HAL
open science

Synthèse de Hoodigogénine A, aglycone de glycostéroïdes extraits de Hoodia gordonii : vers la synthèse des 14β-hydroxy androstanes et /ou des 14β-hydroxy prégnanes

Blandine Ressault

To cite this version:

Blandine Ressault. Synthèse de Hoodigogénine A, aglycone de glycostéroïdes extraits de Hoodia gordonii : vers la synthèse des 14β-hydroxy androstanes et /ou des 14β-hydroxy prégnanes. Autre. Université de Strasbourg, 2012. Français. NNT : 2012STRAF067 . tel-00940453

HAL Id: tel-00940453

https://theses.hal.science/tel-00940453v1

Submitted on 1 Feb 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.

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES CHIMIQUES

UMR 7177

THÈSE présentée par :

Blandine RESSAULT

soutenue le : **31 janvier 2012**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Chimie organique

Synthèse de Hoodigogénine A, aglycone de glycostéroïdes extraits de *Hoodia gordonii*.

Vers la synthèse des 14β-hydroxy androstanes et/ou des 14β-hydroxy prégnanes.

THÈSE dirigée par :

M. MIESCH Michel	Dr, université de Strasbourg
M. GEOFFROY Philippe	Dr, université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

Mme GUILLOU Catherine	Dr, ICSN, Gif-sur-Yvette
M. WITULSKI Bernhard	Pr, ENSICAEN, Caen

AUTRES MEMBRES DU JURY :

M. ROHMER Michel	Pr, université de Strasbourg
M. MADDALUNO Jacques	Dr, IRCOF, Rouen
M. AUWERX Johan	Pr, EPFL, Lausanne

A L.C.A qui se reconnaîtra,

A mes parents,

Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire de Chimie Organique Synthétique à l'Institut de Chimie de Strasbourg, sous la direction des Dr. Michel MIESCH, Directeur de Recherche, et Philippe GEOFFROY, Chargé de Recherche au Centre National de la Recherche Scientifique. Je tiens tout particulièrement à les remercier de m'avoir accueillie au sein de leur laboratoire, de m'avoir guidée tout au long de ce travail en me faisant profiter de leur expérience et de leurs compétences.

Ce travail a été effectué dans le cadre de l'ANR N°07-PCVI-0016 en collaboration entre l'équipe du Pr. Johan AUWERX (EPFL, Lausanne), pour l'évaluation biologique de nos composés sur le récepteur TGR5 et l'équipe du Pr. Eric MARCHIONI (Faculté de Pharmacie, Strasbourg) pour l'extraction et les analyses des produits d'intérêt.

Je remercie également l'ANR pour le financement de ce projet ainsi que la Région Alsace et le CNRS pour mon financement personnel.

Je remercie le Dr. Catherine GUILLOU, Directeur de Recherche à l'ICSN à Gif-sur-Yvette, le Pr. Bernhard WITULSKI, Professeur à l'ENSICAEN, le Pr. Michel ROHMER, Professeur à l'Université de Strasbourg, le Dr. Jacques MADDALUNO, Directeur de Recherche à l'IRCOF à Mont Saint-Aignan et le Pr. Johan AUWERX, Professeur à l'EPFL à Lausanne, qui m'ont fait l'honneur de juger ce travail.

Je n'oublierai pas de remercier tous les autres membres du laboratoire, présents ou passés :

- Emilie HOLDER pour son amitié, son soutien, sa bonne humeur, les franches parties de rigolade au sujet de tout et n'importe quoi et les minutes culturelles de la pause déjeuner (qui savait qu'un ourson des eaux pouvait survivre à des conditions telles qu'un vide presque absolu et une température proche du 0 absolu ?).
- Christian SCHÄFER pour son calme inébranlable, ses conseils, mais aussi pour les parties de Skat le midi, les barbecues au Jardin des Deux Rives, sans oublier les mots croisés en allemand (du niveau école primaire mais pas toujours évident…)
- Pauline GUILINI pour ses fous rires, pour avoir accepté quelques fois de jouer à la « cat-sitter » lors de mes escapades.
- Marie-Paule BALLET pour sa sympathie et ses discussions mythiques (entendez par là parfois interminables…)
- Le Dr. Laurence MIESCH pour ses conseils.
- Et tous les autres membres passés du laboratoire qui se sont succédé : Tania, Vincent, Alexandre, Raoul, Sidonie, Daisuke, Camille, Marie, Alexis, Jessica, Tam, Johanna, Louis, Martin, Sébastien, Maxime, Philippe et Chigozie, en espérant n'avoir oublié personne.

Merci à tous pour la bonne ambiance qui a régné au sein du laboratoire.

Je souhaite également remercier tout le personnel des Services Communs de l'Institut de Chimie et plus particulièrement :

- Jean-Daniel SAUER, Maurice COPPE, Bruno VINCENT et Lionel ALLOUCHE pour les spectres RMN, leur amabilité et leur disponibilité
- Martine HEINRICH pour son accueil toujours chaleureux au service des Analyses, Mesures physiques et spectroscopiques.
- Lydia BRELOT pour les structures de Rayons X.
- Hélène NIERENGARTEN pour les spectres de masse.
- Tout le personnel du Magasin de Chimie.

Mes remerciement vont également à mes amis et plus particulièrement à :

- Laura pour son soutien au quotidien, et plus encore…
- Mes trois amies « Rennaises », Mel, Cam et Agnès, pour leur amitié depuis si longtemps déjà, pour leur soutien et les week end retrouvailles (Rennes, Milan, Lille, Strasbourg, Padoue/Venise…)
- Yo pour notre coup de foudre amical, son soutien à toute épreuve lors des coups durs mais aussi pour nos goûts similaires en matière de lecture et de cinéma (Harry Potter, Twillight…).
- Sophie (Suisse) pour son amitié et son soutien malgré la distance.
- Sophie (Mulhouse) pour m'avoir bien fait stresser pour l'organisation de son EVJF mais surtout d'avoir fait le déplacement pour venir me soutenir lors de ma soutenance.
- Alex, Jean-Mi et Cédric pour les bons moments passés ensemble sur Strasbourg.
- Et ma promo de l'ENSCMu, merci pour ces superbes week end que sont les WES, surtout le WES n°4 qui m'a permis d'aborder la rédaction de ce manuscrit l'esprit détendu.

Chose promise, chose due, un grand merci à Mme HOLDER pour tous les bons gâteaux qu'elle a pu nous faire parvenir au laboratoire (vivement les Bredala, comme on dit dans le Haut Rhin) mais également pour la choucroute (ce jour là, j'ai gagné au change).

Enfin, mes derniers remerciements iront à ma famille. Merci à ma sœur pour ses petites explications biologiques, à mon frère pour les « bidouilles » informatiques qui m'ont simplifiés la vie et enfin, merci à mes parents pour m'avoir toujours soutenue et encouragée dans mes choix, pour me permettre d'arriver jusqu'ici.

Abréviations

$[\alpha]_D^{20}$	: pouvoir rotatoire mesuré à 20°C
Å	: angström
Ac_2O	: anhydride acétique
AcCl	: chlorure d'acétyle
ACDE	: acétylène dicarboxylate d'éthyle
AcOEt	: acétate d'éthyle
AcOH	: acide acétique
Afssaps	: agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
$AgNO_3$	: nitrate d'argent
AgOTf	: triflate d'argent
A.L	: acide de Lewis
$AlCl_3$	: chlorure d'aluminium
$AlMe_3$	: triméthyle aluminium
AMPc	: adénosine monophosphate cyclique
APTS, *p*-TsOH	: acide paratoluènesulfonique
Ar	: aromatique
ATP	: adénosine triphosphate
$BF_3.Et_2O$	: trifluorure de bore diéthyléther
Br_2	: dibrome
n-BuLi	: *n*-butyllithium
t-BuOK	: tertiobutanolate de potassium
°C	: degré Celsius
c	: concentration exprimée en g/100 mL pour les pouvoirs rotatoires
CA	: acide cholique
cat.	: quantité catalytique
CCK	: cholécystokinine
CCl_4	: tétrachlorure de méthyle
CCM	: chromatographie sur couche mince
C_6D_6	: benzène deutéré
CDCA	: acide chénodésoxycholique
CDI	: carbonyldiimidazole
CE	: cellule enteroendocrine
$CeCl_3$	: chlorure de cerium
CH_2Cl_2	: dichlorométhane
CITES	: Convention on international trade in endangered species of wild
$CHCl_3$	: chloroforme
$CDCl_3$	: chloroforme deutéré
CH_3CN	: acétonitrile
chap.	: chapitre
CrO_3	: trioxide de chrome
Cs_2CO_3	: carbonate de césium
CSIR	: conseil Sud Africain pour la recherche scientifique et industrielle
δ	: déplacement chimique, exprimé en ppm

DABCO	: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	: 1,8-diazabicyclo-[4.5.0]-undèc-7-ène
DCA	: acide désoxycholique
DEAD	: azodicarboxylate de diéthyle
deg	: degré
DIBAL-H	: hydrure de diisobutylaluminium
DMAP	: diméthylaminopyridine
DMF	: diméthylformamide
DMSO	: diméthylsufoxyde
EC_{50}	: Concentration pour laquelle un composé possède 50% de l'activité maximale
ee	: excès énantiomérique
éq.	: équivalent
Et_2O	: diéthyléther
EtOH	: éthanol
FDA	: food drug administration
g	: gramme
GLP-1	: Glucon-Like Petpide 1
h	: heure
HCl	: acide chlorhydrique
HCO_2H	: acide formique
hν	: photon
H_2O	: eau
HBF_4	: acide tétrafluoroborique
H_2SO_4	: acide sulfurique
Hz	: Hertz
IMC	: indice de masse corporelle
iR	: infrarouge
J	: constante de couplage exprimée en Hertz
kcal	: kilocalorie
K_2CO_3	: carbonate de potassium
$KHSO_4$	: hydrogénosulfate de potassium
KOH	: hydroxyde de potassium
kg	: kilogramme
L	: litre
LCA	: acide lithocholique
$LiAlH_4$, LAH	: hydrure de lithium et d'aluminium
LiCl	: chlorure de lithium
M	: molarité (concentration exprimées en $mol.L^{-1}$)
µM	: molarité (concentration exprimées en $micromol.L^{-1}$)
m	: mètre
maj.	: majoritaire
mCPBA	: acide *m*-chloroperbenzoïque
Me	: groupement méthyle
MeOH	: méthanol
MeONa	: méthanolate de sodium

Me_2S	: diméthylsulfure
MHz	: mégaHertz
min	: minute
min.	: minoritaire
mL	: millilitre
MM	: masse molaire calculée (indiquée en $g.mol^{-1}$)
mmol	: millimole
MO	: micro-onde
MRP	: Multidrug resistance-associated protein
NBA	: N-bromoacétamide
NBS	: N-bromosuccinimide
$NaBH_4$	: borohydrure de sodium
$Na_2Cr_2O_7$	: dichromate de sodium
NaH	: hydrure de sodium
$NaHCO_3$	: bicarbonate de sodium
NaOH	: hydroxyde de sodium
Na_2SO_4	: sulfate de sodium
n-Bu_4NI	: iodure de tétrabutylammonium
n-Bu_3P	: *n*-tributylphosphine
NEt_3	: triéthylamine
NH_3	: ammoniac
NH_4Cl	: chlorure d'ammonium
N_2O_4	: peroxyde d'azote
N-P	: réaction de Norrish-Prins
O_3	: ozone
OCDE	: organisation de coopération et de développement économiques
OMS	: organisation mondiale de la santé
§	: paragraphe
Pd/C	: palladium sur charbon
PDC	: dichromate de pyridinium
P-gp	: Glycoprotéine P
Ph	: groupement phényle
PhMgBr	: phényle de bromure magnésium
PPh_3	: triphénylphosphine
Ph_3P=CHCOMe	: méthyl(triphénylphosphoranylidène)acétate
PPAR	: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
PPNS	: programme national nutrition santé
ppm	: partie par million
PPTS	: *p*-toluènesulfonate de pyridinium
quant.	: quantitatif
R	: rendement
RCPG	: récepteur couplé à une protéine G
RE	: reticulum endoplasmique
RMN	: résonance magnétique nucléaire
RX	: Rayons X

SAR	: Relation Structure Activité
sat.	: solution aqueuse saturée
SiO_2	: silice
SmI_2	: iodure de samarium
SN_2	: substitution nucléophile bimoléculaire
SnCl	: dichlorure d'étain
$SnCl_4$	: tétrachlorure d'étain
$SOCl_2$	: chlorure de thionyle
SO_3.py	: complexe trioxide de soufre-pyridine
TA, RT	: température ambiante
TAS2R	: récepteur du goût de type 2
TBAF	: fluorure de tétra-*n*-butylammonium
TBDMSOTf	: triflate de tertiobutyldiméthylsilyle
TFA	: acide trifluoroacétique
Tf_2NH	: trifluorométhanesulfonimide
TMSOTf	: triflate de triméthylsilyle
THF	: tétrahydrofurane
$TiCl_4$	: tétrachlorure de titane
TMS	: groupement triméthylsilyle
TBDMS	: groupement tertiobutyldiméthylsilyle
Triton B	: hydroxyde de benzyltriméthylammonium
TsCl	: chlorure de tosyle
USA	: Etats-unis
UV	: ultra violet
VLC	: vacuum liquid chromatography
W	: Watt

Introduction générale **1**

Chapitre I : Aperçu des travaux de la littérature concernant le P57 et la hoodigogénine A . . **5**

I. Obésité 5
I. 1. Définition générale et quelques chiffres 5
I. 2. Principales causes de l'obésité 6
I. 3. Risques liés à l'obésité 7
I. 4. Moyens de préventions 7
I. 5. Traitements 8
I .5. 1. Phentermine 8
I .5. 2. Sibutramine 8
I .5. 3. Orlistat 8
I .5. 4. Rimonabant 9
I. 5. 5. Fenfluramine 9
I. 6. Conclusion 9
II. Hoodia gordonii 9
II. 1. Description 9
II. 2. Historique du P57 10
II. 3. Extraction 11
II. 4. Etudes de contrôle-qualité 14
III. Etudes biologiques du P57 et de la hoodigogénine A, son aglycone 14
III. 1. Etudes *in vivo* 15
III. 1. 1. Chez les rats 15
III. 1. 1. 1. Activité anti-appétante 15
III. 1. 1. 2. Vers la compréhension de son mode d'action 16
III. 1. 2. Chez l'homme 17
III. 2. Etudes *in vitro* du P57 et de son aglycone la hoodigogénine A. 18
III. 2. 1. Stabilité dans les fluides gastriques et intestinaux 18
III. 2. 2. Biodisponibilité 19
III. 2. 3. Stabilité dans le foie humain 21
III. 2. 4. Métabolisme par les cytochromes P450 21
III. 2. 5. « Bitter » récepteurs 22
III. 2. 6. Activation des PPAR 24
III. 3. Conclusion 25
IV. Synthèse du P57 26
IV. 1. Synthèse de l'isoramanone 27
IV. 2. Vers la synthèse du P57 28
V. Conclusion et perspectives 29

Chapitre II : Synthèse de la hoodigogénine A et de ses analogues **31**

I. Introduction 31
II. Introduction d'un groupement hydroxyle en position 14β sur un squelette stéroïde 32
II. 1. Hydroxylation par voie biochimique 32
II. 2. Hydroxylation par voie chimique 33
II. 2. 1. Utilisation des dioxiranes 33
II. 2. 2. Ouverture régiosélective d'un époxyde 34
II. 3. Hydroxylation par voie photochimique combinée à une réaction chimique : réaction de Norrish-Prins 35
II. 4. Conclusion 40
III. Etude de la réaction de Norrish-Prins 40

III. 1. Synthèse des produits de départ communs aux précurseurs de la réaction de Norrish-Prins 41
III. 1. 1. Choix des produits de départ 41
III. 1. 2. Transformation de l'acétate d'hécogénine en prégnanone 43
III. 1. 3. Transformation de l'acide désoxycholique : synthèse de la 3α,12α-diacétoxy,5β-prégnane-20-one 44
III. 1. 3. 1. Dégradation photochimique 44
III. 1. 3. 2. Synthèse de la 3α,12α-diacétoxy,5β-prégnane-20-one 45
III. 1. 3. 3. Dégradation de la chaîne latérale par voie chimique 46
III. 2. Etude de la réaction de Norrish-Prins sur les composés possédant une fonction hydroxyle protégée en position 20 47
III. 2. 1. Synthèse des précurseurs 48
III. 2. 1. 1. Synthèse du dérivé A/B trans,3β,20R-diacétate **60** 48
III. 2. 1. 2. Synthèse du dérivé A/B trans,3β-acétate,20R-OTBDMS **65** 49
III. 2. 1. 3. Synthèse du dérive A/B cis,3α,20R-diacétate **61** 49
III. 2. 1. 4. Synthèse du dérive A/B cis,3β,20R-diacétate **62** 50
III. 2. 1. 5. Synthèse du dérive A/B cis,3β,20S-diacétate **64** 51
III. 2. 1. 6. Synthèse du dérive Δ^{5-6},3β,20R-diacétate **63** 53
III. 2. 2. Etude préliminaire de la réaction de Norrish-Prins 55
III. 2. 2. 1. Détermination de la durée d'irradiation 55
III. 2. 2. 2. Etude des conditions acides 55
III. 2. 3. Etude de la réaction de Norrish-Prins au départ des composés 20-acétate 58
III. 2. 4. Conclusion. 61
III. 3. Etude de la réaction de Norrish-Prins au départ de composés possédant une fonction carbonyle libre en position 20 63
III. 3. 1. Synthèse des précurseurs 63
III. 3. 1. 1. Synthèse du dérivé A/B trans,3β-acétate **66** 63
III. 3. 1. 2. Synthèse du dérivé A/B cis,3α-acétate **67** 64
III. 3. 1. 3. Synthèse du dérivé A/B cis,3β-acétate **68** 64
III. 3. 1. 4. Synthèse du dérivé Δ^{5-6},3β-acétate **69** 65
III. 3. 2. Résultats de la réaction de Norrish-Prins 67
III. 4. Etude de la réaction de Norrish-Prins au départ de composés possédant une fonction carbonyle protégée en position 20 68
III. 4. 1. Synthèse des précurseurs 68
III. 4. 1. 1. Synthèse du dérivé A/B trans,3β-acétate **70** 68
III. 4. 1. 2. Synthèse du dérivé A/B cis,3α-acétate **71** 70
III. 4. 1. 3. Synthèse du dérivé A/B cis,3β-acétate **72** 70
III. 4. 1. 4. Synthèse du dérivé Δ^{5-6},3β-acétate **73** 71
III. 4. 1. 5. Synthèse du dérivé A/B cis,3α-acétate **74** 72
III. 4. 2. Résultats de la réaction de Norrish-Prins. 72
III. 4. 3. Conclusion 75
III. 5. Conclusions 76
III. 5. 1. Conclusions sur la synthèse des stéroïdes 76
III. 5. 2. Conclusions sur la réaction de Norrish-Prins 77
IV. Synthèse de la hoodigogénine A et ses analogues 78
IV. 1. Synthèse de la hoodigogénine A 78
IV. 2. Synthèse des analogues de la hoodigogénine A 79
V. Conclusions et perspectives 80
Annexe : Schémas de synthèse de la hoodigogénine A et ses analogues 82

Chapitre III : Vers la synthèse des 14β-hydroxystéroïdes **87**

I. Introduction 87
II. Travaux antérieurs de la littérature concernant la synthèse des 14β-hydroxystéroïdes 88
II. 1. Méthode de Torgov et les voies apparentées 88
II. 2. Synthèse par une double réaction de Michael-aldol 90
II. 3. Synthèse par une réaction de Diels-Alder 91
II. 3. 1. Diels-Alder transannulaire 91
II. 3. 2. Diels-Alder à demande inverse d'électrons 91
II. 4. Méthodologie développée au laboratoire 92
III. Travaux antérieurs de la littérature concernant la synthèse dse systèmes bicycliques C/D, précurseurs potentiels des 14β-hydroxystéroïdes 92
III. 1. Réaction d'aldolisation énantiosélective intramoléculaire 93
III. 2. Cyclisation radicalaire 93
III. 3. Cyclisation par une réaction tandem de réduction-aldolisation 94
III. 4. Par désilylation suivie d'une réaction d'aldolisation intramoléculaire 96
III. 5. Cyclisation transannulaire organocatalysée 96
III. 6. Condensation benzoïnique catalysée par des carbènes N-Hétérocycliques (NHC) 97
III. 7. Cyclisation d'ω-céto-esters catlysée par du TBAF 97
III. 8. Synthèse multi-étape développée par Deslonchamps et coll. 98
IV. Nouvelle méthodologie développée au laboratoire 99
IV. 1. Méthodologie proposée 99
IV. 2. Travaux de la littérature concernant la réaction de Michael-aldol activée par $TiCl_4$ . . . 101
IV. 2. 1. Réactions intermoléculaires 101
IV. 2. 2. Réactions intramoléculaires 104
IV. 3. Etude préliminaire, synthèse d'un système bicyclique C/D (travaux réalisés en collaboration avec Alexi Jaunet) 105
IV. 4 .Généralisation de la réaction tandem de Michael-aldol (travaux réalisés en collaboration avec Alexi Jaunet) 107
IV. 4. 1. Synthèse des produits de départ 108
IV. 4. 1. 1. Synthèse des précurseurs à chaîne penténone 108
IV. 4. 1. 2. Synthèse des précurseurs à chaîne hexénone 110
IV. 4. 1. 2. 1. Alkylation avec l'acroléine ou le 3-bromopropanal 110
IV. 4. 1. 2. 2. Synthèse des précurseurs **385** et **388** 111
IV. 4. 2. Résultats de la réaction de Michael-aldol 112
IV. 4. 2. 1. Formation des diquinanes 112
IV. 4. 2. 2. Formation des hydrindanes 114
IV. 4. 2. 3. Formation des décalines 117
IV. 4. 3. Suggestion de mécanisme 119
IV. 5. Conclusion 120
V. Formation d'un dérivé tétracyclique par une réaction de Diels-Alder 121
V. 1. Formation de l'énone bicyclique **8** – déshydrohalogénation (travaux réalisés en collaboration avec Alexi Jaunet) 121
V. 2. Réactions de Diels Alder au départ d'un diénol éther silylé 123
V. 2. 1. Synthèse des diénol éther silylés 124
V. 2. 2. Réaction de Diels Alder 124
V. 2. 2. 1. Utilisation de diénophiles hétérocycliques et acycliques 125
V. 2. 2. 1. 1. Utilisation du N-phénylmaléimide 125
V. 2. 2. 1. 2. Utilisation de l'anhydride maléique 126
V. 2. 2. 1. 3. Utilisation de l'ACDE 127
V. 2. 2. 2. Utilisation de diénophiles carbocycliques 128
V. 2. 2. 2. 1. Utilisation de la benzoquinone 128

V. 2. 2. 2. 2. Utilisation de la 2-méthylcyclohex-2-énone 128
V. 2. 3. Déprotection des éthers d'énols silylés 132
V. 2. 3. 1. Etude préliminaire 132
V. 2. 3. 2. Désilylation du composé **460**. 134
V. 3. Réaction de Diels-Alder avec d'autres systèmes diéniques 135
V. 3. 1. Accès au diénol **445** 135
V. 3. 1. 1. Par une réaction de Wittig 135
V. 3. 1. 2. Par une élimination thermique d'un groupement thiocarbonate 136
V. 3. 1. 3. Par élimination de la fonction hydroxyle au moyen du réactif de Burgess . . . 137
V. 3. 1. 4. Après protection de la fonction hydroxyle en jonction de cycle 137
V. 3. 1. 4. 1. Protection de la fonction hydroxyle sur l'énone **8** 137
V. 3. 1. 4. 2. Protection de la fonction hydroxyle sur le dérivé chloré **7** 138
V. 3. 1. 4. 3. Déshydrochloration après protection de la fonction hydroxyle 139
V. 3. 2. Tentative de synthèse du diène après élimination de la fonction hydroxyle tertiaire 140
V. 4. Conclusion 141
VI. Formation d'un dérivé tétracyclique par une addition de Michael suivie d'une annélation de Robinson 142
VI. 1. Additions au départ du dérivé **8** possédant une fonction hydroxyle en jonction de cycle 143
VI. 1. 1. Additions de Michael 143
VI. 1. 2. Addition de type Mukaiyama 144
VI. 2. Additions au départ du diène **479** 144
VI. 2. 1. Additions de type Mukayiama 144
VI. 2. 2. Additions d'un céto ester sur le diène **479** 146
VI. 3. Conclusion 147
VII. Conclusion 148

Chapitre IV : Etude biologique effectuée sur TGR5 . . . . . **151**

I. Introduction 151
II. Mode d'action de TGR5 152
III. Etude de nos composés sur TGR5 155
III. 1. Composés des groupes 1, 2 et 3 156
III. 2. Composés du groupe 4 157
III. 3. Composés du groupe 5 162
III. 4. Composés du groupe 6 163
III. 5. Test de la hoodigogénine A et ses analogues 164
IV. Conclusion 164

Conclusion générale **167**

Communications et publications **175**

Partie expérimentale : Indications générales **177**

Partie expérimentale I : Synthèse de la hoodigogénine A et ses analogues **179**

Partie expérimentale II : Vers la synthèse des 14β-hydroxystéroïdes **260**

Bibliographie **325**

Introduction générale

Selon l'Organisation Mondial de la Santé (OMS), l'obésité fait partie des problèmes de santé les plus importants du 21ème siècle avec plus de 500 millions de personnes atteintes de par le monde. Cette maladie est très souvent associée à de nombreuses complications, telles que le diabète, l'hypertension, des accidents cardio-vasculaires et enfin certains cancers (endomètre, sein et colon).

Bien que le meilleur remède pour contrôler son poids reste un régime faible en calories associé à une activité physique régulière, l'émergence d'un traitement par médicamentation peut également aider à lutter contre l'obésité. Dans ce contexte, le principe actif extrait de *Hoodia gordonii*, une plante succulente rare et protégée appartenant à la famille des *Apocynacées*, pourrait représenter une alternative intéressante pour lutter contre cette pathologie. En effet, cette plante est consommée depuis de très nombreuses années par la tribu des « San » en Afrique du Sud et leur permet d'effectuer de longs voyages dans le désert du Kalahari sans ressentir la sensation de faim.

Des recherches effectuées par le Conseil Sud Africain pour la Recherche Scientifique et Industrielle (CSIR) sur *Hoodia gordonii* ont permis d'isoler en 1998 un glycostéroïde, dénommé P57AS3 (P57), qui semblerait en être le principe actif [Van Heerden, 1998]. Il s'agit d'un dérivé prégnénolone 3β,12β,14β-trihydroxylé dont le groupement hydroxyle en position 3 est protégé par un ensemble de trois désoxyoses.

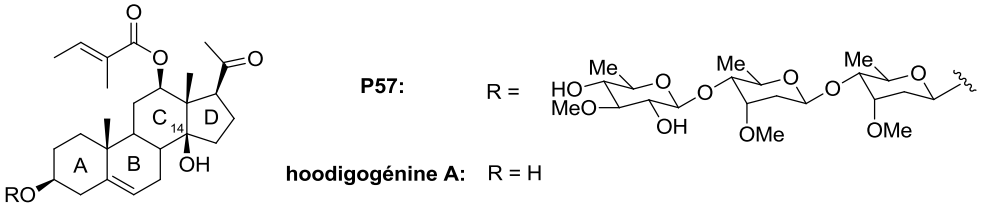


Figure 1 : P57 et hoodigogénine A.

Mon travail de thèse s'inscrit dans le cadre d'un projet pluridisciplinaire (projet STEROB/ANR-07-PCVI-0016-02) qui a pour objectif la synthèse et l'évaluation biologique de stéroïdes, entre autres les 14β-hydroxy prégnanes, susceptibles de présenter des propriétés anti-appétantes.

Au début de nos travaux, seules deux études biologiques *in vivo* avaient été réalisées permettant tout de même de conclure à une réelle activité anti-appétante du P57 mais sans en comprendre réellement le mécanisme d'action [Van Heerden, 1998; MacLean, 2004]. Des études biologiques approfondies n'ont pas pu être menées jusqu'à présent à cause du faible rendement d'extraction du P57 contenu dans *Hoodia gordonii* (0.003% à 0.02%) [Pawar, 2007 (1)]. La synthèse apparaîtrait donc comme la seule alternative pour accéder à ce type de composé.

Nous avons focalisé notre attention sur l'accès à la hoodigogénine A, aglycone du P57, seule entité disponible après ingestion. En effet, il semblerait que les sécrétions gastriques conduisent à une coupure partielle ou totale des sucres présents sur les glycostéroïdes [Kulhmann 1973].

Dans un premier temps, pour accéder rapidement à la hoodigogénine A, nous nous proposons de réaliser sa synthèse au départ de stéroïdes commerciaux. Cette synthèse utilisera comme étape clef, une réaction de Norrish type I couplée à une réaction de Prins pour l'introduction du groupement 14β-hydroxyle. La première étape de cette réaction consiste en la coupure homolytique par voie photochimique de la liaison carbone-carbone proche du carbonyle pour conduire au diradical **2** le plus stable, celui-ci évoluant ensuite vers l'aldéhyde ω-insaturé **3**. Traité en milieu aqueux acide, cet intermédiaire conduit au diol-1,3 accompagné de la formation du cycle C.

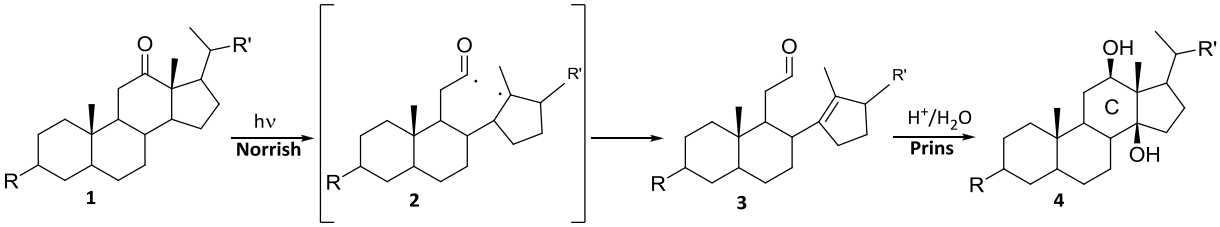


Schéma 1 : Réaction de Norrish couplée à une réaction de Prins.

En outre, l'étude de cette réaction permettra d'accéder à différents analogues de la hoodigogénine A (possédant des jonctions de cycle A/B cis ou A/B trans). Ces composés, ainsi que certains intermédiaires de synthèse, seront évalués, au sein du laboratoire du Prof. Auwerx (EPFL, Lausanne), pour leur activité sur TGR5, un récepteur nucléaire appartenant à la famille des récepteurs couplés aux protéines G. En effet, Auwerx et coll. ont récemment montré que l'activation de TGR5 par des stéroïdes tels que les acides biliaires augmentait la dépense énergétique entraînant ainsi une perte de poids. Les premiers tests réalisés n'ont pas montré de réelle activité TGR5 en particulier pour l'aglycone du P57. De nouvelles études sont en cours afin de déterminer le récepteur cible de la hoodigogénine A et d'évaluer son mode d'action.

	Historique du laboratoire	Historique du *Hoodia gordonii*
1932		*Hoodia gordonii* est officiellement reconnu comme plante anti-appétante [Marloth, 1932]
1963		Début des recherches du CSIR
1998		Brevet de Van Heerden portant sur l'extraction, la synthèse et les premières études biologiques *in vivo* du P57 [Van Heerden, 1998]
2004		Nouvelle étude *in vivo*, le P57 semblerait agir au niveau de l'hypothalamus [MacLean, 2004]
2006	- Début ANR (STEROB/ANR-07-PCVI-0016-02) - Travaux M.P Ballet : nouvelle approche des cycles C et D par les ω-céto esters acétyléniques	
2008	Début de mes travaux de recherche	Etudes *in vitro* sur le P57 : stabilité aux cytochromes, étude pharmacocinétique [Magdula, 2008]
2009	Thèse M.P.Ballet : vers la synthèse de 14β-OH stéroïdes [Ballet 2009]	Etude sur l'activation des PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) par le P57 (récepteurs jouant un rôle dans la synthèse du tissu adipeux) [Shukla, 2009]
2010	-Obtention de la hoodigogénine A -Demande de brevet français sur la synthèse de Hoodigogénine A et analogues n° 10/03194	- Etudes *in vitro* sur la hoodigogénine A qui semble être le principe actif du *Hoodia* [Magdula, 2010] -Etude sur les « bitter » récepteurs [Le Nevé, 2010]
2011	-Publication de la synthèse de la hoodigogénine A (dans *Steroids*) -Extension internationale du brevet -Autres approches des cycles C et D par une réaction de Michael-aldol	

Figure 2 : Chronologie des travaux effectués au laboratoire comparée à l'avancée des recherches sur le *Hoodia gordonii.*

La seconde partie de ce travail sera consacrée au développement de nouvelles voies d'approche des 14β-OH androstanes par le biais de la synthèse totale.

En effet, des travaux réalisés au laboratoire ont montré que l'addition de $TiCl_4$ sur la tricétone **6** accessible en 2 étapes au départ de la 2-méthyl-cyclopentane-1,3-dione **5**, conduit au système chloré bicyclique **7** avec un excellent rendement. Ce produit résulte d'une réaction tandem de Michael-aldol. Cette entité pourrait constituer le squelette des cycles C et D des stéroïdes de type 14β-OH androstane.

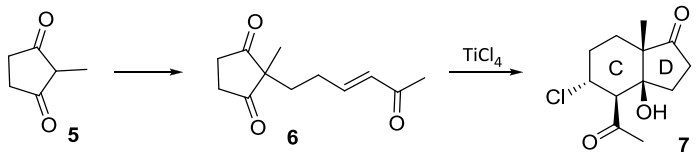


Schéma 2 : Réaction tandem de Michael-aldol catalysée par $TiCl_4$.

Dans un premier temps, et afin de mieux cerner les possibilités de cette réaction, nous reprendrons ces résultats préliminaires et modifierons les conditions réactionnelles initiales. Nous étudierons tout d'abord la quantité d'acide de Lewis nécessaire à la cyclisation du composé par la réaction de Michael-aldol, puis, la taille du cycle de la cycloalcanone de départ et la longueur du bras espaceur entre la cycloalcanone et la cétone α,β-insaturée.

Dans un deuxième temps, nous chercherons à accéder à l'hydrindénone **8** résultant de la déshydrohalogénation du dérivé chloré **7**. En effet, ce système bicyclique représente un intermédiaire de choix dans la construction des 14β-OH androstanes car son squelette carboné représente la sous unité C/D des stéroïdes. De plus, il est à noter que la jonction de cycle possède la stéréochimie adéquate, c'est-à-dire que le groupement méthyle et le groupement hydroxyle sont en relation cis.

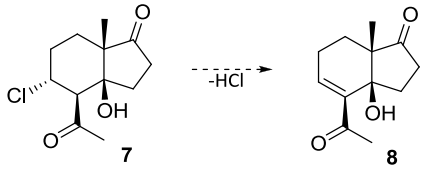


Schéma 3 : Déshydrochloration du dérivé **7**.

Puis, au départ de l'énone bicyclique **8**, deux chemins réactionnels seront étudiés pour accéder aux tétracycles recherchés **9** et **10**.

La manière la plus directe pour former le squelette tétracyclique consiste à effectuer une réaction de Diels-Alder sur le diénol éther silylé issu de l'énone **8**.

Dans une dernière approche, nous examinerons une réaction de Michael suivie d'une annélation de Robinson pour conduire à ce même type de composés.

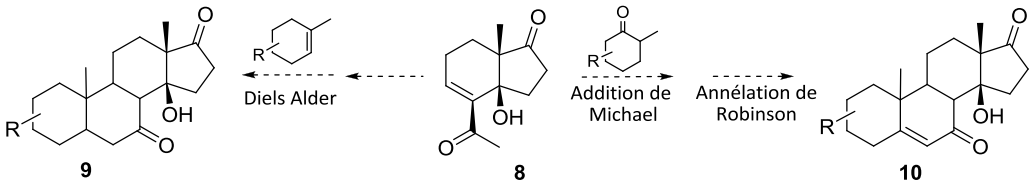


Schéma 4 : Chemins réactionnels envisagés.

Nos travaux seront décrits dans les quatre chapitres suivants :

I – Aperçu des travaux de la littérature concernant le P57 et Hoodigogénine A

II – Synthèse de Hoodigogénine A et de ses analogues

III – Vers la synthèse totale de 14β-OH hydroxystéroïdes

IV – Etudes biologiques effectuées sur TGR5

Chapitre I :
Aperçu des travaux de la littérature concernant le P57 et la hoodigogénine A

I. Obésité

I. 1. Définition générale et quelques chiffres

L'obésité est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme une accumulation anormale ou excessive de masse graisseuse entraînant des effets néfastes sur l'organisme. Elle a été reconnue comme maladie depuis 1997 [OMS].

Pour déterminer la corpulence d'une personne, la méthode la plus couramment utilisée repose sur l'indice de masse corporelle (IMC) défini par la masse de l'individu (en kg) rapportée à sa taille (en m) élevée au carré. Il tient compte de la morphologie de l'individu même s'il peut exceptionnellement être biaisé dans le cas des sportifs qui ont une masse musculaire plus importante, cette dernière étant plus lourde que la masse graisseuse.

IMC (m/t^2)	Interprétation
Inférieur à 16.5	Dénutrition
Entre 16.5 et 18.5	Maigreur
Entre 18.5 et 25	Corpulence normale
Entre 25 et 30	Surpoids
Entre 30 et 35	Obésité modérée
Entre 35 et 40	Obésité sévère
Au-delà de 40	Obésité morbide

Tableau 1 : Interprétation de différentes valeurs de l'IMC.

D'après une estimation de l'OMS datant de 2008, il y aurait de par le monde 1.5 milliards d'adultes (âgés de plus de 20 ans) en surpoids dont 300 millions de femmes et 200 millions d'hommes obèses. En 2010, il a été estimé que 43 millions d'enfants de moins de 5 ans étaient en surpoids. L'obésité, qui était cantonnée il y a quelques années aux pays à revenus élevés, commence à se répandre de plus en plus dans les pays aux revenus moyens et faibles. En effet, près de 35 millions des enfants présentant un surpoids vivent dans des pays en voie de développement alors que les 8 millions restant vivent dans des pays développés. De plus, l'OMS souligne qu'aujourd'hui l'obésité fait plus de morts que la sous-alimentation [OMS].

Pays	Nombre de personnes en surpoids	% de la population	Nombres de personnes obèses	% de la population
Etats Unis	193 millions	65.7 %	89.8 millions	30.6 %
Mexique	64.8 millions	62.3 %	25.1 millions	24.2 %
Royaume Uni	37.0 millions	62.0 %	13.7 millions	23.0 %
Australie	11.7 millions	58.5 %	4.4 millions	21.7 %
Slovaquie	3.1 millions	57.6 %	1.2 millions	22.4 %
Grèce	6.3 millions	57.1 %	2.4 millions	21.9 %
Nouvelle Zélande	2.2 millions	56.2 %	0.8 millions	20.9 %
Canada	15.6 millions	47.4 %	4.9 millions	14.9 %
France	23.2 millions	37.5 %	5.8 millions	9.4 %

Tableau 2 : Proportion de personnes en surpoids ou obèses dans les principaux pays touchés. [OCDE, 2005]

I. 2. Principales causes de l'obésité

Le surpoids est principalement causé par un déséquilibre de la balance énergétique. En effet, dans le cas d'une personne ayant un poids normal, son apport calorique journalier est équivalent à sa dépense énergétique. En revanche, lorsque l'apport calorique devient trop important, l'excès de calories ingérées ne va plus être utilisé, mais être alors stocké, essentiellement sous forme de lipides au niveau des adipocytes (cellules du tissu adipeux). Leur accumulation va ainsi progressivement augmenter la masse graisseuse de l'individu.

Depuis quelques décennies, notre alimentation a été beaucoup modifiée. En effet, de nombreux aliments très riches en calories, en graisses et en sucres mais pauvres en vitamines, en minéraux et autres nutriments indispensable à l'organisme ont fait leur apparition. De plus, en raison de la sédentarisation de notre mode de vie et de l'évolution des modes de transports, la plupart des gens ne pratiquent plus ou trop peu d'activités physiques. Ainsi, les apports en calories sont trop importants par rapport à la dépense énergétique et ce phénomène favorise la propagation de l'obésité.

D'autres facteurs moins évidents peuvent aussi être mis en avant. Par exemple, l'apparition du chauffage et de la climatisation contribuent à l'expansion de cette pathologie. En effet, avec la régulation de la température dans les bâtiments, le corps ne lutte plus lui-même contre les variations de température ce qui modifie le métabolisme de base et donc diminue la dépense énergétique [Johnson, 2011].

D'un autre côté, une étude datant de 2004, a montré qu'un manque de sommeil a un lien avec l'augmentation de l'obésité. En effet, dans cette étude, un groupe d'individus a été soumis à une restriction de sommeil, soit 4 h par nuit. Après de courtes nuits, le taux de leptine (hormone de satiété produite par le tissu adipeux) diminue en moyenne de 18 % et le taux de ghréline (hormone sécrétée par l'estomac qui stimule l'appétit) augmente d'environ de 28 % par rapport à un groupe d'individus ayant dormi 8 h [Spiegel, 2004]. Cette étude montre donc que le manque de sommeil a un lien direct avec la prise de poids.

Enfin, Froguel et coll. ont montré que dans 1% des cas, l'obésité est liée à une anomalie génétique située sur le chromosome 16 [La Recherche 2010]. En effet, chez des individus souffrant d'obésité, ils ont constaté qu'un fragment de ce chromosome portant 30 gènes n'est exprimé qu'une seule fois au lieu de deux chez des personnes saines. Les individus présentant cette anomalie ont 50 fois plus de risque de développer un surpoids que les autres.

I. 3. Risques liés à l'obésité

Une personne souffrant d'obésité encourt un très grand nombre de risques aussi bien sur le plan médical que sur le plan psychologique.

Tout d'abord, sur le plan médical, l'obésité est généralement liée à l'apparition de diabète de type II, d'hypertension, d'accidents cardiovasculaires, d'apnée du sommeil, de problèmes articulaires et enfin de certains cancers (de l'endomètre, du sein et du colon). Le risque de développer l'une ou plusieurs de ces maladies augmente avec l'IMC. En France, le nombre de décès liés à l'obésité est estimé à 55000 cas par an. Ces décès se répartissent ainsi : 50000 maladies cardiovasculaires, 2000 cancers et 1000 suicides [éco-santé, 2010].

Une personne souffrant d'obésité peut aussi rencontrer des problèmes sur le plan psychologique (dépression, complexes, rejet de son corps) et social (discrimination, mise à l'écart).

Enfin, l'obésité a aussi des conséquences sur la société. En effet, on estime que l'obésité représente 2 à 7% des dépenses totales de santé dans les pays industrialisés. En France, 2.6 milliards d'euros sont dépensés chaque année pour le traitement des maladies liées à l'obésité [éco-santé, 2010].

I. 4. Moyens de prévention

Maintenant que l'obésité est bien installée, des campagnes de prévention font leur apparition pour essayer d'endiguer ce fléau.

Aux Etats Unis, de nombreuses associations de lutte contre l'obésité ont vu le jour, telle que *Stop Obesity Alliance*, basée à Washington DC. En Californie, les écoles primaires publiques prévoient 3 h 30 de sport au moins tous les 10 jours, et 7 h au collège. Certains groupes tels que Coca-Cola ou Pepsi ont retiré leurs sodas des écoles en 2008. De plus en plus de documentaires sont projetés tel que le film *Super Size Me* de Morgan Spurlock sorti en 2004 qui montre les dangers d'une consommation quotidienne de fast food.

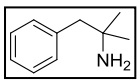
En France, une campagne de prévention a été mise en place depuis 2002. Elle préconise de manger au moins cinq fruits ou légumes frais par jour et de pratiquer au minimum l'équivalent de 30

minutes de marche quotidiennement. En 2007, cette campagne a été renforcée par l'ajout de messages sur les publicités de produits trop gras ou trop sucrés destinées aux enfants. Ces messages aujourd'hui bien connus de tous sont « mange au moins 5 fruits et légumes par jour », « dépense-toi bien », « évite de manger trop gras, trop sucré, trop salé » [PNNS].

I. 5. Traitements

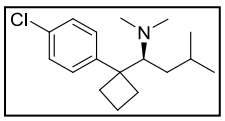
Bien que le meilleur remède pour contrôler son poids réside dans l'association d'un régime hypocalorique équilibré avec une activité physique régulière, un traitement par médicamentation peut également jouer un rôle dans le traitement de l'obésité. C'est pourquoi les compagnies pharmaceutiques ont mis sur le marché de nombreux médicaments anti-obésité. Quelques uns de ces médicaments vont être présentés ci-dessous avec leur mode d'action et leurs effets secondaires.

I. 5. 1. Phentermine



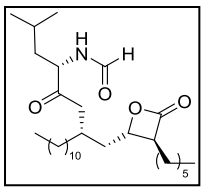
En 1959, la *Food and Drug Administration* (FDA) a autorisé la mise sur le marché de la Phentermine. En stimulant les neurones, elle permet la libération de neurotransmetteurs tels que la dopamine et l'adrénaline, qui sont interprétés comme la réponse à un stress et coupent l'appétit. La prise de Phentermine peut provoquer de la tachycardie et de l'hypertension [Bang 2010], ce qui a provoqué son retrait du marché en Europe. En revanche, ce médicament est toujours disponible aux Etats-Unis.

I. 5. 2. Sibutramine



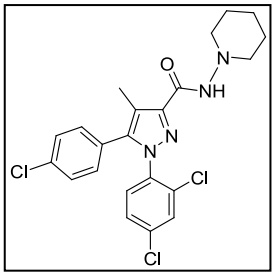
L'utilisation de la Sibutramine a été autorisée en 1997 aux Etats Unis et en 1999 en Europe. Elle est commercialisée par le laboratoire Abbot. Elle agit en inhibant la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (neurotransmetteurs impliqués dans la régulation du comportement alimentaire) et augmente le sentiment de satiété. Suite à de nombreux décès dus à ses effets secondaires, essentiellement de la tachycardie et de l'hypertension artérielle, son autorisation de mise sur le marché a été retirée en 2010 en Europe [afssaps].

I. 5. 3. Orlistat



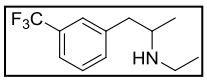
L'Orlistat est commercialisé par les compagnies pharmaceutiques Roche et GlaxoSmithKline. En 2009 l'Union Européenne a autorisé sa vente sans prescription médicale (dénomination commerciale : Alli) [afssaps]. Ce médicament agit en inhibant la lipase pancréatique, ce qui a pour effet de diminuer l'absorption des graisses. L'efficacité de cette molécule est assez faible : après une année de traitement, les individus perdent en moyenne 5 à 10% de leur poids [Forslund 2011]. D'autre part, l'Orlistat provoque d'importants désordres gastro-intestinaux [Guarino 2005].

I. 5. 4. Rimonabant



Ce médicament connu sous les dénominations Acomplia et Zimulti est commercialisé depuis 2007 par Sanofi-Aventis. Il agit comme antagoniste des récepteurs CB1 des cannabinoïdes. Ses effets sont modestes : perte de seulement 4-5 kg chez l'individu obèse au bout d'un an de traitement. En revanche, son principal effet secondaire est la dépression avec pour conséquence, des pensées suicidaires [Christensen 2007]. Suite à cela, le 5 novembre 2008, Sanofi Aventis a annoncé l'arrêt de tous les programmes de développement du produit, pour tous les usages et le Rimonabant a été retiré du marché.

I. 5. 5. Fenfluramine



La Fenfluramine agit directement sur le système nerveux central et régule le comportement alimentaire par le biais de la sérotonine. Ce médicament a obtenu son autorisation de mise sur le marché en 1965 en Europe et en 1973 aux Etats Unis. Il a ensuite été retiré du marché en 1999 [afssaps] après l'annonce de ses effets secondaires graves : la valvulopathie cardiaque et une hypertension artérielle pulmonaire [Connolly 1997].

I. 6. Conclusion

L'obésité est un fléau des temps modernes et fait chaque année de plus en plus de morts. Cependant, il n'existe encore à ce jour aucun traitement médical sûr et efficace pour la combattre. La démarche actuelle consiste donc à trouver de nouvelles molécules toujours plus efficaces et comportant moins d'effets secondaires.

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à un glycostéroïde : le P57AS3 (P57) isolé d'une plante succulente du nom de *Hoodia gordonii* reconnue depuis de très nombreuses années pour avoir des propriétés anti-appétantes.

II. Hoodia gordonii

II. 1. Description

Hoodia gordonii est une plante succulente épineuse qui peut atteindre environ 1 m de haut. Elle a l'apparence d'un cactus avec des tiges anguleuses ornées de rangées régulières d'épines brunes. Au début de sa croissante, il n'y a qu'une seule tige, mais en pleine maturité, jusqu'à 50 tiges peuvent pousser

sur la même base. Le haut de chaque tige peut être recouvert de fleurs de couleur pourpre clair dont l'odeur de chair en décomposition attire les mouches pour la pollinisation. *H. gordonii* pousse essentiellement en Afrique du Sud et Namibie et peut survivre à des températures supérieures à 40°C. Sa culture se fait à partir de graines mais est délicate car la maturation de la plante est lente et demande beaucoup de soins, d'attention et de protection [Vermaak, 2011].

L'utilisation de certaines espèces de *Hoodia* en tant que coupe-faim a été décrite pour la première fois en 1932 par Marloth [Marloth, 1932]. Ce dernier rapporte que certaines espèces de *Hoodia* sont consommées par les indigènes de la tribu des San en Afrique du Sud et Namibie en tant que coupe-faim et coupe-soif pendant leurs longues périodes de chasse dans le désert du Kalahari. Son témoignage personnel est le suivant: "*Trichocaulon piliferum… is the real ghaap of the natives, who use it as a substitute for food and water when both are scarce. The sweet sap reminds one of liquorice and, when on one occasion thirst compelled me to follow the example of my Hottentot guide, it saved further suffering and removed the pangs of hunger so efficiently that I could not eat anything for a day after having reached the camp*". (« Le *Trichocaulon piliferum* est le vrai « ghaap » consommé par les indigènes en tant que substitut d'eau et de nourriture quand celles-ci se font rares. Sa sève sucrée m'a fait penser à de la réglisse, et un jour, la soif m'a obligée à suivre l'exemple de mon guide. Cela a arrêté mes souffrances et tellement bien supprimé les crampes d'estomac dues à la faim, que je n'ai rien pu avaler même une journée après avoir rejoint le camp. ») Il sera montré plus tard que *Trichocaulon piliferum* et *Hoodia pilifera* sont en fait une seule et même plante [Fox 1982].

Généralement, ces plantes sont consommées fraîches après avoir enlevé les épines. D'autres espèces, telle que *Hoodia currori* sont utilisées dans le traitement des indigestions, de l'hypertension, du diabète et des maux de ventre.

Selon les dires, *Hoodia piliferum* est consommé plus souvent que le *H. gordonii* qui a un goût beaucoup plus amer et est plutôt réservé aux animaux. Cependant, il semblerait que son amertume diminue après des fortes pluies et c'est à ce moment que les tiges sont consommées crues ou cuites [Marloth, 1932].

II. 2. Historique du P57

En 1963, quelques décennies après la publication de Marloth, le Conseil Sud Africain pour la Recherche Scientifique Industrielle (CSIR) a entrepris des recherches sur plus de 1000 plantes utilisées comme aliments par les tribus indigènes. C'est ainsi que Van Heerden et coll. ont isolé en 1998 le composé responsable des propriétés anti-appétantes de *H. gordonii*. Il s'agit d'un glycostéroïde nommé P57AS3 ou P57. [Van Heerden, 1998].

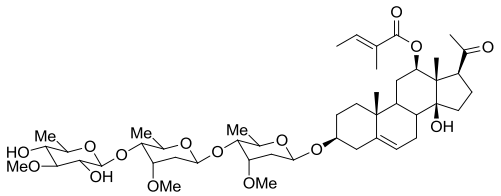


Figure 3 : P57AS3

La même année, le CSIR accorde une licence à Phytopharm (société britannique spécialisée dans le développement de produits pharmaceutiques à base de plantes) pour l'utilisation du P57. Le but est de promouvoir mondialement le P57 comme nouveau moyen de lutter contre l'obésité et contre les diabètes de type II. Devant l'ampleur de ce projet, Phytopharm accorde aussitôt une licence à Pfizer. Cependant, en 2003, Pfizer se désintéresse des recherches liées au Hoodia et ferme la branche « *Nutraceuticals* » responsable du développement du P57. L'arrêt de cette collaboration avec Phytopharm serait lié à la fusion de Pfizer avec Pharmacia, mais aussi à des difficultés dans la synthèse du P57 [Vermaak, 2011].

En décembre 2004, Phytopharm s'associe à Unilever, dans le but de mettre sur le marché un complément alimentaire contenant de l'extrait de *Hoodia*. Le programme comprend 5 étapes incluant des études sur la sécurité et l'efficacité du *Hoodia*. En septembre 2007, Phytopharm annonce le succès du programme jusqu'à la phase III, c'est-à-dire l'étape juste avant la soumission aux autorités sanitaires. Toutefois, Unilever décide de ne pas poursuivre ces études à cause d'un doute sur l'efficacité réelle de cet extrait et en décembre 2008, les deux compagnies arrêtent leur collaboration [Glasl, 2009].

Cependant, Phytopharm reste optimiste sur son programme « *Hoodia* » et insiste sur le fait qu'ils réussiront à trouver de nouveaux partenaires pour un développement industriel [Vermaak, 2011].

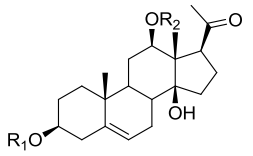
II. 3. Extraction

L'extraction des glycostéroïdes contenus dans *H. gordonii*, se fait au départ de morceaux de plante séchée à l'aide d'un mélange de MeOH/$CHCl_3$. Les phases organiques ainsi obtenues sont concentrées puis séparées par VLC (*Vacuum Liquid Chromatography*) avec une élution allant de l'hexane pur jusqu'au MeOH pur en passant par du $CHCl_3$. La fraction obtenue avec le $CHCl_3$ pur est de nouveau chromatographiée sur une colonne C18 (chromatographie par phase inverse) en utilisant un gradient MeOH/H_2O de 60/40 à 80/20 et est séparée en 7 fractions distinctes. Chacune de ces fractions est purifiée par chromatographie sur gel de silice avec une élution isochratique de $CHCl_3$/MeOH (98/2). A chaque étape de l'extraction, chaque fraction est testée sur des rats (ingestion) afin de déterminer son effet anti-appétant. C'est ainsi que le P57, obtenu avec un

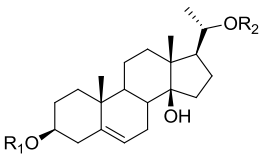
rendement d'extraction de 0.005%, a été désigné comme étant le principe actif du *H. gordonii* [Van Heerden, 1998] [Pawar, 2007 (1)].

Depuis la découverte du P57 par le groupe de Van Heerden, une quarantaine de nouveaux glycostéroïdes ont été extraits de *H. gordonii* (voir tableau ci dessous), mais à ce jour, seul le P57 semble avoir une activité anti-appétante.

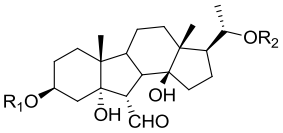
<u>Structures des différentes aglycones</u> :



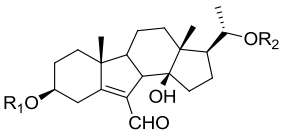
R_2 = Tigloyl = Hoodigogénine A
R_2 = H = Isoramanone



R^1=R^2= H, Calogénine



R^1=R^2= H, Hoodistanal



R^1=R^2= H, Dehydrohoodistanal

Nom	Référence	Aglycone	R_1	R_2
Gordonoside A Hoodigogénine A Aglycone	[Dall'Acqua, 2007] [Pawar, 2007 (1)] [Janssen 2008]	Hoodigogénine A	H	tigloyl-
Hoodigoside A H.g.-1	[Pawar, 2007 (1)] [Janssen 2008]	Hoodigogénine A	the-cym-	tigloyl-
P57AS3 (P57) H.g.-12	[Van Heerden, 1998] [Van Heerden, 1998] [Pawar, 2007 (1)] [Janssen 2008]	Hoodigogénine A	the-cym-cym-	tigloyl-
Hoodigoside B H.g.-2	[Pawar, 2007 (1)] [Janssen 2008]	Hoodigogénine A	the-the-cym-	tigloyl-
Hoodigoside C Gordonoside C H.g.-3	[Pawar, 2007 (1)] [Dall'Acqua, 2007] [Janssen 2008]	Hoodigogénine A	the-cym-cym-cym-	tigloyl-
Hoodigoside D H.g.-4	[Pawar, 2007 (1)] [Janssen 2008]	Hoodigogénine A	the-the-cym-cym-	tigloyl-
Compound 2 H.g.-20	[Van Heerden, 2007] [Janssen 2008]	Hoodigogénine A	cym-the-cym-cym-	tigloyl
Hoodigoside E Gordonoside E H.g.-5	[Pawar, 2007 (1)] [Dall'Acqua, 2007] [Janssen 2008]	Hoodigogénine A	glc-the-cym-cym-	tigloyl-
Hoodigoside F H.g.-6	[Pawar, 2007 (1)] [Janssen 2008]	Hoodigogénine A	glc-ole-the-cym-cym-	tigloyl-
Hoodigoside G H.g.-7	[Pawar, 2007 (1)] [Janssen 2008]	Hoodigogénine A	glc-cym-the-cym-cym	tigloyl-
Hoodigoside H H.g.-8	[Pawar, 2007 (1)] [Janssen 2008]	Hoodigogénine A	glc-cym-cym-cym-cym-	tigloyl-
Hoodigoside I H.g.-9	[Pawar, 2007 (1)] [Janssen 2008]	Hoodigogénine A	glc-ole-cym-cym-cym-	tigloyl-
Hoodigoside J H.g.-10	[Pawar, 2007 (1)] [Janssen 2008]	Hoodigogénine A	glc-ole-dig-cym-cym-	tigloyl-
Hoodigoside K H.g.-11	[Pawar, 2007 (1)] [Janssen 2008]	Hoodigogénine A	glc-glc-cym-	tigloyl-
Hoodigoside L	[Pawar, 2007 (2)]	Calogénine	(4-O-tigloyl)-the-ole-	Glc-glc-glc-
Hoodigoside M	[Pawar, 2007 (2)]	Calogénine	The-ole-	Glc-glc-glc-

Hoodigoside N	[Pawar, 2007 (2)]	Calogénine	The-ole-	H
Hoodigoside O	[Pawar, 2007 (2)]	Calogénine	(4-O-tigloyl)-the-ole-	Glc-glc-
Hoodigoside P	[Pawar, 2007 (2)]	Calogénine	(4-O-tigloyl)-ole-cym-	Glc-glc-glc-
Hoodigoside Q	[Pawar, 2007 (2)]	Calogénine	(4-O-tigloyl)-the-cym-cym-	Glc-glc-glc-
Hoodigoside R	[Pawar, 2007 (2)]	Calogénine	(4-O-tigloyl)-ole-cym-cym-	Glc-glc-glc-
Hoodigoside S	[Pawar, 2007 (2)]	Calogénine	(4-O-tigloyl)-ole-cym-cym-cym-	Glc-glc-glc-
Hoodigoside T	[Pawar, 2007 (2)]	Calogénine	(4-O-tigloyl)-ole-cym-cym-cym-	Glc-glc-
Hoodigoside U	[Pawar, 2007 (2)]	Calogénine	(4-O-tigloyl)-cym-cym-cym-cym-	Glc-glc-glc-
Hoodigoside V Compound 2	[Shukla, 2009 (1)] [Pawar, 2007 (2)]	Calogénine	(4-O-tigloyl)-the-ole-	Glc-
Hoodigoside W H.g.-16	[Shukla, 2009 (1)] [Janssen 2008]	Hoodigogénine A	Ole-the-cym-cym-	Tigloyl-
Hoodigoside X	[Shukla, 2009 (1)]	Isoramanone	The-cym-cym-	H
Hoodigoside Y	[Shukla, 2009 (1)]	Calogénine	The-ole-	Glc-
Hoodigoside Z	[Shukla, 2009 (1)]	Calogénine	(4-O-tigloyl)-the-the-ole-	Glc-
Hoodistanaloside A	[Shukla, 2009 (1)]	Dehydrohoodistanal	(4-O-tigloyl)-the-ole-	Glc-
Hoodistanaloside B	[Shukla, 2009 (1)]	Hoodistanal	(4-O-tigloyl)-the-ole-	Glc-
Gordonoside B H.g.-13	[Dall'Acqua, 2007] [Janssen 2008]	Hoodigogénine A	The-ole-cym-cym-	Tigloyl-
Gordonoside D H.g.-14	[Dall'Acqua, 2007] [Janssen 2008]	Hoodigogénine A	Dig-ole-cym-cym-	Tigloyl-
Gordonoside E H.g.-15	[Dall'Acqua, 2007] [Janssen 2008]	Hoodigogénine A	Ole-ole-cym-cym-	Tigloyl-
Gordonoside F Formula 9 H.g.-24	[Dall'Acqua, 2007] [Abrahamse, 2007] [Janssen 2008]	Hoodigogénine A	Ole-cym-cym-cym-	Tigloyl-
Gordonoside G Formula 10 H.g.-17	[Dall'Acqua, 2007] [Abrahamse, 2007] [Janssen 2008]	Hoodigogénine A	Cym-cym-cym-cym-	Tigloyl-
Gordonoside I H.g.-18	[Dall'Acqua, 2007] [Janssen 2008]	Hoodigogénine A	Dig-ole-ole-cym-cym-	Tigloyl-
Gordonoside L Formula 11 H.g.-19	[Dall'Acqua, 2007] [Abrahamse, 2007] [Janssen 2008]	Hoodigogénine A	Ole-cym-cym-cym-cym-cym-	Tigloyl-
Formula 7 H.g.-22	[Abrahamse, 2007] [Janssen 2008]	Hoodigogénine A	Cym-mda-cym-cym-	Tigloyl-
Formula 8 H.g.-23	[Abrahamse, 2007] [Janssen 2008]	Hoodigogénine A	Ole-dig-cym-cym-	Tigloyl-
Formula 12 H.g.-21	[Abrahamse, 2007] [Janssen 2008]	Hoodigogénine A	Ole-mda-cym-cym-	Tigloyl-

Structures des sucres:

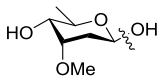
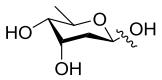
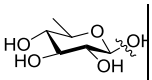
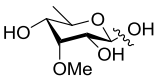
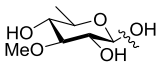
					
cym: β-D-cymarose	**dig**: β-D-digitoxose	**glc**: β-D-glucose	**mda**: 3-O-methyl-6-deoxy-D-allose	**ole**: β-D-oleandrose	**the**: β-D-thevetose

Tableau 3 : glycostéroïdes extraits de *Hoodia gordonii*

II. 4. Etudes de contrôle-qualité

La présence sur le marché de nombreux produits frelatés a entraîné de nombreuses études de contrôle-qualité des compléments alimentaires aux dépens des études de biodisponibilité.

Aux USA, il existe plus de 100 produits étiquetés « *Hoodia* ». On peut les trouver sous forme de tablettes, capsules, gels liquides, barres, jus, poudres, sucettes, thés ou cafés et sont essentiellement disponibles sur internet. Victime de son succès, *H. gordonii* connaît une très forte demande. Suite au risque lié à cette surexploitation de l'espèce avec pour conséquence sa disparition à long terme, la CITES (*Convention on International Trade in Endangered Species of Wild*) a décidé de protéger cette plante. De ce fait, depuis 2005, cette espèce ne peut plus être exportée en tant que produit amaigrissant et seuls les échanges scientifiques restent autorisés.

Ainsi, l'accès à *H. gordonii* étant restreint, la plupart de ces produits n'en contiennent pas réellement, ce qui a été prouvé par analyses HPTLC. Le plus souvent il s'agit d'autres espèces de *Hoodia* ne contenant pas de P57, mais permettant quand même d'inscrire « contient du *Hoodia* » sur l'emballage [Rumalla, 2008].

Une recherche de P57 effectuée sur dix compléments alimentaires prétendant contenir *H. gordonii* a montré que seulement deux en possédaient réellement à des taux de 0.17% et 0.005%, alors que dans les huit autres échantillons, aucune trace de P57 n'a pu être décelée [Avula, 2006].

III. Etudes biologique du P57 et de la hoodigogénine A, son aglycone

Lorsque notre projet a démarré en 2006, très peu d'études biologiques avaient été publiées, à cause de la faible disponibilité du P57. Seules des études *in vivo* avaient été effectuées concluant à une réelle activité de ce glycostéroïde. Depuis 2008, des études complémentaires ont été réalisées *in vitro* afin de déterminer les propriétés pharmacocinétiques du P57 et de Hoodigogénine A. Enfin des études récentes ont été réalisées sur quelques récepteurs (PPAR et « bitter » récepteurs) pour essayer de comprendre le mode d'action du P57 et de son aglycone.

Nous commencerons tout d'abord par détailler les études *in vivo* réalisées sur des rats puis sur l'homme à partir de P57 extrait de *H. gordonii*. Et enfin, nous décrirons les études *in vitro* effectuées avec le P57 et avec Hoodigogénine A.

III. 1. Etudes *in vivo*

III. 1. 1. Chez les rats

III. 1. 1. 1. Activité anti-appétante [Van Heerden, 2007]

Dans cette étude, des rats ont été nourris pendant 3 jours consécutifs avec des aliments contenant du P57 extrait de *H. gordonii*. L'effet du P57 a été étudié seul puis comparé à celui de la Fenfluramine, un médicament possédant des propriétés anti-appétantes. Plusieurs groupes de 3 ou 6 rats ont été constitués : le groupe A est le groupe de contrôle et ne reçoit aucune dose de P57. Les groupes B à G sont traités avec du P57 à des doses comprises entre 6.25 à 50 mg/kg/j et enfin les rats du groupe H sont traités uniquement avec la Fenfluramine à une dose de 15 mg/kg/j.

Groupe	**Traitement**	
	P57 (mg/kg/j)	**Fenfluramine (mg/kg/j)**
A (6 rats)	/	/
B (3 rats)	6,25	/
C (3 rats)	12,5	/
D (3 rats)	25	/
E (6 rats)	30	/
F (3 rats)	37,5	/
G (3 rats)	50	/
H (6 rats)	/	15

Tableau 4 : Nom du groupe en fonction du traitement et de la dose administrée.

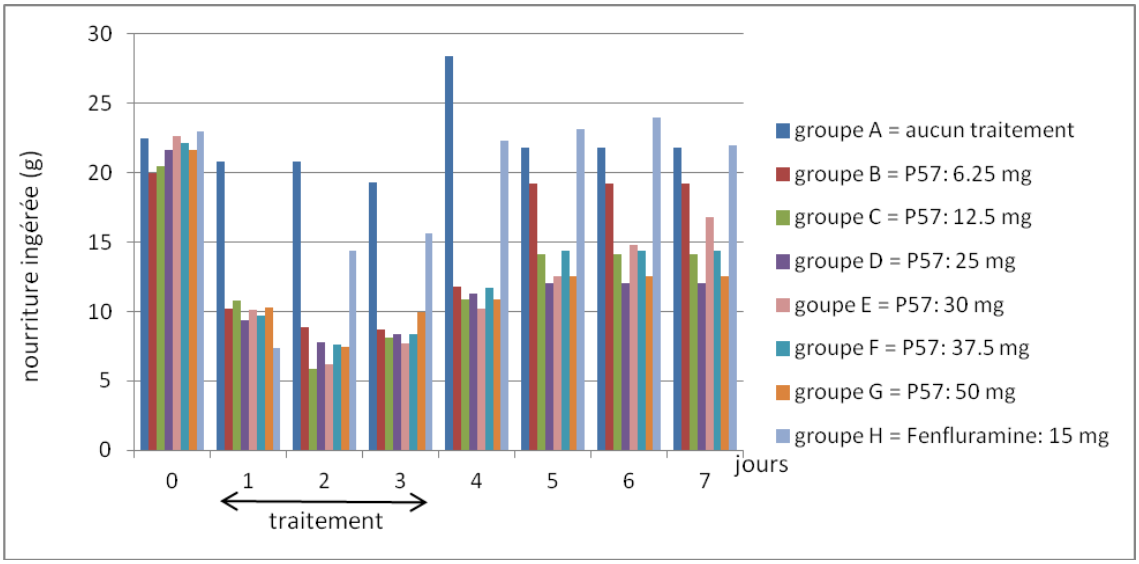
Dès le premier jour de traitement, la prise alimentaire diminue de moitié pour chaque groupe ayant ingéré du P57. Ainsi les rats appartenant au groupe A consomment environ 20 g de nourriture alors que les autres groupes en consomment environ 10 g. Cet effet persiste jusqu'à 4 jours après l'arrêt du traitement, sauf dans le groupe B (6.25 mg/kg/j), la dose devant être un peu trop faible. Une perte de poids est constatée dès le 1er jour de traitement. Après l'arrêt du traitement, cette perte de poids se stabilise puis les rats reprennent peu à peu du poids, essentiellement ceux du groupe B.

En revanche, le P57 ne semble pas avoir d'effet coupe-soif comme cela a pu être décrit précédemment [Marloth 1932]. Au contraire, dès le début du traitement, une augmentation de la quantité d'eau consommée est constatée. Cette surconsommation d'eau persiste même 4 jours après l'arrêt du traitement surtout pour les rats du groupe F (37.5 mg/kg/j).

Le P57 est ensuite testé par rapport à la Fenfluramine. Les tests sont réalisés de la même manière que précédemment c'est-à-dire un traitement pendant 3 jours consécutifs sur 3 groupes de rats (A, E et H).

Pour les rats du groupe H (Fenfluramine, 15 mg/kg/j), la consommation de nourriture diminue énormément (plus de la moitié) le 1er jour. Mais contrairement aux autres groupes, la prise alimentaire augmente dès le 2ème jour du traitement, restant tout de même légèrement inférieure à celle du groupe A (quantité de nourriture consommée : groupe H = 14.4 g, groupe E = 6.2 g, groupe A = 20.5 g). Par contre, dès l'arrêt du traitement (4ème jour), les quantités de nourriture consommées dans les groupes A et H sont identiques.

En ce qui concerne la perte de poids, elle est quasiment identique pendant les traitements au P57 ou à la Fenfluramine. Par contre à l'arrêt du traitement, les rats du groupe H reprennent immédiatement du poids contrairement aux rats traités au P57.



Graphique 1 : Quantité de nourriture ingérée avant (jour 0) et après traitement.

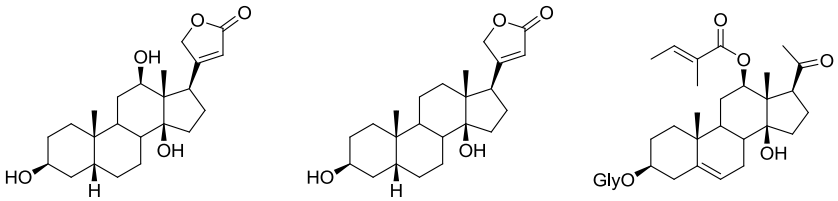
Cette étude montre que le P57 a bien une activité anti-appétante chez les rats et entraîne une perte de poids sans effet secondaire. En effet, le traitement n'a pas eu d'effet sur la santé des animaux pendant toute la durée de l'étude. De plus il semble que les propriétés anorexigènes du P57 soient plus importantes que celles de la Fenfluramine, médicament anti-obésité possédant de graves effets secondaires tels que l'hypertension artérielle pulmonaire qui ont entraîné son retrait du marché.

III. 1. 1 .2. Vers la compréhension de son mode d'action [MacLean, 2004]

Lors de cette étude, le P57 ainsi que son aglycone sont administrés par injections intracérébroventriculaires (i.c.v) à des rats à différentes doses (de 0.8 nmoles à 80 nmoles).
Ceci induit une diminution de 50 à 60 % de la prise alimentaire chez les rats. Cet effet anti-appétant dure entre 24 et 48 h en fonction de la dose administrée. Par contre l'aglycone n'a aucun effet même à une dose de 40 nmoles.

Pour tenter d'expliquer le mode d'action du P57, les auteurs parlent d'une similarité entre le P57 et certains Cardénolides, à savoir la fonction hydroxyle en position 14β, et supposent qu'ils peuvent avoir une activité similaire. Cependant, ceci est surprenant car les groupements présents en position 17 sont très différents (méthyle cétone pour le P57 et butyrolactone pour les cardénolides). Mais la plus grande différence réside dans la jonction des cycles A et B. En effet, dans le cas des cardénolides celle-ci est cis alors que le P57 possède une double liaison Δ^5. Cette différence induit des conformations très différentes et il est donc étonnant de parler de similarité.

Les Cardénolides sont des inhibiteurs des Na/K-ATPase (pompe sodium-potassium). Ces pompes sont situées au niveau des membranes cellulaires et permettent le passage des ions d'un côté ou de l'autre en hydrolysant ou synthétisant des molécules d'ATP (Adénosine Triphosphate).



Digoxigénine Digitoxigénine P57

Figure 4 : Exemples de cardénolides.

Afin de vérifier cette hypothèse, Mc Lean et coll. ont incubé le P57 dans un milieu contenant des cellules hypothalamiques, et au bout de 30 min, la concentration en ATP a doublé. Le P57 a donc bien une action sur la production d'ATP au niveau de l'hypothalamus, organe impliqué dans la régulation de l'appétit.

Des expérimentations *in vivo* sur des rats ont ensuite été effectuées. Une diminution de 40% de la concentration en ATP est observée sur des rats ayant subi un régime hypocalorique pendant 4 jours. Pour comprendre l'impact du P57 sur la production d'ATP, le composé est injecté à des rats sous alimentés. Le régime hypocalorique est maintenu pendant 24h puis ces rats sont sacrifiés. Dans ce cas, la concentration en ATP est identique à celle des rats n'ayant subit aucun régime. Sur les rats ayant subi un régime normal, l'injection de P57 n'a pas d'influence sur la quantité d'ATP produite.

Le P57 permet donc de rétablir une concentration d'ATP normale dans l'hypothalamus chez un rat sous alimenté, lui faisant croire qu'il a en fait mangé suffisamment.

III. 1. 2. Chez l'homme

La seule étude concernant l'action du P57 sur l'homme a été reportée par Phytopharm. Cette étude a été réalisée en double aveugle sur 20 hommes obèses volontaires. Ils ont été traités avec un extrait de *H. gordonii* ou avec un placebo. Ils n'avaient pas de régime alimentaire particulier à suivre

et la pratique de sport n'était pas exigée. Les participants traités avec un extrait de *H. gordonii* ont diminué volontairement leur apport énergétique journalier de 1000 kcal bien que de la nourriture leur soit abondamment fournie. La diminution de cet apport a donc engendré une perte de poids d'environ 2 kg, mais a aussi fait baisser le taux de glucose dans le sang. Malheureusement, le communiqué de presse détaillant cette étude ayant été retirée du site internet de la société britannique il nous est impossible de préciser quelle était la dose journalière de *H. gordonii* donnée à chaque individu [Vermaak, 2011].

III. 2. Etudes *in vitro* du P57 et de son aglycone la hoodigogénine A

III. 2. 1. Stabilité dans les fluides gastriques et intestinaux [Madgula, 2010]

L'étude de la stabilité des substances médicales dans les fluides gastriques et intestinaux est de première importance car elle permet de savoir si la disparition d'un composé est due à sa dégradation ou au passage de la barrière intestinale.

Dans cette étude, le P57 est incubé dans un milieu simulant les fluides gastriques (pH = 1.2). Le glycostéroïde disparaît et son aglycone apparaît dans le milieu. Au bout d'1 h, le P57 est entièrement dégradé et 37 % ont été convertis en hoodigogénine. Il n'est pas fait mention des 63% restants. Les conditions acides de l'estomac conduisent donc à la coupure totale ou partielle des sucres présents sur le P57.

Dans les fluides intestinaux (pH = 6.8), le P57 se dégrade légèrement. En effet, au bout de 3 h d'incubation, seulement 8.6 % de perte est mesurée. Dans ces conditions, la formation de l'aglycone n'est pas observée.

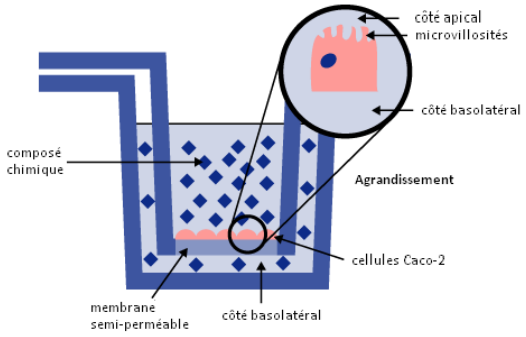
Contrairement au P57, la hoodigogénine A est beaucoup plus stable. En effet, au bout d'1 h d'incubation dans les fluides gastriques, seulement 2 % du composé sont dégradés. De même après une incubation de 3 h dans les fluides intestinaux, 99% du composé sont restés intacts.

Cette étude a permis de montrer qu'au bout d'1h d'incubation dans les fluides gastriques, le P57 se dégrade pour conduire à la hoodigogénine A. Ces résultats conduisent donc à se poser la question suivante : l'activité anti-appétante de *H. gordonii* serait-elle due à la hoodigogénine A plutôt qu'au P57 ?

Afin de tenter de répondre à cette question, une autre étude a été menée permettant de déterminer la biodisponibilité du P57 par rapport à celle de la hoodigogénine A. En effet, pour qu'une molécule soit active, il faut qu'elle puisse passer la barrière intestinale pour se retrouver dans le système sanguin.

III. 2. 2. Biodisponibilité

La biodisponibilité d'un composé se définit comme étant la fraction de la dose de ce composé administré qui passe dans la circulation sanguine. Dans le cas de l'administration d'un médicament par voie orale, la biodisponibilité dépend essentiellement des caractéristiques physico-chimiques de ce composé (solubilité, polarité, hydrophobie, structure). Pour rejoindre la circulation générale, le médicament doit traverser l'épithélium intestinal. Cette étape - appelée *absorption* - est une phase fondamentale du processus visant à mettre les molécules actives à disposition de l'organisme.



L'évaluation de la biodisponibilité du P57 et de son aglycone, repose sur l'utilisation de cellules Caco-2, une lignée cellulaire humaine d'origine intestinale. Cultivées en monocouche, les Caco-2 se différencient pour former un épithélium mimant la barrière intestinale. Les cellules expriment alors les caractéristiques morphologiques et fonctionnelles de l'épithélium intestinal (microvillosités, jonctions serrées, enzymes spécifiques...).

Cette mesure est effectuée à des concentrations de 50, 100 et 200 µM, dans le sens absorption (pôle apical vers le pôle basolatéral) et sécrétion (pôle basolatéral vers le pôle apical).

Pour une concentration de 50 µM, l'absorption du P57 est trop faible pour être mesurée. A des concentrations plus fortes, la constante de perméabilité apparente est de l'ordre de 3.10^{-6} cm/sec avec un transport d'environ 2 %. En revanche, la perméabilité du P57 est bien plus importante dans le sens de la sécrétion. En effet, le taux de transport varie de 6.7 à 18.7 % en fonction de la concentration, et la constante de perméabilité apparente est comprise entre 4.10^{-6} et 13.10^{-6} cm/sec. Ces données indiquent que le P57 est très peu absorbé par la paroi intestinale, il en est au contraire expulsé (sécrétion) [Magdula, 2008].

Les cellules Caco-2 expriment au moins 3 familles de transporteurs membranaires, les P-gp (glycoprotéine P) à la surface apicale et les MRP1 et MRP2 (Multidrug Resistance-associated Protein) à la surface basolatérale. Ce sont ces transporteurs qui sont responsables de l'absorption ou non des molécules à travers les membranes cellulaires. Le rôle des MRP est d'expulser hors de la cellule les composés potentiellement toxiques. Il existe des inhibiteurs pour ces transporteurs: le Verapamil pour les P-gp et le MK-571 pour les MRP.

A 50 µM, le P57 est totalement sécrété sans être absorbé. Par contre aux concentrations plus fortes, le P57 est légèrement absorbé. Il peut donc être supposé qu'au delà d'une certaine concentration, les transporteurs MRP se saturent et ne peuvent plus expulser le P57, lui permettant donc de passer la paroi intestinale. Afin de valider cette hypothèse, de nouvelles mesures ont été

réalisées à une concentration de 100 µM et en présence de MK-571. Dans ces conditions, la constante de perméabilité du P57 dans le sens de l'absorption passe de $2.7.10^{-6}$ cm/sec à $5.3.10^{-6}$ cm/sec. En revanche, dans le sens de la sécrétion, la constante de perméabilité du P57 diminue de presque de moitié pour atteindre $4.5.10^{-6}$ cm/sec au lieu de $8.4.10^{-6}$ cm/sec [Magdula, 2008].

Ces résultats indiquent donc que le P57 est pris en charge par les transporteurs MRP qui vont l'expulser de la paroi intestinale et donc s'opposer à son absorption. Les moyens de faire passer au P57 la paroi intestinale seraient soit d'inhiber ces transporteurs MRP, soit de l'administrer à une dose beaucoup plus élevées. Dans ces conditions, le risque est de bloquer l'expulsion de molécules potentiellement toxiques pour l'organisme.

Etant donné que la hoodigogénine A est stable dans les fluides gastriques et intestinaux, une seconde étude de Magdula et coll. va permettre de déterminer si ce composé est capable de passer la barrière intestinale pour se rendre disponible dans la circulation sanguine.

En général, les aglycones sont mieux absorbés que leurs dérivés glycosylés correspondants car ils sont plus hydrophobes et peuvent diffuser plus facilement à travers les membranes biologiques. La présence de sucres augmente la solubilité dans l'eau mais limite la diffusion passive des glycosides. Par conséquent, l'absorption des dérivés glycosylés nécessite un mécanisme de transport actif (à l'aide de transporteurs tels que les P-gp) ou une coupure la chaîne glycosylée favorisant ainsi l'absorption.

La hoodigogénine A a donc été testée à des concentrations de 50, 100 et 200 µM sur une monocouche de cellules Caco-2. Ses constantes de perméabilité apparente sont de l'ordre de 33.10^{-6} cm/sec dans le sens absorption et de l'ordre de 30.10^{-6} cm/sec dans le sens sécrétion. Ces valeurs indiquent que Hoodigogénine A fait partie de la classe des molécules diffusant à travers la paroi intestinale [Magdula, 2010].

Pour aller plus loin dans leur étude, Magdula et coll. ont voulu déterminer si la hoodigogénine A est capable de passer la barrière hémato-encéphalique. A cette fin, une monocouche de cellules MDR1-MDCK mimant cette barrière est utilisée. D'après ce modèle, les molécules possédant une constante de perméabilité apparente inférieure à 10^{-6} cm/sec sont incapables de traverser la paroi.

Dans les deux sens, absorption et sécrétion, les constantes de perméabilité apparentes de la hoodigogénine A sont de l'ordre de 22.10^{-6} cm/sec. Ces valeurs indiquent que la molécule peut passer efficacement la barrière hémato-encéphalique [Magdula, 2010].

III. 2. 3. Stabilité dans le foie humain

Les microsomes sont des vésicules fermées de membrane du Réticulum Endoplasmique (RE). Ils représentent une version fidèle du RE puisqu'ils demeurent capables de synthétiser les protéines et les lipides et de glycosyler les protéines.

Le RE du foie présente un certain nombre d'enzymes, en particulier les cytochromes P450 qui catalysent une série de réactions de détoxification des substances liposolubles et des composés dangereux produits pour l'organisme.

En revanche, la fraction S9 est un modèle bien plus complet du foie. En effet, elle est obtenue par centrifugation d'homogénat de cellules de foie à 9000 g et contient les enzymes présentes dans les microsomes mais aussi les enzymes solubles.

Cette étude va donc permettre de déterminer si le P57 et la hoodigogénine A sont métabolisés par le foie ou non. Ces deux composés vont être testés en comparaison avec la testostérone qui a une demi-vie de 9.6 ± 1.2 min dans le foie.

La demi-vie du P57 n'a pas pu être déterminée car au bout de 2 h d'incubation, il reste encore 58 % de la quantité initiale. En revanche, la testostérone disparait très rapidement et au bout de 30 min, il n'en reste que 10 %, alors qu'il reste encore 84 % du P57. Ce comportement indique que le P57 a une bonne stabilité dans le foie. [Magdula 2008]

En revanche, la hoodigogénine A est beaucoup moins stable dans le foie. En effet, son temps de demi-vie est de 26.4 ± 2.4 min en présence des microsomes, ce qui signifie qu'après une incubation de 2 h, il ne reste que 5 % de composé inchangé. De même après incubation avec la fraction S9, sa demi-vie est de 15.5 ± 1.2 min, indiquant qu'au bout de 60 min, 70 % de Hoodigogénine A ont été transformés. La différence de stabilité entre le P57 et son aglycone peut être expliquée par la présence du groupement 3β-OH sur Hoodigogénine A. En effet, cette position est sensible à l'oxydation par les cytochromes P450 présents dans le foie.

Ces résultats permettent de conclure que la biodisponibilité de la hoodigogénine A est plus faible que celle du P57 par voie orale. En effet, la transformation de ce composé par le foie diminue sa concentration dans le plasma sanguin et atteindra difficilement une concentration thérapeutique dans les systèmes *in vivo* [Magdula, 2010].

IIII. 2. 4. Métabolisme par les cytochromes P450

L'inhibition d'un cytochrome P450 en particulier par une molécule donnée peut avoir des effets très néfastes, surtout quand des médicaments sont métabolisés par cette même enzyme, en réduisant l'absorption de la molécule thérapeutique. Il est donc nécessaire de savoir si notre

composé inhibe ou non un cytochrome particulier afin d'éviter des complications en cas de prise de plusieurs traitements en même temps.

Parmi tous les cytochromes P450 existant, essentiellement 3 sont responsables du métabolisme de la plupart des médicaments. Le CYP3A4 est connu pour être à l'origine de plus de 60 % des métabolismes des molécules pharmaceutiques, le CYP2D6 est impliqué dans 20 % des cas et le CYP2C9 est responsable du métabolisme de certains anti-convulsants, certains anti-dépresseurs ou encore des médicaments anti malaria [pubmed].

Cette étude montre que le P57 inhibe le CYP3A4, bien que son activité reste assez faible (IC_{50} = 45µM). Le P57 n'a pas d'activité sur les autres enzymes testées même à forte concentration (100 µM) [Magdula, 2008]. Les inhibiteurs connus (par exemple le Ketoconazole) de ces enzymes possèdent des IC_{50} de l'ordre de 2.0 à 0.012 µM. L'inhibition du CYP3A4 par le P57 peut donc être considérée comme négligeable au vue de l'inhibition due au Ketoconazole.

En revanche, Hoodigogénine A inhibe plus fortement le CYP3A4 par rapport au P57 avec un IC_{50} de 3.0 µM. Cette valeur si faible de l'IC_{50} ne permet pas de considérer dans ce cas l'inhibition due à l'aglycone comme négligeable [Magdula, 2010].

Composé	**IC_{50} (µM)**			
	CYP3A4	**CYP2D6**	**CYP2C9**	**CYP1A2**
P57	45.003 ± 0.040	100	100	100
Hoodigogénine A	3.02 ± 0.42	100	40.22 ± 3.20	50.32 ± 3 .82
Ketoconazole	0.08 ± 0.01	NT	NT	NT
Quinidine	NT	0.013 ± 0.001	NT	NT
Sulphaphenazole	NT	NT	0.202 ± 0.001	NT
Furafylline	NT	NT	NT	2.001 ± 0.013

Tableau 5 : Valeurs des IC_{50} du P57 et de Hoodigogénine A sur 4 cytochromes comparées à leurs inhibiteurs connus (NT = non testé).

L'inhibition *in vitro* du CYP3A4 par Hoodigogénine A peut donc causer un risque d'interaction si d'autres médicaments, pris en même temps, sont métabolisés par ce même cytochrome, avec pour conséquences une diminution de l'activité voire une toxicité du médicament en question.

III. 2. 5. « Bitter » récepteurs [Le Nevé, 2010]

Une étude récente suggère qu'un système de sensation du goût semblable à celui de la langue existe dans l'intestin. Plusieurs membres de la famille des T2R (« bitter » récepteur) sont exprimés dans les cellules enteroendocrine (CE). Ces cellules sont présentes dans le transit intestinal, dans le pancréas, dans les muqueuses gastriques et intestinales des rongeurs mais aussi dans les tissus du colon humain. Elles sont responsables de la sécrétion de plusieurs hormones. Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que certains composés, amers ou sucrés, connus pour engendrer des

signaux gustatifs dans les cavités orales, provoquent une sécrétion d'hormones à partir des CE, ce qui conduit à une activation neuronale dans le cerveau.

Tous les agonistes identifiés pour les TAS2Rs (famille de récepteurs couplés aux protéines G exprimés à la surface des cellules réceptrices du goût) ont un goût amer. Etant donné la présence des « bitter » récepteurs dans les CE, les TAS2Rs sont supposés être impliqués dans la régulation de la prise alimentaire grâce à la libération d'hormones de satiété telle que les GLP-1 (Glucon-Like Peptide 1) ou les cholecystokinin (CCK).

Quatre composés ont été testés pour cette étude : le P57, la hoodigogénine A, le P57 possédant un groupement hydroxyle en 12α et l'isoramanone.

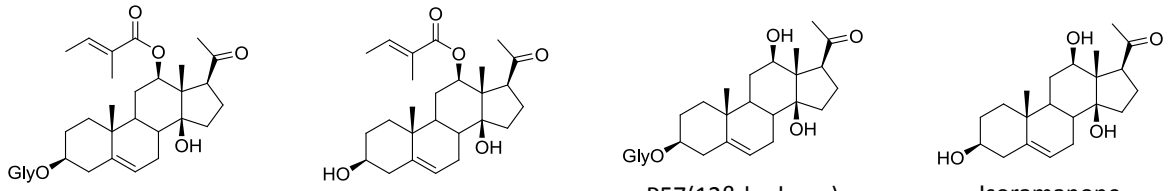


Figure 5: Composés testés sur les TAS2Rs.

Quand des tissus du duodenum sont exposés au P57 (0.5 nM) une augmentation significative de l'ordre de 40% de la sécrétion de CCK est constatée. Le contrôle positif (hydrolysat protéique), permet une augmentation de 70% de la sécrétion. Dans les tissus de l'ileum, le P57 provoque une augmentation de la sécrétion de 60% de GLP-1.

Des CE humaines sont soumises à différentes concentrations de P57 pendant 2h. La sécrétion de CCK est triplée pour une concentration de 0.5 mM de P57. Avec les 3 autres composés (aglycone et sans tigloyle) la sécrétion reste inchangée.

Les auteurs ont ensuite cherché à déterminer quels sont les « bitter » récepteurs activés par le P57. Pour cela, 96 récepteurs ont été testés et il en résulte que le P57 active sélectivement les TAS2R7 et TAS2R14. Cette étude révèle que la hoodigogénine A a la même activité que le P57 sur le TAS2R7 mais a une activité supérieure sur TAS2R14. En revanche, les deux composés ne possédant pas de groupement tigloyle (figure 5) n'activent pas ces deux récepteurs.

Afin de déterminer si l'activation de ces récepteurs est uniquement due à la présence du groupement tigloyle, des composés possédant ce groupement mais ayant des structures très différentes des stéroïdes sont testés, à savoir, le tiglate de geranyle, le tiglate de citronellyle et le tiglate de phényléthyle. Dans ces cas là, l'activation des récepteurs ne se fait pas. L'activité du P57 et de son aglycone sont donc dues à leurs structures à part entière et non pas au groupement tigloyle uniquement.

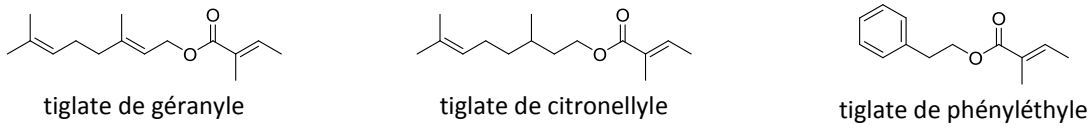


Figure 6 : Composés testés possédant un groupement tigloyle.

Alors que la sécrétion de CCK dans les CE humaines n'est pas activée par l'aglycone, celui-ci est un meilleur agoniste du TAS2R14 que le P57. Les auteurs concluent qu'une explication pourrait être que la concentration des récepteurs est plus faible dans les cellules, et que la plus grande hydrophobicité de l'aglycone augmenterait sa diffusion et donc sa disparition au cours de l'incubation. Ce problème pourrait être résolu en augmentant les concentrations de hoodigénine A [Le Nevé 2010].

II. 2. 6. Activation des PPAR [Shukla, 2009 (2)]

Le PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor ou récepteur au facteur activé de prolifération des peroxysomes) est une protéine de la superfamille des récepteurs nucléaires liant naturellement les lipides et agissant comme facteur de transcription des gènes cibles impliqués notamment dans le métabolisme et l'adipogénèse. Il existe 3 grandes familles de ces récepteurs, les PPARα, les PPARδ et les PPARγ. Ils sont essentiellement exprimés dans le foie, les reins, le cœur, les muscles et le tissu adipeux.

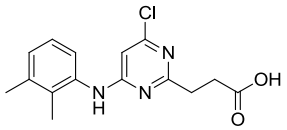
Ils jouent un rôle important dans le métabolisme des acides gras, l'inflammation et le développement embryonnaire. Ce sont des facteurs de transcription qui induisent la prolifération des peroxysomes, organites cellulaires impliqués dans le métabolisme des lipides et l'homéostasie énergétique. Les PPAR ont été identifés dans les années 90 comme des détecteurs de graisse dans le métabolisme. Les PPAR forment un sous groupe de récepteurs des hormones stéroïdiennes qui ont aussi la capacité de se lier à des ligands connus pour induire la prolifération des peroxisomes.

Les PPAR-γ jouent un rôle clef dans la formation du tissu adipeux. L'induction des PPAR-γ se fait lors de la différenciation des adipocytes conduisant à leur maturation. Cet effet a été confirmé plus tard par une étude *in vivo* dans laquelle des souris déficientes en PPAR-γ montrent une incapacité à développer un tissu adipeux.

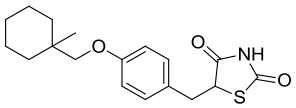
Plusieurs études rapportent l'importance des PPAR en tant que cibles pharmacologiques. L'augmentation des désordres métaboliques, des maladies cardiovasculaires et des diabètes de type II sont associés à l'obésité. Les PPAR ont été identifiés comme des cibles potentielles pour traiter ces désordres métaboliques grâce à leur rôle dans la régulation du métabolisme des lipides et carbohydrates et le maintient de l'homéostasie. Les agonistes de PPAR-α et des PPAR-γ sont déjà utilisés respectivement pour améliorer le niveau de lipoprotéines dans le sérum et pour améliorer le métabolisme du glucose dans les diabètes de type II. Récemment, le rôle des PPAR-α concernant la balance énergétique et la régulation de la prise alimentaire a été étudié. Il a été montré que l'activation des PPAR-α permet un effet hypophagique tendant à réduire la fréquence des repas. Ces études montrent que les PPAR-α jouent un rôle clef dans la suppression de l'appétit et la régulation de la prise alimentaire.

En partant de ces informations, les glycostéroïdes présents dans *Hoodia gordonii* pourraient agir comme des coupes faim par activation des PPAR-α. Pour vérifier cette hypothèse, des études *in vitro* de bioactivité sont réalisées pour évaluer l'activation des PPAR-α et de PPAR-γ par les prégnanes glycosides isolés de cette plante.

Chacun des composés a été testé 3 fois à des concentrations de 0.1 µM, 1 µM, 10 µM et 30 µM. Leurs activités ont été comparées à celles du Wy14643 et du Ciglitazone qui sont des agonistes spécifiques, respectivement, des PPAR-α et PPAR-γ.



Wy-14643 = acide pirinixique



Ciglitazone

Figure 7 : Agonistes des PPAR-α et des PPAR-γ.

Sur les 29 composés extraits de *H. gordonii* testés, seulement 4 ont une activité légèrement supérieure à celle du Wy-14643. Il s'agit de Hoodigoside A, F, N et de la hoodigogénine A (voir tableau 3). Quant au P57 il n'a quasiment aucune activité sur les PPAR-α. De plus, 3 de ces 4 composés présentent une activité maximale à 10 µM puis l'activité diminue si la concentration dépasse les 30 µM. A trop forte concentration (>30 µM), un effet toxique pourrait en résulter. Par contre, la hoodigogénine A montre la même activité aussi bien à 1 µM qu'à 10 µM.

En ce qui concerne l'activité sur les PPAR-γ, il a été montré que sur les 29 composés testés, seulement le hoodigoside Y montre une activité semblable à la ciglitazone à 10 µM. Par contre, le P57 et la hoodigogénine A ne montrent qu'une faible activité sur ce récepteur.

Il résulte de cette étude que quelques prégnanes glycosides extraits de *H. gordonii* agissent comme des agonistes de PPAR-α. L'action coupe faim de *H. Gordonii* pourrait donc être induite par l'activation de ces récepteurs nucléaires.

III. 6. Conclusion

Les premières études *in vivo* disponibles permettent de montrer que *H. gordonii* possède effectivement une activité anti-appétante. En effet, lorsque le P57 est ingéré ou injecté à des rats, une diminution de la prise alimentaire et une perte de poids sont observées.

En revanche les études *in vitro* suggèrent que le P57 n'est sûrement pas la molécule active de la plante lorsque celle-ci est ingérée. En effet, après ingestion, les sucres présents sur les différents Hoodigosides sont coupés par les sucs gastriques pour libérer la hoodigogénine A. De plus, la

perméabilité du P57 n'est pas suffisante pour que la molécule puisse passer la barrière intestinale, la rendant ainsi très peu disponible dans le réseau sanguin.

D'un autre côté, les résultats concernant la hoodigogénine A sont beaucoup plus prometteurs. Tout d'abord, ce composé est très stable dans les fluides gastriques et intestinaux, ce qui est cohérent avec les résultats des études *in vivo*. Ensuite, ce composé peut passer très efficacement la paroi intestinale ainsi que la barrière hémato-encéphalique et peut ainsi circuler dans l'organisme.

Cependant, la hoodigogénine A est fortement métabolisée par le foie rendant ainsi sa biodisponibilité par voie orale limitée. De plus, l'inhibition du CYP3A4 par la hoodigogénine A pourrait causer un risque d'interaction si la hoodigogénine A est prise en même temps que d'autres médicaments métabolisés par ce même cytochrome, rendant ainsi ce médicament inefficace voire même toxique.

Enfin, la hoodigogénine A semble être un bon agoniste pour un des « bitter » récepteurs ainsi que pour les PPAR-α.

Toutefois, à l'heure actuelle le mode d'action de *H. gordonii* et de la hoodigogénine A, reste à découvrir. Des études plus approfondies sont donc essentielles à ce stade. Il reste encore beaucoup de points à éclaircir, mais ces recherches sont extrêmement ralenties par le manque de produit disponible. Par exemple, la toxicité de la hoodigogénine A n'a été que très peu étudiée.

C'est pourquoi, la mise au point d'une voie de synthèse efficace de la hoodigogénine A devrait permettre un accès aisé à cette molécule et donc permettre la poursuite des études biologiques *in vitro* et *in vivo*. Un but à plus long terme serait d'élaborer un médicament anti-obésité comportant moins d'effets secondaires que ceux actuellement disponibles sur le marché.

IV. Synthèse du P57

Il n'existe à ce jour dans la littérature, qu'une seule référence concernant la synthèse du P57. Il s'agit du brevet de Van Heerden datant de 1998 qui décrit aussi l'extraction de ce glycostéroïde ainsi que son évaluation biologique en tant que produit anti-appétant [Van Heerden, 1998]. Bien que les revendications de ce brevet décrivent l'obtention du P57, les dernières étapes pour y arriver ne sont pas indiquées dans les exemples (l'introduction du groupement tigloyle et des sucres ne sont pas décrits, les exemples s'arrêtent à la synthèse de l'isoramanone).

Nous allons présenter ci dessous la route synthétique mise au point par Van Heerden et coll. qui donne accès à l'isoramanone précurseur du P57.

IV. 1. Synthèse de l'isoramanone

Les auteurs ont choisi de partir d'un stéroïde commercial: la progestérone. Dans un premier temps, l'introduction du groupement hydroxyle en position 12β se fait par voie enzymatique. Cette étape permet aussi d'introduire une fonction 15α-OH, qui après élimination permet de générer une double liaison en position 14-15. Cette dernière servira par la suite à introduire la fonction 14β hydroxyle.

Les conditions d'isomérisation de la double liaison en position 4-5 vers le cycle B ne sont pas compatibles avec la présence d'un groupement hydroxyle tertiaire. C'est pourquoi, les auteurs ont commencé par faire migrer cette double liaison en position 5-6, dans le cycle B pour obtenir un squelette **13** adéquatement fonctionnalisé. Mais dans ce cas, les auteurs ont rencontré une difficulté suite à la présence de ces deux doubles liaisons de même réactivité. En effet, une réaction d'époxydation conduit à un mélange de deux dérivés mono époxydés. Le composé voulu **14** est obtenu avec un rendement de seulement 2%. Finalement, une réaction de déprotection du groupement dioxolane conduit à l'isoramanone (11 étapes, rendement global : 0.15%)

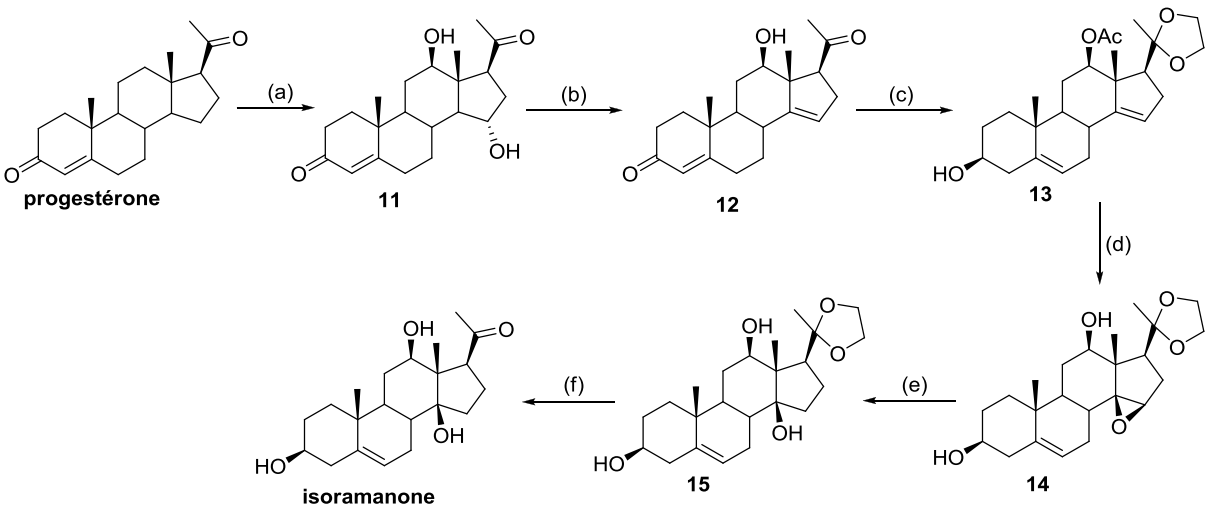


Schéma 5: Synthèse développée par Van Heerden et coll. Réactifs et conditions : (a) micro-organismes Calonectria decora, 5 jours, 36°C (45%); (b) i: TsCl, pyridine, 15h, 0°C (92%); ii: collidine, 3h, 150°C (78%); (c) i: AcCl, Ac_2O, reflux, 2h (93%); ii: éthylène glycol, APTS (cat.), reflux, 16h (53%); iii: $NaBH_4$, EtOH, 15h, TA (80%); (d) i: $LiAlH_4$, THF, 24h, TA (90%) ; ii: NBA, acétone, AcOH, H_2O, 0°C, 15 min (69% sur le mélange); iii: $LiAlH_4$, THF, 24h, TA (2.1%); (e) $LiAlH_4$, THF, 48h, reflux (83%); (f) AcOH, H_2O, lyophilisation, 89%.

Pour remédier à ce manque de sélectivité lors de l'étape d'époxydation, une autre alternative a été développée, à savoir, la protection de la double liaison en position 5-6 par un dérivé cyclopropyle.

Suite à ces nouvelles conditions, la réaction d'époxydation fonctionne avec un rendement satisfaisant pour donner le composé **19** souhaité. Cependant, la déprotection de la double liaison 5-6 conduit à une épimérisation du centre 17. Le rendement global de cette synthèse n'a pas pu être amélioré et n'est que de 0.2% sur 12 étapes.

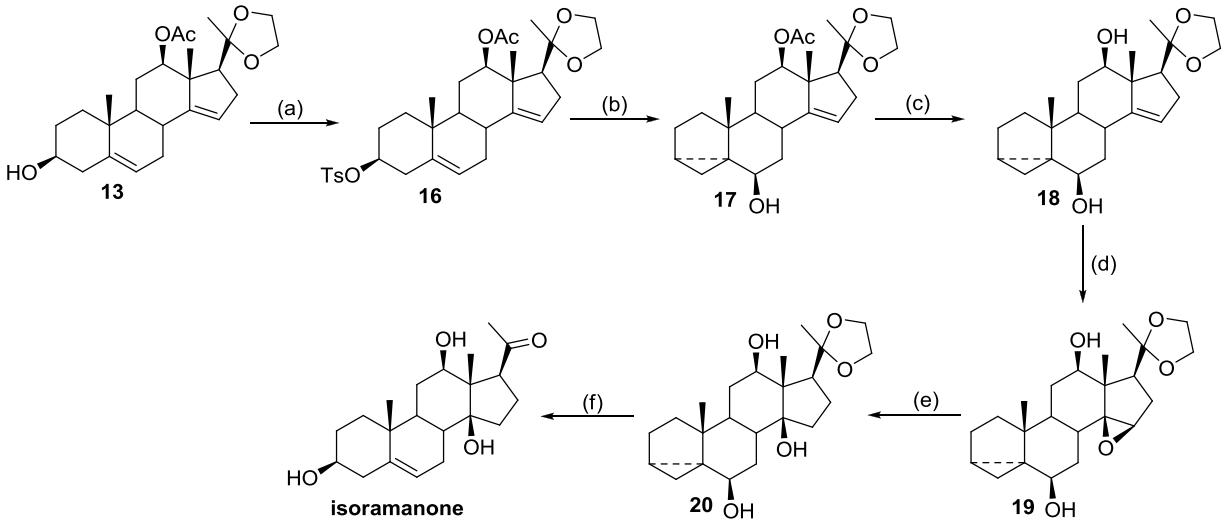


Schéma 6 : Voie alternative développée par Van Heerden et coll. Réactifs et conditions : (a) TsCl, pyridine, 24h, TA (84%); (b) KOAc, acétone, H_2O, 16h, reflux (61%); (c) $LiAlH_4$, THF, 4h, TA (83%); (d) NBA, acétone, AcOH, H_2O, 15 min, 0°C (51%); (e) $LiAlH_4$, THF, 7h, reflux (53%); (f) acétone, HCl, 2h, 60°C (14%).

IV. 2. Vers la synthèse du P57

La suite de la synthèse vers l'accès au P57 n'est pas réellement décrite. Seule la monoglycosylation est détaillée avec un rendement de seulement 15%. Si les autres étapes restant à faire sont du même ordre de grandeur, le rendement global de la synthèse du P57 ne sera pas amélioré par rapport à celui obtenu par extraction de *H. gordonii*, soit 0.05%.

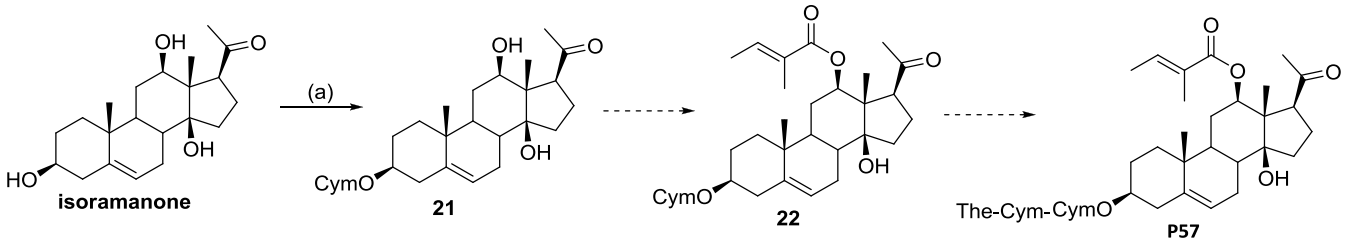


Schéma 7: Vers la synthèse du P57. Réactifs et conditions: (a) SnCl, Et_2O, 3 jours, -15°C (15%).

Dans une seconde voie d'accès au P57, le groupe de Van Heerden suggère de commencer par la protection de la fonction hydroxyle en position 12. Or, une étude effectuée au laboratoire nous a montré qu'il est impossible de protéger sélectivement par un groupement acétate la position 12 par rapport à la position 3, cette dernière étant la première à se protéger.

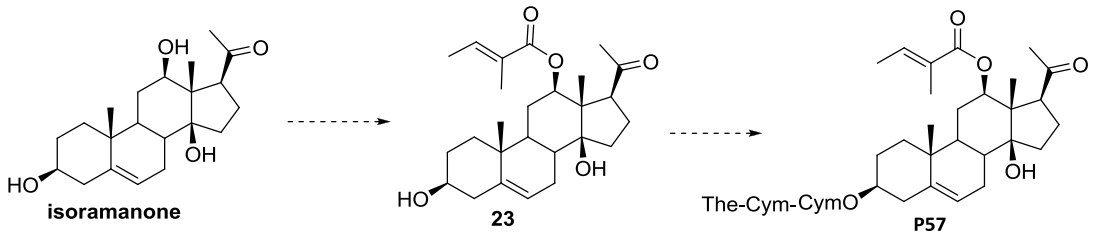


Schéma 8 : Autre voie d'accès au P57 selon Van Heerden.

IV. Conclusion et perspectives

Bien qu'une première étude *in vivo* du P57, réalisée sur des rats, semble indiquer une activité anti-appétante, les études biologiques effectuées sur le P57 sont pour le moment encore insuffisantes pour valider son utilisation en tant que complément alimentaire ou médicament anti-obésité.

En effet, il semblerait que le principe actif de *H. gordonii* soit la hoodigogénine A et non pas le P57 car les sucres sont coupés par les sucs gastriques, après ingestion. Mais aucune étude *in vivo* n'a à ce jour était réalisée afin de valider cette hypothèse.

De plus la hoodigogénine A possède un caractère suffisamment hydrophobe pour passer la paroi intestinale et la barrière hémato-encéphalique de manière efficace alors que le P57, du fait de son hydrophilie, ne peut pas traverser ces parois.

En revanche, la hoodigogénine A est fortement métabolisé par le foie rendant ainsi sa biodisponibilité par voie orale limitée. De plus, l'inhibition par la hoodigogénine A d'un cytochrome P450 particulier (CYP3A4) pourrait causer un risque d'interaction avec d'autres médicaments métabolisés par ce même cytochrome, rendant ainsi ce médicament inefficace voire même toxique.

Même si la hoodigogénine A est active sur deux récepteurs bien précis (PPARα et « bitter » récepteur), des études plus approfondies sont essentielles à ce stade car beaucoup de points restent à éclaircir, entre autre, le mode d'action exact du P57 ou de la hoodigogénine A. Mais ces recherches sont extrêmement ralenties par le manque de produit disponible.

Cependant, il est légitime de se poser la question quant à la qualité du P57 et de la hoodigogénine A utilisés pour ces études. En effet, le faible rendement d'extraction (0.005%) ne permet pas d'obtenir ces composés en quantité suffisante. Il est donc raisonnable de penser que ces études ont été réalisées avec un extrait de *H. gordonii* enrichi en P57. Mais dans ce cas, les extraits utilisés avaient-ils tous la même pureté et la même teneur en P57 ?

Afin de répondre à ces interrogations, nous nous proposons de développer une nouvelle synthèse de la hoodigogénine A plus efficace que celle développée par le groupe de Van Heerden. Ce nouvel accès au principe actif de *H. gordonii* devrait permettre d'étendre les études biologiques et peut être à terme d'aboutir sur un nouveau médicament anti-obésité possédant moins d'effets secondaires que ceux actuellement sur le marché.

Chapitre II
Synthèse de la hoodigogénine A et de ses analogues

I. Introduction

Dans ce chapitre nous développerons notre approche de la synthèse de la hoodigogénine A. Elle est fondée sur une hémisynthèse; c'est-à-dire une synthèse réalisée à partir d'une structure carbonée élaborée possédant déjà un certain nombre de centres chiraux puis à la transformer par des réactions classiques en notre molécule cible.

Pour accéder au système 1,3-diol 12β-14β présent sur la hoodigogénine A, nous mettrons en œuvre une réaction de Norrish combinée à une réaction de Prins. Cette réaction nous permettra d'introduire de façon concomitante les fonctions hydroxyles en position 12β et 14β sur un squelette carboné de type stéroïde.

Après l'étude de cette étape clef, cette synthèse sera poursuivie vers l'obtention de la hoodigogénine A ainsi que plusieurs de ses analogues.

Rappels de nomenclature et stéréochimie :

Avant d'entamer la description de nos travaux, nous allons apporter plusieurs précisions quant à la numérotation utilisée pour les systèmes polycycliques. Les stéroïdes sont formés d'un enchaînement carboné de 4 cycles (A, B, C et D, les jonctions de cycles étant généralement A/B cis, B/C trans et C/D trans) dont 3 grandes familles (cholique, prégnane et cholestane) sont représentées ci-dessous. La stéréochimie des centres carbonés est définie par α qui signifie à l'arrière du plan et par β qui signifie à l'avant du plan moyen du tétracycle.

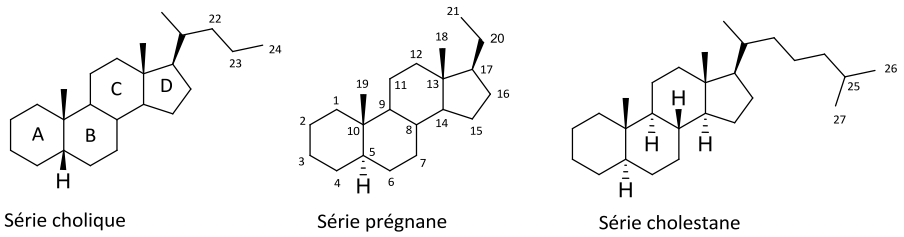


Figure 8 : Nomenclature des stéroïdes.

II. Introduction d'un groupement hydroxyle en position 14β sur un squelette stéroïde

La principale difficulté dans la synthèse de Hoodigogénine A réside dans l'introduction du groupement 14β-hydroxyle. En effet, s'agissant d'un alcool tertiaire, ce groupement présente une certaine fragilité en milieu acide (risque de réaction d'élimination) d'où la nécessité de l'introduire le plus tard possible dans la synthèse.

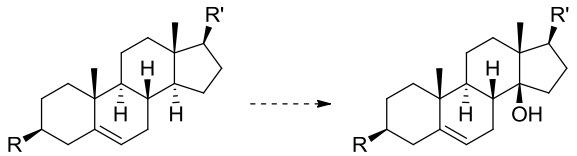


Schéma 9 : Introduction d'une fonction 14β-OH sur un squelette de type prégnène.

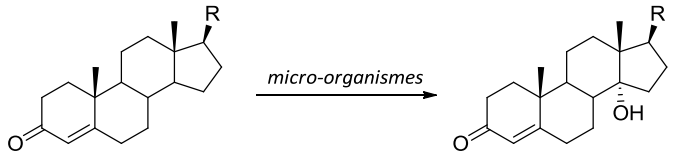
Les travaux antérieurs de la littérature, indiquent qu'il existe trois grandes méthodes pour introduire un groupement hydroxyle en position 14 sur un squelette stéroïde, à savoir :

a. Une voie biochimique mettant en œuvre des micro-organismes (essentiellement des champignons)
b. Une voie chimique faisant appel à un oxydant ou en passant par l'intermédiaire d'un époxyde
c. Et une voie photochimique combinée à une réaction chimique, à savoir, la réaction de Norrish-Prins (ouverture du cycle C par irradiation UV puis refermeture en milieu acide)

Nous allons tout d'abord présenter ces trois classes de réaction avec leurs avantages et leurs inconvénients afin de déterminer celle que nous privilégierons pour notre synthèse de Hoodigogénine A.

II. 1. Hydroxylation par voie biochimique

Par réaction avec différents micro-organismes (incubation de stéroïdes en présence de ces micro-organismes), plusieurs groupes ont montré qu'il était possible d'introduire un groupement hydroxyle sélectivement en position 14 sur un stéroïde [Eppstein 1958, Kieslich 1980, Hu 1995]. Parmi les différentes familles étudiées, les *Mucorales* (champignons utilisés pour la fabrication d'aliments fermentés) permettent d'effectuer une monohydroxylation d'un CH tertiaire dans des conditions acceptables.



24	R = -OH	*Mucorales griseo-cyanus*	**27**	55 %
25	-$COCH_2OH$	*Mucorales parasiticus*	**28**	38 %
26	-COMe	*Thamnostylum piriforme*	**29**	32 %

Schéma 10 : Monohydroxylation de stéroïde en position 14 en présence de micro-organisme.

Cependant le principal inconvénient de cette méthode réside dans la stéréochimie observée pour le centre nouvellement hydroxylé. En effet, par le biais des micro-organismes, seuls les stéroïdes 14α-hydroxylés sont obtenus alors que nous cherchons à préparer uniquement des composés 14β-hydroxylés.

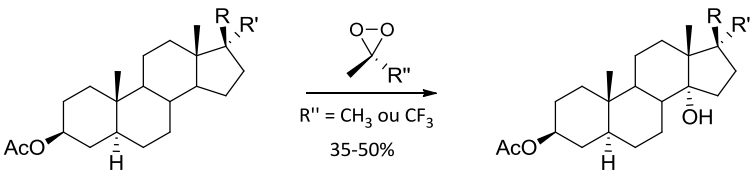
Remarquons également que les dérivés stéroïdes utilisés ne possèdent pas de groupement fonctionnel en position 12. Il n'est donc pas certain que les micro-organismes utilisés ici puissent produire des résultats identiques au départ de substrats différemment substitués.

II. 2. Hydroxylation par voie chimique

Sous cette appellation, nous avons regroupé deux types de réactions : une réaction d'oxydation spécifique des centres carbonés tertiaires et une réaction d'ouverture régiospécifique d'un époxyde.

II. 2. 1. Utilisation des dioxiranes

Il a été montré qu'un traitement de dérivés de type androstane ou prégnane à l'aide de diméthyldioxirane ou de méthyltrifluorométhyldioxirane permettait d'introduire directement un groupement hydroxyle en position 14 (insertion d'un atome d'oxygène dans une liaison CH) [Bovicelli 1993].



30 R = R' = H
31 R = -$CH(CH_3)_2$, R' = H
32 R = -CH_2CH_3, R' = H
33 R = OAc, R' = H

34 R = R' = H
35 R = -$CH(CH_3)_2$, R' = H
36 R = -CH_2CH_3, R' = H
37 R = OAc, R' = H

Schéma 11 : Hydroxylation par un dioxirane.

Dans notre cas, cette méthode de fonctionnalisation sera difficilement applicable pour les raisons suivantes. Tout d'abord, comme dans le cas de l'hydroxylation par voie biochimique, l'introduction du groupement hydroxyle se fait uniquement en position 14α.

Ensuite, comme nous cherchons à introduire ce groupement en fin de synthèse, notre composé possèdera déjà une double liaison en position 5-6 et l'utilisation de réactifs tels que les dioxiranes pourra entraîner des réactions secondaires indésirables pouvant conduire à un mélange de composés monohydroxylés, polyhydroxylés et époxydés.

II. 2. 2. Ouverture régiosélective d'un époxyde

L'introduction d'un groupement 14β-OH pourra également être envisagée par ouverture régiosélective d'un époxyde formé en position 14-15. Ainsi dans le cas de la Δ^{14}-progestérone **38**, les conditions classiques d'époxidation (NBA, K_2CO_3) permettent de former l'oxirane correspondant **39**. Ce dernier traité par l'hydrure de lithium et d'aluminium ($LiAlH_4$) génère l'alcool tertiaire attendu **40** mais $LiAlH_4$ réduit également toutes les fonctions carbonyles présentes. Une étape d'oxydation sera nécessaire pour reformer les fonctions cétones et énones et conduire au composé **41** [Templeton 1992].

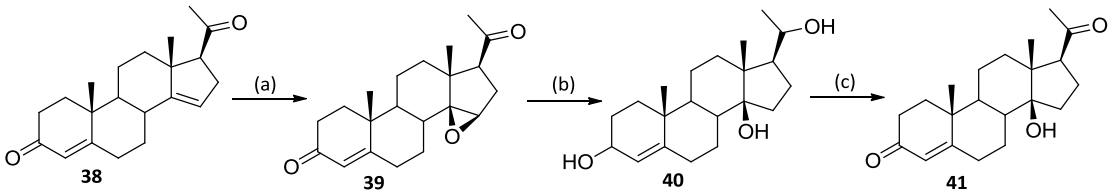


Schéma 12 : Introduction de la fonction 14β-hydroxyle. Réactifs et conditions : (a) i: NBA, AcOH, eau, TA, 40 min; (b) $LiAlH_4$, THF; (c): PDC, DMF, TA, 18h (69%).

Cependant, cette méthode chimique est difficilement transposable à notre cas. En effet, même si la réaction d'époxidation peut être sélective, et ne se fait qu'en position 14-15, après ouverture du groupement époxyde, le déplacement de la double liaison 4-5 dans le composé **42** vers la position 5-6 dans le composé **43** nécessite un milieu acide drastique (mélange AcCl/AcOH à reflux) et risquerait, dans ces conditions, de conduire à l'élimination du groupement hydroxyle nouvellement introduit.

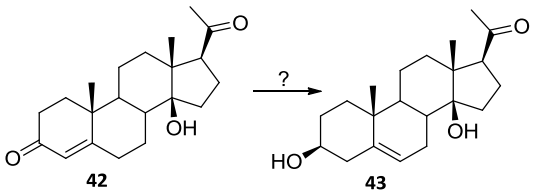


Schéma 13 : Déplacement de la double liaison 4-5 vers la position 5-6.

D'un autre côté, si nous privilégions d'abord le déplacement de l'insaturation dans le cycle B, nous nous retrouverons dans le cas de Van Heerden [Van Heerden 1998], à savoir mono-époxidation d'une structure carbonée présentant deux doubles liaisons de même réactivité. Dans ces conditions, la réaction ne pourra plus être sélective en position 14-15 (pour rappel, Van Heerden et coll. ont obtenu le composé mono-époydé en 14-15 avec seulement 2% de rendement, Cf. Chap.I, § III.1).

II. 3. Hydroxylation par voie photochimique combinée à une réaction chimique : réaction de Norrish-Prins

Enfin, l'introduction de la fonction hydroxyle en position 14 pourrait être obtenue en deux étapes, par une réaction photochimique suivie d'une réaction chimique. Cette approche est fondée sur la formation d'un sécoaldéhyde (formé par irradiation UV au départ de dérivés 12 oxo stéroïdes et connue comme étant la réaction de Norrish type I), qui traité en milieu acide aqueux permet de reformer le cycle C avec introduction d'une fonction hydroxyle en position 14 (réaction de Prins).

