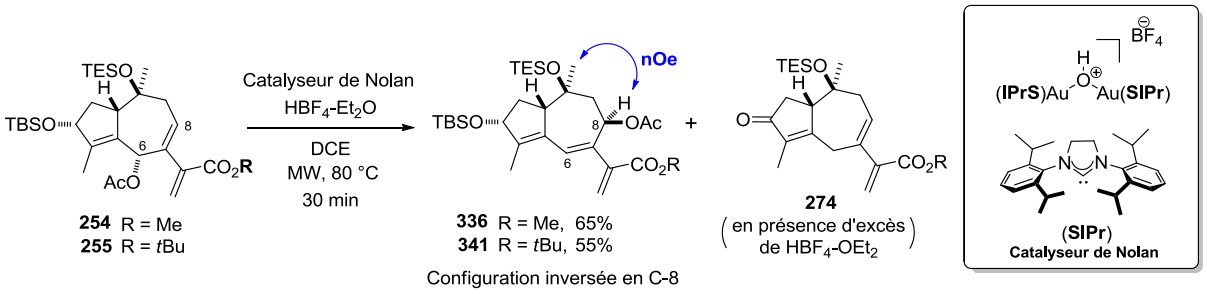


Schéma 196 : Réarrangement des esters allyliques **254** et **255** catalysé à l'or

En résumé, la stratégie mettant en jeu une RCEYM s'est avérée efficace pour l'accès au cœur bicyclique [5,7] de la thapsigargine. A partir des intermédiaires bicycliques **253** et **254**, les composés oxygénés en C8, **304** et **336**, sont obtenus par deux types de réactions différentes. A partir de la 2-

méthylcyclopentane-1,3-dione commerciale, le premier est obtenu en 13 étapes avec 3% de rendement et le second en 12 étapes avec 5% de rendement (Schéma 197).

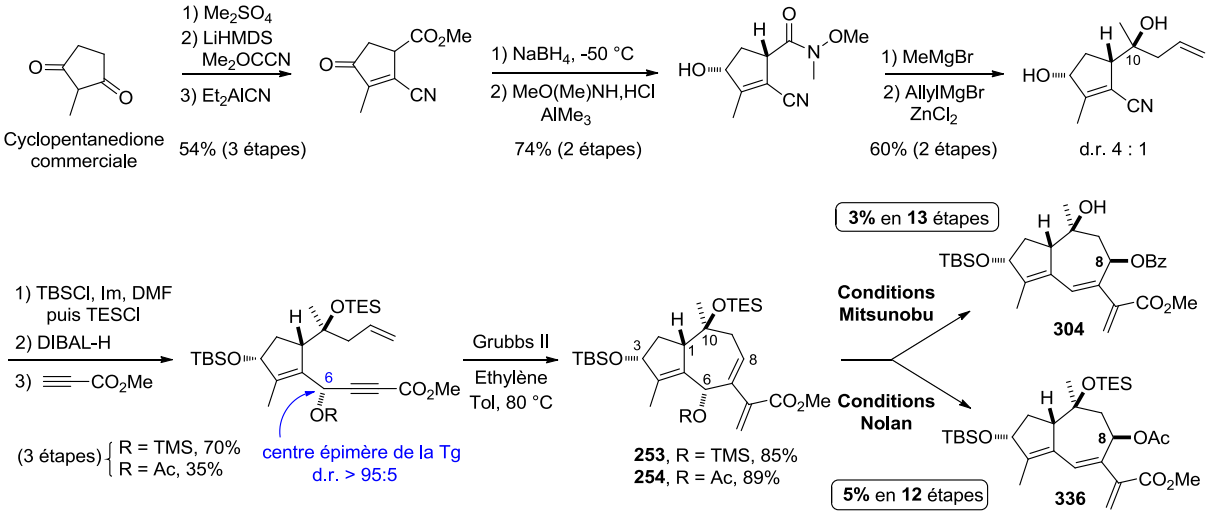


Schéma 197 : Synthèse des intermédiaires les plus avancés **304** et **336** à partir de la 2-méthylcyclopentane-1,3-dione

Ces composés bicycliques peuvent être considérés comme des intermédiaires convenables pour poursuivre la synthèse de la thapsigargine et de ses analogues.

Perspectives

Les perspectives de cette thèse sont multiples et peuvent être envisagées à différents niveau.

- Synthèse de la thapsigargine et analogues

Pour la suite de la synthèse, une dihydroxylation de la double liaison C6-C7 de l'intermédiaire **336** peut être raisonnablement envisagée pour donner le diol **344**. La face supérieure plus dégagée de la molécule permet d'anticiper une attaque par la face désirée (Schéma 198).

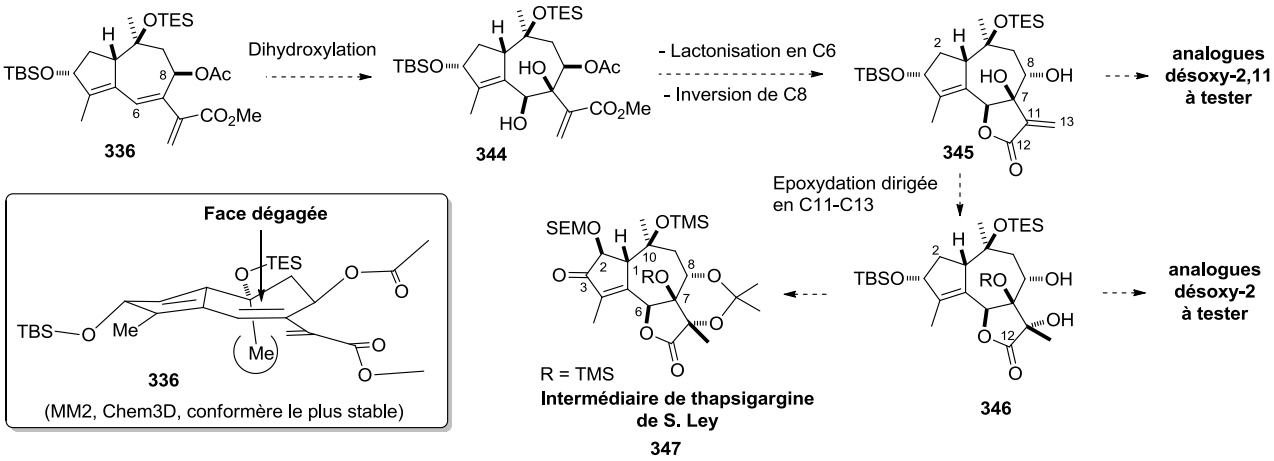


Schéma 198 : Fonctionnalisations envisagées pour la synthèse formelle de la thapsigargine à partir du dérivé **336**

La lactonisation en C6 et l'inversion du centre en C8 pourrait conduire à l'intermédiaire **345** dans lequel l'hydroxyle en C8 pourrait guider une époxydation de la double liaison C11-C13 pour donner le composé **346**. D'un point de vue synthétique, peu d'étapes seront normalement nécessaires pour arriver, à partir du dérivé **336**, à l'intermédiaire **347** de S. Ley afin de valider la stratégie de synthèse choisie, ce qui constituerait une synthèse formelle de la thapsigargine.

Par ailleurs, il est important de noter que lorsque le centre en C8 possèdera la configuration naturelle, tous les composés synthétisés pourront, moyennant un choix judicieux des substituants des différents hydroxyles, être testés aussi bien au niveau de leur aptitude à inhiber les SERCAs que pour leur aptitude à co-cristalliser avec ces enzymes (collaboration avec le Dr. Martin Picard à Paris Descartes). Un partenaire industriel, les Laboratoires Pierre Fabre, est par ailleurs disposé à tester les analogues préparés sur plusieures lignées de cellules cancéreuses.

- **Synthèse du trilobolide 348, guaianolide naturel désoxygéné en C2**

La stratégie développée au cours de ce travail parait particulièrement bien adaptée à la synthèse d'un autre guaianolide naturel dont la structure, très proche de la thapsigagine, ne possède pas d'hydroxyle en position C2, le trilobolide **348**. Ce composé – ou certains de ses analogues au niveau des substituants des hydroxyles, comme **349**, – est un inhibiteur des SERCAs aussi puissant que la thapsigagine elle-même, et possède également *in-vitro* des activités équivalentes sur des cellules humaines de cancer de la prostate.[202] La mise en place de l'hydroxyle en C2 serait donc facultative pour l'activité biologique de cette famille de composés. Grâce à la stratégie choisie au cours de ce travail, le noyau méthylcyclopenténone nécessaire à la synthèse de ce sesquiterpène est directement élaboré durant les premières étapes de la synthèse. Ainsi, les résultats acquis au cours de ce travail de thèse ouvrent probablement la voie à un accès rapide à des analogues désoxy-2 potentiellement aussi actifs que la thapsigargine elle-même (Schéma 199).

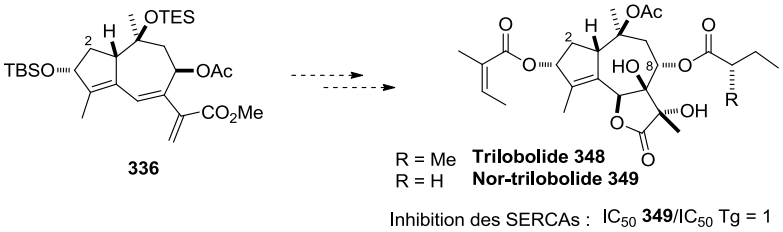


Schéma 199 : Accès possible aux trilobolides à partir de l'intermédaire **336**

- **Accès possible à d'autres guaianolides comme la xylaranone 350**

La triénone **274**, obtenue lors du réarrangement à l'or, pourrait servir à la synthèse totale d'un sesquiterpène isolé en 2006 par Prado et coll. au Muséum National d'Histoire Naturelle, la xylaranone **350**.[203] Ce produit naturel a une activité anti-germinative supérieure au glyphosate **351**, l'un des herbicides les plus utilisés au monde (Figure 30).

[202] Sohoel H., Jensen A-M. L., Moller J. V., Nissen P., Denmeade S. R., Isaacs J. T., Olsen C. E., Christensen S. B. *Bioorg. Med. Chem*. **2006**, *14*, 2810

[203] Amand S., Langenfeld A., Blond A., Dupont J., Nay B., Prado S. *J. Nat. Prod*. **2012**, *75*, 798

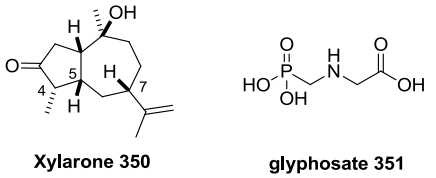


Figure 30 : Structures de la xylaranone **350** et du glyphosate **351**

L'hydrogénation du composé **274** devrait se faire avec une bonne diastéréosélectivité compte tenu de la conformation convexe privilégiée de la triénone de départ **274** (Schéma 200). Une voie plus rapide serait de réaliser cette synthèse en utilisant un dérivé alcynique non carboxylé comme sous-unité « yne » au niveau du précurseur de la métathèse.

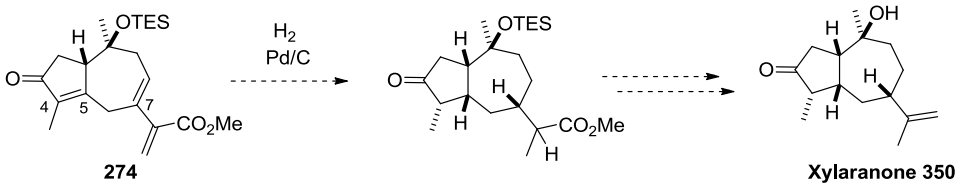


Schéma 200 : Stratégie de synthèse de la xylaranone **350** à partir du composé **274**

La diastéréosélectivité attendue pour l'hydrogénation serait en accord avec les résultats décrits par les groupes de Pedro[204] et Li[205] qui ont hydrogéné le composé bicyclique [5,7] **352** avec une excellente diastéréosélectivité (Schéma 201).

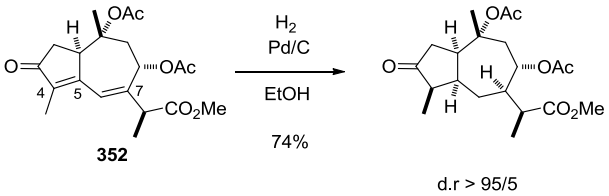


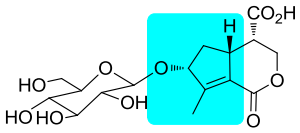
Schéma 201 : Hydrogénation diastéréosélective d'un bicycle [5,7] selon Pedro et coll.[204]

- **Accès possible aux iridoïdes et inhibiteurs de HCV *via* la voie « Michael-Wittig »**

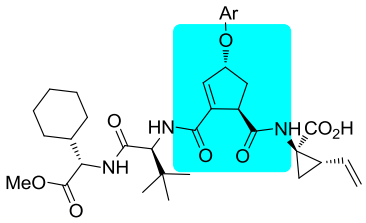
Il existe d'autres possibilités d'application des synthons cyclopenténiques développés au cours de ce travail de thèse, en particulier pour la synthèse de sesquiterpènes autres que les guaianolides tels que, par exemple, l'iridoïde **353** isolé par le groupe de Tomassini (Figure 31).[206] De plus, des amides hydroxycyclopenténiques ont été incorporés comme bio-isostères de la *N*-acyl-*L*-hydroxyproline dans des inhibiteurs macrocycliques - ou non, tel que **354 -** de la protéase NS3 du virus de l'hepatite C.[207]

[204] Blay G., Bargues V., Cardona L., Collado A. M., Garcia B., Carmen M., Pedro J. R. *J. Org. Chem*. **2000**, *65*, 2138
[205] Han J-C., Liu L-Z., Chang Y-Y, Yue G-Z., Guo J., Zhou L-Y., Li C-C., Yang Z. *J. Org. Chem*. **2013**, *78*, 5492
[206] Bianco A., Guiso M., Procaccio C. Nicoletti M., Serafini M., Tomassini L. *Gazz. Chim. Ital.* **1997**, *127*, 407
[207] Johansson P-O., Bäck M., Kvarnström I., Vrang L., Hamelink E., Hallberg A., Rosenquist A., Samuelsson B. *Bioorg. Med. Chem*. **2006**, *14*, 5136; Thorstensson F., Wangsell F., Kvarnström I., Hamelink L. E., Jansson K., Hallberg A., Rosenquist A., Samuelsson B. *Bioorg. Med. Chem*. **2007**, *15*, 827

Ces travaux fait l'objet de demande de brevet.[208] Des analogues méthylés de ces isostères sont aisément accessibles à partir des résultats de la première voie de synthèse de notre travail.



Iridoïde 353



Inhibiteur de HCV NS3 protéase 354

Figure 31 : Exemples de cibles synthétiques potentielles à partir des cyclopentènols décrits au chapitre 2

[208] Wähling H., Samuelsson B. US Patent **2010**, 7,700,552 B2

Partie expérimentale

Partie expérimentale

General Experimental Methods

- ***Physical Data and Spectroscopic Measurements***

Proton magnetic resonance spectra (^{1}H NMR) were recorded at room temperature either on a Bruker Avance DPX 400 instrument at 400 MHz or Bruker NMR AC-250, AC-300 or AC-360 and coupling constants (*J*) are reported in Hz to ± 0.5 Hz. The following abbreviations were utilized to describe peak patterns when appropriate: br = broad, s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintuplet and m = multiplet, app = apparent. Molecular sieve and K_2CO_3 were added to stock deuterated chloroform. Chemical shifts (δ) are quoted in parts per million (ppm) and are referenced to residual H signal of deuterochloroform (7.26 ppm).

Carbon magnetic resonance spectra (^{13}C NMR) were recorded in the same instruments as proton NMR. The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm), standardized on the central peak of deuterated chloroform (77.00 ppm).

Infrared spectra were recorded as solutions in DCM using NaCl cells, on a Perkin-Elmer FT 2000. Absorption maxima (nmax) are reported in wavenumbers (cm^{-1}).

Part of the work has been accomplish with Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR aparratus

High-resolution mass spectra were recorded by positive electron impact ionization (EI+) at 70 e.V. on a JEOL JMS-GCmate II mass spectrometer. The quoted masses are accurate to ± 5 ppm.

Part of the work has been accomplish with MAT 95S Finnigan-Thermo

Optical rotations were determined on a Perkin-Elmer 241-instrument operating at the D-line of Na and are reported as followed: $[\alpha]^{25}_{D}$: (g/100ml, solvent)

Chiral HPLC: was performed on a Dionex (Ultimate 3000) apparatus at 25°C with a normal phase column Chiralcel AD-H (250 mm x 4.6 mm id), particle size: 5µm

Microvawes reaction were performed using CEM apparatus

- ***Chromatography***

Flash chromatography was performed on silica gel (Merck Geduran Si60 [63-200 µm]) or (Chromagel Si60ACC [70-200] pH = 7 for acid sensitive products) as the stationary phase.

Thin layer chromatography (TLC) was performed on alumina plates pre-coated with silica gel (Merck silica gel, 60 F254), which were visualized with UV fluorescence when applicable (λ_{max} = 254 nm) and/or by staining with vanillin or $KMnO_4$ solutions followed by heating.

- $KMnO_4$ solution was prepared in water (200 mL) with commercial $KMnO_4$ (2 g), potassium carbonate (13 g) and a pellet of sodium hydroxide.
- Vanillin solution was prepared with 95 % ethanol (950 mL) with commercial vanillin (15.2 g) and concentrated sulfuric acid (12 mL).

- ***Purification of solvents and reagents.***

Purification procedures were in accordance with the instructions in D. D. Perrin and W. L. F. Armarego, "Purification of Laboratory Chemicals", Fourth Edition, The Bath Press, Bath, 2002 and The Vogel's "Practical Organic Chemistry", Fifth Edition 1989.

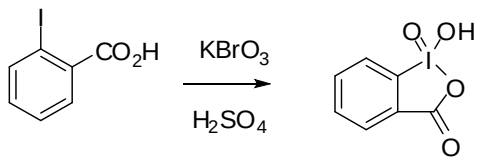
Distillations. Tetrahydrofuran (THF) and diethyl ether (Et_2O) were distilled from sodium – benzophenone. Dichloromethane (DCM) and amines (triethylamine, pyridine, diisopropylamine, diisopropylethylamine, 2,6-lutidine) were distilled from calcium hydride. Benzene and toluene were distilled from P_2O_5. Ethanol and methanol were distilled from the corresponding magnesium alkoxide.

Azeotropic distillations of hydroscopic reagents were carried out 3 times using toluene and were put under high vacuum for hours (until no toluene persisted any more).

- ***General procedures***

All air and/or water sensitive reactions were carried out under an argon atmosphere with dry, freshly distilled solvents using standard syringe-cannula/septa techniques and all glassware was dried in oven for 6 hours and cooled at rt under vacuum.

- ***Preparation of IBX***



Potassium bromate (90.0 g, 0.5 mol, 1.3 equiv) was added over 30 min to a vigorously stirred mixture of 2-iodobenzoic acid (100.0 g, 0.4 mol) and 860 mL of aqueous sulfuric acid (0.63 mol, 1.6 equiv) prepared from a 0.73 M aq. sulfuric acid solution (39 mL of concentrated sulfuric acid diluted in 1 L). During the addition, the temperature was kept below 55°C. The mixture was then warmed to 65°C and stirred for 4 hours. It was then cooled to 0°C, filtered and the white solid was washed with water (1 L) and twice with absolute ethanol (50 mL). It was then dried under vacuum overnight.

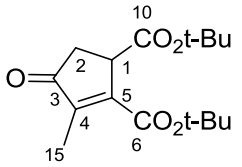
Ref: Dess D. B., Martin J. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1991***, 113,* 7277.

- ***Nomenclature***

Names of molecules that appear in the following pages were generated using ChemBioDraw Ultra 11.0.

Numbering: For the description of NMR spectra, the numbering is indicated in the accompanying schemes otherwise numbering is indicated in the molecule name.

Di-tert-butyl-3-methyl-4-oxocyclopent-2-ene-1,2-dicarboxylate (69)



$C_{16}H_{24}O_5$
M = 296,16 g.mol^{-1}

To a solution of triphenylphosphine (25.5 g, 97.4 mmol, 1.1 equiv.) and butanedione (155 mL, 1.77 mol, 20 equiv.) in dry DCM (1 L) at -5°C was added dropwise di-*tert*-butylacetylenedicarboxylate (20 g, 88.5 mmol, 1 equiv.). The reaction was allowed to warm up to rt and stirred for 3 h. The solvent and the excess of butanedione were removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 1:0 up to 3:1). The desired product was obtained (18.7 g, 65%) as yellow oil.

R_f 0.49 (Hept / EtOAc 3:1)

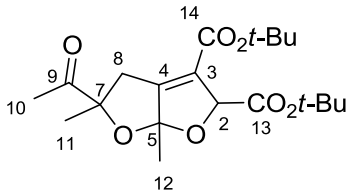
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 250 MHz.
3.81 (dt, 1H, *J* = 7.7, 2.2 Hz, **H**-1), 2.75 (dd, 1H, *J* = 19.0, 7.8 Hz, **H**-2a), 2.46 (dd, 1H, *J* = 19.0, 2.8, Hz, **H**-2b), 3.05 (d, 3H, *J* = 2.2 Hz, **H_3**-15), 1.54 (s, 9H, *t*-Bu), 1.44 (s, 9H, *t*-Bu)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 62.9 MHz.
207.4 (**C**-3), 171.3 (**C**-10), 163.7 (**C**-6), 153.9 (**C**-4), 147.3 (**C**-5), 82.6 (**C**q t-Bu), 81.7 (**C**q t-Bu), 45.1 (**C**-1), 38.5 (**C**-2), 28.1 (*t*-Bu), 27.9 (*t*-Bu), 9.9 (**C**-15)

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{16}H_{24}O_5$ (M + Na^+) 319.1524, found 319.1511

IR (cm-1): 2980.2, 1720.1, 1457.8, 1369.1, 1337.9, 1248.7, 1155.9, 1075.8

Di-tert-butyl-5-acetyl-5,6a-dimethyl-2,4,5,6a-tetrahydrofuro[2,3-b]furan-2,3-dicarboxylate (73)



$C_{20}H_{30}O_7$
M = 382,19 g.mol^{-1}

To a solution of triphenylphosphine (125.8 mg, 0.48 mmol, 1.1 equiv.) and butanedione (0.038 mL, 0.44 mmol, 1 equiv.) in dry DCM at -5°C was added dropwise a solution of di-*tert*-butylacetylenedicarboxylate (100 mg, 0.44 mmol, 1 equiv.) in DCM. The reaction was allowed to warm up to rt and stirred for 3h. The solvent was removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Chromagel Si60ACC [70-200] pH = 7, Hept / EtOAc, 1:0 up to 3:1) to give the desired product (77 mg, 42%) as cristal.

R_f 0.46 (Hept / EtOAc 3:1)

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 360 MHz.

5.25 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz, **H**-2), 3.77 (d, 1H, *J* = 14.1 Hz, **H**-8a), 3.47 (dd, 1H, *J* = 14.1, 3.6 Hz, **H**-8b), 2.33 (s, 3H, **H**-10), 1.57 (s, 3H, **H**-12), 1.51 (s, 9H, *t*-Bu), 1.47 (s, 9H, *t*-Bu), 1.47 (s, 3H, **H**-11),

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 90.6 MHz.
211.5 (**C**-9), 167.2 (**C**-13), 161.3 (**C**-14), 153.8 (**C**-4), 126.8 (**C**-3), 119.8 (**C**-5), 91. 9 (**C**q *t*-Bu), 87.3 (**C**-2), 82.2 (**C**q *t*-Bu), 35.0 (**C**-8), 28.1 (*t*-Bu), 27.8 (*t*-Bu), 26.3 (**C**-11 or **C**-12), 25.3 (**C**-10), 24.9 (**C**-11 or **C**-12)

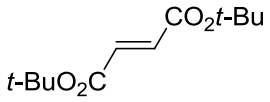
HRMS (ESI), *m/z* calcd for $C_{20}H_{30}O_7$ $(M + Na)^+$: 405.1889, found 405.1884

IR (cm-1): 2976.0, 2906.3, 1755.5, 1720.0, 1360.7, 1279.9, 1174.1, 1139.6

mp : 122-123°C

X-Ray : monoclinic, space group *P* 2_1/n, Z = 4, a = 7.7829(4) Å, b = 14.5190(8) Å, c = 18.7546(11) Å, β = 95.675(2)°, V = 2108.9(2) Å^3, d = 1.205 g/cm^3, R1 = 0.0400, wR2 = 0.1089, 4462 independent reflections were collected (Rint = 0.0323).

Di-tert-butyl fumarate (74)



$C_{12}H_{20}O_4$
M = 228,13 g.mol^{-1}

To a solution of triphenylphosphine (125.8 mg, 0.48 mmol, 1.1 equiv.) and butanedione (0.038 mL, 0.44 mmol, 1 equiv.) in dry DCM at -5°C was added dropwise a solution of di-*tert*-butylacetylenedicarboxylate (100 mg, 0.44 mmol, 1 equiv.) in DCM. The reaction was allowed to warm up to rt and stirred for 3 h. The solvent was removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 1:0 up to 3:1) to give the fumarate product (8 mg, 8%).

R_f 0.76 (Hept / EtOAc 3:1)

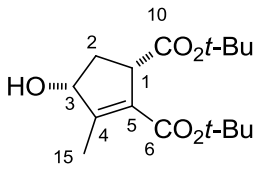
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 300 MHz.
6.07 (s, 1H, **H**-1), 1.51 (s, 9H, 3 x C**H$_3$**),

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 75.5 MHz.
164.4 (**C**-2), 134.5 (**C**-1), 81.6 (**C**q), 27.9 (**C**H_3-*TBS*)

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{12}H_{20}O_4$ $(M + Na)^+$ 251.1252, found 251.1254

IR (cm-1): 3080.3, 3000.1, 2976.0, 1709.1, 1465.7, 1372.3, 1302.1, 1244.6, 1127.3, 965.6

(1S*, 4R)-di-*tert*-butyl 4-hydroxy-3-methylcyclopent-2-ene-1,2-dicarboxylate (81a)



$C_{16}H_{26}O_5$
M = 298,17 g.mol^{-1}

To a solution of cyclopentenone **69** (16.4 g, 55.4 mmol, 1 equiv.) in dry MeOH (50 mL) at -50°C was added $NaBH_4$ (2.30 g, 60.9 mmol, 1.1 equiv.). The reaction was stirred at the same temperature overnight. The mixture was quenched with brine and extracted with EtOAc (x3). The combined organic layers were dried with $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product as a 9/1 mixture of cis-isomer was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 1:0 up to 1:1) to give *cis*-alcohol **81a** (13.5 g, 82%).

R_f 0.27 (Hept / EtOAc 3:1)

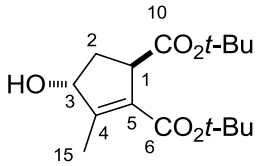
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 250 MHz.
4.42 (dd app, 1H, *J* = 11.4, 6.9 Hz, **H**-3), 3.52 (dt app, 1H, *J* = 8.2, 1.6 Hz, **H**-1), 3.12 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz, **OH**), 2.27 (m, 1H, **H**-2a), 2.20 (d, 3H, *J* = 1.6 Hz, **H_3**-15), 1.78 (dt, 1H, *J* = 14.5, 1.6 Hz, **H**-2b), 1.49 (s, 9H, *t*-Bu), 1.47 (s, 9H, *t*-Bu)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 90.6 MHz.
176.0 (**C**-10), 164.4 (**C**-6), 157.1 (**C**-4), 130.0 (**C**-5), 81.5 (**C**-3), 80.9 (**C**q *t*-Bu), 80.7 (**C**q *t*-Bu), 50.8 (**C**-1), 36.2 (**C**-2), 28.2 (*t*-Bu), 27.9 (*t*-Bu), 13.9 (**C**-15)

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{16}H_{26}O_5$ (M + Na^+) 321.1680, found 321.1672

IR (cm-1): 3371.9, 2980.6, 1715.8, 1458.0, 1369.5, 1258.8, 1160.9, 1046.0

(1R*,4R)-di-*tert*-butyl 4-hydroxy-3-methylcyclopent-2-ene-1,2-dicarboxylate (Epi-81)



$C_{16}H_{26}O_5$
M = 298,17 g.mol^{-1}

R_f 0.28 (Hept / EtOAc 1:1)

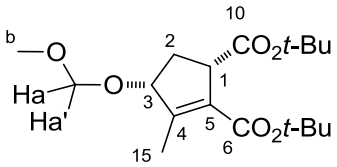
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 250 MHz.
4.85 (br t app, 1H, *J* = 6.5 Hz, **H**-3), 3.73 (dt, 1H, *J* = 9.5, 1.6 Hz, **H**-1), 2.35 (ddd, 1H, *J* = 13.9, 7.6, 3.5 Hz, **H**-2a), 2.17 (br s, 3H, **H_3**-15), 1.97 (ddd, 1H, *J* = 15.5, 9.5, 6.0 Hz, **H**-2b), 1.86 (br s, 1H, **OH**), 1.50 (s, 9H, *t*-Bu), 1.45 (s, 9H, *t*-Bu)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 90.6 MHz.
173.7 (**C**-10), 164.4 (**C**-6), 155.9 (**C**-4), 129.6 (**C**-5), 80.7 (**C**q *t*-Bu), 80.4 (**C**q *t*-Bu), 80.2 (**C**-3), 50.2 (**C**-1), 37.3 (**C**-2), 28.2 (*t*-Bu), 28.0 (*t*-Bu), 13.2 (**C**-15)

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{16}H_{26}O_5$ (M + Na^+) 321.1680, found 321.1675

IR (cm-1): 3589.5, 2981.3, 1705.6, 1458.6, 1366.4, 1260.1, 1160.9, 1046.0

(1S*, 4R)-di-tert-butyl 4-(methoxymethoxy)-3-methylcyclopent-2-ene-1,2-dicarboxylate (81b)



$C_{18}H_{28}O_6$
M = 340,18 g.mol^{-1}

To a solution of cyclopentenol **81a** (1 g, 3.35 mmol, 1 equiv.) in dry DCM (20 mL) at 0°C were added MOMCl (0.56 mL, 7.37 mmol, 2.2 equiv.), DIPEA (1.28 mL, 7.37 mmol, 2.2 equiv.) and DMAP (81 mg, 0.67 mmol, 0.2 equiv.). The reaction was allowed to warm up to rt and stirred overnight. The mixture was quenched with a saturated aqueous of $NaHCO_3$ and extracted with EtOAc (x3). The combined organic layers were washed with brine, dried with $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 1:0 up to 1:1) to give product **81b** (717 mg, 63%).

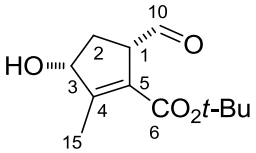
R_f 0.40 (Hept / EtOAc 3:1)

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 250 MHz.
4.73 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz, **H**-a), 4.69 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz, **H**-a'), 4.49 (t app, 1H, *J* = 6.9 Hz, **H**-3), 3.48 (m, 1H, **H**-1), 3.41 (s, 3H, **H_3**-b), 2.60 (dt, 1H, *J* = 13.2, 8.1 Hz, **H**-2a), 2.20 (br s, 3H, **H_3**-15), 1.76 (t app, 1H, *J* = 6.8 Hz, **H**-2b), 1.50 (s, 9H, *t*-Bu), 1.46 (s, 9H, *t*-Bu)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 90.6 MHz.
172.9 (**C**-10), 164.2 (**C**-6), 153.2 (**C**-4), 129.7 (**C**-5), 96.3 (**C**-A), 84.3 (**C**-3), 80.4 (**C**q *t*-Bu), 80.1 (**C**q *t*-Bu), 55.4 (**C**-B), 49.2 (**C**-1), 34.3 (**C**-2), 28.0 (*t*-Bu), 27.8 (*t*-Bu), 13.4 (**C**-15)

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{18}H_{28}O_6$ (M + Na^+) 363.1783, found 363.1768

(3R*, 5S)-*tert*-butyl 5-formyl-3-hydroxy-2-methylcyclopent-1-enecarboxylate (82)



$C_{12}H_{18}O_4$
M = 226,12 g.mol^{-1}

<u>Procedure A (reduction)</u>: A solution of diester **81a** (108 mg, 0.36 mmol, 1 equiv.) in DCM (4 mL) was cooled to -78 °C and a 1M solution of DIBAL (0.76 mL, 0.76 mmol, 2.1 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 5 h and quenched with saturated aqueous solution of Rochelle's salt and extracted with DCM (x3). The combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$, filtered over Celite® / Silica and washed with Et_2O / Pentane (1:1). The solvents were removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 1:0 up to 1:1). The desired product was obtained (33 mg, 40%) as yellow oil

<u>Procedure B (oxidation)</u>: To a solution of diol **83** (85 mg, 0.37 mmol, 1 equiv.) in DCM (4 mL) were added TEMPO (11 mg, 0.07 mmol, 0.2 equiv.) and BIAB (131 mg, 0.41 mmol, 1.1 mmol). The reaction mixture was stirred at the same temperature overnight and quenched with saturated aqueous

solution of $Na_2S_2O_3$ and extracted with DCM (x3). The combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$. The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 1:0 up to 1:1). The desired product was obtained (63 mg, 75%) as yellow oil.

R_f 0.30 (Hept / EtOAc 1:1)

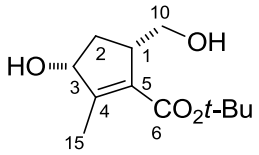
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 300 MHz.
Major product: 9.89 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, **H**-10), 4.55 (br s app, 1H, **H**-3), 3.80 (br dd app, 1H, *J* = 4.1, 1.9 Hz, **H**-1), 2.65 (br s, 1H, **OH**), 2.29 (m, 1H, **H**-2a), 2.17 (br d, 3H, *J* = 1.5 Hz, **H_3**-15), 1.82 (dt app, 1H, *J* = 14.1, 3.4 Hz, **H**-2b), 1.49 (s, 9H, *t*-Bu)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 75.4 MHz.
203.1 (**C**-10), 164.3 (**C**-6), 157.5 (**C**-4), 128.9 (**C**-5), 81.7 (**C**-3), 80.0 (**C**q-*t*-Bu), 55.9 (**C**-1), 33.1 (**C**-2), 28.2 (*t*-Bu), 13.7 (**C**-15)

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{12}H_{18}O_4$ $(M + Na)^+$ 249.1102, found 249.1097

IR (cm-1): 3372.4, 3050.3, 2976.0, 2906.2, 2828.2, 1720.3, 1616.7, 1465.1, 1372.2, 1348.5, 1255.1, 1162.3

(3R*, 5S)-tert-butyl 3-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-2-methylcyclopent-1-enecarboxylate (83)



$C_{12}H_{20}O_4$
M = 228,13 g.mol^{-1}

R_f 0.15 (Hept / EtOAc 1:1)

Procedure A: A solution of diester **81a** (100 mg, 0.334 mmol, 1 equiv.) in toluene (2 mL) was cooled to -78 °C and a 1M solution of DIBAL (1.03 mL, 1.03 mmol, 3.1 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 5 h and quenched with saturated aqueous solution of Rochelle's salt and extracted with DCM (x3). The combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$, filtered over Celite®/ Silica and washed with Et_2O / Pentane (1:1). The solvents were removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 1:0 up to 1:1). The desired product was obtained (17 mg, 22%) as yellow oil.

Procedure B: To a solution of diester **81a** (100 mg, 0.334 mmol, 1 equiv.) in THF (4 mL) was added a 2M solution of $LiBH_4$ (0.25 mL, 0.502 mmol, 1.5 equiv.). The reaction mixture was stirred at reflux for 1.5h and cooled to rt and quenched with saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and extracted with EtOAc (x3). The combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$. The solvents were removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 1:0 up to 1:1). The desired product was obtained (18 mg, 24%) as yellow oil.

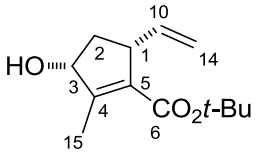
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 360 MHz.
4.31 (m, 1H, **H**-3), 4.05 (br s, 1H, O**H**), 3.87 (dd, 1H, *J* = 10.4, 1.8 Hz, **H**-10a), 3.64 (br s, 1H, O**H**), 3.55 (dd, 1H, *J* = 10.0, 3.2 Hz, **H**-10b), 3.01 (br d app, 1H, *J* = 7.7 Hz, **H**-1), 2.30 (br ddd, 1H, *J* = 14.0, 8.6, 7.2

Hz, **H**-2a), 2.11 (br d, 3H, *J* = 1.4 Hz, **H$_3$**-15), 1.55 (br dt app, 1H, *J* = 14.0, 1.4 Hz, **H**-2b), 1.50 (s, 9H, *t*-Bu)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 62.9 MHz.
165.7 (**C**-6), 155.3 (**C**-4), 130.3 (**C**-5), 80.9 (**C**-3), 79.5 (**C**q *t*-Bu), 63.1 (**C**-10), 46.6 (**C**-1), 36.2 (**C**-2), 28.3 (*t*-Bu), 14.2 (**C**-15)

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{12}H_{20}O_4$ $(M + Na)^+$ 251.1259, found 251.1252

(3R, 5R)-tert-butyl 3-hydroxy-2-methyl-5-vinylcyclopent-1-enecarboxylate (89)



$C_{13}H_{20}O_3$
M = 224,14 g.mol^{-1}

A solution of Ph_3PCH_3Br (157 mg, 0.44 mmol, 4 equiv.) in THF (1 mL) was cooled to -78°C and was added a 2.1M solution of *n*BuLi (0.20 mL, 0.43 mmol, 3.9 equiv.). The reaction was stirred at the same temperature for 30 min until total dissolution of solid. A solution of aldehyde **82** (25 mg, 0.11 mmol, 1 equiv.) in THF (1 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred and allowed to warm up to 0°C for 2h then quenched with saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and extracted with Et_2O (x3). The combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$ and filtered off. The solvents were removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 1:0 up to 1:1). The desired product was obtained (6 mg, 27%) as colorless oil.

R$_f$ 0.45 (Hept / EtOAc 1:1)

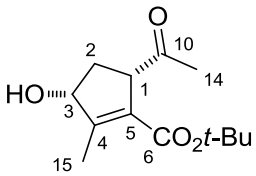
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 360 MHz.
5.89 (ddd, 1H, *J* = 17.3, 10.0, 7.7 Hz, **H**-10), 5.07 (dt app, 1H, *J* = 17.2, 1.3 Hz, **H**-14a), 5.00 (br d app, 1H, *J* = 10.0 Hz, **H**-14b), 4.53 (br t app, 1H, *J* = 5.7 Hz, **H**-3), 3.43 (br d app, 1H, *J* = 5.4 Hz, **H**-1), 2.51 (dt app, 1H, *J* = 14.1, 7.7 Hz, **H**-2a), 2.11 (br d, 3H, *J* = 1.4 Hz, **H$_3$**-15), 1.52 (m, 1H, **H**-2b), 1.49 (s, 9H, *t*-Bu)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 90.6 MHz.
164.3 (**C**-6), 155.1 (**C**-4), 141.7 (**C**-10), 133.6 (**C**-5), 114.0 (**C**-14), 80.6 (**C**-3), 80.2 (**C**q *t*-Bu), 47.2 (**C**-1), 38.8 (**C**-2), 28.2 (*t*-Bu), 13.5 (**C**-15)

IR (cm-1): 3372.4, 3050.3, 2953.1, 2906.2, 2883.4, 1709.7, 1616.7, 1430.1, 1348.5, 1255.1, 1162.3

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{13}H_{20}O_3$ $(M + Na)^+$ 247.1309, found 247.1306

(3R*, 5S)-*tert*-butyl 5-acetyl-3-hydroxy-2-methylcyclopent-1-enecarboxylate (90)



$C_{13}H_{20}O_4$
M = 240,13 g.mol^{-1}

To a solution of $PdCl_2$ (1.6 mg, 0.009 mmol, 0.1 equiv.) in DMF/H_2O (0.3 mL/0.1 mL) at rt was added CuCl (9.7 mg, 0.098 mmol, 1.1 equiv.). The reaction was stirred at the same temperature for 1h under an atmosphere of O_2 (balloon). Olefine **89** (20 mg, 0.089 mmol, 1 equiv.) was added and the reaction was stirred at rt overnight then quenched with a saturated solution of NH_4Cl and extracted with Et_2O (x3). The combined organic layers were washed with brine (x5), dried with $MgSO_4$ and filtered off. The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 1:0 up to 1:1). The desired product was obtained (15 mg, 70%) as yellow oil.

R_f 0.25 (Hept / EtOAc 1:1)

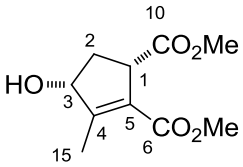
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 360 MHz.
4.46 (br t app, 1H, *J* = 8.2 Hz, **H**-3), 3.94 (br d app, 1H, *J* = 8.2, 1.9 Hz, **H**-1), 3.10 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz, **OH**), 2.40 (s, 3H, **H_3**-14), 2.24 (m, 1H, **H**-2a), 2.20 (d, 3H, *J* = 1.4 Hz, **H_3**-15), 1.68 (dt, 1H, *J* = 14.2, 2.1 Hz, **H**-2b), 1.51 (s, 9H, *t*-Bu-ester)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 90.6 MHz.
211.8 (**C**-10), 164. 4 (**C**-6), 158.5 (**C**-4), 128.6 (**C**-5), 79.8 (**C**-3), 56.0 (**C**-1), 51.3 (**C**H_3 ester), 35.9 (**C**-2), 29.5 (**C**-14), 14.2 (**C**-15)

IR (cm-1): 3370.7, 2990.0, 2906.9, 1721.0, 1716.7, 1616.1, 1464.9, 1372.2, 1348.5, 1255.1, 1162.3

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{13}H_{20}O_4$ $(M + Na)^+$ 263.1259, found 263.1261

(1S*, 4R)-dimethyl 4-hydroxy-3-methylcyclopent-2-ene-1,2-dicarboxylate (92)



$C_{10}H_{14}O_5$
M = 214,08 g.mol^{-1}

Cyclopentenol **81a** (13.5 g, 45.3 mmol, 1 equiv.) was diluted in dry DCM (100 mL) and TFA (3.47 mL, 453.0 mmol, 10 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred at rt for 3h, the TFA and solvent were removed under reduced pressure. The diacide was obtained as a white solid and used for the next step without purification.
The crude product was diluted in dry MeOH / Et_2O (1:3) and a 1M solution of $TMSCHN_2$ in Et_2O (95 mL, 95.1 mmol, 2.1 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred for 2h at rt. Then the excess

of $TMSCHN_2$ and solvents were removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 1:0 up to 1:1). The desired product was obtained (7.75 g, 80% over 2 steps) as yellow oil.

R_f 0.29 (Hept / EtOAc 1:1)

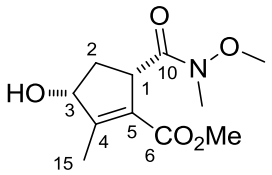
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 360 MHz.
4.50 (br d, 1H, *J* = 5.9 Hz, **H**-3), 3.73 (s, 6H, 2 x C**H$_3$** ester), 3.67 (br d, *J* = 6.9 Hz, 1H, **H**-1), 3.04 (br s, 1H, **OH**), 2.41 (ddd, 1H, *J* = 14.5, 8.6, 7.2 Hz, **H**-2a), 2.21 (d, 3H, *J* = 1.4 Hz, **H$_3$**-15), 1.83 (dt app, 1H, *J* = 14.5, 2.8 Hz, **H**-2b)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 90.6 MHz.
176. 8 (**C**-10), 165.4 (**C**-6), 158.7 (**C**-4), 127.9 (**C**-5), 80.3 (**C**-3), 52.6 (**C**H$_3$ ester), 51.5 (**C**H$_3$ ester), 48.9 (**C**-1), 36.3 (**C**-2), 13.9 (**C**-15)

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{10}H_{14}O_5$ $(M + Na)^+$ 237.0738, found 237.0733

IR (cm-1): 3424.9, 2954.0, 1720.5, 1437.6, 1351.3, 1275.6, 1219.1, 1174.6, 1048.7

(3R*, 5S)-methyl 3-hydroxy-5-(methoxy(methyl)carbamoyl)-2-methylcyclopent-1-enecarboxylate (93a)



$C_{11}H_{17}NO_5$
M = 243,11 g.mol^{-1}

MeO(Me)NH-HCl (6.15 g, 63.4 mmol, 2 equiv.) was diluted in dry DCM (30 mL) and cooled at -5°C. Then a 2M solution of $AlMe_3$ in toluene (31.7 mL, 63.4 mmol, 2 equiv.) was added dropwise and the solution was stirred at the same temperature for 1h. A solution of Di-methyl ester **92** (6.78 g, 31.7 mmol, 1 equiv.) in DCM (30 mL) was added dropwise to the reaction mixture which was allowed to warm up to rt and stirred overnight. The reaction mixture was quenched using a saturated solution of Rochelle's salt and extracted with DCM (x3). The combined organic layers were washed with brine, dried with $MgSO_4$ and filtered off. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 1:0 up to 1:3). The desired product was obtained (6.93 g, 90%) as yellow oil.

R_f 0.10 (Hept / EtOAc 1:1)

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 360 MHz.
4.42 (br d, 1H, *J* = 6.8 Hz, **H**-3), 4.28 (br d, 1H, *J* = 8.1 Hz, **H**-1), 3.80 (s, 3H, **OMe**), 3.71 (s, 3H, C**H$_3$** ester), 3.42 (s, 3H, NC**H$_3$**), 2.26 (br dd, 1H, *J* = 14.5, 7.7 Hz, **H**-2a), 2.23 (d, 3H, *J* = 1.4 Hz, **H$_3$**-15), 1.74 (d, 1H, *J* = 14.1 Hz, **H**-2b)

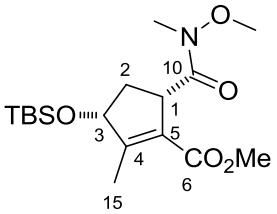
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 90.6 MHz.

176.3 (**C**-10), 165.8 (**C**-6), 159.0 (**C**-4), 128.3 (**C**-5), 80. 7 (**C**-3), 61.5 (O**C**H_3), 51.4 (**C**H_3 ester), 44.8 (**C**-1), 36.3 (**C**-2), 32.5 (N**C**H_3), 14.3 (**C**-15)

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{11}H_{17}NO_5$ $(M + Na)^+$ 266.1004, found 266.0999

IR (cm-1): 3395.4, 2949.0, 1716.0, 1651.7, 1435.7, 1274.1, 1220.6, 1131.3, 1046.5

(3R*, 5S)-methyl 3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-(methoxy(methyl)carbamoyl)-2-methylcyclopent-1-enecarboxylate (93b)



$C_{17}H_{31}NO_5Si$
M = 357,19 g.mol^{-1}

To a solution of weinreb amide **93a** (300 mg, 1.23 mmol, 1 equiv.) in dry DCM (10 mL) were added pyridine (0.3 mL, 3.69 mmol, 3 equiv.), TBSCl (369 mg, 2.46 mmol, 2 equiv.) and DMAP (15 mg, 0.123 mmol, 0.1 equiv.). The reaction mixture was stirred at rt for 5 days, then quenched with saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and extracted with DCM (x3). The combined organic layers were washed with saturated solution of $CuSO_4$ then brine and dried over $MgSO_4$ and filtered off. The solvent was removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 3:1 up to 1:1). The desired product was obtained (341 mg, 77%) as colorless oil.

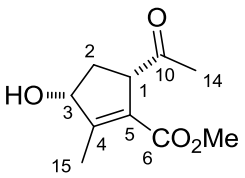
R_f 0.35 (Hept / EtOAc 1:1)

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 360 MHz.
4.58 (br dd, 1H, *J* = 7.7, 7.3 Hz, **H**-3), 3.96 (m, 1H, **H**-1), 3.70 (s, 3H, OC**H_3**), 3.66 (s, 3H, C**H_3**-ester), 3.16 (s, 3H, NC**H_3**), 2.50 (br ddd app, 1H, *J* = 12.2, 7.7, 7.2 Hz, **H**-2a), 2.03 (br s, 3H, **H_3**-15), 1.64 (b dt app, 1H, *J* = 12.2, 8.6 Hz, **H**-2b), 0.84 (s, 9H, *t*-Bu-*TBS*), 0.05 (s, 3H, C**H_3**-*TBS*), 0.02 (s, 3H, C**H_3**-*TBS*)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 90.6 MHz.
174.8 (**C**-10), 165.8 (**C**-6), 157.5 (**C**-4), 126.5 (**C**-5), 79.3 (**C**-3), 61.2 (O**C**H_3), 51.2 (**C**H_3 ester), 43.6 (**C**-1), 37.6 (**C**-2), 32.3 (N**C**H_3), 25.8 (*t*-Bu-*TBS*), 17.9 (**C**q-*TBS*), 13.4 (**C**-15), -4.47 (**C**H_3-*TBS*), -4.96 (**C**H_3-*TBS*)

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{17}H_{31}NO_5Si$ $(M + Na)^+$ 380.1868, found 380.1881

(3R*, 5S)-methyl 5-acetyl-3-hydroxy-2-methylcyclopent-1-enecarboxylate (94)



$C_{10}H_{14}O_4$
M = 198,08 g.mol^{-1}

Procedure A (Weinreb): A solution of Weinreb amide **93a** (6.78 g, 27.9 mmol, 1 equiv.) in THF (100 mL) was cooled to 0°C and a 3M solution of MeMgBr (23.3 mL, 69.8 mmol, 2.5 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 30 min. The reaction mixture was quenched with a saturated solution of NH_4Cl and extracted with EtOAc (x3). The combined organic layers were washed with brine, dried with $MgSO_4$ and filtered off. The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 1:0 up to 1:1). The desired product was obtained (828 mg, 15%, 35 % based on recovered starting material) as yellow oil.

Procedure B (Wacker): To a solution of $PdCl_2$ (3 mg, 0.017 mmol, 0.1 equiv.) at rt in DMF/H_2O (0.3 mL/0.1 mL) was added CuCl (16 mg, 0.165 mmol, 1 equiv.). The reaction was stirred at the same temperature for 1h under an atmosphere of O_2 (balloon). Olefine **105a** (30 mg, 0.165 mmol, 1 equiv.) was added and the reaction was stirred at rt overnight then was quenched with a saturated solution of NH_4Cl and extracted with Et_2O (x3). The combined organic layers were washed with brine (x5), dried with $MgSO_4$ and filtered off. The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 1:0 up to 1:1). The desired product was obtained (13 mg, 40%) as yellow oil.

R_f 0.20 (Hept / EtOAc 1:1)

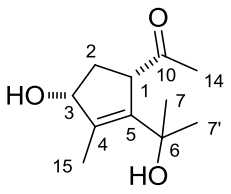
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 250 MHz.
4.48 (br t app, 1H, *J* = 8.6 Hz, **H**-3), 3.95 (dt app, 1H, *J* = 8.2, 1.9 Hz, **H**-1), 3.75 (s, 3H, C**H$_3$** ester), 3.34 (d, 1H, *J* = 11.2 Hz, **OH**), 2.38 (s, 3H, **H$_3$**-14), 2.27 (m, 1H, **H**-2a), 2.21 (d, 3H, *J* = 1.4 Hz, **H$_3$**-15), 1.68 (dt, 1H, *J* = 14.2, 2.1 Hz, **H**-2b)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 62.9 MHz.
213.1 (**C**-10), 165. 6 (**C**-6), 158.7 (**C**-4), 128.7 (**C**-5), 80.3 (**C**-3), 55.8 (**C**-1), 51.5 (**C**H$_3$ ester), 35.5 (**C**-2), 30.7 (**C**-14), 14.0 (**C**-15)

IR (cm-1): 3372.4, 2986.0, 2906.2, 1720.3, 1716.5, 1616.7, 1465.1, 1372.2, 1348.5, 1255.1, 1162.3

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{10}H_{14}O_4$ $(M + Na)^+$ 221.0789, found 221.0784

1-((1S*,4R)-4-hydroxy-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-methylcyclopent-2-en-1-yl)ethanone (95)



$C_{11}H_{18}O_3$
M = 198,12 g.mol^{-1}

A solution of 1,3-*cis*-weinreb amide **93** (1.63 g, 6.70 mmol, 1 equiv.) in THF (100 mL) was cooled to 0°C and a 3M solution of MeMgBr (5.6 mL, 16.8 mmol, 2.5 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 30 min. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and extracted with EtOAc (x3). The combined organic layers were washed with brine, dried with $MgSO_4$ and filtered off. The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 3:1 up to 1:1). The side product was obtained (76 mg, 6%) as yellow oil

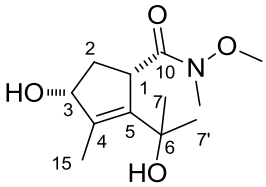
R_f 0.10 (Hept / EtOAc 1:1)

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 360 MHz.
4.31 (d app, 1H, *J* = 6.8 Hz, **H**-3), 3.85 (dt, 1H, *J* = 8.6, 1.5 Hz, **H**-1), 2.34 (br d, 1H, *J* = 10.0 Hz, O**H**), 2.30 (s, 3H, **H$_3$**-14), 2.16 (m, 1H, **H**-2a), 1.85 (d, 3H, *J* = 1.4 Hz, **H$_3$**-15), 1.52 (dt, 1H, *J* = 14.0, 1.4 Hz, **H**-2b), 1.39 (s, 3H, C**H**$_3$-7), 1.32 (s, 3H, C**H**$_3$-7')

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 90.5 MHz.
215.5 (**C**-10), 145.4 (**C**-4), 137.2 (**C**-5), 82.1 (**C**-3), 71.2 (**C**-6), 57.4 (**C**-1), 35.7 (**C**-2), 30.4 (**C**-14), 29.9, 29.8 (**C**-7, **C**-7'), 13.2 (**C**-15)

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{11}H_{18}O_3$ $(M + Na)^+$ 221.1153, found 221.1159

(1S*,4R)-4-hydroxy-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-N-methoxy-N,3-dimethylcyclopent-2-enecarboxamide (96)



$C_{12}H_{21}NO_4$
M = 243,14 g.mol^{-1}

A solution of 1,3-*cis*-weinreb amide **93** (1.63 g, 6.70 mmol, 1 equiv.) in THF (100 mL) was cooled to 0°C and a 3M solution of MeMgBr (5.6 mL, 16.8 mmol, 2.5 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 30 min. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and extracted with EtOAc (x3). The combined organic layers were washed with brine, dried with $MgSO_4$ and filtered off. The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 3:1 up to 1:1). The side product was obtained (140 mg, 9%) as yellow oil

R_f 0.10 (Hept / EtOAc 1:1)

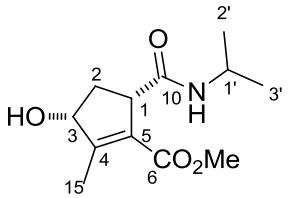
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 360 MHz.