La réaction de Norrish est connue sous deux formes :

- La réaction de Norrish type I résulte de la coupure homolytique de la liaison C-C en α du groupement carbonyle après photoexcitation pour conduire à deux entités radicalaires **A** et **B** (acyle et alkyle) qui peuvent ensuite évoluer de deux manières différentes. Si un proton est disponible en α du groupement carbonyle, son abstraction par le composé radicalaire **B** conduit à la formation d'un cétène (voie (1)). En revanche, si un proton en β du groupement carbonyle est plus disponible, son abstraction par le radical **A** conduit à la formation d'un aldéhyde et d'un alcène (voie (2)).

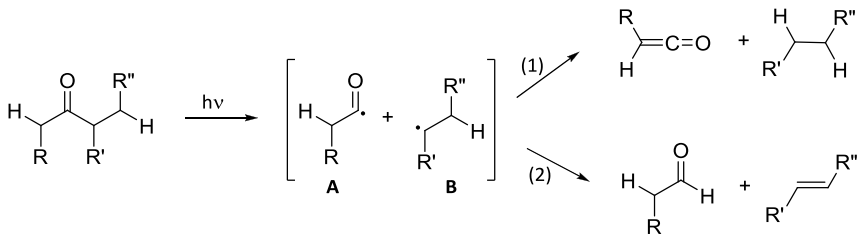


Schéma 14 : Réaction de Norrish type I.

- La réaction de Norrish type II, consiste en l'arrachement d'un proton en γ suite à l'irradiation d'un composé carbonylé pour conduire à un diradical 1,4 qui évolue ensuite par une β élimination vers la formation d'un groupement carbonyle et d'un alcène.

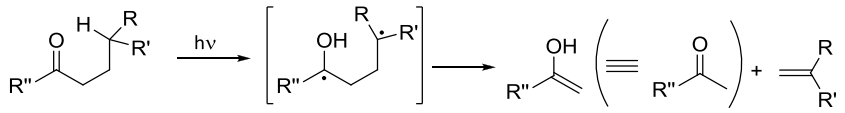


Schéma 15 : Réaction de Norrish type II.

Bladon et coll. ont été les premiers à étudier le comportement sous irradiation UV de dérivés 12 oxo stéroïdes tels que l'acétate d'hécogénine. Ici, l'étape de photochimie induit une coupure homolytique de la liaison carbonée en α de la fonction carbonyle pour générer un diradical (acyle et alkyle tertiaire **44**) relativement stable évoluant vers la formation de l'intermédiaire aldéhyde ω-insaturé.

Ces auteurs ont montré que le produit initial de la réaction photochimique (réalisée dans un réacteur en quartz) était l'acétate de lumihécogénine isolé avec un rendement de 80%. Ce dernier évolue, via une réaction de Paterno-Büchi, vers l'acétate de photohécogénine lorsque la durée d'irradiation est supérieure à 9h [Bladon 1963].

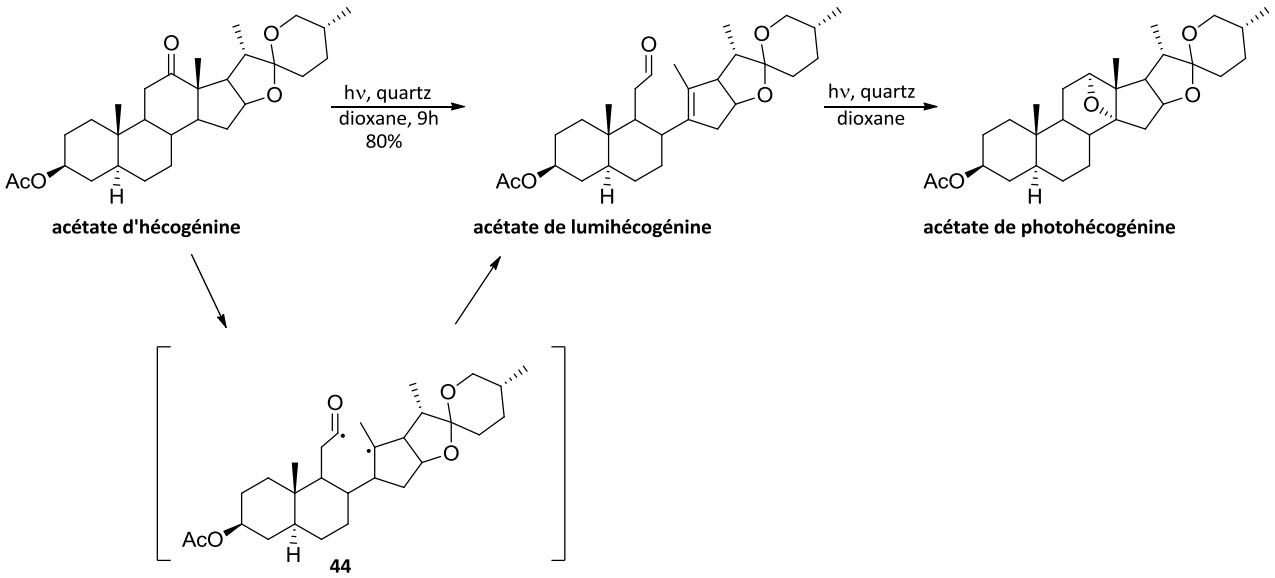


Schéma 16 : Irradiation sous lumière UV de l'acétate d'hécogénine.

Ces travaux ont été repris par Fuchs et al. qui ont tenté d'expliquer pourquoi l'acétate de lumihécogénine était formé préférentiellement dans ces conditions. Dans l'acétate d'hécogénine, aucun proton n'est spatialement disponible pour être arraché en position γ, c'est donc la réaction de Norrish type I qui prédomine. De plus, ils ont pu montrer que l'arrachement du proton en position 14 se fait préférentiellement car sans contrainte stérique, rendant l'évolution vers le cétène en position 11 difficile voire impossible [Fuchs 1998].

L'introduction de la fonction hydroxyle en position 14 se fera par la suite au moyen d'une réaction de Prins. Il s'agit d'une réaction réalisée en milieu acide entre un aldéhyde et un alcène. Plusieurs composés peuvent être obtenus en fonction de conditions expérimentales utilisées. Un excès d'aldéhyde va conduire à la formation d'un acétal alors que l'utilisation d'une quantité stœchiométrique d'alcène et d'aldéhyde permet la formation d'un diol 1,3 pouvant évoluer vers un alcool allylique. En revanche, si la réaction est effectuée en milieu anhydre, l'addition de l'alcène sur

la fonction aldéhyde activée par l'acide conduit après l'élimination d'un proton à un alcool allylique. Il s'agit donc d'une réaction ène [Adams 1977, Clarke 2008].

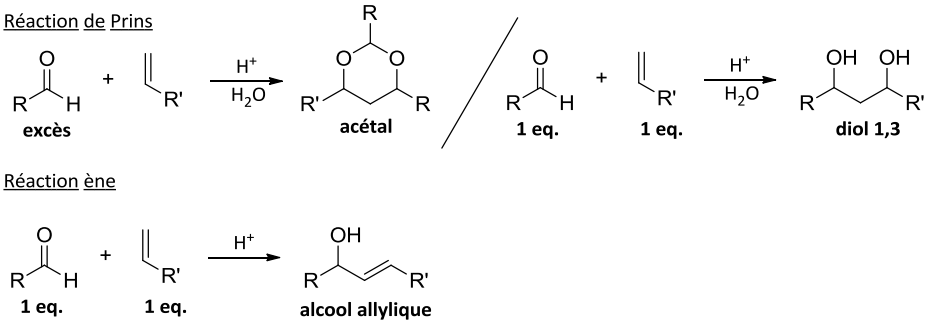


Schéma 17 : Réaction de Prins et réaction ène.

Dans une deuxième étape, Bladon et coll. ont montré qu'un traitement chromique de l'adduit de photochimie permettait d'isoler l'acétate d'hécogénine 14-hydroxylé **45**. Dans un premier temps, les auteurs ont attribué la stéréochimie α à la fonction 14-hydroxyle. La présence de cette fonctionnalité rend la transformation du groupement dioxaspiro en méthyle cétone **46** problématique.

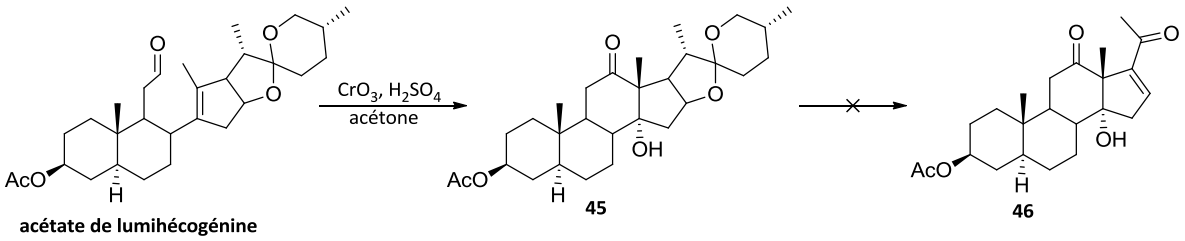


Schéma 18 : Introduction de la fonction 14-hydroxy par traitement oxydant de l'adduit de photochimie.

A la suite de ces travaux, Chinn a montré que les dérivés 14-hydroxylés **45** et **47** pouvaient être obtenus par traitement en milieu acide acétique aussi bien au départ de l'acétate de lumi- ou photohécogénine [Chinn 1967]. Il conclut à une réaction de Prins intramoléculaire mais ne remet pas en question la stéréochimie du groupement hydroxyle position 14.

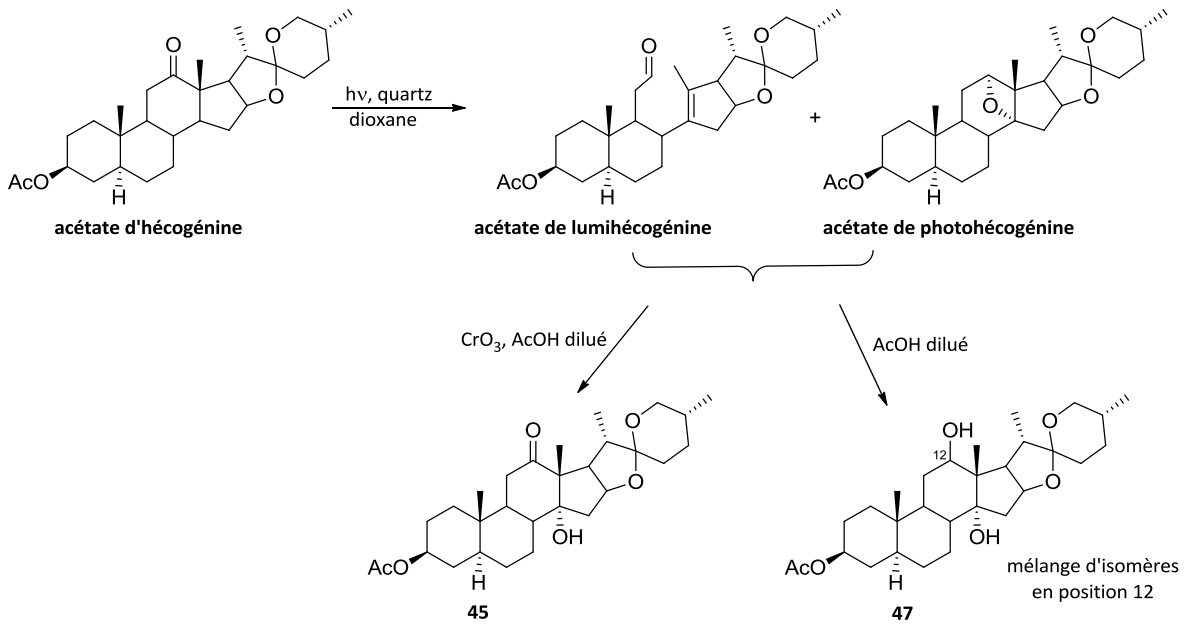


Schéma 19 : Réaction de Norrish-Prins au départ de l'acétate d'hécogénine.

Reprenant ces travaux, Welzel et coll. ont montré par corrélation chimique et analyses spectroscopiques que le groupement hydroxyle dans les composés **48** et **49** était bien introduit en position 14β [Welzel 1981] et non en position 14α. Ils ont aussi remarqué que le temps d'irradiation pouvait être réduit à quelques minutes au lieu de plusieurs heures, réduisant ainsi considérablement la formation du photo adduit de type oxirane (acétate de photohécogénine).

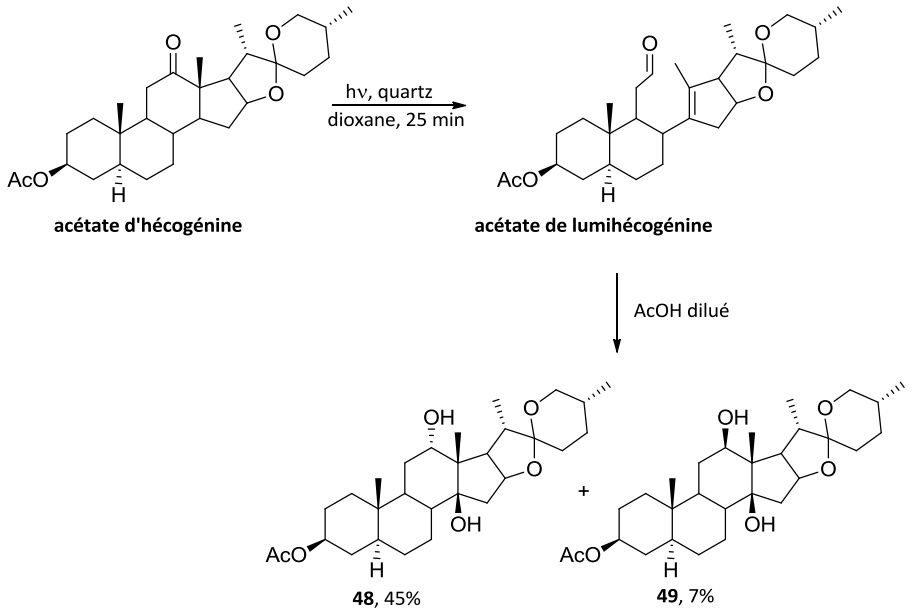


Schéma 20 : Réaction de Norrish-Prins selon au départ de l'acétate d'hécogénine.

L'ensemble de ces résultats indique qu'il est possible d'introduire un groupement hydroxyle en position 14β au départ d'une structure possédant une fonction carbonyle en position 12. Toutefois, comme l'a constaté Bladon, une fois ce groupement introduit, il n'est plus possible de

modifier la chaîne dioxa-spirannique dans de bonnes conditions [Bladon 1963]. En effet, la transformation du groupement dioxaspiro en énone nécessite des conditions drastiques non compatibles avec la présence de la fonction 14β-OH (reflux en milieu anhydride acétique pendant plusieurs heures).

Pour éviter les réactions de dégradation, Welzel et coll. ont préféré étudier la réaction de Norrish-Prins au départ de composés dérivant de l'acétate d'hécogénine, c'est-à-dire des composés où la chaîne dioxaspiro a été transformée en méthylcétone, réduite en alcool secondaire puis protégée sous forme de groupement trichloroéthylcarbonate **50** ou de groupement méthylthiométhoxy **51** [Welzel 1982]. Soumis aux conditions décrites ci-dessus, ces deux composés conduisent à la formation de 3 dérivés avec des rendements globaux variant de 30 à 46%. Comme dans le cas de l'acétate d'hécogénine, les diols 12α-14β **54** et **55** et 12β-14β **56** et **57** sont isolés avec de faibles rendements (compris entre 9 et 18%). Les composés **52** et **53** possédant une double liaison en position 14-15 et résultant d'une réaction de Norrish couplée à une réaction ène ou provenant d'une simple élimination du groupement 14β hydroxyle sont également isolés avec des rendements variant de 8 à 16%.

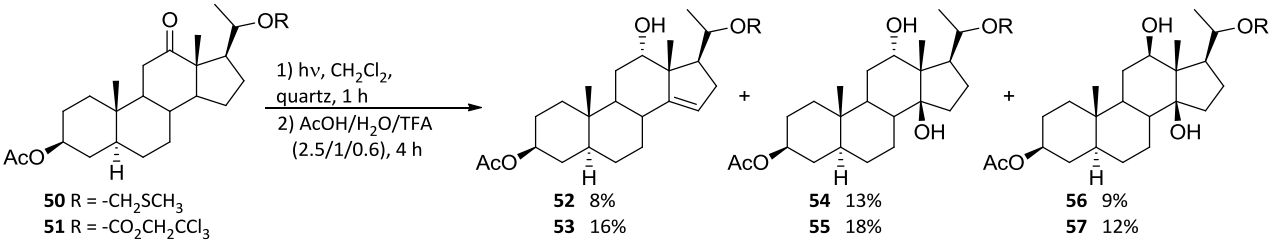


Schéma 21 : Réaction de Norrish-Prins au départ de dérivés de l'acétate d'hécogénine.

Enfin, Winterfeldt et coll. ont montré qu'il était possible d'introduire efficacement une double liaison en position 14-15 à l'aide d'une réaction de Norrish type I combinée à une réaction ène [Winterfeldt 1996]. Ainsi, traités par une quantité catalytique de $BF_3.Et_2O$, les adduits de photochimie de l'acétate d'hécogénine conduisent au composé insaturé **58** avec un rendement de 50% mais également à son dimère **59** avec un rendement de 40%.

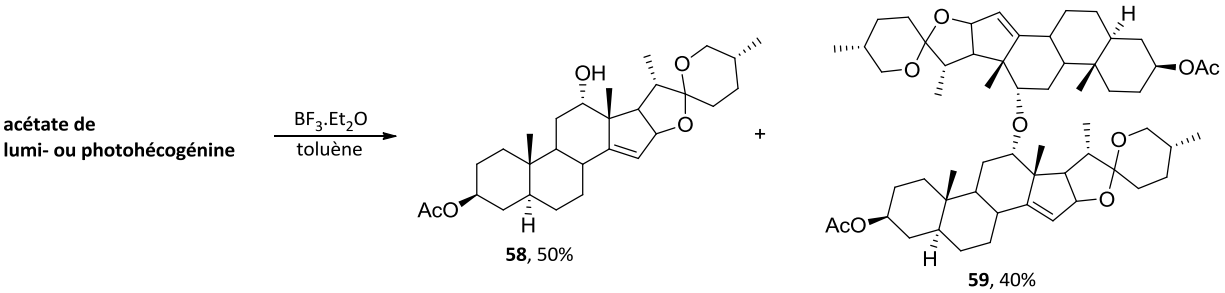


Schéma 22 : Réaction de Norrish couplée à une réaction ène au départ de l'acétate d'hécogénine.

II. 4. Conclusion

Les travaux de la littérature exposés ci-dessus ont montré que par le biais de la réaction de Norrish combinée à une réaction de Prins, il était possible d'introduire efficacement la fonction hydroxyle en position 14β et ceci dans le cas de l'acétate d'hécogénine ou de ses dérivés. Cette réaction conduit à l'obtention de stéroïdes possédant une jonction de cycles C et D cis (groupements 13-méthyle et 14-OH en position β) au départ de stéroïdes possédant une jonction C/D initialement trans.

Toutes ces raisons nous ont donc amené à choisir la réaction de Norrish-Prins pour l'introduction de la fonction 14β-hydroxyle dans la synthèse de Hoodigogénine A.

III. Etude de la réaction de Norrish-Prins

En regard des travaux de la littérature, la réaction de Norrish-Prins semble être une méthode intéressante pour l'introduction du groupement hydroxyle en position 14β. Il faut savoir que cette réaction n'a été étudiée qu'au départ de composés dérivant de l'acétate d'hécogénine, c'est-à-dire de stéroïdes possédant une jonction de cycle A/B trans. Dans le cas qui nous concerne, la démarche consistera à introduire cette fonction hydroxyle en fin de synthèse lorsque le substrat possèdera une insaturation en position 5-6. Il n'est donc à priori pas possible de prédire de la faisabilité de cette réaction avec notre substrat.

C'est pourquoi, nous avons commencé par étudier la réaction de Norrish-Prins plus en détails. Dans un premier temps, une étude préliminaire nous permettra d'optimiser le temps d'irradiation et les conditions acides nécessaires au bon déroulement de cette réaction. Puis, nous analyserons plus précisément l'influence de la jonction des cycles A et B ainsi que celle de la nature du substituant en position 20.

Nous avons regroupé dans le tableau ci-dessous l'ensemble des composés qui seront soumis aux conditions de la réaction de Norrish-Prins:

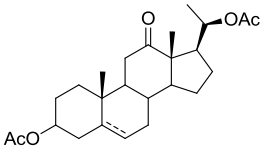
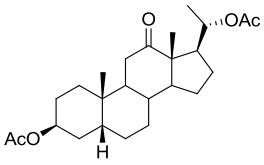
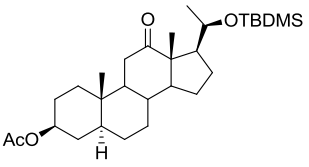
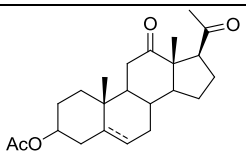
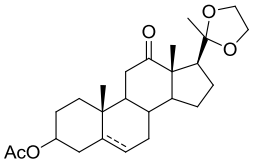
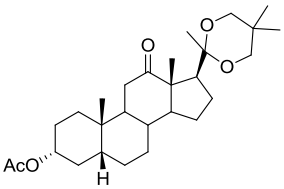
Fonction hydroxyle protégée	 **60** A/B trans, 3β-OAc **61** A/B cis, 3α-OAc **62** A/B cis, 3β-OAc **63** $\Delta^{5\text{-}6}$, 3β-OAc  **64**  **65**
Fonction carbonyle libre	 **66** A/B trans, 3β-OAc **67** A/B cis, 3α-OAc **68** A/B cis, 3β-OAc **69** $\Delta^{5\text{-}6}$, 3β-OAc
Fonction carbonyle protégée	 **70** A/B trans, 3β-OAc **71** A/B cis, 3α-OAc **72** A/B cis, 3β-OAc **73** $\Delta^{5\text{-}6}$, 3β-OAc  **74**

Tableau 6: Précurseurs synthétisés pour la réaction de Norrish-Prins.

Pour chaque type de substrat, nous détaillerons la synthèse des précurseurs et les résultats obtenus lors de la réaction de Norrish-Prins.

III. 1. Synthèse des produits de départ communs aux précurseurs de la réaction de Norrish-Prins

III. 1. 1. Choix des produits de départ

Pour accéder aux différents précurseurs de la réaction de Norrish-Prins, nous avons cherché à utiliser des produits de départ commerciaux et/ou faciles d'accès. Ces composés doivent posséder une fonction carbonyle en position 12 ou au minimum une fonction hydroxyle en cette même position. Pour le moment, il n'existe pas à notre connaissance de méthode chimique permettant d'introduire aisément une telle fonctionnalité sur un stéroïde « classique ».

Les composés de type **75** présentant une jonction de cycle A/B trans vont provenir de l'acétate d'hécogénine, composé sur lequel il faudra d'abord supprimer les cycles E et F.

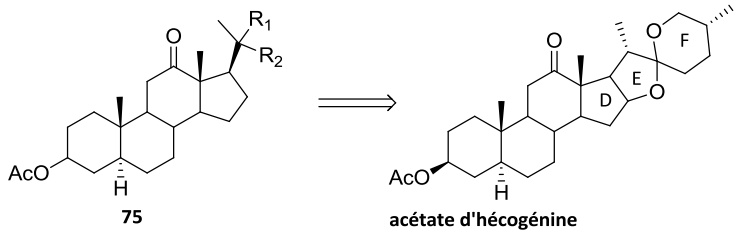


Schéma 23 : Obtention des précurseurs A/B trans.

Par contre, les composés possédant une jonction de cycle A/B cis ou Δ^5 seront accessibles au départ d'un même composé, le 3α,12α-diacétoxy,5β-prégnan-20-one **80** de jonction de cycle A/B cis. En effet, l'introduction de la double liaison en position 5-6 du composé **76** sera effectuée par la réduction d'un dérivé **77** possédant une fonction diénol acétate, lui même accessible au départ d'un composé énone **78**. La double liaison 4-5 provient d'une déshydrobromation du composé bromé **79**. Enfin, il a été montré que l'atome de brome ne peut être introduit sélectivement en position 4 qu'à partir d'un stéroïde possédant une jonction de cycle A/B cis [Djerassi 1949].

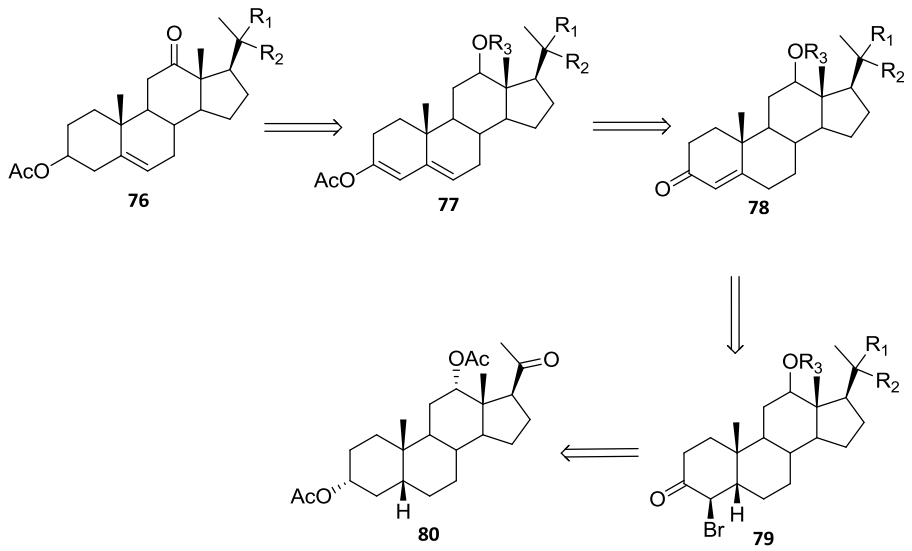


Schéma 24 : Obtention des précurseurs Δ^5.

Bien que le composé **80** soit disponible commercialement (Steraloids, USA) il a été préparé au laboratoire par dégradation de la chaîne latérale de l'acide désoxycholique (voir plus loin, § III.1.3)

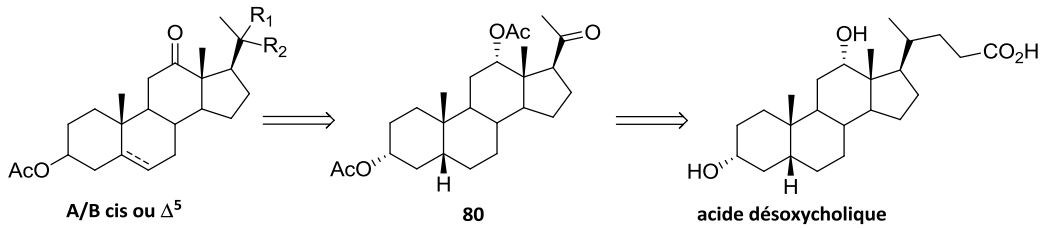


Schéma 25 : Obtention des précurseurs A/B cis ou Δ^5.

III. 1. 2. Transformation de l'acétate d'hécogénine en prégnanone

Les stéroïdes présentant une jonction de cycle A/B trans, proviendront tous de l'acétate d'hécogénine disponible commercialement (Steraloids, USA). La première étape de la synthèse va donc consister en la transformation des cycles E et F de la chaîne dioxaspiro en méthylcétone. Cette dégradation bien documentée dans la littérature va être présentée ci-dessous.

La dégradation de la chaîne dioxaspiro des Sapogénines (aglycones de saponines, glycostéroïdes extraits de divers végétaux) s'effectue en trois étapes sans purification intermédiaire. Ainsi, le traitement en milieu anhydride acétique à chaud en présence d'un catalyseur (chlorure d'aluminium [Gould 1951], chlorohydrate de pyridine [Dauben 1954], ou encore chlorure d'ammonium [Wall 1955]) conduit à la formation des pseudosapogénines (ouverture du cycle F). L'oxydation de l'éther d'énol cyclique en présence de sels de chrome permet l'obtention des dérivés 16-acyloxy-20-oxo stéroïdes. Enfin, un traitement en milieu acide (reflux d'acide acétique [Gould 1951]) ou basique (tBuOK [Wall 1955]) permet l'élimination de la chaîne 16-acyloxy pour former les énones correspondantes.

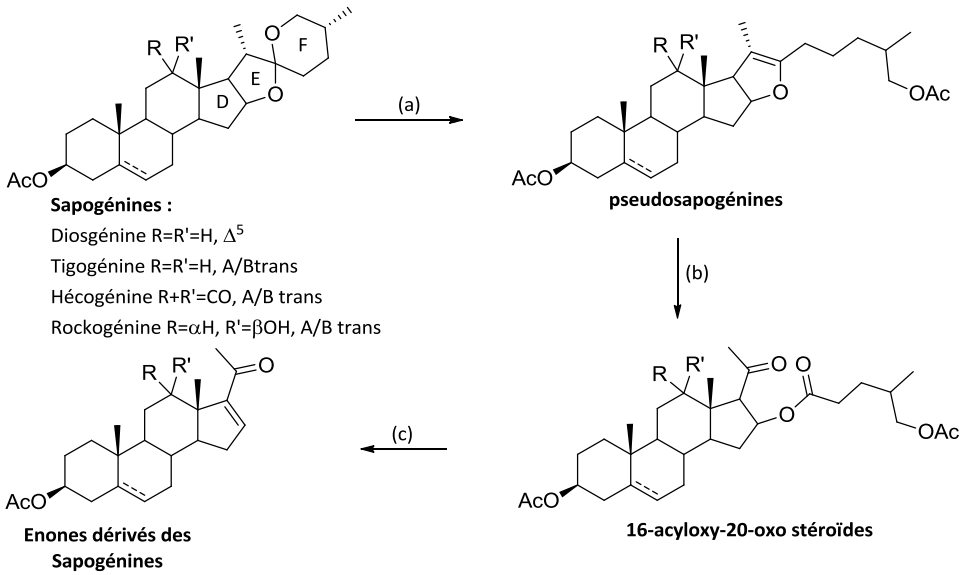


Schéma 26 : Dégradation de la chaîne spirannique des sapogénines. Réactifs et conditions : (a) catalyseur ($AlCl_3$, pyridine.HCl ou NH_4Cl), Ac_2O, reflux, 15h; (b) CrO_3, AcOH, H_2O, TA; (c) AcOH, reflux, 1h ou KOH, tBuOH, H_2O, 30°C.

Finalement, en combinant tous ces différents résultats, nous avons déterminé les conditions optimales permettant la dégradation de la chaîne spirannique de l'acétate d'hécogénine. Le groupement dioxaspiro est ouvert par traitement à l'anhydride acétique à chaud en présence de chlorure d'ammonium ce qui conduit au composé **81**. Ce dernier est oxydé en présence de CrO_3 pour donner le dérivé **82**. Finalement, un traitement en milieu acide acétique à chaud fournit l'énone **83** avec un rendement de 67% au départ de l'acétate d'hécogénine.

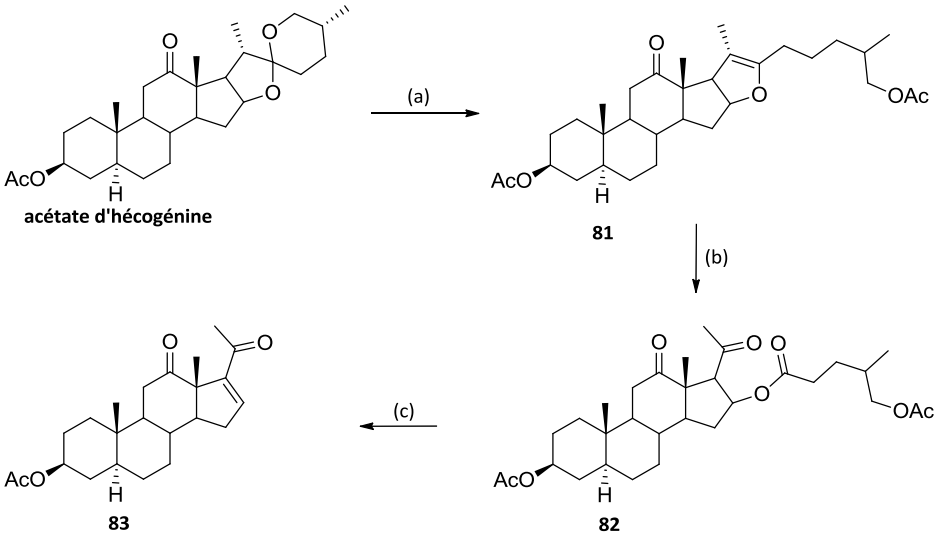


Schéma 27: Dégradation de la chaîne spirannique. Réactifs et conditions: (a) NH_4Cl, pyridine, Ac_2O, 15 h, reflux; (b) CrO_3, AcOH, H_2O; (c) AcOH, 1 h, reflux (67% sur les 3 étapes).

III. 1. 3. Transformation de l'acide désoxycholique : synthèse de la 3α,12α-diacétoxy,5β-prégnan-20-one **80**

Les précurseurs de la réaction de Norrish-Prins possédant une jonction de cycle A/B cis, proviendront tous du composé **80**. Ce dérivé prégnanone est accessible au départ de l'acide désoxycholique. La première étape de la synthèse consiste en la dégradation de la chaîne latérale qui peut être réalisée soit par voie photochimique, soit par voie chimique.

III. 1. 3. 1. Dégradation photochimique

Dans le cas de la voie photochimique, la dégradation de la chaîne latérale des acides biliaires est effectuée par irradiation sous lumière UV au départ de l'acide activé soit sous forme de carbonyle imidazole **84** [Iwasaki 1796, Welzel 1982 (2)], soit sous forme d'ester méthylique **85** [Wolf 1981]. Cette réaction est réalisée dans un montage en quartz et conduit à des conversions comprises entre 25 et 65% dans les cas décrits. Cette étape de photochimie implique une réaction de Norrish type II (excitation du groupement carbonyle, abstraction d'un proton en γ, puis β-élimination) pour conduire au dérivé **87** possédant une double liaison en position 21-22.

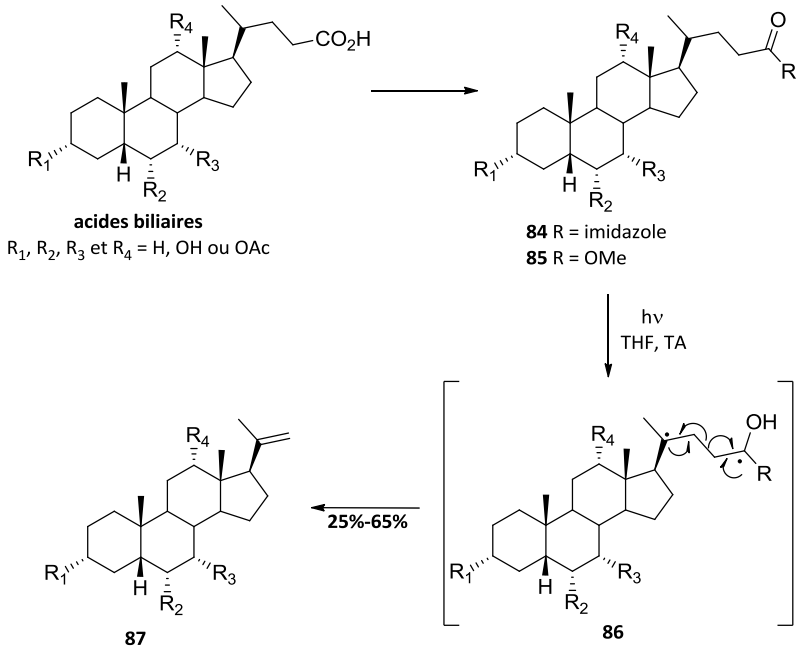


Schéma 28: Coupure de la chaîne cholique par voie photochimique.

Suite à des problèmes de purification lors de l'utilisation du carbonyle diimidazole, nous avons privilégié la réaction au départ de l'ester **88**. Dans notre cas, nous isolons le dérivé **89** avec un rendement de 36% après 24 h d'irradiation.

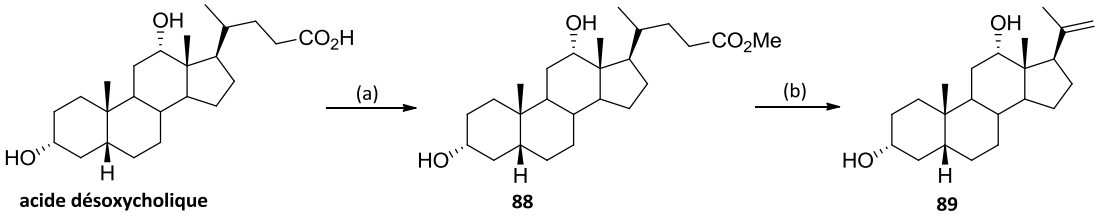
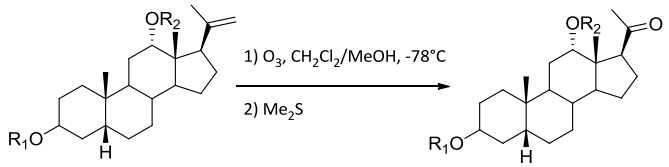


Schéma 29 : Dégradation de la chaîne cholique par voie photochimique. Réactifs et conditions : (a) AcCl, MeOH, TA, 2h (94%); (b) hν, MeOH, TA, 24 h (36%).

III. 1. 3. 2. Synthèse du 3α,12α-diacétoxy,5β-prégnan-20-one **80**

Disposant du composé **89**, une coupure oxydante devrait rapidement conduire à la formation de la méthylcétone correspondante.

Lors de la mise en œuvre de la réaction d'ozonolyse, nous avons constaté que les rendements de cette réaction variaient en fonction de la nature des groupements protecteurs des fonctions hydroxyles 3α et 12α. En effet, au départ du diol **90**, ou du diacétate **91**, le rendement de l'ozonolyse varie entre 41 et 54% (entrées 1-2). En revanche si la réaction d'ozonolyse est réalisée au départ des composés **92** et **93,** monoprotégés en position 3, le rendement de la réaction est quantitatif (entrées 3-4). Nous n'avons pour le moment aucune explication à ces résultats surprenants.



Entrée	Produit de départ	Rendement ozonolyse
1	**90** : R_1 = OH (α), R_2 = OH	**94** (54 %)
2	**91** : R_1 = OAc (α), R_2 = OAc	**95** (41 %)
3	**92** : R_1 = OAc (α), R_2 = OH	**96** (80 %)
4	**93** : R_1 = OBz (β), R_2 = OH	**97** (100 %)

Tableau 7 : Rendement de l'ozonolyse en fonction de la protection des fonctions hydroxyle en 3 et 12.

Pour accéder au composé **80** souhaité, nous avons finalement utilisé le schéma réactionnel suivant : protection du groupement hydroxyle en position 3 pour donner l'acétate **98**, ozonolyze pour conduire à la méthylcétone **99** et finalement protection du groupement hydroxyle en position 12. Cette différence de réactivité implique donc l'utilisation de deux étapes de protection et nécessite 5 étapes au départ de l'acide désoxycholique (rendement global : 17%).

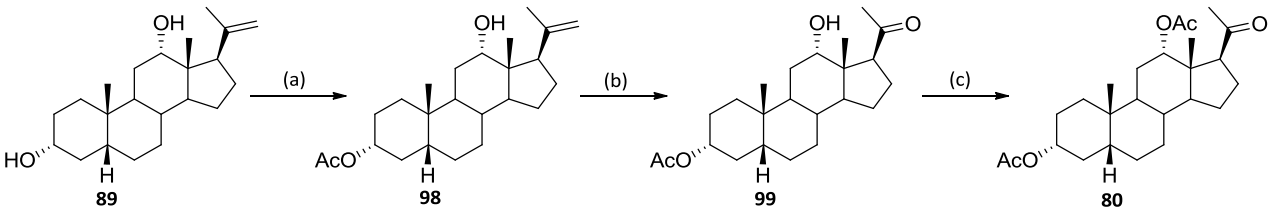


Schéma 30 : Réactifs et conditions : (a) Ac_2O, pyridine, DMAP, CH_2Cl_2, 1h, TA (83%); (b) O_3, CH_2Cl_2/MeOH (1/1), 15 min, -78°C (80%); (c) Ac_2O, pyridine, 2 h, reflux (89%)

III. 1. 3. 3. Dégradation de la chaîne latérale par voie chimique

Plusieurs méthodes de dégradation par voie chimique existent dans la littérature, mais nous ne décrirons ici que les deux seules que nous avons mises en œuvre.

La première approche que nous avons testée et qui semble attrayante du point de vue du rendement global et du nombre d'étapes est celle décrite par Barton et coll. [Barton 1989]. Il s'agit dans un premier temps de transformer la chaîne propanoïque en α thio sulfinyle propanoate **101** puis, par une coupure oxydante, de la transformer en céto-ester **102**. Enfin, l'action du DABCO et d'un complexe de cuivre permet d'obtenir le dérivé **103** avec un rendement global de 53% sur 3 étapes.

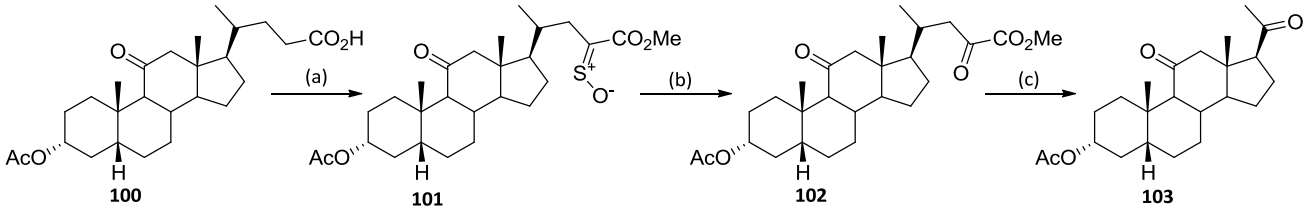


Schéma 31: Dégradation de la chaîne cholique selon Barton et coll. Réactifs et conditions : (a) $SOCl_2$, pyridine, MeOH (61%); (b) O_3 ou N_2O_4 (95%); (c) DABCO, [Cu], DMF (92%).

En cherchant à appliquer cette transformation à l'acide désoxycholique dont les fonctions hydroxyles ont été protégées par un groupement acétate, nous avons rencontré des difficultés à obtenir le dérivé sulfinyle. Nous n'avons donc pas poursuivi dans cette voie.

Finalement la méthode utilisée sera celle décrite par Tschesche et al. [Tschesche 1970]. Elle consiste en la transformation de l'ester méthylique **88** en alcool tertiaire correspondant qui lors de l'étape de protection des fonctions hydroxyles conduit au dérivé mono-insaturé **104**. Une halogénation allylique radicalaire suivie d'une déshydrohalogénation in situ permet de former le diène **105** correspondant. Enfin, une étape d'oxydation chromique du diène complète cette voie de synthèse pour conduire au composé **80**. Cette transformation est réalisée avec un rendement global de 44 % en 3 étapes.

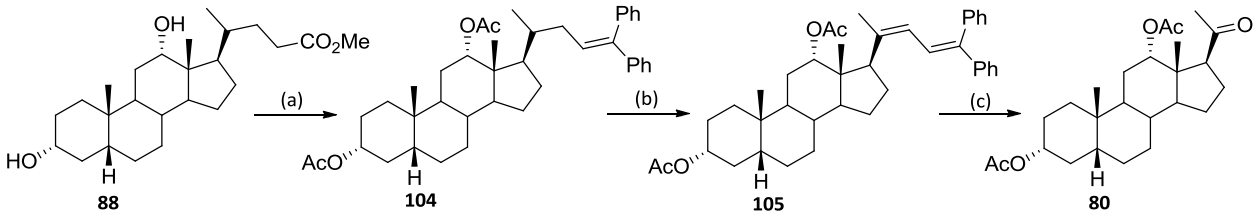


Schéma 32 : Dégradation chimique de la chaîne latérale. Réactifs et conditions : (a) i: PhMgBr, benzène, reflux ; ii: Ac_2O, AcOH, reflux (81%); (b) i: NBS, CCl_4, hv, reflux (90%); (c)$Na_2Cr_2O_7$, AcOH, H_2O (60%).

III. 2. Etude de la réaction de Norrish-Prins sur les composés possédant une fonction hydroxyle protégée en position 20

Dans cette partie, nous décrirons l'étude préliminaire réalisée afin de déterminer les conditions optimales de la réaction de Norrish-Prins que nous allons mettre en œuvre. Puis nous étendrons cette suite de réactions aux différents substrats synthétisés.

III. 2. 1. Synthèse des précurseurs

III. 2. 1. 1. Synthèse du dérivé A/B trans, 3β,20R-diacétate **60**

Après la transformation de l'entité dioxaspiro de l'acétate d'hécogénine en méthylcétone **83**, nous avons cherché à transformer le groupement carbonyle en position 20 en groupement acétate. Nous escomptions pouvoir tirer parti de la différence de réactivité entre une fonction cétone et une fonction cétone α,β-insaturée pour obtenir le composé **107** monoprotégé en position 12 comme cela a déjà été décrit par Bhandaru [Bhandaru 1995]. Cependant, nous n'avons pas été en mesure de reproduire ces résultats et seul le composé diprotégé **106** a été isolé avec un rendement de 30%.

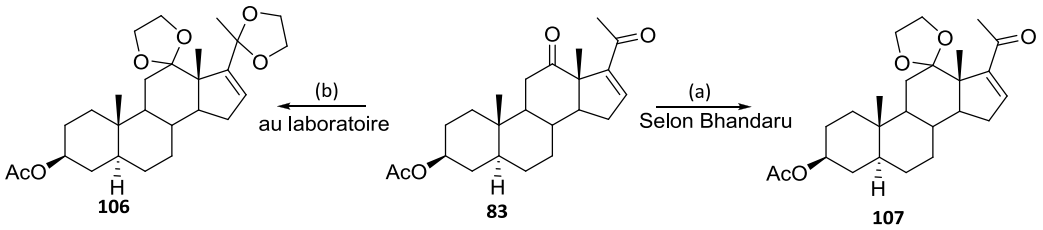


Schéma 33 : Essai de protection sélective de la fonction carbonyle en position 12. Réactifs et conditions : (a) éthylène glycol, PPTS, benzène, 4.5 h, reflux (89%); (b) éthylène glycol, PPTS, benzène, 4.5 h, reflux (30%).

A défaut de pouvoir protéger la fonction cétone saturée en présence de la cétone α,β-insaturée sur le composé **83**, nous avons tenté une approche au départ du composé dicétonique saturé **108**. En présence d'éthylène glycol et de $BF_3.Et_2O$, seule la fonction carbonyle en position 12 est protégée conduisant au composé **109** [Engel 1962, Adéoti 1989]. La réduction dans les conditions de Luche [Luche 1978] de la fonction cétone libre, conduit à un seul alcool **110** dont la stéréochimie sera déterminée a postériori lors de la réaction de Norrish-Prins par analyse de diffraction aux RX de l'adduit **136** (Cf. § III.2.2.2). Une déprotection de la fonction carbonyle conduit au dérivé **111** et enfin, une protection de la fonction hydroxyle en position 20 permet d'obtenir le dérivé **60** en 8 étapes avec un rendement global de 27% au départ de l'acétate d'hécogénine.

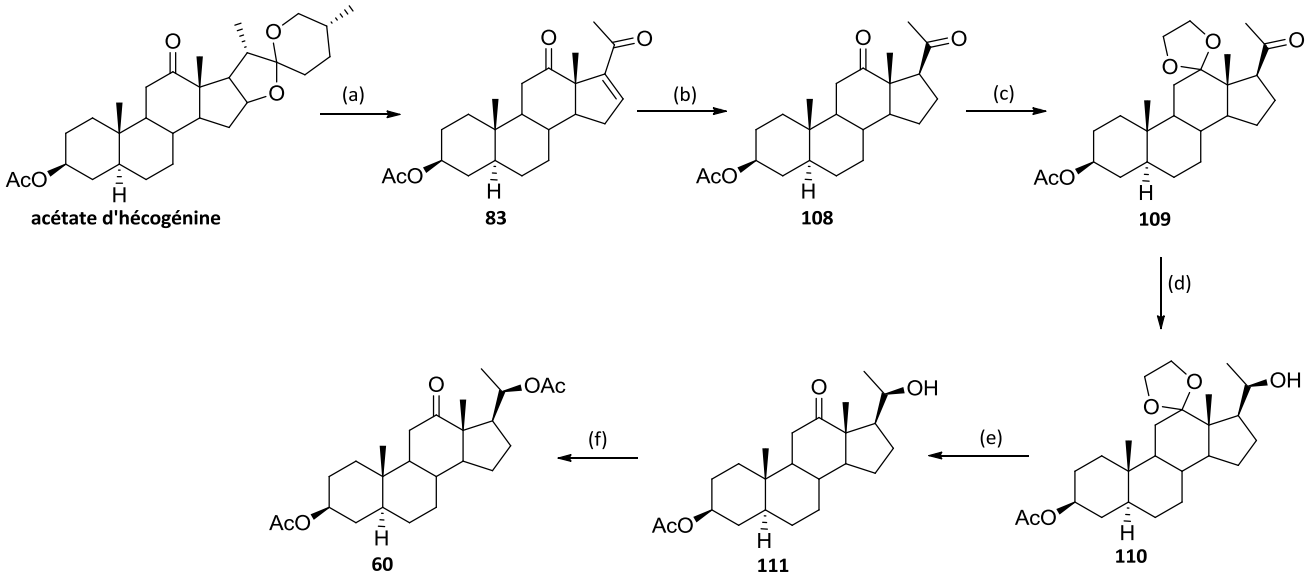


Schéma 34 : Synthèse du dérivé **60**. Réactifs et conditions : (a) Cf. III.1.2 ; (b) H_2, Pd/C, EtOH, 1 h, TA (81%); (c) éthylène glycol, $BF_3.Et_2O$, CH_2Cl_2, 3 h, TA (87%); (d) $NaBH_4$, $CeCl_3.7H_2O$, THF/MeOH (2/1), 2 h, TA (100%); (e) acétone, APTS, 2 h, reflux (69%); (f) Ac_2O, pyridine, DMAP, CH_2Cl_2, 48 h, TA (83%).

L'intermédiaire **111** obtenu par cette voie de synthèse permet d'introduire différents groupements protecteurs en position 20.

III. 2. 1. 2. Synthèse du dérivé A/B trans, 3β-acétate-20R-OTBDMS **65**

Le composé **65** est facilement obtenu au départ du composé **111** par réaction du TBDMSCl en présence d'imidazole dans le DMF. Au départ de l'acétate d'hécogénine, sa synthèse comprend 8 étapes pour un rendement global de 29%.

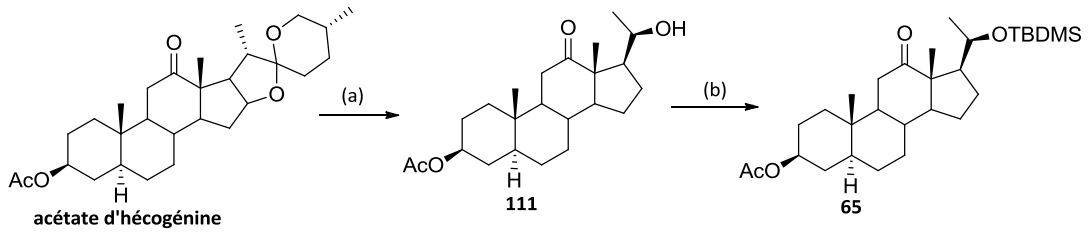


Schéma 35: Synthèse du dérivé **58**. Réactifs et conditions: (a) Cf. III.2.1.1 ; (b) TBDMSCl, imidazole, DMF, TA, 20 h (97%).

III. 2. 1. 3. Synthèse du dérivé A/B cis, 3α,20R-diacétate **61**

Le dérivé **61** de jonction de cycle A/B cis, est obtenu en 4 étapes au départ du composé **80**. Une réduction sélective du groupement carbonyle en position 20 conduit à l'alcool **112** qui, traité par de la potasse alcoolique fournit le triol **113**. Ce dernier est protégé sélectivement en position 3 et 20

sous forme de diacétate **114** permettant l'oxydation en position 12 par le réactif de Jones [Bowden 1946] pour donner le dérivé **61** avec un rendement global de 43%.

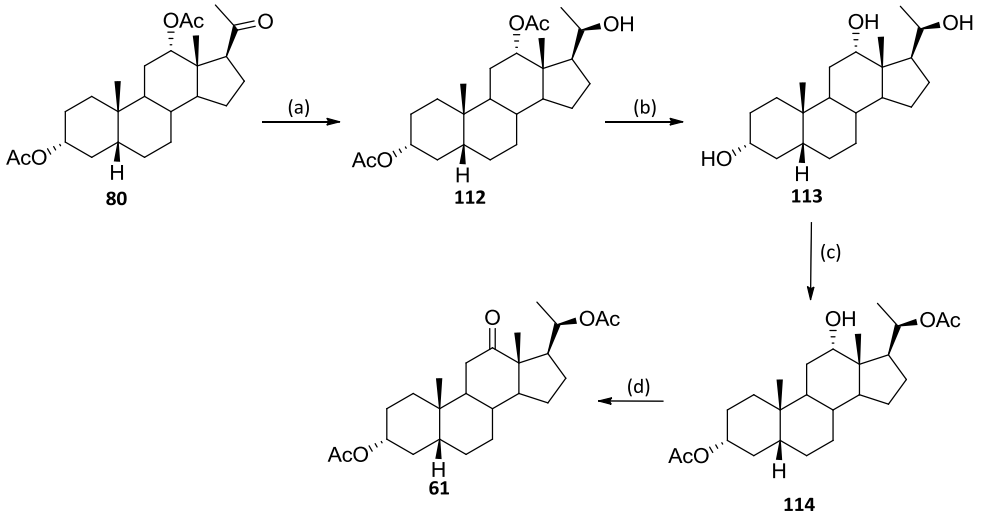


Schéma 36 : Synthèse du dérivé **61**. Réactifs et conditions : (a) $NaBH_4$, MeOH/THF (1/1), 45 min, TA (80%); (b) KOH, MeOH, 2 h, reflux (94%); (c) Ac_2O, pyridine, DMAP, CH_2Cl_2, 18 h, TA (60%); (d) Jones, acétone, 40 min, TA (96%).

III. 2. 1. 4. Synthèse du dérivé A/B cis, 3β,20R-diacétate **62**

Pour préparer l'isomère 3β-OAc **62**, nous avons utilisé le même type de stratégie que pour l'obtention du dérivé **60**. Ainsi, après déprotection régiosélective du groupement acétate en position 3α du composé **80**, le composé **115** résultant est soumis à une réaction de Mitsunobu [Mitsunobu 1981] pour donner le dérivé **116**. Remarquons que cette réaction a été effectuée en présence d'acide benzoïque et non pas en présence d'acide acétique car le rendement est nettement supérieur (100% avec l'acide benzoïque /50% avec l'acide acétique). Les deux fonctions hydroxyles en position 3 et 12 sont ensuite déprotégées pour accéder au diol **117**. Puis le composé **118** est obtenu par une monoprotection la fonction 3-hydroxyle par un groupement acétate et l'oxydation de la fonction hydroxyle secondaire en position 12, conduit au composé dicétonique **119**. La réduction sélective de la fonction carbonyle en position 20 ne peut se faire qu'après protection du groupement carbonyle en position 12 sous forme d'un dioxolane **120** de la même façon que décrite précédemment (§III.2.1.1). La fonction carbonyle en position 20 est donc réduite selon les conditions de Luche menant à l'alcool **121** puis, la fonction carbonyle en position 12 est déprotégée pour conduire au dérivé **122**. Enfin, une protection de la fonction hydroxyle par un groupement acétate permet d'accéder au composé **62** (9 étapes, rendement global : 12%).

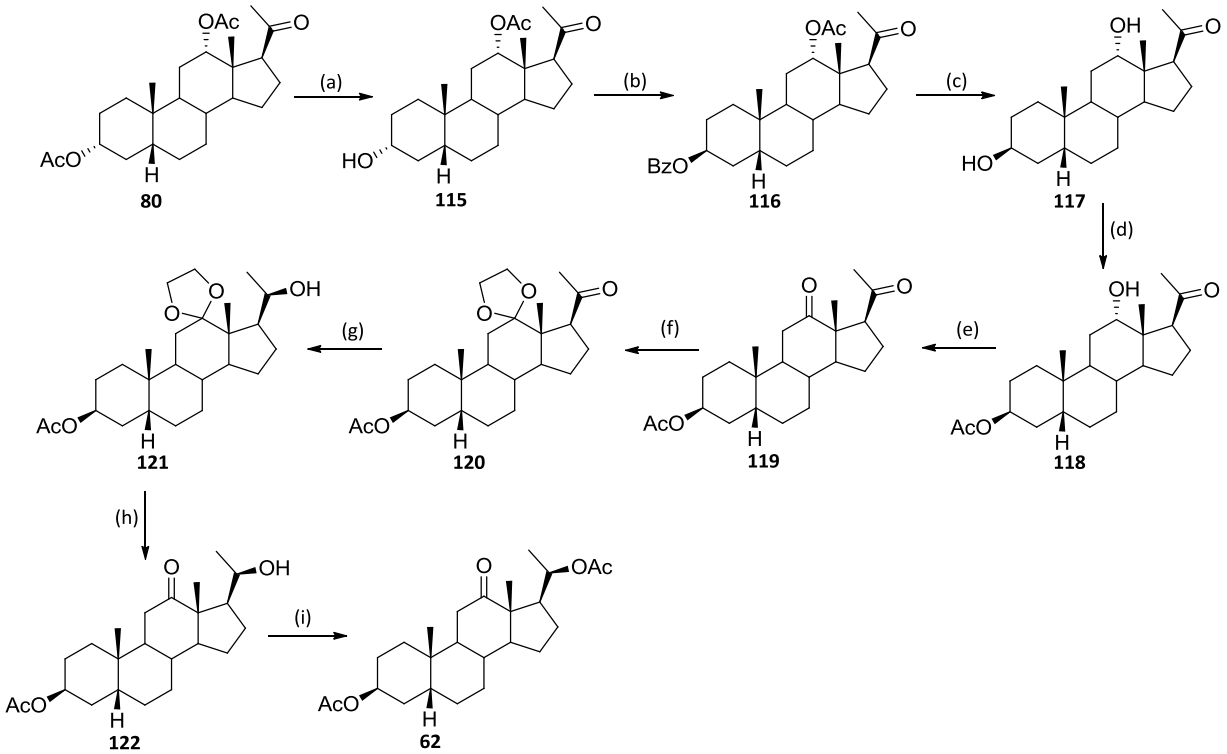


Schéma 37 : Synthèse du dérivé **62**. Réactifs et conditions : (a) K_2CO_3, MeOH, 1 h, TA (83%); (b) acide benzoïque, PPh_3, DEAD, THF, 1.5 h, TA (100%); (c) KOH, MeOH, 4 h, reflux (75%); (d) Ac_2O, pyridine, DMAP, CH_2Cl_2, 15 h, TA (54%); (e) Jones, acétone, 1 h, TA (64%); (f) éthylène glycol, $BF_3.Et_2O$, CH_2Cl_2, 3 h, TA (quant.); (g) $NaBH_4$, $CeCl_3.7H_2O$,MeOH/THF (1/2), 2 h, TA (96%); (h) APTS, acétone, 2 h, reflux (72%); (i) Ac_2O, pyridine, DMAP, CH_2Cl_2, 4 h, reflux (90%).

III. 2. 1. 5. Synthèse du dérivé A/B cis, 3β,20S-diacétate **64**

Une alternative à la synthèse précédente est résumée dans le schéma ci-dessous. Nous allons tout d'abord commencer par réduire la fonction carbonyle présente sur le dérivé **117** pour accéder à l'intermédiaire trihydroxylé **123** sur lequel nous effectuerons une diprotection sélective des fonctions 3β et 20-hydroxyle. Seulement, sur ce substrat, la protection fonctionne moins bien et n'est pas totale. En effet, nous observons la formation du mono acétate **124** en position 20 et du dérivé diacétate souhaité **125**. Après une réaction d'oxydation par le réactif de Jones, le précurseur de la réaction de Norrish-Prins **64** est obtenu en 7 étapes avec un rendement global de 15% au départ du composé **80**.

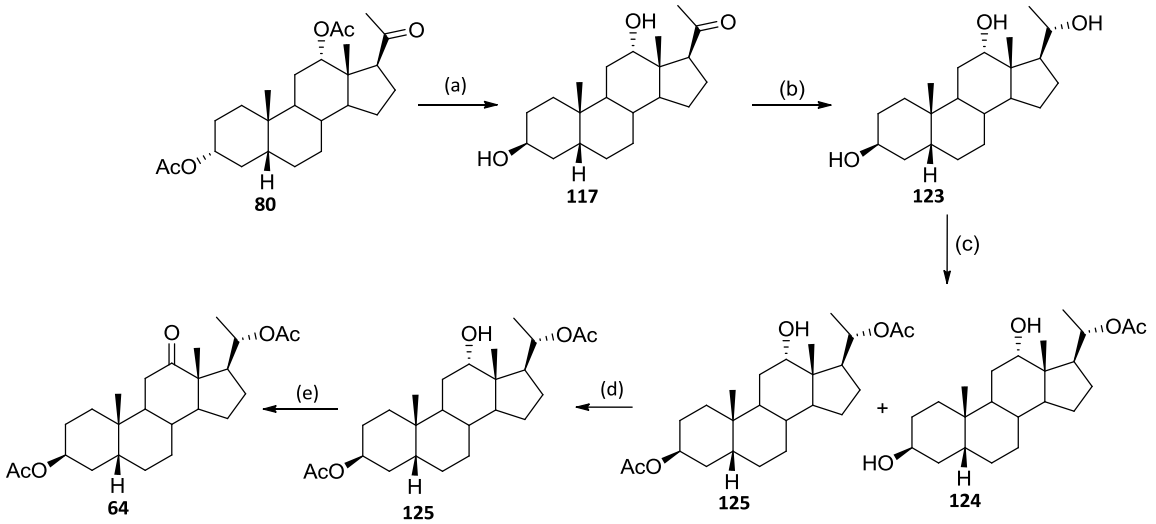


Schéma 38: Synthèse du dérivé **64**. Réactifs et conditions: (a) Cf. III.2.1.4 ; (b) $NaBH_4$, $CeCl_3.7H_2O$, MeOH/THF (1/1), 40 min, TA (quant.); (c) Ac_2O, pyridine, DMAP, CH_2Cl_2, 5 h, TA (23% **125**, 27% **124**); (d) Ac_2O, pyridine, DMAP, CH_2Cl_2, 4 h, TA (47%); (e) Jones, acétone, 45 min, TA (97%).

Cependant, l'examen des données spectroscopiques de RMN ^{1}H et ^{13}C des deux composés **62** et **64** révèle de légères différences au niveau de la position 20. En effet la différence des déplacements chimiques du carbone C-20 et du proton H-20 est respectivement de 1.5 et 0.236 ppm. Par conséquent, il est raisonnable de dire que nous avons à faire à deux diastéréoisomères différents au niveau de la position 20 des composés **62** et **64**.

	Déplacements chimiques en RMN ^{1}H (δ ppm)		**Déplacements chimiques en RMN ^{13}C (δ ppm)**	
	H-20	H-17	C-20	C-12
Composé **62**	4.72, dq, *J* = 6.2-10.2 Hz	2.45, t, *J* = 12.3 Hz	71.2	213.0
Composé **64**	4.98, t, *J* = 6.6 Hz	2.43, t, *J* = 12.6 Hz	72.7	213.9

Tableau 8: différence des données spectroscopiques des composés **62** et **64**.

Une explication pourrait provenir de la différence d'environnement du groupement carbonyle situé en position 20 au moment de l'étape de réduction.

Pour l'obtention du composé **62**, l'étape de réduction a lieu en présence d'un groupement dioxolane en position 20. Afin de minimiser l'encombrement stérique, il est très probable que le groupement méthyle de l'acétyle soit le plus éloigné possible du groupement méthyle en position 13. Par conséquent, l'hydrure viendra attaquer la fonction cétone sur la face la moins encombrée pour conduire au dérivé 20-R **121**. Pour plus de simplicité dans les schémas, seuls les cycles C et D sont représentés (schéma **39**).

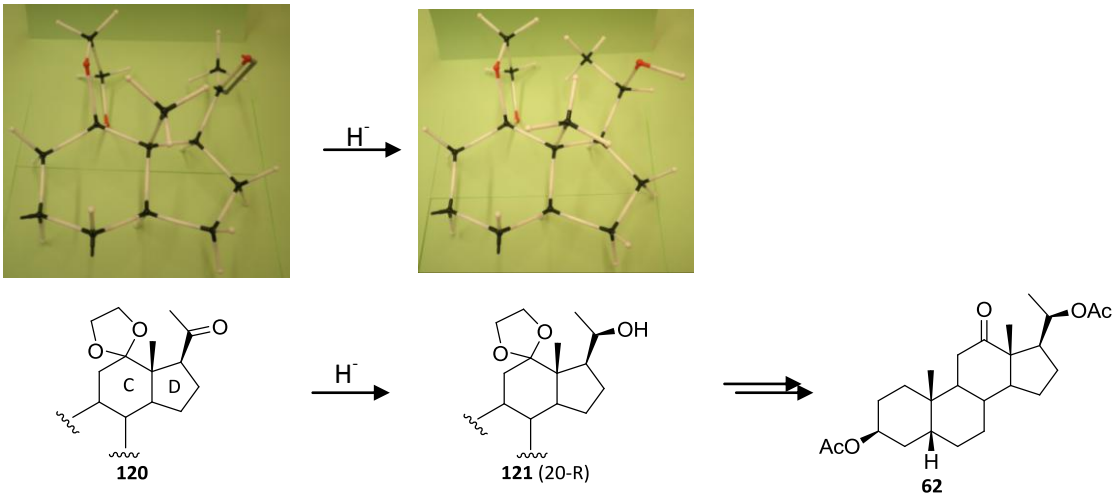


Schéma 39 : Obtention du composé **62** (20-R).

En revanche, lors de la réduction de la fonction carbonyle du composé **117**, la fonction hydroxyle présente en position 12 est susceptible de former une liaison hydrogène avec la fonction cétone. Dans ce cas, la méthylcétone est positionnée différemment que dans le cas précédent et l'attaque de l'hydrure se fera du côté le moins encombré pour conduire à l'obtention de l'isomère **123** de configuration 20-S. Pour plus de simplicité dans les schémas, seuls les cycles C et D sont représentés (schéma **40**).

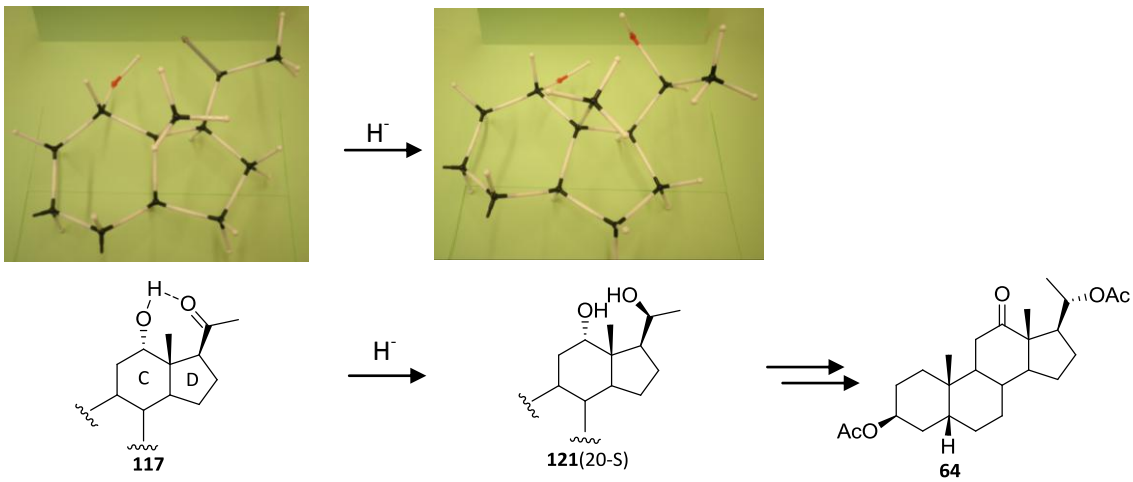


Schéma 40: Obtention du composé **64** (20-S).

III. 2. 1. 6. Synthèse du dérivé Δ^5, 3β,20R-diacétate **63**

L'introduction de la double liaison en position 5-6 est réalisable à partir de l'énone **128** par formation du diénol acétate **129** correspondant [Wendler 1948] qui par réduction conduit au dérivé trihydroxylé **130** dont le groupement hydroxyle en position 3 est de configuration β [Villoti 1959, Jiang 2002]. La formation de l'énone **128** en position 4-5 est réalisée à partir du composé **126** de

jonction de cycle A/B cis par bromation sélective en position 4β suivie d'une déshydrobromation [Just 1958]. La stéréochimie indiquée pour le composé **127** a été confirmée par une analyse de diffraction aux RX. Une protection des fonctions hydroxyles en position 3 et 20 sur le composé **130** conduit au dérivé diacétate **131.** Une oxydation en position 12 permet finalement d'accéder au composé **63** en 8 étapes au départ du dérivé **80** avec un rendement global de 24%.

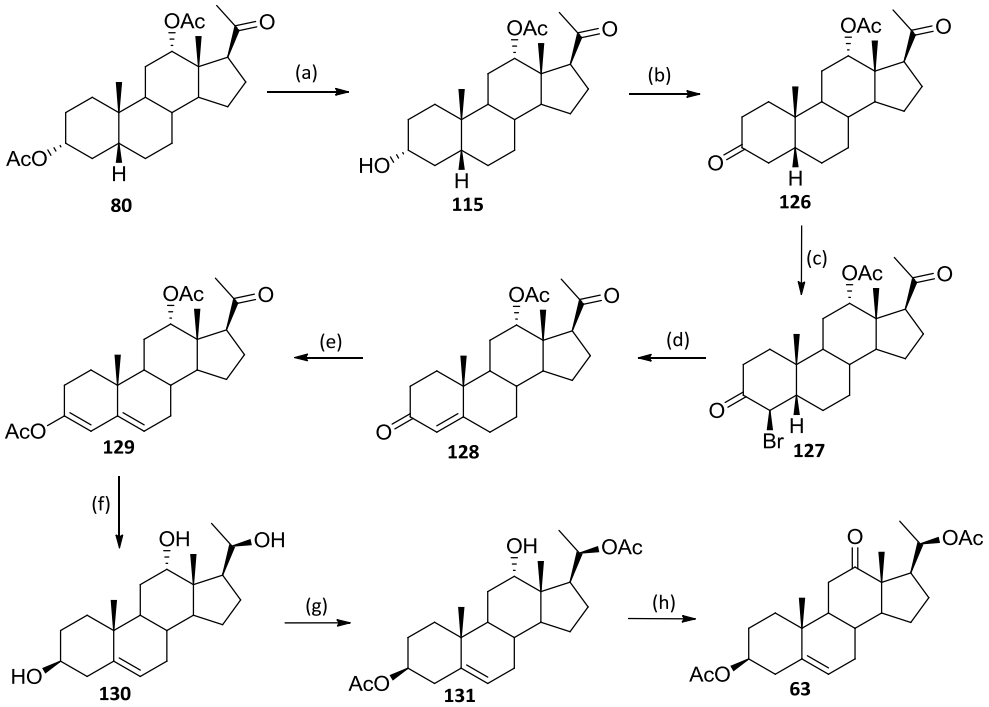


Schéma 41: Synthèse du dérivé **63**. Réactifs et conditions: (a) K_2CO_3, MeOH, TA, 2 h (83%) (b) Jones, acetone, TA, 1 h (quant.); (c) Br_2, AcOH, TA, 1.5 h; (d) LiCl, DMF, reflux, 1h (67% 2 étapes); (e) AcCl, Ac_2O, reflux, 1 h (85%); (f) i: $NaBH_4$, MeOH/THF, TA, 24 h; ii: KOH, MeOH, reflux, 2 h (quant.); (g) Ac_2O, pyridine, DMAP, CH_2Cl_2, TA, 6 h (63%); (h) Jones, acétone, TA, 45 min (81%).

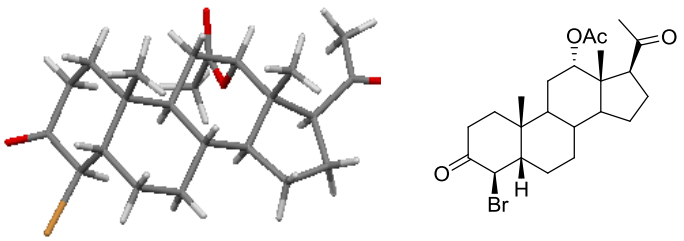


Figure 9 : RX du composé **127**

III. 2. 2. Etude préliminaire de la réaction de Norrish-Prins

III. 2. 2. 1. Détermination de la durée d'irradiation

L'étape de photolyse est réalisée dans un réacteur en quartz à l'aide d'une lampe à vapeur de mercure haute pression (Philips HPK 125). Le temps d'irradiation nécessaire à la coupure de la liaison 12-13 a été déterminé à partir d'une étude modèle.

Ainsi, dans le cas du dérivé **62**, nous avons effectué des contrôles intermédiaires par CCM pour vérifier l'état d'avancement de la réaction puis nous avons isolé le séco-aldéhyde **132**. Il s'est avéré que le temps idéal d'irradiation était de 15 min. En effet, un temps plus court ne permet pas une conversion totale, et un temps plus long entraîne une dégradation du séco aldéhyde. Dans ces conditions optimales, le composé **132** a été isolé avec un rendement de 70% (signaux à 9.51 ppm en RMN ^{1}H et 201.4 en RMN ^{13}C, caractéristiques d'une fonction aldéhyde, deux signaux en RMN ^{13}C à 140.7 et 133.8 ppm, caractéristiques d'une double liaison tétrasubstituée).

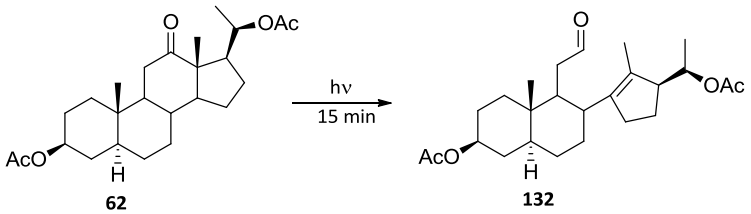
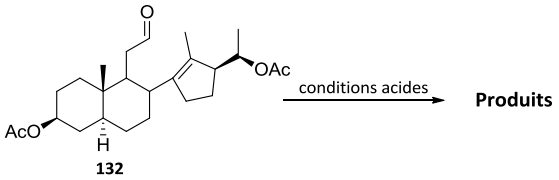


Schéma 42 : réaction de Norrish au départ du composé **55**. Réactifs et conditions: hν, CH_2Cl_2, TA, 15 min (70%)

III. 2. 2. 2 Etude des conditions acides

Afin de déterminer les conditions optimales de la réaction de Prins, le séco aldéhyde **132** obtenu précédemment a été traité par différents milieux acides. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau ci-dessous.



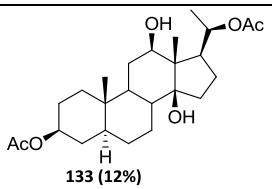
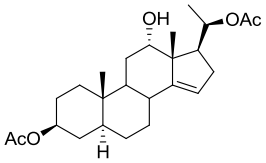
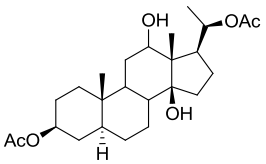
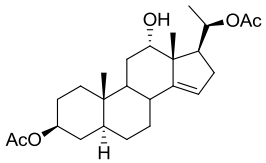
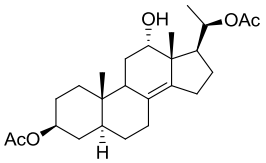
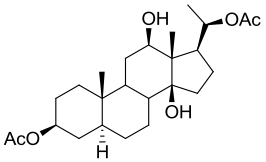
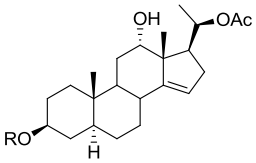
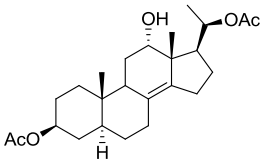
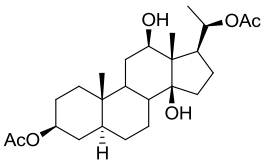
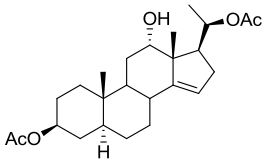
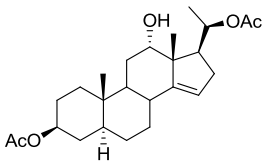
Entrée	Conditions acides	Produits obtenus 14β-hydroxylés	Produits résultant d'une réaction ène	Rdt global
1	AcOH 75% [Welzel 1981]	 **133 (12%)**	 **134 (16%)**	/	28%
2	$AcOH/H_2O/TFA$ (2/1/0,6) [Welzel 1982]	 **133 (12β) (15%)** **135 (12α) (9%)**	 **134 (26%)**	 **136 (11%)**	61%
3	$AcOH/H_2O/H_2SO_4$ (1/1/0.15) [Wakita 1999]	 **133 (15%)**	 **134 R = Ac (8%)** **137 R = H (9%)**	/	32%
4	$SnCl_4$, H_2O CH_2Cl_2	/	/	 **136 (30%)**	30%
5	HBF_4 (50% dans H_2O) Et_2O	 **133 (10%)**	 **134 (38%)**	/	48%
6	$BF_3.Et_2O$, toluène, 0°C [Winterfeldt 1996]	/	 **134 (17%)**	/	17%

Tableau 9 : produits issus de la réaction de Norrish-Prins au départ du dérivé **60**.

Nous pouvons constater que les produits majoritairement formés dans les différentes conditions mises en œuvre résultent d'une réaction ène, et plus particulièrement lorsque des acides de Lewis tel que $SnCl_4$ ou dans le cas des acides protiques tels que HBF_4 sont utilisés. Dans ces conditions, les composés **134** et **136** sont isolés avec des rendements respectifs de 38% et 30% (entrées 4 et 5). La structure du dérivé **136** a été confirmée par analyse de diffraction aux RX.

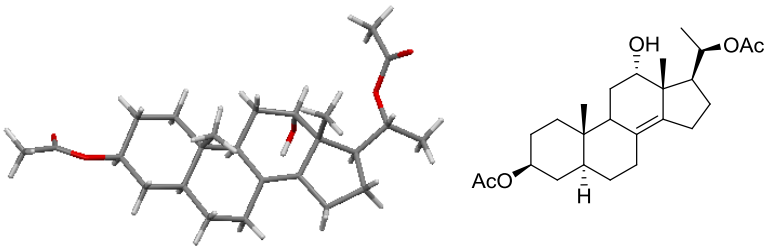


Figure 10 : RX du composé **136** ($\Delta^{8(14)}$)

Après activation de la fonction carbonyle en milieu acide, la cyclisation conduit à la formation du carbocation **137** qui peut ensuite évoluer de deux manières. L'élimination d'un proton en position 15 conduit au dérivé **134** alors que l'élimination du proton en position 8 conduit au dérivé **136**. De plus, il est possible que la formation du composé **136** provienne de l'isomérisation de la double liaison 14-15 du dérivé **134** pour conduire à la double liaison la plus substituée.

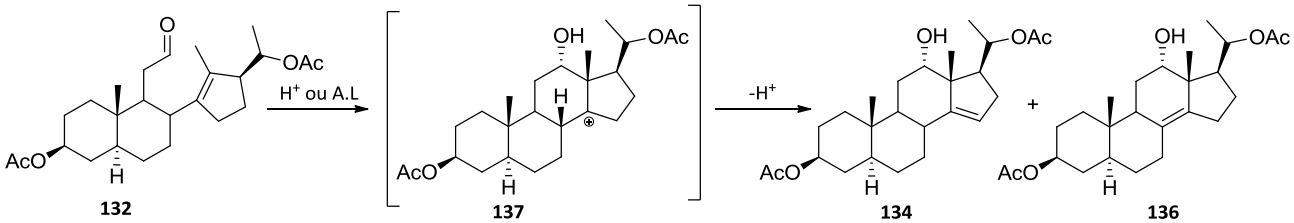


Schéma 43 : Composés **134** et **136** résultant d'une réaction ène.

D'un autre côté, ces deux composés éliminés **134** et **136** peuvent aussi provenir de l'élimination d'une molécule d'eau au départ du diol **135** causée par des conditions acides trop fortes.

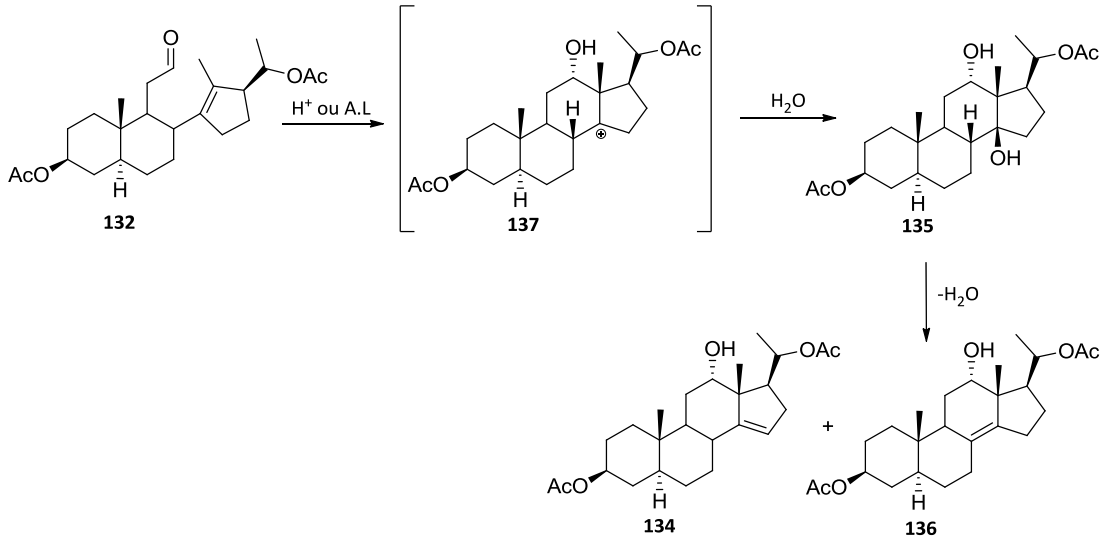


Schéma 44: Obtention des dérivés **134** et **136** par élimination d'une molécule d'eau.

Comme attendu, l'utilisation de conditions anhydres (entrée 6) ne conduit qu'à l'adduit **134** de réaction ène mais avec un rendement plus faible de 17%.

Ainsi, nous pouvons conclure que l'utilisation des acides de Lewis est à proscrire pour l'obtention des diols-12β,14β. Nous utiliserons donc les conditions acides précédemment décrites par Welzel, à savoir, un mélange AcOH/H_2O/TFA (2/1/0.6) permettant l'obtention du diol 12β,14β **133** souhaité.

III. 2. 3. Etude de la réaction de Norrish-Prins au départ des composés 20-acétate

L'ensemble des dérivés 20-OAc **60-64** décrits précédemment ont été soumis à une irradiation sous lumière UV puis l'intermédiaire obtenu a été traité par le milieu acide décrit ci-dessus sans purification intermédiaire.

Dans le tableau ci-dessous est regroupé l'ensemble des résultats obtenus avec les dérivés possédant une fonction 20-hydroxyle protégée, les rendements indiqués étant ceux des produits isolés par chromatographie sur gel de silice.

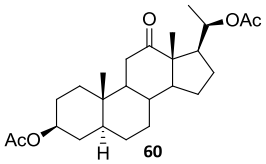
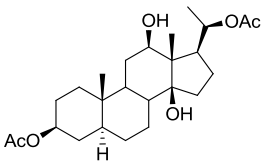
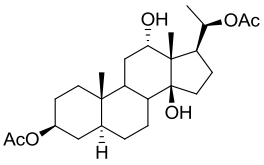
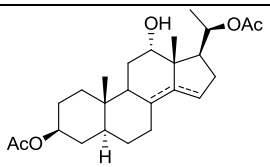
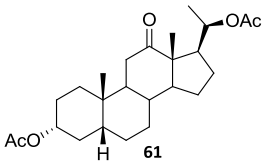
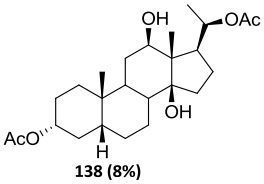
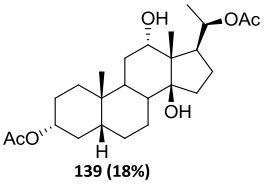
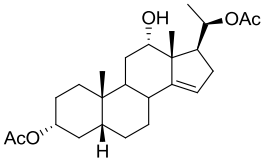
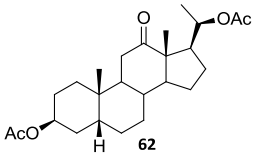
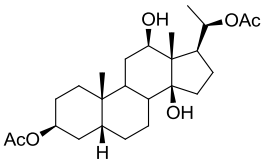
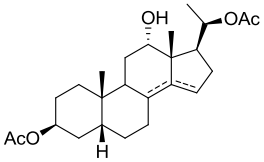
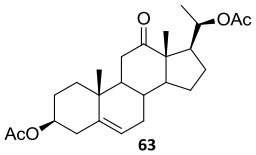
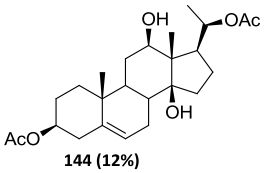
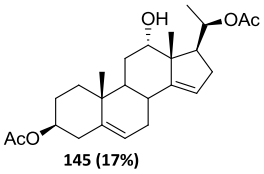
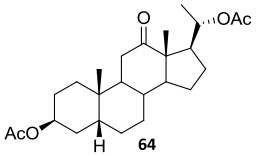
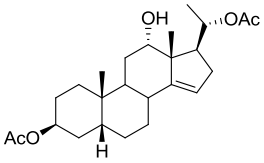
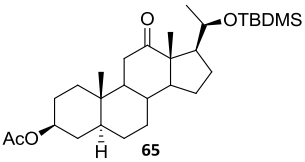
Entrée	Produits de départ	Composés 14β-hydroxylés		Produits résultant d'une réaction ène	R global
1	 **60**	 **133 (15%)**	 **135 (9%)**	 **134 Δ^{14} (26%)** **136 $\Delta^{8(14)}$ (11%)**	61%
2	 **61**	 **138 (8%)**	 **139 (18%)**	 **140 (12%)**	38%
3	 **62**	 **141 (15%)**	/	 **142 Δ^{14} (28%)** **143 $\Delta^{8(14)}$ (15%)**	58%
4	 **63**	 **144 (12%)**	/	 **145 (17%)**	29%
5	 **64**	/	/	 **146 (19%)**	19%
6	 **65**	Plusieurs composés non identifiés			/

Tableau 10 : Composés obtenus par la réaction de Norrish-Prins sur les composés possédant une fonction hydroxyle protégée en position 20.

Dans la majorité des cas, nous isolons au moins deux familles de produits, les diols 12-14 **133**, **135**, **138**, **139**, **141** et **144** et des produits de réaction ène **134**, **136**, **140**, **142**, **143**, **145** et **146** excepté dans les cas particuliers du 20(S)-OAc **64** et du 20(R)-OTBDMS **65**. Les rendements globaux de cette réaction en 2 étapes varient de 19 à 61%. La structure du dérivé **142** a été confirmée par analyse de diffraction aux RX.

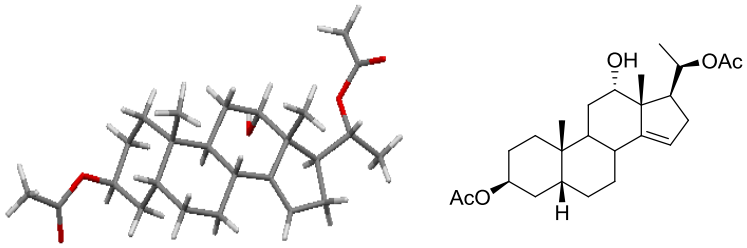


Figure 11: RX du compose **142**

Dans les cas des composés **60** et **61**, les diols 12-14 formés provenant de la réaction de Prins sont isolés sous forme de deux diastéréoisomères de configuration 12β-14β **133** et **138**, et 12α-14β **135** et **139** et sont accompagnés de produits résultants d'une réaction ène **134**, **136** et **140**. La structure du diol-12α-14β **135** a été confirmée par analyse de diffraction aux RX (entrées 1 et 2).

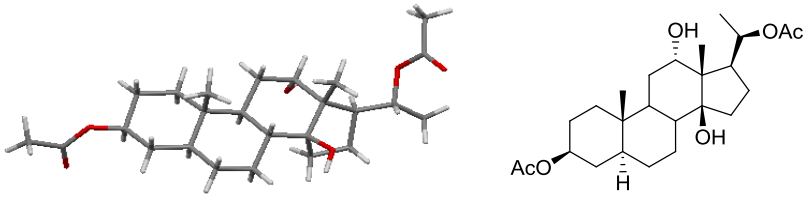


Figure 12 : RX du composé **135**

Dans les cas des dérivés **62** et **63**, seuls les diols 12β-14β **141** (structure confirmée par analyse de diffraction aux RX, Fig. 13) et **144** ont été obtenus accompagnés de la formation de produits de réaction ène **142**, **143** et **145**. Nous n'avons pas d'explication quant à la raison de la formation d'un unique diol 12β-14β (entrées 3 et 4).

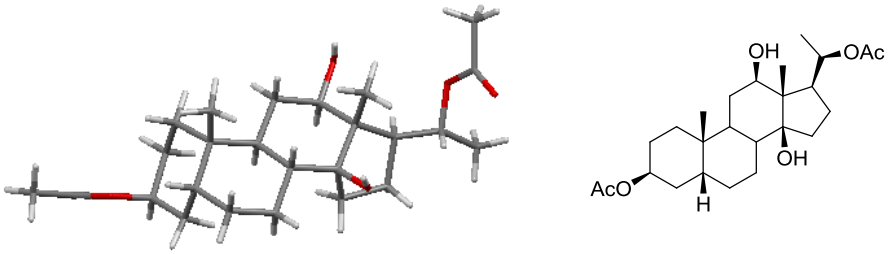


Figure 13 : RX du composé **141**

Par contre, la réaction de Norrish-Prins au départ du composé **64** conduit à la formation d'un seul produit **146**, possédant une insaturation en position 14-15 (entrée 5). Ce résultat est surprenant et pourrait s'expliquer par le fait que dans cette configuration, le groupement acétate se retrouve au dessus de la face β empêchant ainsi l'approche du nucléophile et donc l'introduction de la fonction hydroxyle en position 14β. Ainsi, le séco aldéhyde ne peut évoluer que par réaction ène.

Possédant le diol 12β-14β **144** pouvant servir à la synthèse de Hoodigogénine A, nous avons cherché à déprotéger la fonction hydroxyle en position 20 pour former une fonction carbonyle. Cet essai a été réalisé au départ du diol **133**. Cependant cet essai a été décevant car les deux fonctions hydroxyles en position 3 et 20 se sont déprotégées simultanément pour conduire au tétrol **147**, à parti duquel il ne sera plus possible de protéger sélectivement la fonction hydroxyle en position 3 pour accéder au composé **148**.

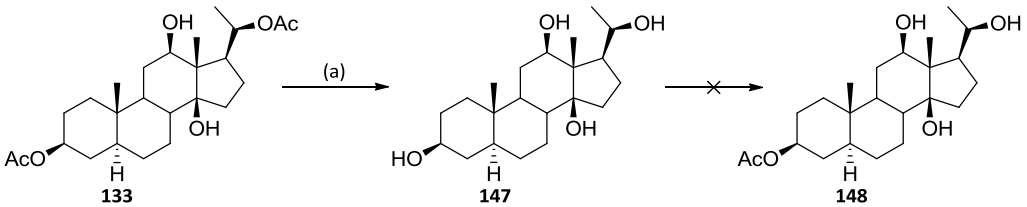


Schéma 44 : Déprotection sélective de la fonction hydroxyle en 20 impossible. Réactifs et conditions : (a) K_2CO_3, MeOH/THF (1/1), TA, 4 h (71%).

Pour pallier à cette difficulté, nous avons remplacé le groupement acétate en position 20 du dérivé **60** par un groupement *tert*-Butyldiméthylsilyle pour conduire au composé silylé **65** dans le but de pouvoir ensuite effectuer une déprotection sélective. Cependant, au départ de ce substrat, la réaction de Norrish-Prins est très décevante. En effet, la formation de plusieurs composés a été observée mais nous n'avons pas été en mesure de les identifier pour le moment (entrée 6).

III. 2. 4. Conclusion

Les résultats obtenus sur cette première série de composés **60-65** soumis à la réaction de Norrish-Prins et possédant un groupement acétate en position 20 semblent indiquer que la jonction des cycles A et B n'a pas d'influence sur la formation des diols souhaités. En effet, au départ des composés **60** (A/B trans), **62** (A/B cis) et **63** (Δ^{5-6}), les rendements en diols-12β,14β **133**, **141** et **144** sont du même ordre de grandeur, à savoir, 15%, 15% et 12% respectivement (entrées 1,3 et 4). En revanche la configuration du C-20 ainsi que la nature du groupement protecteur de la fonction hydroxyle en position 20 semble avoir une importance. En effet, si le groupement acétate est en position 20(S) **64** le diol 12-14 n'est plus isolé (entrée 5). De plus, un groupement protecteur trop gros (TBDMS) **65** a un effet néfaste sur la réaction de Norrish-Prins, car seule de la dégradation est observée (entrée 6).

Bien que sur cette série les produits majoritaires soient ceux résultant d'une réaction de Norrish-ène, il devrait être possible de les transformer en diols 12β-14β. En effet, un essai a été effectué au départ du composé **134**. Une oxydation de la fonction hydroxyle en position 12α suivie d'une réduction sélective permet l'obtention du dérivé 12β-hydroxy **149**. Ensuite, un premier essai d'époxidation a été effectué en utilisant un peracide. En effet, nous avons pensé que la présence de la fonction 12β-hydroxyle pourrait induire la formation de l'époxyde en position β. Mais la face β

étant très encombrée, l'époxyde s'est formé sur la face α. La structure du composé **150** a été confirmée par analyse de diffraction aux RX. Néanmoins la stéréochimie inverse devrait être obtenue avec l'utilisation du NBS. En effet, dans ces conditions, le brome viendra attaquer la double liaison du côté le moins encombré pour former le 14-15α-bromonium **151**. Puis l'attaque de l'eau et de K_2CO_3 du côté opposé du bromonium permettrait de former le 14-15β-époxyde **152** souhaité.

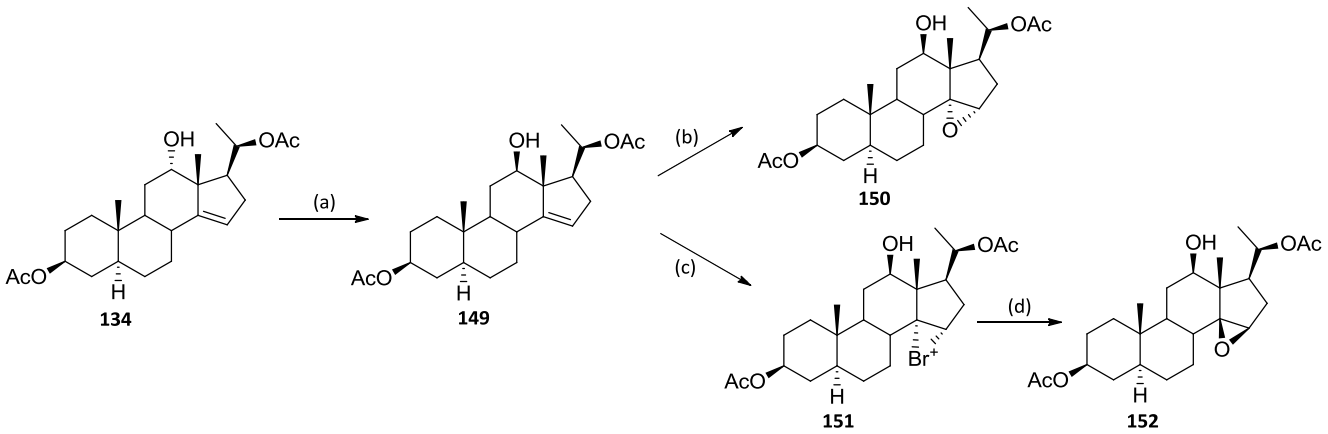


Schéma 46: Vers les diols-12β,14β. Réactifs et conditions. (a) i: Jones, acétone, TA, 30 min (82%); ii: $NaBH_4$, $CeCl_3.7H_2O$, THF/MeOH (1/1), TA, 40 min (66%); (b) mCPBA, $CHCl_3$, TA, 1h15 (98%); (c) NBS; (d) H_2O, K_2CO_3 (72%).

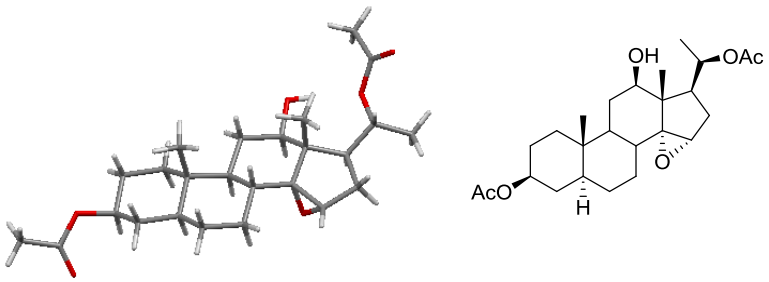


Figure 14 : RX du composé **150**

L'examen spectroscopique de RMN ^{1}H et ^{13}C nous a permis de confirmer la stéréochimie des centres 14 et 15 sur le composé **152**. En effet, en comparant les déplacements chimiques des composés **150** et **152**, nous pouvons constater une différence de 14 ppm entre les C-14 et une différence de 0.76 ppm entre les H_{15} et 2 ppm entre les C-15. Or la réaction d'époxidation a été effectuée au départ du même alcène **149**, ces différences ne peuvent donc correspondre qu'à l'obtention de deux diastéréoisomères. De plus l'analyse de diffraction de RX montre que le composé **150** possède une fonction époxyde en position 14-15α. Le composé **152** possède donc très certainement un groupement époxyde en position β.

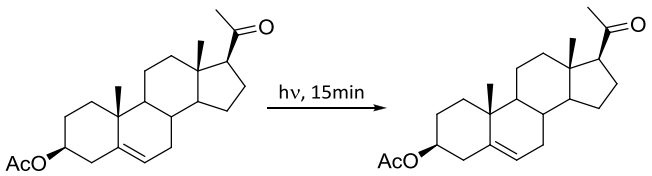
	Déplacements chimiques en position 14	**Déplacements chimiques en position 15**	
	RMN ^{13}C (ppm)	RMN ^{1}H (ppm)	RMN ^{13}C (ppm)
Composé **150**	74.3	3.36	56.9
Composé **152**	88.1	4.12	54.8

Tableau 11 : Différences des données spectroscopique des composés **150** et **152**.

III. 3. Etude de la réaction de Norrish-Prins au départ de composés possédant une fonction carbonyle libre en position 20

D'après ces premiers résultats, il semble donc que la présence d'un groupement acétate en position 20 ne permette pas de générer une méthylcétone en position 17. Nous avons donc voulu savoir si la présence d'une fonction carbonyle en cette position avait une influence sur la réaction de Norrish-Prins.

Afin de vérifier la faisabilité de cette voie nous avons soumis l'acétate de prégnénolone, molécule possédant le même type de fonctionnalisation en position 20, aux conditions de la réaction de Norrish précédemment décrites, à savoir, irradiation pendant 15 min. Dans ces conditions, le produit de départ est isolé avec un rendement de 95% excluant à priori toute formation d'autres dérivés qui pourrait compromettre notre démarche.



acétate de prégnénolone **95%**

Schéma 47 : irradiation de l'acétate de prégnénolone.

La réaction de Norrish-Prins au départ de dérivés possédant deux fonctions carbonyles en position 12 et 20 devrait donc nous permettre d'accéder aux composés souhaités.

Comme précédemment, avant d'exposer les résultats de la réaction de Norrish-Prins nous décrirons la synthèse des précurseurs puis nous décrirons les résultats obtenus.

III. 3. 1. Synthèse des précurseurs

III. 3. 1. 1. Synthèse du dérivé A/B trans, 3β-OAc **66**

Le dérivé dicétonique **66** de jonction de cycle A/B trans est obtenu facilement à partir de l'énone **83** issu de la dégradation du groupement dioxaspiro de l'acétate d'hécogénine puis par

hydrogénation diastéréospécifique de la double liaison présente. Ce dérivé dicarboxylé **66** est obtenu en deux étapes avec un rendement un rendement de 54%.

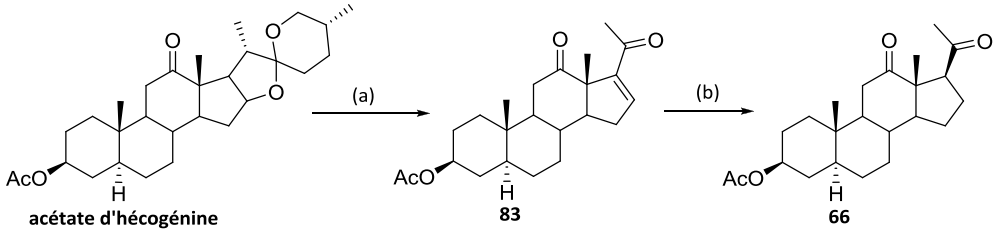


Schéma 48: Synthèse du composé **66**. Réactifs et conditions : (a) i: NH_4Cl, pyridine, Ac_2O, 15 h, reflux; ii: CrO_3, AcOH, H_2O; iii: AcOH, 1 h, reflux (67% sur les 3 étapes); (b) H_2, Pd/C, EtOH, TA, 1 h (81%)

III. 3. 1. 2. Synthèse du dérivé A/B cis, 3α-OAc **67**

Le dérivé dicétonique **67** de jonction de cycle A/B cis est obtenu après dégradation de la chaîne latérale de l'acide désoxycholique ce qui conduit au dérivé **89**. Après une protection régiosélective de la fonction hydroxyle en position 3, l'acétate correspondant **98** est ozonolysé pour donner le composé **99**. Finalement, une oxydation de la fonction hydroxyle en position 12 par le réactif de Jones permet d'obtenir le dérivé **67** en quatre étapes avec un rendement global de 24% au départ de l'acide désoxycholique.

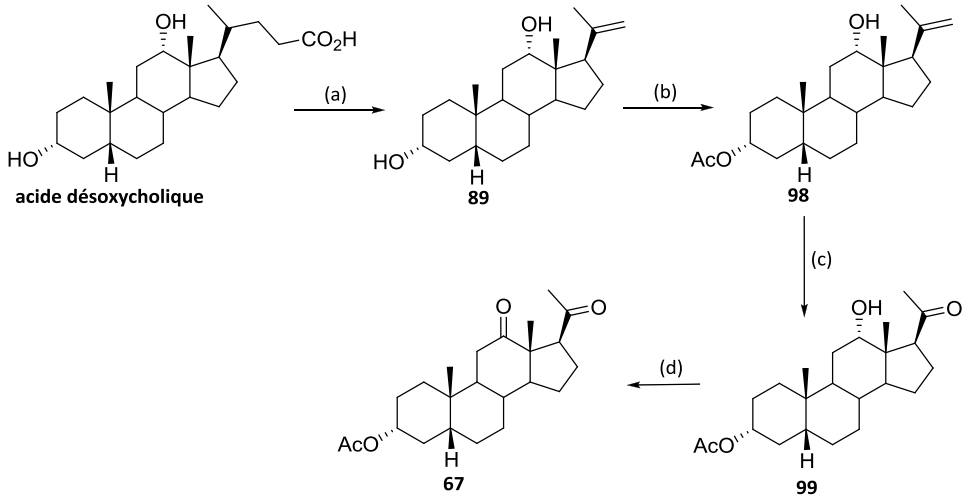


Schéma 49: Synthèse du composé **67**. Réactifs et conditions : (a) Cf. III.1.3.1 ; (b) Ac_2O, pyridine, DMAP, CH_2Cl_2, TA, 1 h (83 %); (c) O_3, CH_2Cl_2/MeOH (1/1), -78°C, 15 min (80 %) ; (d) Jones, acétone, TA, 30 min (100%)

III. 3. 1. 3. Synthèse du dérivé A/B cis, 3β-OAc **68**

L'isomère 3β-acétoxy **68** du composé précédent **67** peut être préparé à partir de ce dernier par une inversion de la stéréochimie du centre carboné en position 3 par une réaction de Mitsunobu

pour conduire au benzoate **154** après déprotection de la fonction hydroxyle en position 3 permettant d'accéder à l'alcool **153**.

Une nouvelle déprotection de la fonction 3β-hydroxyle conduit à l'alcool **155** puis sa protection par un groupement acétate permet d'obtenir le dérivé dicarbonylé **68** de jonction de cycle A/B cis (9 étapes au départ de l'acide désoxycholique, rendement global : 15%).

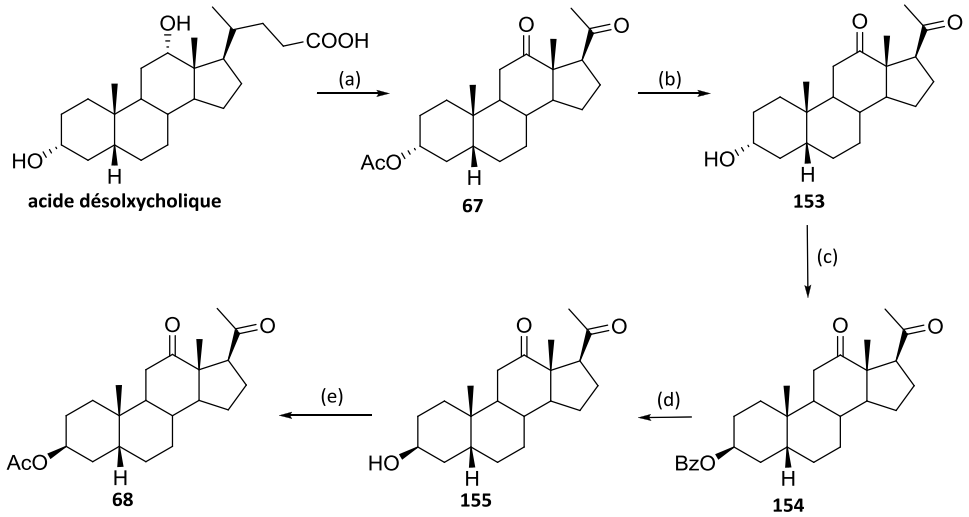


Schéma 50: Synthèse du composé **68**. Réactifs et conditions : (a) Cf. III.2.2.2. (b) K_2CO_3, MeOH/THF (1/1), TA, 2 h (quant.); (c) acide benzoïque, PPh_3, DEAD, THF, TA, 6 h (89%); (d) KOH, MeOH, reflux, 2 h (quant.); (e) Ac_2O, pyridine, DMAP, CH_2Cl_2, reflux, 6 h (70%).

III. 3. 1. 4. Synthèse du dérivé Δ^5, 3β-OAc **69**

La synthèse du dérivé dicarbonylé **69** possédant une double liaison en position 5-6 s'effectue au départ du diénol acétate **129**. Les premiers essais de protection de la méthylcétone par l'éthylène glycol en présence d'APTS ont mis en évidence une réactivité particulière du diénol acétate **129**. Dans ces conditions, nous observons la formation du produit souhaité **154** accompagné d'un dérivé diacétal **153**. Les conditions acides utilisées entrainent donc une déprotection du groupement acétate en position 3 pour conduire intermédiairement au groupement carbonyle qui est à son tour protégé. Une fois le dérivé diacétal **153** formé, il n'est pas possible de déprotéger sélectivement l'une des deux fonctions cétone pour accéder aux composés **155** ou **156**.

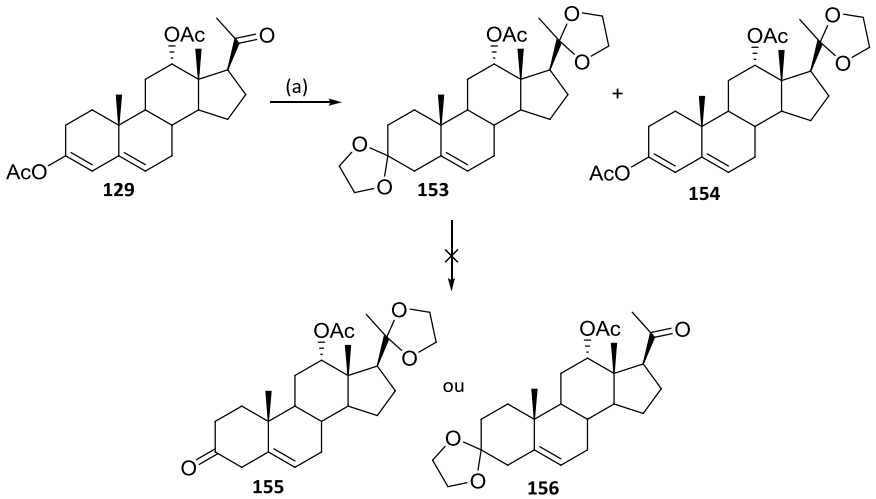


Schéma 51: Utilisation de l'ATPS comme catalyseur pour la protection. Réactifs et conditions : (a) éthylène glycol, APTS, toluène, reflux, 3 h (63% **154**, 20% **153**).

En modifiant le catalyseur, c'est-à-dire en remplaçant l'APTS par le PPTS, il a été possible d'obtenir le seul dérivé monoacétal **154**. La réduction du diénol acétate puis la déprotection du groupement hydroxyle en position 12 permet de former le diol **157**. Nous avons remarqué que ce substrat n'était pas très stable et qu'il était plus prudent de le traiter directement en déprotégeant la fonction carbonyle eb position 20 pour accéder au dérivé **158**. Enfin, une protection sélective de la fonction hydroxyle en position 3 permet la formation du monoacétate **159** qui après une oxydation de la position 12 par le réactif de Jones permet d'accéder au composé **69** (10 étapes au départ du dérivé **80**, rendement global : 7%)

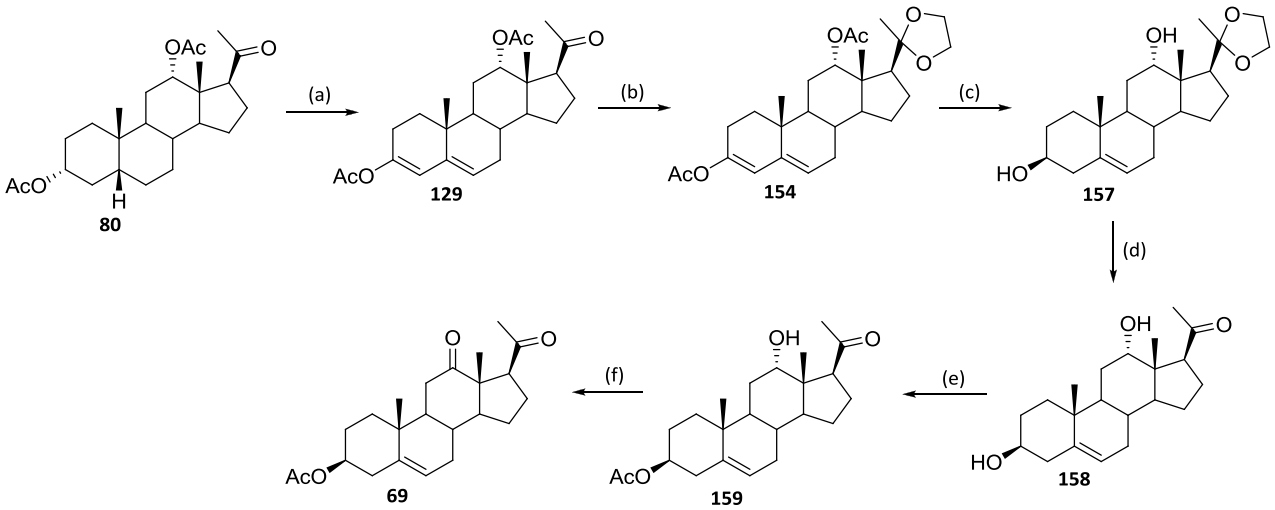


Schéma 52: Synthèse du composé **69**. Réactif et conditions : (a) Cf. III.1.3.3; (b) éthylène glycol, PPTS, toluène, reflux, 3.5 h (quant.); (c) i: $NaBH_4$, MeOH/THF (1/1), TA, 1.5 h; ii: KOH, MeOH, reflux, 4 h (quant.); (d) acide oxalique, SiO_2, CH_2Cl_2, TA, 1 h (quant.); (e) Ac_2O, pyridine, DMAP, CH_2Cl_2, TA, 4.5 h (28%); (f) Jones, acétone, TA, 30 min (53%).

III. 3. 2 Résultats de la réaction de Norrish-Prins

Ces quatre composés dicarbonylés **66**-**69** ont donc été soumis aux conditions de la réaction de Norrish-Prins : irradiation pendant 15 min puis traitement en milieu AcOH/H_2O/TFA. Comme précédemment nous avons regroupé dans le tableau ci-dessous les résultats des différentes réactions de Norrish-Prins.

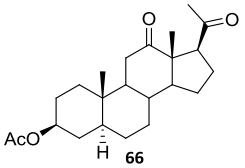
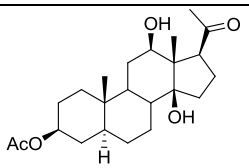
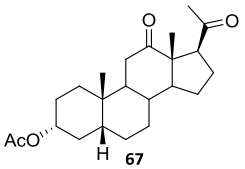
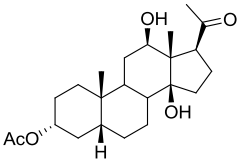
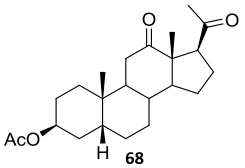
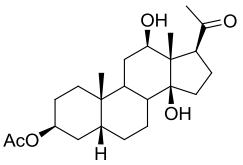
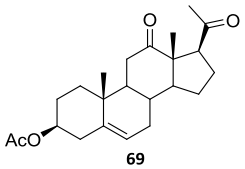
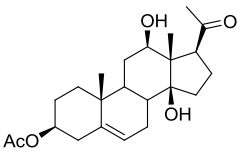
Entrée	Produits de départ	Composés 14β-hydroxylés
1	 **66**	 **160 (20%)**
2	 **67**	 **161 (16%)**
3	 **68**	 **162 (10%)**
4	 **69**	 **163 (13%)**

Tableau 12 : Composés obtenus lors de la réaction de Norrish-Prins sur des produits de départ possédant une fonction carbonyle libre en position 20.

Les réactions de Norrish-Prins réalisées au départ de composés possédant une seconde fonction carbonyle en position 20, conduisent à la formation d'un seul adduit. Ici, seuls les diols-12β-14β **160-163** sont isolés avec des rendements de même ordre de grandeur (de 10 à 20%) quelle que soit la jonction des cycles A et B.

Ces composés ont été isolés par chromatographie sur gel de silice sous forme d'une seule tache en CCM. Cependant, les spectres RMN ^{1}H présentent les signaux caractéristiques attendus pour ces composés mais l'intégration du massif des protons alkyles est disproportionnée par rapport à celle des protons en positions 3 et 12. La formation de produits secondaires non séparables du composé souhaité pourrait s'expliquer par une isomérisation de la double liaison du séco aldéhyde **164** pour conduire à l'énone **165**. Puis une irradiation de cette énone **165** pourrait conduire à des produits de dégradation.

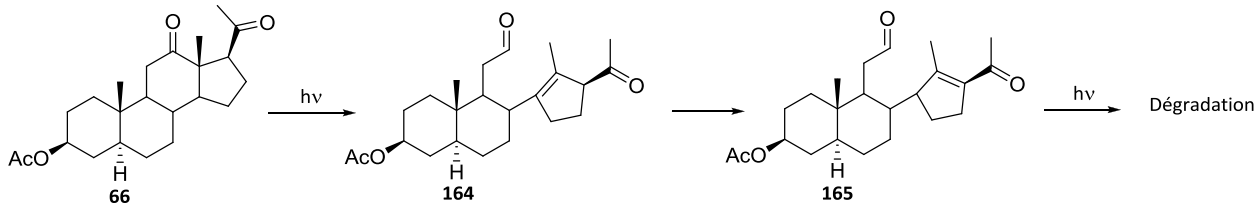


Schéma 52 : Formation de produits secondaires de dégradation.

III. 4. Etude de la réaction de Norrish-Prins au départ de composés possédant une fonction carbonyle protégée en position 20

Les résultats précédents sont originaux dans leur démarche mais décevants dans leurs résultats. Une approche logique consistait à réduire les réactions parasites dues à la méthylcétone située en position 17 en la protégeant sous forme d'un groupement dioxolane. Dans cette partie, nous avons donc étudié la réaction de Norrish-Prins au départ de dérivés possédant une fonction dioxolane en position 20.

III. 4. 1. Synthèse des précurseurs

III. 4. 1. 1. Synthèse du dérivé A/B trans, 3β-acétate **70**

Pour obtenir le dioxolane **70**, le plus simple aurait été de partir du composé dicarbonylé **108**. Cependant, nous avons constaté qu'il n'est pas possible d'effectuer sélectivement la protection de la fonction cétone en position 20 sans toucher à celle en position 12.

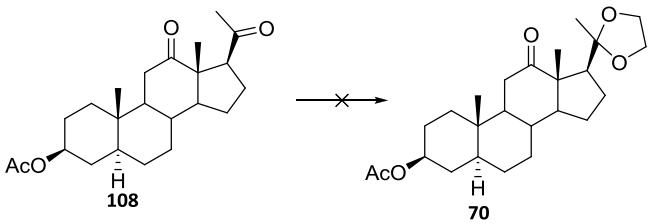


Schéma 53 : Protection sélective en position 20 par rapport à la position 12 impossible.

Pour accéder au composé **70**, nous avons étudié une autre voie de synthèse. Il nous semblait plus opportun d'utiliser la rockogénine **167** comme produit de départ car intermédiairement il nous sera facile de différencier les fonctions hydroxyles en position 3 et 12. En effet, une réduction de la fonction carbonyle en position 12 de l'acétate d'hécogénine **166** nous permet d'obtenir, après dégradation du groupement dioxaspiro, le dérivé diacétate énone **168**. Après hydrogénation de la double liaison, le composé **169** résultant est protégé sous forme de dioxolane **170**. Après

déprotection des deux fonctions hydroxyle en positions 3 et 12, le diol **171** est régiosélectivement protégé en position 3 pour conduire au dérivé **172**.

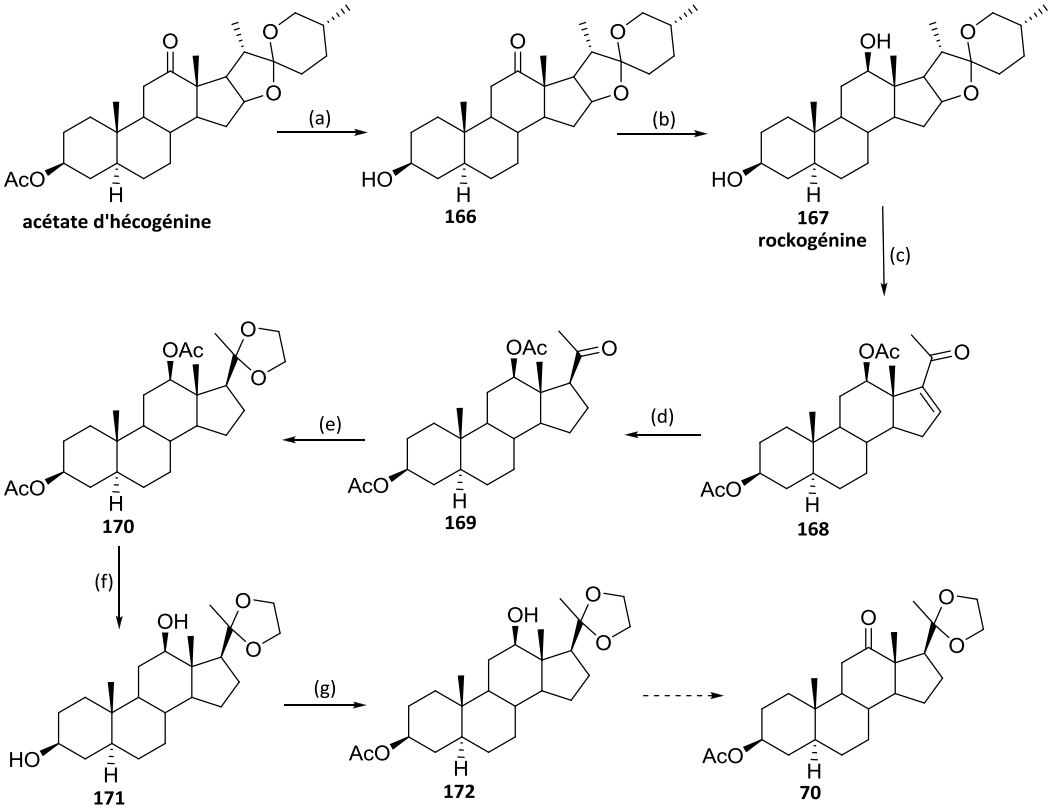


Schéma 54 : Vers la synthèse du composé **70**. Réactifs et conditions : (a) KOH, isopropanol, reflux, 1.5 h (quant.); (b) NH_3, Li, THF, -70°C->-33°C, 3 h (quant.); (c) i: Ac_2O, pyridine, NH_4Cl, reflux, 15 h; ii: CrO_3, AcOH, CH_2Cl_2, 0°C, 30 min; iii: DBU, CH_2Cl_2, reflux, 3 h (58% 3 étapes); (d) H_2, Pd/C, AcOEt, TA, 1.5 h (92%); (e) éthylène glycol, triethylorthoformate, CH_2Cl_2, reflux, 24 h (90%); (f) KOH, MeOH, reflux, 16 h (83%); (g) Ac_2O, pyridine, DMAP, CH_2Cl_2, TA, 19 h (70%).

La présence d'une fonction carbonyle protégée sous forme de dioxolane **172** impose l'utilisation d'un oxydant peu acide pour l'oxydation de la fonction hydroxyle en position 12. En mettant en œuvre le PDC, nous pensions être à l'abri d'une réaction secondaire ce qui n'a pas été le cas. En effet, dans ces conditions, nous avons observé la formation d'une fonction carbonyle en position 12 suivie d'une réaction de transacétalisation pour donner le dioxolane **173**. Le produit ainsi formé est inutilisable pour la réaction de Norrish-Prins. Nous sommes finalement arrivés à nos fins en utilisant le réactif de Dess Martin [Dess 1983]. Le composé **70** est donc obtenu en 8 étapes au départ de l'acétate d'hécogénine avec un rendement global de 22%.