4.21 (br dd app, 1H, *J* = 10.4, 6.8 Hz, **H**-3), 4.04 (m, 1H, **H**-1), 3.69 (s, 3H, OC**H$_3$**), 3.64 (m, 1H, O**H**), 3.14 (s, 3H, NC**H$_3$**), 2.63 (s, 1H, O**H**), 2.15 (m, 1H, **H**-2a), 1.87 (br s, 3H, **H$_3$**-15), 1.55 (br d app, 1H, *J* = 14.1 Hz, **H**-2b), 1.33 (s, 3H, C**H**$_3$-7), 1.25 (s, 3H, C**H**$_3$-7')

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 90.5 MHz.
178.3 (**C**-10), 143.6 (**C**-4), 138.8 (**C**-5), 81. 9 (**C**-3), 71.2 (**C**-6), 61.7 (O**C**H$_3$), 45.9 (**C**-1), 36.9 (**C**-2), 32.6 (N**C**H$_3$), 29.8, 29.4 (**C**-7, **C**-7'), 13.5 (**C**-15)

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{12}H_{21}NO_4$ $(M + Na)^+$ 266.1368, found 266.1360

(3R*, 5S)-methyl 3-hydroxy-5-(isopropylcarbamoyl)-2-methylcyclopent-1-enecarboxylate (97)



$C_{12}H_{19}NO_4$
M = 241,13 g.mol^{-1}

Isopropylamine (80 µL, 0.94 mmol, 2 equiv.) was diluted in dry DCM (5 mL) and cooled at -5°C. Then a 2M solution of $AlMe_3$ in Toluene (0.47 mL, 0.94 mmol, 2 equiv.) was added dropwise and the solution was stirred at the same temperature for 1h. A solution of Di-methyl ester **92** (100 mg, 0.47 mmol, 1 equiv.) in DCM (3 mL) was added dropwise to the reaction mixture which was allowed to warm up to rt and stirred overnight. The reaction mixture was quenched using a saturated solution of Rochelle's salt and extracted with DCM (x3). The combined organic layers were washed with brine, dried with $MgSO_4$ and filtered off. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 1:0 up to 1:3). The desired product was obtained (83 mg, 74%) as yellow oil.

R$_f$ 0.15 (Hept / EtOAc 1:1)

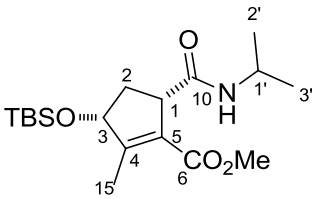
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 300 MHz.
6.2 (br d, 1H, *J* = 7.2 Hz, N**H**), 4.78 (d, 1H, *J* = 11.3 Hz, O**H**), 4.34 (dd, 1H, *J* = 11.0, 6.4 Hz, **H**-3), 3.95 (m, 1H, **H**-1'), 3.70 (s, 3H, C**H$_3$**-ester), 3.46 (br d app, 1H, *J* = 7.60 Hz, **H**-1), 2.16 (br s, 3H, **H$_3$**-15), 2.08 (br ddd, 1H, *J* = 14.0, 7.5, 7.2 Hz, **H**-2a), 1.87 (d app, 1H, *J* = 14.0 Hz, **H**-2b), 1.11 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz, **H$_3$**-2'), 1.07 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz, **H$_3$**-3')

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 75.4 MHz.
173.7 (**C**-10), 166.0 (**C**-6), 159.3 (**C**-4), 127.9 (**C**-5), 80.3 (**C**-3), 52.0 (**C**-1), 51.4 (**C**H$_3$ ester), 41.9 (**C**-1'), 35.7 (**C**-2), 22.5, 22.4 (**C**-2', **C**-3'), 14.5 (**C**-15)

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{12}H_{19}NO_4$ $(M + Na)^+$ 264.1133, found 264.1129

IR (cm-1): 3253.4, 2949.0, 1722.0, 1658.2, 1435.7, 1274.1, 1220.6, 1111.3, 1046.5

(3R*, 5S)-methyl 3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-(isopropylcarbamoyl)-2-methylcyclopent-1-enecarboxylate (98)



$C_{18}H_{33}NO_4Si$
M = 355,21 g;mol^{-1}

To a solution of alcohol **97** (83 mg, 0.34 mmol, 1 equiv.) in dry DCM were added pyridine (0.13 mL, 1.70 mmol, 5 equiv.), TBSCl (204 mg, 1.36 mmol, 4 equiv.) and DMAP (8.30 mg, 0.07 mmol, 0.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at rt overnight, then quenched with saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and extracted with DCM (x3). The combined organic layers were washed with saturated solution of $CuSO_4$ then brine and dried over $MgSO_4$ and filtered off. The solvent was removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 3:1 up to 1:1). The desired product was obtained (118 mg, 98%) as colorless oil.

R_f 0.15 (Hept / EtOAc 1:1)

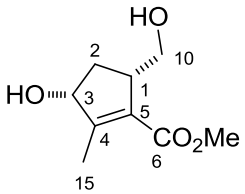
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 360 MHz.
6.26 (br d, 1H, *J* = 7.3 Hz, N**H**), 4.38 (d app, 1H, *J* = 6.4 Hz, **H**-3), 3.98 (m, 1H, **H**-1'), 3.73 (s, 3H, C**H$_3$**-ester), 3.49 (br d app, 1H, *J* = 7.2 Hz, **H**-1), 2.19 (br s, 3H, **H$_3$**-15), 2.11 (m, 1H, **H**-2a), 1.90 (br d, 1H, *J* = 14.5 Hz, **H**-2b), 1.14 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz, **H$_3$**-2'), 1.10 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz, **H$_3$**-3') 0.88 (s, 9H, *t*-Bu-*TBS*), 0.06 (s, 6H, 2 x CH_3-*TBS*)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 90.6 MHz.
173.7 (**C**-10), 166.1 (**C**-6), 159.3 (**C**-4), 127.8 (**C**-5), 80.3 (**C**-3), 52.0 (**C**-1), 51.4 (**C**H$_3$ ester), 41.9 (**C**-1'), 35.6 (**C**-2), 25.6 (*t*-Bu-*TBS*), 22.5, 22.4 (**C**-2', **C**-3'), 17.9 (**C**q-*TBS*), 14.6 (**C**-15), -3.6 (2 x **C**H$_3$-*TBS*)

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{18}H_{33}NO_4Si$ $(M + Na)^+$ 378.2076, found 378.2071

IR (cm-1): 3246.1, 2949.7, 1722.8, 1657.9, 1435.2, 1274.1, 1220.6, 1111.3, 1046.1

(3R*, 5S)-methyl 3-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-2-methylcyclopent-1-enecarboxylate



$C_9H_{14}O_4$
M = 186,08 g.mol^{-1}

To a solution of alcohol **92** (50 mg, 0.23 mmol, 1 equiv.) in dry THF/MeOH (1:1) at rt and were added $NaBH_4$ (88 mg, 2.33 mmol, 10 equiv.). The reaction mixture was stirred at the same temperature for 3h, then quenched with saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and extracted with EtOAc (x3). The combined organic layers were washed with saturated solution brine and dried over $MgSO_4$ and filtered off. The solvent was removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash

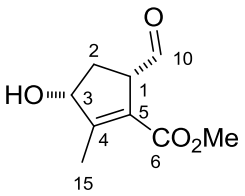
column chromatography (Hept / EtOAc, 3:1 up to 1:1). The desired product was obtained (9 mg, 21%) as colorless oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 300 MHz.
4.36 (br d, 1H, *J* = 7.2 Hz, **H**-3), 3.98 (dd, 1H, *J* = 10.1, 2.2 Hz, **H**-10a), 3.77 (s, 3H, C**H$_3$**-ester), 3.61 (dd, 1H, *J* = 10.1, 3.1 Hz, **H**-10b), 3.12 (br d app, 1H, *J* = 8.7 Hz, **H**-1), 2.36 (br ddd, 1H, *J* = 14.3, 8.7, 7.2 **H**-2a), 2.19 (br d, 3H, *J* = 1.5 Hz, **H$_3$**-15), 1.63 (br dt, 1H, *J* = 14.3, 1.1 Hz, **H**-2b)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 75.5 MHz.
166.7 (**C**-6), 157.4 (**C**-4), 128.3 (**C**-5), 79.4 (**C**-3), 62.7 (**C**-10), 51.3 (**C**H$_3$-ester), 46.4 (**C**-1), 36.3 (**C**-2), 14.4 (**C**-15)

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_9H_{14}O_4$ $(M + Na)^+$ 209.0789, found 209.0795

(3R*, 5S)-methyl 5-formyl-3-hydroxy-2-methylcyclopent-1-enecarboxylate (104a)



$C_9H_{12}O_4$
M = 184,07 g.mol^{-1}

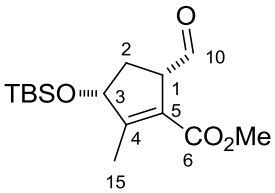
To a solution of weinreb amide **93** (300 mg, 1.23 mmol, 1 equiv.) in THF (10 mL) was added Cp_2ZrHCl (695 mg, 2.70 mmol, 2.1 equiv.). The reaction mixture was stirred at the same temperature for 2h and quenched with SiO_2 and filtered and washed with EtOAc (x3). The solvents were removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 1:0 up to 1:1). The desired product was obtained (88 mg, 39%) as yellow oil.

R$_f$ 0.40 (Hept / EtOAc 1:4)

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 250 MHz.
Major product: 9.90 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, **H**-10), 4.55 (m, 1H, **H**-3), 3.76 (s, 3H, C**H$_3$**-ester), 3.18 (br d, 1H, *J* = 7.6 Hz, **H**-1), 2.66 (br d app, 1H, *J* = 7.0 Hz, **OH**), 2.32 (br ddd, 1H, *J* = 14.2, 7.9, 7.6 Hz, **H**-2a), 2.19 (br d, 3H, *J* = 1.2 Hz, **H$_3$**-15), 1.86 (br dt app, 1H, *J* = 14.2, 3.3 Hz, **H**-2b)

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_9H_{12}O_4$ $(M + Na)^+$ 207.0633, found 207.0632

(3R*, 5S)-methyl 3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-formyl-2-methylcyclopent-1-enecarboxylate (104b)



$C_{15}H_{26}O_4Si$
M = 298,16 g.mol^{-1}

To a solution of aldehyde **105b** (500 mg, 1.40 mmol, 1 equiv.) in dry THF (10 mL) at 0°C were added Cp_2ZrHCl (793 mg, 2.94 mmol, 2.1 equiv.). The reaction mixture was allowed to warm up to rt for 1h,

then quenched with SiO_2 and filtered. The solvent was removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 3:1 up to 1:1). The desired product was obtained (180 mg, 43%) as colorless oil.

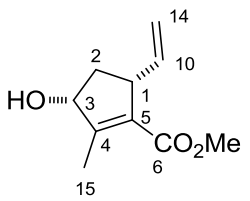
R_f 0.75 (Hept / EtOAc 1:1)

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 360 MHz.
9.58 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz, **H**-10), 4.63 (br dd app, 1H, *J* = 6.8, 5.9 Hz, **H**-3), 3.72 (s, 3H, C**H$_3$**-ester), 3.49 (m, 1H, **H**-1), 2.35 (ddd, 1H, *J* = 13.2, 7.7, 7.3 Hz, **H**-2a), 2.12 (d, 3H, *J* = 1.4 Hz, **H$_3$**-15), 1.77 (ddd, 1H, *J* = 12.9, 6.4, 5.9 Hz, **H**-2b), 0.88 (s, 9H, *t*-Bu-*TBS*), 0.09 (s, 3H, C**H$_3$**-*TBS*), 0.07 (s, 3H, C**H$_3$**-*TBS*)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 75.4 MHz.
200.5 (**C**-10), 165.4 (**C**-6), 160.8 (**C**-4), 125.1 (**C**-5), 79.6 (**C**-3), 55.1 (**C**-1), 51.5 (**C**H$_3$-ester), 34.0 (**C**-2), 25.7 (*t*-Bu-*TBS*), 18.0 (**C**q-*TBS*), 13.8 (**C**-15), -4.54 (**C**H$_3$-*TBS*), -4.92 (**C**H$_3$-*TBS*)

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{15}H_{26}O_4Si$ $(M + Na)^+$ 321.1497, found 321.1492

(3R*, 5R)-methyl 3-hydroxy-2-methyl-5-vinylcyclopent-1-enecarboxylate (105a)



$C_{10}H_{14}O_3$
M = 182,09 g.mol^{-1}

R_f 0.40 (Hept / EtOAc 1:1)

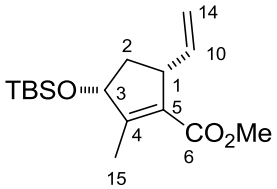
A solution of Ph_3PCH_3Br (171 mg, 0.48 mmol, 4 equiv.) in THF (1 mL) was cooled to 0°C and was added a 0.7M solution of KHMDS (0.7 mL, 0.48 mmol, 4 equiv.). The reaction was stirred at the same temperature for 30 min until total dissolution of solid. A solution of aldehyde **104a** (22 mg, 0.12 mmol, 1 equiv.) in THF (1 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 2h then quenched with saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and extracted with Et_2O (x3). The combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$ and filtered off. The solvents were removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 1:0 up to 1:1). The desired product was obtained (9 mg, 40%) as colorless oil

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 360 MHz.
5.91 (ddd, 1H, *J* = 17.3, 10.0, 7.3 Hz, **H**-10), 5.07 (br dt app, 1H, *J* = 17.3, 1.4 Hz, **H**-14a), 5.00 (br d app, 1H, *J* = 10.0 Hz, H-14b), 4.55 (br dd app, 1H, *J* = 6.9, 5.0 Hz, **H**-3), 3.75 (s, 3H, C**H$_3$**-ester), 3.48 (br d app, 1H, *J* = 6.4 Hz, **H**-1), 2.52 (br dt app, 1H, *J* = 14.0, 7.7 Hz, **H**-2a), 2.14 (br d, 3H, *J* = 1.3 Hz, **H$_3$**-15), 1.58 (br dt app, 1H, *J* = 13.6, 5.0 Hz, **H**-2b)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 90.6 MHz.
166.3 (**C**-6), 154.0 (**C**-4), 141.5 (**C**-10), 131.8 (**C**-5), 114.1 (**C**-14), 80.1 (**C**-3), 51.2 (**C**H$_3$-ester), 46.8 (**C**-1), 38.8 (**C**-2), 13.6 (**C**-15)

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{10}H_{14}O_3$ $(M + Na)^+$ 205.0840, found 205.0837

(3R, 5R)-methyl 3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyl-5-vinylcyclopent-1-enecarboxylate (105b)



$C_{16}H_{28}O_3Si$
M = 296,18 g.mol^{-1}

A solution of Ph_3PCH_3Br (303 mg, 0.85 mmol, 2.1 equiv.) in THF (1 mL) was cooled to 0°C and was added a 0.7M solution of KHMDS (1.2 mL, 0.85 mmol, 2.1 equiv.). The reaction was stirred at the same temperature for 30 min until total dissolution of solid. A solution of aldehyde **104b** (120 mg, 0.85 mmol, 1 equiv.) in THF (1 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 1h then quenched with saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and extracted with Et_2O (x3). The combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$ and filtered off. The solvents were removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 1:0 up to 1:1). The desired product was obtained (61 mg, 54%) as unseparated 58:42 mixture of diastereomers.

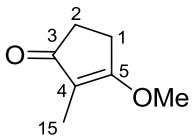
R_f 0.40 (Hept / EtOAc 1:1)

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 300 MHz.
Major Product: 5.78 (m, 1H, **H**-10), 4.99 (m, 2H, **H_2**-14), 4.55 (br dd app, 1H, *J* = 7.2, 6.1 Hz, **H**-3), 3.73 (s, 3H, C**H_3**-ester), 3.41 (br q app, 1H, *J* = 7.4 Hz, **H**-1), 2.42 (br dt app, 1H, *J* = 13.2, 7.5 Hz, **H**-2a), 2.05 (d, 3H, *J* = 1.2 Hz, **H_3**-15), 1.50 (br ddd, 1H, *J* = 6.0, 6.4, 12.4 Hz, **H**-2b), 0.92 (s, 9H, *t*-Bu-*TBS*), 0.11 (s, 3H, C**H_3**-TBS), 0.09 (s, 3H, C**H_3**-TBS)
Minor Product: 5.82 (m, 1H, **H**-10), 4.95 (m, 2H, **H_2**-14), 4.78 (br t app, 1H, *J* = 7.2 Hz, **H**-3), 3.73 (s, 3H, C**H_3**-ester), 3.64 (br t app, 1H, *J* = 8.5 Hz, **H**-1), 2.12 (br dd app, 1H, *J* = 7.2, 1.5 Hz, **H**-2a), 2.09 (br s, 3H, **H_3**-15), 1.93 (m, 1H, **H**-2b), 0.92 (s, 9H, *t*-Bu-*TBS*), 0.11 (s, 3H, C**H_3**-*TBS*), 0.09 (s, 3H, C**H_3**-*TBS*)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 90.6 MHz.
Major Product: 166.5 (**C**-6), 154.9 (**C**-4), 141.2 (**C**-10), 133.5 (**C**-5), 114.2 (**C**-14), 79.5 (**C**-3), 50.9 (**C**H_3-ester), 47.0 (**C**-1), 39.7 (**C**-2), 25.7 (t-Bu-*TBS*), 18.1 (**C**q-*TBS*), 13.6 (**C**-15), -4.48 (**C**H_3-*TBS*), -4.87 (**C**H_3-*TBS*)
Minor Product: 160.4 (**C**-6), 156.6 (**C**-4), 140.3 (**C**-10), 130.5 (**C**-5), 113.5 (**C**-14), 79.6 (**C**-3), 51.1 (**C**H_3-ester), 46.7 (**C**-1), 40.4 (**C**-2), 25.7 (t-Bu-*TBS*), 18.1 (**C**q-*TBS*), 13.4 (**C**-15), -4.48 (**C**H_3-*TBS*), -4.87 (**C**H_3-*TBS*)

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{16}H_{28}O_3$ $(M + Na)^+$ 319.1705, found 319.1700

3-methoxy-2-methylcyclopent-2-enone (118)



$C_7H_{10}O_2$
M = 126,06 g.mol^{-1}

To a solution of cyclopentanedione **117** (10 g, 79.3 mmol, 1 equiv.) in dry acetone (100 mL) were added K_2CO_3 (12.03 g, 87.2 mmol, 1.1 equiv.) and Me_2SO_4 (9.02 mL, 95.2 mmol, 1.2 equiv.). The

mixture was stirred at reflux for 10 h, then quenched with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and extracted with DCM (x3). The combined organic layers were dried with $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product (9.95 g, 99%) was used for the next step without purification.

R_f 0.27 (Hept / EtOAc 1:4)

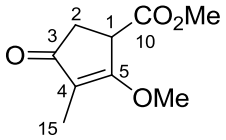
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 360 MHz.
3.85 (s, 3H, OC**H$_3$**), 2.55 (m, 2H, **H$_2$**-1 or 2), 2.31 (m, 2H, **H$_2$**-1 or 2), 1.49 (dd, 3H, *J* = 1.8, 1.3 Hz, **H$_3$**-15)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 90.6 MHz.
205.2 (**C**-3), 184.7 (**C**-5), 115, 8 (**C**-4), 56.4 (O**C**H$_3$), 33.3 (**C**-1 or **C**-2), 24.6 (**C**-1 or **C**-2), 5.82 (**C**-15)

IR (cm-1): 2907.0, 2860.5, 1674.4, 1616.3, 1465.1, 1383.7, 1348.8, 1255.8, 1116.3

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_7H_{10}O_2$ $(M + H)^+$ 127.0760, found 127.0756

Methyl-2-methoxy-3-methyl-4-oxocyclopent-2-enecarboxylate (119)



$C_9H_{12}O_4$
M = 184,07 g.mol^{-1}

To a solution of cyclopentenone **118** (9.95 g, 79.0 mmol, 1 equiv.) in dry THF (500 mL) at -78 °C was added a solution of 1M LiHMDS (86.9 mL, 86.9 mmol, 1.1 equiv.). The reaction was stirred at the same temperature for 1h then methylcyanoformate (6.90 mL, 86.9 mmol, 1.1 equiv.) was added and the reaction was stirred at -78 °C for 1 h. The mixture was quenched with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and extracted with DCM (x3). The combined organic layers were dried with $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (Chromagel Si60ACC [70-200] pH = 7; Hept / EtOAc, 3:1 up to 1:1) to give ketoester **119** (10.3 g, 71%) as yellow oil.

R_f 0.55 (Hept / EtOAc 1:4)

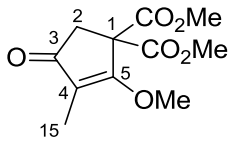
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 250 MHz.
4.00 (s, 3H, OC**H$_3$**), 3.74, (s, 3H, OC**H$_3$**), 3.71 (m, 1H, **H**-1), 2.70 (dd, 1H, *J* = 17.7, 7.6 Hz, **H**-2a), 2.53 (dd, 1H, *J* = 18.0, 2.9 Hz, **H**-2b), 1.78 (br s, 3H, **H$_3$**-15)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 62.9 MHz.
203.3 (**C**-3), 179.4 (**C**-10), 171.9 (**C**-5), 116.8 (**C**-4), 58.2 (O**C**H$_3$), 52.8 (O**C**H$_3$-ester), 44.1 (**C**-1), 38.5 (**C**-2), 7.3 (**C**-15)

IR (cm-1): 2956.3, 2837.2, 1738.5, 1697.8, 1634.8, 1460.3, 1383.3, 1338.2, 1244.2, 1162.8

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_9H_{12}O_4$ $(M + Na^+)$ 207.0633, found 207.0629

Dimethyl-2-methoxy-3-methyl-4-oxocyclopent-2-ene-1,1-dicarboxylate



$C_{11}H_{14}O_6$
M = 242,07 g.mol^{-1}

R_f 0.60 (Hept / EtOAc 1:4)

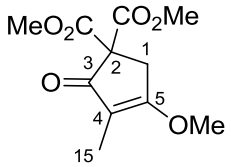
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 300 MHz.
1.85 (s, 3H, **H_3**-15), 2.90 (s, 2H, **H_2**-2), 3.71 (s, 6H, 2 x C**H_3**-ester), 4.08 (s, 3H, OC**H_3**)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 75.4 MHz.
201.8 (**C**-3), 176.4 (**C**-5), 168.7 (**C**-1'), 115.6 (**C**-4), 60.4 (**C**-1), 59.8 (O**C**H_3), 53.3 (**C**H_3-ester), 43.2 (**C**-2), 8.1 (**C**-15)

IR (cm-1): 2956.5, 2838.2, 1737.6, 1695.2, 1634.8, 1461.4, 1380.8, 1338.2, 1244.2, 1162.8

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{11}H_{14}O_6$ $(M + Na)^+$ 265.0687, found 265.0669

Dimethyl-4-methoxy-3-methyl-2-oxocyclopent-3-ene-1,1-dicarboxylate (120)



$C_{11}H_{14}O_6$
M = 242,07 g.mol^{-1}

To a solution of diisopropylamide (0.13 mL, 0.95 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise a 1.6M solution of *n*BuLi (0.54 mL, 0.87 mmol, 1.1 equiv.) at 0°C. The mixture was stirred at the same temperature for 30 min and cooled to -78°C. The cyclopentenone **118** (100 mg, 0.79 mmol, 1 equiv.) was added and the mixture was stirred for 1h at -78°C. Then Mander reagent (0.07 mL, 0.87 mmol, 1.1 equiv.) was added and the mixture was stirred for 3h at -78°C. The mixture was quenched with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and extracted with Et_2O (x3). The combined organic layers were dried with $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (Chromagel Si60ACC [70-200] pH = 7; Hept / EtOAc, 3:1 up to 1:4) to give ketoester **120** (54 mg, 28%, 70% brsm) as yellow oil.

R_f 0.57 (Hept / EtOAc 1:4)

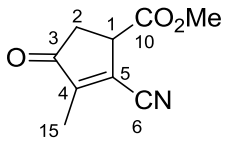
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 300 MHz.
4.02 (s, 3H, OC**H_3**), 3.79 (s, 6H, 2 x C**H_3**-ester), 3.29 (br d app, 2H, *J* = 1.9 Hz, **H_2**-1), 1.65 (br t app, 3H, *J* = 1.9 Hz, **H_3**-15)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 75.4 MHz.
192.8 (**C**-3), 183.1 (**C**-5), 167.4 (**C**-1'), 113.8 (**C**-4), 64.7 (**C**-2), 57.2 (O**C**H_3), 53.5 (**C**H_3-ester), 34.4 (**C**-1), 6.45 (**C**-15)

IR (cm-1): 2956.1, 2840.1, 1740.0, 1690.8, 1639.8, 1465.9, 1382.3, 1338.2, 1242.7, 1159.8

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{11}H_{14}O_6$ $(M + Na)^+$ 265.0687, found 265.0670

Methyl-2-cyano-3-methyl-4-oxocyclopent-2-enecarboxylate (121)



$C_9H_9NO_3$
M = 179,05 g.mol^{-1}

To a solution of ketoester **119** (7.73 g, 42.0 mmol, 1 equiv.) in dry toluene (100 mL) diethylaluminium cyanide (88 mL, 88.2 mmol, 2.1 equiv.) was added at 0°C. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 1h then quenched with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and extracted with EtOAc (x3). The combined organic layers were dried with $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 3:1 up to 1:1) to give the desired product **121** (5.71 g, 76%) as yellow oil.

R_f 0.83 (Hept / EtOAc 1:4)

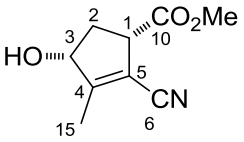
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 360 MHz.
3.91 (m, 1H, **H**-1), 3.81 (s, 3H, OC**H$_3$**), 2.83 (br dd, 1H, *J* = 15.5, 3.1 Hz, **H**-2a), 2.74 (br dd, 1H, *J* = 15.3, 7.2 **H**-2b), 2.02 (d, 3H, *J* = 1.8 Hz, **H$_3$**-15)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 90.6 MHz.
203.5 (**C**-3), 169.8 (**C**-10), 154.6 (**C**-6), 133.3 (**C**-5), 114.1 (**C**-4), 53.2 (O**C**H$_3$), 44.5 (**C**-1), 37.1 (**C**-2), 10.5 (**C**-15)

IR (cm-1): 2956.1, 2836.9, 2223.3, 1738.5, 1647.8, 1436.3, 1343.3, 1338.2, 1244.2, 1162.8

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_9H_9NO_3$ $(M + Na)^+$ 202.0479, found 202.0469

(1S*, 4R)-methyl 2-cyano-4-hydroxy-3-methylcyclopent-2-enecarboxylate (122)



$C_9H_{11}NO_3$
M = 181,07 g.mol^{-1}

<u>Procedure A</u>: To a solution of cyano derivative **121** (4.89 g, 27.3 mmol, 1 equiv.) in dry MeOH (100 mL) at -50 °C was added $NaBH_4$ (1.13 g, 30.0 mmol, 1.1 equiv.). The reaction mixture was stirred at the same temperature overnight, then quenched with brine and extracted with EtOAc (x3). The combined organic layers were dried with $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 1:0 up to 1:1) to give *cis*-alcohol **122** (4.20 g, 85%, 9/1 mixture of *cis*-isomer).