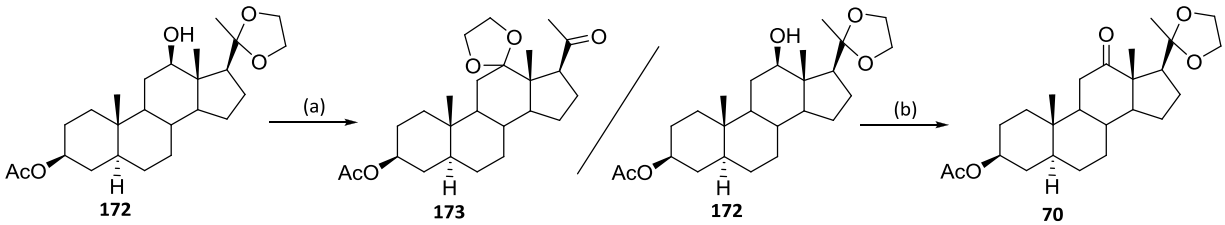


Schéma 55 : Oxydation du composé **131**. Réactifs et conditions : (a) PDC, CH_2Cl_2, TA, 16 h (77 %) ; (b) Dess Martin periodinane, CH_2Cl_2, TA, 1 h (80%).

III. 4. 1. 2. Synthèse du dérivé A/B cis, 3α-acétate **71**

Comme précédemment pour l'obtention des composés A/B cis, le produit de départ privilégié reste la diacétoxy prégnanone **80**. Le composé **133** est obtenu par une protection de la fonction carbonyle en position 20 sous forme d'un groupement dioxolane puis, une déprotection des fonctions hydroxyles conduit au diol **175.** Enfin, une protection sélective en position 3 conduisant au dérivé **176** est suivie d'une oxydation en position 12. Le composé **71** est obtenu en 4 étapes avec un rendement global de 61%.

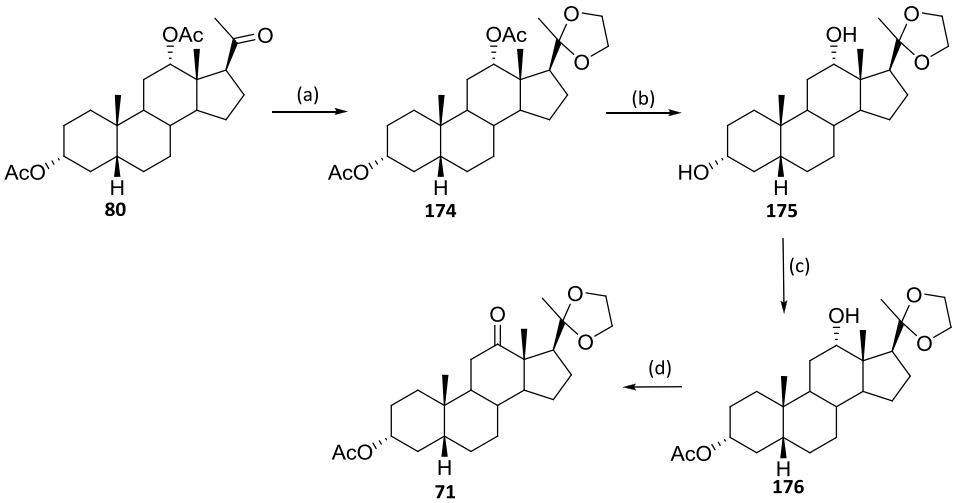


Schéma 56 : Synthèse du dérivé **71**. Réactifs et conditions : (a) éthylène glycol, APTS, toluène, reflux, 1.5 h (95%); (b) KOH, MeOH, reflux, 2 h (99%); (c) Ac_2O, pyridine, DMAP, CH_2Cl_2, TA, 4 h; (d) Dess Martin periodinane, CH_2Cl_2, TA, 2 h (65%, 2 étapes).

III. 4. 1. 3. Synthèse du dérivé A/B cis, 3β-acétate **72**

La formation du dérivé A/B cis, 3β-OAc **72** implique, au départ de la diacétoxy prégnanone **80**, une étape d'inversion du centre carboné en position 3. Elle est réalisée par une réaction de Mitsunobu sur l'adduit **115** résultant d'une monodéprotection de la position 3 et conduit au composé 3β-benzoate **116**. Les étapes suivantes sont identiques à celles décrites dans le cas

précédent c'est-à-dire, protection de la fonction carbonyle sous forme d'un dioxolane **177**, déprotection des fonctions hydroxyle 3 et 12 conduisant au diol **178**. Puis une monoprotection en position 3 par un groupement acétate conduit au dérivé **179** qui sera enfin oxydé en position 12 par le réactif de Dess Martin. Ainsi, le dérivé 3β-acétate **72** est formé en 6 étapes avec un rendement global de 8% au départ du composé **80**.

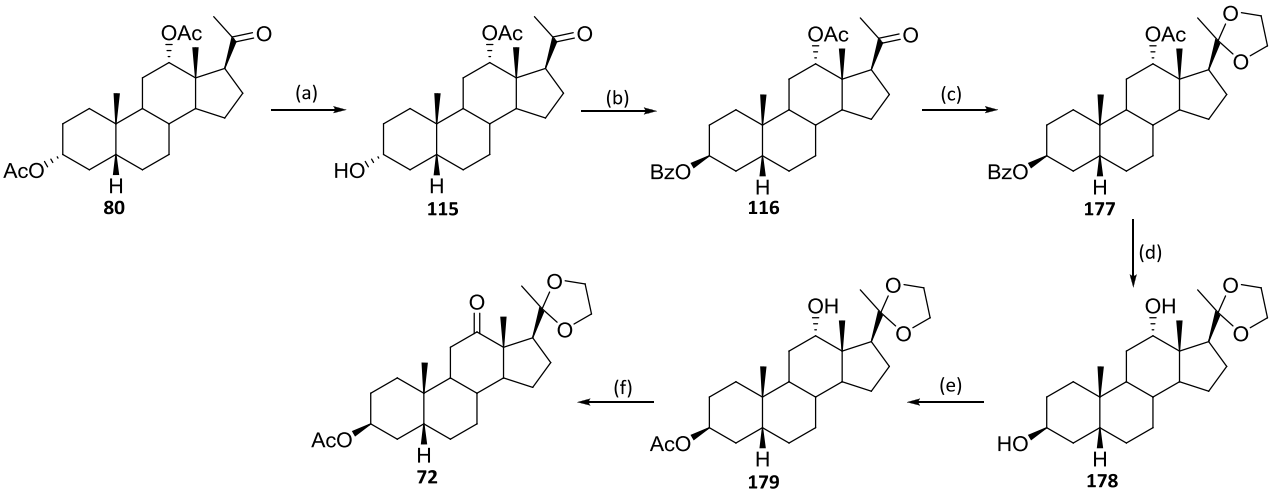


Schéma 57 : Synthèse du dérivé **72**. Réactifs et conditions : (a) K_2CO_3, MeOH, TA, 1 h (83%); (b) acide benzoïque, PPh_3, DEAD, TA, 15 h (100%); (c) éthylène glycol, APTS, toluène, reflux, 2.5 h (76%); (d) KOH, MeOH, reflux, 2 h (25%); (e) Ac_2O, pyridine, DMAP, CH_2Cl_2, TA, 7 h (53%); (f) Dess Martin periodinane, CH_2Cl_2, TA, 50 min (97%).

III. 4. 1. 4. Synthèse du dérivé Δ^5, 3β-acétate **73**

La synthèse du dérivé **73** est réalisée au départ du diénol acétate **154** dont la fonction carbonyle a été protégée sous forme d'un groupement dioxolane. La réduction du diénol acétate **154** suivie de la déprotection de la fonction hydroxyle en position 12 conduit au diol **157**. Une monoprotection en position 3 permet d'accéder à l'acétate **180**. Une oxydation en position 12 fournit le précurseur de la réaction de Norrish-Prins **73** avec un rendement global de 22% au départ du composé **80.**

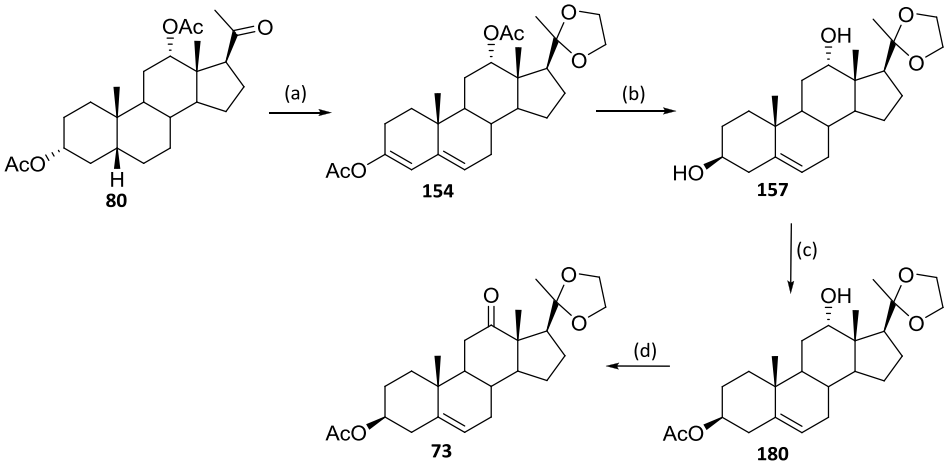


Schéma 58 : Synthèse du dérivé **73**. Réactifs et conditions : (a) Cf. III.2.2.3 et III.2.1.6; (b) i: $NaBH_4$, MeOH/THF, (1/1), TA, 1.5 h; ii: KOH, MeOH, reflux, 4 h (60%, 2 étapes); (c) Ac_2O, pyridine, DMAP, CH_2Cl_2, TA, 3 h (80%); (d) Dess Martin periodinane, CH_2Cl_2, TA, 1 h (99%).

III. 4. 1. 5. Synthèse du dérivé A/B cis, 3α-acétate, **74**

Pour former le monocétal **74** de manière plus directe sans étape de protection et déprotection des fonctions hydroxyle en 3 et 12, il nous a semblé intéressant de tenter une protection de la fonction carbonyle directement à partir du dérivé **99**. Cependant cette étape ne donne pas de bons résultats certainement à cause de la présence en position 12 d'une fonction hydroxyle libre (rendement isolé du composé **181** : 17%). Une réaction d'oxydation de la fonction hydroxyle en position 12 en présence de Dess Martin périodinane conduit au composé souhaité **74**.

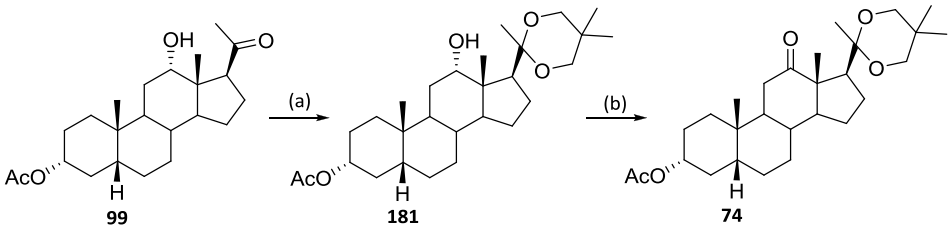


Schéma 59 : Synthèse du dérivé **74**. Réactifs et conditions : (a) 2,2-dimethylpropanediol, APTS, toluène, reflux (17%); (b) Dess Martin periodinane, CH_2Cl_2, TA, 1.5 h (70%).

III. 4. 2. Résultats de la réaction de Norrish-Prins

Les cinq composés **70-74** ont été soumis aux conditions de la réaction de Norrish-Prins : irradiation sous lumière UV pendant 15 min puis traitement en milieu AcOH/H_2O/TFA. Dans le tableau ci-dessous, sont regroupés les résultats de la réaction de Norrish-Prins sur les composés possédant une fonction carbonyle protégée en position 20. Les rendements indiqués correspondent aux rendements des produits isolés par chromatographie sur gel de silice.

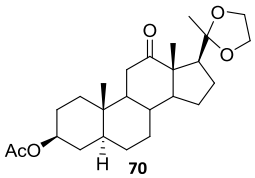
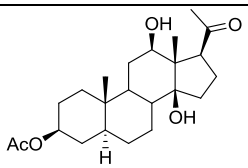
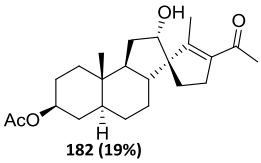
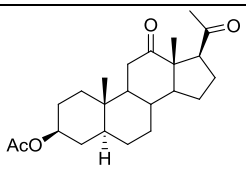
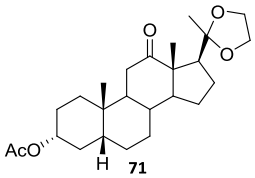
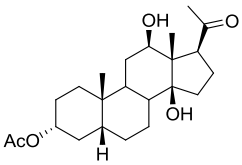
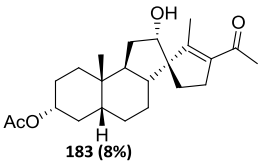
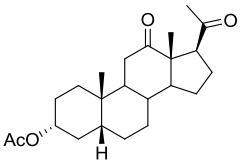
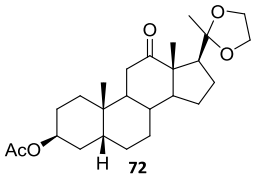
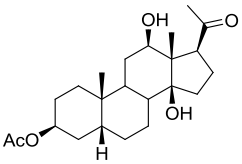
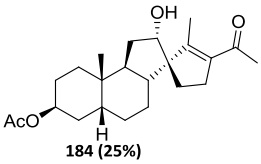
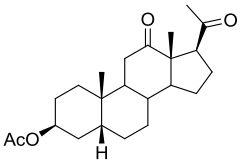
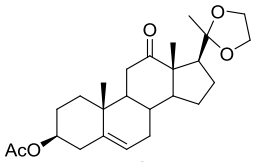
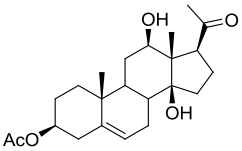
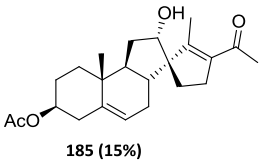
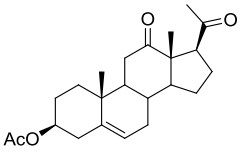
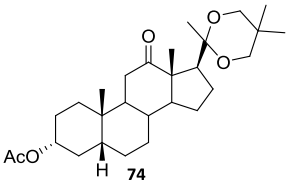
Entrée	Produits de départ	Composés 14β-hydroxylés	Dérivés spiro	Autres composés	Rdt global
1	 70	 160 (31%)	 182 (19%)	 66 (10%)	60%
2	 71	 161 (30%)	 183 (8%)	 67 (13%)	51%
3	 72	 162 (15%)	 184 (25%)	 68 (<5%)	45%
4	 73	 163 (25%)	 185 (15%)	 69 (10%)	50%
5	 74	Plusieurs composés non identifiés			/

Tableau 13 : Composés obtenus lors de la réaction de Norrish-Prins sur des produits de départ possédant une fonction carbonyle protégée en position 20.

Lorsque ce type de substrat est soumis à la réaction de Norrish-Prins, nous observons la formation de trois composés : les diols-12β,14β attendus **160-163**, des dérivés spiro **182-185** et des composés dicarbonylés **66-69** isolés avec des rendements globaux de 45 à 60%. La formation des diols 12α-14β n'est pas observée dans ces conditions.

Nous pouvons noter qu'au départ des dérivés possédant un groupement dioxolane en position 20 **70-73**, les composés 12β-14β dihydroxylés **160-163** sont obtenus avec de bien meilleurs rendements (15 à 31%) que lors des cas précédents (20-OAc **60-64** : 8 à 15% et 20-C=O **66-69** : 10 à 20%) . En effet, sur cette série, ils sont compris entre 15% et 31%, quelle que soit la jonction des cycles A et B (entrées 1-4) et les composés ont une pureté satisfaisante, contrairement à ceux obtenus au départ des dérivés dicétoniques **66-69**. De plus, les conditions acides de la réaction de Prins permettent la déprotection de la fonction carbonyle en même temps que l'introduction du groupement 14β-hydroxyle.

Dans cette série, des composés dicarbonylés **66-69** ont également été isolés. Ces derniers proviennent certainement de la déprotection en milieu acide du groupement carbonyle des composés de départ. Il faut rappeler qu'un temps d'irradiation plus long conduit à la dégradation de l'aldéhyde ω-insaturé, il est donc très difficile d'éviter la formation des composés **66-69**.

Remarquons que dans ces conditions réactionnelles, nous avons isolé pour la première fois des dérivés spiraniques originaux **182-185** avec des rendements compris entre 8% et 25% dont la structure des composés **182** et **185** a été confirmée par analyse de diffraction aux RX.

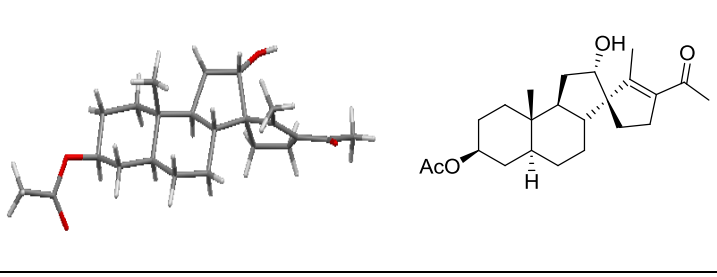


Figure 15 : RX du composé **182.**

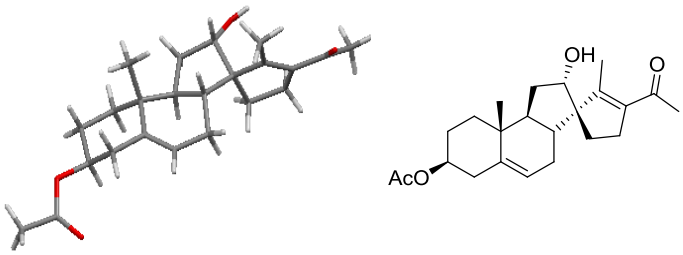


Figure 16: RX du composé **185**

La formation de ces dérivés spiro **182-185** pourrait s'expliquer de deux manières différentes à savoir par une réaction ène ou par une compétition entre la réaction de Prins et une déprotection du groupement dioxolane.

Après formation de l'adduit **A** résultant de la réaction de Norrish, un traitement en milieu acide conduit à l'intermédiaire **B** qui évolue vers le dérivé **C** par une réaction ène avec l'arrachement préférentiel d'un proton du groupement méthyle situé en position 13. Enfin, la déprotection du groupement dioxolane dû aux conditions acides de la réaction de Prins et l'isomérisation de la double liaison exo cyclique pour donner une cétone α,β-insaturée conduit aux dérivés spiro **D**.

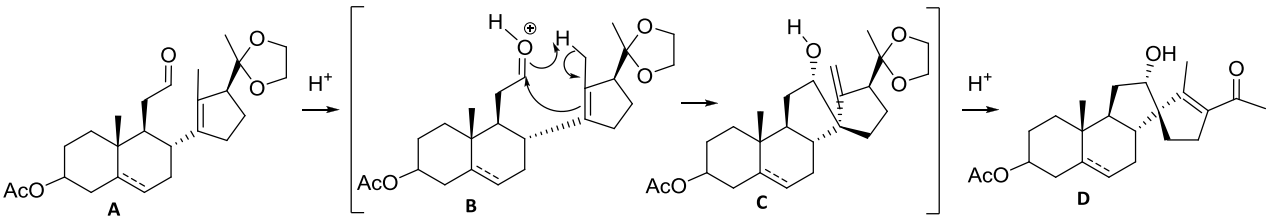


Schéma 60 : Obtention des dérivés spiro par une réaction ène.

Cependant, cette explication ne rend pas compte du fait que ces dérivés spirocycliques ne sont pas observés au départ des composés **60-63** possédant un groupement acétate ou des composés **66-69** possédant une fonction carbonyle libre en position 20. Une autre explication mécanistique doit donc être avancée.

Lors de la réaction de Prins, deux réactions peuvent entrer en compétition : la réaction de Prins elle même pour conduire au diol 12-14 et une déprotection du groupement carbonyle. Pour

expliquer ces résultats, nous supposons qu'une hydrolyse acide du groupement dioxolane **A** a lieu pour conduire, par hémi-ouverture de ce dernier, à l'intermédiaire **F** lui-même en équilibre avec le dérivé **G**. L'addition d'eau, favoriserait un réarrangement hautement stéréosélectif donnant accès au composé **H**, précurseur direct des dérivés spiro **D**. Ainsi, la formation des composés spiranniques **182-185** ne peut pas avoir lieu au départ des produits possédant un groupement acétate **60-63** ou carbonyle en position 20 **66-69** car la formation d'un intermédiaire de type **G** n'est pas possible.

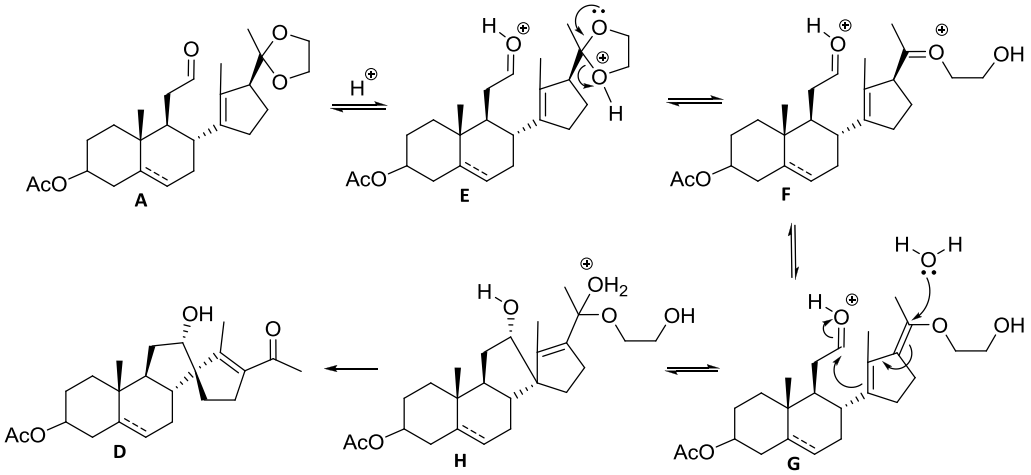


Schéma 61 : Obtention des dérivés spiro par une compétition entre la réaction de Prins et la déprotection de la fonction carbonyle.

Dans le but d'éviter la formation de ces dérivés spiro et ainsi espérer augmenter le rendement des diols-12β,14β **156-159** nous avons protégé la fonction carbonyle en position 20 au moyen de 2,2diméthyl-propane-1,3-diol (composé **67**). En effet, ce groupement acétal est moins sensible aux conditions acides que le groupement dioxolane et devrait donc défavoriser la formation des dérivés spiro. Cependant, soumis aux conditions de la réaction de Norrish-Prins, le composé **67** ne nous conduit qu'à des produits de dégradation (entrée 5). Comme dans le cas de composé possédant un groupement TBDMS **58**, il est possible que ce groupe protecteur soit trop gros et donc gênant pour la réaction de Prins, mais même dans ces conditions, des adduits provenant d'une réaction ène ne sont pas observés.

III. 4. 3. Conclusion

Les précurseurs de la réaction de Norrish-Prins possédant une fonction carbonyle en position 20 protégée par un groupement dioxolane **63-66** sont les substrats les plus prometteurs permettant de former les diols-12β,14β **160-163** attendus. De plus ces produits de départ ont permis la synthèse de composés spiraniques originaux **182-185**. Enfin, nous pouvons encore une fois constater que la jonction des cycles A et B n'a pas d'influence sur les rendements des dérivés souhaités **160-163**. L'accès au produit naturel recherché : la hoodigogénine A pourra donc se faire par cette voie de synthèse.

III. 5. Conclusions

III. 5. 1. Sur la synthèse de stéroïdes

L'ensemble des résultats exposés ci-dessus sur l'accès aux précurseurs de la réaction de Norrish-Prins nous a permis de tirer plusieurs conclusions quant à la réactivité de ces stéroïdes.

- Tout d'abord, nous pouvons facilement différencier les fonctions hydroxyles en positions 3 et 20 par rapport à celle en 12, que ce soit pour la réaction de protection ou la réaction de déprotection. En effet, les positions 3 et 20 sont les plus accessibles, et sont donc les premières à se protéger ou se déprotéger. En revanche, les positions 3 et 20 ne sont pas différenciables entre elles.

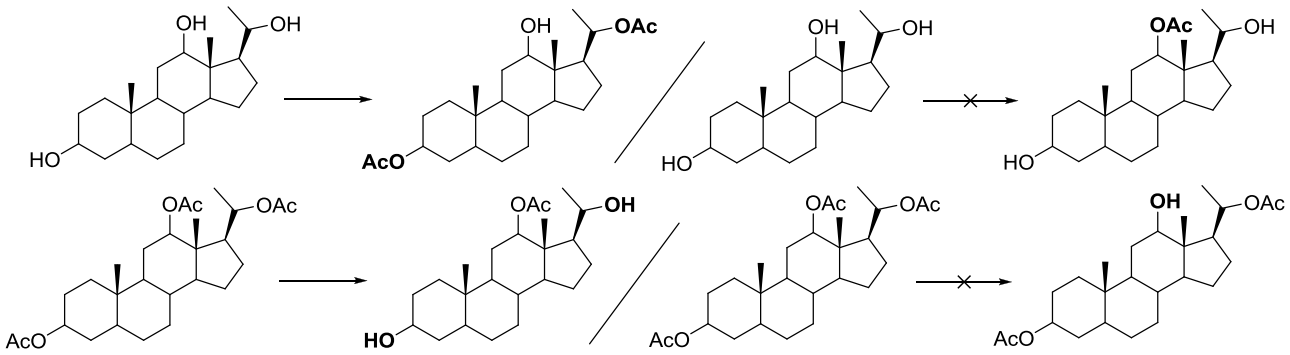


Schéma 62 : protection et déprotection sélectives en 3 et 20.

- Ensuite, l'introduction de la double liaison dans le cycle B en passant par un diénol acétate lui-même accessible au départ de l'énone **188**, ne peut se faire qu'au départ d'un stéroïde possédant une jonction de cycle A/B cis **186** car la bromation a lieu préférentiellement en position 4 pour conduire au dérivé **187**. Sur un stéroïde de jonction de cycle A/B trans **189**, la bromation se fera en préférentiellement en position 2 pour conduire au dérivé **190** [Djerassi 1949].

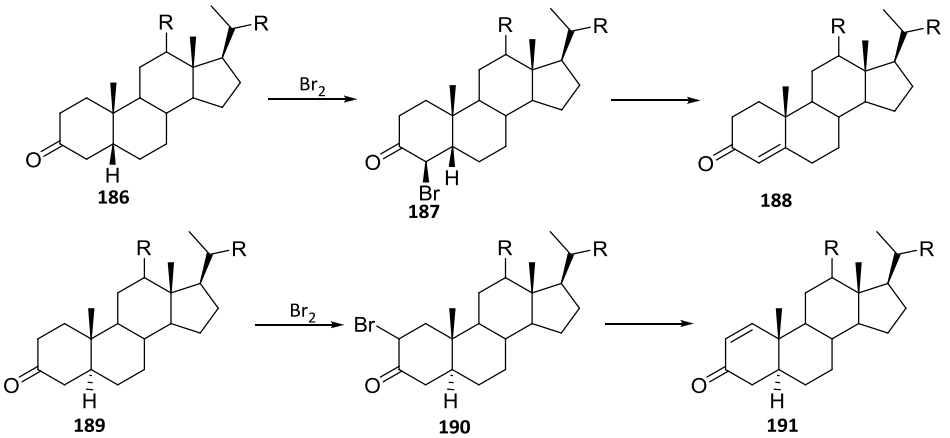


Schéma 63 : introduction de la double liaison dans le cycle A.

- Au cours de nos travaux nous avons également remarqué que l'introduction d'un groupement acétal en position 20 pour donner le cétal **192** se fait dans de bonnes conditions (75% de rendement) uniquement sur un composé diprotégé **80**. En effet, sur l'acool **99**, la formation du cétal **181** ne s'effectue qu'avec un rendement de 17%.

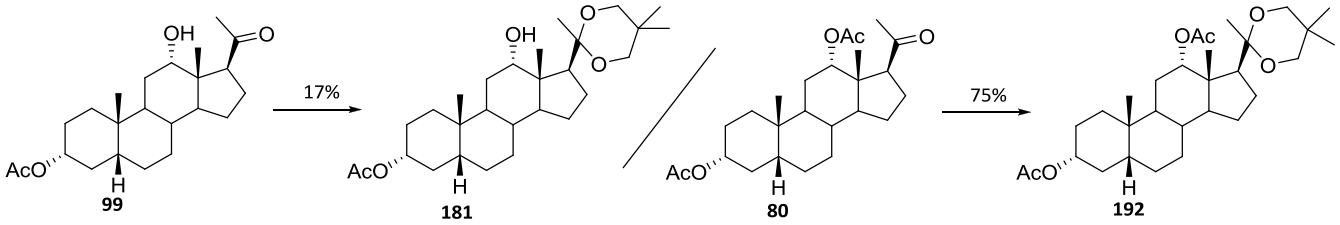


Schéma 64 : Protection de la fonction carbonyle en 20 par un groupement acétal.

III. 5. 2. Sur la réaction de Norrish-Prins

L'étude de la réaction de Norrish-Prins que nous avons réalisée complète celle décrite dans la littérature. En effet, cette réaction a été étudiée au départ de plusieurs substrats possédant les trois jonctions de cycle possibles (A/B cis, A/B trans et Δ^5), et différents substituants en position 20.

Tout d'abord, nous avons pu montrer que la réaction de Norrish combinée à une réaction de Prins était possible au départ de dérivés possédant une double liaison en position 5-6 (**63**, **69** et **73**). L'introduction d'un groupement 14β-hydroxyle en fin de synthèse pour accéder au produit naturel Hoodigogénine A pourra donc se faire.

Nous avons également constaté que la jonction des cycles A et B n'avait que très peu d'influence sur la formation des diols-12β,14β. En revanche, la nature des substituants en position 20 est très importante. En effet, les meilleurs rendements sur les diols-12β,14β **160-163** ont été obtenus au départ des composés **70-73** dont la fonction carbonyle en position 20 est protégée par un groupement dioxolane. De plus, l'utilisation de ce groupement protecteur conduit à la formation de dérivés spiro originaux **182-185**, obtenus par une compétition entre la réaction de Prins et la déprotection de la fonction carbonyle.

Enfin, nous avons également pu remarquer que l'utilisation d'acide de Lewis ou de conditions acides trop fortes conduisaient essentiellement aux dérivés $\Delta^{8(14)}$ **136** et Δ^{14} **134**.

IV. Synthèse de la hoodigogénine A et ses analogues

IV. 1. Synthèse de la hoodigogénine A

Les travaux précédents ont permis de valider la démarche consistant à introduire la fonction hydroxyle en position 14β le plus tardivement possible. Cette étape qui représente l'étape clef de notre synthèse est réalisée en deux temps : tout d'abord, une ouverture du cycle C par irradiation sous lumière UV pour former un aldéhyde ω-insaturé (réaction de Norrish), puis un traitement en milieu acide pour reformer le cycle C avec introduction d'un groupement hydroxyle en position 14β (réaction de Prins).

Nous allons donc détailler l'accès à l'aglycone du P57, à savoir la hoodigogénine A.

L'introduction de la double liaison en position 5-6 est réalisée à partir de l'énone **128** par formation du diénol acétate correspondant dont la fonction carbonyle sera protégée sous forme d'un groupement dioxolane pour former le dérivé **154**. L'énone en position 4-5 ne peut être formée qu'à partir du 3-céto stéroïde **80** de jonction A/B cis par une bromation sélective en position 4β suivie d'une déshydrobromation. Après réduction du diénol acétate **154** et déprotection de la fonction hydroxyle en position 12, la monoprotection de la fonction hydroxyle en position 3 permet de réaliser une oxydation de la fonction 12-hydroxyle et donc d'accéder au précurseur **73** de la réaction de Norrish-Prins.

Soumis aux conditions de la réaction de Norrish-Prins mises au point précédemment (à savoir, irradiation pendant 15 min puis traitement en milieu AcOH/H_2O/TFA : 2/1/0.6), le composé **66** conduit entre autre à la formation du diol-12β,14β **163** isolé avec un rendement de 25% (il faut considérer que ce rendement correspond en fait à deux étapes : introduction du groupement 14β-OH et déprotection de la fonction cétone en position 20).

Enfin, la fonction 12β-hydroxyle est protégée sélectivement par du chlorure de tigloyle [Torres-Valencia 1998] en présence de pyridine et de DMAP pour conduire au dérivé **193** puis la fonction 3β-hydroxyle est déprotégée sélectivement pour conduire à la **hoodigogénine A** dont la structure a été confirmée par analyse de diffraction de RX.

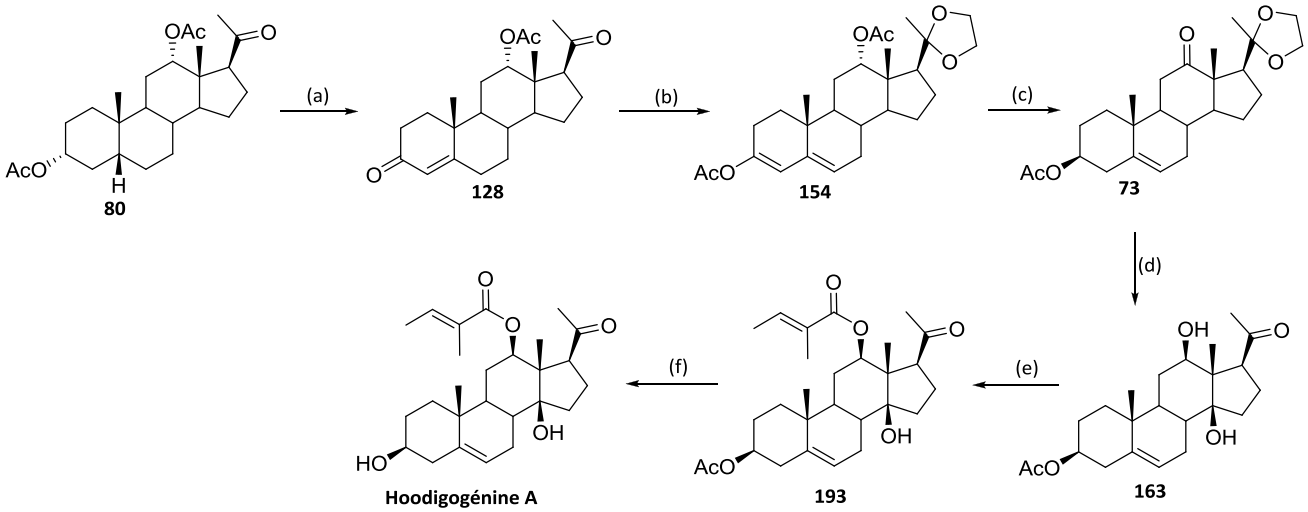


Schéma 65 : Synthèse de **Hoodigogénine A**. Réactifs et conditions : (a) i: K_2CO_3, MeOH, TA, 1 h (83%); ii: Jones, acétone, TA, 1 h (quant.); iii: Br_2, AcOH, TA, 1.5 h; iv: LiCl, DMF, reflux, 1 h (67%); (b) i: AcCl, Ac_2O, reflux, 1 h (85%); ii: éthylène glycol, PPTS, toluène, reflux, 3 h (quant.); (c) i: $NaBH_4$, MEOH/THF (1/1), TA, 1.5 h; ii: KOH, MeOH, reflux, 1 h (60%); iii: Ac_2O, pyridine, DMAP, CH_2Cl_2, TA, 2.5 h (80%); iv: Dess-Martin, CH_2Cl_2, TA, 1 h (99%); (d) i: hν, CH_2Cl_2, TA, 15 min (quant.); ii: AcOH/H_2O/TFA (2.5/1/0.6), THF, TA, 1.5 h (25%); (e) chlorure de tigloyle, pyridine, DMAP, CH_2Cl_2, reflux, 7 h (80%); (f) K_2CO_3, MeOH, TA, 2 h (69%).

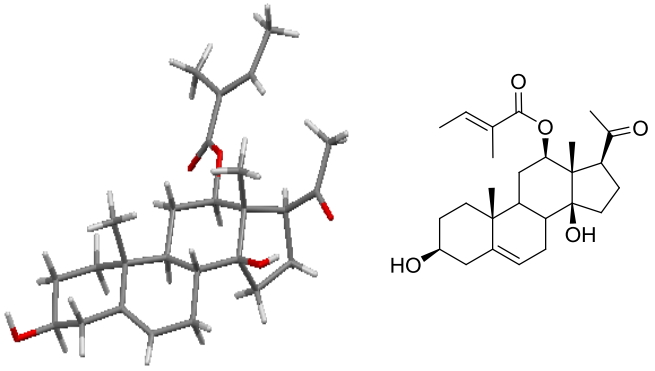


Figure 17 : RX de la hoodigogénine A

Cette synthèse, réalisée en 13 étapes au départ du 3α,12α-diacétoxyprégnanone **80** s'effectue avec un rendement global de 3% et représente le premier accès à la hoodigogénine A décrit à ce jour.

IV. 2. Synthèse des analogues de la hoodigogénine A

Disposant des différents diols 12β-14β **160-162** issus de l'étude de la réaction de Norrish-Prins, nous les avons transformés en analogues de la hoodigogénine A avec une jonction de cycle A/B cis **198** et **199** ou A/B trans **197**. La même méthodologie que celle décrite précédemment va être appliquée pour leur synthèse.

Les dérivés avec une jonction de cycle A/B trans proviennent de l'acétate d'hécogénine alors que ceux qui possèdent une jonction de cycle A/B cis proviennent du dérivé **80**.

L'accès aux trois analogues de la hoodigogénine A est décrit dans le schéma ci-dessous au départ des précurseurs **70-72** de la réaction de Norrish-Prins. La fonction hydroxyle en position 12 est protégée par un groupement tigloyle pour fournir les composés **194-195**, puis la fonction hydroxyle en position 3 est déprotégée sélectivement pour conduire aux différents analogues de Hoodigogénine A **197-199**.

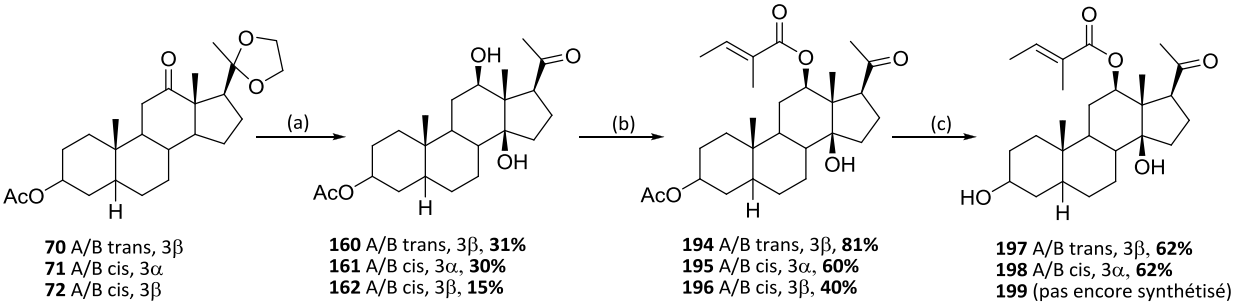


Schéma 66 : Synthèse des analogues de Hoodigogénine A. Réactifs et conditions : (a) i: hν, CH_2Cl_2, TA, 15 min; ii: AcOH/H_2O/TFA, THF, TA, 1.5 h; (b) chlorure de tigloyle, pyridine, DMAP, CH_2Cl_2, reflux; (c) K_2CO_3, MeOH, TA.

V. Conclusion et perspectives

L'étude de la réaction de Norrish-Prins que nous avons réalisée au départ de différents substrats (15 au total), nous a permis de montrer que cette dernière n'est pas influencée par la jonction des cycles A et B de la structure carbonée mais seulement par la nature des substituants en position 20. Parmi les différents groupements testés (acétate, éther silylé, cétone libre, dioxolane, acétal), nous avons pu remarquer que le groupement dioxolane est celui qui donne les meilleurs résultats pour l'obtention des diols 12β-14β (**160-163**), précurseur de la hoodigogénine A ainsi que de ses analogues.

Cette étude nous a également permis de synthétiser des analogues des Russeliosides (**133**, **138**, **141** et **144**), stéroïdes glycosylés, extraits d'une plante appartenant à la famille des Apocynacées : *Caralluma russeliana*. Ces composés, comme l'a montré une étude de 2009 possèdent une activité biologique intéressante. En effet, ils sont actifs contre les trypanosomes, responsables de la maladie du sommeil [Abdel-Sattar 2009].

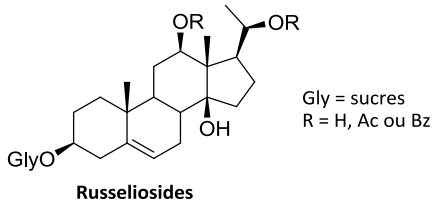


Figure 18 : Russeliosides, extrait de *Caralluma russeliana.*

Nous avons en outre été en mesure de réaliser la première synthèse de Hoodigénine A ainsi que deux de ses analogues **197** et **198** avec des rendements globaux compris entre 3% et 6.8%. L'analogue A/B cis **199** n'a pas encore pu être réalisé par manque de produit mais est en cours de synthèse au laboratoire. Dans le cas de la molécule cible, à savoir Hoodigogénine A, les rendements sont bien supérieurs à ceux obtenus par extraction et déglycolysation (0.003% à 0.02%).

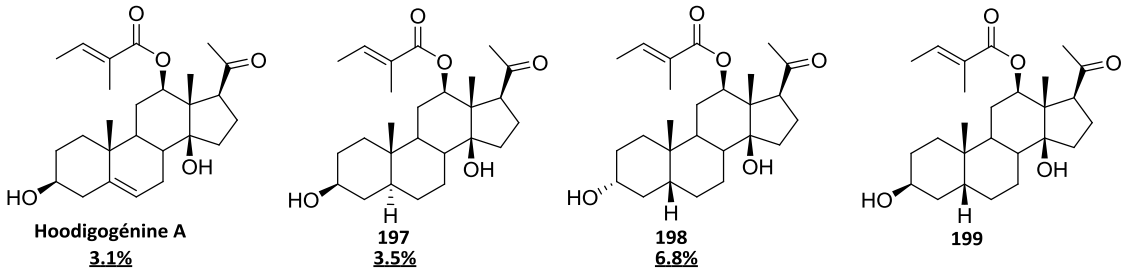


Figure 19 : Différentes aglycones synthétisées avec leurs rendements globaux.

L'objectif premier qui était la synthèse de la hoodigogénine A pour fournir assez de matière pour poursuivre les études biologiques a été atteint. Cependant, le rendement de la réaction de Norrish-Prins (25%) constitue une limite à l'extension de cette synthèse au niveau industriel.

Les synthèses de la hoodigogénine A et ses analogues sont résumés dans les schémas mis en annexe de ce chapitre.

Dans le chapitre suivant, nous allons décrire les efforts entrepris pour réaliser une synthèse totale par une méthodologie développée au laboratoire permettant d'élaborer dans un premier temps les cycles C et D de jonction de cycles cis, substituée par un groupement méthyle et une fonction hydroxyle, sur lesquels nous allons greffer les cycles A et B. Cette nouvelle voie de synthèse devrait nous permettre d'accéder à des systèmes polycycliques de type stéroïdes hydroxylés en position 14β.

Synthèse de la **hoodigogénine A** :

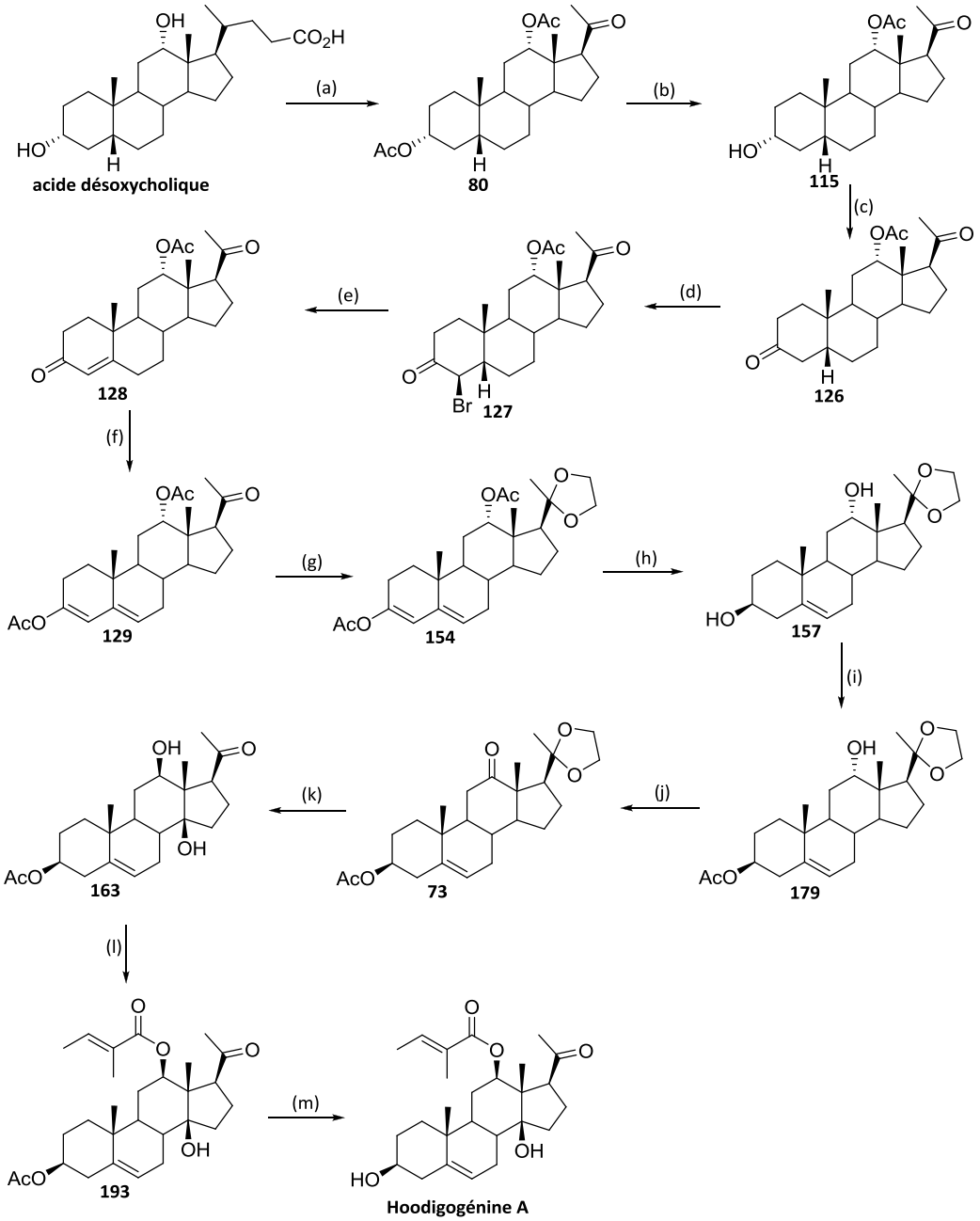


Schéma 68 : Synthèse de la **hoodigogénine A**. Réactifs et conditions : (a) i : PhMgBr, benzène, reflux; ii : Ac_2O, AcOH, reflux; iii NBS, CCl_4, hν, reflux; iv : $Na_2Cr_2O_7$, AcOH, H_2O (44%); (b) K_2CO_3, MeOH, TA, 2 h (83%) (c) Jones, acetone, TA, 1 h (quant.); (d) Br_2, AcOH, TA, 1.5 h; (e) LiCl, DMF, reflux, 1 h (67% 2 étapes); (f) AcCl, Ac_2O, reflux, 1 h (85%); (g) ethylene glycol, PPTS, toluene, reflux, 3.5 h (quant.); (h) i: $NaBH_4$, MeOH/THF, (1/1), TA, 1.5 h; ii: KOH, MeOH, reflux, 4 h (60%, 2 étapes); (i) Ac_2O, pyridine, DMAP, CH_2Cl_2, TA, 3 h (80%); (j) Dess Martin periodinane, CH_2Cl_2, TA, 1 h (99%); (k) i: hν, CH_2Cl_2, TA, 15 min (quant.); ii: ACOH/H_2O/TFA (2.5/1/0.6), THF, TA, 1.5 h (25%); (l) chlorure de tigloyle, pyridine, DMAP, CH_2Cl_2, reflux, 7 h (80%); (m) K_2CO_3, MeOH, TA, 2 h (69%).

Rendement global sur 16 étapes = 1.4%.

Synthèse de l'anlogue A/B trans **197** :

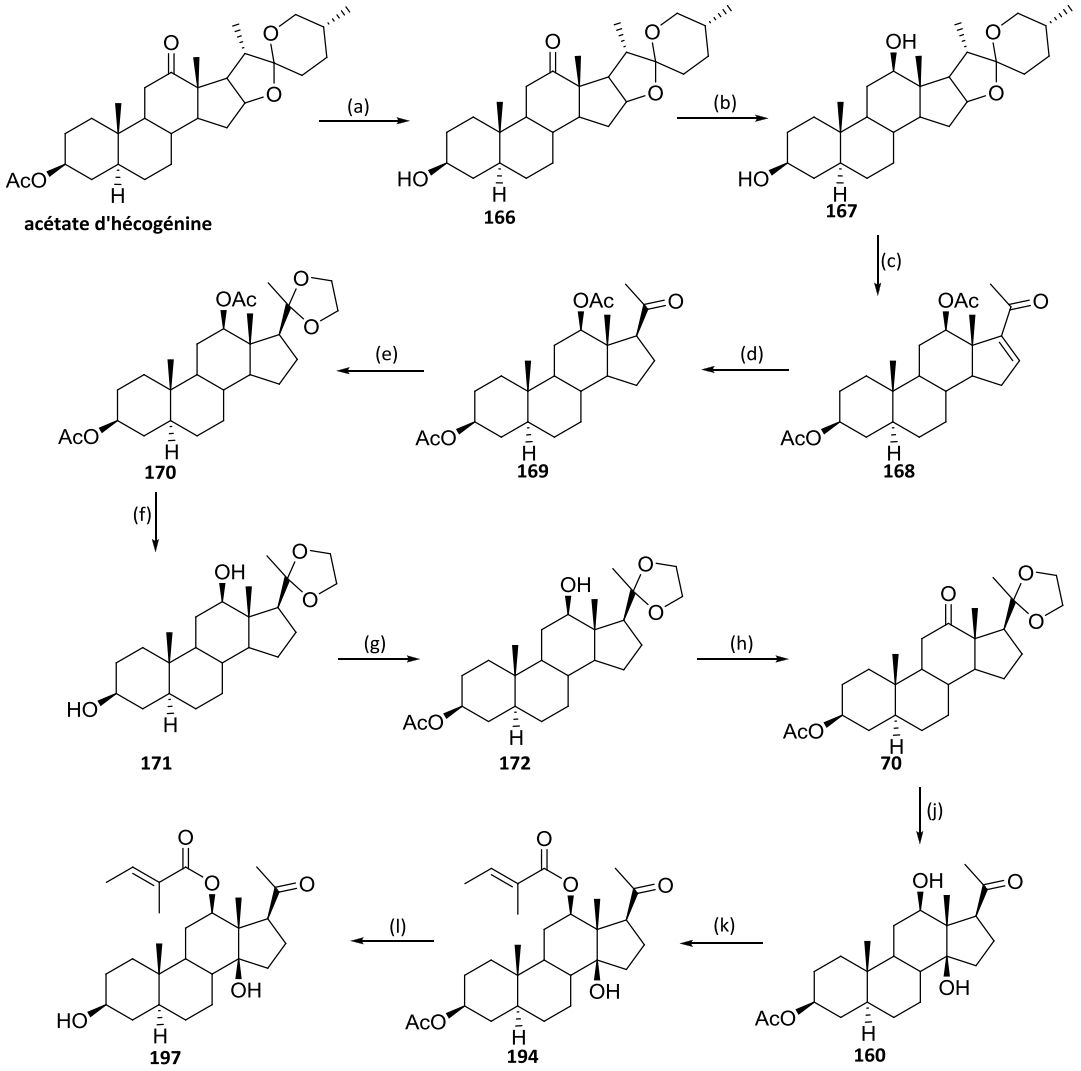


Schéma 67 : Synthèse de l'analogue A/B trans. Reactifs et conditions : (a) KOH, isopropanol, reflux, 1.5 h (quant.); (b) NH_3, Li, THF, -70°C->-33°C, 3 h (quant.); (c) i: Ac_2O, pyridine, NH_4Cl, reflux, 15 h; ii: CrO_3, AcOH, CH_2Cl_2, 0°C, 30 min; iii: DBU, CH_2Cl_2, reflux, 3 h (58% 3 étapes); (d) H_2, Pd/C, AcOEt, TA, 1.5 h (92%); (e) éthylène glycol, triethylorthoformate, CH_2Cl_2, reflux, 24 h (90%); (f) KOH, MeOH, reflux, 16 h (83%); (g) Ac_2O, pyridine, DMAP, CH_2Cl_2, TA, 19 h (70%); (h) Dess Martin périodinane, CH_2Cl_2, TA, 1 h (80%); (j) i: hν, CH_2Cl_2, TA, 15 min (quant.); ii: ACOH/H_2O/TFA (2.5/1/0.6), THF, TA, 1.5 h (31%); (k) chlorure de tigloyle, pyridine, DMAP, CH_2Cl_2, reflux, 7 h (81%); (l) K_2CO_3, MeOH, TA, 2 h (62%).

Rendement global sur 11 étapes = 3.5%.

Synthèse de l'analogue A/B cis 3α-OH **198** :

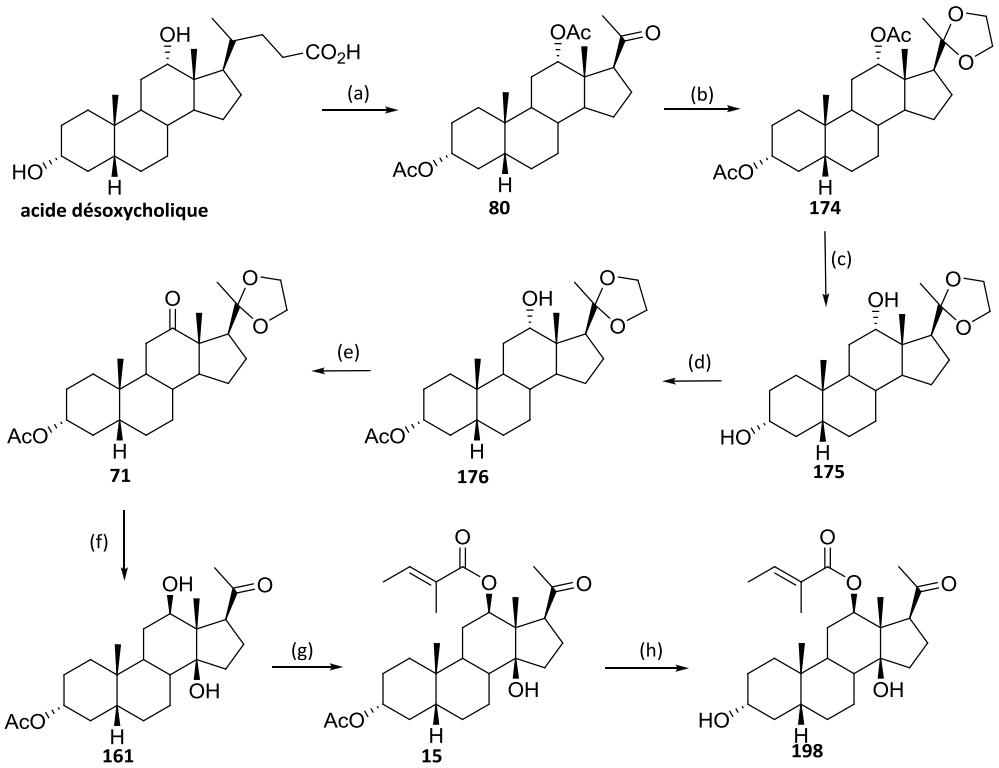


Schéma 69 : Synthèse de l'analogue A/B cis 3α-OH. Réactifs et conditions : (a) i : PhMgBr, benzène, reflux; ii : Ac_2O, AcOH, reflux; iii NBS, CCl_4, hν, reflux; iv : $Na_2Cr_2O_7$, AcOH, H_2O (44%); (b) éthylène glycol, APTS, toluène, reflux, 1.5 h (95%); (c) KOH, MeOH, reflux, 2 h (99%); (d) Ac_2O, pyridine, DMAP, CH_2Cl_2, TA, 4 h; (e) Dess Martin periodinane, CH_2Cl_2, TA, 2 h (65%, 2 étapes); (f) i: hν, CH_2Cl_2, TA, 15 min (quant.); ii: ACOH/H_2O/TFA (2.5/1/0.6), THF, TA, 1.5 h (30%); (g) chlorure de tigloyle, pyridine, DMAP, CH_2Cl_2, reflux, 7 h (60%); (h) K_2CO_3, MeOH, TA, 2 h (62%).

Rendement global sur 10 étapes = 3%

Vers la synthèse de l'analogue A/B cis 3β-OH **199** :

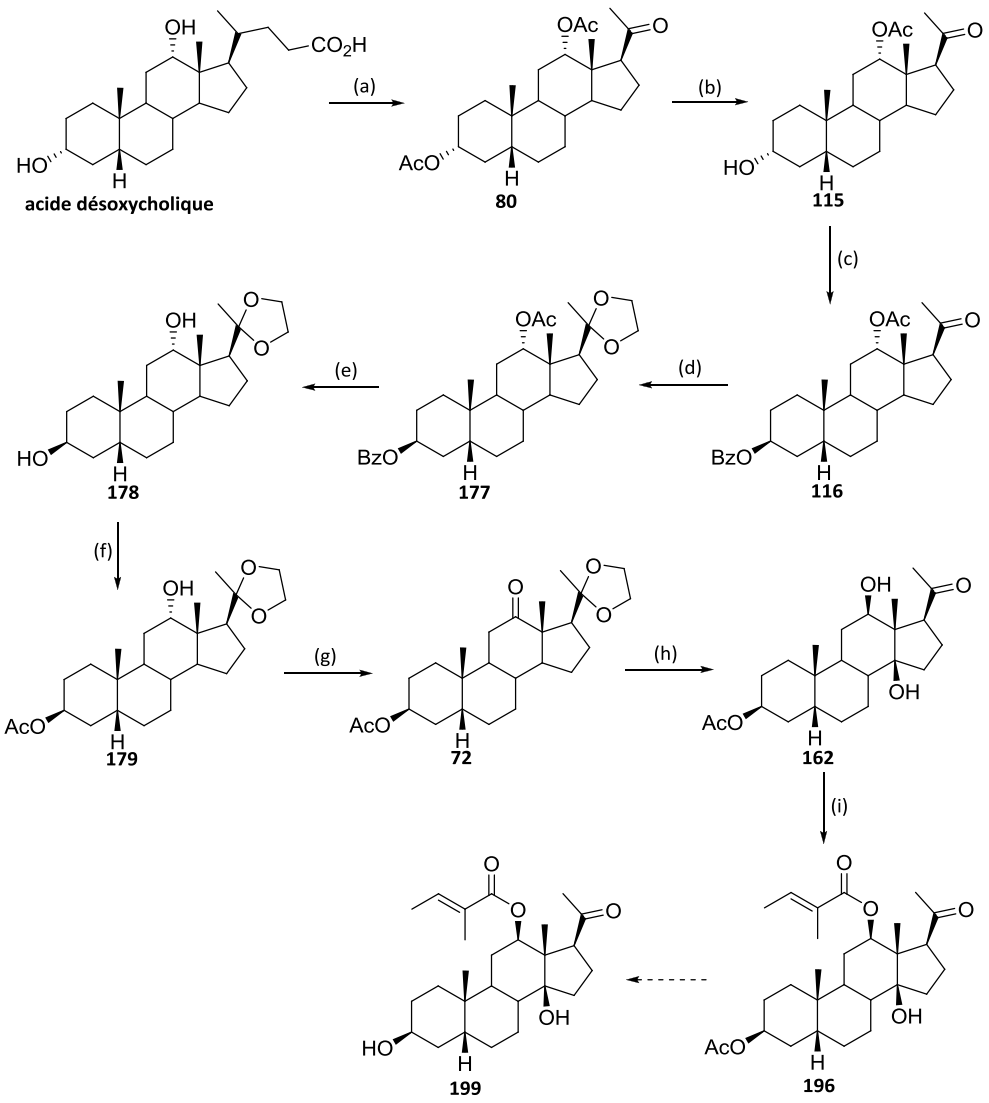


Schéma 70: Synthèse de l'analogue A/B cis 3β-OH. Réactifs et conditions : (a) i : PhMgBr, benzène, reflux; ii : Ac_2O, AcOH, reflux; iii NBS, CCl_4, hν, reflux; iv : $Na_2Cr_2O_7$, AcOH, H_2O (44%); (b) K_2CO_3, MeOH, TA, 1 h (83%); (c) acide benzoïque, PPh_3, DEAD, TA, 15 h (100%); (d) éthylène glycol, APTS, toluène, reflux, 2.5 h (76%); (e) KOH, MeOH, reflux, 2 h (25%); (f) Ac_2O, pyridine, DMAP, CH_2Cl_2, TA, 7 h (53%); (g) Dess Martin periodinane, CH_2Cl_2, TA, 50 min (97%); (h) i: hν, CH_2Cl_2, TA, 15 min (quant.); ii: ACOH/H_2O/TFA (2.5/1/0.6), THF, TA, 1.5 h (15%); (i) chlorure de tigloyle, pyridine, DMAP, CH_2Cl_2, reflux, 7 h (45%).

Rendement global sur 11 étapes = 0.2 %

Chapitre III :
Vers la synthèse des 14β-hydroxystéroïdes

I. Introduction

Ce troisième chapitre sera consacré au développement de nouvelles voies d'approche des 14β-hydroxystéroïdes tels que la digitoxigénine, la calogénine ou des Δ^{14} stéroïdes comme la caralasigénine par le biais de la synthèse totale. De manière générale, ces stéroïdes possèdent une jonction cis (digitoxigénine) [Nakada 2007] ou Δ^{5} (calogénine et caralasigénine) [Pawar 2007, Qui 1999] entre les cycles A et B.

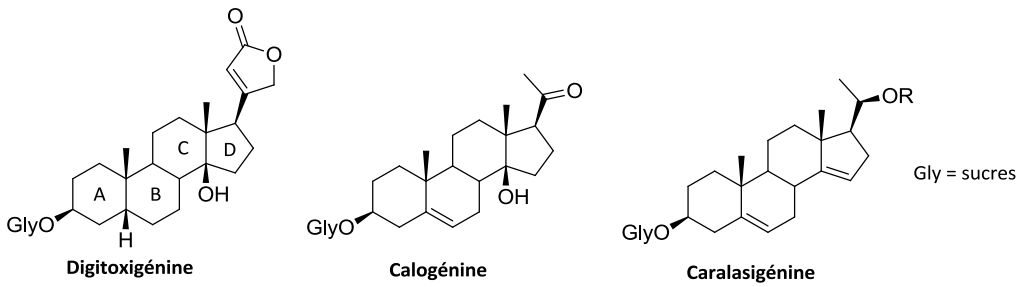


Figure 20 : Stéroïdes cibles

Avant d'exposer notre stratégie de synthèse, nous allons tout d'abord présenter les principales méthodes permettant d'accéder aux 14β-hydroxystéroïdes. Dans un second temps, nous décrirons les principales voies d'accès aux hydrindanes possédant une jonction de cycle cis disubstituée par un groupement méthyle et un groupement hydroxyle. En effet, ces systèmes bicycliques représentent les cycles C et D présents dans les 14β-hydroxystéroïdes et sont par conséquent des précurseurs potentiels de ces derniers. Nous avons choisi de ne pas présenter d'autres voies d'accès à des précurseurs de 14β-hydroxystéroïdes car notre stratégie de synthèse sera fondée sur la formation initiale des cycles C et D puis sur l'introduction des cycles A et B.

Remarque générale : les travaux décrits dans ce chapitre on été réalisés en série racémique. Pour plus de simplicité dans les schémas, seul un des deux énantiomères sera représenté.

II. Travaux antérieurs de la littérature concernant la synthèse des 14β-hydroxystéroïdes

Les principales méthodes de synthèse des stéroïdes et plus particulièrement celles des 14β-hydroxystéroïdes sont fondées principalement sur la formation du cycle C. Parmi les différentes méthodes utilisées nous relevons principalement la méthode de Torgov, des réactions d'additions de Michael, ou encore des réactions de Diels-Alder.

II. 1. Méthode de Torgov et les voies apparentées

- Une des premières méthodes permettant un accès aisé à des composés tétracycliques a été décrite par Torgov et coll. Cette synthèse qui sera ensuite largement reprise par d'autres groupes a été réalisée en seulement 3 étapes. L'addition du bromure de vinylmagnésium sur la 6-méthoxy-1-tétralone **200** permet de former l'alcool allylique **201** correspondant, qui une fois condensé avec une cycloalcanedione en présence de triton B, conduit au composé dicétonique **202**. La dernière étape de cette synthèse effectuée en milieu acide, consiste en une cyclocondensation permettant de former le cycle C [Torgov 1962]. Cette synthèse, décrite en série racémique, ne permet pas l'introduction de la fonction 14β-hydroxyle, bien que celle-ci soit formée intermédiairement, les conditions acides utilisées conduisent à une réaction d'élimination. Cependant, comme nous l'avons vu précédemment (Cf. Chap. II, § II.2.2.), cette fonctionnalité peut être introduite par une réaction d'époxydation suivie d'une ouverture régiosélective de l'époxyde.

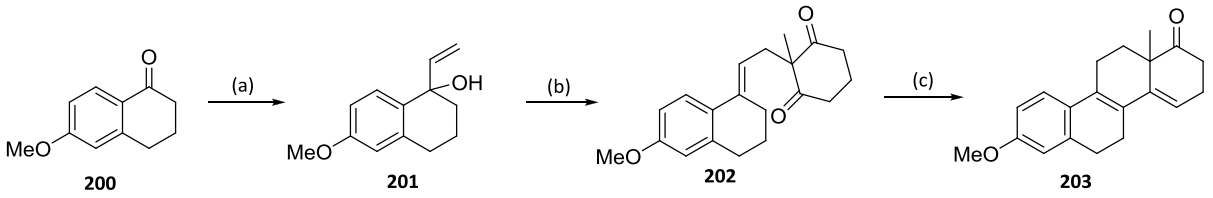


Schéma 71 : Méthode développée par Torgov et coll. Réactifs et conditions : (a) bromure de vinylmagnésium, THF, 70%; (b) triton B, 2-méthyl-1,3-cyclohexanedione, xylène, reflux, 2 h (50%); (c) anhydride phosphorique, reflux, 7 min (94%).

- Une cyclisation énantiosélective a été développée par Enev et coll. pour la synthèse de dérivés de type œstrone. Cette réaction repose sur l'utilisation d'un catalyseur chiral à base de titane permettant d'obtenir le composé **205** avec un rendement de 72% et un ee de 70% alors que le composé **204** n'est obtenu qu'avec 20% de rendement et un ee de 36% [Enev 1998].

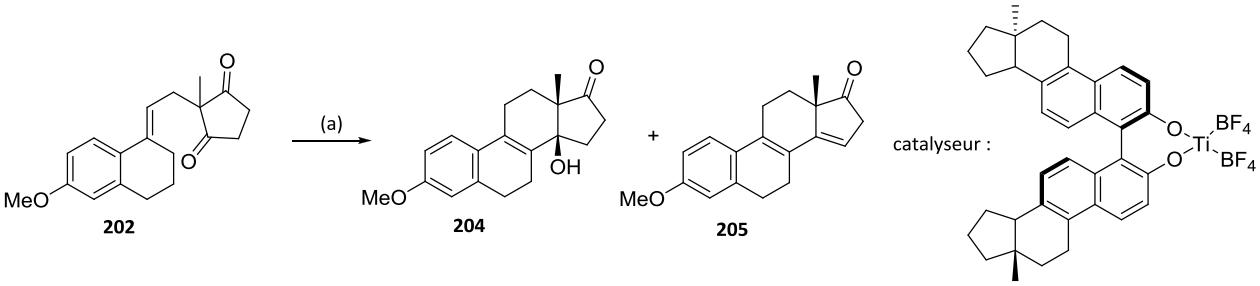


Schéma 72 : Cyclisation asymétrique. Réactifs et conditions : (a) catalyseur, tamis moléculaire (4 Å), $AgBF_4$, toluène, -20°C, 3 jours (**204**: 20%, 36% ee; **205**: 72%, 70% ee).

- A la suite des travaux de Torgov, Barlaam et coll. ont montré qu'il était possible d'accéder à un squelette tétracyclique dont le cycle A n'était pas un noyau aromatique. Pour réaliser cette synthèse, les auteurs sont partis d'un dérivé de la cétone de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert, à savoir le composé **206**, qu'ils ont transformé en dérivé **208** par l'action du bromure de vinylmagnésium. Une condensation de la 2-méthylcyclopentane-1,3-dione en présence de triton B permet d'accéder au composé **209**. Pour réaliser une synthèse stéréosélective, l'une des fonctions carbonyles présentes sur le cycle D a été réduite sélectivement pour conduire à l'alcool **210**. Enfin, après protection du groupement hydroxyle, la cyclisation est effectuée en milieu basique (MeONa) et seul le diastéréoisomère **212** est obtenu avec un rendement de 54% [Barlaam 1993].

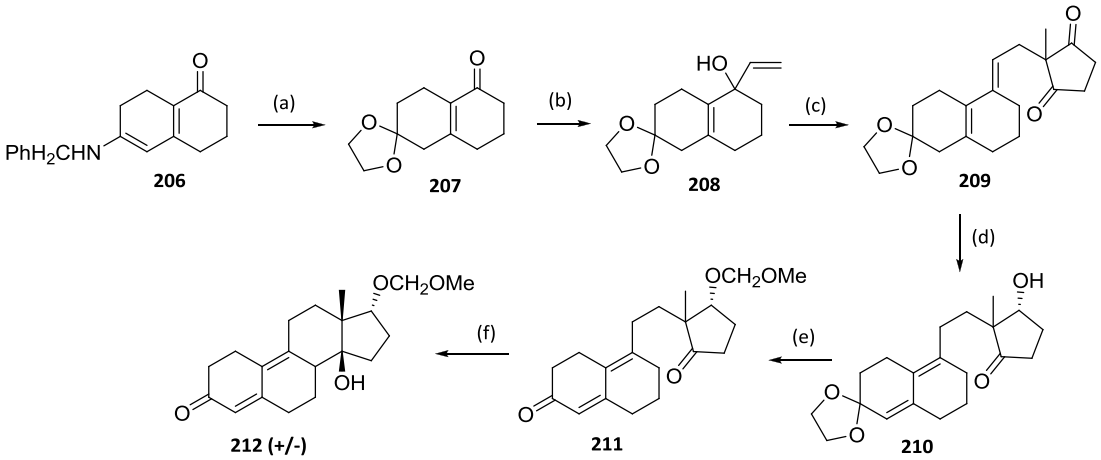


Schéma 73 : Synthèse diastéréosélective d'un tétracycle. Réactifs et conditions : (a) éthylène glycol, APTS (61%); (b) bromure de vinylmagnésium (quant.); (c) 2-méthylcyclopentane-1,3-dione, triton B, toluène (65%); (d) $LiAl(O^tBu)_3N$, THF (75%); (e) i: MOMCl, base de Hunig (96%); ii: HCl dilué (91%); (f) MeONa, MeOH (54%).

- En partant de la cétone énantiomériquement pure de Wieland-Miescher **213**, Daniewski et coll ont réalisé une synthèse énantiosélective du composé tétracyclique **215**. A nouveau, le cycle C est formé par cyclisation de la tricétone **214** en présence de méthanolate de sodium et seul l'isomère **215** est obtenu avec un rendement de 30% [Daniewski 1975].

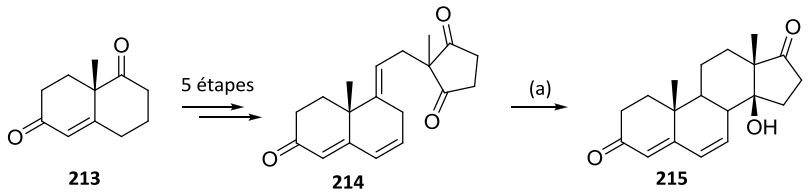


Schéma 74 : Synthèse énantiosélective d'un dérivé tétracyclique. Réactifs et conditions (a) MeONa, MeOH, TA, 2 h (30%).

II. 2. Synthèse par une double réaction de Michael-aldol

- Deslongchamps et coll. ont développé une approche originale d'entités tétracycliques reposant sur une polycyclisation anionique. Cette méthode permet d'obtenir un squelette carboné tétracyclique de type stéroïde en seulement deux étapes. En effet, une double addition de Michael au départ des deux composés **216** et **217** permet d'accéder à l'intermédiaire **218**. Après une condensation aldolique en présence de Cs_2CO_3 le tétracycle **219** ainsi obtenu conduit au dérivé **220** par une décarboxylation en milieu acide. Le dérivé **220** est donc obtenu en 3 étapes avec un rendement global de 47% [Deslongchamps 1988].

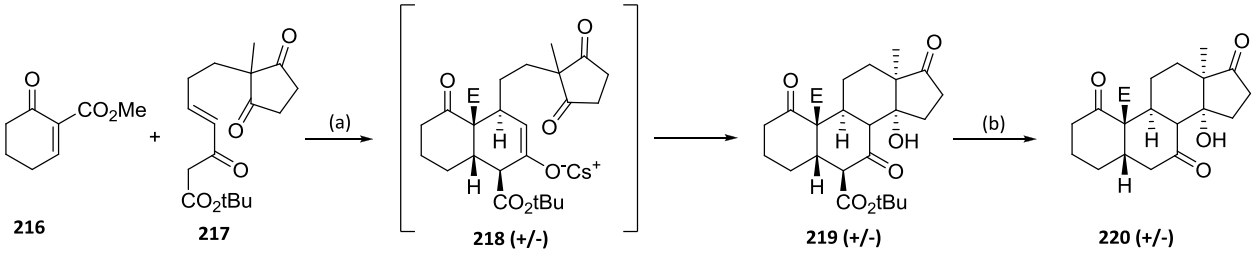


Schéma 75 : Synthèse de Deslongchamps et coll. Réactifs et conditions : (a) Cs_2CO_3, $CHCl_3$, TA, 2 h; (b) APTS, benzène, reflux, 1.5 h (47% sur 2 étapes).

Bien que les cycles C et D soit en relation cis, les groupements méthyle en position 13 et hydroxyle en position 14 ne sont pas dans la bonne configuration. Une alternative a donc été développée afin de d'inverser la configuration de ces centres stéréogéniques.

- Pour ce faire, la fermeture du cycle C a été effectuée par une réaction de type Reformastky en présence de SmI_2. Ainsi, la réaction entre les deux dérivés énantiopurs **221** et **222** permet l'obtention de l'intermédiaire bromé **223**, qui par une réaction de Reformatsky conduit au composé tétracyclique souhaité **224** avec un rendement de 46% sur 4 étapes [Deslongchamps 2002 (a)]. Dans ces conditions, la stéréochimie des centres 5, 8, 9, 10, 13 et 14 est celle recherchée c'est-à-dire : 5β, 8β, 9α, 10β, 13β et 14β.

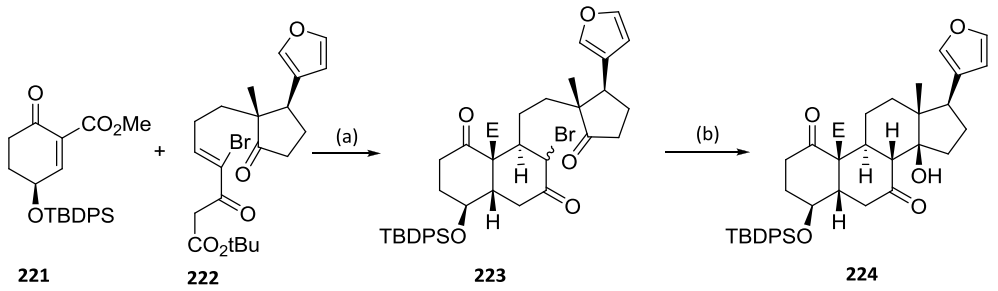


Schéma 76 : Obtention de 14β-hydroxystéroïde. Réactifs et conditions : (a) i: Cs_2CO_3, CH_2Cl_2; ii: APTS, benzène, reflux (58% 2 étapes); (b) i: SmI_2, THF, -20°C, 16 h; ii: HCl anhydre, CH_2Cl_2 (80% 2 étapes).

II. 3. Par une réaction de Diels-Alder

II. 3. 1. Diels-Alder transannulaire

Une autre manière de former un dérivé tétracyclique consiste à réaliser une réaction de Diels-Alder intramoléculaire (réaction de Diels-Alder transannulaire) comme celle réalisée par Deslongchamps et coll. En effet, ces auteurs ont montré qu'il était possible d'accéder au tétracycle **226** possédant la jonction de cycle adéquate entre les cycles C et D au départ du macrocycle à 13 chaînons **225**. En effet, les auteurs ont montré que si le macrocycle possède un diène trans-cis et un diénophile cis, alors les cycles B, C et D auront la stéréochimie souhaitée, à savoir, une jonction de cycle B/C trans et C/D cis [Deslongchamps 1997].

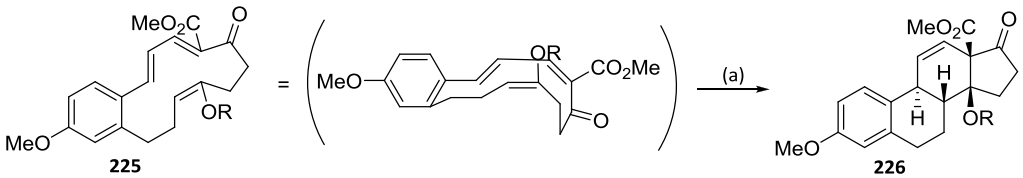


Schéma 77 : Diels-Alder transannulaire. Réactifs et conditions : (a) xylène, reflux, 12 h (80%).

II. 3. 2. Diels-Alder à demande inverse d'électrons

La démarche développée par Jung et coll. consiste à construire par cycloaddition [4+2] le squelette carboné tricyclique B/C/D présent dans les stéroïdes. La formation du cycle C est réalisée ici par une réaction de Diels-Alder à demande inverse d'électrons entre le diène **228** (obtenu par métathèse au départ de l'ényne **227**) et le diénophile **229**. Comme attendu dans le cas d'une réaction de Diels-Alder à demande inverse d'électrons, la cyclisation *exo* est la plus favorisée. Cette étape conduit donc au tricycle **230**, précurseur de la Rhodexine A, stéroïde présentant une activité cardiotonique [Jung 2011].

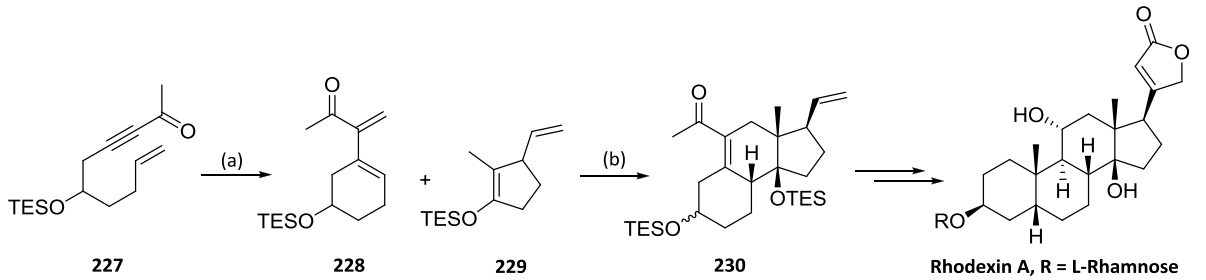


Schéma 78 : Synthèse totale de la Rhodexine A. Réactifs et conditions : (a) Grubbs 1ère génération, benzène, TA (93%); (b) Tf_2NH, CH_2Cl_2, -78°C, (87%).

II. 4. Méthodologie développée au laboratoire

Les travaux antérieurs effectués au laboratoire ont montré que l'isomérisation des dérivés alléniques **231** permettait d'accéder à des composés diéniques **232** jouant le rôle de diène lors d'une réaction de Diels-Alder. En présence de N-phénylmaléimide, le diène **232** conduit aux dérivés tétracycliques **234** et **235** avec un rendement de 68% alors que l'addition de benzoquinone fournit le composé carboné tétracyclique **236** avec un rendement de seulement 7% [Ballet 2009].

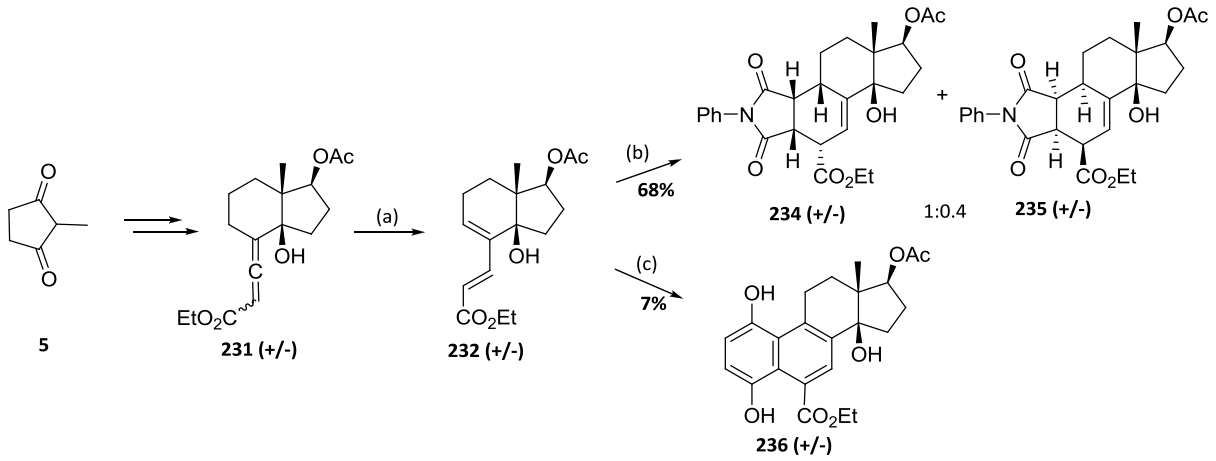


Schéma 79 : Synthèses de tétracycles développées au laboratoire. Réactifs et conditions : (a) PPh_3, phénol, toluène, reflux, 4.5 h (51%); (b) N-phénylmaléimide, toluène, TA, Haute Pression (8 kbar), 15 h (68%, mélange 1/0.4) ; (c) benzoquinone, toluène, Micro-ondes, 120°C, 7 h (7%).

III. Travaux antérieurs de la littérature concernant la synthèse de systèmes bicycliques C/D précurseurs potentiels des 14β-hydroxystéroïdes

Nous présenterons ici plusieurs méthodes décrites dans la littérature permettant d'accéder à des systèmes bicycliques possédant une fonction hydroxyle en jonction de cycle.

III. 1. Réaction d'aldolisation énantiosélective intramoléculaire

Une des méthodes les plus connues pour accéder à des hydrindanones possédant une fonction hydroxyle en jonction de cycle est fondée sur la cyclisation d'une entité tricarbonylée **237** en présence d'un catalyseur de type proline développée d'un côté par Eder, Sauer et Wiechert [Eder 1971] et de l'autre par Hajos et Parish [Hajos 1974]. Cette réaction permet de former des composés bicycliques tels que le dérivé **238** avec d'excellents rendements et de très bons excès énantiomériques.

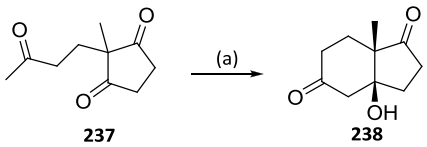


Schéma 80 : Synthèse de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert. Réactifs et conditions : (a) (S)-(-)Proline, DMF, 20°C, 20 h (100%, ee = 93.4%).

III. 2. Cyclisation radicalaire

- Une cyclisation radicalaire de type Barbier peut conduire à des dérivés bicycliques. En effet, les composés **241** et **242** sont obtenus au départ des dicétones **239** et **240** possédant une chaîne alkylée ω iodée en présence de SmI_2 et d'une quantité catalytique de NiI_2. Les systèmes bicycliques sont ainsi synthétisés avec une très bonne régiosélectivité [Molander 2001].

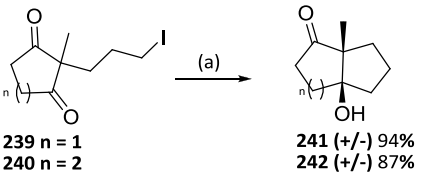


Schéma 81 : Cyclisation de type Barbier. Réactions et conditions : (a) SmI_2, NiI_2 (2 mol%), THF, TA, 2 h.

- Portella et coll. ont montré que l'irradiation sous lumière UV (254 nm) de cétones δ,ε-insaturées en présence de HMPA permet d'obtenir les systèmes bicycliques hydroxylés **245**, **246** et **248**. Cette réaction est réalisée avec de bons rendements et une très bonne stéréosélectivité car seul un diastéréoisomère est isolé dans chacun des cas [Portella 1985].

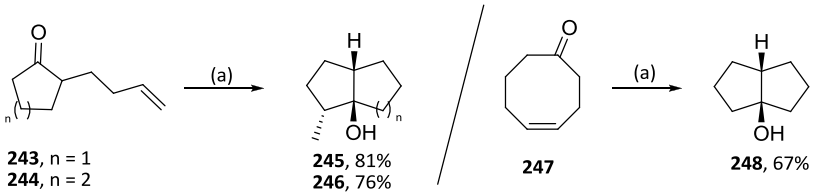
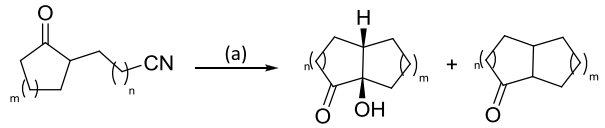


Schéma 82 : obtention de systèmes bicycliques par une réaction de photoréduction. Réactifs et conditions : (a) hν, HMPA, TA, 2 h.

- Enfin, Shono et coll. ont développé une réaction d'électroréduction de γ- et δ-cyanocétones cycliques **249-253** permettant d'accéder à des composés bicycliques via un couplage entre les groupes carbonyles et cyano. Le ratio entre les composés bicycliques hydroxylés **254-258** et les composés déshydroxylés **259-261** est contrôlé par la température de réaction. En effet, à 25°C, seuls les dérivés hydroxylés sont obtenus avec des rendements compris entre 60 et 79% alors qu'à une température supérieure à 65°C, seuls les bicycliques déshydroxylés sont isolés avec des rendements variant de 54 à 71% [Shono 1990].

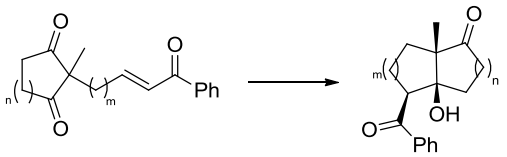


	25°C	65°C
249, m = 1, n = 1	**254**, 68%	/
250, m = 2, n = 1	**255**, 76%	**259**, 64%
251, m = 3, n = 1	**256**, 79%	**260**, 71%
252, m = 1, n = 2	**257**, 60%	/
253, m = 2, n = 2	**258**, 69%	**261**, 60%

Schéma 83 : Obtention de bicycles par une réaction d'électroréduction. Réactifs et conditions : (a) *i*-PrOH, cathode-Sn, -2.8V vs S.C.E.

III. 3. Cyclisation par une réaction tandem de réduction-aldolisation

- Krische et coll. ont montré qu'il était possible de former des entités bicycliques au départ de cycloalcanediones **262-265** possédant une chaîne latérale fonctionnalisée par une énone. Une réaction tandem de réduction-aldolisation sous atmosphère d'hydrogène en présence d'un catalyseur au Rhodium conduit à des dérivés de type cis-diquinane **266**, cis-hydrindanone **267** et **268** et cis-décaline **269**. De plus les systèmes bicycliques, de jonction de cycle cis, sont obtenus avec une très bonne diastéréosélectivité [Krische 2003 et 2004].

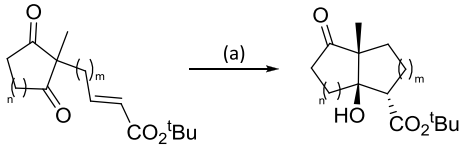


262 n = 1, m = 1	**266 (+/-)**, 84%
263 n= 1, m = 2	**267 (+/-)**, 86%
264 n = 2, m = 1	**268 (+/-)**, 81%
265 n= 2, m = 2	**269 (+/-)**, 65%

Schéma 84 : Cycloréduction de céto-énones. Réactifs et conditions : (a) $Rh(COD)_2OTf$ (10 mol%), PPh_3 (24 mol%), H_2 (1 atm), K_2CO_3 (80 mol%), dichloroéthane, TA.

- Une autre méthode proche de la précédente est celle décrite par Riant et coll. Elle permet de préparer des composés bicycliques énantiomériquement enrichis par une réaction tandem de réduction-aldolisation. L'utilisation d'un catalyseur chiral de cuivre (I)/diphosphane et de phénylsilane, comme source d'hydrure, sur les dérivés carbonylés racémiques **270-272**, conduit d'une manière hautement diastéréosélective et énantiosélective aux systèmes bicycliques **273-275**

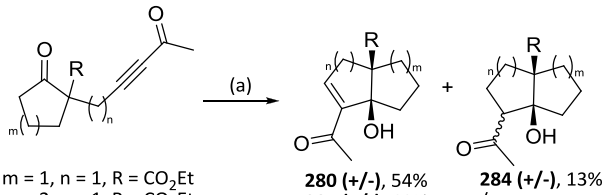
avec des rendements variant de 80 à 85%. Le mécanisme proposé pour ce type de cyclisation repose sur une addition de Michael de l'hydrure sur le groupement carboxyle α,β-insaturé pour conduire à la formation d'un énolate de métal qui évolue par une réaction d'aldolisation intramoléculaire vers les composés bicycliques correspondants **273-275** [Riant 2009].



270, n = 1, m = 1, **273**, 85%, cis/trans: 100/0, ee(cis)/ee(trans): 66
271, n = 1, m = 2 **274**, 80%, cis/trans: 89/11, ee(cis)/ee (trans): 97/72
272, n = 2, m = 1 **275**, 85%, cis/trans: 94/6, ee(cis)/ee(trans): 80/85

Schéma 85 : Réaction de réduction-aldolisation. Réactifs et conditions : (a) i : $CuF(PPh_3)_3.2MeOH/L^*$ (1 mol%), $PhSiH_3$, toluène, -50°C ; ii : HCl 3M.

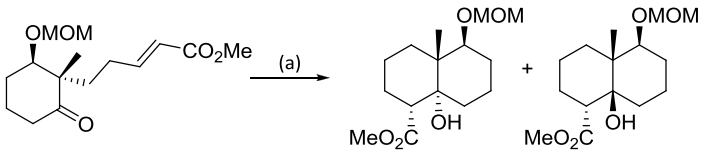
- En utilisant le réactif de Strycker $[(PPh_3)CuH]_6$, Chiu et coll. ont montré que les systèmes bicycliques **280-283** pouvaient être obtenus au départ de cycloalcanones ω-ynones **276-279**. Les adduits formés possèdent une jonction de cycle cis. Les produits minoritaires **284-286**, proviennent d'une sur-réduction [Chiu 2004].



276, m = 1, n = 1, R = CO_2Et **280 (+/-)**, 54% **284 (+/-)**, 13%
277, m = 2, n = 1, R = CO_2Et **281 (+/-)**, 60% /
278, m = 2, n = 2, R = CH_3 **282 (+/-)**, 53% **285 (+/-)**, 16%
279, m = 2, n = 2, R = H **283 (+/-)**, 62% **286 (+/-)**, 14%

Schéma 86 : Réaction de réduction-aldolisation réalisée en présence du réactif de Stryker. Réactifs et conditions : (a) réactif de Stryker (1 éq.), toluène, -40°C.

- Une méthode développée par Node et coll. permet d'accéder à des dérivés bicycliques énantiomériquement enrichis au départ du dérivé **287** par une réaction de réduction-aldolisation en présence d'organocuprates. Les diastéréoisomères **288** et **289** sont isolés avec des rendements de 51 et 20% respectivement [Node 2006].

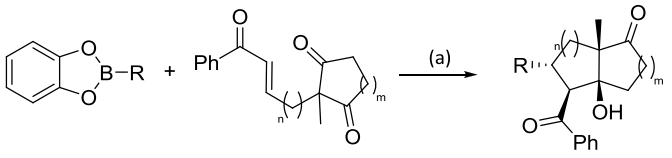


287 **288** **289**

Schéma 87 : Réaction de réduction-aldolisation réalisée en présence d'organocuprates. Réactifs et conditions : (a) CuI, MeLi, DIBAL, THF-HMPA, -50°C (**288** : 51%, **289** : 20%).

- Enfin, la méthode développée par Renaud et coll. consiste en l'addition d'organoboranes sur les cétones α,β-insaturées **290-292** pour conduire à des dérivés bicycliques **293-296** de manière

totalement stéréosélective. Dans ces conditions le mécanisme est différent des cas précédents. En effet, la première étape consiste en une addition radicalaire du groupement R pour conduire à l'énolate de borane, évoluant vers la formation d'un système bicyclique par une réaction d'aldolisation [Renaud 2009].



R = Pr ou cyclohexane

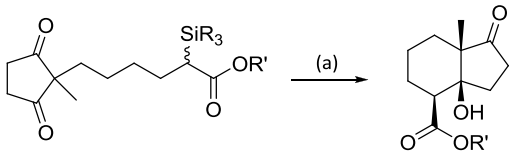
290, n = 1, m = 1
291, n = 2, m = 1
292, n = 2, m = 2

293 (+/-), n =1, m = 1, R = Pr, 58%
294 (+/-), n =1, m = 1, R = cy, 69%
295 (+/-), n =2, m = 1, R = Pr, 57%
296 (+/-), n =2, m = 2, R = Pr, 45%

Schéma 88 : Réaction tandem d'addition radicalaire-aldolisation. Réactifs et conditions : O_2, DMF, dioxane, 50°C.

III. 4. Par désilylation suivie d'une réaction d'aldolisation intramoléculaire

L'entité réactive dans le cas du composé **297** peut être générée par désilylation et conduit par une réaction d'aldolisation au dérivé bicyclique **298**. Cette réaction est effectuée avec un très bon rendement et une totale diastéréosélectivité [Schinzer 1996].

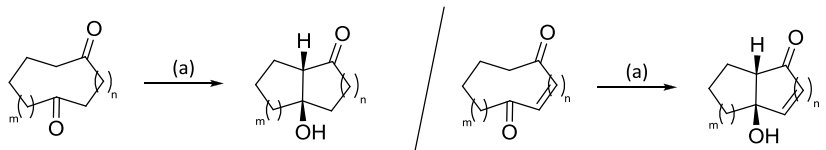


297 **298 (+/-)**

Schéma 89 : Cyclisation par désilylation suivie d'une aldolisation. Réactifs et conditions : (a) TBAF, THF, -78°C, 20 min, puis NH_4Cl, -78°C (80%).

III. 5. Cyclisation transannulaire organocatalysée

Les travaux de List et coll. ont montré qu'il était possible de former des systèmes bicycliques de jonction de cycle cis portant un groupement hydroxyle par une réaction d'aldolisation organocatalysée transannulaire. Cette réaction permet d'obtenir les bicycles souhaités **302-304** et **307-308** au départ des macrocycles **299-301** et **305-306** respectivement avec des rendements compris entre 22 et 82% avec une énantiosélectivité de modeste à bonne [List 2008].



299, m = 1, n = 1
300, m = 1, n = 2
301, m = 1, n = 3

302, 53% (er: 97:3)
303, 57% (er: 91:9)
304, 22% (er: 82:18)

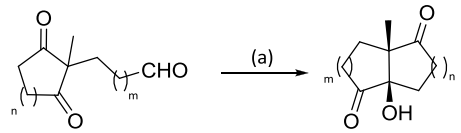
305, m = 2, n = 1
306, m = 3, n = 1

307, 82% (er, 71:39)
308, 67% (er, 50:50)

Schéma 90 : Cyclisation transannulaire. Réactifs et conditions : (a) trans-4-fluoro proline (20 mol%), DMSO, TA.

III. 6 Condensation benzoïnique catalysée par des carbènes N-Hétérocycliques (NHC)

Ema et coll. ont montré que l'utilisation de catalyseurs NHC permettait de catalyser efficacement une condensation benzoïnique entre une aldéhyde et une cétone. Par cette méthode, les systèmes bicycliques **314-318** sont isolés avec des rendements compris entre 43 et 90% et une bonne stéréosélectivité excepté pour l'obtention du composé **314** [Ema 2009].



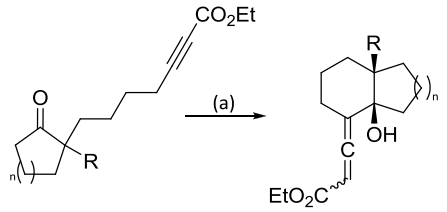
309, m = 1, n = 1
310, m = 2, n = 1
311, m = 2, n = 2
312, m = 1, n = 3
313, m = 2, n = 3

314, 90% (ee: 13%)
315, 43% (ee: 95%)
316, 67% (ee>99%)
317, 83% (ee: 69%)
318, 47% (ee: 86%)

Schéma 91 : Synthèse de composés bicycliques par une condensation benzoïnique. Réactifs et conditions : (a) catalyseur NHC (30 mol%), Cs_2CO_3, CH_2Cl_2, reflux, 24 h.

III. 7. Cyclisation d'ω-céto-ester catalysée par du TBAF

Les travaux antérieurs réalisés au laboratoire ont montré qu'en partant d'une entité monocyclique portant une chaîne latérale acétylénique électrophile espacée de 3 ou 4 unités CH_2, il était possible d'accéder à des dérivés bicycliques de type allénoate. En effet, traités en présence de TBAF, les dérivés ω-céto ester acétyléniques **319-321** conduisent aux allénoates bicycliques **322-324** via une réaction anionique en cascade. Cette réaction est totalement diastéréosélective au niveau de la jonction de cycle et seuls des diastéréoisomères cis sont obtenus [Miesch 2001].



319 n = 1, R = H
320 n = 1, R = CH_3
321 n= 2, R = CH_3

322 (+/-), 50%, 9/1
323 (+/-), 57%, 1.6/1
324 (+/-), 95%, 5/1

Schéma 92 : Cyclisation des ω-céto esters acétylénique en présence de TBAF. Réactifs et conditions : (a) TBAF, THF, TA, 30 min.

Cette méthodologie a ensuite été reprise par Marie-Paule Ballet au laboratoire et a été appliquée au composé dicétonique **325**. La présence de ces deux fonctions carbonyles sur le produit de départ ne permet pas d'accéder au dérivé bicyclique **326**. Cependant, par protection d'une des deux fonctions carbonyles des cycloalcane-diones, la réaction carbanionique devient possible et conduit aux bicycles **331-334**.

Dans ces conditions la cyclisation est diastéréosélective et les bicycles de jonction de cycle cis **331-333** sont obtenus, sauf dans le cas du composé **334** qui est obtenu sous forme d'un mélange de trans et de cis [Miesch 2010].

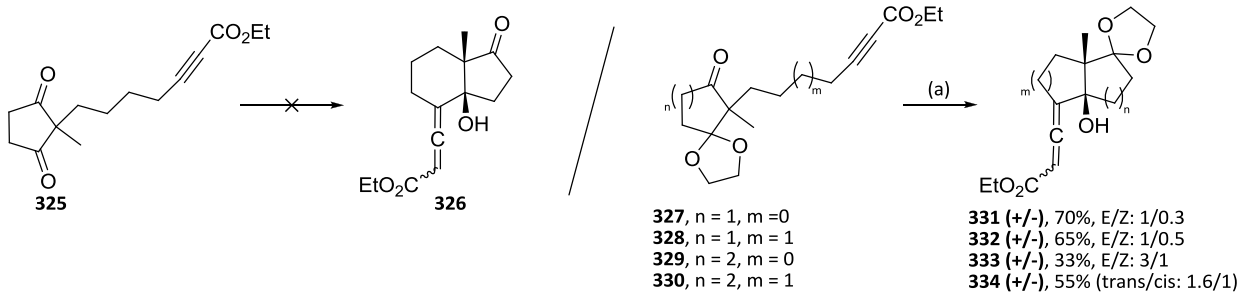


Schéma 93 : Cyclisation des ω-céto esters acétylénique portant deux fonctions carbonyles. Réactifs et conditions : (a) TBAF, THF, TA, 30 min.

III. 8. Synthèse multi-étape développée par Deslonchamps et coll.

Deslongchamps et coll. ont développé la synthèse d'un dérivé bicyclique proche de celui que nous cherchons à obtenir. La synthèse que ces auteurs ont développée consiste à partir de la cétone de Hajos-Parrish **335** énantiopure sur laquelle la fonction carbonyle est réduite puis protégée sous forme d'un MOM pour conduire au dérivé **336**. Puis, une réaction d'époxydation suivie d'une ouverture en milieu basique permet d'accéder au diol **337**. Une séquence de protection et déprotection permet de protéger l'alcool le plus encombré sous forme d'un MOM. Au départ du composé **338**, il est ensuite possible d'oxyder la fonction hydroxyle puis le groupement carbonyle obtenu est transformé en triflate d'énol **339**. Enfin, un couplage de Stille permet d'obtenir le composé souhaité **340**. Celui-ci est obtenu en 11 étapes avec un rendement global de 14% [Deslongchamps 2003].

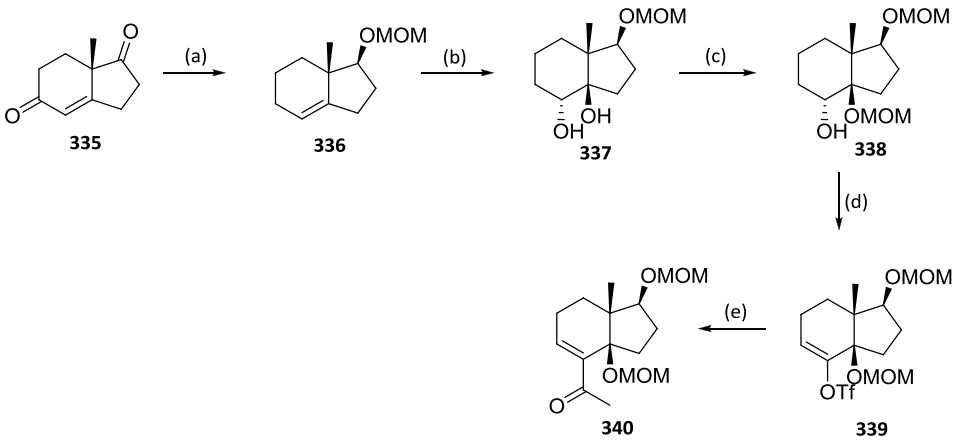


Schéma 94 : Synthèse d'un système bicyclique adéquatement fonctionnalisé développée par Deslongchamps et coll. Réactifs et conditions : (a) i : $NaBH_4$, TFA, CH_3CN (73%); ii : MOMCl, $(i\text{-}Pr)_2EtN$, CH_2Cl_2 (72%); (b) i : DMDO/acétone, CH_2Cl_2 (71%); ii : KOH, H_2O, DMSO, 120°C (81%); (c) i : TMSCl, Et_3N, THF; ii : MOMCl, $(i\text{-}Pr)_2EtN$, DMAP, CH_2Cl_2 (100%); iii : TBAF, THF (86%); (d) i : TPAP, NMO, tamis moléculaire 4Å, CH_2Cl_2 (100%); ii : LDA, THF, -78°C ; iii : réactif de Comin, -30°C (92%); (e) i : $CH_2{=}C(SnBu_3)OEt$, $PdCl2(PPh_3)_2$, LiCl, DMF, 60°C; ii : acide oxalique, DMF (50%).

IV. Nouvelle méthodologie développée au laboratoire

IV. 1. Méthodologie proposée

La méthodologie que nous proposons de développer, consiste à construire un dérivé tétracyclique de type **341** au départ d'un système bicyclique **8** de type hydrindanone possédant une jonction de cycle cis (groupements méthyle et hydroxyle en relation cis) pouvant s'apparenter aux cycles C et D des stéroïdes.

L'avantage d'utiliser l'hydrindanone **8** est que deux voies d'accès au dérivé tétracyclique **341** vont pouvoir être étudiées. Dans un premier temps, nous envisagerons de réaliser une réaction de Diels-Alder au départ du diène **343**. Puis, nous étudierons l'accès au tétracycle **341** par une addition de Michael au départ de la cétone α,β-insaturée **8** ce qui pourrait fournir le composé **344** susceptible de subir une annélation de Robinson.

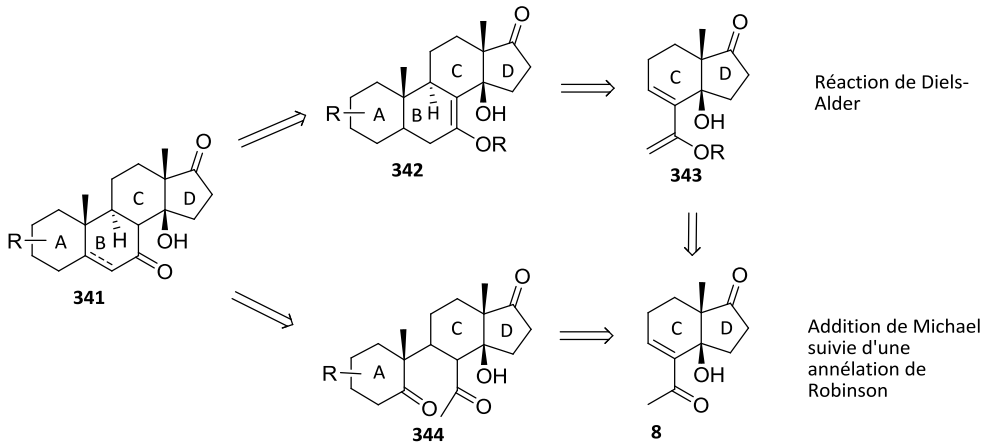


Schéma 95 : Voies proposées pour accéder à un dérivé tétracyclique.

Le système bicyclique C/D devra donc posséder plusieurs caractéristiques, à savoir :

- une jonction de cycle cis portant un groupement méthyle et une fonction hydroxyle ;
- une fonctionnalité sur le cycle D (en position 17 dans la numérotation stéroïde) ;
- une fonctionnalité sur le cycle C permettant de réaliser une addition de Michael ou pouvant être transformée en diène en vue d'une réaction de Diels-Alder.

De toutes les méthodes de cyclisation précédemment décrites, seule la synthèse développée par Deslongchamps et coll. nous permettrait d'accéder à un système bicyclique adéquatement fonctionnalisé. Cependant, cette synthèse relativement longue, compte 11 étapes au départ de la cétone de Hajos-Parrish et s'effectue avec un rendement global de 14% (Cf. § III.8).

Par conséquent, nous avons voulu mettre en place une voie d'accès plus efficace à l'énone **8**. En tenant compte des résultats exposés ci dessus et plus particulièrement ceux de Chiu et coll., nous

avons dans un premier temps élaboré le schéma rétrosynthétique suivant : le système bicyclique 5-6 **8** pourrait provenir du dérivé **345** lui même accessible au départ de la dicétone **5**.

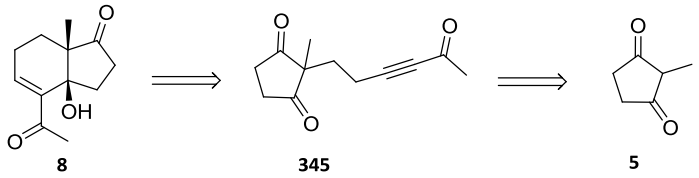


Schéma 96 : Première voie de synthèse envisagée en tenant compte des travaux de Chiu et coll.

Toutefois, cette première approche possède plusieurs inconvénients:

- L'accès au produit de départ qui pourrait s'effectuer selon la route synthétique développée par Chiu et coll. [Chiu 2004] nécessiterait 7 étapes. Dans un premier temps, l'addition de l'acrylate de méthyle sur la dicétone **5** conduirait au composé **346** qui après protection des deux fonctions carbonyles par un groupement dioxolane nous permettrait d'obtenir le dérivé **347**. La réduction de l'ester méthylique sous forme d'aldéhyde **348** serait suivie de sa transformation en alcyne terminal **349** par un réarrangement de Colvin. Enfin, une substitution du proton acétylénique par un groupement acétyle conduirait au dérivé **350** puis une déprotection des deux fonctions carbonyles nous permettraient d'accéder au composé **345** recherché.

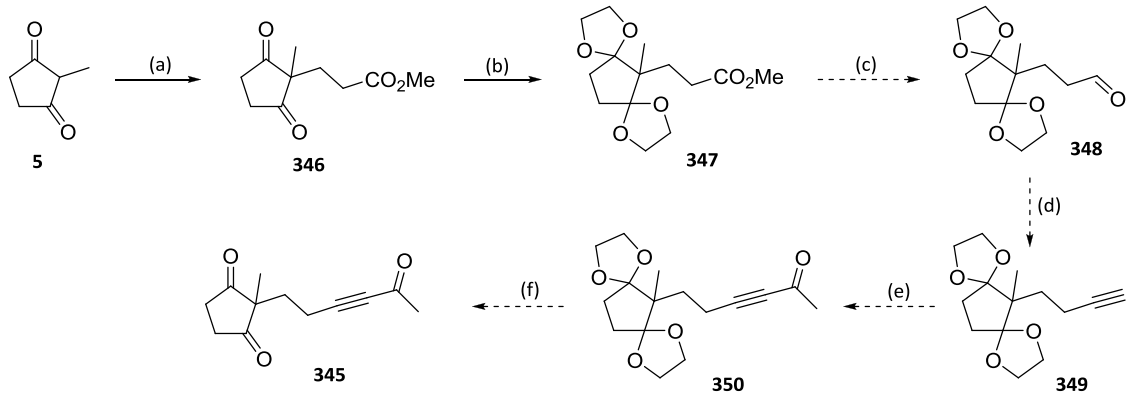


Schéma 97 : Synthèse du composé 353 selon la voie de synthèse développée par Chiu et coll. Réactifs et conditions : (a) acrylate de méthyle, NEt_3, reflux (94%); (b) éthylène glycol, triméthyle-orthoformate, APTS, CH_2Cl_2, reflux (87%); (c) DIBAL-H, CH_2Cl_2; (d) LDA, $TMSCHNH_2$, THF; (e) LDA, N-methoxy-N-methylacetamide, THF; (f) HCl 5%, THF.

- La réaction tandem de Michael-aldol utilisant le réactif de Stryker n'a jamais été utilisée sur des substrats de type **345** (à savoir, des substrats possédant deux fonctions carbonyles sur le cycle de départ) mais uniquement sur des substrats dérivant de la cyclopentanone et de la cyclohexanone.

Suite à ces considérations, nous avons élaboré un deuxième schéma rétrosynthétique : l'hydrindanone **8** pourrait provenir du composé halogéné **351**, ce dernier pouvant être obtenu par

une réaction tandem de Michael-aldol initiée par $TiCl_4$ au départ du dérivé tricarbonylé **6**, accessible en seulement deux étapes au départ de la dicétone **5**.

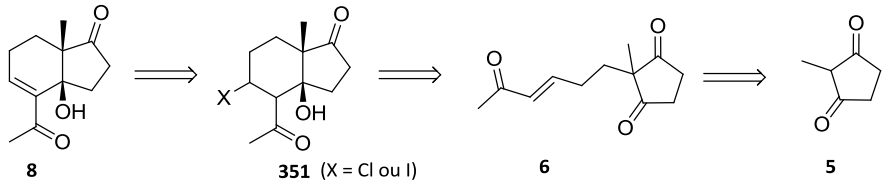


Schéma 98 : Chemin rétrosynthétique envisagé pour l'accès au bicycle **8**.

Ce deuxième schéma rétrosynthétique n'a pas été élaboré au hasard. En effet, la littérature mentionne plusieurs exemples de ce type de réaction tandem de Michael aldol initiée par $TiCl_4$ et nous allons exposer ci dessous les travaux de la littérature qui nous ont permis d'envisager ce type de cyclisation.

IV. 2. Travaux de la littérature concernant la réaction de Michael-aldol activée par $TiCl_4$

IV. 2. 1. Réactions intermoléculaires

- Taniguchi et coll. ont été les premiers à s'intéresser à la réaction de Michael-aldol en présence du couple $TiCl_4$/*n*-Bu_4NI. Ces auteurs ont en effet montré que dans ces conditions, les cétones α,β-acétyléniques **352** se condensaient sur des aldéhydes pour former des iodo énones **353** avec des rendements compris entre 48 et 79% selon les substrats [Taniguchi 1986].

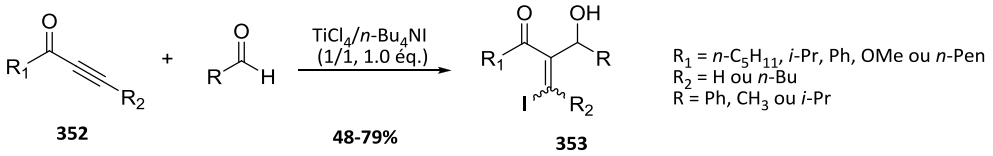


Schéma 99 : Adition d'une cétone α,β-acétylénique sur un aldéhyde en présence de $TiCl_4$/*n*-Bu_4NI. Réactifs et conditions : (a) $TiCl_4$/n-Bu_4NI (1/1, 1.0 éq.), CH_2Cl_2, -78°C.

Ces travaux ont ensuite été repris par Li et coll. qui ont montré que l'addition des sels d'ammonium n'était pas indispensable pour ce type de réaction. En effet, selon la nature des substituants R_1 (= Me, Ph ou cyclohexane) et R (= Ph, *p*-ClPh, *p*-CF_3Ph, *n*-C_9H_{19}, *p*-NO_2Ph ou *i*-Bu), les rendements varient entre 61 et 88% en présence de 1.2 équivalents de $TiCl_4$. En revanche, ils préconisent l'utilisation de 1.4 équivalents de cétones α,β-acétyléniques pour observer une transformation totale [Li 2000 (3)].

- Li et coll. ont ensuite poursuivi l'étude de la réaction de Michael-aldol en remplaçant les ynones par des cycloalcénones **354** et en les faisant réagir avec des aldéhydes aromatiques et aliphatiques en présence de 1.2 équivalents de $TiCl_4$. Bien que l'utilisation de *n*-Bu_4NI ne soit pas indispensable, il faut au moins deux équivalents de cétone α,β-insaturée afin que la réaction soit totale. Dans ces conditions, les composés **355** résultant d'une réaction de Baylis-Hillman sont isolés avec des rendements variant de 47 à 68% [Li 2000 (2)].

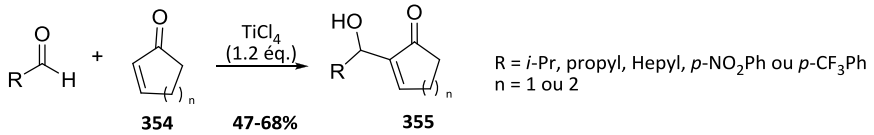


Schéma 100 : Réaction de Michael-aldol au départ de cétones α,β-insaturées cycliques. Réactifs et conditions : $TiCl_4$ (1.2 éq.), CH_2Cl_2, 0°C.

- Avec des cétones α,β-insaturées acycliques **356**, Li et coll. ont montré que la réaction de Michael-aldol pouvait s'effectuer avec seulement 0.5 équivalent de TiX_4 ou 0.26 équivalent d'un mélange TiX_4/*n*-Bu_4NI (1/1). Dans ces conditions, les auteurs observent la formation des dérivés halogénés **357** résultant d'une réaction de Michael-aldol suivie d'une réaction de déshydratation [Li 2000 (1)].

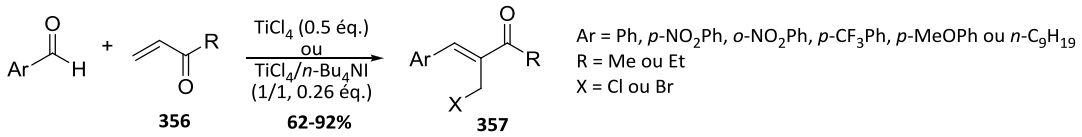


Schéma 101 : Réaction de Michael-aldol au départ de cétones α,β-insaturées acycliques. Réactifs et conditions : TiX_4 (0.5 éq.), CH_2Cl_2, TA, ou TiX_4/n-Bu_4NI (0.26 éq.), CH_2Cl_2, TA.

- D'un autre côté, une étude menée en parallèle par Shi et coll. a montré que la réaction de Michael-aldol pouvait être réalisée avec $TiCl_4$ en présence d'une base de Lewis comme Me_2S au départ de la méthyle-vinyle cétone **358** et d'aldéhydes aromatiques. D'après ces auteurs, l'ajout de Me_2S est indispensable au bon déroulement de la réaction et dans ces conditions, les dérivés chlorés **361** sont les seuls obtenus avec des rendements compris entre 32 et 80% selon la nature des substituants. En revanche, les cétones α,β-insaturées **362** résultant d'une réaction de Baylis-Hillman ne sont pas observées ici [Shi 2000].

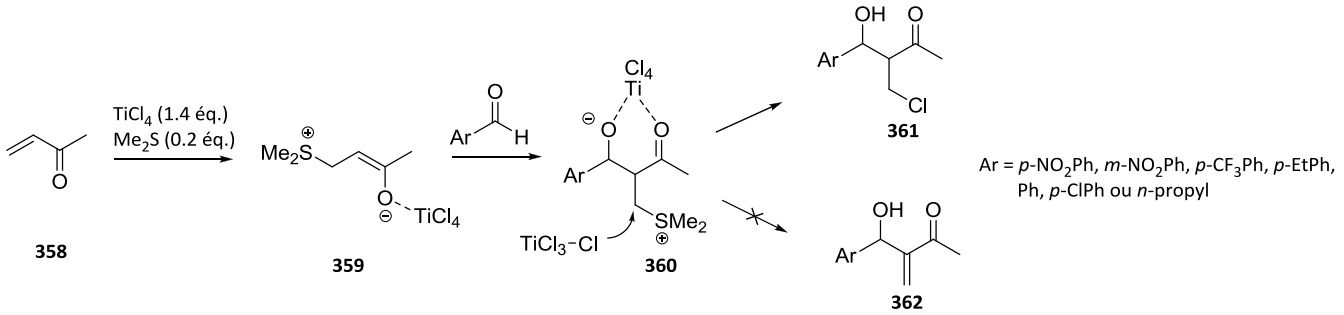


Schéma 102 : Réaction de Michael-aldol en présence de 1.4 éq. de $TiCl_4$ et 0.2 éq. de Me_2S.

Par la suite, Shi et coll. ont montré qu'il était possible de remplacer Me_2S par un sel d'ammonium tel que *n*-Bu_4NX. Ces auteurs ont indiqué que l'ajout de ce sel était indispensable au bon déroulement de la réaction de Michael-aldol mais qu'en revanche, une quantité catalytique de *n*-Bu_4NI (0.05 éq.) pouvait suffire à condition que $TiCl_4$ soit présent en excès (1.4 équivalents) [Shi 2001].

- En travaillant sur des substrats de même type, Oshima et coll. ont montré que des résultats différents pouvaient être obtenus en fonction de la quantité de sel d'ammonium utilisée. Ainsi, avec une quantité catalytique d'halogénure d'ammonium, seuls les dérivés chlorés **364** sont isolés, alors qu'en présence d'une quantité stœchiométrique de *n*-Bu_4NX, seuls les dérivés halogénés **365** sont obtenus. Dans ces derniers cas, l'halogène X proviendrait des sels d'ammonium. Dans tous les cas, les composés sont obtenus dans de bonnes conditions avec des rendements variant de 70 à 96% et un très bon rapport syn/anti [Oshima 2001].

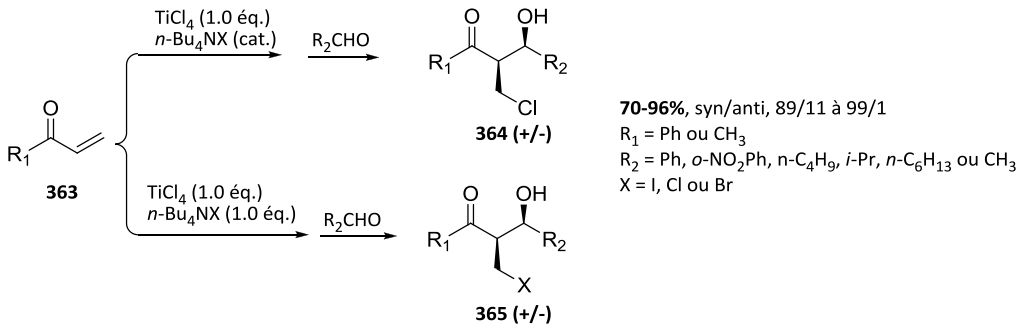


Schéma 103 : Réaction de Michael-aldol en utilisant *n*-Bu_4NX en quantité catalytique ou stœchiométrique.

Pour expliquer ces résultats, deux mécanismes ont été postulés en fonction de la quantité de *n*-Bu_4NX utilisée.

Lorsque $TiCl_4$ et *n*-Bu_4NI sont présents en quantité stœchiométrique, l'entité réactive est le complexe [I^-TiCl_4-*n*-Bu_4N^+] qui conduit à la formation de l'énolate de titane **366** après introduction d'un atome d'iode sur la double liaison. Cet intermédiaire va ensuite réagir avec l'aldéhyde pour conduire à l'alcoolate de titane **367** qui évolue vers le dérivé **368** après hydrolyse [Oshima 2001].

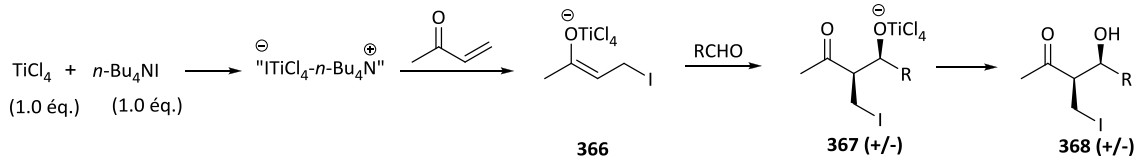


Schéma 104 : Mécanisme de la réaction de Michael-aldol avec une quantité stœchiométrique de *n*-Bu_4NI et de $TiCl_4$.

En revanche, lorsque *n*-Bu_4NI est utilisé en quantité catalytique, le mécanisme postulé est tout à fait différent. Ici, l'entité réactive est le complexe de titane **369** formé avec l'aldéhyde présent. Mis en présence de la cétone α,β-insaturée, ce dernier va relarguer un atome de chlore qui s'additionnera sur la double liaison électrophile et permettra de former l'énolate de titane **370** qui réagira avec l'aldéhyde pour former l'alcoolate de titane **371**. Enfin, l'excès de $TiCl_4$ présent dans le milieu permet un échange de ligand pour former l'intermédiaire **372** et régénérer l'espèce réactive **369** [Oshima 2001].

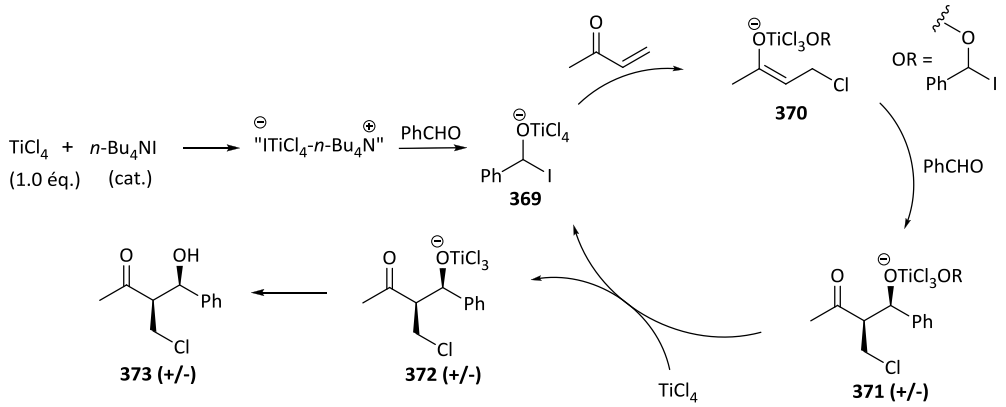


Schéma 105 : Mécanisme de la réaction de Michael-aldol avec une quantité catalytique de *n*-Bu_4NI et une quantité stoechimétrique de $TiCl_4$.

IV. 2. 2. Réactions intramoléculaires

Parmi les différents auteurs ayant travaillé sur les réactions de Michael-aldol décrites précédemment, seuls Oshima et coll. ont étudié cette réaction de manière intramoléculaire, c'est-à-dire, au départ de substrats ω-formyl-énone. Les auteurs ont constaté que l'addition de *n*-Bu_4NX était indispensable, sans quoi le rendement de la réaction n'excède pas 10%. Ainsi, en partant des cétones α,β-insaturées de type **374**, Oshima et coll. ont montré que les dérivés halogénés cycliques **375** pouvaient être obtenus sous forme d'un seul isomère (relation syn entre le groupement hydroxyle et la fonction cétone) avec des rendements compris entre 33 et 90% [Oshima 2002].

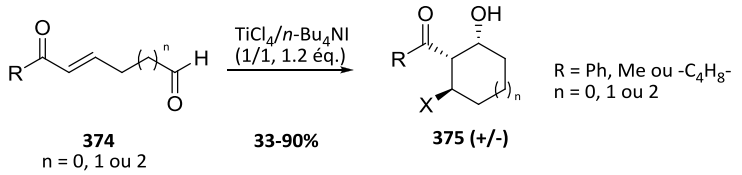


Schéma 106 : Réaction de Michael-aldol en version intramoléculaire. Réactifs et conditions : (a) $TiCl_4$/*n*-Bu_4NX (1/1, 1.2 éq.), CH_2Cl_2, 0°C.

Les mêmes auteurs ont montré que la réaction de Michael-aldol pouvait être réalisée au départ des bis-α,β-énones **376** en présence de 1.2 équivalents de $TiCl_4$/*n*-Bu_4NI (1/1). Ainsi, les dicétones cycliques **377** sont obtenues avec de très bons rendements et une très bonne stéréosélectivité [Oshima 2002].

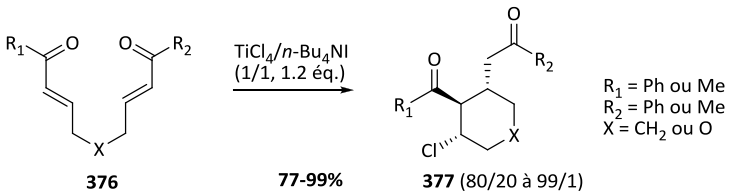


Schéma 107 : Réaction de Michael-aldol au départ de bis-α,β-énones. Réactifs et conditions : (a) $TiCl_4$, *n*-Bu_4NI, CH_2Cl_2, 0°C.

IV. 3. Etude préliminaire, synthèse d'un système bicyclique C/D (travaux réalisés en collaboration avec Alexis Jaunet)

L'ensemble des travaux de la littérature décrit précédemment a montré que la réaction tandem de Michael-aldol a été essentiellement étudiée entre une cétone α,β-insaturée et un aldéhyde soit en version inter- soit en version intra-moléculaire. Cependant, la réaction tandem de Michael-aldol intramoléculaire entre une cétone α,β-insaturée et une cycloalcanone n'a jamais été réalisée. Nous avons donc voulu voir s'il était effectivement possible d'effectuer une réaction tandem de Michael-aldol au départ du dérivé tricarbonylé **6** pour obtenir une hydrindanone polyfonctionnalisée **351**.

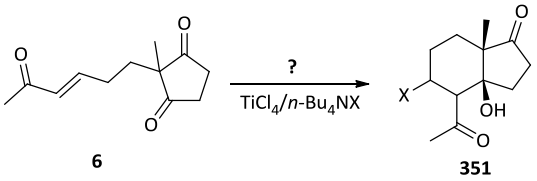


Schéma 108 : Réaction tandem de Michael-aldol pour accéder au dérivé **351**.

Nous avons commencé par utiliser les conditions développées par Oshima et coll. au départ de la tricétone **6** [Oshima 2002]. Cette dernière est obtenue par une addition de l'acroléine sur la dicétone **5** suivie d'une réaction de Wittig sur l'aldéhyde **378**. L'ajout du mélange $TiCl_4$/*n*-Bu_4NI (1/1,

1.2 éq.) sur le composé tricarbonylé **6** dans le CH_2Cl_2 à 0°C a permis d'isoler le dérivé iodé **379** avec un rendement de 75%. Les protons en α de la méthylcétone et au pied de l'atome de chlore ayant une constante de couplage de 12.0 Hz (caractéristique d'un couplage $J_{ax\text{-}ax}$), il est raisonnable de penser que la stéréochimie de ce dérivé est la même que celle du dérivé chloré **7** pour laquelle nous avons obtenu une analyse par diffraction aux RX (Cf. fig. 21). Il faut noter que, selon Oshima et Shi, la présence de *n*-Bu_4NI est indispensable à la réaction, car sans la présence de celui-ci, les rendements ne dépassent pas les 10% [Shi 2001, Oshima 2001, Oshima 2002].

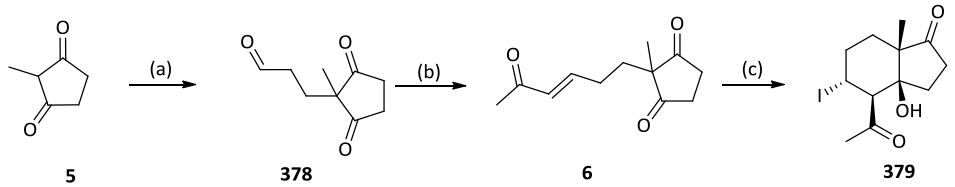
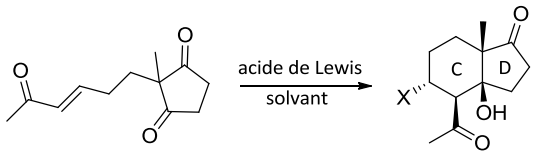


Schéma 109 : Synthèse du dérivé iodé **379**. Réactifs et conditions : (a) acroléine, H_2O, 50°C, 15 h (83%); (b) Ph_3P=CHCOMe, CH_2Cl_2, TA, 15 h (75%); (c) $TiCl_4$ (1.2 éq.), *n*-Bu_4NI (1.2 éq.), CH_2Cl_2, 0°C, 2 h (75%).

Fort de ce premier résultat positif, nous avons poursuivi notre étude au départ de notre substrat **6** en cherchant les meilleures conditions de cyclisation. Nous avons constaté qu'en l'absence de *n*-Bu_4NI et en présence du seul acide de Lewis, la réaction tandem de Michael-aldol a lieu dans de très bonnes conditions et conduit au dérivé chloré **7** attendu avec un rendement de 89% (entrée 2). En diminuant la quantité d'acide de Lewis à 0.5 équivalent, le rendement en dérivé chloré bicyclique chute légèrement pour atteindre 74% (entrée 3). Avec 0.25 équivalent de $TiCl_4$, la réaction n'est plus totale et le dérivé chloré **7** est isolé avec un rendement de 44% à côté de la tricétone **6** (36%) (entrée 4).

En modifiant la nature du solvant de réaction c'est-à-dire en remplaçant le CH_2Cl_2 par le THF, l'effet est inverse. Il faut augmenter la quantité de réactif pour observer la formation du composé **7** (entrées 5-8). En effet, lorsque 3 équivalents de $TiCl_4$ sont utilisés, le dérivé chloré **7** est isolé avec un rendement de 84%. Avec l'éther diéthylique ou le dioxane, ce même dérivé est isolé avec un rendement de l'ordre de 60%.

L'analyse des données spectroscopiques (RMN ^1H et ^{13}C) indique bien la formation d'un seul composé possédant l'atome de chlore en position trans par rapport à la méthylcétone (constante de couplage de 10.8 Hz entre les deux protons concernés, caractéristique d'un couplage $J_{ax\text{-}ax}$). D'autre part, une analyse par diffraction des RX du composé **7** montre que ce dernier possède une jonction de cycle cis. Cette réaction tandem de Michael-aldol catalysée par $TiCl_4$ nous permet donc d'accéder efficacement et de manière totalement diastéréosélective au système bicyclique C et D fonctionnalisé **7**.



6 **379**, X = I
7, X = Cl

Entrée	Conditions	Solvant	Composés obtenus
1	$TiCl_4$(1.2 éq.)/*n*-Bu_4NI (1.2 éq.)	CH_2Cl_2	**379** (75%)
2	$TiCl_4$ (1.2 éq.)	CH_2Cl_2	**7** (89%)
3	$TiCl_4$ (0.5 éq.)	CH_2Cl_2	**7** (74%)
4	$TiCl_4$ (0.25 éq.)	CH_2Cl_2	**7** (44%)[(a)]
5	$TiCl_4$ (1.2 éq.)	THF	**7** (40%)
6	$TiCl_4$ (1.5 éq.)	THF	**7** (54%)
7	$TiCl_4$ (2.0 éq.)	THF	**7** (62%)
8	$TiCl_4$ (3.0 éq.)	THF	**7** (84%)
9	$TiCl_4$ (3.0 éq.)	Et_2O	**7** (63%)
10	$TiCl_4$ (3.0 éq.)	dioxane	**7** (59%)

Tableau 14 : Optimisation de la réaction tandem de Michael-aldol. (a) 36% de produit de départ **6** sont récupérés.

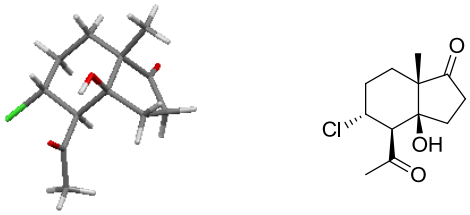


Figure 21 : RX du composé **7**

Cette réaction tandem de Michael-aldol permet d'obtenir efficacement et de manière stéréosélective un aldol bicyclique chloré **7** au départ d'un dérivé tricarbonylé **6**. Nous avons pu montrer que l'utilisation de *n*-Bu_4NI n'est pas indispensable et que la réaction fonctionne dans de très bonnes conditions avec seulement 0.5 équivalent de $TiCl_4$.

IV. 4. Généralisation de la réaction tandem de Michael-aldol (travaux réalisés en collaboration avec Alexis Jaunet)

Avant de poursuivre vers la synthèse totale de 14β-hydroxystéroïdes, nous avons décidé d'effectuer une étude plus approfondie de cette réaction tandem de Michael aldol catalysée par $TiCl_4$.

Pour ce faire, nous avons décidé de modifier la taille du cycle de la cycloalcanone(dione) de départ, la longueur du bras espaceur entre la cycloalcanone(dione) et la cétone α,β-insaturée ainsi que la nature du substituant situé en α de la cétone de la cycloalcanone.

Dans le tableau ci-dessous, nous avons regroupé l'ensemble des substrats qui seront soumis aux conditions de la réaction de Michael-aldol.

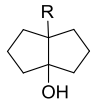
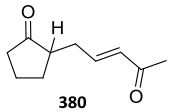
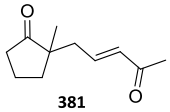
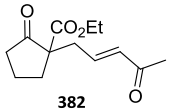
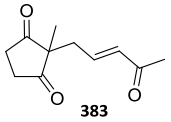
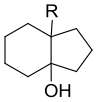
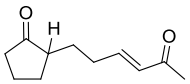
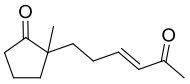
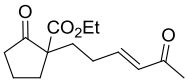
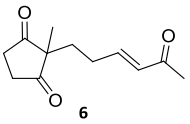
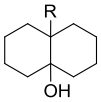
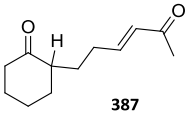
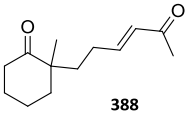
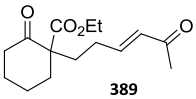
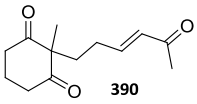
Système bicyclique	Produits de départ			
Diquinane 	 **380**	 **381**	 **382**	 **383**
Hydrindane 	 **384**	 **385**	 **386**	 **6**
Décaline 	 **387**	 **388**	 **389**	 **390**

Tableau 15 : Précurseurs synthétisés pour la réaction de Michael-aldol

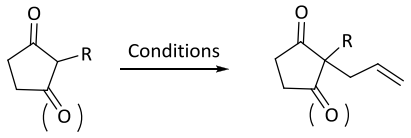
IV. 4. 1. Synthèse des produits de départ

Au total, deux grandes séries de précurseurs vont être préparées :

- Celle possédant une entité méthylène entre la cyclopentanone et la cétone α,β-insaturée, précurseurs des diquinanes (composés **380-383**).
- Celle possédant deux entités méthylène entre la cycloalcanone et la cétone α,β-insaturée, précurseurs des hydrindanes et des décalines (composés **6** et **384-390**).

IV. 4. 1. 1. Synthèse des précurseurs à chaîne penténone

L'introduction de la chaîne latérale va se faire de manière identique pour les différents substrats par le biais d'une réaction d'alkylation à l'aide de bromure d'allyle ou de iodure d'allyle. En fonction des groupements présents sur la cyclopentanone de départ **5** et **391-393**, des bases différentes devront être mises en œuvre. Dans chacun des cas, l'alkylation conduit à l'adduit attendu **394-397** dans de bonnes conditions (rendements compris entre 40 et 95%). Les conditions réactionnelles utilisées et les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.



Entrée	Produit de départ	Conditions	Composé obtenu
1	**391**	nBuLi (1.2 éq.) Iodure d'allyle (1.2 éq.) 15 h à TA puis ajout HCl et TA pendant 4 h [Dhandapani 2008]	**394, 53%**
2	**392**	NaH (1.2 éq.) Bromure d'allyle (1.2 éq.) THF, reflux 1 h. [Koteswar Rao 1988]	**395, 40 %**
3	**393**	K_2CO_3 (2.0 éq.) Bromure d'allyle (2.0 éq.) Acétone, TA, 24 h. [Kim 2004]	**396, 95%**
4	**5**	NaOH (1.0 éq.) Bromure d'allyle (2.0 éq.) H_2O, 17 h [Brooks 1987].	**397, 69%**

Tableau 16 : Alkylation avec le bromure d'allyle.

La formation de l'énone terminale est obtenue par une réaction de Wittig sur l'aldéhyde issu de l'ozonolyse de l'oléfine terminale de l'adduit d'alkylation.

Au cours des réactions d'ozonolyse, nous avons pu constater que le diméthylsulfure ne permettait pas de réduire l'ozonide dans de bonnes conditions. En effet, au bout de 15h d'agitation à température ambiante, encore 50% de l'ozonide n'avait pas réagi. En revanche, l'utilisation de PPh_3 permet de réduire l'ozonide en seulement quelques minutes.

Enfin, les aldéhydes générés **398-401** sont soumis à une réaction de Wittig pour conduire aux composés **380-383** possédant une cétone α,β-insaturée. Cette réaction s'effectue avec des rendements variant de 34 à 64%. Les faibles rendements sont dus à une conversion non totale de l'aldéhyde. L'utilisation de plus de deux équivalents de réactif de Wittig n'a pas permis d'augmenter les rendements de formation de ces adduits et a rendu les séparations sur gel de silice plus délicates.

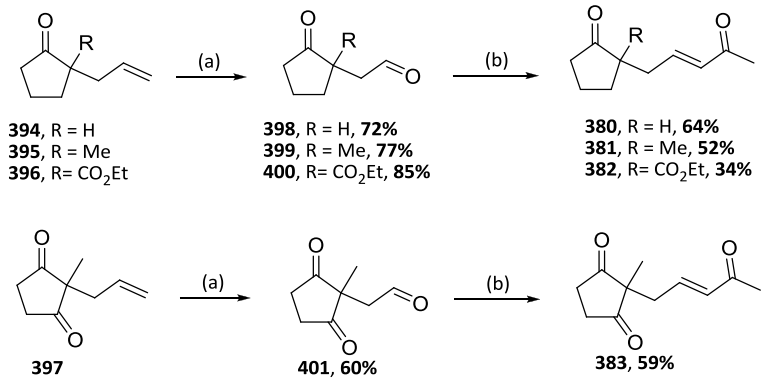
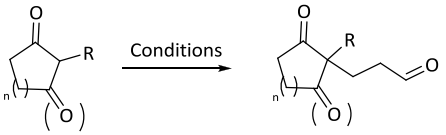


Schéma 110 : Synthèse des précurseurs à chaîne courte. Réactifs et conditions : (a) i: O_3, CH_2Cl_2, -78°C; ii : PPh_3; (b) Ph_3P=CHCOMe, CH_2Cl_2, TA, 15 h.

IV. 4. 1. 2. Synthèse des précurseurs à chaîne hexénone

IV. 4. 1. 2. 1. Alkylation avec l'acroléine ou le 3-bromopropanal

Pour augmenter d'un méthylène la chaîne latérale, l'alkylation au départ des cycloalcanones **5**, **391**, **392** et **402-404** se fera avec l'acroléine ou le 3-bromopropanal sous forme protégée par un groupement dioxolane selon le cas. Cette méthode permet d'introduire directement la fonction aldéhyde en bout de chaîne. Les composés **378** et **405-409** sont obtenus avec des rendements variant de 22 à 90%.

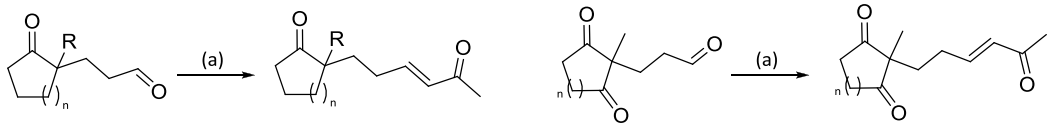


Entrée	Produits de départ	Conditions	Composé obtenu
1	**391**, n = 1 **402**, n = 2	nBuLi (1.1 éq.) 2-(2-bromoethyl)-1,3-dioxolane (1.2 éq.) THF, TA, 15 h Puis HCl, 2 h [Moeller 1992]	**405**, n = 1, **37%** **406**, n = 2, **22%**
2	**392**, n = 1 **403**, n = 2	Et_3N (0.1 éq.) Acroléine (1.5 éq.) DMF, TA, 2 h [Aspinall 2005]	**407**, n = 1, **58%** **408**, n = 2, **90%**
3	**5**, n = 1 **404**, n = 2	H_2O (solvant) Acroléine (1.1 éq.) 50°C, 15 h [Schick 1992]	**378**, n = 1, **83%** **409**, n = 2, **80%**

Tableau 17 : Alkylation avec acroléine ou bromo-aldéhyde protégé

Les aldéhydes **378** et **405-409** ainsi obtenus sont ensuite soumis à une réaction de Wittig avec la 1-(triphénylphosphoranylidène)-2-propanone pour conduire aux précurseurs de la réaction de Michael-aldol **6**, **384**, **386**, **387**, **389** et **390** possédant deux entités méthylène entre la

cycloalcanone et la cétone α,β-insaturée. Au départ de la cyclopentanone et de la cyclohexanone, le faible rendement de la réaction de Wittig est dû à un problème de déprotection du groupement dioxolane, résultant de la réaction d'alkylation, couplé à un problème de séparation sur gel de silice entre l'aldéhyde et son homologue protégé.



405, n = 1, R = H
406, n = 2, R = H
407, n = 1, R = CO_2Et
408, n = 2, R = CO_2Et

384, n = 1, R = H, **37%**
387, n = 2, R = H, **51%**
386, n = 1, R = CO_2Et, **81%**
389, n = 2, R = CO_2Et, **71%**

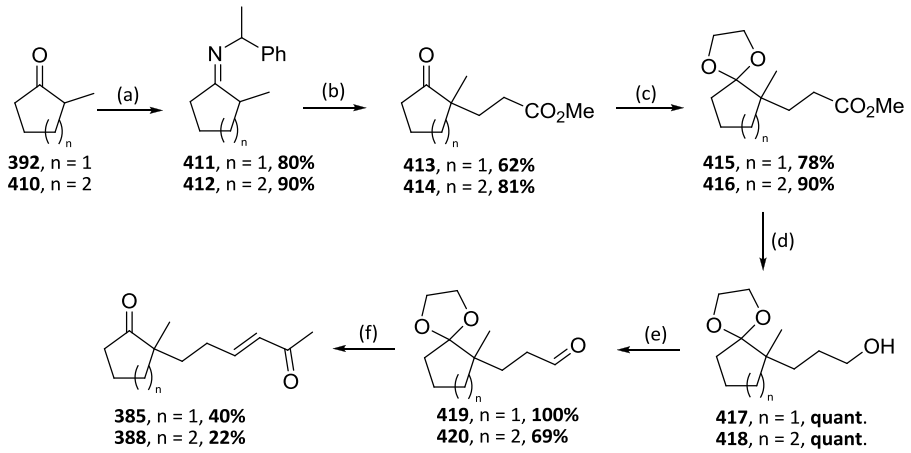
378, n = 1
409, n = 2

6, n = 1, **75%**
390, n = 2, **80%**

Schéma 111 : Réaction de Wittig pour obtenir les précurseurs à chaîne plus longue. Réactifs et conditions : (a) Ph_3P=CHCOMe, CH_2Cl_2, TA, 15 h

IV. 4. 1. 2. 2. Synthèse des précurseurs **385** et **388**

Pour accéder aux composés souhaités, nous avons donc traité les imines **411** et **412** dérivant de l'addition de la phényléthylamine sur les 2-méthylcycloalcanones **392** et **410** avec l'acrylate de méthyle pour conduire aux cétones α,α-disubstituées **413** et **414**. L'utilisation de l'acroléine n'était pas envisageable dans ces conditions, car il y avait un risque de transférer l'imine sur l'aldéhyde. Pour former les céto ω-énones désirées, il est nécessaire de protéger la fonction carbonyle sous forme d'un dioxolane **415** et **416** puis de réduire la fonction ester terminale pour obtenir les alcools primaires correspondants **417** et **418**. Ces derniers sont ensuite oxydés pour conduire aux aldéhydes **419** et **420** et c'est seulement à ce niveau qu'est possible une réaction de Wittig. Enfin, les précurseurs de la réaction de Michael-aldol **385** et **388** sont accessibles après déprotection de la fonction carbonyle du cycle.



392, n = 1
410, n = 2

411, n = 1, **80%**
412, n = 2, **90%**

413, n = 1, **62%**
414, n = 2, **81%**

415, n = 1, **78%**
416, n = 2, **90%**

417, n = 1, **quant.**
418, n = 2, **quant.**

419, n = 1, **100%**
420, n = 2, **69%**

385, n = 1, **40%**
388, n = 2, **22%**

Schéma 112 : Synthèse des précurseurs **385** et **388**. Réactifs et conditions : (a) phényléthylamine, toluène, reflux, 15 h; (b) APTS, acrylate de méthyle, toluène, 50°C, 5 h; (c) tribromure de tétrabutylammonium, triméthyle orthoformate, éthylène glycol, 60°C, 15 h; (d) LAH, THF, TA, 10 min; (e) SO_3.pyridine, Et_3N, DMSO, CH_2Cl_2; (f) i: Ph_3P=CH_2COMe, CH_2Cl_2, TA, 15 h; ii: HCl à 10%, THF, TA, 2.5 h.

IV. 4. 2. Résultats de la réaction de Michael-aldol

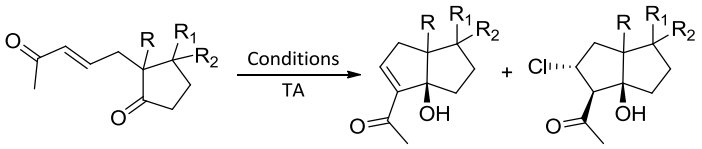
Après la synthèse de ces précurseurs, nous avons poursuivi nos travaux par l'étude de leur réactivité vis à vis de la réaction de Michael-aldol en présence de $TiCl_4$.

Pour cette étude, nous avons appliqué trois conditions réactionnelles, à savoir 0.5 éq. $TiCl_4/CH_2Cl_2$, 1.2 éq. $TiCl_4/CH_2Cl_2$ et 3 éq. $TiCl_4$/THF à nos substrats. Les résultats obtenus seront classés en trois catégories :

- Formation des diquinanes (au départ de cyclopentanones **380-383**)
- Formation des hydrindanes (au départ de cyclopentanones **6** et **384-386**)
- Formation des décalines (au départ de cyclohexanones **387-390**)

IV. 4. 2. 1. Formation des diquinanes

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la formation des dérivés de type diquinane au départ des cyclopentanones **380-383**. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau ci-dessous.



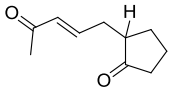
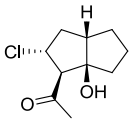
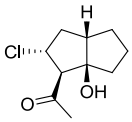
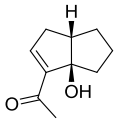
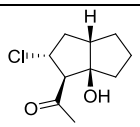
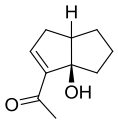
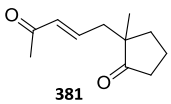
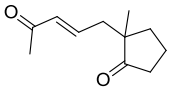
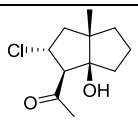
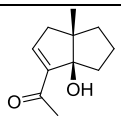
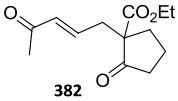
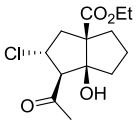
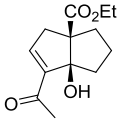
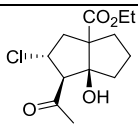
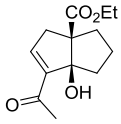
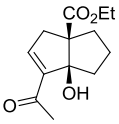
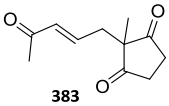
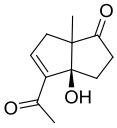
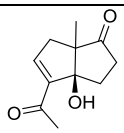
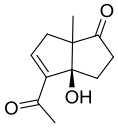
Entrée	Produits de départ	Conditions (dr : cis/trans) 0.5 éq. $TiCl_4/CH_2Cl_2$	1.2 éq. $TiCl_4/CH_2Cl_2$	3 éq. $TiCl_4/THF$
1	 **380**	 **421** (38%)	 **421** (37%)  **422** (19%)	 **421** (32%)  **422** (50%, dr: 1.8/1)
2	 **381**	 **381 (34%)**	 **423** (48%)	 **424** (64%)
3	 **382**	 **425** (77%)  **426** (6%)	 **425** (70%, dr: 2/1)  **426** (22%)	 **426** (76%)
4	 **383**	 **427** (79%, dr: 7.8/1)	 **427** (62%, dr: 4.1/1)	 **427** (63%, dr: 3.8/1)

Tableau 15 : Formation des dérivés diquinanes en présence de $TiCl_4$

Lors du traitement des précurseurs de diquinanes **380-383** par 1.2 éq. ou 0.5 éq. de $TiCl_4$ dans le CH_2Cl_2, les composés chlorés **421**, **423** et **425** résultant d'une réaction tandem de Michael-aldol sont formés majoritairement dans le milieu. En effet, une analyse du milieu réactionnel par CCM révèle la formation d'un unique adduit non visible en UV mais qui, lors de la purification sur gel de silice, se dégrade réduisant ainsi le rendement (entrées 1 et 2). Il est à noter que l'instabilité des adduits chlorés **421**, **423** et **425** en présence de silice, conduit à la formation des composés insaturés **422** et **426** avec de faibles rendements (entrées 1 et 3). Remarquons que seul l'adduit de Michael-aldol **425** est stable dans nos conditions de purification et a été isolé avec un rendement de 70-77% (entrée 2).

Dans cette série, un cas particulier est à relever au départ du composé **383**. En effet, bien que le dérivé chloré ait pu être détecté par analyse CCM, ce dernier n'a jamais pu être isolé, et seuls les adduits **427** résultant d'une réaction de Baylis-Hillman ont été obtenus après purification sur gel de silice (entrée 4). Ce résultat est identique quelle que soit la quantité de $TiCl_4$ utilisée.

Lorsque les différents substrats de départ sont traités avec 3 éq. de $TiCl_4$/THF, nous constatons la formation quasi exclusive des dérivés insaturés **422**, **424**, **426** et **427** résultant d'une réaction de type Baylis-Hillman directement dans le milieu (aucune trace de composé chloré n'a été décelée par suivi CCM) excepté au départ du composé **380** qui a permis d'isoler le dérivé chloré **421** (entrée 1).

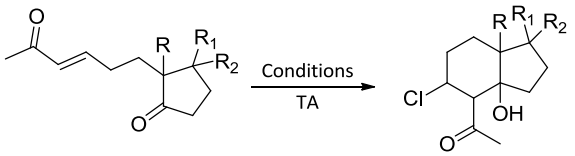
Justifications des configurations relatives avancées :

Dans deux cas, au départ des composés **380** et **383** (entrées 1 et 4) nous avons pu observer la formation de deux diastéréoisomères dont le produit minoritaire est très instable. Par analyse RMN ^{13}C nous avons pu constater que ces composés possèdent les mêmes caractéristiques que leurs homologues majoritaires (à savoir, présence d'une fonction cétone α,β-insaturée, fonction hydroxyle en jonction de cycle et même nombre de CH_2) (entrées 1 et 4).

Dans le cas de l'adduit de Baylis-Hillman **427** le plus stable et obtenu majoritairement, une étude RMN ^1H NOESY indique la présence d'une interaction spatiale entre le groupement méthyle et la fonction hydroxyle, permettant de lui attribuer une jonction de cycle cis. Cela est en accord avec les synthèses de diquinanes présentées précédemment (Cf. §III) pour lesquelles seuls les systèmes bicycliques cis ont été obtenus [Molander 2001, Krische 2003, Chiu 2004]. Il est donc raisonnable de penser que les adduits minoritaires **422** et **427** résultant de la réaction de Baylis-Hillman possèdent une jonction de cycle trans. De plus, la tension de cycle dans les diquinanes trans est telle que la formation des ces dérivés est fortement défavorisée. Du fait de leur instabilité, une étude par RMN ^1H NOESY n'a pas pu être menée pour confirmer cette hypothèse.

IV. 4. 2. 2. Formation des hydrindanes

En deuxième lieu, nous avons traité dans les mêmes conditions les cyclopentanones à chaîne hexénone **6** et **384-386** susceptibles de conduire aux hydrindanes. Les résultats sont regroupés dans le tableau ci-dessous.



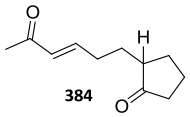
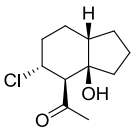
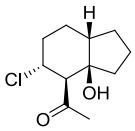
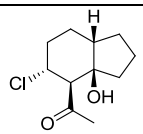
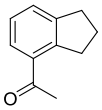
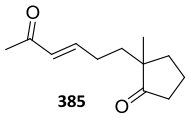
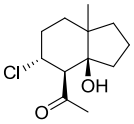
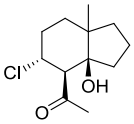
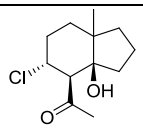
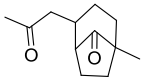
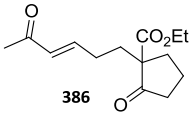
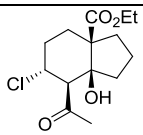
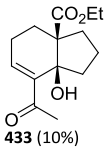
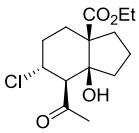
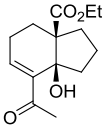
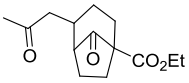
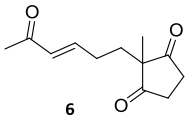
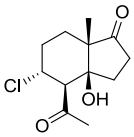
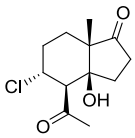
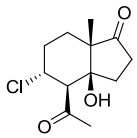
Entrée	Produits de départ	Conditions (dr : cis/trans) 0.5 éq. $TiCl_4/CH_2Cl_2$	1.2 éq. $TiCl_4/CH_2Cl_2$	3 éq. $TiCl_4$/THF
1	 **384**	 **428** (57%)	 **428** (45%)	 **428** (9%)  **429** (40%)
2	 **385**	 **430** (57%, dr: 9.5/1)	 **430** (62%, dr: 11.4/1)	 **430** (46%, dr: 4.7/1)  **431** (20%)
3	 **386**	 **432** (17%)  **433** (10%)	 **432** (52%)	 **433** (52%)  **434** (15%)
4	 **6**	 **7** (74%)	 **7** (89%)	 **7** (84%)

Tableau 16 : Formation des dérivés hydrindanes en présence de $TiCl_4$

Là aussi, comme dans le cas des diquinanes, les composés obtenus dépendent de la quantité de $TiCl_4$ mise en œuvre. En effet, lorsque 1.2 éq. ou 0.5 éq. de $TiCl_4$ sont ajoutés au milieu, les résultats sont homogènes et les dérivés chlorés **428**, **430**, **432** et **7** résultant d'une réaction de Michael-aldol sont obtenus majoritairement voire exclusivement. Des analyses par diffraction aux RX ont pu être réalisées sur les composés **428** et **7** et indiquent une jonction de cycle cis et une position équatoriale de la méthylcétone et l'atome de chlore (ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par RMN ^{1}H ; en effet, les deux protons situés respectivement au pied de l'atome de chlore et en α de la méthylcétone ont une constante de couplage de 11 Hz, caractéristique d'un couplage $J_{ax\text{-}ax}$). Par

extrapolation, nous avons attribué les mêmes stéréochimies aux composés **430** et **432**. Au départ de la céto ω-énone **385**, l'isomère trans a pu être isolé en très faible quantité (entrée 2). A ce stade nous pouvons donc conclure à une réaction de Michael-aldol stéréosélective.

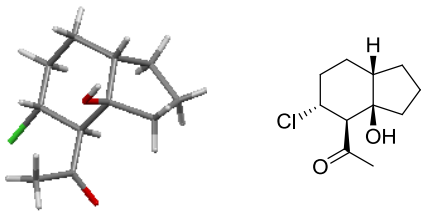


Figure 20 : RX du composé **428**

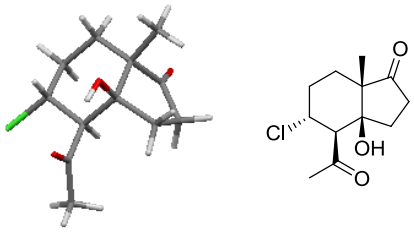


Figure 21 : RX du composé **7**

En revanche les résultats présentent des différences notoires lorsque les produits de départ **384-386** sont traités avec 3 éq. de $TiCl_4$ dans le THF (entrées 1-3). Dans deux cas, au départ des composés **385** et **386**, nous observons la formation des dérivés bicycliques pontés **431** et **434**. Ces derniers ont été isolés avec des rendements de 20 et 15% respectivement (entrées 2 et 3). L'excès de $TiCl_4$ sur les composés **384** et **386**, a conduit à la formation des dérivés insaturés **429** et **432** résultant d'une réaction de type Baylis-Hillman, comme dans le cas de la formation des diquinanes (entrées 1 et 3). Cependant, avec l'adduit provenant du composé **384**, la réaction se poursuit jusqu'à la formation d'un noyau aromatique.

Pour expliquer la formation des dérivés bicycliques pontés **431** et **434** nous proposons le mécanisme suivant : l'addition d'un excès de $TiCl_4$ sur **385** et **386** entraîne la formation de l'intermédiaire **A** résultant d'une double activation de la cyclopentanone et de l'énone. Puis, contrairement à ce qui se passe lors de la réaction de Michael-aldol, l'énolate de titane va se former sur la fonction cétone et non sur l'énone pour conduire à l'énolate de titane **B**. Celui-ci va ensuite réagir par une réaction de Michael intramoléculaire sur l'énone activée par $TiCl_4$ et former le système bicyclique ponté **C**, qui après hydrolyse fournit les dérivés **431** et **434**.

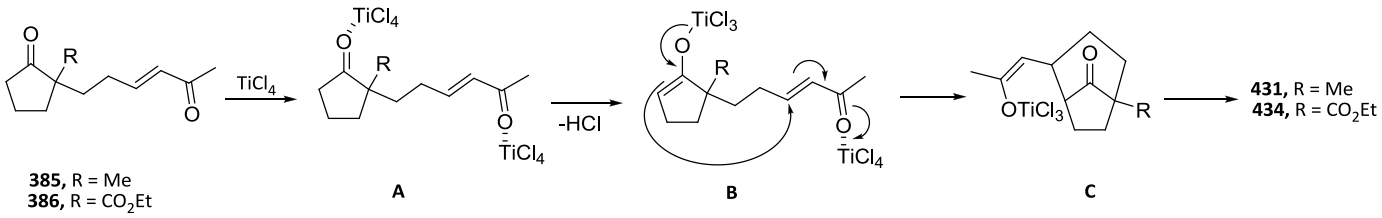
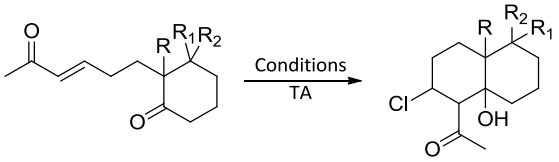


Schéma 113: Mécanisme proposé pour la formation du bicycle ponté.

IV. 4. 2. 3. Formation des décalines

Enfin, en dernier lieu, nous avons examiné la formation des dérivés de type décaline au départ des cyclohexanones fontionnalisées **387-390**. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau ci-dessous.



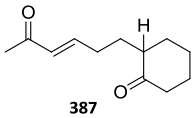
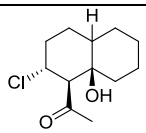
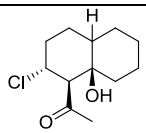
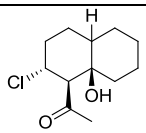
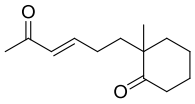
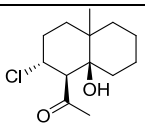
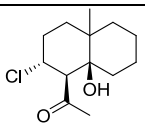
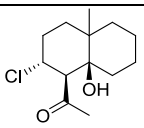
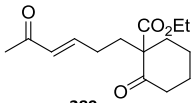
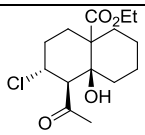
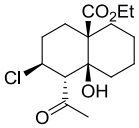
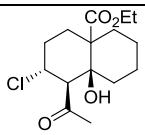
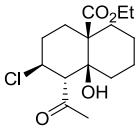
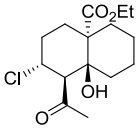
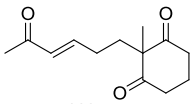
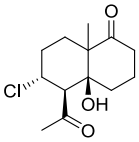
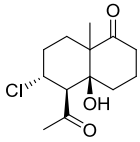
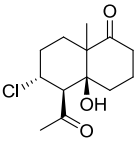
Entrée	Produits de départ	Conditions (dr : cis/trans) 0.5 éq. $TiCl_4/CH_2Cl_2$	1.2 éq. $TiCl_4/CH_2Cl_2$	3 éq. $TiCl_4$/THF
1	 **387**	 **435** (77%, dr: 1/7.3)	 **435** (67%, dr: 1/4.1)	 **435** (68%, dr: 8.7/1)
2	 **388**	 **436** (86%, dr: 1/2.4)	 **436** (82%, dr: 1/2)	 **436** (80%, dr: 1/1.8)
3	 **389**	 **437** (50%, dr: 1/4)  **438** (22%)	 **437** (30%, dr: 1/1)  **438** (49%)	 **437** (79%)
4	 **390**	 **439** (77%, dr: 5.4/1)	 **439** (79%, dr: 3.4/1)	 **439** (65%, dr: 4/1)

Tableau 17 : Formation des dérivés décalines en présence de $TiCl_4$

Contrairement aux cas précédents, seules les décalines chlorées **435-439** sont isolées quelle que soit la quantité de $TiCl_4$ utilisée (0.5, 1.2 ou 3 équivalents).

L'analyse par diffraction aux RX de quatre composés **437trans**, **438**, **439cis** et **439trans** révèle que pour l'ensemble de ces composés, les groupements chlorés et méthylcétone sont en position équatoriale sur le cycle à 6 carbones. En RMN ^{1}H, cette stéréochimie implique une constante de

couplage élevée entre les deux protons vicinaux concernés dû à un positionnement axial. C'est effectivement ce qui est observé avec une constante de couplage de l'ordre de 11 Hz.

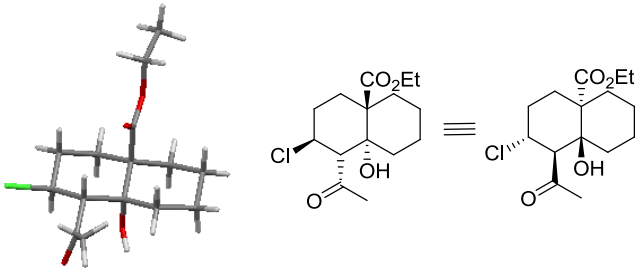


Figure 22 : RX du composé **437trans**

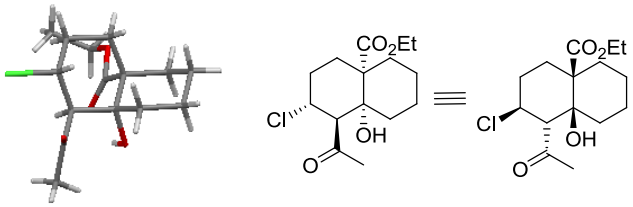


Figure 23 : RX du composé **438**

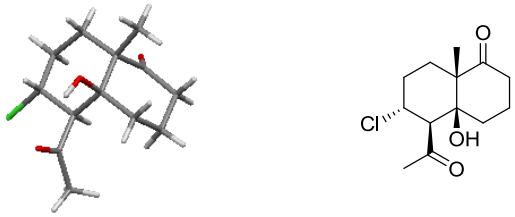


Figure 24 : RX du composé **439cis**

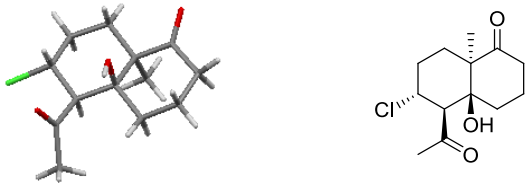


Figure 25 : RX du composé **439trans**

Nous avons également remarqué que sur les différents adduits de la réaction de Michael-aldol le déplacement chimique du proton en α de la méthylcétone et celui porté par le même carbone que l'atome de chlore fluctuait selon la stéréochimie de la jonction de cycle. Ainsi, en comparant la différence de déplacement chimique entre les deux isomères et en nous basant sur les données RX, nous avons attribué une jonction de cycle trans lorsque cette différence est la plus petite, et une jonction de cycle cis lorsque cette différence est la plus grande.

Composés (0.5 éq. $TiCl_4$)	**δH_{Cl} (ppm)**	**δH_{CO} (ppm)**	**Δ(δCl-δCO) (ppm)**	**Conclusions**
437 trans (*maj*)	4.31	3.87	**0.44**	**Petite différence = trans** (RX)
437 cis (*min*)	4.61	3.06	1.72	Grande différence = cis
438	5.36	3.34	0.87	Plus grande différence = cis (RX)
439 cis (*maj*)	4.29	2.90	1.39	Grande différence = cis (RX)
439 trans (*min*)	4.32	3.17	**1.15**	**Plus petite différence = trans** (RX)
435 *min*	4.33	2.78	1.55	Grande différence = cis
435 *maj*	4.38	3.36	**1.02**	**Petite différence = trans**
436 *min*	4.42	3.09	1.33	Grande différence = cis
436 *maj*	4.33	3.52	**0.81**	**Petite différence = trans**

Tableau 18 : Différence de déplacement chimique entre le H porté par le même carbone que le Cl et le H en α de la méthylcétone.

Ainsi, lorsque les produits de départ sont traités avec 1.2 ou 0.5 éq. de $TiCl_4$, les composés majoritaires **435-437** sont ceux possédant une jonction de cycle trans (entrées 1, 2 et 3), sauf dans le

dernier cas, où le composé **439cis** est majoritaire (entrée 4). En revanche, le traitement avec 3 éq. de $TiCl_4$ induit la formation majoritaire des composés **435** et **439** cis (entrées 1 et 4) et la formation des composés **436** et **437** trans (entrée 2 et 3).

IV. 4. 3. Suggestion de mécanisme

En regard des résultats obtenus, il semblerait que la formation des adduits de la réaction de Michael-aldol se fasse par activation de l'énone en présence de $TiCl_4$ conduisant à un énolate Z de titane. La configuration de l'énolate peut s'expliquer par la formation d'un intermédiaire à six centres lors de l'addition de l'atome de chlore sur la double liaison. Cet énolate évolue ensuite vers la formation d'un état de transition à 6 six centres avec l'entité carbonyle de l'entité cyclique. Il en résulte que l'atome de chlore s'additionne uniquement sur une face de l'énone conduisant à la position équatoriale du chlore dans l'aldol final. L'énolate Z **A** permettrait d'expliquer l'obtention des diquinanes et hydrindanes cis, alors que l'énolate Z **B** expliquerait la formation des décalines de jonction de cycle trans. La formation des produits minoritaires trans ou cis respectivement peut s'expliquer par des changements de conformation causés par les différents groupements situés en jonction de cycle ou par la présence d'une deuxième fonction carbonyle sur le cycle de départ.

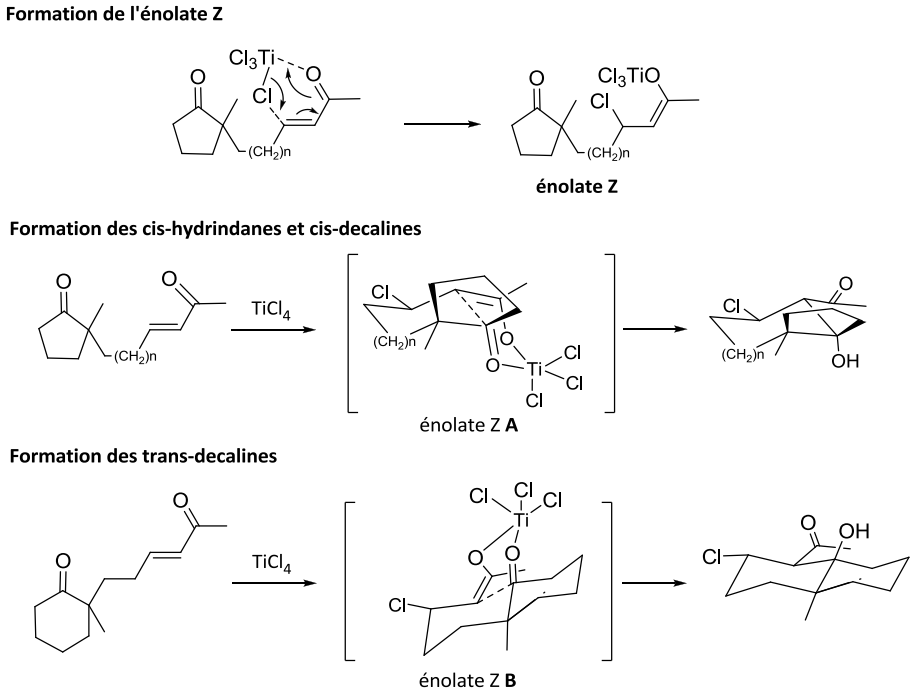


Schéma 114 : Intermédiaires permettant d'expliquer la formation des bicycles cis et trans.

Le fait que les adduits de la réaction de Michael aldol se forment avec seulement 0.5 équivalents de $TiCl_4$ implique l'intervention de deux atomes de chlore provenant de la même molécule de $TiCl_4$, suggérant de ce fait un intermédiaire dimérique **C** ou **D**. Nous constatons également que la relation stéréochimique entre l'atome de chlore et la méthylcétone est toujours en

relation trans. Cela montre que l'attaque de l'atome de chlore s'effectue toujours de la même façon, et que seule la réaction d'aldolisation induit la jonction de cycle cis ou trans.

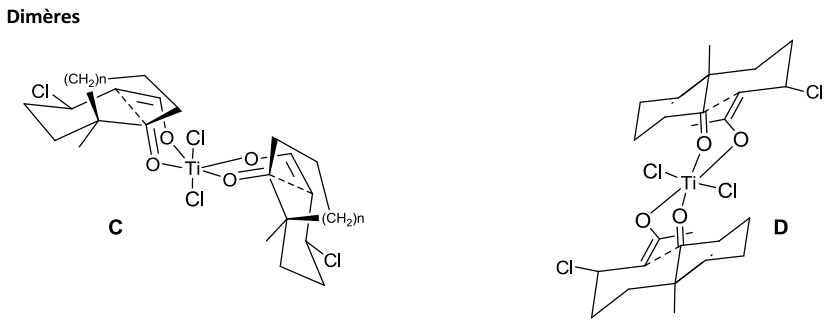


Schéma 115 : Intermédiaires formés lorsque la réaction est effectuée avec 0.5 éq. de $TiCl_4$.

IV. 5. Conclusion

En résumé, nous avons montré pour la première fois que la réaction tandem de Michael-aldol pouvait avoir lieu dans de bonnes conditions et de manière intramoléculaire entre une fonction cétone et une cétone α,β-insaturée et en présence seule de $TiCl_4$. Cette réaction permet ainsi d'obtenir des dérivés de type diquinanes, hydrindanes ou décalines au départ de composés faciles d'accès (seulement 2 ou 3 étapes au départ d'un produit commercial) et sans aucune étape de protection.

La synthèse que nous avons développée pour l'obtention du système bicyclique **7**, précurseur des 14β-hydroxystéroïdes, ne comporte que 3 étapes pour un rendement global de 55%. Seule une étape de déshydrochloration est à rajouter pour être très proche du dérivé bicylique **340** qui avait été obtenu par Deslongchamps et coll. en 11 étapes avec un rendement de 14% (Cf. § III.8).

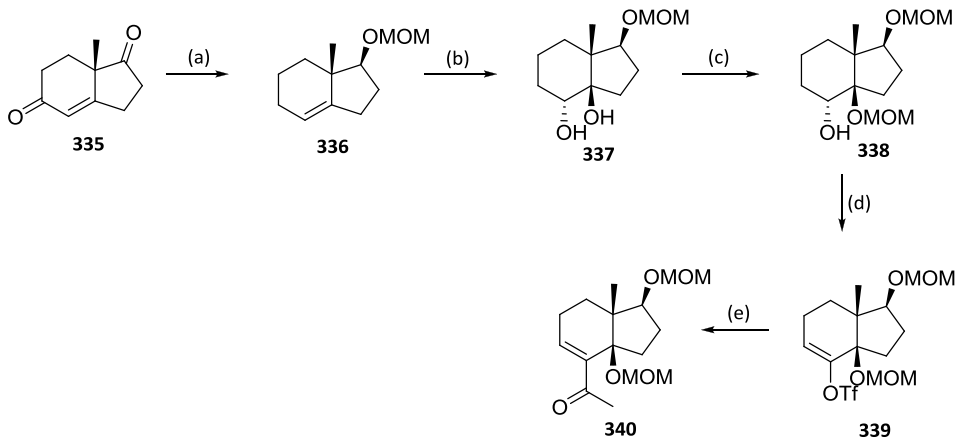


Schéma 94 : Synthèse d'un système bicyclique adéquatement fonctionnalisé développée par Deslongchamps et coll. Réactifs et conditions : (a) i : $NaBH_4$, TFA, CH_3CN (73%); ii : MOMCl, $(i\text{-}Pr)_2EtN$, CH_2Cl_2 (72%); (b) i : DMDO/acétone, CH_2Cl_2 (71%); ii : KOH, H_2O, DMSO, 120°C (81%); (c) i : TMSCl, Et_3N, THF; ii : MOMCl, $(i\text{-}Pr)_2EtN$, DMAP, CH_2Cl_2 (100%); iii : TBAF, THF (86%); (d) i : TPAP, NMO, tamis moléculaire 4Å, CH_2Cl_2 (100%); ii : LDA, THF, -78°C ; iii : réactif de Comin, -30°C (92%); (e) i : $CH_2=C(SnBu_3)OEt$, $PdCl2(PPh_3)_2$, LiCl, DMF, 60°C; ii : acide oxalique, DMF (50%).

De plus, dans le cas de la formation des diquinanes, nous avons montré que l'utilisation de 3 éq. de $TiCl_4$ permet d'isoler des dérivés résultant d'une réaction de type Baylis-Hillman, alors que l'utilisation de seulement 0.5 éq. de $TiCl_4$ conduit aux dérivés chlorés via une réaction de Michael-aldol. Dans le cas de la formation des hydrindanes, l'utilisation de 0.5 ou 1.2 équivalents de $TiCl_4$ conduit aux dérivés chlorés mais un excès de $TiCl_4$ (3 éq. dans THF) permet d'isoler des dérivés bicycliques pontés ou des composés résultant d'une réaction de Baylis-Hillman. En revanche, dans le cas de la formation des décalines, seuls les dérivés chlorés sont isolés quelle que soit la quantité de $TiCl_4$ mise en œuvre.

Nous allons maintenant poursuivre notre objectif à savoir, étudier la formation de systèmes tétracycliques précurseurs des 14β-hydroxystéroïdes au départ de l'entité bicyclique **7** obtenue précédemment par la réaction tandem de Michael-aldol.

V. Formation d'un dérivé tétracyclique par une réaction de Diels Alder

La construction d'un squelette carboné tétracyclique de type **439** pourrait être envisagée par une réaction de Diels-Alder entre un diénophile carbocyclique et le diène **440** formé à partir de l'énone **8**, elle-même issue d'une déshydrohalogénation de l'adduit de Michael-aldol **7**.

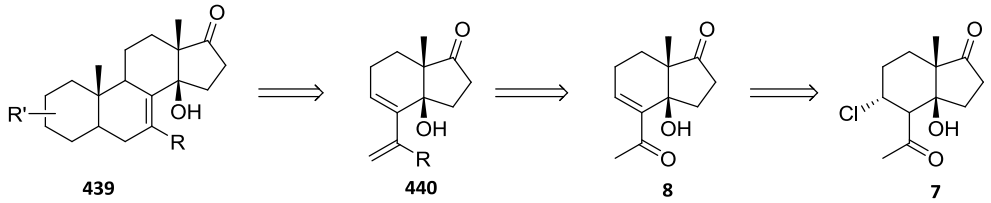


Schéma 116: Voie rétrosynthétique pour obtenir un dérivé tétracyclique par une réaction de Diels-Alder

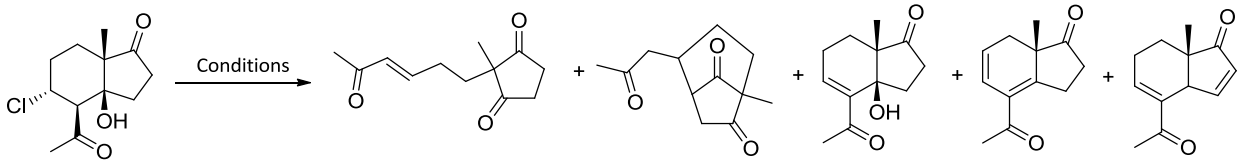
Dans ce chapitre, nous décrirons les efforts entrepris en vue d'accéder au dérivé insaturé **8** et au diène **440** et enfin les résultats obtenus lors des réactions de Diels-Alder.

V. 1. Formation de l'énone bicyclique **8** – déshydrohalogénation (travaux réalisés en collaboration avec Alexis Jaunet)

Pour accéder à l'énone **8**, nous avons mis en œuvre différentes réactions de déshydrochloration au départ de l'hydrindanone **7**. Plusieurs bases ont été testées à température ambiante. Elles ne permettent pas d'éliminer HCl et la structure bicyclique hydrindanone est conservée. Avec les bases aminées, nous observons la formation des dérivés tricarbonylés **6** et **441**, résultant soit d'une réaction de rétro Michael-aldol (entrée 5) soit d'une réaction tandem rétro Michael-aldol accompagnée d'une condensation intramoléculaire (entrée 4).

Les sels d'argent restent inactifs à 70°C mais conduisent à de la décomposition si le milieu est chauffé à 150°C (entrées 7 et 8).

En présence de LiCl à reflux de DMF, il est possible d'isoler 3 dérivés résultant d'une élimination de HCl. Le système bicyclique est préservé mais à côté du composé attendu **8** se sont formé les adduits **442** et **443** provenant d'une déshydratation suivie d'une migration des doubles liaisons.



composés pouvant se former

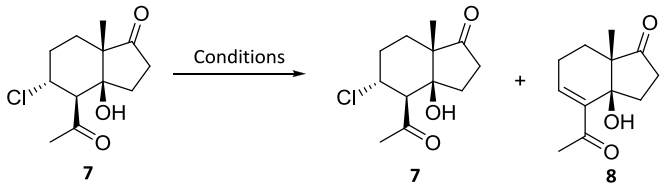
Entrée	Conditions				Produits formés
	Solvant	T (°C)	Temps (h)	Réactif (éq.)	
1	CH_2Cl_2	25	12	K_2CO_3 (4)	**7** (95%)
2	CH_2Cl_2	25	12	$NaHCO_3$ (4)	**7** (99%)
3	CH_2Cl_2	25	12	Pyridine (4)	**7** (99%)
4	CH_2Cl_2	25	12	DBU (3)	**441** (95%)
5	CH_2Cl_2	25	12	Et_3N (4)	**6** (65%)
6	DMF	70	15	$AgNO_3$ (4)	**7** (99%)
7	DMF	70	6	AgOTf (4)	**7** (99%)
8	DMF	150	5	AgOTf (4)	Décomposition
9	DMF	150	2	LiCl (1)	**8** (20%), **442** (10%), **443** (50%)

Tableau 19 : Essais d'élimination de HCl sur le composé **7**.

La difficulté de cette élimination est certainement due au fait que l'hydrogène situé au pied de la méthylcétone et le chlore ne sont pas en relation trans anti-parallèle. En effet, le chlore et la méthylcétone sont en position équatoriale. Il est donc difficile de provoquer une élimination de type SN_2 trans anti-périplanaire. Pour contourner cette difficulté, nous avons cherché à modifier la conformation de la molécule de départ **7** par chélation de l'aldol avec un acide de Lewis. Un intermédiaire à 6 centres devrait se former et pourrait entraîner une modification de la conformation du système bicyclique de telle sorte que l'addition d'une base aminée puisse promouvoir l'élimination de HCl. Dans le tableau ci-dessous, sont regroupées les différentes tentatives réalisées.

Un acide de Lewis fort tel que $AlMe_3$ entraîne la dégradation totale du produit de départ **7** (entrée 1). En présence de $SiCl_4$ ou de $SnCl_2$ aucune réactivité n'est observée après l'ajout de pyridine même après 12 h de réaction (entrées 2-3). Ceci laisse donc supposer que ces deux acides de Lewis n'entraînent pas de chélation de l'aldol. En revanche l'ajout de $TiCl_4$ ou de $BF_3.Et_2O$ suivie de l'addition de pyridine conduit à la formation du dérivé éliminé recherché **8**. Ainsi, avec le couple $TiCl_4$/pyridine, la formation du dérivé insaturé **8** est observé mais le produit de départ se dégrade aussi très rapidement (entrée 4). En revanche, le mélange $BF_3.Et_2O$/pyridine permet d'isoler le

composé souhaité **8** avec un rendement de 10% mais sans dégradation du produit de départ **7** (entrée 5).

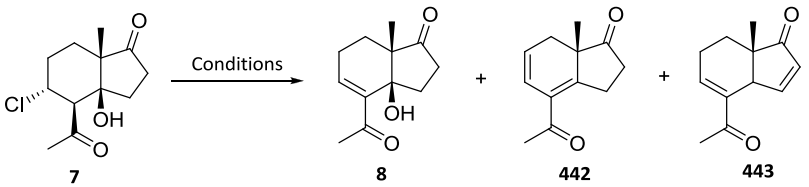


composés pouvant se former

Entrée	Conditions				Produits formés
	Solvant	T (°C)	Temps (h)	Réactifs (éq.)	
1	CH_2Cl_2	25	6	$AlMe_3$ (1.2), pyridine (3)	Décomposition
2	CH_2Cl_2	25	6	$SiCl_4$ (1.2), pyridine (3)	**7** (99%)
3	CH_2Cl_2	25	12	$SnCl_2$ (1.2), pyridine (4)	**7** (99%)
4	THF	25	5.5	$TiCl_4$ (1.1), pyridine (4)	**7** (12%), **8** (30%)
5	CH_2Cl_2	25	24	$BF_3.Et_2O$ (1.2), pyridine (4)	**7** (85%), **8** (10%)

Tableau 20 : Essai d'élimination de HCl par chélation puis ajout de pyridine.

Afin d'augmenter l'efficacité du couple $BF_3.Et_2O$/pyridine, nous avons effectué cette réaction sous activation des micro-ondes. Une première tentative a été effectuée dans la DMF. L'élimination a bien lieu dans ces conditions, mais le produit **8** évolue ensuite par une déshydratation suivie d'une migration des doubles liaisons pour conduire aux diénones **442** et **443** (entrée 1). Finalement, la réaction d'élimination a été réalisée dans un solvant moins polaire, à savoir le THF, et à plus basse température, ce qui permet d'accéder au dérivé souhaité **8** avec un rendement de 78%.



composés pouvant se former

Entrée	Conditions				Produits formés
	Solvant	T(°C)	Temps (min)	Réactifs (éq.)	
1	DMF	150	5	$BF_3.Et_2O$ (1.5), pyridine (4)	**8** (10%), **442** (10%), **443** (55%)
2	THF	80	150	$BF_3.Et_2O$ (1.5), pyridine (4)	**8** (78%)

Tableau 21 : Elimination de HCl par activation aux micro-ondes.

V. 2. Réactions de Diels Alder au départ de diénol éther silylé

Pour effectuer les réactions de Diels Alder souhaitées, il nous fallait ensuite transformer l'énone **8** d'une part en diénol silylé **444** ou en diène **445**.

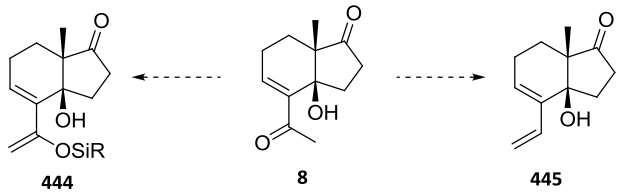


Schéma 117 : Deux types de diènes synthétisés pour la réaction de Diels-Alder.

V. 2. 1. Synthèse des diénol éther silylés

Dans un premier temps, nous avons montré que l'addition de 3 équivalents de TMSOTf en présence de NEt_3 sur le bicyclique **8** conduit quantitativement au dérivé persilylé **446**. Soumise à 1 équivalent de TMSOTf à froid (0°C) et en présence de NEt_3, l'énone **8** conduit directement au composé **446** isolé avec un rendement de 30%. Dans ces premières conditions mises en œuvre, il semblerait que les différentes fonctions possèdent une réactivité similaire ne permettant pas de les différencier.

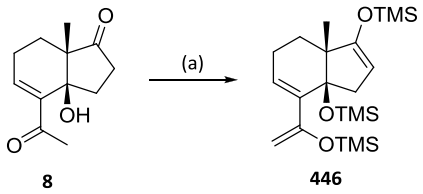


Schéma 118 : Synthèse du diénol éther silylé **321**. Réactifs et conditions : (a) TMSOTf, Et_3N, CH_2Cl_2, TA, 1.5 h (94%).

Pour éviter la protection de toutes les fonctions présentes, nous avons modifié le réactif de silylation. Avec le triflate de TBDMS et en présence de NEt_3, seules les fonctions carbonyles sont transformées pour conduire au diénol éther silylé correspondant **447** avec un rendement quantitatif.

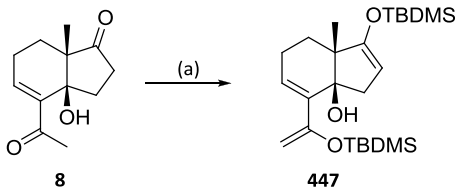


Schéma 119 : Synthèse du diénol ether silylé **447**. Réactifs et conditions : (a) TBDMSOTf, Et_3N, CH_2Cl_2, TA, 1.5 h (100%).

V. 2. 2. Réaction de Diels-Alder

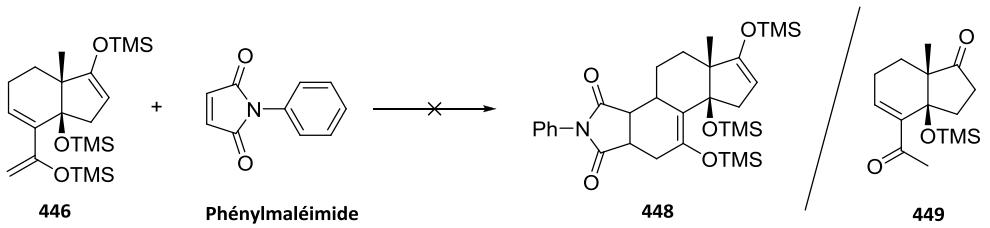
Nous étudierons donc le comportement de ces diènes **446** et **447** vis à vis d'une réaction de Diels-Alder en présence de diénophile hétérocycliques (N-phénylmaléimide, anhydride maléique), acycliques (ACDE : acétylène dicarboxylate d'éthyle) et enfin avec des diénophiles carbocycliques (benzoquinone, 2-méthyle-2-cyclohexène-1-one).

V. 2. 2. 1. Utilisation de diénophiles hétérocycliques et acycliques

V. 2. 2. 1. 1. Utilisation du N-phénylmaléimide

En présence d'un excès de N-phénylmaléimide dans le toluène à reflux, le diène silylé **446** conduit non pas au dérivé polycyclique attendu **448** mais à l'énone **449** dont seule la fonction hydroxyle est restée protégée par un groupement triméthylsilyle.

Pour éviter cette réaction de déprotection des éthers d'énol silylés, nous avons utilisé une activation par Haute Pression (8 kbar) à température ambiante pendant 15 h. Dans ce cas, les résultats sont décevants et seuls des produits de dégradation sont observés.

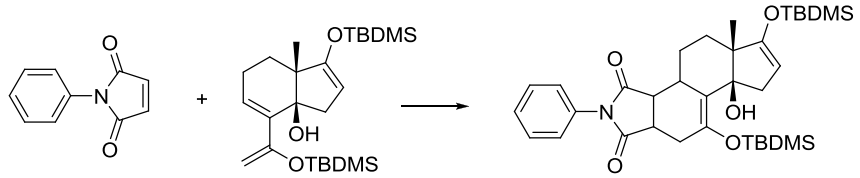


Entrée	Conditions	Produits formés
1	N-phénylmaléimide (3 éq.) toluène, reflux	**449** (77%)
2	N-phénylmaléimide (3 éq.) toluène, Haute Pression	Dégradation

Tableau 22 : Réaction de Diels-Alder entre le diène **446** et le N-phénylmaléimide

Le diénol éther triméthylsilylé **446** ne donnant pas les résultats attendus, nous avons effectué la même démarche avec le dérivé *tert*-butyldiméthylsilylé **447**. A reflux de toluène, l'adduit de Diels-Alder **450** a été isolé avec un rendement de 10% (entrée 1). En réduisant la température du milieu de 110°C à 80°C, nous constatons une légère augmentation du rendement (entrée 2).

Là aussi pour améliorer la réactivité du diène et éviter des réactions secondaires, l'activation sous haute pression s'imposait. Aussi, en présence d'un équivalent de N-phénylmaléimide et à 8 kbar nous isolons l'adduit de Diels-Alder **450** avec un rendement de 57% (entrée 3).

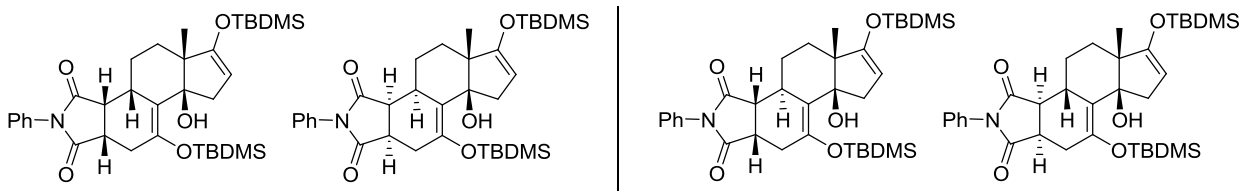


447 **450**

Entrée	Conditions	Produits formés
1	N-phénylmaléimide (3 éq.) toluène, reflux	**450** (10%) un seul dia formé
2	N-phénylmaléimide (3 éq.) toluène, 80°C	**450** (16%) un seul dia formé
3	N-phénylmaléimide (1 éq.) toluène, haute pression	**450** (57%), un seul dia formé

Tableau 23 : Réaction de Diels-Alder entre le diène **447** et le N-phénylmaléimide

L'analyse des données spectroscopiques de RMN ^{1}H révèle que l'adduit de Diels-Alder s'est formé sous forme d'un seul diastéréoisomère. En excluant la formation des dérivés *endo* (**450a** et **450b**) suite à des interactions stériques défavorables entre le groupement phényle du diénophile et le diène bicyclique, le composé obtenu **450** ne pourrait provenir que d'une attaque *exo*. Cependant, les éléments spectroscopiques à notre disposition ainsi que l'examen des modèles moléculaires ne nous permettent pas de déterminer quel est le diastéréomère formé **450c** (attaque du diénophile au dessus du plan du diène) ou **450d** (attaque du diénophile par le dessous).



450a **450b** **450c** **450d**

Produits *endo* Produits *exo*

Figure 26 : Représentations possibles du composé **450** résultant d'une Diels-Alder.

V. 2. 2. 1. 2. Utilisation de l'anhydride maléique

Avec l'anhydride maléique une évolution inattendue se produit lorsque les 2 réactifs sont mis en présence. En effet, nous avons remarqué qu'une déprotection de l'éther d'énol silylé s'opérait pour conduire à l'énone **451** empêchant ainsi la réaction de Diels-Alder d'avoir lieu.

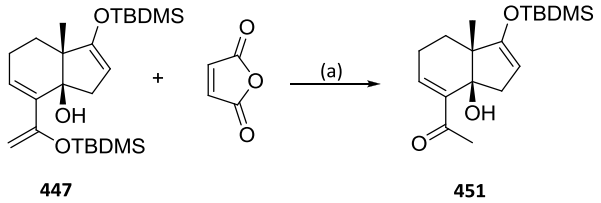
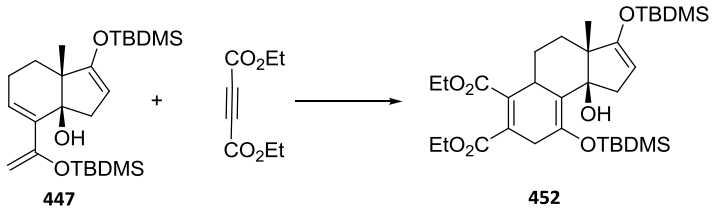


Schéma 120 : Réaction de Diels-Alder entre le diène **447** et l'anhydride maléique. Réactifs et conditions (a) anhydride maléique, toluène, TA, 2h (83%).

V. 2. 2. 1. 3. Utilisation de l'acétylène dicarboxylate d'éthyle (ACDE)

Dans des conditions thermiques (toluène à 80°C), l'utilisation de l'ACDE ne conduit pas à l'adduit correspondant **452**. Seule l'activation par haute pression permet d'isoler les adduits de Diels-Alder **452** avec un rendement de 60%.



Entrée	Conditions	Produits formés
1	ACDE (3 éq.) toluène, 80°C	Dégradation
2	ACDE (1 éq.) toluène, haute pression	**452** (60%) deux dia séparés dans un rapport 1/1.5

Tableau 24 : Réaction de Diels-Alder entre le diène **447** et l'ACDE

De par la nature symétrique du réactif, seuls deux composés sont susceptibles de se former. Il s'agit des composés **452a** résultant d'une approche de l'ACDE par la face supérieure et **452b** résultant d'une approche de l'ACDE par la face inférieure par rapport au plan du diène. Les données spectroscopiques de RMN ^{1}H ne nous ont pas permis pour le moment d'attribuer les configurations relatives des deux diastéréoisomères isolés.

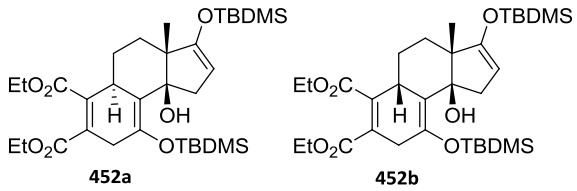


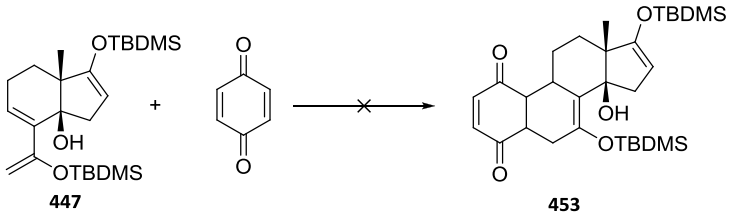
Figure 27 : Représentation des deux diastéréoisomères **452**.

V. 2. 2. 2. Utilisation de diénophiles carbocycliques

Suite à ces premiers résultats encourageants, nous avons cherché à étendre ces résultats en utilisant des diénophiles carbocycliques comme la benzoquinone ou la 2-méthyl-2-cyclohexén-1-one.

V. 2. 2. 2. 1. Utilisation de la benzoquinone

La benzoquinone est l'un des diénophiles carbocycliques le plus couramment utilisé pour les réactions de Diels-Alder. Il présente l'avantage d'être symétrique et donc de limiter le nombre de cycloadduits formés. En revanche ses principaux inconvénients sont de conduire facilement à une réaction d'aromatisation ou à une double cycloaddition de Diels-Alder. Cependant, dans notre cas, nous n'observons pas de formation de l'adduit de cycloaddition **453** recherché que ce soit par activation thermique ou sous haute pression. Seuls des produits de dégradation ont été observés.



Entrée	Conditions	Produits formés
1	Benzoquinone (3 éq.) toluène, 80°C	Dégradation
2	Benzoquinone (1 éq.) toluène, Haute Pression	Dégradation

Tableau 25: Réaction de Diels-Alder entre le diène **447** et la benzoquinone.

V. 2. 2. 2. 2. Utilisation de la 2-méthyl-2-cyclohexén-1-one **454**

Pour pouvoir accéder directement à un cycloadduit nous permettant de former un squelette carboné tétracyclique **455** possédant une structure proche de celle des stéroïdes, nous avons effectué la réaction de Diels-Alder au départ du diène **447** et de la 2-méthyl-2-cyclohexén-1-one **454**. En effet, l'intérêt de ce diénophile est qu'il permet d'accéder directement à un adduit possédant un groupement méthyle en jonction des cycles A et B.

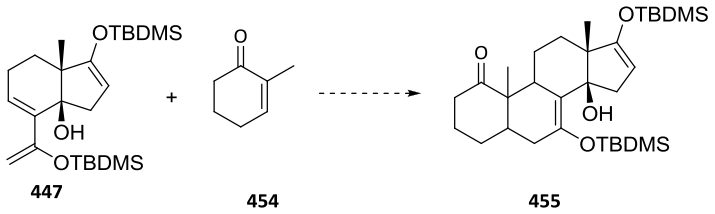


Schéma 121 : Réaction de Diels-Alder envisagée pour conduire à un dérivé tétracyclique de type stéroïde.

Corey et coll. ont montré que la réaction entre ce diénophile **454** et un diénol ether silylé **456** ou **457** conduit, en présence d'un acide de Lewis ($MeAlCl_2$, $SnBr_4$, $SnCl_4$, $SbCl_5$), au produit de cycloaddition *exo* **458** ou au produit de cycloaddition *endo* **459** avec de très bons rendements compris entre 58 et 94% [Corey 2000].

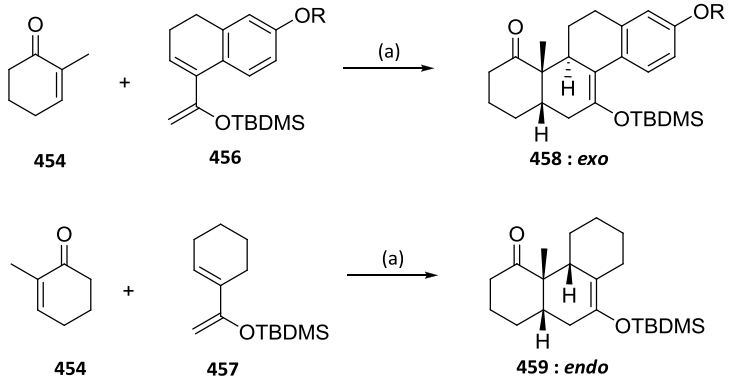


Schéma 122 : Réaction de Diels-Alder décrite Corey et coll. Réactifs et conditions : (a) Acide de Lewis, CH_2Cl_2, -78°C.

L'avantage de réaliser une réaction de Diels-Alder en présence d'un acide de Lewis est de pouvoir prévoir la position de la fonction carbonyle sur l'adduit formé. En effet, l'activation du diénophile par un acide de Lewis induit une délocalisation des charges générant une charge partielle δ^+ sur le carbone en β de l'énone qui fera l'objet d'une attaque nucléophile de l'énoxysilane du diène. Par conséquent, c'est l'adduit **455** qui devrait se former et non pas l'adduit **455a** possédant une fonction carbonyle en position 4 (numérotation stéroïde).

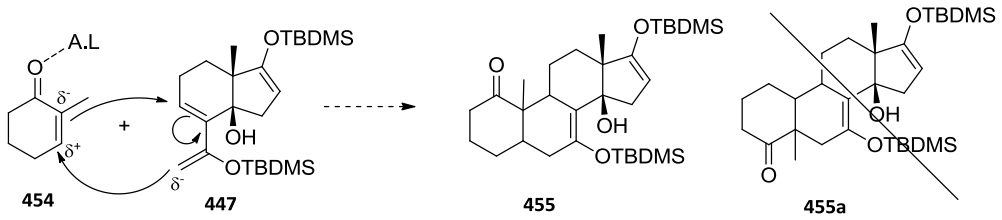


Schéma 123 : Mécanisme de la réaction de Diels-Alder catalysée par un acide de Lewis.

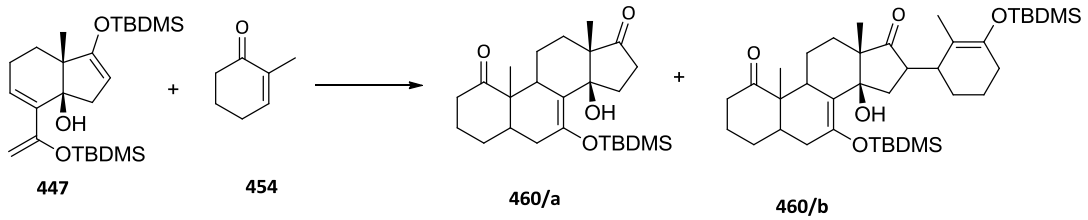
1) Résultats expérimentaux

Dans un premier temps, nous avons repris les conditions réactionnelles de Corey et coll. et les avons appliquées au diène **447**. Il s'agit de l'addition à -78°C du diène **447** sur un mélange de diénophile **454** et de 0.2 équivalent d'acide de Lewis ($MeAlCl_2$ ou $SnCl_4$) [Corey 2000]. Dans ces conditions, nous avons obtenu un mélange de composés que nous n'avons pas été en mesure de purifier (entrées 1 et 2). Des résultats identiques ont été obtenus avec l'utilisation d'un équivalent de $MeAlCl_2$ (entrée 3).

Nous avons ensuite modifié légèrement les conditions expérimentales, à savoir que nous avons cette fois-ci ajouté 0.2 équivalent de $MeAlCl_2$ à -78°C sur un mélange de diène **447** et de

diénophile **454**. Dans ces conditions, deux produits de cycloaddition **460/a** et **460/b** ont été isolé et séparés par chromatographie sur gel de silice avec des rendements respectifs de 19% et 20% (entrée 4).

Enfin, nous avons voulu essayer la réaction de Diels-Alder entre le diène **447** et le diénophile **454** sous conditions thermiques ou de haute pression mais celle-ci ne permet pas d'observer la formation de l'adduit de Diels-Alder **460** et seul le diène de départ **447** a été récupéré (entrées 5 et 6).



Entrée	Conditions	Produits formés
1	Ajout de **447** sur un mélange $MeAlCl_2$ (0.2 éq.)+diénophile à -78°C	Mélange de composés
2	Ajout de **447** sur un mélange $SnCl_4$ (0.2 éq.)+diénophile à -78°C	Mélange de composés
3	Ajout de **447** sur un mélange $MeAlCl_2$ (1 éq.)+diénophile à -78°C	Mélange de composés
4	Ajout de $MeAlCl_2$ (0.2 éq.) sur un mélange de **447**+diénophile à -78°C	**460/a** (19%) + **460/b** (20%)
5	Diénophile (2 éq.) Toluène, Haute Pression, 15h	**447** (quant.)
6	Diénophile (2 éq.) Toluène, 80°C, 24h	**447** (quant.)

Tableau 26 : Réaction de Diels-Alder au départ du diène **447** en présence de la 2-méthyl-2-cyclohexén-1-one.

La formation du composé **460/b** pourrait s'expliquer par l'addition de l'éther d'énol silylé présent sur le cycle à 5 carbones du composé **460/c** sur le diénophile **454** activé par l'acide de Lewis. Puis un transfert du groupement silylé conduit au composé pentacyclique **460/b** isolé avec 20% de rendement.

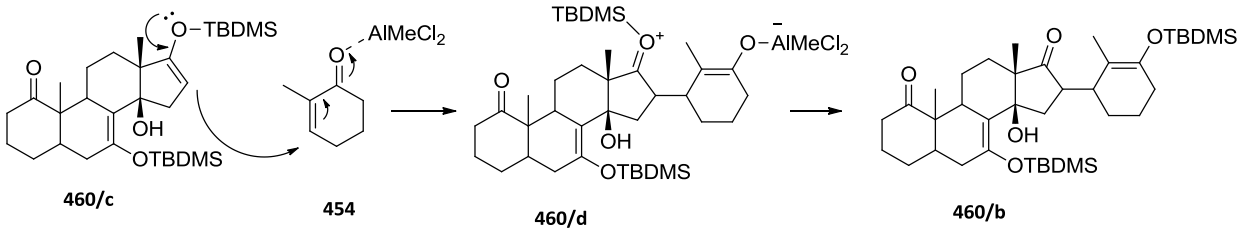


Schéma 124 : Formation du dérivé **460/b** par une réaction addition de Michael.

Ensuite, une réaction de rétro Michael *in situ* permettrait de conduire au dérivé tétracyclique **460/a**. Ceci permettrait donc d'expliquer la déprotection de l'éther d'énol silylé présent sur le cycle à 5 carbones, dans les conditions de la réaction.

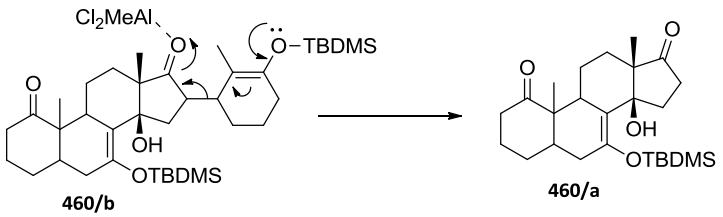


Schéma 125 : Formation du dérivé **460/a** par une réaction de rétro Michael

2) Vers l'attribution des stéréochimies du tétracycle **460/a**

Pour déterminer la stéréochimie de l'adduit formé **460/a** nous nous sommes basés sur les travaux de Wenkert et coll. [Wenkert 1986, Wenkert 1988]. Ces derniers se sont intéressés à la sélectivité *endo*/*exo* de la réaction de Diels-Alder en fonction de la substitution en α du groupement électroattracteur de diénophile. D'après cette étude, il ressort que la présence d'un groupement méthyle sur le carbone oléfinique α des cétones α,β-insaturées augmente la diastéréosélectivité *exo* de la réaction de Diels-Alder. En effet, lorsque la cyclohexénone est utilisée pour une réaction de Diels-Alder avec le cyclopentadiène, la formation du produit *endo* est largement favorisée (rapport 89/11). En revanche, lorsque la même réaction est effectuée avec la 2-méthyl-2-cyclohexén-1-one, la tendance s'inverse et le produit *exo* est favorisé (rapport 70/30). Cette sélectivité dans la formation des produits *exo* serait due à des interactions secondaires favorables entre le groupement méthyle et le diène [Furukawa 1970].

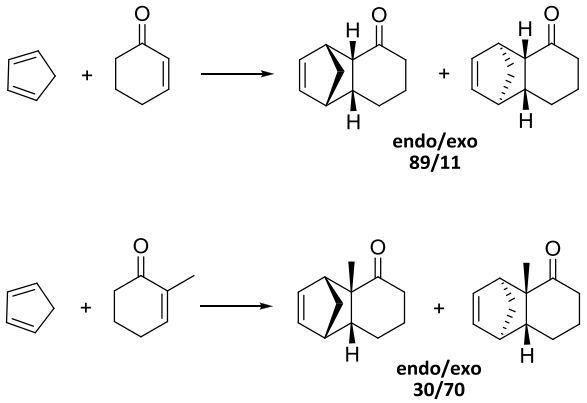
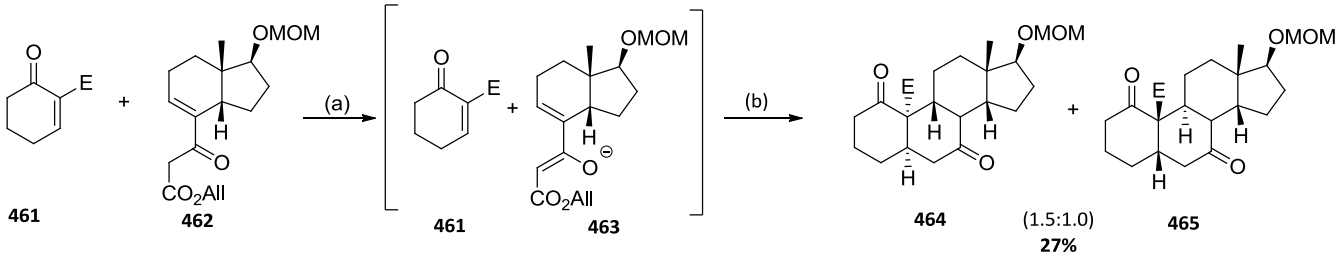


Schéma 126 : Rapport *endo*/*exo* en fonction de la substitution en α du diénophile.

D'autre part, la synthèse de stéroïdes développée par Deslongchamps et coll. repose sur une double addition de Michael pouvant être apparentée à une réaction de Diels-Alder [Deslongchamps 2002 (b)]. Au départ du diène **463** (provenant de l'énolisation du composé **462**) proche de notre diène **447** et des diénophiles **461** et **466** proche de la 2-méthyl-cyclohexén-1-one **454,** seuls les produits résultant d'une approche *exo* ont été isolés. Il est important de noter que le groupement silylé présent sur le diénophile **466** permet une attaque sélective du diénophile sur la face supérieure du diène **463**.

Attaque du diénophile en dessous du diène:



Attaque du diénophile au dessus du diène:

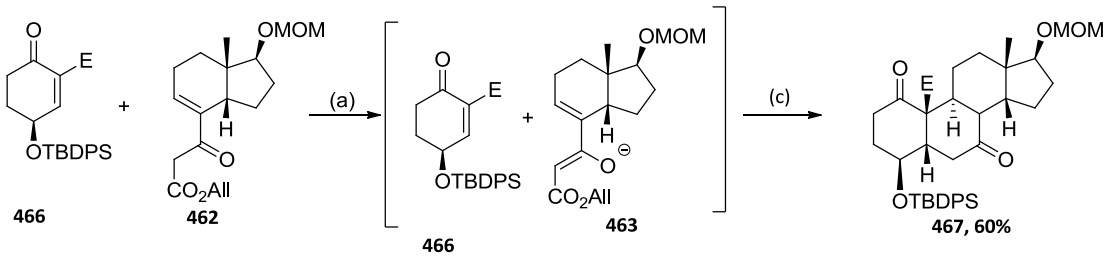


Schéma 127 : Synthèse développée par Deslongchamps et coll. Réactifs et conditions : (a) Cs_2CO_3, CH_2Cl_2, TA; (b) $Pd(PPh_3)_4$, morpholine, THF, TA; (c) i : HCl concentré, MeOH, reflux; ii : $Pd(PPh_3)_4$, morpholine, THF, TA; iii : HCl concentré, MeOH, reflux.

En s'appuyant sur ces données de la littérature, il est raisonnable de penser que la réaction de Diels-Alder entre la 2-méthyl-2-cyclohexén-1-one **454** et le diène **447** ait lieu par une approche *exo*. Cette sélectivité permettrait de conduire aux squelettes carbonés tétracycliques **A** (résultant d'une approche du diénophile au dessus du diène) et **B** (résultant d'une attaque du diénophile par le dessous du diène) représentés dans la figure 28. Cependant les données spectroscopiques ainsi que l'étude des modèles moléculaires ne nous permettent pas, à ce jour, de déterminer avec certitude la configuration relative du composé **460/a**.

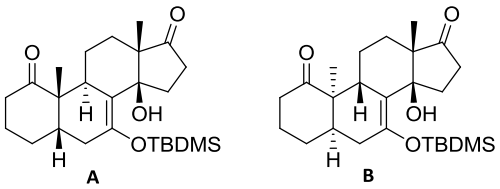


Figure 28 : Représentation des composés **460/a** si la réaction de Diels-Alder se fait en *exo*.

V. 2. 3. Déprotection des éthers d'énol silylés

V. 2. 3. 1. Etude préliminaire

Pour essayer de déterminer de façon précise la configuration relative des composés **450** et **460/a**, nous avons effectué des réactions de déprotection des éthers d'énol silylés dans le but d'obtenir des composés plus polaires susceptibles de cristalliser.

Pour déterminer les meilleures conditions de désilylation, nous avons traité le dérivé **450**, provenant de la réaction de Diels-Alder entre le diène **447** et le N-phénylmaléimide, par différents réactifs. L'ensemble des résultats est reporté dans le tableau ci-dessous.

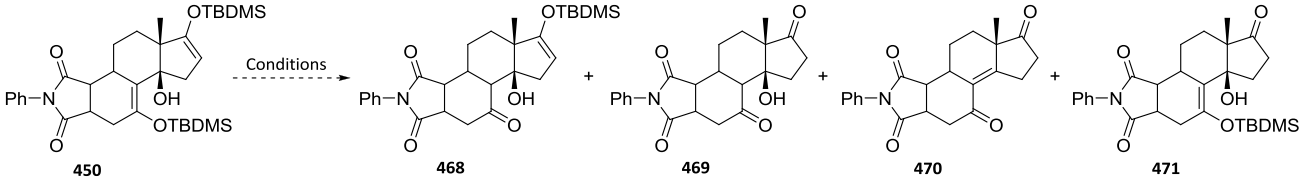
Le traitement par 2 équivalents de TBAF conduit à la déprotection sélective de l'éther d'énol silylé présent sur le cycle à 6 atomes de carbone pour donner le dérivé **468** avec un rendement 36%. En augmentant la quantité de TBAF (4 équivalents) il se forme le dérivé attendu **469** mais celui-ci est accompagné d'une réaction de déshydratation conduisant au dérivé **470**.

Devant les faibles rendements obtenus par l'utilisation du TBAF, nous avons cherché à utiliser des méthodes plus douces comme le mélange de K_2CO_3/H_2O décrit par Wilson et coll. [Wilson 1997] ou le mélange $LiCl/H_2O$ décrit par Farras et coll [Farras 1998]. Dans ces cas, seuls des produits de dégradation ont été observés au départ du composé **450** (entrées 3-4). En regard de ces résultats, il semblerait que le milieu basique soit défavorable à la déprotection des éthers d'énols silylés présent sur le composé **450**.

En soumettant l'adduit de Diels-Alder **450** à un mélange $CeCl_3.7H_2O/NaI$ [Bartoli 1998] il a été possible de déprotéger l'une des deux fonctions éthers d'énol silylés. Ainsi, seul l'éther d'énol silylé du cycle à 5 carbones est déprotégé pour conduire au composé **471** avec un rendement de 42% (entrée 5).

En mettant en œuvre des conditions acides, nous remarquons que les déprotections ont bien lieu mais sont accompagnées de l'élimination de la fonction hydroxyle en jonction de cycle pour former le dérivé **470** (entrées 6-9). Seules les conditions décrites par Khan et coll. [Kahn 2003] c'est-à-dire en traitant le composé **450** par le chlorure d'acétyle en milieu méthanol, permettent d'isoler le dérivé hydroxylé souhaité **469** avec un rendement de 36% accompagné du composé **470**.

En soumettant le dérivé **450** à un milieu HCl alcoolique [Cunico 1980], seul le dérivé déshydraté **470** a été isolé (entrée 8). Finalement, le mélange acide ($THF/HCO_2H/H_2O$) préconisé par Kende et coll. [Kende 1995] conduit à l'énone **470** avec un très bon rendement de 87%.



Entrée	Conditions	Produits formés
1	TBAF (2 éq.), THF, TA	**468** (36%)
2	TBAF (4 éq.), THF, TA	**469** (16%), **470** (15%)
3	K_2CO_3, H_2O, MeOH, reflux [Wilson 1997]	Dégradation
4	LiCl, H_2O, DMF, 90°C [Farras 1998]	Dégradation
5	$CeCl_3.7H_2O$, NaI, acétonitrile, TA [Bartoli 1998]	**471** (42%)
6	SiO_2, acide oxalique, CH_2Cl_2, TA	**470** (52%)
7	AcCl, MeOH, 0°C [Khan 2003]	**469** (36%), **470** (43%)
8	HCl (1% dans EtOH), TA [Cunico 1980]	**470** (35%)
9	THF/HCO_2H/H_2O (6/3/1), TA [Kende 1995]	**470** (87%)

Tableau 27 : Conditions testées pour la déprotection des éthers d'énols silylés présents sur le composé 4**50**.

Le dérivé souhaité **469** n'a pas pu être obtenu avec un rendement satisfaisant. Mais l'utilisation du mélange THF/HCO_2H/H_2O permet une déprotection des éthers d'énols silylés accompagnée d'une réaction de déshydratation pour conduire au composé **470** avec un très bon rendement.

Tous ces composés sont cristallisés mais les cristaux ne répondent pas aux critères demandés pour une étude de diffraction de RX.

V. 2. 3. 2. Désilylation du composé **460/a**

Fort de ce résultat, nous avons décidé de traiter l'adduit de Diels-Alder carbocyclique **460/a** avec le mélange THF/HCO_2H/H_2O. Cependant, dans ces conditions, nous n'avons pas été en mesure d'identifier le produit obtenu.

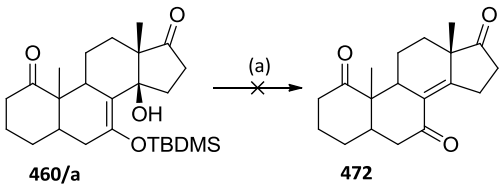


Schéma 128 : Désilylation des composés **460/a**. Réactifs et conditions : (a) THF/HCO_2H/H_2O (6/3/1), TA, 2h, (composé non identifié).

V. 3. Réaction de Diels-Alder avec d'autres systèmes diéniques

Comme nous venons de le voir, la synthèse d'un dérivé tétracyclique de type **472** au départ du diénol silylé **447** semble relativement difficile. En effet, la réaction de Diels-Alder avec un diénophile carbocyclique (2-méthyl-2-cyclohexén-1-one) pour conduire au dérivé **460/a** ne se déroule pas dans de bonnes conditions et d'autre part, la déprotection de l'éther d'énol silylé est délicate.

Pour l'ensemble de ces raisons, nous avons envisagé l'accès au diène **445** et au triène **473** ne présentant plus la fonction hydroxyle en jonction de cycle.

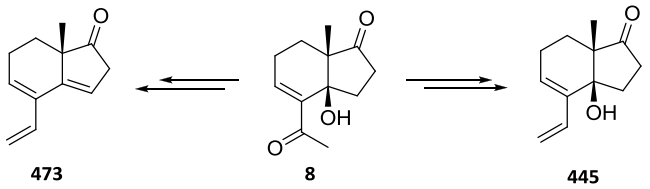


Schéma 129 : Composés diénique et triénique pour la réaction de Diels-Alder

V. 3. 1. Accès au diénol **445**

V. 3. 1. 1. Par une réaction de Wittig

La réaction de Wittig entre le dérivé **8** et le méthylène de triphénylphosphorane semblait être une réaction de choix pour accéder rapidement au composé **474** souhaité. Mais avec notre substrat, aucune réaction n'a lieu même après 24 h de chauffage à reflux, seul le produit départ **8** a été récupéré**.**

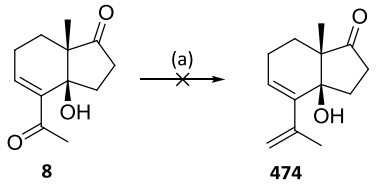


Schéma 130 : Réaction de Wittig pour conduire au diène. Réactifs et conditions (a) $BrPPh_3Me$, nBuLi, THF, reflux, 24h (**8** 83%).

Ce résultat pourrait peut être s'expliquer par une protonation de l'ylure de phosphore causée par la fonction hydroxyle conduisant ainsi à l'alcoolate **475** et rendant le méthylène de triphénylphosphorane inutilisable pour la réaction de Wittig.

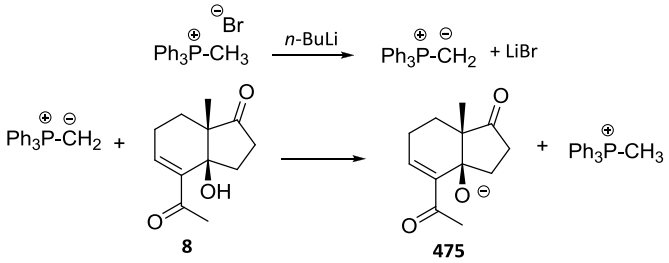


Schéma 131 : Formation de l'alcoolate **475**.

V. 3. 1. 2. Par une élimination thermique d'un groupement thiocarbonate

La réaction de Wittig ne permettant pas d'accéder au diène **474**, nous avons transformé l'énone **8** en dérivé thiocarbonate **477** susceptible de donner le diène **445** par traitement thermique [Gerlach 1972]. La première étape consiste en une réduction sélective de la fonction α,β-insaturée selon les conditions de Luche ($NaBH_4/CeCl_3.7H_2O$) [Luche 1978]. Cette réaction permet d'isoler le dérivé dihydroxylé **476** sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères dans un rapport 1/0.3 avec un rendement de 65%. Puis la fonction hydroxyle secondaire est transformée en thiocarbonate par le chlorothioformiate pour conduire au composé **477**.

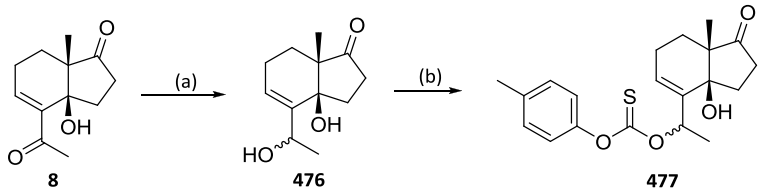
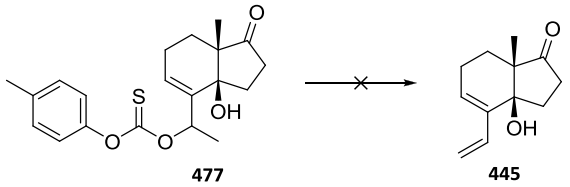


Schéma 132 : Synthèse du thiocarbonate. Réactifs et conditions : (a) $NaBH_4$, $CeCl_3.7H_2O$, THF/MeOH (2/1), TA, 3 h (65%, obtention de 2 diastéréoisomère en rapport 1/0.3) ; (b) chlorothioformiate de o-p-tolyl, pyridine, TA, 15 h (61%, obtention de 2 diastéréoisomères dans un rapport 1/0.3).

Disposant de ce dérivé **477**, l'élimination thermique du groupement thiocarbonate a ensuite été étudiée de deux manières différentes : soit par activation thermique (chauffage à reflux dans le trichlorobenzène) soit par activation aux micro-ondes (reflux de DMF). Ces deux tentatives n'ont pas été concluantes car le diène souhaité **445** n'a jamais été obtenu. A côté des produits de dégradation, le dérivé thiocarbonate **477** est récupéré à hauteur de 35 et 23% respectivement.



Entrée	Conditions	Produits formés
1	Trichlorobenzène, reflux (208°C), 10 h	**477** (35%), dégradation
2	DMF, micro ondes, 150°C, 2 h	**477** (23%), dégradation

Tableau 28 : Essais d'élimination thermique du groupement thiocarbonate

V. 3. 1. 3. Par élimination de la fonction hydroxyle au moyen du réactif de Burgess

Une autre tentative a été effectuée avec le réactif de Burgess [Burgess 1973]. Ce réactif pouvait être une alternative à la méthode précédente car ici, l'activation de la fonction hydroxyle et son élimination se feront in situ. Cependant, dans les conditions mises en œuvre, aucune réaction de déshydratation n'est observée et seul le produit de départ **476** est récupéré, accompagné de produits de dégradation.

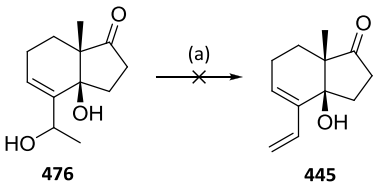


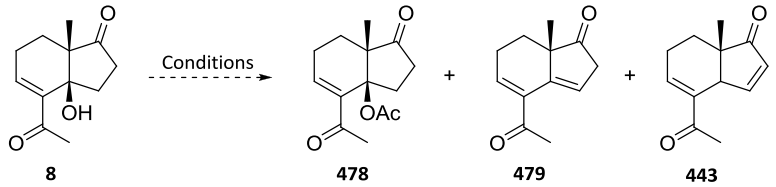
Schéma 133 : Essai d'élimination de la fonction hydroxyle par le réactif de Burgess. Réactifs et conditions : (a) Réactif de Burgess, toluène, reflux, 15 h (**476**, 32%).

V. 3. 1. 4. Après protection de la fonction hydroxyle en jonction de cycle

V. 3. 1. 4. 1. Protection de la fonction hydroxyle sur l'énone **8**

Un des éléments les plus importants dans notre système bicyclique est certainement la fonction hydroxyle tertiaire. En effet, en milieu acide, celle-ci peut conduire à une réaction d'élimination et, en présence de base, l'alcoolate formé peut conduire à une réaction de rétro Michael-aldol. Ainsi, pour éviter d'éventuelles réactions secondaires, nous avons entrepris de la protéger sous forme d'un groupement acétate par exemple.

Ainsi, dans les conditions classiques d'acétylation (Ac_2O, pyridine en présence d'une quantité catalytique de DMAP) que ce soit à température ambiante ou à reflux, il n'est pas possible d'observer la formation de l'acétate correspondant (entrée 1). Dans des conditions plus drastiques, c'est-à-dire à un reflux d'Ac_2O en présence de pyridine, seuls des produits de dégradation ont été observés (entrée 2). Il en est de même si l'alcool tertiaire est traité par Ac_2O en catalyse acide sulfonique (entrée 3). Cependant, en présence d'un acide de Lewis ($BF_3.Et_2O$), seul le dérivé diénique **479** est formé avec un rendement de 69% (entrée 4). Enfin, en utilisant le chlorure d'acétyle, l'élimination d'une molécule d'eau a encore lieu mais cette fois celle-ci est couplée à une migration de la double liaison pour donner la diènone **443** (entrée 5). A la suite de ces résultats, nous avons abandonné toute tentative de protection à ce niveau.



Entrée	Conditions	Produits formés
1	Ac_2O, Et_3N, DMAP, CH_2Cl_2, reflux 9 h	**8** (80%)
2	Ac_2O, pyridine, reflux 24 h	Dégradation
3	APTS, Ac_2O, TA 24 h [Daniewski 1975]	Dégradation
4	$BF_3.Et_2O$, Ac_2O, 0°C-> TA, 1.5 h [Mehta 2003]	**479** (69%)
5	AcCl, CH_3CN, TA 24 h [von Nussbaum 2004]	**443** (40%)

Tableau 29 : Essais de protection de la fonction hydroxyle tertiaire.

V. 3. 1. 4. 2. Protection de la fonction hydroxyle sur le dérivé chloré **7**

La présence de la cétone α,β-insaturée pouvait être un des facteurs à l'origine de l'élimination du groupement hydroxyle présent en jonction de cycle avant sa protection pour conduire au diène **479**. En effet, il est possible que la fonction hydroxyle s'élimine pour conduire au diène conjugué **479** plus stable.

Afin de valider cette hypothèse, nous avons traité le dérivé chloré **7** par Ac_2O en présence de $BF_3.Et_2O$. Dans ces conditions, la fonction hydroxyle est protégée efficacement sous forme d'acétate **480** avec un rendement de 87%. Cette réaction confirme bien que la présence de la cétone α,β-insaturée favorise l'élimination de la fonction hydroxyle présente en jonction de cycle en milieu acide.

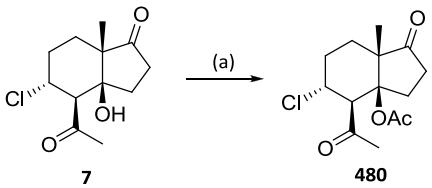
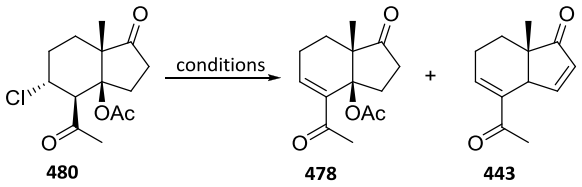


Schéma 134 : Protection de la fonction hydroxyle sur le dérivé chloré **7**. Réactifs et conditions : (a) $BF_3.Et_2O$, Ac_2O, TA, 2.5 h (89%).

V. 3. 1. 4. 3. Déshydrochloration après protection de la fonction hydroxyle

Disposant de cet adduit **480**, plusieurs tentatives de déshydrochloration ont été effectuées pour former la cétone α,β-insaturée **478**. La fonction hydroxyle étant ici protégée par un groupement acétate, nous avons voulu réaliser la réaction d'élimination dans des conditions plus drastiques que celles décrites précédemment ($BF_3.Et_2O$, pyridine, THF, micro ondes, 2.5 h, Cf. § IV.1). Nous avons

donc remplacé le THF par de la DMF pour avoir la possibilité d'élever la température et abaisser le temps de réaction. Mais dans ces conditions, le composé souhaité **478** n'a pas été isolé. A côté du produit de départ **480**, nous avons isolé la diénone **443** résultant d'une double élimination de HCl et de AcOH. De même, l'action de LiCl à reflux de DMF n'a pas permis d'effectuer la déshydrochloration et seul le produit de départ a été obtenu.



Produits formés

Entrée	Conditions	Produits formés
1	$BF_3.Et_2O$, pyridine, DMF Micro ondes, 150°C, 4 h	**443** (60%)[(a)]
2	LiCl, DMF, reflux, 5 h	**480** (90%)

Tableau 30 : Essais d'élimination de HCl. [(a)] 38% du produit de départ **480** ont été récupéré.

Nous pouvons constater qu'il n'est plus possible d'éliminer HCl lorsque que la fonction hydroxyle en jonction de cycle est protégée par un groupement acétate. Une explication pourrait être qu'en présence de ce groupement protecteur, la possibilité de former un chélate entre la fonction hydroxyle et la méthylcétone avec $BF_3.Et_2O$ n'existe plus ce qui a pour conséquence l'absence de déformation du système bicyclique, empêchant ainsi l'élimination.

Nous avons ensuite tenté de substituer l'atome de chlore par un atome d'iode, dans les conditions de la réaction de Finkelstein. En effet, s'agissant d'une réaction de type S_N2, l'atome d'iode devrait se retrouver en position axiale et donc pouvoir s'éliminer plus facilement. Mais dans ces conditions, la substitution n'a pas eu lieu et seul le dérivé chloré **480** a été isolé quantitativement.

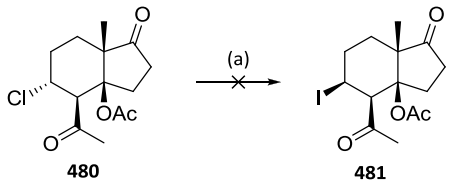


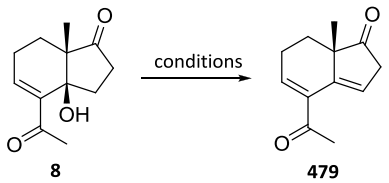
Schéma 135 : Tentative de substitution de l'atome de chlore par un atome d'iode. Réactifs et conditions : (a) NaI, acétone, reflux, 24 h (**480**, 100%).

Les tentatives pour obtenir le diène **445** s'étant soldées par des échecs, nous avons orienté nos efforts vers la synthèse du composé triénique **473**, c'est-à-dire former le diène après élimination de la fonction hydroxyle tertiaire.

V. 3. 2. Tentative de synthèse du diène après élimination de la fonction hydroxyle tertiaire

Lors des essais de protection de la fonction hydroxyle en jonction de cycle sur le dérivé **8**, nous avons montré qu'en présence de $BF_3.Et_2O/Ac_2O$ le composé **479** est obtenu avec un bon rendement (69%). Mais, en appliquant ces conditions à des quantités plus importantes de produit, une diminution du rendement a été observée et le composé **479** est obtenu avec seulement 40% de rendement. Il a donc été nécessaire de mettre au point une méthode plus efficace pour cette réaction d'élimination.

L'ensemble des conditions essayées est résumé dans le tableau ci-dessous. Nous avons ainsi pu constater que les conditions décrites par Dyker [Dyker 2006] ($KHSO_4$, Ac_2O, reflux) permettent d'obtenir le dérivé diénique souhaité **479** avec un rendement de 72%.



Entrée	Conditions	Produits formés
1	$BF_3.Et_2O$, Ac_2O, TA, 4 h	**479** (40%)
2	H_2SO_4, $CHCl_3$, TA, 24 h	Dégradation
3	$KHSO_4$, Ac_2O, reflux, 30 min [Dyker 2006]	**479** (72%)

Tableau 31: Conditions d'élimination de la fonction hydroxyle tertiaire

Dans cette dernière approche, nous avons également voulu mettre à profit la réduction sélective de la cétone α,β-insaturée observée dans le cas du composé **8**. Par ce biais, nous devrions être en mesure de former le triène souhaité **473**. Traitées dans les conditions de Luche, il s'avère que les deux fonctions carbonyles présentes sur le diène **479** sont réduites en même temps pour conduire au diol **482**. La réduction de la cyclopentanone n'a pas pu être empêchée même en travaillant avec 0.5 équivalent de $NaBH_4$.

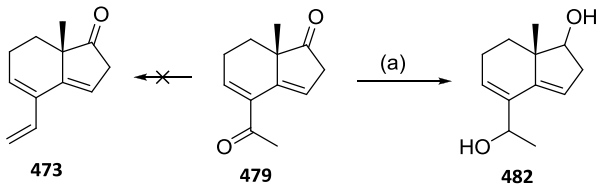


Schéma 136 : Réduction des fonctions carbonyle sur le composé **318**. Réactifs et conditions : (a) $NaBH_4$, $CeCl_3.7H_2O$, THF/MeOH (2/1), TA, 40 min (77%).

Comme nous n'avons pas été en mesure de réduire sélectivement l'une des deux fonctions carbonyle présentes sur le composé **479**, nous pensions pouvoir tirer profit de la présence de l'alcool allylique sur le composé **482** pour l'oxyder sélectivement et obtenir le dérivé **483**.

Dans ce but, nous avons utilisé le dioxyde de manganèse pour oxyder sélectivement la fonction hydroxyle en position allylique du composé **482**. Cependant, même après 3 jours de réaction, aucune réaction d'oxydation n'a été observée. Seul le produit de départ a été récupéré intégralement.

Dans une seconde tentative, nous avons mis en œuvre le réactif de Dess-Martin pour effectuer une oxydation sélective. Dans ces conditions, 3 composés ont été isolés : le composé dicétonique **479** et deux composés céto-alcool **484** et **483** (dans un rapport 3/1/3 respectivement) résultant de l'oxydation de seulement l'une des deux fonctions carbonyle.

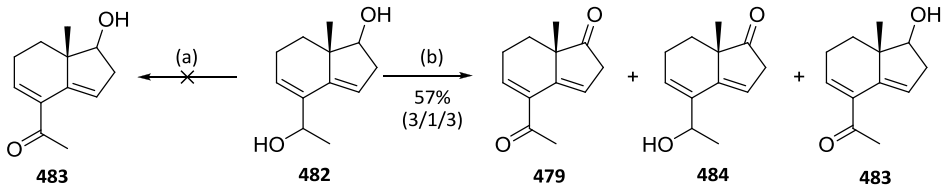


Schéma 137 : Oxydation avec le réactif de Dess Martin. Réactifs et conditions : (a) MnO_2, CH_2Cl_2, TA, 72 h; (b) Dess Martin périodinane, CH_2Cl_2, 0°C, 1 h (**479** (26%), **484** (8%), **483** (23%)).

Le composé souhaité **483** étant obtenu avec un faible rendement (23%) il n'est pas raisonnable de poursuivre dans cette voie pour continuer notre synthèse.

V. 4. Conclusion

Dans cette partie, nous avons montré que les efforts consacrés à l'élimination de HCl sur le dérivé **7** ont permis d'accéder au système bicyclique **8** adéquatement fonctionnalisé et susceptible de réagir, après transformation en diénol, dans une réaction de Diels-Alder.

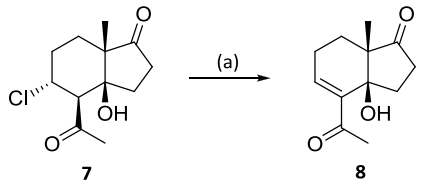


Schéma 138 : Déshydrochloration. Réactifs et conditions : (a) $BF_3.Et_2O$, pyridine, THF, micro-ondes, 80°C, 2.5 h (78%).

Nous avons également montré que la transformation du dérivé **8** en diénol d'éther silylé permettait de réaliser différentes réactions de Diels-Alder. Ainsi, le diène **447** réagit avec le N-phénylmaléimide et l'ACDE pour former respectivement les composés **450** (rendement : 57%) et **452** (rendement : 60%) à condition de travailler sous haute pression. La réaction avec la 2-méthyl-2-cyclohexén-1-one en présence d'un acide de Lewis a donné lieu à la formation du dérivé tétracyclique **460** (rendement : 16%). Cependant, la déprotection des éthers d'énols silylés reste problématique et l'utilisation de conditions acides conduit à l'élimination de la fonction hydroxyle en

jonction des cycles C et D. Les configurations relatives des composés **450**, **452** et **460** n'ont à ce jour pas pu être déterminées.

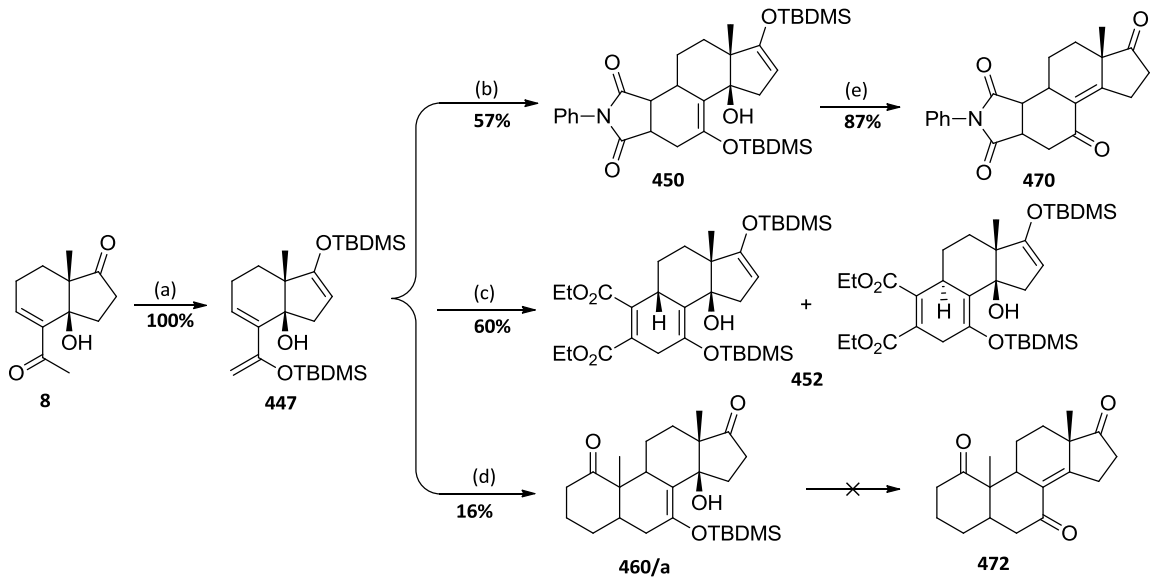


Schéma 139 : Récapitulatif des réactions de Diels-Alder. Réactifs et conditions : (a) TBDMSOTf, Et_3N, CH_2Cl_2, TA, 1 h (100%); (b) N-Phénylmaléimide, toluène, haute pression, TA, 15 h (57%); (c) ACDE toluène, haute pression, TA, 15 h (60%); (d) 2-méthyl-2-cyclohexén-1-one, $MeAlCl_2$, CH_2Cl_2, -78°C, 30 min (16%); (e) THF/H_2CO_2H/H_2O, TA, 2 h (87%).

Finalement, pour pallier aux difficultés rencontrées lors de la déprotection des éthers d'énols silylés nous avons voulu étudier les possibilités de former les diènes **445** ou **473** mais toutes nos tentatives pour y accéder se sont soldées par un échec. En effet, nous n'avons pas été en mesure de les synthétiser soit au départ du dérivé bicyclique **8** possédant une fonction hydroxyle en jonction de cycle soit au départ du dérivé bicyclique **479** possédant une double liaison en jonction de cycle.

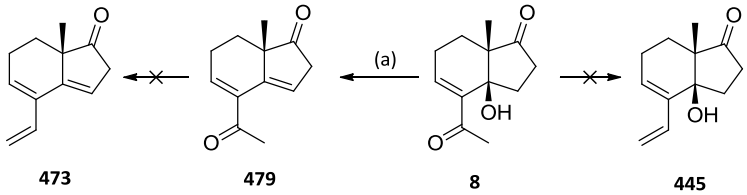


Schéma 140 : Tentatives de synthèse des diènes **320** et **322**. Réactifs et conditions : (a) $KHSO_4$, Ac_2O, reflux, 30 min (72%).

VI. Formation d'un dérivé tétracyclique par une addition de Michael suivie d'une annélation de Robinson

Une autre possibilité que nous avons envisagée pour accéder à un dérivé carboné tétracyclique de type stéroïde était basée sur des réactions d'additions de type Michael au départ des énones **8** et **479**. Deux types d'additions vont être effectuées : des additions de Michael

« classiques » (au moyen de nucléophiles) et des additions de type « Mukaiyama » (au moyen d'un énoxysilane en présence de $TiCl_4$).

VI. 1. Additions au départ du dérivé **8** possédant une fonction hydroxyle en jonction de cycle

L'objectif affiché ici était de réaliser une addition de Michael avec une cycloalcanone sur l'énone **8** pour obtenir l'adduit **486**. Ce dernier**,** traité en milieu basique, devrait conduire au dérivé tétracyclique **487** via une annélation de Robinson.

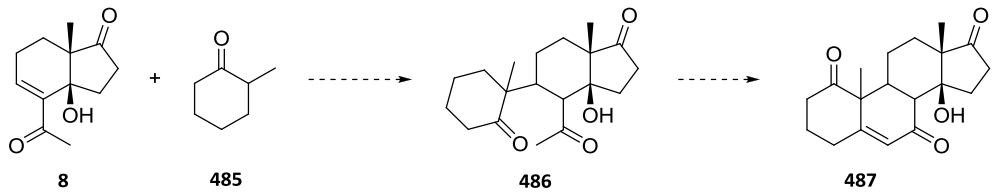
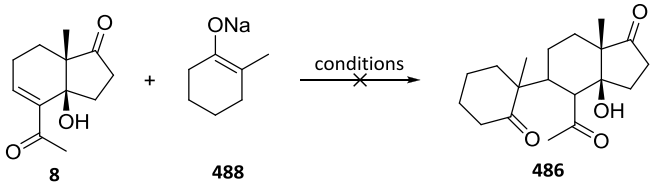


Schéma 141 : Démarche proposée pour accéder au tétracycle **487**

VI. 1. 1. Additions de Michael

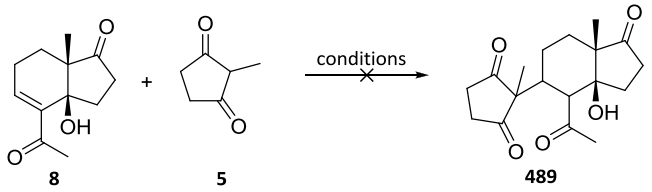
En soumettant l'énone **8** aux conditions développées par Scanio et coll. [Scanio 1971] c'est-à-dire addition d'un énolate de sodium en milieu DMSO, nous n'avons pas observé la formation du composé désiré **486**. Après un temps de réaction de 2 h, seul le produit de départ **8** est récupéré avec un rendement de 60% (entrée 1). En laissant la réaction évoluer pendant 24 h l'ensemble est complètement dégradé (entrée 2).



Entrée	Conditions	Produits formés
1	DMSO, TA, 2 h, [Scanio 1971]	**8** (60%)
2	DMSO, TA, 24 h	Dégradation

Tableau 32 : essai d'additions de Michael

En utilisant un nucléophile de type cycloalcanedione-1,3, nous n'avons pas observé la formation de l'adduit de Michael recherché **489**. Dans les différentes conditions mises en œuvre, seule l'énone de départ **8** est récupérée, que ce soit en milieu aqueux à reflux [Harada 1990], en milieu acétonitrile en présence de proline [Ma 2010] ou encore en présence d'un mélange de $BF_3.Et_2O$ et de pyridine.