<u>Procedure B</u> (Asymmetric reduction): To a solution of (S)-Me-CBS (33 mg, 0.12 mmol, 1.1 equiv.) in THF (3 mL) at rt was added a 2M solution of BH_3-DMS (0.06 mL, 0.12 mmol, 1.1 equiv.). The reaction was stirred at the same temperature for 30 min and enone **121** (20 mg, 0.11 mmol, 1 equiv.) in THF

(2 mL) was added and stirred for 1h then quenched with methanol. The solvents were removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 1:1 up to 1:3) to give *cis*-alcohol **122** (6 mg, 30%, 62/38 mixture of *cis*-isomer).

Chiral HPLC: Chiralpak AD-H, hexane/ethanol 90:10, T = 25°C, λ = 214 nm, retention time: trans-**122** 10.917 min and 11.233 min; cis-**122** 12.033 min and 20.517 min : ee = 96%

R_f 0.56 (Hept / EtOAc 1:4)

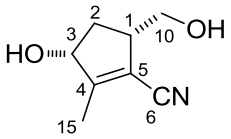
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 360 MHz.
4.52 (m, 1H, **H**-3), 3.74 (br d, 1H, *J* = 7.7 Hz, **OH**), 3.64 (s, 3H, OC**H$_3$**), 3.48 (m, 1H, **H**-1), 2.51 (m, 1H, **H**-2a), 1.94 (s, 3H, **H$_3$**-15), 1.83 (m, 1H, **H**-2b)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 90.6 MHz.
172.8 (**C**-10), 164.5 (**C**-6), 115.1 (**C**-4), 108.6 (**C**-5), 77.0 (**C**-3), 52.6 (O**C**H$_3$), 48.3 (**C**-1), 36.2 (**C**-2), 14.0 (**C**-15)

IR (cm-1): 3444.7, 2956.0, 2223.7, 1732.3, 1645.2, 1436.3, 1380.0, 1343.6, 1208.8, 1053.7

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_9H_{11}NO_3$ $(M + Na)^+$ 204.0636, found 204.0630

(3R*, 5S)-3-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-2-methylcyclopent-1-enecarbonitrile



$C_8H_{11}NO_2$
M = 153,07 g.mol^{-1}

To a solution of cyano derivative **121** (4.89 g, 27.3 mmol, 1 equiv.) in dry MeOH (50 mL) at -50 °C was added $NaBH_4$ (1.13 g, 30.0 mmol, 1.1 equiv.). The reaction mixture was stirred at the same temperature overnight, then quenched with brine and extracted with EtOAc (x3). The combined organic layers were dried with $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 1:0 up to 1:1) to give the side product *cis*-diol (500 mg, 12%) as colorless oil.

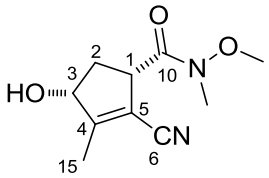
R_f 0.36 (Hept / EtOAc 1:4)

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 250 MHz.
4.38 (br t app, 1H, *J* = 7.2 Hz, **H**-3), 4.18 (br d, 1H, *J* = 9.8 Hz, **OH**), 4.03 (m, 1H, **OH**), 3.71 (br dd, 1H, *J* = 10.8, 1.6 Hz, **H**-10a), 3.54 (br dd, 1H, *J* = 10.8, 2.2 Hz, **H**-10b), 2.90 (m, 1H, **H**-1), 2.35 (m, 1H, **H**-2a), 1.99 (br d, 3H, *J* = 1.3 Hz, **H$_3$**-15), 1.63 (dt app, *J* = 14.2, 2.5 Hz, 1H, **H**-2b)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 62.9 MHz.
162.5 (**C**-6), 115.9 (**C**-4), 111.5 (**C**-5), 77.1 (**C**-3), 60.9 (**C**-10), 46.8 (**C**-1), 36.1 (**C**-2), 14.2 (**C**-15)

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_8H_{11}NO_2$ $(M + Na)^+$ 176.0687, found 176.0682

(1S*, 4R)-2-cyano-4-hydroxy-N-methoxy-N,3-dimethylcyclopent-2-enecarboxamide (123)



$C_{10}H_{14}N_2O_3$
M = 210,10 g.mol^{-1}

MeO(Me)NH-HCl (4.72 g, 48.7 mmol, 2.1 equiv.) was diluted in dry DCM (50 mL) and cooled at -5 °C. Then a 2M solution of $AlMe_3$ in toluene (24.4 mL, 48.7 mmol, 2.1 equiv.) was added dropwise and the solution was stirred at the same temperature for 1h. A solution of methyl ester **122** (4.20 g, 23.2 mmol, 1 equiv.) in DCM (60 mL) was added dropwise to the reaction mixture which was allowed to warm up to rt and stirred overnight. The reaction was quenched by a saturated aqueous solution of Rochelle's salt followed by extraction with DCM (x3). The combined organic layers were washed with brine, dried with $MgSO_4$ and filtered off. The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 3:1 up to 1:1). The 1,3-*cis*-weinreb amide **123** was obtained (4.24 g, 87%) as yellow oil.

$[\alpha]^{20°C}_D$ = **-128.8°** (c = 0.25, CH_2Cl_2)

Chiral HPLC: Chiralpak AD-H, hexane/ethanol 95:5, T = 25°C, λ = 210 nm, retention time: 31.158 min.

R_f 0.44 (Hept / EtOAc 1:4)

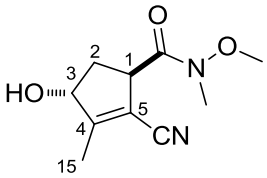
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 360 MHz.
4.43 (br t app, 1H, *J* = 8.2 Hz, **H**-3), 4.23 (br d, 1H, *J* = 10.9 Hz, **OH**), 4.13 (br d app, 1H, *J* = 8.2 Hz, **H**-1), 3.75 (s, 3H, OC**H$_3$**), 3.19 (s, 3H, NC**H$_3$**), 2.33 (br dt app, 1H, *J* = 14.1, 7.3 Hz, **H-**2a), 2.04 (d, 3H, *J* = 1.4 Hz, **H$_3$**-15), 1.86 (br dt app, 1H, *J* = 14.1, 1.8 Hz, **H**-2b)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 90.6 MHz.
173.1 (**C**-10), 164.7 (**C**-6), 115.5 (**C**-4), 109.6 (**C**-5), 77.7 (**C**-3), 62.0 (O**CH$_3$**), 45.9 (**C**-1), 36.9 (**C**-2), 32.5 (N**CH$_3$**), 14.3 (**C**-15)

IR (cm-1): 3428.0, 2945.3, 2220.4, 1642.6, 1439.4, 1390.1, 1176.7, 1085.3, 1047.4, 1002.4

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{10}H_{14}N_2O_3$ $(M + Na)^+$ 233.0901, found 233.0893

(1R*, 4R)-2-cyano-4-hydroxy-N-methoxy-N,3-dimethylcyclopent-2-enecarboxamide (Epi-123)



$C_{10}H_{14}N_2O_3$
M = 210,10 g.mol^{-1}

R_f 0.39 (Hept / EtOAc 1:4)

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 300 MHz.

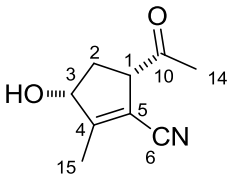
4.82 (br d app, 1H, *J* = 5.3 Hz, **H**-3), 4.19 (br d app, 1H, *J* = 7.2 Hz, **H**-1), 3.84 (br d, 1H, *J* = 5.7 Hz, **OH**), 3.71 (s, 3H, OC**H$_3$**), 3.16 (s, 3H, NC**H$_3$**), 2.38 (br ddd, 1H, *J* = 10.9, 7.5, 3.4 Hz, **H-**2a), 2.00 (br s, 3H, **H$_3$**-15), 1.96 (m, 1H, **H**-2b)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 90.6 MHz.
172.8 (**C**-10), 164.7 (**C**-6), 115.6 (**C**-4), 109.5 (**C**-5), 77.9 (**C**-3), 61.9 (O**C**H$_3$), 46.2 (**C**-1), 37.5 (**C**-2), 32.4 (N**C**H$_3$), 14.1 (**C**-15)

IR (cm-1): 3428.0, 2945.3, 2220.4, 1642.6, 1439.4, 1390.1, 1176.7, 1085.3, 1047.4, 1002.4

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{10}H_{14}N_2O_3$ $(M + Na)^+$ 233.0901, found 233.0894

(3R*, 5S)-5-acetyl-3-hydroxy-2-methylcyclopent-1-enecarbonitrile (124)



$C_9H_{11}NO_2$
M = 165,07 g.mol^{-1}

A solution of 1,3-*cis*-weinreb amide **123** (4.24 g, 20.2 mmol, 1 equiv.) in THF (100 mL) was cooled to 0°C and a 3M solution of MeMgBr (16.8 mL, 50.5 mmol, 2.5 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 30 min. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and extracted with EtOAc (x3). The combined organic layers were washed with brine, dried with $MgSO_4$ and filtered off. The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (Chromagel Si60ACC [70-200] pH = 7; Hept / EtOAc, 3:1 up to 1:1). The desired product was obtained (2.19 g, 68%) as yellow oil.

R$_f$ 0.48 (Hept / EtOAc 1:4)

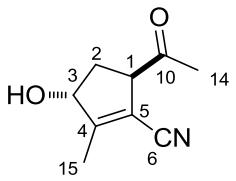
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 250 MHz.
4.55 (br t app, 1H, *J* = 7.1 Hz, **H**-3), 3.83 (m, 1H, **H**-1), 3.18 (d, 1H, *J* = 9.8 Hz, **OH**), 2.44 (ddd, 1H, *J* = 14.2, 7.9, 7.3 Hz, **H-**2a), 2.38 (s, 3H, **H$_3$**-14), 2.10 (d, 3H, *J* = 1.2 Hz, **H$_3$**-15), 1.92 (dt app, 1H, *J* = 14.2, 3.2 Hz, **H-**2b)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 62.9 MHz.
208.3 (**C**-10), 164.3 (**C**-6), 115.3 (**C**-4), 109.2 (**C**-5), 77.6 (**C**-3), 56.8 (**C**-1), 35.8 (**C**-2), 30.0 (**C-**14), 14.3 (**C**-15)

IR (cm-1): 3434.8, 2220.9, 1707.1, 1641.9, 1438.6, 1363.0, 1176.0, 1086.3, 1040.6

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_9H_{11}NO_2$ $(M + Na)^+$ 188.0687, found 188.0682

(3R*, 5R)-5-acetyl-3-hydroxy-2-methylcyclopent-1-enecarbonitrile (Epi-124)



$C_9H_{11}NO_2$
M = 165,07 g.mol^{-1}

R_f 0.40 (Hept / EtOAc 1:4)

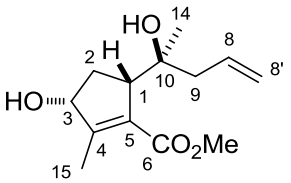
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 300 MHz.
4.82 (m, 1H, **H**-3), 3.90 (m, 1H, **H**-1), 2.71 (br s, 1H, **OH**), 2.55 (br ddd, 1H, *J* = 10.6, 7.6, 3.0 Hz, **H-**2a), 2.29 (s, 3H, **H_3**-14), 2.07 (br s, 3H, **H_3**-15), 1.99 (m, 1H, **H-**2b)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 75.5 MHz.
206.1 (**C**-10), 164.4 (**C**-6), 115.5 (**C**-4), 109.0 (**C**-5), 77.7 (**C**-3), 56.8 (**C**-1), 36.3 (**C**-2), 29.2 (**C-**14), 14.1 (**C**-15)

IR (cm-1): 3434.8, 2220.9, 1707.1, 1641.9, 1438.6, 1363.0, 1176.0, 1086.3, 1040.6

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_9H_{11}NO_2$ $(M + Na)^+$ 188.0687, found 188.0692

(3R*)-methyl 3-hydroxy-5-((S)-2-hydroxypent-4-en-2-yl)-2-methylcyclopent-1-enecarboxylate (166)



$C_{13}H_{20}O_4$
M = 240,13 g.mol^{-1}

Dry $ZnCl_2$ (4.74 g, 34.84 mmol, 5 equiv.), melted under reduced pressure (x3), was dissolved in dry THF (100 mL) and a 1M solution of AllylMgBr (27.9 mL, 27.88 mmol, 4 equiv.) was added dropwise at -5°C. The reaction mixture was allowed to warm up to rt and stirred for 1h. A solution of methylketone **94** (1.38 g, 6.97 mmol, 1 equiv.) in THF (20 mL) was added dropwise. The reaction was stirred at rt for 1h then quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and was filtered over Celite®. The mixture was extracted with EtOAc (x3). The combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$ and filtered off. The solvent was removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 1:0 up to 1:1). The desired product was obtained (1.47 g, 88%) as yellow oil.

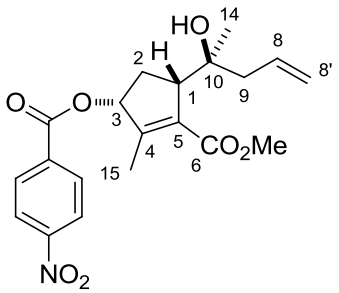
R_f 0.35 (Hept / EtOAc 1:1)

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 360 MHz.
5.85 (m, 1H, **H**-8), 5.11 (m, 2H, **H_2**-8'), 4.26 (t app, 1H, *J* = 7.7 Hz, **H**-3), 3.88 (d, 1H, *J* = 11.3 Hz, **OH**), 3.74 (s, 3H, C**H_3** ester), 3.07 (br dt app, 1H, *J* = 8.6, 1.4 Hz, **H**-1), 2.63 (br s, 1H, **OH**), 2.28 (br d app, 2H, *J* = 7.3 Hz, **H_2**-9), 2.21 (m, 1H, **H**-2a), 2.08 (d, 3H, *J* = 1.4 Hz, **H_3**-15), 1.84 (br d app, 1H, *J* = 14.1 Hz, **H**-2b), 1.13 (s, 3H, **H_3**-14)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 90.6 MHz.
167.9 (**C**-6), 155. 2 (**C**-4), 133.5 (**C**-8), 130.0 (**C**-5), 119.2 (**C**-8'), 79.1 (**C**-3), 72.8 (**C**-10), 52.9 (**C**-1), 51.4 (**C**H_3 ester), 45.9 (**C**-9), 34.5 (**C**-2), 25.9 (**C**-14), 14.2 (**C**-15)

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{13}H_{20}O_4$ $(M + Na)^+$ 263.1259, found 263.1254

(1R)-4-((S*)-2-hydroxypent-4-en-2-yl)-3-(methoxycarbonyl)-2-methylcyclopent-2-en-1-yl 4-nitrobenzoate (167)



$C_{20}H_{23}NO_7$
M = 389,14 g.mol^{-1}

To a solution of diol **166** (40 mg, 0.166 mmol, 1 equiv.) in DCM (2 mL) were added pyridine (40 µL, 0.498 mmol, 3 equiv.) and paranitrobenzoyl chloride (62 mg, 0.333 mmol, 2 equiv.). The reaction was stirred at rt for 2h and quenched with an aqueous saturated of $NaHCO_3$ and extracted by EtO_2 (x3). The solvent was removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 1:0 up to 1:1). The desired product was obtained (56 mg, 88%) as colorless oil.

R_f 0.45 (Hept / EtOAc 1:1)

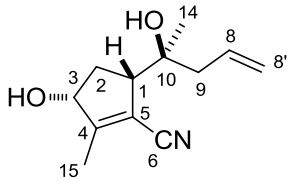
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 360 MHz.
8.31 (dd, 2H, *J* = 8.6 Hz, **H**-Ar), 8.21 (dd, 2H, *J* = 8.6 Hz, **H**-Ar), 5.92 (m, 1H, **H**-8), 5.81 (dd, 1H, *J* = 8.2, 3.7 Hz, **H**-3), 5.14 (br d app, 1H, *J* = 10.0 Hz, **H**-8'a), 5.08 (br d app, 1H, *J* = 17.2 Hz, **H**-8'b), 3.85 (s, 3H, **CH_3** ester), 3.28 (m, 1H, **H**-1), 2.69 (br dt app, 1H, *J* = 14.5, 8.7 Hz, **H**-2a), 2.25 (br dd, 1H, *J* = 13.7, 6.8 Hz, **H**-9a), 2.15 (br dd, 1H, *J* = 13.7, 8.2 Hz, **H**-9b), 2.04 (br s, 3H, **H_3**-15), 1.79 (br dt app, 1H, *J* = 15.0, 4.6 Hz, **H**-2b), 1.16 (s, 3H, **H_3**-14)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 90.6 MHz.
168.3 (**C**-6), 164.3 (**C**O-Ar), 150.7. 2 (**C**-4), 148.3 (**C**-Ar), 135.3 (**C**-5), 134.6 (**C**-Ar), 133.9 (**C**-8), 130.8 (**C**-Ar), 123.7 (**C**-Ar), 118.7 (**C**-8'), 81.8 (**C**-3), 73.6 (**C**-10), 55.2 (**C**-1), 52.0 (**C**H_3 ester), 42.6 (**C**-9), 32.1 (**C**-2), 25.8 (**C**-14), 14.0 (**C**-15)

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{20}H_{23}NO_7$ $(M + Na)^+$ 412.1372, found 412.1370

X-Ray : triclinic, space group *P* -1, Z = 2, a = 6.6655(3) Å, b = 11.8441(5) Å, c = 12.9956(5) Å, α = 101.3990(10)° β = 98.1410(10)° γ = 99.2860(10)°, V = 976.452 Å^3, independent reflections were collected (Rint = 0.0407).

(3R*)-3-hydroxy-5-((S)-2-hydroxypent-4-en-2-yl)-2-methylcyclopent-1-enecarbonitrile (169)



$C_{12}H_{17}NO_2$
M = 207,12 g.mol^{-1}

$ZnCl_2$ (7.55 g, 55.5 mmol, 5 equiv.), dried by melting under reduced pressure (x3), was dissolved in dry THF (100 mL) and a 1M solution of AllylMgBr (44.4 mL, 44.4 mmol, 4 equiv.) was added dropwise at rt. The reaction mixture was stirred for 1h, then the reaction mixture cooled to 0°C and a solution of methylketone **124** (1.77 g, 11.1 mmol, 1 equiv.) in THF (20 mL) added dropwise. The reaction was stirred at rt for 1 h then quenched with saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and was filtered over Celite®. The filtrate was extracted with EtOAc (x3). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and filtered off. The solvent was removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 3:1 up to 1:1). The desired product was obtained as unseparated 4:1 mixture of diastereomers (2.02 g, 88%).

R_f 0.21 (Hept / EtOAc 1:1)

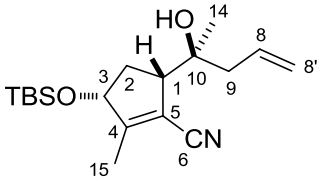
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 250 MHz. Signals for major isomer reported
5.77 (m, 1H, **H**-8), 5.10 (m, 2H, **H_2**-8'), 4.26 (m, 1H, **H**-3), 3.44 (s, 1H, **OH**), 2.78 (br d app, 1H, *J* = 7.0 Hz, **H**-1), 2.14-2.39 (m, 3H, **H-**2a + **H_2**-9), 2.00 (br s, 3H, **H_3**-15), 1.82 (br d app, 1H, *J* = 14.3 Hz, **H**-2b), 1.32 (s, 3H, **H_3**-14), 1.14 (m, 1H, **H**-2b)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 62.9 MHz. Signals for major isomer reported
164.3 (**C**-6), 133.1 (**C**-8), 119.3 (**C**-8'), 117.4 (**C**-4), 111.2 (**C**-5), 76.6 (**C**-3), 72.5 (**C**-10), 53.6 (**C**-1), 46.2 (**C**-9), 34.7 (**C**-2), 25.5 (**C**-14), 14.5 (**C**-15)

IR (cm-1): 3428.8, 3082.5, 2978.3, 2940.9, 2218.6, 1639.1, 1438.8, 1379.8, 1328.6, 1164.0, 1082.7, 1038.9, 1023.2

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{12}H_{17}NO_2$ $(M - H)^+$ 206.1180, found 206.1180

(3R*)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-((S)-2-hydroxypent-4-en-2-yl)-2-methylcyclopent-1-enecarbonitrile (169')



$C_{18}H_{31}NO_2Si$
M = 321,21 g.mol^{-1}

To a solution of diol **169** (1.98 g, 9.56 mmol, 1 equiv.) in dry DCM were added pyridine (3.85 mL, 47.8 mmol, 5 equiv.), TBSCl (7.17 g, 47.8 mmol, 5 equiv.) and DMAP (233 mg, 1.91 mmol, 0.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at rt overnight, then quenched with saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and extracted with DCM (x3). The combined organic layers were washed with saturated

solution of $CuSO_4$ then brine and dried over $MgSO_4$ and filtered off. The solvent was removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 3:1 up to 1:1). The desired product was obtained (2.67 g, 87%) as 4:1 mixture of diastereoisomers.

R_f 0.79 (Hept / EtOAc 1:1)

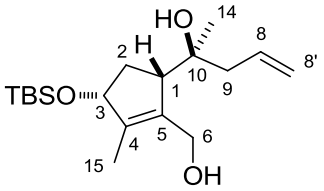
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 300 MHz. Signals for major isomer reported
5.91 (m, 1H, **H**-8), 5.15 (br s, 1H, **H**-8a'), 5.10 (br d, 1H, *J* = 6.8 Hz, **H**-8b'), 4.52 (m, 1H, **H**-3), 2.87 (br t app, 1H, *J* = 6.2 Hz, **H**-1), 2.47 (s, 1H, O**H**), 2.33-2.30 (m, 3H, **H_2**-9 + **H**-2a), 1.95 (d, 3H, *J* = 1.6 Hz, **H_3**-15), 1.65 (br dt app, 1H, *J* = 13.6, 5.5 Hz, **H**-2b), 1.22 (s, 3H, **H_3-**14), 0.86 (s, 9H, *t*-Bu), 0.06 (s, 3H, C**H_3**-*TBS*), 0.05 (s, 3H, C**H_3**-*TBS*)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 75.5 MHz. Signals for major isomer reported
163.4 (**C**-6), 133.4 (**C**-8), 119.3 (**C**-8'), 117.1 (**C**-4), 111.2 (**C**-5), 77.3 (**C**-3), 72.6 (**C**-10), 53.5 (**C**-1), 44.9 (**C**-9), 35.6 (**C**-2), 25.7 (*t*-Bu-*TBS*), 24.8 (**C**-14), 18.0 (**C**q-*TBS*), 14.3 (**C**-15), -4.81 (**C**H_3-*TBS*), -4.83 (**C**H_3-*TBS*)

IR (cm^{-1}): 3432.3, 3079.2, 2955.3, 2928.7, 2216.2, 1638.8, 1462.7, 1361.8, 1257.8, 1101.0, 1050.0

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{18}H_{31}NO_2Si$ $(M + Na)^+$ 344.2021, found 344.2015

(2S*)-2-((4R)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(hydroxymethyl)-3-methylcyclopent-2-en-1-yl)pent-4-en-2-ol (171)



$C_{18}H_{34}O_3Si$
M = 326,22 $g.mol^{-1}$

A solution of monoprotected alcohol **177** (43 mg, 0.12 mmol, 1 equiv.) in dry DCM (1 mL) was cooled to -78°C and a 1M solution of DIBAL-H in hexane (0.18 mL, 0.18 mmol, 1.5 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to warm up to 0°C and stirred for 3h. The reaction was quenched with a saturated solution of Rochelle's salt and stirred at room temperature for 30 min. The mixture was extracted with DCM (x3). The organic layers were combined and washed with brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and filtered off. The solvent was removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 1:0 up to 1:1). The desired product was obtained (27 mg, 70%) as colorless oil.

R_f 0.40 (Hept / EtOAc 1:1)

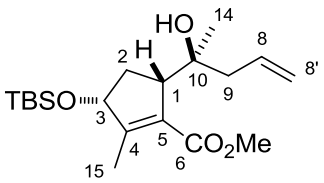
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 360 MHz.
5.91 (m, 1H, **H**-8), 5.17 (m, 2H, **H_2**-8'), 4.48 (br dd app, 1H, *J* = 7.3, 4.1 Hz, **H**-3), 4.32 (d, 1H, *J* = 13.1 Hz, **H**-6a), 4.20 (d, 1H, *J* = 13.1 Hz, **H**-6b), 2.90 (br t app, 1H, *J* = 6.3 Hz, **H**-1), 2.31 (m, 2H, **H_2**-9), 2.2 (dd, 1H, *J* = 14.1, 8.2 Hz, **H-**2a), 1.69 (br s, 3H, **H_3**-15), 1.35 (br s, 1H, **OH**), 1.30 (m, 1H, **H**-2b), 1.21 (s, 3H, **H_3**-14), 0.91 (s, 9H, *t*-Bu), 0.10 (s, 3H, C**H_3**-*TBS*), 0.09 (s, 3H, C**H_3**-*TBS*)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 90.6 MHz.

139.8 (**C**-4), 137.2 (**C**-5), 134.0 (**C**-8), 119.4 (**C**-8'), 78.9 (**C**-3), 74.6 (**C**-10), 62.5 (**C**-6), 55.0 (**C**-1), 40.7 (**C**-9), 36.1 (**C**-2), 27.0 (**C**-14), 25.9 (*t*-Bu-*TBS*), 18.1 (**C**q-*TBS*), 11.8 (**C**-15), -4.80 (**C**H_3-*TBS*), -4.82 (**C**H_3-*TBS*)

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{18}H_{34}O_3Si$ $(M + Na)^+$ 349.2017 found 349.1999

(3R)-methyl 3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-((S)-2-hydroxypent-4-en-2-yl)-2-methylcyclopent-1-enecarboxylate (177)



$C_{19}H_{34}O_4Si$
M = 354,22 g.mol^{-1}

To a solution of Diol **166** (1.47 g, 6.13 mmol, 1 equiv.) in dry DCM were added pyridine (2.47 mL, 30.65 mmol, 5 equiv.), TBSCl (3.68 g, 24.52 mmol, 4 equiv.) and DMAP (149 mg, 1.22 mmol, 0.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at rt overnight. The reaction was quenched with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and extracted with DCM (x3). The combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$ and filtered off. The solvent was removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 1:0 up to 3:1). The desired product was obtained (2.17 g, 82%) as colorless oil.

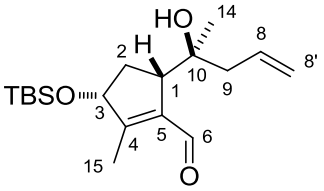
R_f 0.60 (Hept / EtOAc 1:1)

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 300 MHz.
5.91 (m, 1H, **H**-8), 5.05 (m, 2H, **H_2**-8'), 4.44 (dd app, 1H, *J* = 7.2, 3.1 Hz, **H**-3), 4.08 (br s, 1H, **OH**), 3.78 (s, 3H, C**H_3** ester), 3.11 (m, 1H, **H**-1), 2.26 (m, 1H, **H-**2a), 2.20 (br d app, 2H, *J* = 7.2 Hz, **H_2**-9), 2.00 (br d, 3H, *J* = 1.1 Hz, **H_3**-15), 1.60 (dt app, 1H, *J* = 13.6, 3.9 Hz, **H**-2b), 1.10 (s, 3H, **H_3**-14), 0.92 (s, 9H, *t*-Bu), 0.12 (s, 6H, 2 x C**H_3**)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 75.4 MHz.
168.6 (**C**-6), 154.2 (**C**-4), 134.8 (**C**-8), 130.6 (**C**-5), 117.5 (**C**-8'), 78.9 (**C**-3), 73.0 (**C**-10), 54.2 (**C**-1), 51.6 (**C**H_3 ester), 44.3 (**C**-9), 35.5 (**C**-2), 25.9 (**C**-14), 25.7 (*t*-Bu-*TBS*), 18.1 (**C**q-*TBS*), 14.2 (**C**-15), -4.82 (**C**H_3-*TBS*), -4.85 (**C**H_3-*TBS*)

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{19}H_{34}O_4Si$ $(M + Na)^+$ 377.2123, found 377.2127

(3R*)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-((S)-2-hydroxypent-4-en-2-yl)-2-methylcyclopent-1-enecarbaldehyde (178)



$C_{18}H_{32}O_3Si$
M = 324,21 g.mol^{-1}

To a solution of diol **171** (110 mg, 0.33 mmol, 1 equiv.) in THF (2 mL) was added IBX (142 mg, 0.51 mmol, 1.5 equiv.) in DMSO (2 mL). The reaction mixture was stirred at the same temperature overnight and quenched with water and extracted with Et_2O (x3). The combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$ and filtered. The solvents were removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 1:0 up to 1:1). The desired product was obtained (91 mg, 85%) as colorless oil.

R_f 0.56 (Hept / EtOAc 1:1)

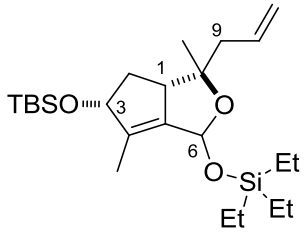
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 300 MHz.
9.97 (s, 1H, **H**-6), 5.94 (m, 1H, **H**-8), 5.35 (br s, 1H, O**H**), 5.01 (m, 2H, **H_2**-8'), 4.54 (br t app, 1H, *J* = 7.2 Hz, **H**-3), 2.97 (br t app, 1H, *J* = 8.3 Hz, **H**-1), 2.36 (br dt, 1H, *J* = 13.2, 7.9 Hz, **H**-2a), 2.17 (br s, 3H, **H_3**-15), 2.06 (br dd, 1H, *J* = 14.2, 8.1 Hz, **H**-9a), 1.93 (br dd, 1H, *J* = 14.1, 6.0 Hz, **H**-9b), 1.40 (ddd, 1H, *J* = 13.1, 8.7, 7.2 Hz, **H**-2b), 1.08 (s, 3H, **H_3-**14), 0.93 (s, 9H, *t*-Bu-*TBS*), 0.13 (s, 3H, C**H_3**-*TBS*), 0.12 (s, 3H, C**H_3**-*TBS*)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 75.4 MHz.
191.5 (**C**-6), 170.1 (**C**-4), 137.7 (**C**-5), 134.7 (**C**-8), 117.2 (**C**-8'), 78.0 (**C**-10), 77.8 (**C**-3), 54.3 (**C**-1), 41.3 (**C**-9), 37.2 (**C**-2), 25.8 (*t*-Bu-*TBS*), 25.7 (**C**-14), 18.0 (**C**q-*TBS*), 12.4 (**C**-15), -4.40 (**C**H_3-*TBS*), -4.91 (**C**H_3-*TBS*)

IR (cm-1): 3074.1, 2955.9, 2877.5, 2857.8, 1690.5, 1462.9, 1376.7, 1255.2, 1145.7, 1067.7, 1004.6

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{18}H_{32}O_3Si$ $(M + Na)^+$ 347.2018, found 347.2020

(((3S*, 3aS, 5R)-3-allyl-3,6-dimethyl-1-((triethylsilyl)oxy)-3,3a,4,5-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]furan-5-yl)oxy) (tert-butyl)dimethylsilane (179)



$C_{24}H_{46}O_3Si_2$
M = 438,29 g.mol^{-1}

To a solution of aldehyde **178** (100 mg, 0.308 mmol, 1 equiv.) in dry THF (4 mL) at -78°C were added EtN_3 (0.42 mL, 3.08 mmol, 10 equiv.), TESCl (0.52 mL, 3.08 mmol, 10 equiv.). The reaction mixture was stirred at the same temperature for 10 min then a 1M of LiHMDS (0.61 mL, 0.61 mmol, 2 equiv.) was added. The reaction was stirred at the same temperature for 10 min then quenched with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and extracted with DCM (x3). The combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$ and filtered off. The solvent was removed under

reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 1:0 up to 3:1). The desired product was obtained (58 mg, 43%) as colorless oil.

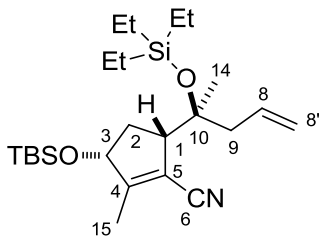
R_f 0.67 (Hept / EtOAc 9:1)

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 360 MHz.
5.85 (m, 1H, **H**-8), 5.65 (s, 1H, **H**-6), 5.05 (m, 2H, **H_2**-8'), 4.44 (br t app, 1H, *J* = 6.3 Hz, **H**-3), 2.98 (m, 1H, **H**-1), 2.36 (m, 1H, **H-**2a), 2.17 (br dd, 1H, *J* = 14.1, 5.9 Hz, **H**-9a), 1.95 (br dd, 1H, *J* = 14.1, 8.2 Hz, **H**-9b), 1.72 (br s, 3H, **H_3**-15), 1.50 (m, 1H, **H**-2b), 1.32 (br d, 3H, *J* = 1.4 Hz, **H_3**-14), 0.95 (br t, 9H, *J* = 7.7 Hz, C**H_3**-*TES*), 0.92 (s, 9H, *t*-Bu-*TBS*), 0.65 (q, 6H, *J* = 7.7 Hz, C**H_2**-*TES*), 0.18 (s, 3H, C**H_3**-*TBS*), 0.08 (s, 3H, C**H_3**-*TBS*)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 75.4 MHz.
142.8 (**C**-4), 134.9 (**C**-8), 133.4 (**C**-5), 117.1 (**C**-8'), 91.6 (**C**-6), 83.2 (**C**-3), 82.6 (**C**-10), 53.1 (**C**-1), 41.9 (**C**-9), 38.1 (**C**-2), 27.8 (**C**-14), 25.8 (*t*-Bu-*TBS*), 18.0 (**C**q-*TBS*), 11.1 (**C**-15), 6.80 (**C**H_3-*TES*), 4.90 (**C**H_2-*TES*), -4.81 (**C**H_3-*TBS*), -4.82 (**C**H_3-*TBS*)

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{24}H_{46}O_3Si_2$ $(M + Na)^+$ 461.2882, found 461.2854

(3R*)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyl-5-((S)-2-((triethylsilyl)oxy)pent-4-en-2-yl)cyclopent-1-enecarbonitrile (180)



$C_{24}H_{45}NO_2Si_2$
M = 435,29 g.mol^{-1}

Procedure A: To a solution of alcohol **169'** (400 mg, 1.28 mmol, 1 equiv.) in dry DMF were added Et_3N (2.5 mL, 15.2 mmol, 15 equiv.), TESCl (2.15 mL, 12.8 mmol, 10 equiv.). The reaction mixture was stirred at 90°C overnight then quenched with saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and extracted with Et_2O (x3). The combined organic layers were washed with brine (x5) and dried over $MgSO_4$ and filtered off. The solvent was removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 1:0 up to 3:1). The desired product was obtained (310 mg, 56%) as 4:1 inseparable mixture of diastereoisomers.

Procedure B: To a solution of diol **169** (473 mg, 2.29 mmol, 1 equiv.) in dry DMF were added imidazole (3.11 g, 45.8 mmol, 20 equiv.) and TBSCl (1.71 g, 11.43 mmol, 5 equiv.), The reaction mixture was stirred at 40°C for 4h then TESCl (3.86 mL, 22.9 mmol, 10 equiv.) was added and the mixture was stirred at 90°C overnight. The reaction was quenched with saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and extracted with Et_2O (x3). The combined organic layers were washed with brine (x5) and dried over $MgSO_4$ and filtered off. The solvent was removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 1:0 up to 3:1). The desired product was obtained (876 mg, 88%) as 4:1 inseparable mixture of diastereoisomers.

R_f 0.66 (Hept / EtOAc 9:1)

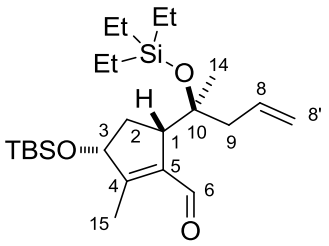
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 300 MHz. Signals for major isomer reported
5.89 (m, 1H, **H**-8), 5.13 (br d app, 1H, *J* = 6.4 Hz, **H**-8a'), 5.08 (br s, 1H, **H**-8b'), 4.53 (br t app, 1H, *J* = 6.6 Hz, **H**-3), 2.85 (br t app, 1H, *J* = 7.7 Hz, **H**-1), 2.36-2.30 (m, 3H, **H_2**-9 + **H**-2a), 1.96 (br s, 3H, *J* = 1.6 Hz, **H_3**-15), 1.64 (br ddd, 1H, *J* = 13.6, 7.6, 6.8 Hz, **H**-2b), 1.32 (s, 3H, **H_3-**14), 0.96 (t, 6H, *J* = 7.8 Hz, 3 x C**H_2**-*TES*), 0.91 (s, 9H, *t*-Bu), 0.64 (q, 9H, *J* = 7.8 Hz, 3 x C**H_3**-*TES*), 0.06 (s, 3H, C**H_3**-*TBS*), 0.05 (s, 3H, C**H_3**-*TBS*)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 75.5 MHz. Signals for major isomer reported
163.8 (**C**-6), 134.3 (**C**-8'), 118.1 (**C**-8), 117.3 (**C**-4), 110.7 (**C**-5), 77.5 (**C**-3), 76.0 (**C**-10), 53.3 (**C**-1), 45.4 (**C**-9), 35.8 (**C**-2), 25.9 (*t*-Bu-*TBS*), 25.5 (**C**-14), 18.0 (**C**q-TBS), 14.1 (**C**-15), 7.14 (**C**H_3-*TES*), 6.84 (**C**H_2-*TES*), -4.82 (**C**H_3-*TBS*), -4.85 (**C**H_3-*TBS*)

IR (cm^{-1}): 3073.1, 2955.9, 2927.2, 2215.5, 1638.2, 1459.3, 1378.4, 1259.0, 1094.9, 1017.7

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{24}H_{45}NO_2Si_2$ $(M + Na)^+$ 458.2886, found 458.2857

(3R)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyl-5-((S)-2-((triethylsilyl)oxy)pent-4-en-2-yl)cyclopent-1-enecarbaldehyde (181)



$C_{24}H_{46}O_3Si_2$
M = 438,29 $g.mol^{-1}$

A solution of cyano derivative **180** (400 mg, 0.92 mmol, 1 equiv.) in DCM was cooled to -78 °C and a 1M solution of DIBAL (3.7 mL, 3.7 mmol, 4 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 5 h and quenched with saturated aqueous solution of Rochelle's salt and extracted with DCM (x3). The combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$, filtered over Celite®/ Silica and washed with Et_2O / Pentane (1:1). The solvents were removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Chromagel Si60ACC [70-200] pH = 7; Hept / EtOAc, 1:0 up to 9:1) to obtain the desired product as colorless oil (358 mg, 89%) and as 4:1 inseparable mixture of diastereoisomers.

R_f 0.54 (Hept / EtOAc 9:1)

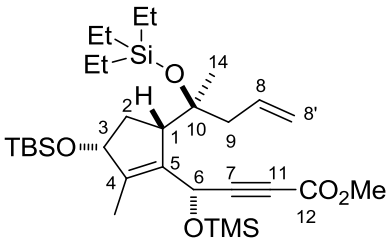
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 360 MHz. Signals for major isomer reported
9.39 (s, 1H, **H**-6), 5.89 (m, 1H, **H**-8), 5.07 (m, 2H, **H_2**-8'), 4.47 (br dd app, 1H, *J* = 6.4, 5.3 Hz, **H**-3), 3.11 (br t app, 1H, *J* = 6.7 Hz, **H**-1), 2.33-2.17 (m, 3H, **H_2**-9 + **H**-2a), 2.02 (br s, 3H, **H_3**-15), 1.55 (m, 1H, **H**-2b), 1.21 (s, 3H, **H_3-**14), 0.96 (br t, 9H, *J* = 7.9 Hz, C**H_3**-*TES*), 0.92 (s, 9H, *t*-Bu-*TBS*), 0.62 (br q, 6H, *J* = 7.9 Hz, C**H_2**-*TES*), 0.06 (s, 3H, C**H_3**-*TBS*), 0.05 (s, 3H, C**H_3**-*TBS*)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 90.6 MHz. Signals for major isomer reported
192.7 (**C**-6), 157.4 (**C**-4), 137.4 (**C**-5), 134.9 (**C**-8), 117.5 (**C**-8'), 78.5 (**C**-3), 77.6 (**C**-10), 53.6 (**C**-1), 43.9 (**C**-9), 35.1 (**C**-2), 26.3 (**C**-14), 25.8 (*t*-Bu-*TBS*), 18.0 (**C**q-*TBS*), 13.0 (**C**-15), 7.19 (**C**H_3-*TES*), 6.96 (**C**H_2-*TES*), -4.71 (**C**H_3-*TBS*), -4.75 (**C**H_3-*TBS*)

IR (cm-1): 3075.6, 2955.1, 2877.1, 2857.8, 1684.3, 1638.0, 1461.8, 1376.0, 1253.5, 1144.5, 1069.9, 1004.6

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{24}H_{46}O_3Si_2$ $(M + Na)^+$ 461.2881, found 461.2857

(4S*)-methyl 4-((3R)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyl-5-(2-((triethylsilyl)oxy)pent-4-en-2-yl)cyclopent-1-en-1-yl)-4-((trimethylsilyl)oxy)but-2-ynoate (182)



$C_{31}H_{58}O_5Si_3$
M = 594,35 g.mol^{-1}

To a solution of methylpropiolate (0.25 mL, 2.97 mmol, 3 equiv.) in THF (7 mL) at -78 °C was added a 1M solution of LiHMDS (2.97 mL, 2.97 mmol, 3 equiv.). The reaction mixture was stirred at the same temperature for 1h and solution of aldehyde **181** (433 mg, 0.99 mmol, 1 equiv.) in 3 mL of THF was added dropwise. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 5 h then TMSCl (0.75 mL, 5.94 mmol, 6 equiv.) was added and the reaction mixture was allowed to warm up to rt and stirred overnight. The reaction was quenched with saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and extracted with Et_2O (x3). The combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$ and filtered off. The solvent was removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Chromagel Si60ACC [70-200] pH = 7; Hept / EtOAc, 1:0 up to 9:1) to obtain the desired product as colorless oil (530 mg, 90%) and as 4:1 inseparable mixture of diastereoisomers

R_f 0.60 (Hept / EtOAc 9:1)

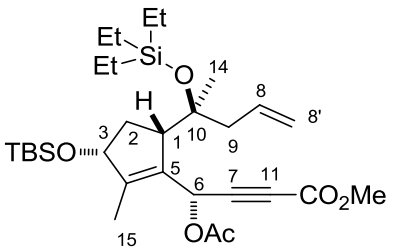
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 300 MHz. Signals for major isomer reported
5.92 (m, 1H, **H**-8), 5.84 (s, 1H, **H**-6), 5.08 (br d app, 1H, *J* = 6.1 Hz, **H**-8a'), 5.03 (br d app, 1H, *J* = 14.3 Hz, **H**-8b'), 4.40 (br t app, 1H, *J* = 6.6 Hz, **H**-3), 3.77 (s, 3H, C**H$_3$** ester), 2.76 (m, 1H, **H**-1), 2.30-2.09 (m, 3H, **H$_2$**-9 + **H**-2a), 1.88 (d, 3H, *J* = 1.1 Hz, **H$_3$**-15), 1.27 (m, 1H, **H**-2b), 1.18 (s, 3H, **H$_3$**-14), 0.99 (t, 9H, *J* = 7.9 Hz, C**H$_3$**-*TES*), 0.92 (s, 9H, *t*-Bu), 0.62 (br t, 6H, *J* = 7.9 Hz, C**H$_2$**-*TES*), 0.20 (s, 6H, 2 x C**H$_3$**-*TBS*), 0.09 (s, 9H, C**H$_3$**-*TMS*)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 75.5 MHz. Signals for major isomer reported
164.0 (**C**-12), 154.1 (**C**-4), 143.9 (**C**-5), 135.2 (**C**-8), 117.2 (**C**-8'), 88.8 (**C**-7), 78.7 (**C**-3), 78.4 (**C**-11), 75.8 (**C**-10), 60.4 (**C**-6), 53.4 (**C**-1), 52.5 (**C**H$_3$-ester), 41.9 (**C**-9), 36.9 (**C**-2), 29.7 (**C**-14), 25.8 (*t*-Bu-*TBS*), 18.1 (**C**q-*TBS*), 12.8 (**C**-15), 7.36 (**C**H$_3$-*TES*), 7.11 (CH$_2$-*TES*), 0.03 (**C**H$_3$-*TMS*), -4.8 (**C**H$_3$-*TBS*), -4.4 (**C**H$_3$-*TBS*)

IR (cm^{-1}): 2956.7, 2930.3, 2230.8, 1721.1, 1639.2, 1462.4, 1434.6, 1375.6, 1361.4, 1253.5, 1090.9, 1017.7

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{31}H_{58}O_5Si_3$ $(M + Na)^+$ 617.3489, found 617.3457

(4S*)-methyl 4-acetoxy-4-((3R)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyl-5-((S)-2-((triethylsilyl)oxy)pent-4-en-2-yl)cyclopent-1-en-1-yl)but-2-ynoate (183)



$C_{30}H_{52}O_6Si_2$
M = 564,33 g.mol^{-1}

To a solution of methylpropiolate (0.25 mL, 2.97 mmol, 3 equiv.) in THF (7 mL) at -78 °C was added a 1M solution of LiHMDS (2.97 mL, 2.97 mmol, 3 equiv.). The reaction mixture was stirred at the same temperature for 1h and solution of aldehyde **181** (433 mg, 0.99 mmol, 1 equiv.) in 3 mL of THF was added dropwise. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 5 h then a 1M solution of AcCl in DCM (5.94 mL, 5.94 mmol, 6 equiv.) was added and the reaction mixture was allowed to warm up to rt and stirred overnight. The reaction was quenched with saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and extracted with Et_2O (x3). The combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$ and filtered off. The solvent was removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Chromagel Si60ACC [70-200] pH = 7; Hept / EtOAc, 1:0 up to 9:1) to obtain the desired product as colorless oil (251 mg, 45%) and as 4:1 inseparable mixture of diastereoisomers.

R_f 0.35 (Hept / EtOAc 9:1)

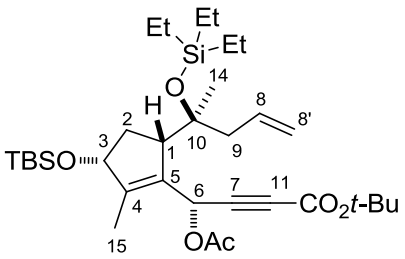
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 360 MHz. Signals for major isomer reported
6.74 (s, 1H, **H**-6), 5.92 (m, 1H, **H**-8), 5.05 (br dd app, 2H, *J* = 15.5, 8.2 Hz, **H_2**-8), 4.45 (br t app, 1H, *J* = 6.6 Hz, **H**-3), 3.76 (s, 3H, C**H_3** ester), 2.82 (m, 1H, **H**-1), 2.30-2.16 (m, 3H, **H_2**-9 + **H**-2a), 2.12 (s, 3H, **H_3**-Ac), 1.88 (br s, 3H, **H_3**-15), 1.28 (m, 1H, **H**-2b), 1.18 (s, 3H, **H_3-**14), 0.99 (t, 9H, *J* = 7.8 Hz, C**H_3**-*TES*), 0.91 (s, 9H, *t*-Bu-*TBS*), 0.66 (q, 6H, *J* = 7.8 Hz, C**H_2**-*TES*), 0.10 (s, 3H, C**H_3**-*TBS*), 0.09 (s, 3H, C**H_3**-*TBS*)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 62.9 MHz. Signals for major isomer reported
169.2 (**C**-12), 153.7 (**C**-Ac), 146.2 (**C**-4), 134.9 (**C**-8), 131.2 (**C**-5), 117.4 (**C**-8'), 84.4 (**C**-7), 78.6 (**C**-3), 78.1 (**C**-11), 76.3 (**C**-10), 60.6 (**C**-6), 55.8 (**C**-1), 52.6 (**C**H_3-ester), 41.9 (**C**-9), 36.8 (**C**-2), 26.3 (**C**-14), 25.8 (*t*-Bu-*TBS*), 20.8 (**C**H_3-Ac), 18.1 (**C**q-*TBS*), 13.0 (**C**-15), 7.25 (**C**H_3-*TES*), 7.03 (**C**H_2-*TES*), -4.77 (**C**H_3-*TBS*), -4.42 (**C**H_3-*TBS*)

IR (cm^{-1}): 3075.9, 2954.8, 2877.5, 2237.9, 1753.5, 1721.7, 1461.5, 1434.6, 1372.7, 1254.5, 1219.6, 1145.2, 1062.8, 1004.8

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{30}H_{52}O_6Si_2$ $(M + Na)^+$ 587.3199, found 587.3198

(4S*)-tert-butyl 4-acetoxy-4-((3R,5S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyl-5-(2-((triethylsilyl)oxy)pent-4-en-2-yl)cyclopent-1-en-1-yl)but-2-ynoate (184)



$C_{33}H_{58}O_6Si_2$
M = 606,37 g.mol^{-1}

To a solution of *tert*-butylpropiolate (0.27 mL, 1.99 mmol, 3 equiv.) in THF (5 mL) at -78 °C was added dropwise a 1M solution of LiHMDS (2.00 mL, 1.99 mmol, 3 equiv.). The reaction mixture was stirred at the same temperature for 1h and solution of aldehyde **181** (290 mg, 0.66 mmol, 1 equiv.) in 2 mL of THF was added dropwise. The reaction mixture was stirred at the same temperature overnight then a 1M solution of AcCl in DCM (5.30 mL, 5.30 mmol, 8 equiv.) was added dropwise and the reaction mixture was allowed to warm up to rt and stirred 4h. The reaction was quenched with saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and extracted with Et_2O (x3). The combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$ and filtered off. The solvent was removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Chromagel Si60ACC [70-200] pH = 7; Hept / EtOAc, 1:0 up to 9:1) to obtain the desired product as colorless oil (211 mg, 53%) and as 4:1 inseparable mixture of diastereoisomers

R_f 0.55 (Hept / EtOAc 9:1)

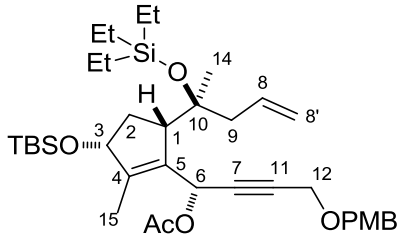
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 300 MHz. Signals for major isomer reported
6.75 (s, 1H, **H**-6), 5.93 (m, 1H, **H**-8), 5.06 (m, 2H, **H_2**-8'), 4.56 (m, 1H, **H**-3), 2.82 (m, 1H, **H**-1), 2.35-2.19 (m, 3H, **H_2**-9 + **H**-2a), 2.13 (s, 3H, **H_3**-Ac), 1.89 (br d, 3H, *J* = 1.5 Hz, **H_3**-15), 1.49 (s, 9H, *t*-Bu-ester), 1.28 (m, 1H, **H**-2b), 1.18 (s, 3H, **H_3-**14), 0.99 (br t, 9H, *J* = 7.7 Hz, C**H_3**-*TES*), 0.92 (s, 9H, *t*-Bu-*TBS*), 0.68 (q, 6H, *J* = 7.7 Hz, C**H_2**-*TES*), 0.11 (s, 3H, C**H_3**-*TBS*), 0.09 (s, 3H, C**H_3**-*TBS*)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 62.9 MHz. Signals for major isomer reported
169.4 (**C**-12), 153.8 (**C**-Ac), 145.6 (**C**-4), 135.0 (**C**-8), 131.5 (**C**-5), 117.4 (**C**-8'), 83.3 (**C**-7), 81.5 (**C**-11), 77.2 (**C**-3), 76.3 (**C**-10), 60.8 (**C**-6), 55.8 (**C**-1), 41.9 (**C**-9), 36.8 (**C**-2), 26.3 (**C**-14), 27.9 (*t*-Bu-ester), 26.3 (**C**q-ester), 25.9 (*t*-Bu-*TBS*), 22.6 (**C**-14), 20.8 (**C**H_3-Ac), 18.1 (**C**q-*TBS*), 13.0 (**C**-15), 7.27 (**C**H_3-*TES*), 7.00 (**C**H_2-*TES*), -4.41 (**C**H_3-*TBS*), -4.76 (**C**H_3-*TBS*)

IR (cm^{-1}): 3075.9, 2954.8, 2877.5, 2238.2, 1752.8, 1721.7, 1461.1, 1434.9, 1371.7, 1254.9, 1219.6, 1145.2, 1062.8, 1004.8

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{33}H_{58}O_6Si_2$ $(M + Na)^+$ 629.3669, found 629.3647

(1S*)-1-((3R)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyl-5-((S)-2-((triethylsilyl)oxy)pent-4-en-2-yl)cyclopent-1-en-1-yl)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)but-2-yn-1-yl acetate (185)



$C_{37}H_{60}O_6Si_2$
M = 656,39 g.mol^{-1}

To a solution of protected propargyl alcohol (350 mg, 1.99 mmol, 3 equiv.) in THF (3 mL) at -78 °C was added a 1M solution of LiHMDS (2 mL, 1.99 mmol, 3 equiv.). The reaction mixture was stirred at the same temperature for 1h and solution of aldehyde **181** (290 mg, 0.66 mmol, 1 equiv.) in 3 mL of THF was added dropwise. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 5 h then a 1M solution of AcCl (4 mL, 3.96 mmol, 6 equiv.) was added and the reaction mixture was allowed to warm up to rt and stirred overnight. The reaction was quenched with saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and extracted with Et_2O (x3). The combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$ and filtered off. The solvent was removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Chromagel Si60ACC [70-200] pH = 7; Hept / EtOAc, 1:0 up to 9:1). The desired product was obtained (216 mg, 50%) as 4:1 inseparable mixture of diastereoisomers.