Entrée	Conditions	Produits formés
1	H_2O, reflux, 24h [Harada]	**8** (100%)
2	(S)-Proline, MeCN, TA, 24 h, [Ma 2010]	**8** (90%)
3	$BF_3.Et_2O$, pyridine, THF, reflux, 4 h puis TA, 15 h	**8** (85%)

Tableau 33 : Addition de 2-méthylcyclopentan-1,3-dione sur le composé **8**

VI. 1. 2. Addition de type Mukaiyama

Nous avons tenté une addition de type Mukaiyama qui consiste à faire réagir un énoxysilane avec une énone en présence de $TiCl_4$ [Grieco 1978]. Que ce soit avec l'énoxysilane dérivant de l'acétophénone ou de la cyclohexanone, aucun adduit de Michael **490** ou **493** n'a été observé.

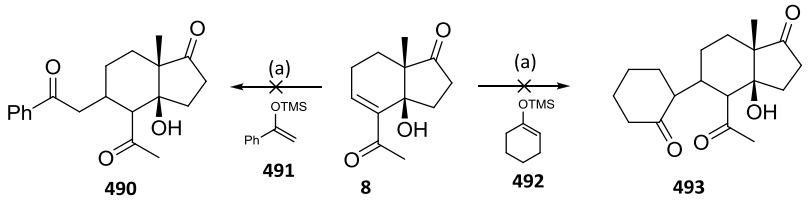


Schéma 142 : Additions de type Mukaiyama. Réactifs et conditions : (a) $TiCl_4$, pyridine, CH_2Cl_2, -78°C-> TA.

VI. 2. Additions au départ du diène **479**

Suite à ces résultats décevants, nous avons voulu réaliser ces même additions de type Mukaiyama au départ du diène **479** et en présence des même énoxysilanes **491** et **492**.

VI. 2. 1. Additions de type Mukaiyama

Effectivement, soit avec l'énoxysilane issu de l'acétophénone **491** ou de la cyclohexanone **492**, les réactions d'addition ont lieu et permettent d'isoler les dérivés correspondants **494** et **495** avec des rendements de l'ordre de 50%.

Dans le cas de la tricétone **495**, nous avons constaté une isomérisation de la double liaison présente dans le cycle à 5 carbones pour conduire à la cétone α,β-insaturée **495**.

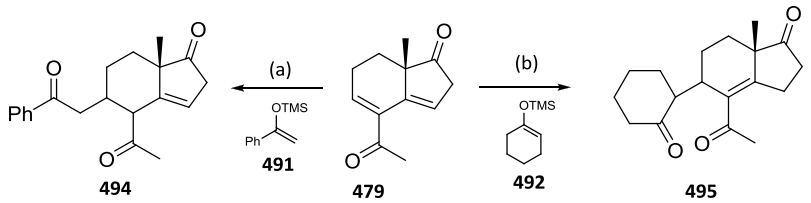


Schéma 143 : Additions de type Mukaiyama. Réactifs et conditions : (a) $TiCl_4$, pyridine, CH_2Cl_2, -78°C, 1.5 h (49%); (b) $TiCl_4$, pyridine, CH_2Cl_2, -78°C, 25 min (50%)

Cette tricétone **495**, obtenue par réaction de l'énoxysilane **492** avec le dérivé **479**, conduit en milieu potasse alcoolique par une annélation de Robinson au dérivé tétracyclique **496** avec un rendement de 71%. Ces réactions ayant été réalisées en fin de thèse, nous n'avons pas pour le moment d'élément permettant d'assigner les configurations relatives du dérivé tétracyclique **496**.

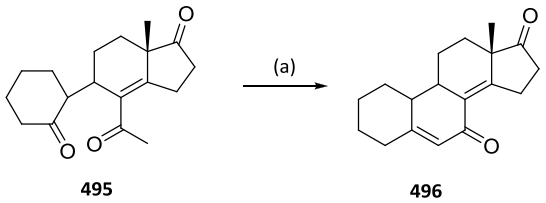
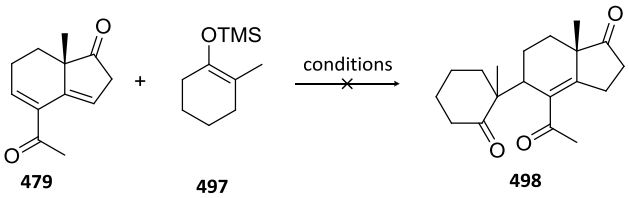


Schéma 144 : Synthèse du tétracycle **496**. Réactifs et conditions : (a) KOH, MeOH, TA, 30 min (71%).

Suite à ce premier succès, à savoir la formation d'un squelette carboné tétracyclique, nous avons poursuivi nos efforts vers la synthèse d'un tétracycle possédant un groupement méthyle sur le carbone 10 (numérotation des stéroïdes).

Parmi les différentes méthodes développées (activation par $TiCl_4$, présence de Tf_2NH en quantité catalytique ou encore activation sous haute pression), aucune réaction entre le diène **479** et l'énoxysilane **497** issu de la méthylcyclohexanone n'a été observée.



Entrée	Conditions	Produits formés
1	$TiCl_4$, pyridine, CH_2Cl_2, -78°C-> TA, 24 h	Produit non identifié
2	Tf_2NH, CH_2Cl_2, -78°C-> TA, 24 h	**479** (90%)
3	Haute Pression, CH_2Cl_2, TA, 15 h	**479** (80%)

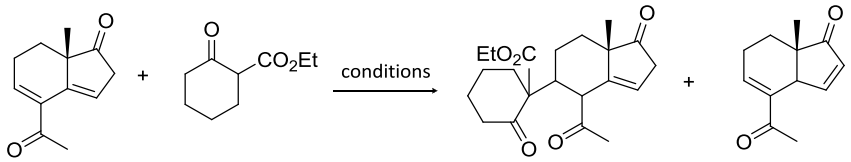
Tableau 34 : Addition de l'éther d'énol silylé **497** sur le diène **479**.

VI. 2. 2. Additions de céto ester sur le diène **479**

Comme nous venons de le voir, une addition de type Mukaiyama ne nous a pas permis d'introduire un groupement méthyle en position 10 d'un squelette de type stéroïde.

Pour pallier à cette difficulté, nous avons encore réalisé une réaction de Michael entre le diène **479** et le céto ester cyclique **499** dans des conditions de haute pression développées par Dauben et coll. (DBU, MeCN, haute pression, TA) [Dauben 1983]. Cependant, il est important de noter que la presse disponible au laboratoire permet d'accéder à une pression maximale de 8 kbar alors que Dauben et coll. utilisaient des pressions de 15 kbar. Les différents résultats obtenus sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

Les conditions de haute pression nous ont permis d'accéder au dérivé **500** souhaité avec un rendement de 12% (entrée 1) en travaillant à 8 kbar de pression. Pour tenter d'en améliorer ce rendement, nous avons modifié le solvant de réaction. Mais dans tous les cas (THF, DMF, CH_2Cl_2, toluène) seule la diénone **443** résultant d'une isomérisation de la double liaison dans le cycle à 5 carbones a été isolée.



479 **499** **500** **443**

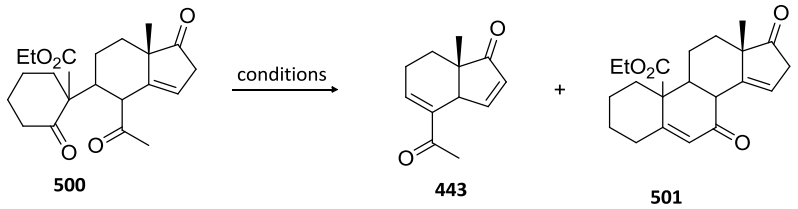
Entrée	Conditions	Produits formés
1	DBU, MeCN, haute pression, TA, 15 h [Dauben 1983]	**500** (12%)
2	DBU, THF, haute pression, TA, 15 h	**443** (20%)
3	DBU, DMF, haute pression, TA, 15 h	**443** (23%)
4	DBU, CH_2Cl_2, haute pression, TA, 15 h	**443** (20%)
5	DBU, toluène, haute pression, TA, 15 h	**443** (20%)

Tableau 35 : Addition du céto ester **499** sur le diène **479**.

Seul l'acétonitrile a conduit à la formation d'un composé résultant d'une addition de Michael du céto ester **499** sur le diène **479**. Ce résultat est très prometteur mais demande à être amélioré. Il faudrait par exemple, modifier la base utilisée (nature, quantité) ou les conditions réactionnelles (température, micro-ondes) afin d'améliorer le rendement de cette réaction.

Ne disposant que d'une faible quantité (30 mg) du dérivé **500**, nous avons malgré cela, tenté une annélation de Robinson sur ce dernier. Dans les conditions décrites par Jung et coll. [Jung 2003], à savoir tBuOK dans l'éthanol à chaud, nous n'avons pas été en mesure de former le tétracycle correspondant **501** et seul le dérivé diénone **443** résultant d'une rétro Michael et d'une isomérisation

de la double liaison a été isolé (entrée 1). Par contre des conditions plus classiques à savoir, l'utilisation de KOH dans le MeOH nous ont permis d'obtenir le dérivé souhaité **501** avec un rendement de 10% (entrée 2). Il est à noter que ces conditions n'ont pas conduit à la déprotection de l'ester éthylique. Ces résultats demandent à être confirmés car par manque de temps, les conditions optimales n'ont pas pu être déterminées.



Entrée	Conditions	Produits formés
1	tBuOK, EtOH, reflux, 5 h	443 (53%)
2	KOH, MeOH, TA, 4.5 h	501 (10%)

Tableau 36 : Annélation de Robinson sur le composé **500**.

VI. 3. Conclusion

Nous avons montré que les additions de Michael ne se faisaient pas sur l'énone **8** possédant une fonction hydroxyle en jonction de cycle.

En revanche les travaux effectués au départ du diène **479** ont mis en évidence la possibilité d'accéder à un squelette carboné tétracyclique par le bais d'une addition de Michael de type Mukaiyama complétée par une annélation de Robinson.

Ainsi, Le dérivé tétracyclique **496** est accessible en 7 étapes au départ de la cyclopentadione **5** avec un rendement global de 11% sans aucune étape de protection.

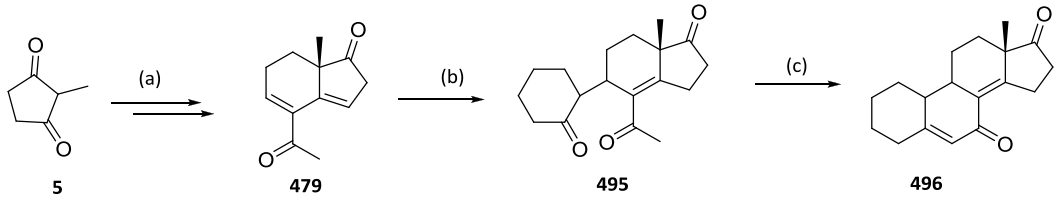


Schéma 145 : Synthèse du dérivé tétracyclique **496**. Réactifs et conditions : (a) i: acroléine, H_2O, 50°C, 15 h (83%); ii : Ph_3P=CHCOMe, CH_2Cl_2, TA, 15 h (75%); iii : $TiCl_4$, CH_2Cl_2, TA, 1.5 h (89%); iv : $BF_3.Et_2O$, pyridine, micro-ondes, THF, 2.5 h (78%); v : $KHSO_4$, Ac_2O, reflux, 30 min (72%); (b) $TiCl_4$, CH_2Cl_2, -78°C, 25 min (50%); (b) KOH, MeOH, TA, 30 min (71%).

Nous avons aussi pu observer une addition de Michael du céto ester **499** sur le diène **479** dans des conditions de haute pression pour conduire au composé **500**, qui, suivie d'une annélation de Robinson nous permet d'accéder au dérivé tétracyclique **501**. Pour le moment les résultats sont modestes et demandent à être améliorés.

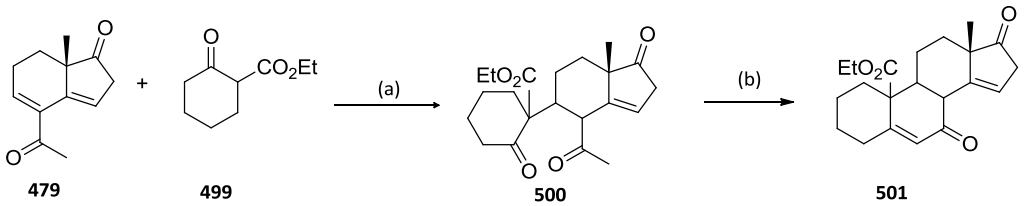


Schéma 146 : Synthèse du dérivé **500**. Réactifs et conditions : (a) DBU, MeCN, Haute Pression, TA, 15 h (12%) ; (b) KOH, MeOH, TA, 4.5 h (10%).

VII. Conclusion

Dans ce chapitre nous nous sommes intéressés à la synthèse totale de dérivés stéroïdes (14β-hydroxystéroïdes) par l'intermédiaire d'une méthodologie développée au laboratoire consistant en une réaction tandem de Michael-aldol activée par $TiCl_4$. En effet, nous avons montré qu'il est possible de synthétiser efficacement des dérivés de type diquinane, hydrindane et décaline possédant une fonction hydroxyle en jonction de cycle au départ d'entités céto énones.

Nous avons ensuite démontré que la synthèse d'un squelette carboné tétracyclique de type stéroïde était possible au départ d'un système bicyclique de type hydrindanone, formant potentiellement les cycles C et D d'un stéroïde, soit par le biais d'une réaction de Diels-Alder soit par l'intermédiaire d'une réaction d'addition de Michael sur la cétone α,β-insaturée **8** (issue d'une déshydrochloration de l'adduit de Michael-aldol) suivie d'une annélation de Robinson.

En premier lieu, une réaction de Diels-Alder effectuée entre le diénol éther silylé **447** et la 2-méthyl-2-cyclohexén-1-one **454** en présence de $MeAlCl_2$ permet d'accéder aux cycloadduit **460/a** et au dérivé pentacyclique **460/b** avec des rendements modestes. Nous ne possédons pas, à ce jour, d'élément permettant de déterminer la configuration relative de ces dérivés.

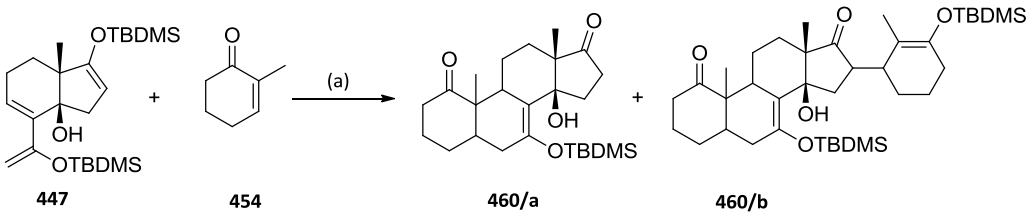


Schéma 147 : Synthèse des cycloadduits **460/a** et **460/b**. Réactifs et conditions : (a) toluène, haute pression, TA, 15 h (**460/a** : 19%, **460/b** : 20%)

Cependant, le faible rendement de la réaction de Diels-Alder et une désilylation problématique nous ont amenés à trouver un nouvel accès aux dérivés tétracycliques.

Nous avons également pu montrer que le tétracyclique **496** devient accessible par une addition de Michael de type Mukaiyama entre un éther d'énol silylé et le diène **479** suivie d'une annélation de Robinson. Pour le moment, par cette voie, nous n'avons pas été en mesure d'introduire de groupement méthyle en position 10 (dans la numérotation des stéroïdes).

Dans une autre démarche, la réaction d'un céto ester cyclique avec l'énone bicyclique **479** a conduit, sous l'effet de la haute pression, à l'adduit de Michael **500** avec un rendement de 12% qui après une annélation de Robinson nous permet d'accéder au dérivé tétracyclique **501** avec un rendment de 10%. Ces dernières réactions demandent également à être améliorées dans l'optique d'une transformation du groupement ester en groupement méthyle par une réaction de Wolf-Kishner. Sur les dérivés **496** et **501**, les configurations relatives n'ont pas encore pu être attribuées.

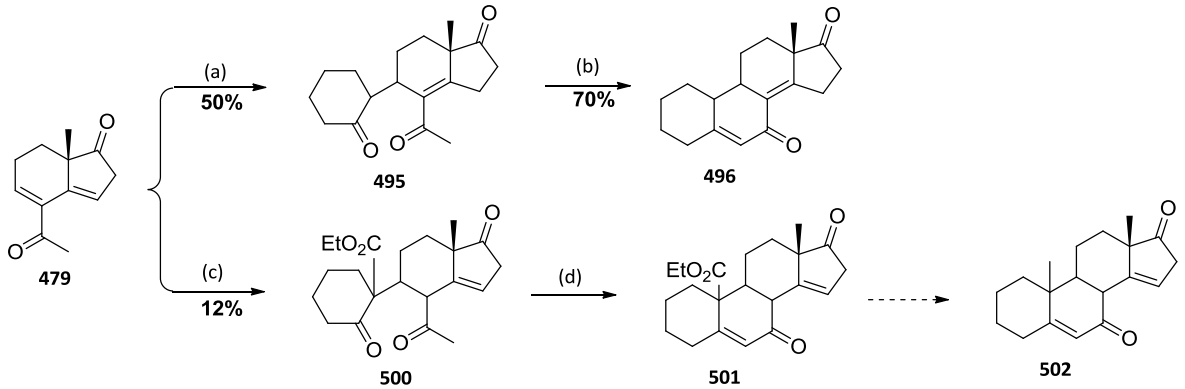


Schéma 148 : Synthèse des composés **496** et **501**. Réactifs et conditions : (a) éther d'énol silylé **492**, $TiCl_4$, CH_2Cl_2, -78°C, 25 min (50%); (b) KOH, MeOH, TA, 30 min (71%), (c) céto ester **499**, DBU, MeCN, haute pression, TA, 15 h (12%) ; (d) KOH, MeOH, TA, 4.5 h (10%).

Chapitre IV :
Etudes biologiques effectuées sur TGR5

Au cours des travaux concernant la synthèse de Hoodigogénine A, plusieurs stéroïdes ont été synthétisés au laboratoire puis évalués, au sein du laboratoire du Prof. Auwerx (EPFL, Lausanne), pour leur activité sur TGR5, un récepteur nucléaire appartenant à la famille des récepteurs couplés aux protéines G. En effet, Auwerx et coll. ont récemment montré que l'activation de TGR5 par des stéroïdes tels que les acides biliaires augmentait la dépense énergétique pouvant ainsi entraîner une perte de poids.

Dans cette partie, nous commencerons donc par expliquer le mode d'action de TGR5 puis nous décrirons les résultats obtenus à partir des composés préparés au laboratoire.

Remarque : les initiales servant à désigner les composés désignent les personnes suivantes

ATN = Anh-Thu Nguyen Trung, stagiaire M2 : 2007-2008

AS = Alexandre Steffen, technicien : septembre 2008-septembre 2009

BR = Blandine Ressault

ML = Marie Loblein, technicienne : octobre 2009-octobre 2010

MT = Manon Thévenin, stagiaire DUT : mai 2008-juin 2008

I. Introduction

Dans les conditions normales, l'homéostasie métabolique est maintenue dans le corps par un mécanisme complexe. La nourriture absorbée permet de fournir les sucres et les graisses nécessaires à la production d'énergie indispensable aux fonctions physiologiques. La dernière étape de ce processus se déroule dans les mitochondries avec la synthèse de l'ATP.

L'homéostasie est contrôlée par un équilibre entre l'action de l'insuline et du glucagon. L'insuline est produite en réponse à une hyperglycémie et stimule la consommation de sucre par les différents organes. Le glucagon a l'effet opposé, c'est-à-dire qu'il fait diminuer la consommation de sucre par les organes en cas d'hypoglycémie. Une alimentation trop riche en sucre et en graisse génère une balance positive et l'énergie produite devient trop importante par rapport à la dépense énergétique réelle. Cette situation provoque un déséquilibre entre l'action de l'insuline et du glucagon et entraîne à terme des maladies telles que l'obésité et le diabète de type II.

Pour pallier à ces maladies métaboliques, l'équipe du Prof. Auwerx a montré que l'activation d'un récepteur membranaire appartenant à la famille des RCPG (Récepteur Couplé aux Protéines G), le TGR5, influe sur l'activité des mitochondries en augmentant leur dépense énergétique. Dans les

cellules intestinales, l'activation de TGR5 entraîne la sécrétion des incrétines GLP-1 (Glucagon Like Peptide-1), hormones stimulant la sécrétion d'insuline. Cette sécrétion a pour effet de ralentir le passage des aliments dans les intestins et donc de ralentir la sensation de faim. A ce jour, les acides biliaires sont les seuls agonistes connus de TGR5 mais ces molécules activent également un autre récepteur : FXR (Farnesoid X Receptor, récepteur nucléaire dont l'activation prévient l'accumulation toxique des acides biliaires en diminuant leur synthèse et leur transport).

L'enjeu est donc de trouver de nouveaux agonistes de TGR5 plus puissants que les acides biliaires et plus sélectifs.

II. Mode d'action de TGR5

TGR5 est exprimé fortement dans le placenta et la rate, modérément dans les poumons, le foie, l'estomac, l'intestin, le tissu adipeux, le cœur, les glandes mammaires, l'utérus, la moelle épinière, les reins et les leucocytes. En revanche, ce récepteur n'est exprimé ni dans le cerveau ni dans le thymus [Strehle 2009].

Une étude a montré que l'administration d'acides biliaires à des souris augmentait la dépense énergétique prévenant ainsi l'obésité. En effet, des souris nourries avec un régime très riche en graisse deviennent obèses alors que des souris nourries avec le même régime auquel des acides biliaires ont été ajoutés conservent un poids normal. L'administration d'acides biliaires à des souris devenues obèses permet d'inverser le processus et de leur faire retrouver un poids normal.

De plus, lorsque des souris déficientes en TGR5 ont été nourries avec un régime riche en graisse supplémenté d'acides biliaires, celles-ci ont montré une accumulation significative de graisses [Maruyama 2006].

Pour expliquer ces résultats, il était nécessaire d'étudier le récepteur TGR5 afin de comprendre son mécanisme d'action.

L'activation de TGR5 par les acides biliaires est suivie de la libération de la sous unité α de la protéine G liée au récepteur et de l'activation de l'adénylate cyclase. Cette enzyme membranaire va produire de l'Adénosine MonoPhosphate cyclase (AMPc) à partir d'ATP. L'augmentation de l'AMPc dans le milieu cellulaire va engendrer l'activation de la protéine kinase A ayant pour but de phosphoryler la protéine CREB (*cAMP-Response Element Binding*) pour donner la CREB-P (CREB Phosphorylée). Elle agit comme un facteur de transcription qui interagit directement avec l'ADN par sa fixation aux éléments de réponse (CRE, *cAMP Response Element*) induisant la transcription de certains gènes.

Dans les cellules entéroendocrines (cellules gastro-intestinales responsable de la sécrétion de certaines hormones), l'activation de cette voie métabolique aura comme conséquence la sécrétion de GLP-1. Les eNOS (*endothelial Nitric Oxide Synthase*) sont une autre cible de l'activation de TGR5. L'activation de ces eNOS permet de limiter l'hépatotoxicité des acides biliaires dans le foie et la peroxydation des lipides (formation de radicaux libres, responsables de dommages tissulaires). Enfin, dans les tissus métaboliques (muscle et tissu adipeux brun), l'augmentation de l'AMPc conduit à l'activation de la 2-iodothyronine déiodinase 2 (D2) et de là, stimule la production d'hormones thyroïdiennes, la tétraiodothyronine (T4) qui sera transformeée en triiodothyronine (T3). Puis, l'activation des récepteurs thyroïdiques par la T3 va engendrer une augmentation de la dépense énergétique en stimulant la phosphorylation oxydative mitochondriale [Auwerx 2008].

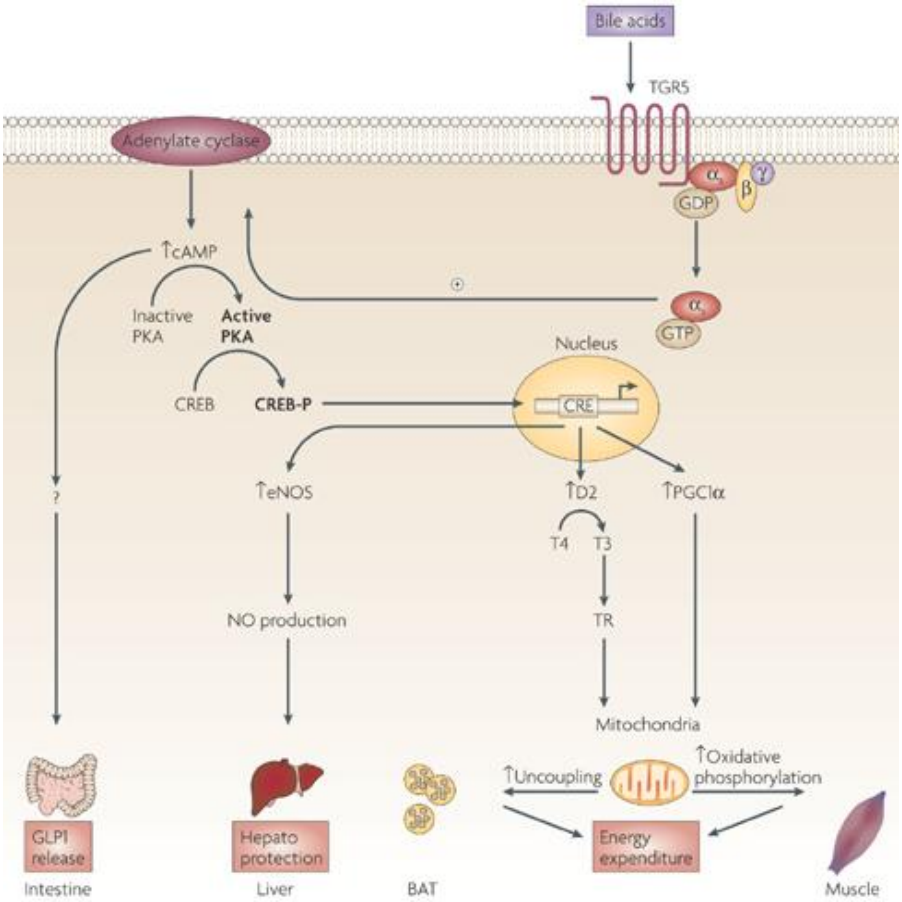


Figure 29 : Activation de TGR5 par les acides biliaires [Auwerx 2008].

Des premières mesures réalisées sur les acides biliaires ont permis de mesurer leur activité sur TGR5 et ainsi de déterminer quels étaient les plus actifs. Il en résulte que l'acide lithocholique est le plus actif avec un EC_{50} de 58 nM contre 10 µM pour l'acide cholique [Auwerx 2008(2)].

Acide biliaire	Structure	EC_{50}
Acide lithocholique (LCA)		0.58 ± 0.05 µM
Acide désoxycholique (DCA)		1.25 ± 0.07 µM
Acide chénodésoxycholique (CDCA)		6.7 ± 0.7 µM
Acide cholique (CA)		13.6 µM

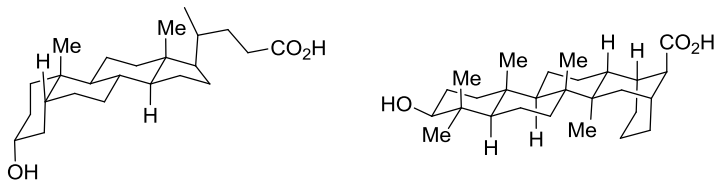
Tableau 36 : Différents acides biliaires activant TGR5.

Cependant, ces acides biliaires activent également un second récepteur, FXR. Une étude menée par Auwerx et coll. avait pour but de trouver de nouveaux agonistes de TGR5 plus sélectifs. Il est ressorti de cette étude préliminaire que des composés de la famille de l'acide oléanique (terpène extrait des feuilles d'olivier) activaient TGR5 sélectivement sans activation de FXR [Strehle 2009].

Nom	Structure	EC_{50}
Acide oléanique		2.25 µM
Acide ursolique		1.43 µM
Acide bétulinique		1.04 µM

Tableau 37 : Tepènes activant sélectivement TGR5.

Il est surprenant que ces terpènes puissent avoir une activité similaire à celle des acides biliaires, car leur jonction de cycle A/B trans, rend leur conformation très différente. En effet, une jonction de cycle A/B cis induit une structure coudée entre les deux cycles alors qu'une jonction trans donne une conformation plutôt plane.



Structure de l'acide litocholique **structure de l'acide oléanique**

Figure 30 : Structures des deux types d'agoniste de TGR5.

III. Etude de nos composés sur TGR5

Il est très difficile d'obtenir une structure par analyse de diffraction aux RX des RCPG. A ce jour seule la Rhodepsine a pu être cristallisée avec son ligand. Ces difficultés de cristallisation sont liées à plusieurs facteurs. Tout d'abord, les RCPG sont exprimés à des taux très faibles, rendant donc leur extraction laborieuse. Ensuite, ces récepteurs ne sont pas stables durant les étapes d'extraction et une dénaturation ou une précipitation sont très souvent observées. Il est ensuite quasiment impossible de les reconstituer dans leur conformation active [André 2009].

Ne disposant pas d'analyse de diffraction aux RX de TGR5, une étude SAR ou RAS (Relation Structure Activité) est donc indispensable pour essayer de déterminer sa conformation, et donc les molécules potentiellement actives. Conjointement, les équipes des Prof. Auwerx et Pellicciari ont entrepris une telle étude SAR afin de déterminer les principales régions caractéristiques de ce récepteur. Les conclusions de cette étude font état de la présence [Auwerx 2008 (2)]:

- d'une poche étroite enrichie en groupements riches en liaisons H pour ancrer une fonction hydroxyle ou cétone en position 3.
- d'une poche latérale hydrophobe assez large pour accepter un groupement propyle.
- d'une large poche enrichie en groupements riches en liaisons H pour ancrer la fonction acide carboxylique présente sur la chaîne latérale des acides biliaires.

Afin d'affiner encore plus ce modèle de TGR5, les 34 composés synthétisés au laboratoire ont été testés et classés en 6 groupes. L'activité (EC_{50}) de chacun de ces composés a été mesurée et comparée à celle du DCA (EC_{50} = 1.25 µM). En revanche, l'efficacité est mesurée par rapport à celle du LCA (composé le plus actif sur TGR5) à une concentration de 10 µM.

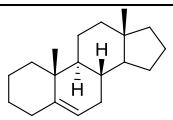
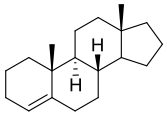
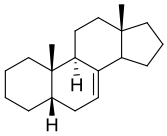
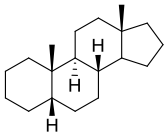
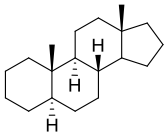
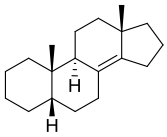
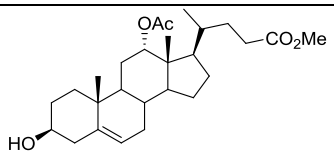
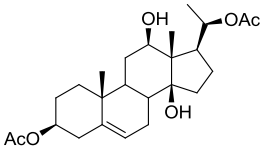
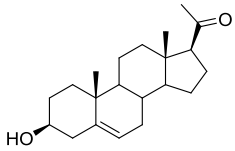
Groupe	Sous-structure	Nombre de composés testés	Nombre de composés actifs
Groupe 1		4 composés	1 composé
Groupe 2		2 composés	0 composé
Groupe 3		1 composé	0 composé
Groupe 4		17 composés	16 composés
Groupe 5		8 composés	3 composés
Groupe 6		2 composés	2 composés

Tableau 38 : Différentes catégories de stéroïdes testés sur TGR5.

III. 1. Composés des groupes 1, 2 et 3

Nom	Structure	EC_{50}	Efficacité
BR164		42.36 µM	7 %
BR211/6		NA	/
MT91		NA	/

BR475 (Hoodigogénine A)		NA	/
AS205		NA	/
MT108		NA	/
AS194		NA	/

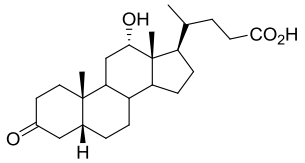
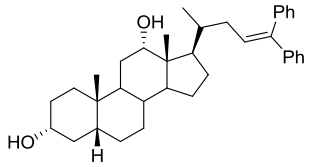
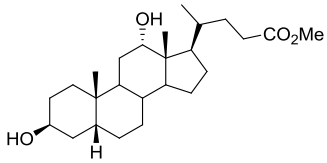
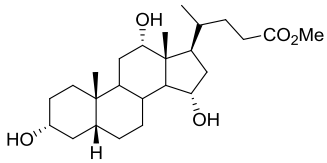
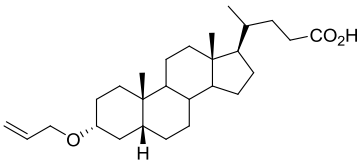
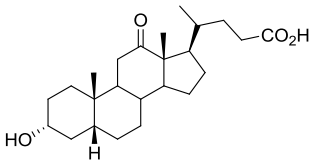
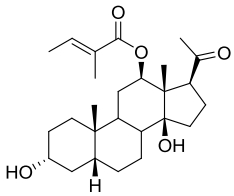
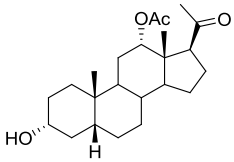
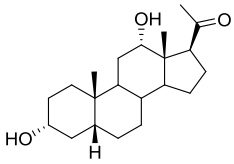
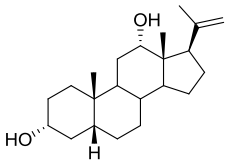
Tableau 39 : Activité des composés des groupes 1, 2 et 3. (NA = non actif)

Dans ces groupes, les 7 composés possèdent une double liaison différemment positionnée dans les cycles A ou B. Le seul composé de cette série présentant une activité est le composé **BR164,** qui est un analogue 3β-OH, Δ^{5-6} de l'acide désoxycholique, avec un EC_{50} de 42.35 µM mais son efficacité reste faible avec 7 %. Suite aux remarques précédentes, il est étonnant que ce composé ait une affinité avec TGR5 car la double liaison en position 5-6 lui confère une structure plane équivalente à celle des stéroïdes possédant une jonction de cycle A/B trans.

III. 2. Composés du groupe 4

Dans ce groupe ont été regroupé l'ensemble des composés analogues des acides biliaires à savoir ceux possédant une jonction de cycle A/B cis.

Nom	Structure	EC_{50}	Efficacité
AS200		0.43 µM	106 %
BR224/2		0.63 µM	63 %

MT90		0.75 µM	103 %
AS207		0.95 µM	20 %
AS296/2		0.96 µM	71 %
ML030/2		1.30 µM	48 %
AS127		1.56 µM	105 %
MT89		1.95 µM	102 %
BR460		2.38 µM	65 %
BR142		2.66 µM	97 %
BR140		3.15 µM	97 %
BR110		3.74 µM	126 %

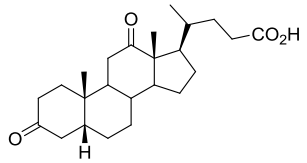
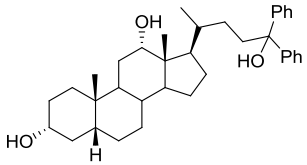
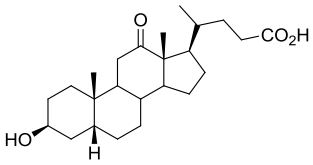
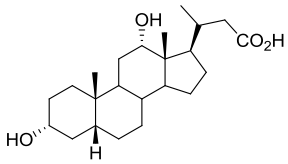
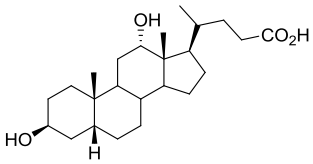
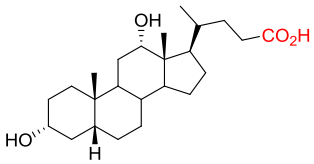
MT75		4.51 µM	95 %
AS189		7.39 µM	35 %
MT77		7.64 µM	83 %
AS284		10.80 µM	42 %
ATN018		> 100 µM	25 %

Tableau 40 : Activités des composés du groupe 4.

Grâce à tous ces composés testés, nous allons pouvoir déterminer l'impact positif ou négatif de certaines des transformations structurales sur l'activité de ces dérivés sur TGR5 par rapport à celle du DCA.

III. 2. 1. Effet de la chaîne latérale

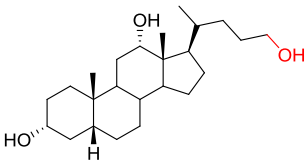
- La réduction de la fonction carboxylique en un alcool primaire sur la chaîne latérale induit une augmentation de l'activité tout en conservant une efficacité similaire.



DCA

EC_{50} = 1.25 µM

Efficacité = 105 %

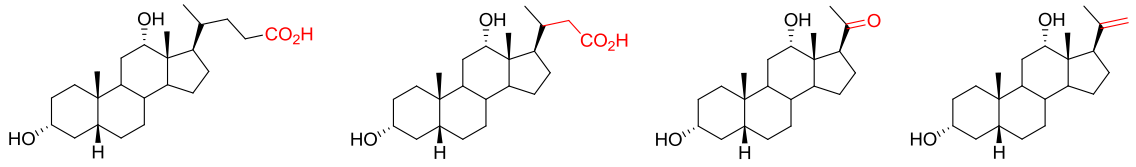


AS200

EC_{50} = 0.43 µM

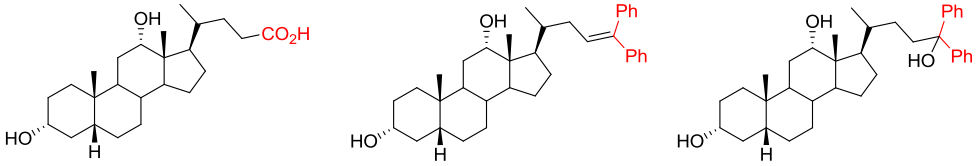
Efficacité = 106 %

- La perte d'un méthylène sur la chaîne latérale implique une perte d'activité et d'efficacité par rapport à celle du DCA. En revanche, la transformation de la chaîne latérale en méthylcétone ou en groupement isopropylène réduit l'activité par rapport à celle du DCA mais l'améliore par rapport à celle du composé **AS284**.



DCA	**AS284**	**BR140**	**BR110**
EC_{50} = 1.25 µM	EC_{50} = 10.80 µM	EC_{50} = 3.15 µM	EC_{50} = 3.75 µM
Efficacité = 105 %	Efficacité = 42 %	Efficacité = 97 %	Efficacité = 126 %

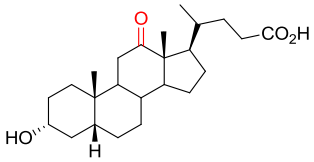
- Le remplacement de la fonction acide carboxylique sur la chaîne latérale par des groupements encombrants tels qu'un groupement diphényle conduit à une activité similaire à celle du DCA mais avec une perte significative de l'efficacité. Ces deux composés pourraient donc être définis comme des antagonistes de TGR5.



DCA	**AS207**	**AS189**
EC_{50} = 1.25 µM	EC_{50} = 0.95 µM	EC_{50} = 7.39 µM
Efficacité = 105 %	Efficacité = 20 %	Efficacité = 35 %

III. 2. 2. <u>Influence de la fonction hydroxyle en position 12</u>

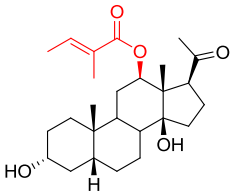
L'oxydation du groupement hydroxyle en position 12 ou la protection de celui-ci par un groupement acétate ou tigloyle n'induit aucun effet particulier sur l'activité ou sur l'efficacité des composés en comparaison avec le DCA.



MT98

EC_{50} = 1.95 µM

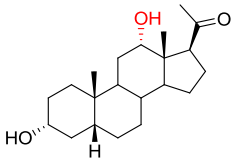
Efficacité = 102 %



BR460

EC_{50} = 2.38 µM

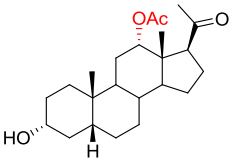
Efficacité = 65 %



BR140

EC_{50} = 2.66 µM

Efficacité =97 %



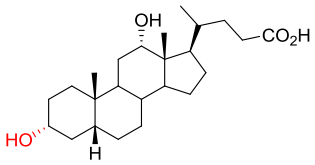
BR142

EC_{50} = 3.15 µM

Efficacité = 97 %

III. 2. 3. <u>Influence de la fonction hydroxyle en position 3</u>

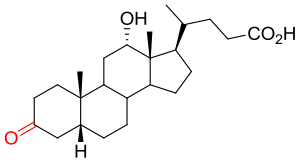
- En présence d'une fonction hydroxyle en position 12α, l'oxydation de la fonction hydroxyle en position 3 permet d'améliorer l'activité par rapport au DCA. Par contre l'inversion de stéréochimie au niveau du carbone 3 conduit à une très grande perte d'activité et d'efficacité.



DCA

EC_{50} = 1.25 µM

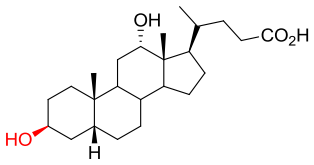
Efficacité = 105 %



MT90

EC_{50} = 0.75 µM

Efficacité = 103 %

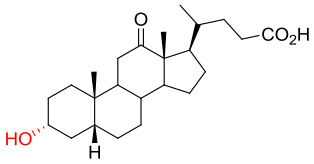


ATN018

EC_{50} = > 100 µM

Efficacité = 25 %

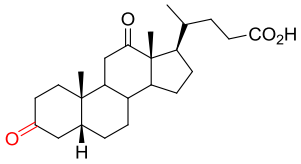
- En revanche, lorsque la fonction hydroxyle en position 12 est oxydée, la stéréochimie ou le degré d'oxydation du carbone 3 n'a plus d'influence sur l'activité ou l'efficacité des composés. En effet, que ce soit avec une fonction 3α ou 3β-hydroxyle ou une fonction cétone en position 3, les composés **MT89**, **MT75** ou **MT77** ont une activité similaire, bien qu'une fonction 3β-hydroxyle semble la faire diminuer légèrement.



MT89

EC_{50} = 1.95 µM

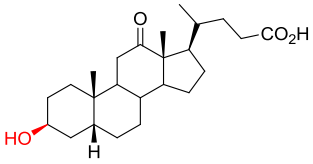
Efficacité = 102 %



MT75

EC_{50} = 4.51 µM

Efficacité = 95 %



MT77

EC_{50} = 7.64 µM

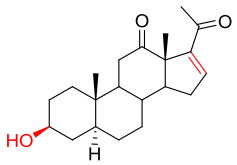
Efficacité = 83 %

III. 3. Composés du groupe 5

Nom	Structure	EC_{50}	Efficacité
ATN023/8		3.0 µM	/
ATN024		24.70 µM	20 %
BR396		> 100µM	15 %
BR053		> 100µM	11 %
BR077		NA	/
BR086		NA	/
ATN034		NA	/
ATN028		NA	/
ATN053		NA	/

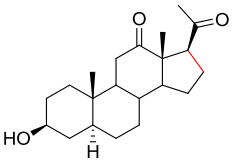
Tableau 41 : Activité des composés du groupe 5. (NA = non actif)

Dans ce groupe ont été regroupés l'ensemble des composés possédant une jonction de cycle A/B trans leur conférant une géométrie plane très différente de celle du DCA. Dans cette série, seul un composé possède une activité significative, il s'agit du dérivé **ATN023/8**, issu de la dégradation de la chaîne dioxaspiro de l'acétate d'hécogénine, possédant une double liaison en position 16-17. En revanche lorsque cette double liaison est hydrogénée, le composé perd de son activité. De même, l'oxydation de la fonction hydroxyle en position 3 conduit à une perte d'activité du composé.



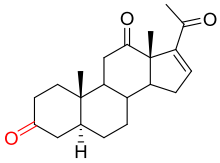
ATN023/8

EC_{50} = 3.0 µM



BR053

EC_{50} = > 100 µM



ATN053

EC_{50} = > 100 µM

III. 4. Composés du groupe 6

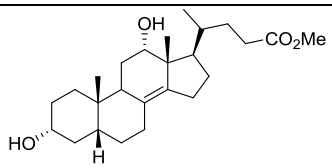
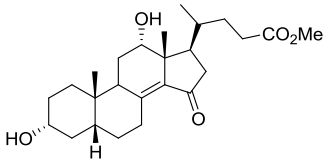
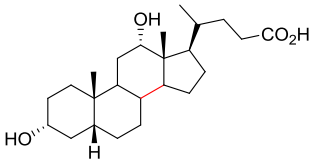
Nom	Structure	EC_{50}	Efficacité
AS282/2		0.96 µM	71 %
ML020		22.69 µM	15 %

Tableau 42 : Activité des composés du groupe 6.

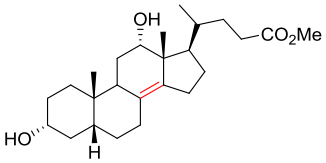
Dans ce dernier groupe, ont été placé les structures de type cholique possédant une insaturation dans le cycle C. Bien que cette fonctionnalité semble avoir un impact favorable sur l'activité, trop peu de substrats de ce type ont été testés pour confirmer cette observation.



DCA

EC_{50} = 1.25 µM

Efficacité = 105 %



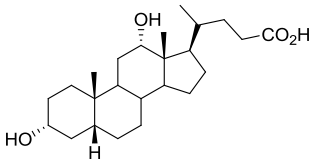
AS282/2

EC_{50} = 0.96 µM

Efficacité = 71 %

III. 5. Test de la hoodigogénine A et ses analogues sur TGR5

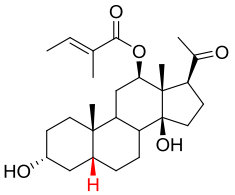
Le récepteur responsable de l'activité anti-appétante de Hoodigogénine A n'étant à ce jour pas connu, le composé **BR475** a été testé sur TGR5 ainsi que ses analogues A/B cis et A/B trans. Nous pouvons remarquer que Hoodigogénine A ne présente pas d'activité sur TGR5 et il en est de même pour son analogue A/B trans. En revanche, l'analogue A/B cis possède une activité similaire à celle dur DCA mais une efficacité plus faible. Ici encore, ces résultats peuvent s'expliquer par la conformation très différente entre un stéroïde A/B cis (structure coudée) et ou stéroïde A/B trans ou Δ^{5-6} (structure plane). En effet, au cours de cette étude SAR, nous avons pu constater que les composés possédant une jonction de cycle A/B cis sont de bien meilleurs ligands de TGR5.



DCA

EC_{50} = 1.25 µM

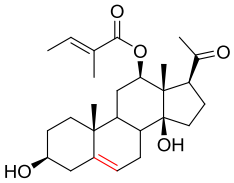
Efficacité = 105 %



BR460

EC_{50} = 2.38 µM

Efficacité = 65 %

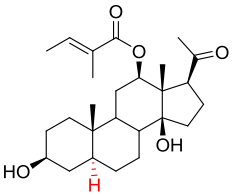


BR475

(hoodigogénine A)

EC_{50} = NA

Efficacité = /



BR396

EC_{50} = > 100 µM

Efficacité = 15 %

IV. Conclusion

Cette étude SAR réalisée au départ de 34 substrats synthétisés au laboratoire et testés sur TGR5 a permis de montrer que certaines transformations structurales pouvaient avoir une influence sur l'activité de ces dérivés en comparaison à celle du DCA, pris pour référence. Ces effets sont répertoriés dans le tableau ci-dessous et sont classés selon leur influence positive ou négative.

Transformations bénéfiques à l'activité	Transformations néfastes à l'activité
- Jonction de cycle A/B cis - Introduction d'un alcool primaire en bout de chaîne latérale - Raccourcissement de la chaîne latérale jusqu'à obtenir une méthylcétone - Oxydation des fonctions hydroxyles en position 3 ou 12 - Introduction d'une double liaison en position 8-14 (à confirmer)	- Jonction de cycle A/B trans ou Δ^{5-6} - Raccourcissement de la chaîne latérale d'une entité CH_2

Il a ensuite été montré que l'introduction de groupements encombrés sur la chaîne latérale permet de conserver une activité similaire à celle du DCA mais fait diminuer l'efficacité du dérivé. Cette observation permettrait le design de molécules ayant des propriétés agonistes partielles ou antagonistes de TGR5.

Enfin, nous avons pu constater que le TGR5 n'est pas responsable de l'activité anti-appétante de Hoodigogénine A. Des tests biologiques sont actuellement en cours afin de déterminer la cible de cette molécule.

Conclusion générale

Mon travail de thèse était inscrit dans le cadre d'un projet pluridisciplinaire (projet STEROB/ANR-07-PCVI-0016-02) qui a pour objectif la synthèse et l'évaluation biologique de stéroïdes susceptibles de présenter des propriétés anti-appétantes. La cible retenue est un glycostéroïde appelé P57 isolé d'une plante succulente dénommée *Hoodia gordonii* présentant des propriétés anti-appétantes. Cependant, le faible rendement d'extraction de ce glycostéroïde (0,003% à 0,02%) ne permet pas d'envisager des études biologiques approfondies. A cette fin, nous avons effectué la synthèse de la **hoodigogénine A**. En effet, il a été montré qu'après ingestion du P57 (extrait naturel), les sécrétions gastriques conduisent à une coupure partielle ou totale des sucres présents [Magdula 2010]. La molécule active du *H. gordonii* serait donc, à priori, la **hoodigogénine A**.

La synthèse que nous avons mise au point comprend comme étape clef une réaction de Norrish type I couplée à une réaction de Prins conduisant à l'introduction de la fonction hydroxyle en position 14β au départ de 12-oxo stéroïdes.

Dans un premier temps, nous avons cherché à connaître l'influence de la jonction des cycles A et B et celle de la nature du substituant en position 20 sur la réaction de Norrish-Prins. Dans cette optique, nous avons étudié cette réaction au départ de 9 dérivés différents possédant une jonction de cycle A/B trans, A/B cis ou Δ^5, ainsi que différents substituants en position 20 (un groupement acétate, un groupement carbonyle ou un groupement dioxolane). Il s'est avéré que les rendements en diols 12β-14β ne dépendent pas de la jonction des cycles A et B mais plutôt de la nature du substituant en position 20, les meilleurs résultats étant obtenus lors de la présence d'un groupement dioxolane.

Cette méthodologie nous a donc permis de réaliser la première synthèse de la **hoodigogénine A** en 13 étapes avec un rendement global de 3% au départ de la 3α-12α-diacétoxyprégnanone (produit commercial) mais aussi de trois analogues : **197** (A/B trans), **198** (A/B cis, 3α-OH) et **196** (A/B cis, 3β-OAc).

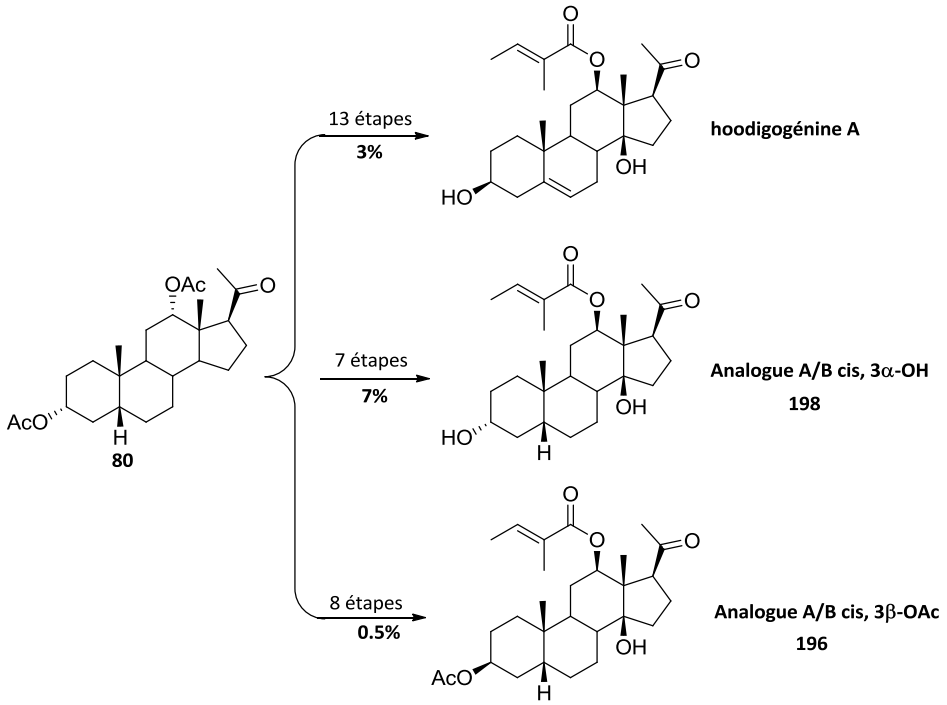


Schéma 149 : Synthèse de la hoodigogénine A et de ses analogues A/B cis au départ de la 3α-12α-diacétoxypréganone.

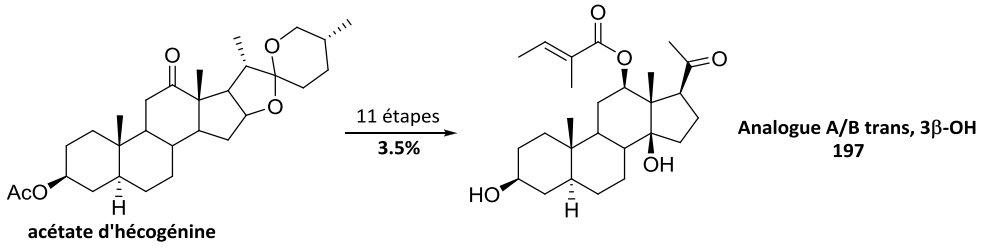


Schéma 150 : Synthèse de l'analogue A/B trans au départ de l'acétate d'hécogénine.

Dans la seconde partie de nos travaux nous avons développé une nouvelle voie d'accès aux 14β-hydroxy-androstanes. La méthodologie que nous avons employée est basée sur une réaction tandem de Michael-aldol. Elle permet d'accéder efficacement, à partir du composé tricarbonylé **6**, au dérivé bicyclique chloré **7**, représentant les cycles C et D présents dans les stéroïdes, en 3 étapes (rendement global = 53%) au départ de la 2-méthylcyclopentane-1,3-dione **5**.

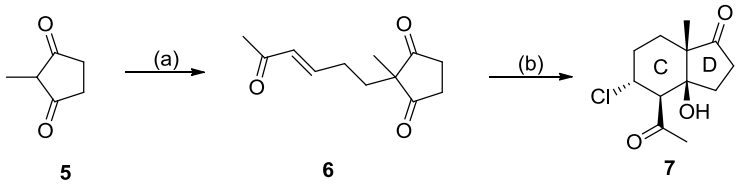


Schéma 151 : Synthèse des cycles C et D. Réactifs et conditions : (a) i: acroléine, eau, 15 h, 50°C (83%) ; ii: 1-(triphénylphosphoranylidène)propan-2-one, CH_2Cl_2, TA, 15 h (75%); (b) $TiCl_4$, CH_2Cl_2, TA, 2 h, (85%)

Une étude de la réaction tandem de Michael-aldol a ensuite été entreprise en faisant varier la taille du cycle de la cycloalcanone de départ et la longueur du bras espaceur entre le cycle et la cétone α,β-insaturée de même que la quantité de $TiCl_4$ utilisée.

Ainsi, nous avons pu montrer que l'addition de 0.5 équivalent de $TiCl_4$ dans le CH_2Cl_2 sur les différents composés de départ permettait d'accéder aux dérivés bicycliques résultant d'une réaction tandem de Michael-aldol avec des rendements compris entre 30 et 85%.

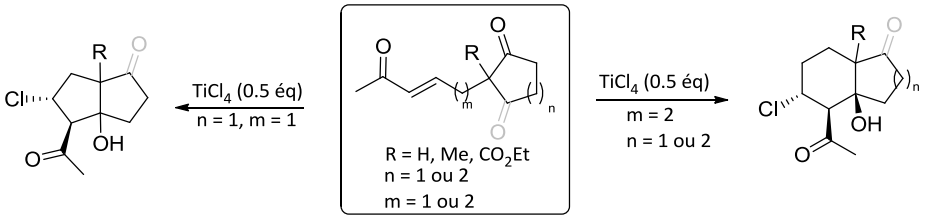


Schéma 152 : Réaction de Michael-aldol catalysée par 0.5 éq. de $TiCl_4$

Nous avons aussi remarqué que l'addition d'un excès de $TiCl_4$ sur ces mêmes substrats de départ (n = 1 et m = 1) entraînait la formation de diquinanes résultant cette fois-ci d'une réaction de Baylis-Hillman et non pas de la réaction de Michael-aldol attendue. Toutefois, la réaction de Baylis-Hillman ne permet pas d'accéder aux systèmes bicycliques 5-6 (n = 1 et m = 2) et 6-6 (n = 2 et m = 2).

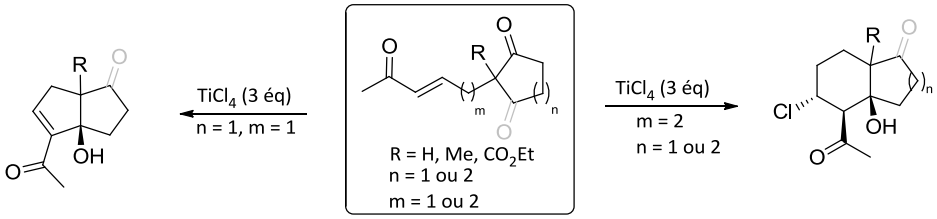


Schéma 153 : Réaction de Michael-aldol ou de Baylis-Hillman catalysée par 3 éq. de $TiCl_4$

Nous avons ensuite poursuivi nos travaux vers la synthèse de stéroïdes en introduisant les cycles A et B par le biais d'une réaction de Diels-Alder au départ du diénol éther silylé **447**. Ce dernier est obtenu à partir de l'adduit de Michael-aldol **7** après déshydrochloration et traitement au TBDMSOTf. Nos différents essais réalisés avec différents diénophiles (ACDE, N-Phénylemaléimide et 2-méthyl-cyclohexén-1-one) nous ont permis d'accéder à un dérivé tricyclique **452** et à deux composés tétracycliques **460/a** et **470** correspondants. Cependant, malgré ces résultats encourageants, la déprotection des éthers d'énol silylés reste problématique et le dérivé **472** de type stéroïde recherché n'a pas pu être obtenu.

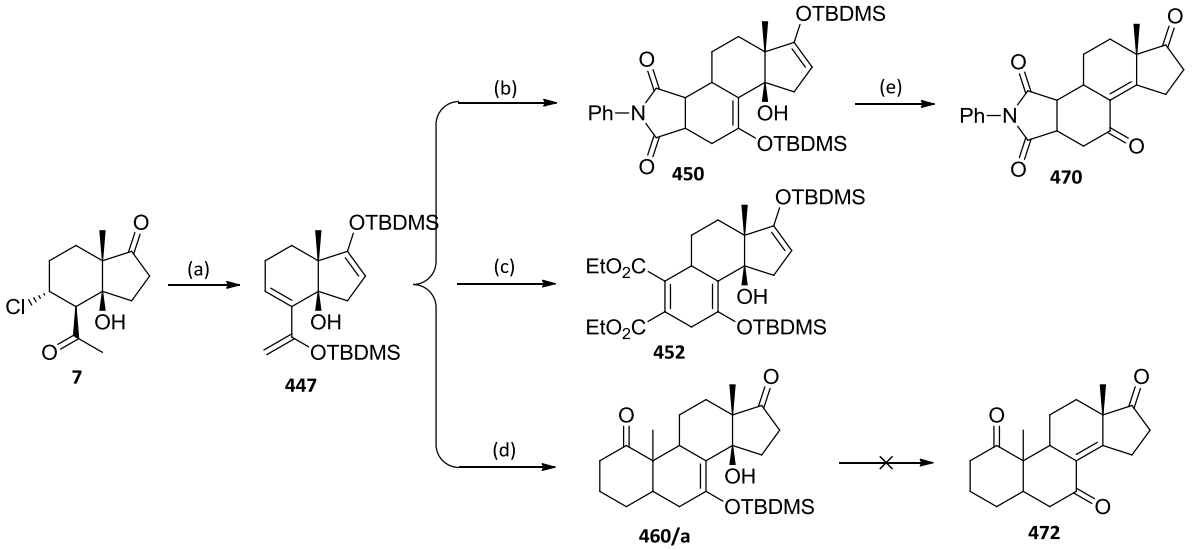


Schéma 154 : Dérivés obtenus par le biais d'une réaction de Diels-Alder. Réactifs et conditions : (a) i : $BF_3.Et_2O$, pyridine, THF, micro-onde, 2.5 h (78%); ii : TBDMSOTf, Et_3N, CH_2Cl_2, TA, 1 h (100%); (b) N-phénylmaléimide, toluène, haute pression, TA, 15 h (57%); (c) ACDE, toluène, haute pression, TA, 15 h (60%); (d) 2-méthylcyclohex-2-énone, $MeAlCl_2$, CH_2Cl_2, -78°C, 30 min (19%); (e) THF/HCO_2H/H_2O, TA, 2 h (87%).

D'autres voies de synthèse ont ensuite été élaborées comme des additions de type Mukaiyama ou de type Michael au départ de l'énone **8**.

Ainsi, l'addition en présence de $TiCl_4$ de l'énoxysilane, issu de la cyclohexanone, sur le diène **479** permet d'obtenir le dérivé **495** qui par une annélation de Robinson, conduit au dérivé tétracyclique **496**. Ce type de réaction n'a pas pu être réalisé avec l'énoxysilane issu de la 2-méthylcyclohexanone.

L'addition de Michael mise en œuvre avec le 2-carbéthoxy-cyclohexanone sur le diène **479** permet d'accéder au composé attendu **500** lorsque la réaction est effectuée sous haute pression. Bien que le rendement obtenu ne soit que de 12 %, ce résultat est très encourageant et demande à être amélioré (étude plus générale impliquant des variations sur la nature du solvant, les conditions réactionnelles, la base…). Enfin, une annélation de Robinson permet d'accéder au dérivé tétracyclique **501** avec un rendemant de 10 %. Là aussi cette étape demande à être améliorée.

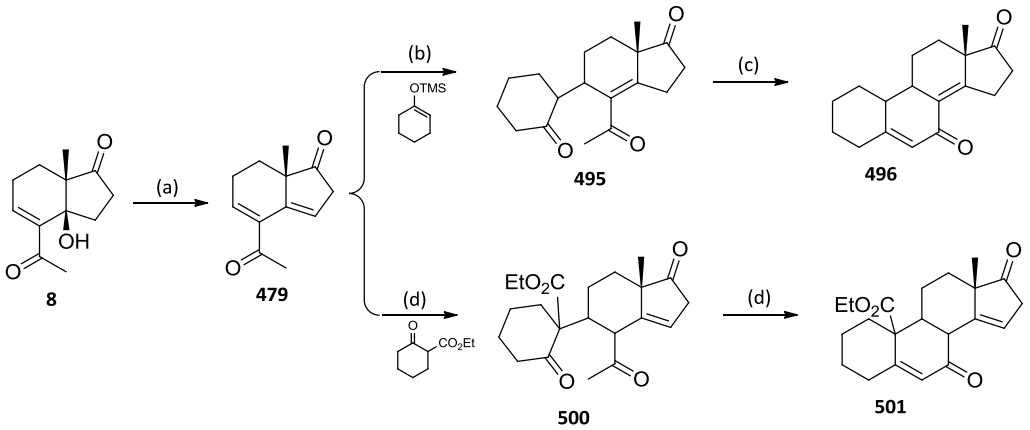


Schéma 155 : Formation de dérivés tétracycliques par une addition de type Mukaiyama ou Michael. Réactifs et conditions : (a) $KHSO_4$, Ac_2O, reflux, 30 min (72%); (b) énoxyxilane, $TiCl_4$, CH_2Cl_2, -78°C, 25 min (50%); (c) KOH, MeOH, TA, 30 min (71%); (d) céto ester, DBU, MeCN, haute pression, TA, 15 h (12%); (d) KOH, MeOH, TA, 4.5 h (10%).

Perspectives

L'objectif premier de ce travail qui était la synthèse de la **hoodigogénine A** a été atteint avec la mise au point d'une synthèse en 13 étapes et un rendement global de 3%. Le rendement de cette synthèse est bien supérieur à ceux obtenus par extraction et déglycosylation (de 0.003 à 0.02%) et permettrait de fournir assez de matière pour poursuivre les études biologiques.

Cependant, le rendement de la réaction de Norrish-Prins (25%) constitue une limite à l'extension de cette synthèse au niveau industriel. Des efforts sont actuellement en cours au laboratoire visant à améliorer les rendements d'introduction de la fonction 14β-hydroxyle. Il est notamment envisagé d'effectuer la réaction de Norrish-Prins au départ du composé **502** possédant un groupement dithioacétal en position 20. En effet, ce groupement plus stable en milieu acide que le groupement dioxolane pourrait favoriser la formation du diol 12β-14β **503** par rapport à celle du dérivé spiro **185**.

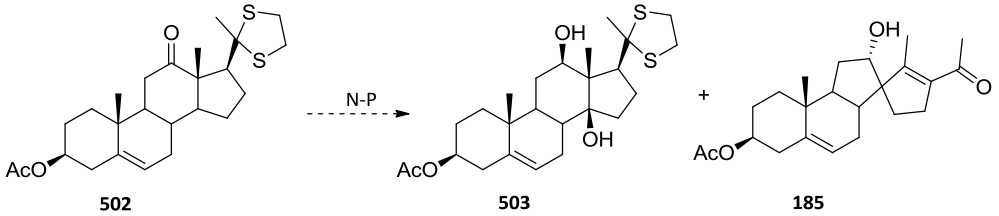


Schéma 156 : Réaction de N-P envisagée dans le but d'améliorer le rendement d'obtention du diol 12β-14β.

Ensuite, les perspectives de ce projet consistent en l'optimisation de la formation du composé **500** et l'étude de sa cyclisation pour ensuite travailler sur l'accès à des stéroïdes 14β-hydroxylé non fonctionnalisés en position 12 comme, par exemple, la **calogénine**.

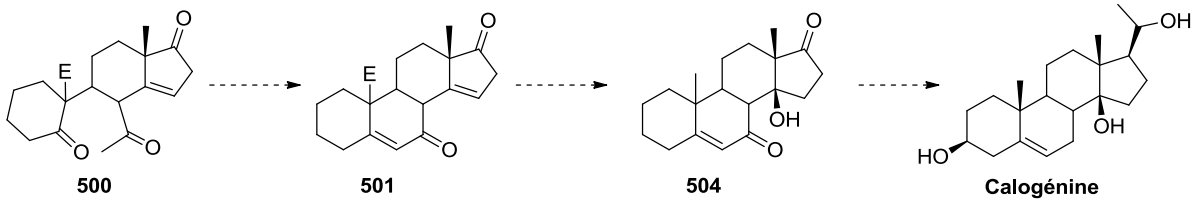


Schéma 157 : Vers une structure 14β-OH stéroïde.

Les efforts entrepris vers la synthèse totale de stéroïde nous ont permis d'obtenir deux dérivés carbonés tétracycliques à savoir les composés **460/a** et **496.**

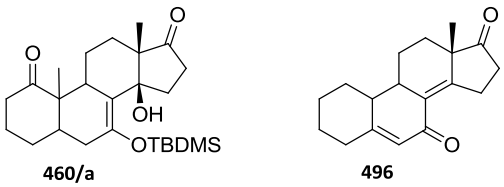


Figure 32 : Squelettes carbonés tétracycliques obtenus.

Au départ du dérivé tétracyclique **496**, il pourra être envisagé d'accéder à un dérivé de type estrone en plusieurs étapes.

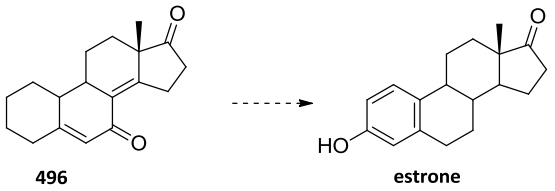


Schéma 158 : Vers l'estrone.

Enfin, il pourrait être envisageable d'améliorer la réaction de Diels-Alder au départ du diène **447** en utilisant un diénophile de type **505** pour conduire au tétracycle **506** fonctionnalisé en position 3, puis de parvenir à déprotéger le groupement silylé dans de bonnes conditions pour obtenir le dérivé tétracyclique **507**.

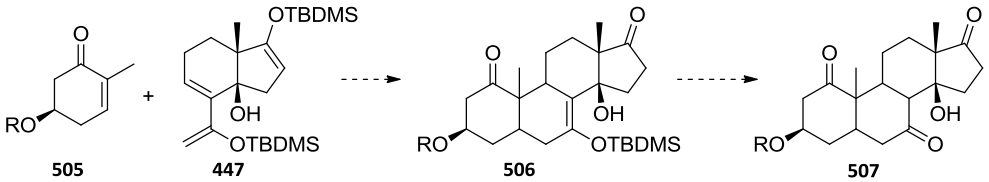


Schéma 159 : Amélioration envisagée pour la réaction de Diels-Alder au départ du diène **447**.

Jusqu'à présent, cette approche par la synthèse totale n'a été développée qu'avec des composés racémiques, mais la formation du système bicyclique sera également envisagée au départ de dérivés énantiopurs. En effet, après protection de la fonction cétone α,β-insaturée **6**, nous pourrions étudier une étape de résolution efficace au départ de la dicétone **508** en présence de levure de boulanger [Node 2006] pour conduire au dérivé **509**. Ainsi, après protection de la fonction hydroxyle et déprotection de la cétone α,β-insaturée, une cyclisation du dérivé **510** en présence de $TiCl_4$ nous permettrait d'obtenir le bicycle **511** énantiomériquement pur.

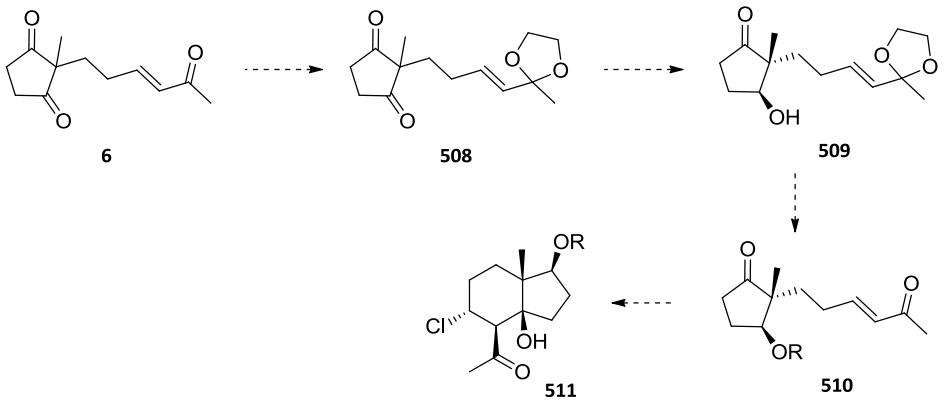


Schéma 160 : Vers la synthèse du bicycle **511** énantiomériquement pur.

Communications

Journée des Doctorants en Chimie, 10 Novembre 2009 à Strabourg :
"Synthèse et évaluation de composés de type stéroïdes présentant des activités anti-obésité".

Journée des Doctorants en Chimie, 10 Novembre 2010 à Strabourg :
"Synthèse et évaluation de composés de type stéroïdes présentant des activités anti-obésité (Suite)".

SECO, du 22 au 28 Mai 2011 à Agde :
"Synthèse de Hoodigogénine A, aglycone de P57AS3 extrait de *Hoodia gordonii*, plante succulente possédant des propriétés anti-appétantes".

Publications

"Synthesis of Hoodigogenin A, aglycon of natural appetite suppressant glycosteroids extracted from *Hoodia gordonii*".
Philippe Geoffroy, Blandine Ressault, Eric Marchioni, Michel Miesch. *Steroids*, **2011**, *76(7)*, 702-708

"Norrish–Prins reaction as a key step in the synthesis of 14β-hydroxy-5α (or 5β or $\Delta^{5,6}$)-pregnane derivatives".
Philippe Geoffroy, Blandine Ressault, Eric Marchioni, Michel Miesch. *Steroids*, **2011**, *76*, 1166-1175.

"Access to polyfunctionalized diquinanes, hydrindanes and decalines via $TiCl_4$ promoted Michael-aldol and Baylis-Hillman reactions".
Blandine Ressault, Alexis Jaunet, Philippe Geoffroy, Sébastien Goudedranche, Michel Miesch. *Org. Lett.* **2012**, *14*(1), 366-369.

Brevets

"Procédé de synthèse de stéroïdes".
Philippe Geoffroy, Blandine Ressault, Michel Miesch, demande de brevet français déposé le 29/07/2010, N° 10/03194.

"Dérivés de l'alloprégnanolone et de l'épialloprégnanolone et leurs utilisations pour traiter un état neuropathologique".
Ayikoe G. Mensah-Nyagan, Christine Patte-Mensah, Laurence Meyer, Omar Taleb, Michel Miesch, Philippe Geoffroy, Blandine Ressault, demande de brevet français déposé le 23/03/2011, N° FR1152390.

Partie expérimentale
Indications générales

Toutes les réactions ont été effectuées dans des montages anhydres, flambés sous atmosphère d'argon et sous agitation magnétique.

Le dichlorométhane, le tétrahydrofurane et le diéthyléther sont distillés avec la station Dry Solvent Station GT S100.

La triéthylamine et la pyridine sont distillées et conservées sur des pastilles de potasse.

Le n-Butyllithium (solution commerciale à 1.6 M dans l'hexane) est dosé avant chaque utilisation par l'acide diphénylacétique dans le THF anhydride.

Le fluorure de tétrabutylaluminium (TBAF) est une solution commerciale à 1.0 M dans le THF.

Le tétrachlorure de titane ($TiCl_4$) est une solution commerciale à 1.0 M dans le dichlorométhane.

Les chromatographies sur couche mince sont effectuées sur des plaques de gel de silice MERCK $60F_{254}$. Celles-ci sont ensuite révélées par UV puis vaporisées soit par un mélange vanilline-éthanol-eau-acide sulfurique 95%, soit par un mélange acide phosphomolybdique, suivi d'un chauffage au décapeur thermique. Le suivi des réactions et la pureté des produits ont été contrôlés grâce à de telles plaques.

Les séparations par chromatographies sur colonne de silice ont été effectuées au moyen de colonnes de taille variable (en fonction de la quantité de produit à purifier, environ 30g de silice pour 1g de produit), soit sous moyenne pression avec de la silice MERCK Si60 40-63 µm à l'aide d'un groupe de pompage CFG, soit par gravitation avec de la silice MERCK Si60 63-200 µm. Cinq tailles de colonnes sont actuellement disponibles au laboratoire :

La microcolonne : hauteur 160 mm, Ø 11 mm, pouvant contenir 5 g de silice.
La petite colonne : hauteur 300 mm, Ø 16 mm, pouvant contenir 15 g de silice.
La colonne moyenne: hauteur 350 mm, Ø 16 mm, pouvant contenir 30 g de silice.
La grande colonne : hauteur 600 mm, Ø 20 mm, pouvant contenir 100 g de silice.
La très grande colonne : hauteur 780 mm, Ø 32 mm, pouvant contenir 300 g de silice.

Les spectres infrarouges ont été enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre BRUKER-ALPHA.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été réalisés par le Service Commun de RMN de l'Institut de Chimie de Strasbourg.

Les spectres de RMN du proton ont été mesurés à 300 MHz (BRUKER AC-300) ou à 400 MHz (BRUKER AC-400) dans le chloroforme, le benzène ou le méthanol deutérés. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au signal résiduel du solvant non deutéré comme référence interne. Les abréviations s, d, t, q, qi et m désignent respectivement les multiplicités singulet, doublet, triplet, quadruplet, quintuplet et multiplet. Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz.

Les spectres de RMN du carbone ont été mesurés à 75 MHz (BRUKER AC-300) ou à 100 MHz (AC-400) dans le chloroforme, le benzène ou le méthanol deutérés. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au signal résiduel du solvant non deutéré comme référence interne. L'ordre des carbones est confirmé par une séquence DEPT afin de faciliter l'interprétation du spectre.

La mesure des pouvoirs rotatoires a été effectuée à une température de 20°C à l'aide d'un polarimètre Perkin Elmer modèle 341, dans une cuve en verre d'une capacité de 1 mL, en utilisant une lampe à onde continue à la raie D du sodium (589 nm). Les concentrations des échantillons sont exprimées en g.100 mL^{-1}.

Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil SMP 3 Stuart Scientific.

Les spectres de masse haute résolution ont été réalisés au Laboratoire de Chimie Analytique et Science de l'Aliment sur un appareil Agilent 6520 Accurate Mass Q-TOF. Les spectres de masse de moyenne résolution ont été effectués au Sevice Commun de Spectrométrie de Masse de l'Institut de Chimie de Strasbourg sur un spectromètre BRUKER Micro TOF LC.

La détermination des structures par diffraction des rayons X (vues ORTEP) a été effectuée au Service Commun des Rayons X de l'Institut de Chimie de Strasbourg, soit sur un diffractomètre Enraf-Nonius-CAD4, soit sur un diffractomètre KappaCCD.

Les réactions d'ozonolyse ont été effectuées à l'aide d'un ozonolyseur Fisher 502.

Les réactions nécessitant l'emploi d'un micro onde ont été effectuées grâce à un appareil Milestone START SYNTH d'une puissance de 900W.

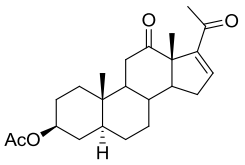
Les réactions sous haute pression ont été effectuées à l'aide d'une enceinte LV 30/16 et d'une presse U 101 provenant du « High Pressure Research Control » de la « Polish Academy of Sciences » (Varsovie, Pologne).

Experimental part I
Synthesis of Hoodigogenin A and analogs

I. Synthesis of starting materials

I.1. Degradation of the dioxaspiro chain in hecogenin acetate

To a solution of purified hecogenin acetate (5.02 g, 10.6 mmol) in Ac_2O (80 mL) were added NH_4Cl (0.60 g, 11.2 mmol) and pyridine (1 mL, 12.4 mmol). The reaction mixture was heated under reflux during 15 h. The orange solution obtained was cooled to 0 °C and treated dropwise in 15 min with a solution of CrO_3 (2.00 g, 20.0 mmol) in water (16 mL) and AcOH (6 mL).The black solution was stirred 1 h 30 at room temperature then diluted with water (100 mL) and extracted with Et_2O (3 x 75 mL). The combined organic layers were washed with sat. $NaHCO_3$ (100 ml), with brine (100 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure (35°C, 20 mbar). The green residue was dissolved in AcOH (50 mL) and was heated under reflux during 1 h. The brown residue obtained after concentration was dissolved in CH_2Cl_2 (50 mL) and washed with water (2 x 50 mL), with sat. $NaHCO_3$ (50 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure (35°C, 20 mbar). The brown residue was purified by silica gel chromatography (150 g, SiO_2, petroleum ether/ ethyl acetate, 8:2) to afford compound **83** (2.66 g, 7.1 mmol, 67%) as a white solid.



Compound **83**
$C_{23}H_{32}O_4$
M = 372.23 g/mol
R = 67%
White solid, mp = 155-158°C

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 6.60 (1H, dd, *J* = 1.8-3.0 Hz, H-16); 4.67 (1H, m, H-3α); 2.58 (1H, t, *J* = 13.2 Hz, H-11); 2.43 (1H, ddd, *J* = 3.3-6.9-16.8 Hz, H-11); 2.32 (3H, s, CH_3, H-21); 2.30- 2.10 (1H, m); 2.25 (dd, *J* = 5.4-13.2 Hz); 2.05- 1.90 (1H, m); 2.02 (3H, s, CH_3, OAc); 1.95 (1H, dd, *J* = 3.4-11.4 Hz); 1.88-1.25 (7H, m); 1.32 (3H, s, CH_3); 1.25- 1.00 (5H, m); 0.95 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 209.7 (C=O, C-12); 196.3 (C=O, C-20); 170.5 (C=O, OAc); 150.6 (C=C, C-17); 142.4 (C=CH, C-16); 73.1 (CH, C-3); 61.1 (C); 56.7 (CH), 55.9 (CH); 44.6 (CH); 38.0 (CH_2); 36.3 (C); 36.1 (CH_2); 33.7 (CH_2); 33.4 (CH); 31.6 (CH_2); 31.4 (CH_2); 28.2 (CH_2); 27.4 (CH_3); 27.2 (CH_2); 21.4 (CH_3); 16.5 (CH_3); 11.8 (CH_3).

iR (ATR): ν (C=O): 1721, 1710, 1672 cm^{-1}

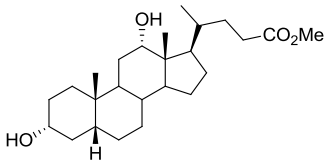
HRMS (ESI) m/z: $C_{23}H_{32}NaO_4$ $[M+Na]^+$ calcd. 395.2203, found 395.2193.

$[\alpha]_D^{20}$: +119 (*c* 0.013, $CHCl_3$)

I.2. Photochemical degradation of the lateral chain of desoxycholic acid

I.2.1. *Protection of the carboxylic acid*

To a solution of desoxycholic acid (20.70 g, 52.7 mmol) in MeOH (200 mL) cooled at 0°C, was added dropwise in 30 min AcCl (10 mL). The reaction was strirred 2 h at RT and then cooled at 0°C. Water (200 mL) was added and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 200 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (300 g SiO_2, gel, petroleum ether/ethyl acetate, 6:4) to afford compound **88** (20.2 g, 94%) as a white solid.



Compound **88**
$C_{25}H_{42}O_4$
M = 406.31 g/mol
R = 94%
White solid, mp = 64-66°C

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 3.97 (1H, t, *J* = 3.0 Hz, H-12β) ; 3.70-3.50 (1H, m, H-3β); 3.66 (3H, s, CH_3, COOMe); 2.40-2.20 (2H, m, H-23) ; 1.95-0.85 (26H, m); 0.96 (3, d, *J* = 6.0 Hz, CH_3, H-21); 0.90 (3H, s, CH_3) ; 0.67 (3H, s, CH_3).

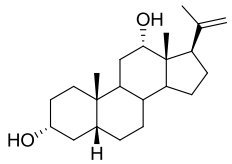
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 174.7 (C=O, COOMe) ; 73.1 (CH) ; 71.8 (CH) ; 51.5 (C); 48.2 (CH) ; 47.3 (CH); 42.1 (CH); 36.4 (CH_2); 36.0 (CH); 35.2 (CH_2); 35.1 (CH); 34.1 (C); 33.6 (CH_3); 31.1 (CH_2); 30.9 (CH_2); 30.7 (CH_2); 28.6 (CH_2); 27.5 (CH_2); 27.1 (CH_2); 26.1 (CH_2); 23.6 (CH_2); 23.1 (CH_3); 17.3 (CH_3); 12.7 (CH_3).

iR (ATR): ν (OH): 3389 cm^{-1}, ν (C=O): 1738, 1721 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z: $C_{25}H_{42}NaO_4$ $[M+Na]^+$ calcd. 429.2975, found 429.2984.

I.2.2. *Photochemical step*

A solution of compound **88** (10.19 g, 25.0 mmol) in MeOH (1 L) was degazed 15 min under Argon and then irradiated with HPK 125 lamp for 24 h. The solvents were evaporated under reduced pressure (45°C, 20 mbar). The residue was purified by silica gel chromatography (300 g SiO_2, petroleum ether/ethyl acetate, 8:2 to 4:6) to afford compound **89** (2.99 g, 9.0 mmol, 36%) as a white solid and the starting material **88** 4.44 g (44%, 11.0 mmol).



Compound **89**
$C_{22}H_{36}O_2$
M = 332.27 g/mol
R = 35%
White solid, mp = 69-72°C

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.87 (1H, s, H-22); 4.73 (1H, s, H-22); 3.86 (1H, t, *J* = 2.7 Hz, H-12β); 3.65-3.55 (1H, m, H-3β); 2.61 (1H, t, *J* = 8.4 Hz, H-17α); 1.95- 0.70 (19H, m); 1.79 (3H, s, CH_3, H-21); 0.91 (3H, s, CH_3); 0.57 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 145.4 (-**C**=CH_2, C-20); 111.1 (-C=**CH_2**, C-22); 72.0 (CH); 71.8 (CH); 48.6 (CH); 47.9 (CH); 47.1 (C); 42.1 (CH), 36.4 (CH+CH_2); 35.2 (CH_2); 34.2 (C); 34.0 (CH); 30.4 (CH_2); 28.7 (CH_2); 27.1 (CH_2); 26.1 (CH_2); 24.7 (CH_2); 24.1 (CH); 23.6 (CH); 23.2 (CH_3); 14.2 (CH_3); 13.7 (CH_3).

iR (ATR): ν (OH) = 3200 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z: $C_{22}H_{36}NaO_2$ $[M+Na]^+$ calcd. 355.2612, found 355.2608.

$[\alpha]_D^{20}$: +40 (*c* 0.011, $CHCl_3$)

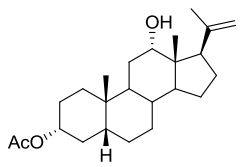
I.3. Synthesis of 3α,12α-diacetoxy,5β-pregan-20-one **80**

I.3.1. *Protection of the 3α-hydroxyl function in compound* **89**

General procedure for the monoprotection of the hydroxyl function in position 3 with an acetate group:

To a solution of diol (1 éq.) in CH_2Cl_2 (≈ 0.1 M), were added Ac_2O (1.2 eq.), pyridine (2.0 eq.) and DMAP (catalytic amount). The solution was stirred 1 h 30 at RT. Water (20 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with HCl 10% (1 x 20 mL), with sat. $NaHCO_3$ (1 x 20 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purifed by silica gel chromatography (petroleum ether/ethyl acetate) to afford the monoprotected compound.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (ml)
Compound **89**	2.19	0.73	-
Ac_2O	2.64	-	0.25
Pyridine	4.33	-	0.35
DMAP	catalytic	-	-
CH_2Cl_2	-	-	25
Compound **98**	**1.82**	**0.68**	-



Compound **98**
$C_{24}H_{38}O_3$
M = 374.28 g/mol
R = 83%
White solid, mp = 144-145°C

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.87 (1H, s, H-22); 4.73 (1H, s, H-22); 4.75-4.65 (1H, m, H-3β); 3.86 (1H, t, *J* = 2.7 Hz, H-12β); 2.61 (1H, *J* = 8.7 Hz, H-17α); 2.10-0.50 (21H, m); 2.01 (3H, s, CH_3, Ac); 1.79 (3H, s, CH_3, H-21); 0.91 (3H, s, CH_3); 0.57 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 170.7 (C=O, OAc); 145.3 (-**C**=CH_2, C-20); 111.1 (-C=**CH_2**, C-22); 74.2 (CH); 72.0 (CH); 48.7 (CH); 47.9 (CH); 47.1 (C, C-13); 41.9 (CH); 36.3 (CH); 34.9 (CH_2); 34.2 (C, C-10); 34.0 (CH); 32.1 (CH_2); 28.8 (CH_2); 26.9 (CH_2); 26.5 (CH_2); 26.0 (CH_2); 24.7 (CH_2); 24.1 (CH_3); 23.5 (CH_2); 23.1 (CH_3); 21.4 (CH_3); 13.7 (CH_3).

iR (ATR): ν (OH): 3556 cm^{-1}, ν (C=O): 1719 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z: $C_{24}H_{38}NaO_3$ $[M+Na]^+$ calcd. 397.2713, found 397.2713

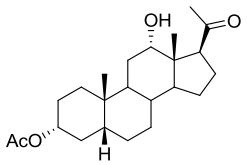
$[\alpha]_D^{20}$: +52 (*c* 0.016, $CHCl_3$)

I.3.2. *Ozonolysis of compound* **98**

General procedure for the ozonolysis:

A solution of compound Δ^{21-22} (1 eq.) in MeOH/CH_2Cl_2 (1/1, ≈ 0.06 M) was cooled at -78 °C. Ozone was passed through the reaction mixture until apparition of a blue coloration (about 5 min). Then ozone was remplaced by argon and Me_2S (4 eq.) was added. The reaction mixture was allowed to stir until RT and the solvents were removed under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate, 8:2) to afford 20-keto derivative.

	Quantities (mmol)	**Mass (g)**	**Volume (mL)**
Compound **98**	5.17	1.94	-
CH_2Cl_2/MeOH (1/1)	-	-	80
Me_2S	20.70	-	1.5
Compound **99**	**4.11**	**1.55**	-



Compound **99**
$C_{23}H_{36}O_4$
M = 376.26 g/mol
R = 80%
White solid, mp = 139-141°C

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.71 (1H, m, H-3β); 4.00 (1H, t, *J* = 2.7 Hz, H-12β); 3.11 (1H, t, *J* = 9.3 Hz, H-17α); 2.14 (3H, s, CH_3, H-21); 2.02 (3H, s, CH_3, OAc); 2.00-1.10 (21H, m); 0.92 (3H, s, CH_3); 0.63 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 211.0 (C=O, C-20); 170.8 (C=O, OAc); 74.2 (CH); 71.5 (CH); 55.7 (CH); 48.3 (CH); 41.8 (CH); 35.8 (CH); 34.9 (CH_2); 34.2 (C); 33.9 (CH); 32.1 (CH_2); 30.8 (CH); 28.7 (CH_2); 26.8 (CH_2); 26.4 (CH_2); 26.0 (CH_2); 23.7 (CH_2); 23.1 (CH_3); 22.3 (CH_2); 21.4 (CH_3); 14.2 (CH_3); 14.0 (CH_3).

iR (ATR): ν (OH): 3474 cm^{-1}, ν (C=O): 1701 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z: $C_{23}H_{36}NaO_4$ $[M+Na]^+$ calcd. 399.2516, found 399.2506.

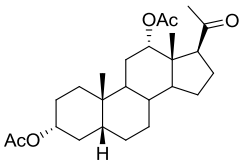
$[\alpha]_D^{20}$: +110 (*c* 0.021, $CHCl_3$)

I.3.3. *Protection of the 12 hydroxyl function in compound* **99**

General procedure for the protection of hydroxyl function in position 12 with an acetate group:

To a solution of alcohol compound (1 eq) in Ac_2O (≈ 0.5 M), was added pyridine (2.4 eq). The reaction mixture was heated under reflux for 2 h and cooled at RT. Water (20 mL) was added and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3x20 mL). The combined organic layers were washed with HCl 10% (2x20 mL), with sat. $NaHCO_3$ (4x20 mL), with brine (1x20 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/ethyl acetate) to afford the protected compound.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **99**	5.05	1.90	-
Ac_2O	-	-	10
Pyridine	12.36	-	1.0
Compound **80**	**4.50**	**1.88**	-



Compound **80**
$C_{25}H_{38}O_5$
M = 418.27 g/mol
R = 89%
White solid, mp = 129-131°C

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.10 (1H, s, H-12β); 4.66 (1H, m, H-3β); 2.92 (1H, t, *J* = 8.7Hz, H-17α); 2.13 (3H, s, CH_3, H-21); 1.99 (3H, s, CH_3, OAc); 1.98 (3H, s, CH_3, OAc); 1.95-1.00 (20H, m); 0.87 (3H, s, CH_3); 0.64 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 208.7 (C=O, C-20); 170.4 (2C=O, OAc); 74.4 (CH); 74.0 (CH); 55.5 (CH); 49.6 (CH); 46.7 (C); 41.7 (CH); 35.6 (CH); 34.7 (CH_2); 34.4 (CH); 34.0 (C); 32.2 (CH_2); 31.0 (CH_3); 26.8 (CH_2); 26.7 (CH_2); 25.8 (CH_2); 25.6 (CH_2); 23.6 (CH_2); 23.0 (CH_3); 22.2 (CH_2); 21.4 (2CH_3); 13.8 (CH_3).

iR (ATR): ν (C=O): 1729, 1706 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z: $C_{25}H_{39}O_{45}$ [M+H$^+$] calcd. 419.2792, found 419.2804
$[\alpha]_D^{20}$: +167.4 (*c* 0.011, $CHCl_3$).

II. Synthesis of the Norrish-Prins precursors with protected 20-hydroxyl function

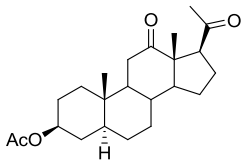
II.1. Synthesis of the precursor **60**

II.1.1. *Hydrogenation of the compound* **83**

General procedure for the hydrogenation reaction:

To a solution of Δ^{16-17} (1eq) in EtOH (≈ 0.1 M), was added Pd/C 10% (0.1 éq.). The reaction mixture was flushed with H_2 (vacuum/H_2), and was stirred vigourously under H_2 until absorption of 1 eq of H_2. The reaction mixture was flushed with Argon (vacuum/Argon), the catalyst was filtered on Celite and washed with EtOH (50 mL), AcOEt (50 mL), CH_2Cl_2 (50 mL) then concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 8:2) to afford the hydrogenated compound.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **83**	7.47	2.78	-
Pd/C	0.033	0.33	-
H_2	7.47	-	176
EtOH	-	-	70
Compound **108**	**6.02**	**2.26**	-



Compound **108**
$C_{23}H_{34}O_4$
M = 37.25 g/mol
R = 81%
White solid, mp = 189-192°C

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.68 (1H, m, H-3α); 3.30 (1H, t, *J* = 9.3 Hz, H-17α); 2.48 (2H, t, *J* = 13.2Hz, H-11); 2.30-2.05 (2H, m); 2.26 (3H, s, CH_3, H-21); 2.02 (3H, s, CH_3, OAc); 1.90-0.95 (15H, m); 0.94 (3H, s, CH_3); 0.91 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 212.7 (C=O, C-12); 209.1 (C=O, C-20); 169.0 (C=O, OAc); 72.5 (CH, C-3); 57.5 (C, C-13), 56.7 (CH); 55.5 (CH); 53.6 (CH); 43.8 (CH); 37.4 (CH_2); 35.7 (CH_2); 35.5 (C, C-10); 34.1 (CH_2); 33.1 (CH_2); 30.7 (CH); 30.6(CH_3); 27.5 (CH_2); 26.5 (CH_2); 23.4 (CH_2); 21.9 (CH_2), 20.7 (CH_3); 12.9 (CH_3); 11.2 (CH_3).

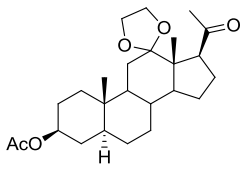
iR (ATR): ν (C=O): 1723, 1699 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z: $C_{23}H_{35}O_4$ [M+H$^+$] calcd. 375.2530, found 375.2547

$[\alpha]_D^{20}$: +135 (*c* 0.016, $CHCl_3$)

II.1.2. *Selective protection of the carbonyl function in position 12 of compound* **108**

To a solution of compound **108** (2.068 g, 5.52 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL), were added ethylne glycol (15 mL, 16.11 mmol) and $BF_3.Et_2O$ (3.5 mL, 27.60 mmol). The solution was stirred at room temperature for 3 h 30 and diluted with CH_2Cl_2 (30 mL) and water (30 mL). The layers were separated and the organic layer was washed with sat. $NaHCO_3$ (30 mL). The combined aqueous layers were extracted with CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). The organic layers were combined, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (100 g, SiO_2, petroleum ether/ethyl acetate, 9:1) to afford compound **109** (1.989 g, 4.75 mmol) as a white solid.



Compound **109**
$C_{25}H_{38}O_5$
M = 418.27 g/mol
R = 86%
White solid, mp = 155-157°C

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.66 (1H, m, H-3α); 4.10- 3.95 (4H, m, dioxolane); 3.23 (1H, t, *J* = 9.0 Hz, H-17α); 2.13 (3H, s, CH_3, H-21); 2.05- 1.95 (1H, m); 2.01 (3H, s, CH_3, OAc); 1.88- 0.87 (19H, m); 0.84 (3H, s, CH_3); 0.81 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 211.3 (C=O, C-20); 170.6 (C=O, OAc); 112.6 (C, C-12); 73.4 (CH, C-3); 64.2 (CH_2 dioxolane); 63.4 (CH_2 dioxolane); 53.3 (CH, C-17); 52.9 (CH); 52.4 (CH); 50.9 (CH); 47.4 (C, C-13); 44.4 (CH); 36.5 (CH_2); 35.2 (C, C-10); 34.8 (CH_2); 33.8 (CH); 31.7 (CH_2); 31.4 (CH_3); 29.3 (CH_2); 28.4 (CH_2); 27.3 (CH_2); 24.8 (CH_2); 24.3 (CH_2); 21.4 (CH_3); 12.2 (CH_3); 12.1 (CH_3).

iR (ATR): ν (C=O): 1728, 1705 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z: $C_{25}H_{39}O_{45}$ [M+H$^+$] calcd. 419.2792, found 419.2808.

$[\alpha]_D^{20}$: +105° (*c* 0.011, $CHCl_3$)

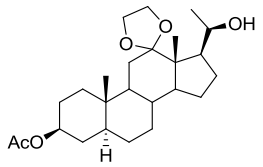
II.1.3. *Reduction of the ketone function in compound* **109**

General procedure for the reduction of a carbonyl group according to the Luche conditions

To a solution of keto compound (1 eq) in a mixture of MeOH/THF (2/1, ≈ 0.09 M), was added $CeCl_3.7H_2O$ (1.5 eq). After solubilisation, $NaBH_4$ (1.7 eq) was added portionwise. After 3 h at room

temperature, the solution was neutralised with HCl 10% until neutral pH and the compound was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). The organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 8:2) to afford the corresponding alcohol.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **109**	7.94	3.32	-
$NaBH_4$	13.15	0.50	-
$CeCl_3.7H_2O$	12.10	4.50	-
MeOH/THF (2/1)	-	-	90
Compound **110**	**6.90**	**2.90**	-



Compound **110**
$C_{25}H_{40}O_5$
M = 420.29 g/mol
R = 86%
White solid, mp = 93-95°C

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.75-4.62 (1H, m, H-3α); 4.73 (1H, s, OH); 4.07-3.94 (4H, m, dioxolane); 3.53 (1H, dq, *J* = 6.3-9.9 Hz, H-17α); 2.05-1.90 (1H, m); 2.01 (3H, s, CH_3, OAc); 1.85- 0.85 (20H, m); 1.08 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, CH_3, H-21); 0.88 (3H, s, CH_3); 0.82 (3H, s, CH_3) .

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 170.6 (C=O, OAc); 112.9 (C, C-12); 73.4 (CH, C-3); 67.8 (CH, C-20); 64.6 (CH_2, dioxolane); 63.8 (CH_2, dioxolane); 52.6 (CH); 50.7 (CH); 50.3 (CH); 49.5 (C, C-13); 44.3 (CH); 36.5 (CH_2); 35.2 (C, C-10); 34.6 (CH); 33.8 (CH_2); 31.3 (CH_2); 29.7 (CH_2); 28.4 (CH_2); 27.3 (CH_2); 25.6 (CH_2); 21.7 (CH_3); 21.4 (CH_3); 12.1 (CH_3); 11.0 (CH_3).

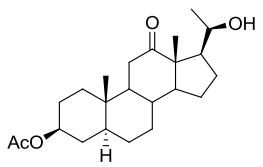
iR (ATR): ν (OH): 3446 cm^{-1}; ν (C=O): 1730 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z: $C_{25}H_{40}NaO_5$ $[M+Na]^+$ calcd. 443.2778, found 443.2768.

$[\alpha]_D^{20}$: +59 (*c* 0.017, $CHCl_3$)

II.1.4. <u>*Deprotection of the carbonyl group in compound* **110**</u>

To a solution of compound **110** (1.85 g, 4.40 mmol) in acetone (60 mL), was added paratoluenesulfonic acid (150 mg, 0.87 mmol). The reaction mixture was heated under reflux during 5 h and was cooled to room temperature. Water (50 mL) was added and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 40 mL). The combined organic layers were washed with sat. $NaHCO_3$ (1 x 40 mL), with brine (1 x 40 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (100 g SiO_2, petroleum ether/ethyl acetate, 8:2) to afford compound **111** (1.30 g, 3.45 mmol) as a white solid.



Compound **111**
$C_{23}H_{36}O_4$
M = 376.26 g/mol
R = 79%
White solid, mp = 202-203°C

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.67 (1H, m, H-3α); 4.45 (1H, s, OH); 3.49 (1H, dq, *J* = 6.0-9.9 Hz, H-20); 2.43 (1H, t, *J* = 14.4 Hz, H-11); 2.30 (1H, dd, *J* = 5.4-14.7 Hz, H-11); 2.10- 1.90 (1H, m); 2.02 (3H, s, CH_3, OAc); 1.90- 0.85 (18H, m); 1.14 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, CH_3, H-21); 1.07 (3H, s, CH_3); 0.91 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 218.8 (C=O, C-12); 170.6 (C=O, OAc); 73.1 (CH, C-3); 68.0 (CH, C-20); 57.0 (C, C-13); 55.6 (CH); 55.5 (CH); 44.4 (CH); 38.1 (CH_2); 36.3 (CH_2); 36.0 (C, C-10); 34.4 (CH); 33.7 (CH_2); 31.2 (CH_2); 28.2 (CH_2); 24.8 (CH_2); 23.3 (CH_3); 23.1 (CH_2); 21.4 (CH_3); 12.3 (CH_3); 11.8 (CH_3).

iR (ATR): ν (OH): 3404 cm^{-1}; ν (C=O): 1731, 1681m^{-1}

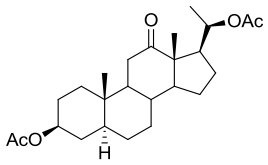
HRMS (ESI) m/z: $C_{23}H_{36}NaO_4$ $[M+Na]^+$ calcd. 399.2514, found 399.2506.

$[\alpha]_D^{20}$: +60.5 (*c* 0.015, $CHCl_3$).

II.1.5. *Protection of the 20-hydroxyl function in compound* **111**

Compound **60** was prepared according to the general procedure described in § I.3.1.

	Quantities (mol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **111**	4.32	1.63	-
Ac_2O	42.3	-	4.0
Pyridine	24.7	-	2.0
DMAP	Catalytic	-	-
Compound **60**	**3.49**	**1.46**	-



Compound **60**
$C_{25}H_{38}O_5$
M = 418.27 g/mol
R = 81%
White solid, mp = 132-134°C

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.75-4.60 (2H, m, H-3α and H-20); 2.55-2.40 (2H, m, H-11); 2.17 (1H, dd, *J* = 5.1-13.2 Hz); 2.01 (3H, s, CH_3, OAc); 1.97 (3H, s, CH_3, OAc); 1.90-0.85 (15H, m); 1.21 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, CH_3, H-21); 0.99 (3H, s, CH_3); 0.90 (3H,s , CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 212.8 (C=O, C-12), 170.8 (C=O, OAc), 170.6 (C=O, OAc), 73.1 (CH), 71.2 (CH), 57.2 (CH), 56.9 (C, C-13), 56.6 (CH), 46.5 (CH), 44.4 (CH), 38.4 (CH_2), 36.3 (CH_2), 36.2 (C, C-10), 35.0 (CH), 33.7 (CH_2), 31.3 (CH_2), 28.3 (CH_2), 27.2 (CH_2), 25.0 (CH_2), 24.0 (CH_2), 21.5 (CH_3), 21.4 (CH_3), 19.6 (CH_3), 12.3 (CH_3), 11.8 (CH_3)

iR (ATR): ν (C=O): 1724, 1704 cm^{-1}

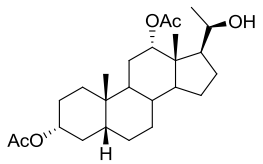
HRMS (ESI) m/z: $C_{25}H_{42}NO_5$ $[M+NH_4]^+$ calcd. 436.3063, found 436.3057.

$[\alpha]_D^{20}$: +93 (*c* 0.011, $CHCl_3$)

II.2. Synthesis of the precursor **61**

II.2.1. *Reduction of the carbonyle group in compound* **80**

To a solution of compound **80** (860 mg, 2.06 mmol) in a 1/1 mixture of MeOH/THF (20 mL), was added $NaBH_4$ (155 mg, 4.09 mmol). The reaction mixture was stirred 45 min at RT. HCl 10% was added until neutral pH. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash silica gel chromatography (30 g SiO_2, petroleum ether/ethyl acetate, 7:3) to afford compound **112** (694 mg) as a white solid.



Compound **112**
$C_{25}H_{40}O_5$
M = 420.29 g/mol
R = 80%
White solid, mp = 73-75°C

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.25 (1H, t, *J* = 2.7 Hz, H-12β); 4.69 (1H, t, *J* = 4.6-11.3 Hz, H-3β); 3.50 (1H, dq, *J* = 6.0-9.9 Hz, H-20); 2.13 (3H, s, CH_3, OAc); 2.10-0.70 (22H, m); 2.02 (3H, s, CH_3, OAc); 1.06 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, CH_3, H-21); 0.91 (3H, s, CH_3); 0.85 (3H, s, CH_3)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 172.2 (C=O, OAc); 170.6 (C=O, OAc); 77.1 (CH); 74.2 (CH); 70.5 (CH); 50.3 (CH); 48.4 (CH); 45.8 (C, C-13); 41.8 (CH); 35.5 (CH_2); 34.8 (CH_2); 34.5 (CH); 34.2 (C, C-10); 32.3 (CH_2); 26.9 (CH_2); 26.6 (CH_2); 26.1 (CH_2); 25.9 (CH_2); 24.3 (CH_3); 24.1 (CH_3); 23.0 (CH_3); 21.7 (CH_3); 21.5 (CH_3); 12.4 (CH_3).

iR (ATR): ν (OH): 3485 cm^{-1}; ν (C=O): 1731, 1714 cm^{-1}

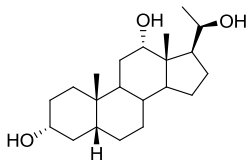
HRMS (ESI) m/z: $C_{25}H_{40}NaO_5$ $[M+Na]^+$ calcd. 443.2777, found 443.2768.

II.2.2. *Deprotection of the hydroxyl functions in compound* **112**

General procedure for deprotection of 3 and 12 hydroxyl functions

To a solution of protected compound (1 éq.) in MeOH (≈ 0.06 M) was added KOH (16 éq.). The reaction mixture was heated 2 h under reflux. After cooling to RT, water (30 mL) was added. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 40 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure to afford deprotected compound.

	Quantities (mmol)	**Mass (g)**	**Volume (mL)**
Compound **112**	1.65	0.70	-
KOH	26.73	1.50	-
MeOH	-	-	30
Compound **113**	**1.55**	**0.521**	-



Compound **113**
$C_{21}H_{36}O_3$
M = 336.27 g/mol
R = 94%
White solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.01 (1H, t, *J* = 2.8 Hz, H-12β); 3.70-3.40 (2H, m, H-3β and H-20); 3.32-3.28 (1H, m); 2.00-0.80 (23H, m); 1.11 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, CH_3, H-21); 0.93 (3H, s, CH_3); 0.74 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 74.1 (CH); 72.8 (CH); 71.0 (CH); 51.4 (CH); 50.8 (C, C-13); 49.1 (CH); 43.9 (CH); 37.5 (CH); 37.4 (CH_2); 36.7 (CH_2); 35.6 (C, C-10); 35.5 (CH); 31.3 (CH_2); 29.2 (CH_2); 28.6 (CH_2); 27.8 (CH_2); 26.3 (CH_2); 25.2 (CH_2); 24.0 ($2CH_3$); 13.5 (CH_3).

iR (ATR): ν (OH): 3307 cm^{-1}.

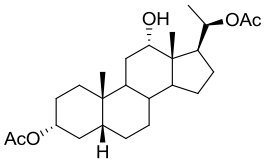
HRMS (ESI) m/z: $C_{21}H_{40}NO_3$ $[M+NH_4]^+$ calcd. 354.3086, found 354.2992

$[\alpha]_D^{20}$: + 40 (*c* 0.014, MeOH)

II.2.3. *Selective protection of the 3-20 hydroxyl functions with acetate group in compound* **113**

Compound **114** was prepared according to the general procedure described in § I.3.1.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **113**	1.49	0.502	-
Ac_2O	3.17	-	0.30
Pyridine	5.93	-	0.48
DMAP	Catalytic	-	-
CH_2Cl_2	-	-	20
Compound **114**	**0.61**	**0.255**	-



Compound **114**
$C_{25}H_{40}O_5$
M = 420.29 g/mol
R = 41%
White solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.84 (1H, dq, *J* = 6.1-10.6 Hz, H-20); 4.70 (1H, t, *J* = 4.9-11.3 Hz, H-3β); 3.73 (1H, t, *J* = 2.9 Hz, H-12β); 2.20-0.80 (22H, m); 2.01 (3H, s, CH_3, OAc); 2.00 (3H, s, CH_3, OAc); 1.17 (3H, d, J = 6.0 Hz, CH_3, H-21); 0.90 (3H, s, CH_3); 0.63 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 171.1 (C=O, OAc); 170.6 (C=O, OAc); 74.7 (CH); 73.4 (CH); 73.3 (CH); 48.2 (CH); 47.9 (CH); 46.8 (C, C-13); 42.3 (CH); 36.2 (CH); 35.4 (CH_2); 34.6 (CH); 34.5 (C, C-10); 32.6 (CH_2); 28.1 (CH_2); 27.3 (CH_2); 27.0 (CH_2); 26.4 (CH_2); 24.7 (CH_2); 23.9 (CH_2); 23.5 (CH_3); 21.9 (2CH_3); 20.1 (CH_3); 13.5 (CH_3).

iR (ATR): ν(OH): 3535 cm^{-1}, ν(C=O): 1718 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z: $C_{25}H_{41}O_5$ $[M+H]^+$ calcd. 421.28.76, found 421.2938.

$[\alpha]_D^{20}$: + 58 (*c* 0.008, $CHCl_3$).

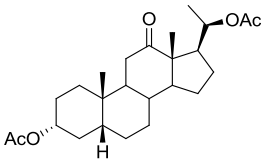
II.2.4. *Oxidation of the 12-hydroxyl function in compound* **114**

General procedure for the oxidation reaction with Jones reagent:

To a solution of 12-hydroxyl compound (1 éq.) in acetone (≈ 0.05 M) was added Jones reagent (CrO_3 : 2.2 éq.). The reaction mixture was stirred 40 min at RT. Water (20 mL) was added and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with sat. $NaHCO_3$ (1 x 30 mL), with brine (1 x 30 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under

reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography to afford the 20-keto compound.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **114**	0.57	0.240	-
Jones reagent	1.45	-	0.60
Acetone	-	-	12
Compound **61**	**0.55**	**0.232**	-



Compound **61**
$C_{25}H_{38}O_5$
M = 418.27 g/mol
R = 96%
White solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.80-4.60 (2H, m, H-3β and H-20); 2.50-2.35 (2H, m, H-11); 2.10-0.80 (19H, m); 2.00 (3H, s, CH_3, Ac); 1.95 (3H, s, CH_3, Ac); 1.20 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, CH_3, H-21); 1.00 (3H, s, CH_3); 0.97 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 212.8 (C=O, C-12); 170.8 (C=O, OAc); 170.6 (C=O, OAc); 73.7 (CH); 71.3 (CH); 57.6 (CH); 57.2 (C, C-13); 46.6 (CH); 43.6 (CH); 41.3 (CH); 37.9 (CH_2); 35.4 (CH); 35.3 (C, C-10); 34.9 (CH_2); 32.1 (CH_2); 26.9 (CH_2); 26.4 (CH_2); 26.0 (CH_2); 25.1 (CH_2); 24.1 (CH_2); 22.7 (CH_3); 21.5 (CH_3); 21.4 (CH_3); 19.6 (CH_3); 12.3 (CH_3).

iR (ATR): ν(C=O): 1725, 1702 cm^{-1}.

HRMS (ESI) m/z: $C_{25}H_{39}O_5$ $[M+H]^+$ calcd. 419.2719, found 419.2784.

$[\alpha]_D^{20}$: + 144 (*c* 0.011, $CHCl_3$).

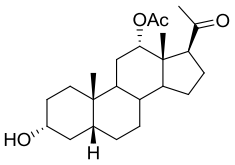
II.3. Synthesis of the precursor **62**

II.3.1. *Selective deprotection of the 3-hydroxyl function in compound* **80**

General procedure for the selective deprotection of 3-hydroxyl function:

To a solution of protected compound (1 éq.) in MeOH (≈ 0.1 M) was added K_2CO_3 (0.8 éq.). The reaction mixture was stirred at RT. for 1 h. Water (50 mL) was added and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3x60 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 7:3) to afford the deprotected compound.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **80**	8.05	3.37	-
K_2CO_3	7.24	1.00	
MeOH	-	-	80
Compound **115**	**6.68**	**2.48**	-



Compound **115**
$C_{23}H_{36}O_4$
M = 376.26 g/mol
R = 83 %
White solid, mp = 202-204°C

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.12 (1H, t, *J* = 2.7 Hz, H-12β); 3.63 (1H, tt, *J* = 10.9- 4.6 Hz,H-3β); 2.95 (1H, t, *J* = 9.3 Hz, H-17α) ; 2.20- 2.05 (1H, m); 2.14 (3H, s, CH_3, H-21) ; 2.01 (3H, s, CH_3, OAc); 1.95-0.85 (m, 20H); 0.89 (3H, s, CH_3); 0.67 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 208.9 (C=O, C-20); 170.5 (C=O, OAc); 74.5 (CH); 71.6 (CH); 55.6 (CH); 49.6 (CH); 46.7 (C, C-13); 41.9 (CH); 36.2 (CH_2); 35.6 (CH); 35.0 (CH_2); 34.5 (CH); 34.1 (C, C-10); 31.1 (CH_3); 30.4 (CH_2); 27.0 (CH_2); 26.0 (CH_2); 25.6 (CH_2); 23.7 (CH_2); 23.0 (CH_3); 22.3 (CH_2); 21.4 (CH_3); 13.8 (CH_3).

iR (ATR): ν(OH) = 3472 cm^{-1}, ν(C=O) = 1714, 1696 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z: $C_{23}H_{36}NaO_4$ $[M+Na]^+$ calcd. 399.2506, found 399.2518

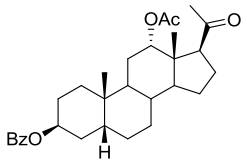
$[\alpha]_D^{20}$: +154 (*c* 0.01, $CHCl_3$).

II.3.2. *Mitsunobu reaction on 3-hydroxyl function in compound* **115**

General procedure for the Mitsunobu reaction:

To a solution of alcohol compound (1 éq.) in THF (≈ 0.2 M) was added triphenylphosphine (1.5 éq.) and benzoic acid (1.5 eq). Then was added dropwise in 5 min diethylazodicarboxylate (1.5 éq.). The reaction mixture was stirred 15 h at RT and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 1:9) to afford the resulting compound.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **115**	4.73	1.78	-
Benzoic acid	7.10	0.87	-
PPh_3	7.10	1.90	-
DEAD	7.10	-	1.30
THF	-	-	20
Compound **116**	**4.73**	**2.27**	-



Compound **116**
$C_{30}H_{40}O_5$
M = 480.29 g/mol
R = 100 %
White solid, mp = 167-168°C

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8.03 (2H, dd, *J* = 1.2-7.8 Hz, H-Ar) ; 7.55 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, H-Ar) ; 7.43 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, H-Ar) ; 5.33 (1H, s, H-3α) ; 5.16 (1H, s, H-12β); 2.96 (1H, t, *J* = 9.0 Hz, H-17α) ; 2.20- 0.90 (20H, m) ; 2.16 (3H, s, CH_3, OAc) ; 2.02 (3H, s, CH_3, H-21) ; 0.99 (3H, s, CH_3) ; 0.69 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 208.8 (C=O, C-20) ; 170.4 (C=O, OAc) ; 165.9 (C=O, OBz) ; 132.8 (CH, C-Ar) ; 131.0 (C, C-Ar); 129.5 (2CH, C-Ar); 128.3 (2CH, C-Ar); 74.5 (CH); 70.9 (CH); 55.6 (CH); 49.7 (CH); 46.7 (C, C-13); 37.5 (CH); 35.4 (CH); 34.4 (C, C-10); 33.9 (CH); 31.1 (CH_3); 30.8 (CH_2); 30.7 (CH_2); 26.3 (CH_2); 25.9 (CH_2); 25.1 (CH_2); 23.6 (CH_2 + CH_3); 22.3 (CH_2); 21.4 (CH_3); 13.9 (CH_3).

iR (ATR): ν(C=O) = 1731, 1701 cm^{-1}

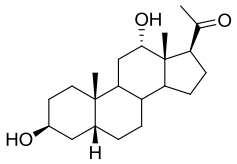
HRMS (ESI) m/z: $C_{30}H_{41}O_5$ [M+H$^+$] calcd.481.2876, found 481.2953

$[\alpha]_D^{20}$: +107 (*c* 0.016, $CHCl_3$)

II.3.3. *Deprotection of the 3-12 hydroxyl functions in compound **116***

Compound **117** was prepared according to the general procedure described in § II.2.2.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **116**	1.45	0.70	-
KOH	13.31	0.75	-
MeOH	-	-	30
Compound **117**	**1.37**	**0.46**	-



Compound **117**
$C_{21}H_{34}O_3$
M = 334.25 g/mol
R = 95%
White solid

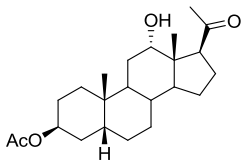
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.14-4.04 (2H, m, H-3α and H-12β); 3.10 (1H, t, *J* = 9.3 Hz, H-17α); 2.11 (3H, s, CH_3, H-21); 2.00-1.00 (25H, m); 0.92 (3H, s, CH_3); 0.60 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 210.8 (C=O, C-20); 71.5 (CH); 66.9 (CH); 55.7 (CH); 48.3 (CH); 46.7 (C, C-13); 36.5 (CH); 35.6 (CH); 34.7 (C, C-10); 33.4 (CH); 33.1 (CH_2); 30.7 (CH_3); 29.8 (CH_2); 28.9 (CH_2); 27.7 (CH_2); 26.5 (CH_2); 25.9 (CH_2); 23.7 (CH_2); 23.6 (CH_3); 22.2 (CH_2); 14.0 (CH_3).

II.3.4. *Selective protection of the 3-hydroxyl function in compound **117***

Compound **118** was prepared according to the general procedure described in § I.3.1.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **117**	2.90	0.97	-
Ac_2O	3.33	-	0.32
Pyridine	7.29	-	0.59
DMAP	-	catalytic	-
CH_2Cl_2	-	-	50
Compound **118**	**1.55**	**0.59**	-



Compound **118**
$C_{23}H_{36}O_4$
M = 376.26 g/mol
R = 54%
White solid

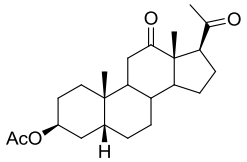
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.06 (1H, t, *J* = 1.2 Hz, H-3α); 4.00 (1H, t, *J* = 3.0 Hz, H-12β); 3.10 (1H, t, *J* = 9.3 Hz, H-17α); 2.14 (3H, s, CH_3, H-21); 2.04 (3H, s, CH_3, OAc); 2.00-1.00 (21H, m); 0.96 (3H, s, CH_3); 0.64 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 210.7 (C=O, C-20); 170.7 (C=O, OAc); 71.6 (CH); 70.6 (CH); 55.7 (CH); 40.2 (CH); 37.3 (CH); 35.7 (CH); 34.5 (C, C-13); 33.3 (CH); 30.8 (CH_3); 30.6 (2CH_2); 30.5 (C, C-10); 29.0 (CH_2); 26.3 (CH_2); 25.8 (CH_2); 24.9 (CH_2); 23.8 (CH_2); 23.6 (CH_3); 22.3 (CH_2); 21.5 (CH_3); 14.0 (CH_3).

II.3.5. *Oxidation of the 12-hydroxyl function in compound **118***

Compounds **119** and **119a** were prepared according to the general procedure described in § II.2.4.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **118**	2.13	0.80	-
Jones reagent	5.08	-	2.10
Acetone	-	-	50
Compound **119**	**1.36**	**0.51**	-
Compound **119a**	**0.38**	**0.14**	-



Compound **119**
$C_{23}H_{34}O_4$
M = 374.25 g/mol
R = 64%
White solid, mp = 150-153°C

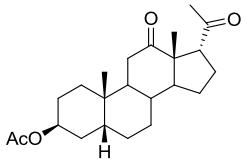
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.03 (1H, t, *J* = 2.1 Hz, H-3α); 3.29 (1H, t, *J* = 9.8 Hz, H-17α); 2.43 (1H, t, *J* = 12.5 Hz, H-11); 2.23 (3H, s, CH_3, H-21); 2.15-0.75 (19H, m); 2.02 (3H, s, CH_3, OAc); 1.03 (3H, s, CH_3); 0.92 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 213.3 (C=O); 209.6 (C=O); 170.5 (C=O, OAc); 70.1 (CH, C-3); 58.4 (C, C-13); 57.7 (CH); 54.3 (CH); 42.7 (CH); 37.8 (CH_2); 36.8 (CH); 35.5 (C, C-10); 35.0 (CH); 31.3 (CH_3); 30.6 (CH_2); 30.5 (CH_2); 26.3 (CH_2); 25.8 (CH_2); 24.8 (CH_2); 24.1 (CH_2); 23.2 (CH_3); 22.7 (CH_2); 21.4 (CH_3); 13.5 (CH_3).

iR (ATR): ν(C=O) = 1722, 1702 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z: $C_{23}H_{35}O_4$ [M+H$^+$] calcd.375.2457, found 375.2550

$[\alpha]_D^{20}$: +150 (*c* 0.016, $CHCl_3$).



Compound **119a**
$C_{23}H_{34}O_4$
M = 374.25 g/mol
R = 18%
White solid

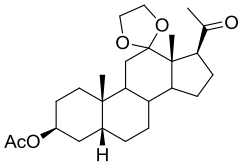
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.18 (1H, t, *J* = 2.7 Hz, H-3α); 2.95 (1H, t, *J* = 9.0 Hz, H-17β); 2.67 (1H, dd, *J* = 13.2-15.0 Hz, H-11); 2.13 (3H, s, CH_3, H-21); 2.02 (3H, s, CH_3, OAc); 2.20-1.10 (19H, m); 1.00 (3H, s, CH_3); 0.72 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 212.6 (C=O); 208.6 (C=O); 170.3 (C=O, OAc); 74.3 (CH, C-3); 55.5 (CH); 49.5 (CH); 46.7 (C, C-13); 43.9 (CH); 42.2 (CH_2); 36.8 (CH_2); 36.5 (CH_2); 35.3 (CH); 34.8 (CH); 34.3 (C, C-10); 31.1 (CH_3); 26.3 (CH_2); 25.9 (CH_2); 25.4 (CH_2); 23.6 (CH_2); 22.3 (CH_2+CH_3); 21.3 (CH_3); 13.9 (CH_3).

II.3.6. *Protection of the 12-ketone with a dioxolane group*

Compound **120** was prepared according to the general procedure described in § II.1.2.