R_f 0.42 (Hept / EtOAc 9:1)

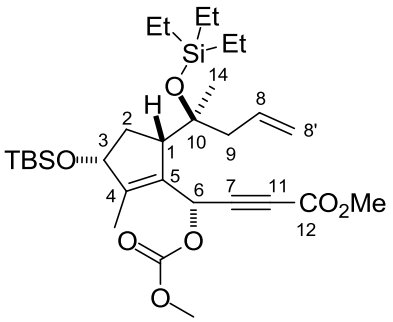
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 300 MHz. Signals for major isomer reported
7.28 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, **H**-ar), 6.88 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, **H**-ar), 5.97 (m, 1H, **H**-8), 5.26 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, **H**-12a), 5.05 (m, 2H, **H_2**-8'), 5.01 (m, 2H, **H_2**-A-*PMB*), 4.70 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, **H**-12b), 4.55 (br s, 1H, **H**-6), 4.45 (m, 1H, **H**-3), 3.83 (s, 3H, OC**H_3**), 3.05 (br t app, 1H, *J* = 6.1 Hz, **H**-1), 2.63 (br dd, 1H, *J* = 13.9, 7.5 Hz, **H**-9a), 2.47-2.29 (m, 2H, **H**-9b + **H**-2a), 1.81 (br d, 3H, *J* = 1.5 Hz, **H_3**-15), 1.32 (m, 1H, **H**-2b), 1.18 (s, 3H, **H_3**-14), 1.02 (br t, 9H, *J* = 7.8 Hz, C**H_3**-*TES*), 0.91 (s, 9H, *t*-Bu-*TBS*), 0.72 (br q, 6H, *J* = 7.8 Hz, C**H_2**-*TES*), 0.09 (s, 3H, C**H_3**-*TBS*), 0.08 (s, 3H, C**H_3**-*TBS*)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 75.5 MHz. Signals for major isomer reported
162.2 (**C**-Ac), 159.3 (**C**-Ar), 141.1 (**C**-4), 137.1 (**C**-5), 135.2 (**C**-8), 129.7 (**C**-Ar), 117.6 (**C**-8'), 113.8 (**C**-Ar), 87.2 (**C**-7), 80.6 (**C**-11), 78.4 (**C**-3), 77.2 (**C**-10), 70.9 (**C**-12), 70.8 (**C**H_2-*PMB*), 59.8 (**C**-6), 57.6 (**C**-1), 55.2 (C**H_3**-O-*PMB*), 42.3 (**C**-9), 36.6 (**C**-2), 26.3 (**C**-14), 25.8 (*t*-Bu-*TBS*), 18.1 (**C**q-*TBS*), 12.5 (**C**-15), 7.12 (**C**H_3-*TES*), 6.95 (**C**H_2-*TES*), -4.29 (**C**H_3-*TBS*), -4.75 (**C**H_3-*TBS*)

IR (cm^{-1}): 3090.2, 2957.2, 2880.6, 2241.7, 1750.2, 1721.5, 1442.7, 1246.1, 1059.5, 1003.3, 970.1

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{37}H_{60}O_6Si_2$ $(M + Na)^+$ 679.3825, found 679.3839

(4S*)-methyl 4-((3R,5S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyl-5-(2-((triethylsilyl)oxy)pent-4-en-2-yl)cyclopent-1-en-1-yl)-4-((methoxycarbonyl)oxy)but-2-ynoate (186)



$C_{30}H_{52}O_7Si_2$
M = 580,32 $g.mol^{-1}$

To a solution of methylpropiolate (0.14 mL, 1.62 mmol, 3 equiv.) in THF (3 mL) at -78 °C was added a 1M solution of LiHMDS (1.62 mL, 1.62 mmol, 3 equiv.). The reaction mixture was stirred at the same

temperature for 1h and solution of aldehyde **181** (177 mg, 0.41 mmol, 1 equiv.) in 2 mL of THF was added dropwise. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 5h then methyl chloroformate (0.3 mL, 4.10 mmol, 10 equiv.) was added and the reaction mixture was allowed to warm up to rt and stirred overnight. The reaction was quenched with saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and extracted with Et_2O (x3). The combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$ and filtered off. The solvent was removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Chromagel Si60ACC [70-200] pH = 7; Hept / EtOAc, 1:0 up to 9:1). The desired product was obtained (82 mg, 34%) as 4:1 inseparable mixture of diastereoisomers.

R_f 0.30 (Hept / EtOAc 9:1)

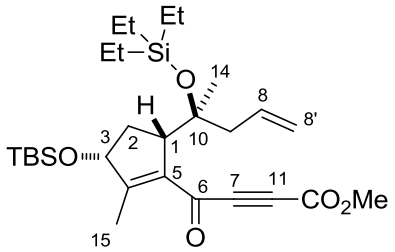
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 300 MHz. Signals for major isomer reported
6.65 (s, 1H, **H**-6), 5.90 (m, 1H, **H**-8), 5.05 (m, 2H, **H_2**-8'), 4.45 (br t app, 1H, *J* = 6.6 Hz, **H**-3), 3.83 (s, 3H, C**H_3** carbonate), 3.77 (s, 3H, C**H_3** ester), 2.82 (br t app, 1H, *J* = 7.9 Hz, **H**-1), 2.30-2.07 (m, 3H, **H_2**-9 + **H**-2a), 1.89 (d, 3H, *J* = 1.1 Hz, **H_3**-15), 1.32 (br dd app, 1H, *J* = 7.5, 6.1 Hz, **H**-2b), 1.18 (s, 3H, **H_3**-14), 0.99 (t, 9H, *J* = 7.7 Hz, C**H_3**-*TES*), 0.91 (s, 9H, *t*-Bu-*TBS*), 0.68 (q, 6H, *J* = 7.7 Hz, C**H_2**-*TES*), 0.09 (s, 3H, C**H_3**-*TBS*), 0.08 (s, 3H, C**H_3**-*TBS*)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 75.5 MHz. Signals for major isomer reported
154.6, 153.6 (**C**-12, **C**=O-carbonate), 146.9 (**C**-4), 134.9 (**C**-8), 130.6 (**C**-5), 117.5 (**C**-8'), 83.7 (**C**-7), 78.5 (**C**-3), 78.2 (**C**-11), 77.1 (**C**-10), 64.3 (**C**-6), 55.8 (**C**H_3-carbonate), 55.1 (**C**H_3-ester), 52.7 (**C**-1), 41.9 (**C**-9), 36.9 (**C**-2), 26.4 (**C**-14), 25.8 (*t*-Bu-*TBS*), 18.1 (**C**q-*TBS*), 13.0 (**C**-15), 7.25 (**C**H_3-*TES*), 7.00 (**C**H_2-*TES*), -4.43 (**C**H_3-*TBS*), -4.77 (**C**H_3-*TBS*)

IR (cm^{-1}): 3075.6, 2955.5, 2877.6, 2238.1, 1759.0, 1722.4, 1440.8, 1243.2, 1059.5, 1003.3, 970.1

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{30}H_{52}O_7Si_2$ $(M + Na)^+$ 603.3149, found 603.3166

Methyl 4-((3R*)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyl-5-((S)-2-((triethylsilyl)oxy)pent-4-en-2-yl)cyclopent-1-en-1-yl)-4-oxobut-2-ynoate (187)



$C_{28}H_{48}O_5Si_2$
M = 520,30 $g.mol^{-1}$

To a solution of protected propargylic alcohol **182** (50 mg, 0.08 mmol, 1 equiv.) in a 1:1 THF / DMSO (1 mL) at rt was added IBX (94 mg, 0.34 mmol, 4 equiv.). The reaction mixture was stirred at the same temperature overnight. The reaction was quenched with saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and extracted with Et_2O (x3). The combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$ and filtered off. The solvent was removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Chromagel Si60ACC [70-200] pH = 7; Hept / EtOAc, 1:0 up to 9:1). The

desired product was obtained (17 mg, 40%, brsm 50%) as 4:1 inseparable mixture of diastereoisomers.

R_f 0.60 (Hept / EtOAc 9:1)

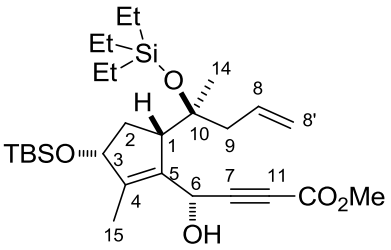
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 360 MHz. Signals for major isomer reported
5.85 (m, 1H, **H**-8), 5.05 (m, 2H, **H_2**-8'), 4.52 (br dd, 1H, *J* = 8.6, 3.6 Hz, **H**-3), 3.86 (s, 3H, C**H_3** ester), 3.28 (br ddd app, 1H, *J* = 6.8, 4.5, 1.8 Hz, **H**-1), 2.35 (br ddd app, 1H, *J* = 14.1, 9.1, 8.6 Hz, **H**-2a), 2.25 (m, 2H, **H_2**-9), 1.91 (br d, 3H, *J* = 1.1 Hz, **H_3**-15), 1.58 (br dt app, 1H, *J* = 14.1, 4.5 Hz, **H**-2b), 1.23 (s, 3H, **H_3**-14), 0.97 (br t, 9H, *J* = 7.7 Hz, C**H_3**-*TES*), 0.94 (s, 9H, *t*-Bu-*TBS*), 0.66 (br q, 6H, *J* = 7.7 Hz, C**H_2**-*TES*), 0.12 (s, 3H, C**H_3**-*TBS*), 0.11 (s, 3H, C**H_3**-*TBS*)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 90.6 MHz. Signals for major isomer reported
178.0 (**C**-6), 152.9 (**C**-12), 151.7 (**C**-4), 138.5 (**C**-5), 135.1 (**C**-8), 117.2 (**C**-8'), 82.5 (**C**-7), 79.2 (**C**-3), 78.6 (**C**-11), 77.6 (**C**-10), 56.4 (**C**-1), 53.0 (**C**H_3-ester), 44.1 (**C**-9), 34.1 (**C**-2), 26.4 (**C**-14), 25.8 (*t*-Bu-*TBS*), 17.9 (**C**q-*TBS*), 13.2 (**C**-15), 6.87 (**C**H_3-*TES*), 6.65 (**C**H_2-*TES*), -4.61 (**C**H_3-*TBS*), -4.83 (**C**H_3-*TBS*)

IR (cm^{-1}): 3073.5, 2955.0, 2877.5, 2857.9, 1726.0, 1660.5, 1435.0, 1249.1, 1075.0, 1043.5, 1004.6

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{28}H_{48}O_5Si_2$ $(M + Na)^+$ 543.2937, found 543.2944

(4S*)-methyl 4-((3R)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyl-5-(2-((triethylsilyl)oxy)pent-4-en-2-yl)cyclopent-1-en-1-yl)-4-hydroxybut-2-ynoate (188)



$C_{28}H_{50}O_5Si_2$
M = 522,31 g.mol^{-1}

To a solution of propargylic ketone **187** (14 mg, 0.027 mmol, 1 equiv.) in MeOH (0.5 mL) at rt was added $CeCl_3$-$7H_2O$ (14.9 mg, 0.04 mmol, 1.5 equiv.). The reaction mixture was stirred at the same temperature for 15 min and cooled to -78°C. $NaBH_4$ (10 mg, 0.27 mmol, 10 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred at -78°C overnight. The reaction was quenched with saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and extracted with Et_2O (x3). The combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$ and filtered off. The solvent was removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Chromagel Si60ACC [70-200] pH = 7; Hept / EtOAc, 1:0 up to 9:1) to obtain the desired product as colorless oil (10 mg, 71%) and as 4:1 inseparable mixture of diastereoisomers

R_f 0.40 (Hept / EtOAc 9:1)

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 300 MHz. Signals for major isomer reported
5.97 (m, 1H, **H**-8), 5.28 (d, 1H, *J* = 9.4 Hz, **H**-6), 5.08 (br dd, 2H, *J* = 12.5, 1.1 Hz, **H_2**-8'), 4.78 (d, 1H, *J* = 9.4 Hz, O**H**), 4.42 (dd, 1H, *J* = 7.2, 4.2 Hz, **H**-3), 3.77 (s, 3H, C**H_3** ester), 2.95 (br t app, 1H, *J* = 7.3 Hz, **H**-1), 2.54 (dd, 1H, *J* = 14.3, 7.4 Hz, **H**-2a), 2.37 (m, 2H, **H_2**-9), 1.78 (br s, 3H, **H_3**-15), 1.37 (m, 1H, **H**-2b),

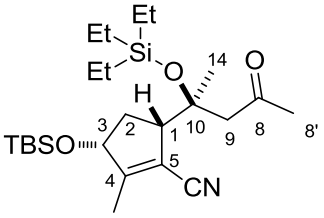
1.28 (s, 3H, **H_3-**14), 1.00 (br t, 9H, *J* = 8.0 Hz, C**H_3**-*TES*), 0.91 (s, 9H, *t*-Bu), 0.61 (br q, 6H, *J* = 8.0 Hz, C**H_2**-*TES*), 0.09 (s, 3H, C**H_3**-*TBS*), 0.08 (s, 3H, C**H_3**-*TBS*)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 75.5 MHz. Signals for major isomer reported
161.5 (**C-**12), 153.9 (**C**-4), 151.6 (**C**-5), 135.1 (**C**-8), 117.9 (**C**-8'), 87.8 (**C**-7), 80.1 (**C**-11), 78.3 (**C**-3), 77.2 (**C**-10), 59.5 (**C**-6), 57.4 (**C**-1), 52.5 (**C**H_3-ester), 42.1 (**C**-9), 36.4 (**C**-2), 29.7 (**C**-14), 25.8 (*t*-Bu-*TBS*), 18.1 (**C**q-*TBS*), 12.5 (**C**-15), 7.03 (**C**H_3-*TES*), 6.91 (**C**H_2-*TES*), -4.47 (**C**H_3-*TBS*), -4.79 (**C**H_3-*TBS*)

IR (cm^{-1}): 3398.9, 2954.5, 2928.8, 2877.8, 2856.5, 2385.0, 2231.2, 1719.5, 1639.1, 1459.3, 1434.2, 1376.4, 1361.4, 1249.9, 1063.7

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{28}H_{50}O_5Si_2$ $(M + Na)^+$ 545.3094, found 545.3085

(3R*)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyl-5-(4-oxo-2-((triethylsilyl)oxy)pentan-2-yl)cyclopent-1-enecarbonitrile (189)



$C_{24}H_{45}NO_3Si_2$
M = 451,29 $g.mol^{-1}$

A solution of $PdCl_2$ (32 mg, 0.18 mmol, 0.2 equiv.) in 5 mL of DMF/H_2O (3:1) was added CuCl (91 mg, 0.92 mmol, 2 equiv.). The reaction mixture was stirred at rt for 1h under O_2 atmosphere. A solution of alkene **180** (200 mg, 0.46 mmol, 1 equiv.) in DMF was added and the reaction was stirred at 50°C overnight. The reaction was quenched with saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and extracted with Et_2O (x3). The combined organic layers were washed with brine (x5) and dried over $MgSO_4$ and filtered off. The solvent was removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 1:0 up to 9:1) to obtain the desired product (146 mg, 71%) as 4:1 inseparable mixture of diastereoisomers.

R_f 0.30 (Hept / EtOAc 9:1)

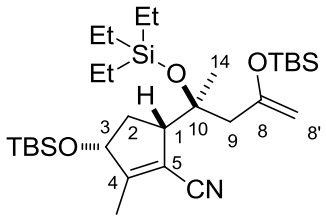
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 300 MHz. Signals for major isomer reported
4.55 (br t app, 1H, *J* = 6.6 Hz, **H**-3), 3.01 (br t app, 1H, *J* = 7.5 Hz, **H**-1), 2.79 (d, 1H, *J* = 13.6 Hz, **H**-9a), 2.35 (d, 1H, *J* = 13.6 Hz, **H**-9b), 2.34 (m, 1H, **H**-2a), 2.24 (s, 3H, **H_3**-8'), 1.98 (d, 3H, *J* = 1.2 Hz, **H_3**-15), 1.44 (s, 3H, **H_3-**14), 1.41 (m, 1H, **H**-2b), 0.96 (t, 9H, *J* = 8.0 Hz, C**H_3**-*TES*), 0.89 (s, 9H, *t*-Bu), 0.65 (q, 6H, *J* = 8.0 Hz, C**H_2**-*TES*), 0.09 (s, 3H, C**H_3**-*TBS*), 0.07 (s, 3H, C**H_3**-*TBS*)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 90.6 MHz. Signals for major isomer reported
208.1 (**C**-8), 164.5 (**C**-6), 116.9 (**C**-4), 110.4 (**C**-5), 77.3 (**C**-3), 75.9 (**C**-10), 54.4 (**C**-1), 51.4 (**C**-9), 36.6 (**C**-2), 33.0 (**C**-8'), 26.1 (**C**-14), 25.7 (*t*-Bu-*TBS*), 18.0 (**C**q-*TBS*), 14.1 (**C**-15), 7.13 (**C**H_3-*TES*), 6.77 (**C**H_2-*TES*), -4.52 (**C**H_3-*TBS*), -4.91 (**C**H_3-*TBS*)

IR (cm-1): 2955.1, 2878.0, 2858.3, 2214.2, 1714.3, 1642.1, 1462.4, 1359.4, 1252.3, 1107.5, 1056.0, 1006.4, 838.1

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{24}H_{45}NO_3Si_2$ $(M + Na)^+$ 474.2835, found 474.2845

(3R*)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyl-5-(4-oxo-2-((triethylsilyl)oxy)pentan-2-yl)cyclopent-1-enecarbonitrile (190)



$C_{30}H_{59}NO_3Si_3$
M = 565,38 g.mol^{-1}

To a solution of ketone **189** (30 mg, 0.06 mmol, 1 equiv.) in 0.5 mL of DCM at 0°C were added Et_3N (26 µL, 0.20 mmol, 3 equiv.) and TBSOTf (45 µL, 0.20 mmol, 3 equiv.). The reaction mixture was stirred at the same temperature for 1h and quenched with H_2O and extracted with Et_2O (x3). The combined organic layers were washed with brine (x5) and dried over $MgSO_4$ and filtered off. The solvent was removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Chromagel Si60ACC [70-200] pH = 7; Hept / EtOAc, 1:0 up to 9:1) to obtain the desired product as colorless oil (20 mg, 54%) and as 4:1 inseparable mixture of diastereoisomers.

R_f 0.72 (Hept / EtOAc 9:1)

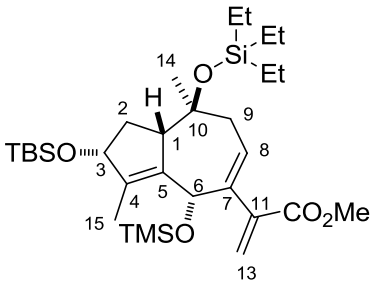
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 300 MHz. Signals for major isomer reported
4.55 (br t app, 1H, *J* = 7.3 Hz, **H**-3), 4.11 (br d, 2H, *J* = 1.9 Hz, **H_2**-8'), 2.90 (m, 1H, **H**-1), 2.39 (ddd, 1H, *J* = 12.9, 8.0, 7.6 Hz, **H**-2a), 2.28-2.12 (m, 3H, **H**-2b + **H_2**-9), 1.95 (br d, 3H, *J* = 1.2 Hz, **H_3**-15), 1.60 (s, 3H, **H_3**-14), 1.41 (m, 1H, **H**-2b), 0.95 (br t, 9H, *J* = 8.0 Hz, C**H_3**-*TES*), 0.92 (s, 9H, *t*-Bu), 0.90 (s, 9H, *t*-Bu), 0.61 (br q, 6H, *J* = 8.0 Hz, C**H_2**-*TES*), 0.18 (s, 6H, 2 x C**H_3**-*TBS*), 0.08 (s, 3H, C**H_3**-*TBS*), 0.07 (s, 3H, C**H_3**-*TBS*)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 62.9 MHz. Signals for major isomer reported
164.8 (**C**-6), 156.8 (**C**-8), 118.4 (**C**-4), 111.3 (**C**-5), 94.5 (**C**-8'), 77.3 (**C**-3), 75.9 (**C**-10), 54.5 (**C**-1), 48.9 (**C**-9), 36.7 (**C**-2), 27.5 (**C**-14), 26.5 (*t*-Bu-*TBS*), 26.4 (*t*-Bu-*TBS*), 18.8 (**C**q-*TBS*), 18.7 (**C**q-*TBS*), 14.7 (**C**-15), 7.83 (**C**H_3-*TES*), 7.57 (**C**H_2-*TES*), -3.78 (**C**H_3-*TBS*), -3.90 (**C**H_3-*TBS*), -4.05 (**C**H_3-*TBS*), -4.23 (**C**H_3-*TBS*)

IR (cm-1): 2952.6, 2877.1, 2856.8, 2215.3, 1641.0, 1465.1, 1361.2, 1258.3, 1103.9, 1055.2, 1006.4, 838.1

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{30}H_{59}NO_3Si_3$ $(M + Na)^+$ 588.3700, found 588.3695

Methyl 2-((2R*,3aS,4S,8R)-2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1,4-dimethyl-4-((triethylsilyl)oxy)-8-((trimethylsilyl)oxy)-2,3,3a,4,5,8-hexahydroazulen-7-yl)acrylate (253)



$C_{31}H_{58}O_5Si_3$
M = 594,35 g.mol^{-1}

A solution of enyne **182** (257 mg, 0.43 mmol, 1 equiv.) in toluene (50 mL) was degassed using a freeze-pump-thaw cycle (x3). Grubbs second generation catalyst (36 mg, 0.043 mmol, 10 mol%) was added. The reaction was heated at 80°C and stirred overnight under an atmosphere of ethylene (balloon). The solution was cooled to rt and Charcoal was added and the mixture was filtered over Celite / Silica (1:1). The solvent was removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Chromagel Si60ACC [70-200] pH = 7; Hept / EtOAc, 1:0 up to 9:1) and the desired product (217 mg, 85%) was obtained as 4:1 inseparable mixture of diastereoisomers.

R_f 0.50 (Hept / EtOAc 9:1)

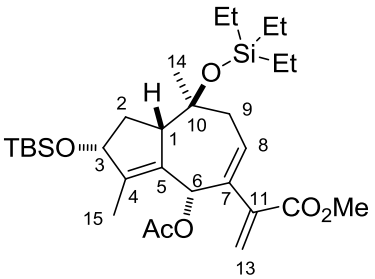
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 360 MHz. Signals for major isomer reported
6.05 (br d, 1H, *J* = 1.7 Hz, **H**-13a), 5.85 (br dd app, 1H, *J* = 5.0, 1.1 Hz, **H**-8), 5.56 (br d, 1H, *J* = 1.7 Hz, **H**-13b), 4.87 (s, 1H, **H**-6), 4.43 (br d app, 1H, *J* = 7.2 Hz, **H**-3), 3.79 (s, 3H, C**H$_3$** ester), 3.29 (br d app, 1H, *J* = 9.1 Hz, **H**-1), 3.22 (dd, 1H, *J* = 13.2, 5.4 Hz, **H**-9a), 2.22-2.09 (m, 2H, **H**-9b + **H**-2a), 1.75 (br dt app, 1H, *J* = 15.0, 2.3 Hz, **H**-2b), 1.68 (br d app, 1H, *J* = 15.9 Hz, **H**-9b), 1.60 (br d, 3H, *J* = 1.8 Hz, **H$_3$**-15), 1.08 (s, 3H, **H$_3$**-14), 0.99 (br t, 9H, *J* = 7.7 Hz, C**H$_3$**-*TES*), 0.91 (s, 9H, *t*-Bu-*TBS*), 0.62 (q, 6H, *J* = 7.7 Hz, C**H$_2$**-*TES*), 0.10 (s, 6H, C**H$_3$**-*TBS*), 0.09 (s, 9H, C**H$_3$**-*TMS*)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 90.6 MHz. Signals for major isomer reported
167.4 (**C**-12), 143.0 (**C**-7), 140.5 (**C**-4), 137.5 (**C**-11), 136.0 (**C**-5), 131.0 (**C**-8), 124.9 (**C**-13), 79.5 (**C**-3), 78.7 (**C**-10), 68.9 (**C**-6), 57.8 (**C**-1), 52.1 (**C**H$_3$-ester), 42.0 (**C**-9), 34.4 (**C**-2), 25.8 (*t*-Bu-*TBS*), 22.3 (**C**-14), 18.1 (**C**q-*TBS*), 12.0 (**C**-15), 7.15 (**C**H$_3$-*TES*), 6.91 (**C**H$_2$-*TES*), 0.08 (**C**H$_3$-*TMS*), -4.41 (**C**H$_3$-*TBS*), -4.46 (**C**H$_3$-*TBS*)

IR (cm^{-1}): 3076.8, 2957.7, 2930.4, 1728.8, 1639.4, 1461.6, 1436.2, 1379.0, 1361.4, 1260.0, 1095.2, 1023.4

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{31}H_{58}O_5Si_3$ $(M + Na)^+$ 617.3489, found 617.3491

Methyl 2-((2R*,3aS,4S,8R)-8-acetoxy-2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1,4-dimethyl-4-((triethylsilyl)oxy)-2,3,3a,4,5,8-hexahydroazulen-7-yl)acrylate (254)



$C_{30}H_{52}O_6Si_2$
M = 564,33 g.mol^{-1}

A solution of enyne **183** (50 mg, 0.089 mmol, 1 equiv.) in toluene (15 mL) was degassed using a freeze-pump-thaw cycle (x3). Grubbs second generation catalyst (7.5 mg, 0.0089 mmol, 10 mol%) was added. The reaction was heated at 80°C and stirred overnight under an atmosphere of ethylene (balloon). The solution was cooled to rt and Charcoal was added and the mixture was filtered over Celite / Silica (1:1). The solvent was removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Chromagel Si60ACC [70-200] pH = 7; Hept / EtOAc, 1:0 up to 9:1) and the desired product (45 mg, 89%) was obtained as 4:1 inseparable mixture of diastereoisomers.