	Quantities (mmol)	**Mass (g)**	**Volume (mL)**
Compound **119**	1.32	0.50	-
Ethylne glycol	63.15	-	3.50
$BF_3.Et_2O$	6.63	-	0.84
CH_2Cl_2	-	-	10
Compound **120**	**1.32**	**0.58**	-



Compound **120**
$C_{25}H_{38}O_5$
M = 418.27 g/mol
R = 100%
White solid

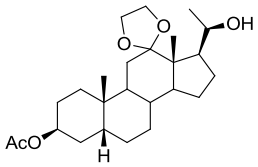
^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6): 5.13 (1H, t, *J* = 2.4 Hz, H-3α); 3.61-3.43 (4H, m, dioxolane); 3.23 (1H, t, *J* = 9.3 Hz, H-17α); 2.40-2.26 (1H, m); 2.01 (3H, s, CH_3, H-21); 1.74 (3H, s, CH_3, OAc); 1.80-1.10 (19H, m); 1.00 (3H, s, CH_3); 0.80 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): 208.9 (C=O, C-20); 169.6 (C=O, OAc); 112.9 (C, dioxolane); 70.4 (CH, C-3); 64.3 (CH_2, dioxolane); 63.4 (CH_2, dioxolane); 53.6 (CH); 53.4 (CH); 52.9 (C, C-13); 37.6 (CH); 37.0 (CH); 35.2 (CH); 34.8 (C, C-10); 31.7 (CH_3); 31.2 (CH_2); 30.8 (CH_2); 29.5 (CH_2); 26.7 (CH_2); 26.1 (CH_2); 25.3 (CH_2); 25.2 (CH_2); 24.6 (CH_2); 23.8 (CH_3); 21.1 (CH_3); 12.7 (CH_3).

II.3.7. *Reduction of the 20-ketone function in compound* **120**

Compound **121** was prepared according to general procedure described in § II.1.3.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (ml)
Compound **120**	1.30	0.55	-
$NaBH_4$	1.98	0.08	-
$CeCl_3$.7H2O	1.96	0.73	-
MeOH/THF (1/1)	-	-	18
Compound **121**	**1.34**	**0.56**	-



Compound **121**
$C_{25}H_{40}O_5$
M = 420.29 g/mol
R = 96%
White solid

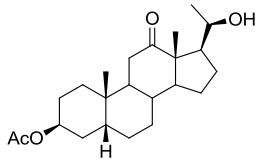
^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6): 5.12 (1H, s, H-3α); 4.76 (1H, s, H-20); 3.77-3.35 (4H, m, dioxolane); 2.18 (1H, t, *J* = 9.6 Hz, H-17α); 1.74 (3H, s, CH_3, OAc); 1.80-0.80 (21H, m); 1.30 (3H, d, *J* = 5.7 Hz, CH_3 , H-21); 0.87 (3H, s, CH_3); 0.83 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): 169.6 (C=O, OAc); 113.1 (C, C-12); 70.4 (CH); 68.2 (CH); 64.7 (CH_2, dioxolane); 63.9 (CH_2, dioxolane); 53.2 (CH); 51.2 (CH); 50.1 (C, C-13); 37.6 (CH); 36.9 (CH); 35.0 (C, C-10); 34.8 (CH); 31.2 (CH_2); 31.8 (CH_2); 30.0 (CH_2); 26.7 (CH_2); 26.1 (CH_2); 26.0 (CH_2); 25.2 (CH_2); 24.2 (CH_2); 23.7 (CH_3); 22.4 (CH_3); 21.1 (CH_3); 11.3 (CH_3).

II.3.8. *Deprotection of the 12-ketone function*

Compound **122** was prepared according to the general procedure described in § II.1.4.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **121**	1.20	0.50	-
APTS		0.20	-
Acetone	-	-	20
Compound **122**	**0.86**	**0.32**	-



Compound **122**
$C_{23}H_{36}O_4$
M = 376.26 g/mol
R = 72%
White solid

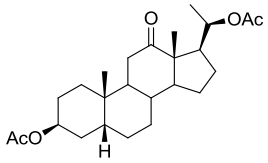
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.04 (1H, t, *J* = 2.4 Hz, H-3α); 3.49 (1H, dq, *J* = 9.9-6.0 Hz, H-20); 2.40 (1H, dd, *J* = 12.9-14.4 Hz, H-11); 2.18 (1H, dd, *J* = 4.5-14.4 Hz, H-11); 2.04 (3H, s, CH_3, OAc); 2.00-1.20 (20H, m); 1.14 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, CH_3, H-21); 1.06 (3H, s, CH_3); 1.05 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 218.9 (C=O, C-12); 170.6 (C=O, OAc); 70.1 (CH); 68.0 (CH); 57.3 (C, C-13); 55.8 (CH); 51 (CH); 42.0 (CH); 37.9 (CH_2); 36.8 (CH); 35.4 (C, C-10); 34.7 (CH); 30.5 (2CH_2); 26.3 (CH_2); 25.7 (CH_2); 24.9 (CH_2); 24.8 (CH_2); 23.3 (CH_2); 23.2 (CH_3); 23.1 (CH_3); 21.5 (CH_3); 12.3 (CH_3).

II.3.9. *Protection of the 20-hydroxyl function with an acetate group*

Compound **62** was prepared according to the general procedure described in § I.3.1.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **122**	0.83	0.31	-
Ac_2O	1.27	-	0.12
Pyridine	2.10	-	0.17
DMAP	-	Catalytic	-
CH_2Cl_2	-	-	15
Compound **62**	**0.72**	**0.30**	-



Compound **62**
$C_{25}H_{38}O_5$
M = 418.27 g/mol
R = 90%
White solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.04 (1H, t, *J* = 2.4 Hz, H-3α); 4.72 (1H, dq, *J* = 10.2-6.0 Hz, H-20); 2.50-2.36 (2H, m, H-11); 2.03 (3H, s, CH_3, OAc); 1.96 (3H, s, CH_3, OAc); 1.95-1.20 (19H, m); 1.20 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, CH_3, H-21); 1.04 (3H, s, CH_3); 0.99 (3H, s, CH_3).

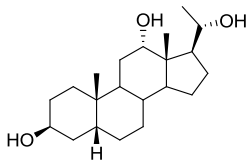
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 213.0 (C=O, C-12); 170.8 (C=O, OAc); 170.6 (C=O, OAc); 71.2 (CH); 70.2 (CH); 57.6 (CH); 57.2 (C, C-13); 46.6 (CH); 43.2 (CH); 38.2 (CH_2); 36.8 (CH); 35.6 (C, C-10); 35.3 (CH_3); 30.6 (CH_2); 30.5 (CH_2); 26.4 (CH_2); 25.9 (CH_2); 25.1 (CH_2); 24.8 (CH_2); 24.1 (CH_2); 23.2 (CH_3); 21.5 (CH_3); 19.6 (CH_3); 12.3 (CH_3).

II.4. Synthesis of the precursor **64**

II.4.1. *Reduction of the 20-ketone function in compound* **117**

Compound **123** was prepared according to the general procedure described in § II.1.3.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **117**	1.28	0.43	-
$NaBH_4$	2.11	0.08	-
$CeCl_3.7H_2O$	1.90	0.71	-
MeOH/THF (1/1)	-	-	15
Compound **123**	**1.28**	**0.46**	-



Compound **123**
$C_{21}H_{36}O_3$
M = 336.27 g/mol
R = 100%
White solid

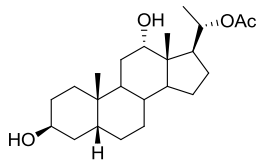
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD): 4.04-3.98 (1H, m, H-12β); 3.83 (1H, t, *J* = 1.5 Hz, H-3α); 3.59 (1H, dq, *J* = 8.5-6.0 Hz, H-20); 2.10-1.05 (24H, m); 1.23 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, CH_3, H-21); 0.95 (3H, s, CH_3); 0.68 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, MeOD): 73.3 (CH); 71.9 (CH); 68.1 (CH); 50.8 (CH); 48.0 (CH); 47.0 (C, C-13); 38.1 (CH); 37.1 (CH); 36.0 (C, C-10); 34.6 (CH_2); 34.3 (CH); 31.2 (CH_2); 30.1 (CH_2); 28.5 (CH_2); 28.1 (CH_2); 27.5 (CH_2); 26.5 (CH_2); 25.0 (CH_2); 24.4 (CH_3); 23.4 (CH_3); 13.9 (CH_3).

II.4.2. *Protection of the 3-20 hydroxyl functions with acetate group*

Compounds **124** and **125** was prepared according to the general procedure described in § I.3.1.

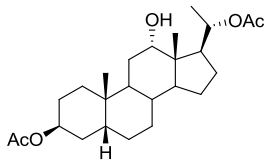
	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **123**	1.72	0.58	-
Ac_2O	3.97	-	0.38
Pyridine	8.65	-	0.70
DMAP	-	catalytic	-
CH_2Cl_2	-	-	25
Compound **124**	**0.47**	**0.18**	-
Compound **125**	**0.40**	**0.17**	-



Compound **124**
$C_{23}H_{38}O_4$
M = 378.28 g/mol
R = 27%
White solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.91 (1H, dq, *J* = 8.7-6.2 Hz, H-20); 4.14-4.08 (1H, m, H-12β); 3.87 (1H, t, *J* = 2.7 Hz, H-3α); 2.00 (3H, s, CH_3, OAc); 2.20-1.00 (23H, m); 1.25 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, CH_3, H-21); 0.95 (3H, s, CH_3); 0.69 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 170.7 (C=O, OAc); 72.8 (CH); 72.1 (CH); 67.1 (CH); 48.2 (CH); 47.0 (CH); 45.8 (C, C-13); 36.5 (CH); 35.5 (CH); 34.7 (C, C-10); 33.5 (CH_2); 33.1 (CH); 29.8 (CH_2); 28.9 (CH_2); 27.7 (CH_2); 26.6 (CH_2); 26.0 (CH_2); 24.7 (CH_2); 23.6 (CH_3); 23.5 (CH_2); 21.4 (CH_3); 20.0 (CH_3); 13.3 (CH_3).



Compound **125**
$C_{25}H_{40}O_5$
M = 420.29 g/mol
R = 23%
White solid

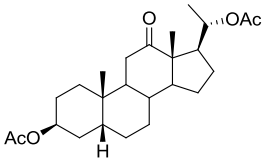
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.04 (1H, t, *J* = 2.4 Hz, H-3α); 4.90 (1H, dq, *J* = 8.7-6.0 HZ, H-20); 3.85 (1H, t, *J* = 2.8 Hz, H-12β); 2.13 (1H, q, *J* = 9.0 Hz); 2.02 (3H, s, CH_3, OAc); 1.98 (3H, s, CH_3, OAc); 1.95-1.00 (24H, m); 1.23 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, CH_3, H-21); 0.93 (3H, s, CH_3); 0.67 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 170.4 (2C=O, OAc); 72.7 (CH); 72.0 (CH); 70.7 (CH); 48.2 (CH); 47.0 (CH); 45.8 (C, C-13); 37.3 (CH); 35.5 (CH); 34.5 (C, C-10); 33.2 (CH); 30.6 (2CH_2); 28.9 (CH_2); 26.4 (CH_2); 25.9 (CH_2); 24.9 (CH_2); 24.7 (CH_2); 23.6 (CH_3); 23.5 (CH_2); 21.5 (CH_3); 21.5 (CH_3); 20.0 (CH_3); 13.3 (CH_3).

II.4.3. *Oxidation of the 12-hydroxyl function in compound* **125**

Compound **64** was prepared according to the general procedure described in § II.2.4.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **125**	0.53	0.22	-
Jones reagent	1.33	-	0.55
Acetone	-	-	13
Compound **64**	**0.51**	**0.22**	-



Compound **64**
$C_{25}H_{38}O_5$
M = 418.27 g/mol
R = 97%
White solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.04 (1H, t, *J* = 2.4 Hz, H-3α); 5.02-4.92 (1H, m, H-20); 2.50-2.25 (2H, m, H-11); 2.04 (3H, s, CH_3, OAc); 2.00 (3H, s, CH_3, OAc); 1.98-1.10 (19H, m); 1.21 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, CH_3, H-21); 1.05 (3H, s, CH_3); 1.00 (3H, s, CH_3).

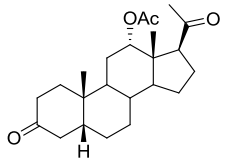
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 213.9 (C=O, C-12); 170.6 (C=O, OAc); 72.7 (CH); 70.2 (CH); 57.3 (CH); 56.6 (C, C-13); 46.4 (CH); 42.9(CH); 37.9 (CH2); 36.9 (CH); 35.6 (C, C-10); 34.9 (CH_3); 30.6 (CH_2); 30.5 (CH_2); 26.3 (CH_2); 25.8 (CH_2); 24.8 (CH_2); 23.8 (CH_2); 23.6 (CH_2); 23.2 (CH_3); 21.5 (CH_3); 20.4 (CH_3); 12.4 (CH_3).

II. 5. Synthesis of the precursor **63**

II.5.1. *Oxidation of the 3-hydroxyl function*

Compound **126** was prepared according to the general procedure described in § II.2.4.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **115**	2.66	1.00	-
Jones reagent	6.53	-	2.7
Acetone	-	-	60
Compound **126**	**2.66**	**1.03**	-



Compound **126**
$C_{23}H_{34}O_4$
M = 374.25 g/mol
R = 100%
White solid, mp = 124-126°C

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.16 (1H, t, *J* = 2.7 Hz, H-12β); 2.93 (1H, t, *J* = 9 Hz, H-17α); 2.63 (1H, dd, *J* = 13.5-15.3 Hz) ; 2.30- 1.05 (19H, m); 2.11 (3H, s, CH_3, H-21); 2.00 (3H, s, CH_3, OAc) ; 0.98 (3H, s, CH_3) ; 0.70 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 212.6 (C=O, C-3); 208.6 (C=O, C-20); 170.3 (C=O, OAc); 74.3 (CH, C-12); 55.5 (CH); 49.5 (CH); 46.7 (C, C-13); 43.8 (CH); 42.1 (CH_2); 36.8 (CH_2); 36.5 (CH_2); 35.3 (CH); 34.7 (CH); 34.3 (C, C-10); 31.1 (CH_3); 26.3 (CH_2); 25.9 (CH_2); 25.7 (CH_2); 23.6 (CH_2); 22.3 (CH_2); 22.3 (CH_3); 21.3 (CH_3); 13.9 (CH_3).

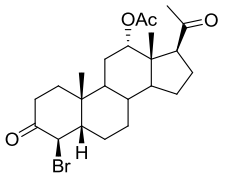
iR (ATR) : ν(C=O) = 1714, 1699 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z: $C_{23}H_{34}NaO_4$ $[M+Na]^+$ calcd. 397.2349, found 397.2357.

$[\alpha]_D^{20}$: +146 (*c* 0.01, $CHCl_3$)

II.5.2. *Selective bromination reaction in position 4*

To a solution of compound **126** (2.14 g, 5.71 mmol) in AcOH (60 ml), was added dropwise over 45 min a solution of Br_2 (0.29 mL, 5.65 mmol) in AcOH (25 ml). The solution was stirred for an additional 30 min and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 (50 ml) and washed with water (3 x 30 ml). The combined aqueous layers were extracted with CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). The combined organic layers were washed with sat. $NaHCO_3$ (3 x 30 ml), dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure yielding the compound **127** (2.89 g) as a white solid which was used without purification in the next step.



Compound **127**
$C_{23}H_{33}BrO_4$
M = 452.16 g/mol
R = quant.
White yellow solid, mp = 167-170°C

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.16 (1H, t, *J* = 2.4 Hz, H-12β); 4.92 (1H, d, *J* = 11.7 Hz, H-4α); 2.92 (1H, t, *J* = 9.3 Hz, H-17α) ; 2.47 (1H, dt, *J* = 3.9-14.4 Hz); 2.35- 0.60 (17H, m) ; 2.11 (3H, s, CH_3, H-21) ; 2.00 (3H, s, CH_3, Ac) ; 0.88 (3H, s, CH_3) ; 0.71 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 208.5 (C=O) ; 201.8 (C=O) ; 170.2 (C=O, OAc) ; 74.1 (CH, C-12) ; 59.5 (CH) ; 55.4 (CH); 53.9 (CH); 49.4 (CH); 46.6 (C, C-13); 37.6 (C, C-10); 36.3 (CH_2); 36.2 (CH_2); 35.8 (CH); 35.4 (CH); 31.1(CH); 26.0 (CH_2); 25.4 (CH_2); 24.7 (CH_2); 23.6 (CH_2); 2.9 (CH_3); 22.4 (CH_2); 21.3 (CH_3); 13.9 (CH_3).

iR (ATR): ν(C=O) = 1726, 1698 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z: $C_{23}H_{33}BrNaO_4$ $[M+Na]^+$ calcd. 477.1437, found 477.1445.

$[\alpha]_D^{20}$: +151 (*c* 0.01, $CHCl_3$).

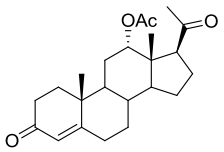
Cristallographic data:

Formula	$C_{23}H_{33}BrO_4$
Molecular weight	453.40 g/mol
Cristal system	Orthorhombic
Space group	P 21 21 21
a (Å)	8.4252(2)
b (Å)	9.1047(3)
c (Å)	28.6732(9)
α (deg)	90.00
β (deg)	90.00
γ (deg)	90.00
V ($Å^3$)	2199.49(11)
Z	4
Color	colorless
Cristal dim (mm)	0.32
Dcalc ($g.cm^{-3}$)	1.369
F000	952
μ (mm^{-1})	1.894
Temperture (K)	173(2)
Wavenlenght (Å)	0.71073
Radiation	MoK\a
Diffractometer	KappaCCD
Scan mode	phi and omega scans
hkl limits (deg)	-9/-10/-33
Theta limits (deg)	2.65/27.50
Number of data meas.	4828
Number of data with I>2σ(I)	4369
Number of variables	257
R	0.0449
Rw	0.1198
GOF	1.059
Largest peak in final difference (eÅ-3)	1.059

II.5.3. *Deshydrobromation of compound 128*

To a solution of the crude compound **127** (2.60 g, 5.73 mmol) in DMF (65 ml), was added LiCl (1.20 g, 28.24 mmol). The reaction mixture was heated 1 h under reflux and the medium was concentrated under reduced pressure. The orange residue was dissolved in AcOEt (50 ml) and washed with water (3 x 30 ml). The combined aqueous layers were extracted with AcOEt (3 x 30 ml). The combined organic layers were washed with brine (1 x 30 ml), dried over Na_2SO_4 and concentrated under

reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (60 g SiO_2, petroleum ether/ethyl acetate, 8:2) to afford compound **128** (1.43 g) as a slighly yellow solid.



Compound **128**
$C_{23}H_{32}O_4$
M = 372.23 g/mol
R = 67%
White solid, mp = 147-51°C

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.71 (1H, s, H-4α); 5.15 (1H, t, *J* = 2.7 Hz, H-12β); 2.91 (1H, t, *J* = 9 Hz, H-17α); 2.40- 0.60 (17H, m) ; 2.16 (3H, s, CH_3, H-21) ; 2.00 (3H, s, CH_3, OAc) ; 1.14 (3H, s, CH_3); 0.72 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 208.5 (C=O, C-20); 199.1 (C=O, C-3); 170.2 (-**C**=CH-, C-5); 170.0 (C=O, OAc); 124.1 (-C=**CH**-, C-4); 74.3 (CH, C-12); 55.3 (CH); 48.7 (CH); 47.9 (CH); 46.4 (C, C-13); 38.0 (C, C-10); 35.7 (CH); 35.6 (CH_2); 33.8 (CH_2); 32.6 (CH_2); 31.6 (CH_2); 31.1 (CH_3); 25.6 (CH_2); 23.6 (CH_2); 22.2 (CH_2); 21.2 (CH_3); 17.1 (CH_3); 13.7 (CH_3).

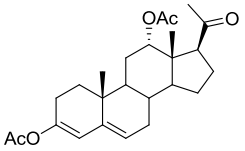
iR (ATR): ν(C=O) = 1729, 1700, 1665 cm^{-1}, ν(C=C) = 1618 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z: $C_{23}H_{32}NaO_4$ $[M+Na]^+$ calcd. 395.2193, found 395.2202.

$[\alpha]_D^{20}$: +217 (*c* 0.01, $CHCl_3$).

II.5.4. *formation of the dienol acetate **129***

A solution of compound **128** (2.80 g, 3.73 mmol) in Ac_2O (18 mL) was treated with AcCl (30 mL) and refluxed for 1 h. After cooling to RT, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure without heating (25°C, 10^{-2} mbar). The crude material was purified by silica gel chromatography (100g, SiO_2, petroleum ether/ethyl acetate, 9:1) to afford compound **129** (2.69 g, 3.17 mmol) as a yellow solid.



Compound **129**
$C_{25}H_{34}O_5$
M = 414.24 g/mol
R = 85%
Yellow solid, mp = 135-138°C

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6): 5.69 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, H-4); 5.39 (1H, d, *J* = 3.6 Hz, H-6); 5.18 (1H, t, *J* = 3.0 Hz, H-12β); 2.94 (1H, t, *J* = 8.7 Hz, H-17α); 2.50-1.45 (20H, m); 2.13, (3H, s, CH_3, H-21); 2.11 (3H, s, CH_3, OAc); 2.03 (3H, s, CH_3, OAc); 1.45-0.80 (m, 4H); 0.98 (3H, s, CH_3); 0.74 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (300 MHz, C_6D_6): 208.7 (C=O, 20-C); 170.4 (C=O, OAc); 169.4 (C=O, OAc); 147.1 (-**C**=CH-); 139.2 (-**C**=CH-); 132.4 (-C=**CH**-); 116.8 (-C=**CH**-); 74.3 (CH, C-12); 55.4 (CH); 49.5 (CH); 46.5 (C, C-13);

42.4 (CH); 34.4 (CH_2); 33.7 (C, C-10); 31.5 (CH); 31.4 (CH_2); 31.1 (CH_3); 25.7 (CH_2); 24.6 (CH_2); 23.6 (CH_2); 22.9 (CH_2); 21.3 (CH_3); 21.1 (CH_3); 186 (CH_3); 13.8 (CH_3).

iR (ATR): ν(C=O): 1745, 1726, 1700 cm^{-1}; ν(C=C) : 1667 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z: $C_{25}H_{34}NaO_5$ [M+Na^+] calcd.437.2298, found 437.2302.

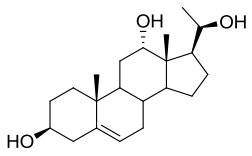
$[\alpha]_D^{20}$: +2 (*c* 0.01, $CHCl_3$).

II.5.5. *Reduction of the dienol acetate group in compound* **129**

General procedure for the reduction of the dienol acetate group:

To a solution of dienol acetate (1 éq.) in a 1/1 mixture of THF/MeOH (≈ 0.1 M) cooled at 0 °C, was added $NaBH_4$ portionwise at 0 °C (18 éq.) . The reaction mixture was stirred 24 h at RT. The solution was neutralized with 10 % HCl. The white solid formed was filtered off and the mother liquors were extracted with CH_2Cl_2 (3 x 30 mL) and concentrated under reduced pressure. The white solids obtained were dissolved in MeOH (≈ 0.1 M) and KOH (10 éq.) was added. The solution was refluxed for 2 h and cooled to RT. Water (30 mL) was added and the mixture was refrigerated to start the crystallisation. The white solid formed was filtered and dried under reduced pressure. The mother liquors were extracted with CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the corresponding alcohol which was used without purification in the next step.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (ml)
Compound **129**	1.84	0.77	-
$NaBH_4$	34.6	1.31	-
KOH	17.8	1.00	-
MeOH/THF (1/1)	-	-	25
Compound **130**	**1.84**	**0.64**	-



Compound **130**
$C_{21}H_{34}O_3$
M = 334.25 g/mol
R = 100%
White solid, mp = 188-191°C

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.34 (1H, d, *J* = 5.1 Hz, H-6); 4.09 (1H, t, *J* = 3.0 Hz, H-12β); 3.75 (1H, dq, *J* = 6.1-9.9 Hz, H-20); 3.51 (m, 1H, H-3α); 2.40-0.90 (21H, m); 1.15 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, CH_3, H-21); 1.00 (3H, s, CH_3); 0.76 (3H, s, CH_3)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 140.6 (-**C**=CH-, C-5); 121.6 (-C=**CH**-, C-6); 73,0 (CH); 69.6 (CH); 50.4 (CH); 47.7 (CH); 45.9 (C, C-13); 44.3 (CH); 42.3 (CH_2); 37.1 (CH); 36.1 (C, C-10); 31.7 (CH); 31.6 (CH_2); 31.5 (CH_2); 24.2 (CH_2); 23.8 (CH_2); 23.7 (CH_3); 19.2 (CH_3); 12.9 (CH_3)

iR (ATR): ν(OH) : 3299 cm^{-1}

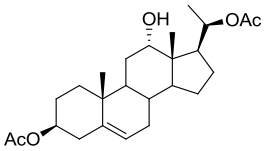
HRMS (ESI) m/z: $C_{23}H_{36}NaO_4$ [M+Na^+] calcd.399.2506, found 399.2512.

$[\alpha]_D^{20}$: -16 (*c* 0.011, $CHCl_3$).

II.5.6. *Protection of the 3-20 hydroxyl functions with an acetate group in compound* **130**

Compound **131** was prepared according to the general procedure described in § I.3.1.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **130**	1.85	0.62	-
Ac_2O	4.02	-	0.38
Pyridine	8.00	-	0.65
DMAP	-	Catalytic	-
CH_2Cl_2	-	-	25
Compound **131**	**1.17**	**0.486**	-



Compound **131**
$C_{25}H_{38}O_5$
M = 418.27 g/mol
R = 63%
White solid, mp = 129-131°C

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):): 5.36 (1H, d, *J* = 5.1 Hz, H-6); 4.89-4.80 (1H, dq, *J* = 6.1-10.5 Hz, H-20); 4.64-4.53 (1H, m, H-3α); 3.80 (1H, t, *J* = 3.0 Hz, H-12β); 2.40-0.90 (19H, m); 2.03 (3H, s, CH_3, OAc); 2.02 (3H, s, CH_3, OAc); 1.17 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, CH_3, H-21); 0.99 (3H, s, CH_3); 0.67 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 170.5 (C=O, OAc); 170.2 (C=O, OAc); 139.5 (-**C**=CH-, C-5); 122.4 (-C=**CH**-, C-6); 73.8 (CH); 73.0 (CH); 72.8 (CH); 47.4 (CH); 4.2 (CH); 46.0 (C, C-13); 44.0 (CH); 38.1 (CH_2); 36.8 (CH_2); 36.2 (C, C-10); 31.7 (CH_3); 31.5 (CH_2); 27.8 (CH_2); 27.7 (CH_2); 24.2 (CH_2); 23.5 (CH_2); 21.4 (CH_3); 19.6 (CH_3); 19.1 (CH_3); 13.0 (CH_3).

iR (ATR): ν(OH): 3478 cm^{-1}; ν(C=O) 1726, 1707 cm^{-1}

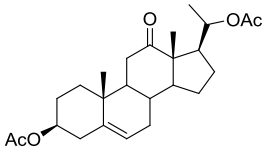
HRMS (ESI) m/z: $C_{25}H_{38}NaO_5$ [M+Na^+] calcd.441.2611, found 441.2621.

$[\alpha]_D^{20}$: -18 (*c* 0.006, $CHCl_3$).

II.5.7. *Oxidation of the 12-hydroxyl function in compound* **131**

Compound **63** was prepared according to the general procedure described in § II.2.4.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **131**	1.08	0.45	-
Jones reagent	2.42	-	1.00
Acetone	-	-	25.0
Compound **63**	**0.87**	**0.365**	-



Compound **63**
$C_{25}H_{36}O_5$
M = 416.26 g/mol
R = 81%
White solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.40 (1H, m, H-6); 4.73 (1H, dq, *J* = 6.0-10.2 Hz, H-20); 4.58 (1H, tt, *J* = 4.9-11.4 Hz, H-3α); 2.62 (1H, t, *J* = 12.9 Hz, H-11); 2.50-0.90 (17H, m); 2.03 (3H, s, CH_3, OAc); 1.98 (3H, s, CH_3, OAc); 1.22 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, CH_3, H-21); 1.11 (3H, s, CH_3); 1.03 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 212.9 (C=O, C-12); 170.8 (C=O, OAc); 170.5 (C=O, OAc); 139.5 (-**C**=CH-, C-5); 122.2 (-C=**CH**-, C-6); 73.4 (CH); 71.3 (CH); 57.5 (CH); 56.6 (C, C-13); 53.3 (CH); 46.4 (CH); 37.9 (2CH_2); 37.5 (C, C-10); 36.4 (CH_2); 31.6 (CH); 31.4 (CH_2); 27.5 (CH_2); 25.0 (CH_2); 24.2 (CH_2); 21.5 (CH_3); 21.4 (CH_3); 19.6 (CH_3); 18.9 (CH_3); 12.3 (CH3).

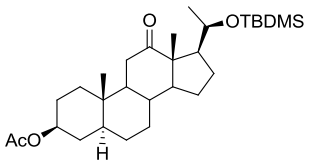
iR (ATR): ν(C=O) : 1723, 1709 cm^{-1}

$[\alpha]_D^{20}$: +9 (*c* 0.01, $CHCl_3$).

II.6. Synthesis of precursor **65**

Protection of the 20-hydroxyl function with a TBDMS group in compound **111**

To a solution of compound **111** (214 mg, 0.57 mmol) in DMF (2 mL) was added imidazole (193 mg, 2.85 mmol, 5 éq.) and a solution of TBDMSCl (263 mg, 1.74 mmol, 3 eq) in DMF (3 mL) was added dropwise in 30 min at RT. The reaction mixture was stirred for 20h at RT and the solvent was evaporated. The crude material was dissolved in AcOEt (20 mL) and washed with water (2 x 20 mL). The combined aqueous layers were extracted with AcOEt (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl (1 x 20 mL), dried with Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified with silica gel chromatography (5g SiO_2, petroleum ether/ ethyl acetate, 80/20) to afford compound **65** (270 mg, 0.55 mmol) as a white solid.



Compound **65**
$C_{29}H_{50}O_4Si$
M = 490.35 g/mol
R = 97%
White solid, mp = 113.1- 114.5°C

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.66 (1H, tt, *J* = 4.9-11.2 Hz, 3β-H) ; 3.71 (1H, dq, *J* = 6.1-7.6 Hz, 20-H) ; 2.51 (1H, t, *J* = 12.6 Hz, 17-H) ; 2.33 (1H, dt, *J* = 7.8-8.4 Hz, 11-H) ; 2.15 (1H, dd, *J* = 5.1-12.3 Hz, 11-H) ; 2.01 (3H, s, OAc) ; 1.90-0.80 (21H, m); 1.15 (3H, d, *J* = 6. Hz, CH3, 21-H); 1.09 (3H, s, CH_3); 0.91 (3H, s, CH_3); 0.83 (9H, s, $3CH_3$, ^{t}Bu) ; 0.05 (3H, s, $SiCH_3$) ; 0.01 (3H, s, $SiCH_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 213.5 (C=O, C-12) ; 170.6 (C=O, OAc) ; 73.3 (CH, C-3) ; 70.0 (CH, C-20) ; 57.9 (CH) ; 57.0 (CH) ; 48.6 (CH) ; 46.4 (C, C-13); 44.5 (CH) ; 38.1 (CH_2); 36.4 (CH_2); 36.3 (C, C-10); 34.9 (CH); 33.8 (CH_2); 31.3 (CH_2); 28.4 (CH_2); 27.2 (CH_2); 25.9 ($3CH_3$, ^{t}Bu); 24.4 ($2CH_2$); 22.9 (CH_3); 21.4 (CH_3); 18.8 (C; ^{t}Bu); 12.6 (CH_3); 11.9 (CH_3).

iR (ATR): ν(C=O): 1725, 1706 cm^{-1}

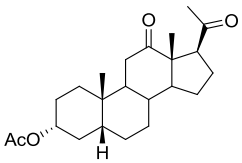
III. Synthesis of the Norrish-Prins precursors with a 20-carbonyl function

III.1. Synthesis of precursor **67**

III.1.1. *Oxidation of the 12-hydroxyl function in compound* **99**

Compound **67** was prepared according to the general procedure described in § II.2.4.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **99**	5.34	2.00	-
Jones reagent	6.53	-	2.7
Acetone	-	-	16
Compound **67**	**4.43**	**1.66**	-



Compound **67**
$C_{23}H_{34}O_4$
M = 374.25 g/mol
R = 83%
White solid, mp = 165-166°C

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.70 (1H, tt, *J* = 4.7-11.1 Hz, H-3β); 3.32 (1H, t, *J* = 9.1 Hz, H-17α); 2.43 (1H, t, *J* = 12.9 Hz, H-11); 2.26 (3H, s, CH_3, H-21); 2.10-1.00 (19H, m); 2.07 (3H, s, CH_3, OAc); 1.01 (3H, s, CH_3); 0.93 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 213.2 (C=O); 209.7 (C=O); 170.6 (C=O, OAc); 73.6 (CH, C-3); 58.4 (C, C-13); 57.7 (CH); 54.3 (CH); 43.1 (CH); 41.3 (CH); 37.6 (CH_2); 35.2 (CH); 35.2 (CH_2); 34.8 (CH_2); 32.1 (CH_3); 31.3 (C, C-10); 26.8 (CH_2); 26.4 (CH_2); 26.0 (CH_2); 24.1 (CH_2); 22.7 (CH_2); 21.4 (2CH_3); 13.5 (CH_3).

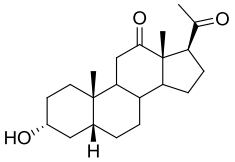
HRMS (ESI) m/z: $C_{23}H_{35}O_4$ $[M+H]^+$ caldc. 375.2474, found 375.2547.

III.2. Synthesis of precursor **68**

III.2.1. *Deprotection of the 3-hydroxyl function in compound* **67**

Compound **153** was prepared according to the general procedure described in § II.3.1.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **67**	2.54	0.95	-
K_2CO_3	7.62	1.03	-
MeOH	-	-	
Compound **153**	**2.46**	**0.90**	-



Compound **153**
$C_{21}H_{32}O_3$
M = 332.24 g/mol
R = 97%
White solid, mp = 149-151 °C

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 3.60 (1H, tt, *J* = 4.5-11.1 Hz, H-3β); 3.29 (1H, t, *J* = 9.8 Hz, H-17α); 2.40 (1H, t, *J* = 12.9 Hz, H-11); 2.23 (3H, s, CH_3, H-21); 2.15-2.10 (1H, m); 2.00-0.85 (25H, m); 0.98 (3H, s, CH_3); 0.91 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 212.9 (C=O, C-12); 209.4 (C=O, C-20); 70.8 (CH, C-3); 58.0 (C, C-13); 57.2 (CH); 53.9 (CH); 42.7 (CH); 41.0 (CH); 37.1 (CH_2); 35.8 (CH_2); 34.8 (CH_2); 34.7 (C, C-10); 30.9 (CH_3); 29.9 (CH_2); 26.5 (CH_2); 25.6 (CH_2); 23.7 (CH_2); 22.3 (CH_3); 13.1 (CH_3).

iR (ATR): ν(OH): 3441 cm^{-1}; ν(C=O): 1693 cm^{-1}

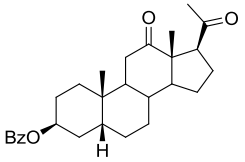
HRMS (ESI) m/z: $C_{21}H_{33}O_3$ $[M+H^+]$ calcd.333.2351, found 333.2441

$[\alpha]_D^{20}$: +146 (*c* 0.012, $CHCl_3$)

III.2.2. *Mitsunobu reaction in compound* **153**

Compound **154** was prepared according to the general procedure described in § II.3.2.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **153**	2.39	0.865	-
Benzoic acid	3.59	0.441	-
PPh_3	3.59	0.772	-
DEAD	3.59	-	0.50
THF	-	-	
Compound **154**	**2.14**	**0.932**	-



Compound **154**
$C_{28}H_{36}O_4$
M = 436.26 g/mol
R = 89%
White solid, mp = 189-190°C

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8.03 (2H, dd, *J* = 1.5-8.7 Hz, H-Ar); 7.56 (1H, tt, *J* = 1.5-7.4 Hz, H-Ar); 7.44 (2H, tt, *J* = 1.5-7.4 Hz, H-Ar); 5.32 (1H, t, *J* = 3.0 Hz, H-3α); 3.33 (1H, t, *J* = 9.6 Hz, H-17α); 2.48 (1H, t, *J* = 13.2 Hz, H-11); 2.27 (3H, s, CH_3, H-21); 2.20-1.00 (19H, m); 1.10 (3H, s, CH_3); 0.95 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 213.4 (C=O); 209.8 (C=O); 165.8 (C=O, OBz); 132.8 (CH, C-Ar); 130.9 (C, C-Ar); 129.5 (2CH, C-Ar); 128.4 (2CH, C-Ar); 70.7 (CH, C-3); 58.5 (C, C-13); 57.8 (CH); 54.4 (CH); 42.8 (CH); 37.9 (CH_2); 37.2 (CH); 35.7 (C, C-10); 35.1 (CH); 31.4 (CH_3); 31.0 (CH_2); 30.7 (CH_2); 26.4 (CH_2); 25.9 (CH_2); 25.0 (CH_2); 24.1 (CH_2); 23.4 (CH_3); 22.7 (CH_2); 13.5 (CH_3).

iR (ATR): ν(C=O): 1716, 1698, 1602 cm^{-1}

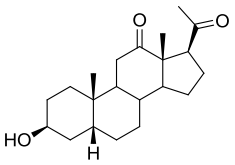
HRMS (ESI) m/z: $C_{28}H_{37}O_4$ $[M+H^+]$ calcd.437.2614, found 437.2701

$[\alpha]_D^{20}$: +143 (*c* 0.007, $CHCl_3$)

III.2.3. *Deprotection of the 3-hydroxyl function in compound* **154**

Compound **155** was prepared according to the general procedure described in § II.2.2.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **154**	2.02	0.892	-
KOH	18.71	1.050	-
MeOH	-	-	40.0
Compound **155**	**2.02**	**0.743**	-



Compound **155**
$C_{21}H_{32}O_3$
M = 332.24 g/mol
R = 100%
White solid, mp = 145-147°C

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6): 4.09 (1H, s, H-3α); 3.31 (1H, t, *J* = 9.6 Hz, H-17α); 2.44 (1H, t, *J* = 12.9 Hz, H-11); 2.30-0.80 (20H, m); 2.24 (3H, s, CH_3, H-21); 1.03 (3H, s, CH_3); 0.93 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): 213.6 (C=O, C-12); 209.8 (C=O, C-20); 66.6 (CH, C-3); 58.2 (C, C-13); 57.9 (CH); 54.4 (CH); 42.7 (CH); 37.9 (CH_2); 36.0 (CH); 35.8 (C, C-10); 35.1 (CH); 33.4 (CH_2); 31.3 (CH_3); 29.8 (CH_2); 27.7 (CH_2); 26.4 (CH_2); 26.0 (CH_2); 24.1 (CH_2); 23.2 (CH_3); 22.7 (CH_2); 13.5 (CH_3).

iR (ATR): ν(OH) : 3331 cm^{-1}; ν(C=O) : 1697 cm^{-1}

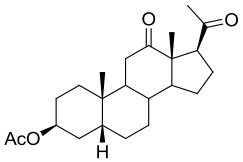
HRMS (ESI) m/z: $C_{21}H_{33}O_3$ $[M+H]^+$ calcd. 333.2430, found 333.2433

$[\alpha]_D^{20}$: +123 (*c* 0.014, $CHCl_3$)

III.2.4. *Protection of the 3-hydroxyl function with an acetate group in compound* **155**

Compound **68** was prepared according to the general procedure described in § I.3.1.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **155**	1.90	0.690	-
Ac_2O	4.99	-	0.55
pyridine	11.89	-	0.92
DMAP	-	Catalytic	-
CH_2Cl_2	-	-	60.0
Compound **68**	**1.14**	**0.427**	-



Compound **68**
$C_{23}H_{34}O_4$
M = 374.25 g/mol
R = 60%
White solid, mp = 150-153°C

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6): 5.03 (1H, t, *J* = 2.1 Hz, H-3α); 3.29 (1H, t, *J* = 9.8 Hz, H-17α); 2.43 (1H, t, *J* = 12.5 Hz, H-11); 2.23 (3H, s, CH_3, H-21); 2.15-0.75 (19H, m); 2.02 (3H, s, CH_3, OAc); 1.03 (3H, s, CH_3); 0.92 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (300 MHz, C_6D_6):): 213.3 (C=O); 209.6 (C=O); 170.5 (C=O, OAc); 70.1 (CH, C-3); 58.4 (C, C-13); 57.7 (CH); 54.3 (CH); 42.7 (CH); 37.8 (CH_2); 36.8 (CH); 35.5 (C, C-10); 35.0 (CH); 31.3 (CH_3); 30.6

(CH_2); 30.5 (CH_2); 26.3 (CH_2); 25.8 (CH_2); 24.8 (CH_2); 24.1 (CH_2); 23.2 (CH_3); 22.7 (CH_2); 21.4 (CH_3); 13.5 (CH_3).

iR (ATR): ν(C=O) = 1722, 1702 cm^{-1}

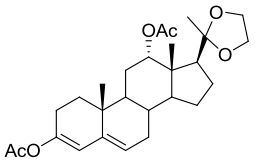
HRMS (ESI) m/z: $C_{23}H_{35}O_4$ $[M+H]^+$ calcd. 375.2536, found 375.2550.

$[\alpha]_D^{20}$: +150 (*c* 0.016, $CHCl_3$).

III.3. Synthesis of precursor **69**

III.3.1. *Protection of the ketone function with dioxolane group in compound* **129**

To a solution of compound **129** (635 mg, 1.53 mmol) in toluene (25 mL), was added ethylne glycol (1.10 mL, 20.03 mmol) and PPTS (catalytic amount). The reaction mixture was refluxed for 3.5 h (Dean Stark). The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue dissolved in CH_2Cl_2 (20 mL) was washed with water (2 x 20 mL). The combined aqueous layers were extracted with CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with sat. $NaHCO_3$ (1 x20 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (30 g SiO_2, petroleum ether-ethyl acetate, 9:1) to afford compound **154** (700 mg) as a yellow solid.



Compound **154**
$C_{27}H_{38}O_6$
M = 416.26 g/mol
R = 100%
White solid, mp = 68-69°C

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.69 (1H, s, H-6); 5.40 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz, H-4); 5.14 (1H, t, *J* = 2.4 Hz, H-12β); 4.00- 3.80 (m, 4H, dioxolane); 2.50- 1.90 (4H, m); 2.13 (3H, s, CH_3, Ac); 2.04 (3H, s, CH_3, Ac); 1.90- 0.90 (12H, m); 1.22 (3H, s, CH_3, H-21) ; 0.99 (3H, s, CH_3) ; 0.88 (3H, s, CH_3)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 170.6 (C=O, OAc); 169.4 (C=O, OAc); 147.0 (-**C**=CH-); 139.3 (-**C**=CH-); 123.7 (-C=**CH**-); 116.7 (-C=**CH**-); 111.4 (C, C-20); 75.3 (CH, C-12); 64.9 (CH_2, dioxolane); 63.3 (CH_2, dioxolane); 49.7 (CH); 49.2 (CH); 44.3 (C, C-13); 42.5 (CH); 34.4 (CH_2); 33.7 (C, C-10); 31.4 (CH_2); 31.0 (CH); 25.4 (CH_2); 24.7 (CH_2); 24.0 (CH); 23.1 (CH_2); 22.3 (CH_2); 21.4 (CH_3); 21.1 (CH_3); 18.6 (CH_3); 13.5 (CH_3).

iR (ATR): ν(C=O) : 1733, 1680 cm^{-1}

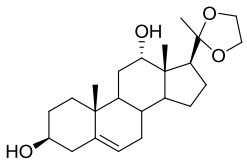
HRMS (ESI) m/z: $C_{27}H_{38}NaO_6$ $[M+Na^+]$ calcd.481.2561, found 481.2569.

$[\alpha]_D^{20}$: +61 (*c* 0.02, MeOH).

III.3.2. *Reduction of the dienol acetate in compound* **154**

Compound **157** was prepared according to the general procedure described in § II.5.5.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **154**	3.00	1.38	-
$NaBH_4$	53.0	2.01	-
KOH	35.6	2.00	-
MeOH/THF (1/1)	-	-	30
Compound **157**	**1.77**	**0.60**	-



Compound **157**
$C_{23}H_{36}O_4$
M = 376.26 g/mol
R = 59%
White solid, mp = 133-135°C

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6): 5.35 (1H, m, H-6) ; 4.01 (1H, t, *J* = 3.0 Hz, H-12β) ; 3.60-3.30 (5H, m, dioxolane and H-3α) ; 2.45-2.15 (3H, m) ; 2.00-0.80 (17H, m) ; 1.21 (3H, s, CH_3, H-21) ; 0.92 (3H, s, CH_3) ; 0.87 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): 140,6 (-**C**=CH-, C-5); 121,6 (-C=**CH**-, C-6); 112,2 (C, C-20); 72,7 (CH); 71,7 (CH); 64,0 (CH2, dioxolane); 63,7 (CH2, dioxolane); 49,7 (CH); 48,0 (CH); 45,8 (C, C-13); 44,2 (CH); 42,3 (CH2); 37,0 (CH2); 36,1 (C, C-10); 31,6 (CH); 31,3 (CH_2); 31,2 (CH_2); 27,6 (CH_2); 23,8 (CH_3); 23,1 (CH_2); 22,9 (CH_2); 19,2 (CH_3); 13,9 (CH_3).

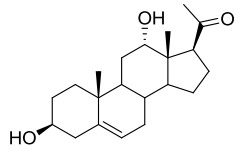
iR (ATR): ν(OH) : 3460 cm^{-1}; ν(C-O) : 1733 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z: $C_{23}H_{36}NaO_4$ [M+Na$^+$] calcd.399.2506, found 399.2518.

$[\alpha]_D^{20}$: -25 (*c* 0.008, $CHCl_3$).

III.3.3. *Deprotection of the 20-ketone in compound* **157**

To a suspension of SiO_2 (5 g) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added a saturated solution of oxalic acid (10 drops). The mixture was stirred 10 min at RT and then a solution of compound **157** (485 mg, 1,30 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added. The reaction mixture was stirred 1 h at RT, filtered and washed with CH_2Cl_2 (3 x 15 mL) and AcOEt (3 x 15 mL). The solvents were evaporated under reduced pressure to afford compound **158** (491mg) as a colorless oil.



Compound **158**
$C_{21}H_{32}O_3$
M = 332.24 g/mol
R = 100%
Colorless oil

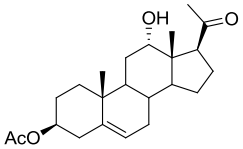
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):): 5.37 (1H, m, H-6); 4.05 (1H, t, *J* = 3.3 Hz, H-12β); 3.53 (1H, tt, *J* = 4.0-11.2 Hz, H-3α); 3.12 (1H, t, *J* = 9.0 Hz, H-17α); 2.40-0.60 (19H, m); 2.16 (3H, s, CH_3, H-21); 1.00 (3H, s, CH_3); 0.68 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 210.6 (C=O); 140.6 (-**C**=CH-, C-5); 121.5 (-C=**CH**-, C-6); 71.6 (CH); 71.5 (CH); 55.5 (CH); 47.0 (CH); 44.0 (CH + C, C-13); 42.2 (CH_2); 37.1 (CH_2); 36.1 (CH); 35.6 (CH_2); 33.8 (C, C-10); 31.7 (CH_2); 31.5 (CH); 28.7 (CH_2); 23.8 (CH_3); 22.3 (2CH_2); 19.2 (CH_3); 13.9 (CH_3).

III.3.4. *Selective protection of the 3-hydroxyl function in compound* **158**

Compound **159** was prepared according to the general procedure described in §.I.3.1.

	Quantities (mmol)	**Mass (g)**	**Volume (mL)**
Compound **158**	1.46	0.485	-
Ac_2O	1.75	-	0.15
Pyridine	2.92	-	0.21
DMAP	-	Catalytic	-
CH_2Cl_2	-	-	25
Compound **159**	**0.41**	**0.151**	-



Compound **159**
$C_{23}H_{34}O_4$
M = 374.25 g/mol
R = 28%
White solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.38 (1H, m, H-6); 4.58 (1H, tt, *J* = 1.1-4.3 Hz, H-3α); 4.05 (1H, t, *J* = 3.0 Hz, H-12β); 3.12 (1H, t, *J* = 9.0 Hz, H-17α); 2.50-0.90 (15H, m); 2.15 (3H, s, CH_3, H-21); 2.03 (3H, s, CH_3, OAc); 1.01 (3H, s, CH_3); 0.67 (3H, s, CH_3).

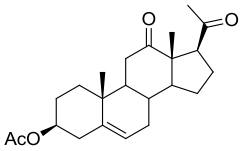
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 210.4 (C=O); 170.5 (C=O, OAc); 139.4 (-**C**=CH-, C-5); 122.4 (-C=**CH**-, C-6); 73.7 (CH); 71.5 (CH); 55.5 (CH); 47.9 (CH + C, C-13); 43.9 (CH); 38.1 (CH_2); 36.9 (CH_2); 36.2 (C, C-10); 31.7 (CH); 31.4 (CH_2); 30.8 (CH_3); 28.7 (CH_2); 27.6 (CH_2); 23.8 (CH_2); 22.2 (CH_2); 21.4 (CH_3); 19.2 (CH_3); 1.9 (CH_3).

iR (ATR): ν(OH) : 3535 cm^{-1}; ν(C=O) : 1714 cm^{-1}

III.3.5. *Oxidation of the 12-hydroxyl function in compound* **159**

Compound **69** was prepared according to the general procedure described in § II.2.4.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **159**	0.61	0.23	-
Jones reagent	1.45	-	0.60
Acetone	-	-	10
Compound **69**	**0.32**	**0.12**	-



Compound **69**
$C_{23}H_{32}O_4$
M = 372.23 g/mol
R = 53%
White solid, mp = 192-194°C

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.42-5.40 (1H, m, H-6); 4.59 (1H, tt, *J* = 4.6-11.4 Hz, H-3α); 3.34 (1H, t, *J* = 9.6 Hz, H-17α); 2.62 (1H, t, *J* = 13.2 Hz, H-11); 2.50-2.00 (4H, m); 2.26 (3H, s, CH_3, H-21); 2.03 (3H, s, CH_3, OAc); 2.00-0.80 (12H, m); 1.12 (3H, s, CH_3); 0,98 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 213.0 (C=O); 209.4 (C=O); 170.2 (C=O, OAc); 139.2 (-**C**=CH-, C-5); 121.9 (-C=**CH**-, C-6); 73.1 (CH, C-3); 57.6 (C, C-13); 57.4 (CH); 54.0 (CH); 527 (CH); 52.7 (CH); 37.6 (CH_2); 37.4 (CH_2); 37.2 (C, C-10); 36.4 (CH_2); 31.1 (2CH + CH_2); 27.3 (CH_2); 24.0 (CH_2); 22.4 (CH_2); 21.2 (CH_3); 18.7 (CH_3); 13.2 (CH_3).

iR (ATR): ν(C=O) : 1729, 1703 cm^{-1}

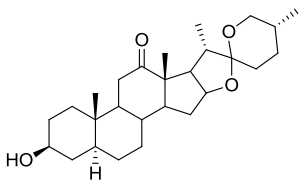
$[\alpha]_D^{20}$: +55 (*c* 0.009, $CHCl_3$)

IV. Synthesis of the Norrish-Prins precursors with a protected 20-ketone function

IV.1. Synthesis of the precursor **70**

IV.1.1. *Synthesis of hecogenin*

To a solution of purified acetate hecogenine (4.929 g, 10.43 mmol) in THF (90 mL) and isopropanol (90 mL), was added K_2CO_3 (6.13 g, 30.62 mmol). The reaction mixture was stirred at RT for 5 h. Water (100 mL) and Et_2O (100 mL) were added. The white solid formed was filtered to afford compound **166** (4.134 g, 9.60 mmol) as a white solid.



Compound **166**
$C_{27}H_{42}O_4$
M = 430.31 g/mol
R = 92%
White solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.35-4.30 (1H, m); 3.65-3.50 (1H, m, H-3α); 3.47 (1H, ddd, *J* = 1.8-4.5-10.8 Hz); 3.33 (1H, t, *J* = 10.9 Hz); 2.49 (1H, dd, *J* = 6.8-8.8 Hz); 2.39 (1H, t, *J* = 13.7 Hz); 2.20 (1H, dd, *J* = 5.2-14.4 Hz); 2.15-2.05 (1H, m); 2.05-0.85 (22H, m); 1.04 (3H, d, *J* = 7.5 Hz, CH_3); 1.03 (3H, s, CH_3); 0.88 (3H, s, CH_3); 0.77 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 213.6 (C=O); 109.2 (C, spiro); 79.2 (CH); 70.9 (CH); 66.9 (CH_2); 55.8 (CH); 55.5 (CH); 55.0 (C, C-13); 53.5 (CH); 44.6 (CH); 42.2 (CH); 37.8 (2CH_2); 36.5 (CH_2); 36.1 (C, C-10); 34.3 (CH); 31.5 (CH_2); 31.4 (CH_2); 31.2 (CH_2); 31.1 (CH_2); 30.2 (CH); 28.7 (CH_2); 28.3 (CH_2); 17.1 (CH_3); 16.0 (CH_3); 13.3 (CH_3); 11.9 (CH_3).

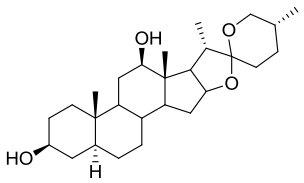
iR (ATR): ν (OH) : 3356 cm^{-1}; ν (C=O) : 1701 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z: $C_{27}H_{43}O_4$ $[M+H]^+$ calcd. 431.3166, found 431.3156.

$[\alpha]_D^{20}$: -22 (*c* 0.005, $CHCl_3$)

IV.1.2. *Reduction of the carbonyle function in hecogenin*

A flask was fitted with a dry ice/acetone condenser cold finger and cooled to -78°C while gaseous NH_3 was added until 220 mL condensed. A solution of compound **166** (9.40 g, 21.8 mmol) in THF (250 mL) was added. After warming to -33°C, Li metal (1.22 g, 175.8 mmol) was added in small portions. The reaction mixture was stirred 1 h and NH_4Cl (20.42 g, 381.7 mmol) was added in small portions. The condenser was removed and the NH_3 was allowed to evaporate. After filtration, the solid was washed with THF (2 x 200 mL). The combined organic layers were concentrated under reduced pressure to afford compound **167** (9.42 g, 21.8 mmol) as a white solid which was used without purification in the next step.



Compound **167**
$C_{27}H_{44}O_4$
M = 432.32 g/mol
R = 100%
White solid, mp = 244-247 °C

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD): 4.37 (1H, q, *J* = 7.3 Hz); 3.60-3.15 (5H, m); 3.22 (1H, dd, *J* = 4.5-11.1 Hz, H-12α); 2.15-0.70 (25H, m); 1.01 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, CH_3); 0.86 (3H, s, CH_3); 0.79 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, CH_3); 0.76 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, MeOD): 110.9 (C, spiro); 82.3 (CH); 80.8 (CH); 72.0 (CH); 68.0 (CH_2); 63.6 (CH); 56.3 (CH); 55.0 (CH); 47.4 (C, C-13); 46.4 (CH); 43.9 (CH); 39.0 (CH_2); 38.4 (CH_2); 36.9 (C, C-10); 35.7 (CH); 33.4 (CH_2); 32.7 (CH_2); 32.5 (CH_2); 32.3 (CH_2); 31.9 (CH_2); 31.7 (CH); 30.1 (2CH_2); 17.7 (CH_3); 14.3 (CH_3); 12.9 (CH_3); 11.4 (CH_3).

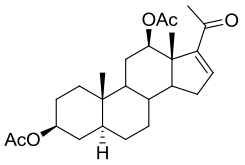
iR (ATR): ν(OH): 3326cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z: $C_{25}H_{47}O_4$ $[M+H]^+$ calcd. 433.3240, found 433.3323

$[\alpha]_D^{20}$: -4 (*c* 0.004, $CHCl_3$)

IV.1.3. <u>*Degradation of the dioxaspiro chain in rockogenin*</u>

To a solution of compound **167** (3.06 g, 5.70 mmol) in Ac_2O (15 mL) were added pyridine (0.64 mL, 7.9 mmol) and NH_4Cl (0.43 g, 7.9 mmol). The reaction mixture was stirred overnight under reflux. After cooling at RT, Et_2O (20 mL) and NaOH 1M (20 mL) were added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure.
A solution of the crude material previously obtained in CH_2Cl_2 (12 mL) was cooled at 0°C. A solution of CrO_3 (1.4 M in AcOH, 11.5 mL) was added dropwise in 15 min. After 15 min stirring, isopropanol (6 mL) was added and the reaction mixture was stirred for 30 min. Et_2O (30 mL) and NaOH 1M (30 mL) were added. The layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et_2O (2 x 30 mL). The combined organic layers were washed with HCl 10% (1 x 30 mL), with sat. $NaHCO_3$ (2 x 30 mL), with brine (1 x 30 mL) dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure.
To a solution of the green oil obtained in CH_2Cl_2 (30 mL) was added DBU (1.5 mL, 10.0 mmol). The reaction mixture was stirred 3 h under reflux. After cooling at RT, the organic layer was washed with NaOH 1M (2 x 20 mL). The combined aqueous layers were extracted with CH_2Cl_2 (2 x 30 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash silica gel chromatography (100 g silica gel, petroleum ether/ethyl acetate, 9:1 to 7:3) to afford compound **168** (1.38 g, 3.36 mmol).



Compound **168**
$C_{25}H_{36}O_5$
M = 332.24 g/mol
R = 59%
White solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 6.61 (1H, dd, *J* = 2.5- 1.8 Hz, H-16) ; 5.00 (1H, dd, *J* = 5.4- 11.1, H-12α); 4.66 (1H, tt, *J* = 5.0- 11.3, H-3α) ; 2.3 (1H, ddd, *J* = 3.3- 6.3- 17.1 Hz) ; 2.21 (3H, s, H-21) ; 2.09 (3H, s, OAc) ; 2.00 (3H, s, OAc) ; 1.90- 0.70 (20H, m) ; 1.00 (3H, s, CH_3) ; 0.85 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 197.2 (C=O, C-20) ; 171.3 (C=O, OAc) ; 170.6 (C=O, OAc) ; 154.9 (-**C**=CH-, C-17) ; 144.2 (-C=**CH**-, C-16), 74.8 (CH) ; 73.4 (CH) ; 53.8 (CH) ; 53.1 (CH) ; 50.9 (C, C-13) ; 44.6 (CH); 36.3

(CH_2); 35.6 (C, C-10); 33.8 (CH_2); 32.4 (CH); 31.4 (CH_2); 31.1 (CH_2); 28.3 (CH_2); 28.1 (CH_3); 27.9 (CH_2); 27.3 (CH_2); 21.6 (CH_3); 21.4 (CH_3); 12.4 (CH_3); 12.0 (CH_3).

iR (ATR): ν(C=O): 1729, 1678 cm^{-1}

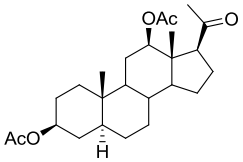
HRMS (ESI) m/z: $C_{25}H_{37}O_5$ $[M+H]^+$ calcd. 417.2563, found 417.2633

$[\alpha]_D^{20}$: +15 (*c* 0.018, $CHCl_3$)

IV.1.4. *Hydrogenation of the double bound in compound* **168**

Compound **169** was prepared according to the general procedure described in § II.1.1.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **168**	9.80	3.26	-
Pd/C		0.36	-
H_2	9.80	-	190
AcOEt	-	-	60
Compound **169**	**8.98**	**3.00**	-



Compound **169**
$C_{25}H_{38}O_5$
M = 334.25 g/mol
R = 92%
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.72 (1H, dd, *J* = 4.5- 11.1 Hz, H-12α) ; 4.70- 4.60 (1H, m, H-3α); 2.67 (1H, t, J = 9.3 Hz, H-17α) ; 2.05 (3H, s, H-21) ; 2.00 (3H, s, OAc) ; 1.98 (3H, s, OAc); 1.90- 0.90 (20H, m); 0.82 (3H, s, CH_3); 0.81 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 210.2 (C=O, C-20) ; 170.8 (C=O, OAc) ; 170.6 (C=O, OAc); 80.5 (CH); 73.4 (CH); 61.5 (CH, C-17); 55.0 (CH); 52.5 (CH); 48.7 (C, C-13); 44.5 (CH); 36.6 (CH_2); 35.5 (C, C-10); 34.2 (CH); 33.7 (CH_2); 31.7 (CH_3); 31.4 (CH_2); 28.3 (CH_2); 27.3 (CH_2); 27.1 (CH_2); 25.7 (CH_2); 24.1 (CH_2); 21.4 (CH_3); 21.3 (CH_3); 12.1 (CH_3); 9.0 (CH_3).

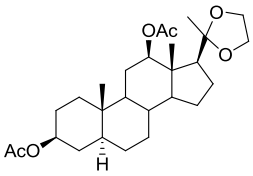
iR (ATR): ν(C=O): 1730, 1706 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z: $C_{25}H_{39}O_5$ $[M+H]^+$ calcd. 419.2719, found 419.2782

$[\alpha]_D^{20}$: +45° (*c* 0.017, $CHCl_3$)

IV.1.5. *Protection of the 20-ketone function in compound **169***

To a solution of compound **169** (1.73 g, 4.15 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) were added ethylne glycol (2.10 mL, 37.6 mmol), triethylorthoformate (5.20 mL, 31.3 mmol) and pTsOH (catalytic amount). The reaction mixture was refluxed for 24 h. After cooling to RT, water (20 mL) was added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with sat. $NaHCO_3$ (1 x 20 mL) dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash silica gel chromatography (30 g silica gel, petroleum ether/ethyl acetate, 7:3) to afford 1.72 g of compound **170**.



Compound **170**
$C_{27}H_{42}O_6$
M = 462.30 g/mol
R = 90%
White solid

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6): 4.90 (dd, 1H, *J* = 4.9-11.2 Hz, H-12α); 4.80 (t1H, t, *J* = 5.07-11.7 Hz, H-3α); 3.70-3.35 (m, 4H, dioxolane); 2.00-0.50 (m, 21H); 1.95 (3H, s, CH_3, OAc); 1.76 (3H, s, CH_3, OAc); 1.34 (3H, s, CH_3, H-21); 0.92 (3H, s, CH_3); 0.57 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): 169.3 (2C=O, 2OAc); 111.5 (C, C-20); 79.1 (CH); 73.1 (CH); 64.0 (CH_2, dioxolane); 63.6 (CH_2, dioxolane); 58.0 (CH); 55.0 (CH); 52.2 (CH); 46.1 (C, C-13); 44.1 (CH); 36.2 (CH_2); 35.0 (C, C-10); 34.0 (CH_2); 33.6 (CH); 31.2 (CH_2); 28.4 (CH_2); 27.7 (CH_2); 27.5 (CH_2); 24.9 (CH_2); 23.2 (CH_2); 21.3 (CH_3); 20.8 (CH_3); 11.7 (CH_3); 9.5 (CH_3)

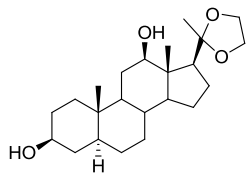
iR (ATR): ν(C=O) : 1730, 1704 cm^{-1}

$[\alpha]_D^{20}$: +6 (*c* 0.029, $CHCl_3$)

IV.1.6. *Deprotection of the 3,12 hydroxyl functions in compound **170***

Compound **171** was prepared according to the general procedure described in § II.2.2.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **170**	3.66	1.69	-
KOH	80.20	4.50	-
MeOH	-	-	70
Compound **171**	**3.04**	**1.14**	-



Compound **171**
$C_{23}H_{38}O_4$
M = 378.28 g/mol
R = 83%
White solid

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6): 3.60-3.35 (6H, m, H-3α, H-12α and dioxolane); 2.10-0.50 (20H, m); 1.15 (3H, s, CH_3, H-21); 0.95 (3H, s, CH_3); 0.69 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (300 MHz, C_6D_6): 111.2 (C, C-20); 78.6 (CH); 70.5 (CH); 63.2 (CH_2, dioxolane); 62.8 (CH_2, dioxolane); 57.6 (CH); 54.2 (CH); 52.7 (CH); 49.1 (C, C-13); 44.6 (CH); 37.6 (CH_2); 36.8 (CH_2); 35.2 (C, C-10); 33.5 (CH); 31.4 (CH_2); 31.0 (CH_2); 28.5 (CH_2); 28.4 (CH_2); 25.1 (CH_2); 23.3 (CH_2); 22.9 (CH_3); 11.7 (CH_3); 7.8 (CH_3).

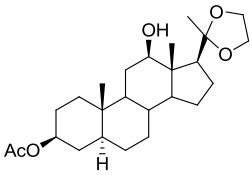
iR (ATR): ν(OH) : 3309 cm^{-1}

$[\alpha]_D^{20}$: +9 (*c* 0.013, $CHCl_3$)

IV.1.7. *Selective protection of the 3-hydroxyl function with an acetate group*

Compound **172** was prepared according to the general procedure described in § I.3.1.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **171**	1.63	0.612	
Ac_2O	1.96	-	0.19
Pyridine	3.26	-	0.26
DMAP	-	catalytic	-
CH_2Cl_2	-	-	20.0
Compound **172**	**1.14**	**0.483**	-



Compound **172**
$C_{25}H_{40}O_5$
M = 420.29 g/mol
R = 70%
White solid, mp = 155-156°C

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6): 4.84 (1H, tt, *J* = 5.2-11.3 Hz, H-3α); 3.60-3.25 (5H, m, H-12α and dioxolane); 2.00-0.50 (22H, m); 1.76 (3H, s, CH_3, Ac); 1.15 (3H, s, CH_3, H-21); 0.93 (3H, s, CH_3); 0.66 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (300 MHz, C_6D_6): 169.3 (C=O, OAc); 111.3 (C, C-20); 78.4 (CH); 73.1 (CH); 63.3 (CH_2, dioxolane); 62.9 (CH_2, dioxolane); 57.9 (CH); 54.3 (CH); 52.6 (CH); 48.4 (C, C-13); 44.3 (CH); 36.4 (CH_2); 35.1 (C, C-10); 34.0 (CH_2); 33.6 (CH); 31.4 (CH_2); 29.0 (CH_2); 28.4 (CH_2); 27.5 (CH_2); 25.4 (CH_2); 23.5 (CH_2); 23.2 (CH_3); 20.7 (CH_3); 11.7 (CH_3); 8.2 (CH_3).

iR (ATR): ν(OH) : 3445 cm^{-1}; ν(C=O) : 1726 cm^{-1}

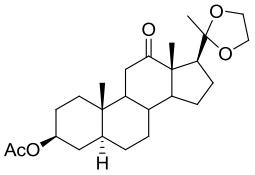
$[\alpha]_D^{20}$: +5 (*c* 0.009, $CHCl_3$)

IV.1.8. *Oxidation of the 12-hydroxyl function in compound* **172**

General procedure for the oxidation reaction with the Dess-Martin reagent:

To a solution of the hydroxyl compound (1 éq.) in CH_2Cl_2 (≈ 0.1 M) at 0°C, was added the Dess Martin reagent (1 éq.). The reaction mixture was stirred 1 h to RT, then was treated with sat. $Na_2S_2O_4$ and the reaction mixture was stirred 5 min. To the medium, was added sat. $NaHCO_3$ and the reaction mixture was stirred 5 min. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash silica gel chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 7:3) to afford the corresponding carbonyl compound.

	Quantities (mmol)	**Mass (g)**	**Volume (mL)**
Compound **172**	2.51	1.05	-
Dess-Martin reagent	2.52	1.07	-
CH_2Cl_2	-	-	25.0
Compound **70**	**2.01**	**0.85**	-



Compound **70**
$C_{25}H_{38}O_5$
M = 418.27 g/mol
R = 80%
White solid, mp = 136-138°C

^{1}H NMR (300 MHz, C6D6): 4.76 (1H, tt, *J* = 5.0-11.5 Hz, H-3α); 3.70- 3.45 (4H, m, dioxolane); 3.12 (1H, t, *J* = 9.9 Hz, H-17α); 2.24 (1H, t, *J* = 12.9 Hz, H-11); 2.07 (1H, dd, *J* = 5.1- 12.6 Hz, H-11); 2.00-0.40 (18H, m); 1.76 (3H, s, CH_3, Ac); 1.61 (3H, s, CH_3, H-21); 1.15 (3H, s, CH_3); 0.52 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, C6D6): 211.6 (C=O, C-12) ; 169.3 (C=O, OAc); 111.3 (C, C-20) ; 72.8 (CH, C-3) ; 65.4 (CH_2, dioxolane) ; 62.8 (CH_2, dioxolane) ; 57.7 (CH) ; 56.6 (C, C-13) ; 56.1 (CH); 49.7 (CH); 43.9 (CH); 37.7 (CH_2); 35.9 (CH_2); 35.7 (C, C-10); 34.4 (CH); 33.9 (CH_2); 30.9 (CH_2); 28.1 (CH_2); 27.3 (CH_2); 24.6 (CH_3); 23.7 (CH_2); 21.8 (CH_2); 20.7 (CH_3); 13.0 (CH_3); 11.3 (CH_3).

iR (ATR): ν(C=O) : 1728, 1693 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z: $C_{25}H_{39}O_5$ $[M+H]^+$ calcd. 419.2798, found 419.2803.

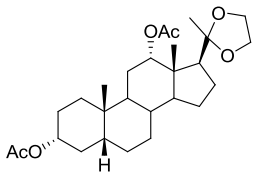
$[\alpha]_D^{20}$: +67 (*c* 0.006, $CHCl_3$).

IV.2. Synthesis of the precursor **71**

IV.2.1. *Protection of the 20-ketone function with dioxolane group in compound* **80**

Compound **174** was prepared according to the general procedure described in § III.3.1.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **80**	0.96	0.40	-
Ethylne glycol	15.47	-	0.85
APTS	-	catalytic	-
Toluene	-	-	20
Compound **174**	**0.78**	**0.36**	-



Compound **174**
$C_{27}H_{42}O_6$
M = 462.30 g/mol
R = 81%
White solid

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6): 5.32 (1H, t, *J* = 3.0 Hz, H-12β) ; 4.83 (1H, tt, *J* = 4.7-11.3 Hz, H-3β) ; 3.60-3.40 (4H, m, acetal) ; 2.49 (1H, t, *J* = 9.9 Hz, H-17) ; 2.00-0.60 (35H, m); 1.75 (3H, s, OAc); 1.26 (3H, s, 21-H); 087 (3H, s, Me); 0.71 (3H, s, Me).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): 169.2 (C=O, OAc) ; 169.1 (C=O, OAc) ; 111.1 (C, C-20) ; 74.9 (CH) ; 73.7 (CH); 64.5 (CH_2, acetal); 62.9 (CH_2, acetal); 49.9 (CH); 49.4 (CH); 44.6 (C, C-13); 41.6 (CH); 35.0 (CH); 34.6 (CH_2); 34.5 (CH); 33.8 (C, C-10); 32.3 (CH_2); 26.7 (CH_2); 26.6 (CH_2); 25.8 (CH_2); 25.3 (CH_2); 23.9 (CH_3); 23.0 (CH_2); 22.7 (CH_2); 22.5 (CH_3); 20.7 (CH_3); 20.5 (CH_3); 13.5 (CH_3).

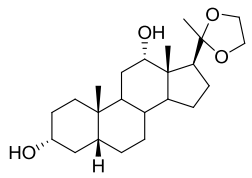
iR (ATR): ν(C=O): 1702 cm^{-1}

$[\alpha]_D^{20}$: +136.1 (*c* 0.01, $CHCl_3$)

IV.2.2. *Deprotection of the 3-12 hydroxyl functions in compound* ***174***

Compound **175** was prepared according to the general procedure described in § II.2.2.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **174**	1.81	0.84	-
KOH	11.41	0.64	-
MeOH	-	-	
Compound **175**	**1.46**	**0.55**	-



Compound **175**
$C_{23}H_{38}O_4$
M = 378.28 g/mol
R = 81%
White solid, mp = 140-141°C

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6): 4.02 (1H, s, H-12β); 3.65-3.55 (5H, m, acetal + H-3β); 2.54 (1H, t, *J* = 9.9 Hz, H-17); 2.10-0.80 (20H, m); 1.30 (3H, s, CH_3, H-21); 0.89 (3H, s, CH_3); 0.87 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): 112.0 (C, C-20) ; 72.3 (CH) ; 71.4 (CH) ; 64.2 (CH_2, acétal) ; 63.1 (CH_2, acétal) ; 49.8 (C, C-13); 48.1 (CH); 46.2 (CH); 42.2 (CH); 36.6 (CH_2); 35.6 (CH_2); 35.4 (CH); 34.1 (CH); 33.9 (C, C-10); 30.7 (CH_2); 27.8 (CH_2); 27.3 (CH_2); 26.2 (CH_2); 23. 7 (CH_3); 23.2 (CH_2); 23.0 (CH_3); 22.8 (CH_2); 13.9 (CH_3).

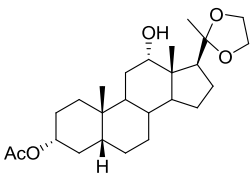
iR (ATR): ν(OH): 3368 cm^{-1}

$[\alpha]_D^{20}$: +52 (*c* 0.018, $CHCl_3$)

IV.2.3. *Selective protection of the 3-hydroxyl function with acetate group in compound **175***

Compound **176** was prepared according to the general procedure described in § I.3.1.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **175**	1.39	0.53	-
Ac_2O	1.69	-	0.16
Pyridine	2.78	-	0.23
DMAP	-	Catalytic	-
CH_2Cl_2	-	-	15
Compound **176**	**0.78**	**0.33**	-



Compound **176**
$C_{25}H_{40}O_5$
M = 420.29 g/mol
R = 56%
White solid, mp = 159- 160°C

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6): 4 .90 (1H, tt, *J* = 4.8-11.1 Hz, H-3β); 3.90 (1H, s, H-12β); 3.46 (4H, s, acetal); 2.37 (1H, t, *J* = 9.9 Hz, H-17); 2.05-0.70 (34H, m); 1.76 (3H, s, CH_3, OAc); 1.20 (3H, s, CH_3, H-21); 0.84 (3H, s, CH_3); 0.79 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): 169.8 (C=O, OAc); 112.3 (C, C-20); 74.3 (CH); 72.6 (CH); 64.3 (CH_2, acetal); 63.6 (CH_2, acetal); 50.3 (CH); 48.5 (CH); 46.6 (C, C-13); 42.2 (CH); 35.6 (CH); 35.3 (CH_2); 34.3 (CH + C, C-10); 32.7 (CH_2); 28.2 (CH_2); 27.3 (CH_2); 27.0 (CH_2); 26.3 (CH_2); 23.5 (CH_3); 23.0 (CH_2); 22.9 (CH_2); 22.8 (CH_3); 20.8 (CH_3); 14.0 (CH_3).

iR (ATR): ν(OH): 3530 cm^{-1}; ν(C=O): 1731 cm^{-1}

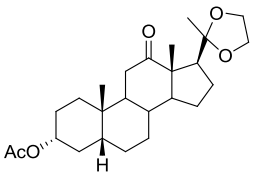
HRMS (ESI) m/z: $C_{25}H_{44}NO_5$ $[M+NH_4]^+$ calcd. 438.3192 , found 438.3200

$[\alpha]_D^{20}$: +58.6° (*c* 0.012, $CHCl_3$)

IV.2.4 *Oxidation of the 12-hydroxyl function in compound* **176**

Compound **71** was prepared according to the general procedure described in § IV.1.8.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **176**	0.59	0.25	-
Dess-Martin reagent	0.71	0.30	-
CH_2Cl_2	-	-	5
Compound **71**	**0.56**	**0.24**	-



Compound **71**
$C_{25}H_{38}O_5$
M = 418.27 g/mol
R = 96%
White solid, mp = 189-192°C

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6): 4.76 (1H, tt, *J* = 4.6-11.2 Hz, H-3β); 3.70-3.45 (4H, m, acetal); 3.10 (1H, t, *J* = 9.9 Hz, H-17); 2.18 (1H, t, *J* = 12.3 Hz, H-11); 2.05-1.75 (1H, m); 1.98 (dd, 1H, *J* = 4.5-12.3 Hz, H-11); 1.77 (3H, s, OAc); 1.70-0.50 (2H, m); 1.60 (3H, s, CH_3, H-21); 1.12 (3H, s, CH_3); 0.65 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): 211.4 (C=O, C-12) ; 169.3 (C=O, OAc) ; 111.3 (C, C-20) ; 73.3 (CH, C-3) ; 65.4 (CH_2, acetal) ; 62.7 (CH_2, acetal) ; 57.4 (CH) ; 56.8 (C, C-13) ; 49.7 (CH); 43.1 (CH); 41.0 (CH); 37.2 (CH); 34.8 (CH); 34.8 (CH_2); 34.6 (C, C-10); 32.0 (CH); 26.8 (CH_2); 26.2 (CH_2); 25.7 (CH_2); 24.5 (CH_3); 23.5 (CH_2); 22.2 (CH_3); 21.8 (CH_2); 20.6 (CH_3); 13.0 (CH_3).

iR (ATR): ν(C=O): 1733- 1704 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z: $C_{25}H_{39}O_5$ $[M+H]^+$ calcd. 419.2719, found 419.2804

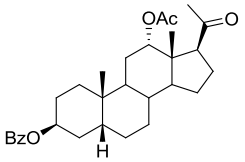
$[\alpha]_D^{20}$: +114.2 (*c* 0.009, $CHCl_3$)

IV.3. Synthesis of the precursor **72**

IV.3.1. *Mitsunobu reaction on compound* **115**

Compound **116** was prepared according to the general procedure described in § II.3.2.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **115**	4.73	1.78	-
Benzoic acid	7.10	0.87	-
PPh_3	7.10	1.90	
DEAD	7.10	-	1.30
THF	-	-	20.0
Compound **116**	**4.73**	**2.27**	-



Compound **116**
$C_{30}H_{40}O_5$
M = 480.29 g/mol
R = 100%
White solid, mp = 167-168°C

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8.03 (2H, dd, *J* = 1.2-7.8 Hz, H-Ar) ; 7.55 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, H-Ar) ; 7.43 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, H-Ar) ; 5.33 (1H, s, H-3α) ; 5.16 (1H, s, H-12β); 2.96 (1H, t, *J* = 9.0 Hz, H-17α) ; 2.20- 0.90 (20H, m) ; 2.16 (3H, s, CH_3, H-21) ; 2.02 (3H, s, CH_3, OAc) ; 0.99 (3H, s, CH_3) ; 0.69 (3H, s, CH_3)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 208.8 (C=O, C-20) ; 170.4 (C=O, OAc) ; 165.9 (C=O, OBz) ; 132.8 (CH, C-Ar) ; 131.0 (C, C-Ar); 129.5 (2CH, C-Ar); 128.3 (2CH, C-Ar); 74.5 (CH); 70.9 (CH); 55.6 (CH); 49.7 (CH); 46.7 (C, C-13); 37.5 (CH); 35.4 (CH); 34.4 (C, C-10); 33.9 (CH); 31.1 (CH_3); 30.8 (CH_2); 30.7 (CH_2); 26.3 (CH_2); 25.9 (CH_2); 25.1 (CH_2); 23.6 (CH_2 + CH_3); 22.3 (CH_2); 21.4 (CH_3); 13.9 (CH_3).

iR (ATR): ν(C=O) = 1731, 1701 cm^{-1}

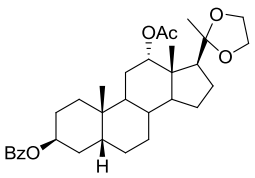
HRMS (ESI) m/z: $C_{30}H_{41}O_5$ $[M+H]^+$ calcd. 481.2955, found 481.2953.

$[\alpha]_D^{20}$: +107 (*c* 0.016, $CHCl_3$)

IV.3.2. *Protection of the 20-ketone with dioxolane group in compound **116***

Compound **177** was prepared according to the general procedure described in § III.3.1.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **116**	4.56	2.19	-
Ethylne glycol	80.7	-	4.50
APTS	-	catalytic	-
Toluene	-	-	100.0
Compound **177**	**1.66**	**1.81**	-



Compound **177**
$C_{32}H_{44}O_6$
M = 524.31 g/mol
R = 76%
White solid, mp = 169-171°C

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6): 8.23 (2H, dq, *J* = 1.8-6.8 Hz, H-Ar) ; 7.20-6.95 (3H, m, H-Ar) ; 5.42 (1H, s, H-3); 5.37 (1H, t, *J* = 2.7 Hz, H-12β); 3.65-3.40 (4H, m, dioxolane); 2.52 (1H, t, *J* = 10.2 Hz, H-17α) ; 2.00-0.70 (20H, m) ; 1.84 (3H, s, CH_3, H-21) ; 1.29 (3H, s, CH_3, OAc) ; 0.91 (3H, s, CH_3) ; 0.84 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): 170.4 (C=O, OAc); 169.0 (C=O, OBz) ; 132.3 (CH, C-Ar); 131.5 (C, C-Ar) ; 129.5 (2CH, C-Ar) ; 128.2 (2CH, C-Ar) ; 111.1 (C, C-20); 75.0 (CH); 70.8 (CH); 64.6 (CH_2, dioxolane); 62.9 (CH_2, dioxolane); 50.0 (CH); 49.4 (CH); 44.6 (C, C-13); 37.7 (CH); 34.9 (CH); 34.3 (C, C-10); 33.9 (CH); 30.8 (CH_2); 30.6 (CH_2); 26.3 (CH2); 25.8 (CH2); 25.7 (CH2); 24.0 (CH3); 23.6 (CH2); 23.5 (CH3); 23.1 (CH2); 22.6 (CH2); 20.6 (CH3); 13.6 (CH3).

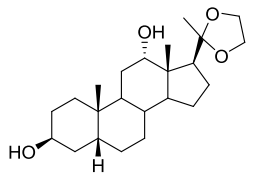
iR (ATR): ν(C=O) : 1731, 1701 cm^{-1}

$[\alpha]_D^{20}$: +113 (*c* 0.011, $CHCl_3$).

IV.3.3. *Deprotection of the 3,12-hydroxyl functions*

Compound **178** was prepared according to the general procedure described in § II.2.2.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **177**	3.35	1.75	-
KOH	21.4	1.20	-
MeOH	-	-	60.0
Compound **178**	**0.84**	**0.31**	-



Compound **178**
$C_{23}H_{38}O_4$
M = 378.28 g/mol
R = 25%
White solid, mp = 156-157°C

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6): 3.94 (1H, d, *J* = 3.0 Hz, H-12β) ; 3.84 (1H, s, H-3α) ; 3.50-3.40 (4H, m, dioxolane) ; 2.42 (1H, t, *J* = 9.9 Hz, H-17α) ; 2.00-0.60 (22H, m) ; 1.20 (3H, s, CH_3, H-21) ; 0.96 (3H, s, CH_3) ; 0.87 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): 111.1 (C, C-20) ; 72.8 (CH) ; 66.8 (CH) ; 64.2 (CH_2, dioxolane) ; 63.7 (CH_2, dioxolane); 50.4 (CH); 48.7 (CH); 44.3 (C, C-13); 36.9 (CH); 35.6 (CH); 35.0 (C, C-10); 33.9 (CH_2); 33.7 (CH); 30.4 (CH_2); 28.4 (CH_2); 28.2 (CH_2); 27.1 (CH_2); 26.4 (CH_2); 23.9 (2CH_3); 23.5 (CH_2); 23.3 (CH_2); 14.4 (CH3).

iR (ATR): ν(OH) : 3455, 3358 cm^{-1}

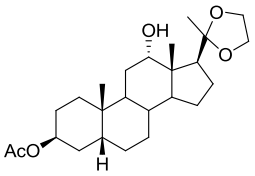
HRMS (ESI) m/z: $C_{23}H_{39}O_4$ $[M+H]^+$ calcd. 379.2849, found 379.2828.

$[\alpha]_D^{20}$: +37 (*c* 0.014, $CHCl_3$).

IV.3.4. *Selective protection of the 3-hydroxyl function with an acetate group*

Compound **179** was prepared according to the general procedure described in § I.3.1.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **178**	0.98	0.37	-
Ac_2O	1.18	-	0.11
Pyridine	1.96	-	0.16
DMAP	-	Catalytic	-
CH_2Cl_2	-	-	10.0
Compound **179**	**0.52**	**0.22**	-



Compound **179**
$C_{25}H_{40}O_5$
M = 420.29 g/mol
R = 53%
White solid, mp = 158-159°C

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6): 5.14 (1H, t, *J* = 2.4 Hz, H-12β); 3.93 (1H, s, H-3α); 3.55- 3.45 (4H, m, dioxolane); 2.42 (1H, t, *J* = 10.2 Hz, H-17α); 2.00-0.70 (22H, m); 1.74 (3H, s, CH_3, OAc); 1.21 (3H, s, CH_3, H-21); 0.93 (3H, s, CH_3); 0.87 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): 169.2 (C=O, OAc); 111.9 (C, C-20); 72.3 (CH); 70.4 (CH); 63.9 (CH_2, dioxolane); 63.3 (CH_2, dioxolane); 50.0 (CH); 48.2 (CH); 46.3 (C, C-13); 37.6 (CH); 35.1 (CH); 34.4 (C, C-10); 33.3 (CH); 30.9 (CH_2); 30.5 (CH_2); 28.0 (CH_2); 26.5 (CH_2); 25.7 (CH_2); 24.9 (CH_2); 23.5 ($2CH_3$); 23.1 (CH_2); 22.9 (CH_2); 20.7 (CH_3); 14.0 (CH_3).

iR (ATR): ν(OH) : 3525 cm^{-1}; ν(C=O) : 1707 cm^{-1}

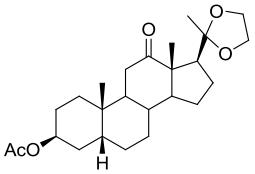
HRMS (ESI) m/z: $C_{25}H_{40}O_5$ $[M+H]^+$ calcd. 421.2955, found 421.2934.

$[\alpha]_D^{20}$: +32 (*c* 0.007, $CHCl_3$).

IV.3.5. *Oxidation of the 12-hydroxyl function*

Compound **72** was prepared according to the general procedure described in § IV.1.8.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **179**	0.51	0.215	-
Dess-Martin reagent	0.62	0.264	-
CH_2Cl_2	-	-	5.0
Compound **72**	**0.49**	**0.206**	-



Compound **72**
$C_{25}H_{38}O_5$
M = 418.27 g/mol
R = 97%
White solid, mp = 142-144°C

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6): 5.07 (1H, t, *J* = 2.7 Hz, H-12α) ; 3.65-3.45 (4H, m, dioxolane) ; 3.15 (1H, t, *J* = 9.9 Hz, H-17α) ; 2.23 (1H, t, *J* = 12.6 Hz, H-11) ; 2.05-1.85 (3H, m) ; 2.80-0.60 (16H, m) ; 1.73 (3H, s, CH_3, OAc) ; 1.61 (3H, s, CH_3, H-21) ; 1.15 (3H, s, CH_3) ; 0.78 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): 211.2 (C=O, C-12); 170.5 (C=O, OAc); 111.3 (C, C-20); 69.8 (CH, C-3); 65.4 (CH_2, dioxolane); 62.8 (CH_2, dioxolane); 57.7 (CH); 56.5 (C, C-13); 49.8 (CH); 42.6 (CH); 37.5 (CH_2); 36.9 (CH); 35.2(C, C-10); 34.7 (CH); 30.6 (CH_2); 30.2 (CH_2); 26.3 (CH_2); 25.6 (CH_2); 24.6 (CH_3); 24.5 (CH_2); 23.6 (CH_2); 22.8 (CH_3); 21.9 (CH_2); 20.6 (CH_3); 13.0 (CH_3).

iR (ATR): ν (OH): 3525 cm^{-1}, ν(C=O): 1707 cm^{-1}.

HRMS (ESI) m/z: $C_{25}H_{38}O_5$ $[M+H]^+$ calcd. 419.2798, found 419.2809.

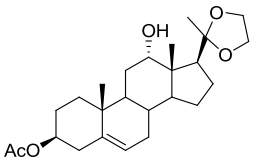
$[\alpha]_D^{20}$: -3 (*c* 0.003, $CHCl_3$).

IV.4. Synthesis of the precursor **73**

IV.4.1. *Selective protection of the 3-hydroxyl function in compound* **157**

Compound **180** was prepared according to the general procedure described in § I.3.1.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **157**	1.51	0.564	-
Ac_2O	1.81	-	0.18
Pyridine	3.02	-	0.24
DMAP	-	Catalytic	-
CH_2Cl_2	-	-	25.0
Compound **180**	**1.21**	**0.520**	-



Compound **180**
$C_{25}H_{38}O_5$
M = 418.27 g/mol
R = 80%
White solid, mp = 159-161°C

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6): 5.40-5.33 (1H, m, H-6); 4.81 (1H, tt, *J* = 4.8-11.3 Hz, H-3α); 4.01 (1H, t, *J* = 2.4 Hz, H-12β); 3.48 (4H, s, dioxolane); 2.60-2.30 (3H, m); 2.00-0.80 (16H, m); 1.75 (3H, s, CH_3, OAc); 1.22 (3H, s, CH_3, H-21); 0.89 (3H, s, CH_3); 0.86 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): 169.3 (C=O, OAc); 139.5 (C=C, C-5); 122.5 (C=CH, C-6); 111.9 (C, C-20); 73.6 (CH); 72.2 (CH); 64.0 (CH_2, dioxolane); 63.2 (CH_2, dioxolane); 49.6 (CH); 47.8 (CH); 45.8 (C, C-13); 43.9 (CH); 38.3 (CH_2); 36.7 (CH_2); 36.1 (C, C-10); 31.5 (CH_2); 31.2 (CH); 27.8 (CH_2); 23.6 (CH_3); 23.1 (CH_2); 22.7 (CH_2); 20.7 (CH_3); 18.8 (CH_3); 13.8 (CH_3).

iR (ATR): ν(OH) : 3417 cm^{-1}; ν(C=O) : 1733 cm^{-1}

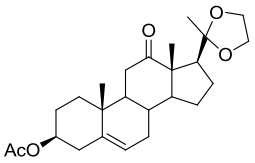
HRMS (ESI) m/z: $C_{25}H_{38}NaO_5$ $[M+Na]^+$ calcd. 441.2611, found 441.2608

$[\alpha]_D^{20}$: -31 (*c* 0.006, $CHCl_3$).

IV.4.2. *Oxidation of the 12-hydroxyl function*

Compound **73** was prepared according to the general procedure described in § IV.1.8.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **180**	0.34	0.143	-
Dess-Martin reagent	0.41	0.174	-
CH_2Cl_2	-	-	3.0
Compound **73**	**0.34**	**0.140**	-



Compound **73**
$C_{25}H_{36}O_5$
M = 416.26 g/mol
R = 99%
White solid, mp = 150-151°C

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6): 5.40 (1H, m, H-6); 4.58 (1H, tt, *J* = 1.4-4.6 Hz, H-3α); 4.05-3.65 (4H, m, dioxolane); 2.80-2.55 (2H, m); 2.45-1.95 (4H, m); 2.03 (3H, s, CH_3, OAc); 1.95-1.10 (12H, m); 1.25 (3H, s, CH_3, H-21); 1.15 (3H, s, CH_3); 1.12 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): 214.0 (C=O, C-12); 170.4 (C=O, OAc); 139.4 (-**C**=CH-, C-5); 122.3 (-C=**CH**-, C-6); 111.2 (C, C-20); 73.5 (CH, C-3); 65.5 (CH_2, dioxolane); 62.9 (CH_2, dioxolane); 58.3 (CH); 56.6 (C, C-13); 53.6 (CH); 49.1 (CH); 37.9 (CH_2); 37.7 (CH_2); 37.5 (C, C-10); 36.7 (CH_2); 31.4 (CH); 31.3 (CH_2); 27.5 (CH_2); 24.4 (CH_3); 24.0 (CH_2); 22.0 (CH_2); 21.4 (CH3); 18.9 (CH3); 12.9 (CH_3).

iR (ATR): ν(C=O) : 1722, 1700 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z: $C_{25}H_{36}NaO_5$ $[M+Na]^+$ calcd.439.2455, found 439.2496.

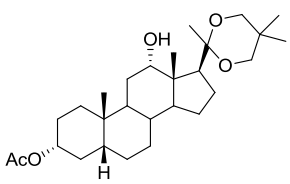
$[\alpha]_D^{20}$: +12 (*c* 0.01, $CHCl_3$).

IV.5. Synthesis of the precursor **74**

IV.5.1 *Protection of the 20-ketone function with 2,2-dimethylpropanediol*

Compound **181** was prepared according to the general procedure described in § III.3.1.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **99**	3,1	1,17	-
dimethylpropanediol	15,5	1,63	-
APTS	-	catalytic	-
Toluene	-	-	50
Compound **181**	**0,53**	**0,25**	-



Compound **181**
$C_{28}H_{46}O_5$
M = 462.33 g/mol
R = 17%
White solid

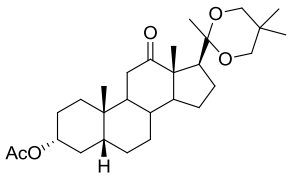
^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6): 5.00-4.85 (1H, m, H-3β); 4.89 (1H, d, *J* = 4.5 Hz, H-12α); 3.39 (2H, dd, *J* = 5.4-11.4 Hz, dioxolane); 3.08 (2, ddd, *J* = 2.7-11.4-31.5 Hz, dioxolane); 2.56 (1H, s large, OH); 2.21 (1H, dd, *J* = 9.3-11.1 Hz, H-17); 2.05-0.50 (24H, m); 1.75 (3H, s, OAc); 1.19 (3H, s, CH_3, H-21); 1.12 (3H, s, Me_{dioxo}); 1.04 (3H, s, CH_3, Me_{dioxo}); 0.30 (3H, s, Me).

iR (ATR): ν(OH): 3455 cm^{-1}; ν(C=O): 1736 cm^{-1}

IV.5.2. *Oxidation of the 12-hydroxyl function*

Compound **74** was prepared according to the general procedure described in § IV.1.8.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **181**	0,5	0,23	-
Dess-Martin reagent	0,6	0,25	-
CH_2Cl_2	-	-	5
Compound **74**	**0,35**	**0,16**	-



Compound **74**
$C_{28}H_{44}O_5$
M = 460.32 g/mol
R = 70%
White solid, mp = 168.8- 170.2°C

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6): 4.77 (1H, tt, *J* = 4.8-11.1 Hz, H-3β); 3.57 (2H, dd, *J* = 11.6-14.6 Hz, dioxolane); 3.24 (2H, ddd, *J* = 2.5-5.6-11.6 Hz, dioxolane); 3.01 (1H, t, *J* = 9.3 Hz, H-17); 2.61 (1H, dddd, *J* = 2.4-9.0-11.2-13.6 Hz); 2.24 (1H, t, *J* = 1.3 Hz, H-11); 2.15-1.95 (2H, m, H-11); 1.77 (3H, s, OAc); 1.71 (3H, s, H-21); 1.65-0.55 (16H, m); 1.22 (3H, s, Me_{dioxo}); 1.16 (3H,s, Me_{dioxo}); 0.64 (3H, s, CH_3); 0.36 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): 211.9 (C=O, C-12) ; 169.3 (C=O, OAc) ; 100.2 (C, C-20) ; 73.3 (CH, C-3) ; 69.6 (CH_2, acetal) ; 69.4 (CH_2, acetal) ; 57.8 (CH) ; 57.7 (C, C-13) ; 51.6 (CH); 43.2 (CH); 41.0 (CH); 37.4 (CH_2); 34.8 (CH_2); 34.7 (CH); 34.6 (C, C-10); 32.0 (CH_2); 29.6 (C); 26.8 (CH_2); 26.2 (CH_2); 25.6 (CH_2); 23.5 (CH_2); 23.4 (CH_3); 22.2 (CH_3); 21.8 (CH_3); 21.5 (CH_2); 20.6 (CH_3); 17.0 (CH_3); 13.2 (CH_3).

iR (ATR): ν(C=O): 1731, 1706 cm^{-1}

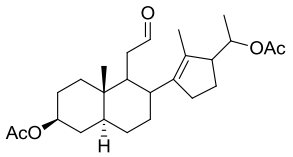
V. Norrish-Prins reactions

General procedure for the Norrish-Prins reaction:

A solution of 12-keto derivative in CH_2Cl_2 was deoxygenated with argon for 15 min and irradiated with a high pressure mercury lamp (Philips HPK 125) for 15 min in a refrigerated quartz vessel. The solvent was evaporated under reduced pressure to afford the corresponding crude seco aldehyde. To a solution of the latter in THF was added a solution of $AcOH/H_2O/CF_3COOH$ (2.5/1/0.6). After 2 h stirring at RT, the reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2, washed with water and with sat. $NaHCO_3$, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/EtOAc (8:2 to 6:4) to afford the resulting products.

V.1. Norrish-Prins from the 20-OAc compounds

Preliminary study of the Norris reaction



Compound **132**
$C_{25}H_{38}O_5$
M = 418.27 g/mol
R = 70%
White solid, mp = 96.5- 97.9°C

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 9.53 (1H, m, aldehyde); 5.02 (1H, dq, J = 4.8- 6.3 Hz, H-20); 4.75-4.65 (1H, m, H-3α); 2.68-2.80 (1H, m); 2.55-2.40 (1H, td, J = 4.5-11.1Hz); 2.95-2.20 (2H, m); 2.15-1.90 (2H, m); 2.00 (6H, s, 2OAc); 1.90-0.90 (14H, m); 1.62 (3H, s, H-18); 1.02 (3H, d, J = 6.3 Hz, H-21); 0.85 (3H, s, H-19).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 201.0(C=O, aldéhyde), 170.8 (C=O, OAc), 170.6 (C=O, OAc), 140.7 (C=C); 133.8 (C=C); 73.1 (CH), 72.1 (CH), 53.5 (CH), 46.0 (CH), 43.8 (CH), 43.3 (CH_2), 38.0 (CH), 37.3 (CH_2), 36.3 (C, C-10), 33.9 (CH_2), 30.9 (CH_2), 30.8 (CH_2), 28.2 (CH_2), 27.2 (CH_2), 22.7 (CH_2), 21.5 (CH_3), 21.4 (CH_3), 14.7 (CH_3), 13.1 (CH_3), 12.1 (CH_3).

IR (ATR): ν (C=O): 1718 cm^{-1}

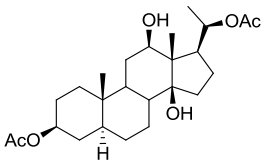
HRMS (ESI) m/z): $C_{25}H_{38}NaO_5$ $[M+Na]^+$ calcd. 441.2611, found 441.2622.

$[\alpha]_D^{20}$: +33.5 (*c* 0.016, $CHCl_3$)

V.1.1. *N-P reaction with compound* **60**

Compounds **133**, **134**, **135** and **136** were prepared according to the general procedure described in § V.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **60**	2.39	1.00	-
CH_2Cl_2	-	-	280
AcOH/H_2O/TFA	-	-	11
THF	-	-	1.1
Compound **133**	0.24	0.106	-
Compound **135**	0.14	0.061	-
Compound **134**	0.41	0.175	-
Compound **136**	0.18	0.077	-



Compound **133**
M = 436.28 g/mol
$C_{25}H_{40}O_6$
R = 15%
White solid, mp = 81-84°C

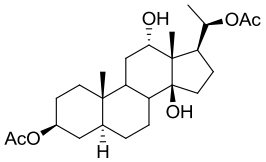
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.95-4.75 (1H, m, H-20); 4.75-4.60 (1H, m, H-3α); 3.28 (1H, dd, *J* = 3.7-11.9 Hz, H-12α); 2.04 (3H, s, CH_3, OAc); 2.01 (3H, s, CH_3, OAc); 1.98-0.70 (22H, m); 1.21 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, CH_3, H-21); 0.88 (3H, s, CH_3); 0.81 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 170.7 (C=O, OAc); 170.2 (C=O, OAc); 86.1 (C, C-14); 77.1 (CH); 73.7 (CH); 73.4 (CH); 60.4 (CH_2); 52.6 (CH); 51.6 (C, C-13); 46.3 (CH); 44.3 (CH); 41.3 (CH); 36.8 (CH_2); 35.6 (CH_2); 33.7 (C, C-10); 32.1 (CH_2); 29.7 (CH_2); 28.4 (CH_2); 27.7 (CH_2); 27.3 (CH_2); 21.4 (CH_3); 19.0 (CH_3); 14.2 (CH_3); 12.1 (CH_3); 7.9 (CH_3).

iR (ATR): ν(OH): 3435 cm^{-1}; ν(C=O): 1713 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z: $C_{25}H_{40}NaO_6$ [M+Na$^+$] calcd. 459.2717, found 459.2723.

$[\alpha]_D^{20}$: +6 (*c* 0.033, $CHCl_3$).



Compound **135**
M = 436.28 g/mol
$C_{25}H_{40}O_6$
R = 9%
White solid, mp = 152-153°C

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.90 (1H, dq, *J* = 6.1-9.5 Hz, H-20); 4.68 (1H, tt, *J* = 4.9-11.3 Hz, H-3α); 3.65 (1H, t, *J* = 3.5 Hz, H-12β); 2.40 (1H, q, *J* = 9.0 Hz); 2.02 (3H, s, CH_3, OAc); 2.01 (3H, s, CH_3, OAc); 1.95-0.95 (21H, m); 1.22 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, CH_3, H-21); 0.92 (3H, s, CH_3); 0.82 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 170.7 (C=O, OAc), 170.4 (C=O, OAc), 85.6 (C, C-14), 76.2 (CH), 74.2 (CH), 73.5 (CH), 50.3 (C, C-13), 47.6 (CH), 44.2 (C, C-10), 42.7 (CH), 41.2 (CH), 36.7 (CH_2), 35.5 (C, C-10), 33.8 (CH_2), 33.4 (CH_2), 28.5 (CH_2), 28.4 (CH_2), 27.3 (CH_2), 26.4 (CH_2), 21.6 (CH_3), 21.4 (CH_3), 19.4 (CH_3), 15.9 (CH_3), 12.0 (CH_3).

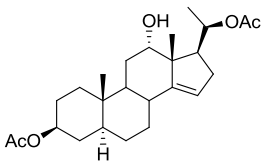
iR (ATR): ν(OH): 3402 cm^{-1}; ν(C=O): 1730 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z: $C_{25}H_{40}NaO_6$ [M+Na$^+$] calcd. 459.2717, found 459.2722.

$[\alpha]_D^{20}$: +32 (*c* 0.009, $CHCl_3$).

Cristallographic data:

Formula	$C_{25}H_{40}O_6$
Molecular weight	436.57 g/mol
Cristal system	Monoclinic
Space group	P 21
a (Å)	11.7610(3)
b (Å)	12.7008(5)
c (Å)	18.2953(7)
α (deg)	90.00
β (deg)	106.694(2)
γ (deg)	90.00
V ($Å^3$)	2617.66(16)
Z	4
Color	colorless
Cristal dim (mm)	0.40 x 0.30 x 0.20
Dcalc ($g.cm^{-3}$)	1.108
F000	952
μ (mm^{-1})	0.078
Temperture (K)	173(2)
Wavenlenght (Å)	0.71073
Radiation	MoK\a
Diffractometer	KappaCCD
Scan mode	phi and omega scans
hkl limits (deg)	-14/-16/-23
Theta limits (deg)	1.16/27.46
Number of data meas.	6250
Number of data with I>2σ(I)	4568
Number of variables	579
R	0.0759
Rw	0.1342
GOF	0.978
Largest peak in final difference (eÅ-3)	0.978



Compound **134**
M = 418.27 g/mol
$C_{25}H_{38}O_5$
R = 26%
Solid, mp = 86-90°C

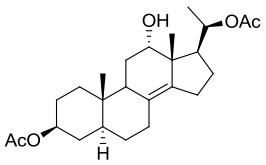
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.24 (1H, s, H-15); 4.95 (1H, dq, *J* = 6.1-10.8 Hz, H-20); 4.67 (1H, tt, *J* = 4.9-11.2 Hz, H-3α); 3.70 (1H, t, *J* = 2.9 Hz, H-12β); 2.74 (1H, td, *J* = 8.2-10.8 Hz, H-17α); 2.25 (1H, ddd, *J* = 2.6-8.2-15.1 Hz, H-16); 2.02 (3H, s, CH_3, OAc); 2.01 (3H, s, CH_3, OAc); 1.95-0.90 (17H, m); 1.22 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, CH_3, H-21); 0.84 (3H, s, CH_3); 0.83 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 170.7 (C=O, OAc); 170.5 (C=O, OAc); 151.6 (C, C-14); 119.2 (CH, C-15); 73.5 (CH); 72.9 (CH); 72.6 (CH); 51.3 (C, C-13); 46.5 (CH); 45.2 (CH); 44.1 (CH); 36.5 (CH_2); 35.1 (C, C-10); 34.5 (CH); 33.9 (CH_2); 32.4 (CH_2); 29.5 (CH_2); 28.8 (CH_2); 28.1 (CH_2); 27.3 (CH_2); 21.5 (CH_3); 21.4 (CH_3); 19.6 (CH_3); 17.2 (CH_3); 17.2 (CH_3); 11.7 (CH_3).

iR (ATR): ν(OH): 3577 cm^{-1}; ν(C=O): 1731, 1714 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z: $C_{25}H_{38}NaO_5$ [M+Na$^+$] calcd. 441.2611, found 441.2623.

$[\alpha]_D^{20}$: +46.5 (*c* 0.016, $CHCl_3$).



Compound **136**
M = 418.27 g/mol
$C_{25}H_{38}O_5$
R = 11%
White solid, mp = 120-123°C

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.90 (1H, dq, *J* = 6.2-10.1 Hz, H-20) ; 4.71 (1H, tt, *J* = 4.9-11.3 Hz, H-3α) ; 3.77 (1H, s, H-12β) ; 2.45-2.10 (4H, m); 2.05 (3H, s, CH_3, OAc); 2.02 (3H, s, CH_3, OAc); 1.90- 1.00 (16H, m); 1.22 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, CH_3, H-21); 0.82 (3H, s, CH_3); 0.71 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 170.7 (C=O, OAc); 170.3 (C=O, OAc); 137.2 (C=C); 127.1 (C=C); 73.4 (CH); 72.5 (CH); 71.8 (CH, C-20); 47.1 (CH); 46.9 (C, C-13); 44.4 (CH); 43.9 (CH); 36.6 (C, C-10); 36.0 (CH_2); 34.1 (CH_2); 29.2 (CH_2); 28.5 (CH_2); 27.4 (CH_2); 26.2 (CH_2); 25.9 (CH_2); 24.3 (CH_2); 21.5 (CH_3); 21.4 (CH_3); 19.7 (CH_3); 19.5 (CH_3); 12.9 (CH_3).

iR (ATR): ν(OH): 3504 cm^{-1}; ν(C=O): 1715 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z: $C_{25}H_{38}NaO_5$ [M+Na$^+$] calcd. 441.2611, found 441.2622.

$[\alpha]_D^{20}$: +25 (*c* 0.01, $CHCl_3$).

Cristallographic data:

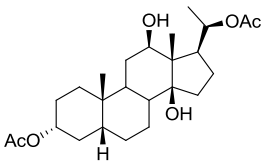
Formula	$C_{25}H_{38}O_5$
Molecular weight	418.55 g/mol
Cristal system	Monoclinic
Space group	P 21
a (Å)	11.2727(7)
b (Å)	7.1829(5)
c (Å)	15.8247(7)
α (deg)	90.00
β (deg)	95.974(4)

γ (deg)	90.00
V ($Å^3$)	1274.38(13)
Z	2
Color	colorless
Cristal dim (mm)	0.40 x 0.30 x 0.20
Dcalc ($g.cm^{-3}$)	1.091
F000	456
μ (mm^{-1})	0.074
Temperture (K)	173(2)
Wavenlenght (Å)	0.71073
Radiation	MoK\a
Diffractometer	KappaCCD
Scan mode	phi and omega scans
hkl limits (deg)	-14/-9/-17
Theta limits (deg)	1.29/27.40
Number of data meas.	3125
Number of data with I>2σ(I)	2389
Number of variables	280
R	0.0913
Rw	0.1687
GOF	1.069
Largest peak in final difference (eÅ-3)	1.069

V.1.2. *N-P reaction with compound* **61**

Compounds **138**, **139** and **140** were prepared according to the general procedure described in § V.

	Quantities (mmol)	**Mass (g)**	**Volume (mL)**
Compound **61**	0.55	0.232	-
CH_2Cl_2	-	-	100
$AcOH/H_2O/TFA$	-	-	4.0
THF	-	-	1.0
Compound **138**	**0.05**	**0.020**	-
Compound **139**	**0.10**	**0.044**	-
Compound **140**	**0.06**	**0.027**	-



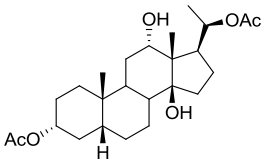
Compound **138**
M = 436.28 g/mol
$C_{25}H_{40}O_6$
R = 8%
Solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.90-4.78 (1H, m, H-20); 4.71 (1H, tt, *J* = 4.6-11.1 Hz, H-3β); 3.31 (1H, dd, *J* = 3.9-11.9 Hz, H-12α); 2.10-0.70 (22H, m); 2.04 (3H, s, CH_3, OAc); 2.02 (3H, s, CH_3, OAc); 1.22 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, CH_3, H-21); 0.92 (3H, s, CH_3); 0.87 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 170.6 (C=O, OAc); 170.2 (C=O, OAc); 86.3 (C, C-14); 74.1 (CH); 73.7 (CH); 52.7 (C, C-13); 51.8 (CH); 41.7 (CH); 41.4 (CH); 34.9 (C, C-10); 34.7 (CH_2); 33.0 (CH); 32.2 (2CH_2); 28.3 (CH_2); 26.9 (CH_2); 26.8 (CH_2); 26.2 (CH_2); 23.2 (CH_3); 21.7 (CH_2); 21.6 (CH_3); 21.4 (CH_3); 19.0 (CH_3); 7.9 (CH_3).

iR (ATR): ν(OH): 3499 cm^{-1}; ν(C=O): 1759, 1753 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z: $C_{25}H_{39}O_5$ $[M-OH]^+$ calcd. 419.2798, found 419.2776.
$[\alpha]_D^{20}$: + 30 (*c* 0.015, $CHCl_3$)



Compound **139**
M = 436.28 g/mol
$C_{25}H_{40}O_6$
R = 18%
Solid

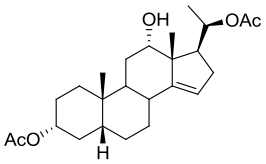
^{1}H NMR (xx MHz, $CDCl_3$): 4.95-4.85 (1H, m, H-20); 4.71 (1H, tt, *J* = 4.7-11.2 Hz, H-3β); 3.63 (1H, t, *J* = 3.0 Hz, H-12β); 2.20-0.70 (22H, m); 2.01 (3H, s, CH_3, OAc); 1.99 (3H, s, CH_3, OAc); 1.21 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, CH_3, H-21); 0.90 (s, 6H, 2CH_3).

^{13}C NMR (xx MHz, $CDCl_3$): 170.8 (C=O, OAc); 170.4 (C=O, OAc); 85.8 (C, C-14); 76.1 (CH); 74.3 (CH); 74.2 (CH); 53.4 (CH_2); 50.4 (C, C-13); 47.7 (CH); 41.5 (2CH); 34.7 (CH_2); 34.5 (C, C-10); 33.4 (CH_2); 32.2 (CH_2); 29.1 (CH); 28.6 (CH_2); 26.9 (CH_2); 26.7 (CH_2); 26.4 (CH_2); 23.1 (CH_3); 21.6 (CH_3); 21.4 (CH_3); 19.4 (CH_3); 16.0 (CH_3).

iR (ATR): ν(OH): 3492 cm^{-1}; ν(C=O): 1712 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z: $C_{25}H_{39}O_5$ $[M-OH]^+$ calcd. 419.2798, found 419.2776.

$[\alpha]_D^{20}$: + 56 (*c* 0.031, $CHCl_3$)



Compound **140**
M = 418.27 g/mol
$C_{25}H_{38}O_5$
R = 12%
Solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.27 (1H, s, H-15); 5.05-4.90 (1H, m, H-20); 4.70 (1H, tt, *J* = 4.6-11.3 Hz, H-3β); 3.70 (1H, t, *J* = 2.6 Hz, H-12β); 2.75 (1H, td, *J* = 8.1-10.7 Hz); 2.30-2.20 (2H, m); 2.10-0.80 (15H, m); 2.02 (3H, s, CH_3, OAc); 1.99 (3H, s, CH_3,OAc); 1.23 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, CH_3, H-21); 0.92 (3H, s, CH_3); 0.84 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 170.7 (C=O, OAc); 170.4 (C=O, OAc); 152.0 (-**C**=CH-, C-14); 119.0 (-C=**CH**-, C-15); 74.1 (CH); 72.9 (CH); 72.6 (CH); 51.4 (C, C-13); 46.7 (CH); 41.6 (CH); 34.8 (CH); 34.6 (CH_2); 34.3 (C, C-10); 32.4 (CH_2); 32.0 (CH); 31.9 (CH_2); 28.9 (CH_2); 26.9 (CH_2); 26.6 (CH_2); 26.5 (CH_2); 23.8 (CH_2); 22.8 (CH_3); 21.5 (CH_3); 21.4 (CH_3); 19.6 (CH_3); 17.3 (CH_3)

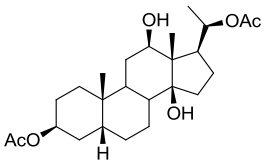
iR (ATR): ν(OH): 3442 cm^{-1}, ν(C=O): 1729 cm^{-1}.

HRMS (ESI) m/z: $C_{25}H_{39}O_5$ $[M+H]^+$ calcd. 419.2798, found 419.2788.
$[\alpha]_D^{20}$: +57 (*c* 0.022, $CHCl_3$)

V.1.3. *N-P reaction with from compound* **62**

Compounds **141**, **142** and **143** were prepared according to the general procedure described in § V.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **62**	0.63	0.264	-
CH_2Cl_2	-	-	200
AcOH/H_2O/TFA	-	-	4.3
THF	-	-	1.0
Compound **141**	**0.10**	**0.42**	-
Compound **142**	**0.18**	**0.76**	-
Compound **143**	**0.10**	**0.40**	-



Compound **141**
M = 436.28 g/mol
$C_{25}H_{40}O_6$
R = 15%
White solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.05 (1H, s, H-3α); 4.92-4.76 (1H, m, H-20); 3.29 (1H, dd, *J* = 3.7- 11.9 Hz, H-12α); 2.20 (22H, m); 2.03 (3H, s, CH_3, OAc); 2.02 (3H, s, CH_3, OAc); 1.21 (3H, d, *J* = 3.0 Hz, CH_3, H-21); 0.95 (3H, s, CH_3); 0.87 (3H, s, CH_3).

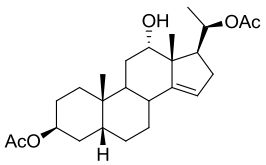
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 170.7 (C=O, OAc); 170.2 (C=O, OAc); 86.3 (C, C-14); 77.3 (CH); 73.7 (CH); 70.3 (CH); 52.7 (C, C-13); 51.7 (CH); 41.5 (CH); 36.8 (CH); 35.0 (C, C-10); 32.4 (CH); 32.1 (CH_2); 30.4 (2CH_2); 28.4 (CH_2); 26.3 (CH_2); 26.1 (CH_2); 25.0 (CH_2); 23.6 (CH_3); 21.5 (CH_3); 21.4 (CH_3); 19.0 (CH_3); 8.0 (CH_3).

iR (ATR): ν(OH): 3485 cm^{-1}; ν(C=O): 1714 cm^{-1}

$[\alpha]_D^{20}$: +12 (*c*. 0.03, $CHCl_3$).

Cristallographic data:

Formula	$C_{25}H_{40}O_6$
Molecular weight	436.57 g/mol
Cristal system	Monoclinic
Space group	P 21
a (Å)	13.3005(6)
b (Å)	7.5947(4)
c (Å)	23.6498(12)
α (deg)	90.00
β (deg)	97.3000(10)
γ (deg)	90.00
V ($Å^3$)	2369.6(2)
Z	4
Color	colorless
Cristal dim (mm)	0.30 x 0.25 x 0.10
Dcalc ($g.cm^{-3}$)	1.224
F000	952
μ (mm^{-1})	0.086
Temperture (K)	173(2)
Wavenlenght (Å)	0.71073
Radiation	MoK\a
Diffractometer	Bruker APEX-II CCD
Scan mode	\f and \w scans
hkl limits (deg)	-18/-10/-33
Theta limits (deg)	1.67/30.00
Number of data meas.	12977
Number of data with I>2σ(I)	9124
Number of variables	585
R	0.0910
Rw	0.0998
GOF	0.998
Largest peak in final difference (eÅ-3)	0.998



Compound **142**
M = 418.27 g/mol
$C_{25}H_{38}O_5$
R = 28%
White solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.27 (1H, s, H-15); 5.04 (1H, t, *J* = 2.7 Hz, H-3α); 5.03-4.95 (1H, m, H-20); 3.71 (1H, t, *J* = 2.4 Hz, H-12β); 2.75 (1H, td, *J* = 8.1-10.8 Hz); 2.26 (1H, dddd, *J* = 1.5-2.7-8.1-14.7 Hz); 2.20-0.70 (15H, m); 2.04 (3H, s, CH_3, OAc); 2.02 (3H, s, CH_3, OAc); 1.23 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, CH_3, H-21); 0.97 (3H, s, CH_3); 0.85 (3H, s, CH_3).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 170.5 (C=O, 2OAc); 152.2 (-**C**=CH-, C-14); 119.0 (-C=**CH**-, C-15); 73.0 (CH); 72.6 (CH); 70.7 (CH); 51.4 (C, C-13); 46.8 (CH); 37.2 (CH); 36.4 (C, C-10); 34.7 (CH); 32.3 (CH_2); 31.4 (CH_3); 30.4 (CH_2); 29.1 (CH_2); 26.1 (CH_2); 25.0 (CH_2); 23.7 (CH_2); 23.3 (CH_3); 21.6 (CH_3); 19.7 (CH_3); 17.3 (CH_3).

iR (ATR): ν(OH): 3573 cm^{-1}; ν(C=O): 1731, 1707 cm^{-1}

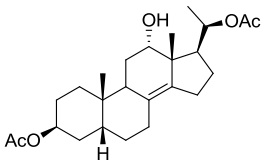
HRMS (ESI) m/z: $C_{25}H_{38}NaO_5$ [M+Na^+] calcd.441.2611, found 441.2623.

$[\alpha]_D^{20}$: +35 (*c* 0.011, $CHCl_3$)

Cristallographic data:

Formula	$C_{25}H_{38}O_5$
Molecular weight	418.55 g/mol
Cristal system	Orthorhombic
Space group	P 21 21 21
a (Å)	7.7807(2)
b (Å)	12.4593(4)
c (Å)	23.5028(5)
α (deg)	90.00
β (deg)	90.00
γ (deg)	90.00
V ($Å^3$)	2278.41(11)
Z	4
Color	colorless
Cristal dim (mm)	0.30 x 0.25 x 0.15
Dcalc ($g.cm^{-3}$)	1.220
F000	912
μ (mm^{-1})	0.083
Temperture (K)	173(2)
Wavenlenght (Å)	0.71073
Radiation	MoK\a
Diffractometer	KappaCCD
Scan mode	phi and omega scans
hkl limits (deg)	-6/-15/-30
Theta limits (deg)	1.73/27.53
Number of data meas.	2974
Number of data with I>2σ(I)	2640
Number of variables	280
R	0.0510

Rw	0.1063
GOF	1.179
Largest peak in final difference (eÅ-3)	1.179



Compound **143**
M = 418.27 g/mol
$C_{25}H_{38}O_5$
R = 15%
White solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.09 (1H, t, *J* = 2.7 Hz, H-3α); 4.94-4.82 (1H, m, H-20); 3.78 (1H, t, *J* = 3.0 Hz, H-12β); 2.60-0.70 (20H, m); 2.04 (3H, s, CH_3, OAc); 2.03 (3H, s, CH_3, OAc); 1.22 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, CH_3, H-21); 0.85 (3H, s, CH_3); 0.81 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 170.7 (C=O, OAc); 170.3 (C=O, OAc); 136.4 (C=C); 127.8 (C=C); 72.5 (CH); 71.8 (CH); 70.5 (CH); 47.2 (CH); 46.8 (C, C-13); 37.5 (CH); 36.3 (C, C-10); 30.8 (CH_3); 30.2 (CH_2); 30.1 (CH_2); 26.5 (CH_2); 26.1 (CH_2); 26.0 (CH_2); 25.3 (CH_2); 24.3 (CH_2); 24.2 (CH_2); 21.5 (CH_3); 9.7 (CH_3); 19.4 (CH_3).

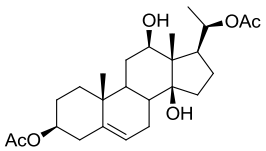
iR (ATR): ν(OH): 3469 cm^{-1}; ν(C=O): 1722 cm^{-1}

$[\alpha]_D^{20}$: +36 (*c*. 0.02, $CHCl_3$).

V.1.4. *N-P reaction with compound* **63**

Compounds **144** and **145** were prepared according to the general procedure described in § V.

	Quantities (mmol)	**Mass (g)**	**Volume (mL)**
Compound **63**	0.44	0.184	-
CH_2Cl_2	-	-	150
AcOH/H_2O/TFA	-	-	5.0
THF	-	-	0.5
Compound **144**	**0.05**	**0.022**	-
Compound **145**	**0.08**	**0.032**	-



Compound **144**
M = 434.27 g/mol
$C_{25}H_{38}O_6$
R = 12%
White solid, mp = 131-133°C

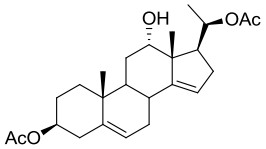
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.43 (1H, m, H-6); 4.87 (1H, dq, *J* = 5.8-9.7 Hz, H-20); 4.60 (1H, tt, *J* = 5.2-10.9 Hz, H-3α); 3.34 (1H, dd, *J* = 3.9-11.7 Hz, H-12α); 2.50-0.60 (19H, m); 2.03 (3H, s, CH_3, OAc); 2.02 (3H, s, CH_3, OAc); 1.22 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, CH_3, H-21); 1.01 (3H, s, CH_3); 0.92 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 170.6 (C=O, OAc); 170.2 (C=O, OAc); 138.4 (-**C**=CH-, C-5); 122.4 (-C=**CH**-, C-6); 86.5 (C, C-14); 76.3 (CH); 73.7 (CH); 73.6 (CH); 52.4 (C, C-13); 51.5 (CH); 43.4 (CH); 37.9 (CH_2); 37.0 (CH); 36.9 (CH_2); 32.6 (CH_2); 28.4 (CH_2); 27.6 (CH_2); 27.1 (CH_2); 25.8 (CH_2); 21.5 (C, C-10); 21.4 (2CH_3); 19.4 (CH_3); 19.0 (CH_3); 7.87 (CH_3).

iR (ATR): ν(OH): 3461 cm^{-1}; ν(C=O): 1715 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z: $C_{25}H_{38}NaO_6$ [M+Na^+] calcd. 457.2561, found 457.2569.

$[\alpha]_D^{20}$: -4 (*c* 0.011, $CHCl_3$).