R_f 0.27 (Hept / EtOAc 9:1)

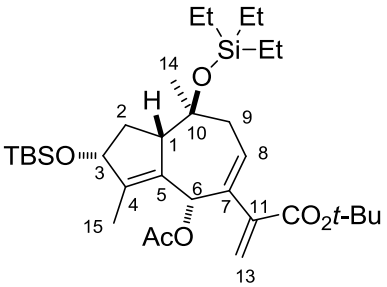
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 300 MHz. Signals for major isomer reported
6.09 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, **H**-13a), 6.02 (s, 1H, **H**-6), 5.98 (br dd, 1H, *J* = 5.1, 1.1 Hz, **H**-8), 5.64 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, **H**-13b), 4.45 (br dd app, 1H, *J* = 7.5, 1.5 Hz, **H**-3), 3.75 (s, 3H, C**H$_3$** ester), 3.10 (br d app, 1H, *J* = 8.7 Hz, **H**-1), 3.01 (dd, 1H, *J* = 13.8, 5.0 Hz, **H**-9a), 2.32-2.16 (m, 2H, **H**-2a+ **H**-9b), 2.08 (s, 3H, **H$_3$**-Ac), 1.69 (br d, 3H, *J* = 1.5 Hz, **H$_3$**-15), 1.68 (m, 1H, **H**-2b), 1.10 (s, 3H, **H$_3$-**14), 0.97 (br t, 9H, *J* = 7.9 Hz, C**H$_3$**-*TES*), 0.91 (s, 9H, *t*-Bu-*TBS*), 0.61 (q, 6H, *J* = 7.9 Hz, C**H$_2$**-*TES*), 0.08 (s, 6H, C**H$_3$**-*TBS*)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 75.5 MHz. Signals for major isomer reported
169.9 (**C**-Ac), 166.8 (**C-**12), 142.3 (**C**-7), 140.8 (**C**-4), 137.1 (**C**-11), 132.4 (**C**-5), 133.1 (**C**-8), 125.7 (**C**-13), 78.9 (**C**-3), 76.3 (**C**-10), 70.0 (**C**-6), 58.2 (**C**-1), 52.1 (**C**H$_3$-ester), 42.5 (**C**-9), 34.6 (**C**-2), 25.8 (*t*-Bu-*TBS*), 22.2 (**C**-14), 21.1 (**C**-Ac), 18.1 (**C**q-*TBS*), 12.2 (**C**-15), 7.10 (**C**H$_3$-*TES*), 6.90 (**C**H$_2$-*TES*), -4.44 (**C**H$_3$-*TBS*), -4.80 (**C**H$_3$-*TBS*)

IR (cm^{-1}): 2955.8, 2932.8, 1738.3, 1648.4, 1618.7, 1462.1, 1435.6, 1368.9, 1237.8, 1199.7, 1141.6, 1110.9, 1006.1

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{30}H_{52}O_6Si_2$ $(M + Na)^+$ 587.3199, found 587.3192

***tert*-butyl 2-((2R*,3aS,4S,8R)-8-acetoxy-2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1,4-dimethyl-4-((triethylsilyl)oxy)-2,3,3a,4,5,8-hexahydroazulen-7-yl)acrylate (255)**



$C_{33}H_{58}O_6Si_2$
M = 606,37 g.mol^{-1}

A solution of enyne **184** (128 mg, 0.21 mmol, 1 equiv.) in toluene (25 mL) was degassed using a freeze-pump-thaw cycle (x3). Grubbs second generation catalyst (18 mg, 0.021 mmol, 10 mol%) was added. The reaction was heated at 80°C and stirred overnight under an atmosphere of ethylene (balloon). The solution was cooled to rt and Charcoal was added and the mixture was filtered over Celite / Silica (1:1). The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (Chromagel Si60ACC [70-200] pH = 7; Hept / EtOAc, 1:0 up to 9:1). The desired product was obtained (90 mg, 70%) as 4:1 inseparable mixture of diastereoisomers.

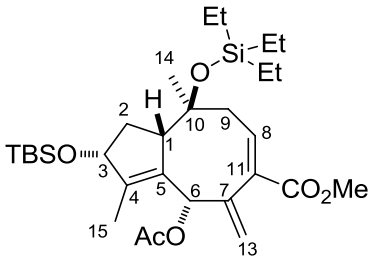
R_f 0.30 (Hept / EtOAc 9:1)

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 360 MHz. Signals for major isomer reported
6.00 (br d, 1H, *J* = 1.0 Hz, **H**-6), 5.96 (m, 1H, **H**-8), 5.95 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, **H**-13a), 5.54 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, **H**-13b), 4.45 (br dd, 1H, *J* = 8.0, 1.8 Hz, **H**-3), 3.07 (br dd app, 1H, *J* = 6.1, 2.1 Hz, **H**-1), 3.02 (dd, 1H, *J* = 14.0, 5.3 Hz, **H**-9a), 2.30-2.18 (m, 2H, **H**-2a+ **H**-9b), 2.07 (s, 3H, **H_3**-Ac), 1.76 (m, 1H, **H**-2b), 1.70 (br d, 3H, *J* = 1.6 Hz, **H_3**-15), 1.49 (s, 9H, C**H_3**-*t*-Bu ester), 1.11 (s, 3H, **H_3-**14), 0.98 (t, 9H, *J* = 7.7 Hz, C**H_3**-*TES*), 0.89 (s, 9H, *t*-Bu-*TBS*), 0.61 (q, 6H, *J* = 7.8 Hz, C**H_2**-*TES*), 0.07 (s, 6H, C**H_3**-*TBS*)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 90.5 MHz. Signals for major isomer reported
169.9 (**C-**Ac), 165.8 (**C**-12), 144.0 (**C**-7), 140.6 (**C**-4), 137.1 (**C**-11), 132.5 (**C**-5), 132.4 (**C**-8), 124.1 (**C**-13), 81.3 (**C**-10), 78.9 (**C**-3), 70.3 (**C**-6), 58.2 (**C**-1), 42.5 (**C**-9), 34.6 (**C**-2), 28.1 (**C**q-ester), 28.0 (*t*-Bu-ester), 25.8 (*t*-Bu-*TBS*), 22.3 (**C**-14), 21.1 (**C**-Ac), 18.1 (**C**q-*TBS*), 12.2 (**C**-15), 7.12 (**C**H_3-*TES*), 6.89 (**C**H_2-*TES*), -4.47 (**C**H_3-*TBS*), -4.89 (**C**H_3-*TBS*)

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{33}H_{58}O_6Si_2$ $(M + Na)^+$ 629.3669, found 629.3647

(2R*, 3aS, 4S, 9S, E)-methyl 9-acetoxy-2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1,4-dimethyl-8-methylene-4-((triethylsilyl)oxy)-3,3a,4,5,8,9-hexahydro-2H-cyclopenta[8]annulene-7-carboxylate (256)



$C_{30}H_{52}O_6Si_2$
M = 564,33 g.mol^{-1}

A solution of enyne **183** (24 mg, 0.043 mmol, 1 equiv.) in toluene (5 mL) was degassed using a freeze-pump-thaw cycle (x3). Hoveyda-Grubbs second generation catalyst (3 mg, 0.0043 mmol, 10 mol%) was added. The reaction was heated at 80°C and stirred overnight under an atmosphere of ethylene (balloon). The solution was cooled to rt and Charcoal was added and the mixture was filtered. The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (Chromagel Si60ACC [70-200] pH = 7; Hept / EtOAc, 1:0 up to 9:1). The desired product was obtained (7 mg, 29%) as 4:1 inseparable mixture of diastereoisomers.

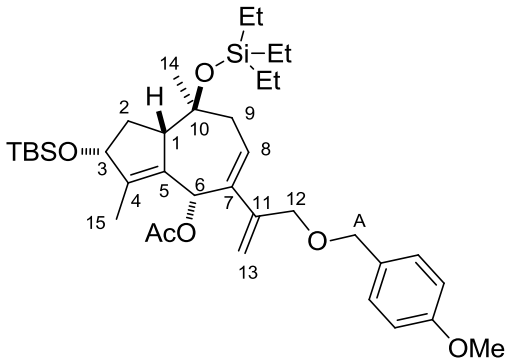
R_f 0.55 (Hept / EtOAc 9:1)

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 300 MHz. Signals for major isomer reported
6.04 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, **H**-13a), 5.84 (br ddd, 1H, *J* = 9.8, 5.3, 1.2 Hz, **H**-8), 5.54 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, **H**-13b), 4.86 (br s, 1H, **H**-6), 4.41 (br dd, 1H, *J* = 8.0, 1.5 Hz, **H**-3), 3.78 (s, 3H, **C**H_3-ester), 3.26 (m, 1H, **H**-1), 3.21 (br dd, 1H, *J* = 13.2, 5.3 Hz, **H**-9a), 2.22-2.09 (m, 2H, **H**-2a+ **H**-9b), 2.06 (s, 3H, **H_3**-Ac), 1.72 (br dt app, 1H, *J* = 14.7, 2.3 Hz, **H**-2b), 1.57 (br s, 3H, **H_3**-15), 1.12 (s, 3H, **H_3-**14), 0.98 (t, 9H, *J* = 7.7 Hz, C**H_3**-*TES*), 0.90 (s, 9H, *t*-Bu), 0.62 (q, 6H, *J* = 7.8 Hz, C**H_2**-*TES*), 0.09 (s, 3H, C**H_3**-*TBS*), 0.08 (s, 3H, C**H_3**-*TBS*)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 75.5 MHz. Signals for major isomer reported
167.4 (**C-**12), 164.0 (**C**-Ac), 143.0 (**C**-7), 140.1 (**C**-4), 137.5 (**C**-11), 136.0 (**C-**5), 130.9 (**C**-8), 125.0 (**C**-13), 79.4 (**C**-3), 76.3 (**C**-10), 68.8 (**C**-6), 57.8 (**C**-1), 51.9 (**C**H_3-ester), 41.7 (**C**-9), 34.1 (**C**-2), 31.3 (**C**H_3-Ac), 26.0 (*t*-Bu-*TBS*), 22.2 (**C**-14), 18.2 (**C**q-*TBS*), 12.0 (**C**-15), 7.14 (CH_3-*TES*), 6.92 (CH_2-*TES*), -4.43 (**C**H_3-*TBS*) -4.90 (**C**H_3-*TBS*)

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{30}H_{52}O_6Si_2$ $(M + Na)^+$ 587.3199, found 587.3180

(2R*, 3aS, 4S, 8S)-2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-7-(3-((4-methoxybenzyl)oxy)prop-1-en-2-yl)-1,4-dimethyl-4-((triethylsilyl)oxy)-2,3,3a,4,5,8-hexahydroazulen-8-yl acetate (259)



$C_{37}H_{60}O_6Si_2$
M = 656,39 g.mol^{-1}

A solution of enyne **185** (206 mg, 0.314 mmol, 1 equiv.) in toluene (36 mL) was degassed using a freeze-pump-thaw cycle (x3). Grubbs second generation catalyst (26 mg, 0.031 mmol, 10 mol%) was added. The reaction was heated at 80°C and stirred overnight under an atmosphere of ethylene (balloon). The solution was cooled to rt and Charcoal was added and the mixture was filtered over Celite / Silica (1:1). The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (Chromagel Si60ACC [70-200] pH = 7; Hept / EtOAc, 1:0 up to 9:1). The desired product was obtained (145 mg, 70%) as 4:1 inseparable mixture of diastereoisomers.

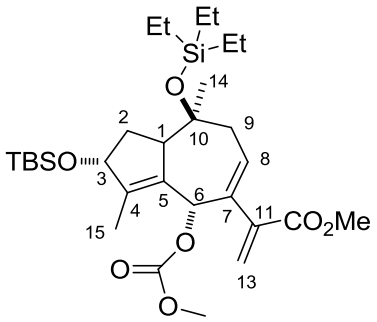
R_f 0.35 (Hept / EtOAc 9:1)

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 360 MHz. Signals for major isomer reported
7.28 (br d, 2H, *J* = 7.8 Hz, **H**-Ar), 6.90 (br d, 2H, *J* = 8.6 Hz, **H**-Ar), 5.95 (dd, 1H, *J* = 9.5, 5.0 Hz, **H**-8), 5.35 (br d, 1H, *J* = 1.2 Hz, **H**-13a), 5.28 (m, 2H, **H**-13b + **H**-6), 4.45 (m, 2H, **H_2**-12), 4.43 (m, 1H, **H**-3), 4.15 (m, 2H, **H_2**-A-*PMB*), 3.84 (s, 3H, OC**H_3**), 3.32 (br d app, 1H, *J* = 9.0 Hz, **H**-1), 3.24 (dd, 1H, *J* = 13.1, 5.1 Hz, **H**-9a), 2.21-2.05 (m, 2H, **H**-2a+ **H**-9b), 1.70 (m, 1H, **H**-2b), 1.66 (br d, 3H, *J* = 1.3 Hz, **H_3**-15), 1.11 (s, 3H, **H_3-**14), 1.06 (s, 3H, **H_3**-Ac), 1.00 (br t, 9H, *J* = 7.7 Hz, C**H_3**-*TES*), 0.92 (s, 9H, *t*-Bu), 0.6((br q, 6H, *J* = 7.7 Hz, C**H_2**-*TES*), 0.11 (s, 6H, C**H_3**-*TBS*),

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 75.5 MHz. Signals for major isomer reported
159.1 (**C**-Ac), 144.3 (**C**-7), 144.2 (**C**q-Ar), 140.5 (**C**-4), 138.3 (**C**-11), 137.3 (**C**q-Ar), 135.5 (**C**-5), 129.4 (**C**H-Ar), 128.4 (**C**-8), 113.7 (**C**H-Ar), 111.7 (**C**-13), 79.7 (**C**-3), 76.7 (**C**-10), 71.4 (**C**-12), 71.3 (**C**H_2-*PMB*), 67.8 (**C**-6), 57.7 (**C**-1), 55.2 (**C**H_3O-*PMB*), 41.9 (**C**-9), 34.3 (**C**-2), 31.5 (**C**-14), 28.8 (*t*-Bu-*TBS*), 22.3 (**C**H_3-Ac), 18.1 (**C**q-*TBS*), 12.2 (**C**-15), 7.16 (**C**H_3-*TES*), 6.90 (**C**H_2-*TES*), -4.41 (**C**H_3-*TBS*), -4.86 (**C**H_3-*TBS*)

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{37}H_{60}O_6Si_2$ $(M + Na)^+$ 679.3825, found 679.3838

Methyl 2-((2R*, 4S, 8R)-2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-8-((methoxycarbonyl)oxy)-1,4-dimethyl-4-((triethylsilyl)oxy)-2,3,3a,4,5,8-hexahydroazulen-7-yl)acrylate (260)



$C_{30}H_{52}O_7Si_2$
M = 580,32 g.mol^{-1}

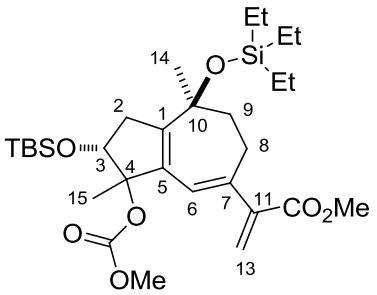
A solution of enyne **186** (41 mg, 0.071 mmol, 1 equiv.) in toluene (8 mL) was degassed using a freeze-pump-thaw cycle (x3). Grubbs second generation catalyst (6.0 mg, 0.0071 mmol, 10 mol%) was added. The reaction was heated at 80°C and stirred overnight under an atmosphere of ethylene (balloon). The solution was cooled to rt and Charcoal was added and the mixture was filtered over Celite / Silica (1:1). The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (Chromagel Si60ACC [70-200] pH = 7; Hept / EtOAc, 1:0 up to 9:1). The desired product was obtained (25 mg, 61%) as 4:1 inseparable mixture of diastereoisomers.

R_f 0.18 (Hept / EtOAc 9:1)

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 360 MHz. Signals for major isomer reported
6.40 (br s, 1H, **H**-6), 6.15 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, **H**-13a), 5.70 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, **H**-13b), 5.55 (dd, 1H, *J* = 10.0, 4.6 Hz, **H**-8), 4.54 (br t app, 1H, *J* = 6.4 Hz, **H**-3), 3.78 (s, 3H, OC**H$_3$** ester), 3.76 (s, 3H, OC**H$_3$** carbonate), 2.95 (m, 1H, **H**-1), 2.41-2.31 (m, 2H, **H**-9a + **H**-2a), 2.17 (dd, 1H, *J* = 12.7, 10.0 **H**-9b), 1.76 (br s, 3H, **H$_3$**-15), 1.26 (m, 1H, **H**-2b), 1.14 (s, 3H, **H$_3$**-14), 0.98 (t, 9H, *J* = 7.7 Hz, C**H**$_3$-*TES*), 0.95 (s, 9H, *t*-Bu-*TBS*), 0.62 (q, 6H, *J* = 7.7 Hz, C**H**$_2$-*TES*), 0.13 (s, 3H, C**H**$_3$-*TBS*), 0.12 (s, 3H, C**H**$_3$-*TBS*)

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{30}H_{52}O_7Si_2$ $(M + Na)^+$ 603.3149, found 603.3139

Methyl-2-((2R*,8S)-2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-3-((methoxycarbonyl)oxy)-3,8-dimethyl-8-((triethylsilyl)oxy)-1,2,3,6,7,8-hexahydroazulen-5-yl)acrylate (261)



$C_{30}H_{52}O_7Si_2$
M = 580,32 g.mol^{-1}

A solution of enyne **186** (41 mg, 0.071 mmol, 1 equiv.) in toluene (8 mL) was degassed using a freeze-pump-thaw cycle (x3). Grubbs second generation catalyst (6.0 mg, 0.0071 mmol, 10 mol%) was added. The reaction was heated at 80°C under microwaves and stirred for 1h under an atmosphere

of ethylene (balloon). The solution was cooled to rt and Charcoal was added and the mixture was filtered over Celite / Silica (1:1). The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (Chromagel Si60ACC [70-200] pH = 7; Hept / EtOAc, 1:0 up to 9:1). The desired product was obtained (11 mg, 27%) as 4:1 inseparable mixture of diastereoisomers.

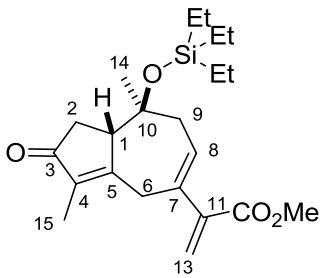
R_f 0.32 (Hept / EtOAc 9:1)

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 360 MHz.
5.94 (br d, 1H, *J* = 1.3 Hz, **H**-13a), 5.86 (br s, 1H, **H**-6), 5.58 (br d, 1H, *J* = 1.3 Hz, **H**-13b), 4.86 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, **H**-3), 3.78 (s, 3H, OC**H$_3$** ester), 3.70 (s, 3H, OC**H$_3$** carbonate), 3.00 (dd, 1H, *J* = 16.3, 7.7 Hz, **H**-2a), 2.45 (br dd app, 1H, *J* = 15.3, 8.7 Hz, **H**-8a), 2.32 (br dd app, 1H, *J* = 15.1, 8.6 Hz, **H**-8b), 2.16 (br dd, 1H, *J* = 16.6, 7.5 Hz, **H**-2b), 2.10 (dd, 1H, *J* = 13.9, 1.4 Hz, **H**-9a), 1.82 (br ddd, 1H, *J* = 13.9, 8.2, 1.5 Hz, **H**-9b), 1.33 (s, 3H, **H$_3$**-15), 1.29 (s, 3H, **H$_3$-**14), 0.98 (t, 9H, *J* = 7.7 Hz, C**H$_3$**-*TES*), 0.92 (s, 9H, *t*-Bu-*TBS*), 0.63 (q, 6H, *J* = 7.7 Hz, C**H$_2$**-*TES*), 0.08 (s, 3H, C**H$_3$**-*TBS*), 0.07 (s, 3H, C**H$_3$**-*TBS*)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 75.5 MHz.
167.6 (**C-**12), 153.5 (**C**-carbonate), 144.8, 144.4, 143.8, 131.5 (**C**-1, **C**-11, **C**-7, **C**-5), 122.9 (**C**-13), 120.8 (**C**-6), 96.5 (**C**-4), 75.3 (**C**-10), 74.5 (**C**-3), 54.0 (**C**H$_3$-carbonate), 51.9 (**C**H$_3$-ester), 41.3 (**C**-9), 38.3 (**C**-2), 28.6 (**C**-14), 27.5 (C8), 25.8 (*t*-Bu-*TBS*), 18.7 (**C**-15), 18.1 (**C**q-TBS), 7.12 (**C**H$_3$-TES), 6.82 (**C**H$_2$-TES), -4.91 (**C**H$_3$-TBS), -4.98 (**C**H$_3$-TBS),

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{30}H_{52}O_7Si_2$ $(M + Na)^+$ 603.3149, found 603.3152

Methyl 2-((3aS*,4S)-1,4-dimethyl-2-oxo-4-((triethylsilyl)oxy)-2,3,3a,4,5,8-hexahydroazulen-7-yl)acrylate (274)



$C_{22}H_{34}O_4Si$
M = 390,22 g.mol^{-1}

Procedure A: A solution of bicyclic **253** (120 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) in DCM (2 mL) and PTSA (3 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv.) was added. The reaction was stirred at rt overnight and quenched with an aqueous saturated of $NaHCO_3$ and extracted by EtO_2 (x3). The solvent was removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 1:0 up to 9:1). The desired product was obtained as single diastereoisomer (15 mg, 19%).

Procedure B: To a 0.014M solution of HBF_4-OEt_2 (0.14 mL, 0.00194 mmol, 1.1 mol%) in DCM (1 mL) was added gold catalyst (2.3 mg, 0.00167 mmol, 1 mol%) and the reaction mixture was stirred at rt for 5 min. A solution of acetate derivative **254** (100 mg, 0.177 mmol, 1 equiv.) in DCE (1 mL) was added and stirred at rt for 5 min. Pentane was added and the solution was filtered over Celite. The solvents were removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column

chromatography (Hept / EtOAc, 1:0 up to 9:1). The desired product was obtained (24 mg, 35%) as single diastereoisomer

R_f 0.25 (Hept / EtOAc 9:1)

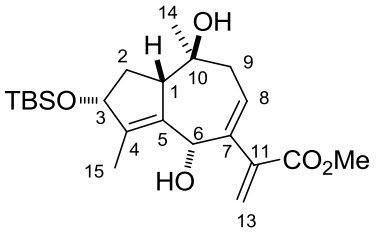
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 360 MHz.
6.07 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz, **H**-13a), 5.90 (br ddd app, 1H, *J* = 7.8, 6.0, 1.4 Hz, **H**-8), 5.61 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz, **H**-13b), 3.81 (s, 3H, C**H$_3$** ester), 3.39 (d, 1H, *J* = 14.5 Hz, **H**-6a), 3.29 (br d, 1H, *J* = 14.5 Hz, **H**-6b), 3.10 (br d, 1H, *J* = 5.9 Hz, **H**-1), 2.73 (dd, 1H, *J* = 14.0, 6.0 Hz, **H**-9a), 2.45 (dd, 1H, *J* = 19.3, 1.8 Hz, **H**-2a), 2.43 (dd, 1H, *J* = 19.9, 5.8 Hz, **H**-2b), 2.41 (dd, 1H, *J* = 14.1, 8.6 Hz, **H**-9b), 1.67 (d, 3H, *J* = 1.4 Hz, **H$_3$**-15), 0.99 (t, 9H, *J* = 7.8 Hz, C**H$_3$**-*TES*), 0.96 (s, 3H, **H$_3$**-14), 0.63 (q, 6H, *J* = 7.8 Hz, C**H$_2$**-*TES*)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 90.6 MHz.
209. 5 (**C**-3), 166.7 (**C**-12), 166.8 (**C**-5), 143.3 (**C**-7), 137.2 (**C**-4), 135.9 (**C**-11), 128.8 (**C**-8), 124.7 (**C**-13), 76.5 (**C**-10), 57.4 (**C**-1), 52.2 (**C**H$_3$-ester), 42.8 (**C**-2), 38.3 (**C**-9), 33.2 (**C**-6), 21.5 (**C**-14), 8.1 (**C**-15), 7.1 (**C**H$_3$-*TES*), 6.8 (**C**H$_2$-*TES*)

IR (cm^{-1}): 2954.4, 2876.3, 1702.4, 1638.6, 1457.8, 1435.4, 1380.8, 1333.8, 1236.6, 1135.3, 1107.1, 1009.0

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{22}H_{34}O_4Si$ $(M + Na)^+$ 413.2123, found 413.2098

Methyl 2-((2R*,3aS,4S,8R)-2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4,8-dihydroxy-1,4-dimethyl-2,3,3a,4,5,8-hexahydroazulen-7-yl)acrylate (279)



$C_{22}H_{36}O_5Si$
M = 408,23 g.mol^{-1}

A solution of bicyclic compound **253** (58 mg, 0.097 mmol, 1 equiv.) in THF (2 mL) was cooled to 0°C and a solution of TBAF-3H_2O (46 mg, 0.146 mmol, 1.5 equiv.) / AcOH (6.5 mg, 0.146 mmol, 1.5 equiv.) (1:1, v/v) was added. The reaction was stirred at the same temperature for 30 min and quenched with an aqueous saturated of $NaHCO_3$ and extracted by EtO_2 (x3). The solvent was removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Chromagel Si60ACC [70-200] pH = 7; Hept / EtOAc, 1:0 up to 1:1). The desired product was obtained (22 mg, 55%) as colorless oil and as one single diastereoisomer.

R_f 0.48 (Hept / EtOAc 1:1)

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
6.16 (d, 1H, *J* = 1.1 Hz, **H**-13a), 5.79 (d, 1H, *J* = 1.1 Hz, **H**-13b), 5.70 (dd, 1H, *J* = 7.9, 2.2 Hz, **H**-8), 5.08 (br s, 1H, O**H**), 4.99 (s, 1H, **H**-6), 4.53 (t app, 1H, *J* = 6.9 Hz, **H**-3), 3.83 (s, 3H, C**H$_3$** ester), 3.00 (br t app, 1H, *J* = 7.1 Hz, **H**-1), 2.53 (dd, 1H, *J* = 17.3, 2.2 Hz, **H**-9a), 2.36 (m, 1H, **H**-2a), 2.29 (br ddd, 1H, *J* = 17.3, 8.0, 1.2 Hz, **H**-9b), 1.74 (br s, 1H, O**H**), 1.64 (br s, 3H, **H$_3$**-15), 1.27 (br dt app, 1H, *J* = 9.9, 2.1 Hz, **H**-2b), 1.19 (s, 3H, **H$_3$-**14), 0.93 (s, 9H, *t*-Bu), 0.10 (s, 6H, 2 x C*H$_3$*-*TBS*)

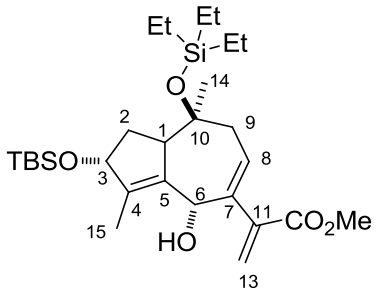
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 90.6 MHz.

168.5 (**C**-12), 143.4 (**C**-7), 139.5 (**C**-4), 139.4 (**C**-11), 136.5 (**C**-5), 131.2 (**C**-8), 127.4 (**C**-13), 77.9 (**C**-3), 74.2 (**C**-10), 67.8 (**C**-6), 53.5 (**C**-1), 52.5 (**C**H_3-ester), 38.5 (**C**-9), 38.3 (**C**-2), 27.8 (**C**-14), 25.9 (*t*-Bu-*TBS*), 18.2 (**C**q-*TBS*), 11.4 (**C**-15), -4.38 (**C**H_3-*TBS*), -4.74 (**C**H_3-*TBS*)

IR (cm^{-1}): 3324.4, 3075.2, 2958.0, 2930.9, 1728.8, 1639.6, 1461.6, 1436.2, 1379.0, 1361.4, 1260.0, 1095.2, 1023.4

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{22}H_{36}O_5Si$ $(M + Na)^+$ 431.2229, found 431.2226

Methyl 2-((2R*,4S,8R)-2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-8-hydroxy-1,4-dimethyl-4-((triethylsilyl)oxy)-2,3,3a,4,5,8-hexahydroazulen-7-yl)acrylate (280-263)



Chemical Formula: $C_{28}H_{50}O_5Si_2$
M = 522,31 $g.mol^{-1}$

Procedure A (deprotection): A solution of bicyclic **253** (10 mg, 0.017 mmol, 1 equiv.) in MeOH (1 mL) was cooled to 0°C and PPTS (0.13 mg, 0.00051 mmol, 3 mol%) was added. The reaction mixture was stirred at the same temperature for overnight. The mixture was quenched with saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and extracted with Et_2O (x3). The combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$. The solvent was removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Chromagel Si60ACC [70-200] pH = 7; Hept / EtOAc, 1:0 up to 9:1). The desired product **280** was obtained (4 mg, 45%) as 4:1 inseparable mixture of diastereoisomers.