Compound **145**
M = 416.26 g/mol
$C_{25}H_{36}O_5$
R = 17%
White solid, mp = 117-119°C

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):): 5.44 (1H, m, H-6); 5.32 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, H-15); 4.98 (1H, dq, *J* = 6.0-11.1 Hz, H-20); 4.61 (1H, m, H-3α); 3.76 (1H, s, H-12β); 2.76 (1H, dt, *J* = 8.3-10.6 Hz); 2.50-0.70 (15H, m); 2.04 (3H, s, CH_3, OAc); 2.03 (3H, s, CH_3, OAc); 1.22 (3H, d, *J* = 6.0Hz, CH_3, H-21); 1.03 (3H, s, CH_3); 0.89 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 170.5 (2C=O, OAc); 150.6 (-**C**=CH-); 139.0 (-**C**=CH-); 122.2 (-C=**CH**-); 120.9 (-C=**CH**-); 76.6 (CH); 72.7 (CH); 72.6 (CH); 51.4 (C, C-13); 46.4 (CH); 42.2 (CH); 38.0 (CH_2); 36.6 (CH_2); 32.5 (CH_2); 30.3 (CH_2); 29.4 (CH); 28.4 (CH_2); 27.6 (CH_2); 22.8 (C, C-10); 21.5 (CH_3); 21.4 (CH_3); 19.7 (CH_3); 18.9 (CH_3); 17.0 (CH_3).

iR (ATR): ν(OH): 3487 cm^{-1}, ν(C=O): 1725, 1710 cm^{-1}

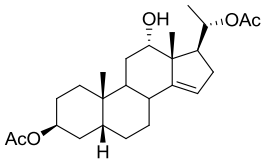
HRMS (ESI) m/z: $C_{25}H_{36}NaO_5$ [M+Na^+] calcd.439.2455, found 439.2460.

$[\alpha]_D^{20}$: +8 (*c* 0.017, $CHCl_3$).

V.1.4. *N-P reaction with compound* **64**

Compound **146** was prepared according to the general procedure described in § V.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **64**	0,31	0,13	-
CH_2Cl_2	-	-	150
AcOH/H_2O/TFA	-	-	3
THF	-	-	0,5
Compound **146**	**0.06**	**0.030**	-



Compound **146**
M = 418.27 g/mol
$C_{25}H_{38}O_5$
R = 19%
Solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.34-5.28 (1H, m, H-15); 5.09-5.00 (2H, m, H-20 and H-3α); 3.74 (1H, s, H-12β); 2.81 (1H, dt, *J* = 9.7-8.4 Hz); 2.42-2.30 (1H, m); 2.20-1.00 (17H, m); 2.04 (3H, s, CH_3, OAc); 2.01 (3H, s, CH_3, OAc); 1.26 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, CH_3, H-21); 0.98 (3H, s, CH_3); 0.93 (3H, s, CH_3).

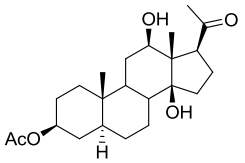
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 170.7 (2C=O, OAc); 150.5 (-**C**=CH-, C-14); 120.1 (-C=**CH**-, C-15); 72.3 (CH), 71.7 (CH); 70.5 (CH); 51.2 (CH); 46.0 (C, C-13); 37.1 (CH); 34.6 (C, C-10); 34.3 (CH); 32.6 (CH_2); 31.7 (CH); 30.4 (CH_2); 30.3 (CH_2); 29.2 (CH_2); 26.1 (CH_2); 24.9 (CH_2); 23.7 (CH_2); 23.3 (CH_3); 21.5 (CH_3); 21.4 (CH_3); 20.1 (CH_3); 17.2 (CH_3).

V.2. Norrish-Prins reaction with the 20-ketone derivatives

V.2.1. *NP reaction with compound* **66**

Compound **160** was prepared according to the general procedure described in § V.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **66**	1.07	0.402	-
CH_2Cl_2	-	-	230
AcOH/H_2O/TFA	-	-	10
THF	-	-	2.0
Compound **160**	**0.21**	**0.083**	-



Compound **160**
M = 392.26 g/mol
$C_{23}H_{36}O_5$
R = 20%
White solid, mp = 93-95°C

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.65 (1H, tt, *J* = 4.9-11.5 Hz, H-3α) ; 3.53 (1H, t, *J* = 6.6 Hz, H-17α) ; 3.26 (1H, dd, *J* = 4.2-11.7 Hz, H-12α) ; 2.23 (3H, s, CH_3, H-21) ; 2.10-0.60 (21H, m); 1.99 (3H, s, CH_3, OAc); 0.87 (3H, s, CH_3); 0.80 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 218.1 (C=O, C-20) ; 170.8 (C=O, OAc) ; 85.2 (C, C-14) ; 73.8 (CH) ; 73.4 (CH) ; 56.8 (CH) ; 55.2 (C, C-13) ; 46.4 (CH); 44.4 (CH); 39.2 (CH); 36.9 (CH_2); 35.6 (C, C-10); 33.9 (CH_2); 33.7 (CH_2); 33.0 (CH_3); 29.8 (CH_2); 28.3 (CH_2); 27.8 (CH_2); 27.3 (CH_2); 24.7 (CH_2); 21.4 (CH_3); 12.1 (CH_3); 8.4 (CH_3).

iR (ATR): ν(OH): 3434 cm^{-1}, ν(C=O): 1728, 1692 cm^{-1}

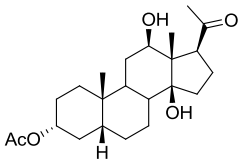
HRMS (ESI) m/z: $C_{25}H_{40}NaO_6$ [M+Na$^+$] calcd. 459.2717, found 459.2723.

$[\alpha]_D^{20}$: +16 (*c* 0.031, $CHCl_3$).

V.2.2. *N-P reaction with compound* **67**

Compound **161** was prepared according to the general procedure described in § V.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **67**	0.56	0.210	-
CH_2Cl_2	-	-	200
AcOH/H_2O/TFA	-	-	5.0
THF	-	-	1.0
Compound **161**	**0.09**	**0.036**	-



Compound **161**
M = 392.26 g/mol
$C_{23}H_{36}O_5$
R = 16%
Solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.73 (1H, tt, *J* = 4.6-11.2 Hz, H-3β) ; 4.31 (1H, s large, OH) ; 3.56 (1H, t, *J* = 6.3 Hz, H-17); 3.30 (1H, dd, *J* = 4.2-11.7 Hz, H-12α); 2.26 (3H, s, H-21); 2.10-1.00 (20H, m); 2.02 (3H, s, OAc); 0.93 (3H, s, CH_3); 0.88 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 218.0 (C=O, 21-C) ; 170.6 (OAc) ; 85.3 (C, C-14) ; 74.1 (CH) ; 74.0 (CH) ; 60.4 (CH) ; 55.3 (C, C-13) ; 41.5 (CH) ; 39.6 (CH) ; 34.8 (CH_2) ; 34.1 (CH_2) ; 34.7 (C, C-10) ; 34.1 (CH) ; 32.9 (CH) ; 32.1 (CH_2) ; 29.7 (CH_2) ; 26.8 (CH_2) ; 24.8 (CH_2) ; 32.2 (CH_3) ; 21.8 (CH_3); 21.4 (CH_2); 8.4 (CH_3).

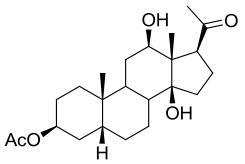
iR (ATR): ν(OH) : 3541 cm^{-1}, ν(C=O): 1739, 1711 cm^{-1}

$[\alpha]_D^{20}$: +82.1° (c 0.001)

V.2.3. *N-P reaction with compound* **68**

Compound **162** was prepared according to the general procedure described in § V.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **68**	1.00	0.377	-
CH_2Cl_2	-	-	200
AcOH/H_2O/TFA	-	-	6.5
THF	-	-	1.5
Compound **162**	**0.13**	**0.052**	-



Compound **162**
M = 392.26 g/mol
$C_{23}H_{36}O_5$
R = 10%
White solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.05 (1H, s, H-3β) ; 3.55 (1H, t, *J* = 6.3 Hz, H-17α) ; 3.29 (1H, dd, *J* = 3.9-11.7 Hz, H-12α); 2.25 (3H, s, CH_3, H-21); 2.20-0.80 (21H, m); 2.04 (3H, s, CH_3, OAc); 0.96 (3H, s, CH_3); 0.88 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR 75 MHz, $CDCl_3$): 218.1 (C=O, C-20); 170.8 (C=O, OAc); 85.4 (C, C-14); 74.0 (CH); 70.5 (CH); 56.8 (CH, C-17); 55,3 (C, C-13); 39.4 (CH); 36.9 (CH); 35.0 (C, C-10); 34.1 (CH_2); 33.1 (CH); 32.3 (CH_3); 30.5 (CH_2); 29.8 (CH_2); 26.2 (CH_2); 25.0 (CH_2); 24.7 (CH_2); 23.7 (CH_3); 21.6 (CH_3); 21.5 (CH_2); 8.4 (CH_3).

iR (ATR): ν(OH): 3426 cm^{-1}, ν(C=O): 1729, 1692 cm^{-1}

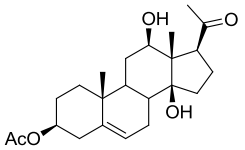
HRMS (ESI) m/z: $C_{23}H_{37}O_5$ $[M+H]^+$ calcd. 393.2563, found 393.2624.

$[\alpha]_D^{20}$: +24 (*c* 0.022, $CHCl_3$).

V.2.4. *N-P reaction with compound* **69**

Compound **163** was prepared according to the general procedure described in § V.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **69**	0.31	0.114	-
CH_2Cl_2	-	-	150
AcOH/H_2O/TFA	-	-	2.5
THF	-	-	0.5
Compound **163**	**0.04**	**0.016**	-



Compound **163**
M = 390.24 g/mol
$C_{23}H_{34}O_5$
R = 13%
White solid, mp = 140-142°C

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.42 (1H, m, H-6); 4.65- 4.50 (1H, m, H-3α); 4.37 (1H, s, OH); 3.61 (1H, t, *J* = 6.3 Hz, H-17α); 3.35 (1H, dd, *J* = 4.2-11.7, H-12α); 2.40-2.15 (3H, m); 2.27 (3H, s, CH_3, H-21); 2.10-0.80 (14H, m); 2.03 (3H, s, CH_3, OAc,); 1.01 (3H, s, CH_3, H-18); 0.92 (3H, s, CH_3, H-19).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 218.0 (C=O, C-20); 170.6 (C=O, OAc); 137.8 (C=C, C-5); 123.1 (C=CH, C-6); 85.5 (C, C-14); 73.6 (CH, C-12); 73.4 (CH, C-3); 56.9 (CH, C-17); 55.0 (C, C-13); 43.3 (CH, C-9); 37.8 (CH_2, C-1); 37.0 (CH_2, C-4); 36.8 (C, C-10); 35.6 (CH_3, C-21); 34.5 (CH_2, C-15); 33.1 (CH, C-8); 29.9 (CH_2, C-11); 27.6 (CH2, C-2); 27.5 (CH_2, C-7); 24.4 (CH_2, C-16); 21.4 (CH_3, OAc); 19.3 (CH_3, C-19); 8.3 (CH_3, C-18).

iR (ATR): ν(OH) : 3399 cm^{-1}; ν(C=O) : 1730, 1686 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z: $C_{23}H_{34}NaO_5$ [M+Na$^+$] calcd. 413.2298, found 413.2308.

$[\alpha]_D^{20}$: +145 (*c* 0.01, $CHCl_3$).

V.3. Norrish-Prins reaction with the 20-dioxolane derivatives

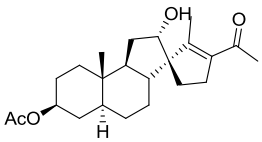
V.3.1. *N-P reaction with compound* **70**

Compounds **66**, **160** and **182** were prepared according to the general procedure described in § V.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **70**	1.91	0.8	-
CH_2Cl_2	-	-	250
AcOH/H_2O/TFA	-	-	18
THF	-	-	3.5
Compound **160**	**0.59**	**0.231**	-
Compound **182**	**0.37**	**0.138**	-
Compound **66**	**0.19**	**0.069**	-

Compound **160** was obtained with **31%** yield and was described in § V.2.1.

Compound **66** was obtained with **10%** yield, and was described in § II.1.1.



Compound **182**
M = 374.25 g/mol
$C_{23}H_{34}O_4$
R = 19%
White solid, mp = 139-140°C

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.70 (1H, tt, *J* = 5.1-11.1 Hz, H-3α); 4.17-4.02 (1H, m, H-12β); 2.80-2.40 (2H, m); 2.30-0.70 (20H, m); 2.22 (3H, s, CH_3, H-21); 2.02 (3H, s, CH_3, OAc); 1.95 (t, 3H, *J* = 2.1 Hz, CH_3, H-18); 0.81 (3H, s, CH_3, H-19).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 198.7 (C=O, C-20); 170.6 (C=O, OAc); 154.2 (C=C); 137.7 (C=C); 78.6 (CH); 73.5 (CH); 66.2 (C, C-14); 51.4 (CH); 44.6 (CH); 43.3 (CH); 37.2 (CH_2); 35.5 (C, C-10); 33.4 (CH_2); 32.5 (CH_2); 30.9 (CH_2); 30.4 (CH_3); 28.7 (CH_2); 27.0 (CH_2); 25.8 (CH_2); 22.2 (CH_2); 21.4 (CH_3); 12.2 (CH_3); 11.3 (CH_3).

iR (ATR):ν(OH): 3415 cm^{-1}; ν(C=O): 1726, 1666, 1611 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z: $C_{23}H_{35}O_4$ [M+H$^+$] calcd. 375.2457, found 375.2537.

$[\alpha]_D^{20}$: +19 (*c* 0.007, $CHCl_3$)

Cristallographic data:

Formula	$C_{23}H_{34}O_4$
Molecular weight	374.50
Cristal system	Monoclinic
Space group	P 21
a (Å)	11.5892(4)
b (Å)	7.0262(2)
c (Å)	12.5940(4)
α (deg)	90.00
β (deg)	96.6200(10)
γ (deg)	90.00
V (Å^3)	1018.67(6)
Z	2
Color	colorless
Cristal dim (mm)	0.50 x 0.30 x 0.18
Dcalc (g.cm^{-3})	1.221
F000	408
μ (mm^{-1})	0.082
Temperature (K)	173(2)
Wavenlenght (Å)	0.71073
Radiation	MoK\a
Diffractometer	Bruker APEX-II CCD
Scan mode	\f and \w scans

hkl limits (deg)	-16/-9/-17
Theta limits (deg)	2.54/30.02
Number of data meas.	3183
Number of data with I>2σ(I)	3009
Number of variables	249
R	0.0458
Rw	0.1163
GOF	1.063
Largest peak in final difference (eÅ-3)	1.063

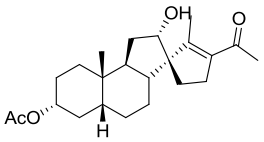
V.3.2. *N-P reaction with compound* **71**

Compounds **67**, **161** and **183** were prepared according to the general procedure described in § V.

	Quantities (mmol)	**Mass (g)**	**Volume (mL)**
Compound **71**	3,23	1,35	-
CH_2Cl_2	-	-	500
AcOH/H_2O/TFA	-	-	30
THF	-	-	6
Compound **161**	**0,98**	**0,39**	-
Compound **183**	**0,27**	**0,1**	-
Compound **67**	**0,47**	**0,18**	-

Compound **161** was obtained in **30%** yield and was described in § V.2.2.

Compound **67** was obtained in **13%** yield and was described in § III.1.



Compound **183**
M = 374.25 g/mol
$C_{23}H_{34}O_4$
R = 8%
Solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.67 (1H, tt, *J* = 11.1-5.7 Hz, H-3β); 4.15-4.00 (1H, m, H-12β); 2.70-2.40 (2H, m); 2.30-0.80 (18H, m); 2.20 (3H, s, CH_3, H-21); 2.01 (3H, s, CH_3, OAc); 1.93 (t, 3H, *J* = 1.8 Hz, CH_3, H-18); 0.90 (3H, s, CH_3, H-19).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 199.2 (C=O, C-20); 171.0 (C=O, OAC); 154.8 (C=C); 138.1 (C=C); 76.3 (CH); 74.3 (CH); 67.1 (C, C-14); 44.2 (CH); 41.3 (CH); 38.5 (CH); 36.5 (CH_2); 34.9 (C, C-10); 32.9 (CH_2); 31.2 (CH_2); 30.9 (CH_3); 28.0 (CH_2); 27.4 (CH_2); 22.9 (CH_2); 22.4 (CH_3); 21.8 (CH_3); 21.2 (CH_2); 12.6 (CH_3).

iR (ATR): ν(OH): 3499 cm^{-1}, ν(C=O); 1734, 1702, 1664 cm^{-1}

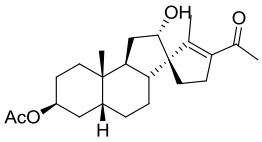
V.3.3. *N-P reaction with compound* **72**

Compounds **68**, **162** and **184** were prepared according to the general procedure described in § V.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **72**	0.48	0.201	-
CH_2Cl_2	-	-	150
AcOH/H_2O/TFA	-	-	6.5
THF	-	-	1.0
Compound **162**	**0,07**	**0.029**	-
Compound **184**	**0.12**	**0.045**	-
Compound **68**	**0,03**	**0.01**	-

Compound **162** was obtained with **15%** yield and was described in § V.2.3.

Compound **68** was obtained with **5%** yield and was described in § III.2.4.



Compound **184**
M = 374.25 g/mol
$C_{23}H_{34}O_4$
R = 25%
White solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.05 (1H, s, H-3α); 4.15-4.05 (1H, m, H-12β); 2.70-2.55 (1H, m); 2.30-0.80 (19H, m); 2.20 (3H, s, CH_3, H-21); 2.03 (3H, s, CH_3, OAc); 1.94 (t, 3H, *J* = 1.8 Hz, CH_3, H-18); 0.94 (3H, s, CH_3, H-19).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 198.3 (C=O, C-20); 170.7 (C=O, OAc); 154.5 (C=C); 137.6 (C=C); 76.0 (CH); 70.4 (CH); 66.7 (C, C-14); 43.6 (CH); 37.6 (CH); 36.2 (CH); 34.7 (C, C-10); 32.5 (CH_2); 31.7 (CH_2); 31.0 (CH_2); 30.6 (CH_2); 30.5 (CH_3); 27.0 (CH_2); 25.1 (CH_2); 22.5 (CH_2 + CH_3); 21.5 (CH_3); 20.6 (CH_2); 12.2 (CH_3).

iR (ATR): ν(OH): 3408 cm^{-1}; ν(C=O): 1730, 1707, 1673 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z: $C_{23}H_{35}O_4$ [M+H$^+$]: calcd. 375.2457, found 375.2527.

V.3.4. *N-P reaction with compound* **73**

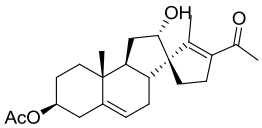
Compounds **69**, **163** and **185** were prepared according to the general procedure described in § V.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **73**	2.15	0.895	-

CH_2Cl_2	-	-	280
$AcOH/H_2O/TFA$	-	-	20.0
THF	-	-	4.0
Compound **69**	**0.21**	**0.079**	-
Compound **185**	**0.32**	**0.118**	-
Compound **163**	**0,53**	**0.210**	

Compound **163** was obtained in **25%** yield and was described in § V.2.4.

Compound **69** was obtained in **10%** yield and was described in § III.3.5.



Compound **185**
M = 374.25 g/mol
$C_{23}H_{34}O_4$
R = 15%
White solid, mp = 116-117°C

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.36 (1H, d, *J* = 4.8 Hz, H-6); 4.58 (1H, tt, *J* = 4.8-11.4 Hz, H-3α); 4.14 (1H, dt, *J* = 8.2-9.7 Hz, H-12β); 2.80-0.80 (17H, m); 2.22 (3H, s, CH_3, H-21); 2.02 (3H, s, CH_3, OAc); 1.96 (t, 3H, *J* = 2.1 Hz, CH_3, H-18); 1.04 (3H, s, CH_3, H-19).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 198.7 (C=O, C-20); 170.5 (C=O, OAc); 153.7 (C=C); 140.5 (C=C); 137.9 (C=C); 122.6 (C=CH); 76.5 (CH); 73.7 (CH); 65.7 (C, C-14); 48.3 (CH); 39.9 (CH); 37.9 (CH_2); 37.7 (CH_2); 37.2 (C, C-10); 32.4 (CH_2); 30.5 (CH); 30.3 (CH_2); 27.4 (CH_2); 25.9 (CH_2); 21.8 (CH_2); 21.4 (CH_3); 18.0 (CH_3); 12.1 (CH_3).

iR (ATR): ν(OH): 3430 cm^{-1}; ν(C=O): 1729, 1666, 1608 cm^{-1}
$[\alpha]_D^{20}$: -12 (*c* 0.006, $CHCl_3$).

Cristallographic data:

Formula	$C_{23}H_{32}O_4$
Molecular weight	372.49
Cristal system	Monoclinic
Space group	P 21
a (Å)	10.7161(6)
b (Å)	7.2039(3)
c (Å)	13.9024(9)
α (deg)	90.00
β (deg)	109.239(3)
γ (deg)	90.00
V ($Å^3$)	1013.30(10)
Z	2
Color	colorless

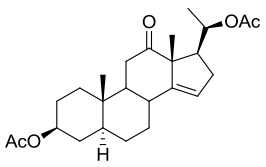
Cristal dim (mm)	0.50 x 0.30 x 0.20
Dcalc ($g.cm^{-3}$)	1.221
F000	404
µ (mm^{-1})	0.082
Temperture (K)	173(2)
Wavenlenght (Å)	0.71073
Radiation	MoK\a
Diffractometer	KappaCCD
Scan mode	phi and omega scans
hkl limits (deg)	-10/-8/-17
Theta limits (deg)	1.55/27.46
Number of data meas.	2484
Number of data with I>2σ(I)	2242
Number of variables	249
R	0.0511
Rw	0.1096
GOF	1.113
Largest peak in final difference (eÅ-3)	1.113

V.4. Synthesis of compound **150** with a 14-15 epoxide function

V.4.1. *Oxidation of the 12-hydroxyl function*

Compound **134a** was prepared according to the general procedure described in § II.2.4.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **134**	0,24	0,1	-
Jones reagent	-	-	0,25
Acetone	-	-	6
Compound **134a**	**0,2**	**0,08**	-



Compound **134a**
$C_{25}H_{36}O_5$
M = 416.26 g/mol
R = 82%
White solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.22 (1H, s, H-15); 4.89 (1H, dq, *J* = 10.2- 6.1 Hz, H-20); 4.66 (1H, tt, *J* = 11.3- 4.9 Hz, H-3); 2.52 (1H, t, *J* = 13.2 Hz, H-11); 2.35- 2.23 (3H, m); 2.10- 0.90 (14H, m); 2.01 (3H, s, OAc); 2.00 (3H, s, OAc); 1.26 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, H-20); 1.15 (3H, s, CH_3); 0.90 (3H, s, CH_3).

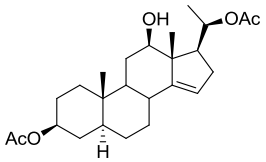
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 211.9 (C=O, C-12) ; 170.8 (C=O, OAc) ; 170.6 (C=O, OAc) ; 151.7 (-**C**=CH-, C-14) ; 119.6 (-C=**CH**-, C-15) ; 73.1 (CH) ; 71.1 (CH) ; 62.3 (C, C-13) ; 53.1 (CH); 45.9 (CH); 43.8 (CH); 38.1

(CH_2); 36.3 (CH_2); 36.1 (C, C-10); 34.2 (CH); 33.8 (CH_2); 33.3 (CH_2); 29.6 (CH_2); 27.9 (CH_2); 27.1 (CH_2), 21.5 (CH_3); 21.4 (CH_3); 19.6 (CH_3); 18.3 (CH_3); 11.6 (CH_3).

V.5.2. *Reduction of the 12-carbonyl function*

Compound **149** was prepared according to the general procedure described in § II.1.3

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **134a**	0,19	0,08	-
$NaBH_4$	0,24	0,01	-
$CeCl_3.7H_2O$	0,23	0,09	-
THF/MeOH (1/1)	-	-	3
Compound **149**	**0,12**	**0,05**	-



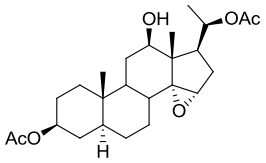
Compound **149**
$C_{25}H_{38}O_5$
M = 418.27 g/mol
R = 66%
White solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.19 (1H, s, H-15) ; 4.85 (1H, dq, *J* = 10.5- 6.0 Hz, H-20) ; 4.68 (1H, tt, *J* = 11.3- 4.8 Hz, H-3α) ; 3.50- 3.30 (2H, avec dd à 3.41, *J*= 10.2- 4.2, H-12α et OH); 2.36 (1H, ddd, *J* = 14.1- 8.1- 2.4 Hz); 2.20 -1.70 (2H, m); 2.10 (3H, s, CH_3, OAc); 2.02 (3H, s, CH_3, OAc); 1.70- 0.60 (12H, m); 1.26 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, H-21); 0.85(3H, s, CH_3); 0.83 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 170.6 (C=O, OAc); 169.4 (C=O, OAc); 143.1 (-**C**=CH-, C-14); 118.2 (-C=**CH**-, C-15); 80.2 (CH); 73.5 (CH); 72.8 (CH); 55.8 (CH); 53.4 (C, C-13); 50.9 (CH); 44.1 (CH); 36.6 (CH_2); 35.5 (C, C-10); 34.7 (CH_2); 33.9 (CH); 33.8 (CH_2); 29.7 (CH_2); 28.6 (CH_2); 28.1 (CH_2); 27.3 (CH_2); 21.4 (2CH_3); 19.6 (CH_3); 11.8 (CH_3); 11.4 (CH_3).

V.5.3. *Epoxidation of compound **149** with mCPBA*

To a solution of compound **149** (52 mg, 0.12 mmol) in $CHCl_3$ (2 mL) was added mCPBA (35 mg, 0.20 mmol) and the reaction mixture was stirred 1h15 at RT and a solution of $Na_2S_2O_4$ (0.5 M, 5 mL) was added. The layers were separated and the organic layer was washed with sat. $NaHCO_3$ (5 mL). The combined aqueous layers were extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure to afford compound **150** (51 mg, 0.12 mmol) as a white solid.



Compound **150**
$C_{25}H_{38}O_6$
M = 434.27 g/mol
R = 98%
White solid, mp = 138-140°C

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.75-4.60 (2H, m, H-3α and H-20) ; 3.75 (1H, dd, *J* = 4.5-11.1 Hz, H-12α) ; 3.36 (1H, s, H-15) ; 2.10-1.00 (18H, m); 2.06 (3H, s, CH_3, OAc); 2.00 (3H, s, CH_3, OAc); 1.21 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, H-21); 0.85 (3H, s, Me); 0.78 (3H, s, Me).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 170.6 (C=O, OAc) ; 169.4 (C=O, OAc) ; 75.4 (CH) ; 74.3 (C, C-14); 73.4 (CH); 71.9 (CH); 56.9 (CH); 48.5 (CH); 48.1 (CH); 46.8 (C, C-13); 43.6 (CH); 36.4 (CH_2); 35.4 (C, C-10); 33.7 (CH_2); 31.1 (CH_2); 30.9 (CH); 28.7 (CH_2); 27.5 (CH_2); 27.3 (CH_2); 25.0 (CH_2); 21.4 (CH_3); 21.3 (CH_3); 19.5 (CH_3); 11.9 (CH_3); 10.0 (CH_3).

iR (ATR): ν(OH): 3533 cm^{-1}, ν(C=O): 1751- 1728 cm^{-1}

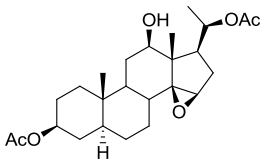
Cristallographic data:

Formula	$C_{25}H_{38}O_6$
Molecular weight	434.55 g/mol
Cristal system	Monoclinic
Space group	P 21
a (Å)	10.1705(3)
b (Å)	7.7975(2)
c (Å)	29.6212(9)
α (deg)	90.00
β (deg)	94.1020(10)
γ (deg)	90.00
V (Å^3)	2343.08(12)
Z	4
Color	colorless
Cristal dim (mm)	0.50 x 0.40 x 0.25
Dcalc (g.cm^{-3})	1.232
F000	944
μ (mm^{-1})	0.086
Temperture (K)	173(2)
Wavenlenght (Å)	0.71073
Radiation	MoK\a
Diffractometer	KappaCCD
Scan mode	phi and omega scans
hkl limits (deg)	-13/-10/-38
Theta limits (deg)	1.38/27.47
Number of data meas.	5519
Number of data with I>2σ(I)	4163

Number of variables	577
R	0.0758
Rw	0.1203
GOF	1.111
Largest peak in final difference (eÅ-3)	1.111

V.5.4. *Epoxidation of compound **149** with NBS*

To a solution of compound **149** (28 mg, 0.067 mmol) in acetone (6 mL), H_2O (4 mL) and AcOH (2 mL), was added NBS (18 mg, 0.10 mmol). The reaction mixture was stirred 10 min at RT and sat. K_2CO_3 was added until pH = 9. CH_2Cl_2 (15 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 15 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified with silica gel chromatography (5 g SiO_2, petroleum ether/ethyl acetate) to afford compound **152** (21 mg, 0.05 mmol) as a white solid.



Compound **152**
$C_{25}H_{38}O_6$
M = 434.27 g/mol
R = 72%
White solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.95-4.77 (1H, m, H-20); 4.76-4.60 (1H, m, H-3α); 4.27 (1H, dd, *J* = 3.7-11.9 Hz, H-12α); 4.13 (1H, d, *J* = 4.0 Hz, H-15α); 2.55-2.35 (2H, m); 2.07 (3H, s, CH_3, OAC); 2.01 (3H, s, CH_3, OAc); 1.90-1.00 (17H, m); 1.21 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, CH_3, H-21); 0.90 (3H, s, CH_3); 0.77 (3H, s, CH_3).

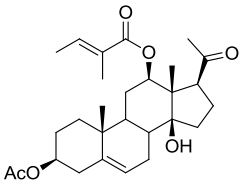
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 170.7 (2C=O, OAc); 88.1 (C, C-14); 77.6 (CH); 73.4 (CH); 72.3 (CH); 54.8 (CH); 53.4 (C, C-13); 52.4 (CH); 45.9 (CH); 43.8 (CH); 43.8 (CH); 39.1 (CH_2); 36.8 (CH_2); 35.8 (C, C-10); 33.8 (CH_2); 28.4 (CH_2); 27.8 (CH_2); 27.3 (CH_2); 25.4 (CH_2); 21.4 (2CH_3); 19.2 (CH_3); 11.1 (CH_3); 8.6 (CH_3).

VI. Synthesis of Hoodigogenin A and analogs

VI. 1. Synthesis of Hoodigogenin A

VI. 1. 1. *Protection of the 12-hydroxyl function with tigloyl chloride*

To a solution of compound **163** (40 mg, 0.10 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL), were added tigloyl chloride (0.12 mL, 1.09 mmol), pyridine (0.14 mL, 1.74 mmol) and DMAP (catalytic amount). The reaction mixture was heated under reflux for 7 h and stirred for 15 h at RT. Water (10 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with 10% HCl (1 x 10 mL), with sat. $NaHCO_3$ (1 x 10 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (5 g silica gel, cyclohexane-ethyl acetate, 95:5) to afford compound **193** as a white solid (38 mg, 80%).



Compound **193**
$C_{28}H_{40}O_6$
M = 472.28 g/mol
R = 80%
White solid, mp = 70-72°C

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 6.93 (1H, dq, *J* = 1.5- 7.2 Hz, H-tig) ; 5.44 (1H, m, H-6) ; 4.65 (1H, dd, *J* = 4.5- 11.7 Hz, H-12α); 4.65- 4.55 (1H, m, H-3α) ; 4.29 (1H, s, OH) ; 3.15 (1H, m, H-17α) ; 2.50- 2.05 (3H, m); 2.21 (3H, s, CH_3, H-21); 2.05- 0.90 (13H, m); 2.03 (3H, s, CH_3, OAc); 1.89 (3H, s, CH_3, H-tig); 1.84 (3H, dd, CH_3, *J* = 0.9-6.3 Hz, H-tig); 1.07 (3H, s, CH_3, H-18); 1.02 (3H, s, CH_3, H-19).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 217.0 (C=O, C-20) ; 170.5 (C=O, OAc) ; 167.7 (C=O, C-tig) ; 139.3 (-**C**=CH-, C-5); 137.8 (-C=**CH**-, C-tig); 128.7 (-**C**=CH, C-tig); 123.0 (-C=**CH**-, C-6); 85.7 (C, C-14); 75.9 (CH, C-3); 73.9 (CH, C-12); 57.2 (CH, C-17); 53.7 (C, C-13); 42.9 (CH, C-9); 37.8 (CH_2, C-1); 36.9 (CH_2, C-4); 36.9 (C, C-10); 35.6 (CH_3, C-21); 34.4 (CH_2, C-15); 33.2 (CH, C-8); 27.6 (CH_2, C-2); 27.3 (CH_2, C-7); 26.0 (CH_2, C-11); 24.4 (CH_2, C-16); 21.4 (CH_3, Ac); 19.3 (CH_3, C-19); 14.5 (CH_3, C-tig); 12.2 (CH_3, C-tig); 9.9 (CH_3, C-18).

iR (ATR): ν(OH): 3434 cm^{-1}, ν(C=O): 1730, 1696, 1650 cm^{-1}

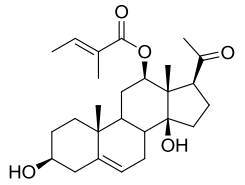
HRMS (ESI) m/z: $C_{28}H_{40}NaO_6$ $[M+Na]^+$ calcd. 495.2717, found 495.2693

$[\alpha]_D^{20}$: +5 (*c* 0.01, $CHCl_3$)

VI. 1. 2. *Deprotection of the 3-hydroxyl function*

Hoodigogenin A was prepared according to the general procedure described in § II.3.1.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **193**	0.09	0.042	-
K_2CO_3	0.24	0.033	-
MeOH	-	-	5
Hoodigogenin A	**0.06**	**0.026**	-



Hoodigogenin A
$C_{26}H_{38}O_5$
M = 430.27 g/mol
R = 69%
White solid, mp = 151-153°C

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 6.91 (1H, dq, *J* = 1.6-7.2 Hz, H-tig) ; 5.40 (1H, m, H-6) ; 4.63 (1H, dd, *J* = 4.4-12.0 Hz, H-12α); 4.26 (1H, s, OH); 3.51 (1H, tt, *J* = 4.6-11.2 Hz, H-3α); 3.12 (1H, m, H-17α) ; 2.40- 2.15

(3H, m); 2.10 (3H, s, CH_3, H-21) ; 2.10-0.90 (14H, m); 1.88 (3H, s, CH_3, H-tig); 1.83 (3H, dd, CH_3, *J* = 0.8-6.8 Hz, H-tig); 1.06 (3H, s, CH_3, H-18); 0.99 (3H, s, CH_3, H-19).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 217.1 (C=O, C-20) ; 167.7 (C=O, C-tig); 139.0 (-**C**=CH-, C-5); 137.8 (-C=**CH**-, C-tig); 128.7 (-**C**=CH, C-tig); 122.0 (-C=**CH**-, C-6); 85.7 (C, C-14); 75.9 (CH, C-3); 71.5 (CH, C-12); 57.2 (CH, C-17); 53.8 (C, C-13); 43.1 (CH, C-9); 42.0 (CH_2, C-4); 37.2 (CH_2, C-1); 36.9 (C, C-10); 35.8 (CH, C-8); 34.5 (CH_2, C-15); 33.2 (CH_3, C-21); 31.4 (CH_2, C-2); 27.4 (CH_2, C-7); 26.1 (CH_2, C-11); 24.4 (CH_2, C-16); 19.4 (CH_3, C-19); 14.5 (CH_3, C-tig); 12.2 (CH_3, C-tig); 9.9 (CH_3, C-18).

iR (ATR): ν(OH): 3535, 3471 cm^{-1}, ν(C=O): 1698, 1682, 1651 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z: $C_{26}H_{38}NaO_5$ $[M+Na]^+$ calcd. 453.2611, found 453.2576

$[\alpha]_D^{20}$: -2 (*c* 0.008, $CHCl_3$)

Cristallographic data:

Formula	$C_{26}H_{38}O_5$
Molecular weight	430.56
Cristal system	Orthorhombic
Space group	P 21 21 21
a (Å)	6.6228(3)
b (Å)	15.8306(5)
c (Å)	22.3414(13)
α (deg)	90.00
β (deg)	90.00
γ (deg)	90.00
V ($Å^3$)	2342.34(19)
Z	4
Color	colorless
Cristal dim (mm)	0.20 x 0.20 x 0.15
Dcalc ($g.cm^{-3}$)	1.221
F000	936
μ (mm^{-1})	0.083
Temperture (K)	173(2)
Wavenlenght (Å)	0.71073
Radiation	MoK\a
Diffractometer	KappaCCD
Scan mode	phi and omega scans
hkl limits (deg)	-8/-20/-29
Theta limits (deg)	1.58/27.46
Number of data meas.	3067
Number of data with I>2σ(I)	2290
Number of variables	293
R	0.0913

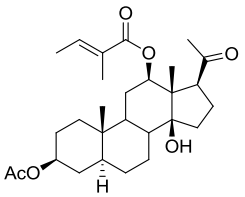
Rw	0.1323
GOF	1.110
Largest peak in final difference (eÅ-3)	1.110

VI. 2. Synthesis of A/B trans analog

VI. 2. 1. *Protection of the 12-hydroxyl function with tigloyl chloride*

Compound **194** was prepared according to the general procedure described in VI.1.1.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **160**	0,53	0,21	-
Tigloyl chloride	5,28	-	0,58
Pyridine	8,47	-	0,69
DMAP	-	catalytic	-
CH_2Cl_2	-	-	20
Compound **194**	**0,43**	**0,21**	-



Compound **194**
$C_{28}H_{42}O_6$
M = 474.30 g/mol
R = 81%
White solid, mp = 70-71°C

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 6.92 (1H, quad, J = 7.2Hz, H_{tig}) ; 4.67 (1H, tt, J = 11.4-4.8Hz, H-3α) ; 4.56 (1H, dd, J = 11.7-4.2Hz, H-12α) ; 3.09 (1H, t, J = 4.5Hz, H-17α) ; 2.30-0 .60 (20H, m); 2.17 (3H, s, H-21); 2.00 (3H, s, OAc); 1.86 (3H, s, CH_3-tig); 1.82 (3H, s, CH_3-tig); 1.02 (3H, s, CH_3); 0.81 (3H, s, CH_3).

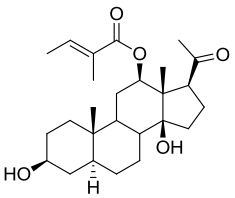
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 217.0 (C=O) ; 170.6 (OAc) ; 167.6 (COO_{tig}) ; 137.8 (-C=**CH**-) ; 128.7 (-**C**=CH-) ; 85.3 (C, C-14) ; 76.2 (CH, C-3) ; 73.4 (CH, C-12) ; 57.1 (CH) ; 53.9 (C, C-13) ; 45.9 (CH); 44.4 (CH); 39.2 (CH); 36.8 (CH_2); 36.8 (CH_2); 35.7 (C, C-10); 33.9 (CH_2); 33.8 (CH_2); 33.1 (CH); 28.3 (CH_2); 27.7 (CH_2); 27.2 (CH_2); 26.1 (CH_2); 24.7 (CH_2); 21.4 (CH_3); 14.5 (CH_3); 12.1 (CH_3); 12.0 (CH_3); 10.0 (CH_3).

iR (ATR): ν(OH): 3675 cm^{-1}, ν(C=O): 1731, 1699, 1650 cm^{-1}

VI. 2. 2. *Deprotection of the 3-hydroxyl function*

Compound **197** was prepared according to the general procedure described in § II.3.1.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **194**	0,4	0,19	-
K_2CO_3	1,3	0,18	-
MeOH	-	-	20
Compound **197**	**0,25**	**0,11**	-



Compound **197**
$C_{26}H_{40}O_5$
M = 432.29 g/mol
R = 62%
White solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 6.90 (1H, quad, *J* = 6.6 Hz, H_{tig}) ; 4.57 (1H, dd, *J* = 4.2-11.7Hz, H-12α); 3.65-3.50 (1H, m, H-3α) ; 3.09 (1H, s, H-17α) ; 2.18 (3H, s, H-21); 2.05-0.70 (24H, m); 1.87 (3H, s, CH_3-tig); 1.82 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, CH_3-tig); 1.03 (3H, s, CH_3); 0.80 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 217,0 (C=O, C-20) ; 167,7 (C=O, COO) ; 137,8 (-C=**CH**-) ; 128,7 (-**C**=CH-) ; 85,4 (C, C-14) ; 76,3 (CH, C-3) ; 71,1 (CH, C-12) ; 57,1 (CH) ; 53,9 (C, C-13); 46,0 (CH); 44,6 (CH); 39,3 (CH); 37,9 (CH_2); 37,1 (CH_2); 35,7 (CH_3); 33,9 (CH_2); 33,1 (CH_3); 31,2 (CH_2); 29,7 (C, C-10); 28,4 (CH_2); 27,8 (CH_2); 26,1 (CH_2); 24,7 (CH_2); 14,5 (CH_3); 12,2 (CH_3); 10,0 (CH_3).

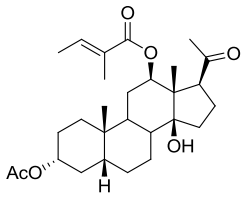
iR (ATR): ν(OH): 3555 cm^{-1}; ν(C=O): 1720, 1682 cm^{-1}

VI. 3. Synthesis of A/B cis, 3α analog

VI. 3. 1. *Protection of the 12-hydroxyl function with tigloyl chloride*

Compound **195** was prepared according to the general procedure described in § VI.1.1.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **161**	0,1	0,04	-
Tigloyle chloride	1,1	-	0,12
Pyridine	1,7	-	0,14
DMAP	-	catalytic	-
CH_2Cl_2	-	-	5
Compound **195**	**0,06**	**0,03**	-



Compound **195**
$C_{28}H_{42}O_6$
M = 474.30 g/mol
R = 60%
White solid

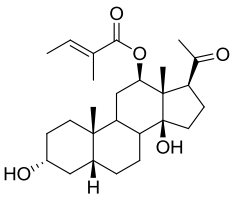
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 6.98 (1H, q, *J* = 5.7 Hz, H_{tig}) ; 4.75-4.60 (1H, m, H-3β) ; 4.61 (1H, dd, *J* = 4.2-11.7 Hz, H-12α); 3.10 (1H, dd, *J* = 4.8-8.7 Hz, H-17) ; 2.20-0.85 (32H, m); 2.18 (3H, s, CH_3, H-21); 2.03 (3H, s, OAc); 1.02 (3H, s, CH_3); 0.93 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 217.0 (C=O, C-20) ; 170.6 (C=O, OAc) ; 139.7 (-C=**CH**-); 120.7 (-**C**=CH-); 85.5 (C, C-12); 76.2 (CH, C-3); 74.0 (CH, C-12); 57.1 (CH); 54.0 (C, C-13); 41.5 (CH); 39.5 (CH); 34.8 (C, C-10); 34.8 (CH_2); 34.0 (CH_2); 33.1 (CH_3); 32.7 (CH_3); 32.2 (CH_2); 26.8 (CH_2); 26.7 (CH_2); 25.4 (CH_2); 24.7 (CH_2); 23.1 (CH_3); 21.8 (CH_2); 21.4 (CH_3); 14.5 (CH_3); 10.0 (CH_3).

VI. 3. 2. *Deprotection of the 3-hydroxyl function*

Compound **198** was prepared according to the general procedure described in § II.3.1

	Quantities (mmol)	**Mass (g)**	**Volume (mL)**
Compound **195**	0,09	0,04	-
K_2CO_3	0,26	0,04	-
MeOH	-	-	5
Compound **198**	**0,06**	**0,02**	-



Compound **198**
$C_{26}H_{40}O_6$
M = 432.29 g/mol
R = 62%
White solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 6.92 (1H, qd, *J* = 1.7-7.1 Hz, H_{tig}) ; 4.60 (1H, dd, *J* = 4.3-11.9 Hz, H-12α) ; 4.20 (1H, s large, OH) ; 3.63 (1H, tt, *J* = 4.7-10.9 Hz, H-3β) ; 3.10 (1H, dd, *J* = 4.8-8.6 Hz, H-17α) ; 2.19 (3H, s, CH_3, H-21) ; 1.90- 0.80 (20H, m) ; 1.88 (3H, t, *J* = 1.2 Hz, CH_3-tig) ; 1.83 (3H, dd, *J* = 1.2-7.2 Hz, CH_3-tig) ; 1.03 (3H, s, CH_3) ; 0.92 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 217.0 (C=O, C-20) ; 167.6 (C=OO, Ctig) ; 137.8 (-C=**CH**-) ; 128.7 (-**C**=CH-) ; 85.5 (C, C-14) ; 76.3 (CH, C-3) ; 71.5 (CH, C-12) ; 57.1 (CH) ; 54.0 (C, C-13) ; 41.7 (CH); 39.6 (CH); 36.3 (CH_2); 35.1 (CH_2); 34.8 (C, C-10); 34.0 (CH_2); 33.1 (CH); 32.7 (CH_3); 30.7 (CH_2); 26.9 (CH_2); 25.9 (CH_2); 24.7 (CH_2); 23.2 (CH_3); 21.8 (CH_2); 14.5 (CH_3); 12.1 (CH_3); 10.0 (CH_3).

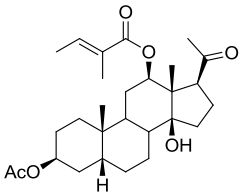
iR (ATR): ν(OH): 3412 cm^{-1}, ν(C=O): 1694- 1650 cm^{-1}

VI. 4. Synthesis of A/B cis, 3β analog

IV. 4. 1. *Protection of the 12-hydroxyl function with tigloyl chloride*

Compound **196** was prepared according to the general procedure described in § VI.1.1.

	Quantities (mmol)	Mass (mg)	Volume (mL)
Compound **162**	0.18	70	-
Tigloyle chloride	1.82	-	0.20
Pyridine	3.09	-	0.25
DMAP	Catalytic	-	-
CH_2Cl_2	-	-	5
Compound **196**	**0.07**	**34**	-



Compound **196**
$C_{28}H_{42}O_6$
M = 474.30 g/mol
R = 40%
White solid

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 6.90 (1H, dq, *J* = 1.2-7.2 Hz, H_{tig}); 5.07 (1H, s, H-3α); 4.60 (1H, dd, *J* = 4.1-11.9 Hz, H-12α); 4.20 (1H, s, OH); 3.09 (1H, dd, *J* = 4.8-8.2 Hz, H-17α); 2.18 (3H, s, CH_3, H-21); 2.03 (3H, s, CH_3, OAc); 2.15-1.10 (19H, m); 1.87 (3H, s, CH_3-tig); 1.80 (3H, dd, *J* = 1.2-6.8 Hz, CH_3-tig); 1.02 (3H, s, CH_3); 0.96 (3H, s, CH_3).

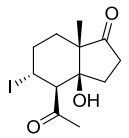
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 217.1 (C=O, C-20); 170.8 (C=O, OAc) ; 167.8 (C=O, Ctig); 138.0 (-C=**CH**-); 128.8 (-**C**=CH-); 85.6 (C, C-14); 76.5 (CH); 70.5 (CH); 57.2 (CH); 54.1 (C, C-13); 39.5 (CH); 37.1 (CH); 35.3 (C, C-10); 34.1 (CH_2); 33.2 (CH_3); 32.3 (CH); 30.6 (2CH_2); 26.4 (CH_2); 26.2 (CH_2); 25.2 (CH_2); 24.9 (CH_2); 23.8 (CH_3); 21.7 (CH_2); 21.6 (CH_3); 14.7 (CH_3); 14.6 (CH_3); 10.2 (CH_3).

Experimental part II
Total synthesis of 14β-hydroxysteroids

I. Preliminary study for the hydrindanone synthesis

I.1. Synthesis of iodo compound **379**

A solution of $TiCl_4$ (0.66 mL, 1.0M in CH_2Cl_2, 0.66 mmol) was slowly added to a solution of n-Bu_4NI (214 mg, 0.66 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) at 0°C. The resulting dark red solution was vigorously stirred for 10 min. Then, a solution of compound **6** (115 mg, 0.55 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added at 0°C. After 2h stirring at 0°C, HCl 1.0M (5 mL) was added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography to afford compound **379** (75 mg, 0.22 mmol) as a white solid.



Compound **379**
$C_{12}H_{17}IO_3$
M = 336.02 g/mol
R = 75%
White solid, mp = 104-105°C

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.30 (1H, s, OH); 4.23 (1H, dt, *J* = 3.9-12.0 Hz, -C**H**-I); 2.84 (1H, d, *J* = 12.0 Hz, -C**H**-CO); 2.64 (1H, ddd, *J* = 1.8-10.8-19.6 Hz); 2.48 (3H, s, CH_3, Ac); 2.26-2.39 (2H, m); 2.06-2.17 (1H, m); 1.76-1.93 (3H, m); 1.51 (1H, dt, *J* = 4.5-15.0 Hz); 0.98 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 216.1 (C=O); 213.5 (C=O); 80.1 (C, C-OH); 61.4 (-**CH**-COMe); 53.0 (C, C-CH_3); 37.3 (CH_2); 34.3 (CH_2); 34.2 (-**CH**-I); 31.5 (CH_2); 30.1 (CH_2); 23.2 (CH_3); 19.17 (CH_3).

iR (ATR): ν(OH): 3404 cm^{-1}, ν(C=O): 1741, 1696 cm^{-1}.

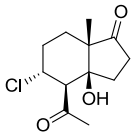
MS (ESI) m/z: $C_{12}H_{17}NaIO_3$ $[M+Na]^+$ calcd. 359.011, found 359.010.

I.2. Synthesis of chloro compound **7**

General procedure for the Michael-aldol reaction:

To a solution of starting material in CH_2Cl_2 (≈ 0.2-0.3 M) was added at room temperature $TiCl_4$ (1.0 M in CH_2Cl_2). After 1 h to 3 h stirring at RT, sat. NH_4Cl was added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 9:1 to 5:5) to afford the resulting compounds.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **6**	9.12	1.90	-
$TiCl_4$	10.94	-	10.9
CH_2Cl_2	-	-	30
Compound **7**	**8.11**	**1.98**	-



Compound **7**
$C_{12}H_{17}ClO_3$
M = 244.09 g/mol
R = 89%
White solid, mp = 91-93°C

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.46 (1H, s, OH); 4.14 (1H, td, *J* = 4.5-11.4 Hz, -C**H**-Cl); 2.60 (1H, ddd, *J* = 1.5-10.8-19.8 Hz); 2.62 (1H, d, *J* = 11.4 Hz, -C**H**-COMe); 2.40 (3H, s, CH_3, Ac); 2.30 (1H, td, *J* = 9.3-19.8 Hz); 2.12-1.98 (3H, m); 1.80 (1H, ddd, *J* = 1.5-9.3-13.5 Hz); 1.54-1.44 (2H, m); 0.97 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 216.1 (C=O); 213.3 (C=O); 80.0 (C, C-OH); 60.3 (CH); 56.6 (CH); 53.0 (C, C-CH_3); 35.2 (CH_3, Ac); 34.3 (CH_2); 33.9 (CH_2); 31.2 (CH_2); 27.8 (CH_2); 18.7 (CH_3).

iR (ATR): ν(OH): 3478 cm^{-1}; ν(C=O): 1765, 1722 cm^{-1}

HRMS (ESI) m/z: calcd for $C_{12}H_{17}ClO_2Na$ $[M+Na]^+$ 267.0758, found 267.0767.

Cristallographic data:

Formula	$C_{12}H_{17}ClO_3$
Molecular weight	244.71
Cristal system	Triclinic
Space group	P-1
a (Å)	7.4500(3)
b (Å)	8.4761(4)
c (Å)	10.9301(4)
α (deg)	111.384(2)
β (deg)	90.970(3)
γ (deg)	110.979(2)
V ($Å^3$)	591.39(4)
Z	2
Color	colorless
Cristal dim (mm)	0.32 x 0.20 x 0.16
Dcalc ($g.cm^{-3}$)	1.374
F000	260
μ (mm^{-1})	0.313
Temperture (K)	173(2)
Wavenlenght (Å)	0.71073
Radiation	MoK\a

Diffractometer	KappaCCD
Scan mode	phi and omega scans
hkl limits (deg)	-9/-10/-14
Theta limits (deg)	2.03/27.50
Number of data meas.	2694
Number of data with I>2σ(I)	2408
Number of variables	151
R	0.0407
Rw	0.0975
GOF	1.122
Largest peak in final difference (eÅ-3)	1.122

II. extension of the Michael-aldol reaction

II.1. Synthesis of the starting materials

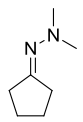
II.1.1. *Pentenone chain precursors*

II.1.1.1. Synthesis of compound **380**

II.1.1.1.1. Synthesis of the hydrazone **391**

General procedure for the hydrazone synthesis:

To a solution of cyclopentanone (10.5 mL, 0.12 mol) in benzene (150 mL) were added N,N-dimethylhydrazine (10.6 mL, 0.14 mol) and TFA (catalytic amount). The reaction mixture was heated under reflux (Dean Stark) for 18h. After cooling at RT, water (50 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (1 x 50 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under pressure. The compound **391** was purified by distillation (55°C, 20 mbar).



Compound **391**
$C_7H_{14}N_2$
M = 126.12 g/mol
R = 64%
Colorless oil, 55°C, 20 mbar

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 2.46 (6H, s, $2CH_3$); 2.40-2.30 (4H, m); 1.80-1.60 (4H, m).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 175.9 (C=N); 47.0 ($2CH_3$); 33.5 (CH_2); 29.3 (CH_2); 24.9 (CH_2); 24.2 (CH_2).

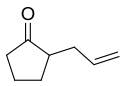
iR (ATR): ν(C=N): 1656 cm^{-1}

MS (ESI) m/z: $C_7H_{15}N_2$ $[M+H]^+$ calcd. 127.120, found 127.123.

II.1.1.1.2. Alkylation with allyl iodide

General procedure for the alkylation starting from hydrazone:

To a solution of compound **391** (570 mg, 4.52 mmol) in THF (10 mL) cooled at -10°C was added dropwise in 20 min *n*-BuLi (3.70 mL, 5.40 mmol). After 1h stirring at -10°C, allyliodide (0.46 mL, 5.02 mmol) was added and the reaction mixture was stirred 3h at RT. HCl 10% (7 mL) was added and the reaction mixture was stirred 15h at RT. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with AcOEt (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with sat. $NaHCO_3$ (1 x 10 mL), with brine (1 x 10 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (10 g SiO_2, petroleum ether/ethyl acetate, 95:5) to afford compound **394** (298 mg, 2.40 mmol).



Compound **394**
$C_8H_{12}O$
M = 124.09 g/mol
R = 53%
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.80-5.65 (1H, m, -C**H**=CH_2); 5.00 (2H, dt, *J* = 1.8-17.4 Hz, -CH=C**H**$_2$); 2.60-2.40 (1H, m); 2.40-1.90 (6H, m); 1.90-1.65 (1H, m); 1.60-1.40 (1H, m).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 220.5 (C=O); 135.9 (-**CH**=CH_2); 116.4 (-CH=**CH$_2$**); 48.6 (CH); 38.1 (CH_2); 33.9 (CH_2); 29.0 (CH_2); 20.6 (CH_2).

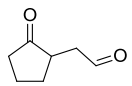
iR (ATR): ν(C=O): 1734 cm^{-1}; ν(C=C): 1640 cm^{-1}

MS (ESI) m/z: $C_8H_{12}NaO$ $[M+Na]^+$ calcd. 147.074, found 147.078.

II.1.1.1.2. Ozonolysis reaction to get compound **398**

Compound xx was prepared according to the general procedure described in Part.I § I.3.2.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **394**	4.03	0.50	-
CH_2Cl_2/MeOH	-	-	10
PPh_3	4.03	1.06	-
Compound **398**	**2.90**	**0.37**	-



Compound **398**
$C_7H_{10}O_2$
M = 126.07 g/mol
R = 72%
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 9.75 (1H, s, CHO); 3.05-2.90 (1H, m); 2.80-2.00 (6H, m); 2.00-1.85 (1H, m); 1.85-1.70 (1H, m).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 219.4 (C=O); 200.1 (HC=O); 43.7 (CH); 43.6 (CH_2); 37.2 (CH_2); 29.4 (CH_2); 20.8 (CH_2).

iR (ATR): ν(C=O): 1718 cm^{-1}.

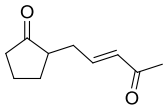
MS (ESI) m/z: $C_7H_{10}NaO_2$ [M+Na]+ calcd. 149.057, found 149.061.

II.1.1.1.3. Wittig reaction to get compound **380**

General procedure for the Wittig reaction:

To a solution of aldehyde in CH_2Cl_2 (≈ 0.2 M) was added 1-(triphenylphosphoranylidene)-2-propanone (≈ 1.5 eq). The reaction mixture was stirred for 15h at RT and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 8:2 to 5:5) to afford the resulting compounds.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **398**	2.90	0.37	-
Ph_3P=CHCOMe	4.05	1.29	-
CH_2Cl_2	-	-	15
Compound **380**	**1.84**	**0.31**	-



Compound **380**
$C_{10}H_{14}O_2$
M = 166.10 g/mol
R = 64%
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 6.75 (1H, dt, *J* = 7.5-15.9, -**CH**=CH-COMe); 6.10 (1H, d, *J* = 15.9 Hz, -CH=**CH**-COMe); 2.64-2.70 (3H, m); 2.23 (3H, s, CH_3, Ac); 1.98-2.43 (6H, m); 1.75-1.87 (1H, m); 1.49-1.60 (1H, m).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 219.8 (C=O); 198.8 (=CH-**C**=O); 145.6 (-**CH**=CH-COMe); 133.0 (-CH=**CH**-OMe); 48.5 (CH); 38.2 (CH_2); 32.9 (CH_2); 29.7 (CH_2); 27.5 (CH_3); 21.0 (CH_2).

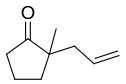
iR (ATR):ν(C=O): 1733, 1671 cm^{-1}, ν(C=C): 1696, 1626 cm^{-1}.

MS (ESI) m/z: $C_{10}H_{14}NaO_2$ [M+Na]+ calcd. 189.089, found 189.089.

II.1.1.2. Synthesis of compound **381**

II.1.1.2.1. Alkylation of 2-methylcyclopentanone with allyl bromide

To a solution of 2-methylcyclopentanone (3.0 mL, 28.0 mmol) in THF (60 mL) was added NaH (60% in paraffin, 1.35g, 33.8 mmol). The reaction mixture was heated under reflux for 30 min and allyl bromide (2.9 mL, 33.6 mmol) was added. The reaction mixture was heated under reflux for 30 min and cooled to 0°C. Water (20 mL) was slowly added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by a Kügelrohr distillation (40-50°C, 5.10^{-1}mbar) to afford compound **395** (1.56 g, 11.3 mmol) as colorless oil.



Compound **395**
$C_9H_{14}O$
M = 138.10 g/mol
R = 40%
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.69 (1H, ddt, *J* = 7.5-10.9-16.3 Hz, -C**H**=CH_2); 5.07 (1H, s, -CH=C**H**$_2$); 5.02 (1H, d, *J* = 16.3 Hz, -CH=C**H**$_2$); 2.40-1.60 (8H, m); 0.99 (3H, s, CH_3).

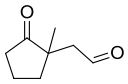
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 223.1 (C=O); 133.9 (-**CH**=CH_2); 118.2 (-CH=**CH$_2$**); 48.2 (C, C-CH_3); 41.0 (CH_2); 37.7 (CH_2); 35.2 (CH_2); 21.9 (CH_3); 18.7 (CH_2).

iR (ATR): ν(C=O): 1734 cm^{-1}, ν(C=C): 1636 cm^{-1}.

II.1.1.2.2. Ozonolysis reaction of compound **395**

Compound **399** was prepared according to the general procedure described in Part.I § I.3.2.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **395**	5.19	0.72	-
CH_2Cl_2/MeOH	-	-	70
PPh_3	5.19	1.36	-
Compound **399**	**4.00**	**0.56**	-



Compound **399**
$C_8H_{12}O_2$
M = 140.08 g/mol
R = 77%
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 9.66 (1H, s, CHO); 2.66 (1H, s); 2.50-2.20 (1H, m); 2.10-1.50 (6H, m); 1.06 (3H, s, CH_3).

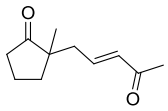
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 213.5 (C=O); 200.3 (HC=O); 50.9 (CH_2); 37.1 (C, C-CH_3); 36.8 (CH_2); 35.3 (CH_2); 22.5 (CH_3); 18.8 (CH_2).

iR (ATR): ν(C=O): 1724 cm^{-1}.

II.1.1.2.3. Wittig reaction in compound **399**

Compound **381** was prepared according to the general procedure described in § II.1.1.1.3.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **399**	3.78	0.53	-
Ph_3P=CHCOMe	4.40	1.40	-
CH_2Cl_2	-	-	30
Compound **381**	**1.95**	**0.35**	-



Compound **381**
$C_{11}H_{16}O_2$
M = 180.12 g/mol
R = 52%
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 6.65 (1H, dt, *J* = 7.7-15.8 Hz, -C**H**=CH-COMe); 6.05 (1H, dt, *J* = 1.3-15.8 Hz, -CH=C**H**-COMe); 2.40-2.10 (5H, m); 2.20 (3H, s, CH_3, Ac); 1.94-1.68 (4H, m); 1.00 (3H, s, CH_3).

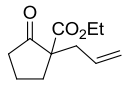
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 221.8 (C=O); 198.0 (=CH-**C**=O); 143.1 (-**CH**=CH-COMe); 134.0 (-CH=**CH**-COMe); 48.2 (C, C-CH_3); 39.5 (CH_2); 37.3 (CH_2); 35.4 (CH_2); 27.1 (CH_3, Ac); 21.9 (CH_3); 18.6 (CH_2).

iR (ATR): ν(C=O): 1733, 1672 cm^{-1}, ν(C=C): 1697, 1627 cm^{-1}.

II.1.1.3. Synthesis of compound **382**

II.1.1.3.1. Alkylation of ethyl-cyclopentanone-2-carboxylate with allyl bromide

To a solution of ethyl-cyclopentanone-2-carboxylate (20.0 g, 0.13 mol) in acetone (200 mL) were added K_2CO_3 (35.4 g, 0.26 mol) and allyl bromide (13.3 mL, 0.15 mol). The reaction mixture was stirred 24h at RT. Water (150 mL) was added and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine (1 x 150 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure to afford compound **396** (23.9 g, 0.12 mmol) which was used without further purification.



Compound **396**
$C_{11}H_{16}O_3$
M = 196.11 g/mol
R = 95%
Colorless oil

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 5.73 (1H, m, -C**H**=CH_2); 5.10 (1H, d, *J* = 6.8 Hz, -CH=C**H**$_2$); 5.07 (1H, s, -CH=C**H**$_2$); 4.15 (2H, q, *J* = 5.4 Hz, CH_2, CO_2Et); 2.63-2.68 (1H, m); 2.35-2.45 (3H, m); 2.18-2.24 (1H, m); 1.88-2.04 (3H, m); 1.24 (3H, t, *J* = 5.4 Hz, CH_3, CO_2Et).

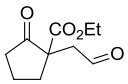
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 214.9 (C=O); 171.2 (C=O, CO_2Et); 133.4 (**CH**=CH_2); 119.4 (CH=**CH$_2$**); 61.8 (CH_2, CO_2Et); 60.3 (C); 38.4 (CH_2); 38.2 (CH_2); 32.5 (CH_2); 19.8 (CH_2); 14.4 (CH_3).

iR (ATR): ν(C=O): 1748, 1719 cm^{-1}, ν(C=C): 1640 cm^{-1}.

II.1.1.3.2. Ozonolysis reaction of compound **396**

Compound **400** was prepared according to the general procedure described in Part.I § I.3.2

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **396**	17.8	3.49	-
CH_2Cl_2/MeOH	-	-	50
PPh_3	17.8	4.68	-
Compound **400**	**15.09**	**2.99**	-



Compound **400**
$C_{10}H_{14}O_4$
M = 198.09 g/mol
R = 85%
Colorless oil

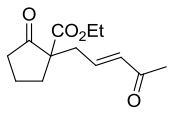
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 9.65 (1H, s, CHO); 4.06 (2H, q, *J* = 7.2 Hz, CH_2, CO_2Et); 3.07 (1H, d, *J* = 18.4 Hz, -C**H**$_2$-CHO); 2.80 (1H, d, *J* = 18.4 Hz, -C**H**$_2$-CHO); 2.60-2.35 (4H, m); 2.18-1.90 (4H, m); 1.19 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, CH_3, CO_2Et).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 214 (C=O); 198.7 (HC=O); 170.3 (C=O, CO_2Et); 61.8 (CH_2, CO_2Et); 56.6 (C, C-CO_2Et); 47.3 (CH_2); 37.4 (CH_2); 33.4 (CH_2); 19.7 (CH_2); 14.1 (CH_3); 13.9 (CH_3).

II.1.1.3.3. Wittig reaction in compound **400**

Compound **382** was prepared according to the general procedure described in § II.1.1.1.3.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **400**	14.6	2.90	-
Ph_3P=CHCOMe	17.7	5.65	-
CH_2Cl_2	-	-	80
Compound **382**	**4.91**	**1.17**	-



Compound **382**
$C_{13}H_{18}O_4$
M = 238.12 g/mol
R = 34%
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 6.67 (1H, dt, *J* = 7.4-15.9 Hz, -C**H**=CH-COMe); 6.07 (1H, dt, *J* = 1.5-15.9 Hz, -CH=C**H**-COMe); 4.14 (2H, q, *J* = 7.2 Hz, CH_2, CO_2Et); 2.78 (1H, ddd, *J* = 1.5-7.2-14.3 Hz); 2.53-2.36 (3H, m); 2.30-1.80 (5H, m); 2.20 (3H, s, CH_3, Ac); 1.22 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, CH_3, CO_2Et).

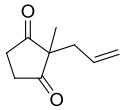
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 214.2 (C=O); 198.5 (=CH-**C**=O); 170.9 (C=O, CO_2Et); 142.7 (-**CH**=CH-COMe); 134.9 (-CH=**CH**-COMe); 62.2 (CH_2, CO_2Et); 59.9 (C, C-CO_2Et); 38.2 (CH_2); 36.6 (CH_2); 33.2 (CH_2); 27.5 (CH_3, Ac); 20.0 (CH_2); 14.5 (CH_3, CO_2Et).

iR (ATR): ν(C=O): 1720, 1672 cm^{-1}, ν(C=C): 1627 cm^{-1}

II.1.1.4. Synthesis of compound **383**

II.1.1.4.1. Alkylation of 2-methylcyclopentane-1,3-dione with allyl bromide

To a solution of 2-methylcyclopentane-1,3-dione (25.7 g, 0.22 mol) in NaOH 1.0M (230 mL) was added at 0°C allyl bromide (39.7 mL, 0.46 mol). The reaction mixture was stirred 17 h at RT and heated under reflux for 4 h. After cooling at RT, the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). The combined organic layer were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (100 g SiO_2, petroleum ether/ethyl acetate, 8:2) to afford compound **397** (23.8 g, 0.16 mol) as colorless oil.



Compound **397**
$C_9H_{12}O_2$
M = 152.08 g/mol
R = 69%
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.61 (1H, tdd, *J* = 7.3-9.8-17.2 Hz, -C**H**=CH_2); 5.08-5.01 (2H, m, -CH=C**H**$_2$); 2.81-2.61 (4H, m); 2.34-2.32 (2H, d, *J* = 7.3Hz, -C**H**$_2$-CH=); 1.11 (3H, s, CH_3).

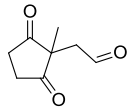
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 216.2 (C=O); 131.5 (-**CH**=CH_2); 119.8 (-CH=**CH$_2$**); 56.7 (C, C-CH_3); 40.0 (CH_2); 35.4 (2CH_2); 18.8 (CH_3).

iR (ATR): ν(C=O): 1718 cm^{-1}.

II.1.1.4.2. Ozonolysis reaction of compound **397**

Compound **401** was prepared according to the general procedure described in Part.I § I.3.2

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **397**	23.5	3.58	-
CH_2Cl_2/MeOH	-	-	60
PPh_3	24.2	6.35	-
Compound **401**	**13.0**	**2.01**	-



Compound **401**
$C_8H_{10}O_3$
M = 154.06 g/mol
R = 60%
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 9.22 (1H, s, CHO); 2.98 (2H, s); 2.70 (4H, s); 0.88 (3H, s, CH_3).

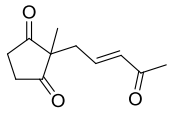
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 215.3 (2C=O); 199.0 (HC=O); 51.2 (C, C-CH_3); 50.5 (CH_2); 34.2 (2CH_2); 19.2 (CH_3).

iR (ATR): ν(C=O): 1704 cm^{-1}.

II.1.1.4.3. Wittig reaction in compound **401**

Compound **383** was prepared according to the general procedure described in § II.1.1.1.3.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **401**	13.05	2.01	-
Ph_3P=CHCOMe	15.67	4.99	-
CH_2Cl_2	-	-	60
Compound **383**	**7.68**	**1.49**	-



Compound **383**
$C_{11}H_{14}O_3$
M = 194.09 g/mol
R = 59%
Colorless oil

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 6.52 (1H, dt, *J* = 7.8-15.9 Hz, -C**H**=CH-COMe); 6.01 (1H, dt, *J* = 1.2-15.9 Hz, -CH=C**H**-COMe); 2.90-2.6 (4H, m); 2.44 (2H, d, *J* = 7.8 Hz); 2.16 (3H, s, CH_3, Ac); 1.12 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 214.8 (C=O); 197.6 (=CH-**C**=O); 140.0 (-**CH**=CH-COMe); 134.5 (-CH=**CH**-COMe); 56.0 (C, C-CH_3); 53.4 (CH_2); 36.7 (CH_2); 35.0 (CH_2); 27.2 (CH_3, Ac); 19.6 (CH_3).

iR (ATR): ν(C=O): 1763, 1697 cm^{-1}, ν(C=C): 1627 cm^{-1}.

II.1.2. *Hexanone chain precursors*

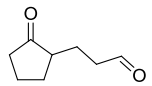
II.1.2.1. Five members rings precursors

II.1.2.1.1. Synthesis of compound **384**

Alkylation of hydrazone with 2-(2bromoethyl)-1,3-dioxolane:

Compound **405** was prepared according to the general procedure described in § II.1.1.1.2.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **391**	7.92	1.00	-
n-BuLi (1.0 M in THF)	9.50	-	9.50
2-(2)bromoethyl-1,3-dioxolane	10.2	-	1.20
THF	-	-	20
Compound **405**	**2.94**	**0.41**	-



Compound **405**
$C_8H_{12}O_2$
M = 140.08 g/mol
R = 37%
Colorless oil

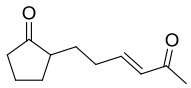
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 9.73 (1H, t, *J* = 1.5 Hz, CHO); 2.60-2.45 (2H, m); 2.40-1.20 (9H, m).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 220.3 (C=O); 201.8 (HC=O); 48.0 (CH); 41.5 (CH_2); 37.9 (CH_2); 29.6 (CH_2); 21.9 (CH_2); 20.5 (CH_2).

II.1.2.1.1.2. Wittig reaction in compound **405**

Compound **384** was prepared according to the general procedure described in § II.1.1.1.3.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **405**	2.63	0.37	-
$Ph_3P=CH_2COMe$	3.74	1.19	-
CH_2Cl_2	-	-	20
Compound **384**	**0.96**	**0.17**	-



Compound **384**
$C_{11}H_{16}O_2$
M = 180.12 g/mol
R = 37%
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 6.70 (1H, dt, *J* = 6.8-16.0 Hz, -C**H**=CH-COMe); 6.00 (1H, dt, *J* = 1.5-16.0 Hz, -CH=C**H**-COMe); 2.30-1.60 (9H, m); 2.16 (3H, s, CH_3, Ac); 1.54-1.30 (2H, m).

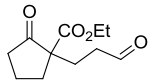
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 220.4 (C=O); 198.3 (=CH-**C**=O); 147.2 (-**CH**=CH-COMe); 131.5 (-CH=**CH**-COMe); 48.2 (CH); 37.9 (CH_2); 30.1 (CH_2); 29.4 (CH_2); 27.9 (CH_2); 26.7 (CH_3); 20.5 (CH_2).

iR (ATR): ν(C=O): 1732, 1670 cm^{-1}, ν(C=C): 1696, 1625 cm^{-1}.

II.1.2.1.2. Synthesis of compound **386**

II.1.2.1.2.1. Alkylation of ethylcyclopentanone-2-carboxylate with acroleine

To a solution of ethylcyclopentanone-2-carboxylate (5.0 mL, 34.6 mmol) in DMF (30 mL) were added Et_3N (0.47 mL, 3.42 mmol) and acroleine (3.45 mL, 51.6 mmol). After 2h stirring at RT, water (50 mL) and AcOEt (50 mL) were added. The layers were separated and the organic layer was washed with water (3 x 50 mL). The combined aqueous layers were extracted with AcOEt (1 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (1 x 30 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (200 g SiO_2, petroleum ether/ethyl acetate, 6:4 to 0:10) to afford compound **407** (4.27 g, 20.1 mmol) as colorless oil.



Compound **407**
$C_{11}H_{16}O_4$
M = 212.10 g/mol
R = 58%
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 9.72 (1H, s, CHO); 4.14 (2H, q, *J* = 7.2 Hz, CH_2, CO_2Et); 2.68 (1H, ddd, *J* = 5.8-9.6-18.1 HZ); 2.55-1.75 (9H, m); 1.22 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, CH_3, CO_2Et).

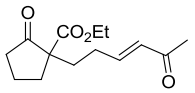
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 214.6 (C=O); 201.1 (HC=O); 171.1 (C=O, CO_2Et); 61.5 (CH_2, CO_2Et); 58.8 (C, C-CO_2E); 39.4 (CH_2); 37.9 (CH_2); 34.1 (CH_2); 25.4 (CH_2); 19.5 (CH_2); 14.0 (CH_3).

iR (ATR): ν(C=O): 1744, 1714 cm^{-1}.

II.1.2.1.2.2. Wittig reaction in compound **407**

Compound **386** was prepared according to the general procedure described in § II.1.1.1.3.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **407**	19.80	4.20	-
Ph_3P=CHCOMe	23.24	7.40	-
CH_2Cl_2	-	-	60
Compound **386**	**16.06**	**4.05**	-



Compound **386**
$C_{14}H_{20}O_4$
M = 252.14 g/mol
R = 81%
Colorless oil

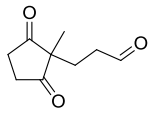
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 6.71 (1H, dt, *J* = 6.6-16.0 Hz, -C**H**=CH-COMe); 6.02 (1H, dt, *J* = 1.5-16.0 Hz, -CH=C**H**-COMe); 4.12 (2H, q, *J* = 7.2 Hz, CH_2, CO_2Et); 2.60-1.78 (9H, m); 2.18 (3H, s, CH_3, Ac); 1.82-1.60 (1H, m); 1.20 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, CH_3, CO_2Et).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 214.7 (C=O); 198.7 (=CH-**C**=O); 171.1 (C=O, CO_2Et); 147.2 (-**CH**=CH-COMe); 131.9 (-CH=**CH**-COMe); 61.9 (CH_2, CO_2Et); 60.1 (C, C-CO_2Et); 38.2 (CH_2); 33.5 (CH_2); 32.3 (CH_2); 28.2 (CH_2); 27.3 (CH_3, Ac); 20.0 (CH_2); 14.4 (CH_3, CO_2Et).

II.1.2.1.3. Synthesis of compound **6**

II.1.2.1.3.1. Alkylation of 2-methylcyclopentane-1,3-dione with acroleine

To a solution of 2-methylcyclopentane-1,3-dione (10.16 g, 90.6 mmol) in water (70 mL) was added acroleine (6.60 mL, 98.78 mmol). The reaction mixture was heated at 50°C for 15h. After cooling at RT, the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (5 x 50 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure to afford compound **378** (12.65 g, 75.2 mmol) as orange oil which was used without further purification.



Compound **378**
$C_9H_{12}O_3$
M = 168.08 g/mol
R = 83%
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 9.65 (1H, s, CHO); 2.78 (4H, s, 2CH_2, -C**H**$_2$-CO); 2.46 (2H, t, *J* = 7.6 Hz, -C**H**$_2$-CHO); 1.91 (2H, t, *J* = 7.6 Hz, -C**H**$_2$-CH_2-CHO); 1.11 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): (215.6 (2C=O); 200.8 (HC=O); 38.3 (CH_2); 34.7 ($2CH_2$); 26.0 (CH_2); 19.3 (CH_3),

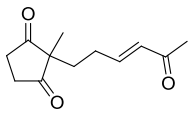
iR (ATR): ν(C=O): 1713 cm^{-1}.

MS (ESI) m/z: $C_9H_{12}NaO_3$ $[M+Na]^+$ calcd. 191.068, found 191.069.

II.1.2.1.3.2. Wittig reaction in compound **378**

Compound **6** was prepared according to the general procedure described in § II.1.1.1.3.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **378**	50.5	8.50	-
$Ph_3P=CH_2COMe$	59.9	19.06	-
CH_2Cl_2	-	-	100
Compound **6**	**38.0**	**7.90**	-



Compound **6**
$C_{12}H_{16}O_3$
M = 208.11 g/mol
R = 75%
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 6.58 (1H, tt, *J* = 6.9-16.0 Hz, -C**H**=CH-COMe); 5.93 (1H, tt, *J* = 1.5-16.0 Hz, -CH=C**H**-COMe); 2.90-2.60 (4H, m, $2CH_2$); 2.17 (3H, s, CH_3, Ac); 2.15-2.02 (2H, m, CH_2, -C**H**$_2$-CH=); 1.84-1.74 (2H, m, CH_2, -C**H**$_2$-CH_2-CH=); 1.11 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 215.9 (2C=O); 198.3 (=CH-**C**=O); 146.3 (-**CH**=CH-COMe); 131.8 (-CH=**CH**-COMe); 56.1 (C, C-CH_3); 35.0 ($2CH_2$); 32.6 (CH_2); 27.7 (CH_2); 26.8 (CH_3, Ac); 20.3 (CH_3).

iR (ATR): ν(C=O): 1762, 1717 cm^{-1}, ν(C=C): 1670 cm^{-1}.

MS (ESI) m/z: $C_{12}H_{16}NaO_3$ $[M+Na]^+$ calcd. 231.1008, found 231.0992.

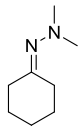
II.1.2.2. Six members rings precursors

II.1.2.2.1. Synthesis of the compound **387**

II.1.2.2.1.1. Synthesis of the hydrazone **402**

Hydrazone **402** was prepared according to the general procedure described in § II.1.1.1.1.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
cyclohexanone	241.4	25.0	-
N'N-dimethylhydrazine	305.6	-	23.3
TFA	catalytic	-	20 drops
Benzene	-	-	100
Compound **402**	**142.7**	**20.0**	-



Compound **402**
$C_8H_{16}N_2$
M = 140.13 g/mol
R = 59%
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 2.49 (2H, t, *J* = 6.3 Hz); 2.43 (6H, s, $2CH_3$); 2.22 (2H, t, *J* = 6.9 Hz); 1.80-1.50 (6H, m).

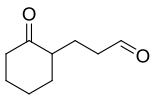
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 170.2 (C=N); 47.5 ($2CH_3$); 36.0 (CH_2); 28.6 (CH_2); 27.4 (CH_2); 26.6 (CH_2); 26.0 (CH_2).

iR (ATR): ν(C=N): 1633 cm^{-1}.

II.1.2.2.1.2. Alkylation of compound **402** with 2-(2bromoethyl)-1,3-dioxolane

Compound **406** was prepared according to the general procedure described in § II.1.1.1.2.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **402**	14.3	2.0	-
2-(2bromoethyl)-1,3-dioxolane	17.1	-	2.0
nBuLi (1.0 M in hexane)	15.7	-	15.7
THF	-	-	40
Compound **406**	**3.11**	**0.48**	-



Compound **406**
$C_9H_{14}O_2$
M = 154.10 g/mol
R = 22%
Colorless oil

According to *Tet*. **2011**, *67*, 5382-8588:

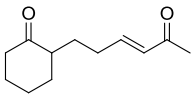
^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6): 9.31 (1H, t, J = 1.4 Hz, CHO); 2.21-2.07 (3H, m); 2.01-1.85 (2H, m); 1.82-1.73 (1H, m); 1.47-1.29 (5H, m); 1.25-1.05 (1H, m); 1.02-0.90 (3H, m).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): 213.0 (C=O); 200.5 (HC=O); 51.0 (CH); 42.9 (CH_2); 41.8 (CH_2); 31.7 (CH_2); 29.5 (CH_2); 28.7 (CH_2); 24.8 (CH_2); 244 (CH_2).

II.1.2.2.1.3. Wittig reaction in compound **406**

Compound **387** was prepared according to the general procedure described in § II.1.1.1.3.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **406**	7.8	1.20	-
Ph_3P=CHCOMe	14.4	4.96	-
CH_2Cl_2	-	-	10
Compound **387**	**3.98**	**0.77**	-



Compound **387**
$C_{12}H_{18}O_2$
M = 194.13 g/mol
R = 51%
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 6.76 (1H, dt, *J* = 6.6-16.0 Hz, -C**H**=CH-COMe); 6.05 (1H, dt, *J* = 1.2-16.0 Hz, -CH=C**H**-COMe); 2.21-2.40 (3H, m); 2.22 (3H, s, CH_3, Ac); 1.84-2.13 (4H, m); 1.62-1.71 (2H, m); 1.23-1.45 (2H, m).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 212.6 (C=O); 198.7 (=CH-**C**=O); 147.9 (-**CH**=CH-COMe); 131.4 (-CH=**CH**-COMe); 49.9 (CH); 42.2 (CH_2); 34.1 (CH_2); 30.1 (CH_2); 28.0 (CH_2); 27.9 (CH_2); 26.9 (CH_3, Ac); 25.1 (CH_2).

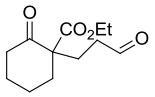
iR (ATR): ν(C=O): 1704, 1671 cm^{-1}, ν(C=C): 1623 cm^{-1}.

II.1.2.2.2. Synthesis of the compound **389**

II. 1.2.2.2.1. Alkylation of ethylcyclohexanone-2-carboxylate with acrolein

Compound **408** was prepared according to the general procedure described in § II.1.2.1.2.1.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Ethylcyclohexanone-2-carboxylate	147.0	25.0	-
Acrolein	219.8	-	14.7
Et_3N	14.7	-	2.0
DMF	-	-	100
Compound **408**	**132.3**	**29.9**	-



Compound **408**
$C_{12}H_{18}O_4$
M = 226.12 g/mol
R = 90%
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 9.73 (1H, s, CHO); 4.23 (2H, q, *J* = 7.2 Hz, CH_2, CO_2Et); 2.75-2.00 (6H, m); 2.00-1.80 (2H, m); 1.80-1.55 (3H m); 1.55-1.40 (1H, m); 1.27 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, CH_3, CO_2Et).

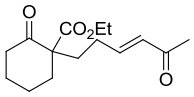
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 2.07. (C=O); 201.3 (HC=O); 171.7 (C=O, CO_2Et); 61.5 (CH_2, CO_2Et); 59.9 (C, C-CO_2Et); 41.0 (CH_2); 39.4 (CH_2); 36.7 (CH_2); 27.5 (CH_2); 26.9 (CH_2); 22.6 (CH_2); 14.1 (CH_3, CO_2Et).

iR (ATR): ν(C=O): 1707 cm^{-1}.

II.1.2.2.2.2. Wittig reaction in compound **408**

Compound **389** was prepared according to the general procedure described in § II.1.1.1.3

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **408**	8.84	2.0	-
Ph_3P=CHCOMe	17.7	5.64	-
CH_2Cl_2	-	-	40
Compound **389**	**6.31**	**1.68**	-



Compound **389**
$C_{15}H_{22}O_4$
M = 266.15 g/mol
R = 71%
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 6.75 (1H, dt, *J* = 4.8-16.1, -C**H**=CH-COMe); 6.05 (1H, d, *J* = 16.1 Hz, -CH=C**H**-COMe); 4.17-4.23 (2H, q, *J* = 7.2 Hz, CH_2, CO_2Et); 2.22 (3H, s, CH_3, Ac); 2.20-2.30 (2H, m); 1.95-2.15 (4H, m); 1.59-1.80 (4H, m); 1.41-1.49 (2H, m); 1.26 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, CH_3, CO_2Et).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 207.8 (C=O); 198.7 (=CH-**C**=O); 171.9 (C=O, CO_2Et); 147.4 (-**CH**=CH-COMe); 131.6 (-CH=**CH**-COMe); 61.6 (CH_2, CO_2Et); 60.6 (C, C-CO_2Et); 41.3 (CH_2); 36.1 (CH_2); 33.3 (CH_2); 27.8 (CH_2); 27.7 (CH_2); 27.1 (CH_3, Ac); 22.8 (CH_2); 14.4 (CH_3, CO_2Et).

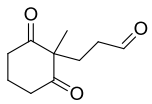
iR (ATR): ν(C=O): 1709, 1673 cm^{-1}, ν(C=C): 1625 cm^{-1}.

II.1.2.2.3. Synthesis of the compound **390**

II.1.2.2.3.1 Alkylation of the 2-methyl-cyclohexan-1,3-dione with acrolein

Compound **409** was prepared according to the general procedure described in § II.1.1.1.2.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
2-methyl-cyclohexan-1,3-dione	39.6	5.0	-
Acrolein	43.6	-	2.7
Water	-	-	50
Compound **409**	**31.7**	**5.8**	-



Compound **409**
$C_{10}H_{14}O_3$
M = 182.09 g/mol
R = 80%
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 9.64 (1H, t, *J* = 1.5 Hz, CHO); 2.70-2.60 (4H, m); 2.30 (2H, t, *J* = 8.1 Hz); 2.15-2.00 (2H, m); 2.00-180 (2H, m); 1.10 (3H, s, CH_3).

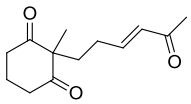
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 210.3 (C=O); 201.5 (HC=O); 64.7 (C, C-CH_3); 39.8 (CH_2); 38.1 (2CH_2); 27.5 (CH_2); 22.0 (CH_3); 17.9 (CH_2).

iR (ATR): ν(C=O): 1719, 1687 cm^{-1}.

II.1.2.2.3.2. Wittig reaction in compound **409**

Compound **390** was prepared according to the general procedure described in § II.1.1.1.3

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **409**	11.1	2.0	-
Ph_3P=CHCOMe	21.9	5.2	-
CH_2Cl_2	-	-	20
Compound **390**	**9.00**	**2.0**	-



Compound **390**
$C_{13}H_{18}O_3$
M = 222.13 g/mol
R = 80%
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 6.68 (1H, dt, *J* = 6.6-16.0, -C**H**=CH-COMe); 6.01 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, -CH=C**H**-COMe); 2.55-2.75 (4H, m); 2.20 (3H, s, CH_3, Ac); 1.99-2.07 (2H, m); 1.88-1.98 (4H, m); 1.27 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 210.4 (2C=O); 198.8 (=CH-**C**=O); 147.3 (-**CH**=CH-COMe); 132.0 (-CH=**CH**-COMe); 65.1 (C, C-CH_3); 38.4 (2CH_2); 34.2 (CH_2); 28.4 (CH_2); 27.3 (CH_3, Ac); 22.4 (CH_3); 17.9 (CH_2).

iR (ATR): ν(C=O): 1724, 1691 cm^{-1}, ν(C=C): 1625 cm^{-1}.

II.1.2.3. Synthesis of compounds **385** and **388**

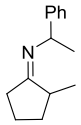
II.1.2.3.1. Synthesis of the compound **385**

II.1.2.3.1.1. Synthesis of the imine **411**

General procedure for the synthesis of the imine:

To a solution of 2-methyl-cycloalcanone (1 éq.) in toluene (≈ 4.0 M), was added at RT pehenylethylamine (1 éq.). The reaction mixture was heated under reflux for 15. After cooling at RT, solvent was removed under distillation (110°C, P_{atm}) and the resulting imine was purified under reduced pressure distillation.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
2-methylcyclopentanone	0.16	16.2	-
Phenylethylamine	0.17	-	22
Toluene	-	-	40
Compound **411**	**0.13**	**26.4**	-



Compound **411**
$C_{14}H_{19}N$
M = 201.31 g/mol
R = 80%
Colorless oil, 85°C, 4.10^{-1} mbar

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7.38-7.18 (5H, H_{Ar}); 4.43 (1H, m, =N-C**H**-); 2.48-1.56 (7H, m); 1.46 (3H, t, *J* = 6.5 Hz, -CH-C**H**$_3$); 1.16 (3H, dd, *J* = 2.1-6.9 Hz, Ph-CH-C**H**$_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 181.5 (C=N); 146.3 (C, C_{Ar}); 128.5 (CH, C_{Ar}); 128.2 (CH, C_{Ar}); 126.7 (CH, C_{Ar}); 126.4 (CH, C_{Ar}); 126.3 (CH, C_{Ar}); 61.6 (CH, =N-**CH**); 41.4 (CH); 32.9 (CH_2); 28.9 (CH_2); 24.9 (CH_3); 22.7 (CH_3); 17.7 (CH_3).

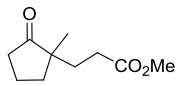
iR (ATR): ν(C=N): 1672 cm^{-1}.

II.1.2.3.1.2. Alkylation with methyl acrylate

General procedure for alkylation with methyl acrylate:

To a solution of imine (1 éq.) in toluene (≈ 3.0 M) were added pTsOH (catalytic) and dropwise at 0°C methyl acrylate (3 éq.). After 5h heating at 50°C, the reaction mixture was cooled at -5°C and acetic acid (6 mL) and water (5 mL) were added. The reaction mixture was stirred 2 h at RT and brine (20 mL) and water (30 mL) were added. The layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et_2O (5 x 30 mL). The combined organic layers were washed with HCl 10% (1 x 20 mL), with water (1 x 20 mL), with brine (1 x 20 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography to afford the resulting compound.

	Quantites (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **411**	0.13	25.3	-
p-TsOH	Catalytic	-	-
Methyl acrylate	0.38	-	34
Toluene	-	-	40
Compound **413**	**0.08**	**14.5**	-



Compound **413**
$C_{10}H_{16}O_3$
M = 184.23 g/mol
R = 62%
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 3.65 (3H, s, CH_3, CO_2Me); 2.42-2.18 (4H, m); 1.96-1.63 (6H, m); 1.00 (3H, s, CH_3).

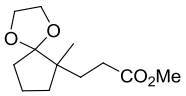
^{13}C NMR (75 MHZ, $CDCl_3$): 222.5 (C=O); 173.9 (C=O, CO_2Me); 51.7 (CH_3, CO_2Me); 47.5 (C, C-CH_3); 37.5 (CH_2); 36.0 (CH_2); 31.4 (CH_2); 29.3 (CH_2); 21.3 (CH_3); 18.6 (CH_2).

iR (ATR): ν(C=O): 1730 cm^{-1}.

II.1.2.3.1.3. formation of the dioxolane derivative

Compound **415** was prepared according to the general procedure described in Part.I § IV.1.5 and purified by reduced pressure distillation.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **413**	22.0	4.0	-
Ethylne glycol	110.0	-	6.1
Triethylorthoformate	77.0	-	12.8
p-TsOH	Catalytic	-	-
CH_2Cl_2	-	-	60
Compound **415**	**13.1**	**3.00**	-



Compound **415**
$C_{12}H_{20}O_4$
M = 228.14 g/mol
R = 78%
Colorless oil, 140°C, 40 mbar.

^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6): 3.50-3.40 (4H, m, dioxolane); 3.38 (3H, s, CH_3, CO_2Me); 2.40-2.20 (2H, m); 1.92 (1H, ddd, *J* = 3.9-6.1-10.9 Hz); 1.80-1.66 (2H, m); 1.62-1.44 (3H, m); 1.40-1.32 (1H, m); 0.93 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (100 MH, C_6D_6): 174.4 (C=O, CO_2Me); 119.7 (C, dioxolane); 64.9 (CH_2, dioxolane); 64.8 (CH_2, dioxolane); 51.3 (CH_3, CO_2Me); 45.7 (C, C-CH_3); 36.1 (CH_2); 33.9 (CH_2); 31.1 (CH_2); 30.5 (CH_2); 20.4 (CH_3); 18.6 (CH_2).

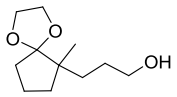
iR (ATR): ν(C=O): 1735 cm^{-1}.

II.1.2.3.1.4. Reduction of the methylic ester

General procedure for the ester reduction:

To a solution of starting material (1 éq.) in THF (≈ 0.2 M), was added slowly $LiAlH_4$ (1.4 éq.) and the reaction mixture was stirred 10 min at RT. AcOEt was added until a white solid appeared and water (10 mL) was added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (1 x 20 mL), dried over Na_2SO_4, filetered and concentrated under reduced pressure to afford the resulting alcohol which was used without further purification.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **415**	12.70	2.90	-
$LiAlH_4$	17.80	0.67	-
THF	-	-	60
Compound **417**	**12.70**	**2.90**	-



Compound **417**
$C_{11}H_{20}O_3$
M = 200.14 g/mol
R = 100%
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6): 3.51-3.46 (4H, m, dioxolane); 3.40 (2H, t, *J* = 5.8 Hz, C**H**$_2$-OH); 1.91-1.36 (10H, m); 1.05 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MH, C_6D_6): 119.5 (C, dioxolane); 64.4 (CH_2, dioxolane); 64.3 (CH_2, dioxolane); 45.6 (C, C-CH_3); 35.4 (CH_2); 33.6 (CH_2); 31.3 (CH_2); 28.5 (CH_2); 20.1 (CH_3); 18.1 (CH_2).

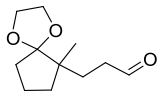
iR (ATR): ν(OH): 3376 cm^{-1}.

II.1.2.3.1.5. Oxidation of the hydroxyl group

General procedure for the alcohol oxidation:

To a solution of alcohol compound (1 éq.) in CH_2Cl_2 and DMSO (≈ 0.2 M) cooled at 0°C was added droppwise Et_3N (6.8 éq.) in 10 min and then SO_3.pyridine (4 éq.). The reaction mixture was stirred 20 min at RT and water was added. The layers were separated and the organic layer was washed with water (3 x 20 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/ethyl acetate/Et_3N, 89:10:1) to afford the aldehyde.derivative.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **417**	12.7	2.90	-
SO_3.pyridine	50.8	8.08	-
Et_3N	86.6	-	12.0
CH_2Cl_2	-	-	40
DMSO	-	-	20
Compound **419**	**13.0**	**2.58**	-



Compound **419**
$C_{11}H_{18}O_3$
M = 198.13 g/mol
R = 100%
Colorless oil

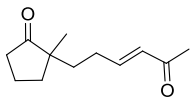
^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6): 9.44 (1H, s, CHO); 3.47-3.40 (4H, m, dioxolane); 2.15-1.92 (2H, m); 1.80-1.60 (4H, m); 1.55-1.41 (3H, m); 1.39-1.28 (1H, m); 0.87 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (100 MH, C_6D_6): 201.3 (HC=O); 119.4 (C, dioxolane); 64.7 (CH_2, dioxolane); 64.5 (dioxolane); 45.3 (C, C-CH_3); 40.1 (CH_2); 36.0 (CH_2); 33.7 (CH_2); 27.6 (CH_2); 20.3 (CH_3); 18.3 (CH_2).

II.1.2.3.1.6. Wittig reaction in compound **419**

Compound **385** was prepared according to the general procedure described in § II.1.1.1.3 followed by an acidic treatment (HCl 10% in THF for 2h30).

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **419**	12.8	2.53	-
Ph_3P=CHCOMe	15.5	4.95	-
CH_2Cl_2	-	-	60
HCl 10%	-	-	2
THF	-	-	20
Compound **385**	**5.1**	**0.99**	-



Compound **385**
$C_{12}H_{18}O_2$
M = 194.13 g/mol
R = 40%
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 6.74 (1H, dt, *J* = 7.0-16.0 Hz, -C**H**=CH-COMe); 6.04 (1H, dd, *J* = 1.4-16.0 Hz, -CH=C**H**-COMe); 2.55-2.0 (4H, m); 2.21 (3H, s, CH_3, Ac); 1.98-1.65 (4H, m); 1.65-1.45 (2H, m); 1.01 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MH, $CDCl_3$): 222.8 (C=O); 198.5 (=CH-**C**=O); 147.7 (-**CH**=CH-COMe); 131.3 (-CH=**CH**-COMe); 48.0 (C, C-CH_3); 37.6 (CH_2); 35.7 (CH_2); 34.9 (CH_2); 27.5 (CH_2); 26.9 (CH_3, Ac); 21.7 (CH_3); 18.6 (CH_2).

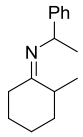
iR (ATR): ν(C=O): 1731, 1671 cm^{-1}, ν(C=C): 1696, 1625 cm^{-1}.

II.1.2.3.2.Synthesis of compound 388

II.1.2.3.2.1. Synthesis of the imine **412**

Compound **412** was prepared according to the general procedure described in § II.1.2.3.1.1.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
2-methylcyclohexanone	0.17	-	20.
Phenylethylamine	0.17	-	21.3
Toluene	-	-	40
Compound **412**	**0.15**	**32.0**	-



Compound **412**
$C_{15}H_{21}N$
M = 215.33 g/mol
R = 90%
Colorless oil, 88°C, 4.10^{-1} mbar

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7.45-7.15 (5H, H_{Ar}); 4.2 (1H, ddd, *J* = 2.0-6.6-13.3 Hz, =N-C**H**), 2.70-2.20 (3H, m); 2.15-1.45 (6H, m); 1.41 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, -CH-C**H**$_3$); 1.14 (3H, dd, *J* = 3.9-6.6 Hz, =N-CH-C**H**$_3$).

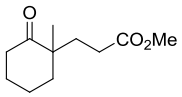
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 173.6 (C=N); 147.0 (C, C_{Ar}); 128.5 (CH, C_{Ar}); 128.2 (CH, C_{Ar}); 126.7 (CH, C_{Ar}); 126.4 (CH, C_{Ar}); 125.7 (CH, C_{Ar}); 57.5 (CH, =N-**CH**); 42.3 (CH); 35.7 (CH_2); 28.0 (CH_2); 27.8 (CH_2); 25.6 (CH_2); 25.6 (CH_3); 24.2 (CH_2); 17.4 (CH_3).

iR (ATR): ν(C=N): 1660 cm^{-1}.

II.1.2.3.2.2. Alkylation with methyl acrylate

Compound **414** was prepared according to the general procedure described in § II.1.2.3.1.2.

	Quantites (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **412**	0.15	40.0	-
p-TsOH	catalytic	-	-
Methyl acrylate	0.45	-	40.2
Toluene	-	-	40
Compound **414**	**0.12**	**23.9**	-



Compound **414**
$C_{11}H_{18}O_3$
M = 198.26 g/mol
R = 81%
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 3.63 (3H, s, CH_3, CO_2Me); 2.40-2.21 (3H, m); 1.95-1.50 (9H, m); 1.04 (3H, s, CH_3).

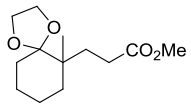
^{13}C NMR (75 MHZ, $CDCl_3$): 215.2 (C=O); 174.0 (C=O, CO_2Me); 51.6 (CH_3, CO_2Me); 47.9 (C, C-CH_3); 39.2 (CH_2); 38.7 (CH_2); 32.4 (CH_2); 29.0 (CH_2); 27.4 (CH_2); 22.3 (CH_2); 20.9 (CH_2).

iR (ATR): ν(C=O): 1739, 1709 cm^{-1}.

II.1.2.3.2.3. Formation of the dioxolane derivative

Compound **416** was prepared according to the general procedure described in Part.I § IV.1.5 and purified by reduced pressure distillation.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **414**	20.0	4.01	-
Ethylne glycol	100.0	-	5.6
Triethylorthoformate	70.0	-	11.6
p-TsOH	Catalytic	-	-
CH_2Cl_2	-	-	60
Compound **416**	**16.5**	**4.00**	-



Compound **416**
$C_{13}H_{22}O_4$
M = 242.15 g/mol
R = 83%
Colorless oil, 152°C, 12 mbar

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6): 3.50-3.40 (4H, m, dioxolane); 3.38 (3H, s, CH_3, CO_2Me); 2.36-2.18 (2H, m); 2.04 (1H, ddd, *J* = 5.8-11.1-13.9 Hz); 1.89 (1H, ddd, *J* = 5.8-11.1-13.9 Hz); 1.55-1.20 (8H, m); 0.90 (3H, s, CH_3).

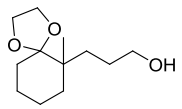
^{13}C NMR (75 MH, C_6D_6): 174.6 (C=O, CO_2Me); 113.0 (C, dioxolane); 65.2 (CH_2, dioxolane); 64.9 (CH_2, dioxolane); 51.3 (CH_3, CO_2Me); 41.3 (C, C-CH_3); 35.3 (CH_2); 31.0 (CH_2); 30.9 (CH_2); 29.7 (CH_2); 24.2 (CH_2); 21.4 (CH_2); 19.7 (CH_3).

iR (ATR): ν(C=O): 1739 cm^{-1}.

II.1.2.3.2.4. Reduction of the methylic ester

Compound **418** was prepared according to the general procedure described in § II.1.2.3.1.4.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **416**	16.1	3.90	-
$LiAlH_4$	19.1	0.72	-
THF	-	-	80
Compound **418**	**16.4**	**3.52**	-



Compound **418**
$C_{12}H_{22}O_3$
M = 214.16 g/mol
R = 100%
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6): 3.60-3.45 (4H, m, dioxolane); 3.59 (2H, t, *J* = 6.2 Hz, -C**H**$_2$-OH); 2.06 (1H, s, OH); 1.80-1.51 (10H, m); 1.50-1.40 (2H, m); 0.97 (3H, s, CH_3).

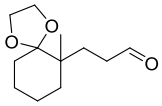
^{13}C NMR (75 MH, C_6D_6): 112.7 (C, dioxolane); 64.7 (CH_2, dioxolane); 64.4 (CH_2, dioxolane); 41.0 (C, C-CH_3); 34.3 (CH_2); 30.7 (CH_2); 30.5 (CH_2); 27.2 (CH_2); 23.7 (CH_2); 21.0 (CH_2); 19.4 (CH_3).

iR (ATR): ν(OH): 3450 cm^{-1}.

II.1.2.3.2.5. Oxidation of the hydroxyl group

Compound **420** was prepared according to the general procedure described in § II.1.2.3.1.5.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **418**	16.10	3.52	-
SO_3.pyridine	64.1	10.2	-
Et_3N	108.2	-	15
CH_2Cl_2	-	-	40
DMSO	-	-	20
Compound **420**	**11.1**	**2.36**	-



Compound **420**
$C_{12}H_{20}O_3$
M = 212.14 g/mol
R = 69%
Colorless oil

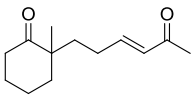
^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6): 9.44 (1H, s, CHO); 3.50-3.40 (4H, m, dioxolane); 2.10-1.94 (2H, m, -CH_2-CHO); 1.85-1.75 (1H, m); 1.70-1.60 (1H, m); 1.55-1.42 (4H, m); 1.38-1.20 (4H, m); 0.84 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (100 MH, C_6D_6): 201.4 (HC=O); 112.7 (C, dioxolane); 64.9 (CH_2, dioxolane); 64.6 (CH_2, dioxolane); 40.8 (C, C-CH_3); 39.3 (CH_2); 35.1 (CH_2); 30.7 (CH_2); 27.2 (CH_2); 23.9 (CH_2); 21.2 (CH_2); 19.6 (CH_3).

II.1.2.3.2.6. Wittig reaction in compound **420**

Compound **388** was prepared according to the general procedure described in § II.1.1.1.3 followed by an acidic treatment (HCl 10% in THF for 2h30).

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **420**	10.8	2.30	-
Ph_3P=CHCOMe	13.2	4.19	-
CH_2Cl_2	-	-	60
HCl 10%	-	-	2.5
THF	-	-	25
Compound **388**	**2.4**	**0.50**	-



Compound **388**
$C_{13}H_{20}O_2$
M = 208.15 g/mol
R = 22%
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 6.78 (dt, 1H, *J* = 7.09-16.0 Hz, -C**H**=CH-COMe); 6.06 (dd, 1H, *J* = 1.6-16.0 Hz, -CH=C**H**-COMe); 2.44-2.32 (2H, m); 2.22 (3H, s, CH_3, Ac); 2.10-1.94 (1H, m); 1.90-1.50 (9H, m); 1.09 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MH, $CDCl_3$): 215.3 (C=O); 198.6 (=CH-**C**=O); 147.9 (-**CH**=CH-COMe); 131.3 (-CH=**CH**-COMe); 48.3 (C, C-CH_3); 39.1 (CH_2); 38.8 (CH_2); 36.0 (CH_2); 27.4 (CH_2); 27.1 (CH_2); 26.9 (CH_3, Ac); 22.7 (CH_3); 21.0 (CH_2).

II.2. Compounds resulting from the Michael-aldol reaction

II.2.1. *Synthesis of diquinane derivatives*

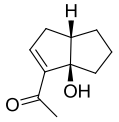
II.2.1.1 From compound **380**

Compounds **421**, **422a** and **422b** were prepared according to the general procedure described in § I.2.2.

3 éq.	Quantities (mmol)	Mass (mg)	Volume (mL)
Compound **380**	3.91	650	-
$TiCl_4$ (1.0M in CH_2Cl_2)	12.0	-	12.0
THF	-	-	12
Compound **422a**	**1.26 (32%)**	**210**	-
Compound **422b**	**0.72 (18%)**	**115**	-
Compound **421**	**1.24 (32%)**	**249**	-

1.2 éq.	**Quantities (mmol)**	**Mass (mg)**	**Volume (mL)**
Compound **380**	1.45	242	-
$TiCl_4$ (1.0M in CH_2Cl_2)	1.75	-	1.75
CH_2Cl_2	-	-	5
Compound **422a**	**0.28 (19%)**	**47**	-
Compound **421**	**0.54 (37%)**	**109**	-

0.5 éq.	**Quantities (mmol)**	**Mass (mg)**	**Volume (mL)**
Compound **380**	1.49	248	-
$TiCl_4$ (1.0M in CH_2Cl_2)	0.75	-	0.75
CH_2Cl_2	-	-	5
Compound **421**	**0.57 (38%)**	**115**	-



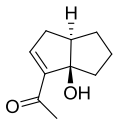
Compound **422a**
$C_{10}H_{14}O_2$
M = 166.10 g/mol
Colorless oil

^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6): 5.90 (1H, t, *J* = 2.7 Hz, -C=C**H**-); 3.50 (1H, s, O**H**); 2.55 (1H, dddd, *J* = 3.8-5.2-8.4-9.3 Hz, -C**H**-); 2.44 (1H, ddd, *J* = 2.8-9.6-19.6 Hz, =CH-C**H**$_2$-CH-); 2.05 (1H, qi, *J* = 6.8 Hz, OH-C-C**H**$_2$-); 1.96-1.88 (1H, m, -CH-C**H**$_2$-CH$_2$-); 1.88 (3H, s, CH_3, Ac); 1.87-1.77 (1H, m, OH-C-C**H**$_2$-); 1.76-1.66 (1H, m, -CH$_2$-C**H**$_2$-CH$_2$-); 1.58 (1H, ddd, *J* = 2.8-3.8-19.6 Hz, =CH-C**H**$_2$-CH-); 1.42-1.30 (1H, m -CH$_2$-C**H**$_2$-CH$_2$-); 1.07-1.96 (1H, m, -CH-C**H**$_2$-CH$_2$-).

^{13}C NMR (xx MHz, C_6D_6): 197.3 (C=O); 147.6 (-**C**=CH-); 144.7 (-C=**CH-**); 94.4 (C, C-OH); 49.6 (CH); 42.0 (OH-C-**CH$_2$**-); 38.7 (=CH-**CH$_2$**-CH-); 34.7 (-CH-**CH$_2$**-CH$_2$-); 26.8 (CH_3); 26.5 (-CH$_2$-**CH$_2$**-CH$_2$-).

iR (ATR): ν(OH): 3450 cm^{-1}, ν(C=O): 1735 cm^{-1}, ν(C=C): 1656 cm^{-1}.

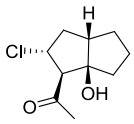
MS (ESI) m/z: $C_{10}H_{14}O_2Na$ $[M+Na]^+$ calcd. 189.0886, found 189.0890.



Compound **422b**
$C_{10}H_{14}O_2$
M = 166.10 g/mol
Colorless oil (not stable)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 6.74 (1H, s, -C=C**H**-); 3.05-2.80 (2H, m, =CH-C**H**$_2$-); 2.50-2.05 (5H, m); 2.30 (3H, s, CH_3, Ac); 1.90-1.70 (1H, m); 1.65-1.50 (1H, m); 1.30-1.05 (1H, m).

^{13}C NMR (xx MHz, $CDCl_3$): 194.3 (C=O); 146.6 (-**C**=CH-); 145.6 (-C=**CH**-); 84.2 (C, C-OH); 54.0 (CH); 42.6 (CH_2); 37.9 (CH_2); 34.6 (CH_2); 27.7 (CH_3, Ac); 26.2 (CH_2).



Compound **421**
$C_{10}H_{15}ClO_2$
M = 202.08 g/mol
Colorless oil (not stable)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.44 (1H, td, *J* = 6.5, 11.1 Hz, -C**H**-Cl), 2.86 (1H, d, *J* = 11.1 Hz, -C**H**-COMe), 2.72 (1H, s, O**H**), 2.56 (1H, ddd, *J* = 6.5-8.2-12.9 Hz), 2.30 (3H, s, CH_3, Ac), 2.26-2.15 (1H, m), 2.10-1.65 (5H, m), 1.48-1.34 (2H, m).

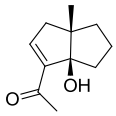
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 207.9 (C=O); 90.1 (C, C-OH); 69.6 (CH); 57.1 (CH); 51.7 (CH); 41.8 (2CH_2); 32.0 (CH_2); 31.7 (CH_3, Ac); 25.5 (CH_2).

II.2.1.2. <u>From compound **381**</u>

Compounds **423** and **424** were prepared according to the general procedure described in § I.2.2.

3 éq.	**Quantities (mmol)**	**Mass (mg)**	**Volume (mL)**
Compound **381**	1.78	321	-
$TiCl_4$ (1.0M in CH_2Cl_2)	5.40	-	5.4
THF	-	-	8.0
Compound **424**	**1.13 (64%)**	**204**	-

1.2 éq.	**Quantities (mmol)**	**Mass (mg)**	**Volume (mL)**
Compound **381**	0.94	170	-
$TiCl_4$ (1.0M in CH_2Cl_2)	1.10	-	1.10
CH_2Cl_2	-	-	4.0
Compound **423**	**0.45 (48%)**	**97**	-



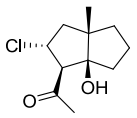
Compound **424**
$C_{11}H_{16}O_2$
M = 180.12 g/mol
Brown oil

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 6.71 (1H, t, *J* = 2.7 Hz, -C=C**H**-); 3.35 (1H, s, OH); 2.40 (2H, t, *J* = 2.7 Hz, =CH-C**H**$_2$-C-); 2.31 (3H, s, CH_3, Ac); 2.10-1.95 (1H, ddd, *J* = 3.7-6.9-13.0 Hz, -CH_2-C**H**$_2$-CH_2-); 1.82 (1H, ddd, *J* = 6.7-10.2-13.2 Hz, -CH_2-C**H**$_2$-CH_2-); 1.70-1.55 (1H, m, OH-C-C**H**$_2$-); 1.61 (2H, t, *J* = 3.7 Hz, -C-CH_2-C**H**$_2$-); 1.45-1.20 (1H, m, OH-C-C**H**$_2$); 1.11 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 198.4 (C=O); 146.5 (-**C**=CH-); 145.0 (-C=**CH**-); 91.6 (C, C-OH); 50.9 (C, C-CH_3); 47.6 (=CH-**CH$_2$**-C-); 42.1 (-C-**CH$_2$**-CH_2-); 41.6 (-CH_2-**CH$_2$**-CH_2-); 27.0 (CH_3, Ac); 23.5 (OH-C-CH_2-**CH$_2$**-); 22.8 (CH_3).

iR (ATR): ν(OH): 3519 cm^{-1}, ν(C=O): 1714 cm^{-1}, ν(C=C): 1654 cm^{-1}.

MS (ESI) m/z: $C_{11}H_{16}O_2Na$ $[M+Na]^+$ calcd. 203.1043, found 203.1053.



Compound **423**
$C_{11}H_{17}ClO_2$
M = 216.09 g/mol
Colorless oil (not stable)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.52 (1H, dt, *J* = 8.1-9.3 Hz, -C**H**-Cl); 3.72 (1H, s, OH); 2.95 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, -C**H**-COMe); 2.64-2.32 (2H, m), 2.31 (3H, s, CH_3, Ac); 2.30-1.95 (4H, m); 1.01 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 218.5 (C=O); 87.0 (C, C-OH); 67.0 (CH); 58.5 (C, C-CH_3); 56.7 (CH); 43.5 (2CH_2); 34.6 (CH_2); 31.8 (CH_3, Ac); 31.0 (CH_2); 15.5 (CH_3).

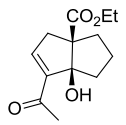
II.2.1.3. <u>From compound **382**</u>

Compounds **425** and **426** were prepared according to the general procedure described in § I.2.2.

3 éq.	**Quantities (mmol)**	**Mass (mg)**	**Volume (mL)**
Compound **382**	0.88	210	-
$TiCl_4$ (1.0M in CH_2Cl_2)	2.60	-	2.60
THF	-	-	6.0
Compound **426**	**0.67 (76%)**	**160**	-

1.2 éq.	**Quantities (mmol)**	**Mass (mg)**	**Volume (mL)**
Compound **382**	1.10	262	-
$TiCl_4$ (1.0M in CH_2Cl_2)	1.30	-	1.30
CH_2Cl_2	-	-	5.0
Compound **425**	**0.25 (22%)**	**59**	-
Compound **426**	**0.77 (70%)**	**211**	-

0.5 éq.	**Quantities (mmol)**	**Mass (mg)**	**Volume (mL)**
Compound **382**	1.13	270	-
$TiCl_4$ (1.0M in CH_2Cl_2)	0.56	-	0.56
CH_2Cl_2	-	-	5.0
Compound **426**	**0.06 (6%)**	**15**	-
Compound **425**	**0.86 (77%)**	**237**	-



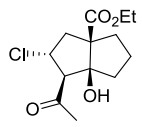
Compound **426**
$C_{13}H_{18}O_4$
M = 238.12 g/mol
Colorless oil

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 6.78 (1H, t, *J* = 2.7 Hz, -C=C**H**-); 4.22-4.08 (2H, m, CH_2, CO_2Et); 3.43 (1H, dd, *J* = 2.7-20.1 Hz, =CH-C**H**$_2$-); 3.36 (1H, s, OH); 2.60-2.45 (1H, m, E-C-C**H**$_2$-CH_2-), 2.30 (3H, s, CH_3, Ac); 2.23 (1H, d, *J* = 2.7 Hz, =CH-C**H**$_2$-); 2.17-2.08 (1H, m, OH-C-C**H**$_2$-CH_2-), 2.00-1.90 (1H, m, OH-C-C**H**$_2$-CH_2-), 1.90-1.80 (1H, m, -CH_2-C**H**$_2$-CH_2-); 1.62-1.50 (1H, m, E-C-C**H**$_2$-CH_2-), 1.48-1.31 (1H, m, -CH_2-C**H**$_2$-CH_2-); 1.23 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, CH_3, CO_2Et).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 197.1 (C=O); 174.0 (C=O, CO_2Et); 145.3 (-**C**=CH-); 145.0 (-C=**CH**-); 96.0 (C, C-OH); 61.5 (C, C-CO_2Et); 60.9 (CH_2, CO_2Et); 42.9 (=CH-**CH$_2$**-C-); 40.7 (OH-C-**CH$_2$**-CH_2-); 37.7 (E-C-**CH$_2$**-CH_2-); 27.3 (CH_3, Ac); 24.5 (-CH_2-**CH$_2$**-CH_2-); 14.1 (CH_3, CO_2Et)

iR (ATR): ν(OH): 3447 cm^{-1}, ν(C=O): 1717 cm^{-1}, ν(C=C): 1657 cm^{-1}.

MS (ESI) m/z: $C_{13}H_{18}O_4Na$ $[M+Na]^+$ calcd. 261.1097, found 261.1132.



Compound **425**
$C_{13}H_{19}ClO_4$
M = 274.10 g/mol
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.66 (1H, dt, *J* = 6.3-11.3 Hz, -C**H**-Cl); 4.19 (2H, dq *J* = 1.2-7.2 Hz, CH_2, CO_2Et); 3.10 (1H, s, OH); 2.93 (1H, dd, *J* = 6.3-13.2 Hz, Cl-CH-C**H**$_2$-); 2.89 (1H, d, *J* = 11.3 Hz, -C**H**-COMe); 2.40-2.20 (2H, m); 2.30 (3H, s, CH_3, Ac); 2.00-1.88 (1H, m); 1.82-1.52 (4H, m); 1.29 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, CH_3, CO_2Et).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 205.6 (C=O); 174.2 (C=O, CO_2Et); 91.5 (C, C-OH); 69.2 (CH); 62.1 (C, C-CO_2Et); 61.6 (CH_2, CO_2Et); 56.1 (CH); 44.8 (CH_2); 41.7 (CH_2); 36.2 (CH_2); 31.3 (CH_3, Ac); 22.6 (CH_2); 14.2 (CH_3, CO_2Et)

iR (ATR): ν(OH): 3482 cm^{-1}, ν(C=O): 1706 cm^{-1}.

MS (ESI) m/z: $C_{13}H_{19}ClO_4Na$ $[M+Na]^+$ calcd. 297.0864, found 297.0869.

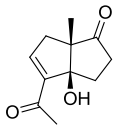
II.2.1.4. <u>From compound **383**</u>

Compound **427a** and **427b** was prepared according to the general procedure described in § I.2.2.

3 éq.	**Quantities (mmol)**	**Mass (mg)**	**Volume (mL)**
Compound **383**	1.50	300	-
$TiCl_4$ (1.0M in CH_2Cl_2)	4.60	-	4.6
THF	-	-	6.0
Compound **427a**	**0.77 (50%)**	**150**	-
Compound **427b**	**0.20 (13%)**	**39**	-

1.2 éq.	**Quantities (mmol)**	**Mass (mg)**	**Volume (mL)**
Compound **383**	1.24	240	-
$TiCl_4$ (1.0M in CH_2Cl_2)	1.50	-	1.5
CH_2Cl_2	-	-	4.0
Compound **427a**	**0.62 (50%)**	**121**	-
Compound **427b**	**0.15 (12%)**	**33**	-

0.5 éq.	**Quantities (mmol)**	**Mass (mg)**	**Volume (mL)**
Compound **383**	1.32	256	-
$TiCl_4$ (1.0M in CH_2Cl_2)	0.66	-	0.66
CH_2Cl_2	-	-	4.0
Compound **427a**	**0.93 (70%)**	**180**	-
Compound **427b**	**0.12 (9%)**	**24**	-



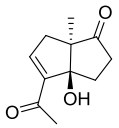
Compound **427a**
$C_{11}H_{14}O_3$
M = 194.09 g/mol
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6): 6.75 (1H, t, *J* = 2.6 Hz, -C=C**H**-); 3.30 (1H, s, OH); 2.48 (1H, dd, J = 2.8-19.2, =CH-C**H**$_2$-C-); 2.38 (1H, ddd, J = 3.4-8.8-12.8 Hz, OH-C-C**H**$_2$-); 2.17 (1H, ddd, J = 3.4-8.4-18.0 Hz, -CO-C**H**$_2$-CH$_2$-); 2.02 (1H, dd, J = 2.0-19.2 Hz, =CH-C**H**$_2$-C-); 1.89 (1H, ddd, J = 8.9-10.7-13.1 Hz, OH-C-C**H**$_2$-); 1.74 (1H, ddd, J = 8.8-10.7-18, -CO-C**H**$_2$-CH$_2$); 1.12 (3H, s, CH$_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): 221.1 (C=O); 197.8 (=CH-**C**=O); 146.2 (-**C**=CH-); 145.8 (-C=**CH**-); 88.9 (C, C-OH); 57.7 (C, C-CH$_3$); 42.3 (=CH-**CH$_2$**-C-); 37.1 (-CO-**CH$_2$**-CH$_2$-); 32.1 (OH-**CH$_2$**-CH$_2$-); 27.2 (CH$_3$, Ac); 15.6 (CH$_3$).

iR (ATR): ν(OH): 3458 cm^{-1}, ν(C=O): 1733 cm^{-1}, ν(C=C): 1662 cm^{-1}.

MS (ESI) m/z: $C_{11}H_{14}O_3Na$ $[M+Na]^+$ calcd. 217.0835, found 217.0853.



Compound **427b**
$C_{11}H_{14}O_3$
M = 194.09 g/mol
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 6.87 (1H, t, *J* = 2.7 Hz, -C=C**H**-); 3.40 (1H, dd, *J* = 8.9-12.4 Hz, -CO-C**H**$_2$-CH$_2$-); 2.91 (1H, dd, *J* = 3.3-19.2 Hz, =CH-C**H**$_2$-C-); 2.55-2.28 (3H, m); 2.33 (3H, s, CH$_3$, Ac); 1.98 (1H, ddd, *J* = 1.8-8.4-17.7 Hz, OH-C-C**H**$_2$-); 1.23 (3H, s, CH$_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 218.7 (C=O); 194.2 (=CH-**C**=O); 148.3 (-**C**=CH-); 145.1 (-C=**CH**-); 81.2 (C, C-OH); 59.8 (C, C-CH$_3$); 40.8 (=CH-**CH$_2$**-C-); 36.6 (OH-**CH$_2$**-CH$_2$-); 31.9 (-CO-**CH$_2$**-CH$_2$-); 27.7 (CH$_3$, Ac); 17.3 (CH$_3$).

iR (ATR): ν(OH): 3433 cm^{-1}, ν(C=O): 1722 cm^{-1}, ν(C=C): 1673 cm^{-1}.

II.2.2. Synthesis of hydrindane derivatives

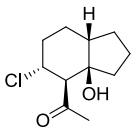
II.2.2.1 From compound 384

Compounds **428** and **429** were prepared according to the general procedure described in § I.2.2.