Procedure B (RCEYM): A solution of enyne **188** (50 mg, 0.096 mmol, 1 equiv.) in toluene (10 mL) was degassed using a freeze-pump-thaw cycle (x3). Grubbs second generation catalyst (8 mg, 0.009 mmol, 10 mol%) was added. The reaction was heated at 80°C and stirred overnight under an atmosphere of ethylene (balloon). The solution was cooled to rt and Charcoal was added and the mixture was filtered over Celite / Silica (1:1). The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (Chromagel Si60ACC [70-200] pH = 7; Hept / EtOAc, 1:0 up to 9:1). The desired product **263** was obtained (34 mg, 68%) as 4:1 inseparable mixture of diastereoisomers.

R_f 0.24 (Hept / EtOAc 9:1)

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 300 MHz.
6.16 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, **H**-13a), 5.80 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, **H**-13b), 5.56 (dd, 1H, *J* = 7.9, 3.0 Hz, **H**-8), 4.96 (d, 1H, *J* = 10.4 Hz, **H**-6), 4.50 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz, O**H**), 4.47 (m, 1H, **H**-3), 3.79 (s, 3H, C**H_3**ester), 3.02 (m, 1H, **H**-1), 2.53 (dd, 1H, *J* = 17.4, 3.0 Hz, **H**-9a), 2.28 (m, 3H, **H_2**-2, **H**-9b), 1.70 (s, 3H, **H_3**-15), 1.57 (s, 9H, *t*-Bu-*TBS*), 1.22 (s, 3H, **H_3**-14), 0.98 (t, 9H, *J* = 7.9 Hz, C**H_3**-*TES*), 0.92 (s, 9H, *t*-Bu-*TBS*), 0.66 (q, 6H, *J* = 7.9 Hz, C**H_2**-*TES*), 0.10 (s, 3H, C**H_3**-*TBS*), 0.09 (s, 3H, C**H_3**-*TBS*)

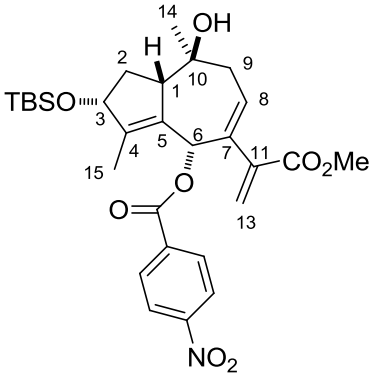
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 75.5 MHz.

167.4 (**C**-12), 142.9 (**C**-7), 140.5 (**C**-4), 137.5 (**C**-11), 136.1 (**C**-5), 130.9 (**C**-8), 125.1 (**C**-13), 79.5 (**C**-3), 77.8 (**C**-10), 68.8 (**C**-6), 57.8 (**C**-1), 52.1 (**C**H_3-ester), 42.1 (**C**-9), 34.4 (**C**-2), 25.9 (t-Bu-*TBS*), 22.2 (**C**-14), 18.1 (**C**q-*TBS*), 12.1 (**C**-15), 7.22 (**C**H_3-*TES*), 6.90 (**C**H_2-*TES*), -4.41 (**C**H_3-*TBS*), -4.83 (**C**H_3-*TBS*)

IR (cm^{-1}): 3370.4, 3070.1, 2961.8, 2931.9, 1728.4, 1640.1, 1461.1, 1435.9, 1379.5, 1362.9, 1261.0, 1095.2, 1023.4

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{28}H_{50}O_5Si_2$ $(M + Na)^+$ 545.3094, found 545.3101

(2R*,3aS,4S,8R)-2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4-hydroxy-7-(3-methoxy-3-oxoprop-1-en-2-yl)-1,4-dimethyl-2,3,3a,4,5,8-hexahydroazulen-8-yl 4-nitrobenzoate (281)



$C_{29}H_{39}NO_8Si$
M = 557,24

To a solution of diol **279** (30 mg, 0.073 mmol, 1 equiv.) in DCM (1 mL) were added pyridine (17 µL, 0.22 mmol, 3 equiv.) and paranitrobenzoyl chloride (40 mg, 0.22 mmol, 3 equiv.). The reaction was stirred at rt overnight and quenched with an aqueous saturated of $NaHCO_3$ and extracted by EtO_2 (x3). The solvent was removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 1:0 up to 1:1). The desired product was obtained (24 mg, 60%) as colorless oil.

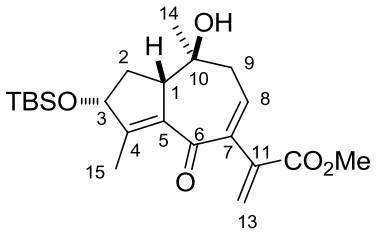
R_f 0.34 (Hept / EtOAc 3:1)

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 300 MHz.
8.29 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, **H**-Ar), 8.17 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, **H**-Ar), 6.63 (s, 1H, **H**-6), 6.19 (d, 1H, *J* = 1.1 Hz, **H**-13a), 6.01 (br t app, 1H, *J* = 6.2 Hz, **H**-8), 5.74 (d, 1H, *J* = 1.1 Hz, **H**-13b), 4.53 (br t app, 1H, *J* = 6.4 Hz, **H**-3), 3.79 (s, 3H, C**H_3** ester), 3.56 (d, 1H, *J* = 13.6 Hz, O**H**), 2.98 (br t app, 1H, *J* = 6.9 Hz, **H**-1), 2.62 (br d app, 1H, *J* = 2.7 Hz, **H**-9a), 2.59 (br s app, 1H, **H**-9b), 2.35 (br dt app, 1H, *J* = 13.2, 7.5 Hz, **H**-2a), 1.87 (br d, 3H, *J* = 1.5 Hz, **H_3**-15), 1.46 (m, 1H, **H**-2b), 1.22 (s, 3H, **H_3-**14), 0.93 (s, 9H, *t*-Bu), 0.11 (s, 3H, C**H_3**-*TBS*), 0.10 (s, 3H, C**H_3**-*TBS*)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 62.9 MHz.
166.5 (**C**-12), 163.4 (**C**O-Ar), 144.3 (**C**-7), 141.9 (**C**-4), 136.6 (**C**-11), 135.3 (**C**-Ar), 134.0 (**C**-5), 131.3 (**C**-Ar), 130.7 (**C**-8), 129.8 (**C**-Ar), 129.5 (**C**-Ar), 127.5 (**C**-Ar), 123.7 (**C**-13), 123.5 (**C**-Ar), 78.1 (**C**-3), 74.5 (**C**-10), 70.9 (**C**-6), 55.2 (**C**-1), 52.2 (**C**H_3-ester), 39.1 (**C**-9), 37.2 (**C**-2), 25.9 (*t*-Bu-*TBS*), 25.6 (**C**-14), 18.2 (**C**q-*TBS*), 11.7 (**C**-15), -4.38 (**C**H_3-*TBS*), -4.74 (**C**H_3-*TBS*)

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{29}H_{39}NO_8Si$ $(M + Na)^+$ 580.2342, found 580.2345

Methyl 2-((2R*, 3aS, 4S)-2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4-hydroxy-1,4-dimethyl-8-oxo-2,3,3a,4,5,8-hexahydroazulen-7-yl)acrylate (282)



$C_{22}H_{34}O_5Si$
M = 406,21 g.mol^{-1}

To a solution of diol **279** (13 mg, 0.033 mmol, 1 equiv.) in DCM (1 mL) was added DMP (21 mg, 0.05 mmol, 1.5 equiv.) and the reaction mixture was stirred at rt overnight. The reaction was quenched with an aqueous saturated of $NaHCO_3$ and extracted by DCM (x3). The solvent was removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 1:0 up to 1:1). The desired product was obtained (8 mg, 62%).

R_f 0.50 (Hept / EtOAc 1:1)

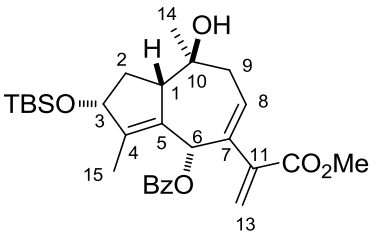
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 300 MHz.
6.42 (br t, 1H, *J* = 5.7 Hz, **H**-8), 6.23 (br s, 1H, **H**-13a), 5.77 (br s, 1H, **H**-13b), 4.60 (br t app, 1H, *J* = 6.6 Hz, **H**-3), 3.72 (s, 3H, C**H$_3$** ester), 3.10 (br t app, 1H, *J* = 6.9 Hz, **H**-1), 2.65 (br t app, 1H, *J* = 5.3 Hz, **H**-9a), 2.38 (m, 1H, **H**-2a), 2.05 (br d, 3H, *J* = 1.5 Hz, **H$_3$**-15), 1.61 (m, 1H, **H**-9b), 1.45 (br s, 1H, O**H**), 1.26 (m, 1H, **H**-2b), 1.21 (s, 3H, **H$_3$-**14), 0.96 (s, 9H, *t*-Bu-*TBS*), 0.13 (s, 3H, C**H$_3$**-*TBS*), 0.12 (s, 3H, C**H$_3$**-*TBS*)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 90.6 MHz.
192.6 (**C**-6), 166.7 (**C-**12), 157.4 (**C**-4), 141.6 (**C**-7), 141.1 (**C**-11), 135.6 (**C**-5), 136.3 (**C**-8), 126.8 (**C**-13), 78.3 (**C**-3), 74.0 (**C**-10), 52.7 (**C**-1), 52.1 (**C**H$_3$-ester), 44.7 (**C**-9), 35.6 (**C**-2), 30.3 (**C**-14), 25.8 (*t*-Bu-*TBS*), 18.1 (**C**q-*TBS*), 13.9 (**C**-15), -4.40 (**C**H$_3$-*TBS*), -4.80 (**C**H$_3$-*TBS*)

IR (cm^{-1}): 3359.1, 3075.8, 2956.8, 2930.1, 1732.4, 1706.2, 1640.2, 1462.8, 1436.7, 1379.0, 1360.1, 1260.9, 1090.3, 1023.4

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{22}H_{34}O_5Si$ $(M + Na)^+$ 429.2073, found 429.2075

(2R*, 3aS, 4S, 8R)-2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4-hydroxy-7-(3-methoxy-3-oxoprop-1-en-2-yl)-1,4-dimethyl-2,3,3a,4,5,8-hexahydroazulen-8-yl benzoate



$C_{29}H_{40}O_6Si$
M = 512,25 g.mol^{-1}

To a solution of diol **279** (7 mg, 0.017 mmol, 1 equiv.) in DCM (0.3 mL) were added DCC (7 mg, 0.034 mmol, 2 equiv.), benzoic acid (4 mg, 0.034 mmol, 2 equiv.) and DMAP (0.4 mg, 0.0034 mmol, 0.2 equiv.). The reaction was stirred at rt overnight and quenched with an aqueous saturated of $NaHCO_3$ and extracted by EtO_2 (x3). The solvent was removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 1:0 up to 1:1). The desired product was obtained (7 mg, 80%) as colorless oil.

R_f 0.61 (Hept / EtOAc 1:1)

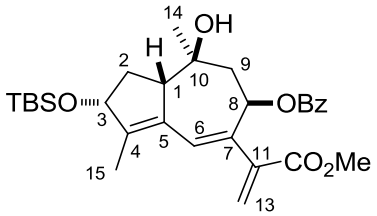
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 250 MHz.
8.01 (br d, 2H, *J* = 7.1 Hz, **H**-Bz), 7.56 (m, 1H, **H**-Bz), 7.45 (br d, 2H, *J* = 7.1 Hz, **H**-Bz), 6.64 (s, 1H, **H**-6), 6.18 (d, 1H, *J* = 1.3 Hz, **H**-13a), 5.98 (br dd, 1H, *J* = 6.6, 5.7 Hz, **H**-8), 5.75 (d, 1H, *J* = 1.3 Hz, **H**-13b), 4.54 (br t app, 1H, *J* = 6.6 Hz, **H**-3), 3.80 (s, 3H, C**H$_3$** ester), 2.98 (br t app, 1H, *J* = 5.9 Hz, **H**-1), 2.55 (m, 2H, **H$_2$**-9), 2.35 (br ddd, 1H, *J* = 13.0, 7.6, 7.3 Hz, **H**-2a), 1.88 (d, 3H, *J* = 1.3 Hz, **H$_3$**-15), 1.45 (m, 1H, **H**-2b), 1.22 (s, 3H, **H$_3$**-14), 0.94 (s, 9H, *t*-Bu), 0.12 (s, 3H, C**H$_3$**-*TBS*), 0.11 (s, 3H, C**H$_3$**-*TBS*)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 62.9 MHz.
166.6 (**C**-12), 165.2 (**C**O-Bz), 143.6 (**C**-7), 141.9 (**C**-4), 136.8 (**C**-11), 133.6 (**C**-Bz), 133.1 (**C**-8), 131.9 (**C**-5), 130.7 (**C**-Bz), 129.8 (**C**-Bz), 129.5 (**C**-Bz), 128.5 (**C**-Bz), 127.4 (**C**-13), 126.6 (**C**-Bz), 78.1 (**C**-3), 74.5 (**C**-10), 70.9 (**C**-6), 55.2 (**C**-1), 52.2 (**C**H$_3$-ester), 39.1 (**C**-9), 37.2 (**C**-2), 25.9 (*t*-Bu-*TBS*), 25.6 (**C**-14), 18.2 (**C**q-*TBS*), 11.7 (**C**-15), -4.38 (**C**H$_3$-*TBS*), -4.74 (**C**H$_3$-*TBS*)

IR (cm^{-1}): 3335.0, 2929.2, 2855.8, 1720.7, 1630.1, 1450.8, 1362.3, 1259.3, 1096.5, 1020.2

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{29}H_{40}O_6Si$ $(M + Na)^+$ 535.2491, found 535.2485

(2R*, 3aS, 4S, 6R)-2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4-hydroxy-7-(3-methoxy-3-oxoprop-1-en-2-yl)-1,4-dimethyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydroazulen-6-yl benzoate (304)



$C_{29}H_{40}O_6Si$
M = 512,25 g.mol^{-1}

A solution of diol **279** (27 mg, 0.066 mmol, 1 equiv.) in THF (1 mL) was cooled to 0°C, PPh_3 (34 mg, 0.13 mmol, 2 equiv.), benzoic acid (16 mg, 0.13 mmol, 2 equiv.) and DIAD (26 mg, 0.13 mmol, 2

equiv.) were added. The reaction was stirred at the same temperature for 1h and quenched with an aqueous saturated of $NaHCO_3$ and extracted by EtO_2 (x3). The solvent was removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Chromagel Si60ACC [70-200] pH = 7; Hept / EtOAc, 1:0 up to 1:1). The desired product was obtained (14 mg, 40%, 46% brsm) as colorless oil and as single diastereoisomer.

R_f 0.63 (Hept / EtOAc 1:1)

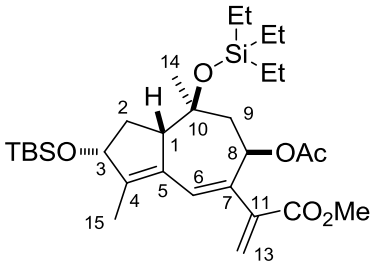
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 360 MHz.
7.96 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz, **H**-Bz), 7.56 (dd, 1H, *J* = 7.3, 7.7 Hz, **H**-Bz), 7.44 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz, **H**-Bz), 6.46 (br s, 1H, **H**-6), 6.14 (d, 1H, *J* = 1.3 Hz, **H**-13a), 6.00 (br dd, 1H, *J* = 4.1, 9.5 Hz, **H**-8), 5.74 (d, 1H, *J* = 1.3 Hz, **H**-13b), 4.58 (br t app, 1H, *J* = 6.6 Hz, **H**-3), 3.78 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, O**H**), 3.57 (s, 3H, C**H$_3$** ester), 2.97 (br t app, 1H, *J* = 7.3 Hz, **H**-1), 2.43-2.37 (m, 2H, **H**-9a, **H**-2a), 2.18 (dd, 1H, *J* = 13.2, 10.0 Hz, **H**-9b), 1.80 (br s, 3H, **H$_3$**-15), 1.66 (br ddd, 1H, *J* = 13.2, 7.3, 6.3 Hz, **H**-2b), 1.32 (s, 3H, **H$_3$-**14), 0.94 (s, 9H, *t*-Bu), 0.13 (s, 3H, C**H$_3$**-*TBS*), 0.12 (s, 3H, C**H$_3$**-*TBS*)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 90.6 MHz.
166.8 (**C**-12), 165.4 (**C**O-Bz), 146.9 (**C**-4), 143.8 (**C**-7), 137.4 (**C**-11), 132.1 (**C**-5), 132.9 (**C**-Bz), 130.0 (**C**-Bz), 129.5 (**C**-Bz), 128.4 (**C**-Bz), 126.1 (**C**-6), 125.5 (**C**-13), 78.1 (**C**-3), 72.3 (**C**-10), 71.4 (**C**-8), 55.9 (**C**-1), 51.9 (**C**H$_3$-ester), 48.0 (**C**-9), 38.2 (**C**-2), 25.9 (*t*-Bu-*TBS*), 21.6 (**C**-14), 18.2 (**C**q-*TBS*), 12.2 (**C**-15), -4.34 (**C**H$_3$-*TBS*), -4.78 (**C**H$_3$-*TBS*)

IR (cm^{-1}): 3356.9, 2954.1, 2928.5, 2856.2, 1724.1, 1602.8, 1450.6, 1363.2, 1256.9, 1109.2

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{29}H_{40}O_6Si$ $(M + Na)^+$ 535.2491, found 535.2479

Methyl 2-((2R*,3aS,4S,6R)-6-acetoxy-2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1,4-dimethyl-4-((triethylsilyl)oxy)-2,3,3a,4,5,6-hexahydroazulen-7-yl)acrylate (336)



$C_{30}H_{52}O_6Si_2$
M = 564,33 g.mol^{-1}

To a 0.014M solution of HBF_4-OEt_2 (0.1 mL, 0.00167 mmol, 1 mol%) in DCM (1 mL) was added gold catalyst (2.1 mg, 0.00167 mmol, 1 mol%) and the reaction mixture was stirred at rt for 5 min. A solution of acetate derivative **254** (94 mg, 0.167 mmol, 1 equiv.) in DCE (1 mL) was added and stirred at 80°C under microwaves for 30 min. Pentane was added and the solution was filtered over Celite. The solvents were removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Chromagel Si60ACC [70-200] pH = 7; Hept / EtOAc, 1:0 up to 9:1). The desired product was obtained (61 mg, 65%) as colorless oil and as 4:1 inseparable mixture of diastereoisomers at C10.

R_f 0.28 (Hept / EtOAc 9:1)

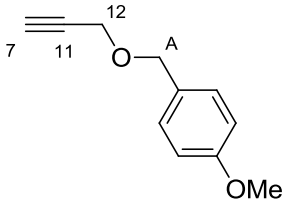
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 300 MHz.
6.38 (br s, 1H, **H**-6), 6.01 (br d, 1H, *J* = 1.5 Hz, **H**-13a), 5.69 (br dd, 1H, *J* = 10.6, 4.2 Hz, **H**-8), 5.63 (br d, 1H, *J* = 1.5 Hz, **H**-13b), 4.51 (br t app, 1H, *J* = 6.6 Hz, **H**-3), 3.73 (s, 3H, C**H**$_3$ ester), 2.85 (br t app, 1H, *J* = 7.7 Hz, **H**-1), 2.33 (br ddd app, 1H, *J* = 13.5, 8.3, 7.9 Hz, **H**-2a), 2.25 (br dd app, 1H, *J* = 4.5, 0.3 Hz, **H**-9a), 2.04 (br dd, 1H, *J* = 10.6, 1.9 Hz, **H**-9b), 1.98 (s, 3H, C**H**$_3$-Ac), 1.76 (s, 3H, **H$_3$**-15), 1.59 (m, 1H, **H**-2b), 1.23 (s, 3H, **H$_3$**-14), 0.99 (t, 9H, *J* = 7.8 Hz, C**H$_3$**-*TES*), 0.94 (s, 9H, *t*-Bu), 0.63 (q, 6H, *J* = 7.8 Hz, C**H$_2$**-*TES*), 0.11 (s, 3H, C**H$_3$**-*TBS*), 0.10 (s, 3H, C**H$_3$**-*TBS*)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 75.5 MHz.
169.6 (**C**-Ac), 167.1 (**C**-12), 146.8 (**C**-4), 143.9 (**C**-7), 137.0 (**C**-11), 132.2 (**C**-5), 125.7 (**C**-6), 125.1 (**C**-13), 77.9 (**C**-3), 74.3 (**C**-10), 70.7 (**C**-8), 57.4 (**C**-1), 51.7 (**C**H$_3$-ester), 48.3 (**C**-9), 35.7 (**C**-2), 25.8 (*t*-Bu-*TBS*), 21.4 (**C**-14), 20.9 (**C**H$_3$-Ac), 18.1 (**C**q-*TBS*), 12.1 (**C**-15), 7.06 (**C**H$_3$-*TES*), 6.83 (**C**H$_2$-*TES*), -4.38 (**C**H$_3$-*TBS*), -4.91 (**C**H$_3$-*TBS*)

IR (cm^{-1}): 3426.8, 2934.0, 2877.0, 2857.8, 1741.9, 1461.2, 1436.2, 1376.4, 1235.0, 1116.4, 1005.9

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{30}H_{52}O_6Si_2$ $(M + Na)^+$ 587.3195, found 587.3162

1-methoxy-4-((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)benzene[209]



$C_{11}H_{12}O_2$
M = 176,08 g.mol^{-1}

To a solution of PMBOH (500 mg, 3.60 mmol, 1 equiv.) in DMF (5 mL) was cooled to 0°C and $NaH_{60\%}$ (158 mg, 3.96 mmol, 1.1 equiv.). The reaction was stirred at the same temperature for 30 min then propargylic bromide (0.4 mL, 3.96 mmol, 1.1 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred at 0°C for 3h. The reaction was quenched with an aqueous saturated of $NaHCO_3$ and extracted by Et_2O (x3). The solvent was removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Hept / EtOAc, 1:0 up to 3:1). The desired product was obtained (511 mg, 82%) as colorless oil.

R$_f$ 0.48 (Hept / EtOAc 3:1)

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 300 MHz.
7.31 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, **H**-*PMB*), 6.91 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, **H**-*PMB*), 4.57 (s, 2H, **H$_2$**-A), 4.16 (d, 2H, *J* = 2.6 Hz, **H$_2$**-12), 3.83 (s, 3H, O**C**H$_3$), 2.49 (br t, 1H, *J* = 2.6 Hz, **H**-7)

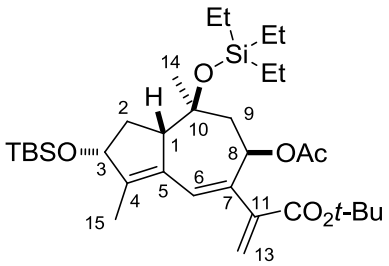
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 75.5 MHz.
159.4 (**C**-*PMB*), 129.8 (**C**-*PMB*), 129.3 (**C**-*PMB*), 113.9 (**C**-*PMB*), 79.8 (**C**-7), 74.5 (**C**-11), 71.2 (**C**-A), 56.7 (**C**-12), 55.3 (O**C**H$_3$)

[209] Keck D., Vanderheiden S., Bräse S. *Eur. J. Org. Chem*. **2006**, 4916

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{11}H_{12}O_2$ $(M + Na)^+$ 199.0734, found 199.0730

These data are in accordance with the literature

***tert*-butyl 2-((2R*,3aS,4S,6R)-6-acetoxy-2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1,4-dimethyl-4-((triethylsilyl)oxy)-2,3,3a,4,5,6-hexahydroazulen-7-yl)acrylate (341)**



$C_{33}H_{58}O_6Si_2$
M = 606,37 g.mol^{-1}

To a 0.014M solution of HBF_4-OEt_2 (0.01 mL, 0.00167 µmol, 1 mol%) in DCM (1 mL) was added gold catalyst (2.1 mg, 0.00167 mmol, 1 mol%) and the reaction mixture was stirred at rt for 5 min. A solution of acetate derivative **255** (10 mg, 0.0167 mmol, 1 equiv.) in DCE (1 mL) was added and stirred at 80°C under microwaves for 30 min. Pentane was added and the solution was filtered over Celite. The solvents were removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash column chromatography (Chromagel Si60ACC [70-200] pH = 7; Hept / EtOAc, 1:0 up to 9:1). The desired product was obtained (5 mg, 50%) as yellow oil and as 4:1 inseparable mixture of diastereoisomers.

R_f 0.33 (Hept / EtOAc 9:1)

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 300 MHz.
6.34 (br s, 1H, **H**-6), 6.02 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, **H**-13a), 5.82 (dd, 1H, *J* = 11.3, 4.1 Hz, **H**-8), 5.55 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, **H**-13b), 4.51 (br t app, 1H, *J* = 6.6 Hz, **H**-3), 2.81 (br t app, 1H, *J* = 6.6 Hz, **H**-1), 2.36-2.30 (m, 2H, **H**-9a, **H**-2a), 2.05 (m, 1H, **H**-9b), 1.99 (s, 3H, C**H**$_3$-Ac), 1.77 (br s, 3H, **H$_3$**-15), 1.59 (m, 1H, **H**-2b), 1.48 (s, 9H, *t*-Bu-ester), 1.27 (s, 3H, **H$_3$-**14), 0.96 (t, 9H, *J* = 7.8 Hz, C**H$_3$**-*TES*), 0.93 (s, 9H, *t*-Bu-*TBS*), 0.61 (q, 6H, *J* = 7.8 Hz, C**H$_2$**-*TES*), 0.12 (s, 3H, C**H$_3$**-*TBS*), 0.11 (s, 3H, C**H$_3$**-*TBS*)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 75.5 MHz.
174.2 (**C**-Ac), 166.6 (**C-**12), 146.5 (**C**-4), 138.7 (**C**-7), 137.2 (**C**-11), 132.1 (**C**-5), 128.5 (**C**-6), 124.5 (**C**-13), 81.2 (**C**-3), 77.8 (**C**-10), 70.8 (**C**-8), 59.5 (**C**-1), 51.9 (**C**H$_3$-ester), 48.1 (**C**-9), 35.5 (**C**-2), 28.4 (**C**q-*t*-Bu-ester), 25.8 (*t*-Bu-*TBS*), 22.6 (**C**-14), 22.0 (**C**H$_3$-Ac), 18.1 (**C**q-*TBS*), 13.4 (**C**-15), 7.10 (**C**H$_3$-*TES*), 6.90 (**C**H$_2$-*TES*), -4.38 (**C**H$_3$-*TBS*), -4.68 (**C**H$_3$-*TBS*)

IR (cm^{-1}): 3426.8, 2934.0, 2877.0, 2857.8, 1741.9, 1461.2, 1436.2, 1376.4, 1235.0, 1116.4, 1005.9

HRMS (ESI): *m/z* calcd for $C_{33}H_{58}O_6Si_2$ $(M + Na)^+$ 629.3669, found 629.3675