3 éq.	**Quantities (mmol)**	**Mass (mg)**	**Volume (mL)**
Compound **384**	0.96	173	-
$TiCl_4$ (1.0M in CH_2Cl_2)	3.70	-	3.7
THF	-	-	5.0
Compound **428**	**0.08 (9%)**	**18**	-
Compound **429**	**0.39 (40%)**	**62**	-

1.2 éq.	**Quantities (mmol)**	**Mass (mg)**	**Volume (mL)**
Compound **384**	1.63	294	-
$TiCl_4$ (1.0M in CH_2Cl_2)	1.95	-	1.95
CH_2Cl_2	-	-	5.0
Compound **428**	**0.74 (45%)**	**159**	-

0.5 éq.	**Quantities (mmol)**	**Mass (mg)**	**Volume (mL)**
Compound **384**	1.56	281	-
$TiCl_4$ (1.0M in CH_2Cl_2)	0.78	-	0.78
CH_2Cl_2	-	-	5.0
Compound **428**	**0.89 (57%)**	**193**	-



Compound **428**
$C_{11}H_{17}ClO_2$
M = 216.09 g/mol
White solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.25 (1H, td, *J* = 4.2-11.2 Hz, -C**H**-Cl); 4.06 (1H, s, OH); 2.93 (1H, d, *J* = 11.2 Hz, -C**H**-COMe); 2.40 (3H, s, CH_3, Ac); 2.15-1.47 (11H, m).

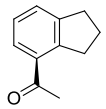
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 214.2 (C=O); 81.6 (C, C-OH); 58.3 (CH); 58.2 (CH); 43.3 (CH); 38.7 (CH_2); 35.3 (CH_3, Ac); 31.7 (CH_2); 24.7 (CH_2); 22.9 (CH_2); 19.5 (CH_2).

iR (ATR): ν(OH): 3378 cm^{-1}, ν(C=O): 1685 cm^{-1}.

MS (ESI) m/z: $C_{11}H_{17}ClO_2Na$ $[M+Na]^+$ calcd. 239.0809, found 239.0832.

Cristallographic data:

Formula	$C_{11}H_{17}ClO_2$
Molecular weight	216.70 g/mol
Cristal system	Monoclinic
Space group	P 21/c
a (Å)	8.0876(5)
b (Å)	14.5181(8)
c (Å)	10.8895(7)
α (deg)	90.00
β (deg)	122.497(4)
γ (deg)	90.00
V ($Å^3$)	1078.40(11)
Z	4
Color	colorless
Cristal dim (mm)	0.40 x 0.30 x 0.25
Dcalc ($g.cm^{-3}$)	1.335
F000	464
μ (mm^{-1})	0.326
Temperture (K)	173(2)
Wavenlenght (Å)	0.71073
Radiation	MoK\a
Diffractometer	KappaCCD
Scan mode	phi and omega scans
hkl limits (deg)	-10/-18/-11
Theta limits (deg)	2.62/27.42
Number of data meas.	2453
Number of data with I>2σ(I)	1947
Number of variables	132
R	0.0583
Rw	0.1015
GOF	1.060
Largest peak in final difference (eÅ-3)	1.060



Compound **429**
$C_{11}H_{12}O$
M = 160.09 g/mol
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7.69 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H_{Ar}); 7.43 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, H_{Ar}); 7.26 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, H_{Ar}); 3.29 (2H, t, *J* = 7.6 Hz, =C-C**H**$_2$-); 2.94 (2H, t, *J* = 7.7 Hz, =C-C**H**$_2$-); 2.61 (3H, s, CH_3, Ac); 2.1 (2H, qi, *J* = 7.7 Hz, CH_2-C**H**$_2$-CH_2).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 199.9 (C=O); 146.2 (C, C_{Ar}); 145.4 (C, C_{Ar}); 133.9 (C, C_{Ar}); 128.5 (CH, C_{Ar}); 127.4 (CH, C_{Ar}); 126.1 (CH, C_{Ar}); 34.0 (CH_2); 32.3 (CH_2); 28.3 (CH_3); 25.0 (CH_2).

iR (ATR): ν(C=O): 1730 cm^{-1}.

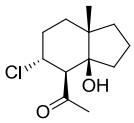
II.2.2.2. From compound 385

Compounds **430a**, **430b** and **431** were prepared according to the general procedure described in § I.2.2.

3 éq.	**Quantities (mmol)**	**Mass (mg)**	**Volume (mL)**
Compound **385**	1.31	255	-
$TiCl_4$ (1.0M in CH_2Cl_2)	4.00	-	4.0
THF	-	-	4.0
Compound **430a**	**0.50 (38%)**	**114**	-
Compound **430b**	**0.22 (18%)**	**52**	-
Compound **431**	**0.27 (20%)**	**52**	-

1.2 éq.	**Quantities (mmol)**	**Mass (mg)**	**Volume (mL)**
Compound **385**	1.49	290	-
$TiCl_4$ (1.0M in CH_2Cl_2)	1.80	-	1.80
CH_2Cl_2	-	-	1.80
Compound **430a**	**0.84 (57%)**	**194**	-
Compound **430b**	**0.08 (5%)**	**18**	-

0.5 éq.	**Quantities (mmol)**	**Mass (mg)**	**Volume (mL)**
Compound **385**	1.54	300	-
$TiCl_4$ (1.0M in CH_2Cl_2)	0.78	-	0.78
CH_2Cl_2	-	-	4.0
Compound **430a**	**0.79 (51%)**	**182**	-
Compound **430b**	**0.09 (6%)**	**21**	-



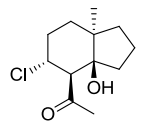
Compound **430a**
$C_{12}H_{19}ClO_2$
M = 230.11 g/mol
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.20 (1H, td, *J* = 4.2-11.7 Hz, -C**H**-Cl); 4.01 (1H, s, OH); 2.96 (1H, d, *J* = 11.7 Hz, -C**H**-COMe); 2.39 (3H, s, CH_3, Ac), 2.15-2.00 (1H, m), 1.95-1.42 (8H, m), 1.35-1.20 (1H, m), 0.92 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 214.0 (C=O); 81.9 (C, C-OH); 58.9 (CH); 57.8 (CH); 42.6 (C, C-CH_3); 35.4 (CH_2); 34.9 (CH_3, Ac); 32.4 (CH_2); 31.2 (CH_2); 30.9 (CH_2); 23.1 (CH_3); 16.9 (CH_2).

iR (ATR): ν(OH): 3433 cm^{-1}, ν(C=O): 1690 cm^{-1}.

MS (ESI) m/z: $C_{12}H_{19}ClO_2Na$ $[M+Na]^+$ clacd. 253.0966, found 253.0964.



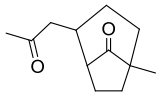
Compound **430b**
$C_{12}H_{19}ClO_2$
M = 230.11 g/mol
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.14 (1H, dt, *J* = 4.8-11.6 Hz, -C**H**-Cl); 3.06 (1H, d, *J* = 11.6 Hz, -C**H**-COMe); 2.33 (3H, s, CH_3, Ac); 2.24-2.00 (2H, m); 1.95-1.57 (6H, m); 1.55-1.30 (3H, m); 1.08 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 209.8 (C=O); 84.5 (C, C-OH); 62.1 (CH); 57.8 (CH); 45.4 (C, C-CH_3); 37.4 (CH_2); 34.6 (CH_2); 33.8 (CH_3, Ac); 33.6 (CH_2); 32.1(2CH_2), 18.2 (CH_3)

iR (ATR): ν(OH): 3533 cm^{-1}, ν(C=O): 1708 cm^{-1}.

MS (ESI) m/z: $C_{12}H_{19}ClO_2Na$ $[M+Na]^+$ calcd. 253.0966, found 253.0989.



Compound **431**
$C_{12}H_{18}O_2$
M = 194.13 g/mol
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 2.60-2.40 (1H, m); 2.37 (1H, t, *J* = 6.9 Hz); 2.10 (3H, s, CH_3, Ac); 2.00-1.30 (10H, m); 0.97 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 221.0 (C=O); 206.8 (C=O); 49.6 (CH); 47.7 (CH_2); 45.7 (C, C-CH_3); 42.1 (CH_2); 41.3 (CH); 30.6 (CH_2); 30.2 (CH_3, Ac); 25.0 (CH_2); 18.8 (CH_3); 17.4 (CH_2).

iR (ATR): ν(C=O): 1740, 1711 cm^{-1}.

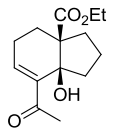
II.2.2.3. <u>From compound **386**</u>

Compounds **432**, **433** and **434** were prepared according to the general procedure described in § I.2.2.

3 éq.	**Quantities (mmol)**	**Mass (mg)**	**Volume (mL)**
Compound **386**	1.63	412	-
$TiCl_4$ (1.0M in CH_2Cl_2)	4.90	-	4.9
THF	-	-	6.0
Compound **433**	**0.85 (52%)**	**214**	-
Compound **434**	**0.24 (15%)**	**61**	-

1.2 éq.	**Quantities (mmol)**	**Mass (mg)**	**Volume (mL)**
Compound **386**	1.19	300	-
$TiCl_4$ (1.0M in CH_2Cl_2)	1.40	-	1.4
CH_2Cl_2	-	-	5.0
Compound **432**	**0.62 (52%)**	**178**	-

0.5 éq.	**Quantities (mmol)**	**Mass (mg)**	**Volume (mL)**
Compound **386**	1.15	290	-
$TiCl_4$ (1.0M in CH_2Cl_2)	0.57	-	0.57
CH_2Cl_2	-	-	5.0
Compound **432**	**0.20 (17%)**	**57**	-
Compound **433**	**0.12 (10%)**	**30**	-

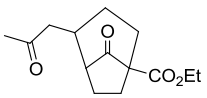


Compound **433**
$C_{14}H_{20}O_4$
M = 252.14 g/mol
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 6.86 (1H, dd, *J* = 3.1-5.0 Hz, -C=C**H**-); 4.13 (2H, qd, *J* = 0.9-7.1 Hz, CH_2, CO_2Et); 2.63-2.42 (2H, m); 2.33 (3H, s, CH_3, Ac); 2.30-2.15 (2H, m); 2.00-1.55 (7H, m); 1.22 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, CH_3, CO_2Et).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 201.4 (C=O); 174.5 (C=O, CO_2Et); 142.3 (-**C**=CH-); 141.0 (-C=**CH**-); 80.9 (C, C-OH); 60.4 (CH_2, CO_2Et); 55.6 (C, C-CO_2Et); 40.7 (CH_2); 33.1 (CH_2); 28.9 (CH_2); 26.8 (CH_3, Ac); 24.3 (CH_2); 20.0 (CH_2); 14.1 (CH_3, CO_2Et).

iR (ATR): ν(OH): 3483 cm^{-1}; ν(C=O): 1720, 1645 cm^{-1}.

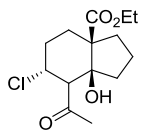


Compound **434**
$C_{14}H_{20}O_4$
M = 252.14 g/mol
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.19 (2H, q, *J* = 7.2 Hz, CH_2, CO_2Et); 3.65-3.35 (2H, m); 2.70-2.10 (4H, m); 2.11 (3H, s, CH_3, Ac); 2.05-1.50 (6H, m); 1.25 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, CH_3, CO_2Et).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 213.4 (C=O): 206.3 (C=O); 171.2 (C=O, CO_2Et); 61.2 (CH_2, CO_2Et); 57.1 (C, C-CO_2Et); 49.8 (CH); 47.4 (CH_2); 41.0 (CH); 36.4 (CH_2); 30.2 (CH_3, Ac); 27.2 (CH_2); 24.3 (CH_2); 14.1 (CH_3, CO_2Et).

iR (ATR): ν(C=O): 1751, 1715 cm^{-1}.



Compound **432**
$C_{14}H_{21}ClO_4$
M = 288.11 g/mol
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.61 (1H, d, *J* = 11.2 Hz, -C**H**-Cl); 4.30-4.08 (3H, m), 3.40 (1H, d, *J* = 11.2 Hz, 1H, -C**H**-COMe); 2.34 (3H, s, CH_3, Ac); 2.20-2.05 (3H, m), 2.05-1.35 (7H, m), 1.29 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, CH_3, CO_2Et).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 209.1 (C=O); 177.6 (C=O, CO_2Et); 84.3 (C, C-OH); 64.1 (CH); 61.8 (CH_2, CO_2Et); 57.2 (CH); 56.2 (C, C-CO_2Et); 34.9 (CH_3, Ac); 34.2 (CH_2); 33.5 (CH_2); 32.5 (CH_2); 31.6 (CH_2); 19.1 (CH_2); 14.5 (CH_3, CO_2Et).

iR (ATR): ν(OH): 3482 cm^{-1}, ν(C=O): 1704, 1699 cm^{-1}.

MS (ESI) m/z: $C_{14}H_{21}ClO_4Na$ $[M+Na]^+$ calcd. 311.1021, found 311.0997.

II.2.3. Synthesis of decaline derivatives

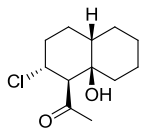
II.2.3.1. From compound **378**

Compounds **435a** and **435b** were prepared according to the general procedure described in § I.2.2.

3 éq.	**Quantities (mmol)**	**Mass (mg)**	**Volume (mL)**
Compound **378**	1.84	360	-
$TiCl_4$ (1.0M in CH_2Cl_2)	5.50	-	5.5
THF	-	-	5.0
Compound **435a**	**0.67 (61%)**	**154**	-
Compound **435b**	**0.08 (7%)**	**18**	-

1.2 éq.	**Quantities (mmol)**	**Mass (mg)**	**Volume (mL)**
Compound **378**	1.00	200	-
$TiCl_4$ (1.0M in CH_2Cl_2)	1.20	-	1.2
CH_2Cl_2	-	-	5.0
Compound **435a**	**0.13 (13%)**	**30**	-
Compound **435b**	**0.54 (54%)**	**124**	-

0.5 éq.	**Quantities (mmol)**	**Mass (mg)**	**Volume (mL)**
Compound **378**	1.09	212	-
$TiCl_4$ (1.0M in CH_2Cl_2)	0.54	-	0.54
CH_2Cl_2	-	-	5.0
Compound **435a**	**0.1 (9%)**	**21**	-
Compound **435b**	**0.71 (65%)**	**162**	-



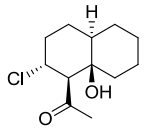
Compound **435a**
$C_{12}H_{19}ClO_2$
M = 230.11 g/mol
White solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.33 (1H, dt, *J* = 4.8-11.1 Hz, -C**H**-Cl); 3.21 (1H, s, OH); 2.79 (1H, d, *J* = 11.1 Hz, -C**H**-COMe); 2.35 (3H, s, CH3, Ac); 2.30-2.20 (1H, m); 1.80-1.10 (12H, m).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 214.6 (C=O); 75.3 (C, C-OH); 59.4 (CH); 56.6 (CH); 41.0 (CH); 39.3 (CH_2); 35.2 (CH_2); 31.5 (CH_3, Ac); 27.7 (CH_2); 26.5 (CH_2); 25.8 (CH_2); 24.0 (CH_2).

iR (ATR): ν(OH): 3485 cm_{-1}, ν(C=O): 1692 cm_{-1}.

MS (ESI) m/z: $C_{13}H_{21}ClO_2Na$ $[M+Na]^+$ calcd. 267.1122, found 2267.1174.



Compound **435b**
$C_{12}H_{19}ClO_2$
M = 230.11 g/mol
White solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.38 (1H, dt, *J* = 4.6-11.5 Hz, -C**H**-Cl); 3.82 (1H, s, OH); 3.36 (1H, d, *J* = 11.5 Hz, -C**H**-COMe); 2.37 (3H, s, CH_3, Ac); 2.30-2.14 (1H, m); 2.10-2.00 (1H, m); 1.88-1.68 (3H, m); 1.68-1.20 (8H, m).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 215.2 (C=O); 73.9 (C, C-OH); 66.0 (CH); 59.0 (CH); 44.0 (CH); 38.2 (CH_2); 37.1 (CH_3, Ac); 35.7 (CH_2); 28.4 (CH_2); 28.0 (CH_2); 26.1 (CH_2); 21.3 (CH_2).

iR (ATR): ν(OH): 3389 cm^{-1}, ν(C=O): 1686 cm^{-1}.

MS (ESI) m/z: $C_{12}H_{19}ClO_2Na$ $[M+Na]^+$ calcd. 253.0966, found 253.1004.

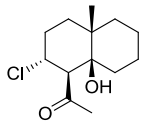
II.2.3.2. <u>From compound **388**</u>

Compounds **436a** and **436b** were prepared according to the general procedure described in § I.2.2.

3 éq.	**Quantities (mmol)**	**Mass (mg)**	**Volume (mL)**
Compound **388**	1.29	0.27	-
$TiCl_4$ (1.0M in CH_2Cl_2)	3.80	-	3.8
THF	-	-	5.0
Compound **436a**	**0.75 (58%)**	**181**	-
Compound **436b**	**0.27 (21%)**	**68**	-

1.2 éq.	**Quantities (mmol)**	**Mass (mg)**	**Volume (mL)**
Compound **388**	0.86	180	-
$TiCl_4$ (1.0M in CH_2Cl_2)	1.00	-	1.0
CH_2Cl_2	-	-	4.0
Compound **436a**	**0.47 (55%)**	**115**	-
Compound **436b**	**0.23 (27%)**	**57**	-

0.5 éq.	**Quantities (mmol)**	**Mass (mg)**	**Volume (mL)**
Compound **388**	0.85	176	-
$TiCl_4$ (1.0M in CH_2Cl_2)	0.42	-	0.42
CH_2Cl_2	-	-	4.0
Compound **436a**	**0.52 (61%)**	**127**	-
Compound **436b**	**0.21 (25%)**	**52**	-



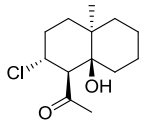
Compound **436a**
$C_{13}H_{21}ClO_2$
M = 244.12 g/mol
White solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.43 (1H, td, *J* = 3.9-11.3 Hz, -C**H**-Cl); 3.22 (1H, s, OH); 3.1 (1H, d, *J* = 11.3 Hz, -C**H**-COMe); 2.32 (3H, s, CH_3, Ac); 2.15-1.85 (3H, m); 1.78-1.40 (6H, m); 1.30-1.00 (3H, m); 1.08 (3H, s, CH_3);

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 215.3 (C=O); 76.2 (C, C-OH); 59.9 (CH); 59.2 (CH); 36.4 (C, C-CH_3); 35.3 (CH_3, Ac); 34.6 (CH_2); 34.2 (CH_2); 32.1 (CH_2); 31.9 (CH_2); 20.4 (CH_2); 20.3 (CH_2); 19.9 (CH_3).

iR (ATR): ν(OH): 3476 cm^{-1}, ν(C=O): 1692 cm^{-1}.

MS (ESI) m/z: $C_{13}H_{21}ClO_2$ $[M+Na]^+$ calcd. 267.1122, found 267.1174.



Compound **436b**
$C_{13}H_{21}ClO_2$
M = 244.12 g/mol
White solid

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 4.33 (1H, dt, *J* = 3.4-11.8 Hz, -C**H**-Cl); 3.77 (1H, s, OH); 3.52 (1H, d, *J* = 11.8 Hz, -C**H**-COMe), 2.36 (3H, s, CH_3, Ac); 2.08-1.80 (4H, m); 1.76-1.65 (2H, m); 1.64-1.35 (3H, m); 1.25-1.05 (3H, m); 0.97 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 215.5 (C=O); 77.0 (C, C-OH); 59.9 (CH); 57.8 (CH); 37.5 (C-CH_3); 36.0 (CH_2); 35.6 (CH_3, Ac); 34.8 (CH_2); 33.3 (CH_2); 32.7 (CH_2); 24.3 (CH_2); 21.8 (CH_2); 21.4 (CH_3).

iR (ATR): ν(OH): 3458 cm^{-1}, ν(C=O): 1695 cm^{-1}.

MS (ESI) m/z: $C_{13}H_{21}ClO_2$ $[M+Na]^+$ calcd. 267.1122, found 267.1173.

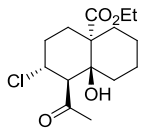
II.2.3.3. From compound **389**

Compounds **437a**, **437b** and **438** were prepared according to the general procedure described in § I.2.2.

3 éq.	**Quantities (mmol)**	**Mass (mg)**	**Volume (mL)**
Compound **389**	0.75	200	-
$TiCl_4$ (1.0M in CH_2Cl_2)	2.30	-	2.3
THF	-	-	10
Compound **437a**	**0.59 (79%)**	**179**	-

1.2 éq.	**Quantities (mmol)**	**Mass (mg)**	**Volume (mL)**
Compound **389**	1.03	273	-
$TiCl_4$ (1.0M in CH_2Cl_2)	1.25	-	1.25
CH_2Cl_2	-	-	5
Compound **437b**	**0.16 (15%)**	**47**	-
Compound **437a**	**0.16 (15%)**	**47**	-
Compound **438**	**0.50 (49%)**	**152**	-

0.5 éq.	**Quantities (mmol)**	**Mass (mg)**	**Volume (mL)**
Compound **389**	1.01	270	-
$TiCl_4$ (1.0M in CH_2Cl_2)	0.50	-	0.50
CH_2Cl_2	-	-	5
Compound **437b**	**0.10 (10%)**	**29**	-
Compound **437a**	**0.40 (40%)**	**121**	-
Compound **438**	**0.22 (22%)**	**66**	-



Compound **437a**
$C_{15}H_{23}ClO_4$
M = 302.13 g/mol
White solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.34 (1H, dt, *J* = 4.7-11.4 Hz, -C**H**-Cl); 4.18 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, CH_2, CO_2Et); 3.89 (1H, d, *J* = 11.4 Hz, -C**H**-COMe); 3.54 (1H, s, OH); 2.38 (3H, s, CH_3, Ac); 2.30-1.95 (4H, m); 1.85-1.40 (8H, m), 1.28 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, CH_3, CO_2Et).

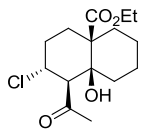
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 216.0 (C=O); 174.9 (C=O, CO_2Et); 74.6 (C, C-OH); 60.5 (CH_2, CO_2Et) 60.1 (CH); 58.4 (CH); 51.3 (C, C-CO_2Et); 35.7 (CH_3, Ac); 33.6 (CH_2); 32.9 (CH_2); 31.3 (CH_2); 30.9 (CH_2); 22.4 (CH_2); 20.5 (CH_2); 14.2 (CH_3).

iR (ATR): ν(OH): 3423 cm^{-1}, ν(C=O): 1702, 1697 cm^{-1}.

MS (ESI) m/z: $C_{15}H_{23}ClO_4Na$ $[M+Na]^+$ calcd. 325.1201, found 325.1187.

Cristallographic data:

Formula	$C_{15}H_{23}ClO_4$
Molecular weight	302.78
Cristal system	Triclinic
Space group	P -1
a (Å)	6.5913(5)
b (Å)	9.3942(8)
c (Å)	13.6470(13)
α (deg)	96.445(4)
β (deg)	99.483(5)
γ (deg)	109.681(5)
V ($Å^3$)	771.88(11)
Z	2
Color	colorless
Cristal dim (mm)	0.50 x 0.25 x 0.10
Dcalc ($g.cm^{-3}$)	1.303
F000	324
μ (mm^{-1})	0.258
Temperture (K)	173(2)
Wavenlenght (Å)	0.71073
Radiation	MoK\a
Diffractometer	KappaCCD
Scan mode	phi and omega scans
hkl limits (deg)	-8/-12/-16
Theta limits (deg)	1.54/27.43
Number of data meas.	3479
Number of data with I>2σ(I)	3027
Number of variables	187
R	0.0617
Rw	0.1373
GOF	1.139
Largest peak in final difference (eÅ-3)	1.139

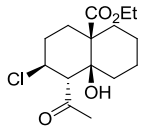


Compound **437b**
$C_{15}H_{23}ClO_4$
M = 302.13 g/mol
White solid

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 4.78 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, OH); 4.61 (1H, dt, *J* = 4.6-11.8 Hz, -C**H**-Cl); 4.18 (2H, q, *J* = 7.8 Hz, CH_2, CO_2Et); 3.06 (1H, dd, *J* = 2.0, 11.8 Hz, -C**H**-COMe); 2.33 (3H, s, CH_3, Ac); 2.30-2.12 (2H, m); 2.00-1.50 (10H, m); 1.27 (3H, t, *J* = 7.8 Hz, CH_3, CO_2Et).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 208.8 (C=O); 177.4 (C=O, CO_2Et); 75.5 (C, C-OH); 61.6 (CH); 61.3 (CH_2, CO_2Et); 57.3 (CH); 50.6 (C, C-CO_2Et); 35.8 (CH_2); 31.3 (CH_2), 31.2 (CH_2); 29.7 (CH_2); 29.6 (CH_3, Ac); 23.1 (CH_2); 22.9 (CH_2); 14.1 (CH_3, CO_2Et).

iR (ATR): ν(OH): 3431 cm^{-1}, ν(C=O): 1710, 1697 cm^{-1}.



Compound **438**
$C_{15}H_{23}ClO_4$
M = 302.13 g/mol
White solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.35 (1H, d, *J* = 2.7 Hz, OH); 4.29-4.12 (1H, m, -C**H**-Cl); 4.22 (2H, q, *J* = 7.2 Hz, CH_2, CO_2Et); 3.32 (1H, d, *J* = 11.5 Hz, -C**H**-COMe); 2.29 (3H, s, CH_3, Ac); 2.25-2.14 (1H, m); 2.05-1.85 (3H, m); 1.65-1.35 (8H, m); 1.28 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, CH_3, CO_2Et).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 210.3 (C=O); 181.2 (C=O, CO_2Et); 77.0 (C, C-OH); 68.2 (CH); 63.8 (CH_2, CO_2Et); 58.9 (CH); 52.6 (C, C-CO_2Et); 37.2 (CH_3, Ac); 35.8 (CH_2); 33.7 (CH_2); 30.6 (CH_2); 30.3 (CH_2); 22.4 (CH_2); 22.2 (CH_2); 16.3 (CH_3, CO_2Et).

iR (ATR): ν(OH): 3431 cm^{-1}, ν(C=O): 1707, 1687 cm^{-1}.

Cristallographic data:

Formula	$C_{15}H_{23}ClO_4$
Molecular weight	302.78
Cristal system	Monoclinic
Space group	P 21/c
a (Å)	7.6705(2)
b (Å)	26.6937(8)
c (Å)	8.6661(3)
α (deg)	90.00
β (deg)	120.880(2)
γ (deg)	90.00
V ($Å^3$)	1522.88
Z	4
Color	colorless
Cristal dim (mm)	0.45 x 0.35 x 0.30
Dcalc ($g.cm^{-3}$)	1.321
F000	648
μ (mm^{-1})	0.261
Temperture (K)	173(2)
Wavenlenght (Å)	0.71073
Radiation	MoK\a
Diffractometer	KappaCCD
Scan mode	phi and omega scans

hkl limits (deg)	-9/-31/-11
Theta limits (deg)	1.53/27.48
Number of data meas.	3467
Number of data with I>2σ(I)	2940
Number of variables	187
R	0.0518
Rw	0.1203
GOF	1.112
Largest peak in final difference (eÅ-3)	1.112

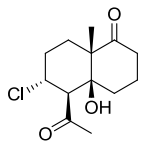
II.2.3.4. <u>From compound **390**</u>

Compounds **439a** and **439b** were prepared according to the general procedure described in § I.2.2.

3 éq.	**Quantities (mmol)**	**Mass (mg)**	**Volume (mL)**
Compound **390**	0.90	200	-
$TiCl_4$ (1.0M in CH_2Cl_2)	2.70	-	2.70
THF	-	-	6
Compound **439a**	**0.47 (52%)**	**121**	-
Compound **439b**	**0.12 (13%)**	**30**	-

1.2 éq.	**Quantities (mmol)**	**Mass (mg)**	**Volume (mL)**
Compound **390**	1.48	328	-
$TiCl_4$ (1.0M in CH_2Cl_2)	1.75	-	1.75
CH_2Cl_2	-	-	5
Compound **439a**	**0.90 (61%)**	**232**	-
Compound **439b**	**0.24 (16%)**	**63**	-

0.5 éq.	**Quantities (mmol)**	**Mass (mg)**	**Volume (mL)**
Compound **390**	1.61	358	-
$TiCl_4$ (1.0M in CH_2Cl_2)	0.80	-	0.80
CH_2Cl_2	-	-	5
Compound **439a**	**1.04 (64%)**	**268**	-
Compound **439b**	**0.20 (12%)**	**51**	-



Compound **439a**
$C_{13}H_{19}ClO_3$
M = 258.10 g/mol
White solid

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 4.28 (1H, dt, *J* = 4.3-11.1 Hz, -C**H**-Cl); 4.13 (1H, s, OH); 2.88 (1H, d, *J* = 11.1 Hz, -C**H**-COMe); 2.61 (1H, ddd, *J* = 7.8-13.7-15.5 Hz); 2.35 (3H, s, CH_3, Ac); 2.34-2.26 (1H, m); 2.16 (1H, dd, *J* = 4.8-14.5 Hz); 2.10-1.75 (4H, m); 1.75-1.55 (2H, m); 1.50-1.40 (1H, m); 1.16 (3H, s, CH_3).

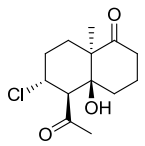
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 214.0 (C=O); 212.0 (C=O); 77.8 (C, C-OH); 59.5 (CH); 58.4 (CH); 53.7 (C, C-CH_3); 36.1 (CH_2); 35.0 (CH_3, Ac); 33.2 (CH_2); 32.7 (CH_2); 28.9 (CH_2); 21.8 (CH_3); 19.6 (CH_2).

iR (ATR): ν(OH): 3488 cm^{-1}, ν(C=O): 1695 cm^{-1}.

MS (ESI) m/z: $C_{13}H_{19}ClO_3Na$ $[M+Na]^+$ calcd. 281.0915, found 281.0924.

Cristallographic data:

Formula	$C_{13}H_{19}ClO_3$
Molecular weight	258.73
Cristal system	Triclinic
Space group	P -1
a (Å)	8.1090(4)
b (Å)	8.3193(4)
c (Å)	11.0227(3)
α (deg)	103.803(3)
β (deg)	95.754(3)
γ (deg)	117.584(2)
V ($Å^3$)	620.57(5)
Z	2
Color	colorless
Cristal dim (mm)	0.40 x 0.30 x 0.25
Dcalc ($g.cm^{-3}$)	1.385
F000	276
μ (mm^{-1})	0.302
Temperture (K)	173(2)
Wavenlenght (Å)	0.71073
Radiation	MoK\a
Diffractometer	KappaCCD
Scan mode	phi and omega scans
hkl limits (deg)	-10/-9/-14
Theta limits (deg)	1.96/27.48
Number of data meas.	2814
Number of data with I>2σ(I)	2625
Number of variables	160
R	0.0416
Rw	0.1183
GOF	1.181
Largest peak in final difference (eÅ-3)	1.181



Compound **439b**
$C_{13}H_{19}ClO_3$
M = 258.10 g/mol
White solid

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 4.32 (1H, dt, *J* = 4.8-11.2 Hz, -C**H**-Cl); 3.48 (1H, s, OH); 3.16 (1H, d, *J* = 11.2 Hz, -C**H**-COMe); 2.65-2.52 (1H, m); 2.39 (3H, s, CH_3, Ac); 2.30-1.92 (5H, m); 1.90-1.75 (2H, m); 1.55-1.45 (1H, m); 1.45-1.30 (1H, m); 1.26 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 214.3 (C=O); 212.5 (C=O); 79.3 (C, C-OH); 58.8 (CH); 58.1 (CH); 51.0 (C, C-CH_3); 35.9 (CH_2); 35.5 (CH_3, Ac); 31.4 (CH_2); 30.7 (CH_2); 27.1 (CH_2); 19.9 (CH_2); 19.7 (CH_3).

iR (ATR): ν(OH): 3466 cm^{-1}, ν(C=O): 1691 cm^{-1}.

MS (ESI) m/z: $C_{13}H_{19}ClO_3Na$ $[M+Na]^+$ calcd. 281.0915, found 281.0921

Cristallographic data:

Formula	$C_{13}H_{19}ClO_3$
Molecular weight	258.73
Cristal system	Monoclinic
Space group	P 21/c
a (Å)	13.2969(4)
b (Å)	10.1697(5)
c (Å)	9.6831(4)
α (deg)	90.00
β (deg)	105.662(2)
γ (deg)	90.00
V ($Å^3$)	1260.79(9)
Z	4
Color	colorless
Cristal dim (mm)	0.50 x 0.40 x 0.20
Dcalc ($g.cm^{-3}$)	1.363
F000	552
μ (mm^{-1})	0.297
Temperture (K)	173(2)
Wavenlenght (Å)	0.71073
Radiation	MoK\a
Diffractometer	KappaCCD
Scan mode	phi and omega scans
hkl limits (deg)	-17/-12/-11
Theta limits (deg)	1.59/27.48
Number of data meas.	2884
Number of data with I>2σ(I)	2519
Number of variables	160

R	0.0446
Rw	0.0970
GOF	1.088
Largest peak in final difference (eÅ-3)	1.088

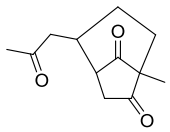
III. Formation of a tetracyclic derivative from a Diels-Alder reaction

III. 1. Formation of the silyl dienol ether

*III. 1. 1. Elimination of HCl on compound **7***

Method with DBU:

To a solution of compound **7** (50 mg, 0.24 mmol) in CH_2Cl_2 (2.0 mL) was added DBU (89 µL, 0.72 mol). The reaction mixture was stirred 12h at RT. Sat. NH_4Cl (10 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic laysers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure to afford compound **440** (47 mg, 0.23 mmol) as colorless oil.



Compound **440**
$C_{12}H_{16}O_3$
M = 208.11 g/mol
R = 95%
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 2.85-2.70 (2H, m); 2.70-2.40 (4H, m); 2.14 (3H, s, CH_3, Ac); 1.97-1.74 (3H, m); 1.40-1.20 (1H, m); 1.04 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 215.8 (C=O); 211.6 (C=O); 205.7 (C=O); 58.7 (C); 49.7 (CH); 47.5 (CH_2); 42.1 (CH_2); 40.5 (CH); 39.2 (CH_2); 30.3 (CH_3, Ac); 24.7 (CH_2); 11.9 (CH_3).

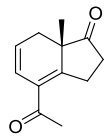
iR (ATR): ν(C=O): 1764, 1718 cm^{-1}.

MS (ESI) m/z: $C_{12}H_{16}ClNaO_3$ $[M+Na]^+$ calcd. 231.100, found 231.097.

Method with LiCl:

To a solution of compound **7** (150 mg, 0.61 mmol) in DMF (7.5 mL) was added LiCl (26 mg, 0.61 mmol). The reaction mixture was heated under reflux for 30 min. After cooling at RT, water (5 mL) and AcOEt (15 mL) were added. The layers were separated and the organic layer was washed with water (3 x 10 mL). The combined aqueous layers were extracted with AcOEt (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (1 x 10 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography

(20 g SiO_2, petroleum ether/ethyl acetate, 8:2) to afford compound **442** (12 mg, 0.06 mmol), compound **443** (58 mg, 0.31 mmol) and compound **8** (25 mg, 0.12 mmol).

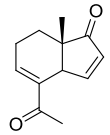


Compound **442**
$C_{12}H_{14}O_3$
M = 190.10 g/mol
R = 10%
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 6.82 (1H, t, *J* = 3.9 Hz, -C**H**=CH-COMe) ; 6.54 (1H, t, *J* = 2.4 Hz, -CH=C**H**-COMe) ; 3.10 (AX system, 2H, J_{AX} = 23.7 Hz, $\Delta\nu$ = 113.5 Hz, δ_A = 3.27 ppm, δ_B = 2.90 ppm); 2.60-2.44 (2H, m); 2.37 (3H, s, CH_3, Ac); 1.97-1.84 (2H, m); 1.72 (1H, s large, OH); 1.50-1.35 (1H, m); 1.05 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 219.4 (C=O); 198.4 (=C-**C**=O); 164.4 (-**C**=C-COMe); 153.7 (-C=**C**-COMe); 140.8 (-**CH**=CH-C=); 122.4 (-CH=**CH**-C=); 49.1 (C, C-CH_3); 42.1 (CH_2); 29.9 (CH_2+CH_3, Ac); 23.9 (CH_2); 20.0 (CH_3).

iR (ATR): ν(C=O): 1742, 1705 cm^{-1}; ν(C=C): 1682 cm^{-1}.

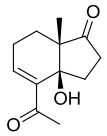


Compound **443**
$C_{12}H_{14}O_2$
M = 190.10 g/mol
R = 50%
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7.58 (1H, dd, *J* = 2.8-5.8 Hz, -C**H**=CH-COMe); 7.10-7.05 (1H, m, -C**H**=C-COMe); 6.05 (1H, dd, *J* = 2.8-5.8 Hz, -CH=C**H**-COMe); 3.63 (1H, s, =C-C**H**-C=); 2.33 (3H, s, CH_3, Ac); 2.30-2.15 (1H, m); 2.05-1.85 (2H, m); 1.48-1.33 (1H, m); 1.13 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 214.0 (C=O); 198.2 (C=O); 164.4 (-**CH**=CH-COMe); 143.4 (-**CH**=C-COMe); 138.4 (-CH=**C**-COMe); 130.4 (-CH=**CH**-COMe); 48.5 (CH); 46.9 (C, C-CH_3); 30.6 (CH_2); 25.4 (CH_3, Ac); 23.7 (CH_3); 23.3 (CH_2).

iR (ATR): ν(C=O): 1741, 1697 cm^{-1}, ν(C=C): 1672 cm^{-1}.



Compound **8**
$C_{12}H_{16}O_3$
M = 208.11 g/mol
R = 20%
Light yellow solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 6.97 (1H, t, *J* = 4.2 Hz, -C=C**H**-); 4.32 (1H, s, OH); 2.60-2.20 (4H, m); 2.34 (3H, s, CH_3, Ac); 2.16-2.02 (1H, m); 1.75-1.40 (3H, m); 1.07 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 220.3 (C=O); 201.8 (=C-**C**=O); 142.7 (-C=**CH**-); 141.3 (-**C**=CH-); 78.2 (C, C-OH); 52.0 (C, C-CH_3); 34.7 (CH_2); 34.2 (CH_2); 27.4 (CH_2); 26.3 (CH_3, Ac); 23.1 (CH_2); 14.2 (CH_3

iR (ATR): ν(OH): 3466 cm_{-1}, ν(C=O): 1731, 1642 cm_{-1}.

MS (ESI) m/z: $C_{12}H_{16}NaO_3$ $[M+Na]^+$ calcd. 231.0992, found 231.1021.

Method with $BF_3.Et_2O$/pyridine and MW activation:

To a solution of compound **7** (499 mg, 2.04 mmol) in THF (13 mL) was added $BF_3.Et_2O$ (0.38 mL, 3.0 mmol) and the reaction mixture was stirred 1h at RT. Pyridine (0.65 mL, 8.0 mmol) was added and the reaction mixture heated 2h30 at 80°C under micro-wave (900W). After cooling at RT, pyridinium salt was removed by filtration and solvents were removed under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (30 g SiO_2, petroleum ether/ethyl acetate, 7:3) to afford compound **8** (334 mg, 1.60 mmol) as a light yellow solid.

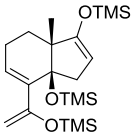
Compound **8** was obtained in 78% yield and was described just above.

III. 1. 2. Synthesis of the trimethylsilyl enol ether

General procedure for the synthesis of the silyle ether enol.

To a solution of starting material (1 éq.) in CH_2Cl_2, was added Et_3N (6 éq.) and the reaction mixture was stirred 10 min at RT. Then, R_3SiOTf (2 or 3 éq.) was added. After 45 min stirring at RT, water (20 mL) was added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with sat. $NaHCO_3$ (1 x 20 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/ethyl acetate/Et_3N, 79:20:1) to afford the resulting compound.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **8**	1.14	0.24	-
TMSOTf	3.46	-	0.63
Et_3N	6.83	-	0.96
CH_2Cl_2	-	-	12
Compound **446**	**1.14**	**0.48**	-



Compound **446**
$C_{21}H_{40}O_3Si_3$
M = 424.23 g/mol
R = 100%
Yellow oil

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6): 6.37 (1H, t, *J* = 4.2 Hz, =C-C=C**H**-); 4.67 (1H, s, SiO-C=C**H**$_2$); 4.52 (1H, s, SiO-C=C**H**$_2$); 4.33 (1H, t, *J* = 2.4 Hz, SiO-C=C**H**-); 3.08 (1H, dd, *J* = 2.4-15.0 Hz, SiO-C-C**H**$_2$-CH=); 2.81 (1H, dd,

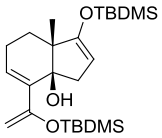
J = 2.4-15.0 Hz, SiO-C-C**H**$_2$-CH=); 2.06-1.94 (2H, m); 1.80-1.65 (1H, m); 1.55-1.45 (1H, m); 1.25 (3H, s, CH_3); 0.30 (9H, s, 3CH_3, OTMS); 0.21 (9H, s, 3CH_3, OTMS); 0.15 (9H, s, 3CH_3, OTMS).

^{13}C NMR (xx MHz, C_6D_6): 158.4 (SiO-**C**=C); 155.6 (SiO-**C**=C); 139.5 (=C-**C**=CH-); 128.5 (SiO-C=**CH**-); 95.8 (=C-C=**CH**-); 94.8 (SiO-C=**CH$_2$**); 82.3 (C, C-OTMS); 50.6 (C, C-CH_3); 41.6 (CH_2); 28.8 (CH_2); 22.7 (CH_2); 18.7 (CH_3); 2.65 (3CH_3, TMS); -0.1 (3CH_3, TMS); -0.4 (3CH_3, TMS).

III. 1. 3. Synthesis of the ^{t}Butyl-dimethylsilyl enol ether

Compound **447** was prepared according to the general procedure described in § III.1.3.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
Compound **8**	2.41	0.50	-
Et_3N	14.20	-	2.00
TBDMSOTf	7.40	-	1.70
CH_2Cl_2	-	-	25
Compound **447**	**2.41**	**1.16**	-



Compound **447**
$C_{24}H_{44}O_3Si_2$
M = 436.28 g/mol
R = 100%
Yellow oil

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6): 3.32 (1H, dd, *J* = 3.4-5.0 Hz, =C-C=C**H**-); 4.77 (1H, s, SiO-C=C**H$_2$**); 4.39 (1H, t, *J* = 2.4 Hz, SiO-C=C**H**-); 4.36 (1H, s, SiO-C=C**H$_2$**); 3.11 (1H, OH); 2.88 (1H, dd, *J* = 2.4-14.5 Hz, SiO-C-C**H$_2$**-CH=); 2.76 (1H, dd, *J* = 2.4-14.5 Hz, SiO-C-C**H$_2$**-CH=); 2.05-1.90 (2H, m); 1.80-1.65 (1H, m); 1.60-1.47 (1H, dd, J = 2.4-14.5 Hz, -C=CH-C**H$_2$**-); 2.76 (1H, dd, J = 2.4-14.5 Hz, -C=CH-C**H$_2$**-); (1H, m); 1.34 (3H, s, CH_3); 0.96 (9H, s, 3CH_3, ^{t}Bu); 0.95 (9H, s, 3CH_3, ^{t}Bu); 0.17 (3H, s, CH_3, OTBDMS); 0.16 (3H, s, CH_3, OTBDMS); 0.11 (3H, s, CH_3, OTBDMS); 0.09 (3H, s, CH_3, OTBDMS).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): 158.0 (SiO-**C**=C); 157.7 (SiO-**C**=C); 138.9 (=C-**C**=CH-); 129.3 (=C-C=**CH**-); 96.0 (SiO-C=**CH**-); 93.3 (SiO-C=**CH$_2$**); 77.8 (C, C-OH); 49.6 (C, C-CH_3); 40.9 (CH_2); 28.3 (CH_2); 25.6 (3CH_3, ^{t}Bu); 25.4 (3CH_3, ^{t}Bu); 22.7 (CH_2); 19.11 (CH_3); 18.0 (C, ^{t}Bu); 17.8 (C, ^{t}Bu); -3.1 (CH_3); -4.8 (CH_3); -5.0 (CH_3); -5.4 (CH_3).

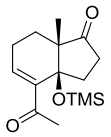
III. 2. Diels-Alder reaction with N-Phenylmaleimide

*III. 2. 1. Reaction with compound **446***

General procedure for the Diels-Alder reaction under thermal conditions:

To a solution of diene (1 éq.) in toluene (≈ 0.03M) was added dienophile (2.0 éq.). The reaction mixture was heated under reflux and then cooled to RT. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude material was purified by silica gel chromatography.

	Quantities (mmol)	Mass (mg)	Volume (mL)
Compound **446**	0.22	94	-
N-Phenylmaleimide	0.44	77	-
Toluene	-	-	6
Compound **449**	**0.16**	**57**	-



Compound **449**
$C_{15}H_{24}O_3Si$
M = 280.15 g/mol
R = 77%
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 6.14 (1H, t, *J* = 4.4 Hz, -C=C**H**-); 2.60-2.46 (1H, m); 2.33-2.17 (1H, m); 2.16-2.00 (1H, m); 1.85 (3H, s, CH_3, Ac); 1.83-1.55 (2H, m); 1.35-1.22 (1H, m); 0.99 (3H, s, CH_3); 0.23 (9H, s, $3CH_3$, OTMS).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 217.3 (C=O); 197.4 (=CH-**C**=O); 142.9 (-C=**CH**-); 141.7 (-**C**=CH-); 79.9 (C, C-OTMS); 54.1 (C, C-CH_3); 34.4 (CH_2); 31.8 (CH_2); 26.9 (CH_3, Ac); 25.7 (CH_2); 22.8 (CH_2); 18.4 (CH_3); 2.34 ($3CH_3$, OTMS)

iR (ATR): ν(C=O): 1737, 1673 cm^{-1}, ν(C=C): 1630 cm^{-1}.

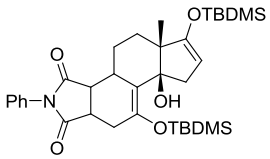
*III. 2. 2. Reaction with compound **447***

III.2.2.1. Reaction with N-phenylmaleimide

Diels-Alder reaction under thermal activation.

Compound **450** was prepared according to the general procedure described in § III.2.1.

	Quantities (mmol)	Mass (mg)	Volume (mL)
Compound **447**	0.32	140	-
N-Phenylmaleimide	0.96	166	-
Toluene	-	-	6
Compound **450**	**0.031**	**19**	-



Compound **450**
$C_{34}H_{51}NO_5Si_2$
M = 609.33 g/mol
R = 10%
Yellow solid

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6): 7.46 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, H_{Ar}); 7.09 (2H, t, *J* = 7.8 Hz, H_{Ar}); 6.93 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, H_{Ar}); 4.51 (1H, t, *J* = 2.1 Hz, SiO-C=C**H**-); 3.56 (1H, s, OH); 3.02 (1H, dd, *J* = 2.6-15.1 Hz); 2.74 (2H, ddd, *J* = 2.4-7.4-14.6 Hz); 2.55-2.25 (4H, m); 2.10-1.60 (4H, m); 0.98 (9H, s, $3CH_3$, ^{t}Bu); 0.92 (3H, s, CH_3); 0.89 (9H, s, $3CH_3$, ^{t}Bu); 0.19 (3H, s, CH_3, TBDMS); 0.17 (6H, s, $2CH_3$, TBDMS); 0.15 (3H, s, CH_3, TBDMS).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): 177.0 (N-**C**=O); 176.7 (N-**C**=O); 159.2 (SiO-**C**=C); 146.3 (SiO-**C**=C); 132.8 (C, C_{Ar}); 120.9 (SiO-C=**C**-); 95.1 (SiO-C=**CH**-); 78.6 (C, C-OH); 49.3 (C, C-CH_3); 46.4 (CH_2); 44.9 (CH_2); 44.54 (CH); 40.0 (CH); 31. (CH_2); 29.8 (CH_2); 25.8 ($3CH_3$, ^{t}Bu); 25.6 ($3CH_3$, ^{t}Bu); 18.0 (2C, ^{t}Bu); 17.4 (CH); 11.1 (CH_3); -3.1 (CH_3, TBDMS); -3.3 (CH_3, TBDMS); -4.9 (CH_3, TBDMS); -5.1 (TBDMS).

iR (ATR): ν(C=O): 1705 cm^{-1}; ν(Ar): 1458 cm^{-1}.

<u>General procedure for the Diels-Alder reaction under High-Pressure activation</u>:

A solution of diene (1 éq.) and dienophile (1 éq.) in toluene (≈ 0.7 to 1.0 M) was submitted to high pressure (8 kbar) at RT for 15h. Solvant was removed under reduced pressure and the crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 10:0 to 5:5).

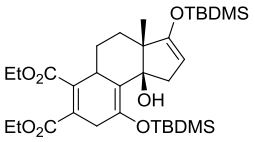
	Quantities (mmol)	**Mass (mg)**	**Volume (mL)**
Compound **447**	0.44	191	-
N-Phenylmaleimide	0.44	76	-
Toluene	-	-	6
Compound **450**	**0.25**	**153**	-

Compound **450** was obtained in 57% yield and was described just above.

III.2.2.2. <u>Reaction with ACDE</u>

Compounds **452a** and **452b** were prepared according to the general procedure (high pressure activation) described in § III.2.2.1.

	Quantities (mmol)	**Mass (mg)**	**Volume (mL)**
Compound **447**	0.25	110	-
ACDE	0.25	-	0.04
Toluene	-	-	4
Compound **425a**	**0.09**	**55**	-
Cpmpound **452b**	**0.06**	**35**	-

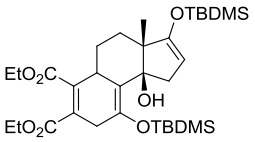


Compound **452a**
$C_{34}H_{54}O_7Si_2$
M = 606.34 g/mol
R = 37%
Orange oil

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6): 5.60 (1H, s, SiO-C=C**H**-); 4.41 (1H, t, *J* = 2.4Hz, =C-C**H**-C=); 4.28-4.06 (2H, m, CH_2, CO_2Et); 3.97 (2H, q, *J* = 6.9 Hz, CH_2, CO_2Et); 3.82-3.66 (1H, m, OH); 3.23 (1H, dd, *J* = 8.4-21.3 Hz, =C-C**H**$_2$-C=); 2.90 (1H, dd, *J* = 7.5-21.3 Hz, =C-C**H**$_2$-C=); 2.68 (2H, t, *J* = 1.5 Hz); 2.10-1.80 (2H, m); 1.70-1.50 (2H, m); 1.38 (3H, s CH_3); 0.98 (9H, s, 3CH_3, ^{t}Bu); 0.89 (9H, 3CH_3, ^{t}Bu); 1.00-0.85 (6H, m, 2CH_3, CO_2Et); 0.18 (3H, s, CH_3, OTBDMS); 0.15 (3H, s, CH_3, OTBDMS); 0.07 (3H, s, CH_3, OTBDMS); 0.06 (3H, s, CH_3, OTBDMS).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): 167.9 (C=O, CO_2Et); 165.3 (C=O, CO_2Et); 160.0 (SiO-**C**=C); 141.2 (SiO-**C**=C); 140.5 (E-C=**C**-E); 124.7 (E-C=**C**-E); 117.4 (SiO-C=**C**-); 94.6 (SiO-C=**CH**); 81.7(C, C-OH); 60.6 (2CH_2, CO_2Et); 51.6 (C, C-CH_3); 42.6 (CH_2); 39.4 (CH); 33.4 (CH_2); 32.6 (CH_2); 27.3 (CH_2); 25.5 (3CH_3, ^{t}Bu); 25.4 (3CH_3, ^{t}Bu); 18.0 (CH_3); 13.7 (CH_3, CO_2Et); 13.6 (CH_3, CO_2Et); -3.4 (CH_3, OTBDMS); -3.6 (CH_3, OTBDMS); -5.0 (CH_3, OTBDMS); -5.3 (CH_3, OTBDMS).

iR (ATR): ν(OH): 3428 cm^{-1}; ν(C=O): 1723 cm^{-1}.



Compound **452b**
$C_{34}H_{54}O_7Si_2$
M = 606.34 g/mol
R = 24%
Orange oil

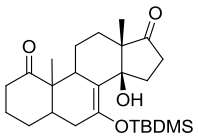
^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6): 4.54 (1H, t, *J* = 2.4 Hz, SiO-C=C**H**-); 4.25-3.80 (4H, m); 3.97 (2H, q, *J* = 6.9 Hz, CH_2, CO_2Et); 3.30-2.80 (4H, m); 1.80-1.45 (4H, m); 1.35 (3H, s, CH_3); 1.05-0.80 (6H, m, 2CH_3, CO_2Et); 0.97 (9H, s, 3CH_3, ^{t}Bu); 0.95 (9H, s, 3CH_3, ^{t}Bu); 0.15 (3H, s, CH_3, TBDMS); 0.14 (3H, s, CH_3, TBDMS); 0.12 (6H, s, 2CH_3, TBDMS).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): 167.8 (C=O, CO_2Et); 165.3 (C=O, CO_2Et); 157.8 (SiO-**C**=C); 143.5 (SiO-**C**=C); 142.3 (E-C=**C**-E); 124.9 (E-C=**C**-E); 117.0 (SiO-C=**C-**); 96.1 (SiO-C=**CH**-); 79.1 (C, C-OH); 60.5 (2CH_2, CO_2Et); 51.0 (C, C-CH_3); 46.3 (CH_2); 43.8 (CH_2); 36.2 (CH); 32.6 (CH_2); 30.0 (CH_2); 25.9 (3CH_3, ^{t}Bu); 25.6 (C, ^{t}Bu); 25.5 (3CH_3, ^{t}Bu); 25.3 (C, ^{t}Bu); 16.8 (CH_3); 13.8 (CH_3, CO_2Et); 13.6 (CH_3, CO_2Et); -2.9 (CH_3, OTBDMS); -3.3 (CH_3, OTBDMS); -5.0 (CH_3, OTBDMS); -5.2 (CH_3, OTBDMS).

iR (ATR): ν(OH): 3412 cm^{-1}; ν(C=O): 1721 cm^{-1}; ν(C=C): 1651 cm^{-1}.

III.2.2.3. Reaction with 2-methylcylohex-2-enone

To a solution of compound **447** (97 mg, 0.22 mmol) and 2-methylcylohex-2-enone (54 mg, 0.49 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) cooled at -78°C was added $MeAlCl_2$ (1.0 M in hexane, 90 µL, 0.09 mmol). The reaction mixture was stirred 3h at -78°C. NEt_3 (100 µL) and sat. $NaHCO_3$ (10 mL) were added and the reaction mixture was allowed to warm to RT. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (10 g SiO_2, petroleum ether/ethyl acetate, 8:2) to afford compound **460** (15 mg, 0.034 mmol) as a white solid.



Compound **460**
$C_{25}H_{40}O_4Si$
M = 432.27 g/mol
R = 16%
White solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 2.75-1.80 (14H, m); 1.70-1.00 (5H, m); 1.35 (3H, s, CH_3); 1.19 (3H, s, CH_3); 0.95 (9H, s, 3CH_3, tBu); 0.23 (3H, s, CH_3, OTBDMS); 0.22 (3H, s, CH_3, OTBDMS).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 221.7 (C=O); 213.4 (C=O); 142.9 (SiO-**C**=C-); 115.4 (SiO-C=**C**-); 82.3 (C, C-OH); 54.3 (C, C-CH_3); 50.5 (C, C-CH_3); 44.5 (CH); 42.4 (CH); 39.4 (CH_2); 33.7 (CH_2); 33.4 (2CH_2); 32.3 (CH_2); 26.0 (3CH_3, ^{t}Bu); 25.7 (CH_2); 23.7 (CH_3); 23.4 (CH_2); 23.3 (CH_2); 18.4 (C, ^{t}Bu); 14.3 (CH_3); -2.6 (CH_3, OTBDMS); -3.1 (CH_3, OTBDMS).

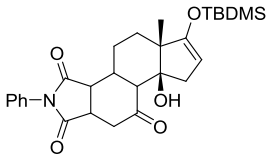
III. 3. Deprotection of the silyl enol ether

III. 3. 1. With 2 éq. of TBAF

General procedure for the deprotection using TBAF.

To a solution of silyl compound (1 éq.) in THF (≈ 0.02 M) was added TBAF (1.0 M in THF, 2 or 4 éq.). The reaction mixture was stirred 3h at RT. Sat. $NaHCO_3$ (5 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (1 x 10 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/ethyl acetate) to afford the resulting compound.

	Quantities (mmol)	Mass (mg)	Volume (mL)
Compound **450**	0.08	49	-
TBAF	0.16	-	0.016
THF	-	-	4
Compound **468**	**0.03**	**14**	-



Compound **468**
$C_{28}H_{37}NO_5Si$
M = 495.24 g/mol
R = 36%
White solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7.55-7.35 (3H, m, H_{Ar}); 7.25-7.15 (2H, m, H_{Ar}); 4.35 (1H, s, SiO-C=C**H**-); 3.94 (1H, s, OH); 3.60-3.30 (2H, m); 3.10-2.75 (2H, m); 2.40-1.70 (7H, m); 1.02 (3H, s, CH_3); 0.92 (9H, $3CH_3$, ^{t}Bu); 0.19 (3H, s, CH_3, OTBDMS); 0.14 (3H, s, CH_3, OTBDMS).

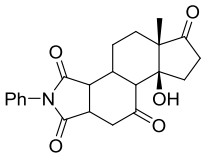
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 212.6 (C=O); 176.6 (N-**C**=O); 175.6 (N-**C**=O); 160.9 (SiO-**C**=CH-); 131.3 (C, C_{Ar}); 129.3 (2CH, C_{Ar}); 129.0 (CH, C_{Ar}); 126.4 (2CH, C_{Ar}); 92.3 (SiO-C=**CH**-); 80.4 (C, C-OH); 54.2 (CH); 49.8 (C, C-CH_3); 42.1 (CH_2); 38.7 (CH_2); 37.7 (CH); 37.1 (CH_2); 37.0 (CH_2); 26.6 ($3CH_3$, ^{t}Bu); 23.2 (CH_2); 18.1 (C, ^{t}Bu); 14.3 (CH_3); -4.5 (CH_3, OTBDMS); -5.1 (CH_3, OTBDMS).

iR (ATR): ν(OH): 3471 cm^{-1}; ν(C=O): 1735, 1704 cm^{-1}; ν(Ar): 1497 cm^{-1}.

III. 3. 2. <u>With 4 éq. of TBAF</u>

Compounds **469** and **470** were prepared according to the general procedure described in § III.3.1.

	Quantities (mmol)	Mass (mg)	Volume (mL)
Compound **450**	0.15	94	-
TBAF	0.60	-	0.06
THF	-	-	10
Compound **469**	**0.02**	**9**	-
Compound **470**	**0.02**	**8**	-

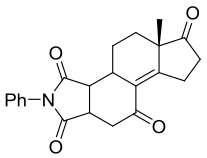


Compound **469**
$C_{22}H_{23}NO_5$
M = 381.16 g/mol
R = 16%
White solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7.56-7.38 (3H, m, H_{Ar}); 7.33-7.28 (2H, m, H_{Ar}); 4.19 (1H, s, OH); 3.37 (1H, ddd, *J* = 6.2-9.6-13.1 Hz); 3.08-2.91 (2H, m); 2.72-1.84 (6H, m); 1.62-0.80 (5H, m); 1.14 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 218.7 (C=O); 211.9 (C=O); 176.0 (N-**C**=O); 175.9 (N-**C**=O); 131.3 (C, C_{Ar}); 129.3 (2CH, C_{Ar}); 129.0 (CH, C_{Ar}); 126.3 (2CH, C_{Ar}); 80.2 (C, C-OH); 54.2 (CH); 53.1 (C; C-CH_3); 44.4 (CH); 39.1 (CH_2); 36.7 (CH); 35.6 (CH); 32.6 (CH_2); 30.7 (CH_2); 28.1 (CH_2); 27.1 (CH_2); 13.0 (CH_3).

iR (ATR): ν(OH): 3400 cm^{-1}; ν(C=O): 1776, 1703 cm^{-1}; ν(Ar): 1496 cm^{-1}.



Compound **470**
$C_{22}H_{21}NO_4$
M = 363.15 g/mol
R = 15%
White solid

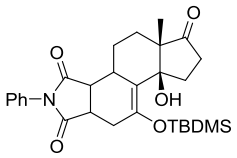
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7.50-7.30 (3H, m, H_{Ar}); 7.28-7.08 (2H, m, H_{Ar}); 3.70-3.28 (3H, m); 3.24-2.60 (5H, m); 2.34-1.86 (3H, m); 1.50-1.38 (2H, m); 1.24 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 217.6 (C=O); 196.4 (=C-**C**=O); 176.8 (N-**C**=O); 176.4 (N-**C**=O); 161.1 (-**C**=C-CO-); 129.2 (2CH, C_{Ar}); 128.9 (CH, C_{Ar}); 126.4 (2CH, C_{Ar}); 125.9 (-C=**C**-CO-); 50.5 (C, C-CH_3); 42.1 (CH); 39.4 (CH+CH_2); 37.5 (CH); 35.3 (CH_2); 27.9 (CH_2); 26.3 (CH_2); 24.4 (CH_3); 21.0 (CH_2).

iR (ATR): ν(C=O): 1718, 1700 cm^{-1}; ν(Ar): 1497 cm^{-1}.

III. 3. 3. <u>With $CeCl_3.7H_2O$-NaI</u>

To a solution of compound **450** (43 mg, 0.07 mmol) in acetonitrile (7 mL) were added $CeCl_3.7H_2O$ (78 mg, 0.21 mmol) and NaI (21 mg, 0.14 mmol). The reaction mixture was stirred 3h30 at RT and water was added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with AcOEt (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water (2 x 10 mL), with brine (1 x 10 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (10 g SiO_2, petroleum ether/ethyl acetate, 6:4) to afford compound **471** (14 mg, 0.03 mmol) as a white solid.



Compound **471**
$C_{28}H_{37}NO_5Si$
M = 495.24 g/mol
R = 42%
White solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7.50-7.35 (3H, m, H_{Ar}); 7.25-7.15 (2H, m, H_{Ar}); 3.96 (1H, s, OH); 3.32 (1H, ddd, *J* = 1.8-7.2-9.1 Hz); 3.14 (1H, dd, *J* = 5.8-9.1 Hz); 2.94 (1H, dd, *J* = 1.8-15.2 Hz); 2.80-2.40 (5H, m); 2.35-2.20 (1H, m); 2.12-1.94 (1H, m); 1.86-1.70 (1H, m); 1.52-1.10 (4H, m); 1.05 (3H, s, CH_3); 0.96 (s, 9H, 3CH_3, ^{t}Bu); 0.31 (3H, s, 3H, CH_3, OTBDMS); 0.27 (3H, s, CH_3, OTBDMS).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 221.8 (C=O); 177.7 (N-**C**=O); 177.0 (N-**C**=O); 147.1 (SiO-**C**=C-); 131.9 (C, C_{Ar}); 129.3 (2CH, C_{Ar}); 128.8 (CH, C_{Ar}); 126.6 (2CH, C_{Ar}); 117.3 (SiO-C=**C**-); 80.2 (C, C-OH); 52.1 (C, C-CH_3);

43.3 (CH); 40.7 (CH); 34.7 (CH); 33.9 (CH_2); 33.6 (CH_2); 30.4 (CH_2); 29.7 (CH_2); 25.9 ($3CH_3$, ^tBu); 19.9 (CH_2); 18.2 (C, ^tBu); 14.1 (CH_3); -2.8 (CH_3, OTBDMS); -2.9 (CH_3, OTBDMS).

iR (ATR): ν(OH): 3521 cm^{-1}; ν(C=O): 1729, 1701 cm^{-1}; ν(C=C): 1634 cm^{-1}; ν(Ar): 1500 cm^{-1}.

III. 3. 4. With formic acid

A solution of compound **450** (48 mg, 0.08 mmol) in THF/HCO_2H/H_2O (6/3/1, 8 mL) was stirred 2h at RT and cooled at 0°C. Sat. $NaHCO_3$ (10 mL) was added slowly and the aqueous layer was extracted with AcOEt (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (1 x 10 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (5 g SiO_2, petroleum ether/ethyl acetate, 6:4) to afford compound **470** (25 mg, 0.07 mmol) as a white solid.

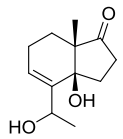
Compound **470** was obtained in 87% yield and was described in § III. 3. 2.

III. 4. Access to simple diene

III. 4. 1. Selective reduction of the α,β-insaturated ketone

Compound **476** was prepared according to the general procedure described in Part.I § II.1.3.

	Quantities (mmol)	Mass (mg)	Volume (mL)
Compound **8**	0.72	150	-
$NaBH_4$	0.77	29	-
$CeCl_3.7H_2O$	1.08	401	-
THF/MeOH (2/1)	-	-	9
Compound **476**	**0.47**	**98**	-



Compound **476**
$C_{12}H_{18}O_3$
M = 210.13 g/mol
R = 65%
White solid

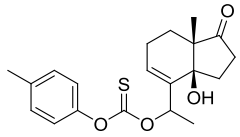
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.85 (1H*min*, t, *J* = 4.0 Hz, -C=C**H**-); 5.70 (1H*maj*, t, *J* = 4.0 Hz, -C=C**H**-); 4.66 (1H*min*,q, *J* = 6.4 Hz, -C**H**-OH); 5.49 (1H*maj*, q, *J* = 6.5 Hz, -C**H**-OH); 2.90 (4H, s, OH); 2.60-1.90 (10H, m); 1.75-1.60 (2H, m); 1.46 (3H*maj*, d, *J* = 6.5 Hz, OH-CH-C**H**$_3$); 1.37 (3H*min*, d, *J* = 6.4 Hz, OH-CH-C**H**$_3$); 1.50-1.20 (4H, m); 1.05 (3H*min*, s, CH_3); 1.02 (3H*maj*, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 221.2 (C=O); 142.1 (-**C**=CH); 125.0 (-C=**CH**-); 80.4 (C, C-OH); 71.1 (CH, CH-OH); 53.1 (C, C-CH_3); 35.4 (CH_2); 34.3 (CH_2); 28.4 (CH_2); 23.6 (CH_3); 21.7 (CH_2); 13.9 (CH_3).

iR (ATR): ν(OH) 3448 cm^{-1}, ν(C=O): 1702 cm^{-1}.

III. 4. 2. Protection with a thiocarbonate group

To a solution of compound **476** (40 mg, 0.19 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) cooled at 0°C was added pyridine (60 µL, 0.74 mmol) and O-p-tolyl chlorothioformate (32 µL, 0.21 mmol). The reaction mixture was stirred 15h at RT and water (2 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with AcOEt (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine (1 x 10 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (5 g SiO_2, petroleum ether/ethyl acetate, 9:1) to afford compound **477** (42 mg, 0.12 mmol) as a white solid.



Compound **477**
$C_{20}H_{24}O_4S$
M = 360.14 g/mol
R = 61%
White solid

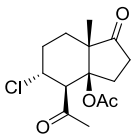
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7.16 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H_{Ar}); 7.03 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H_{Ar}); 6.14 (q, 1H, *J* = 7.0 Hz, H_{Ar}); 4.85-4.80 (m, 1H); 2.55-2.25 (m, 3H); 2.34 (s, 3H, CH_3); 2.20-1.70 (m, 3H); 1.89 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, CH_3); 1.80-0.95 (m, 3H); 1.00 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 219.8 (C=O); 169.3 (C=S); 148.5 (-C=**CH**-); 137.1 (-**C**=CH-); 135.6 (C,C_{Ar}); 129.7 (2CH, C_{Ar}); 125.0 (CH, C_{Ar}); 120.5 (2CH, C_{Ar}); 80.7 (C, C-OH); 53.9 (C, C-CH_3); 41.4 (CH); 33.6 (CH_2); 33.5 (CH_2); 27.6 (CH_2); 26.7 (CH_2); 20.4 (CH_3); 13.0 (CH_3); 12.6 (CH_3).

iR (ATR): ν(OH): 3429 cm^{-1}; ν(C=O): 1713 cm^{-1}; ν(Ar): 1505 cm^{-1}; ν(C=S): 1185 cm^{-1}.

III. 4. 3. Protection of the tertiary hydroxyl group with acetate group

To a solution of compound **7** (124 mg, 0.51 mmol) in Ac_2O (7.5 mL) cooled at 0°C was added $BF_3.Et_2O$ (7.5 µL, 0.06 mmol). The reaction mixture was stirred 2h30 in warming to RT. Water (10 mL) was added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with sat. $NaHCO_3$ (3 x 10 mL), with brine (1 x 10 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (5 g SiO_2, petroleum ether/ethyl acetate, 7:3) to afford compound **480** (130 mg, 0.46 mmol) as a white solid.



Compound **480**
$C_{14}H_{19}ClO_4$
M = 286.10 g/mol
R = 89%
White solid

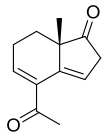
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4.36 (1H, dt, *J* = 3.9-11.4 Hz, -C**H**-Cl); 3.04-2.90 (1H, m); 2.73 (1H, d, *J* = 11.4 Hz, -C**H**-COMe); 2.64 (1H, dd, *J* = 2.1-9.6 Hz); 2.55-2.35 (2H, m); 2.34 (3H, s, CH_3, Ac); 2.18-2.00 (3H, m); 2.05 (3H, s, CH_3, OAc); 1.68-1.44 (2H, m); 1.00 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 215.2 (C=O); 205.8 (C=O); 170.7 (C=O, OAc); 87.8 (C, C-OAc); 62.3 (CH); 57.2 (CH); 54.8 (C, C-CH_3); 34.6 (CH_2); 33.7 (CH_3); 32.8 (CH_2); 29.6 (CH_2); 28.8 (CH_2); 22.2 (CH_3); 20.2 (CH_3).

iR (ATR): ν(C=P): 1735, 1715 cm^{-1}.

*III. 4. 4. <u>Deshydratation of compound **8**</u>*

To a solution of compound **8** (53 mg, 0.25 mmol) in Ac_2O (4 mL) was added $KHSO_4$ (80 mg, 0.59 mmol) and the reaction was heated under reflux for 30 min. After cooling to RT, Ac_2O was removed under reduced pressure. The residue was then dilute with CH_2Cl_2 (10 mL). The organic layer was washed with water (1 x 5 mL), with sat. $NaHCO_3$ (2 x 5 mL). The combined aqueous layers were extracted with CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (5g SiO2, petroleum ether/ethyl acetate, 7:3) to afford compound **479** a yellow oil.



Compound **479**
$C_{12}H_{14}O_2$
M = 190.10 g/mol
R = 72%
Yellow oil

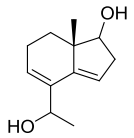
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 6.81 (t, 1H, *J* = 4.2 Hz, -C**H**=C-COMe); 6.53 (t, 1H, *J* = 2.6 Hz, -C**H**=C-C=); 3.26 (d, 1H, *J* = 23.7 Hz, -CO-C**H**$_2$-C=); 2.88 (dd, 1H, *J* = 2.6-23.7 Hz, -CO-C**H**$_2$-C=); 2.56-2.44 (m, 2H); 2.36 (s, 3H, CH_3, Ac); 1.92-1.82 (m, 1H); 1.44 (ddd, 1H, *J* = 7.7-10.5-13.2 Hz); 1.04 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 219.3 (C=O); 198.3 (=C-**C**=O); 140.8 (-**CH**=C-COMe); 139.2 (-CH=**C**-C=); 134.1 (-CH=**C**-COMe); 122.3 (-**CH**=C-C=); 49.0 (C, C-CH_3); 42.0 (CH_2); 26.9 (CH_3, Ac); 26.8 (CH_2); 23.9 (CH_2); 19.9 (CH_3).

*III. 4. 5. Reduction of compound **479***

Compound **482** was prepared according to the general procedure described in Part.I § II.1.3.

	Quantities (mmol)	Mass (mg)	Volume (mL)
Compound **479**	0.53	100	-
$NaBH_4$	0.53	20	-
$CeCl_3.7H_2O$	0.79	293	-
THF/MeOH (2/1)	-	-	6
Compound **482**	**0.41**	**79**	-



Compound **482**
$C_{12}H_{18}O_2$
M = 194.13 g/mol
R = 77%
White solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.75 (1H, s, -C=C**H**-); 5.31 (1H, s, -C=C**H**-); 4.43 (1H, q, *J* = 6.3 Hz, OH-C**H**-CH_3); 3.86 (1H, t, *J* = 8.4 Hz, OH-C**H**-CH_2-); 3.35 (2H, s, 2OH); 2.44 (1H, ddd, *J* = 3.4-7.6-15.6 Hz); 2.34-2.01 (3H, m); 1.75 (1H, dd, *J* = 5.0-12.5 Hz); 1.20 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, OH-CH-C**H_3**); 0.79 (3H, s, CH_3).

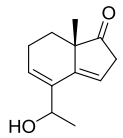
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 144.2 (-**C**=CH-); 137.9 (-**C**=CH-); 122.8 (-C=**CH**-); 116.9 (-C=**CH**-); 81.8 (CH, CH-OH); 67.0 (CH, CH-OH); 45.9 (C, C-CH_3); 37.7 (CH_2); 33.9 (CH_2); 23.4 (CH_2); 23.2 (CH_3); 14.8 (CH_3).

III. 4. 6. Oxidation of allylic alcohol

Compound **479**, **483** and **484** were prepared according to the general procedure described in Part.I §IV.1.8.

	Quantities (mmol)	Mass (mg)	Volume (mL)
Compound **482**	0.41	79	-
Dess Martin reagent	0.41	174	-
CH_2Cl_2	-	-	3
Compound **479**	**0.11**	**20**	-
Compound **484**	**0.03**	**6**	-
Compound **483**	**0.09**	**18**	-

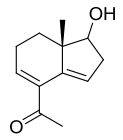
Compound **479** was obtained in 26% yield and was described in § III.4.4.



Compound **484**
$C_{12}H_{16}O_2$
M = 192.12 g/mol
R = 8%

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.92 (1H, s, -C=C**H**-); 5.84 (1H, s, -C=C**H**-); 4.67 (1H, q, *J* = 6.3 Hz, OH-C**H**-CH_3); 3.07 (AB system, 2H, J_{AB} = 23.4 Hz, $\Delta\nu$ = 110.5 Hz, δ_A = 3.24 ppm, δ_B = 2.88 ppm, -CO-C**H**$_2$-CH=); 2.50-2.20 (3H, m); 1.90-1.78 (1H, m); 1.70-1.30 (1H, m); 1.37 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, OH-CH-C**H$_3$**); 1.07 (3H, s, CH_3).

iR (ATR): ν(OH): 3421 cm^{-1}; ν(C=O): 1714 cm^{-1}; ν(C=C): 1647 cm^{-1}.



Compound **483**
$C_{12}H_{16}O_2$
M = 192.12 g/mol
R = 23%

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 6.74 (1H, t, *J* = 3.6 Hz, -C=C**H**-); 6.22 (1H, s, -C=C**H**-); 4.00 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, OH-C**H**-CH_2-); 2.70-2.20 (3H, m); 2.33 (3H, s, CH_3, Ac); 2.00-1.70 (2H, m); 1.50-1.20 (2H, m); 0.90 (3H, s, CH_3).

iR (ATR): ν(OH): 3418 cm^{-1}; ν(C=O): 1742 cm^{-1}; ν(C=C): 1672 cm^{-1}.

IV. Formation of a tetracyclic derivative from a Mukayiama and Michael additions

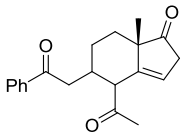
IV. 1. Mukayiama addition

IV. 1. 1. With trimethyl(1-phenylvinyloxy)silane

General procedure for the Mukayiama reaction:

To a solution of enone (1 éq.) in CH_2Cl_2 (≈ 0.06 M) cooled at -78°C was added $TiCl_4$ (2 éq.) and 10 min later enoxysilane (2 éq.). The reaction mixture was stirred at -78°C for 1h and K_2CO_3 (10% in H_2O, 3 mL) was added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 8:2 to 6:4).

	Quantities (mmol)	Mass (mg)	Volume (mL)
Compound **479**	0.48	91	-
trimethyl(1-phenylvinyloxy)silane	0.98	-	0.20
$TiCl_4$ (1.0M in CH_2Cl_2)	0.96	-	0.96
CH_2Cl_2	-	-	6
Compound **494**	**0.24**	**73**	-



Compound **494**
$C_{20}H_{22}O_3$
M = 310.16 g/mol
R = 49%

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7.91 (2H, dd, *J* = 1.3-8.7 Hz, H_{Ar}); 7.55 (1H, dt, *J* = 1.3-7.5 Hz, H_{Ar}); 7.45 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, H_{Ar}); 6.04 (1H, s, -C=C**H**-); 3.32 (1H, s); 3.15-2.8 (5H, m); 2.20 (3H, s, CH_3, Ac); 4.80-1.35 (5H, m); 1.05 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 220.6 (C=O); 207.4 (C=O); 199.6 (C=O); 144.2 (**C**=CH); 133.7 (CH, C_{Ar}); 129.1 (2CH, C_{Ar}); 128.4 (2CH, C_{Ar}); 124.9 (C=**CH**); 57.7 (CH); 51.5 (C, C-CH_3); 41.4 (CH_2); 40.9 (CH_2); 29.9 (CH); 28.6 (CH_2); 28.4 (CH_3, Ac); 24.1 (CH_2); 21.0 (CH_3).

iR (ATR): ν(C=O): 1742, 1709, 1680 cm^{-1}; ν(Ar): 1448 cm^{-1}.

IV. 1. 2. With cyclohexenyloxytrimethylsilane

IV. 1. 2. 1. Synthesis of cyclohexenyloxytrimethylsilane

Compound **492** was prepared according to the general procedure described in § III.1.2.

	Quantities (mmol)	Mass (g)	Volume (mL)
cyclohexanone	14.5	-	1.5
TMSOTf	15.9	-	2.9
Et_3N	28.5	-	4.0
CH_2Cl_2	-	-	25
Compound **492**	**9.64**	**1.64**	-

Compound **492**
$C_9H_{18}OSi$
M = 170.11 g/mol
R = 66%
Colorless oil

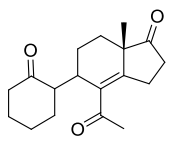
^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6): 4.97 (1H, t, *J* = 3.9 Hz, SiO-C=C**H**-); 2.10-2.03 (2H, m); 2.02-1.94 (2H, m); 1.58-1.48 (2H, m); 1.46-1.36 (2H, m); 0.19 (9H, s, 3CH_3, TMS).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): 151.2 (SiO-**C**=CH-); 103.8 (SiO-C=**CH**-); 30.7 (CH_2); 24.5 (CH_2); 23.8 (CH_2); 23.0 (CH_2); 0.73 (3CH_3, TMS).

IV. 1. 2. 2. Mukayiama addition

Compound **479** was prepared according to the general procedure described in § IV.1.1.

	Quantities (mmol)	Mass (mg)	Volume (mL)
Compound **479**	0.95	180	-
cyclohexenyloxytrimethylsilane	2.38	-	0.46
$TiCl_4$ (1.0M in CH_2Cl_2)	1.90	-	1.90
CH_2Cl_2	-	-	10
Compound **495**	**0.47**	**136**	-



Compound **495**
$C_{18}H_{24}O_3$
M = 288.17 g/mol
R = 50%

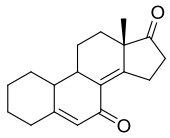
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 3.54 (1H, t, *J* = 5.1 Hz); 3.14-2.98 (1H, m); 2.70-2.45 (2H, m); 2.40-2.10 (4H, m); 2.22 (3H, s, CH_3, Ac); 2.0-1.75 (5H, m); 1.75-1.30 (5H, m); 1.12 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 218.1 (C=O); 211.3 (C=O); 205.0 (=C-C=O); 145.1 (-**C**=C-CO-); 135.5 (-C=**C**-CO-); 56.6 (CH); 49.0 (C, C-CH_3); 42.2 (CH_2); 36.2 (CH_2); 31.2 (CH); 31.1 (CH_2); 30.7 (CH_3, Ac); 26.9 (CH_2); 25.4 (CH_2); 24.9 (CH_2); 23.6 (CH_2); 23.3 (CH_3).

iR (ATR): ν(C=O): 1745, 1699 cm^{-1}.

IV. 1. 2. 3. Robinson annelation

To a solution of compound **495** (67 mg, 0.23 mmol) in MeOH (5 mL) was added KOH (10 mg, 0.18 mmol). The reaction mixture was stirred 30 min at RT and water (10 mL) was added. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (5g SiO_2, petroleum ether/ethyl acetate, 7:3) to afford compound **496** (44 mg, 0.16 mmol) as a white solid.



Compound **496**
$C_{18}H_{22}O_2$
M = 270.16 g/mol
R = 71%
White solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.84 (1H, s, -C=C**H**-); 3.27-3.13 (1H, m); 3.04-2.86 (2H, m); 2.71-2.58 (1H, m); 2.44-2.10 (4H, m); 2.05-1.65 (7H, m); 1.53-1.05 (5H, m); 1.16 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 219.7 (C=O); 190.9 (=C-**C**=O); 169.1 (-**C**=C-); 152.4 (-**C**=C-); 127.6 (-C=**C**-CO-); 123.5 (-C=**CH**-CO-); 49.2 (C, C-CH_3); 47.9 (CH); 37.2 (CH_2); 36.1 (CH_2); 35.6 (CH); 30.3 (CH_2); 30.2 (CH_2); 26.3 (CH_2); 26.2 (CH_2); 22.5 (CH_3); 21.3 (CH_2).

iR (ATR): ν(C=O): 1736, 1663 cm^{-1}; ν(C=C): 1621, 1618 cm^{-1}.

IV. 1. 3. <u>With trimethyl(2-methylcyclohex-1-enyloxy)silane</u>

<u>Synthesis of trimethyl(2-methylcyclohex-1-enyloxy)silane</u>:

To a solution of 2-methylclohexanone (2.0 mL, 16.5 mmol), NaI (2.93 g, 20.4 mmol) and Et_3N (2.75 mL, 19.8 mmol) in acetonitrile (15 mL), was added dropwise TMSCl (2.50 mL, 19.7 mmol). After stirring 15h at RT, Et_3N (2 mL) and water (15 mL) were added. The aqueous layer was extracted with Et_2O (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with sat. $NaHCO_3$ (1 x 20 mL), with brine (1 x 10 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressuere. The crude material was purified by silica gel chromatography (50g SiO_2, petroleum ether/Et_3N, 99:1) to afford compound **497** (1.21 g, 6.57 mmol) as colorless oil.

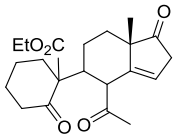
Compound **497**
$C_{10}H_{20}OSi$
M = 184.12 g/mol
R = 40%
Colorless oil

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6): 2.06-1.97 (m, 2H); 1.96-1.88 (m, 2H); 1.69 (3H, t, *J* = 1.9 Hz, CH_3); 1.57-1.41 (m, 4H); 0.17 (s, 9H, 3CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): 143.2 (SiO-**C**=C-); 111.0 (SiO-C=**C**-); 30.5 (CH_2); 30.2 (CH_2); 23.9 (CH_2); 23.2 (CH_2); 16.4 (CH_3); 0.59 (3CH_3).

IV. 2. <u>Michael addition of ethyl 2-oxocyclohexanecarboxylate</u>

A solution of compound **479** (130 mg, 0.68 mmol), ethyl-2cyclohexanonecarboxylate (0.16 mL, 1.00 mol) and DBU (0.10 mL, 0.67 mmol) in acetonitrile (6 mL) was submitted to high pressure (8 kbar) for 15h at RT. AcOEt (10 mL) was added and the organic layer was washed with water (2 x 10 mL). The combined aqueous layers were extracted with AcOET (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (1 x 10 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel chromatography (10g SiO_2, petroleum ether/ethyl acetate, 7:3 to 5:5) to afford compound **500** (30 mg, 0.08 mmol) as a yellow solid.



Compound **500**
$C_{21}H_{28}O_5$
M = 360.19 g/mol
R = 16%
Yellow solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 6.68 (1h, t, *J* = 2.7 Hz, C=C**H**) ; 4.18-4.06 (2H, m) ; 3.12-3.00 (1H, m); 2.84 (1H, d, *J* = 8.1 Hz) ; 2.56-2.42 (2H, m) ; 2.37-2.05 (4H, m) ; 2.28 (3H, s, CH_3, Ac) ; 1.98-1.56 (4H, m); 1.40-1.05 (3H, m); 1.20 (3H, t, *J* = 5.4 Hz, CH_3, CO_2Et); 0.88 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 218.6 (C=O); 206.1 (C=O); 201.1 (C=O); 170.4 (C=O, CO_2Et); 141.1 (-**C**=CH-); 138.1 (-C=**CH**-); 62.1 (C, C-CO_2Et); 61.8 (CH_2, CO_2Et); 48.6 (C, C-CH_3); 42.1 (CH); 41.2 (CH_2); 40.0 (CH); 38.3 (CH_2); 26.1 (CH_3); 24.6 (CH_2); 24.1 (CH_2); 22.6 (CH_2); 22.2 (CH_2); 17.6 (CH_3); 14.0 (CH_3).

iR (ATR): ν(C=O): 1739, 1706, 1665 cm^{-1}; ν(C=C): 1633 cm^{-1}.

Bibliographie

Abdel-Sattar 2009 « Antitrypanosomal activity of some pregnane glycosides isolated from Caralluma species », Abdel-Sattara E.; Shehabb N.G.; Ichino C.; Kiyoharac H.; Ishiyamad A.; Otogurod K.; Omura S.; Yamada H. *Phytomedicine*, **2009**, *16*, 659-664.

Abrahamse 2007 « Appetite suppressant compositions », Abrahamse S.L.; Povey K.F.; Rees D.D. **2007**: patent; WO 2007096239,

Adams 1977 « The Prins reaction », Adams D.T.; Bhatnagar S.P. *Synthesis*, **1977**, 661-672.

Adéoti 1989 « Introduction d'une fonction azotée en 14β du noyau stéroïde. Application à la preparation d'une molecule cardioactive, le 14β-amino-5β-prégnane-3β,20β-diol, à partir de la progestérone et de l'acide désoxycholique », Adéoti S.B.; Charpentier B.; Montagnac A.; Chiaroni A.; Riche C.; Païs M. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 3717-3730.

Afssaps http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiques-Points-presse/Sibutramine-Sibutral-R-Suspension-de-l-autorisation-de-mise-sur-le-marche-Communique

André 2009 « Etude de l'influence de l'environnement lipidique sur la fonctionnalité et l'organisation membranaire des récepteurs μ et δ aux opioïdes », André A. Thèse l'Université de Toulouse III – Paul Sabatier, **2009**.

D'Angelo 1985 « Enantioslective synthesis of quaternary carbon centers through Michael-type alkylation of chiral imines », Pfau M.; Revial G.; Guingant A.; d'Angelo J. *J. Am. Chem. Soc*. **1985**, *107*, 273-274.

D'Angelo 1996 « Stereochemical aspects in the asymmetric Michael addition of chiral imines to substituted electrophilic alkenes », Cave C.; Desmaële D.; d'Angelo J.; Riche C.; Chiaroni A. *J. Org. Chem*. **1996**, *61*, 4361-4365.

Aspinall 2005 « Samarium Diiodide-Catalyzed Diastereoselective Pinacol Couplings », Aspinall H.C.; Greeves N.; Valla C. *Org. Lett*. **2005**, *7*(10), 1919-1922.

Auwerx 2008 (1) « Targeting bile-acid signaling for metabolic diseases », Thomas C.; Pellicciari R.; Pruzanski M.; Auwerx J.; Schoojans K. *Nature*, **2008**, *7*, 678-693.

Auwerx 2008 (2) « Novel potent and selective bile acid derivatives as TGR5 agonists: biological screening, Structure-Activity Relationship, and molecular modeling studies », Sato H.; Macchiarulo A.; Thomas C.; Gioiello A.; Une M.; Hofmann A.F.; Saladin R.; Schoojans K.; Pellicciari R.; Auwerx J. *J. Med. Chem*. **2008**, *51*, 1831-1841.

Avula 2006 « Determination of the Appetite Supressant P57 in *Hoodia gordonii* Plant Extracts and Dietary Supplements by Liquid Chromatography/Electrospray Ionization Mass Spectrometry (LC-MSD-TOF) and LC-UV Methods », Avula B.; Wang Y.H.;Pawar R.S.;Shukla Y.J.;

Schaneberg B.; Khan I.A. *Journal of AOAC International*, **2006**, *89*, 606-611.

Ballet 2009 « Synthèse et réactivité des ω-cétoesters acétyléniques dérivant de 2-méthylcycloalcan-1,3-diones. Vers la synthèse de 14β-hydroxystéroïdes », Ballet M.P. Thèse de l'Université de Strasbourg **2009**.

Bang 2010 « Pulmonary hypertension associated with use of phentermine », Bang W.D.; Kim J.Y.; Yu H.T.; Cho S.S.; Jang J.Y.; Oh C.M.; Joung B.; Chang H.J. *Yonsei Med*. **2010**, *51*, 971-973.

Barlaam 1993 « An improved total synthesis of 19-nor-steroids », Barlaam B.; Boivin J.; Zard S.Z. *Bull. Soc. Chim. Fr*. **1993**, *130*, 481-484.

Bartoli 1998 « Mild efficient and selective method for the desililation of more common trialkylsilyl ethers by Cerium (III) chloride heptahydrate and sodium iodide in acetonitrile », Bartoli; Bosco M.; Marcantoni E.; Sambri L.; Torregiani E. *Synlett*, **1998**, 209-211.

Barton 1987 « A Very Short Degradation of the Bile Acid Chain », Barton D.H.R.; Wozniak J.; Zard S.Z. *J. Chem. Soc. Commun*, **1987**, 1383-1385

Bhandaru 1995 « Synthesis of a $C_{14',15'}$ Dihydro Derivative of the South Hexacyclic Steroid Unit of Cephalostatin 1. Part I: Regiospecific RH[II]-Mediated Intermolecular Oxygen Amkylation of a Primary Alcohol », Bahndaru S.; Fuchs P.L. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8347-8350.

Bladon 1963 « Steroids Derived from Hecogenin. Part III. The Photochemistry of Hecogenine Acetate », Bladon P.; McMeekin W.; Williams I.A. *J. Chem. Soc*. **1963**, 5727.

Bovicelli 1993 « Oxyfunctionalization of Steroids by Dioxiranes: Site and Stereoselective C14 and C17 Hydroxylation of Pregnane and androstane Steroids », Bovicelli P.; Lupattelli P.; Fiorini V. *Tetrahedron Lett*. **1993**, *34*, 6103-6104.

Bowden 1946 « Acetylenic compounds. I. Preparation of acetylenic ketones by oxidation of acetylenic carbinols and glycols », Bowden K.; Heilbron I.M.; Jones E.R.H.; Weedon B.C.L. *J. Chem. Soc*. **1946**, 39-45.

Brooks 1987 « Asymmetric microbial reduction of prochiral 2,2-disubstituted caycloalkanediones », Brooks D.W.; Mazdiyasni H.; Grothaus P.G. *J. Org. Chem*. **1987**, *52*, 3223-3232.

Burgess 1973 « Thermal reactions of alkyl N-carbomethoxysulfamate esters », Burgess E.M.; Penton H.R.; Taylor E.A. *J. Org. Chem*. **1973**, *38*, 26-31.

Chinn 1967 « Oxidation and Solvolysis of Lumi- and Photohecogenin and Their Derivatives », Chinn L.J. *J. Org. Chem*. **1967**, *32*, 687-689.

Chiu 2004 « Stoechiometric and catalytic reductive aldol cyclization of alkynediones induced by Stryker's reagent », Chiu P.; Leung S.K. *Chem. Comm*. **2004**, 2308-2309.

Christensen 2007 « Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials », Christensen R.; Krinstensen P.K.; Bartels E.M.; Bliddal H.; Astrup A. *The Lancet*, **2007**, *370*, 1706-1713.

Clarke 2008 « The carbonyl ene reaction », Clarke M.L.; France M.B. *Tetrahedron*, **2008**, 9003-9031.

Conia 1978 « Wet silica gel; A convenient reagent for deacetalization », Huet F.; Lechevallier A.; Pellet M.; Conia J.M. *Synthesis*, **1978**, 63-65.

Connolly 1997 « Valvular Heart Disease Associated with Fenfluramine–Phentermine », Connolly H.M.; Crary J.L.; McGoon M.D.; Hensrud D.D.; Edwards B.S.; Edwards W.D.; Schaff, H.V. *N. Engl. J. Med*. **1997**, *337*, 581-588.

Corey 2000 « Mechanistic insights into the factors determining exo-endo selectivity in the Lewis acid-catalyzed Diels-Alder reaction of 1,3-dienes with 2-cycloalkenones », Ge M.; Stolz B.M.; Corey E.J. *Org. Lett*. **2000**, *2*(13), 1927-1929.

Cunico 1980 « The triisopropylsilyl group as a hydroxyl-protecting function », Cunico R.F.; Bedell L. *J. Org. Chem*. **1980**, *45*, 4797-4798.

Dall'Acqua 2007 « Steroidal glycosides from *Hoodia gordonii* », Dall'Acqua S.; Innencenti G. *Steroids*, **2007**, *72*, 559-568.

Daniewski 1975 « Total synthesis of steroids. VI. Synthesis of 14β-hydroxy-3-methoxyestra-1,3,5(10)-triene-11,17,-dione and related compounds », Danieswki A.R. *J. Org. Chem*. **1975**, *40*(21), 3124-3127.

Dauben 1954 « Isomerization of Isospirostans to Furostenols with Pyridine Hydrochloride as the Catalyst », Dauben W.G.; Fonken G.J. *J. Org. Chem.* **1954**, *76*, 4618-4619.

Dauben 1983 « Organic reactions at high pressure. Michael addition of activated acyclic donors with β,β-disubstituted enone acceptors », Dauben W.G.; Fonken G.J. *Tetrahedron Lett*. **1983**, *24*, 3841-3844.

Deslongchamps 1988 « One-step construction of 13α-methyl 14α-hydroxy steroid via a new anionic polycyclisation method », Lavallée J.F.; Deslongchamps P. *Tet. Lett*. **1988**, *29*, 6033-6036.

Deslongchamps 1997 « Synthesis of a 14β-hydroxysteroid using a transannular Diels-Alder strategy », Ouellet L.; Langlois P.; Deslongchamps P. *Synlett,* **1997**, 689-690.

Deslongchamps 2002 (a) « A convergent synthesis of the Cardenolide skeleton: intramolecular Aldol condensation via reduction of α-bromoketones », Chapelaine D.; Belzile J.; Deslongchamps P. *J. Org. Chem*. **2002**, *67*, 5669-5672.

Deslongchamp 2002 (b) « Nazarov reafent for convergent and expedient synthesis of new steroids », Lepage O.; Stone C.; Deslongchamps P. *Org. Lett*. **2002**, *4*, 1091-1094.

Deslongchamps 2003 « New strategy for convergent steroid synthesis », Lepage O.; Deslongchamps P. *J. Org. Chem*. **2003**, *68*, 2183-2186.

Dess 1983 « Readily accessible 12-I-5oxidant for the conversion of primary and secondary alcohols to aldehydes and ketones », Dess D.B.; Martin J.C. *J. Org. Chem*. **1983**, *48*, 4155-41556.

Dhandapani 2008 « Mechanistic Study of Samarium Diiodide-HMPA Initiated 5-*exo-trig* Ketyl–Olefin Coupling: The Role of HMPA in Post-Electron Transfer Steps », Dhandapani V.; Sadasivam P. K.; Sudhadevi A.; Edamana P.; Flowers R.A. *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, *130*, 7228-7229.

Djerassi 1948 « The scope and mechanism of the Reaction of Dinitrophenylhydrazine with Steroidal bromo ketones », Djerassi C. *J. Am. Chem. Soc*. **1948**, *71*, 1003-1010.

Dyker 2006 « A gold catalyzed domino process to the steroid framework », Hildebrandt D.; Dyker G. *J. Org. Chem*. **2006**, *71*, 6728-6733.

éco-santé 2010 http://ecoetsante2010.free.fr/article.php3?id_article=392

Eder 1971 « New type of asymmetric cyclization to optically active steroid CD partial structures », Eder U.; Sauer G.; Wiechert R. *Angew. Chem. Int. Ed*. **1971**, *10*, 496.

Ema 2009 « Stereoselective synthesis of bicyclic tertiary alcohols with quaternary stereocenters via intramolecula crossed benzoin recations catalyzed by N-Heterocyclic Carbenes », Ema T.; Oue Y.; Akihara.; Miyazaki Y.; Sakai T. *Org. Let*. **2009**, *11*, 4866-4869.

Enev 1998 « The first Lewis acid mediated asymmetric Torgov cyclisation », Enev V.S.; Mohr J.; Harre M.; Nickisch K. *Tetrahedron Asymmetry*, **1998**, *9*, 2693-2699.

Engel 1962 « Steroids and Related Products, XIX. The synthesis of 3,9,12,20-tetraoxygenated 9,12-*seco* Steroids. Part III. 11-aza Steroids. Part I. » Engel C.R.; Rakhit S. *Can. J. Chem*. **1962**, *40*, 2153-2162

Eppstein 1958 « Microbiological Transformations of Steroids. XV. Tertiary Hydroxylation of Steroids by Fungi of the Order of Mucorales. » Eppstein S.H.; Meister P.D.; Peterson D.H.; Murray H.C.; Leigh Osborn H.M.; Weintraub A.; Reineke L.M.; Meeks R.C. *J. Am. Chem. Soc*, **1958**, *80*, 3382.

Farras 1998 « Cleavage of tert-Butyldimethysilyl ethers by chloride ion », Farras J.; Serra C.; Vilarrasa J. *Tetrahedron Lett*. **1998**, *39*, 327-330.

Fell 2002 « Oxidative fragmentation of Pregna-14,16-dien-20-ones to 14β-Hydroxyandrost-15-en-17-ones », Fell J.D.; Heathcock C.H. *J. Am. Chem. Soc*. **2002**, *67*, 4742-4746.

Forslund 2011 « Usage, Risk, and Benefit of Weight-Loss Drugs in Primary Care », Forslund T.; Raaschou P.; Hjemdahl P.; Krakau I.; Wettermark B. *J. Obes*. **2011**, 2011: 459263.

Fox 1982 « Food from the Veld. Edible plants from South Africa », Fox F.M.; Norwood Young M.E. *Delta Books*, Craighall (South Africa), p.118.

Fuchs 1998 « Interphylal product splicing: the first total synthesis of Cephalostatin 1, the north hemisphere of Ritterazine G, and the highly active hybrid analogue, Ritterostatin G_N1_N », LaCour T.G.; Guo C.; Bhandaru S.; Boyd M.R.; Fuchs P.L. *J. Am. Chem. Soc*. **1998**, *120*, 692-707.

Furukawa 1970 « The endo selectivites of some methyl-substituted dienophiles in Diels-Alder reactions with cyclopentadiene », Kobuke Y.; Fueno T.; Furukawa J. *J. Am. Chem. Soc*. **1970**, 6548-6552.

Gerlach 1972 « Synthese der enatiomeren 1,6-Spiro[4.4]nonadiene », Gerlach H.; Muller W. *Helv. Chim. Acta*, **1972**, *55*, 2277-2286

Glasl 2009 « A Herb Used in South African Traditional Medicine – A Potentiel Cure for Overweight ? Pharmacognostic Review of History, Composition, Health-Related Claims, Scientific Evidence and Intellectual Property Rights », Glasl S. *Schweiz. Zschr. GanzheitsMedizin*, **2009**, *21*, 300-306.

Gould 1951 « Catalytic isomerization of Spirostans to Furostenols », Gould D.H.; Staeudle H.; Hershberg B. *This Journal*, **1951**, *74*, 3685-3688.

Grieco 1978 « 1-Trimethylsilyl-1-cyclopropylethylene: useful reagent for the preparation of β-cyclopropyl-α,β-unsaturated ketones », Grieco P.A.; Ohfune Y. *J. Org. Chem*. **1978**, *43*, 2720-2721.

Guarino 2005 « Treatment of intractable constipation with orlistat: a report of three cases »; Guarino A.H. *Pain Med*. **2005**, *6*(4), 327-328.

Hajos 1974 « Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry », Hajos Z.G.; Parrish D.R. *J. Org. Chem*. **1974**, *39*, 1615-1621.

Harada 1990 « Efficient preparation of optically pure Wieland-miesher ketone and confirmation of its absolute stereochemisry by the CD excition chirality method », Harada N.; Sugioka T.; Uda H.; Kuriki T. *Synthesis*, **1990**, 53

Hu 1995 « Microbial transformation of steroids: Contribution to 14α-hydroxylation ». Hu S.; Genain G.; Azeras R. *Steroids*, **1995**, *60*, 337

Iwasaki 1976 « Photochemistry of Imidazolides II. C2-C3 Cleavage of Carboxylic Acid Chains. A Convenient New Method for the Side-Chain Degradation of Bile Acids and Lanosterol », Iwasaki S. *Helv. Chim. Acta*, **1976**, *8*, 2753-2764

Janssen 2008 « Quantification of appetite suppressing steroid glycosides from *Hoodia gordonii* in dried plant material, purified extracts and food products using HPLC-UV and HPLC-MS methods », Janssen H-G.; Swindells C.; Gunning P.. Wang W.; Grün C.; Mahabir K.; Maharaj V.J.; Apps P.J. *Anal. Chim. Acta*, **2008**, *617*, 200-207.

Jiang 2002 « Total synthesis of ent-cholesterol via a steroid C D-ring side-chain synthon », Jiang X.; Covey D.F. *J. Org. Chem*. **2002**, *67*, 4893-4900.

Johnson 2011 « Could increased time spent in a thermal comfort zone contribute to population increases in obesity? », Johnson F.; Mavrogianni A.; Ucci M.; Vidal-Puig A.; Wardle J. *Obesity Reviews*, **2011**, *12*(7), 543-551.

Jung 2003 « First synthesis of the A/B ring of Ouabain , Jung M.; Piizi G. *Org. Lett*. **2003**, *5*, 137-140.

Jung 2011 « First total synthesis of Rhodexin A », Jung M.; Yoo D. *Org. Lett*. **2011**, *13*, 2698-2701.

Just 1958 « Steroids and related products. IX Introduction of type Δ11-double bond », Just I.G.; Engel C.R.; *J. Org. Chem*. **1958**, *23*, 12-15.

Kende 1995 « Total synthesis of the macrolide antitumor antibiotic Lankacidin C », Kende A.S.; Liu K.; Kaldor I.; Dorey G.; Koch K; *J. Am. Chem. Soc*. **1995**, *117*, 8258-8270.

Khan 2003 « A highly efficient and useful synthetic protocol for the cleavage of tert-butyldimethylsilyl (TBS) ethers using catalytic amount of acetyl chloride in dry ethanol », Khan A.T.; Mondal E. *Synlett*, **2003**, *5*, 694-698.

Kieslich 1980 « New examples of microbial transformations in pharmaceutical chemistry », Kieslich K. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1980**, *II*, 9-17.

Kim 2004 « Enantioselective alkylation of α-Keto esters by Phase-Transfer Catalysis using chiral quaternary ammonium salts », Park E.J.; Kim M.H.; Kim D.Y. *J. Org. Chem*. **2004**, *69*, 6897-6899.

Koteswar Rao 1988 « Synthesis of (±) Silphinene », Koteswar Rao Y.; Nagarajan M. *Tetrahedron Lett*. **1988**, *29*, 107-108.

Krische 2003 « Enolate generation under hydrogenation conditions: catalytic aldol cycloreduction of keto-enones », Huddleston R.R.; Krische M. J. *Org. Lett*. **2003**, *5*, 1143-1146.

Krische 2004 « Desymmetrization of enone-diones via rhodium-catalyzed diastereo- and enantioselective tandem conjugate addition-aldol cyclization », Bocknack B.M.; Wang L-C.; Krische M.J. *PNAS*, **2004**, *101*, 5421-5424.

Kuhlmann 1973 « Cleavage of Glycosidic Bonds of Digoxin and Derivatives as Function ot pH and time », Kuhlmann J.; Anshagen U.; Rietbrock N. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol*. **1973**, *276*, 149-156.

La Recherche 2010 http://www.larecherche.fr/content/actualite-sante/article?id=27359

Le Nevé 2010 « The steroid glycoside H.g.-12 from Hoodia gordonii activates the human bitter receptor TASR14 and induces CCK release from HuTu-80 cells », Le Nevé B.; Foltz M.; Daniel H.; Gouka R. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. **2010**, *299*, G1368-G1375.

Li 2000 (1) « New C=C bond formation via nonstoichiometric Titanium(IV) halide

mediated vicinal difunctionalization of α,β-unsaturated acyclic ketones », Li G.; Gao J.; Wei H.X.; Enright M. *Org. Lett*. **2000**, *2*, 617-620.

Li 2000 (2) « $TiCl_4$-mediated Baylis-Hillman and aldol reaction without the direct use of a Lewis base », Li G.; Wei H.X.; Gao J.; Caputo T.D. *Tetrahedron Lett*. **2000**, *41*, 1-5.

Li 2000 (3) « Highly stereoselective α-hydroxyalkylation/chlorination of α,β-acetylenic ketones. An efficient approach to β-halogeno Baylis-Hillman adducts », Wei H.X.; Kim S.H.; Caputo T.D.; Purkiss D.W.; Li G. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 2397-2401.

List 2008 « Catalytic, asymmetric transannular aldolizations: total synthesis of (+)-Hirsutene », Chandler C.L.; List B. *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, *130*, 6737-6739.

Luche 1978 « Lanthanides in organic chemistry. 1. Selective 1,2 reductions of conjugated ketones », Luche J.L. *J. Am. Chem. Soc*. **1978**, *100*, 2226-2227.

Ma 2010 « First total synthesis of (+)-Carainterol A », Ma K.; Zhang C.; Liu M.;Chu Y.; Zhou L.; Hu C.; Ye D. *Tetrahedron Lett*. **2010**, *54*, 1870-1872.

MacLean 2004 « Increased ATP content/production in the hypothalamus may be a signal for energy-sensing of satiety: studies of the anorectic mechanism of a plant steroidal glycoside », MacLean D.B; Luo L.G. *Brain Research*, **2004**, *1020*, 1-11.

Magdula 2008 « In vitro Metabolic Stability and Intestinal Transport of P57AS3 (P57) from Hoodi gordonii and its Interaction with Drug Metabolizing Enzymes », Magdula V.L.M.; Avula B.; Pawar R.S.; Shukla Y.J.; Khan I.A.; L.A.; Khan S.I. *Plant Med*. **2008**, *74*, 1269-1275.

Magdula 2010 « Characterization of *in Vitro* Pharmacokinetic Properties of Hoodigogenin A from *Hoodia gordonii* », Magdula V.L.M.; Avula B.; Pawar R.S.; Shukla Y.J.; Khan I.A.; Walker L.A.; Khan S.I. *Planta Med*. **2010**, *76*, 62-69.

Marloth 1932 « The Flora of South Africa with a Synopsis of the South African Genera of Phanerogamous Plants », Marloth R. *Wheldon & Wesley, London*, **1932**, vol. 3, 90-94.

Maruyama 2006 « Targeted disruption of G protein-coupled bile acid receptor 1 (Gpbar1/M-Bar) in mice », Maruyama T.; Tanaka K.; Suzuki J.; Miyoshi H.; Harada N.; Nakamura T.; Miyamoto Y.; Kanatani Y. *J. Endocrinol* **2006**, *191*, 197-205.

Mehta 2003 « Novel conformationnaly locked Inositols: from aromatics to annulated cyclitols », Mehta G.; Senaiar R.S.; Bera M.K. *Chem. Eur. J*. **2003**, *9*, 2264-2272.

Miesch 2001 « Unexpected reactivity of acetylenic ω-ketoesters toward TBAF and tBuOK; new cascade reactions affording allene and oxetane derivatives»,

	Wendling F.; Miesch M. *Org. Lett*. **2001**, *3*, 2689-2691.
Miesch 2010	« Domino reactions starting from alkynyl esters tethered to 2-methyl-1,3-cycloalkanedione. Efficient access to polyfunctionalized diquinanes allenoates and oxetane », Geoffroy P.; Ballet M.P.; Finck S.; Marchioni E.; Miesch M. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 7012-7016.
Mitsunobu 1981	« The use of diethylazodicarboxlate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural products », Mitsunobu O. *Synthesis*, **1981**, 1-28.
Moeller 1992	« Intramolecular anodic olefin coupling reactions: the use of bis enol ether substrates »; Moeller K.D.; Tinao L.V. *J. Am. Chem. Soc*. **1992**, *114*, 1033-1041.
Molander 1987	« Lanthanides in organic synthesis. 8. 1.3-Asymmetric induction in intramolecular Reformatskii-type reactions promoted by samarium diiodide », Molander G.A.; Etter J.B. *J. Am. Chem. Soc*. **1978**, *109*, 6556-6558.
Molander 2001	« Sequenced reactions with Samariul (II) iodide. Sequential intramolecuar Barbier cyclization/ Grob fragmentation for the synthesis of medium-sized carbocycles », Molander G.A.; Le Huérou Y.; Brown G.A. *J. Org. Chem*. **2001**, *66*, 4511-4516.
Nakada 2007	« Enantioselective total synthesis of (+)-digitoxigenin », Honma M.; Nakada M. *Tetrahedron Lett*. **2007**, *48*, 1541-1543.
Node 2006 (a)	« An efficient route for the synthesis of methyl (-)-1,4α-dimethyk-5-oxodecahydronaphtalene-1-carboxylate by using baker's yest-catalysed asymmetric reduction », Katoh T.; Mizumoto S.; Fudesaka M.; Takeo M.; Kajimoto T.; Node M. *Tetrahedron Asymmetry*, **2006**, *17*, 1655-1662.
Von Nussbaum 2004	« The high-intrinsic Diels-Alder reactivity of (-)-Galiellactone ; generating four quaternary carbon under mild conditions », Von Nussbaum F.; Hanke R.; Fahrig T.; Benet-Buchholz J. *Eur. J. Org. Chem*. **2004**, 2783-2790.
OCDE 2005	*L'OCDE en chiffres 2005.* Un supplément à L'Observateur de l'OCDE, ISBN: 9789264013070.
OMS	http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/index.html
Oshima 2001	« TiCl4-n-Bu4NX (X = I, Br and Cl) combination-induced coupling of α,β-insaturated ketones with aldehydes », Han Z.; Uehira S.; Shinokubo H.; Oshima K. *J. Org. Chem*. **2001**, *66*, 7854.
Oshima 2002	« Intramolecular tandem Michael-type addition/aldol cyclization induced by $TiCl_4$/NBu_4I », Yagi K.; Turitani T.; Shinokubo H.; Oshima K. *Org. Lett*. **2002**, *4*(18), 3111-3114.

Pawar 2007 (1) « New oxypregnane glycosides from appetite suppressant herbal supplement *Hoodia gordonii* », Pawar R.S.; Shukla Y.J.; Khan S.I.; Avula B.; Khan I.A. *Steroids*, **2007**, *72*, 524-534.

Pawar 2007 (2) « New calogenin glycosides from *Hoodia Gordonii* », Pawar R.S.; Shukla Y.J.; Khan I.A. *Steroids*, **2007**, *72*, 881-891.

PNNS http://www.mangerbouger.fr/

Portella 1985 « Photoreductive cyclization of δ,ε-insaturated ketones », Belotti D.; Cossy J.; Portella C. *Tetrahedron Lett*. **1985**, *26*, 4591-4594.

Qui 1999 « Bisdesmosidic pregnane glycosides from *Caralluma lasiant* », Qiu S-X.; Cordell G.A.; Kumar B.R.; Rao Y.N.; Ramesh M.; Kokate C.; Rao A.V.N.A. *Phytochemistry*, **1999**, *50*, 485-491.

Renaud 2009 « β-alkylcatecholborane-mediated tandem radical conjugated addition-aldol cyclization », Beauseigneur A.; Ericsson C.; Renaud P.; Schenk K. *Org. Lett*. **2009**, *11*, 3778-3781.

Riant 2009 « Efficient onstruction of polycyclic derivatives via a highly selective Cu-catalyzed domino reductive-aldol cyclization », Deschamp J.; Riant O. *Org. Lett*. **2009**, *11*, 1217-1220.

Rumalla 2008 « Chemical fingerprint of Hoodia species, dietary supplements and related genera by using HPTLC », Rumalla C.S.; Avula B.; Shukla Y.J.; Wang Y.H.; Pawar R.S.; Smillie T.J.; Khan I.A. *J. Sep. Sci*. **2008**, *31*, 3959-3964

Scanio 1971 « Remarkably stereoselective Robinson annulations reaction », Scanio C.J.V.; Starett R.M. *J. Am. Chem. Soc*. **1971**, *93*, 1539-1540.

Schinzer 1996 « Asymmetric cyclization of α-silyl ester to give functionalized hydrindanone », Schinzer D.; Blume T.; Jones P.G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1996**, *35*, 2500-2502.

Shi 2000 « Amendment in Titanium(IV) chloride and chalcogenide-promoted Baylis-Hillman reaction of aldehydes with α,β-unsaturated ketones », Shi M.; Jiang J.K. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 4793-4797.

Shi 2001 « Titanium (IV) chloride and quaternary ammonium salts promoted Baylis-Hillman reaction », Shi M.; Feng Y-S. *J. Org. Chem*. **2001**, *66*, 406-411.

Shono 1990 « Electroreductive intramolecular coupling of γ- and δ-cyanoketones », Shono T.; Kise N. *Tetrahedron Lett*. **1990**, *31*, 1303-1306.

Schick 1992 « Conversion of 2-methylcyclopentane-1,3-dione into 5-

methylcyclohepta-1,54-dione via 3-(1-methyl-2,5-dioxocyclopentyl)propanal », Schick H.; Roatsch B.; Schwarz H.; Hauser A.; Schwarz S. *Liebigs Ann. Chem*. **1992**, 419-422.

Shukla 2009 (1) « Pregnane glycosides from Hoodia Gordonii », Shukla Y.J.; Pawar R.S.; Ding Y.; Li X.C.; Ferreira D.; Khan I.A. *Phytochemistry*, **2009**, *70*, 657-683.

Shukla 2009 (2) « Phytochemical studies of botanicals: Hoodia gordonii and Caralluma species », Shukla, Y.J. Doctor of Philosophy Degree at University of Mississipi, **2009**.

Simbi 1997 « Procedure for the preparation of cardioactive steroids precursors: synthesis of 3β-acetxy-21-hydroxy-5α-pregn-14-ene-20-one », Simbi L.; Van Heerden F.R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 269-273.

Spiegel 2004 « Brief Communication: Sleep Curtailment in Healthy Young Men Is Associated with Decreased Leptin Levels, Elevated Ghrelin Levels, and Increased Hunger and Appetite », Spiegel K.; Tasali E.; Penev P.; Van Cauter E. *Ann. Intern. Med*., **2004**, *141*, 846-851.

Strehle 2009 « Characterisation of triterpenoids as TGR5 agonists ant their effects on metabolism », Strehle A. Thèse de l'Université de Strasbourg, **2009**.

Templeton 1992 « Improved preparation of 14β-hydroxyprogesterone », Templeton J.F.; Yan Y. *Organic Preparations and Procedures Int*., **1992**, *24*, 159-163.

Torgov 1962 « Synthese of derivatives of oestrane and 19-norsteroids from 6-methoxy-tetralone and 6-hydroxytetralone », Ananchenko S.N.; Limanov V.Y.; Leonov V.N.; Rzheznikov V.N; Torgov I.V. *Tetrahedron*, **1962**, *18*, 1355-1367.

Torres-Valencia 1998 « Enantioselective preparation of (2R,3R)-(+)- and (2S,3S)-(-)-2,3-epoxy-2-methylbutanoic acids and some derivatives », Torres-Valencia J.M.; Cerda-Garcia-Rojas C.M.; Joseph-Nathan P. *Tetrahedron Asymmetry*, **1998**, *9*, 757-764.

Toy 2006 « Influence of Michael acceptor stereochemistry on intramolecular Morita-Baylis-Hillman reactions », Teng W-D.; Huang R.; Kwong C. K-W.; Toy P.H. *J. Org. Chem*. **2006**, *71*, 368-371.

Tschesche 1970 « Neue Beiträge zur biogenese der Cardenolide in *Digitalis lanata* », *Phytochemistry*, **1970**, *9*, 1505-1515.

Van Heerden 1998 « Steroidal glycosides, methods for their production and preparation, pharmaceutical compositions containing them, their use as appetite suppressants », Van Heerden F.R.; Vleggaar R.; Horak R.M.; Learmonth R.A.; Maharaj V.; Wittal R.D. PCT Int. Appl. (**1998**), WO 9846243 A1

19981022

Van Heerden 2007 « An appetite suppressant from Hoodia species », Van Heerden F.R.; Horak R.M.; Maharaj V.J.; Vlegaar R.; Senabe J.V.; Gunning P.J. *Phytochemistry*, **2007**, *68*, 2545-2553.

Vermaak 2011 « *Hoodia gordonii*: an Up-to-Date review of a Commercially Important Anti-Obesity Plant », Vermaak I.; Hamman J.H.; Viljoen A.M. *Planta Med*., **2011**

Villoti 1959 « Steroids. CXXIII. 19-nor-6-methylandrostane derivatives », *J. Am. Chem. Soc*. **1959**, *81*, 4566-4570.

Wakita 1999 « Synthesis of 5,6,7-trinor-4,8-inter-*m*-phenylene PGI_2 and Beraprost », Wakita H.; Matsumoto K.; Yoshiwara H.; Hosono Y.; Hayashi R.; Nishiyama H.; Nagase H. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 2449-2474.

Wall 1955 « Steroidal Sapogenins. XXVIII. Conversion of Steroidal Sapogenins to Δ16-20-Keto-pregnenes », Wall M.E.; Kenney H.E.; Rothman E.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5665-5668.

Watanabe 2005 « Preparation of new chiral building blocks: highly enantioselective reuction of prochiral 1,3-cycloalkanediones possessing a methyl group and a protected hydroxymethyl group at their C2 position with baker's yeast or CBS catalysts », Watanabe H.; Iwamoto M.; Nakada M. *J. Org. Chem*. **2005**, *70*, 4652-4658.

Welzel 1981 « Zur Prins-Reaktion von Lumihecogeninacetat », Welzel P.; Janssen B. ; Duddeck H. *Liebigs Ann. Chem*. **1981**, 546-564

Welzel 1982 « Synthese von Derivaten der Digipurpurogenine I und II » Welzel P.; Moschner R.; Ponty A.; Pommerenk U.; Sengewein H. *Liebigs Ann. Chem*. **1982**, 564-578

Welzel 1982 (2) « Synthese von Digoxigenine und Digitoxigenin aus Desoxycholsäure », Welzel, P.; Stein H.; Milkova T. *Liebigs Ann. Chem*. **1982**, 2119-2134.

Wendler 1948 « 3β,12α-dioxy-5-cholen säure », Wendler N.L.; Reichstein T. *Helv. Chim. Acta*, **1948**, *31*, 1713-1719.

Wenkert 1986 « Diels-Alder reactions of cycloalkenones. 10. Endo/exo diastereoslectivity of 2-cyclohexenones », Angell E.C.; Fringuelli F.; Minuti L.; Pizzo F.; Porter B.; Taticchi A.; Wenkert E. *J. Org. Chem*. **1986**, *51*, 2649-2652.

Wenkert 1988 « Diels-Alder reactions of cycloalkenones. 14. Endo diastereoselectivity of 2-cyclohexenones in reaction with cyclopentadiene », Angell E.C.; Fringuelli F.; Guo M.; Minuti L.; Porter B.; Taticchi A.; Wenkert E. *J. Org. Chem*. **1988**, *53*, 4325-4328.

Wilson 1997 « Mild base mediated desilylation of various phenolic silyl ethers », Wilson N.S.; Keay B.A.; *Tetrahedron Lett*. **1997**, *38*, 187-190.

Winterfeldt 1996 « Photochemistry of Hecogenine Acetat Revisited », Jautelat R.; Winterfeldt E.; Müller-Fahrnow A. *J. prakt. Chem*. **1996**, *338*, 695-701.

Wolf 1981 « La photolyse des acides et des esters », Wolf G.; Ourisson G. *Tetrahedron Lett*. **1981**, *22*, 1441-1442.

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

EDSC
Ecole Doctorale des Sciences Chimiques

Blandine RESSAULT

Synthèse de Hoodigogénine A, aglycone de glycostéroïdes extraits de *Hoodia gordonii.*

Vers la synthèse des 14β-hydroxy androstanes et/ou 14β-hydroxy prégnanes.

Résumé: Les travaux décrits dans ce mémoire ont pour objet la synthèse d'un glycostéroïde appelé P57 isolé d'une plante succulente du nom de *Hoodia gordonii* présentant des propriétés anti-appétantes. La première partie de ce travail décrit la synthèse de la hoodigogénine A, aglycone du P57. La synthèse mise au point comprend comme étape clef une réaction de Norrish type I couplée à une réaction de Prins conduisant à l'introduction de la fonction hydroxyle en position 14β au départ de 12-oxo stéroïdes. L'étude réalisée a permis de montrer que la formation des diols 12β-14β ne dépendaient pas de la nature de la jonction des cycles A et B, mais de celle du substituant en position 20. Ainsi, il a été possible de réaliser la première synthèse de la hoodigogénine A en 13 étapes avec un rendement global de 3% au départ de la 3α-12α-diacétoxypregnanone mais également de trois analogues de la hoodigogénine A. La deuxième partie de ces travaux a porté sur la synthèse totale de 14β-hydroxy-androstanes. La méthodologie mise en œuvre est basée sur une réaction tandem de Michael-aldol initiée par $TiCl_4$ qui permet d'accéder efficacement à un dérivé bicyclique représentant les cycles C et D présents dans les stéroïdes. En généralisant cette réaction tandem, des dérivés de type diquinanes, hydrindanes et décalines ont pu être obtenus. La transformation d'un dérivé hydrindénone adéquatement fonctionnalisé en diène 1,3 suivie d'une réaction de Diels-Alder a permis la synthèse d'un premier dérivé tétracyclique 14β-hydroxylé. Deux autres dérivés tétracycliques ont également pu être préparés, au départ d'une hydrindiénone en combinant une réaction de Michael avec une annélation de type Robinson.

Abstract: This thesis is dealing with the synthesis of a glycosteroid named P57 extracted from *Hoodia gordonii*, a succulent plant known for its appetite suppressant properties. The first part of this work describes the synthesis of the hoodigogenin A, the aglycon of the P57. The key step of this synthesis was a Norrish type I reaction combined with a Prins reaction leading to the introduction of a 14β-hydroxyl function starting from the corresponding 12-keto steroids. The studies showed that the A/B ring junction has no influence on the Norrish type I-Prins reaction but that the substitution pattern at position 20 is important. Thus, the synthesis of the hoodigogenin A was realized for the first time in 13 steps with 3% global yield starting from the 3α-12α-diacetoxypregnanone and this methodology also allowed us to synthesize three analogs of the hoodigogenin A. The second part deals with the total synthesis of 14β-hydroxy-androstanes. In order to access to a bicyclic derivative representing cycles C and D of steroids, we worked on an intramolecular Michael-aldol reaction promoted by $TiCl_4$. The extension of this Michael-aldol reaction afforded very efficiently a large variety of polyfunctionalized 5-5, 5-6 and 6-6 fused ring systems. Then, a Diels-Alder reaction from a 1,3- diene obtained from a hydrindenon derivative led us to a first tetracyclic compound bearing a 14β-hydroxyl function. Finally, two other tetracyclic derivatives had been obtained by a Michael reaction followed by a Robinson reaction.